

ФЕДЕРАЛЬНОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
«ФЕДЕРАЛЬНЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ГИГИЕНЫ
им. Ф.Ф. ЭРИСМАНА» ФЕДЕРАЛЬНОЙ СЛУЖБЫ ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ
ЗАЩИТЫ ПРАВ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ И БЛАГОПОЛУЧИЯ ЧЕЛОВЕКА

На правах рукописи

Давлианидзе Татьяна Алексеевна

**ИССЛЕДОВАНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ПРИРОДНЫХ
ПОПУЛЯЦИЙ КОМНАТНОЙ МУХИ *MUSCA DOMESTICA* К
ПРОИНСЕКТИЦИДАМ**

1.5.17. Паразитология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

Научный руководитель:
доктор биологических наук,
Еремина Ольга Юрьевна

Москва - 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1 Медицинское и ветеринарное значение комнатной мухи	13
1.2. Резистентность комнатной мухи к инсектицидам	17
1.2.1. Резистентность комнатной мухи в мире	18
1.2.2. Резистентность к инсектицидам популяций комнатной мухи в России	26
1.3. Проинсектициды	28
1.4. Механизмы резистентности	33
1.4.1. Места действия инсектицидов и механизмы детоксикации	33
1.4.2. Синергисты как инструмент исследования механизмов резистентности насекомых	40
1.5. Биологические параметры комнатной мухи как показатель адаптации к окружающей среде	43
1.6. Реверсия чувствительности к инсектицидам	46
1.7. Подавление резистентности	48
2. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	52
2.1. Материалы и методы.....	52
2.2. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ	68
2.2.1 Сравнительный анализ применяемых инсектицидов в сельском хозяйстве, ветеринарии и медицинской дезинсекции.....	68
2.2.2. Характеристика уровней резистентности культур комнатной мухи при контактном нанесении инсектицидов	72
2.2.2.1. Относительное изменение инсектицидности при топикальном нанесении проинсектицидов	73
2.2.2.2. Чувствительность комнатной мухи к инсектицидам при топикальном нанесении	76
2.2.3. Контактнo-фумигационное действие средств в аэрозольной упаковке и обратимость нокдауна у мультирезистентных культур комнатной мухи.....	80
2.2.4. Характеристика уровней резистентности культур комнатной мухи при кишечном действии проинсектицидов	85
2.2.4.1. Токсичность индоксикарба и хлорфенапира для чувствительной культуры S-НИИД.....	85

2.2.4.2. Резистентность <i>M. domestica</i> при кишечном пути поступления в организм комнатной мухи	87
2.2.5. Расчет диагностических концентраций инсектицидов	90
2.2.6. Изучение механизмов резистентности к инсектицидам культур комнатной мухи	90
2.2.7. Относительное изменение инсектицидности при контактном и кишечном действии на организм комнатной мухи	95
2.2.8. Выявление аверсии у мультирезистентных культур комнатной мухи.....	99
2.2.9. Реверсия чувствительности к проинсектицидам резистентных культур комнатной мухи при длительном разведении в лаборатории	102
2.2.10. Жизнеспособность резистентных культур комнатной мухи в сравнении с чувствительной культурой и их биологические параметры	104
2.2.11. Изучение эффективности промышленных средств для обработки мест посадки и мест вышлода мух	109
3. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	119
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	131
ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ.....	133
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	138
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	139
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	140
ПРИЛОЖЕНИЯ	171

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Комнатная муха, *Musca domestica* L. (Diptera: Muscidae) — является самым распространенным видом мух в мире. *M. domestica* является синантропным и эндофильным видом, т.е. живет в тесном контакте с человеком и способен завершить весь свой жизненный цикл в местах обитания человека и домашних животных [126]. Комнатная муха повсеместно встречается в антропогенных биотопах: на фермах, бойнях, рынках, в больницах и на других объектах, связанных с деятельностью человека [59]. Высокая численность популяций *M. domestica* создает не только бытовые неудобства для людей и дискомфорт для животных, но и представляет серьезную эпидемиологическую угрозу. Мухи выступают в роли переносчиков широкого круга патогенов – от бактерий и вирусов до грибков и паразитов, включая опасные для жизни инфекции. Как отмечает Geden et al. мухи не могут жить без микробной среды, развитие личинок невозможно без бактериального сообщества [99].

Механическая передача мухами различных патогенов через продукты питания человека вызывает озабоченность во всем мире. Многие исследования подтверждают жизнеспособность отдельных опасных бактерий через 8 дней после контакта с зараженной комнатной мухой [96, 171].

Популяции мух многочисленны на животноводческих объектах, а угроза здоровью людей и домашнего скота усиливается, когда плохие санитарные условия и отсутствие инсектицидных обработок навоза позволяют мухам иметь неограниченный доступ к источникам патогенов, таким как отходы и экскременты. Распространение между объектами и близлежащими жилыми и городскими помещениями способствует передаче бактерий людям и, следовательно, представляет риск для здоровья населения [170]. Следует отметить, что развитие резистентности бактерий к большому числу антибиотиков, повышает значимость комнатной мухи как переносчика и делает ее важным звеном в переносе резистентных микроорганизмов, так как устойчивость к противомикробным препаратам признана одной из самых серьезных глобальных угроз для человечества [173].

Устойчивость популяций комнатной мухи к инсектицидам представляет собой ключевую проблему для специалистов многих медицинских учреждений, а также различных животноводческих и птицеводческих хозяйств по всему миру. На сегодняшний день в мире зарегистрировано более 463 случаев резистентности комнатных мух к 66 инсектицидам, относящимся ко всем используемым группам химических соединений [57]. Для того чтобы успешно бороться с комнатной мухой необходимо проводить мониторинг резистентности к инсектицидам и подбирать эффективные средства для уменьшения количества насекомых. Таким образом, борьба с комнатной мухой является актуальной проблемой для России.

Степень разработанности темы исследования. Данные о высокой численности и развитии устойчивых к инсектицидам популяций комнатной мухи *Musca domestica* в СССР, а затем и в России представлены в работах отечественных исследователей (С.А. Рославцева, 1976 [29]; Ю.Б. Полякова, 1995 [25]; В.В. Вавилова, 1999 [1]; С.А. Рославцева с соавт., 1998 [31]; С.А. Рославцева, 2006 [30]; М.А. Левченко с соавт., 2019 [20]; М.А. Левченко, 2020 [19] и другие). Проблема резистентности комнатной мухи к инсектицидам является глобальной и изучается в других странах, о чем свидетельствуют работы зарубежных исследователей. Анализ работ зарубежных исследователей показывает, что *M. domestica* играет ключевую роль в эпидемиологии, выступая в качестве механического переносчика ряда вирусов, бактерий и прочих микроорганизмов, потенциально опасных для человека и животных (Bell et al., 2010 [64]; Khan et al., 2014 [38]; Gill et al., 2017 [103]; Park et al., 2019 [176]; Zhang et al., 2019 [245]; Gerry, 2020 [101] и многие другие).

Цель исследования. Изучить чувствительность природных популяций комнатной мухи *Musca domestica* к проинсектицидам.

Задачи исследования:

1. Провести сравнительный анализ, применяемых инсектицидов в медицинской дезинсекции, сельском хозяйстве и ветеринарии для оценки современного состояния рынка инсектицидных средств.

2. Изучить особенности действия проинсектицидов при контактном, контактно-фумигационном, кишечном путях поступления в организм мух 4 природных популяций в сравнении с чувствительной культурой S-НИИД, исследовать реверсию чувствительности к инсектицидам у мух резистентных культур при длительном разведении в лаборатории без селекции инсектицидами.

3. Выявить механизмы детоксикации проинсектицидов из трех химических групп (оксадиазины, пирролы, неоникотиноиды) у комнатных мух 2 природных популяций в сравнении с чувствительной культурой S-НИИД, показать роль кутикулы в формировании резистентности к инсектицидам и поведенческую устойчивость к инсектицидным приманкам. Изучить влияние высокого уровня резистентности мух на их биологические параметры.

4. Провести сравнительное исследование имеющихся на рынке инсектицидных средств (приманки, концентраты), содержащих индоксакарб, и предложить схемы ротации с их использованием.

Научная новизна. Установлена чувствительность у комнатных мух из 4-х природных популяций к современным для России проинсектицидам хлорфенапиру и индоксакарбу и рассчитаны их диагностические концентрации для имаго *M. domestica*. Средства на их основе введены в предлагаемые нами схемы ротации.

Впервые за последние 20 лет в Калужской и Московской областях России с помощью энтомо-токсикологического метода проведен мониторинг резистентности в выборках из популяций комнатных мух *M. domestica* к различным классам химических веществ.

Подтверждено частичное восстановление исходной чувствительности у резистентных культур (на примере 52 поколений, выращенных в лаборатории без контакта с инсектицидами).

Показано, что введение хлорфенапира в рецептуру средств в аэрозольной упаковке, повышает эффективность в отношении резистентных к пиретроидам комнатных мух.

Определен и описан на данных популяциях комнатных мух вклад ферментных систем в процессы активации и детоксикации проинсектицидов и вклад ABC-транспортёров для их выведения из организма.

На основе доступных источников проведен анализ и сравнение нескольких реестров инсектицидных средств, зарегистрированных в Российской Федерации, для прогнозирования дальнейшей ситуации на рынке инсектицидов и для выявления наиболее часто применяемых средств в сферах медицинской дезинсекции, ветеринарии и сельского хозяйства.

Дана оценка биологического потенциала при развитии высокорезистентных к инсектицидам природных популяций комнатных мух при помощи расчета биологических параметров как фундаментального исследования для изучения механизма развития устойчивости и ее влияния на насекомых.

Теоретическая и практическая значимость работы. Полученные данные подтверждают, что наличие резистентных популяций комнатной мухи представляет собой серьезную проблему для медицинской дезинсекции и ветеринарии в России. Показано, что включение в схемы ротации инсектицидных препаратов на основе пирролов и оксадиазиннов способствуют повышению эффективности дезинсекционных мероприятий.

Разработанные диагностические концентрации для ряда действующих веществ из различных химических групп могут быть применены для оценки доли резистентных особей в популяциях комнатной мухи к инсектицидам, наиболее часто используемым на объектах дезинсекции.

С целью повышения результативности борьбы с комнатными мухами обоснована необходимость разработки индивидуальных (объект-ориентированных) схем ротации инсектицидов.

Установлено, что инсектицидное средство в аэрозольной упаковке «Мультирезист Аэро» (Россия) на основе смеси пиретроида (бифентрин),

неоникотиноида (ацетамиприд) и пиррола (хлорфенапир), инсектицидные приманки на основе индоксакарба и хлорфенапира, а также концентраты, содержащие индоксакарб, применяемые для обработки мест посадки имаго и мест выплода личинок, показали высокую результативность против чувствительной и устойчивых культур. Эти средства включены в предложенные нами ротационные схемы инсектицидов.

Дезинсекционные мероприятия в отношении комнатных мух проводятся по СанПиН 3.3686-21 [32]. Мы считаем, что надо добавить обязательный лабораторный этап оценки резистентности насекомых. В случае выявления низкой эффективности применяемых инсектицидов необходимо переходить к альтернативным тактикам борьбы.

На основании результатов исследований зарегистрированы и разрешены к применению на территории Таможенного союза инсектицидные средства (Приложение 2): «Мультирезист Аэро» (СГР RU.77.99.88.002.E.000781.03.22 от 10.03.2022); «Гель-приманка с защитой от тараканов - АдвионTM гель от тараканов (ADVION[®] COCKROACH GEL)» (СГР RU.77.99.88.002.E.001599.05.21 от 14.05.2021); «ДУЭТ-БИ, к.э.» (СГР RU.77.99.88.002.E.000582.03.24 от 14.03.2024); «СОЛО, к.э.» (СГР RU.77.99.88.002.E.000581.03.24 от 14.03.2024); «Полиокарб SC 10» (RU.77.99.32.002.E.003661.12.23 от 14.12.2023).

На основании результатов собственных исследований и анализа литературных данных разработаны Методические указания МУ 3.5.2.4105-24 «Определение уровня чувствительности к инсектоакарицидам членистоногих, имеющих медицинское значение» (утверждены 25.12.2024, введены в действие с 25.04.2025) (Приложение 3).

Результаты научных исследований по диссертационной работе используются в образовательной программе для курса повышения квалификации «Дезинфектология», и подготовлена лекция «Синантропные мухи. Основные сведения о систематике, морфологии и биологии. Меры профилактики и борьбы. Резистентность к инсектицидам» в ФБУН ФНЦГ имени Ф.Ф. Эрисмана. Также

материалы исследований используются в курсе лекций «Дезинфектология» по повышению квалификации в ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Теоретическая значимость состоит в том, что изучена жизнеспособность комнатных мух, а именно подсчитаны все репродуктивные параметры природных популяций в сравнении с чувствительной. Описаны изменения и различия в биологических характеристиках насекомых различных популяций, что дает полную картину влияния высокой устойчивости инсектицидов на физиологическое развитие комнатных мух. Низкая продуктивность резистентных особей показывает негативное влияние различных химических веществ на все стадии онтогенеза. Показана мозаичность резистентности, а именно влияние не только генетических и биохимических процессов, но и поведенческих на становление устойчивости к инсектицидам. Показано, что каждая популяция индивидуальна и любой процесс протекает в каждой популяции независимо и обособленно, что подтверждено путем изучения реверсии чувствительности при разведении в лабораторных условиях без пресса инсектицидов.

Методология и методы исследования. Методологической основой данного исследования служили научные положения отечественных и зарубежных авторов, которые оказали большое влияние на изучение проблемы резистентности комнатной мухи к инсектицидам из различных химических групп.

В ходе выполнения диссертационной работы были применены как общенаучные методы (научный поиск, анализ, сравнение, обобщение, системный подход), так и специальные методики, соответствующие профилю специальности. Экспериментальная часть включала: метод отлова и сбора комнатных мух в природных станциях, метод разведения в инсектарии и введение в культуру, метод топикального нанесения действующих веществ, метод группового скармливания инсектицидных приманок, метод оценки эффективности средств в аэрозольной упаковке с пропеллентом против летающих насекомых. Для изучения механизмов действия применялся энтомо-токсикологический метод использованием синергистов. Резистентность оценивалась путем определения диагностических концентрация инсектицидов. Эффективность средств определяли при посадке

насекомых на обработанные поверхности, а также в опытах с концентрированными препаратами против личинок мух. Дополнительно проводился расчет биологических показателей мультирезистентных культур. Полученные данные обрабатывались статистическими методами.

Основные положения, выносимые на защиту.

1) Появление на территории России мультирезистентных популяций комнатной мухи связано с преобладанием на рынке действующих веществ из групп неоникотиноидов, фенилпиразолов, пиретроидов.

2) Выявлена резистентность к циперметрину, фипронилу, тиаметоксаму и клотианидину у российских популяций комнатной мухи *Musca domestica* L. Выявлена чувствительность к новым для России действующим веществам хлорфенапиру и индоксакарбу у популяций из Московской и Калужской областей, а также к хлорпирифосу.

3) Инсектицидные средства на основе хлорфенапира и индоксакарба эффективны против природных популяций комнатной мухи и рекомендованы к применению для борьбы с имаго и личинками.

4) Развитие высокой резистентности к инсектицидам влияет на биологические параметры комнатной мухи, что приводит к низкой жизнеспособности резистентных насекомых.

Степень достоверности и апробация результатов. Материалы диссертации доложены на V Международной конференции «Концептуальные и прикладные аспекты научных исследований и образования в области зоологии беспозвоночных» (26–28 октября 2020 г., г. Томск, Россия), на I Национальном конгрессе с международным участием по экологии человека, гигиене и медицине окружающей среды «Сысинские чтения – 2020» (Москва, 19–20 ноября 2020 г.), на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвящённой 100-летию академика И.Н. Блохиной (26–27 апреля 2021 г., г. Нижний Новгород), на XV национальной научно-практической конференции памяти профессора В.А. Ромашова «Современные проблемы общей и прикладной паразитологии» (Воронеж, 25 ноября 2021 г.), на XII съезде Всероссийского

научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов (Москва 26–28 октября 2022 г.), на IV Международном паразитологическом симпозиуме (Санкт-Петербург, 7–9 декабря 2022 г.), на юбилейной конференции, посвящённой 90-летию Научно-исследовательского института дезинфектологии (Москва, 21–22 сентября 2023 г.).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 3 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК, а также 28 статей в других научных изданиях.

Личный вклад соискателя заключается в непосредственном выполнении всех этапов работы, участии планирования исследования. Автором лично проведен систематический анализ литературных и электронных источников по проблеме резистентности комнатной мухи в мире и России. Диссертант осуществил сбор популяций насекомых в нескольких географических точках, ввел их в культуру и обеспечил поддержание лабораторных культур в инсектарии. Соискателем самостоятельно проведены эксперименты по изучению резистентности к инсектицидам различных химических групп, реверсии, механизмов резистентности и обработке экспериментальных данных. Личный вклад автора составляет 80 %. Подготовка публикаций по теме исследования осуществлена непосредственно соискателем.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 180 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, собственных исследований, включающих материалы и методы и результаты исследований, обсуждения результатов, заключения, практических предложений, перспективы дальнейшей разработки темы, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и приложений. Работа проиллюстрирована 28 таблицами, 18 рисунками. Список литературы включает 246 источников (34 отечественных и 212 иностранных авторов). Приложения включают таблицу с характеристиками исследованных действующих веществ из разных химических классов, а также инструкции средств, в регистрации которых принималось участие.

Благодарности. Выражаю искреннюю благодарность и признательность за терпение, постоянную поддержку и помощь на всех этапах исследования своему научному руководителю д.б.н. О.Ю. Ереминой, а также профессору д.б.н. С.А. Рославцевой, к.б.н. В.В. Олифер, к.б.н. М.А. Алексееву за неоценимую помощь в работе, ценные советы и замечания.

1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Медицинское и ветеринарное значение комнатной мухи

Комнатная муха (*Musca domestica* L.) (Diptera: Muscidae) – насекомое, имеющее большое значение в медицине, ветеринарии и санитарно-эпидемиологическом надзоре. Это осмополитный вид, который обитает повсеместно и приспосабливается к практически любым климатическим условиям. По разным оценкам мухи являются переносчиками от 100 до 200 возбудителей заболеваний человека и животных. Взрослые особи очень подвижны, синантропны и без разбора перемещаются между зараженной средой и жилыми помещениями. Мухи могут путешествовать на многие километры от места выплода личинок до района размножения, распространяя патогены. В совокупности эти аспекты биологии взрослых мух лежат в основе их роли в эпидемиологии и экологии инфекционных заболеваний [155, 167].

Насекомые развиваются в гниющих органических остатках, присутствуют в городской черте в местах большого скопления мусора и бытовых отходов, а также в помещениях, где готовится и хранится пища. В сельской местности местом размножения служат навоз и компост. Самки откладывают яйца во влажных, богатых микробами средах. Личинки комнатной мухи хорошо приспосабливаются к различным условиям среды, так как по типу питания являются копрофагами и сапрофагами, потребляя экскременты и органические остатки. Независимо от типа субстрата, им требуется жизнеспособная микробная среда. Это и является ключевым фактором переноса опасных бактерий и вирусов [129, 136, 167].

Высокая концентрация мух вызывает эстетическую непригодность продуктов животноводства и садоводства и наносит экономический ущерб производству. Например, согласно коммерческой отчетности Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США, ущерб составляет 1,87 млрд. долларов и это касается только объектов городской черты [112], а затраты в сельском хозяйстве США оцениваются в 450 миллионов долларов в год [99].

Комнатные мухи переносят огромное количество патогенов человека и животных [130, 131]. В некоторых случаях передача происходит механически, при этом болезнетворные организмы прикрепляются к щетинкам и другим внешним структурам, но некоторые возбудители потребляются и размножаются в организме мухи. Поскольку мухи не только ходят по пище, но также испражняются и срыгивают ее, у них есть широкие возможности загрязнять пищевые продукты [167]. Недавние исследования показали, что внутренние бактериальные сообщества отдельных комнатных мух включают до 400 бактериальных таксонов [108, 167, 176], в то время как другие исследования, в которых используется секвенирование, показали, что отдельная особь может нести >1600 таксономических единиц бактерий и вирусов, с учетом внешних и внутренних микроорганизмов [61, 180].

Комнатная муха является переносчиком возбудителей более 65 кишечных заболеваний человека и животных, в основном простейших (амебная дизентерия), бактериальных (шигеллез, сальмонеллез, холера) и глистных (круглые черви, анкилостомы, острицы и ленточные черви), а также вирусных и риккетсиозных инфекций. *M. domestica* также переносит возбудителей глазных заболеваний, таких как трахома *Chlamydia trachomatis* кожная дифтерия (*Corynebacterium diphtheria*), фрамбезия (*Treponema pallidum*), проказа (*Mycobacterium leprae*), а также микозов. Личинки, проглоченные с пищей, иногда выживают в кишечнике человека, вызывая кишечный миаз с симптомами боли, тошноты и рвоты [156, 168]. В исследованиях Nazni et al. были собраны особи на различных пищевых предприятиях и птицефабриках. Из фекалий, рвотных масс, внешней поверхности и внутренних органов были выделены следующие бактерии: *Bacillus*, *Coccobacillus*, *Staphylococcus*, *Micrococcus*, *Streptococcus*, *Acinetobacter*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Escherichia*, *Klebsiella* и дрожжевые клетки [168].

Одним из самых опасных возбудителей для человека, которых переносят *M. domestica*, является холера *Vibrio cholerae*. В соответствии с постановлением, принятым 26 мая 2018 г. на 71-й сессии Всемирной Ассамблеи Здравоохранения, холера является одной из приоритетных задач до 2030 г., которая подразумевает

борьбу с инфекцией и полную ее ликвидацию [235]. Согласно глобальному мониторингу заболеваемости холерой, в период с 2009 по 2018 год было зарегистрировано 3637540 случаев заболевания в 98 странах мира. Распределение по регионам выглядит следующим образом: Европа – 13 страна, Азия – 9, Африка – 39, Америка – 15, Австралия и Океания – 2 страны. Наибольшая доля заболеваемости приходится на страны Азии (41,94%) и Африки (34,23%). В России по состоянию на 2019 год в 26 субъектах из поверхностных вод выделено 705 штаммов *V.cholerae* [73]. По данным Глобальной целевой группы по борьбе с холерой (GTFCC) ежегодно в мире регистрируются 95000 летальных исходов от холеры [235].

Некоторыми учеными было высказано предположение, что комнатная муха может переносить патогенные специфические ДНК вирусы-возбудители узелкового (нодулярного) дерматита крупного рогатого скота [219]. В исследовании Raele et al. было доказано, что мухи могут выступать в качестве переносчика вируса ОРФ (возбудителя контагиозного пустулезного дерматита), относящегося к семейству *Poxviridae*. Данный патоген поражает преимущественно овец и коз по всему миру, а также может передаваться людям при контакте с инфицированными животными [182].

Имаго комнатной мухи являются механическим переносчиком возбудителя зоонозного заболевания кампилобактериоза (кишечный энтерит) *Campylobacter jejuni* [103]. Также одним из самых опасных болезней для птицеводства является колибактериоз (эшерихиоз), возбудитель *Escherichia coli*. Американские исследователи приводят данные о значительных экономических потерях в птицеводстве, вызванных инфекционными заболеваниями. В частности, на птицефабриках смертность кур от эшерихиоза достигает 6%, что оборачивается для предприятия ежегодными убытками порядка 1,15 млн. долларов в год. Еще более серьезную угрозу представляет некротический энтерит, вызываемый *Clostridium perfringens*: поражение кишечника птиц может приводить к ежедневному падежу до 1% всего поголовья. В масштабах США суммарный ущерб оценивается примерно в 2,5 миллиарда долларов в год. Во время вспышки болезни Ньюкасла

(псевдочума) в США у собранных комнатных мух, были обнаружены РНК содержащий вирус (семейство Paramyxoviridae), который повлек за собой гибель домашней птицы в различных регионах страны [72]. Помимо прямых потерь от болезней, серьезным фактором снижения продуктивности является присутствие комнатной мухи. Особенно сильно эти насекомые досаждают молодняку, вызывая у животных стресс, что напрямую сказывается на яйценоскости кур и надоях молока [95].

Респираторная болезнь крупного рогатого скота – это экономически важное и сложное заболевание крупного рогатого скота, связанное с несколькими бактериями и вирусами. *Mannheimia haemolytica* была обнаружена у 11,7% имаго *M. domestica*, за ней следовали *Pasteurella multocida* (5,0%) и *Histophilus somni* (3,3%). Присутствие бактериальных возбудителей этого заболевания у комнатной мухи позволяет предположить, что это насекомое играет роль в экологии этой болезни и может представлять риск в качестве потенциального резервуара и/или переносчика [170, 171].

Бактерия *Stenotrophomonas maltophilia*, обнаруженная в Таиланде, при сборе комнатной мухи в городе и на фермах, была выявлена у 39% пойманных насекомых. Она вызывает бактериемию, пневмонию, инфекцию мочевого тракта и перитонит. Инфекции, возникающие после заражения данной бактерией, очень трудно поддаются лечению в связи с ее устойчивостью к различным антибиотикам [96].

В Нигерии при сборе комнатных мух, был проведен анализ на наличие патогенных кишечных паразитов. Общая частота обнаружения паразитов составила 46,7%, при этом гельминты и простейшие имели одинаковую частоту – по 23,3%. На внешней поверхности тела мух зарегистрирована статистически значимо более высокая частота встречаемости паразитов - 76,7%, чем в содержимом их кишечника – 16,7%. Паразитами, обнаруженными в этом исследовании, были *Entamoeba histolytica/dispar* 39,9%, яйца нематод (21,4%), яйца *Ascaris lumbricoides* (17,9%) и *Trichuris trichiura* (14,3%), а также цисты *Giardia intestinalis* (7,2%) [174].

1.2. Резистентность комнатной мухи к инсектицидам

Первые органические инсектициды (ДДТ), созданные синтетическим путем появились в начале 1940 гг. XX века. В дальнейшем возникло множество проблем, которые усугубляют разработку новых средств для борьбы с насекомыми: постоянные изменения нормативных требований по использованию химических веществ, смена видов членистоногих-вредителей сельскохозяйственных растений и переносчиков возбудителей заболеваний человека, быстро развивающаяся резистентность насекомых к существующим действующим веществам.

За последние года список инсектицидов, состоящий из нескольких групп применяемых ДВ, превратился в довольно обширный систематизированный сборник инсектицидов, которые включают в себя множество новых или недостаточно используемых механизмов действия (МД) [Mode of action classification scheme Version 11.1, May 2025] [117]. По мнению многих зарубежных авторов в конце 90-х годов наступил новый период открытий инсектицидов, большая часть которых применяется в сельском хозяйстве, когда было синтезировано большое количество новых групп соединений, что имело больший экономический эффект, чем за предыдущие 50 лет вместе взятые. Несмотря на то, что сфера отрасли защиты растений и медицинской дезинсекции постоянно изменяется, в течение последних двух десятилетий выпуск новых инсектицидов оставался относительно постоянным [219].

Важным фактором, влияющим на появления новых действующих веществ, является развитие резистентности ко многим доступным на рынке инсектицидным продуктам. Создание новых групп инсектицидов— это один из путей решения проблем. Это может послужить отправной точкой и примером для стимуляции дальнейшего совершенствования химических соединений, их эффективности и воздействия на окружающую среду [209].

1.2.1. Резистентность комнатной мухи в мире

Самыми первыми химическими веществами, применявшимися против комнатных мух, были хлорорганические соединения (ХОС). Данные о резистентности комнатных мух во всем мире в период 1946–2004 гг. систематизированы и приведены в обзоре С.А.Рославцевой. В период с 1946 по 1984 гг. резистентность к ХОС распространилась по всему миру и достигала в ряде стран более 100× [30].

В настоящее время применение данной группы инсектицидов запрещено практически во всем мире. Несмотря на это в настоящее время многие ученые фиксируют разные уровни резистентности к ХОС в разных странах. В исследовании Khan et al., проведенное в Пакистане, зафиксирован показатель резистентности (ПР) в диапазоне 5,6–22,0× для линдана и эндосульфана [137, 138].

В некоторых районах Малайзии устойчивость к ДДТ достигала 6,0- 31,1× значений [66].

В Дании природные популяции мух демонстрировали толерантность к γ -изомеру ГХЦГ в пределах 1,8–8,1× [144].

В США этот показатель достигает 50× и выше [76].

Особенно впечатляющие цифры получены в Италии: при топикальном нанесении метоксихлора две популяции показали огромные значения резистентности (201× и 2876×) [159].

Данные о величинах показателей резистентности комнатной мухи к препаратам, принадлежащим основным группам инсектицидов, за период с 2001 г. по 2022 г., представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Резистентность комнатной мухи к различным группам инсектицидов [6]

Группа инсектицидов	Северная Америка ¹	Южная Америка ^{2,3}	Азия ^{4,5,6,7}	Европа ^{8,9,10}	Максимальный уровень показателя резистентности при селекции в лабораторных условиях	
	Количество изученных популяций					
	30	10	81	57		8
	Показатель резистентности					
Хлорорганические соединения	95–>930	–	6–31	2,7–10	>4000	
Фосфорорганические соединения	2– >7100	45-62	0,1–1345	9–100	>3000	
Карбаматы	2–18	–	>1345	100	>1035	
Пиретроиды	5– >290	65–117	0,2–852	2–554	4420	
Неоникотиноиды	1,2-33	–	7,7–>10000	–	200	
Фенилпиразолы	–	–	1,2–16	0,5–28	430	
Спиносины	–	–	3,7–9	5–6	247	
Авермектины	–	–	1,0–94	–	150	
Оксадиазины	–	–	3,1–23	–	>750	
Изоксазолины	0,7–10	62	–	–	–	
Пирролы	–	–	0,28	–	–	
Диамиды	–	–	6,0	–	750	
Регуляторы развития насекомых	–	0,24–62	1,5–64	1,6–6	1000	

1 – США [Darbro, Mullens, 2004; Burgess et al., 2020 и др.]; 2 – Аргентина [Acevedo et al., 2009]; 3 – Бразилия [Pinto, Prado, 2001]; 4 – Китай [Ma et al., 2017, Wang et al., 2019 и др.]; 5 – Малайзия [Bong, Zairi, 2010]; 6 – Турция [Akiner, Çağlar, 2012; Memmi, 2010]; 7 – Пакистан [Khan et al., 2015аb и др.]; 8 – Дания [Kristensen, Jespersen, 2003]; 9 – Великобритания [Bell et al., 2010 и др.]; 10 – Италия [Pezzi et al., 2011].

Фосфорорганические соединения (ФОС) представляют собой сложные эфиры тио-, дитио- фосфорной и фосфоновой кислот, которые в больших количествах используются для борьбы со многими насекомыми во всем мире. В основном они были внедрены в качестве средств борьбы с вредителями более 60 лет назад [154]. Первые резистентные популяции *M. domestica* были зафиксированы уже в 1955 г. в Дании и 1956 г. в США [30]. Очень высокие показатели резистентности комнатной мухи отмечались в 60-х годах XX века. Из-за постоянного применения ФОС, насекомые развили экстремально высокую устойчивость к нескольким представителям группы ФОС: к кумафосу (909×), циодрину (282×) и диазинону (665×) [101].

В настоящее время уровень резистентности комнатной мухи в мире к ФОС варьирует в диапазоне от очень низких показателей до высоких. Исследование, проведенное в двух районах Малайзии, показало, что резистентность мух к малатиону колеблется от 7,8× до 47,0× в одном районе и от 5,6× до 83,4× в другом [173].

В Саудовской Аравии *M. domestica* природных популяций показала разные уровни устойчивости к двум ФОС. Самой устойчивой к диазинону популяцией была популяция MOS (309×), тогда как популяция WES была наиболее устойчивой к фенитротиону (261×). Популяция RAM была наименее устойчивой популяцией к диазинону и фенитротиону с ПР = 62× и 53× соответственно [46]. Согласно результатам исследований в Иране, очень высокие уровни устойчивости к ДДВФ наблюдались в популяции Мобараке (80× при топикальном нанесении и 33× при фумигации) и в популяции Исфахана, 107× и 43× соответственно [51]. В Италии были зафиксированы высокие показатели резистентности комнатной мухи к ДДВФ и хлорпирифосу (37× и 42× соответственно) [177]. Диапазон резистентности в Пакистане составил: 7,7–23× для профенофоса, 2,5–7,4× для хлорпирифоса, а для карбамата метомила - 4,4–15× [136, 137]. Высокая устойчивость к пропоксуре, которая варьирует от 154× до 1000×, была зарегистрирована в Китае. Следует отметить, что, не смотря такие показатели, в нескольких районах насекомые оказались полностью чувствительны к этому инсектициду [227].

Пиретроиды широко используются во всем мире с 1980-х годов из-за их высокого уровня эффективности и низкой токсичности для человека по сравнению с другими инсектицидами, такими как ФОС и карбаматы [239]. Уже в конце 90-х г. 20 века установлена толерантность к перметрину в США на фоне сверхвысокой резистентности к ФОС [158].

Высокая резистентность к перметрину наблюдалась у нескольких полевых популяций в Иране, а ПР составили от $52\times$ до $129\times$. Изученные насекомые оказались высокоустойчивыми и к циан-содержащим пиретроидам циперметрину и дельтаметрину (ПР $45\text{--}180\times$) [50].

Количество и интенсивность обработок, а также возможность замены одного инсектицида на другой может сильно повлиять на изменение показателей устойчивости. Несколько городов Турции были проанализированы на изменение показателей резистентности природных популяций комнатных мух. Исследования популяций комнатной мухи в Турции выявили очень высокие уровни устойчивости к циперметрину. Например, в Анталии ПР составлял $780\times$ в 2004 году, вырос до $851\times$ в 2005 году, а затем снизился до $300\times$ в 2006 году. Авторы отмечают снижение резистентности. Сходная картина наблюдалась и в других городах страны. Высокая устойчивость к инсектицидам зафиксирована у популяции из Измира: $348\times$ в 2004 году и $440\times$ в 2005 году, а в Анталии в 2006 году - $286\times$ [53]. Также примером служит исследование Wang et al., в котором были проанализированы ПР из многих районов Китая в период с 2011 по 2017 года. Так, например, в одном районе установлен рост уровня устойчивости к пропоксуру, который составил в 2011 г. - $5,8\times$, а в 2017 г. - $154\times$. В другом районе показатель снизился в два раза с $16\times$ до $8\times$ к перметрину, но при этом вырос с $86\times$ до $375\times$ по отношению к дельтаметрину [227]. В Италии были зафиксированы случаи высокой резистентности к д-фенотрину и эфенвалерату: $105\times$ и $554\times$ [177]. В другом исследовании в США устойчивость для перметрина у двух изученных популяций мух оказалась ниже: $22\times$ и $21\times$ [124].

В Пакистане зарегистрирована высокая резистентность к циперметрину ($30\text{--}70\times$), а также диапазон от толерантности до умеренной устойчивости к

дельтаметрину (5,7–18×) [133]. Исследования в Индонезии показали, что природная популяция демонстрирует высокую устойчивость к перметрину по сравнению с лабораторной культурой - ПР 133× [49].

Неоникотиноиды широко используются в сельском хозяйстве, ветеринарии и медицинской дезинсекции. Широко применяемый против мух имидаклоприд был введен в использование в 1991 г. [63]. Первый случай резистентности был зафиксирован уже в 1994 г. в США [124, 196].

Исследования, проведенные в разных странах, подтвердили, что у природных популяций насекомых резистентность к имидаклоприду выражена сильнее, чем у лабораторных культур. Полевые образцы собирали в США, Дании [142, 157], Пакистане [123] и Китае [131, 134]. Особенно показателен пример Дании, где у природных популяций разброс устойчивости к тиаметоксаму оказался очень широкий - от толерантности (6×) до экстремально высокой резистентности (76–100×) [142, 157]. В США ситуация с имидаклопридом иная: в целом устойчивость низкая, и лишь одна популяция, показала умеренный уровень (23×) [125].

В 2015 г. Пакистанские исследователи изучили устойчивость комнатной мухи к инсектицидам из группы неоникотиноиды. Выяснилось, разные популяции насекомых сильно отличаются по чувствительности к тиаметоксаму: от низкой (7,7×) до умеренной резистентности (20×). Еще больший разброс наблюдался для других веществ: ацетамиприда (от 5,3 до 16×), имидаклоприда (от 1,0 до 14×) и нитенпирама (от 1,0 до 35×) [128,129,131]. Дополнительные исследования на нескольких птицефабриках уточнили эти значения: устойчивость к ацетамиприлу составила 4,9–16×, к имидаклоприду 2–14×, а к нитенпираму 9,7–35× [41, 42].

Популяция мух из Южной Калифорнии (США) показала умеренную физиологическую, но высокую поведенческую устойчивость к приманкам на основе имидаклоприда. Это выражалось в том, что 72% насекомых выживали при контакте с приманкой. Авторы отмечают, что всего за пять лет регулярного использования таких приманок произошел быстрый отбор устойчивых особей *M. domestica* [101, 102, 114].

Фипронил относится к группе фенилпиразолов и широко используется во всем мире как инсектицид широкого спектра действия и ветеринарный препарат. Он воздействует на рецептор γ -аминомасляной кислоты (ГАМК) и обладает селективной токсичностью в отношении насекомых [229]. Первый зафиксированный случай толерантности к фипронилю у *M. domestica* опубликованы в датском исследовании 2004 г., где одиннадцать природных популяций имели показатели резистентности к фипронилю от 0,98× до 2,4×, а две популяции имели ПР 4,0× и 4,6× [144]. Анализ показателей устойчивости полевых популяций в Пакистане, продемонстрировал низкую и умеренную резистентность к фипронилю (ПР 13,23–40,15×) [136, 137]. Селекция в лабораторных условиях культуры комнатной мухи на протяжении 26 поколений привела к высокой резистентности к фипронилю — ПР более 430× [38, 40].

Индоксакарб — оксадиазиновый инсектицид, синтезированный в 1992 г. и представленный на рынке в 2000 г. Индоксакарб эффективен против широкого круга насекомых. Не смотря на недавнее его введение в сельском хозяйстве, уже есть страны, где зафиксирована устойчивость к нему у насекомых-вредителей растений. В Японии и Пакистане зафиксированы случаи чувствительности или толерантности к нему *M. domestica*: 1,9× [209] и 3,0–7,1× соответственно [132].

Хлорфенапир – инсектицид из группы пирролов был синтезирован в 1985 г. и впервые представлен на рынке в 2001 г. В Европе и США применяется в сельском хозяйстве и медицинской дезинсекции в нескольких препаративных формах: концентраты эмульсии и средства в аэрозольных упаковках. Данные по изучению действия хлорфенапира на комнатных мухах очень ограничены. Опыты в США показали, что у взрослых особей *M. domestica* высокорезистентных к пиретроидам или мультирезистентных насекомых, как лабораторных культур, так и природных популяций (Florida, New York) (LPR, R12, R1245, VPER) может проявляться толерантность (1,2–2,3×) к хлорфенапиру [198, 197]. Сравнение токсичности на нескольких возрастах развития личинок мух, показало, что воздействие хлорфенапира наиболее токсично для личинок 2-го возраста [86].

Авермектины — распространенные противопаразитарные препараты, полученные из актиномицетов *Streptomyces*, которые проявляют активность против членистоногих и нематод. Ивермектин, синтетическое производное авермектина, используется для лечения инвазий у людей и домашних животных [123]. Они являются наиболее широко используемыми противопаразитарными препаратами в ветеринарии, объем продаж которых превышает один миллиард долларов США в год [193]. Показатели резистентности в исследовании Khan et al. в Пакистане к бензоату эмамектина находились в диапазонах 38–94× и 13–36× [135], а при селекции мух бензоатом эмамектина в лабораторных условиях устойчивость развивалась быстро, и ПР увеличился в 6 раз за 5 поколений с 35× до 149× [45].

Диамидные инсектициды на данный момент изучены довольно мало, несмотря на то, что их механизм действия уникален. Чаще всего они не используются по отдельности, а только в бинарных смесях с целью преодоления устойчивости насекомых. Существуют исследования по селекции этими инсектицидами. Например, опыты Shah et al. по селекции хлорантринипролом комнатных мух уровень резистентности в течение 8 поколений достиг 750× по сравнению с чувствительной расой мух и 124× в сравнении с природной популяцией. Авторы отмечают, что у селектированной культуры мух отсутствовала перекрестная устойчивость к спиносаду, фипронилю и бифентрину. Это дает хорошие шансы для введения хлорантринилипрола в схемы ротации по борьбе с резистентностью [203]. Анализ эффективности приманок на основе циантринилипрола против комнатных мух показал их высокую инсектицидность. При использовании приманки, содержащей 0,5% действующего вещества (ДВ), смертность насекомых составила 96 % и 92 % через 1 сутки [152].

Флураланер — инсектицид и акарицид, о котором впервые сообщалось в 2010 году [175], принадлежит к группе изоксазолинов. Флураланер в мире в настоящее время используется в противопаразитарных препаратах, предназначенных для борьбы с блохами и клещами у домашних животных. Флураланер высокотоксичен для комнатных мух, и у лабораторных культур, имеющих высокий уровень устойчивости к другим инсектицидам, наблюдалась

<10-кратная перекрестная резистентность. Это позволяет предположить, что для борьбы с мухами можно использовать приманки на основе флуранера. Опыты с применением метода топикального нанесения у 5 популяций насекомых показали низкие уровни устойчивости (3,0×, 7,2×, 6,5×, 2,6× и 10×) [68].

Группа регуляторов развития насекомых (РРН) состоит из ряда препаратов, применяющихся для борьбы с личинками *M. domestica*. Одним из первых инсектицидов, регулирующих развитие насекомых, является циромазин (группа триазинов). Он широко использовался в борьбе с двукрылыми с конца 1970-х годов. В настоящее время устойчивость *M. domestica* к циромазину зарегистрирована на разных континентах, но первыми были Северная и Южная Америка, а также Европа (Дания). В Великобритании отмечалась толерантность к циромазину у личинок, полученных от полевой популяции, собранной на свиной ферме (ПР 2,9× и 2,4×), а показатели устойчивости после обработки в лабораторных условиях увеличились до 3,9× и 5,6× [64]. Исследование на птицефабриках в Аргентине продемонстрированы различные уровни устойчивости к циромазину: от средней толерантности (3,9×) до умеренной (11×) и высокой резистентности (63×) [46]. Вторым по частоте применения из группы РРН является пирипроксифен. Исследования инсектицидов данной группы в природных условиях Shah et al. в Пакистане показали, что личинки комнатной мухи демонстрируют от низкой до умеренной резистентности сразу к нескольким инсектицидам: к пирипроксифену 25×, к метоксифенозиду (диацилгидразин) 7,3×; к циромазину 7,7× и люфенурону (ингибитор синтеза хитина, ИСХ) 27× [201, 202, 205]. В Турции установлены 10–13-кратные уровни устойчивости личинок мух к ряду РРН (дифлубензурону, трифлумурону, новалурону, метопрену и пирипроксифену) [71]. Небольшая толерантность к пирипроксифену была установлена в Израиле и в нескольких штатах США (5×) [65].

1.2.2. Резистентность к инсектицидам популяций комнатной мухи в России

Важность регулярных обработок и применение широкого спектра инсектицидов против мух во избежание развития резистентности отмечалось уже в начале и середине 20-го века. Первые исследования резистентности комнатной мухи установили, что недостаточная эффективность ДДТ проявилась уже через 1 год применения, а через 5 лет резистентные к ДДТ и ГХЦГ популяции комнатной мухи были выявлены по всему СССР. Через 10–12 лет применения ХОС оказались неэффективными. Через 8–10 лет применения ФОС выявлена резистентность и к хлорофосу. Если в 60-х годах мухи оставались толерантными, то к 1973 г. устойчивость выросла до 117–233×. Аналогичные зависимости прослеживаются и для ДДВФ [29, 30].

В.В. Вавиловой были проведены исследования на комнатных мухах, собранных в Псковской области и нескольких районах города Москвы. В Псковской области была зарегистрирована слабая толерантность или чувствительность к пиретроидам: к перметрину 1,6×, тетраметрину 0,2×, циперметрину 0,9×, и к ФОС ДДВФ – 1,2 ×. Резистентность отсутствовала, так как химическая обработка инсектицидами ранее практически не проводилась. Популяция, которая была отловлена в центре Москвы «Тверская» характеризовалась толерантностью к фенвалерату (4,6×) и резистентностью к некоторым изученным пиретроидам: тетраметрину (22×), d-фенотрину (22×) и перметрину (18×) и циперметрину (12×). Популяция «Крылатское» (Москва) была высокорезистентна к перметрину (133×) [1, 26]. Ю.Б. Поляковой при изучении московских популяций комнатных мух была установлена высокая резистентность к ДДВФ с ПР от 29× до 48×. Также была зафиксирована устойчивость к перметрину (60×–400×) и циперметрину (11×–37×). Комнатные мухи из Московской области показали толерантность к перметрину (2,6×), тетраметрину (3,5×) и фенвалерату (2,0×) [25, 26]. В исследовании С.А. Рославцевой с соавт. показана устойчивость насекомых популяции «Очаково» (Москва) к перметрину (14×), толерантность к циперметрину (7,7×), альфаметрину (4,4×) и хлорпирифосу (2,7×), а также

чувствительность к цифенотрину, цифлутрину, пропоксуру, фипронилу и аверсектину С [29, 30].

