

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования
«ТЮМЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

ИНСТИТУТ БИОЛОГИИ
Кафедра экологии и генетики

Заведующий кафедрой
д-р биол. наук, профессор
И.В. Пак

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА
магистра

БИОЛОГИЧЕСКИЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ *MUSCA DOMESTICA*
L. (DIPTERA: MUSCIDAE) ПРИ ИНСЕКТИЦИДНОЙ СЕЛЕКЦИИ

06.04.01 Биология
Магистерская программа «Экологическая генетика»

Выполнила работу
студентка 2 курса
очной формы обучения

Шумилова
Полина
Андреевна

Научный руководитель
канд. биол. наук

Силиванова
Елена
Анатольевна

Рецензент
канд. биол. наук, доцент
кафедры анатомии и физиологии
человека и животных, ТюмГУ

Дубровский
Виталий
Николаевич

Тюмень
2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	8
1.1. Комнатная муха <i>Musca domestica</i> L.	8
1.1.1. Особенности морфологии	8
1.1.2. Жизненный цикл	8
1.1.3. Эпидемиологическое и санитарно-гигиеническое значение мух	9
1.2. Методы борьбы с вредными насекомыми	11
1.3. Резистентность насекомых к инсектицидам	12
1.3.1. Проблема резистентности насекомых к инсектицидам	12
1.3.2. Основные виды резистентности членистоногих	13
1.3.3. Способы предотвращения развития резистентности	15
1.4. Ферменты детоксикации	17
1.5. Инсектицид-селектант хлорфенапир	20
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	22
2.1. Лабораторное культивирование <i>Musca domestica</i> L.....	22
2.2. Селекция имаго <i>Musca domestica</i> раствором инсектицида (хлорфенапир) с целью получения резистентной линии	22
2.3. Фенотипические показатели	23
2.4. Метод гомогенизации	23
2.5. Количественное определение белка (по методу Лоури).....	24
2.6. Методики определения активности ферментов.....	25
2.7. Оценка чувствительности.....	27
2.8. Метод статистического анализа данных.....	27
2.9. Расчет наследуемости устойчивости.....	28
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	30
3.1. Изменения в морфологии	30

3.2. Динамика активности ферментов.....	32
3.3. Динамика чувствительности к селектанту	33
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	35
БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК	36
Приложение	50

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГСТ /GST- глутатион-S-трансфераза

ДДТ – дихлордифенил трихлорметилметан

ДЭМ – диэтилмалеат

ИД – индекс доминирования

КЭ – карбоксилэстеразы

ЛД50 / СД50 – средняя доза вещества, вызывающая гибель половины членов испытываемой группы

МО /МОСФ – монооксигеназы со смешанной функцией

НЭ – неспецифические эстеразы

ППБ – пиперонилбутоксид

ПР – показатель резистентности

ТБТФ – трибутилтрисфосфат

ФОС – фосфорорганическое соединение

ЩФ /ALP – щелочная фосфатаза

ВВЕДЕНИЕ

В связи с высокой степенью эпидемиологической значимости мух, являющихся переносчиками возбудителей многих заболеваний человека и животных, продолжается поиск эффективных способов подавления их численности. [Костина, 2017, с. 327]

В настоящее время, инсектициды являются одним из наиболее эффективных способов борьбы с паразитическими и вредными насекомыми. Однако, насекомые способны формировать устойчивость (резистентность) к широко распространенным и новым инсектицидным препаратам. Появление резистентных популяций приводит к необходимости увеличивать дозы препарата и кратность обработок, - это экономически невыгодно, и загрязняет окружающую среду. Эффективность пестицидов снижается примерно через 4-6 лет применения, затем его заменяют другим препаратом, к которому, со временем, также развивается резистентность. Большой проблемой является развитие у насекомых и клещей перекрестной устойчивости (кросс-резистентности), когда популяция становится устойчивой сразу к нескольким препаратам. [Соколянская, 2007, с. 3-5] Всё это усложняет борьбу с вредителями. Обычно, кросс-резистентность возникает к веществам, сходным по строению и механизму действия, а значит, и со сходным механизмом резистентности к этим препаратам. Поэтому исследования механизмов и скорости формирования устойчивости насекомых, её наследование, активности ферментов-детоксикантов, важны и с теоретической, и с практической точек зрения.

Изучение этих вопросов освещено в статьях как отечественных, так и зарубежных исследователей. В обзорах С.А. Рославцева (1982, 1983, 1988, 1991, 2003) описаны данные о резистентности различных отрядов и семейств вредителей-членистоногих к различным классам инсектицидов [Рославцева, 1982, N1, с.18-21], [Рославцева, 1983, N10, с. 28-29], [Рославцева, 1988, N2, с. 121-136], [Рославцева, 1991, N5, с. 141-148], [Рославцева, 2003, N7, с. 83-87]. Об устойчивости полезных представителей членистоногих представлены данные у В.В. Курдюкова (1982) и О.Ю. Ереминой и С.А. Рославцевой (1987) [Курдюков,

1982, Т.94, N2, с. 297-308], [Еремина, Рославцева, 1987, N3, с. 99-108]. Обзор J. Mallet (1989) посвящен описанию эволюции устойчивости насекомых к инсектицидам [Mallet, V.4, N11, p. 336-340]. Проблемы технической энтомологии рассмотрены в обзоре Н.А. Тамариной (1987) [Тамарина, Т.7, с. 5-144]. И.В. Зильберминц (1979, 1991) посвятил свои работы изучению генетики резистентности [Зильберминц, Смирнова, 1979, с. 3-10], [Зильберминц, 1991, с. 7-59]. Множество обзоров T. Sparks et al. (1989), T. Масано (1989), N. Forrester (1990), А.В. Хрунина (2001) описывают механизмы устойчивости членистоногих к различным классам акарицидов и инсектицидов [Sparks, Lockwood, 1989, V.26, N4, p. 383-399], [Масано, V.7, N1, p. 6-10], [Forrester, V.28, N2, p. 167-179], [Хрунин, N7, с. 72-85].

Как правило, механизмы резистентности, в том числе и биохимические, исследовались у насекомых лабораторных или природных популяций, уже имеющих какой-либо уровень резистентности. Динамика активности ферментов детоксикации при формировании устойчивости изучена лишь на некоторых видах насекомых и в отношении конкретных инсектицидов. [Соколянская, 2007, с. 3-5]

Известно, что основной вклад в биохимические механизмы формирования резистентности вносят такие ферменты детоксикации, как монооксигеназы, неспецифические эстеразы и глутатион-S-трансферазы [Соколянская, 2007, с. 3-5].

Цель настоящей работы заключалась в изучении динамики биологических и биохимических параметров *Musca domestica* L. (*Diptera: Muscidae*) при инсектицидной селекции.

Для достижения которой были поставлены следующие задачи исследования:

1. Изучить биологические параметры (продолжительность отдельных стадий развития, плодовитость, масса особей на разных стадиях развития, размеры имаго: самок и самцов) в отдельных (четных) поколениях селектируемой инсектицидом хлорфенапиром линии *Musca domestica* L.

2. Изучить активность основных ферментов детоксикации (неспецифические эстеразы, монооксигеназы, глутатион-S-трансфераза) и их динамику в отдельных (четных) поколениях селективируемой инсектицидом хлорфенапиром линий *Musca domestica* L.

3. Оценить эффективность селекции и получения резистентной популяции, на основе динамики чувствительности имаго *Musca domestica* L. к инсектициду-селектанту и коэффициента наследуемости устойчивости к хлорфенапиру.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. КОМНАТНАЯ МУХА *MUSCA DOMESTICA* L.

