

Научная статья

УДК 616.995.132:615.284:632.95.025.8

<https://doi.org/10.31016/1998-8435-2025-19-1-56-66>

## К вопросу о механизме резистентности паразитических нематод к антигельминтным препаратам (краткий обзор)

Малютина Татьяна Анатольевна<sup>1</sup>, Удалова Жанна Викторовна<sup>2</sup>

<sup>1,2</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение Институт проблем экологии и эволюции им. А. Н. Северцова Российской академии наук, Москва, Россия

<sup>2</sup> Всероссийский научно-исследовательский институт фундаментальной и прикладной паразитологии животных и растений – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный научный центр – Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной ветеринарии имени К. И. Скрябина и Я. Р. Коваленко Российской академии наук» (ВНИИП – фил. ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН), Москва, Россия

<sup>1</sup> maliytina@mail.ru

<sup>2</sup> zh.udalova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8254-4495>

### Аннотация

**Цель исследований** – анализ литературы, посвященной изучению одного из факторов развития резистентности паразитических нематод к антигельминтным препаратам, имеющего генетическую основу.

В статье анализируется роль генетических мутаций, выявленных в популяциях паразитических нематод позвоночных животных, не проявляющих чувствительности к бензимидазолам, макроциклическим лактонам и ацетилхолинергическим агонистам и антагонистам. В литературе показано, что резистентность к бензимидазолам у паразитических нематод, на примере нематоды *Haemonchus contortus*, связана с мутациями гена *gru-1* изоформа 1, кодирующего белок  $\beta$ -тубулин, который является мишенью для бензимидазолов в организме нематод. В отношении резистентности нематод к макроциклическим лактонам, которые являются агонистами глутаматных рецепторов, на примере нематоды *Caenorhabditis elegans*, показано, что мутации трех генов *glc-1*, *avr-14*, *avr-15*, кодирующих субъединицы  $\alpha$ -типа глутаматзависимых хлорных каналов рецепторов, приводят к развитию резистентности нематоды к ивермектину из группы макроциклических лактонов. Устойчивость паразитических нематод к холинергическим антигельминтикам (леваamisол, пирантел, оксантел), на примере нематоды *Ascaris suum*, связана с мутациями генов, кодирующих субъединицы Asu-UNC-29 и Asu-UNC-38, которые формируют у нематоды никотиновые ацетилхолиновые рецепторы трех типов – *N*, *L* и *B*. Значимость наличия резистентности, как явления у растительных паразитических нематод к нематодицидам, к настоящему времени окончательно не решена. Экология и биология фитонематод позволяют им переживать неблагоприятные условия существования. Работ, свидетельствующих о вероятности выявления резистентности у фитопаразитических нематод к химическим средствам защиты, немного. Исследования поиска генетических маркеров резистентности к различным нематодицидам активно ведутся на модельной свободноживущей нематоды *C. elegans*, что позволит создавать новые нематодицидные препараты, как для зоо-, так и для фитонематод.

**Ключевые слова:** зоо- и фитонематоды, резистентность, антигельминтики, нематодициды, генетические мутации, рецепторы, ионные каналы

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Малютина Т. А., Удалова Ж. В. К вопросу о механизме резистентности паразитических нематод к антигельминтным препаратам (краткий обзор) // Российский паразитологический журнал. 2025. Т. 19. № 1. С. 56–66.

<https://doi.org/10.31016/1998-8435-2025-19-1-56-66>

© Малютина Т. А., Удалова Ж. В., 2025



Контент доступен под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 License.  
The content is available under Creative Commons Attribution 4.0 License.

Original article

## On the mechanism of resistance of parasitic nematodes to anthelmintic drugs (brief review)

Tatyana A. Malyutina<sup>1</sup>, Zhanna V. Udalova<sup>2</sup>

<sup>1,2</sup>Federal State Budget Scientific Institution, A. N. Severtsov Institute of Ecology and Evolution of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

<sup>2</sup>All-Russian Scientific Research Institute for Fundamental and Applied Parasitology of Animals and Plant – a branch of the Federal State Budget Scientific Institution "Federal Scientific Centre VIEV", Moscow, Russia

<sup>1</sup>malyutina@mail.ru

<sup>2</sup>zh.udalova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8254-4495>

### Abstract

**The purpose of the research** is to analyze the literature devoted to the study of one of the factors in the development of resistance of parasitic nematodes to anthelmintic drugs which has a genetic basis.

The article analyzes the role of genetic mutations identified in populations of parasitic nematodes in vertebrates that do not show sensitivity to benzimidazoles, macrocyclic lactones and acetylcholinergic agonists and antagonists. The literature shows that benzimidazole resistance in parasitic nematodes, by the example of the nematode *Haemonchus contortus*, is associated with mutations in the  $\beta$ -tubulin encoding isotype 1 gene *gru-1*, which is a target for benzimidazoles in the body of nematodes. For the nematode resistance to macrocyclic lactones which are glutamate receptor agonists, it was shown by the example of the nematode *Caenorhabditis elegans* that mutations of three *glc-1*, *avr-14*, and *avr-15* genes that encode the  $\alpha$ -type subunits of glutamate-gated chloride channels of receptors give rise to the development of nematode resistance to macrocyclic lactone ivermectin. Parasitic nematode resistance to cholinergic anthelmintics (levamisole, pyrantel, oxantel), by the example of the nematode *Ascaris suum*, is associated with mutations in the *Asu-UNC-29* and *Asu-UNC-38* subunit-encoding genes which form three types of nicotinic acetylcholine nematode receptors, *N*, *L* and *B*. The significance of nematicide resistance as a phenomenon in plant parasitic nematodes has not yet been fully resolved. The phytonematode ecology and biology allow them to survive unfavorable conditions of existence. There are few studies evidencing the probability of detecting resistance in phytoparasitic nematodes to chemical means of protection. Studies are actively conducted to search genetic markers of resistance to various nematicides on the model free-living nematode *C. elegans*, which will allow us to create new nematicides against both zooparasitic and phytonematodes.