М.А. Левченко с соавт. установлена чувствительность природной популяции комнатной мухи к пиретроидам и выявлена слабая толерантность к дельтаметрину ($1,97\times$ и $3,07\times$), циперметрину ($2,1\times$ и $3,66\times$), перметрину ($1,25\times$ и $1,5\times$) и чувствительность и эсфенвалерату ($1,1\times$) [21, 147]. Популяция комнатной мухи, отловленная в птицеводческом хозяйстве, толерантна к ацетамиприду ($5\times$), ивермектину и хлорфенапиру ($<2\times$) и чувствительна к фипронилу ($1\times$) [17, 18, 20]. В одном случае показана высокая резистентность к ацетамиприду ($57\times$) [20]. В других исследованиях этих же авторов при оценке кишечного действия инсектицидов установлена толерантность к ацетамиприду ($2,5\times$) и чувствительность к фипронилу ($0,7\times$), ивермектину ($0,8\times$) и хлорфенапиру ($1,1\times$) [20]. Мониторинг устойчивости мух в России к ряду инсектицидов из различных групп химических соединений с конца 90-х гг. и по настоящее время представлен в таблице 2 [6].

Таблица 2 – Резистентность комнатной мухи к инсектицидам в России

Группа инсектицидов	Кол-во изученных популяций
	23
	Показатель резистентности
ХОС	>30
ФОС и карбаматы	$>100-500$
Пиретроиды	$0,8-400$
Неоникотиноиды (ацетамиприд)	$1,0-57,5$
Фенилпиразолы (фипронил)	$1,0-1,3$
Авермектины	$0,6-10,0$
Пирролы (хлорфенапир)	$0,6-1,5$

Примечание: [1, 6, 9, 17,18,19,20,26, 30].

1.3. Проинсектициды

Проинсектицид – это химическое вещество, которое становится активным только после метаболических изменений (химических превращений) в организме насекомого. Каждое такое вещество требует структурной трансформации для полного воздействия на членистоногих. По определению, проинсектицид сам по себе является биологически неактивным веществом либо менее активным по сравнению с его конечным видоизмененным продуктом [5, 120].

Исследования инсектицидов привели к первым победам в борьбе с членистоногими в 40-х годах 20 века, когда за ХОС последовали ФОС, карбаматы и пиретроиды — все нейроактивные химические вещества. Это был век открытий многих химических веществ, которые также используются и сейчас. Длительное применение одного и того же инсектицида привело к формированию резистентных популяций членистоногих, которые обладают кросс-резистентностью и мультирезистентностью. Необходимы новые вещества с разными механизмами действия [216]. В настоящее время международная система IRAC (Insecticide Resistance Action Committee) насчитывает 32 известных механизма действия и 5 до сих пор неопределенных [217].

Большое количество инсектицидов, которые используются в медицинской дезинсекции уже много лет, являются проинсектицидами. Биохимические превращения и трансформация из прекурсора в активный метаболит были изучены только после того, как они годами применялись и присутствовали на рынке. Понимание модификаций химических веществ и знание активной молекулы инсектицида имеет большое значение для идентификации и изучения механизма действия на насекомых [192, 80].

Согласно исследованиям рынка инсектицидов, проведенным Casida, ежегодный объем мировых продаж проинсектицидов составляет 2950 млн (рисунок 1). долларов США. В частности, среди нейротоксичных соединений объем продаж хлорпирифоса достигает 543 млн., тиаметоксама 1481 млн., индоксакарба 227 млн. долларов [69, 70].

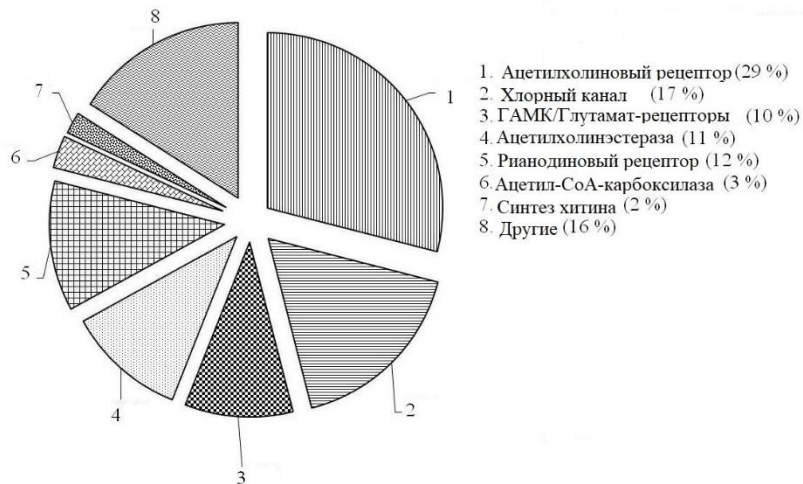


Рисунок 1 – Распределение продаж инсектицидов по основным механизмам действия инсектицидов IRAC за 2018 год (суммарно 19,8 млрд. долларов США) [120, 121, 218].

Активация проинсектицида – это сложный биохимический процесс, состоящих из нескольких этапов. Превращение химического вещества в активный инсектицид может происходить по одному типу или их комбинацией: (а) химический (неферментативный); (б) биохимический (ферментативный); или (в) физический, например, фотохимический [78].

Когда проинсектицид попадает в организм насекомого или животного и активируется, его физико-химические и биологические свойства меняются. У образовавшихся активных метаболитов изменяется растворимость в воде, коэффициент распределения октанол/вода, а также токсичность для млекопитающих. Это показано на примере действующих веществ, использованных в данном исследовании (таблица 3).

Таблица 3 – Сравнительные физико-химические и токсикологические показатели некоторых пропестицидов и их активных метаболитов (Приложение 1)

№ п/п	Инсектицид или его метаболит	Раствор имость в воде мг/л	Log P о/в коэффици ент распред еления октанол /вода	Токсичность для млекопитающих			Контакт тная токсич ность для пчел мкг/ос обь
				Перор ально LD ₅₀ мг/кг	Накожно LD ₅₀ мг/кг	При ингаляц ии LD ₅₀ мг/л	
1	Хлорпирифос	1,05	4,70	66	1250	0,100	0,059
	Хлорпирифос- метил	2,74	4,00	5000	2000	> 0,67	0,150
2	Тиодикарб	22,2	1,62	50	2000	0,66	3,100
	Метомил	55 000	0,09	30	2000	0,215	0,160
3	Тиаметоксам	4100	-0,13	> 1563	2000	> 3,72	0,024
	Клотианидин	304	0,905	> 1000	>2000	> 5,54	0,004

Карбаматы стали лучшей заменой фосфорорганических пестицидов благодаря их эффективности, широкому спектру действия и короткому остаточному периоду действия. Метомил (рисунок 2) – инсектицид класса карбаматов, широко применяется для борьбы с яйцами, личинками и имаго различных вредителей. Метомил ингибирует активность ацетилхолинэстеразы и является активным метаболитом и продуктом активации тиодикарба [154].

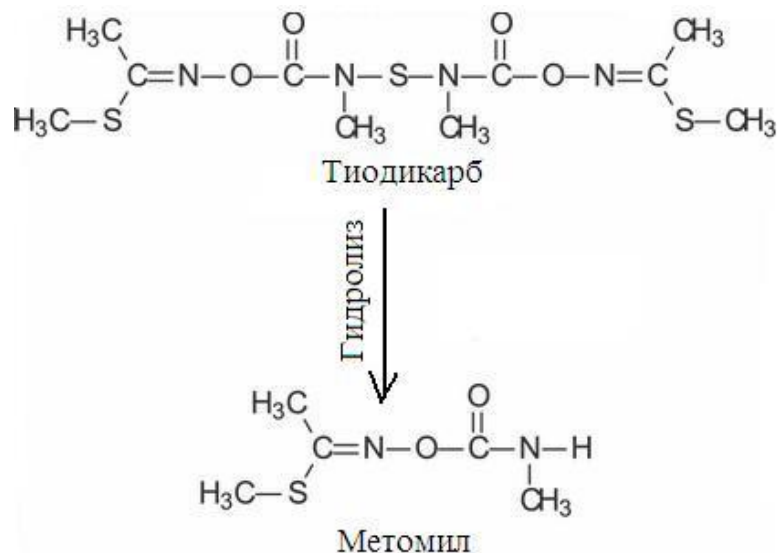


Рисунок 2 – Активация тиодикарба до метомила за счет гидролиза

Хлорпирифос — фосфорорганический инсектицид широкого спектра действия, используемый в сельском хозяйстве, ветеринарии и медицинской дезинсекции. В организме насекомых в результате метаболизма хлорпирифос преобразуется в биоактивный хлорпирифос-оксон, который связывается с ацетилхолинэстеразой (АХЭ) и инактивирует ее. Ферменты, ответственные за превращение хлорпирифоса в соответствующий оксон, представляют собой монооксигеназы со смешанными функциями (рисунок 3). Оксон хлорпирифоса примерно в 1000 раз более эффективен в качестве ингибитора АХЭ, чем хлорпирифос [236].



Рисунок 3 – Окисление хлорпирифоса до хлорпирифоса-оксона

Клотианидин является неоникотиноидом и основным метаболитом тиаметоксама со схожей структурой и инсектицидной активностью (рисунок 4) [178].

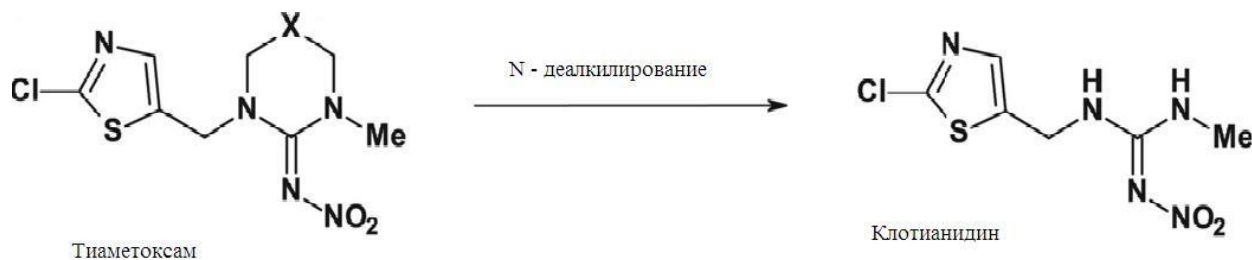


Рисунок 4 – Превращение тиаметокама в клотианидин

В большинстве случаев проинсектицид активируется в организме насекомого с помощью ферментов, которые участвуют в процессах детоксикации и включают в себя реакции окисления, восстановления, гидролиза или конъюгации [5, 78].

Индоксакарб является проинсектицидом и подвергается биоактивации под действием карбоксилэстераз с образованием мощного декарбометоксилированного метаболита - блокатора натриевых каналов в мембранах нервных клеток (DCJW, рисунок 5) [110,233,234,].

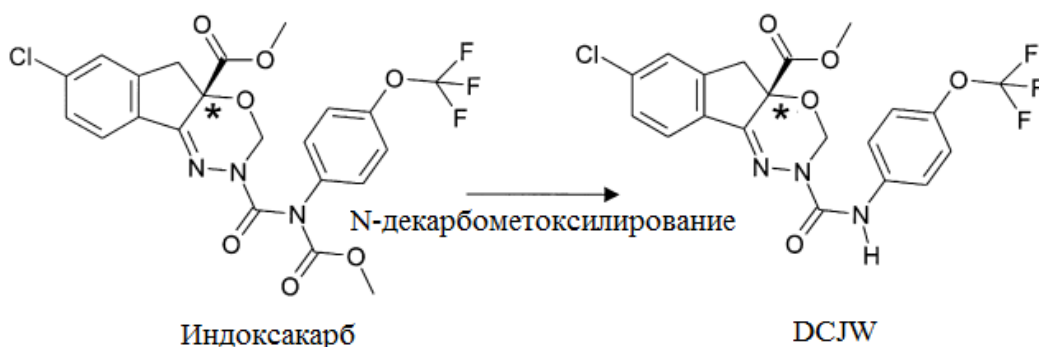


Рисунок 5 – Биотрансформация индоксакарба

Хлорфенапир представляет собой проинсектицид, активным метаболитом которого является тралопирил. Биоактивация инсектицида происходит с помощью процесса окисления с N-деалкилированием при активации цитохрома P450 монооксигеназой (рисунок 6). Последние годы чаще всего хлорфенапир стал использоваться в сочетании с пиретроидами, такими как альфа-циперметрин или дельтаметрин, для обработки надкроватных сеток при борьбе с малярией, передающейся устойчивыми к пиретроидам популяциями комаров [5, 243]. В настоящее время тралопирил используется в качестве противообрастающего биоцида, для снижения количества двустворчатых моллюсков [141].

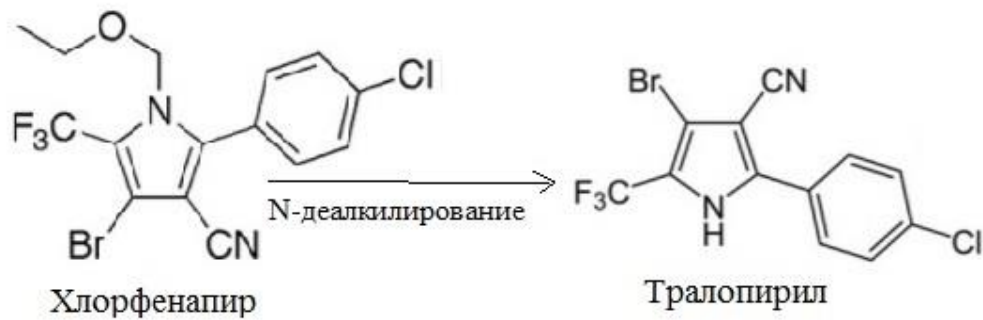


Рисунок 6 – Биотрансформация хлорфенапира

1.4. Механизмы резистентности

Основой борьбы с комнатными мухами остаётся применение инсектицидов, преимущественно пиретроидов [94]. Однако главным препятствием в контроле численности мух, как и с других видов насекомых, служит их способность формировать не только резистентность к используемым против них инсектицидам, но и мультирезистентность к инсектицидам из неродственных химических классов [197]. Комнатная муха широко используется в качестве модельного объекта для изучения и прогнозирования резистентности к инсектицидам благодаря быстрой смене поколений, способности формировать устойчивые популяции, а также хорошо изученной биохимии, генетики, а также наличия обширных доступных транскриптомных данных [151, 244, 245].

Геном комнатной мухи имеет большее количество генов, связанных с иммунным ответом, детоксикацией и хемочувствительностью. База данных *M. domestica* насчитывает более 140 генов P450 и 33 гена глутатион S-трансферазы (GST). Эти цитохромы, участвуют в механизме развития устойчивости к пиретроидам [198, 199, 245].

1.4.1. Места действия инсектицидов и механизмы детоксикации

Основной мишенью действия многих инсектицидов являются рецепторы центральной и периферической нервной системы [121].

Ацетилхолинэстераза (АХЭ). Группы 1А и 1В в IRAC «Ингибиторы ацетилхолинэстеразы» (ФОС и карбаматы). Фермент, который является ключевым

для функционирования нервной системы. ФОС и карбаматы ингибируют ацетилхолинэстеразу, что приводит к увеличению уровня нейромедиатора в синапсе и усиливают воздействие АХЭ на холинергические рецепторы, приводя к постоянной нейротрансмиссии и гипервозбуждению нейронов [185]. Хлорпирифос является наиболее значимым ингибитором АХЭ среди инсектицидов за последние 70 лет. В организме насекомых он подвергается СYP-зависимой десульфурации с образованием активного метаболита – хлорпирифос-оксона. Выделяющаяся при этом сера инактивирует ген CYP2B6 цитохрома P450 [69].

Хлорные каналы глутамат-рецептора. Группы 2А и 2В в списке IRAC «Блокаторы ГАМК-зависимых хлор-ионных каналов» (циклодиеновые ХОС и фипронил, соответственно), а также группа 6 в IRAC «Аллостерические модуляторы глутамат-зависимых хлор-ионных каналов» (авермектины). Хлорные каналы, управляемые глутаматом играют важную роль в передаче сигнала, регулируя ингибирующую синаптическую передачу в нервной системе беспозвоночных. На сегодняшний день обнаружены только у беспозвоночных, и предполагается, что они являются идеальным белком-мишенью инсектицидов [58].

Хлорные каналы ГАМК-рецептора. Ионотропный рецептор λ -аминомасляной кислоты, связанный с хлорным каналом. Молекулы ГАМК-нейротрансмиттеры, которые активируют рецептор и играют роль в транспорте ионов хлора во внутриклеточное пространство, ингибируя нервный импульс. Проинсектицидами, которые нарушают работу механизма ГАМК-рецептора, являются фипронил (группа фенилпиразолы) и все известные инсектициды из группы изоксазолинов (флураланер, лотиланер, сароланер, афоксоланер и др.) [190]. Фипронил отнесен к группе 2В в списке IRAC «Блокаторы ГАМК-зависимых хлор-ионных каналов», а флураланер – к группе 30 в IRAC «ГАМК-зависимые аллостерические модуляторы хлор-ионного канала». К группе 30 отнесены и метадиамиды (проинсектицид брофланилид, который чаще всего применяется в сельском хозяйстве для обработки семян).

Потенциал-зависимые К- и Na-каналы. Группа 3А и 3В в списке IRAC – «Модуляторы натриевых каналов» (пиретроиды и ХОС - ДДТ). Из-за своей

решающей роли в регуляции возбудимости мембран натриевые каналы являются основной мишенью широкого спектра встречающихся в природе нейротоксинов и инсектицидов. К⁻ и Na-каналы являются основной мишенью пиретроидов и ХОС, которые полностью блокируют путь передачи ионов в мембранах нервных клеток [246]. Оксадиазин индоксакарб отнесен к группе 22А «Блокаторы потенциал-зависимых натриевых каналов». Потенциал-зависимые натриевые каналы необходимы для генерации и распространения потенциалов действия почти во всех возбудимых клетках. Индоксакарба (группа оксадиазинов) нарушает генерацию потенциалов действия в возбудимых клетках, воздействуя на натриевые каналы. Его биоактивация происходит путем гидролиза сложноэфирной связи (катализируемого эстеразами или амидазами) с последующим декарбоксилированием, что приводит к образованию N-декарбометоксилированного метаболита (DCJW). В этом процессе участвуют цитохром Р450-зависимых МО и эстеразы. Продукт активации является основным токсичным метаболитом у насекомых, тогда как у млекопитающих он играет второстепенную роль, что и обуславливает избирательность токсичного действия индоксакарба [233, 234, 194, 104].

Никотин-ацетилхолиновый рецептор (НАХР). Группа 4А в списке IRAC «Конкурентные модуляторы никотинового ацетилхолинового рецептора». Никотиновый ацетилхолиновый рецептор (НАХР) представляет собой лиганд-зависимый ионный канал, состоящий из 5 белковых субъединиц, расположенных вокруг центральной катионной поры. Его задачей является обеспечить прохождение ионов Na⁺, Ca²⁺ и K⁺. Данный рецептор активируется путем попадания на него ацетилхолина или никотина, что приводит к генерации нервного импульса в нейроне. Несколько групп природных и синтетических инсектицидов опосредуют свое действие путем взаимодействия с НАХР. Инсектицидами, мишенью которых становится НАХР, являются спиносины и неоникотиноиды [75].

Некоторые из инсектицидов нарушают окислительное фосфорилирование в митохондриях — пирролы нарушают энергетический обмен. Мишень — митохондриальное дыхание. Протонофоры, которые производят «короткое

замыкание» митохондриального протонного градиента, так что АТФ не может быть синтезирована. Хлорфенапир принадлежит к группе арилпирролов, ранее в России не применявшейся. Этот инсектицид, в отличие от нейротоксических действующих веществ (ДВ), обладает иным механизмом действия на насекомых: он является членом группы 13 в ИРАС «Разобщителем окислительного фосфорилирования посредством разрыва протонного градиента» [216, 218]. Нарушению синтеза АТФ в клетках ведет к гибели организма. В процессах биотрансформации ряда проинсектицидов ключевую роль играет окисление, катализируемое цитохромом Р450. Оно инициирует последующие реакции - например, S-окисление с последующим деалкилированием приводит к биоактивации хлорфенапира [242].

В настоящее время в различных странах синтезируются новые вещества, которые уже заняли или в скором времени займут новое место в списке ИРАС. Например, рианодинновый рецептор (RyR), группа 28 «Модуляторы рианодинновых рецепторов», куда относятся диамиды, а именно антранилдиамиды (хлорантранилипрол и циантранилипрол) и фталевые диамиды (флубендиамид) [118]. Также можно отметить пиридазинпиразолкарбоксамиды (ППК), группа 36 «Модуляторы хордотонального органа». Активные метаболиты ППК заглушают хордотональные нейроны и снижают внутриклеточные уровни Ca^{2+} , что в конечном итоге приводит к прекращению нервных импульсов и смерти насекомого [214].

Это самые распространенные мишени в организме насекомых, на которые нацелены проинсектициды. Такие токсические вещества занимают доминирующее положение на мировом рынке и составляют 79 % от всего количества продаж [121].

На протяжении многих лет, с начала XX века и по настоящее время учеными фиксируется резистентность насекомых к инсектицидам, которые ранее были эффективными. Создание новых инсектицидов с иным механизмом действия очень важно для сельского хозяйства, ветеринарии и медицинской дезинсекции для преодоления резистентности. Последние годы учеными было изучено множество механизмов устойчивости у насекомых, которые включают в себя:

- генетические изменения, способствующие детоксикации (метаболическая устойчивость). Метаболическая резистентность – широко изученный механизм, включающий сверхэкспрессию или более высокую каталитическую активность ферментов детоксикации, инактивирующих ксенобиотик. Семейства ферментов, которые неоднократно выявлялись у устойчивых к инсектицидам членистоногих являются цитохром P450, карбоксил/холинэстераза и глутатион-S-трансферазы [79, 166, 62]. У комнатной мухи, резистентной к ДДТ, пиретроидам и ФОС выявлен измененный уровень активности неспецифических эстераз, АХЭ, GST и кислой фосфатазы. Сочетание этих изменений и их интенсивность индивидуальны для каждой изученной культуры комнатных мух [31].

- изменение структуры мишеней, снижение чувствительности мишеней инсектицидов (устойчивость *kdr*- и *rdl*-типа, устойчивая ацетилхолинэстераза и пр.) [38, 39, 97]. У комнатной мухи выделяют несколько *kdr*-мутаций (*knockdown resistance*). Первая описанная мутация, обуславливающая резистентность к инсектицидам, была зафиксирована в 1951 году и получила название *нокдаун-резистентности*. Данный признак, ассоциированный с заменой L1014F в натриевых каналах, определяет резистентность к первичному парализующему действию ДДТ и его структурных аналогов, пиретринов и пиретроидов. Впоследствии появился второй признак устойчивости (*суперустойчивость*): *super-kdr* (M918T + L1014F), который обеспечивал более высокий уровень устойчивости. Несколько лет спустя была обнаружена третья мутация, *kdr-his* (L1014H) [190]. Помимо этого, существуют данные о выявлении в США двух вариантов аллелей: тип N (характеризующийся мутациями D600N + M918T + L1014F) и 1B (с мутациями T929I + L1014F). Степень устойчивости к пиретроидам, которую обеспечивают данные аллели, возрастает в следующем порядке: $kdr-his < kdr < \text{тип N} \leq \text{super-kdr} \leq 1B$ [199].

В настоящее время все выявленные случаи устойчивости комнатных мух к фенилпирозолам и циклодиеновым ХОС основаны на мутации *rdl* (*resistance to dieldrin*) в субъединице лиганд-управляемых хлорных каналов [187].

Ацетилхолинэстераза (АХЭ) является нейронной мишенью широко используемых ФОС и карбаматов. Показано наличие замен V260L, G342A, G342V и F407Y у *M. domestica*, собранных на северо-западе Ирана [47].

- изменение поведения (избегание инсектицида или сахаров в приманках), например, у рыжего таракана *Blattella germanica* (Blattodea Ectobiidae) и у комнатной мухи [116, 166, 62, 223, 224]. Существуют некоторые исследования, которые показывают поведенческий отбор членистоногих, где они питаются и откладывают яйца на участках сельскохозяйственных культур с низкой концентрацией инсектицида [139, 225];

- изменение кутикулы насекомого за счет изменения состава или увеличения ее толщины, главным образом за счет усиленного накопления структурных компонентов, таких как эпикутикулярные липиды и/или структурные кутикулярные белки [88, 62]. В последние годы много внимания уделяется молекулярным механизмам, которые лежат в основе кутикулярной резистентности [163];

- усиление активности АВС-транспортеров (ATP-binding cassette). Увеличение экскреции инсектицидов и их метаболитов является признанным механизмом резистентности членистоногих [87, 238].

В организме насекомых ксенобиотики подвергаются структурным изменениям. На 1-ой фазе метаболизма в процессе принимают участие монооксигеназы (МО) и неспецифические эстеразы (НЭ). Функция системы цитохрома Р-450 – образование в молекуле ксенобиотика гидрофильных функциональных групп. Монооксигеназы играют решающую роль в механизме устойчивости к инсектицидам. Например, два гена Р450 - CYP9M10 и CYP6AA7 – отвечают за детоксикацию пиретроидов у резистентных комаров рода *Culex* (Diptera: Culicidae) [106]. Эстеразы разрушают сложноэфирные связи в молекулах ФОС, карбаматов, пиретроидов и спиносинов (кроме неоникотиноидов), что имеет важное значение для устойчивости комнатной мухи к карбаматам и ФОС [45, 240]. Установлено повышение активности цитохрома Р-450 у личинок комнатной мухи после обработки смесью абамектин/хлорфенапир [86].

В исследовании Hafez et al. продемонстрировано, что метаболизм индоксакарба у листовёртки *Choristoneura rosaceana* (Lepidoptera: Tortricidae) определяется детоксикацией, а не биоактивацией. Это объясняет низкую эффективность индоксакарба в отношении *Ch. rosaceana*. Однако, при применении ингибитора эстеразы ТБТФ этот баланс изменился в пользу биоактивации инсектицида. Несмотря на то, что ТБТФ значительно снизил количество молекул индоксакарба, произошла биотрансформация исходного соединения в сильнодействующий токсичный метаболит DCJW и его накопление в организме. Эта реакция объясняет неожиданный синергический эффект ТБТФ и индоксакарба в отношении *Ch. rosaceana* [110] (рисунок 7).

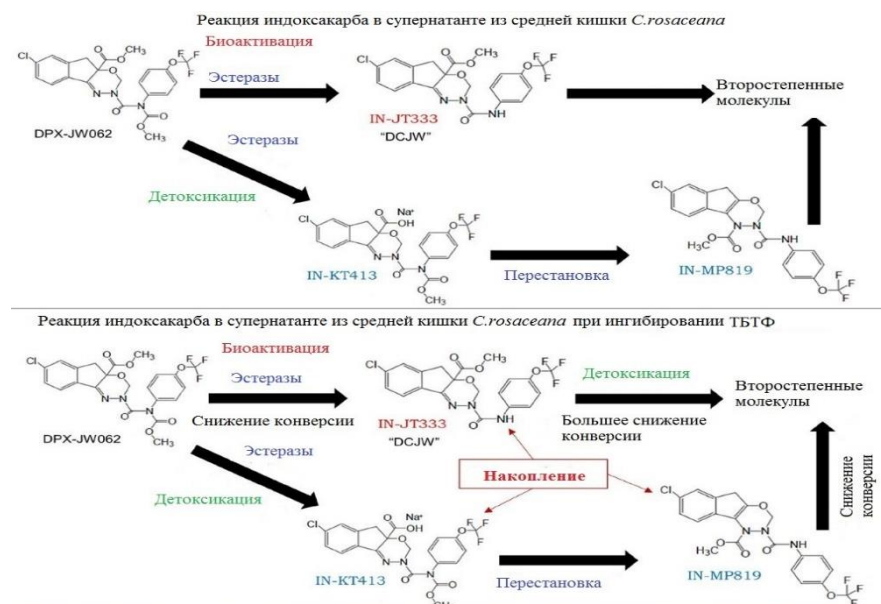


Рисунок 7 – Метаболические механизмы устойчивости к индоксакарбу в полевых популяциях скошеннополосой листовёртки *Choristoneura rosaceana*

Фаза 2 – конъюгация (связывание) - присоединение к молекуле ксенобиотика целой молекулы или какой-то группы. Функция систем конъюгации – увеличение гидрофильности и детоксикация. Глутатион-S-трансфераза (GST) и уридиндифосфат гликозилтрансфераза (UGT) конъюгируют с окисленными соединениями, образуя еще более растворимые метаболиты, которые легче выводятся из организма. Показано, что GST могут принимать участие в детоксикации хлорфенапира у личинок *M. domestica*, так как самая высокая активность этого фермента была достигнута у личинок, предварительно

обработанных хлорфенапиром [86]. Следует отметить, что MO P450 и UGT могут образовывать комплекс внутри мембраны эндоплазматического ретикулума и регулировать функцию друг друга посредством этого взаимодействия [165].

Фаза 3 – ABC-транспортеры приобретают большое значение на третьей фазе метаболизма ксенобиотиков. Известно, что ксенобиотики активно выводятся из клеток с помощью трансмембранных белков, известных как АТФ-связывающие кассетные ABC-транспортеры. Используя энергию, освобождающуюся при гидролизе аденозинтрифосфата в аденозиндифосфат, ABC-транспортеры переносят через биологические мембраны широкий спектр субстратов, в том числе ксенобиотики и химиотерапевтические препараты, часто против градиента концентраций. Избыточная экспрессия и локализация р-гликопротеина (АТФ-связывающего ABC-транспортера ABC-B-типа) в кутикуле резистентных насекомых приводит к снижению её проницаемости для инсектицида [164].

1.4.2 Синергисты как инструмент исследования механизмов резистентности насекомых

Существует стандартный набор синергистов, используемых для изучения механизмов детоксикации: ингибитор монооксигеназ (МО) – пиперонилбутоксид (ППБ), ингибитор эстераз (НЭ) – S,S,S-трибутилтретиофосфат (ТБТФ), ингибитор GST – диэтилмалеат (ДЭМ) и ингибитор ABC-транспортеров – верапамил (ВЕР). Обычно при исследовании механизмов детоксикации инсектицидов с помощью синергистов коэффициент синергического действия (КСД) превышает единицу. Однако в ряде случаев проинсектицидов может наблюдаться и обратная картина – снижение эффекта – антагонизм, что свидетельствует о биоактивации соединения, то есть подавление ферментных систем мешает превращению молекулы проинсектицида в более активное соединение. Проявление антагонизма является характерным для очень многих проинсектицидов. Отсроченное проявление инсектицидной активности служит первым признаком того, что соединение может являться проинсектицидом, поскольку его метаболическая активация способна

задержать появление симптомов отравления на несколько часов или даже дней [192].

Согласно литературным данным, несвоевременное (десинхронизированное) применение ППБ и фипронила может приводить к антагонизму. Это объясняется тем, что фипронил-сульфон – продукт окисления фипронила МО – обладает более высокой токсичностью (ЛД₉₀ 0,22 нг/мг массы тела насекомого) по сравнению с исходным соединением (ЛД₉₀ 0,42 нг/мг) [195]. Например, в исследовании пяти городских популяций рыжего таракана *Bl. germanica*, устойчивых к фипронилу, выявлен антагонизм между фипронилом и синергистами ППБ, ТБТФ. Предварительная обработка насекомых ингибиторами МО и НЭ повышала чувствительность тараканов к фипронилу в 2,2–3,0 раза. Этот факт свидетельствует о метаболической активации фипронила МО в организме *Bl. germanica*, вероятно, через образование фипронил-сульфона [222]. Аналогичные выводы сделаны в отношении полевых популяций *M. domestica* [144]. Было установлено, что ТБТФ увеличивает токсичность фипронила для рыжего таракана. У особей *Bl. germanica* уровень резистентности снизился – с 36× до 18×. Это явление нельзя объяснить эстеразной активностью, так как структура фипронила не содержит гидролизуемых связей. Вероятно, эффект обусловлен неспецифическим ингибированием ТБТФ МО семейства цитохрома P450, участвующих в детоксикации инсектицида. Предполагается, что ТБТФ выступает в роли конкурентного ингибитора, блокируя окисление тиоэфирной группы фипронила и, как следствие, препятствуя образованию его сульфонильных метаболитов [105].

В ходе экспериментов выявлено, что у резистентных к хлорпирифосу особей *Bl. germanica* (20×) концентрация активного метаболита хлорпирифос-оксона была ниже, чем у чувствительной лабораторной культуры. Одновременно фиксировалось повышение содержание продукта его гидролиза – 3,5,6-трихлорпиридинола [67]. Эти данные свидетельствуют об усилении детоксикации у резистентных насекомых. Относительно взаимодействия с ППБ отмечены разнонаправленные эффекты. В частности, для имаго огневки *Amyelois transitella* (Lepidoptera: Pyralidae) зарегистрировано антагонистическое действие ППБ в смеси

с хлорпирифосом, что, вероятно, обусловлено ингибированием P450-зависимой биоактивации инсектицида [81]. Аналогичный, хотя и слабовыраженный антагонизм отмечен для имаго колорадского жука *Leptinotarsa decimlineata* (Coleoptera: Chrysomelidae) [231]. Поскольку токсичность ФОС часто зависит от окислительной активации (например, через тиоэфирную группу), ингибиторы оксидаз могут подавлять действие таких пестицидов. Таким образом, анализ эффективности синергистов позволяет идентифицировать доминирующие метаболические пути, определяющие уровень резистентности у конкретных видов насекомых [232].

При обработке комаров рода *Culex* был выявлен антагонизм между хлорфенапиром и ППБ, что, вероятно, объясняется замедлением процессов окисления, превращающих исходную молекулу инсектицида в более токсичное соединение [242, 184]. Для резистентных к пиретроидам мух-жигалок *Haematobia irritans*, (Diptera: Muscidae) отмечена более высокая инсектицидная активность хлорфенапира по сравнению с чувствительными особями, что также связывают с повышенной активностью МО [206]. Кроме того, установлено, что как и ППБ, так и ТБТФ существенно усиливали токсичность хлорпирифоса, метомила, ацетамиприда и спиротетрамата в отношении резистентных популяций клопа *Oxycarenus hyalinipennis* (Hemiptera: Lygaeidae) [221].

При использовании ингибитора эстераз ТБТФ наблюдался антагонистический эффект (КСД 0,8). Чувствительность лабораторной культуры рыжего таракана к фипронилю на фоне применения ингибитора GST ДЭМ существенно не изменялась, что указывает на отсутствие синергизма. В то же время верапамил (ингибитор ABC-транспортёров) повышал чувствительность насекомых к фипронилю в 1,4 раза [14].

Исследования показали, что устойчивость *M. domestica* к имидаклоприду, вероятно, связана с активностью неспецифической эстеразы, GST и МО, но GST и цитохром P450 играют более важную роль, чем эстеразы. Ранее было показано, что монооксигеназа цитохрома P450 участвует в устойчивости комнатной мухи к имидаклоприду [155], а устойчивость, опосредованная цитохромом P450

вследствие сверхэкспрессии гена(ов) P450, является основным механизмом высокого уровня устойчивости к неоникотиноидам [157, 113].

1.5. Биологические параметры комнатной мухи как показатель адаптации к окружающей среде

В 2000 г. Coustau et al. предположили, что «затраты на приспособленность резистентных популяций можно полностью интерпретировать только в свете молекулярных мутаций, которые могут лежать в их основе» [74]. Классическая теория предсказывает, что мутации, вызывающие устойчивость к пестицидам, должны провоцировать снижение приспособленности к условиям внешней среды в отсутствие пресса инсектицидов. Эта теория основана на модели, разработанной Fisher [92], которая предполагает, что независимое давление отбора формирует оптимальные фенотипы посредством сложной коэволюции генов. Ввиду этой взаимозависимости генов любая новая мутация, связанная с устойчивостью, с серьезным эффектом, по прогнозам, будет весьма вредной для насекомых, так как будет влиять на их физическое и репродуктивное развитие [90].

Приспособленность — это способность особи размножаться в определенной среде и передавать свои репродуктивные качества последующим поколениям, адаптация к условиям окружающей среды [37, 39, 238]. Затраты на приспособленность проявляются у устойчивых к инсектицидам насекомых. Эти затраты в огромной степени способствуют задержке развития устойчивости к инсектицидам и снижению ее уровня в отсутствие инсектицидов [52, 98]. Устойчивость к инсектицидам влияет на приспособленность насекомых, что приводит к снижению выживаемости, плодовитости (количества яиц на одну самку), скорости прироста и воспроизводства, а также к более длительной продолжительности развития [43, 140]. Затраты на жизнеспособность популяции при устойчивости к различным классам инсектицидов описаны у комнатной мухи *M. domestica* [39,40, 41, 42, 43, 44, 128], хлопковых клопов *Dysdercus koenigii* (Hemiptera: Pyrrhocoridae) [191] и *Oxycarenus hyalinipennis* Costa (Hemiptera: Lygaeidae) [230], комара *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) [107], белокрылки

Bemisia tabaci (Hemiptera: Aleyrodidae) [176]. Эти резистентные к инсектицидам насекомые характеризовались неблагоприятными биологическими и демографическими характеристиками роста по сравнению с их чувствительными культурами.

Исследования McCart et al. неожиданно показали, что при наследовании устойчивости к ДДТ, увеличивается плодовитость взрослых самок *Drosophila melanogaster*, а также повышается их жизнеспособность как яиц, так и личинок, а также ускоряется развитие как личинок, так и куколок [160]. Напротив, при дальнейших исследованиях показано, что устойчивость к ДДТ одновременно снижает физическую форму мужских особей [212]. Таким образом, локус резистентности к ДДТ является редким документальным свидетельством «сексуально антагонистического» локуса, который обеспечивает разные уровни приспособленности для разных полов [189].

Abbas et al. в своем исследовании изучил характеристики жизненного цикла у селектированных фипронилом (Fipro-SEL) комнатных мух, с целью разработки эффективной стратегии борьбы с устойчивостью. По сравнению с чувствительной культурой (UNSEL), культура Fipro-SEL имела 182-кратную устойчивость к фипронилу. Эта резистентность была нестабильна после пяти поколений без селекции. Fipro-SEL имел значительно большую продолжительность жизни личинок, меньшую массу куколок, меньшую плодовитость, меньший процент отрождения, меньшее количество личинок следующего поколения, меньшую внутреннюю скорость роста популяции и меньший биотический потенциал, чем культура UNSEL. Большинство параметров приспособленности у гибридного потомства были аналогичны и значительно ниже, чем у культуры UNSEL, что указывает на аутосомно-доминантные издержки приспособленности [43, 44].

У лабораторных культур комнатной мухи, подвергнутых селекции хлорантринилом, отмечена низкая относительная приспособленность (0,34), а также сниженная плодовитость и жизнеспособность яиц. В сравнении с природными популяциями у чувствительных насекомых, селектированных

инсектицидом, наблюдался более низкий биотический потенциал и репродуктивная способность [203].

При селекции комнатных мух альфа-циперметрином через 41 поколение развилась резистентность с ПР 405×, в первую очередь за счет специфических эстераз, МО цитохрома P450 и GST. Устойчивые к альфа-циперметрину мухи культуры Alpha-RS демонстрировали более низкую относительную приспособленность (0,50), продолжительность жизни, выживаемость, репродуктивную скорость, плодовитость и скорость прироста, а также более мелкие личинки, чем у чувствительных Alpha-SS, что указывает на затраты на приспособленность, связанные с большинством параметров. Однако начальных существенных различий между культурами не было обнаружено. Результаты этого исследования показывают, что резистентность к альфа-циперметрину может привести к доминирующим затратам на приспособленность у комнатных мух [109].

Чтобы разработать стратегию для управления резистентностью, были установлены особенности жизненного цикла для устойчивых к имидаклоприду комнатных мух. Селекция имидаклопридом в лабораторных условиях за несколько поколений привела к ПР 106×. У устойчивой (Imida-SEL) культуры были зафиксированы очень низкая перекрестная устойчивость к нитенпираму и циперметрину и отсутствие перекрестной резистентности к хлорпирифосу. Культура Imida-SEL, селектированная имидаклопридом имела относительную приспособленность 0,61 и низкую плодовитость и количество личинок. Отмечалась медленная отрождаемость личинок, количество особей следующего поколения и конечная численность. Развитие резистентности может сопровождаться значительной потерей приспособленности для культуры мух, селектированной имидаклопридом [39, 40].

Биологические параметры природных популяций комнатной мухи являются косвенным показателем адаптации или приспособленности к условиям окружающей среды, а именно при инсектицидном давлении. Поэтому это представляет интерес для дальнейших исследований.

1.6. Реверсия чувствительности к инсектицидам

Большое число исследований во всем мире по резистентности насекомых посвящены теме реверсии чувствительности при отсутствии инсектицидного давления, которая может наступить через несколько лет после последней обработки. Учеными из Бразилии было описано снижение устойчивости к темефосу с ПР от 180× до 1,0× у комаров *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) при отсутствии селекции в течение 9 поколений [161]. В Индии, наоборот, фиксировалось сохранение резистентности к ДДТ у комаров *Anopheles culicifacies* (Diptera: Culicidae) спустя 30 лет после окончания обработок и через 9 лет к малатиону. Авторы отмечают, что реверсия чувствительности к дельтаметрину наблюдалась в течение 2–3 лет. Данные исследования показывают, что уровень реверсии устойчивости у насекомых относителен и зависит от длительности воздействия инсектицидов и генетических изменений соответствующих аллелей у комаров. Необходима ротация инсектицидов для предотвращения или задержки возникновения резистентности [184].

Селектированные хлоранранилипролом и спинеторамом личинки листовертки *Choristoneura rosaceana* (Lepidoptera: Tortricidae) демонстрировали различные ПР к инсектицидам. При отсутствии обработок реверсия чувствительности к хлоранранилипролу и спинетораму произошла в течении 5 и 6 поколений соответственно, коэффициенты устойчивости вернулись к первоначальным значениям [210]. По сравнению с чувствительной культурой капустной моли *Plutella xylostella* (Lepidoptera: Plutellidae), популяция, сформировавшаяся в полевых условиях, обладала ~5000-кратной устойчивостью к абамектину уже через 5 поколений. Быстрая реверсия устойчивости к абамектину наблюдалась в популяции ТН при содержании без селекции инсектицидами [181].

Показатели резистентности двух изученных полевых популяций дынного трипса *Thrips palmi* (Thysanoptera: Thripidae) к спинетораму, снизились в 23 и 4,6 раза через пять поколений без инсектицидной обработки [207]. Культуры растительного клопа *Lygus lineolaris* (Hemiptera: Miridae), насекомые потеряли резистентность к пяти пиретроидам и двум неоникотиноидам в течение разведения

36 поколений без инсектицидного прессы. Основным механизмом устойчивости в популяциях клопа является метаболическая детоксикация. Было высказано предположение, что развитие устойчивости обусловлено повышенной экспрессией генов НЭ эстеразы, GST и генов P450, а понижение значений ПР коррелировало с уменьшением сверхэкспрессии эстеразы, GST и P450. Без селекции инсектицидами уровень устойчивых генов (эстераза, GST, P450) снизился, а активность ферментов детоксикации возвратилась к уровню Lab-S [85]. После прекращения обработок крупного рогатого скота эндосульфамом в США, через год у малой коровьей жигалки *Haematobia irritans* (Diptera: Muscidae) существенно снизилась частота резистентного аллеля Rdl [83].

В своих работах С.А. Рославцева охарактеризовала процесс реверсии чувствительности у *M. domestica* к ФОС, который многократно исследовался в 50–70-х гг. XX века. В ходе наблюдений было зафиксировано снижение устойчивости к хлорофосу, малатиону, бензофосфату, фталофосу и кумафосу на протяжении 18–30 поколений [29]. В другом случае у культуры комнатной мухи 594vb после 13, выращенных без инсектицидного прессы, отмечено падение резистентности к азаметифосу 53-кратного уровня до 6-кратного [145]. Нестабильная и высокая резистентность отмечалась в исследовании Kavi et al., в котором полевые популяции насекомых, первоначально собранных США (Флорида), были селектированы в лабораторных условиях имидаклопридом, что привело к ПР более 2300× у самок. За год без обработок устойчивость снизилась до 110× [127].

Комнатные мухи из природных популяций демонстрировали различные ПР к тиаметоксаму, которые варьировали от 7,6× до 20×. Непрерывная селекция полевой популяции (Thia-SEL) в лаборатории в течение пяти поколений тиаметоксамом увеличился ПР с первоначальных 7,6× до 33×. Однако при культивировании линии Thia-SEL в течение последующих пяти поколений в отсутствие инсектицида наблюдалось значительное снижение уровня резистентности [129, 134]. В работе Shah et al. Было продемонстрировано, что чувствительность *M. domestica* к пирипроксифену – аналогу ювенильного гормона - изменяется после отмены препарата. Существенное падение устойчивости зафиксировано после 22

поколений, выращенных без селективного давления, что свидетельствует и нестабильном характере резистентности к этому соединению [201].