Комнатная муха (*Musca domestica*, L.) – синантропный вид, который в дикой природе, вдали от человека почти не встречается. Для них характерно двуполое размножение. Полное развитие длится не более 20 дней. Продолжительность жизни взрослой особи (имаго) может достигать 1,5 месяцев [Рыльнико, с. 169]. Зимуют мухи в различных фазах (личинки, куколки, имаго) [Штакельберг, с. 164].

1.1.1. Особенности морфологии

Морфология комнатной мухи изучена очень подробно. Длина тела имаго в среднем составляет 6 - 8 мм. Окраска тела мух серая, верхняя часть груди продольно полосатая, а нижняя сторона брюшка желтовато-белая. Тело мухи покрывают редкие, относительно длинные волоски. Глаза — крупные, тёмно-красного цвета, с фасеточным зрением. Выражен половой диморфизм. Расстояние между глазами у самок больше. Так, у самцов это расстояние составляет 2/3 длины глаза, а у самок равно этой длине. Самки комнатной мухи более крупных размеров, чем самцы. Характерное для двукрылых, использование для полёта только одной пары крыльев. Задние крылья редуцированы в размерах, их называют - жужжальца. Основной их функцией является поддержание равновесия мухи при полёте. Продолжительность жизни мух сильно варьируется, в зависимости от температуры окружающей среды. Так, их полный жизненный цикл может колебаться от 8 до 20 дней. Наиболее оптимальной является комнатная температура воздуха 23-25 °С. [Iturriaga, Suarez, V.10, p. 3793-3810]

1.1.2. Жизненный цикл

Для синантропных мух характерно полное превращение, то есть онтогенез проходит в 4 стадии развития – яйцо, личинка, куколка, имаго. Средой для развития предимагинальных стадий онтогенеза (яйца, личинки, куколки) являются органические отходы различного происхождения: гниющие пищевые

остатки, навоз домашних животных, неблагоустроенные дворовые уборные, мусоросборники, выгреба и т.д. Оптимальная влажность среды для развития комнатной мухи от 40 % до 80 %. Самка *Musca domestica* L. откладывает яйца через 4 – 8 суток после спаривания. В одной яйцекладке может быть до 150 белых, около 1,5 мм в длину яиц. При оптимальной температуре среды (35 – 45°C) личинки выходят из яиц в течение суток. [Костина, 2012, с. 49-56]

Личинки комнатных мух белого цвета, заостренные со стороны ротового аппарата, усеченные в задней части, длиной около 10-13 мм. Наибольшая концентрация личинок обычно происходит в поверхностных слоях субстрата на глубине до 20 – 25 см. Срок развития личинок комнатной мухи в умеренном климате в летнее время при температуре субстрата +20 – 25°C составляет 7 – 9 суток. Перед окукливанием личинки перестают питаться и перемещаются в более прохладные и сухие слои субстрата, где происходит окукливание на глубине не более 6 – 10 см. [Костина, 2012, с. 49-56]

При оптимальных условиях (температура среды +20°C) куколки развиваются за 4 – 6 суток. Имаго способны летать уже через 1 – 1,5 часа после выхода из куколок, когда их крылья подсыхают. Половое созревание имаго происходит на 5–6 сутки, самка готова к первой откладке яиц. Продолжительность жизни мух в летний период составляет месяц, в течение которого самка может отложить яйца более 6 раз. Зимовать мухи способны на разных стадиях развития: при температуре около 0°C в холодных помещениях (чердаки, подвалы) они становятся неподвижными – холодовое оцепенение, а активными становятся весной при повышении температуры до +10°C. Если мухи зимуют на стадии куколки, тогда вылет начинается в марте – мае, когда среднесуточная температура воздуха (субстрата) поднимается до +11 – 14°C. [Костина, 2012, с. 49-56]

1.1.3. Эпидемиологическое и санитарно-гигиеническое значение мух

Синантропные мухи — мухи, тесно связанные с поселениями людей. Они представляют большую опасность для здоровья людей и домашних животных. Большинство синантропных мух питается пищевыми продуктами и различными

отходами (пищевые отходы, экскременты животных и т.п.) [Костина, 2012, №11, с. 49-56]. Возбудителей кишечных заболеваний мухи могут заглатывать при питании зараженными экскрементами и рассеивают их в процессе отрыжки и испражнений [Сорокина, №5, с. 221-233]. На мухах из природных популяций были обнаружены до 44 видов микроорганизмов. Так, в кишечнике и на кожных покровах мухи переносят возбудителей кишечных инфекций, прежде всего, холеры, а также сальмонеллеза, дизентерии Флекснера, брюшного тифа, паратифа, дифтерии, туберкулеза, лепры, сибирской язвы, полиомиелита, туляремии и т. д. [Костина, 2012, №11, с. 49-56]

Как известно, в соответствии с Международными медико-санитарными правилами, санитарно-эпидемиологическими правилами СП 3.4.2318-08 «Санитарная охрана территории Российской Федерации» и СП 3.4.2366-08 Изменения и дополнения 1 к санитарно-эпидемиологическим правилам «Санитарная охрана территории Российской Федерации» СП 3.4.2318-08, перечень инфекционных (паразитарных) болезней, требующих проведения мероприятий по санитарной охране территории Российской Федерации, включает наравне с другими очень опасными заболеваниями холеру, сибирскую язву, бруцеллез, сап и др. возбудителей, которых переносят мухи. На покровах и в кишечнике мух микроорганизмы могут сохраняться от часа до нескольких недель. Помимо этого, мухи способны переносить цисты и вегетативные формы простейших [Жданова, 2011, с. 200-202]. Известно также, что личинки комнатной мухи могут вызывать случайные и факультативные миазы человека. [Гришина, 2015, с.32-35]

Комнатная муха, являясь постоянным и повсеместно распространенным обитателем жилья человека, наиболее часто соприкасается с его пищей. Одновременно она контактирует с фекалиями человека и животных, и другими опасными в эпидемиологическом отношении субстратами. Большая роль комнатной мухи в передаче инфекций определяется тем, что она по своей численности превосходит во много раз численность всех других видов синантропных мух, встречающихся в окружении человека. Эти виды мух

представляют меньшую по сравнению с комнатной мухой эпидемиологическую опасность [Жданова, 2010, с. 186-189].

Кроме того, известна ее негативная роль как фактора беспокойства животных в хозяйствах, особенно для молодняка крупного рогатого скота, поскольку комнатная муха является факультативным паразитом-гематофилом [Ахметкиреева, Беньковская, 2014, с. 34-37].

Ущерб, причиняемый мухами животноводству огромен. В течении всего пастбищного сезона различные экологические и таксономические группы зоофильных мух, совместно паразитируя периодически сменяют друг друга, на протяжении дня и сезона постоянно беспокоят животных. Нападение зоофильных мух на животных приводит к снижению мясной, молочной, пухошерстной и другой продуктивности, снижается яйценоскость у птиц, понижается качество кожевенного сырья и панта у маралов [Жданова, 2004, с. 34-37 / Кожебаев, 2003, с. 56-68].