**Keywords:** zooparasitic and phytonematodes, resistance, anthelmintics, nematicides, genetic mutations, receptors, ion channels

**Conflict of interest.** The authors declare that there is no conflict of interest.

**For citation:** Malyutina T. A., Udalova Zh. V. On the mechanism of resistance of parasitic nematodes to anthelmintic drugs (brief review). *Rossiyskiy parazitologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Parasitology*. 2025;19(1):56–66. (In Russ.).

<https://doi.org/10.31016/1998-8435-2025-19-1-56-66>

© Malyutina T. A., Udalova Zh. V., 2025

Паразитические нематоды заражают большое число видов позвоночных и беспозвоночных животных, человека и растений, причиняя значительный экономический вред. На сегодняшний день антигельминтные препараты являются единственным эффективным способом борьбы с паразитическими нематодами животных и человека. Профилактические мероприятия, такие как контроль пастбищ, вакцинация животных занимают незначительную часть в

этой борьбе. Химические нематодициды занимают ведущее место на ряду с устойчивыми сортами и гибридами растений в борьбе с паразитическими видами нематод растений. Однако, интенсивное использование антигельминтных препаратов ведет к возникновению такого явления как резистентность нематод. Под резистентностью нематод к антигельминтным препаратам понимают существенное снижение чувствительности или ее полное отсутствие.

Резистентностью паразитических организмов к терапевтическому средству принято считать снижение эффективности препарата ниже 90% при соблюдении условий введения необходимой дозы препарата [12, 32]. Резистентность представляет существенную проблему в связи с тем, что создание новых препаратов является крайне затратным процессом и по времени, и по материальным вложениям. Установлено, что новые препараты в отношении резистентности являются более уязвимыми. Таким образом, у производителей антигельминтных средств неизбежно возникает необходимость включаться в бесконечную гонку преодоления резистентности, имея небольшой арсенал подходящих соединений.

На сегодняшний день к основным группам лекарственных препаратов для животных и человека относятся бензимидазолы и антигельминтики, воздействующие на нервную систему паразитов, включая рецепторные мишени или рецепторы и имеющиеся у них лиганд-зависимые ионные каналы, расположенные, в большинстве случаев, на мембранах различных видов нейронов и мышечных клеток гельминтов. К числу этих препаратов относятся производные пиримидина, пиперазина, пиримидина, салициламида и макроциклические лактоны [12, 24, 35]. Явление резистентности зооантозоидов к основным группам антигельминтиков зарегистрировано во всем мире [4, 26, 29, 30].

Развитие резистентности паразитических нематод человека и позвоночных животных к антигельминтным препаратам представляет собой сложный и многофакторный процесс, имеющий ряд причин, одна из которых носит генетическую основу, связанную опосредованно с генетическими изменениями мишеней лекарственного препарата.

В литературе приведены и обсуждаются некоторые молекулярно-генетические концепции механизма развития резистентности паразитических нематод к антигельминтикам, в которых высказывается аргументированное предположение, что резистентность уже существует в популяции паразита и считается преадаптивным явлением [2], при котором аллели резистентности присутствуют в популяции до момента обработки каким-либо антигельминтиком [12, 13, 32]. В этом случае, все аллели резистентности имеют общее про-

исхождение. В отсутствие антигельминтиков аллели резистентности сохраняются, но с низкой частотой, поскольку они делают гельминтов менее жизнеспособными по сравнению с восприимчивыми организмами. Однако, введение и постоянное использование антигельминтика дает резистентным гельминтам преимущество в выживании. Это позволяет им размножаться быстрее, чем восприимчивым, и приводит к увеличению численности организмов с фенотипом резистентности в популяции.

Данная статья является кратким анализом зарубежной литературы, посвященной изучению одного из важных факторов развития резистентности паразитических нематод к антигельминтным препаратам, имеющего генетическую основу, и затрагивает вопросы возникновения резистентности не только у нематод животных и человека, но и нематод – паразитов растений. В России подобные исследования не получили широкого распространения [3].

### **Резистентность зооантозоидов**

Впервые резистентность паразитических нематод к антигельминтикам была обнаружена у домашних животных при лечении нематодозов препаратами бензимидазола и его аналогами [11]. В последующие годы появились обзоры о выявлении резистентности у паразитических нематод позвоночных животных, в которых были проанализированы случаи резистентности нематод к противопаразитарному препарату ивермектину и другим препаратам, а также предложены возможные механизмы развития данной резистентности [5, 12, 32].

В последние годы в литературе появилось большое число публикаций, в которых приведены данные о различных способах обнаружения резистентности паразитических нематод позвоночных животных к антигельминтным лекарственным препаратам [18, 21, 25, 31, 35, 36].

Анализ литературы показал, что одной из главных задач в современных паразитологических исследованиях в области поиска эффективных средств защиты человека и животных от нематодных инвазий является выявление и изучение механизмов резистентности паразитических нематод к антигельминтным препаратам. Показано, что генетические мутации в

организме паразитических нематод вызывают стойкие изменения нуклеотидных последовательностей в ДНК паразитов, что опосредованно влияет на функционирование гена и приводит к снижению чувствительности нематод к антигельминтному препарату [5, 12, 16, 28, 31, 32].