1.7. Подавление резистентности

Основное правило адекватной ротации инсектицидов по механизму действия (МД): 1) избегать обработки последовательных поколений насекомых инсектицидами одной и той же группы химических соединений (рисунок 8); 2) время обработки охватывает полный жизненный цикл насекомого (макс. 30 дней); 3) в рамках одной и той же группы МД возможно несколько применений в разные периоды времени; 4) если после первой обработки потребуются дополнительные инсектициды, необходимо использовать другое эффективное средство (рис.8). Инсектицид с другим механизмом действия должен быть выбран для использования в течение следующих 30 дней и т. д. Предлагаемая схема ротации инсектицидов направлена на минимизацию развития устойчивости к той или иной химической группе и обычно требует минимум трех эффективных инсектицида различных соединений. Помимо использования такой схемы, IRAC предлагает использование смесей инсектицидов (Insecticide Mixtures and Resistance Management – Updated Guidance, 2024) для улучшения борьбы с насекомыми-вредителями [117].

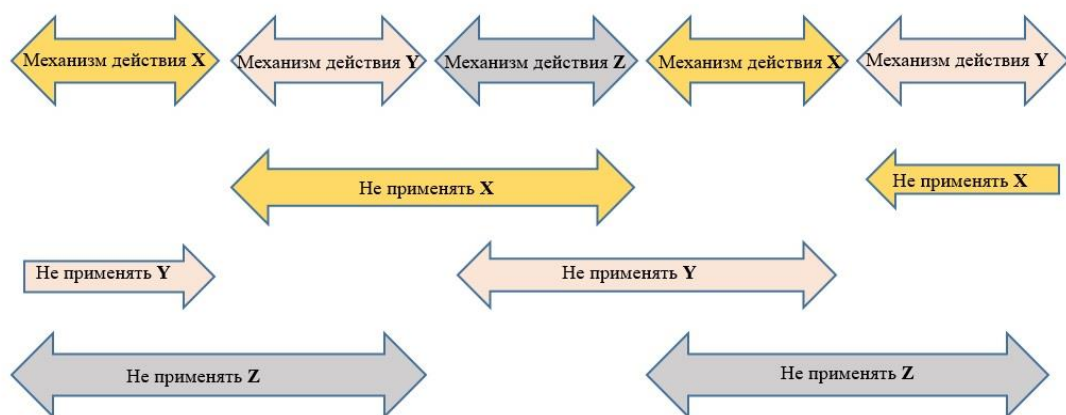


Рисунок 8 – Схема ротации инсектицидов по IRAC [207, 208]

Совместное применение двух инсектицидов с разным механизмом действия становится все более популярным. Смеси инсектицидов (баковые или заранее приготовленные) используются для борьбы с вредителями в сельском хозяйстве в

том случае, когда применение одного соединения не обеспечивает достаточного эффекта в борьбе с насекомыми, а в медицинской дезинсекции они не применяются. Смешивание инсектицидов может принести пользу для управления устойчивостью к инсектицидам. В идеале два инсектицидных компонента смеси должны дополнять друг друга и иметь равное соотношение компонентов по $СК_{50}$ с целью одновременного воздействия на целевых насекомых. Это означает, что оба инсектицида препятствуют выживанию популяции, устойчивой к любому из химических соединений (избыточное уничтожение) на протяжении всего периода обработки (поколение вредителей) [213]. Применение смесей инсектицидов — это стратегия, цель которой ускорение борьбы с насекомыми-вредителями и преодоление резистентности к инсектицидам различных химических групп у членистоногих [86].

Исследование токсичности нескольких смесей в отношении личинок комнатной мухи 2-го возраста показало, что наибольший эффект потенцирования наблюдался у комбинации абамектин/хлорфенапир при использовании в равных пропорциях (1:1). Это усиление может быть связано с тем, что оба пестицида имеют разные механизмы действия; таким образом, они будут дополнять друг друга в уничтожении личинок. Кроме того, комбинация ивермектина и хлорфенапира в соотношении 1:10 оказывает синергический эффект против имаго комнатных мух. Следует отметить, что смесь лямбда-цигалотрин/абамектин проявила антагонистический эффект [86].

В работе М.А. Левченко с соавт. продемонстрирована высокая токсичность гранулированной приманки в отношении комнатных мух. Разработана инсектицидная приманка (ивермектин 0,06% + фипронил 0,015%), которая показала 100% смертности имаго *M. domestica* через 48 часов [19, 24].

Исследование нескольких комбинаций инсектицидов на комнатных мухах показало, что токсичность ацетамиприда, фипронила и ивермектина возрастала в бинарных смесях по сравнению с применением их по отдельности, тогда как токсичность хлорфенапира зависела от второго инсектицида в смесях. Смесь фипронил/хлорфенапир (1:4) оказалась наиболее эффективной против имаго

комнатных мух. Смесь ивермектин/хлорфенапир (1:10) и смесь ивермектин/ацетамиприд (1:2,5) продемонстрировали наибольший синергический эффект [146].

Для уничтожения имаго комнатных мух в бытовых условиях чаще всего применяются средства в аэрозольных упаковках с пропеллентом, в состав которых могут входить от 2 до 4 химических соединений и синергист ППБ. Однако, все использованные ДВ относятся к группе пиретроидов.

Для борьбы с личинками комнатных мух используются средства, влияющие на развитие насекомого: ингибиторы синтеза хитина и аналоги ювенильного гормона (дифлубензурон и трифлумурон, пирипроксифен, метопрен и др.). Также в качестве ларвицида во многих странах применяется ингибитор роста насекомых – циромазин.

В заключении необходимо сказать, что изучение резистентности комнатной мухи является критически важным направлением в области медицинской энтомологии. В мировом масштабе за последние десятилетия достигнут значительный прогресс. Задokumentирована глобальная проблема, подтверждено повсеместное распространение мультирезистентных популяций мух, которые имеют чувствительность к основным группам химических соединений, выявлены механизмы резистентности, детально изучены биохимические (повышенная активность неспецифических эстераз, монооксигеназ, глутатион-S-трансфераз) и молекулярно-генетические (точечные мутации в гене натриевого канала *kdr* и др.) основы устойчивости. Разработаны методы мониторинга (ПЦР, секвенирование) для оперативного выявления и отслеживания резистентности в полевых популяциях, но не внедрены во всех странах. В нескольких странах мира сформулированы принципы управления резистентностью, признана необходимость ротации инсектицидов с разным механизмом действия, использования биологических препаратов и интеграции подходов.

Несмотря на достижения, быстрое развитие резистентности опережает появление новых молекул. В перспективе усилия должны быть сосредоточены на: создание глобальных или региональных сетей эпиднадзора с использованием

стандартизированных протоколов и баз данных для прогнозирования вспышек устойчивости; изучение новых мишеней для инсектицидов, молекулярных основ перекрестной резистентности и эпигенетических факторов, влияющих на фенотип устойчивости; приоритетное развитие и коммерциализация нехимических средств (биопрепараты – бактерии, грибы, нематоды), методов генетического контроля (технология стерилизации насекомых), приманок на основе аттрактантов нового поколения; строгое соблюдение, оптимизация и разработка адаптивных, локализованных стратегий управления резистентностью для конкретных регионов и хозяйств, обязательное чередование инсектицидов.

Успешная борьба с резистентными популяциями комнатной мухи возможна только на основе междисциплинарных исследований, внедрения устойчивых, экологически сбалансированных технологий контроля численности этого синантропного насекомого.

2. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материалы и методы

В период 2020-2024 гг. проведен широкий спектр исследований инсектицидной активности соединений из семи химических классов (неоникотиноилы, оксадиазины, пирролы, фенилпиразолы, пиретроиды, ФОС и карбаматы). Экспериментальная база включала более 1000 опытов с участием свыше 100 тысяч имаго и 2500 личинок комнатной мухи 5 культур, выращиваемых в инсектарии Института дезинфектологии ФБУН ФНЦГ им. Ф.Ф.Эрисмана, Роспотребнадзора.

Выборки из популяций комнатной мухи, отловленные в Московской и Калужской областях

Объектом исследований являлись имаго природных популяций комнатной мухи *M. domestica*, сбор которых был осуществлен в разных точках Московской и Калужской областей (таблица 4). Все они были названы по местам их отлова и введены в культуру. Комнатных мух отлавливали в местах большой численности насекомых, с использованием сачка, в количестве не менее 1000 особей. Насекомых из каждой точки сбора помещали в марлевый садок и доставляли в лабораторию. Четыре выборки были введены в культуру в инсектарии Института дезинфектологии.

Изучение уровней резистентности комнатной мухи, реверсии чувствительности, контактного и кишечного действия инсектицидов, механизмов действия и биотических потенциалов проводилось в сравнении с лабораторной чувствительной культурой S-НИИД, культивируемой в инсектарии Института дезинфектологии. В настоящем исследовании использовали имаго массой $15,1 \pm 0,7$ мг/особь 3–6-дневного возраста без деления по полу. Содержание насекомых проводилось без селекции инсектицидами, опыты проводились на поколении F₂–F₃. В отдельных случаях использовали мух F₅₀–F₅₂ (изучение реверсии и механизмов действия). В экспериментах использовали мух, питавшихся сухим молоком и сахаром.

Таблица 4 – Описание выборок комнатной мухи из природных популяций

Выборка	Широта и долгота	Описание мест отлова
КСК-1	55.387459 с.ш. 35.986661 в.д.	Конно-спортивный клуб Высота. Московская область, Можайский городской округ, д. Андреевское, ул.Центральная. Коровник Сбор 14.07.2020
КСК-2	55.38850947374831 с.ш. 35.98657516931133 в.д.	Конно-спортивный клуб Высота. Московская область, Можайский городской округ, д. Андреевское, ул.Центральная. Конюшня Сбор 16.07.2020
Красногорск	55.896277 с.ш. 37.297835 в.д.	Московская область, городской округ Красногорск, п. Светлые горы T-REX Food. Сбор 09.06.2020
Калуга	54.586849942399496 с.ш. 36.23018088787358 в.д.	СНТ Машзавод, участок 127 Сбор 05-06.09.2020

Расчет абсолютной численности отловленных имаго на каждой точке отбора не производилась в рамках исследования. Расчет относительной численности производился визуально. В местах содержания домашних животных численность насекомых составляла до 500-1000 особей/м², так как отлов проводили в местах больших скоплений около мест размножений (навоз, помойка). Выборки из Красногорска и Калуги собраны в местах, где численность достигала 20-50 особей/м².

История обработок инсектицидными препаратами и их кратность на каждом объекте, где были собраны мухи, доподлинно неизвестна. По сведениям, полученным от работников конно-спортивного клуба, в некоторых местах для содержания животных применялись приманки на основе тиаметоксама и клотианидина на протяжении 8 месяцев, начиная с весеннего периода.

Другие виды мух семейства Muscidae не идентифицировали. Видовая идентификация отловленных имаго мух производилась визуально при помощи

бинокулярного микроскопа в полевых условиях. Ключевыми морфологическими признаками для определения взрослой особи являются: окраска и общий вид, характерное жилкование крыльев, покрытие волосками всей поверхности тела. Главным отличием *Musca domestica* является изогнутые медиальные жилки крыла M_{1+2} , среднеспинка в сером или в серо-желтом налете, с 4 черными продольными полосами. Брюшко черное, с более или менее развитыми желтыми боковыми пятнами и переливчатыми пятнами светлого налета.

Инсектициды

Изучены действующие вещества из нескольких групп химических веществ: неоникотиноиды (тиаметоксам, клотианидин), оксадиазины (индоксакарб), пирролы (хлорфенапир), фенилпиразолы (фипронил), пиретроиды (циперметрин), фосфорорганические соединения (хлорпирифос), карбаматы (метомил).

Физико-химические и токсикологические свойства использованных веществ приведены в Приложении 1.

Технические продукты

В нашем исследовании были использованы следующие технические продукты: тиаметоксам 95% (Китай), клотианидин 97% (Китай), индоксакарб - рацемическая смесь 75% активного S-энантиомера и 25% неактивного R-энантиомера (Китай), хлорфенапир 98% (Китай), фипронил 98% (Китай), циперметрин 95% (Китай) и хлорпирифос 97% (Китай).

Средства в аэрозольной упаковке

Испытанные средства в аэрозольной упаковке содержали пиретроиды или пиретрины в различных концентрациях: опытный образец аэрозоль № 1: альфа-циперметрин 0,27%, тетраметрин 0,27%, фипронил 0,003%, ППБ 0,09%; опытный образец аэрозоль № 2: праллетрин 0,1%, трансфлутрин 0,1%, циперметрин 0,1%, ППБ 1,2%; аэрозоль № 3 «Raid Botanicals» (Нидерланды): пиретрины 0,25%, ППБ 1,05%; аэрозоль № 4 «Insectall Дихлофос» (Россия): тетраметрин 0,2%, циперметрин 0,2%, ППБ 1,2%; аэрозоль №5 «Мультирезист Аэро» (Россия): бифентрин 0,2%, хлорфенапир 0,5%, ацетамиприд 0,1%. Используемые в экспериментах средства в аэрозольной упаковке зарегистрированы в реестре

Роспотребнадзора в установленном порядке и прошли оценку эффективности, безопасности применения и соответствия состава заявленной рецептуре.

Пищевые инсектицидные приманки

Среди протестированных средств были как зарубежные, так и отечественные инсектицидные приманки в форме гелей и вододиспергируемых гранул. Австрийские препараты «Агита» и «Квик Байт ВГ10» содержат соответственно 10% тиаметоксама и 10% имидаклоприда. Российские средства представлены гелями «Индиго гель» (2% динотефуран), «Тараканофф Контрудар-гель от тараканов и муравьев» (0,05 % фипронила) «Арбалет Окси» (0,6% индоксакарба) и «Аттрактив-бэйт» (0,05% фипронил и 0,5% индоксакарб). Также испытывался нидерландский препарат «Флай Байт», в составе которого 1% метомил. Все приманки зарегистрированы в реестре Роспотребнадзора в установленном порядке и прошли оценку эффективности, безопасности применения и соответствия состава заявленной рецептуре, приобретены в торговой сети и использованы до истечения срока годности.

Концентраты эмульсии

Суспензионный концентрат «Полиокарб SC 10» имидаклоприд 5% и индоксакарб 5% (Россия), концентрат микроэмульсии «ДУЭТ-БИ к.э.» бифентрин 5%, индоксакарб 10% (Россия), концентрат эмульсии «СОЛО к.э.» индоксакарб 10% (Россия).

Синергисты

Пиперонилбутоксид (ППБ 95% технический продукт, Aldrich) специфический ингибитор монооксигеназ (МО). Эмпирическая формула $C_{19}H_{30}O_{35}$. Химическое название 5-[2-(2-бутоксиэтокси)этокси метил]-6-бпропил-1,3-бензодиоксол. Широко используется в качестве инструмента при выявлении механизма действия инсектицидов. В России в основном применяется в составе рецептур инсектицидных средств в аэрозольной упаковке.

Диэтилмалеат (ДЭМ, ≥ 96 % технический продукт, Aldrich), специфический ингибитор глутатион-S-трансфераз (GST). Является сложным эфиром. Эмпирическая формула $C_8H_{12}O_4$.

S,S,S-трибутилтретиофосфат (ТБТФ, аналитический стандарт 99%, Sigma-Aldrich, Supelco), ингибитор карбоксилэстераз. Эмпирическая формула $C_{12}H_{27}OPS_3$.

Верапамил (ВЕР) — ингибитор АВС-транспортеров, блокатор медленных кальциевых каналов. Химическое название альфа-[3-[[2-(3,4-диметоксифенил)этил]метиламино]пропил]-3,4-диметокси-альфа-(1-метилэтил)бензолацетонитрил. Действие заключается в понижении трансмембранного тока кальция. Незначительно влияет на натриевые каналы и альфа-аденорецепторы. В экспериментах использован в виде гидрохлорида — 0,25 % водный раствор для инъекций (Республика Македония).

Методы исследований

При проведении исследовательских работ использовали методы согласно Руководству Р 4.2.3676-20 [22]. В период проведения опытов температура воздуха в помещении составляла 23–25°C и влажности 60-70%.

Метод отлова комнатных мух в природных станциях

Имаго комнатных мух отлавливали в садовом товариществе, в местах содержания крупного рогатого скота и лошадей, а также в сборниках отходов и скоплениях навоза. Перед сбором проводили наблюдения и фиксировали места большого скопления мух. Все насекомые были отловлены при помощи самодельного энтомологического сачка, имеющий длинный зауженный мешок из сетчатого тюля, длиной 110 см. Отлов осуществляли в летний период, в утреннее и дневное время суток при температуре воздуха 23–25°C. После поимки, насекомых помещали в садки размером (15×15×15) см и доставляли в лабораторию для дальнейшего разведения. В качестве источника питания в садок помещали сахар и вату, смоченную водой.

Метод разведения популяций *M. domestica* в инсектарии и введение в культуру

В инсектарии Института дезинфектологии ФБУН ФНЦГ им. Ф.Ф.Эрисмана Роспотребнадзора культивировали чувствительную к инсектицидам культуру

комнатных мух S-НИИД В зависимости от целей исследований в лабораторных экспериментах использовали:

- имаго – самки, самцы без разделения по полу в возрасте не более 2 дней, которые не питались с момента выхода из пупариев;
- имаго – самки, самцы 3–5-дневного возраста, накормленные сухим молоком и сахаром;
- личинки II и III возрастов.

Все эксперименты сопровождали двумя контрольными вариантами, в первом из которых находились необработанные мухи, а во втором насекомые, обработанные растворителем. Разведение насекомых осуществляли при постоянной температуре воздуха 25–27 °С и относительной влажности 60–70 %.

Комнатные мухи из природных популяций, введенные в культуру, и чувствительная лабораторная культура S-НИИД содержались в двух изолированных отдельных боксах, которые состояли из двух зон: буферная, для предотвращения разлета мух и комнаты для ведения культуры насекомых. Боксы оборудованы рабочими столами и стеллажами для хранения емкостей с материалом и садками с насекомыми. Все культуры мух содержали в боксах при оптимальном гигротермическом режиме. На всех емкостях указывали даты закладки личинок и куколок, а также название культуры. В садках размером (30×30×30) см содержали имаго. На каждый металлический корпус садка натягивали ткань из бязи и завязывали канцелярской резинкой, во избежание разлета насекомых. Емкости, в которых находился субстрат с личинками, также прикрывали тканью и завязывали резинкой.

Для выкармливания личинок использовали пшеничные отруби, предварительно прокаленные и смешиванные с хлебопекарными дрожжами. Взрослые особи получали рацион из сухого молока, сахара-рафинада и воды.

Оборудование и материалы: 1) сушильный шкаф, отрегулированный на внутреннюю температуру +70°С; 2) полипропиленовые стаканы цилиндрической формы для разведения мух, диаметром не менее 20 см и высотой не менее 30 см; 3) полипропиленовые чашки для воды, отрубей и пищевого субстрата (сахара и

молока) емкостью 150–250 мл; садки, состоящие из марлевого рукава, одетого на проволочный каркас (30×30×30) см с металлическим дном из нержавеющей стали; 4) плотики из пенопласта (2×2×0,5) см для посадки мух во время питания; 5) фарфоровые стаканы 1,5–2,0 л для разведения хлебопекарных дрожжей; 6) пластиковые тазы диаметром не менее 50 см.

Приготовление субстрата для развития личинок и закладка культуры комнатных мух

При приготовлении субстрата для развития личинок в таз засыпали прокаленные отруби и опилки в соотношении 1:3. Пшеничные отруби предварительно просушивали в течение 2 часов при температуре +70° С. Затем смачивали водой и добавляли хлебопекарные дрожжи так, чтобы при сжатии увлажненных отрубей в кулаке они комковались, но вода не вытекала (около 2 л воды смешивали с 30 г хлебопекарных дрожжей на 1 кг отрубей). В качестве белка вносили в субстрат сухое молоко и тщательно размешивали. После внесения личинок, все тазы накрывали бязью и закрепляли резинкой.

На всех емкостях указывали дату закладки яиц, и содержали их в боксе при температуре 25–27°С. При поедании субстрата личинками, в цилиндрические сосуды досыпали свежий субстрат и перемешивали. Если количество личинок было больше нормы, то часть их вынимали и замораживали. В дальнейшем их не использовали. Пупарии помещали в пластиковые сосуды. Через 10-14 дней из пупариев после откладки яиц, вылетали первые мухи. Массовый вылет мух наблюдали через 20 дней после закладки в субстрат яиц.

Содержание имаго комнатных мух

После выхода насекомых из пупариев их переводили в бязевые садки. Для этого бязевый рукав садка надевали на сосуд, и мухи сами переходили в садок. Для направленного перемещения имаго использовали положительный фототаксис и отрицательный геотаксис, свойственный для мух, для чего садок размещали на подставке у источника света, а сосуд накрывали темной материей. Приблизительно в один садок выпускали до 1,5 тыс. имаго. В качестве корма для имаго

использовали сухое молоко, сахар. Воду наливали в полипропиленовые чашки и размещали плотики на поверхности жидкости.

Откладку яиц в садках мухи начинали на 4-5-й день, в связи с чем в садки, кроме корма, помещали стаканы с влажными отрубями, которые служили субстратом для яиц. Через сутки стаканы меняли на новые, а личинок перекладывали в тазы с субстратом.

Сроки развития комнатных мух

Яйцо – 1–3 суток; личинка (с 1 по 3 возраст) – 7–10 суток; куколка – 2–5 суток; общая продолжительность цикла – 10–17 суток; продолжительность жизни имаго – 1–2 месяца.

Утилизация комнатных мух.

После развития личинок емкости с субстратом помещали в морозильную камеру бытового холодильника или заливали кипятком с целью уничтожения оставшихся личинок, куколок и имаго, затем субстрат утилизировали как бытовые отходы.

Садки с непригодными для дальнейшей работы имаго комнатных мух также замораживали в морозильнике бытового холодильника, мух утилизировали, бязевый рукав снимали с каркаса и кипятили с использованием моющих и отбеливающих средств в течение 30 минут. Металлический каркас садка промывали рабочим раствором моющих средств в горячей воде. Неиспользованные яйца и личинки насекомых также уничтожали путем замораживания. Оставшееся после них оборудование тщательно промывали.

Метод топикального нанесения ацетоновых растворов технических продуктов

Метод топикального нанесения инсектицидов проводили по п. 4.2.1.1. Руководства Р 4.2.3676-20. Ацетоновые растворы ДВ наносили на среднеспинку анестезированных мух без разделения по полу при помощи микробиологической петли из некорродирующей проволоки. Размер капли для насекомых составлял 1 мкл. Перед каждым экспериментом взвешивали группы комнатных мух по 100 экз. на лабораторных весах и вычисляли среднюю массу в мг. Каждый опыт проводили

не менее трех раз с использованием 5-7 логарифмически снижающихся концентраций инсектицида. Нанесение начинали с минимальной концентрации, постепенно увеличивая ее. Параллельно ставили два контрольных варианта: в первом на мух наносили чистый растворитель (без инсектицида), во втором насекомые оставали без обработки. Эксперимент выполняли в трёх повторностях, каждая из которых включала 20 имаго мух. После нанесения средства насекомых помещали в пластиковые бутылки со срезанным дном, закрытые тканевыми салфетками; внутри находился тампон с водой и сахаром. Учёт гибели проводили через 24, 48 и 72 часа. К погибшим относили особей, утративших способность к движению и полёту. На основе полученных данных рассчитывали показатели $СК_{50}$ и $СК_{95}$, (%) — концентрации, при которых погибает 50% (95%) насекомых.

Определение среднесмертельных концентраций проводили графическим методом на пробит-логарифмической бумаге согласно п. 4.1.5.4. Руководства Р 4.2.3676-20. На график наносили точки: по оси X — логарифм дозы (мкг/г) или концентрации (%), по оси Y — процент гибели в побитах. Через экспериментальные точки проводили регрессионную прямую. Значения $СК_{50}$ и $СК_{95}$ находили, проецируя на ось абсцисс точки пересечения горизонтальных линий, проведенных от уровней 50 % и 95 % гибели, с линией регрессии.

Рассчитывали уровень чувствительности при помощи показателя резистентности (ПР) для каждой популяции. Оценка проводилась в сравнении с чувствительной лабораторной расой. Показатель резистентности определяли по формуле (1):

$$ПР = \frac{СК_{50} \text{ резистентной культуры (\%)}}{СК_{50} \text{ чувствительной культуры (\%)}} , \text{ где} \quad (1)$$

$СК_{50}$ — концентрация, при которой погибает 50% насекомых.

В зависимости от величины резистентности у природной популяции фиксировали: ПР 1–2 – чувствительность; ПР 3–10 – толерантность; ПР 11–30 – средняя резистентность; ПР 31 – 100 – высокая резистентность; ПР более 100 – экстремально высокая резистентность (согласно Руководству Р 4.2.3676-20).

Диагностические концентрации (ДК) % рассчитывали как удвоенную величину СК₉₅ для инсектицидов из различных химических групп, полученные на стандартной чувствительной культуре S-НИИД.

Исследование реверсии чувствительности к инсектицидам при длительном разведении в лабораторных условиях

Оценку чувствительности комнатных мух к инсектицидам проводили на поколениях F₂–F₃ топикальным методом согласно п.2.2.3. Рассчитывали СК₅₀ и СК₉₅ (%), а также показатели резистентности. Через два года содержания культур в условиях инсектария института на поколениях F₅₀– F₅₂ культур Красногорск и Калуга измерения были повторены. В обоих случаях данные сравнивались с таковыми, полученными на культуре комнатных мух S-НИИД в параллельных опытах.

Испытания инсектицидных средств в аэрозольной упаковке

Оценку действия инсектицидов в аэрозольной упаковке выполняли в камере объемом 2 м³, куда подсаживали по 300 особей мух. Препарат распыляли в течение 1–2 секунд, соблюдая норму расхода не более 1 г/м³. Секундомером измеряли время, за которое насекомые поражались. Опыты проходили при стабильной температуре 25–27°C. Для каждого аэрозоля фиксировали динамику поражения насекомых, подсчитывая количество пораженных мух (%) через 5, 15, 60, 240 и 420 минут после обработки. Далее рассчитывали ключевые показатели: КТ₁, КТ₅₀ и КТ₉₉ (время, необходимое для поражения 1, 50 и 99% насекомых, в минутах), а также обратимость паралича (%) - доля насекомых, восстановившихся через 4 часа после воздействия аэрозоля. Эксперименты выполняли в 3–5 повторностях, строго следуя пункту 4.3.2.3. Руководства Р 4.2.3676-20.

Время поражения 50 % особей насекомых (КТ₅₀, мин) рассчитывали по формуле (2):

$$КТ_{50} = \frac{КТ_{99} - КТ_1}{2} + КТ_1, \text{ где} \quad (2)$$

КТ₁ – время поражения 1 % насекомых в опыте (мин);

КТ₉₉ – время поражения 99 % насекомых в опыте.

В каждом эксперименте регистрировали время от момента распыления аэрозоля до момента падения 3-х первых мух (1%) и 3-х последних (99%), что соответствует времени наступления нокдаун-эффекта (мин). Во время каждого опыта фиксировали время (мин) нарастания симптомов отравления и отмечали обратимость паралича у каждой популяции – количество насекомых (%), у которых начали восстанавливаться все жизненные функции.

Метод определения кишечного действия инсектицидных приманок

Кормление имаго комнатных мух сахарными приманками проводили в соответствии с п. 4.2.4.1 Руководства Р 4.2.3676-20. В экспериментах использовали мух 3-6 – дневного возраста, у которых заранее отнимали корм, оставляя только воду в садке. Разделение насекомых по полу не проводили. Для опыта использовали пластиковые бутылки объемом 2 л с отрезанным дном, которое накрывали марлей, либо в садках размером (30×30×30) см. Марлевую салфетку закрепляли канцелярской резинкой. Мух отбирали в количестве 40 особей без разделения по полу. Сахарный песок обрабатывали ацетоновыми растворами инсектицидов в логарифмически убывающих концентрациях (от 5,0 до 0,00001 мкг ДВ/мг сахара) из расчета 0,5 мл раствора на 1 г сахара. После обработки сахар высушивали в течение 2 часов и помещали в малые чашки Петри (диаметром 60 мм). В контрольном варианте помещали мух с сахаром, обработанным ацетоновым раствором без инсектицида. Каждый опыт проводили в трех повторностях. Учет гибели насекомых проводили в течение 24, 48 и 72 часов. Определяли концентрации, при которых фиксировалась гибель 50 % и 95 % имаго мух.

Для установления минимальной эффективной дозы ДВ в некоторых случаях готовую приманку разбавляли глицерином в соотношении 1:1 и 1:5.

Для сравнения полученных насекомыми доз ДВ при контактном и кишечном действии в одном из вариантов опытов через 24 часа отравленную сахарную приманку удаляли, заменяя её чистым сахаром. Учет вели в течение 24, 48 и 72 ч.

При изучении кишечного действия на комнатных мух, готовых к применению инсектицидных приманок (см. п. 2.1.2.3), их помещали в малые чашки Петри по 1 г. Имаго мух лишали пищи за 12 ч до начала эксперимента, оставляя

воду. Далее мух выпускали в садки размером (30×30×30) см по 100 экземпляров в каждый предоставляли доступ к приманке. Учет смертности (%) проводили спустя 24 и 48 часов. Эксперименты выполняли в трех повторностях в 2 вариантах: наличии и отсутствии альтернативного корма (сахар).

В одном из вариантов опыта через 24 часа отравленный сахар заменяли на чистый (условно-однократное поглощение сахара) и продолжали учеты смертности мух в течение 72 ч. Рассчитывали дозу при контактном нанесении 1 мкл раствора $СК_{50}, \% \times 10 = \text{мкг ДВ / особь}$, при кишечном поступлении 3 мг сахара за 24 часа $СК_{50}, \text{мкг ДВ/мг сахара} \times 3 = \text{мкг ДВ / особь}$ [9, 10].

Ранее установлено, что сухими сахарными приманками мухи питаются активно и в течение 24 ч поглощают 1,3-1,5 мг сахара/особь [16].

Изучение вклада ферментных систем и АВС-транспортеров в механизм резистентности

Синергическое действие ингибиторов ферментных систем в комбинации с инсектицидом оценивали методом десинхронизированного нанесения. Для этого предварительно анестезированных комнатных мух (100 особей) в возрасте 3–5 суток, без разделения по полу, фиксировали на фильтровальной бумаге. Нанесение ингибитора осуществляли непосредственно на анестезированных насекомых из беспропеллентной упаковки с кнопочным распылителем 20/410/304, обеспечивающим мелкодисперсное распыление при номре расхода 20 мл/ м² и помещали в стеклянный сосуд объемом 900 мл. Через часовой экспозиции в стеклянном сосуде насекомых повторно анестезировали и топикально наносили на переднеспинку по 1 мкл изучаемого инсектицида в пяти логарифмически снижающихся концентрациях. Расчет $СК_{50 (95)}, \%$ выполняли по методике, описанной в п. 2.2.3. Учет смертности вели через 24, 48 и 72 часа после начала опыта.

Все синергисты наносили в концентрации, не оказывающей инсектицидного действия на комнатных мух (ацетоновые растворы ППБ — 0,01%, ДЭМ — 0,1%, ТБТФ — 0,01%, водно-ацетоновый раствор ВЕР — 0,1%). Параллельно ставили 3 контрольных варианта, в одном из которых насекомые подвергались обработке

ацетоном (1 мкл/особь), в другом ацетоновом растворе ингибитора в выбранной концентрации, в третьем насекомых не обрабатывали.

Далее рассчитывали коэффициент синергического действия (КСД), по формуле (3):

$$\text{КСД} = \frac{\text{СК}_{50 \text{ для мух, обработанных инсектицидом}}}{\text{СК}_{50 \text{ для мух, последовательно обработанных и синергистом и инсектицидом}}}, \text{ где} \quad (3)$$

СК_{50} — концентрация, при которой погибает 50% насекомых.

Определение эффективности средства при обработке мест посадки мух

Определение эффективности средств при обработке мест посадки мух проводили в соответствии с п. 4.3.1.5 Руководства Р 4.2.3676-20. Выявляли отпугивающее действие при свободном контакте с тест-поверхностью. В садки размером (30×30×30) см вертикально подвешивали обработанную тест-поверхность размером (10×10) см и выпускали 100 имаго комнатных мух без разделения по полу. В садок помещали поилку с водой и кусочек сахара. Учет гибели проводили через 24 и 48 часов. Рабочие растворы готовили путем последовательного разведения исходного препарата 10% сахарным сиропом в соотношении 1:9 (1 см³ промежуточного раствора на 9 см³ сиропа). Полученным составом (по 1 см³) пропитывали фанерные тест-поверхности (10×10 см) и подсушивали. Оценку инсектицидного действия при свободном контакте мух с обработанными поверхностями выполняли через 48 ч.

Оценка эффективности средств для обработки мест выплода мух

Оценка эффективности средств для обработки мест выплода мух проводили в соответствии с п. 4.4.1.2 Руководства Р 4.2.3676-20. Готовили субстрат для развития личинок комнатной мухи. Отдельно готовили рабочие жидкости инсектицидного средства в необходимой концентрации. В эксперименте 40 см³ исследуемого средства смешивали с водой и субстратом до однородной массы. Приготовленную смесь разливали в 5-7 пластиковых стаканов (по 200 мл) – по числу повторностей. В каждый вносили 100 личинок мух третьего возраста, стаканы акрывали бязью. Контрольную группу обрабатывали аналогично, но без добавления инсектицида. Все емкости содержали при температуре 25°С и

постоянной влажностью субстрата до завершения вылета имаго. Эффективность средства оценивали по отношению числа вылетевших имаго в контроле к опытным образцам.

Метод изучения биологических параметров *M. domestica*

Изучение биологических параметров природных популяций и лабораторной культуры комнатной мухи проводили по следующим показателям: продолжительность жизни имаго, количеству отродившихся из яиц личинок, общее количество личинок, сформировавших нормальные (недеформированные куколки), количество вылетевших из куколок мух и яйцепродукция.

Продолжительность жизни имаго природных популяций и лабораторной культур

Односуточных мух резистентных и чувствительной культур, помещали по 300 особей в изолированные садки. В каждом опыте было по 3 садка с лабораторной культурой и по 3 садка с природными популяциями, введенными в культуру. Мухи в садках выкармливали сухим молоком, сахаром и отрубями. Каждый день, на протяжении каждого опыта, подсчитывалось количество погибших мух. Далее выражали в процентах, как отношение к их начальному количеству и затем утилизировали.

Жизнеспособность яиц

Для оценки жизнеспособности яиц подсчитывали количество отродившихся из них личинок через двое суток. В каждом опыте использовали по 300 яиц. Параллельно ставили контроль с яйцами чувствительной лабораторной культуры. Яйца помещали в пластиковые стаканы, объемом 0,3 л, на треть заполненные увлажненными отрубями—по 20 трехчасовых яиц в каждый стакан.

Жизнеспособность личинок

Жизнеспособность личинок определяли по числу сформировавшихся куколок. Для этого в такие же стаканы (0,3, на треть – влажные отруби) подсаживали по 20 личинок старшего возраста из резистентных популяций.

Контрольную группу составляли личинки чувствительных насекомых. В каждом опыте использовали по 300 личинок.

Жизнеспособность куколок

Определяли следующим образом: в стаканы объемом 300 мл, заполненные на $\frac{1}{4}$ влажным субстратом и прикрытые бязевой салфеткой, помещали по 20 куколок 4-го возраста. Через 10 суток регистрировали количество вылетевших имаго. Показатель жизнеспособности рассчитывали по количеству вылетевших мух из общего числа взятых в эксперименте пупариев. Куколки природных популяций и чувствительной культуры закладывали параллельно, повторность опыта 10-кратная.

Количество яйцепродукции

Яйцепродукцию определяли следующим образом: в стаканы объемом 300 мл, заполненные на $\frac{1}{4}$ увлажненными отрубями, подсаживали по 10 имаго (5 самцов и 5 самок). Количество повторностей составляло 3–6. Ежедневно в течение 10 суток (до начала яйцекладки) проводили наблюдения. Для учета отложенных яиц стаканы с мухами охлаждали до температуры $+5^{\circ}\text{C}$, после чего насекомых возвращали обратно в стаканы. Питание мух осуществлялось на протяжении всего эксперимента (сахар, сухое молоко и водопроводная вода). Количество яйцепродукции оценивали по количеству личинок, появившихся из отложенных яиц и достигших 3-го возраста.

Биотический (репродуктивный) потенциал

Величину биотического потенциала лабораторных и резистентных к инсектицидам культур *M. domestica* рассчитывали по Shah et al. [203, 204, 205] по формуле (4):

$$N = \frac{N_{n+1}}{N_n}, \text{ где} \quad (4)$$

N_n представляет собой количество популяции родительского поколения, а N_{n+1} представляет собой количество личинок следующего поколения.

Методы статистической обработки данных

Статистическую обработку данных о токсичности ДВ инсектицидов проводили с использованием пакета статистических программ «Статистика» для персонального компьютера. Расчет величин $СК_{50(95)}$ проведен методом пробит-анализа по методу Финни [91].

2.2. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

2.2.1. Сравнительный анализ применяемых инсектицидов в сельском хозяйстве, ветеринарии и медицинской дезинсекции

Анализ ассортимента применяемых инсектицидных средств проводился для оценки современного состояния рынка, для выявления наиболее широко и менее применяемых препаратов в нескольких сферах и их сравнения. Актуальная информация российского рынка средств защиты от насекомых дает возможность прогнозирования развития резистентности к наиболее применяемым действующим веществам.

Анализ Реестра свидетельств о государственной регистрации (единая форма Таможенного союза) Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

При анализе зарегистрированных средств реестра Роспотребнадзора были выявлены самые многочисленные химические группы: пиретроиды, ФОС и неоникотиноиды, которые применяются в России в качестве инсектицидов. Пиретроиды – самая большая группа инсектицидов на российском рынке, составляющая практически 60% от всей номенклатуры средств (рисунок 9).

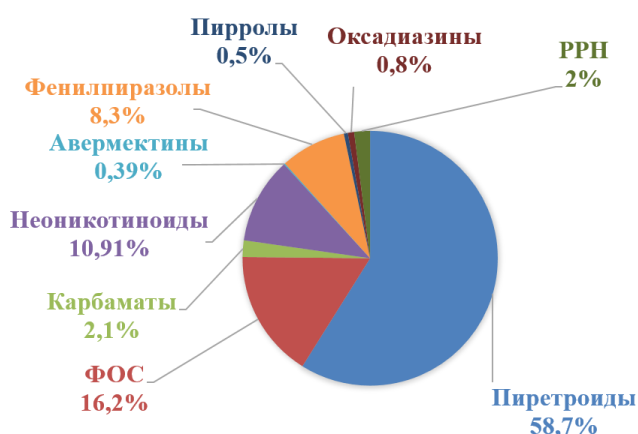


Рисунок 9 – Распределение групп ДВ (%) в реестре Роспотребнадзора [28]

ФОС и неоникотиноиды составляют 16,2 и 10,9% соответственно. Группа фенилпиразолов также занимает лидирующее положение – 8,3%. Остальные

химические группы были распределены следующим образом: карбаматы – 2,1%, регуляторы развития насекомых – 2,0 %, авермектины 1,0 %, оксадиазины – 0,8%, пирролы – 0,5%.

Можно выделить основные препаративные формы, зарегистрированные в реестре Роспотребнадзора: средства в аэрозольных упаковках – 25%, концентраты 1-компонентные – 21% и концентраты смесевые – 11% (рисунок 10). Подавляющее большинство концентратов производится на основе пиретроидов. 1-компонентных концентратов, на основе пиретроидов насчитывается 68 средств, а смесевых – 29. Пиретроиды являются основным средством санитарной обработки помещений против широкого спектра членистоногих и мест размножения комнатной мухи. Суммарное количество концентратов, зарегистрированных в Роспотребнадзоре – 31,1%.

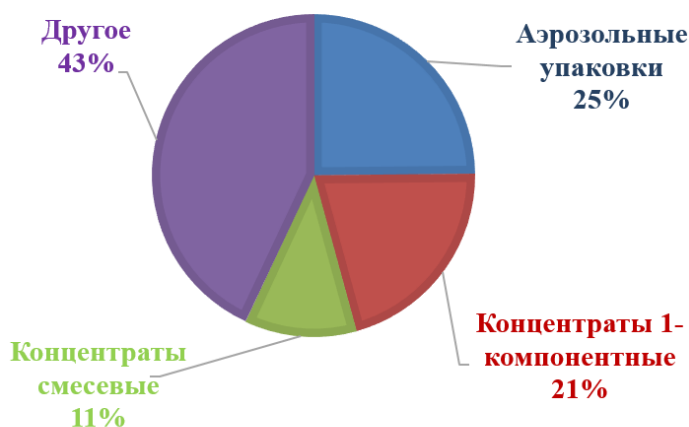


Рисунок 10 – Количество зарегистрированных препаративных форм в реестре Роспотребнадзора [28]

Средства в аэрозольных упаковках также в основном производятся на основе пиретроидов – 97,5%. Эти препараты являются основным средством борьбы с комнатными мухами в помещениях. Циперметрин, перметрин и тетраметрин являются основными компонентами средств в аэрозольных упаковках. Это основные вещества, которые влияют на резистентность комнатных мух к пиретроидам. Главным назначением данной формы является обработка помещений для уничтожения синантропных насекомых.

Удельный вес средств, соержащих пиретроиды 30 лет назад составлял 70%, карбаматы 2,5%, ФОС – 20,9%, что в 2 раза больше чем в настоящее время. Фенилпиразолы представлены одним ДВ в 0,55% средств, неоникотиноиды – только начали применяться — 0,9% средств — в 25 раз меньше, чем в 2023 г. Ранее в ассортименте преобладали средства в аэрозольных упаковках (23,5%), приманки (17,1%) и концентраты (17%), что в целом соответствует современной структуре препаративных форм. Таким образом, многолетнее (более 35 лет) преимущественное использование пиретроидов привело к формированию сверхвысокой резистентности к ним у синантропных насекомых.

Анализ государственного каталога пестицидов и агрохимикатов

Министерства сельского хозяйства Российской Федерации

Самыми многочисленными зарегистрированными препаратами для сельского хозяйства также являются пиретроиды – 29,2%, ФОС – 22,9% и неоникотиноиды – 27,4%. По разнообразию химических групп, на основе которых зарегистрированы инсектицидные препараты, реестр сельского хозяйства значительно шире (рисунок 11). В нем представлены такие химические группы, как карбоксамиды (0,3%), спиносины (0,3%), пиразолы (0,3%), антранилдиамиды (1,7%), диамиды (0,7%), а также соединения группы тетроновые кислоты (1,4%).



Рисунок 11 – Распределение групп ДВ (%) в реестре сельского хозяйства [2]. Другие (0,9%): карбоксамиды (0,3%), спиносины (0,3%), пиразолы (0,3%).

Основной препаративной формой, применяемой в сельском хозяйстве, являются 1-компонентные концентраты (77,4%) (рисунок 12). Концентраты смесевые составляют 22,6%.

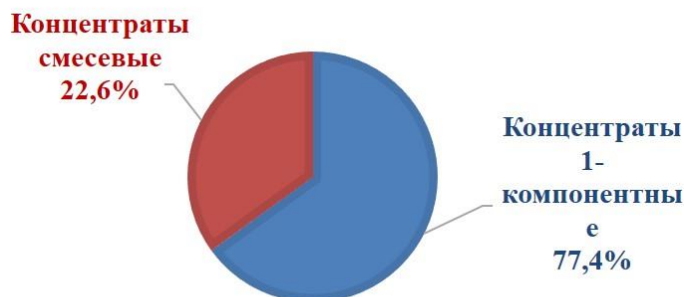


Рисунок 12 – Количество зарегистрированных препаративных форм в реестре сельского хозяйства [2].

Анализ системы регистрации лекарственных средств Федеральная служба ветеринарного и фитосанитарного надзора (Россельхознадзор)

В области ветеринарии зарегистрировано более 250 препаратов, для обработки крупного и мелкого рогатого скота, а также домашних животных для борьбы с вредными насекомыми. Синтетические пиретроиды (27,8%) широко используются животноводстве для обработки волосяного покрова животных против мух и гнуса, а также домашних животных против блох и клещей. В реестре Россельхознадзора 23% зарегистрированных препаратов составляют фенилпиразолы. Фипронил относится к инсектоакарицидным препаратам и обладает высокой активностью в отношении блох, вшей, клещей и власоедов, паразитирующих на собаках, кошках и грызунах (рисунок 13).

Следующей группой по численности средств являются авермектины (19,4%), которые также используются как противопаразитарные препараты для обработки сельскохозяйственных животных в виде растворов для наружного применения.

Надо отметить, что значительную долю всех зарегистрированных средств занимают регуляторы развития насекомых (16,7%), основной целью которых является борьба с саркоптоидными клещами у кошек и собак.

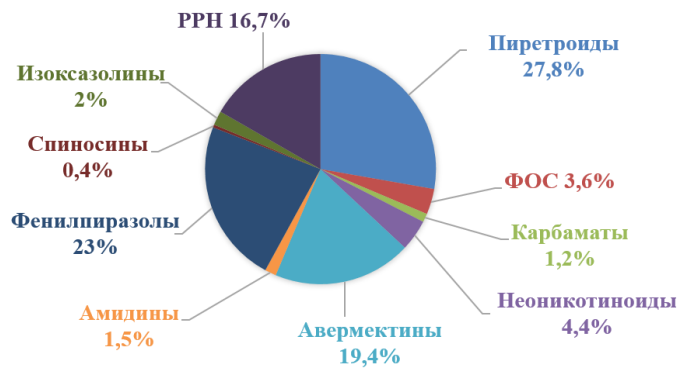


Рисунок 13 – Количество зарегистрированных ДВ (%) в реестре Россельхознадзора [27].