1.2. МЕТОДЫ БОРЬБЫ С ВРЕДНЫМИ НАСЕКОМЫМИ

Защитно-истребительные мероприятия подразумевают использование инсектицидов и репеллентов. Относительно экологически чистым химическим методом истребления кровососущих насекомых является применение ловушек. Отмечена низкая эффективность ловушек против комаров и мокрецов. Часто в ловушку попадают зоофильные мухи, в частности полевые мухи – переносчики возбудителей телязиоза, мухи-жигалки, мухи-зубоножки и другие. [Павлов, 2003, с.21]

Широко распространены и доступны меры защиты животных от всех компонентов гноса и иных вредных членистоногих, такие как, систематические обработки покровов водными эмульсиями инсектицидов при помощи опрыскивания. [Павлов, 2006, с. 418-420]

Перспективными являются ультрамалообъемные навесные опрыскивания пиретроидами способом распыления масляных растворов до затуманивания с наветренной стороны (экономичный расход рабочего раствора). Под действием этих веществ насекомые погибают и снижается их численность вблизи

обработанных стад животных. Регулярные обработки инсектицидами помогают защитить животных от кровососущих насекомых, имаго оводов и зоофильных мух, и обезопасить животных от других эктопаразитов. [Павлов, 2010, с. 59]

В настоящее время, в животноводстве при борьбе с зоофильными насекомыми широко применяют химические вещества. Разные инсектицидные и репеллентные средства, защитные мероприятия подбирают для конкретных животноводческих хозяйств отдельно, на основе условий содержания, мест выпаса, поголовья и вида животных. [Хлызова, Федорова, Гавричкин, 2016, с. 73]

1.3. РЕЗИСТЕНТНОСТЬ НАСЕКОМЫХ К ИНСЕКТИЦИДАМ

1.3.1. Проблема резистентности насекомых к инсектицидам

Регулярное применение инсектицидов и акарицидов для защиты культурных растений и животных от вредителей привело к развитию у многих популяций устойчивости к дозе токсикантов, которые являются летальными для большинства других особей того же вида. Эта способность, названная резистентностью, наиболее актуальна для насекомых и клещей. К настоящему времени устойчивость отмечена у большинства членистоногих-вредителей. Развитие резистентности приводит к снижению эффективности инсектицидов, что ведёт к увеличению доз препарата и кратности обработок, — это экономически невыгодно и загрязняет окружающую среду.

В настоящее время отмечают пестицидную резистентность в популяциях более 700 видов членистоногих [Thacker, 2002, p. 95]. Подавляющее большинство устойчивых видов (98%) имеют сельскохозяйственное или ветеринарное значение. [Сухорученко, № 1, с. 18-37]

Резистентность формируется с разной скоростью у всех организмов. [Соколянская, Амирханов, 2009, с. 6-16]

Глобальной проблемой стало появление кросс-резистентности, то есть невосприимчивости одновременно к нескольким препаратам. В таком случае, у насекомых устойчивых к какому-либо веществу одной химической группы инсектицидов проявляется резистентность и к другим соединениям этой группы,

однако, не наблюдается кросс-резистентность к препаратам иных химических групп. [Соколянская, Амирханов, 2010, №1, с. 13]

1.3.2. Основные виды резистентности членистоногих

Можно выделить три основных вида резистентности, характерных для членистоногих: эколого-поведенческую, физиологическую и биохимическую.

Определение эколого-поведенческой резистентности не соответствует определению, приведенному ВОЗ в 1957 г. [WHO – Expert Committee ..., p. 125], и представляет собой способность избегания пестицида, а не устойчивость к нему. Но и это поведение способно повышать выживаемость насекомых и усложняет контроль их численности в полевых условиях. Встречаются линии насекомых, которые инстинктивно избегают контакта с пестицидами. Например, в статье J.W. Kilpatrick (1958) описаны комнатные мухи, пренебрегавшие сахарными приманками с малатионом или избежавшие контакта с ДДТ-обработанными поверхностями [Kilpatrick, Schoof, p. 18-19], а также A. Romero, M. Potter (2009) писали о «постельных клопах, избежавших контакта с поверхностями, обработанными дельтаметрином» [Romero, Potter, Haynes, p. 51-57]. Подобный тип резистентности играет большую роль при борьбе с комарами, так как для контроля их численности проводят обработку их мест обитаний. H.J. Overgaard (2006) описывает в своей статье, как наличие данного типа поведения у комаров, позволяет им избегать действия летальных доз инсектицида [Overgaard, p. 68], [Соколянская, Амирханов, 2010, №11, с. 87].

Физиологическая резистентность в основном проявляется в уменьшении проницаемости защитных покровов (кутикулы) насекомых для инсектицидов. За уменьшение абсорбции органических соединений отвечает ген *tin*, который участвует в формировании резистентности к фосфорорганическим соединениям, а также способен усиливать устойчивость к другим инсектицидам. В то же время, ген *rep*, придающий небольшую устойчивость насекомым, в присутствии фактора для деалкилирования фосфорорганических соединений (ФОС), способен значительно усиливать резистентность [Sawicki, p. 84-87].

Большую защитную роль в механизме резистентности играет эпикутикула. Т.А. Перегуда и С.А. Рославцева подробно описали [Перегуда, Рославцева, Агашкова, с. 24-25], как у комнатных мух, резистентных к кумафосу, в эпикутикулярных липидах повышено содержание насыщенных и ненасыщенных жирных кислот. Содержание в эпикутикуле насекомых жирных кислот оказывает большое влияние на проницаемость их покровов. Например, меньшая проницаемость кутикулы была отмечена у линии табачной совки, резистентной к фосфорорганическим инсектицидам [Written, Bull, p. 196-202], [Insecticide resistance ..., p. 687-694]. Уровень проникновения меченого лямбдацигалотрина через кутикулу гусениц помидорной совки, резистентной к этому пиретроиду линии, составлял 55% от уровня проникновения через кутикулу гусениц чувствительной линии [Liu, Shen, p. 288-291]. Было показано, что снижение проницаемости покровов насекомых может привести к устойчивости почти ко всем липофильным инсектицидам [Plapp, Hager, p. 1298-1303].

Биохимический тип резистентности к инсектоакарицидам связан с повышением активности детоксицирующих ферментов. Выделяют три основные ферментные системы, которые принимают участие в детоксикации инсектицидов: микросомальные монооксигеназы со смешанной функцией (МО, МОСФ) с цитохромом Р-450 в качестве центрального звена; неспецифические эстеразы (НЭ) и глутатион-S-трансферазы (GST). Микросомальные монооксигеназы осуществляют гидроксилирование ксенобиотиков, способствуя их выведению из организма насекомых. Инсектициды, имеющие в структуре молекулы эфирные связи, гидролизуются неспецифическими эстеразами. Глутатион-S-трансферазы катализируют конъюгацию глутатиона с различными ксенобиотиками, включая инсектициды. Конъюгаты затем метаболизируются до меркаптурановой кислоты и выводятся из организма насекомого. В зависимости от химической структуры инсектицида в его детоксикации принимают участие различные ферменты. [Соколянская, Амирханов, с. 87]

1.3.3. Способы предотвращения развития резистентности

Для сохранения эффективности применяемых инсектицидов и успешного использования новых, важно определить стратегии по предотвращению резистентности исходя из механизмов резистентности. В основном определяют 3 способа преодоления развития устойчивости у членистоногих: применение синергистов, смесей инсектицидов и чередование препаратов.

Стандартные инсектицидные синергисты представляют собой ингибиторы ферментов детоксикантов [Еремина, 2011, №1, с. 27-37]. Такие вещества не токсичны *in vivo* при соблюдении допустимой концентрации, но способны увеличивать токсичность инсектицидов в десятки или сотни раз, в особенности в резистентных популяциях. Было предложено довольно большое количество синергистов для применения против насекомых-вредителей, но применяют на практике лишь немногие из них. Это связано с очень ограниченным кругом их активности, а также довольно высокой стоимости веществ-синергистов. Кроме того, они более эффективны против резистентных линий, чем против чувствительных популяций. [Соколянская, Амирханов, 2006, с. 7-12]

Отмечается высокая степень эффективности синергистов в сочетании с инсектицидами, которые детоксицируются только одной группой ферментов. Однако, разные природные популяции одного вида могут по-разному реагировать на действие синергиста. Предположительно, это происходит из-за наличия множественных изоферментных форм [Brattsten et al, 1986].