В обзорах зарубежных исследователей высказывается предположение, что механизмы развития и особенности резистентности паразитических нематод могут иметь общий характер по отношению к основным классам современных антигельминтных лекарственных препаратов – бензимидазолам, воздействующим на белок  $\beta$ -тубулин, который составляет основу структуры микротрубочек цитоскелета клеток нематод, а также к большой группе ветеринарных препаратов, взаимодействующих с высоким сродством с рецепторами и лиганд-зависимыми ионными каналами нематод, к которым относятся глутаматные рецепторы с хлорзависимыми анионными каналами (GluCl), никотиновые ацетилхолиновые рецепторы (nAChR) с калийзависимыми катионными каналами и другие рецепторы, которые в данном обзоре не рассматриваются. Резистентность нематод к основным классам антигельминтиков зарегистрирована во всем мире [32].

Установлено, что механизм действия бензимидазолов заключается в связывании препаратов этой группы с высоким сродством с белком тубулином, обычно присутствующим в клетке нематод в форме димера:  $\alpha$ - и  $\beta$ -тубулина, и последующим ингибированием образования и стабильности микротрубочек, составляющих основу цитоскелета клетки нематоды, что приводит к гибели клеток паразита [17, 23, 32].

В литературе приведены многочисленные сведения о выявлении резистентности паразитических нематод человека и позвоночных животных к бензимидазолу и его аналогам и на примере нематоды *Haemonchus contortus* описан механизм развития резистентности нематод к этой группе веществ (бензимидазолу и его аналогам) [5, 18, 32]. Молекулярное исследование генов, кодирующих  $\beta$ -тубулин, показало, что в популяциях нематод *H. contortus*, не чувствительных к бензимидазолам, ген *gru-1* изотипа 1, кодирующий этот белок, имеет три мутации, которые опосре-

довано приводят к специфическим заменам аминокислот в молекуле белка  $\beta$ -тубулина (три различных замены одиночных аминокислот, а именно F167Y, E198A и F200Y в последовательностях  $\beta$ -тубулина), что с большой вероятностью может приводить к развитию резистентности нематод к препаратам из класса бензимидазолов.

Наряду с бензимидазолами у паразитических нематод выявлена резистентность к группе лекарственных препаратов, воздействующих на рецепторные мишени нематод и лиганд-зависимые ионные каналы. К таким антигельминтным средствам относятся макроциклические лактоны, взаимодействующие с глутаматными рецепторами и лиганд-зависимыми хлорными каналами (GluCl), а также ветеринарные препараты, которые по механизму действия являются холинергическими агонистами и антагонистами, и взаимодействуют с никотиновыми ацетилхолиновыми рецепторами (nAChR) и их катионными каналами.

Макроциклические лактоны являются агонистами глутаматных рецепторов и глутамат-зависимых хлорных каналов [5, 21, 32, 35, 36]. GluCl играют важную роль в регуляции локомоций нематод, и их активация антигельминтиками из группы макроциклических лактонов вызывает необратимый паралич соматической мускулатуры паразитических нематод.

Структура глутаматных рецепторов и GluCl, а также механизм взаимодействия этих рецепторов со специфическими агонистами подробно изучены у свободноживущей нематоды *Caenorhabditis elegans*, которая многими исследователями рассматривается в качестве модельного организма в биологических исследованиях, а также у паразитических нематод *Brugia malayi*, *Haemonchus contortus* и *Parascaris univalens* [1, 7, 9, 14, 35].

Глутаматные рецепторы нематод представляют собой пентамеры, состоящие из пяти схожих субъединиц  $\alpha$ -типа с различной комбинацией субъединиц, которые формируют GluCl рецепторов. GluCl нематод являются мишенями для антигельминтиков группы авермектина [28]. Субъединицы  $\alpha$ -типа GluCl у *C. elegans* кодируются семейством генов *glc-1*, *avr-14*, *avr-15*. Экспериментально установлено, что у свободноживущей нематоды

*C. elegans*, не имеющей чувствительности к ивермектину, одновременная мутация этих трех генов, кодирующих субъединицы GluCl, формирует резистентность нематоды к ивермектину [10].

При исследовании механизма действия антигельминтных препаратов, относящихся к холинергическим агонистам и антагонистам, установлено, что противогельминтная эффективность этих препаратов связана с активацией или ингибированием nAHR [5, 14, 32, 35]. Показано, что nAHR имеют лиганд-зависимые катионные каналы, которые активируются при взаимодействии рецептора с лигандом, и широко представлены в различных отделах нервной и мышечной систем паразитических и свободноживущих нематод (в синапсах мотонейронов, центральных ганглиях, интернейронах). Взаимодействие nAHR с лигандами вызывает разнообразие быстрых синаптических действий и физиологических эффектов [25, 33, 34]. Предполагается, что такие рецепторы, включающие лиганд-зависимые катионные каналы, имеют очевидные преимущества перед любыми другими биологическими мишенями, поскольку их взаимодействие с лигандами, которыми являются некоторые антигельминтики, развивается очень быстро, вызывая физиологический эффект на мускулатуре гельминта чаще всего в виде повышенного тонуса соматической мускулатуры и мускулатуры внутренних органов и последующего спастического паралича [32, 35].

У паразитических и свободноживущих нематод выявлено несколько типов nAHR, сходных по архитектуре. Так, все nAHR являются гетеропентамерами, состоящими из пяти схожих субъединиц в различных комбинациях, которые способны значительно модулировать фармакологические свойства nAHR [5, 25, 32, 35].