В данном реестре выделяются 2 химические группы, которые применяются исключительно в ветеринарной сфере: амидины (1,7%), которые используются для обеззараживания ветеринарных помещений в различных учреждениях, и изоксазолины (2%), применяемые в качестве инсектоакарицидных препаратов системного действия.

Анализ и сравнение зарегистрированных препаратов показывает, что ДВ наиболее употребляемых средств, все также являются пиретроиды, что негативно влияет на развитие мультирезистентных популяций членистоногих в России. Вещества с новыми механизмами действия появляются на рынке, но в недостаточном количестве, чтобы снизить уровень устойчивости у насекомых. Такая картина показывает важность и возможность введения новых препаратов для борьбы с комнатной мухой.

2.2.2. Характеристика уровней резистентности культур комнатной мухи при контактном нанесении инсектицидов

Оценка эффективности технических продуктов в отношении имаго комнатной мухи проводилась методом топикального нанесения. Изучено токсичное действие химических веществ, относящихся к следующим группам: оксадиазины (индоксакарб), пирролы (хлорфенапир), фенилпиразолы (фипронил), неоникотиноиды (тиаметоксам, клотианидин), пиретроиды (циперметрин) и ФОС (хлорпирифос).

2.2.2.1. Относительное изменение инсектицидности при топикальном нанесении проинсектицидов

Для выявления замедленного действия проинсектицидов проведено исследование, представлено в таблице 5. Гибель насекомых при отравлении проинсектицидами обычно проявляется через несколько суток после обработки. Инсектицидное действие возрастает в течение 72 часов по показателю СК₅₀. По показателю СК₅₀ фиксируется достоверное увеличение резистентности, тогда как для СК₉₅ рост выражен не всегда, что свидетельствует о гетерогенности устойчивых культур *Musca domestica* (таблица 5). В качестве сравнения нами приведены данные об изменении показателей инсектицидности циперметрина, не являющегося проинсектицидом; относительное изменение его токсичности для чувствительной лабораторной культуры S-НИИД принято за 1,0.

Таблица 5 – Динамика отравления проинсектицидами комнатных мух при топикальном нанесении (N=300).

ДВ	Показатели инсектицидности (%)	Учет поражения через.....ч		Относительное изменение инсектицидности СК ₅₀ 24 ч / СК ₅₀ 72 ч)
		24	72	
S-НИИД				
Индоксакарб	СК ₅₀	0,0120 (0,0090-0,0158)	0,0041 (0,0031-0,0054)*	2,92
	СК ₉₅	0,0300 (0,0227-0,0396)	0,0140 (0,0106-0,01848)*	2,14
Хлорфенапир	СК ₅₀	0,0062 (0,00470-0,00806)	0,0040 (0,0030-0,0052)	1,55
	СК ₉₅	0,0285 (0,0211-0,03847)	0,0200 (0,0153-0,026)	1,42

Продолжение табл. 5

Фипронил	СК ₅₀	0,00035 (0,00027-0,000441)	0,00012 (0,00009-0,00015)*	2,91
	СК ₉₅	0,0107 (0,0082-0,01391)	0,0076 (0,0058-0,00988)	1,41
Тиаметоксам	СК ₅₀	0,0080 (0,0061-0,0104)	0,0030 (0,0023-0,0039)*	2,67
	СК ₉₅	0,0400 (0,0296-0,054)	0,0210 (0,0155-0,0273)*	1,92
Циперметрин	СК ₅₀	0,00020 (0,00015-0,000256)	0,00020 (0,00019-0,000310)	1,00
	СК ₉₅	0,00120 (0,0009-0,0015)	0,00120 (0,0009-0,0017)	1,00
КСК-1				
Индоксакарб	СК ₅₀	0,0058 (0,0044-0,0075)	0,0018 (0,0013-0,0023)*	3,20
	СК ₉₅	>0,100	0,0260 (0,02-0,033)*	3,85
Хлорфенапир	СК ₅₀	0,0070 (0,0053-0,0091)	0,0030 (0,0023-0,0039)*	2,33
	СК ₉₅	>0,03	0,0260 (0,0200-0,0338)	>1,16
Фипронил	СК ₅₀	0,0010 (0,0007-0,0013)	0,0006 (0,0004-0,0007)*	1,66
	СК ₉₅	0,0035 (0,0026-0,0045)	0,0090 (0,0068-0,0117)*	2,60
Тиаметоксам	СК ₅₀	>1,00	>1,00	1,00
	СК ₉₅	>1,00	>1,00	1,00
Циперметрин	СК ₅₀	0,015 (0,011-0,0201)	0,015 (0,010-0,0207)	1,00
	СК ₉₅	0,100 (0,074-0,135)	0,100 (0,075-0,132)	1,00
КСК-2				
Индоксакарб	СК ₅₀	0,0040 (0,0030-0,0052)	0,0015 (0,0011-0,0020)*	2,67
	СК ₉₅	0,234 (0,180-0,304)	0,1400 (0,1076-0,1820)*	1,66
Хлорфенапир	СК ₅₀	0,0060 (0,0046-0,0078)	0,0050 (0,0038-0,0065)	1,20
	СК ₉₅	>0,020	0,0120 (0,0092-0,0156)*	1,67
Фипронил	СК ₅₀	0,0015 (0,0011-0,0019)	0,0010 (0,0007-0,0013)*	1,50
	СК ₉₅	0,0500 (0,0384-0,065)	0,0260 (0,0,02-0,0338)*	1,92
Тиаметоксам	СК ₅₀	>1,00	0,600 (0,461-0,78)*	1,67
	СК ₉₅	>1,00	>1,00	1,00
Циперметрин	СК ₅₀	0,120 (0,092-0,156)	0,120 (0,088-0,163)	1,00
	СК ₉₅	>1,00	>1,00	1,00
Красногорск				
Индоксакарб	СК ₅₀	0,0020 (0,0014-0,0027)	0,0060 (0,0044-0,0081)	3,00
	СК ₉₅	0,0085 (0,0062-0,0114)	0,0670 (0,0496-0,0904)	7,88
Хлорфенапир	СК ₅₀	0,0060 (0,0048-0,0081)	0,0010 (0,0008-0,0013)*	6,00
	СК ₉₅	>0,020	0,0150 (0,0115-0,0195)*	>1,33

Продолжение табл. 5

Фипронил	СК ₅₀	0,011 (0,008-0,0143)	0,009 (0,007-0,012)	1,22
	СК ₉₅	0,100 (0,078-0,129)	0,100 (0,071-0,136)	1,00
Тиаметоксам	СК ₅₀	>1,00	>1,00	1,00
	СК ₉₅	>1,00	>1,00	1,00
Циперметрин	СК ₅₀	0,100 (0,074-0,143)	0,100 (0,088-0,125)	1,00
	СК ₉₅	>1,00	>1,00	1,00
Калуга				
Индоксакарб	СК ₅₀	0,0055 (0,0041-0,0073)	0,0010 (0,0007-0,0013)*	5,50
	СК ₉₅	0,0480 (0,0363-0,0633)	0,0220 (0,0166-0,0290)*	2,18
Хлорфенапир	СК ₅₀	0,0100 (0,0074-0,0134)	0,0013 (0,0009-0,0017)*	7,70
	СК ₉₅	0,150 (0,119-0,201)	0,0270 (0,0201-0,0361)*	5,50
Фипронил	СК ₅₀	0,0009 (0,0006-0,0011)	0,0055 (0,0042-0,0070)	6,11
	СК ₉₅	0,120 (0,093-0,154)	0,0660 (0,0511-0,0851)*	1,82
Тиаметоксам	СК ₅₀	>1,00	0,300 (0,230-0,390)*	3,33
	СК ₉₅	>1,00	1,00 (0,781-1,28)*	>1,0
Циперметрин	СК ₅₀	0,180 (0,133-0,243)	0,180 (0,136-0,237)	1,00
	СК ₉₅	>1,00	>1,00	1,00

Примечание к табл. 5: * - различия статистически достоверны при $P \leq 0,05$ между значениями СК₅₀ при учете через 24 и 72 часа.

Изменение токсичности фипронила в течение 72 ч у чувствительной культуры составило 2,91. При исследовании действия индоксакарба необходимая для гибели 50% насекомых концентрация уменьшилась в 2,92 раза. Инсектицидность тиаметоксама повысилась, в 2,67 раза. Относительные изменения в остальных опытах составили 1,00–1,52 раза.

У культуры КСК-1 изменения инсектицидности в течение 3-х суток коснулись пиррола хлорфенапира, где СК₅₀ снизилась в 2,33 раза. В экспериментах с оксадиазиним индоксакарбом снижение концентрации отмечается у показателя СК₅₀ и СК₉₅ (3,20 и 3,85 раза соответственно). Возрастание относительной инсектицидности невозможно оценить для тиаметоксама, так как была выявлена высокая резистентность к нему культуры КСК-1. Для фипронила значения обоих показателей составили 1,66–2,60.

Повышение инсектицидности в течение 72 ч отмечается у культуры КСК-2 для следующих соединений: фипронил (СК₉₅ изменился в 1,92 раза), тиаметоксам и индоксакарб (изменения по СК₅₀ составили 2,67 и 1,66 раза).

Повышение токсичного действия инсектицидов со временем было продемонстрировано для культуры Красногорск. Изменения концентраций отмечаются в опытах с фипронилом (СК₅₀ снизился в 1,22 раза и СК₉₅ в 1,00 раза), индоксакарбом и хлорфенапиром (СК₅₀ уменьшился в 3,00 и 6,00 раза соответственно). Во всех случаях инсектицидность возрастала, кроме тиаметоксама, у которого изменений зафиксировать не удалось [9].

У культуры Калуга значительные изменения можно отметить при исследовании большинства соединений. Например, самое высокое изменение показателей отмечается у фипронила (СК₅₀ изменилась в 6,11, а СК₉₅ в 1,82 раза), индоксакарба, где концентрация с 0,0055% снизилась до 0,0010% (5,50 раза) и хлорфенапира (СК₅₀ изменилось в 7,7, а СК₉₅ в 5,5 раза). Токсичность тиаметоксама повысилась в 3,33 раза, в остальных случаях 1,27–2,00 раза [9].

2.2.2.2. Чувствительность комнатной мухи к инсектицидам при топикальном нанесении

Хлорпирифос оказался для всех популяций довольно токсичен. У всех изученных культур отмечалась чувствительность (КСК-2 - ПР=0,7×; Калуга - ПР=0,6×) или слабая толерантность (КСК-1 ПР=3,7×; Красногорск ПР=1,4×) (таблица 6). СК₅₀ у резистентных мух варьировала от 0,009% до 0,055%, а СК₉₅ имела значения от 0,100% до 0,600% (табл.6).

Культуры Калуга и Красногорск были высокоустойчивыми к фенилпиразолу фипронилу и имели ПР 46–75×, а у культур КСК-1 и КСК-2 была зафиксирована толерантность (ПР 5–8×).

При исследовании чувствительности комнатных мух к пиретроидам (табл.6), все изученные культуры оказались высокорезистентны к данной химической группе. Из всех природных популяций КСК-1 обладала наименьшей устойчивостью к циперметрину, ПР составил 75×. Другие культуры мух

отличались экстремально высокой устойчивостью (ПР - 500–900×). Точные значения СК₉₅ не были достигнуты у трех культур (>1,0% ДВ), а показатель СК₅₀ находился в диапазоне от 0,100% до 0,180% [9].

Таблица 6 – Резистентность комнатной мухи к ФОС, фенилпиразолам и пиретроидам (N=300, учет через 72 ч)

Культура	СК ₅₀ , %	СК ₉₅ , %	$\chi^2(df)$	ПР по СК ₅₀
Хлорпирифос				
S-НИИД	0,015 (0,010–0,023)	0,040 (0,027–0,060)	5,1 (5)	-
КСК-1	0,055 (0,040–0,075)	0,100 (0,073–0,137)	4,8 (5)	3,7*
КСК-2	0,010 (0,008–0,013)	0,550 (0,440–0,688)	5,5 (5)	0,7
Красногорск	0,021 (0,016–0,028)	0,100 (0,076–0,131)	4,3 (5)	1,4
Калуга	0,009 (0,006–0,013)	0,600 (0,400–0,900)	7,1 (5)	0,6
Фипронил				
S-НИИД	0,00012 (0,00008–0,00018)	0,0076 (0,0052–0,0114)	6,8 (5)	-
КСК-1	0,0006 (0,0004–0,0009)	0,009 (0,006–0,014)	7,5 (5)	5,0*
КСК-2	0,0010 (0,0008–0,0012)	0,026 (0,021–0,033)	4,6 (5)	8,3*
Красногорск	0,0090 (0,0064–0,0126)	0,100 (0,071–0,140)	12,6 (7)	75*
Калуга	0,0055 (0,0042–0,0069)	0,066 (0,050–0,086)	5,6 (5)	46*
Циперметрин				
S-НИИД	0,00020 (0,00015–0,00026)	0,0012 (0,0009–0,0016)	2,7 (5)	-
КСК-1	0,015 (0,011–0,020)	0,10 (0,08–0,13)	3,1 (5)	75*
КСК-2	0,120 (0,092–0,156)	>1,0	3,6 (5)	600*
Красногорск	0,100 (0,071–0,140)	>1,0	2,8 (5)	500*
Калуга	0,180 (0,138–0,248)	>1,0	3,9 (5)	900*

Примечание к табл. 6: * - различия статистически достоверны при $P \leq 0,05$ между культурой S-НИИД и резистентными культурами

Неоникотиноиды – химическая группа, к которой все изученные культуры были высокорезистентны. Изученные культуры продемонстрировали высокий уровень резистентности от 100× до более чем > 333×. Данный уровень резистентности характеризуется как очень высокий и экстремально высокий. При

этом 95%-я смертность была зафиксирована только у культуры Калуга (СК₉₅ 1%). Показатель СК₅₀ не был достигнут при опытах на культуре КСК-1. Похожая картина была продемонстрирована при исследовании действия клотианидина на всех культурах. У всех была отмечена экстремально высокая резистентность с показателями устойчивости 95×, 105×, 250× и 263× (КСК-2, Калуга, КСК-1 и Красногорск (таблица 7). СК₉₅ у всех изученных культур составила >1,0%, а СК₅₀ не была достигнута у культуры КСК-1, остальные имели значения от 0,42% до 1,0%. Все показатели при опытах на чувствительной культуре имели похожие значения: СК₅₀ 0,003-0,004%, а СК₉₅ 0,021-0,023% [9].

Таблица 7 – Резистентность комнатной мухи к неоникотиноидам (N=300, учет через 48 ч)

Культура	СК ₅₀ , %	СК ₉₅ , %	$\chi^2(df)$	ПР по СК ₅₀
Тиаметоксам				
S-НИИД	0,0030 (0,0022–0,0041)	0,021 (0,015–0,029)	2,8 (5)	-
КСК-1	>1,0	>1,0	27,8 (6)	>333*
КСК-2	0,60 (0,43–0,81)	>1,0	13,1 (6)	200*
Красногорск	1,0 (0,62–1,61)	>1,0	12,4 (6)	333*
Калуга	0,30 (0,19–0,47)	1,0 (0,77-1,30)	1,1 (6)	100*
Клотианидин				
S-НИИД	0,004 (0,003–0,005)	0,023 (0,018–0,030)	2,5 (6)	-
КСК-1	>1,0	>1,0	23,9 (6)	>250*
КСК-2	0,38 (0,29–0,72)	>1,0	4,1 (6)	95*
Красногорск	1,0 (0,77–1,31)	>1,0	9,4 (6)	263*
Калуга	0,42 (0,32–0,54)	>1,0	4,1 (6)	105*

Примечание к табл. 7: * - различия статистически достоверны при $P \leq 0,05$ между культурой S-НИИД и резистентными культурами

При проведении опытов по изучению инсектицидного действия хлорфенапира и индоксакарба, оказалось, что природные популяции КСК-1, КСК-2 и Калуга были более чувствительны к данным соединениям, чем лабораторная культура S-НИИД (таблица 8). Показатели резистентности к индоксакарбу составляли 0,44×, 0,37×, 1,46× и 0,24× (КСК-1, КСК-2, Красногорск и Калуга).

Культура Красногорск проявила слабую толерантность, однако статистически достоверных отличий не найдено. Средняя концентрация инсектицида необходимая для гибели 50% имеет диапазон 0,0010 – 0,0060%, а для гибели 95% от 0,220% до 0,140%. ПР к хлорфенапиру составили 0,25–1,25×. СК₅₀ имеет диапазон значений 0,0010 – 0,0050%, а СК₉₅ 0,012 – 0,027%.

Таблица 8 – Резистентность комнатной мухи к оксадиазинам и пирролам (N=300, учет через 72 ч)

Культура	СК ₅₀ , %	СК ₉₅ , %	$x^2(df)$	ПР по СК ₅₀
Индоксакарб				
S-НИИД	0,0041 (0,0036–0,0047)	0,014 (0,012–0,016)	7,8 (4)	–
КСК-1	0,0018 (0,0013–0,0025)	0,026 (0,019–0,036)	1,7 (5)	0,44*
КСК-2	0,0015 (0,0012–0,0019)	0,140 (0,112–0,175)	7,4 (5)	0,37*
Красногорск	0,0060 (0,0040–0,0090)	0,067 (0,045–0,092)	8,0 (4)	1,46
Калуга	0,0010 (0,0007–0,0015)	0,022 (0,016–0,031)	3,9 (5)	0,24*
Хлорфенапир				
S-НИИД	0,0040 (0,0035–0,0046)	0,020 (0,014–0,023)	35,1 (6)	–
КСК-1	0,0030 (0,0022–0,0045)	0,026 (0,017–0,039)	33,9 (5)	0,75
КСК-2	0,0050 (0,0038–0,0065)	0,012 (0,009–0,016)	7,6 (4)	1,25
Красногорск	0,0010 (0,0008–0,0013)	0,015 (0,012–0,019)	1,98 (5)	0,25*
Калуга	0,0013 (0,0009–0,0018)	0,027 (0,019–0,038)	10,5 (5)	0,33*

Примечание к табл. 8: * - различия статистически достоверны при $P \leq 0,05$ между культурой S-НИИД и резистентными культурами

Самыми эффективными техническими продуктами при топикальном нанесении оказались индоксакарб, хлорфенапир и хлорпирифос. Самые большие значения ПР найдены при испытании неоникотиноида тиаметоксама. Скорее всего, это связано с историей обработок, так как в местах отлова использовали приманки против мух.

2.2.3. Контактнo-фумигационное действие средств в аэрозольной упаковке и обратимость нокдауна у мультирезистентных культур комнатной мухи

В ходе оценки резистентности комнатных мух к пиретроидам выявлен высокий уровень устойчивости к циперметрину. Все исследованные природные популяции показали значительное превышение показателей резистентности (ПР) по сравнению с лабораторной культурой. Их показатели устойчивости составляют: для культуры Калуга—900×, Красногорск— 500×, КСК-1 —75× и КСК-2 —600×.

Исследование токсичного действия аэрозоля №1 (альфа-циперметрин 0,27%, тетраметрин 0,27%, фипронил 0,003%, ППБ 0,09%) на лабораторной культуре S-НИИД показал, что начальный этап интоксикации отмечен уже через 30 с, 50% особей были поражены через 1,5 мин, а максимальное количество (100%) пораженных особей было зарегистрировано в течение 5 мин. Обратимости паралича не было зафиксировано (таблица 9) [3].

Таблица 9 – Обратимость паралича и динамика поражения насекомых при испытании нескольких рецептов средств в аэрозольной упаковке

Показатели инсектицидно сти / культура	Поражено насекомых, %				
	S-НИИД	КСК-1	КСК-2	Красногорск	Калуга
Аэрозоль №1 альфа-циперметрин 0,27%, тетраметрин 0,27%, фипронил 0,003%, ППБ 0,09%					
Обратимость паралича, %	0	0	27,0±3,3*	35,0±7,2*	37,0±6,3*
КТ ₁ , мин	0,50±0,01	0,40± 0,05*	0,60±0,07*	0,60±0,01*	0,40±0,03*
КТ ₅₀ , мин	1,50±0,10	7,50±0,40*	10,00±1,20*	12,0±1,70*	7,50±1,40*
КТ ₉₉ , мин	5,00±1,10	240±8,78*	нд*	нд*	нд*
Аэрозоль №2 праллетрин 0,1%, трансфлутрин 0,1%, циперметрин 0,1%, ППБ 1,2%					
Обратимость паралича, %	0	0	46,7±5,4*	11,7±3,1*	30,4±6,3*
КТ ₁ , мин	0,30±0,09	0,50±0,04*	0,90±0,04*	0,80±0,05*	0,50±0,08*

Продолжение табл. 9

КТ ₅₀ , мин	1,00±0,01	4,00±0,03*	17,00±0,07*	8,50±0,05*	10,00±1,09*
КТ ₉₉ , мин	5,00±0,07	33,00±3,60*	нд*	60,00±9,50*	нд*
Аэрозоль №3 пиретрины 0,25%, ППБ 1,05%					
Обратимость паралича, %	0	33,0±8,1*	20,0±5,7*	10,0±2,4±	10,0±3,5
КТ ₁ , мин	1,00±0,03	0,20±0,07*	0,50±0,03*	0,70±0,07*	0,50±0,04*
КТ ₅₀ , мин	3,00±0,06	4,50±1,70*	8,50±2,10*	10,00±1,78*	4,00±1,10
КТ ₉₉ , мин	10,00±1,6	50,00±9,10*	60,00±10,10*	60,00±12,00*	45,00±8,70*
Аэрозоль №4 тетраметрин 0,2%, циперметрин 0,2%, ППБ 1,2%					
Обратимость паралича, %	0	87,0±13,1*	99,0±12,2*	93,3±7,3*	62,9±5,5*
КТ ₁ , мин	1,00±0,07	7,00±1,90*	14,00±3,56*	10,00±3,78*	3,50±1,23*
КТ ₅₀ , мин	3,00±1,20	нд*	нд*	нд*	10,50±2,10*
КТ ₉₉ , мин	10,00±2,36	нд*	нд*	нд*	нд*
Аэрозоль №5 хлорфенапир 0,5%, бифентрин 0,2%, ацетамиприд 0,1%					
Обратимость паралича, %	0	0	0	0	0
КТ ₁ , мин	0,60±0,09	4,00±1,25*	4,00±1,10*	5,00±1,27*	5,00±1,25*
КТ ₅₀ , мин	7,00±2,21	18,00±3,90*	16,00±3,33*	13,00±3,89	10,00±2,10
КТ ₉₉ , мин	17,00±4,00	28,00±4,11*	30,00±8,12*	27,00±5,50*	25,00±5,40*

Примечание: нд – показатель не достигнут; * - различия статистически достоверны при $P \leq 0,05$ между культурой S-НИИД и резистентными культурами

Показатель КТ₁ у резистентных культур находился в диапазоне 0,4–0,6 мин и статистически не отличался от значений чувствительной культуры S-НИИД. В то же время КТ₅₀ (время наступления нокдаун-эффекта у 50% особей) варьировал существенно: для культур Калуга и КСК-1 этот показатель был в 5 раз выше, чем для S-НИИД, для КСК-2 – в 6,7 раза, для Красногорска – в 8 раз. Пик поражения насекомых было наблюдался в интервале от 5 мин (чувствительная культура) до 60

мин (Калуга, Красногорск, КСК-2). Следует отметить, что KT_{99} (420 мин) был достигнут только для культуры КСК-1. В промежутке 60–420 мин у всех резистентных культур, кроме КСК-1, происходило постепенное восстановление жизненных функций (рисунок 14А). Обратимость паралича составила 27–37%, что подтверждает устойчивость изученных популяций к пиретроидам [3].

Результаты, полученные при испытании аэрозоля №1 (таблица 9), полностью совпали с данными для состава аэрозоля №2 с концентрацией праллетрина 0,1%, трансфлутрина 0,1%, циперметрина 0,1%, и ППБ 1,2%. Через 5 минут у 100% насекомых наступило состояние необратимого паралича, при этом KT_1 для всех изученных культур составил 0,3–0,9 минуты. Сравнение с чувствительной культурой S-НИИД выявило значительные различия: для культуры КСК-1 показатель KT_{50} был в 4 раза выше, для Красногорска – в 8,5 раза, для Калуги – в 10 раз, а для КСК-2 – в 17 раз. У резистентных культур симптомы отравления нарастали в течение часа, после чего начиналось восстановление жизненных функций. Обратимость паралича варьировала: минимальная отмечена у Красногорска (11,7%), выше у Калуги (30,4%) и максимальная у КСК-2 (46,7%); у культуры КСК-1 обратимости паралича не зафиксировано (рисунок 14Б) [3].

Поражение комнатных мух лабораторной культуры S-НИИД аэрозолем №3 (пиретрина 0,25%, ППБ 1,05%) показало сходство с результатами, полученными для аэрозоля №1 (таблица 9). В течение первых 5 минут необратимый паралич наступил у 85% чувствительных насекомых, а через 15 минут – у 100% особей. Показатель KT_1 для всех изученных культур составил 0,2–1,0 мин. Значения KT_{50} для культур Калуга и КСК-1 превышали таковые для чувствительной культуры S-НИИД в 1,3–1,5 раза, для Красногорска – в 3,3 раза, для КСК-2 – в 2,8 раза. У мух из природных популяций симптомы отравления нарастали в течение часа, после чего все жизненные функции восстанавливались. Обратимость паралича варьировала от 10% (Калуга и Красногорск) до 20% (КСК-2) и 33% (КСК-1) (рисунок 14В) [3].

При испытании аэрозоля №4 (содержащего 0,2% тетраметрина, 0,2% циперметрина и 1,2% ППБ) отравление насекомых лабораторной культуры S-

НИИД протекало енесколько замедленно (таблица 9). Через 5 минут после обработки состояние необратимого паралича зафиксировано у 85% чувствительных особей, а к 15-й минуте паралич наступил у всех мух данной культуры. Для резистентных культур показатель KT_1 оказался увеличенным и составил от 3,5 мин (Калуга) до 14,0 мин (КСК-2). Значение KT_{50} для культуры Калуга в 3,5 раза превышает показатель чувствительной культуры. Для культур Красногорск, КСК-1 и КСК-2 достичь KT_{50} не удалось даже за 7 часов эксперимента. У резистентных насекомых симптомы отравления нарастали в течение первого часа, но были выражены слабее. Обратимость паралича составила: для Калуги–62,9%, для КСК-1–87%, для Красногорска и КСК-2 93,3 и 99% соответственно (рисунок 14Г). Таким образом, для трех резистентных культур показатели KT_{50} и KT_{99} не были достигнуты, что свидетельствует о низкой эффективности аэрозоля в отношении данных популяций [3].

Токсическое действие аэрозоля №5 (бифентрин 0,2%, хлорфенапир 0,5%, ацетамиприд 0,1%) было самым быстрым (табл. 9). Паралич наступил через 20 мин у чувствительной культуры и от 25 до 30 мин у резистентных мух. Показатель KT_1 для резистентных культур был несколько увеличенным и примерно одинаковым. Он составил 4,0 мин для КСК-1 и КСК-2 и 5,0 мин для культур Калуга и Красногорск. За 30 мин эксперимента все показатели были достигнуты. Для резистентных культур KT_{50} варьировал от 10,0 до 18,0 мин, а KT_{99} имел диапазон от 25,0 до 30,0 мин. Симптомы отравления у культуры S-НИИД нарастали в течение 20 мин, 50 % особей парализовало уже через 7,0 мин, 99% – через 17 мин. Состояния необратимого паралича было достигнуто для всех изученных культур (рисунок 14Д). Таким образом, аэрозоль №5 оказался высокоэффективным в отношении имаго комнатных мух природных популяций [3].

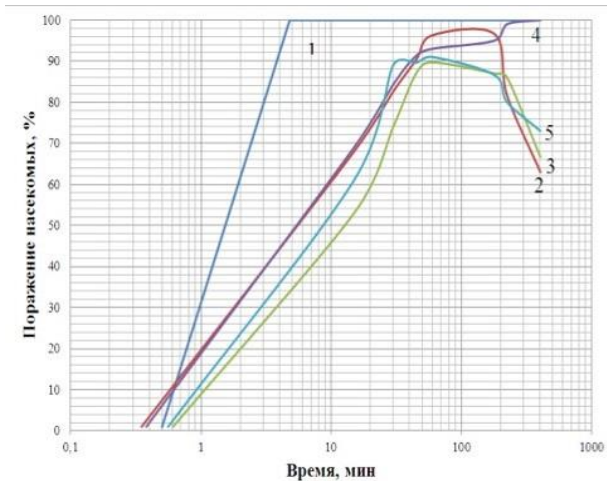


Рисунок 14А Аэрозоль №1

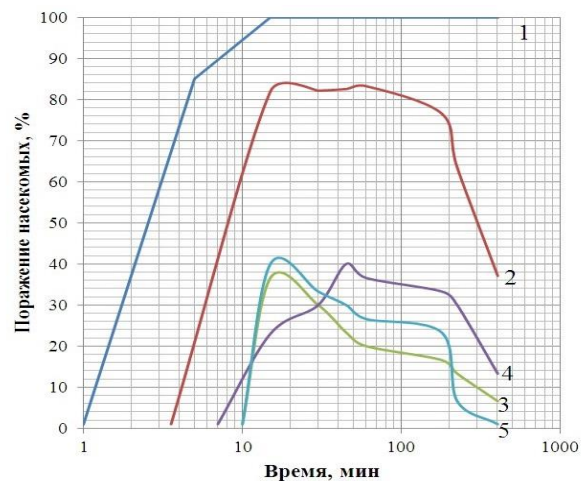


Рисунок 14Г Аэрозоль №4

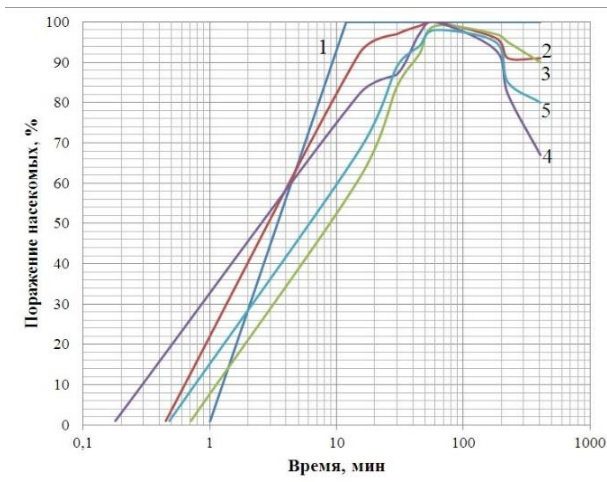


Рисунок 14Б Аэрозоль №2

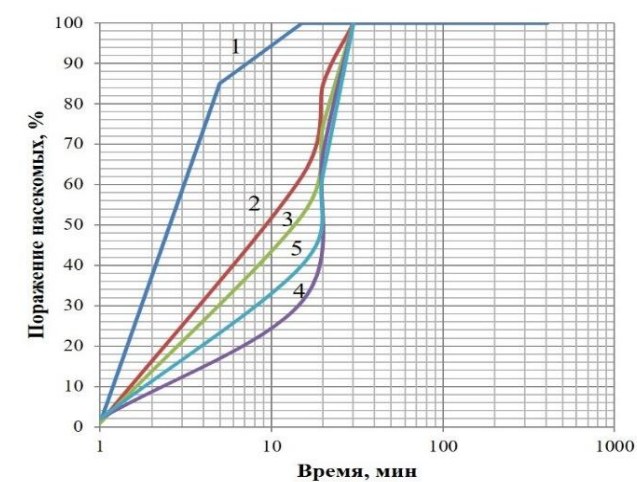


Рисунок 14Д Аэрозоль №5

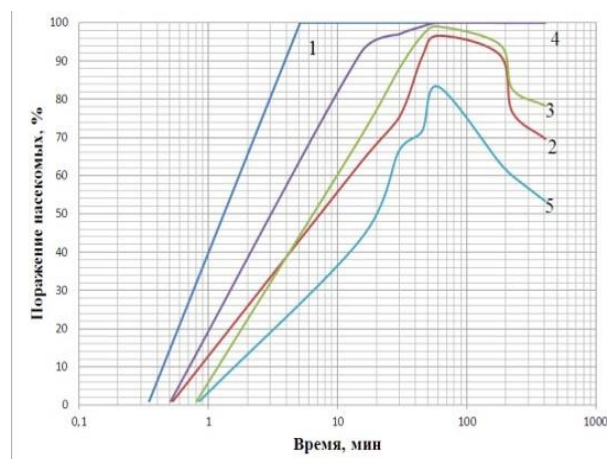


Рисунок 14В Аэрозоль №3 Рисунок.

Условные обозначения:

- S-НИИД 1 —
- Калуга 2 —
- Красногорск 3 —
- КСК-1 4 —
- КСК-1 5 —

Рис. 14. Поражение насекомых (%) резистентных и чувствительной культур при контактно-фумигационном действии нескольких средств в аэрозольной упаковке.

Использование хлорфенапира в аэрозольной упаковке повышает эффективность средства против комнатных мух, вызывает мгновенную смерть без обратимого паралича за короткий период времени. Остальные средства, содержащие в своей основе пиретроиды, к которым комнатные мухи высокорезистентны, не обладают токсическим действием против резистентных насекомых.

2.2.4. Характеристика уровней резистентности культур комнатной мухи при кишечном действии проинсектицидов

2.2.4.1. Токсичность индоксакарба и хлорфенапира для чувствительной культуры S-НИИД

Для чувствительной культуры комнатных мух отравленные приманки на основе хлорфенапира оказались высокоэффективны. Зафиксирована медленная динамика отравления насекомых. Учет через 4 часа показал, что отравление насекомых было заметно только в сверхвысоких концентрациях инсектицида в приманке, содержащей 3% ДВ (смертность составила 94% особей), 0,3% ДВ (75%), 0,03% ДВ (50%), 0,003 ДВ (10%). Диапазон концентраций ДВ 0,03-3,0% уже через 7 часов привел к 98% поражению насекомых. Учет через 24 часа показал, что при концентрации ДВ 0,003% было достигнуто 96% смертности мух. Даже при концентрации ДВ равной 0,00015% уже через сутки смертность насекомых составила 50%. Надо отметить, что нарастание гибели мух при питании сахарной приманкой на основе хлорфенапира в различных концентрациях ДВ, проходило в течение нескольких часов в высоких концентрациях и в течение 1 суток - в низких (рисунок 15) [8].

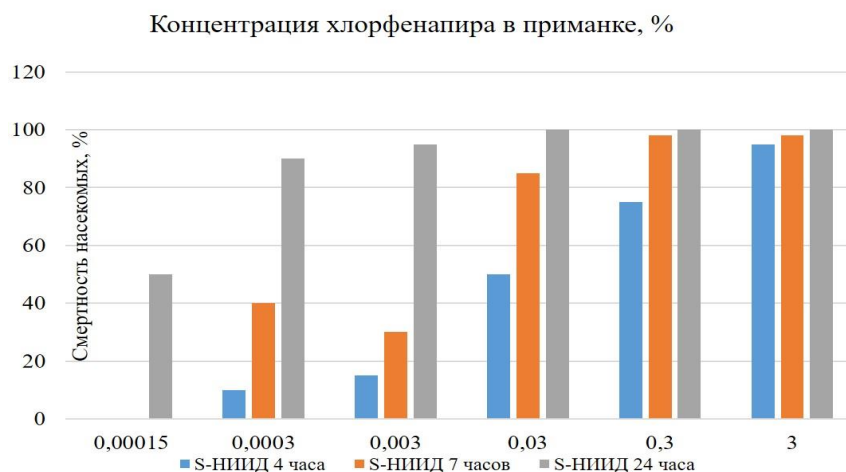


Рисунок 15 – Нарастание гибели комнатных мух S-НИИД при питании сахарной приманкой, содержащей разные концентрации хлорфенапира

Установлена высокая токсичность индоксакарба в отношении чувствительных комнатных мух при питании приманкой с разными концентрациями ДВ (таблица 10). Зафиксировано, что при концентрации 0,1% поражение насекомых началось через 5 часов, и смертность составила 5,4%. Через сутки поражение увеличилось в 14 раз (77%). После 48-часового наблюдения было поражено 98,9% мух. Показатели ЛТ₅₀ и ЛТ₉₅ составили 18 и 44 ч, соответственно. При разведении приманки глицерином в соотношении 1:1 с концентрацией ДВ 0,3% отравление насекомых наступало быстрее. Через 3 часа была установлена смертность 10%, через 5 – 19%. Далее токсичное действие увеличилось в 4,6 раза (88,8%) и достигло 99% через 48 часов. Время поражения 50% и 95% особей в этом случае ниже (12 и 30 часов соответственно) [8].

Приманка на основе индоксакарба (0,6% ДВ) самая эффективная в отношении имаго комнатных мух. Показатели инсектицидности составили: ЛТ₅₀= 5 часов и ЛТ₉₅= 25,5 часов. Первые признаки отравления (3% особей) можно было увидеть уже через 1 час, через 5 часов уже было поражено 53% насекомых. Полная гибель мух была получена уже через двое суток. При учете через 48 часов показатель СК₅₀ составила 0,05 мг ДВ/г сахара, а СК₉₅ – 0,33 мг ДВ/г сахара.

Таблица 10 – Гибель комнатных мух культуры S-НИИД при питании готовой приманкой на основе индоксакарба (0,6% ДВ) при разведении глицерином

ДВ, %	Смертность насекомых (%) при учете через ... ч.					ЛТ ₅₀ , час	ЛТ ₉₅ , час
	1	3	5	24	48		
Индоксакарб 0,1 (+ глицерин 1:5)	0	0	5,4±3,2	77,1±4,4	98,9±1,1	18,0	44,0
Индоксакарб 0,3 (+ глицерин 1:1)	0	10,0±2,5	19,0±2,7	88,8±5,4	99,0±1,1	12,0	30,0
Индоксакарб 0,6	3,0±2,5*	20,0±4,0*	53,0±4,4*	86,6±3,4	100	5,0	25,5

Примечание к табл. 10: * - различия статистически достоверны при $P \leq 0,05$

2.2.4.2. Резистентность *M. domestica* при кишечном пути поступления в организм комнатной мухи

При исследовании кишечного действия инсектицидов, самыми токсичными соединениями для имаго комнатных мух оказались индоксакарб и хлорфенапир (таблица 11). К этим веществам были чувствительны все культуры насекомых. ПР составили от 0,22× до 0,54× для оксадиазина и от 1,8× до 2,8× для пиррола. При питании приманкой на основе индоксакарба, показатели инсектицидности были практически одинаковыми для КСК-1, КСК-2 и Калуга. СК₅₀ имел значения 0,0011–0,0014 мкг ДВ/мг сахара и СК₉₅ 0,011–0,060 мкг ДВ/мг сахара. Надо отметить, что для лабораторной культуры понадобилась большая доза инсектицида (0,0050 мкг ДВ/мг сахара), чем для резистентных насекомых для того, чтобы добиться 50%-й смертности. При этом для смертности 95% имаго понадобилась концентрация вещества всего лишь в 2,4 раза больше (0,012 мкг ДВ/мг сахара). В случае с устойчивыми культурами, разница между концентрациями составила 4 раза (Красногорск), 10 (КСК-2), 17 (КСК-1) и 42 раза (Калуга) [8].

Таблица 11 – Инсектицидность сахарных приманок для комнатной мухи при трехсуточном питании (N=750, учет через 72 ч)

Культура	Показатели инсектицидности, мкг ДВ/мг сахара		X ² (df)	ПР по СК ₅₀
	СК ₅₀	СК ₉₅		
Индоксакарб				
S-НИИД	0,0050 (0,0038–0,0065)	0,0120 (0,0100–0,0140)	5,5 (6)	-
КСК-1	0,0013 (0,0010–0,0017)	0,0230 (0,0180–0,0280)	2,8 (6)	0,26*
КСК-2	0,0011 (0,0008–0,0015)	0,0110 (0,0080–0,0150)	4,5 (6)	0,22*
Красногорск	0,0027 (0,0021–0,0035)	0,0110 (0,0080–0,1430)	3,4 (6)	0,54*
Калуга	0,0014 (0,0011–0,0018)	0,0600 (0,0460–0,0780)	5,6 (6)	0,28*
Хлорфенапир				
S-НИИД	0,0060 (0,0040–0,0090)	0,0260 (0,0170–0,0390)	4,6 (6)	-
КСК-1	0,0140 (0,0100–0,0200)	0,0420 (0,0300–0,0590)	5,8 (6)	2,3*
КСК-2	0,0110 (0,0090–0,0130)	0,0350 (0,0300–0,0410)	4,9 (6)	1,8
Красногорск	0,0120 (0,0090–0,0160)	0,0700 (0,0530–0,0930)	5,1 (6)	2,0*
Калуга	0,0170 (0,0130–0,0220)	0,1200 (0,0920–0,1560)	1,6 (6)	2,8*
Фипронил				
S-НИИД	0,0003 (0,00023–0,00039)	0,0015 (0,0011–0,0020)	3,5 (5)	-
КСК-1	0,0023 (0,0017–0,0031)	0,0500 (0,0370–0,0680)	3,3 (5)	7,7*
КСК-2	0,0019 (0,0013–0,0028)	0,0470 (0,0320–0,0690)	2,5 (5)	6,3*
Красногорск	0,0230 (0,0177–0,0299)	0,2810 (0,2150–0,3650)	8,9 (5)	76,7*
Калуга	0,0070 (0,0053–0,0092)	0,0350 (0,0270–0,0460)	6,6 (5)	23,3*
Тиаметоксам				
S-НИИД	0,0410 (0,0330–0,0510)	0,3800 (0,3000–0,4800)	13,4 (5)	-
КСК-1	4,1000 (3,1400–5,3300)	5,8000 (4,4600–7,5400)	17,8 (5)	100*
КСК-2	3,9000 (3,1500–4,8400)	4,6000 (3,9500–5,1000)	15,9 (5)	95,1*
Красногорск	4,3000 (3,3400–5,5500)	5,6000 (4,3100–7,2900)	18,1 (5)	104,8*
Калуга	3,3000 (2,5300–4,2900)	4,9000 (3,7600–6,3700)	12,6 (5)	80,4*
Клотианидин				
S-НИИД	0,0490 (0,0270–0,0670)	0,5400 (0,4100–0,6600)	18,1 (5)	-
КСК-1	4,5000 (3,6700–5,0100)	6,1000 (4,6900–7,1800)	16,9 (5)	91,8*
КСК-2	4,4000 (3,6900–5,0800)	5,2000 (4,0000–6,2000)	20,1 (5)	89,7*
Красногорск	4,8000 (3,8700–6,0100)	5,9000 (4,5300–7,6900)	14,7 (5)	97,9*
Калуга	3,9000 (2,9800–4,5600)	5,2000 (4,2000–6,8000)	12,8 (5)	79,5*

Примечание к табл.11: * - различия статистически достоверны при $P \leq 0,05$ между культурой S-НИИД и резистентными культурами

Хлорфенапир также был высокоэффективен в сахарных приманках в отношении комнатных мух. Показатели резистентности во всех случаях значительно не отличались (1,8– 2,8×). Средняя концентрация инсектицида для

поражения 50% особей имела интервал 0,011–0,017 для резистентных и 0,006 мкг ДВ/мг сахара для чувствительной культуры. СК₉₅ достигала следующих значений: 0,035–0,120 мкг ДВ/мг сахара. Самая большая концентрация вещества понадобилась для достижения смертности 95% особей культуры Калуга. Важно подчеркнуть, что инсектицидное действие индоксакарба и хлорфенапира различно. Если в первом случае можно увидеть большую разницу между двумя концентрациями СК₅₀ и СК₉₅, то во втором, отличие составляет менее 10 раз у всех культур [8].

При испытании сахарной приманки на основе фипронила, значения устойчивости получились разные: 7,7×, 6,3×, 76,7×, 23,3× (для КСК-1, КСК-2, Красногорск и Калуга, соответственно). Такой разброс также характерен для показателей инсектицидности. СК₅₀ имела диапазон 0,0023–0,0070 мкг ДВ/мг сахара для трех резистентных культур, а для культуры Красногорск 0,0230 мкг ДВ/мг сахара. Для мух этой культуры также свойственен более высокое количество инсектицида, необходимое для достижения смертности 95% особей (0,281 мкг ДВ/мг сахара). Тогда как для остальных культур насекомых СК₉₅ имела похожие значения от 0,035 до 0,050 мкг ДВ/мг сахара. Различия концентраций в показателях инсектицидности варьирует от 5 до 24 раз.

Действие неоникотиноидов при поедании отравленных приманок практически идентично для всех устойчивых культур. Во всех испытаниях значения превышают 3 мкг ДВ/мг сахара для 50%-й смертности и 4 мкг ДВ/мг для 95%-й. ПР составляют 79–97× для клотианидина и 80–104× для тиаметоксама, что говорит о высокой резистентности мух к данной химической группе. СК₅₀ при действии клотианидина составил 3,90, 4,40, 4,50 и 4,80 мкг ДВ/мг сахара (Калуга, КСК-2, КСК-1 и Красногорск), а для тиаметоксама имел диапазон 3,30–4,30 мкг ДВ/мг сахара. Для достижения смертности 95 % в обоих случаях также все значения были похожи: 5,2–6,10 мкг ДВ/мг сахара для клотианидина и 4,60–5,60 мкг ДВ/мг сахара для тиаметоксама [8].