Широкое применение нашло использование смесей из нескольких инсектицидных, как в лабораторных, так и в полевых условиях. Высокую эффективность такого подхода, вероятно, можно объяснить тем, что насекомым сложно развивать одновременно несколько адаптивных реакций. В таких смесях используются как препараты одного класса, в частности ФОС, так и препараты разных классов с разными механизмами действия.

S. F. Barrage и В. Morallo-Rejesus (1981) описали эффективность смесей малатиона с несколькими фосфорорганическими соединениями на двух высокорезистентных к малатиону линиях *P. xylostella*. Для этих линий была

определена смесь с потенцирующим действием, содержащая малатион с мевинфосом. [Barrage, Morallo-Rejesus, 1981, p. 115-137]

Усиление действия одного препарата в присутствии другого в этой смеси связано с повышением ингибирования холинэстеразы у обеих линий *P. xylostella*. Смесь малатиона с китацином была эффективной и против устойчивой к малатиону цикадки *Nephotettix cincticeps* [Miyata et al., 1981, p. 258-263]. Название этой смеси - кумихон. На практике её используют против разных видов рисовых цикадок, мультирезистентных к фосфорорганическим и карбаматным инсектицидам. Китацин P проявляет высокий синергизм в сочетаниях с фентоатом, диазиноном, фенвалератом, диметилвинилфосфатом и карбарилом [Japan pesticide information, 1985, p. 14-16].

Потенцирующим действием могут обладать смеси бактериальных препаратов с инсектицидами. Такие как, смеси некоторых пиретроидов (фенвалерат, циперметрин, перметрин), и многих фосфорорганических соединений с *B. thuringiensis var. galleriae* против *S. littoralis* [Salama et al., 1984, p. 885-890], смеси 0,1% бактериального препарата дипела с амбушем, децисом и рипкордом в сублетальных дозах [Кузманова, Лечева, 1984, с. 35-39], суспензии микробиологических инсектицидов (вирус ядерного полиэдроза, *B. thuringiensis*, *Beauveria bassiana*) и химических (фенвалерат, монокротофос) [Jayanthi, Padmavathamma, 2001, p. 142-144].

При участии не полностью доминантного гена в процессе формирования резистентности, смеси препаратов довольно эффективно замедляли этот процесс. Устойчивость развивалась гораздо быстрее при участии доминантных генов [Curtis, 1985, p. 259-265].

Широко используется способ преодоления невосприимчивости к инсектицидам с помощью ротации (чередовании) применяемых веществ. Благодаря чередованию препаратов, гены устойчивости к которым относятся к одной группе сцепления, резистентность формируется значительно медленнее [Зильберминц, Смирнова, 1979, с. 29-32]. Необходимо подбирать ротацию инсектицидов отдельно для каждого вида членистоногих.

R. Mac-Donald с соавторами (1983) изучали формирование устойчивости к перметрину и хлорофосу у комнатной мухи при постоянном или чередующемся использовании инсектицидов на фермах провинции Онтарио (Канада). Практически не возникала резистентность при ротационном применении инсектицидов, в то время как, при постоянном использовании только одного из препаратов резистентность повышалась в несколько раз [Mac-Donald, 1983, p. 1555-1561]. Аналогичное исследование проводилось и в лабораторных условиях на том же виде насекомых с применением перметрина и дихлофоса. Скорость снижения уровня чувствительности насекомых, селективируемых перметрином, была в 2 раза выше, чем у линии, селективируемой с применением поочередно двух инсектицидов [Mac-Donald, 1983, p. 417-422].

1.4. ФЕРМЕНТЫ ДЕТОКСИКАЦИИ

Большинство инсектицидов, попадающих в организм насекомых, метаболизируются посредством сравнительно небольшого числа основных классов ферментов, катализирующих несколько основных типов реакций. Эти ферментные системы дают возможность живым организмам трансформировать потенциально вредные соединения в более полярные гидрофильные вещества, которые могут быстрее выводиться из их тел [Соколянская, Амирханов, 2008, с. 56].

Первичная детоксикация осуществляется с помощью основных типов реакций - это окисление, гидролиз, дегидрохлорирование и перенос полярных лигандов. Система монооксигеназ проявляет широкую субстратную специфичность и может катализировать несколько типов биотрансформации. Другим главным типом реакций, посредством которых определяется первичная детоксикация, является гидролиз сложных эфиров под действием неспецифических эстераз. Это имеет большое значение не только для фосфорорганических инсектицидов, но и для относительно новых широко применяемых синтетических веществ из класса пиретроидов. Повышение гидрофильности инсектицидов также достигается в результате действия

трансфераз, переносящих полярные лиганды (глутатион, глюкоза и т.д.). [Хрунин, с. 72-85].

Детоксикация инсектицидов в теле насекомых осуществляется ферментными системами, которые являются членами больших мультигенных семейств неспецифических эстераз (НЭ), оксидаз (монооксигеназ, МО) и глутатион-S-трансфераз (Г-S-T) [О'Брайн, с. 361], [Филиппович, Рославцева, Т. 8, с. 193], [Еремина, 2011, №1, с. 27-37].

Микросомальные монооксигеназы являются одной из наиболее важных ферментных систем, определяющих как токсичность, так и развитие резистентности насекомых к инсектицидам. Вследствие того, что МО катализируют протекание множества реакций и характеризуются широкой субстратной специфичностью, они принимают участие в метаболизме хлорорганических и фосфорорганических инсектицидов (ФОС), карбаматов и пиретроидов [Hodgson, V.13, № 3, p. 237-251], [Wen, Scott, V.49, p. 367-371], [Liu, Yue, V.93, № 4, p. 1269-1275].

При этом у фосфорорганических соединений МО обуславливают процесс как активации путем десульфурации и образования более токсичных, чем исходные соединения, оксонов или путём окислительного деалкилирования или деарилирования, так и окислительного гидролиза. Основным путём метаболизма пиретроидов является окисление трансметильной группы в кислотной части молекулы, проходящее при участии МО [Casida, 1982], [Soderlund, Sanborn, Lee, V.3, №4, p. 401-435], [Перегида, Агашкова, № 1, с. 26-28], [Schoknecht, Otto, p. 119-155]. Окисление монооксигеназами - наиболее вероятный путь детоксикации неоникотиноидов. Показано, что токсичность имидаклоприда и других неоникатиноидов увеличивается при введении ингибиторов этих ферментов в организм американских тараканов [Nishimura, Kanda, V.50, p. 51-59], рыжих тараканов [Kaakeh, Reid, V.90, № 2, p. 473-482], комаров [Kiryama, Nishimura, V. 58, p. 669-676], [Paul, Harrington, V. 43, № 1, p. 55-60].

Эстеразы детоксицируют ФОС, расщепляя сложноэфирные связи [Розенгард, 1978, № 1, с. 54-64], [Розенгард, Шерстобитов, 1978, с. 174],

[Михайлов, Щербак, 1983, с. 111], [Schoknecht, Otto, 1991, p. 119-155]. В то же время накоплен значительный материал о роли эстераз в метаболизме и детоксикации пиретроидов [Abdel-Aal, Soderlund, V.14, № 3, p. 282-289], [Ishaaya, Casida, V.10, № 5, p. 681-684], [Dauterman, p. 229-247]. Для неоникотиноидов разный путь гидролиза маловероятен, однако в ряде работ отмечено, что применение ингибитора эстераз увеличивает токсичность некоторых нитрометиленовых производных для комнатных мух [Johnston, Lohr, Moes, V.79, № 6, p. 1439-1442]. Рядом авторов показано, что эстеразный путь детоксикации имидаклоприда является дополнительным фактором в механизме резистентности имаго колорадского жука, предполагается наличие и других механизмов устойчивости [Zhao, Bishop, Grafius, V.93, № 5, p. 1508-1514], [Mota-Sanchez, Hollingworth, V.62, № 1, p. 30-37].