Установлено, что у паразитической нематоды *Ascaris suum* в нервно-мышечных соединениях имеется 3 фармакологических подтипа nAHR, которые могут активироваться разнообразными холинергическими антигельминтиками: *N*-подтип активируется никотином, *L*-подтип – левамизолом и *B*-подтип – бифениумом [25, 33]. Экспериментально подтверждено, что обнаруженная резистентность аскарид к левамизолу связана с потерей чувствительности nAHR *L*-подтипа, хотя чувствительность рецепторов *N*-подтипа к

этому препарату не изменялась. Установлено, что nAHR в нервно-мышечных структурах аскариды, имеющие характеристики, сходные с *N*- и *L*-подтипами, экспрессируются двумя субъединицами – Asu-UNC-29 и Asu-UNC-38, а фармакологические различия между этими двумя подтипами рецепторов заключаются в разном соотношении этих субъединиц в пентамерном nAHR. Мутации генов, кодирующих субъединицы Asu-UNC-29 и Asu-UNC-38, приводят к изменению чувствительности нематод к холинергическим антигельминтикам.

Таким образом, анализ зарубежной литературы, посвященной изучению механизма развития резистентности паразитических нематод к антигельминтным препаратам, вызванной генетическими мутациями, подтверждает, что высказанные в литературе предположения о механизме развития и особенностях резистентности паразитических нематод к антигельминтным препаратам, являются общими для разных классов антигельминтиков. Так, установлено, что резистентность к бензимидазолу вызвана специфическими заменами аминокислот в структуре  $\beta$ -тубулина, что связано с мутациями гена, кодирующего этот белок у нематод, а мутации генов, кодирующих субъединицы ионных каналов, являющихся мишенями для макроциклических лактонов и холинергических антигельминтиков, способствуют снижению чувствительности паразитических нематод к лекарственным препаратам из основных классов антигельминтиков.

### Резистентность фитонематод

Вопрос о наличии резистентности как явления у растительных паразитических нематод к применяемым химическим средствам защиты, включая нематициды, к настоящему времени окончательно не решен.

Фитопаразитические нематоды труднодоступны для химического воздействия, поскольку обитают в почве и в органах растений; имеют хорошо защищенную кутикулу, сложный цикл развития, включающий непитающуюся стадию, что исключает пероральное попадание нематицида в организм паразита [8], что возможно у зоонематод. Наиболее уязвимой стадией фитопаразитов-нематод, на которую воздействуют нематициды, являются личинки J2 или активная стадия развития

паразита в почве и растении [20]. В связи с этим, при выборе нематодов для борьбы с паразитическими нематодами на конкретном растении важно знать о токсикологических свойствах и механизме действия препарата. Однако механизм действия многих нематодов, а также вероятность развития резистентности фитонематод к нематоцидам, имеющей генетическую основу, как это показано для зоонематод, до сих пор остаются мало изученными. Некоторые из нематодов обладают широким спектром действия и могут влиять на разные звенья жизнедеятельности нематод. Для предотвращения преобладания в популяции видов вредителей с мутациями резистентности, пестициды с разным механизмом действия следует использовать последовательно или поочередно, чтобы последующие поколения вредителей не подвергались воздействию химикатов с одним и тем же механизмом действия, что будет снижать давление отбора. Однако, перекрестная устойчивость может также возникнуть, когда устойчивость к одному пестициду дает устойчивость к другому пестициду, даже если вредитель не подвергался воздействию последнего. Следует отметить, что круг нематодов узок и для комбинирования или их чередования при обработке растений имеется не так много вариантов, что также может способствовать развитию резистентности.

В связи с очевидностью нарастающих проблем в сельскохозяйственном производстве из-за возникновения резистентности организмов к химическим препаратам в 1984 году была создана международная организация Insecticide Resistance Action Committee (IRAC) – комитет по борьбе с резистентностью к инсектицидам. По данным этой организации, риск развития резистентности нематод к нематоцидам считается очень низким и теоретически маловероятным в связи с тем, что способ использования нематодов в сочетании с экологией нематод, скорее всего, снижает вероятность устойчивого давления отбора на нематод, паразитирующих на растениях в полевых условиях, что, в свою очередь, связано с небольшой частотой использования нематодов в одном цикле выращивания сельскохозяйственных культур [20]. Как правило, ограничиваются одной обработкой за вегетационный период. Обработку прово-

дят локально, в зоне расположения корневой системы растений; большие объемы почвы обработке не подвергаются, что создает возможность сохранения исходной популяции. К тому же, почва химически, физически и биологически является слишком сложной средой для нематодов. Кислотность, структура почвы, наличие в ней разнообразных микроорганизмов, разлагающих нематоциды, препятствуют их эффективному действию. Биология фитонематод такова, что у них имеются стадии развития, которые позволяют нематодам переживать неблагоприятные условия существования.

Работы, в которых приведены данные о выявлении резистентности нематод, выполнены в лабораторных условиях [22, 37], и имеется лишь одна доступная статья, где представлены многолетние исследования, проводимые в полевых условиях [24]. Тем не менее, необходимо учитывать возможность образования резистентности даже при таких условиях, особенно учитывая факт небольшого выбора нематодных препаратов, которые считаются агрессивными для окружающей среды и постепенно выводятся из употребления, а новых препаратов создано немного.

Слабым звеном в отношении резистентности считают новые нематоциды, поскольку они не прошли отбора временем; особенно это касается малоизученных в этом плане системных препаратов [6]. Молекулярных исследований причин и механизмов возникновения резистентности на фитопаразитических нематодах не проводилось по вышеприведенным причинам, поэтому в качестве аналогии можно рассматривать лишь исследования на модельном объекте свободноживущей нематоде *C. elegans*, как наиболее близком организме.

*C. elegans* давно используют в качестве тест-объекта при изучении нематодов ветеринарного и медицинского назначения. Работы с целью получения резистентных линий, в первую очередь, ведутся для определения механизма действия создаваемых новых антигельминтиков и нематодов [1, 7].