2.2.5. Расчет диагностических концентраций инсектицидов

Для быстрого определения резистентности в полевых условиях нами были рассчитаны диагностические концентрации инсектицидов для имаго комнатных мух чувствительной культуры S-НИИД при контактном и кишечном действии на организм (таблица 12).

Таблица 12 – Величины СК₅₀ и СК₉₅ инсектицидов для имаго комнатных мух чувствительной культуры и диагностические концентрации при топикальном нанесении (учет через 24 часа) и скармливании отравленной приманки (учет через 72 часа).

Контактное действие			
ДВ	СК ₅₀ , %	СК ₉₅ , %	ДК, %
Хлорфенапир	0,0040 (0,0031-0,0062)	0,0200 (0,0153-0,0260)	0,0400
Индоксакарб	0,0041 (0,0028-0,0049)	0,0140 (0,0106-0,0184)	0,0280
Кишечное действие			
ДВ	СК ₅₀ , мг/г сахара	СК ₉₅ , мг/г сахара	ДК, мг/г сахара
Хлорфенапир	0,0060 (0,0044-0,0081)	0,0260 (0,0198-0,0340)	0,0520
Индоксакарб	0,0050 (0,0037-0,0067)	0,0120 (0,0089-0,0160)	0,0240

2.2.6. Изучение механизмов резистентности к инсектицидам культур комнатной мухи

Для выявления механизмов резистентности к инсектицидам с помощью синергистов на комнатных мух применяли токсикологический метод десинхронизированного нанесения синергистов и, через 1 ч инсектицида в 5 логарифмически снижающихся концентрациях.

При изучении действия оксадиазина индоксакарба выявлено, что у чувствительной культуры S-НИИД ингибитор МО ППБ замедлил превращение его в активный метаболит. Токсическое действие инсектицида снизилось в 1,8 раза.

КСД (коэффициент синергистического действия) составил 0,54, что статистически достоверно. Предобработки насекомых культуры S-НИИД ДЭМ и ТБТФ привели к небольшому повышению инсектицидности индоксакарба. Однако КСД (1,17) при применении этих ингибиторов не имеет статистически значимых отличий от таковых у необработанных мух. Наибольшие статистически значимые значения повышенного КСД установлены в эксперименте с использованием верапамила — ингибитора АВС-транспортеров (таблица 13).

Таблица 13 – Влияние предобработки синергистами (1 ч) на инсектицидность индоксакарба для комнатной мухи трех резистентных культур (N 300, учет через 72 ч)

Инсектицид + синергист	Показатели инсектицидности		КСД
	СК ₅₀ , %	СК ₉₅ , %	
S-НИИД			
Индоксакарб	0,0041 (0,0036–0,0047)	0,0140 (0,0120–0,0160)	–
И+ППБ	0,0075* (0,0058–0,0098)	0,0140 (0,0108–0,0182)	0,54*
И+ДЭМ	0,0035 (0,0029–0,0042)	0,0100 (0,0077–0,0130)	1,17
И+ТБТФ	0,0035 (0,0028–0,0043)	0,0100 (0,0077–0,0130)	1,17
И+ВЕР	0,0015* (0,0011–0,0020)	0,0030 (0,0023–0,0039)	2,73*
Калуга (ПР по СК ₅₀ 1,00)			
Индоксакарб	0,0040 (0,0035–0,0046)	0,015 (0,013–0,017)	–
И+ППБ	0,0050 (0,0038–0,0065)	0,025 (0,019–0,033)	0,80
И+ДЭМ	0,0025 (0,0018–0,0030)	0,010 (0,008–0,013)	1,60*
И+ТБТФ	0,0050 (0,0040–0,0063)	0,020 (0,016–0,025)	0,80
И+ВЕР	0,0065 (0,0053–0,0081)	0,020 (0,016–0,025)	0,62*
Красногорск (ПР по СК ₅₀ 0,49)			
Индоксакарб	0,0020 (0,0017–0,0023)	0,008 (0,007–0,009)	–
И+ППБ	0,0030 (0,0024–0,0037)	0,013 (0,010–0,016)*	0,83*
И+ДЭМ	0,0017 (0,0014–0,0020)	0,004 (0,003–0,005)*	1,18
И+ТБТФ	0,0019 (0,016–0,0022)	0,007 (0,006–0,008)	1,05
И+ВЕР	0,0016 (0,0014–0,0018)	0,005 (0,004–0,006)*	1,25

Примечание к табл. 13: * отличия статистически достоверны при $P \leq 0,05$ между обработками насекомых синергистами и инсектицидами и только инсектицидами

Токсичность индоксакарба оказалась меньше при последовательной обработке ингибиторами и инсектицидом, чем при обработке только индоксакарбом, что свидетельствует о замедлении превращения инсектицида в активный метаболит. У культуры Калуга ППБ и ТБТФ проявился небольшой синергизм при обработке ДЭМ, КСД составил 1,60. Насекомые культуры Красногорск в 2 раза чувствительнее к токсическому действию индоксакарба. Ингибирование МО при предобработке ППБ имеет аналогичное действие, как и на культуру Калуга. Следует отметить, что показатели КСД превысили 1,0 при использовании остальных ингибиторов, что говорит о возможном участии эстераз и GST в деградации инсектицида, и ABC-транспортёров активном удалении метаболитов из организма. Надо сказать, что при учете через 24 ч КСД при применении ингибиторов МО (ППБ) и эстераз (ТБТФ) были несколько более единицы, затем отмечалось его снижение. Сравнительное изменение активности индоксакарба в течение 72 ч учета для лабораторной культуры S-НИИД составило от 1,17 до 4,0 раз, а для культуры Калуга в течение 3 сут было наибольшим среди изученных инсектицидов и составило 2,0–4,5 раз. У культуры Красногорск этот показатель находился в диапазоне от 1,75 до 3,13 раз.

Более всего выражен синергизм индоксакарба с верапамилем и синергистом ДЭМ у культур S-НИИД и Калуга, что говорит об увеличении инсектицидности смеси и о влиянии этих ингибиторов на чувствительность мух к индоксакарбу.

Все синергисты оказывали статистически достоверное влияние на инсектицидность хлорфенапира для чувствительной культуры S-НИИД (таблица 14). Ингибитор ППБ синергизовал хлорфенапир в 3,0 раза, а ДЭМ — в 1,8 раза, а ТБТФ и верапамил — в 2,3 раза. Самые высокие показатели КСД зафиксированы при применении ППБ и ТБТФ на культуре Калуга (1,83 и 1,96 раз соответственно). У культуры Красногорск эти показатели были значительно ниже (1,07 и 1,28 соответственно). Это свидетельствует о том, что GST и ABC-транспортёры незначительно участвуют в механизме устойчивости к хлорфенапиру обеих культур.

Таблица 14 – Влияние предобработки синергистами (1 ч) на инсектицидность хлорфенапира для комнатной мухи трех культур (N 300, учет через 72 ч)

Инсектицид + синергист	Показатели инсектицидности		КСД
	СК ₅₀ , %	СК ₉₅ , %	
S-НИИД			
Хлорфенапир	0,0040 (0,0035–0,0046)	0,0200 (0,0140–0,0230)	-
Х+ППБ	0,0013 (0,0010–0,0017)	0,0040 (0,0031–0,0052)	3,07*
Х+ДЭМ	0,0022 (0,0017–0,0029)	0,0035 (0,0027–0,0046)	1,82*
Х+ТБТФ	0,0017 (0,0013–0,0022)	0,0030 (0,0023–0,0039)	2,35*
Х+ВЕР	0,0017 (0,0013–0,0022)	0,0030 (0,0023–0,0039)	2,35*
Калуга (ПР по СК ₅₀ 2,75)			
Хлорфенапир	0,0110 (0,0090–0,0120)	0,023 (0,020–0,026)	-
Х+ППБ	0,0060 (0,0050–0,0069)	0,008 (0,007–0,009)	1,83*
Х+ДЭМ	0,0110 (0,0090–0,0120)	0,025 (0,021–0,029)	1,00
Х+ТБТФ	0,0056 (0,0049–0,0064)	0,019 (0,017–0,022)	1,96*
Х+ВЕР	0,0090 (0,0078–0,0104)	0,018 (0,016–0,021)	1,22
Красногорск (ПР по СК ₅₀ 1,60)			
Хлорфенапир	0,0064 (0,0056–0,0074)	0,011 (0,009–0,013)	-
Х+ППБ	0,0060 (0,0050–0,0069)	0,008 (0,007–0,009)	1,07
Х+ДЭМ	0,0090 (0,0073–0,0104)	0,021 (0,018–0,024)	0,71
Х+ТБТФ	0,0050 (0,0044–0,0055)	0,008 (0,007–0,009)	1,28*
Х+ВЕР	0,0065 (0,0057–0,0074)	0,018 (0,016–0,020)	1,00

Примечание к табл. 14: * отличия статистически достоверны при $P \leq 0,05$ между обработками насекомых только инсектицидом и при добавлении синергистов

У чувствительной культуры S-НИИД все изученные ингибиторы ферментных систем и АБС-транспортеров в значительной степени синергизовали тиаметоксам: КСД 1,88 - 3,75. У устойчивых культур комнатных мух влияние ингибиторов было выражено в меньшей степени. КСД у культур Калуга и Красногорск варьировали в пределах 1,0 - 1,25, кроме верапамила, при влиянии которого у культур Калуга и Красногорск токсичность тиаметоксама увеличилась в 1,8 и 2,3 раза соответственно. Относительное изменение активности

тиаметоксама было наименьшим — от 1,0 до 1,5 раз у всех изученных культур (таблица 15).

Все ингибиторы повлияли на чувствительность насекомых культуры S-НИИД к хлорфенапиру. Зафиксирован небольшой синергизм у культур Калуга и Красногорск при предобработках ППБ и ТБТФ.

Таблица 15 – Влияние предобработки синергистами (1 ч) на инсектицидность тиаметоксама для комнатной мухи трех культур (N 300, учет через 72 ч)

Инсектицид + синергист	Показатели инсектицидности		КСД
	СК ₅₀ , %	СК ₉₅ , %	
S-НИИД			
Тиаметоксам	0,0030 (0,0022–0,0041)	0,0210 (0,0150–0,0290)	–
T+ППБ	0,0015 (0,0013–0,0017)	0,0028 (0,0024–0,0032)	2,00*
T+ДЭМ	0,0010 (0,0009–0,0011)	0,0023 (0,0020–0,0026)	3,00*
T+ТБТФ	0,0016 (0,0012–0,0018)	0,0028 (0,0024–0,0032)	1,88*
T+ВЕР	0,0008 (0,0007–0,0009)	0,0021 (0,0018–0,0024)	3,75*
Калуга (ПР по СК ₅₀ 100)			
Тиаметоксам	0,300 (0,231–0,390)	> 1,0	–
T+ППБ	0,240 (0,185–0,312)	> 1,0	1,25
T+ДЭМ	0,300 (0,430–0,570)	> 1,0	1,00
T+ТБТФ	0,300 (0,430–0,570)	> 1,0	1,00
T+ВЕР	0,168 (0,129–0,218)	0,80 (0,70–0,92)	1,79*
Красногорск (ПР по СК ₅₀ 53,33)			
Тиаметоксам	0,160 (0,139–0,184)	1,00 (0,87–1,15)	–
T+ППБ	0,140 (0,093–0,161)	0,28 (0,24–0,32)	1,14
T+ДЭМ	0,160 (0,139–0,184)	0,64 (0,56–0,74)	1,00
T+ТБТФ	0,130 (0,113–0,150)	0,50 (0,43–0,58)	1,23
T+ВЕР	0,070* (0,061–0,081)	0,50 (0,43–0,58)	2,29*

Примечание к табл. 15: * отличия статистически достоверны при $P \leq 0,05$ между обработками насекомых только инсектицидом и при добавлении синергистов

Увеличение токсичности тиаметоксама при предобработке всеми синергистами отмечается у лабораторной культуры к нему. Также выраженный

синергизм тиаметоксама с верапамилом наблюдается у культур Красногорска и Калуга, что свидетельствует о более высокой скорости выведения метаболита из организма насекомых.

2.2.7. Относительное изменение инсектицидности при контактном и кишечном действии на организм комнатной мухи

Чтобы оценить инсектицидную активность, провели сравнение двух путей попадания вещества в организм насекомых – через наружные покровы (контактно) и через кишечник (с пищей). Такой подход необходим, поскольку устойчивость к различным веществам может проявляться по-разному в зависимости от способа проникновения, да и само отравляющее действие нередко зависит от того, каким путем вещество попало внутрь.

Анализ токсичного действия отравленных приманок показал, что самое большое изменение инсектицидности было зафиксировано у трех культур при питании приманкой на основе индоксакарба. Самый большой промежуток отмечается у культуры S-НИИД, где разница между показателями $СК_{50}$ через 24 часа и 72 составляет 29,4 раза (табл.16). Разница между концентрациями индоксакарба для культур Красногорск и Калуга составляет 22,5 и 27,8 раза. Индоксакарб довольно токсичен для комнатных мух в качестве приманки и все культуры комнатной мухи чувствительны к индоксакарбу. В данном опыте ПР достигали значений $1,4\times$ (Красногорск) и $1,0\times$ (Калуга). Разница между показателями устойчивости при контактном действии и кишечном не существенна (0,24 и 1,04).

Разница в инсектицидном действии хлорфенапира в течение трех суток не такая значительная, как у индоксакарба. Трехсуточное изменение инсектицидности у культур из Красногорска и Калуги составляет 2,8 раза. $СК_{50}$ через 24 и 72 ч у двух культур мух одинаковы. У культуры S-НИИД изменение инсектицидности составило 4,3 раза. Разница показателей устойчивости между контактными и кишечным действием хлорфенапира незначительна (0,19 и 0,25) [10].

В отличие от других ДВ в приманках, действие фипронила отличается у всех изученных культур. Самыми устойчивыми насекомыми оказались мухи из культур Красногорск и Калуга (ПР= 35× и 15×). ПР для культур КСК-1 и КСК-2 практически одинаковы: 3,4× и 3,0×. Изменение инсектицидного действия при питании приманкой составило 1,4–2,6 для устойчивых культур и до 4,0 для чувствительной лабораторной. Значения устойчивости при контактном действии на организм значительно выше. Самые большие величины 46× и 75× у мух культур Калуги и Красногорск. Фипронил оказался эффективен против двух культур насекомых КСК-1 и КСК-2 при поедании отравленной приманки [10].

Клотианидин и тиаметоксам – инсектициды, к которым все изученные культуры имеют высокую устойчивость. ПР к клотианидину имеют значения от 95× до 263× при контактном поступлении в организм и от 36× до 79× при кишечном воздействии. Несмотря на то, что в двух разных случаях все насекомые высокоустойчивы, разница довольно значительна. Разница в отношениях ПР между двумя способами поступления в организм особенно видна у культур Красногорск и КСК-1 (4,4 и 3,2 раза) (таблица 16). Значения устойчивости при контактном действии у культуры Калуги возрастает в 2,9 и 1,4 раз у культуры КСК-2. При кишечном действии СК₅₀ у всех насекомых либо одинакова, либо оставляет >5 мкг ДВ/мг сахара через 24 часа, а через 72 часа от 2,5 до 5,5 мкг ДВ/мг сахара. Изменение инсектицидного действия в течение 3-х суток составляет 0,9–2,0 раза [10].

Таблица 16 – Сравнение показателей резистентности при контактном и кишечном путях поступления в организм и сравнение контактного и кишечного действия

Культура	Поедание отравленных приманок в течение 24 ч и учет через 72 ч СК ₅₀ , мкг ДВ/мг сахара, учет через ... ч		Изменение инсектицидности в течение 72 ч	ПР через 72 ч		К контакт. /кишечное
	24	72		Кишечно	Контактное *	

Продолжение табл.16

Индоксакарб						
S-НИИД	0,5000 (0,3850–0,6500)	0,0170 (0,0130–0,0220)	29,4	-	-	-
Красногорск	0,5400 (0,4150–0,7020)	0,0240 (0,0180–0,0310)	22,5	1,4	1,46	1,04
Калуга	>0,5	0,0180 (0,0140–0,0230)	>27,8	1,0	0,24	0,24
Хлорфенапир						
S-НИИД	0,0600 (0,0460–0,0780)	0,0140 (0,0110–0,0180)	4,3	-	-	-
Красногорск	>0,0500	0,0180 (0,0140–0,0240)	>2,8	1,3	0,25	0,19
Калуга	0,0500 (0,0380–0,0660)	0,0180 (0,0140–0,0240)	2,8	1,3	0,33	0,25
Фипронил						
S-НИИД	0,0040 (0,0031–0,0052)	0,0010 (0,0008–0,0013)	4,0	-	-	-
КСК-1	0,0090* (0,0069–0,0117)	0,0034* (0,0026–0,0044)	2,6	3,4	5,0	1,5
КСК-2	0,0065 (0,0050–0,0085)	0,0030* (0,0023–0,0039)	2,2	3,0	8,3	2,8
Красногорск	0,0500* (0,0385–0,0650)	0,0350* (0,0269–0,0455)	1,4	35	75	2,1
Калуга	0,0500* (0,0355–0,0705)	0,0150* (0,0115–0,0195)	3,3	15	46	3,1
Тиаметоксам						
S-НИИД	0,0780 (0,0600–0,1010)	0,0620 (0,0480–0,0810)	1,3	-	-	-
КСК-1	>5,0*	5,5000* (4,2000–7,2000)	>0,9	88	>333	3,8
КСК-2	>5,0*	5,3000* (4,1–6,9)	>0,9	85	200	2,4
Красногорск	>5,0*	5,4000* (4,5000–6,5000)	>0,9	87	333	3,8

Продолжение табл. 16

Калуга	>5,0*	4,4000* (3.4000–5.7000)	>1,1	71	100	1,4
Клотианидин						
S-НИИД	0,1000 (0,0770–0,1300)	0,0700 (0,0540–0,0910)	1,4	-	-	-
КСК-1	>5,0*	5,5000* (4,2000–7,2000)	>0,9	79	>250	3,2
КСК-2	>5,0*	4,9000* (3,8000–6,4000)	>1,0	70	95	1,4
Красногорск	>5,0*	4,2000* (3,2000–5,5000)	>1,2	60	263	4,4
Калуга	5,0* (3,8000–6,5000)	2,5000* (1,9000–3,3000)	2,0	36	105	2,9

Примечание к табл. 16: * отличия статистически достоверны при $P \leq 0,05$ между культурой S-НИИД и резистентными культурами

Симптомы отравления при действии тиаметоксама практически не отличается от такового при действии клотианидина. $СК_{50}$ для всех резистентных культур через 24 часа составляет более 5 мкг ДВ/мг сахара, а через 72 часа от 4,4 до 5,5 мкг ДВ/мг. Показатели резистентности также имеют высокие значения (Калуга -100×, КСК-2 -200×, Красногорск- 333× и КСК-1 >333×). Инсектицидные приманки более эффективны в отношении комнатных мух по сравнению с контактным действием, хотя высокая резистентность также имеется. Соотношение между двумя методами проникновения в организм составляет 1,4–3,8. Низкая смертность, большие дозировки инсектицида и высокая резистентность говорит о том, что неоникотиноиды не эффективны в отношении имаго комнатных мух данных культур [9, 10].

При сравнении двух способов проникновения в организм надо отметить, что кишечный способ наиболее эффективен. Поскольку показатели резистентности при контактом действии выше, чем при кишечном, это показывает влияние толщины кутикулы. При кишечном способе инсектицид лучше проникает в

организм насекомого, тогда как для хлорфенапира контактное действие эффективнее, чем кишечное.

2.2.8. Выявление аверсии у мультирезистентных культур комнатной мухи

Приманка с имидаклопридом (10% ДВ) действовала на мух лабораторной культуры S-НИИД очень быстро: уже через 1,5 часа погибло около 60% имаго, через 6 часов смертность достигла 95%, а через сутки не выжил никто.

У мух из Красногорска отравление шло примерно вдвое медленнее, но к 24 часам погибло 90,0%, а к 48 часам – 97,4%. Калужская культура показала промежуточные результаты: гибель наступала несколько быстрее, чем у красногорской, но к концу вторых суток достигла 94,2%. Выживаемость в полевых популяциях составила от 2,6 до 5,8% мух. Когда у имаго мух был доступ к альтернативному корму (сахару), достоверных различий в действии приманки не наблюдалось. В живых осталось 9,0% особей культуры Калуга и 4,2% культуры Красногорск.

Лабораторная культура S-НИИД проявила высокую чувствительность к приманке, содержащей 10% тиаметоксама: гибель 99,0% имаго зафиксирована через 1,5 часа, 100% – через 3 часа. Для культуры Красногорск отмечено замедление токсического эффекта (95,0% гибель достигалась к 6 часам), однако через 48 часов наблюдалась гибель 100% особей. Наличие альтернативного корма пролонгировало действие инсектицида: для достижения гибели 95% летальности потребовалось > 48 ч. Наименее чувствительной оказалась культура Калуга, у которой 95,0% гибель наступала лишь через 9 ч, а 99,0% – через 48 ч. Присутствие альтернативного корма повлияло на уровень поражения насекомых. Если у насекомых была возможность выбирать между обычным кормом или кормом обработанным тиаметоксамом, эффективность инсектицида снижалась. У чувствительной культуры S-НИИД время наступления летального эффекта (ЛТ₉₅) увеличилось вдвое, а у устойчивых культур Красногорск и Калуга – в 8 раз по сравнению с условиями безальтернативного питания.

Присутствие альтернативного корма вместе с приманкой на основе метомила вызвало лишь небольшое замедление токсического действия инсектицида у чувствительной культуры S-НИИД. Однако, у насекомых резистентных культур практически все особи выжили и через 48 ч смертность составила у культуры Калуга 1,3%, а у культуры Красногорск смертность не превышала 18,1%.

Испытание приманки с 1% метомила показали разную скорость гибели у изученных культур. Наиболее чувствительная культура S-НИИД погибала полностью уже через 4,5 часа, причем половина особей через 1,5 часа. Устойчивая культура Красногорск реагировала медленнее: лишь 44,5% мух погибли за первые 4,5 часа, и только через двое суток смертность достигла 99,0%. Ещё более резистентной оказалась культура Калуга – за 6 часов погибло лишь 23,0% насекомых, а 98,0%-я гибель фиксировалась только через 48 часов. Таким образом, летальное время (LT_{50}) для резистентных культур Красногорска и Калуга было в 3 и 6 раз выше, чем для чувствительной культуры. Выживаемость составила 0,7–2,0% особей (таблица 17).

Таблица 17 – Скорость отмирания имаго комнатной мухи в сравнении с чувствительной культурой S-НИИД при поедании отравленных приманок, в том числе при наличии альтернативного корма

Культура	Показатели инсектицидности, ч		ПР по LT_{50}	ПР по LT_{95}	Отношение LT_{95} с АК к LT_{95} без АК
	LT_{50}	LT_{95}			
Метомил 10,0 мкг/мг приманки					
S-НИИД	1,60±0,48	2,60±0,62	–	–	–
Красногорск	4,60±1,61	30,00±7,23	2,90±0,64*	11,50±3,41*	–
Калуга	10,00±2,42	33,00±8,10	6,30±1,45*	12,70±3,86*	–
Метомил 10,0 мкг/мг приманки + АК					
S-НИИД	1,30±0,39	4,00±1,00	–	–	1,50±0,45

Продолжение табл. 17

Красногорск	нд*	нд*	–	–	нд
Калуга	нд*	нд*	–	–	нд
Тиаметоксам 100,0 мкг/мг приманки					
S-НИИД	0,50±0,15	0,80±0,18	–	–	–
Красногорск	3,50±1,05	6,00±1,79	7,00±2,10*	7,50±2,25	–
Калуга	2,00±0,61	9,00±2,79	4,00±1,00*	11,30±3,27*	–
Тиаметоксам 100,0 мкг/мг приманки + АК					
S-НИИД	0,40±0,88	1,60±0,38	–	–	2,00±0,68
Красногорск	3,30±0,66	>48,0	8,30±2,41*	>30,0*	>8,0
Калуга	3,20±0,64	>48,0	8,00±1,97*	>30,0*	>5,3
Имидаклоприд 100,0 мкг/мг приманки					
S-НИИД	1,20±0,36	6,00±1,80	–	–	–
Красногорск	5,00±1,60	45,00±10,63	4,20±1,26*	7,50±2,25*	–
Калуга	3,10±0,93	48,00±11,60	2,60±0,80*	8,00±1,89*	–
Имидаклоприд 100,0 мкг/мг приманки + АК					
S-НИИД	1,10±0,33	4,50±1,35	–	–	0,80±0,24
Красногорск	3,50±1,01	48,00±14,80	3,20±0,96*	10,70±3,21*	1,10±0,33
Калуга	3,30±0,95	>48,0	3,00±0,93*	>10,7*	>1,0

Примечание к табл. 17: * отличия статистически достоверны при $P \leq 0,05$ между культурой S-НИИД и резистентными культурами; АК – альтернативный корм; нд – показатель не достигнут

2.2.9. Реверсия чувствительности к проинсектицидам резистентных культур комнатной мухи при длительном разведении в лаборатории

Изучение реверсии чувствительности необходимо для того, чтобы показать наличие признаков резистентности у мультирезистентных комнатных мух и её закрепленности (длительности) при прекращении инсектицидного пресса [11].

Реверсия чувствительности к индоксакарбу у обеих резистентных культур проходила по-разному. ПР у культуры Красногорск понизился в 2,9 раза, а у Калуги повысился в 4,1 раз. Значения СК₅₀ и СК₉₅ практически не подверглись изменениям, за исключением одного показателя у культуры Красногорск (СК₉₅ за 50 поколений снизилась в 8,3 раза) (таблица 18).

Реверсия чувствительности к хлорфенапиру отмечается в изменении ПР у всех устойчивых культур, а именно его увеличении. У Калуги этот показатель повысился в 7,5 раз, а у Красногорска в 6,4 раза. Концентрации для достижения уровня смертности 95% практически не изменились. СК₅₀ у культуры Калуга была увеличена в 7,6 раз, у Красногорска - в 6,4 раза [11].

ПР к фипронилу у устойчивых мух изменился в 5,3 раза (Красногорск) и 6,1 раз (Калуга). Значительные изменения особенно коснулись показателя СК₅₀ для культуры Калуга, который понизился в 6,1 раз (0,0055% в F₂ до 0,0009% F₅₀). То же самое отмечалось в отношении СК₉₅, где разница составила 16,5 раз. Для культуры Красногорск изменению подверглась концентрация для достижения смертности 95%, разница за 50 поколений составила 10 раз [11].

Таблица 18 – Реверсия чувствительности комнатной мухи *M. domestica* в результате двухлетнего разведения без пресса инсектицидов (N=300, топикальное нанесение, учет через 72 ч)

Культура	СК ₅₀ , %	СК ₉₅ , %	$\chi^2(df)$	ПР по СК ₅₀
Индоксакарб				
S-НИИД	0,0041 (0,0036–0,0047)	0,014 (0,012–0,016)	7,8 (4)	-
Калуга F ₃	0,0010 (0,0007–0,0015)	0,022 (0,016–0,031)	3,9 (5)	0,24
Калуга F ₅₀	0,0040 (0,0036–0,0047)	0,015 (0,012–0,016)	4,5 (5)	1,00*
Красногорск F ₂	0,0060 (0,0040–0,0090)	0,067 (0,045–0,092)	8,0 (4)	1,46

Продолжение табл. 18

Красногорск F ₅₂	0,0020 (0,0015–0,0026)	0,008 (0,006–0,010)	4,8 (5)	0,49*
Хлорфенапир				
S-НИИД	0,0040 (0,0035–0,0046)	0,020 (0,014–0,023)	3,1 (6)	-
Калуга F ₃	0,0013 (0,0009–0,0018)	0,027 (0,019–0,038)	10,5 (5)	0,33
Калуга F ₅₀	0,0100 (0,0080–0,0125)	0,023 (0,018–0,029)	3,1 (5)	2,50*
Красногорск F ₂	0,0010 (0,0008–0,0013)	0,015 (0,012–0,019)	1,9 (5)	0,25
Красногорск F ₅₂	0,0064 (0,0049–0,0083)	0,011 (0,008–0,0143)	2,4 (5)	1,60*
Фипронил				
S-НИИД	0,00012 (0,00008–0,00018)	0,0076 (0,0052–0,0114)	6,8 (5)	-
Калуга F ₃	0,0055 (0,0042–0,0069)	0,0660 (0,0500–0,0860)	5,6 (5)	46
Калуга F ₅₀	0,0009 (0,0007–0,0012)	0,0040 (0,0031–0,0052)	4,3 (5)	7,5*
Красногорск F ₂	0,0090 (0,0064–0,0126)	0,100 (0,071–0,140)	12,6 (7)	75
Красногорск F ₅₂	0,0017 (0,0013–0,0022)	0,010 (0,008–0,013)	5,8 (5)	14*
Хлорпирифос				
S-НИИД	0,015 (0,010–0,023)	0,040 (0,027–0,060)	5,1 (5)	-
Калуга F ₃	0,009 (0,006–0,013)	0,600 (0,400–0,900)	7,1 (5)	0,6
Калуга F ₅₀	0,010 (0,008–0,012)	0,060 (0,046–0,078)	5,3 (4)	0,7
Красногорск F ₂	0,021 (0,016–0,028)	0,100 (0,076–0,131)	4,3 (5)	1,4
Красногорск F ₅₂	0,018 (0,014–0,023)	0,110 (0,085–0,143)	4,2 (5)	1,2
Тиаметоксам				
S-НИИД	0,0030 (0,0022–0,0041)	0,021 (0,015–0,029)	2,8 (5)	-
Калуга F ₃	0,300 (0,190–0,470)	1,00 (0,770–1,300)	1,1 (6)	100
Калуга F ₅₀	0,300 (0,231–0,390)	> 1,0	11,2 (5)	100
Красногорск F ₃	1,00 (0,62–1,61)	>1,0	12,4 (6)	333
Красногорск F ₅₂	0,160 (0,123–0,208)	1,00 (0,76–1,29)	7,4 (5)	53*
Клотианидин				
S-НИИД	0,0040 (0,0030–0,0050)	0,023 (0,018–0,030)	2,5 (6)	-
Калуга F ₃	0,42 (0,32–0,54)	>1,0	4,1 (6)	105
Калуга F ₅₀	0,45 (0,35–0,59)	>1,0	4,2 (5)	112
Красногорск F ₃	1,00 (0,77–1,31)	>1,0	9,4 (6)	263
Красногорск F ₅₂	0,18 (0,14–0,23)	>1,0	5,1 (5)	45*
Циперметрин				
S-НИИД	0,00020 (0,00015–0,00026)	0,0012 (0,0009–0,0016)	2,7 (5)	-
Калуга F ₃	0,180 (0,138–0,248)	>1,0	3,9 (5)	900
Калуга F ₅₀	0,060 (0,046–0,078)	0,50 (0,38–0,65)	3,4 (5)	300*
Красногорск F ₂	0,100 (0,071–0,140)	>1,0	2,8 (5)	500
Красногорск F ₅₂	0,012 (0,009–0,016)	>1,0	3,8 (5)	60*

Примечание к табл. 18: * — статистически достоверные отличия при $P \leq 0,05$ между F₂- F₅₀ культуры Калуга и F₂- F₅₂ культуры Красногорск

Изменение в чувствительности мух к хлорпирифосу практически не проявилось. Больших перемен в значениях токсичности не наблюдали при исследовании тиаметоксама на культуре Калуга. Показатель устойчивости остался таким же высоким $100\times$. У культуры Красногорск ПР понизился в 6,2 раза за прошедшие поколения. При исследовании реверсии к клотианидину у культуры Калуга отмечено небольшое увеличение показателя ПР. У культуры Красногорск резистентность к клотианидину снизилась в 5,8 раз [11].

Эксперимент по длительному (два года, или 50-52 поколения) разведению устойчивых культур комнатной мухи в лаборатории без применения инсектицидов показал значительную реверсию чувствительности к циперметрину. У культуры Красногорск устойчивость упала более чем в 8 раз: с исходных $500\times$ до $60\times$. Культура Калуга также утратила резистентность, ее показатель снизился втрое - с $900\times$ до $300\times$. Как отмечено в работе, концентрация циперметрина, вызывающая смертность 50% насекомых, уменьшилась в 3 раза [11].

Разведение резистентных комнатных мух без инсектицидного пресса показывает повышенную активность НЭ и МО у устойчивых насекомых.

2.2.10. Жизнеспособность резистентных культур комнатной мухи в сравнении с чувствительной культурой и их биологические параметры

Биологические параметры комнатных мух изучены в качестве традиционного исследования механизмов формирования резистентности. Определено, оказывает ли пагубное воздействие мультирезистентность на выживаемость и репродуктивную способность насекомых [4].

В наших экспериментах было показано, что самый высокий биотический потенциал имеет чувствительная культура S-НИИД (таблица 19), что характеризует ее как высокопроизводительную расу комнатных мух, способную к быстрому и высокому увеличению численности. Лабораторная культура имеет среднюю продолжительность генерации, равную 23 суток, и суммарное время развития составляет 11 суток [4].

Самая длительная продолжительность развития личинок и куколок, а также продолжительность жизни отмечается у культур КСК-1 и КСК-2. Общая генерация длится от 35 до 38 суток, а время развития до имаго составляет рекордные 17 суток. Это самые низко-продуктивные насекомые с биотическим потенциалом 0,31 и 0,32 соответственно.

Таблица 19 – Сравнение биологических показателей устойчивых к инсектицидам и чувствительной культур *M. domestica*, ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$)

Культура	Продолжительность стадии (сут)		Суммарное время развития (личинка+куколка) (сут)	Продолжительность генерации (сут)	Биотический потенциал
	личинки	куколки			
S-НИИД	7,1 ±0,5	4,0±1,2	11,1±0,9	23,5±0,5	1,00
КСК-1	10,5±0,6*	6,5±0,9*	17,2±0,6*	35,8±1,5*	0,31
КСК-2	10,1±0,3*	7,4±0,6*	17,5±0,3*	38,4±0,9*	0,32
Красногорск	8,9±1,0*	4,8±1,0	13,7±1,5*	26,0±0,7*	0,79
Калуга	9,7±1,0*	6,9±0,7*	16,6±0,4*	31,5±0,1*	0,52

Примечание к табл. 19: * отличия статистически достоверны при $P \leq 0,05$ между культурой S-НИИД и резистентными культурами

Насекомые культуры Калуга обладают средним биологическим потенциалом. Это значит, что несмотря на увеличенный период роста до взрослой стадии имаго и длительную генерацию, самкам все же удается воспроизвести достаточное количества потомства. Продолжительность развития составляет 16 суток, а продолжительность генерации 31 сутки. Биотический потенциал имеет значение 0,51. Из всех резистентных культур высокий биотический потенциал имеет культура Красногорск (0,79). Все ее показатели близки по значениям с показателями лабораторной культуры S-НИИД. Суммарная продолжительность

развития и генерации культуры Красногорск довольно низкие и составляют 13 и 26 суток соответственно [4, 7].

Количество яйцепродукции — один из наиболее важных параметров, от которых зависит дальнейшее развитие насекомых и увеличение их потомства в последующих поколениях (таблица 20). Высокое количество яиц на самку характерно для насекомых, которые не подвергались обработке инсектицидами в течение долгого времени. Такой культурой является S-НИИД, яйцепродукция которой достигает 133 яиц. Наиболее высокая плодовитость отмечена у резистентной культуры Красногорск также: 127 яиц на самку. Минимальные значения яйцепродукции у КСК-1 и КСК-2 (77 и 87 яиц на самку), что в 2 и 1,5 раза ниже, чем у чувствительной культуры S-НИИД. Для культуры Калуга показатель составляет 101 шт. на самку [4, 7].

Таблица 20 – Количество яйцепродукции на одну самку в каждой популяции

Культура	Количество яиц на 1 самку (шт.) ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$)
S-НИИД	133,3 \pm 1,3
КСК-1	77,5 \pm 1,6*
КСК-2	87,6 \pm 4,0*
Красногорск	127,2 \pm 4,9
Калуга	101,0 \pm 3,2*

Примечание к табл. 20: * отличия статистически достоверны при $P \leq 0,05$ между культурой S-НИИД и резистентными культурами

Результаты проведенных опытов показали, что при равном количестве яиц нескольких резистентных культур, количество отродившихся личинок значительно отличается от такового чувствительной культуры (таблица 21). Особенно низкая жизнеспособность яиц отмечена у культур КСК-1 и КСК-2: из отложенных яиц вылупилось всего 54 и 66% соответственно. Это на более чем 20% ниже, чем у лабораторной культуры S-НИИД. Зафиксированы различия в жизнеспособности

яиц культур S-НИИД и Калуга. Здесь также отмечается менее жизнеспособные яйца. Всего из отложенных яиц отродилось 75% личинок. На этом фоне выделяется культура Красногорск: её показатели ($86,9 \pm 3,9\%$) практически не отличаются от лабораторной культуры культурой S-НИИД и значительно выше, чем у остальных резистентных насекомых.

Таблица 21 – Жизнеспособность яиц резистентных культур в сравнении с чувствительной культурой S-НИИД

Культура	Количество отродившихся личинок, % (при учете через 48 часов) ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$)
S-НИИД	$78,6 \pm 5,1$
КСК-1	$54,0 \pm 1,7^*$
S- НИИД	$81,0 \pm 0,9$
КСК-2	$66,3 \pm 2,4^*$
S-НИИД	$89,4 \pm 2,6$
Красногорск	$86,9 \pm 3,9$
S- НИИД	$91,0 \pm 1,3$
Калуга	$75,0 \pm 3,4^*$

Примечание к табл. 21: * отличия статистически достоверны при $P \leq 0,05$ между культурой S-НИИД и резистентными культурами

После откладки яиц и развития личинок у комнатных мух резистентных культур образуется меньше куколок, чем у чувствительных насекомых (таблица 22). Вылетевших из куколок мух также становится меньше. У культур КСК-1, КСК-2 и Красногорск остаются жизнеспособными лишь 75–79% куколок, а у Калуги на 10% больше. У культур КСК-1 и КСК-2 зафиксировано 77–79% насекомых, вышедших из пупария, у культур Калуга и Красногорск 84–89%.

Таблица 22 – Жизнеспособность личинок и куколок резистентных и чувствительной культур

Культура	Количество, % ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$)		Массовый вылет мух (через ... сут)
	Образовавшиеся куколки	Вылетевшие мухи	
S-НИИД	87,0±4,1	95,8±1,2	11,2±1,1
КСК-1	75,9±1,0	77,1±4,2	14,5±1,0*
S-НИИД	95,6±1,1	89,9±2,2	9,5±0,4
КСК-2	79,8±3,2*	79,8±5,4*	13,8±0,4*
S-НИИД	90,2±1,6	98,4±0,9	10,4±0,8
Красногорск	79,6±2,4*	84,5±1,5*	13,5±0,6*
S-НИИД	91,7±3,5	91,5±1,0	11,8±0,3
Калуга	85,4±3,5	89,5±3,7	12,5±0,9

Примечание к табл. 22: * отличия статистически достоверны при $P \leq 0,05$ между культурой S-НИИД и резистентными культурами

Таким образом, продолжительность развития у всех устойчивых культур увеличена. Так, среднее количество суток у лабораторной культуры составляет 10,7, тогда как все резистентные культуры продемонстрировали увеличенную продолжительность развития: КСК-1 14,5 сут, КСК-2 13,8 сут, Красногорск 13,5 сут и Калуга 12,5 сут. Все устойчивые насекомые имеют высокие ПР к ДВ из различных химических групп. Предположительно, именно это дает высокую нагрузку на организм мух и снижает не только их продуктивность и плодовитость, но и влияет на выживаемость и жизнеспособность всех стадий развития. Такие издержки необходимы организму, что выработать защиту от многих неблагоприятных воздействий, в частности от химических обработок инсектицидами [4, 7].

2.2.11. Изучение эффективности промышленных средств для обработки мест посадки и мест вылода мух

Одним из направлений в совершенствовании дезинсекционных мероприятий против мух заключается в разработке эффективных инсектицидных приманок. Поэтому очень важно дать оценку применяемых промышленных средств и определить их инсектицидную активность.

При питании приманкой на основе индоксакарба, содержащего 0,6% ДВ, отравление происходило замедленно (таблица 23). 50% особей было поражено лишь через 14 ч (Красногорск) и 22 ч (Калуга). Через сутки смертность резко достигла 96% и 78% соответственно. Примечательно, что, несмотря на резкое возрастание смертности к концу первых суток, через 48 часов поражение устойчивых насекомых практически не увеличилось (Красногорск 97%, Калуга 96%). 100% гибели насекомых за двое суток достигнуто не было. Показатели ЛТ₉₅ составили 23 и 32 ч для резистентных культур. Поражение чувствительных насекомых проходило равномерно (50% смертности через 17 часов и 95% через 33 часа).

Исследование скорости отмирания при питании приманкой на основе динотефурана показало иную картину (таблица 23). Первые симптомы отравления появились уже через 1 час после начала эксперимента. У всех резистентных культур и чувствительной S-НИИД была зафиксирована смертность от 46 до 63%. Еще через 2 часа количество пораженных насекомых увеличилось в среднем на 20%. Через сутки все комнатные мухи S-НИИД погибли, поражение культур Красногорск и Калуга составило 88% и 92% соответственно. После первого дня опыта смертность насекомых не нарастала. Эта особенность отмечалась и при питании приманкой с индоксакарбом. Через 48 часов 100% смертности у устойчивых культур также не было установлено.

Таблица 23 – Скорость отмирания имаго комнатных мух двух резистентных культур в сравнении с чувствительной культурой S-НИИД при питании промышленно производимыми приманками

Инсектицид, % ДВ	Культура	Поражение комнатных мух (%) при учете через ... час					ЛТ ₅₀ час	ЛТ ₉₅ час
		1	3	24	48	72		
Индоксакарб, 0,6%	S-НИИД	1,4±0,5	2,4±1,6	86,7±4,3	98,8±5,9	100	17	33
	Красногорск	0	0	96,9±4,8	97,7±3,8	99,0±0,1	14	23
	Калуга	0	0	78,7±3,9	96,3±4,1	100	22	32
Динотефуран, 2%	S-НИИД	46,1±5,7	88,5±4,8	100	100	100	1,1	4,4
	Красногорск	58,6±4,9	75,9±3,3	88,8±4,4	91,4±2,8	95,4±2,3	0,7	>48*
	Калуга	63,0±4,2	80,0±4,0	92,0±4,6	92,0±3,1	94,5±2,1	0,5	>48*

Примечание к табл. 23: * отличия статистически достоверны при $P \leq 0,05$ между культурой S-НИИД и резистентными культурами

При питании приманками на основе индоксакарба и фипронила поражение насекомых наступало быстро (таблица 24). Уже через 24 часа смертность превысила 60% у всех резистентных культур, за исключением КСК-2. Ко вторым суткам токсичность у всех культур возрастала равномерно, и диапазон поражения составил 86–100%. Токсичность приманки для культуры КСК-2 резко возросла в 4,5 раза, и уже через 48 часов зафиксирована смертность, равная 96%. Надо сказать, что несмотря на замедленное действие инсектицида, только у культуры КСК-2 получена гибель всех экспериментальных насекомых. Через 72 часа смертность составила 92% (КСК-1), 97% (Красногорск) и 99% (Калуга). Показатель ЛТ₅₀ был достигнут у всех культур с максимальным значением ЛТ₅₀ 33 часа у КСК-2. Смертность 95% была зафиксирована во всех вариантах опыта, кроме культуры КСК-1, которая оказалась самой устойчивой в проведенном эксперименте.

Таблица 24 – Скорость отмирания имаго резистентных культур в сравнении с чувствительной расой S-НИИД (при действии приманки на основе смеси индоксакарба 0,5% + фипронила 0,05%) N =100 особей

Раса мух	Поражение комнатных мух (%) при учете через ... ч			ЛТ ₅₀ , ч	ЛТ ₉₅ , ч	ПР по ЛТ ₉₅
	24	48	72			
S-НИИД	99,0±4,4	100,0	100	14,0	22,0	–
КСК-1	70,0±3,1	86,0±5,1	92,0±2,9	15,0	>48*	>2,2
КСК-2	21,0±2,0	96,0±4,7	100,0	33,0*	45,0*	2,1
Красногорск	61,0±3,8	95,0±4,2	97,0±1,6	19,0	48,0*	2,2
Калуга	79,0±1,5	94,0±3,9	99,0±2,8	16,0	50,0*	2,3

Примечание к таблице 24: * отличия статистически достоверны при $P \leq 0,05$ между культурой S-НИИД и резистентными культурами

Наиболее чувствительной к приманке с 0,05% фипронила оказалась лабораторная культура S-НИИД. Правда, инсектицидное действие происходило медленно: через 6 ч погибло всего 18,1% мух, однако к суткам смертность достигла 86,3% насекомых, а через 48 часов – 99,0% (таблица 25). У резистентных культур отравление проявлялось ещё медленнее: через 24 часа погибло лишь 14,2% (Красногорск) и 23,0% (Калуга), но к 48 часам показатели практически сравнялись – 94,3 и 86,8% соответственно. ЛТ₅₀ резистентных культур составляло 30–31 час, а ЛТ₉₅ достигалось лишь через 48 часов и более. Таким образом, выживаемость резистентных насекомых составляла от 5 до 15%.