Большинство членистоногих имеют множественные глутатион-S-трансферазы из двух и более классов. Г-S-T вовлечены в механизм резистентности к ДДТ, пиретроидам и другим инсектицидам. Механизм детоксикации состоит в конъюгации остатка глутатиона с инсектицидом или его метаболитами и последующем выведении их из организма. Отмечено увеличение уровня Г-S-T у резистентных насекомых в сравнении с таковым у чувствительных раз [Metcalf, V.12, p. 229-256], [Brodgon, McAllister, V. 4, №4, p. 605-613], [Kristensen, V. 98, № 4, p. 1341-1348], [Hodgson, 1985, V. 11, p. 225], [Hodgson, 1983, V.13, № 3, p. 237-251], [Касида, № 5, с. 102-110], [Филиппович, Рославцева, Кутузова, Т. 8, с. 193], [Clark, V. 92В, № 4, p. 419-446], [Schoknecht, Otto, p. 119-155]. Некоторые исследователи соотносят устойчивость к неоникотиноидам кошачьих блох *C. felis* с нечувствительностью ацетилхолинэстеразы и увеличением уровня Г-S-T [Hinkle, Wadleigh, Koehler, V. 30, p. 43-48], [Richman, Koehler, Brenner, V. 92, № 5, p. 1120-1124].

Для выявления роли глутатион-S-трансфераз и ДДТ-дегидрохлориназы, которые также обеспечивают устойчивость насекомых к некоторым ФОС и ДДТ, используют ограниченный набор химических соединений [Hemingway, Malcolm, V. 24, p. 68-77], [Золотова, Рославцева, № 2, с. 44-46]. Для изучения вклада

ферментных систем в механизм детоксикации инсектицидов в мировой практике научных исследований набор индикаторов, в который входят пиперонилбутоксид (ППБ) и N-октил-бициклогиптан-карбоксимид (МГК-264) – ингибиторы монофенолмонооксигеназ [Wilkinson, 1971, V. 11, p. 117-159], [Wilkinson, 1976, p. 195-218]; S,S,S трибутилтрисфосфат (ТБТФ) - одни исследователи характеризуют как ингибитор эстераз [Eto, p. 152], [Jao, Casida, V. 41, p. 465-472], [Payne, V. 77, № 4, p. 294-297], другие - как ингибитор эстераз и глутатион-S-трансфераз [Prabhaker, Coudriet, V. 81, № 1, p. 34-39], третьи - как ингибитор оксидаз и эстераз [Hsu, Feng, V. 97, № 5, p. 1682-1688]. Диэтилмалеат (ДЭМ) в основном является ингибитором глутатион-S-трансфераз [Wilkinson, 1976, p. 195-218], однако имеются данные об ингибировании им и ДДТ-дегидрохлориназы [Prabhaker, Coudriet, Toscano, V. 81, № 1, p. 34-39].

1.5. ИНСЕКТИЦИД-СЕЛЕКТАНТ ХЛОРФЕНАПИР

Хлорфенапир (АС 303630) был синтезирован компанией American Cyanamid в 1985 г. Впервые он начал применяться как инсектоакарицидное вещество в США в 2001 году. Хлорфенапир обладает широким спектром действия, для него характерна преимущественно контактная и некоторая кишечная активность, является инсектицидом, нематоцидом и акарицидом, принадлежит к группе арилпирролов, № CAS 12245373-0. [Еремина, 2017, с. 41-49]

Соответственно схеме международного комитета по резистентности IRAC, хлорфенапир принадлежит классу 13 «Разобщители окислительного фосфорилирования посредством разрыва протонного градиента» [Sparks, Nauen, 2015, p. 122-128]. Под влиянием ферментов детоксикации хлорфенапир преобразуется в химическое соединение, способное разобщать окислительное фосфорилирование в митохондриях. В следствие чего уменьшается синтез АТФ, происходит гибель клеток, а затем и всего организма [Case report of ..., 2007, p. 131-136].

Хлорфенапир эффективно используется в качестве нерепеллентного инсектицида против синантропных насекомых с сосущим и грызущим ротовым

аппаратом [Острая токсичность ..., 2017, с. 263-265], [Рославцева, 2008, с. 82-86], таких как тараканы, постельные клопы, муравьи, кровососущие мухи и комары [Ameen, Kaakeh, Bennett, 2000, p. 135-142], [Efficacy of simulated ..., 2005, p. 485-492], [Chlorfenapyr ear tags ..., 2000, p. 77-82], [Chlorfenapyr: a pyrrole insecticide ..., 2007, p. 69-78], переносчики малярии [United States Environmental ..., 2001], [United States Environmental ..., 1998], а также термиты [Rust, Saran, 2006, p. 864-872]. На животноводческих объектах применяют инсектицидные приманки, содержащие хлорфенапир, для борьбы с двукрылыми [Левченко, Силиванова, 2015, с. 23-26].

Согласно отчетам Агентства США по охране окружающей среды [A patient fatality following ..., 2014, p. 239-241], технический хлорфенапир по результатам определения острой оральной токсичности относится ко II классу опасности (СД50 для крыс 626 мг/кг), по острой дермальной (СД50 для кроликов > 2000 мг/кг) и ингаляционной (СК50 для крыс 1,9 мг/л) токсичности – к III классу опасности, по раздражающему действию на глаза и кожу (кролики) – к III и IV классу соответственно [Острая токсичность ..., 2017, с. 263-265].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. ЛАБОРАТОРНОЕ КУЛЬТИВИРОВАНИЕ MUSCA DOMESTICA L.

Мухи содержались в баксе с поддержанием постоянной температуры $27 \pm 1^\circ\text{C}$ и относительной влажности воздуха $50 \pm 5\%$. Имаго мух находились в марлевых садках на металлическом каркасе. В норме в садке ёмкостью $25 \times 25 \times 25$ см³ может находиться 500 - 700 особей.

Кормили мух сухой молочной смесью «Малютка». Обязательно обеспечение насекомых кипяченой водой.

В садок помещали ёмкость для откладки яиц со средой, которая использовалась в дальнейшем для культивирования личинок. Эта среда служила личинкам кормом и средой обитания. Она готовилась из прокаленных пшеничных отрубей (200 г) и воды (400 мл), с добавлением суспензии пекарских дрожжей (2 чайные ложки). Ёмкость сверху накрывали салфеткой из плотной ткани и фиксируют с помощью резинового кольца, предотвращая попадание в среду других насекомых.

В основу методики культивирования мух положен метод, рекомендуемый Всемирной организацией здравоохранения [Оборудование для борьбы..., 1975, с. 175-176].

При температуре 27°C личинки развиваются за 4-6 дней, постепенно перемещаясь в верхний более сухой слой отрубей, где происходит окукливание.

Для проведения опытов использовались имаго самки и самцы возраста 3-5 суток.