В литературе приведены сведения об исследованиях, в которых проводили скрининг 19 миллионов мутантов *C. elegans* для выявления нематодных соединений, для которых возникновение резистентности вероятно или маловероятно. В числе 70 тыс. соединений

был выявлен целый ряд соединений с нематцидными свойствами [7]. Показано, что наиболее часто встречающийся мутантный ген *C. elegans*, обуславливающий резистентность, в коллекции резистентных штаммов кодирует либо мишень, либо целевой путь/комплекс этих биоактивных молекул [15, 19].

В результате исследования механизма действия известных системных фунгицидных препаратов с нематцидными свойствами – флуопирама и беноданила, проводимого на мутантах *C. elegans*, резистентных к этим соединениям, высказано предположение, что эти молекулы нацелены на митохондриальный комплекс II (Q-сайта комплекса II, сукцинатдегидрогеназы) нематод *in vivo* [7].

На сегодняшний день проблема резистентности фитогельминтов не представляет столь значительной опасности, которая имеется для зоогельминтов, однако небольшой арсенал нематцидных препаратов с однообразным механизмом действия может представлять угрозу сельскохозяйственному производству в будущем. Молекулярно-генетические исследования механизмов резистентности как у паразитических нематод, так и на модельной нематоде *C. elegans* позволяют выявлять мишени и создавать новые нематциды, в том числе благодаря хемогеномному скринингу.

### Заключение

Наличие резистентности паразитических нематод у человека и позвоночных животных к высокоэффективным противогельминтным препаратам является значительным препятствием в борьбе с нематодозами и угрозой потери контроля над популяциями паразитических нематод в мире. В развитии резистентности паразитических нематод к антигельминтным средствам большое значение отводится генетическим факторам, а именно, уже существующим аллелям, новым мутациям, повторяющимся мутациям и миграции мутаций [13]. К факторам негенетической природы исследователи относят механизмы, которые изменяют эффективную концентрацию лекарственного препарата, достигающего эффекторного участка на поверхности рецептора, что может быть связано с повышенным оттоком антигельминтика из клеток, содержащих рецептор; со снижением поглощения лекарственного вещества, усилением метаболизма и инактивации антигельминти-

ков, потерей рецепторов и рядом других факторов [12, 32]. В связи с этим, в современных паразитологических исследованиях, помимо выявления механизмов развития резистентности паразитических нематод, все больший интерес привлекает разработка чувствительных и специфических молекулярных маркеров, в которых могут быть использованы данные о генетических мутациях, выявленных у паразитических нематод и вызывающих резистентность к антигельминтным средствам.

При сравнении проблем возникновения резистентности у зоонематод и фитопаразитических нематод к антигельминтным препаратам и средствам защиты растений, очевидно, что проблема резистентности у зоопаразитов стоит гораздо острее и, что этот процесс изучен лучше у зоонематод, чем у фитогельминтов. Это связано со значительной разницей в экологии и биологии зоо- и фитопаразитов. Однако, предполагать возможность возникновения резистентности у фитонематод необходимо по причине довольно узкого набора используемых нематцидов и необходимости введения новых препаратов с учетом уже имеющихся генетических маркеров резистентности.

### Список источников

1. Калининкова Т. Б. Почвенная нематода *Caenorhabditis elegans* как модель для изучения паразитических нематод // Лабораторные животные для научных исследований. 2024. № 1. С. 1-7. <https://doi.org/10.57034/2618723X-2024-01-07>.
2. Калининкова Т. Б., Гайнутдинов М. Х., Шагидуллин Р. Р. Устойчивость к антигельминтным препаратам: проблема и пути ее решения // Ветеринарный врач. 2018. № 5. С. 36-41.
3. Панова О. А., Архипов И. А., Баранова М. В., Хрусталева А. В. Проблема антигельминтной резистентности в коневодстве // Российский паразитологический журнал. 2022. Т. 16, № 2. С. 230–242. <https://doi.org/10.31016/1998-8435-2022-16-2-230-242>
4. Baiak B. H. B., Lehnen C. R., Rocha R. A. Anthelmintic resistance in cattle: a systematic review and meta-analysis. *Livestock Science*. 2018; 217: 127–135. <https://doi.org/10.1016/j.livsci.2018.09.022>
5. Beech R. N., Skuce P., Bartley D. J. et al. Anthelmintic resistance: markers for resistance, or susceptibility? *Parasitology*. 2011; 138 (2): 160–174. <https://doi.org/10.1017/S0031182010001198>