Таблица 25 – Скорость отмирания при поедании отравленных приманок комнатной мухи резистентных культур в сравнении с чувствительной культурой S-НИИД

Инсектицид, % ДВ	Культура	Показатели инсектицидности, ч		ПР по ЛТ ₉₅
		ЛТ ₅₀	ЛТ ₉₅	
«Арбалет Окси», индоксакарб, 0,6%	S-НИИД	5,0±1,5	25,5±7,6	–
	Красногорск	7,0±2,1	30,0±9,0	1,2
	Калуга	8,0±2,4	32,0±9,7	1,3
«Аттрактив-бэйт», индоксакарб 0,5% + фипронил 0,05%	S-НИИД	14,0±4,5	22,0±6,6	–
	КСК-1	15,0±4,8	>48*	>2,2
	КСК-2	33,0±9,9	45,0±10,4*	2,1
	Красногорск	19,0±5,7	48,0±14,2*	2,2
	Калуга	16,0±4,8	50,0±15,0*	2,3
«Тараканофф Контрудар-гель от тараканов и муравьев», фипронил, 0,05%	S-НИИД	11,0±3,3	35,0±10,5	–
	Красногорск	31,0±9,3	48,0±14,4	1,4
	Калуга	30,0±9,0	> 48	> 1,4
«Квик Бэйт», имидаклоприд, 10%	S-НИИД	1,20±0,3	6,0±1,8	–
	Красногорск	5,0±1,5	45,0±13,5*	7,5
	Калуга	3,1±0,9	48,0±14,4*	8,0
«Агита», тиаметоксам, 10%	S-НИИД	0,5±0,1	0,8±0,2	–
	Красногорск	3,5±1,0	6,0±1,8*	7,5
	Калуга	2,0±0,6	9,0±2,7*	11,3
«Великий воин - приманка от мух», метомил, 1%	S-НИИД	1,6±0,4	2,6±0,7	–
	Красногорск	4,6±1,3	30,0±8,2*	11,5
	Калуга	10,0±3,0	33,0±9,9*	12,7

Примечание к табл. 25: * отличия статистически достоверны при $P \leq 0,05$ между культурой S-НИИД и резистентными культурами

Приманка «Тараканофф Контрудар-гель от тараканов и муравьев», фипронил, 0,05% на основе 0,05% фипронила достаточно эффективна в отношении резистентных культур комнатной мухи. ПР по показателю ЛТ₉₅ составил 1,4 и > 1,4 для мух Красногорск и Калуга, соответственно. К приманке «Великий воин – приманка от мух» на основе 1% метомила мухи проявили большую устойчивость – гибель мух нарастала в течение 30 ч и ПР составил более 10 для мух обеих культур. Приманка «Агита» (10% тиаметоксам) действовала значительно быстрее и показатель ЛТ₉₅ достигнут за 6 и 9 ч соответственно. Приманка «Квик Бэйт» (10% имидаклоприд) действовала на резистентных мух гораздо медленнее и ПР составил около 8 для обеих культур. Действие приманки «Арбалет Окси» (индоксакарб, 0,6%) на резистентные культуры мух практически не отличалось от установленного для чувствительной культуры. Смесевая приманка «Аттрактив-бэйт» (индоксакарб 0,5% + фипронил 0,05%) на резистентные культуры мух действовала в 2,2 раза дольше, чем на чувствительную культуру S-НИИД.

Проведенные исследования позволили сформулировать следующие рекомендации для инструкций по применению приманок:

«Средство наносят на имеющие бортики подложки из водонепроницаемых материалов (например, пластиковые крышки от бутылок для муравьев и крышки от банок или одноразовые тарелки – для мух). При расстановке подложек следует убедиться, что погибшие насекомые не будут попадать в пищевые продукты, посуду и пр. При уборке помещений подложки можно временно убирать и затем возвращать на место. Для уничтожения имаго мух подложки размещают в местах скопления насекомых около источников естественного или искусственного света (подоконники, верхние поверхности шкафов, полки и пр.) Для повышения эффективности к расставленным приманкам систематически добавляют по несколько капель воды».

Также возможно использование гранулированных приманок в виде рабочих растворов, которые наносят с помощью кисти, для чего смешивают средство с водой в соотношении 1:1 (100 г приманки на 100 мл воды) и наносят на поверхности, наиболее часто посещаемые мухами – преимущественно теплые и

солнечные поверхности в жилых и производственных помещениях (стекла и рамы окон, дверные коробки и т.д.), а также обрабатывают наружные стены строений (мусорокамер, сандворовых установок, помойниц, мусоросборников и т.п.). При отсутствии удобных поверхностей для нанесения, при наличии деревянных, оштукатуренных, побеленных поверхностей, или вследствие нежелательности нанесения непосредственно на стены, предметы интерьера – обрабатывают куски (полоски) полиэтилена или крафт-бумаги, которые затем прикрепляют к стенам или подвешивают к потолку.

Имагоцидное действие

Инсектицидные концентраты при проведении предрегистрационных испытаний оцениваются на эффективность в отношении имаго и личинок комнатных мух. Нами проведены сравнительные испытания по инсектицидному действию рецептур концентратов, в которые входит индоксакарб. На невпитывающей воду поверхности (стекло) все изученные рецептуры высокоэффективны – гибель мух культуры S-НИИД при свободном контакте и учете через 48 ч составляет от 75–96%. Добавление к рецептуре 10% сахарного сиропа увеличивает инсектицидность отложений инсектицида и повышает эффективность до 91–100%. Мухи культуры Красногорск также были чувствительны к отложениям инсектицидов в концентрациях 0,075–0,1% (таблица 26).

На впитывающей воду поверхности (фанера) эффективность в отношении чувствительной культуры мух S-НИИД была несколько ниже и составила 68–89%. В смесевых средствах добавление 10% сахарного сиропа повысило эффективность до 100%, а в средстве на основе одного индоксакарба повысило эффективность с 51% до 67%.

Таблица 26 – Эффективность образцов инсектицидных средств в отношении имаго комнатной мухи *Musca domestica* при свободном контакте с обработанной поверхностью (при норме расхода стекло 50 г/м², фанера – 100 г/м²)

Название, состав (ДВ)	Концентрация по сумме ДВ, %	Поверхность	Гибель, %, при учете через 48 ч
Культура S-НИИД			
«Полиокарб SC 10» индоксакарб 5% имидаклоприд 5%	0,10	стекло	95,9 ± 2,0
		фанера	89,3 ± 2,9
	0,10 + 10% сироп	стекло	100
		фанера	100
«ДУЭТ-БИ к.э.», бифентрин 5% индоксакарб 10%	0,075	стекло	89,6± 4,1
		фанера	75,0±6,8
	0,075 + 10% сироп	стекло	100
		фанера	100
«Соло к.э.» индоксакарб 10%	0,1	стекло	75,0± 4,1
		фанера	50,0± 4,9
	0,1 + 10% сироп	стекло	91,2± 2,8
		фанера	68,1 ± 4,3
Культура Красногорск			
«Полиокарб SC 10» индоксакарб 5% имидаклоприд 5%	0,10	стекло	90,9 ± 1,0*
		фанера	75,3 ± 2,9*
	0,1 + 10% сироп	стекло	100
		фанера	100
«ДУЭТ-БИ, к.э.» бифентрин 5% индоксакарб 10%	0,075	стекло	95,6± 3,1
		фанера	78,0±6,5
	0,075 + 10% сироп	стекло	100
		фанера	100
«Соло, к.э.» индоксакарб 10%	0,1	стекло	73,0± 4,2
		фанера	51,0± 4,9
	0,1 + 10% сироп	стекло	90,2± 2,7
		фанера	67,1 ± 4,3

Примечание к табл. 26: * отличия статистически достоверны при $P \leq 0,05$ между культурой S-НИИД и Красногорск

Ларвицидное действие

Ларвицидная активность всех изученных средств оказалась 100%-ной. Погибли личинки как чувствительной культуры S-НИИД, так и резистентной культуры Красногорск. Выплoda имаго в течение 21 суток не наблюдали ни в одном варианте экспериментов. В контрольном варианте S-НИИД выплod имаго составил от 86% до 95%, Красногорск – 80–89% (таблица 27).

Таблица 27 – Ларвицидная активность образцов инсектицидных средств по отношению к личинкам комнатной мухи *Musca domestica* (III возраст) $P=0,05$
 $S_x=\pm 5\%$

Название	Состав (ДВ)	Концентрация, %, по сумме ДВ	Гибель личинок, %, при учете через 7 сут.	Выплod имаго
культура S-НИИД				
Полиокарб SC 10	индоксакарб 5% имидаклоприд 5%	0,10	100	0
«ДУЭТ-БИ, к.э.»	бифентрин 5% индоксакарб 10%	0,075	100	0
«Соло, к.э.»	индоксакарб 10%	0,100	100	0
Контроль S-НИИД		–	5–14	86–95
Культура Красногорск				
«Полиокарб SC 10»	индоксакарб 5% имидаклоприд 5%	0,100	100	0
«ДУЭТ-БИ, к.э.»	индоксакарб 10% бифентрин 5%	0,075	100	0
«Соло, к.э.»	индоксакарб 10%	0,100	100	0
Контроль Красногорск		–	6–11	80–89

Проведенные исследования позволили сформулировать рекомендации для инструкций по применению изученных средств в виде концентратов:

«Для уничтожения имаго комнатных и других видов мух в жилых и производственных помещениях используют рекомендованные рабочие

концентрации инсектицида, которой орошают места посадки мух: стекла и рамы окон, дверные коробки и т. д., отдавая предпочтение невпитывающим поверхностям (стекло, пластик, кафель). При загрязненности помещения, при преобладании впитывающих поверхностей, большой численности мух, а также с целью получения остаточного действия следует использовать рекомендованные рабочие концентрации. Для обработки наружных стен строений (мусорокамер, сандворовых установок, помойниц, мусоросборников и т.п.) используют рекомендованные рабочие концентрации в норме расхода 100 мл/м². Для увеличения привлекательности обработанных поверхностей в водные эмульсии добавляют 10% сахара. Необходимо обрабатывать поверхности, в зависимости от численности насекомых в помещении.

Для уничтожения имаго комнатных и других видов мух в жилых и производственных помещениях используют рекомендованные рабочие концентрации инсектицида, которой орошают места посадки мух: стекла и рамы окон, дверные коробки и т. д., отдавая предпочтение невпитывающим поверхностям (стекло, пластик, кафель). При загрязненности помещения, при преобладании впитывающих поверхностей, большой численности мух, а также с целью получения остаточного действия следует использовать рекомендованные рабочие концентрации. Для обработки наружных стен строений (мусорокамер, сандворовых установок, помойниц, мусоросборников и т.п.) используют рекомендованные рабочие концентрации в норме расхода 100 мл/м². Для увеличения привлекательности обработанных поверхностей в водные эмульсии добавляют 10% сахара. В период летней активности мух в местах большой их концентрации обработки проводят еженедельно, либо раз в 2 недели, при высокой численности или повторном появлении насекомых.

Необходимо обрабатывать поверхности, в зависимости от численности насекомых в помещении. Оптимальный интервал – это результат оценки объекта, сезона, выбранного препарата и эффективности предыдущей обработки. В среднем, в сезон активности это 2-4 недели для концентратов.

Для уничтожения личинок мух обрабатывают места их выплода в рекомендованной рабочей концентрации с интервалом 1 раз в 10-30 дней: жидкие отбросы в выгребных ямах уборных и помойниц – в норме расхода 0,5 л/м²; твердые отходы (бытовой мусор) при расходе 1-3 л/м² при толщине отбросов до 50 см и 3-6 л/м² при толщине более 50 см. Для обработки скоплений навоза домашних животных и субстрата на свалках используют норму расхода 2 л/м²».

3. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Сравнение Реестров зарегистрированных в России инсектицидов. Нами установлена чувствительность комнатной мухи 5 культур к новым для медицинской дезинсекции инсектицидам индоксакарбу (группа оксадиазинов) и хлорфенапиру (группа пирролов) и сверхвысокая резистентность к циперметрину (группа пиретроидов) и тиаметоксаму и его прекурсоры клотианидину (группа неоникотиноидов). В связи с полученными результатами мы провели анализ трех реестров инсектицидов, зарегистрированных в России для применения в ветеринарии (обработка животных), сельском хозяйстве (растениеводство) и медицинской дезинсекции (обработка помещений и мест выплода комнатной мухи) [3, 4, 6, 9].

Анализ инсектицидов, зарегистрированных в реестре в 2011–2023 гг. позволил выявить наиболее многочисленные химические группы действующих веществ: пиретроиды (66,5%), ФОС (11,3%), неоникотиноиды (7,4%) и фенилпиразолы (5,7%). Ретроспективное сравнение с ассортиментом 1992–2003 гг. показывает, что экспансия пиретроидов в медицинскую дезинсекцию началась уже 30 лет назад: в тот период доля средств на их основе составляла 70%, ФОС — 20,9%; фенилпиразолов — 0,55% и неоникотиноидов, которые только начали применяться, — 0,9%.

Самыми многочисленными зарегистрированными препаратами в реестре сельского хозяйства являются пиретроиды — 29,2%, ФОС — 22,9% и неоникотиноиды — 27,4%. В реестре Россельхознадзора (ветеринария) в целом пиретроиды входят в состав 26,5% препаратов, ФОС — 6,6%, фенилпиразолы и их смеси с другими инсектицидами — 12,8%, неоникотиноиды — 3,1%. Следует отметить, что растворы для наружного применения, предназначенные для борьбы с эктопаразитами плотоядных животных, защиты крупного рогатого скота от зоофильных мух, а также для контроля комплекса гнуса в основном производят на основе пиретроидов — 72,7% и ФОС — 18,2%.

Несмотря на то, что зарубежный рынок инсектицидов отличается от отечественного наличием новых классов химических соединений, надо отметить,

что традиционные вещества все равно занимают весомое место в списке самых продаваемых инсектицидов. Например, в США по данным Sparks et al. первое место по продажам занимают неоникотиноиды – 4752 млн. долларов, второе место пиретроиды и пиретрины – 2978 млн. долларов, и ФОС – 1467 млн. долларов замыкают пятерку самых продаваемых инсектицидов [216, 218].

Проведенный анализ ряда российских баз данных инсектицидов показал не только превалирование групп пиретроидов и неоникотиноидов, но и сверхвысокую резистентность к ним во всех сферах применения, а также необходимость внедрения и применения действующих веществ из новых химических классов.

Резистентность комнатной мухи. В ходе наших исследований зафиксирована высокая устойчивость комнатных мух к пиретроидам при топикальном нанесении: от 75× до 900×. Примечательно, что даже у географически близких популяций (КСК-1 и КСК-2) наблюдался значительный разброс показателей: ПР у культуры КСК-1 составил 75×, а у КСК-2 – 600×, что свидетельствует в пользу мозаичности развития резистентности. Исследования контактно-фумигационного действия инсектицидных средств в аэрозольной упаковке, в рецептуру которых входили смеси нескольких пиретроидов показали неполную гибель подопытных насекомых резистентных культур и высокую обратимость нокдаун-эффекта. При практически одинаковом наступлении состояния паралича у 1% насекомых у чувствительной культуры S-НИИД и резистентных культур ($KT_1=0,4-0,6$ мин), KT_{50} различались значительно – 1,5 мин для S-НИИД и 7,5–12,0 мин для резистентных культур. Показатели KT_{99} различались еще сильнее: если для чувствительной культуры S-НИИД этот показатель составил 5 мин, то для КСК-1–240 минут, а для остальных изученных культур KT_{99} не был достигнут вовсе. Это свидетельствует о неоднородности исследованных популяций по уровню чувствительности к пиретроидам. Обратимость паралича составила 0% для S-НИИД и КСК-1, 27–37% для КСК-2, Красногорск и Калуга. Аналогичные данные получены и для других рецептур средств в аэрозольных упаковках, содержащих пиретроиды. Введение хлорфенапира (0,5%) в рецептуру средства в аэрозольной упаковке привело к

значительному повышению его эффективности за счет отсутствия обратимости паралича у всех изученных культур.

Высокие показатели резистентности к пиретроидам отмечаются во многих источниках зарубежной и отечественной литературы. Согласно исследованиям Scott, формирование устойчивости комнатной мухи к пиретроидам обусловлено мутациями *Vssc*, а также процессами детоксикации, в которых задействован цитохром P450 [197, 198].

Нами установлены очень высокие уровни резистентности к неоникотиноидам. При топикальном нанесении тиаметоксама ПР составили от 100× до 333×, клотианидина – от 95× до 250×. При изучении кишечного действия неоникотиноидов при питании в течение 3-х суток ПР для тиаметоксама составили от 80× до 105×, а для клотианидина от 79× до 98×.

Многие зарубежные авторы отмечают наличие высокой резистентности к неоникотиноидам. Reid et al. отмечают, что резистентность к неоникотиноиду связана с гиперэкспрессией гена глутатион S-трансферазы на хромосоме 3 и с неизвестным трансрегуляторным геном на хромосоме 4, что приводит к гиперэкспрессии гена [186].

Сравнение ПР к ФОС в 2000 г. [1, 25], с нашими данными в 2023 г. показывает снижение уровня резистентности, возможно из-за снижения объемов применения. К представителю группы ФОС – хлорпирифосу исследованные нами культуры комнатной мухи при топикальном нанесении были чувствительны (КСК-2 0,7× и Калуга 0,6×) или слаботолерантны (КСК-1 3,7× и Красногорск 1,4×). Возможно, толерантность к хлорпирифосу связана с повышенной активностью ферментов детоксикации. Основным механизмом резистентности к ФОС и карбаматам многих видов членистоногих является нечувствительная ацетилхолинэстераза (АХЭ) [226].

К фенилпиразолу фипронилу при топикальном нанесении установлена толерантность комнатных мух культур КСК-1 и КСК-2, (ПР 5,0–8,3×) и высокая резистентность культур Красногорск (ПР 75×) и Калуга (ПР 46×). При кишечном поступлении в организм в течение 3-х суток подтверждена толерантность КСК-1 и

КСК-2, (ПР 7,7–6,3×) и высокая резистентность культур Красногорск (ПР 76,7×) и Калуга (ПР 23,3×). Литературные данные о резистентности комнатной мухи к фипронилю не противоречат полученным нами результатам. Результаты исследований в разных странах демонстрируют неоднородность: в Пакистане зарегистрирован 10-кратный уровень устойчивости к фипронилю [129, 136, 138], а в Дании популяции остаются чувствительными или проявляют слабую толерантность (ПР 0,9–2,4×) [144, 145]. Изучение механизмов резистентности показало, что развитие резистентности к фипронилю связано с ферментативными системами: оксидазами и эстеразами [44, 38], а также с точечной мутацией A302S в гене Rdl, кодирующем ГАМК-рецептор насекомых [97].

К новому для медицинской дезинсекции в России оксадиазину индоксакарбу при топикальном нанесении установлена высокая чувствительность трех культур комнатной мухи (КСК-1 0,44×, КСК-2 0,37× и Калуга 0,24×), превышающая таковую чувствительной лабораторной культуры S-НИИД и слабую толерантность культуры Красногорск 1,46×. Аналогичные данные получены при скормливании отравленных сахарных приманок (КСК-1 0,26×, КСК-2 0,22×, Красногорск 0,54×, Калуга 0,28×) [9, 10].

Аналогичные данные получены при изучении инсектицидности индоксакарба в мире. Так в Японии ПР для полевых популяций составил 0,5–1,9× [209], а в Пакистане – 3,0–7,1× [138].

К пирролу хлорфенапиру при топикальном нанесении установлена высокая чувствительность трех культур комнатной мухи (КСК-1 0,75×, Красногорск 0,25×, Калуга 0,33×), превышающая таковую чувствительной лабораторной культуры S-НИИД и слабую толерантность культуры КСК-2 1,25×. При скормливании отравленных сахарных приманок зафиксирована слабая толерантность (КСК-1 2,3×, КСК-2 1,8×, Красногорск 2,0×, Калуга 2,8×). Установлено, что хлорфенапир более токсичен для пиретроид-резистентной мухи-жигалки *Haematobia irritans* (L.) (Diptera: Muscidae), чем для чувствительной культуры. Предположительно, это обусловлено повышенной активностью МО у резистентной насекомых, обеспечивающих биоактивацию проинсектицида [206]. Данные согласуются с

результатами, полученными нами. Вместе с тем в зарубежной литературе описана перекрестная устойчивость к хлорфенапиру у культуры комнатной мухи, резистентной к имидаклоприду (ПР=78×) [155], что расходится с нашими наблюдениями – у высокорезистентных к неоникотиноидам культур комнатной мухи перекрестной резистентности к хлорфенапиру не выявлено.

Изучение эффективности промышленно производимых приманок показало, что культуры Красногорск и Калуга устойчивы к действию приманок на основе метомила, тиаметоксама и имидаклоприда. Действие отравленных приманок замедлено у резистентных культур в 6–10 раз. Наименьшие различия зафиксированы для приманок на основе фипронила (1,4 → 1,4 раза). Приманка на основе динотефурана была высокоэффективна в отношении мух S-НИИД, однако и по показателю ЛТ₉₅ демонстрировала замедленное в 10 раз действие для резистентных к неоникотиноидам культур Красногорск и Калуга. Интересно отметить, что по показателю ЛТ₅₀ инсектицидность приманки была даже выше, чем для S-НИИД, что свидетельствует о разнородности резистентных культур. Приманка на основе индоксакарба (0,6%) была более эффективна для мух резистентных культур, чем для S-НИИД.

Механизмы резистентности. При изучении влияния ингибиторов ферментных систем на эффективность проинсектицида индоксакарба для комнатной мухи культуры S-НИИД показано, что ингибитор МО ППБ достоверно тормозил процесс активации молекулы инсектицида. Значимого влияния ингибиторов эстераз и GST на процессы детоксикации не установлено. У насекомых культур Калуга и Красногорск ингибирование МО также привело к снижению эффективности индоксакарба, однако для первой различия оказались недостоверными, тогда как для второй — достоверными. Выявлено значимое подавление детоксикации индоксакарба при помощи ингибитора GST у культуры Калуга, в то время как у культуры Красногорск этот показатель не имел статистически значимых отличий. Ингибитор эстераз ТБТФ не приводил к повышению эффективности индоксакарба у всех трех изученных культур комнатных мух.

Значительное повышение активности хлорфенапира для культуры Красногорск было зафиксировано только под действием ингибитора эстераз ТБТФ, а для культуры Калуга — при действии и ППБ и ТБТФ.

Изучение механизма резистентности комнатных мух к тиаметоксаму показало, что ингибиторы ферментных систем оказывали статистически значимое влияние только на чувствительную культуру S-НИИД (КСД 1,88–3,0). Увеличения инсектицидности тиаметоксама под влиянием синергистов для насекомых культур Красногорск и Калуга не установлено. Возможно, этот факт связан с сохраняющейся высокой резистентностью комнатных мух к тиаметоксаму ПР=100× и 53× соответственно.

Важно подчеркнуть, что исследованные выборки из популяции комнатной мухи Красногорск и Калуга демонстрируют высокую и экстремально высокую резистентность к пиретроидам (ПР 60× и 300× соответственно), а также проявляют резистентность или толерантность к фипронилю (ПР 14× и 7.5× соответственно). Международные исследования показывают, что резистентность культуры Delta-SEL к дельтаметрину (176×) обусловлена сразу несколькими механизмами. Это подтверждают эксперименты с ингибиторами ферментов: добавление ППБ и ТБТФ снижало устойчивость в 2,5 и 2,2 раза соответственно. Ученые связывают такой эффект с активностью МО и эстераз, которые помогают насекомым обезвреживать токсичные вещества [133, 245, 241, 236]. В исследовании Feng et al. обнаружено, что одиннадцать из генов карбоксилэстераз значительно сверхэкспрессированы в резистентной к пиретроидам культуре комнатной мухи ALHF по сравнению с чувствительной культурой aabys [89].

Ингибитор ABC-транспортёров верапамил значимо повышал токсичность индоксакарба только для чувствительной культуры S-НИИД, в то время как для культуры Калуга применение его приводило к статистически значимому снижению эффективности, а для культуры Калуга — к незначительному повышению. Аналогичные данные получены при изучении механизма действия хлорфенапира. КСД значимо был больше только у культуры S-НИИД, тогда как у культур Калуга и Красногорск отличия оказались недостоверными. У высокорезистентных к

тиаметоксаму комнатных мух выявлен значительный эффект верапамила, который повышал инсектицидность в 1,79–2,29 раз.

Сверхэкспрессия ABC-транспортеров семейства ABCB4 посредством амплификации гена обнаружена у резистентных к пиретроидам комаров *Aedes aegypti* L. и *Ae. albopictus* Skuse (Diptera: Culicidae). Показано, что ABC-транспортер (ABCG1) играет важную роль в процессе метаболизма и транспорта инсектицидов [82, 111].

Таким образом, мы имеем дело с двумя встречными процессами – активацией проинсектицида с помощью монооксигеназ и детоксикация инсектицида всеми возможными способами (МО, эстеразы, GST) с одновременным выведением метаболитов ABC-транспортерами. В процессах детоксикации у разных культур насекомых превалирует один или несколько процессов. Необходимо отметить большую роль метаболических ферментов при развитии высоких уровней резистентности [129].

Кутикула. Для выявления роли кутикулы нами проведено сравнение контактного и кишечного действия инсектицидов при поступлении в организм условно-одинаковых доз ДВ. Таким образом, показана потенциальная роль кутикулы в резистентности к неоникотиноидам – различия в показателях резистентности коэффициент (К контакт./кишечн.) составили 1,4–3,8 раза для тиаметоксама и 1,4–4,4 раза для клотианидина. К контакт./кишечн. характеризующий проникновение фипронила через кутикулу составил 1,5–3,1 раза – несколько меньше, чем у неоникотиноидов, что свидетельствует о лучшем проникновении через покровы.

Хорошее проникновение через кутикулу комнатной мухи продемонстрировали индоксакарб (К контакт./кишечн. 0,24–1,04) и хлорфенапир (К контакт./кишечн. 0,19–0,25). Низкие значения этого коэффициента свидетельствуют о лучшей активации данных проинсектицидов при кишечном поступлении в организм.

Аверсия к приманкам. У резистентных культур комнатной мухи наблюдалось замедление действия отравленных приманок в 10–30 раз при наличии

альтернативного корма.

В экспериментах с приманкой на основе метомила присутствие альтернативного корма лишь незначительно отсрочило гибель чувствительной культуры S-НИИД, при этом 100% гибель наступала через 48 час. У устойчивых популяций эффект был принципиально иным: через двое суток смертность составила всего 1,3% у культуры Калуга и не превысила 18,1% у культуры Красногорск, тогда как большинство особей выжили.

Таким образом, выявлена поведенческая устойчивость изученных культур комнатной мухи к приманкам, содержащим неоникотиноиды (имидаклоприд и тиаметоксам) и карбамат метомил. Литературные данные также свидетельствуют о формировании поведенческой резистентности популяций комнатной мухи к имидаклоприду после нескольких лет использования приманок на его основе [114, 115]. Предполагается, что аверсия (избегание) возникает вследствие быстрой эволюции периферической нервной системы как адаптивный ответ на применение инсектицидов в форме приманок. По мнению ряда авторов, это относительно недавно сформировавшаяся форма устойчивости в ответ на широкое применение инсектицидов в форме приманок, которая демонстрирует гибкость сенсорных систем к адаптации к быстрому изменению окружающей среды [223, 224].

Реверсия чувствительности при лабораторном разведении. После введения в культуру выборок из популяций Красногорск и Калуга они содержались в инсектарии института Дезинфектологии в течение двух лет (около 50 поколений) без пресса инсектицидов.

За два года лабораторного культивирования устойчивость к циперметрину снизилась у культуры Калуга в 3 раза (с 900× до 300×), а у культуры Красногорск - в 8,3 раза (с 500× до 60×), однако сохранилась на сверхвысоком уровне. Следует отметить, что 10–15% особей культуры Красногорск стабильно выживали при действии циперметрина в диапазоне концентраций от 0,01% до 1,00%. О нестабильном характере резистентности комнатных мух к пиретроидам сообщали Freeman et al. В их исследовании частота встречаемости аллелей *kdr* и *kdr-his* снизилась с 0,25 до 0,05 после 25 поколений культивирования в отсутствие

инсектицидного пресса. Наиболее выраженные изменения затронули оте генотип *super-kdr/super-kdr*, который спустя 25 поколений разведения без селекции перестал обнаруживаться [94].

Исследованные нами культуры комнатной мухи проявляли чувствительность к ФОС, и этот показатель практически не менялся на протяжении всего периода наблюдений. В литературе имеются сведения о снижении уровней резистентности *M. domestica* к ФОС в течение нескольких поколений [29]. Так, у культуры 594vb уже через 4 поколения, выращенных без пресса инсектицида, зафиксирована реверсия чувствительности к азаметифосу – показатель упал с $53\times$ до $6\times$ [145].

Реверсия чувствительности к тиаметоксаму и клотианидину полностью отсутствовала у культуры Калуга, тогда как у культуры Красногорск наблюдалось шесткратное снижением показателей: по тиаметоксаму - с $333\times$ до $53\times$ (в 6,3 раза), по клотианидину - с $263\times$ до $45\times$ (в 5,8 раза). В литературе имеются данные о снижении резистентности к имидаклоприду в течение нескольких месяцев культивирования [120]. Известно также, что резистентная к тиаметоксаму культура *M. domestica* Thia-SEL ($33.6\times$) через 5 поколений без селекции значительно утратила устойчивость [134]. В нашем исследовании, напротив, отмечено увеличение показателей резистентности для культуры Калуга. Подобные случаи нелинейной динамики снижения резистентности комнатных мух при лабораторном разведении без инсектицидного пресса были детально описаны С.А. Рославцевой [29] на примере множества культур, предварительно подвергнутых жесткой селекции ФОС, а затем культивировавшихся без отбора в течение 20–30 поколений.

За 52 поколения культивирования в отсутствие инсектицидного пресса уровень устойчивости культуры Калуга к фипронилю снизился в 6 раз - с $46\times$ до $7.5\times$, а культуры Красногорск – в 5,3 раза (с $75\times$ до $14\times$). Аналогично тому, как и в опытах с циперметрином, при действии фипронила в диапазоне концентраций 0,005–0,050% выживало от 5 до 15 % особей культуры Красногорск. Столь высокий исходный уровень устойчивости позволяет предположить наличие гена *Rdl*, обеспечивающего резистентность к фенилпиразолам. В США у малой коровьей жигалки *Haematobia irritans* (L.) (Diptera: Muscidae) частота резистентного аллеля

Rdl существенно снизилась в течение одного года после прекращения обработок крупного рогатого скота эндосульфаном [83].

В ходе исследования динамики чувствительности комнатной мухи к новым для России действующим веществам – индоксикарбу и хлорфенапиру – были получены интересные результаты. Оценка токсичности этих проинсектицидов на насекомых 2–3 поколения выявила их высокую эффективность, в несколько раз превосходящую показатели для контрольной культуры S-НИИД. Однако спустя два года культивирования чувствительность мух снизилась и достигла уровня, сопоставимого с S-НИИД. Предположительно, это связано с исходно более высокой активностью МО у резистентных мух поколения F_3 по сравнению с F_{52} . Известно, что повышенная активность МО у устойчивых популяций ускоряет биоактивацию проинсектицида, превращая его в токсичный метаболит [206].

Мировое научное сообщество активно изучает различные стратегии воздействия на популяции насекомых с целью восстановления их утраченной чувствительности к инсектицидам. Примером служит бразильское исследование по реверсии устойчивости комаров рода *Aedes* к темефосу. Результаты показали, что ни простое прекращение использования инсектицидов, ни его отмена в сочетании с интродукцией особей, обладающих низкой устойчивостью, не привели к полному возвращению популяции к чувствительному статусу, хотя и способствовали постепенному снижению уровня резистентности. В лабораторных условиях стопроцентное восстановление чувствительности было достигнуто лишь при добавлении в популяцию 50% чувствительных особей. Также были предприняты попытки снизить устойчивость комаров к темефосу путем его замены на *Bacillus thuringiensis* в программах контроля бразильских популяций *A. aegypti*. Продемонстрировано недостаточная эффективность в снижении уровня устойчивости к темефосу даже после более чем четырехлетнего перерыва в его применении [161].

Адаптация (приспособленность) и биологические параметры. Данные, полученные нами при изучении издержек на приспособленность комнатных мух, показали низкий биотический потенциал у резистентных особей. Культуры,

имеющие высокую устойчивость к пиретроидам, неоникотиноидам и фипронилю демонстрировали низкую плодовитость, низкое количество яйцепродукции у самок, низкую жизнеспособность личинок и куколок, и биологический потенциал. Мультирезистентные культуры были охарактеризованы нами как низкопродуктивные насекомые по сравнению с чувствительными мухами.

Наши исследования по оценке биологических параметров у устойчивых насекомых подтверждаются зарубежными авторами. Например, Alam et al. был зафиксирован низкий темп прироста популяции, низкая приспособленность и плодовитость у резистентных к спиромезифену комнатных мух [54]. Также необходимо отметить множество сообщений об изменениях в признаках приспособленности или затратах на приспособленность в связи с резистентностью, вызванной различными инсектицидами [203, 204, 115, 116].

Shi et al. отмечает, что плодовитость и связанные с ней факторы по отдельности играют прямую роль в затратах на приспособленность у комнатных мух с высокой устойчивостью к бета-циперметрину [207]. Резистентность к нему привела к очевидному снижению прироста популяции. Результаты показывают, что значительно возросшая смертность на трех стадиях развития (яйцо, куколка и взрослая особь) приводит к значительному уменьшению эффективной численности популяции. Жесткий отбор ограничивает размер популяции и снижает приспособленность, приводя к снижению разнообразия генов. У комнатных мух была выявлена более низкая выживаемость популяции, что весьма вероятно обусловлено мутацией под сильным давлением отбора резистентности, вызванным бета-циперметрином. Согласно этим результатам, сдвиг в признаках жизненного цикла и связанные с этим затраты на приспособленность могут быть связаны с накоплением генных мутаций или изменениями в полиморфизме генов под давлением отбора инсектицидами, которые будут наследоваться и влиять на развитие популяции насекомых в последующих поколениях.

В наших исследованиях показано увеличенная продолжительность жизни и периодов развития каждой стадии комнатной мухи. Несмотря на длительный временной период, выживают меньшее количество личинок и меньшее количество

куколок. У всех культур массовых вылет мух происходит намного позже, чем у чувствительной, при этом многих особи погибают. Наши данные подтверждены Khan et al., который показал, как влияет высокая резистентность к перметрину на комнатных мух. Отмечалась высокая продолжительность созревания до имаго и большее количество дней яйцекладки по сравнению с лабораторной культурой [130].

Исследования Hafez et al. комнатных мух с ПР = 405× к альфа-циперметрину, также продемонстрировали низкую продолжительность жизни, выживаемость, репродуктивную ценность, внутреннюю скорость роста, репродуктивная скорость и плодовитость, а также более короткую продолжительность стадии личинок, самок предзрелого возраста и взрослых особей, чем у лабораторной культуры. Он показал, что у резистентных насекомых наблюдались издержки приспособленности, о чем свидетельствуют неблагоприятные параметры жизненного цикла по сравнению с таковыми у лабораторной чувствительной культуры Alpha-SS *M. domestica*, что указывает на то, что развитие устойчивости к альфа-циперметрину можно отсрочить, отказавшись от использования пиретроидов на определенный период времени [101].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ретроспективный анализ ассортимента препаративных форм и ДВ инсектицидов, зарегистрированных в медицинской дезинсекции, ветеринарии и растениеводстве в период 2011–2024 гг. показал превалирование пиретроидов (27,8-58,7 % от общего количества) и неоникотиноидов (4,4-27,4 % от общего количества) в трех сферах их применения, а также необходимость внедрения ДВ из других химических групп.

Оценка резистентности выборок из популяций комнатной мухи *M. domestica* проведена в условиях разного способа воздействия инсектицидов (контактный, контактно-фумигационный и кишечный). Изучены особенности действия проинсектицидов у 4 природных популяций в сравнении с чувствительной культурой S-НИИД. Зарегистрирована высокая резистентность к пиретроидам (ПР 75-900), неоникотиноидам (ПР 95-333) и фенилпирозолам (ПР 5-75), причем уровни устойчивости выр'ировали в зависимости от популяции *M. domestica*. Вместе с тем, отмечена высокая чувствительность к оксадиазину индоксакарбу (ПР 0,24-1,46) и пирролу хлорфенапиру (0,25-1,25). Реверсия чувствительности к инсектицидам у *M. domestica* двух резистентных культур при длительном разведении в лаборатории проходит медленно. В ходе длительного лабораторного культивирования (52 поколения) наблюдалось постепенное изменение устойчивости. Чувствительность к циперметрину возрасла (снижение устойчивости в 3,0–8,3 раза), а к фипронилу в 5,3–6,1 раза. При этом уровень резистентности к тиаметоксаму и клотианидину осталась неизменным, а для культуры Красногорск также отмечено падение резистентности в 5,8 раза. Чувствительность к хлорпирифосу существенно не изменилась (снизилась на 0,1-0,2 у всех культур), к хлорфенапиру и индоксакарбу снизилась, возможно, за счет снижения активности монооксигеназ, индуцирующих активацию проинсектицида.

Исследование механизмов детоксикации проинсектицидов из трех химических групп (оксадиазины, пирролы, неоникотиноиды) у *M. domestica* двух природных популяций и чувствительной культуры S-НИИД показало разную степень вовлеченности детоксицирующих ферментов – микросомальных

оксигеназ, эстераз, глутатион-S-трансфераз, а также ABC-транспортеров в формирование резистентности к инсектицидам. Показана роль кутикулы в устойчивости к инсектицидам. Выявлена роль кутикулярного барьера в формировании резистентности к инсектицидам. Установлены различия в показателях устойчивости при кишечном и контактном поступлении в организм, что указывает на неодинаковую проницаемость покровов у разных культур. Показана поведенческая резистентность изучаемых культур комнатной мухи к приманкам на основе неоникотиноидов имидаклоприда и тиаметоксама и карбамата метомила. При питании приманкой на основе метомила выживаемость резистентных культур при наличии альтернативного корма достигала 98 %.

Показана сниженная продуктивность мультирезистентных культур *M. domestica*. Снижена плодовитость (количество яйцепродукции и жизнеспособность яиц). Увеличена продолжительность развития генерации. Биотический потенциал снижен в различной степени – в 1,5–3,0 раза по сравнению с культурой S-НИИД. Такие издержки необходимы организму для выработки защиты от многих неблагоприятных воздействий, в частности, от обработок инсектицидами.

Введение хлорфенапира в рецептуру средства в аэрозольной упаковке привело к повышению эффективности в отношении мультирезистентных культур комнатной мухи и необратимости паралича. Введение в рецептуры приманок индоксакарба и хлорфенапира значительно увеличивает их токсичность для резистентных культур комнатной мухи. Показана высокая эффективность концентрированных инсектицидных средств на основе индоксакарба и его смесей с бифентрином или имидаклопридом для борьбы с комнатной мухой в местах посадки имаго и местах выноса личинок.

ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ

На основании проведенного нами исследования показана эффективность зарегистрированных в установленном порядке в России нескольких средств в аэрозольной упаковке для борьбы с имаго резистентных популяций комнатной мухи, концентратов, содержащих индоксакарб для обработки поверхностей в жилых и производственных помещениях, для борьбы с имаго мух и обработки мест выпада личинок мух. Также нами разработана схема применения инсектицидов для борьбы с популяциями комнатной мухи.

Разработка схем ротации инсектицидов

Для преодоления устойчивости к инсектицидам, а также для минимизации ее появления необходимо не только использовать инсектициды из разных химических групп, но и применять их одновременно для нескольких возрастных групп насекомого, поскольку взрослые особи составляют лишь малую часть в популяции, а большая часть состоит из личинок разных возрастов. Соблюдение ротации (таблица 28), то есть чередование действующих веществ, играет важную роль в тактике борьбы с мухами. Данная диссертационная работа сопровождалась предрегистрационными испытаниями нескольких средств, которые позволили рекомендовать их в контроле численности резистентных популяций (приложение 2):

- «Мультирезист Аэро» (СГР RU.77.99.88.002.Е.000781.03.22);
- «Гель-приманка с защитой от тараканов - АдвионTM гель от тараканов (ADVION[®] COCKROACH GEL)» (СГР RU.77.99.88.002.Е.001599.05.21);
- «ДУЭТ-БИ, к.э.» (СГР RU.77.99.88.002.Е.000582.03.24);
- «СОЛО, к.э.» (СГР RU.77.99.88.002.Е.000581.03.24).
- «Полиокарб SC 10» (СГР RU.77.99.32.002.Е.003661.12.23).

Все средства были утверждены в Институте дезинфектологии ФБУН «ФНЦГ им Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора.

Наши исследования позволили предложить следующие меры по борьбе с резистентными комнатными мухами:

Таблица 28- Схема ротации инсектицидных средств для борьбы с комнатными мухами

Химическая группа инсектицидов	инсектицида/ смеси	ДВ
Ларвициды		
ФОС		малатион, трихлорфон (хлорофос), фентион, темефос, хлорпирифос
Ювеноиды (ингибиторы синтеза хитина)		пирипроксифен, метопрен
Ингибиторы синтеза хитина		дифлубензурон, трифлумурон
Триазины (ингибиторы роста)		циромазин
Пиретроиды		циперметрин, альфа-циперметрин
Карбаматы		пропоксур
Фенилпиразолы		фипронил
Пиррол + пиретроид		хлорфенапир + альфа-циперметрин
Неоникотиноид+пиретроид		тиаметоксам + лямбда-цигалотрин
ФОС + пиретроид		хлорпирифос + циперметрин
Приманки против окрыленных мух		
ФОС		хлорофос
Неоникотиноиды		тиаметоксам, имидаклоприд, ацетамиприд
Карбаматы		метомил
Пирролы		хлорфенапир
Оксадиазины		индоксакарб
Средства механического отлова		
Клейкие ловушки		липкие ленты, клейкие листы

Как было написано ранее, на рынке инсектицидных средств России присутствует большое количество различных действующих веществ из разных химических групп и с разным механизмом действия. Но чаще всего используются только две группы пиретроиды, ФОС и неоникотиноиды. Выявленная нами мультирезистентность и множественность механизмов её развития говорит о том, что необходимо не только внести новые вещества в ротацию инсектицидов против комнатных мух, но и чередовать их, не совмещая между собой средства,

действующие вещества которых имеют одинаковые механизмы действия на насекомых. При составлении схемы ротации основой служит знание механизмов действия химических групп инсектицидов, применяемых на том или ином предприятии. Принцип чередования соединений необходим для предотвращения повторного появления резистентных популяций насекомых и чрезмерного использования. Также во избежание и минимизации развития устойчивости можно проводить мониторинг резистентности для выбора эффективных инсектицидных средств, к которым насекомые чувствительны. Применение средств, к которым выявлена высокая устойчивость, следует минимизировать, либо использовать его в смеси для обеспечения достаточного эффекта.

Все эти группы действующих веществ имеют разные способы действия на организм, поэтому их можно попеременно менять между собой. Карбаматы и ФОС являются ингибиторами ацетилхолинэстеразы, поэтому их не рекомендуется совмещать или использовать друг за другом. Также рекомендовано не совмещать смесевые средства, в основе которых совпадает та или иная химическая группа.

Для борьбы с мухами рекомендуется чередовать различные средства и препаративные формы, чтобы повысить эффективность. Это включает в себя применение средств для обработки мест посадок мух, обработки мест вышлода личинок и приманки. Нами были разработаны схемы чередований инсектицидов для имаго и личинок комнатной мухи, куда были внесены хлорфенапир и индоксикарб, к которым они чувствительны (рисунки 16-18).

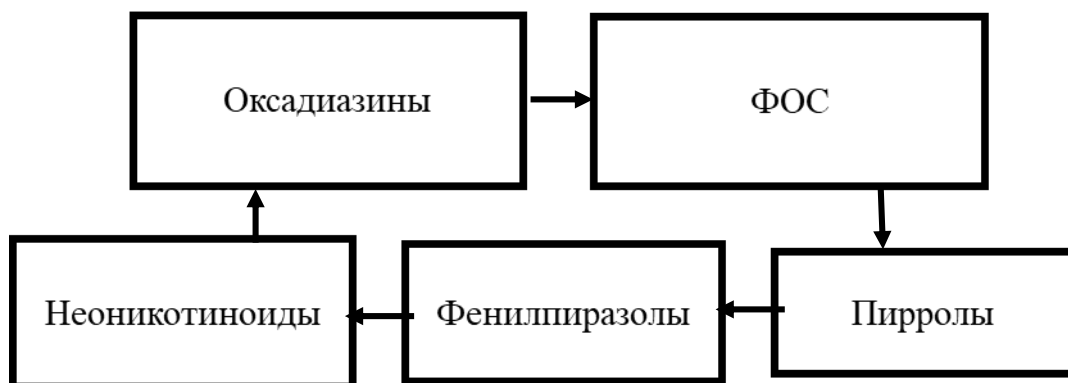


Рисунок 16 - Чередование приманочных средств для имаго комнатной мухи

Традиционно против комнатных мух используются приманки на основе неоникотиноидов. Как показали наши исследования к этой химической группе развивается высокая резистентность, поэтому применение приманок, содержащие разные вещества могут уменьшить риск развития устойчивости. В дополнение к приманкам можно использовать другие методы отлова. Например, липкие ленты и электрические ловушки. Замена приманок должна осуществляться, исходя из инструкции к средству.