[Вырезано 13 страниц в связи с тем, что материал представляет публикационную ценность]

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Abbas N., Khan H.A., Shad S.A. Resistance of the house fly *Musca domestica* (Diptera: Muscidae) to lambda-cyhalothrin: mode of inheritance, realized heritability, and cross-resistance to other insecticides. *Ecotoxicology*. 2014. 23. P. 791–801.
2. Abbas N., Shad S.A., Ismail M. Resistance to Conventional and New Insecticides in *House Flies* (Diptera: Muscidae) From Poultry Facilities in Punjab, Pakistan // *Journal of Economic Entomology* - 2015. – Vol.108 (2). – pp.826-833.
3. Abbassy M.A., Ashry M., Zein A.A., El-Nawawy A.S., Nayed A. Insecticide resistance and penetration in lipid content of the cotton leafworm *Spodoptera littoralis* (Boisd) // *Meded. Fac. Landbouwwetensch. Rijkuniv. Cent.* 1982. V. 4. № 2. P. 687–694.
4. Abdel-Aal J. A., Soderlund D. M. Pyrethroid-hydrolyzing esterases in southern armyworm larvae tissue distribution, kinetic, properties and selective inhibition // *Pestic. Biochem. Physiol.* 1980. V 14. № 3. - P 282-289.
5. Ameen A., Kaakeh W., Bennett G. W. Integration of chlorfenapyr into a management program for *German cockroach* (Diptoptera: Blattellidae). *J. Agric. Urban Entomol.* 2000; 17. 135-142.
6. Barroga S.F., Morallo-Rejesus B. Mechanism of joint action of insecticides on malathion-resistant diamondback moth (*Plutella xylostella* L.) // *Philipp. Entomol.* - 1981. -V. S. - N1. - P. II5-137.
7. Brodgon W. G., McAllister J. C. Insecticide resistance and vector control // *Emerging Infectious Diseases*. 1998. V. 4. №4. - P. 605-613.
8. Buckzkovvski G., Scharf M. E., Ratliff C. R., Bennett G. W. Efficacy of simulated barrier treatments against laboratory colonies of Pharaoh ant. *J. Econ. Entomol.* 2005; 98. 485-492.
9. Casida J. E. Novel aspects of metabolism of pyrethroids // *Proc, of v1 Inter. Congr. Pestic. Chem. Kyoto.* 1982. 1X-s-6.

10. Clark A. G. The comparative enzymology of the glutathione S-transferases from non-vertebrate organisms // *Comp. Biochem. Physiol.* 1989. V. 92B. № 4. - P 419-446.
11. Curtis C. F. Theoretical models of the use of insecticide mixtures for the management of resistance // *Bull. Entomol. Res.* - 1985. - V. 75. - N2. - P. 259-265.
12. Dauterman W. C. Role of hydrolases and glutathione S-transferases // *Pest resistance to pesticides* /Ed. Cheorgiou G. P, Saito T. N. -Y: Plenum Press. 1983. - P 229-247.
13. Emtithal A.E.-S., Thanaa A.El-B. Efficacy of some insecticides on field populations of *Culex pipiens* (Linnaeus) from Egypt // *J. Basic Appl. Zool.* 2012. Vol. 65. P. 62-73.
14. Eto M. Organophosphorus pesticides: organic and biological chemistry. - CRC, Cleveland. USA. 1974. - 152 p.
15. Farooq M., Freed S. Mortality, Biological, and Biochemical Response of *Musca domestica* (Diptera: Muscidae) to Selected Insecticides // *J. Entomol. Sci.* 2018. Vol. 53. P. 27-45.
16. Forrester N.W. Designing, implementing and servicing an insecticide resistance management strategy // *Pestic. Sci.* 1990. - V.28. - N2. - P.167-179.
17. Guglielmone A. A., Volpogni M. M., Scherling N., Cobeñas M. M., Mangold A. J., Anziani O. S., Ioppolo M., Doscher M. Chlorfenapyr ear tags to control *Haematobia irritans* (L.) (Diptera: Muscidae) on cattle. *Vet. Parasitol.* 2000; 93. 1. 77-82.
18. Hemingway J., Malcolm C. A., Kissoon K. E., Boddington R. G. The biochemistry of insecticide resistance in *Anopheles sacharovi*: Comparative studies with a range of insecticide susceptible and resistant. 1985. V 24. - P 68-77.
19. Hinkle N. C., Wadleigh R. W., Koehler PG., Patterson R. S. Mechanisms of insecticide resistance in a strain of cat fleas (*Siphonaptera: Pulicidae*) // *J. Econ. Entomol.* 1995. V 30. - P 43-48.

- 20.Hodgson E. The cytochrome P-450 in insects // *Comprehensive insect physiology, biochemistry and pharmacology*. 1985. V. 11. - P 225.
- 21.Hodgson E. The significance of cytochrome P-450 in insects // *Insect Biochem.* 1983. V.13. № 3. - P 237-251.
- 22.Hoshiko M., Naito S., Koga M., Mori M., Hara K., Ishitake T. [Case report of acute death on the 7th day due to exposure to the vapor of the insecticide chlorfenapyr] [Abstract]. *Chudoku Kenkyu*, 2007, vol. 20(2), p. 131–136. (Japanese).
- 23.Hsu J. -C., Feng H. -T., Wu W.-J. Resistance and Synergistic effects of insecticides in *Bactrocera dorsalis* (*Diptera: Tephritidae*) in Taiwan // *J. Econ. Entomol.* 2004. V 97. № 5. - P 1682-1688.
- 24.Ishaaya I., Casida J. E. Pyrethroid esterase(s) may contribute to natural pyrethroid tolerance of larvae of the common green lacewing // *Ent. Soc. Amer.* 1981. V 10. № 5. - P 681-684.
- 25.Iturriaga S., Suarez R., B. Trehalose metabolism: from osmoprotection to signaling // *Int. J.Mol. Sci.* 2009. V. 10. P. 3793–3810.
- 26.Jao L. T., Casida J. E. Insect pyrethroid-hydrolyzing esterases // *Pestic. Biochem. Physiol.* 1974. V. 41. - P 465-472.
- 27.Japan pesticide information. On the control of insecticide resistance rice leafhoppers and planthoppers // *Japan pesticide information*. - 1985. - 47. P.14-16.
- 28.Jayanthi P. D. Kamala, Padmavathamma K. Joint action of microbial and chemical insecticides on *Spodoptera litura* (Fab.) (*Lepidoptera: Noctuidae*) // *J. Trop. Agr.* - 2001. -V.39, - N 2. - P. 142-144.
- 29.Johnston A. M., Lohr J., Moes J. et al. Toxicity of synergized and unsynergized nitromethylene heterocycle insecticide (SD 35651) to susceptible and resistant strains of *Musca domestica* (*Diptera: Muscidae*)// *J. Econ. Entomol.* 1986. V.79. № 6. - P 1439-1442.
- 30.Kaakeh W., Reid B. L., Bohnert T. J., Bennett G. W. Toxicity of imidacloprid in German cockroach (*Dictyoptera: Blattellidae*), and the synergism between imidacloprid and *Metarhizium anisopliae* (*Imperfect fungi: Hyphomycetes*) // *J. Econ. Entomol.* 1997. V90. № 2. - P 473-482.

31. Kang Ch., Kim D. H., Kim S. Ch., Kim D. S. A patient fatality following the ingestion of a small amount of chlorfenapyr. *Journal of Emergencies, Trauma and Shock*, 2014, vol. 7 (3), p. 239–241.
32. Khan H., Abbas N., Shad S.A., Afzal M.B.S. Genetics and realized heritability of resistance to imidacloprid in a poultry population of house fly, *Musca domestica* L. (*Diptera: Muscidae*) from Pakistan. *Pestic Biochem Physiol.* 2014. 114. P. 38–43.
33. Khan H.A., Akram W., Shad S.A. Genetics, cross-resistance and mechanism of resistance to spinosad in a field strain of *Musca domestica* L. (*Diptera: Muscidae*). *Acta Trop.* 2014. 130. P. 148–154.
34. Kilpatrick J.W., Schoof H.F. A field strain of malathion-resistant houseflies // *J. Econ. Entomol.* 1958. V. 51. P. 18–19.
35. Kiriya K., Nishimura K. Structural effects of dinotefuran and analogues in insecticidal and neural activities // *Peet Manage. Sci.* 2002. V. 58. - P 669-676.
36. Kristensen M. Glutathione S-transferase and insecticide in laboratory strains and field populations of *Musca domestica* // *J. Econ. Entomol.* 2005. V 98. № 4. - P 1341-1348.
37. Liu N., Yue X. Insecticide resistance and cross-resistance in house fly (*Diptera: Muscidae*) // *J. Econ. Entomol.* 2000. V 93. № 4. - P 1269- 1275.
38. Liu Y.-J., Shen J.-L. Проникновение сквозь кутикулу как механизм резистентности *Spodoptera exigua* к лямбда-цигалотрину // *Kunchong хуебао-Acta Entomol. Sin.* 2003.V. 46. № 3. P. 288–291.
39. Mac-Donald R. S. Development of resistance to permethrin and dichlorvos by the house fly (*Diptera: Muscidae*) following continuous and alternating insecticide use on four farms // *Can. Entomol.* - 1983a. -V. 115. - N12. - P. 1555-1561.
40. Mac-Donald R. S., Surgeoner G. A., Solomon K. R., Harris C. R. Effect of four spray regimes on the development of permethrin and dichlorvos resistance, in the laboratory, by the house fly (*Diptera: Muscidae*) // *J. Econ. Entomol.* - 1983b. - V. 76. - N3. - P.417-422.