6. *Berenbaum M.* Committee on the future role of pesticides, National Academy of Sciences. The future role of pesticides in U. S. Agriculture. National Academy Press, Washington, D. C., 2000; 48.
7. *Burns A. R., Luciani G. M., Musso G.* *Caenorhabditis elegans* is a useful model for anthelmintic discovery. *Nature Communications.* 2020; 11 (1): 3779. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17617-3>
8. *Chitwood D. J.* Nematicides. In *Encyclopedia of Agrochemicals*; Plimmer J. R., Ed.; John Wiley & Sons: New York, NY, USA, 2003; 1104–1115. <https://doi.org/10.1002/047126363X>
9. *Cully D. F., Vassilatis D. K., Liu K. K.* et al. Cloning of an avermectin-sensitive glutamate-gated chloride channel from *Caenorhabditis elegans*. *Nature* 1994; 371 (6499): 707–711. <https://doi.org/10.57034/2618723X-2024-01-07>
10. *Dent J. A., McHardy M. Smith, Vassilatis D. K., Avery L.* The genetics of ivermectin resistance in *Caenorhabditis elegans*. *PNAS.* 2000; 97 (6): 2674–2679. <https://doi.org/10.1073/pnas.97.6.2674>
11. *Drudge J. H., Szanto J., Wyant Z. N., Elam G. W.* Field studies on parasite control of sheep: comparison of thiabendazole, ruelene and phenothiazine. *American Journal of Veterinary Research.* 1964; 25: 1512–1518.
12. *Fissilha W., Kinde M. Z.* Anthelmintic resistance and its mechanism: A review *Infection and Drug Resistance.* 2021; 14: 5403–5410. <https://doi.org/10.2147/IDR.S332378>
13. *Gilleard J. S., Beech R. N.* Markers for anthelmintic resistance. *Parasitology.* 2007; (8): 1133–1147. <https://doi.org/10.1017/S0031182007000066>
14. *Holden-Dye L., Walker R. J.* Anthelmintic drugs and nematicides: studies in *Caenorhabditis elegans*. *WormBook.* 2014; 1–29. <https://doi.org/10.1895/wormbook.1.143.2>
15. *Kaminsky R.* et al. A new class of anthelmintics effective against drug-resistant nematodes. *Nature.* 2008; 452 (7184): 176–180. <https://doi.org/10.1038/nature06722>
16. *Kenealy J. S.* Anthelmintic Resistance in Equine Parasites: Mechanisms and Treatment Approaches. University of Kentucky Uknowledge, 2019; 288.
17. *Köhler P.* The biochemical basis of anthelmintic action and resistance. *International Journal for Parasitology.* 2001; 31 (4): 336–345. [https://doi.org/10.1016/s0020-7519\(01\)00131-x](https://doi.org/10.1016/s0020-7519(01)00131-x)
18. *Kwa M. S., Veenstra J. G., Roos M. H.* Molecular characterization of beta-tubulin genes present in benzimidazole-resistant populations of *Haemonchus contortus*. *Molecular and Biochemical Parasitology.* 1993; 60 (1): 133–143. [https://doi.org/10.1016/0166-6851\(93\)90036-w](https://doi.org/10.1016/0166-6851(93)90036-w)
19. *Kwok T. C.* et al. A small-molecule screen in *C. elegans* yields a new calcium channel antagonist. *Nature.* 2006; 441: 91–95.
20. *La Grange R., Mandiriza G., van Zyl C.* Nematodes, nematicides and resistance management. Compiled by IRAC South Africa, March 2021. <https://irac-online.org/documents/nematicides-and-resistance-management/?ext=pdf>.
21. *Lamassiaude N., Courtot E., Corset A.* et al. Pharmacological characterization of novel heteromeric GluCl subtypes from *Caenorhabditis elegans* and parasitic nematodes. *British Journal of Pharmacology.* 2022; 179 (6): 1264–1279. <https://doi.org/10.1111/bph.15703>
22. *Lin Y., Tsay T.* Differences in induced nematicide-resistance between free-living and plant-parasitic nematodes. *Journal of Nematology.* 2007; 39 (1): 85–85.
23. *Lubega G. W., Prichard R. K.* Specific interaction of benzimidazole anthelmintics with tubulin: high-affinity binding and benzimidazole resistance in *Haemonchus contortus*. *Molecular and Biochemical Parasitology.* 1990; 15. 38 (2): 221–232. [https://doi.org/10.1016/0166-6851\(90\)90025-hJan](https://doi.org/10.1016/0166-6851(90)90025-hJan)
24. *Martin R. J.* Modes of action of anthelmintic drugs. *Veterinary Journal.* 1997; 154 (1): 11–34. [https://doi.org/10.1016/s1090-0233\(05\)80005-x](https://doi.org/10.1016/s1090-0233(05)80005-x)
25. *Martin R. J., Verma S., Levandoski M.* et al. Drug resistance and neurotransmitter receptors of nematodes: recent studies on the mode of action of levamisole. *Parasitology.* 2005; S71–S84. <https://doi.org/10.1017/S0031182005008668>
26. *Mickiewicz M., Czopowicz M., Moroz A.* et al. Prevalence of anthelmintic resistance of gastrointestinal nematodes in Polish goat herds assessed by the larval development test. *BMC Veterinary Research.* 2021; 17 (19): 1–12. <https://doi.org/10.1186/s12917-020-02721-9>
27. *Moens M., Hendrickx G.* Effect of long term aldicarb applications on the development of field populations of some endoparasitic nematodes. *Fundamental and Applied Nematology.* 1998; 21: 199–204.
28. *Molento M. B.* Parasite control in the age of drug resistance and changing agricultural practices. *Veterinary Parasitology.* 2009; 163 (3): 229–234.
29. *Peña-Espinoza M.* Drug resistance in parasitic helminths of veterinary importance in Chile: status review and research needs. *Austral Journal of Veterinary Sciences.* 2018; 50: 65–76. <https://doi.org/10.4067/S0719-81322018000200065>

30. Potârniche A. V., Mickiewicz M., Olah D. et al. First report of anthelmintic resistance in gastrointestinal nematodes in goats in Romania. *Animals*. 2021; 11: 2761. <https://doi.org/10.3390/ani1110276>
31. Prichard R. K. Genetic variability following selection of *Haemonchus contortus* with anthelmintics. *Trends in parasitology*. 2001; 17 (9): 445-453.
32. Prichard R. K., Lespine A. Genetics and mechanisms resistance in Nematodes. In M. B. Kennedy, W. Harnett. *Parasitic nematodes: molecular biology, biochemistry and immunology*. 2013; <https://doi.org/10.1079/9781845937591.0156>
33. Qian H., Martin R. J., Robertson A. P. Pharmacology of N-, L-, and B-subtypes of nematode nAChR resolved at the single-channel level in *Ascaris suum*. *FASEB Journal*. 2006; 20 (14): 2606-2608. <https://doi.org/10.1096/fj.06-6264fj>
34. Rozhkova E. K., Malyutina T. A., Shishov B. A. Pharmacological characteristics of cholinergic receptors in somatic muscles of the nematode *Ascaris suum*. *General Pharmacology*. 1980; 11: 141-146.
35. Wolstenholme A. J. Ion channels and receptor as targets for the control of parasitic nematodes. *International Journal for Parasitology – Drugs and Drug Resistance*. 2011; 1 (1): 2–13. <https://doi.org/10.1016/j.ijpddr.2011.09.003>
36. Wolstenholme A. J., Rogers A. T. Glutamate-gated chloride channels and the mode of action of the avermectin/milbemycin anthelmintics. *Parasitology*. 2005; 131: S85–S95. <https://doi.org/10.1017/S0031182005008218>
37. Ymashlta T. T., Viglierchio D. R. *In vitro* testing for nonfumiganr nematocide resistance in *Xiphinema* index. *Revue de Nématologie*. 1987; 10: 75-79.