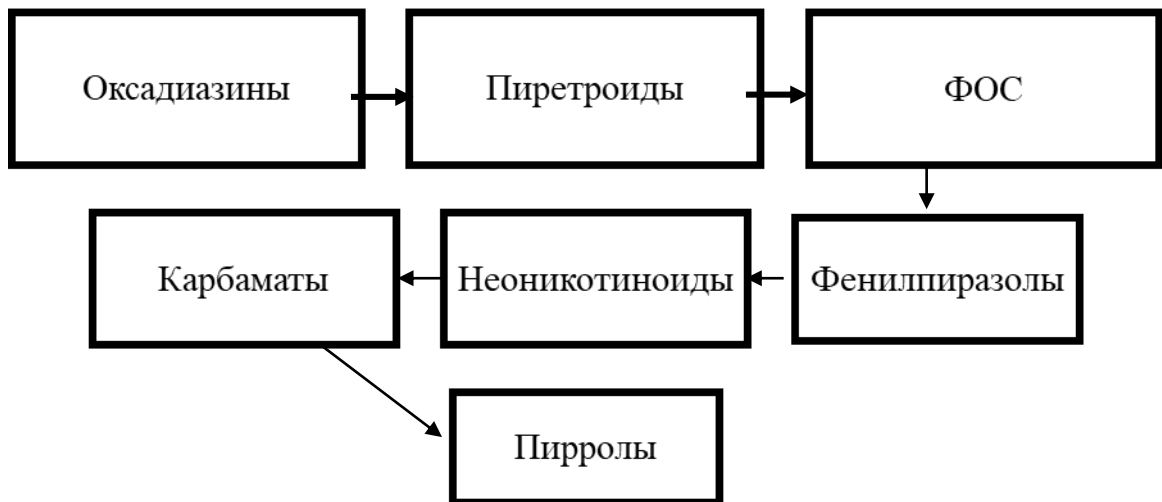


Рисунок 17 - Чередование инсектицидных средств для обработки мест посадки мух

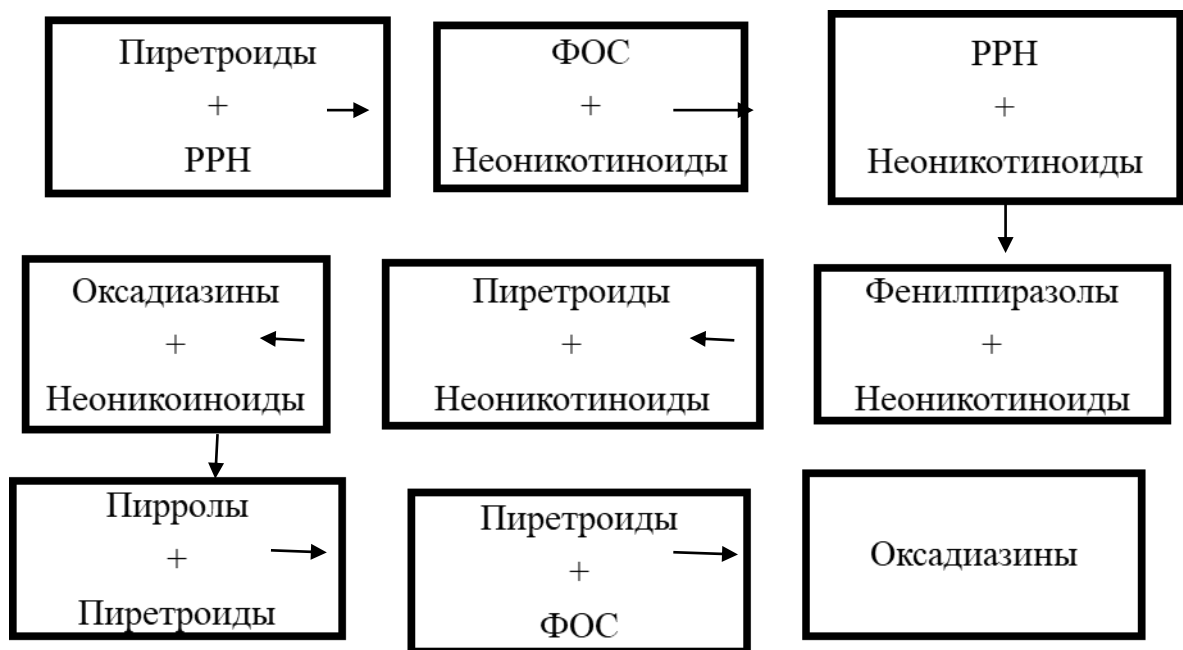


Рисунок 18 - Чередование инсектицидных средств для обработки личинок

Для обработок мест посадки мух (рисунок 17) очень важно определить места, где насекомые приземляются (оконные рамы, мусорные баки, постройки, стены и т.д.). Можно использовать средства в аэрозольных и беспропеллентных упаковках, предназначенные для уничтожения ползающих насекомых на основе указанных действующих веществ для уничтожения мух, выходящих после зимовки или уходящих на зимовку и массово скапливающихся весной и осенью в домах на окнах.

Для обработок мест скопления личинок используют готовые препараты на основе химических соединений, представленных на схеме (рисунок 18). Средства в виде эмульсии или суспензии для обработки наносят в местах скопления личинок, таких как мусорные баки, навоз, компостные кучи, выгребные ямы и другие места с отходами.

Схемы, указанные выше (рисунок 16-18) являются примерами того, как можно грамотно чередовать различные вещества из нескольких химических групп. Интервал обработок может быть от 1 до 3 месяцев, в зависимости от интенсивности проблемы и резистентности популяций, истории обработок. Если от одного средства гибель популяции через месяц использования не достигнута, то необходимо в следующем месяце начать обработку препаратами, содержащими соединения из другой химической группы.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

В дальнейшей работе планируется провести отлов природных популяций комнатных мух в других регионах Российской Федерации, ввести новые культуры в лабораторию ФБУН ФНЦГ имени Ф.Ф. Эрисмана. Будут проведены исследования резистентности насекомых как к традиционным инсектицидам, имеющимся на рынке, так и к новым действующим веществам, не используемым против этих насекомых. Также планируется изучение механизмов резистентности как с помощью ингибиторов ферментных систем, так и генетическим методом путем выявления генетических мутаций в генах, кодирующих ферменты.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АУ – аэрозольная упаковка

АХЭ – ацетилхолинэстераза

ВРП – вещества растительного происхождения

ГАМК – гамма-аминомасляная кислота

ГХЦГ – гексахлорциклогексан

GST – глутатион -S-трансферазы

ДВ – действующее вещество

ДДТ – 4,4-дихлордифенилтрихлорметилметан

ДК – диагностическая концентрация

ДЭМ – диэтилмалеат

КЭ – концентрат эмульсии

МО – микросомальные монооксигеназы

ЛТ₅₀₍₉₅₎ – среднесмертельное время, в течение которого поражено 50% (95%) насекомых

ППБ – пиперонилбутоксид

ПР – показатель резистентности

СД₅₀₍₉₅₎ – среднесмертельная доза (мкг/г), вызывающая смертность 50% (95%) насекомых

СК₅₀₍₉₅₎ – среднесмертельная концентрация, вызывающая смертность 50% (95%) насекомых

СП – смачивающийся порошок

ТБТФ – S,S,S-трибутилтретиофосфат

ФОС – фосфорорганические соединения

ХОС – хлорорганические соединения

ХЭ – холинэстераза

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Вавилова, В.В. Эколого-физиологические параметры популяций комнатных мух как индикатор различных уровней техногенного загрязнения: Автореферат диссертации ... кандидата сельскохозяйственных наук (03.00.16 – экология) / Вера Васильевна Вавилова; Московская сельскохозяйственная академия им. К.А. Тимирязева. – Москва, 1999. – 15 с.
2. Государственный каталог пестицидов и агрохимикатов, разрешенных к применению на территории Российской Федерации // Министерство сельского хозяйства Российской Федерации [сайт]: 2024. – URL: <https://mcx.gov.ru/> (дата обращения – 07.03.2024).
3. Давлианидзе, Т.А. Обратимость нокдаун-эффекта при применении аэрозолей против резистентных к пиретроидам комнатных мух / Т.А. Давлианидзе // Дезинфекционное дело. – 2021. – № 2 [116]. – С. 30–36.
4. Давлианидзе, Т.А. Изменение жизнеспособности комнатных мух при высокой резистентности к инсектицидам / Т.А. Давлианидзе // Гигиенические, эпидемиологические и экологические аспекты профилактики заболеваемости: Сборник научных статей по итогам IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, проведённой в рамках мероприятий, приуроченных к 20-летию медико-профилактического факультета ВГМУ им. Н.Н. Бурденко «Год медико-профилактического образования, науки и санитарного просвещения», Воронеж, 21 марта 2024 г. – Воронеж: Издательство «Цифровая полиграфия», 2024. – С. 144–147.
5. Давлианидзе, Т.А. Проинсектициды / Т.А. Давлианидзе, О.Ю. Еремина // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 2021. – № 1. – С. 54-63.
6. Давлианидзе, Т.А. Санитарно-эпидемиологическое значение и резистентность к инсектицидам комнатных мух *Musca domestica* (аналитический обзор литературы 2000–2021 гг.) / Т.А. Давлианидзе, О.Ю. Ерёмина // Вестник защиты растений. – 2021. – Т. 104, № 2. – С. 72–86.

7. Давлианидзе, Т.А. Изменение биологических параметров комнатной мухи (*Musca domestica* L.) при высокой резистентности к инсектицидам / Т.А. Давлианидзе, О.Ю. Еремина // Пест-Менеджмент. – 2025. – № 2(134). – С. 8-14.
8. Давлианидзе, Т.А. Поведенческая резистентность комнатных мух *Musca domestica* (Diptera: Muscidae) (обзор литературы) / Т.А. Давлианидзе, О. Ю. Еремина // Пест-Менеджмент. – 2025. – № 1(133). – С. 6-12.
9. Давлианидзе, Т.А. Резистентность к инсектицидам комнатной мухи *Musca domestica* в центре Европейской части России / Т.А. Давлианидзе, О.Ю. Ерёмина, В.В. Олифер // Вестник защиты растений. – 2022. – Т. 105. – № 3. – С. 114–121.
10. Давлианидзе, Т.А. Кишечное действие современных инсектицидов на мультирезистентные культуры комнатной мухи *Musca domestica* / Т.А. Давлианидзе, О.Ю. Еремина, В.В. Олифер // Вестник защиты растений. – 2023. – №. 3. – С. 156-164.
11. Давлианидзе, Т.А. Реверсия чувствительности к инсектицидам у мультирезистентных культур *Musca domestica* при длительном разведении в лабораторных условиях / Т.А. Давлианидзе, О.Ю. Ерёмина, В.В. Олифер // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 2024. – № 2. – С. 8–14.
12. Еремина, О.Ю. Эволюция резистентности членистоногих и изменение ассортимента инсектицидов / О.Ю. Ерёмина, Т.А. Давлианидзе // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 2024. – № 2. – С. 45–51.
13. Ерёмина, О.Ю. Перспективы применения индоксакарба в отношении мультирезистентных рыжих тараканов / О.Ю. Еремина, В.В. Олифер, Т.А. Давлианидзе // Дезинфекционное дело. – 2020. – № 3 [113]. – С. 48–54.
14. Еремина, О.Ю. Механизмы резистентности к циперметрину и фипронилу у рыжего таракана *Blattella germanica* (Blattoptera: Blattellidae) / О.Ю. Еремина, В.В. Олифер, Ю.В. Лопатина // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 2019. – № 2. – С. 37–47.
15. Ибрагимхалилова, И.В. Изучение действия неоникотиноидов и их смесей с пиретроидами на синантропных насекомых (комнатная муха *Musca*

domestica и рыжий таракан *Blattella germanica*): Автореферат диссертации ... кандидата биологических наук (03.00.09 – энтомология) / Ильхамья Вейсаловна Ибрагимхалилова; Научно-исследовательский институт дезинфектологии. – Москва, 2008. – 24 с.

16. Ибрагимхалилова, И.В. Сравнение контактного и кишечного действия неоникотиноидов для комнатных мух (*Musca domestica* L.) / И.В. Ибрагимхалилова, О.Ю. Еремина // РЭТ-инфо. – 2007. – № 2 (62). – С. 22–25.

17. Левченко, М.А. Оценка эффективности фипронила и хлорфенапира против *Musca domestica* L. на объектах ветеринарного надзора / М.А. Левченко // Вестник КрасГАУ. – 2020. – № 12 (165). – С. 147–151.

18. Левченко, М.А. Тактика борьбы с *Musca domestica* на объектах ветеринарно-санитарного надзора / М.А. Левченко, Е.А. Силиванова // Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями: Сборник научных статей по материалам научной конференции, посвящённой 90-летию со дня рождения А.С. Бессонова (15–17 мая 2019 г., Москва) / отв. ред. Е.Н. Индюхова. – М.: ВНИИП – филиал ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН; ИД «Наука», 2019. – Вып. 20. – С. 308–312.

19. Левченко, М.А. Инсектицидная эффективность бинарной приманки против комнатных мух *Musca domestica* L. / М.А. Левченко, Е.А. Силиванова // Ветеринария Кубани. – 2020. – № 3. – С. 23–25.

20. Левченко, М.А. Резистентность природных популяций *Musca domestica* L. к современным инсектицидам / М.А. Левченко, Е.А. Силиванова, В.А. Плашкина, П.А. Шумилова [и др.] // Российский журнал Проблемы ветеринарной санитарии, гигиены и экологии. – 2019. – № 4 (32). – С. 407–412.

21. Левченко, М.А. Чувствительность природной популяции *Musca domestica* (Diptera: Muscidae) к пиретроидным инсектицидам / М.А. Левченко, Е.А. Силиванова, Т.А. Хлызова [и др.] // Российский журнал Проблемы ветеринарной санитарии, гигиены и экологии. – 2017. – № 4 (24). – С. 71–75.

22. Методы лабораторных исследований и испытаний дезинфекционных средств для оценки их эффективности и безопасности: Руководство Р 4.2.3676–20 (утверждено Руководителем Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав

потребителей и благополучия человека, Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации 18.12.2020, введено в действие с 01.09.2021). – Москва: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2021. – 492 с.

23. Москвитина, Э.А. Прогноз по холере на 2019 г. на основании анализа эпидемиологической обстановки в мире, СНГ и России в 2009–2018 гг. / Э.А. Москвитина, Е.Г. Янович, В.Д. Кругликов [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. – 2019. – Вып. 1. – С. 64–73.

24. Патент Российской Федерации № 2646044 С1 Способ борьбы с мухами в помещениях ветеринарно-санитарного надзора и инсектицидный состав для его осуществления / МПК А01М 1/20 / М.А. Левченко, Е.А. Силиванова, Г.Ф. Балабанова, Р.Х. Бикиняева; патентообладатель Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный исследовательский центр Тюменский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук (ТюмНЦ СО РАН); № 2017103434: заявл. 01.02.2017; опубл. 01.03.2018; Бюл. № 7.

25. Полякова, Ю.Б. Биологические показатели и резистентность к инсектицидам комнатных мух из районов, подверженных разному химическому загрязнению: Автореферат диссертации ... кандидата биологических наук (03.00.16 – экология) / Полякова Юлия Борисовна; Институт глобального климата и экологии Федеральной службы России по гидрометеорологии и мониторингу окружающей среды и Российской академии наук. – М., 1995. – 20 с.

26. Полякова, Ю.Б. Результаты мониторинга чувствительности комнатных мух к инсектицидам / Ю.Б. Полякова // РЭТ-инфо. – 1998. – № 2 (26). – С. 10–13.

27. Реестр Федеральной службы ветеринарного и фитосанитарного надзора (Россельхознадзор) [сайт]: 2023. – URL: <https://galen.vetrif.ru/#/registry/pharm/registry?page=1> (дата обращения – 12.12.2024).

28. Реестр свидетельств о государственной регистрации (единая форма Таможенного союза, российская часть) [сайт]: 2024– URL: <http://fp.crc.ru/evrazes/?type=list> (дата обращения – 12.12.2024).

29. Рославцева, С.А. Особенности развития и специфичность механизмов резистентности комнатных мух *Musca domestica* L. к фосфорорганическим инсектицидам: Диссертация ... доктора биологических наук (03.00.09 – энтомология) / Рославцева Светлана Александровна; Академия наук Армянской ССР. Отделение биологических наук. – Ереван, 1976. – 372 с.

30. Рославцева, С.А. Резистентность к инсектоакарицидам членистоногих, имеющих эпидемиологическое и санитарно-гигиеническое значение / С.А. Рославцева. – Москва: Компания Спутник+, 2006. – 130 с.

31. Рославцева, С.А. Исследование механизмов резистентности насекомых к инсектицидам (на примере природных популяций комнатных мух *Musca domestica* / С.А. Рославцева, О.Ю. Еремина, Е.И. Баканова [и др.] // Агрехимия. – 1998. – № 10. – С. 14–23.

32. Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней СанПиН 3.3686–21 (утверждены постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 28.01.2021 № 4, введены в действие с 01.09.2021): по состоянию на 2024 год. – Москва: Эксмо, 2024. – 1088 с.

33. Силиванова, Е.А. Чувствительность к инсектицидам и активность ферментов детоксикации у *Musca domestica* L. (Diptera: Muscidae) природной популяции / Е.А. Силиванова, П.А. Шумилова, М.А. Левченко // Вестник КрасГАУ. – 2020. – № 12 (165). – С. 102–109.

34. Соколянская, М.П. Пути преодоления резистентности насекомых к инсектицидам / М.П. Соколянская, Д.В. Амирханов // Вестник Башкирского государственного аграрного университета. – 2006. – № 2. – С. 7–12.

35. Abbas, N. Alpha-cypermethrin resistance in *Musca domestica*: resistance instability, realized heritability, risk assessment, and insecticide cross-resistance / N. Abbas, A.M. Hafez // Insects. – 2023. – Vol. 14, Issue 3. – Article № 233. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10058011/pdf/insects-14-00233.pdf> (дата обращения – 14.01.2026).

36. Abbas, N. Assessment of resistance risk to fipronil and cross resistance to other insecticides in the *Musca domestica* L. (Diptera: Muscidae) / N. Abbas, M. Ijaz, S.A. Shad, M. Binyameen // *Vet. Parasitol.* – 2016. – Vol. 223. – P. 71–76.
37. Abbas, N. Stability of field-selected resistance to conventional and newer chemistry insecticides in the house fly, *Musca domestica* L. (Diptera: Muscidae) / N. Abbas, M. Ijaz, S.A. Shad, H. Khan // *Neotrop. Entomol.* – 2015. – Vol. 44, № 4. – P. 402–409.
38. Abbas, N. Cross-resistance, genetics, and realized heritability of resistance to fipronil in the house fly, *Musca domestica* (Diptera: Muscidae): a potential vector for disease transmission / N. Abbas, H.A.A. Khan, S.A. Shad // *Parasitol. Res.* – 2014. – Vol. 113, № 4. – P. 1343–1352.
39. Abbas, N. Cross-resistance, stability, and fitness cost of resistance to imidacloprid in *Musca domestica* L. (Diptera: Muscidae) / N. Abbas, H. Khan, S.A. Shad // *Parasitol. Res.* – 2015. – Vol. 114, № 1. – P. 247–255.
40. Abbas, N. Resistance to conventional and new insecticides in house flies (Diptera: Muscidae) from poultry facilities in Punjab, Pakistan / N. Abbas, S.A. Shad, M. Ismail // *J. Econ. Entomol.* – 2015. – Vol. 108, № 2. – P. 826–833.
41. Abbas, N. Fitness cost, cross resistance and realized heritability of resistance to imidacloprid in *Spodoptera litura* (Lepidoptera: Noctuidae) / N. Abbas, S.A. Shad, M. Razaq // *Pestic. Biochem. Physiol.* – 2012. – Vol. 103, Issue 3. – P. 181–188.
42. Abbas, N. Resistance status of *Musca domestica* L. populations to neonicotinoids and insect growth regulators in Pakistan poultry facilities / N. Abbas, S.A. Shad, R.M. Shah // *Pakistan J. Zool.* – 2015. – Vol. 47, № 6. – P. 1663–1671.
43. Abbas, N. Biological trait analysis and stability of lambda-cyhalothrin resistance in the house fly, *Musca domestica* L. (Diptera: Muscidae) / N. Abbas, R.M. Shah, S.A. Shad [et al.] // *Parasitol. Res.* – 2016. – Vol. 115, № 5. – P. 2073–2080.
44. Abbas, N. Dominant fitness costs of resistance to fipronil in *Musca domestica* Linnaeus (Diptera: Muscidae) / N. Abbas, R.M. Shah, S.A. Shad, F. Azher // *Vet. Parasitol.* – 2016. – Vol. 226. – P. 78–82.

45. Abobakr, Y. Organophosphate insecticides resistance in field populations of house flies, *Musca domestica* L.: levels of resistance and acetylcholinesterase activity / Y. Abobakr, F.I. Al-Hussein, A.E. Bayoumi [et al.] // *Insects*. – 2022. – Vol. 13, Issue 2. – Article № 192. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8875930/pdf/insects-13-00192.pdf> (дата обращения – 14.01.2026).
46. Acevedo, G.R. Insecticide resistance of house fly, *Musca domestica* (L.) from Argentina / G.R. Acevedo, M. Zapater, A.C. Toloza // *Parasitol. Res.* – 2009. – Vol. 105, № 2. – P. 489–493.
47. Adib, D. Molecular analysis of acetylcholinesterase gene in field-collected populations of *Musca domestica* (Diptera: Muscidae) in Northwestern Iran / D. Adib, A. Jafari, E. Silivanova [et al.] // *J. Insect. Sci.* – 2023. – Vol. 23, № 4. – Article № 9. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10362979/pdf/iead054.pdf> (дата обращения – 14.01.2026).
48. Ahamad, A. Pyrethroid pesticides: an overview on classification, toxicological assessment and monitoring / A. Ahamad, J. Kumar // *J. Hazard. Mater. Adv.* – 2023. – Vol. 10. – Article № 100284. – URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2772416623000554> (дата обращения – 14.01.2026).
49. Ahmad, I. Resistance of house flies, *Musca domestica* Linnaeus (Diptera: Muscidae) of four cities in Indonesia to permethrin and propoxur / I. Ahmad, S. Susanti, K. Kustiati, S. Yusmalinar, R. Rahayu, N. Hariani // *Ind. J. Entomol.* – 2015 – Vol. 12, № 3. – P. 125-130.
50. Ahmadi, E. Dichlorvos resistance in the house fly populations, *Musca domestica*, of Iranian cattle farms / E. Ahmadi, J. Khajehali // *J. Arthropod Borne Dis.* – 2020. – Vol. 14, № 4. – P. 344–352.
51. Ahmadi, E. Evaluation of resistance to permethrin, cypermethrin and deltamethrin in different populations of *Musca domestica* (L.), collected from the Iranian dairy cattle farms / E. Ahmadi, J. Khajehali, F. Rameshgar // *J. Asia-Pacific Entomol.* – 2020. – Vol. 23, Issue 2. – P. 277–284.

52. Ahmed, S. Effect of insecticide resistance on the biology of *Musca domestica* L. strains / S. Ahmed, R.M. Wilkins // Pak. J. Agri. Sci. – 2001. – Vol. 38, № 1–2. – P. 43–47.
53. Akiner, M.M. Monitoring of five different insecticide resistance status in Turkish house fly *Musca domestica* L. (Diptera: Muscidae) populations and the relationship between resistance and insecticide usage profile / M.M. Akiner, S.S. Çağlar // Turkiye Parazitol. Derg. – 2012. – Vol. 36, № 2. – P. 87–91.
54. Alam, M. Fitness cost, realized heritability and stability of resistance to spiromesifen in house fly, *Musca domestica* L. (Diptera: Muscidae) / M. Alam, R.M. Shah, S.A. Shad, M. Binyameen // Pestic. Biochem. Physiol. – 2020. – Vol. 168. – Article № 104648. – Access mode: through institutional subscription or by purchase.
55. Arora, S. Binary combinations of organophosphorus and synthetic pyrethroids are more potent acetylcholinesterase inhibitors than organophosphorus and carbamate mixtures: an *in vitro* assessment / S. Arora, S. Balotra, G. Pandey, A. Kumar // Toxicol. Lett. – 2017. – Vol. 268. – P. 8–16.
56. Arora, S. Binary combinations of organophosphorus pesticides exhibit differential toxicity under oxidised and un-oxidised conditions / S. Arora, A. Kumar // Ecotoxicol. Environ. Saf. – 2015. – Vol. 115. – P. 93–100.
57. Arthropod Pesticide Resistance Database. Michigan State University. – 2026 – URL: <https://www.pesticideresistance.org/search.php> (дата обращения – 15.01.2026).
58. Atif, M. The effects of insecticides on two splice variants of the glutamate-gated chloride channel receptor of the major malaria vector, *Anopheles gambiae* / M. Atif, J.W. Lynch, A. Keramidis // Br. J. Pharmacol. – 2020. – Vol. 177, № 1. – P. 175–187.
59. Awache, I. Bacteria and fungi associated with houseflies collected from cafeteria and food Centres in Sokoto / I. Awache, A.A. Farouk // FUW Trends Sci. Technol. J. – 2016. – Vol. 1, № 1. – P. 123–125.
60. Bahrndorff, S. Bacterial communities associated with houseflies (*Musca domestica* L.) sampled within and between farms / S. Bahrndorff, N. de Jonge, H. Skovgård, J.L. Nielsen // PLoS One. – 2017. – Vol. 12, Issue 1. – e0169753. – URL:

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5232358/pdf/pone.0169753.pdf> (дата обращения – 15.01.2026).

61. Bahrndorff, S. Integrated genome-wide investigations of the housefly, a global vector of diseases reveal unique dispersal patterns and bacterial communities across farms / S. Bahrndorff, A. Ruiz-González, N. de Jonge [et al.] // BMC Genomics. – 2020. – Vol. 21. – Article № 66. – URL: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1186/s12864-020-6445-z.pdf> (дата обращения – 15.01.2026).

62. Balabanidou, V. Insect cuticle: a critical determinant of insecticide resistance / V. Balabanidou, L. Grigoraki, J. Vontas // Curr. Opin. Insect Sci. – 2018. – Vol. 27. – P. 68–74.

63. Bass, C. Neonicotinoids / C. Bass, L.M. Field // Curr. Biol. – 2018. – Vol. 28, Issue 14. – P. R772–R773.

64. Bell, H.A. First report of cyromazine resistance in a population of UK house fly (*Musca domestica*) associated with intensive livestock production / H.A. Bell, K.A. Robinson, R.J. Weaver // Pest. Manag. Sci. – 2010. – Vol. 66, Issue 7. – P. 693–695.

65. Biale, H. Effects of pyriproxyfen on wild populations of the housefly, *Musca domestica*, and compatibility with its principal parasitoids / H. Biale, C.J. Geden, E. Chiel // Pest Manag. Sci. – 2017. – Vol. 73, Issue 12. – P. 2456–2464.

66. Bong, L.J. Temporal fluctuations of insecticides resistance in *Musca domestica* Linn (Diptera: Muscidae) in Malaysia / L.J. Bong, J. Zairi // Trop. Biomed. – 2010. – Vol. 27, № 2. – P. 317–325.

67. Bradberry, S.M. Poisoning due to pyrethroids / S.M. Bradberry, S.A. Cage, A.T. Proudfoot, J.A. Vale // Toxicol. Rev. – 2005. – Vol. 24, № 2. – P. 93–106.

68. Burgess, E.R. Toxicity of fluralaner, a companion animal insecticide, relative to industry-leading agricultural insecticides against resistant and susceptible strains of filth flies / E.R. Burgess, C.J. Geden, K.H. Lohmeyer [et al.] // Sci. Rep. – 2020. – Vol. 10. – Article № 11166. – URL: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7341816/pdf/41598_2020_Article_68121.pdf (дата обращения – 15.01.2026).

69. Casida, J.E. Why prodrugs and propesticides succeed / J.E. Casida // Chem. Res. Toxicol. – 2017. – Vol. 30, № 5. – P. 1117–1126.
70. Casida, J.E. Neuroactive insecticides: targets, selectivity, resistance, and secondary effects / J.E. Casida, K.A. Durkin // Annu. Rev. Entomol. – 2013. – Vol. 58. – P. 99–117.
71. Cetin, H. Survey of insect growth regulator (IGR) resistance in house flies (*Musca domestica* L.) from southwestern Turkey / H. Cetin, F. Erler, A. Yanikoglu // J. Vector. Ecol. – 2009. – Vol. 34, № 2. – P. 329–337.
72. Chakrabarti, S. Detection and isolation of exotic Newcastle disease virus from field-collected flies / S. Chakrabarti, D.J. King, C. Afonso [et al.] // J. Med. Entomol. – 2007. – Vol. 44, № 5. – P. 840–844.
73. Cholera prevention and control. – World Health Assembly, 71 (WHA71.4, 2018). – Meeting report, 26 May 2018. – URL: <https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/5603422a-78ee-4987-ab54-5650ddfed11/content> (дата обращения – 19.01.2026).
74. Coustau, C. Resistance to xenobiotics and parasites: can we count the cost? / C. Coustau, C. Chevillon, R. ffrench-Constant // Trends Ecol. Evol. – 2000. – Vol. 15, Issue 9. – P. 378–383.
75. Crossthwaite, A.J. The invertebrate pharmacology of insecticides acting at nicotinic acetylcholine receptors / A.J. Crossthwaite, A. Bigot, P. Camblin [et al.] // J. Pestic. Sci. – 2017. – Vol. 42, № 3. – P. 67–83.
76. Darbro, J.M. Assessing insecticide resistance and aversion to methomyl-treated toxic baits in *Musca domestica* L. (Diptera: Muscidae) populations in southern California / J.M. Darbro, B.A. Mullens // Pest Manag. Sci. – 2004. – Vol. 60, Issue 9. – P. 901–908.
77. Das, S.K. Effect of light and pH on persistence of flubendiamide / S.K. Das, I. Mukherjee // Bull. Environ. Contam. Toxicol. – 2011. – Vol. 87, № 3. – P. 292–296.
78. Das, S.K. Effect of moisture and organic manure on persistence of flubendiamide in soil / S.K. Das, I. Mukherjee // Bull. Environ. Contam. Toxicol. – 2012. – Vol. 88, № 4. – P. 515–520.

79. David, J.-P. Role of cytochrome P450s in insecticide resistance: impact on the control of mosquito-borne diseases and use of insecticides on Earth / J.-P. David, H.M. Ismail, A. Chandor-Proust, M.J.I. Paine // *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* – 2013. – Vol. 368, № 1612. – Article № 20120429. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3538419/pdf/rstb20120429.pdf> (дата обращения – 16.01.2026).

80. David, M.D. The potential of pro-insecticides for resistance management / M.D. David // *Pest Manag. Sci.* – 2021. – Vol. 77, Issue 8. – P. 3631–3636.

81. Demkovich, M. Effect of piperonyl butoxide on the toxicity of four classes of insecticides to navel orangeworm (*Amyelois transitella*) (Lepidoptera: Pyralidae) / M. Demkovich, C.E. Dana, J.P. Siegel, M.R. Berenbaum // *J. Econ. Entomol.* – 2015. – Vol. 108, № 6. – P. 2753–2760.

82. Denecke, S. Describing the role of *Drosophila melanogaster* ABC transporters in insecticide biology using CRISPR-Cas9 knockouts / S. Denecke, R. Fusetto, P. Batterham // *Insect Biochem. Mol. Biol.* – 2017. – Vol. 91. – P. 1–9.

83. Domingues, L.N. Discovery of the *Rdl* mutation in association with a cyclodiene resistant population of horn flies, *Haematobia irritans* (Diptera: Muscidae) / L.N. Domingues, F.D. Guerrero, M.E. Becker [et al.] // *Vet. Parasitol.* – 2013. – Vol. 198, Issues 1–2. – P. 172–179.

84. Du, Y. Molecular evidence for dual pyrethroid-receptor sites on a mosquito sodium channel / Y. Du, Y. Nomura, G. Satar [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2013. – Vol. 110, № 29. – P. 11785–11790.

85. Du, Y. The mechanisms of metabolic resistance to pyrethroids and neonicotinoids fade away without selection pressure in the tarnished plant bug *Lygus lineolaris* / Y. Du, Y.-C. Zhu, M. Portilla [et al.] // *Pest Manag. Sci.* – 2023. – Vol. 79, Issue 10. – P. 3893–3902.

86. El Sherif, D.F. The binary mixtures of lambda-cyhalothrin, chlorfenapyr, and abamectin, against the house fly larvae, *Musca domestica* L. / D.F. El Sherif, N.H. Soliman, K.S. Alshallash [et al.] // *Molecules.* – 2022. – Vol. 27, Issue 10. – Article №

3084. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9146536/pdf/molecules-27-03084.pdf> (дата обращения – 16.01.2026).

87. Epis, S. ABC transporters are involved in defense against permethrin insecticide in the malaria vector *Anopheles stephensi* / S. Epis, D. Porretta, V. Mastrantonio [et al.] // *Parasit. Vectors.* – 2014. – Vol. 7. – Article № 349. – URL: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4124152/pdf/13071_2014_Article_1536.pdf (дата обращения – 16.01.2026).

88. Fang, F. The cuticle proteins: a putative role for deltamethrin resistance in *Culex pipiens pallens* / F. Fang, W. Wang, D. Zhang [et al.] // *Parasitol. Res.* – 2015. – Vol. 114, Issue 12. – P. 4421–4429.

89. Feng, X. Carboxylesterase genes in pyrethroid resistant house flies, *Musca domestica* / X. Feng, M. Li, N. Liu // *Insect Biochem. Mol. Biol.* – 2018. – Vol. 92. – P. 30–39.

90. French-Constant, R.H. Does resistance really carry a fitness cost? / R.H. French-Constant, C. Bass // *Curr. Opin. Insect Sci.* – 2017. – Vol. 21. – P. 39–46.

91. Finney, D.J. Probit analysis / D.J. Finney. – Cambridge, UK: Cambridge University Press, 1971. – 333 p.

92. Fisher, R.A. The genetical theory of natural selection / R.A. Fisher, H. Bennett. – Oxford: Oxford University Press, 1930. – 272 p.

93. Förster, M. Pilot study on synanthropic flies (e.g. *Musca*, *Sarcophaga*, *Calliphora*, *Fannia*, *Lucilia*, *Stomoxys*) as vectors of pathogenic microorganisms / M. Förster, S. Klimpel, H. Mehlhorn [et al.] // *Parasitol. Res.* – 2007. – Vol. 101, Issue 1. – P. 243–246.

94. Freeman, J.C. Insecticide resistance monitoring of house fly populations from the United States / J.C. Freeman, D.H. Ross, J.G. Scott // *Pestic. Biochem. Physiol.* – 2019. – Vol. 158. – P. 61–68.

95. Freeman, J.C. All resistance alleles are not equal: the high fitness cost of super-kdr in the absence of insecticide / J.C. Freeman, K. San Miguel, J.G. Scott // *Pest Manag. Sci.* – 2021. – Vol. 77, Issue 8. – P. 3693–3697.

96. Fukuda, A. *Stenotrophomonas maltophilia* is highly prevalent among houseflies (*Musca domestica*) / A. Fukuda, M. Usui, H. Wakao [et al.] // J. Med. Microbiol. – 2017. – Vol. 66, № 8. – P. 1202–1206.
97. Gao, J.-R. The A302S mutation in *Rdl* that confers resistance to cyclodienes and limited cross-resistance to fipronil is undetectable in field populations of house flies from the USA / J.-R. Gao, T. Kozaki, C.A. Leichter [et al.] // Pestic. Biochem. Physiol. – 2007. – Vol. 88, Issue 1. – P. 66–70.
98. Gassmann, A.J. Chapter fourteen – Fitness costs of resistance and their potential application for insect resistance management / A.J. Gassmann // D.W. Onstad, L.M. Knolhoff (eds.). Insect resistance management: biology, economics, and prediction. – Third edition. – Cambridge, MA, USA: Academic Press, 2023. – P. 465–491.
99. Geden, C.J. House fly (Diptera: Muscidae): biology, pest status, current management prospects, and research needs / C.J. Geden, D. Nayduch, J.G. Scott [et al.] // J. Integr. Pest Manag. – 2021. – Vol. 12, № 1. – Article № 39. – URL: <https://academic.oup.com/jipm/article/12/1/39/6412694> (дата обращения – 16.01.2026).
100. Georghiou, G.P. Differential susceptibility and resistance to insecticides of coexisting populations of *Musca domestica*, *Fannia canicularis*, *F. femoralis*, and *Ophyra leucostoma* / G.P. Georghiou // J. Econ. Entomol. – 1967. – Vol. 60, № 5. – P. 1338–1344.
101. Gerry, A.C. Monitoring house fly (Diptera: Muscidae) activity on animal facilities / A.C. Gerry // J. Insect Sci. – 2020. – Vol. 20, № 6. – Article № 15. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7604842/pdf/ieaa109.pdf> (дата обращения – 16.01.2026).
102. Gerry, A.C. Behavioral resistance of house flies, *Musca domestica* (Diptera: Muscidae) to imidacloprid / A.C. Gerry, D. Zhang // US Army Med. Dep. J. – 2009. – July – September. – P. 54–59.
103. Gill, C. *Campylobacter jejuni* in *Musca domestica*: an examination of survival and transmission potential in light of the innate immune responses of the house

flies / C. Gill, S. Bahrndorff, C. Lowenberger // *Insect Sci.* – 2017. – Vol. 24, № 4. – P. 584–598.

104. Gondhalekar, A.D. Indoxacarb biotransformation in the German cockroach / A.D. Gondhalekar, E.S. Nakayasu, I. Silva [et al.] // *Pestic. Biochem. Physiol.* – 2016. – Vol. 134. – P. 14–23.

105. Gondhalekar, A.D. Mechanisms underlying fipronil resistance in a multiresistant field strain of the German cockroach (Blattodea: Blattellidae) / A.D. Gondhalekar, M.E. Scharf // *J. Med. Entomol.* – 2012. – Vol. 49, № 1. – P. 122–131.

106. Gong, Y. The function of two P450s, CYP9M10 and CYP6AA7, in the permethrin resistance of *Culex quinquefasciatus* / Y. Gong, T. Li, Y. Feng, N. Liu // *Sci. Rep.* – 2017. – Vol. 7. – Article № 587. – URL: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5428437/pdf/41598_2017_Article_486.pdf (дата обращения – 16.01.2026).

107. Gonzalez-Santillan F.J. Fitness cost of sequential selection with deltamethrin in *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) / F.J. Gonzalez-Santillan, Y. Contreras-Perera, J.A. Davila-Barboza [et al.] // *J. Med. Entomol.* – 2022. – Vol. 59, № 3. – P. 930–939.

108. Gupta, A.K. Phylogenetic characterization of bacteria in the gut of house flies (*Musca domestica* L.) / A.K. Gupta, D. Nayduch, P. Verma [et al.] // *FEMS Microbiol. Ecol.* – 2012. – Vol. 79, № 3. – P. 581–593.

109. Hafez, A.M. Biological fitness cost, demographic growth characteristics, and resistance mechanism in alpha-cypermethrin-resistant *Musca domestica* (Diptera: Muscidae) / A.M. Hafez, N. Abbas // *Biology (Basel)*. – 2023. – Vol. 12, № 7. – Article № 1021. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10376271/pdf/biology-12-01021.pdf> (дата обращения – 16.01.2026).

110. Hafez, A.M. Metabolic mechanisms of indoxacarb resistance in field populations of *Choristoneura rosaceana* (Harris) (Lepidoptera: Tortricidae) / A.M. Hafez, D. Mota-Sanchez, R.M. Hollingworth [et al.] // *Pestic. Biochem. Physiol.* – 2020. – Vol. 168. – Article № 104636. – Mode of access: through institutional subscription or by purchase.

111. Hao, H. Transcriptome analysis of *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae) larvae exposed with a sublethal dose of haedoxan A / H. Hao, Y. Zuo, J. Fang [et al.] // J. Med. Entomol. – 2021. – Vol. 58, № 6. – P. 2284–2291.

112. Hinkle, N.C. A review of alternative controls for house flies / N.C. Hinkle, J.A. Hogsette // Insects. – 2021. – Vol. 12, Issue 11. – Article № 1042. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8617729/pdf/insects-12.01042.pdf> (дата обращения – 16.01.2026).

113. Højland, D.H. A comparative study of P450 gene expression in field and laboratory *Musca domestica* L. strains / D.H. Højland, K.-M. Vagn Jensen, M. Kristensen // Pest Manag. Sci. – 2014. – Vol. 70, Issue 8. – P. 1237–1242.

114. Hubbard, C.B. Selection, reversion, and characterization of house fly (Diptera: Muscidae) behavioral resistance to the insecticide imidacloprid / C.B. Hubbard, A.C. Gerry // J. Med. Entomol. – 2020. – Vol. 57, № 6. – P. 1843–1851.

115. Hubbard, C.B. Genetic evaluation and characterization of behavioral resistance to imidacloprid in the house fly / C.B. Hubbard, A.C. Gerry // Pestic. Biochem. Physiol. – 2021. – Vol. 171. – Article № 104741. – Mode of access: through institutional subscription or by purchase.

116. Hubbard, C.B. Evaluation of the stability of physiological and behavioral resistance to imidacloprid in the house fly (*Musca domestica* L.) (Diptera: Muscidae) / C.B. Hubbard, A.C. Gerry, A.C. Murillo // Pest Manag. Sci. – 2024. – Vol. 80, Issue 3. – P. 1361–1366.

117. IRAC (The Insecticide Resistance Action Committee). Mode of action classification brochure. – Edition: 11.4 – May 2025 (based on the IRAC MoA Classification Version 11.4 and Nematicide MoA Classification Version 2.2). – Insecticide Resistance Action Committee, 2025. – URL: <https://irac-online.org/mode-of-action/> (дата обращения – 16.01.2026).

118. Isaacs, A.K. Insect ryanodine receptor: distinct but coupled insecticide binding sites for [*N*-C³H₃]chlorantraniliprole, flubendiamide, and [³H]ryanodine / A.K. Isaacs, S. Qi, R. Sarpong, J.E. Casida // Chem. Res. Toxicol. – 2012. – Vol. 25, № 8. – P. 1571–1573.

119. Jactel, H. Alternatives to neonicotinoids / H. Jactel, F. Verheggen, D. Thiéry [et al.] // Environ. Int. – 2019. – Vol. 129. – P. 423–429.
120. Jeschke, P. Propesticides and their use as agrochemicals / P. Jeschke // Pest Manag. Sci. – 2016. – Vol. 72, Issue 2. – P. 210–225.
121. Jeschke, P. Status and outlook for acaricide and insecticide discovery / P. Jeschke // Pest Manag. Sci. – 2020. – Vol. 77, Issue 1. – P. 64–76.
122. Jin, M. Transcriptional response of ATP-binding cassette (ABC) transporters to insecticides in the cotton bollworm, *Helicoverpa armigera* / M. Jin, C. Liao, S. Chakrabarty [et al.] // Pestic. Biochem. Physiol. – 2019. – Vol. 154. – P. 46–59.
123. Johnson-Arbor, K. Ivermectin: a mini-review / K. Johnson-Arbor // Clin. Toxicol. (Phila.). – 2022. – Vol. 60, № 5. – P. 571–575.
124. Kaufman, P.E. Monitoring susceptibility of house flies (*Musca domestica* L.) in the United States to imidacloprid / P.E. Kaufman, A.C. Gerry, D.A. Rutz, J.G. Scott // J. Agric. Urban Entomol. – 2006. – Vol. 23, № 4. – P. 195–200.
125. Kaufman, P.E. Nicotinoid and pyrethroid insecticide resistance in houseflies (Diptera: Muscidae) collected from Florida dairies / P.E. Kaufman, S.C. Nunez, R.S. Mann [et al.] // Pest Manag. Sci. – 2010. – Vol. 66, Issue 3. – P. 290–294.
126. Khamesipour, F. A systematic review of human pathogens carried by the housefly (*Musca domestica* L.) / F. Khamesipour, K.B. Lankarani, B. Honarvar, T.E. Kwenti // BMC Public Health. – 2018. – Vol. 18. – Article № 1049. – URL: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1186/s12889-018-5934-3.pdf> (дата обращения – 16.01.2026).
127. Kavi, L.A.K. Genetics and mechanisms of imidacloprid resistance in house flies / L.A.K. Kavi, P.E. Kaufman, J.G. Scott // Pestic. Biochem. Physiol. – 2014. – Vol. 109. – P. 64–69.
128. Khan, H.A.A. Spinosad resistance affects biological parameters of *Musca domestica* Linnaeus / H.A.A. Khan // Sci. Rep. – 2018. – Vol. 8. – Article № 14031. – URL: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6145934/pdf/41598_2018_Article_32445.pdf (дата обращения – 16.01.2026).