41. Mallet J. The evolution of insecticide resistance: Have the insects won // Trends in Ecol. Evolut. 1989. - V.4. - N11. - P.336-340.
42. Metcalf R. L. Mode of action of insecticide synergists // Annu. Rev. Entomol. 1967. V 12. - P 229-256.
43. Miyata T., Sacai H., Saito T., Voshioka K., Ozaki K., Sasaki Y., Tsuboi A. Mechanism of joint toxic action of ketafenosulfuron with malathion resistant green rice leafhopper, *Nephotettix cincticeps* Uhler (*Hemiptera: Deltocephalidae*) // Appl. Entomol. and Zool. -1981. - V. 16. - N3. - P. 258-263.
44. Mota-Sanchez D., Hollingworth R. M., Grafius E. J., Moyer D. D. Resistance and cross-resistance to neonicotinoid insecticides and Spinosad in Colorado potato beetle, *Leptinotarsa decemlineata* (Say) (*Coleoptera: Chrysomelidae*) // Pest Manag. Sci. 2006. V 62. № 1. - P 30-37.
45. N'Guessan R., Boko P., Odjo A., Akogbéto M., Yates A., Rowland M. Chlorfenapyr: a pyrrole insecticide for the control of pyrethroid or DDT resistant *Anopheles gambiae* (*Diptera: Culicidae*) mosquitoes // Acta Tropica. 2007; 102. 69-78.
46. Nishimura K., Kanda Y., Okazawa A., Ueno I. Relationship between insecticidal and neurophysiological activities of imidacloprid and related compounds // Pest. Biochem. Physiol. 1994. V 50. - P 51-59.
47. Overgaard H.J. Malaria mosquito resistance to agricultural insecticides: Risk area mapping in Thailand, Colombo, Sri Lanka: Inter. Water Manag. Inst., 2006. 68 p.
48. Paul A., Harrington L. C., Scott J. G. Evaluation of novel insecticides for control of Dengue vector *Aedes aegypti* (*Diptera: Culicidae*) // J. Med. Entomol. 2006. V. 43. N: 1. - P 55-60.
49. Payne G. T. Brown T. M. EPN and S, S, S-tributyl phosphorotrithioate as synergists of methyl parathion in resistant tobacco budworm larvae (*Lepidoptera: Noctuidae*) // J. Econ. Entomol. 1984. V 77. № 4. - P 294-297.
50. Plapp E.W., Hager Jr. and R.F. in the house fly: Decreased rate of absorption as the mechanism of action of a gene that acts as an intensifier of resistance // J. Econ. Entomol. 1968. V. 61. P. 1298– 1303.

51. Prabhaker N., Coudriet D. L., Toscano N. C. Effect of organophosphate and permethrin resistance in sweetpotato whitefly (*Homoptera: Aleyrodidae*) // J. Econ. Entomol. 1988. V 81. № 1. - P 34-39.
52. Quantification methodology for enzyme activity related to insecticide resistance in *Aedes aegypti*/ Ministry of Health of Brazil, Fundação Oswaldo Cruz. – Brasília: Ministério da Saúde, 2006. 128 p.
53. Richman D. L., Koehler P G., Brenner R. J. Effect of temperature and the synergist piperonyl butoxide on imidacloprid toxicity to the cat flea (*Siphonaptera: Pulicidae*) // J. Econ. Entomol. 1999. V 92. № 5. - P 1120-1124
54. Romero A., Potter M., Haynes K. Behavioral Responses of the Bed Bug to Insecticide Residues // J. Med. Entomol. 2009. V. 46. № 1. P. 51–57.
55. Rust M. K., Saran R. K. Toxicity, repellency, and transfer of chlorfenapyr against western subterranean termites (*Isoptera: Rhinotermitidae*). J. Econ. Entomol. 2006; 99 (3). 864-872.
56. Sawicki R.M. Interaction between the factor delaying penetration of insecticides and the desethylation mechanism of resistance in organophosphorus-resistant houseflies // Pestic. Sci. 1970. V. 1. № 3. P. 84–87.
57. Schoknecht U., Otto D. Enzymes involved in the metabolism of organophosphorus, carbamate and insecticides / In: Insecticides - mechanism of action and resistance. Ed.: D. Otto, Weber INTERCEPT. Andover. England. 1991. - P 119-155.
58. Serebrov V. V., Gerber O. N., Malyarchuk A.A., Martemyanov V. V., Alekseev A. A., Glupov V. V. Effect of Entomopathogenic Fungi on Detoxification Enzyme Activity in Greater Wax Moth *Galleria mellonella* L. (*Lepidoptera, Pyralidae*) and Role of Detoxification Enzymes in Development of Insect Resistance to Entomopathogenic Fungi // Biology Bulletin. - 2006, Vol. 33, No. 6, pp. 581–586.
59. Shah R.M., Abbas N., Shad S.A. et al. Determination of the Genetic and Synergistic Suppression of a Methoxyfenozide-Resistant Strain of the House Fly *Musca domestica* L. (*Diptera: Muscidae*). Neotrop Entomol. 2018. 47: p. 709-715.

60. Shah R.M., Abbas N., Shad S.A., Varlout M. Inheritance mode, cross-resistance and realized heritability of pyriproxyfen resistance in a field strain of *Musca domestica* L. (*Diptera: Muscidae*). *Acta Trop.* 2015. 142. P. 149–155.
61. Soderlund D. M., Sanborn J. R., Lee P W. Metabolism of pyrethrins and pyrethroid in insects // *Progr. in Biochem. and toxicol.* 1983. V. 3. № 4. - R 401-435.
62. Sparks T. C., Nauen R. IRAC: Mode of action classification and insecticide resistance management. *Pestic. Biochem. Physiol.* 2015; 121. 122-128.
63. Sparks T.C., Lockwood J.A., Byford R.L. The role of behavior in insecticide resistance // *Pestic. Sci.* 1989. - V.26. - N4. - P.383-399.
64. Tabashnik B. E. Evolution of resistance to *Bacillus thuringiensis*. *Annu. Rev. Entomo.* 1994. 39: p. 47-79.
65. Tabashnik B. E. Resistance risk assessment: realized heritability of resistance to *Bacillus thuringiensis* in diamondback moth (*Lepidoptera: Plutellidae*), tobacco budworm (*Lepidoptera: Noctuidae*), and Colorado potato beetle (*Coleoptera: Chrysomelidae*). *J. Econ. Entomol.* 1992. 85: p. 1551-1559.
66. Tabashnik B.E. Resistance risk assessment: Realized heritability of resistance to *Bacillus thuringiensis* in diamondback moth (*Lepidoptera: Plutellidae*), tobacco budworm (*Lepidoptera: Noctuidae*), and Colorado potato beetle (*Coleoptera: Chrysomelidae*). *J Econ Entomol.* 1992. 85. P. 1551–1559.
67. Tabashnik B.E., McGaughey W.H. Resistance risk assessment for single and multiple insecticides: responses of Indianmeal moth (*Lepidoptera: Pyralidae*) to *Bacillus thuringiensis*. *J Econ Entomol.* 1994. 87: p. 834-841.
68. Thacker J.R. An introduction to Arthropod Pest Control // Cambridge University Press, 2002. – P. 95.
69. United States Environmental Protection Agency. Chlorfenapyr 129093: Health Effect Division Risk Characterization. [pdf]. 1998. Available at: <https://archive.epa.gov/opprd001/chlorfenapyr/web/pdf/memohed2.pdf> (accessed 08 February 2019).
70. United States Environmental Protection Agency. Fact Sheets on New Active Ingredients. Pesticide Fact Sheet: Chlorfenapyr [pdf]. 2001. Available at:

https://www3.epa.gov/pesticides/chem_search/reg_actions/registration/fs_PC-129093_01-Jan-01.pdf (accessed 05 January 2019).