Статья поступила в редакцию 21.11.24; одобрена после рецензирования 03.12.24; принята к публикации 09.02.25

Об авторах:

**Малютина Татьяна Анатольевна**, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории фауны, экологии и экспериментальной паразитологии.

**Удалова Жанна Викторовна**, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории паразитологии; SPIN-код: 3042-0520, Researcher ID: J-3667-2018, Scopus ID: 6603578215.

Вклад авторов:

Малютина Т. А. – анализ и интерпретация источников литературы, написание текста статьи.

Удалова Ж. В. – анализ и интерпретация источников литературы, написание текста статьи.

Авторы прочитали и одобрили окончательный вариант рукописи.

## References

1. Kalinnikova T. B. Soil nematode *Caenorhabditis elegans* as a model to study parasitic Nematoda. *Laboratornyye zhivotnyye dlya nauchnykh issledovaniy = Laboratory Animals for Science*. 2024; 1: 61–68. (In Russ). <https://doi.org/10.57034/2618723X-2024-01-07>
2. Kalinnikova T. B., Gainutdinov M. Kh., Shagidulin R. R. Anthelmintics resistance: the problem and means to overcome it. *Veterinarnyy vrach = The Veterinarian*. 2018; 5: 36-41. (In Russ)
3. Panova O. A., Arkhipov I. A., Baranova M. V., Khrustalev A. V. The problem of anthelmintic resistance in horse breeding. *Rossiyskiy parazitologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Parasitology*. 2022; 16 (2): 230–242. (In Russ.). <https://doi.org/10.31016/1998-8435-2022-16-2-230-242>
4. Baiak B. H. B., Lehnen C. R., Rocha R. A. Anthelmintic resistance in cattle: a systematic review and meta-analysis. *Livestock Science*. 2018; 217: 127–135. <https://doi.org/10.1016/j.livsci.2018.09.022>
5. Beech R. N., Skuce P., Bartley D. J. et al. Anthelmintic resistance: markers for resistance, or susceptibility? *Parasitology*. 2011; 138 (2): 160–174. <https://doi.org/10.1017/S0031182010001198>
6. Berenbaum M. Committee on the future role of pesticides, National Academy of Sciences. The future role of pesticides in U. S. Agriculture. National Academy Press, Washington, D. C., 2000; 48.
7. Burns A. R., Luciani G. M., Musso G. *Caenorhabditis elegans* is a useful model for anthelmintic discovery. *Nature Communications*. 2020; 11 (1): 3779. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17617-3>
8. Chitwood D. J. Nematicides. In *Encyclopedia of Agrochemicals*; Plimmer J. R., Ed.; John Wiley & Sons: New York, NY, USA, 2003; 1104–1115. <https://doi.org/10.1002/047126363X>