129. Khan, H.A.A. Side effects of insecticidal usage in rice farming system on the non-target house fly *Musca domestica* in Punjab, Pakistan / H.A.A. Khan // *Chemosphere*. – 2020. – Vol. 241. – Article № 125056. – Mode of access: through institutional subscription or by purchase.

130. Khan, H.A.A. Lack of fitness costs associated with resistance to permethrin in *Musca domestica* / H.A.A. Khan // *Sci. Rep.* – 2024. – Vol. 14. – Article № 245. – URL:

https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10761951/pdf/41598_2023_Article_50469.pdf (дата обращения – 16.01.2026).

131. Khan, H. Genetics and realized heritability of resistance to imidacloprid in a poultry population of house fly, *Musca domestica* L. (Diptera: Muscidae) from Pakistan / H. Khan, N. Abbas, S.A. Shad, M.B.S. Afzal // *Pestic. Biochem. Physiol.* – 2014. – Vol. 114. – P. 38–43.

132. Khan, H.A.A. The effect of temperature on the toxicity of insecticides against *Musca domestica* L.: implications for the effective management of diarrhea / H.A.A. Khan, W. Akram // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9, Issue 4. – e95636. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3990717/pdf/pone.0095636.pdf> (дата обращения – 16.06.2026).

133. Khan, H.A.A. Genetics and mechanism of resistance to deltamethrin in the house fly, *Musca domestica* L., from Pakistan / H.A.A. Khan, W. Akram, M.S. Haider // *Ecotoxicology*. – 2015. – Vol. 24, № 6. – P. 1213–1220.

134. Khan, H.A.A. Thiamethoxam resistance in the house fly, *Musca domestica* L.: current status, resistance selection, cross-resistance potential and possible biochemical mechanisms / H.A.A. Khan, W. Akram, J. Iqbal, U. Naeem-Ullah // *PLoS One*. – 2015. – Vol. 10, Issue 5. – e0125850. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4418716/pdf/pone.0125850.pdf> (дата обращения – 16.01.2026).

135. Khan, H.A.A. Risk assessment, cross-resistance potential, and biochemical mechanism of resistance to emamectin benzoate in a field strain of house fly (*Musca*

domestica Linnaeus) / H.A.A. Khan, W. Akram, T. Khan [et al.] // Chemosphere. – 2016. – Vol. 151. – P. 133–137.

136. Khan, H.A.A. Resistance to conventional insecticides in Pakistani populations of *Musca domestica* L. (Diptera: Muscidae): a potential ectoparasite of dairy animals / H.A.A. Khan, W. Akram, S.A. Shad // Ecotoxicology. – 2013. – Vol. 22, № 3. – P. 522–527.

137. Khan, H.A.A. Resistance to new chemical insecticides in the house fly, *Musca domestica* L., from dairies in Punjab, Pakistan / H.A.A. Khan, S.A. Shad, W. Akram // Parasitol. Res. – 2013. – Vol. 112, Issue 5. – P. 2049–2054.

138. Khan, S. Mechanism of insecticide resistance in insects pests / S. Khan, M.N. Uddin, M. Rizwan [et al.] // Pol. J. Environ. Stud. – 2020. – Vol. 29, № 3. – P. 2023–2030.

139. Khodaverdi, H. Does drought increase the risk of insects developing behavioral resistance to systemic insecticides? / H. Khodaverdi, T. Fowles, E. Bick, C. Nansen // J. Econ. Entomol. – 2016. – Vol. 109, № 5. – P. 2027–2031.

140. Kliot, A. Fitness costs associated with insecticide resistance / A. Kliot, M. Ghanim // Pest Manag. Sci. – 2012. – Vol. 68, Issue 11. – P. 1431–1437.

141. Koning, J.T. Biodegradation of third-generation organic antifouling biocides and their hydrolysis products in marine model systems / J.T. Koning, U.E. Bollmann, K. Bester // J. Hazard. Mater. – 2021. – Vol. 406. – Article № 124755. – Mode of access: through institutional subscription or by purchase.

142. Kristensen, M. Larvicide resistance in *Musca domestica* (Diptera: Muscidae) populations in Denmark and establishment of resistant laboratory strains / M. Kristensen, J.B. Jespersen // J. Econ. Entomol. – 2003. – Vol. 96, № 4. – P. 1300–1306.

143. Kristensen, M. Susceptibility to thiamethoxam of *Musca domestica* from Danish livestock farms / M. Kristensen, J.B. Jespersen // Pest Manag. Sci. – 2008. – Vol. 64, Issue 2. – P. 126–132.

144. Kristensen, M. Cross-resistance potential of fipronil in *Musca domestica* / M. Kristensen, J.B. Jespersen, M. Knorr // Pest Manag. Sci. – 2004. – Vol. 60, Issue 9. – P. 894–900.

145. Kristensen, M. Selection and reversion of azamethiphos-resistance in a field population of the housefly *Musca domestica* (Diptera: Muscidae), and the underlying biochemical mechanisms / M. Kristensen, M. Knorr, A.G. Spencer, J.B. Jespersen // J. Econ. Entomol. – 2000. – Vol. 93, № 6. – P. 1788–1795.

146. Levchenko, M.A. Synergistic and antagonistic effects of insecticide binary mixtures against house flies (*Musca domestica*) / M.A. Levchenko, E.A. Silivanova // Regul. Mech. Biosys. – 2019. – Vol. 10, № 1. – P. 75–82.

147. Levchenko, M.A. Insecticide susceptibility of house flies (*Musca domestica*) from a livestock farm in Tyumen region, Russia / M.A. Levchenko, E.A. Silivanova, G.F. Balabanova, R.H. Bikinyaeva // Bulg. J. Vet. Med. – 2019. – Vol. 22, № 2. – P. 213–219.

148. Li, J. Characterization of imidacloprid resistance in the housefly *Musca domestica* (Diptera: Muscidae) / J. Li, Q. Wang, L. Zhang, X. Gao // Pestic. Biochem. Physiol. – 2012. – Vol. 102, Issue 2. – P. 109–114.

149. Li, H. Global occurrence of pyrethroid insecticides in sediment and the associated toxicological effects on benthic invertebrates: an overview / H. Li, F. Cheng, Y. Wei [et al.] // J. Hazard. Mater. – 2017. – Vol. 324 (Pt. B). – P. 258–271.

150. Li, M. Multiple-P450 gene co-up-regulation in the development of permethrin resistance in the house fly, *Musca domestica* / M. Li, X. Feng, W.R. Reid [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2023. – Vol. 24, № 4. – Article № 3170. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9959456/pdf/ijms-24-03170.pdf> (дата обращения – 19.01.2026).

151. Li, M. A whole transcriptomal linkage analysis of gene co-regulation in insecticide resistant house flies, *Musca domestica* / M. Li, W.R. Reid, L. Zhang [et al.] // BMC Genom. – 2013. – Vol. 14. – Article № 803. – URL: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1186/1471-2164-14-803.pdf> (дата обращения – 19.01.2026).

152. Li, Q.F. Efficacy of cyantraniliprole fly bait against housefly (*Musca domestica* L.) under laboratory conditions / Q.F. Li, X. Li, J.B. Hunag [et al.] // Parasitol. Res. – 2015. – Vol. 114, № 9. – P. 3525–3528.

153. Lim, L. Organophosphate insecticides: neurodevelopmental effects / L. Lim, H.M. Bolstad // J. Nriagu (ed.). Encyclopedia of environmental health. – Second edition. – Vol. 4. – London, UK: Elsevier Inc., 2019. – P. 785–791.

154. Lin, Z. Current approaches to and future perspectives on methomyl degradation in contaminated soil/water environments / Z. Lin, W. Zhang, S. Pang [et al.] // *Molecules*. – 2020. – Vol. 25, Issue 3. – Article № 738. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7036768/pdf/molecules-25-00738.pdf> (дата обращения – 19.01.2026).

155. Ma, Z. Inheritance mode and mechanisms of resistance to imidacloprid in the house fly *Musca domestica* (Diptera: Muscidae) from China / Z. Ma, J. Li, Y. Zhang [et al.] // *PLoS One*. – 2017. – Vol. 12, Issue 12. – e0189343. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5724887/pdf/pone.0189343.pdf> (дата обращения – 19.01.2026).

156. Malik, A. House fly (*Musca domestica*): a review of control strategies for a challenging pest / A. Malik, N. Singh, S. Satya // *J. Environ. Sci. Health B*. – 2007. – Vol. 42, № 4. – P. 453–469.

157. Markussen, M.D.K. Cytochrome P450 monooxygenase-mediated neonicotinoid resistance in the house fly *Musca domestica* L. / M.D.K. Markussen, M. Kristensen // *Pestic. Biochem. Physiol.* – 2010. – Vol. 98, Issue 1. – P. 50–58.

158. Marçon, P.C.R.G. Resistance status of house flies (Diptera: Muscidae) from southeastern Nebraska beef cattle feedlots to selected insecticides / P.C.R.G. Marçon, G.D. Thomas, B.D. Siegfried [et al.] // *J. Econ. Entomol.* – 2003. – Vol. 96, № 3. – P. 1016–1020.

159. Mazzoni, E. Presence of kdr and s-kdr resistance in *Musca domestica* populations collected in Piacenza province (Northern Italy) / E. Mazzoni, O. Chiesa, V. Puggioni [et al.] // *Bull. Insectol.* – 2015. – Vol. 68, № 1. – P. 65–72.

160. McCart, C. DDT resistance in flies carries no cost / C. McCart, A. Buckling, R.F. French-Constant // *Curr. Biol.* – 2005. – Vol. 15, № 15. – P. R587–R589.

161. Melo-Santos, M.A.V. Resistance to the organophosphate temephos: mechanisms, evolution and reversion in an *Aedes aegypti* laboratory strain from Brazil /

M.A.V. Melo-Santos, J.J.M. Varjal-Melo, A.P. Araújo [et al.] // *Acta Tropica*. – 2010. – Vol. 113, Issue 2. – P. 180–189.

162. Memmi, B.K. Mortality and knockdown effects of imidacloprid and methomyl in house fly (*Musca domestica* L., Diptera: Muscidae) populations / B.K. Memmi // *J. Vector Ecol.* – 2010. – Vol. 35, № 1. – P. 144–148.

163. Meng, L.-W. Cuticular competing endogenous RNAs regulate insecticide penetration and resistance in a major agricultural pest / L.-W. Meng, G.-R. Yuan, M.-L. Chen [et al.] // *BMC Biol.* – 2023. – Vol. 21. – Article № 187. – URL: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1186/s12915-023-01694-z.pdf> (дата обращения – 19.01.2026).

164. Merzendorfer, H. Chapter one – ABC transporters and their role in protecting insects from pesticides and their metabolites / H. Merzendorfer // E. Cohen (ed.). *Target receptors in the control of insect pests: Part II*. – New York, NY, USA: Academic Press, 2014. — P. 1–72. – (Advances in insect physiology; Vol. 46).

165. Miyauchi, Y. [Protein-protein interactions as underlying regulatory mechanisms of drug-metabolizing enzyme function] / Y. Miyauchi // *Yakugaku Zasshi: J. Pharmac. Soc. Japan.* – 2022. – Vol. 142, № 11. – P. 1169–1175. – In Japanese, English abstract.

166. Nauen, R. The role of cytochrome P450s in insect toxicology and resistance / R. Nauen, C. Bass, R. Feyereisen, J. Vontas // *Annu. Rev. Entomol.* – 2022. – Vol. 67. – P. 105–124.

167. Nayduch, D. Flourishing in filth: house fly–microbe interactions across life history / D. Nayduch, R.G. Burrus // *Ann. Entomol. Soc. Am.* – 2017. – Vol. 110, № 1. – P. 6–18.

168. Nazni, W.A. Bacteria fauna from the house fly, *Musca domestica* (L.) / W.A. Nazni, B. Seleena, H.L. Lee [et al.] // *Trop. Biomed.* – 2005. – Vol. 22, № 2. – P. 225–231.

169. Naqqash, M.N. Insecticide resistance and its molecular basis in urban insect pests / M.N. Naqqash, A. Gökçe, A. Bakhsh, M. Salim // *Parasitol. Res.* – 2016. – Vol. 115, № 4. – P. 1363–1373.

170. Neupane, S. Effects of habitat and sampling time on bacterial community composition and diversity in the gut of the female house fly, *Musca domestica* Linnaeus (Diptera: Muscidae) / S. Neupane, D. Nayduch // Med. Vet. Entomol. – 2022. – Vol. 36, Issue 4. – P. 435–443.

171. Neupane, S. House flies (*Musca domestica*) pose a risk of carriage and transmission of bacterial pathogens associated with bovine respiratory disease (BRD) / S. Neupane, D. Nayduch, L. Zurek // Insects. – 2019. – Vol. 10, Issue 10. – Article № 358. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6835805/pdf/insects-10-00358.pdf> (дата обращения – 19.01.2026).

172. Ong, S.-Q. Comparative effectiveness of insecticides for use against the house fly (Diptera: Muscidae): determination of resistance levels on a Malaysian poultry farm / S.-Q. Ong, H. Ahmad, Z. Jaal, A.C. Rus // J. Econ. Entomol. – 2016. – Vol. 109, № 1. – P. 352–359.

173. Onwugamba, F.C. The role of ‘filth flies’ in the spread of antimicrobial resistance / F.C. Onwugamba, J.R. Fitzgerald, K. Rochon [et al.] // Travel Med. Infect. Dis. – 2018. – Vol. 22. – P. 8–17.

174. Otu-Basse, I.B. Gut parasites of medical importance harboured by *Musca domestica* in Calabar, Nigeria / I.B. Otu-Basse, G.K. Efretuei, M. Mbah // Trop. Parasitol. – 2022. – Vol. 12, № 2. – P. 99–104.

175. Ozoe, Y. The antiparasitic isoxazoline A1443 is a potent blocker of insect ligand-gated chloride channels / Y. Ozoe, M. Asahi, F. Ozoe [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2010. – Vol. 391, Issue 1. – P. 744–749.

176. Park, R. Microbial communities of the house fly *Musca domestica* vary with geographical location and habitat / R. Park, M.C. Dzialo, S. Spaepen [et al.] // Microbiome. – 2019. – Vol. 7. – Article № 147. – URL: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6839111/pdf/40168_2019_Article_748.pdf (дата обращения – 19.01.2026).

177. Pezzi, M. Preliminary evaluation of insecticide resistance in a strain of *Musca domestica* (Diptera: Muscidae) from an intensive chicken farm of Northern Italy /

M. Pezzi, M. Lanfredi, M. Chicca [et al.] // J. Environ. Sci. Health B. – 2011. – Vol. 46, № 6. – P. 480–485.

178. Phillips, B.M. Acute and chronic effects of clothianidin, thiamethoxam and methomyl on *Chironomus dilutus* / B.M. Phillips, J.P. Voorhees, K. Siegler [et al.] // Bull. Environ. Contam. Toxicol. – 2022. – Vol. 108, № 5. – P. 884–889.

179. Pinto, M.C. Resistance of *Musca domestica* L. populations to cyromazine (insect growth regulator) in Brazil / M.C. Pinto, A.P. do Prado // Mem. Inst. Oswaldo Cruz. – 2001. – Vol. 96, № 5. – P. 729–732.

180. Poudel, A. Comparison of microbiota, antimicrobial resistance genes and mobile genetic elements in flies and the feces of sympatric animals / A. Poudel, Y. Kang, R.K. Mandal [et al.] // FEMS Microbiol. Ecol. – 2020. – Vol. 96, № 4. – Article ID f1aa027. – URL: https://www.researchgate.net/profile/Chengming-Wang-2/publication/339567551_Comparison_of_microbiota_antimicrobial_resistance_genes_and_mobile_genetic_elements_in_flies_and_the_feces_of_sympatric_animals/links/5e89ff224585150839c3d6a5/Comparison-of-microbiota-antimicrobial-resistance-genes-and-mobile-genetic-elements-in-flies-and-the-feces-of-sympatric-animals.pdf (дата обращения – 19.01.2026).

181. Pu, X. Characterisation of abamectin resistance in a field-evolved multiresistant population of *Plutella xylostella* / X. Pu, Y. Yang, S. Wu, Y. Wu // Pest Manag. Sci. – 2010. – Vol. 66, Issue 4. – P. 371–378.

182. Raele, D.A. Study on the role of the common house fly, *Musca domestica*, in the spread of ORF virus (Poxviridae) DNA under laboratory conditions / D.A. Raele, J.G. Stoffolano Jr., I. Vasco [et al.] // Microorganisms. – 2021. – Vol. 9, № 11. – Article № 2185. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8623399/pdf/microorganisms-09-02185.pdf> (дата обращения – 19.01.2026).

183. Raghavendra, K. Chlorfenapyr: a new insecticide with novel mode of action can control pyrethroid resistant malaria vectors / K. Raghavendra, T.K. Barik, P. Sharma [et al.] // Malar. J. – 2011. – Vol. 10. – Article № 16. – URL:

<https://link.springer.com/content/pdf/10.1186/1475-2875-10-16.pdf> (дата обращения – 19.01.2026).

184. Raghavendra, K. Persistence of DDT, malathion & deltamethrin resistance in *Anopheles culicifacies* after their sequential withdrawal from indoor residual spraying in Surat district, India / K. Raghavendra, V. Verma, H.C. Srivastava [et al.] // Indian J. Med. Res. – 2010. – Vol. 132. – P. 260–264.

185. Rants'o, T.A. Potential of essential oil-based anticholinesterase insecticides against *Anopheles* vectors: a review / T.A. Rants'o, L.L. Koekemoer, J.-L. Panayides, R.L. van Zyl // Molecules. – 2022. – Vol. 27, Issue 20. – Article № 7026. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9611659/pdf/molecules-27-07026.pdf> (дата обращения – 19.01.2026).

186. Reid, W.R. Overexpression of a glutathione S-transferase (Mdgst) and a galactosyltransferase-like gene (Mdgt1) is responsible for imidacloprid resistance in house flies / W.R. Reid, H. Sun, J.J. Becnel [et al.] // Pest Manag. Sci. – 2019. – Vol. 75, Issue 1. – P. 37–44.

187. Remnant, E.J. The role of *Rdl* in resistance to phenylpyrazoles in *Drosophila melanogaster* / E.J. Remnant, C.J. Morton, P.J. Daborn [et al.] // Insect Biochem. Mol. Biol. – 2014. – Vol. 54. – P. 11–21.

188. Roca-Acevedo, G. Global pattern of *kdr*-type alleles in *Musca domestica* (L.) / G. Roca-Acevedo, I. Boscaro, A.C. Toloza // Curr. Trop. Med. Rep. – 2023. – Vol. 10, № 1. – P. 1–10.

189. Rostant, W.G. Sexual conflict maintains variation at an insecticide resistance locus / W.G. Rostant, C. Kay, N. Wedell, D.J. Hosken // BMC Biol. – 2015. – Vol. 13. – Article № 34. – URL: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1186/s12915-015-0143-3.pdf> (дата обращения – 19.01.2026).

190. Rufener, L. The novel isoxazoline ectoparasiticide lotilaner (Credelio™): a non-competitive antagonist specific to invertebrates γ -aminobutyric acid-gated chloride channels (GABACl_s) / L. Rufener, V. Danelli, D. Bertrand, H. Sager // Parasit. Vectors. – 2017. – Vol. 10. – Article № 530. – URL:

<https://link.springer.com/content/pdf/10.1186/s13071-017-2470-4.pdf> (дата обращения – 19.01.2026).

191. Saeed, R. Biological fitness costs in emamectin benzoate-resistant strains of *Dysdercus koenigii* / R. Saeed, N. Abbas, A.M. Hafez // Entomol. Gen. – 2021. – Vol. 41, № 3. – P. 267–278.

192. Salgado, V.L. Chance and design in proinsecticide discovery / V.L. Salgado, M.D. David // Pest Manag. Sci. – 2017. – Vol. 73, Issue 4. – P. 723–730.

193. Salman, M. Assessment of avermectins-induced toxicity in animals / M. Salman, R.Z. Abbas, K. Mehmood [et al.] // Pharmaceuticals (Basel). – 2022. – Vol. 15, № 3. – Article № 332. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8950826/pdf/pharmaceuticals-15-00332.pdf> (дата обращения – 19.01.2026).

194. Sayyed, A.H. Genetics and evidence for an esterase-associated mechanism of resistance to indoxacarb in a field population of diamondback moth (Lepidoptera: Plutellidae) / A.H. Sayyed, D.J. Wright // Pest Manag. Sci. – 2006. – Vol. 62, Issue 11. – P. 1045–1051.

195. Scharf, M.E. Toxicity and neurophysiological effects of fipronil and fipronil sulfone on the western corn rootworm (Coleoptera: Chrysomelidae) / M.E. Scharf, B.D. Siegfried // Arch. Insect Biochem. Physiol. – 1999. – Vol. 40, № 3. – P. 150–156.

196. Scott, J.G. Insecticide resistant strains of house flies (*Musca domestica*) show limited cross-resistance to chlorfenapyr / J.G. Scott, C.A. Leichter, F.D. Rinkevich // J. Pestic. Sci. – 2004. – Vol. 29, № 2. – P. 124–126.

197. Scott, J.G. Genome of the house fly, *Musca domestica* L., a global vector of diseases with adaptations to a septic environment / J.G. Scott, W.C. Warren, L.W. Beukeboom [et al.] // Genome Biol. – 2014. – Vol. 15. – Article № 466. – URL: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4195910/pdf/13059_2014_Article_466.pdf (дата обращения – 19.01.2026).

198. Scott, J.G. Insecticide resistance in house flies from the United States: resistance levels and frequency of pyrethroid resistance alleles / J.G. Scott, C.A. Leichter,

F.D. Rinkevihc [et al.] // Pestic. Biochem. Physiol. – 2013. – Vol. 107, Issue 3. – P. 377–384.

199. Scott, J.G. Evolution of resistance to pyrethroid insecticides in *Musca domestica* / J.G. Scott // Pest Manag. Sci. – 2017. – Vol. 73, Issue 4. – P. 716–722.

200. Shah, R.M. Assessment of resistance risk in *Musca domestica* L. (Diptera: Muscidae) to methoxyfenozide / R.M. Shah, N. Abbas, S.A. Shad // Acta Tropica. – 2015. – Vol. 149. – P. 32–37.

201. Shah, R.M. Selection, resistance risk assessment, and reversion toward susceptibility of pyriproxyfen in *Musca domestica* L. / R.M. Shah, N. Abbas, S.A. Shad, A.A. Sial // Parasitol. Res. – 2015. – Vol. 114, № 2. – P. 487–494.

202. Shah, R.M. Inheritance mode, cross-resistance and realized heritability of pyriproxyfen resistance in a field strain of *Musca domestica* L. (Diptera: Muscidae) / R.M. Shah, N. Abbas, S.A. Shad, M. Varlound // Acta Trop. – 2015. – Vol. 142. – P. 149–155.

203. Shah, R.M. House fly resistance to chlorantraniliprole: cross resistance patterns, stability and associated fitness costs / R.M. Shah, S.A. Shad // Pest Manag. Sci. – 2020. – Vol. 76, Issue 5. – P. 1866–1873.

204. Shah, R.M. Mechanism, stability and fitness cost of resistance to pyriproxyfen in the house fly, *Musca domestica* L. (Diptera: Muscidae) / R.M. Shah, S.A. Shad, N. Abbas // Pestic. Biochem. Physiol. – 2015. – Vol. 119. – P. 67–73.

205. Shah, R.M. Methoxyfenozide resistance of the housefly, *Musca domestica* L. (Diptera: Muscidae): cross-resistance patterns, stability and associated fitness costs / R.M. Shah, S.A. Shad, N. Abbas // Pest Manag. Sci. – 2017. – Vol. 73, Issue 1. – P. 254–261.

206. Sheppard, D.C. Increased susceptibility of pyrethroid-resistant horn flies (Diptera: Muscidae) to chlorfenapyr / D.C. Sheppard, J.A. Joyce // J. Econ. Entomol. – 1998. – Vol. 91, № 2. – P. 398–400.

207. Shi, J. Role transformation of fecundity and viability: The leading cause of fitness costs associated with beta-cypermethrin resistance in *Musca domestica* / J. Shi, L. Zhang, J. Mi, X. Gao // PLoS One. – 2020. – Vol. 15, Issue 1. – e0228268. – URL:

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6992221/pdf/pone.0228268.pdf> (дата обращения – 19.01.2026).

208. Shi, P. Variable resistance to spinetoram in populations of *Thrips palmi* across a small area unconnected to genetic similarity / P. Shi, S.-K. Guo, Y.-F. Gao [et al.] // *Evol. Appl.* – 2020. – Vol. 13, № 9. – P. 2234–2245.

209. Shono, T. Indoxacarb resistance in the house fly, *Musca domestica* / T. Shono, L. Zhang, J.G. Scott // *Pestic. Biochem. Physiol.* – 2004. – Vol. 80, Issue 2. – P. 106–112.

210. Sial, A.A. Selection for resistance, reversion towards susceptibility and synergism of chlorantraniliprole and spinetoram in obliquebanded leafroller, *Choristoneura rosaceana* (Lepidoptera: Tortricidae) / A.A. Sial, J.F. Brunner // *Pest Manag. Sci.* – 2012. – Vol. 68, Issue 3. – P. 462–468.

211. Siegfried, B.D. Biochemistry and genetics of chlorpyrifos resistance in the German cockroach, *Blattella germanica* (L) / B.D. Siegfried, J.G. Scott, R.T. Roush, B.C. Zeichner // *Pestic. Biochem. Physiol.* – 1990. – Vol. 38, Issue 2. – P. 110–121.

212. Smith, D.T. DDT resistance, epistasis and male fitness in flies / D.T. Smith, D.J. Hosken, W.G. Rostant [et al.] // *J. Evol. Biol.* – 2011. – Vol. 24, № 6. – P. 1351–1362.

213. South, A. Insecticide resistance evolution with mixtures and sequences: A model-based explanation / A. South, I.M. Hastings // *Malaria J.* – 2018. – Vol. 17. – Article № 80. – URL: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1186/s12936-018-2203-y.pdf> (дата обращения – 19.01.2026).

214. Spalthoff, C. The novel pyridazine pyrazolecarboxamide insecticide dimpropyridaz inhibits chordotonal organ function upstream of TRPV channels / C. Spalthoff, V.L. Salgado, N. Balu [et al.] // *Pest Manag. Sci.* – 2023. – Vol. 79, Issue 5. – P. 1635–1649.

215. Sparks, T.C. Innovation in insecticide discovery: Approaches to the discovery of new classes of insecticides / T.C. Sparks, R.J. Bryant // *Pest Manag. Sci.* – 2022. – Vol. 78, Issue 8. – P. 3226–3247.

216. Sparks, T.C. Insecticides, biologics and nematicides: Updates to IRAC's mode of action classification – a tool for resistance management / T.C. Sparks, A.J. Crossthwaite, R. Nauen [et al.] // *Pestic. Biochem. Physiol.* – 2020. – Vol. 167. – Article № 104587. – URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0048357520300821> (дата обращения – 19.01.2026).

217. Sparks, T.C. Insecticide resistance management and industry: the origins and evolution of the Insecticide Resistance Action Committee (IRAC) and the mode of action classification scheme / T.C. Sparks, N. Storer, A. Porter [et al.] // *Pest Manag. Sci.* – 2021. – Vol. 77, Issue 6. – P. 2609–2619.

218. Sparks, T.C. The new age of insecticide discovery-the crop protection industry and the impact of natural products / T.C. Sparks, F.J. Wessels, B.A. Lorsbach [et al.] // *Pestic. Biochem. Physiol.* – 2019. – Vol. 161. – P. 12–22.

219. Sprygin, A. Transmission of lumpy skin disease virus: A short review / A. Sprygin, Ya. Pestova, D.B. Wallace [et al.] // *Virus Res.* – 2019. – Vol. 269. – Article № 197637. – Mode of access: through institutional subscription, by purchase or through patient access.

220. Sun, H. Overcoming *super-knock down resistance (super-kdr)* mediated resistance: multi-halogenated benzyl pyrethroids are more toxic to *super-kdr* than *kdr* house flies / H. Sun, K.P. Tong, S. Kasai, J.G. Scott // *Insect Mol. Biol.* – 2016. – Vol. 25, Issue 2. – P. 126–137.

221. Ullah, S. Study of synergism, antagonism, and resistance mechanisms in insecticide-resistant *Oxycarenum hyalinipennis* (Hemiptera: Lygaeidae) / S. Ullah, M. Ejaz, S.A. Shad // *J. Econ. Entomol.* – 2017. – Vol. 110, № 2. – P. 615–623.

222. Valles, S.M. Antagonism of fipronil toxicity by piperonyl butoxide and S,S,S-tributyl phosphorotrithioate in the German cockroach (Dictyoptera: Blattellidae) / S.M. Valles, P.G. Koehler, R.J. Brenner // *J. Econ. Entomol.* – 1997. – Vol. 90, № 5. – P. 1254–1258.

223. Wada-Katsumata, A. Rapid evolution of an adaptive taste polymorphism disrupts courtship behavior / A. Wada-Katsumata, E. Hatano, S. McPherson [et al.] //

Commun. Biol. – 2022. – Vol. 5. – Article № 450. – URL: <https://www.nature.com/articles/s42003-022-03415-8.pdf> (дата обращения – 19.01.2026).

224. Wada-Katsumata, A. Salivary digestion extends the range of sugar-aversions in the German cockroach / A. Wada-Katsumata, C. Schal // *Insects*. – 2021. – Vol. 12, Issue 3. – Article № 263. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8003998/pdf/insects-12-00263.pdf> (дата обращения – 19.01.2026).

225. Wada-Katsumata, A. Changes in taste neurons support the emergence of an adaptive behavior in cockroaches / A. Wada-Katsumata, J. Silverman, C. Schal // *Science*. – 2013. – Vol. 340, № 6135. – P. 972–975.

226. Walsh, S.B. Identification and characterization of mutations in housefly (*Musca domestica*) acetylcholinesterase involved in insecticide resistance / S.B. Walsh, T.A. Dolden, G.D. Moores [et al.] // *Biochem J*. – 2001. – Vol. 359, Pt. 1. – P. 175–181.

227. Wang, J.-N. Resistance of house fly, *Musca domestica* L. (Diptera: Muscidae), to five insecticides in Zhejiang province, China: the situation in 2017 / J.-N. Wang, J. Hou, Y.-Y. Wu [et al.] // *Can. J. Infect. Dis. Med. Microbiol.* – 2019. – Vol. 2019. – Article № 4851914. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6612408/pdf/CJIDMM2019-4851914.pdf> (дата обращения – 19.01.2026).

228. Wang, R. Genetics and fitness costs of resistance to flupyradifurone in *Bemisia tabaci* from China / R. Wang, J.-s. Zhang, W.-n. Che [et al.] // *J. Integr. Agric.* – 2022. – Vol. 21, Issue 5. – P. 1436–1443.

229. Wang, X. Fipronil insecticide toxicology: oxidative stress and metabolism / X. Wang, M.A. Martínez, Q. Wu [et al.] // *Crit. Rev. Toxicol.* – 2016. – Vol. 46, № 10. – P. 876–899.

230. Wazir, S. Development of fipronil resistance, fitness cost, cross-resistance to other insecticides, stability, and risk assessment in *Oxycarenum hyalinipennis* (Costa) / S. Wazir, S.A. Shad // *Sci. Total Environ.* – 2022. – Vol. 803. – Article № 150026. – Mode of access: through institutional subscription or by purchase.

231. Węgorzek, P. Susceptibility level of the Colorado potato beetle (*Leptinotarsa decemlineata* Say) to chlorpyrifos and acetamiprid in Poland and resistance mechanisms of the pest to chlorpyrifos / P. Węgorzek, J. Zamojska, M. Mrówczyński // J. Plant Protect. Res. – 2011. – Vol. 51, № 3. – P. 279–284.
232. Wilkinson, C.F. Effects of synergists on the metabolism and toxicity of anticholinesterases / C.F. Wilkinson // Bull. World Health Organ. – 1971. – Vol. 44, № 1–3. – P. 171–190.
233. Wing, K.D. Bioactivation and mode of action of the oxadiazine indoxacarb in insects / K.D. Wing, M. Sacher, Y. Kagaya [et al.] // Crop Protect. – 2000. – Vol. 19, Issues 8–10. – P. 537–545.
234. Wing, K.D. A novel oxadiazine insecticide is bioactivated in lepidopteran larvae / K.D. Wing, M.E. Schnee, M. Sacher, M. Connair // Arch. Insect Biochem. Physiol. – 1998. – Vol. 37, Issue 1. – P. 91–103.
235. WHO. Prequalified vector control products WHO – prequalification of medical products (IVDs, medicines, vaccines and immunization devices, vector control). – 2020. – URL: <https://extranet.who.int/pqweb/vector-control-products/prequalified-product-list> (дата обращения – 19.01.2026).
236. Wu, C. Insect ATP-binding cassette (ABC) transporters: roles in xenobiotic detoxification and *Bt* insecticidal activity / C. Wu, S. Chakrabarty, M. Jin [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2019. – Vol. 20, № 11. – Article № 2829. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6600440/pdf/ijms-20-02829.pdf> (дата обращения – 19.01.2026).
237. Wu, J. Abiotic transformation of chlorpyrifos to chlorpyrifos oxon in chlorinated water / J. Wu, D.A. Laird // Environ. Toxicol. Chem. – 2003. – Vol. 22, № 2. – P. 261–264.
238. Wu, S. Inheritance mode and fitness costs of acetamiprid resistance in brown planthopper, *Nilaparvata lugens* (Stål) / S. Wu, L. Yang, M. He [et al.] // Crop Protect. – 2022. – Vol. 156. – Article № 105958. – Mode of access: through institutional subscription or by purchase.

239. Yoo, M. Association between urinary 3-phenoxybenzoic acid and body mass index in Korean adults: 1st Korean National Environmental Health Survey / M. Yoo, Y.-H. Lim, T. Kim [et al.] // *Ann. Occup. Environ. Med.* – 2016. – Vol. 28. – Article № 2. – URL:

https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4711175/pdf/40557_2015_Article_79.pdf
(дата обращения – 19.01.2026).

240. You, C. The overexpression and variant of CYP6G₄ associated with propoxur resistance in the housefly, *Musca domestica* L. / C. You, C. Shan, Z. Ma [et al.] // *Pest Manag. Sci.* – 2021. – Vol. 77, Issue 10. – P. 4321–4330.

241. You, C. Propoxur resistance associated with insensitivity of acetylcholinesterase (AChE) in the housefly, *Musca domestica* (Diptera: Muscidae) / C. You, C. Shan, J. Xin [et al.] // *Sci. Rep.* – 2020. – Vol. 10. – Article № 8400. – URL: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7242383/pdf/41598_2020_Article_65242.pdf
(дата обращения – 19.01.2026).

242. Yuan, J.Z. Effect of chlorfenapyr on cypermethrin-resistant *Culex pipiens pallens* Coq mosquitoes / J.Z. Yuan, Q.F. Li, J.B. Huang, J.F. Gao // *Acta Trop.* – 2015. – Vol. 143. – P. 13–17.

243. Yunta, C. Chlorfenapyr metabolism by mosquito P450s associated with pyrethroid resistance identifies potential activation markers / C. Yunta, J.M.F. Ooi, F. Oladepo [et al.] // *Sci. Rep.* – 2023. – Vol. 13. – Article № 14124. – URL: <https://nature.com/articles/s41598-023-41364-2.pdf> (дата обращения – 19.01.2026).

244. Zhang, L. Inheritance of beta-cypermethrin resistance in the housefly *Musca domestica* (Diptera: Muscidae) / L. Zhang, J. Shi, X. Gao // *Pest Manag. Sci.* – 2008. – Vol. 64, Issue 2. – P. 185–190.

245. Zhang, Y. Cytochrome P450 monooxygenases-mediated sex-differential spinosad resistance in house flies *Musca domestica* (Diptera: Muscidae) / Y. Zhang, Y. Wang, Z. Ma // *Pestic. Biochem. Physiol.* – 2019. – Vol. 157. – P. 178–185.

246. Zhorov, B.S. Elucidation of pyrethroid and DDT receptor sites in the voltage-gated sodium channel / B.S. Zhorov, K. Dong // *NeuroToxicology.* – 2017. – Vol. 60. – P. 171–177.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

Физико-химические свойства инсектицидов

Характеристика исследованных активных действующих веществ из разных химических классов по PPDB (Pesticide Properties Data Base) и VSDB (Veterinary Substances Data Base)

Группа	Действующее вещество	Химическое название	Растворимость в воде, мг/л	Липофильность		Давление пара при 25°C (мПа)
				К октанол/вода	Log Kов	
ФОС	Хлорпирифос	О,О-диметил О-(3,5,6-трихлор-2-пиридил)фосфоротиоат	1,05	$5,01 \times 10^{04}$	4,7	1,43
Карбаматы	Метомил	метил (1e)-N-(метилкарбамоилокси)этанимидотиоат	55000	1.23×10^{00}	0.09	0.72
Пиретроиды	Циперметрин	(IRS)-цис,транс-3-(2,2-дихлорвинил)-2,2-диметил-циклопропанкарбоновой кислоты (RS)-3-фенокси- α -цианобензиловый эфир	0,009	$2,00 \times 10^{05}$	5,3	0,00023
Фенилпиразолы	Фипронил	5-амино-1-(2,6-дихлор- α,α,α -трифтор-п-толил)-4-этилсульфинилпиразол-3-карбонитрил	3,78	$5,62 \times 10^{03}$	3,75	0,002
Неоникотиноиды	Имидаклоприд	4,5-дигидро-N-нитро-1-[(6-хлор-3-пиридил) метимил] имидазолидин-2-иленамин	610	$3,72 \times 10^{00}$	0,57	4.0×10^{-07}

	Тиаметоксам	3-[(2-хлор-5-тиазолил) метил] тетрагидро-5-метил-N-нитро-4H-1,3,5-оксадиазин-4-имин	4100	7.41×10^{-01}	-0.13	6.6×10^{-06}
	Клотианидин	[C(E)]-N-[(2-хлор-5-тиазолил) метил]-N'-метил-N'-нитрогуанидин	340	8.04×10^{00}	0.905	2.8×10^{-08}
Оксадиазины	Индоксакарб	метил(4aS)-7-хлор-2-метоксикарбонил-[4-(трифторметокси)фенил]карбамоил]-3,5-дигидроиндено[1,2-e] [1,3,4]оксадиазин-4a-карбоксил	0.2	4.47×10^{04}	4.65	0.006
Пирролы	Хлорфенапир	4-бromo-2-(4-хлорфенил)-1-(этоксиметил)-5-трифторметил-1H-пиррол-3-карбонитрил	0.112	6.76×10^{04}	4.83	9.81×10^{-03}
Изоксазолины	Флураланер	4-[(5RS)-5-(3,5-дихлорфенил)-4,5-дигидро-5-(трифторметил)-1,2-оксазол-3-ил]-N-[2-оксо-2-(2,2,2-трифторэтиламино) этил]-o-толуамид	-	3.16×10^{04}	4.5	-

<https://sitem.herts.ac.uk/aeru/ppdb/en/atoz.htm> (PPDB - Pesticides Properties DataBase)



ЕВРАЗИЙСКИЙ ЭКОНОМИЧЕСКИЙ СОЮЗ
 Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека
 заместитель Главного государственного санитарного врача Российской Федерации
 Российская Федерация
(уполномоченный орган государства - члена Евразийского экономического союза)

СВИДЕТЕЛЬСТВО
 о государственной регистрации продукции

№ RU.77.99.88.002.E.001599.05.21 от 14.05.2021 г.

ПРОДУКЦИЯ
 средство инсектицидное "Гель-приманка с защитой от тараканов - Адвион™" гель от тараканов" ("ADVION COCROACH"). Область применения: форма выпуска, условия хранения, способ применения в соответствии с инструкцией по применению средства от 28.04.2021 г. № 02/2021. Изготовлена в соответствии с документами: спецификация.

ИЗГОТОВИТЕЛЬ
 "Syngenta Crop Protection AG" 4058, Schwarzwaldallee 215 4058 Basel, Switzerland, Швейцария.

ЗАЯВИТЕЛЬ
 ООО "Сингента", 115114, г. Москва, ул. Летниковская, д. 2, стр. 3, Российская Федерация. ОГРН: 1037739325271

СООТВЕТСТВУЕТ
 Единым санитарно-эпидемиологическим и гигиеническим требованиям к продукции (товарам), подлежащей санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю)

СВИДЕТЕЛЬСТВО ВЫДАНО НА ОСНОВАНИИ
 экспертного заключения ФБУН НИИ дезинфектологии Роспотребнадзора (аттестат аккредитации № РОСС RU.0001.510546) от 28.04.2021 г. № 77-53-13/467-2021-5, рецептуры, спецификации, этикетки паспорта безопасности, инструкции по применению средства от 28.04.2021 г. № 02/2021

СРОК ДЕЙСТВИЯ не ограничен

Заместитель руководителя
(должность, руководителя (уполномоченного лица) уполномоченного органа государственного надзора в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека Евразийского экономического союза)



И.В. Брагина
(Ф.И.О.)

№ 0428563

СОГЛАСОВАНО
Директор Института дезинфектологии
ФБУН «ФНИЦ им. Ф.Ф. Эрисмана»
Роспотребнадзора, д.м.н.
Ю.В. Демина

« 05 » _____ 2023 г.



УТВЕРЖДАЮ
Генеральный директор
ООО «ВТВСЕРВИС»
А.А. Махонин

« _____ » _____ 2023 г.



ИНСТРУКЦИЯ № 018/23
по применению средства инсектицидного
«ДУЭТ-БИ, к.э.»

Москва, 2023 г.

«СОГЛАСОВАНО»
Заместитель директора
ФБУН НИИ Дезинфектологии
Роспотребнадзора


М.А. Черемных
«25» ноября 2021 г.



«УТВЕРЖДАЮ»
Генеральный директор
АО «НКФ «РЭТ»


Ж.В. Бояновская
«25» ноября 2021 г.



ИНСТРУКЦИЯ № 73/21
по применению средства инсектоакарицидного
«Мультирезист Аэро»

Москва, 2021 г.

СОГЛАСОВАНО
Директор Института дезинфектологии
ФБУН «ФНЦ им. Ф.Ф. Эрисмана»
Роспотребнадзора, д.м.н.
 И.О. Демина
« 16 » _____ 2023 г.



УТВЕРЖДАЮ
Директор
ООО «Дезнаб-Трейд»
 А.В. Гаврилов
« 16 » _____ 2023 г.



ИНСТРУКЦИЯ № 017/23
по применению средства инсектоакарицидного
«Полиокарб SC 10»

Москва, 2023 г.

Государственное санитарно-эпидемиологическое нормирование
Российской Федерации

3.5.2. ДЕЗИНСЕКЦИЯ

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ УРОВНЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ
К ИНСЕКТОАКАРИЦИДАМ ЧЛЕНИСТОНОГИХ, ИМЕЮЩИХ
МЕДИЦИНСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ**

Методические указания
МУ 3.5.2. 4105 -24

Москва 2024

Определение уровня чувствительности к инсектоакарицидам членистоногих, имеющих медицинское значение. МУ 3.5.2. 4105 -24

1. Разработаны Институтом дезинфектологии ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора (Демина Ю.В., Кривонос К.С., Еремина О.Ю., Олифер В.В., Лопатина Ю.В., Алексеев М.А., Давлианидзе Т.А.).

2. Утверждены руководителем Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации А.Ю. Поповой «25» *декабря* 2024 г.

3. МУ 3.5.2. 4105 -24 введены взамен МУ 3.5.2.2358-08 «Определение уровня чувствительности синантропных насекомых к инсектицидам», утвержденных руководителем Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации 04.05.2008.

3

УТВЕРЖДАЮ

Руководитель Федеральной службы
по надзору в сфере защиты прав
потребителя и благополучия человека,
Главный государственный санитарный
врач Российской Федерации



А.Ю. Попова

«25» ~~декабря~~ 2024 г.Дата введения «25» ~~апреля~~ 2025 г.

3.5.2. ДЕЗИНСЕКЦИЯ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ УРОВНЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К ИНСЕКТОАКАРИЦИДАМ ЧЛЕНИСТОНОГИХ, ИМЕЮЩИХ МЕДИЦИНСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Методические указания
МУ 3.5.2. 4105-24

I. ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ

1.1. Настоящие методические указания (далее – МУ) описывают методы определения чувствительности к инсектоакарицидам членистоногих, имеющих медицинское значение.

1.2. Настоящие МУ предназначены для специалистов органов и организаций, осуществляющих федеральный государственный санитарно-эпидемиологический контроль (надзор), специалистов научно-исследовательских, медицинских и образовательных организаций, а также для специалистов организаций дезинфекционного профиля, разрабатывающих стратегию и тактику применения инсектоакарицидов и применяющих их в дезинфекционной деятельности в соответствии с санитарно-эпидемиологическими требованиями¹.

¹ Пункты 98 – 107 СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней», утвержденных постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 28.01.2021 № 4 (зарегистрировано Минюстом России 15.02.2021, регистрационный № 62500), с изменениями, внесенными постановлениями Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 11.02.2022 № 5 (зарегистрировано Минюстом России 01.03.2022, регистрационный № 67587); от 25.05.2022 № 16 (зарегистрировано Минюстом России 21.06.2022, регистрационный № 68934) (далее – СанПиН 3.3686-21).