9. Cully D. F., Vassilatis D. K., Liu K. K. et al. Cloning of an avermectin-sensitive glutamate-gated chloride channel from *Caenorhabditis elegans*. *Nature*. 1994; 371 (6499): 707-711. <https://doi.org/10.57034/2618723X-2024-01-07>
10. Dent J. A., McHardy M. Smith, Vassilatis D. K., Avery L. The genetics of ivermectin resistance in *Caenorhabditis elegans*. *PNAS*. 2000; 97 (6): 2674-2679. <https://doi.org/10.1073/pnas.97.6.2674>
11. Drudge J. H., Szanto J., Wyant Z. N., Elam G. W. Field studies on parasite control of sheep: comparison of thiabendazole, ruelene and phenothiazine. *American Journal of Veterinary Research*. 1964; 25: 1512-1518.
12. Fissiha W., Kinde M. Z. Anthelmintic resistance and its mechanism: A review. *Infection and Drug Resistance*. 2021; 14: 5403-5410. <https://doi.org/10.2147/IDR.S332378>
13. Gilleard J. S., Beech R. N. Markers for anthelmintic resistance. *Parasitology*. 2007; (8): 1133-1147. <https://doi.org/10.1017/S0031182007000066>
14. Holden-Dye L. , Walker R. J. Anthelmintic drugs and nematicides: studies in *Caenorhabditis elegans*. *WormBook*. 2014; 1-29. <https://doi.org/10.1895/wormbook.1.143.2>
15. Kaminsky R. et al. A new class of anthelmintics effective against drug-resistant nematodes. *Nature*. 2008; 452 (7184): 176-180. <https://doi.org/10.1038/nature06722>
16. Kenealy J. S. Anthelmintic Resistance in Equine Parasites: Mechanisms and Treatment Approaches. University of Kentucky Uknowledge, 2019; 288.
17. Köhler P. The biochemical basis of anthelmintic action and resistance. *International Journal for Parasitology*. 2001; 31 (4): 336-345. [https://doi.org/10.1016/s0020-7519\(01\)00131-x](https://doi.org/10.1016/s0020-7519(01)00131-x)
18. Kwa M. S., Veenstra J. G., Roos M. H. Molecular characterization of beta-tubulin genes present in benzimidazole-resistant populations of *Haemonchus contortus*. *Molecular and Biochemical Parasitology*. 1993; 60 (1): 133-143. [https://doi.org/10.1016/0166-6851\(93\)90036-w](https://doi.org/10.1016/0166-6851(93)90036-w)
19. Kwok T. C. et al. A small-molecule screen in *C. elegans* yields a new calcium channel antagonist. *Nature*. 2006; 441: 91-95.
20. La Grange R., Mandiriza G., van Zyl C. Nematodes, nematicides and resistance management. Compiled by IRAC South Africa, March 2021. <https://irac-online.org/documents/nematicides-and-resistance-management/?ext=pdf>.
21. Lamassiaude N., Courtot E., Corset A. et al. Pharmacological characterization of novel heteromeric GluCl subtypes from *Caenorhabditis elegans* and parasitic nematodes. *British Journal of Pharmacology*. 2022; 179 (6): 1264-1279. <https://doi.org/10.1111/bph.15703>
22. Lin Y., Tsay T. Differences in induced nematicide-resistance between free-living and plant-parasitic nematodes. *Journal of Nematology*. 2007; 39 (1): 85-85.
23. Lubega G. W., Prichard R. K. Specific interaction of benzimidazole anthelmintics with tubulin: high-affinity binding and benzimidazole resistance in *Haemonchus contortus*. *Molecular and Biochemical Parasitology*. 1990; 15. 38 (2): 221-232. [https://doi.org/10.1016/0166-6851\(90\)90025-hJan](https://doi.org/10.1016/0166-6851(90)90025-hJan)
24. Martin R. J. Modes of action of anthelmintic drugs. *Veterinary Journal*. 1997; 154 (1): 11-34. [https://doi.org/10.1016/s1090-0233\(05\)80005-x](https://doi.org/10.1016/s1090-0233(05)80005-x)
25. Martin R. J., Verma S., Levandoski M. et al. Drug resistance and neurotransmitter receptors of nematodes: recent studies on the mode of action of levamisole. *Parasitology*. 2005; S71-S84. <https://doi.org/10.1017/S0031182005008668>
26. Mickiewicz M., Czopowicz M., Moroz A. et al. Prevalence of anthelmintic resistance of gastrointestinal nematodes in Polish goat herds assessed by the larval development test. *BMC Veterinary Research*. 2021; 17 (19): 1-12. <https://doi.org/10.1186/s12917-020-02721-9>
27. Moens M., Hendrickx G. Effect of long term ivermectin applications on the development of field populations of some endoparasitic nematodes. *Fundamental and Applied Nematology*. 1998; 21: 199-204.
28. Molento M. B. Parasite control in the age of drug resistance and changing agricultural practices. *Veterinary Parasitology*. 2009; 163 (3): 229-234.
29. Peña-Espinoza M. Drug resistance in parasitic helminths of veterinary importance in Chile: status review and research needs. *Austral Journal of Veterinary Sciences*. 2018; 50: 65-76. <https://doi.org/10.4067/S0719-81322018000200065>
30. Potârniche A. V., Mickiewicz M., Olah D. et al. First report of anthelmintic resistance in gastrointestinal nematodes in goats in Romania. *Animals*. 2021; 11: 2761. <https://doi.org/10.3390/ani1110276>
31. Prichard R. K. Genetic variability following selection of *Haemonchus contortus* with anthelmintics. *Trends in parasitology*. 2001; 17 (9): 445-453.

32. Prichard R. K., Lespine A. Genetics and mechanisms resistance in Nematodes. In M. B. Kennedy, W. Harnett. Parasitic nematodes: molecular biology, biochemistry and immunology. 2013; <https://doi.org/10.1079/9781845937591.0156>
33. Qian H., Martin R. J., Robertson A. P. Pharmacology of N-, L-, and B-subtypes of nematode nAChR resolved at the single-channel level in *Ascaris suum*. *FASEB Journal*. 2006; 20 (14): 2606-2608. <https://doi.org/10.1096/fj.06-6264fj>
34. Rozhkova E. K., Malyutina T. A., Shishov B. A. Pharmacological characteristics of cholinergic receptors in somatic muscles of the nematode *Ascaris suum*. *General Pharmacology*. 1980; 11: 141-146.
35. Wolstenholme A. J. Ion channels and receptor as targets for the control of parasitic nematodes. *International Journal for Parasitology – Drugs and Drug Resistance*. 2011; 1 (1): 2–13. <https://doi.org/10.1016/j.ijpddr.2011.09.003>
36. Wolstenholme A. J., Rogers A. T. Glutamate-gated chloride channels and the mode of action of the avermectin/milbemycin anthelmintics. *Parasitology*. 2005; 131: S85–S95. <https://doi.org/10.1017/S0031182005008218>
37. Ymashlta T. T., Viglierchio D. R. In vitro testing for nonfumigant nematocidal resistance in *Xiphinema index*. *Revue de Nématologie*. 1987; 10: 75-79.

The article was submitted 21.11.2024; approved after reviewing 03.12.2024; accepted for publication 09.02.2025

*About the authors:*

**Malyutina Tatiana A.**, PhD in biol. sc., Senior Researcher, Laboratory of Fauna, Ecology and Experimental Parasitology

**Udalova Zhanna V.**, PhD in biol. sc., Senior Researcher at the Laboratory of Parasitology; SPIN: 3042-0520, Researcher ID: J-3667-2018, Scopus ID: 6603578215.

*Contribution of the authors:*

Malyutina T. A. – analysis and interpretation of literary sources, writing the text of the article.

Udalova Zh. V. – analysis and interpretation of literary sources, writing the text of the article.

*All authors have read and approved the final manuscript.*