71. Wang Z., Liu S., Yang B., Liu Z. Characterization of soluble and membrane-bound alkaline phosphatase in *Nilaparvata lugens* and their potential relation to development and insecticide resistance // *Arch. Insect Biochem. Physiol.* 2011. Vol. 78. P. 30-45.
72. Wen Z., Scott J. G. Cross-resistance to imidacloprid in strains of German cockroach (*Blattella germanica*) and house fly (*Musca domestica*) *Pestic. Sci.*, 1997. V 49. - P 367-371.
73. WHO – Expert Committee on Insecticides: WLO.Hlth, Org. Techn. Rep. Ser. 1957. P.125.
74. Wilkinson C. F. Insecticide synergism. In: Metcalf R. L., McKelvey J. J., Jr. (Eds.). *The future for insecticides.* 1976. - P 195-218.
75. Wilkinson C. F. Insecticide synergists and their mode of action. In: *Insecticide resistance, synergism, enzyme induction. Proceed II-nd Inter. congress of Pestic. Chem. gordona and Breach. (IUPAC).* 1971. V 11. - P 117-159.
76. Written C.J., Bull D.L. Metabolism and absorption of methyl parathion by tobacco budworms resistant or susceptible to organophosphorus insecticides // *Pestic. Biochem. Physiol.* 1978. V. 9. № 2. P. 196–202.
77. Zhang L., Shi J., Gao X. Inheritance of beta-cypermethrin resistance in the housefly *Musca domestica* (*Diptera: Muscidae*). *Pest Manag. Sci* 64. P. 185–190.
78. Zhao J.-Z., Bishop B. A., Grafius E. J. Inheritance and synergism of resistance to imidacloprid in the Colorado potato beetle (*Coleoptera: Chrysomelidae*) // *J. Econ. Entomol.* 2000. V 93. N: 5, - P 1508-1514.
79. Алексеев М.А. Исследование скорости развития резистентности к авермектинам в лабораторных условиях на примере комнатной мухи, *Musca domestica* L. (*Diptera, Muscidae*). - Москва, 2009.
80. Ахметкиреева Т.Т., Беньковская Г.В., Китаев К.А., Долматова И.Ю. Комнатная муха как объект экологической генетики: структура лабораторной

- популяции и устойчивость к стрессовым воздействиям // Вестник Башкирского государственного аграрного университета, 2014. №3. С. 34-37.
81. Гришина Е.А. Членистоногие, имеющие санитарно-эпидемиологическое значение в лечебно-профилактических организациях, и меры борьбы с ними // Бюллетень медицинской науки, 2015. №3. С. 32-35.
82. Дербенёва-Ухова, В.П. Мухи и их эпидемиологическое значение. – Москва: Медгиз. - 1952. – С. 271.
83. Дремова В.П., Путинцева Л.С., Ходаков П.Е. Медицинская дезинсекция: Основные принципы, средства и методы. - Екатеринбург: Витар-Путиведь, 1999. - 320 с.
84. Еремина О. Ю. Хлорфенапир - перспективный инсектицид из группы пирролов для борьбы с резистентными синантропными насекомыми. // Пест-Менеджмент. Издательство: Институт пест-менеджмента (Москва). – 2017. №1. С. 41-49.
85. Еремина О.Ю. Синергисты как инструмент энтомотоксикологических исследований исследование ферментных систем комнатных мух *Musca domestica* L. Сообщение. // Прикладная энтомология. Издательство: Издательский дом "ВЕЛТ" (Москва). 2011. №1. С. 27-37.
86. Еремина О.Ю., Рославцева С.А. Инсектицидность пиретроидов для полезных насекомых и действие перметрина на их эстеразы // Агрохимия. 1987. - №3. - С. 99-108.
87. Жданова, О. Б. К вопросу повышения качества дезинсекции/ Ашихмин, С.П., Клюкина, Е.С., Мугошвили, Л.Р., Распутин, П.Г.// Вятская государственная сельскохозяйственная академия. - 2011.- С. 200-202.
88. Жданова, О.Б. «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями / Домрачева, Л.И., Кондакова, Л.В., Попов, Л.Б., Распутин, П.Г., Клюкина Е.С. // Сб.мат.научн.конф М.- 2010. - вып.11. - С. 186-189.
89. Жданова, О.Б. Токсокароз домашних и диких плотоядных в Кировской области // Мат. докл. к науч. конф. «Современные проблемы ветеринарной медицины». -2004. - С. 34-37.

90. Зильберминц И.В. Генетика резистентности членистоногих к пестицидам и методы ее анализа // Резистентность вредителей сельскохозяйственных культур к пестицидам и ее преодоление. Тр. ВАСХНИЛ. М., Агропромиздат. - 1991. - С.7-59.
91. Зильберминц И.В., Абрамова ТЛ., Яковлева И. Н. Торможение развития резистентности оранжерейной белокрылки путем чередования инсектицидов // Химия в с. х. - 1984. - Т. 22. - N7, - С. 29-32.
92. Зильберминц И.В., Смирнова А.А. Проблема резистентности членистоногих к инсектоакарицидам и методы ее преодоления // Устойчивость вредителей к хим. средствам защиты растений. - М. - 1979. - С.3-10.
93. Зильберминц И.В., Смирнова А.А. Проблема резистентности членистоногих к инсектоакарицидам и методы ее преодоления // Устойчивость вредителей к хим. средствам защиты растений. М. - 1979. - С.3-10.
94. Золотова Т. Б., Рославцева С. А. О роли микросомальных энзимов в механизме резистентности комнатных мух к фталофосу и неопинамину // Химия в с. х. 1981. № 2. - С. 44-46.
95. Касида Д. О метаболизме пестицидов, их разложении и способе действия // Агрохимия. 1983. № 5. - С. 102-110.
96. Кожебаев, Б.Ж. Муха (*Diptera: Muscidae*) как продуцент кормового белка для птиц на востоке Казахстана. // Семипалатинский Государственный университет им. Шакарима. -2003.-С. 56-68.
97. Костина, М.Н. Пищевая приманка как наиболее безопасный метод борьбы с мухами в помещении. - Санкт-Петербург, 2017. – С. 327.
98. Костина, М.Н. Синантропные мухи: эпидемиологическое значение, меры борьбы // Мед. алфавит. Сер.: Эпидемиол. гигиена. - 2012. – Т.2. № 11. - С. 49 - 56.
99. Кузманова И., Лечева И. Возможности за совместное използване на препарата дипел с намалени дози пиретроиди // Градин. и Лозар. наука. - 1984. - Т. 21. - N5. - P35-39.

100. Курдюков В.В. Устойчивость вредных и полезных организмов к пестицидам // Успехи совр. биологии. 1982. - Т.94. - №2. - С.297-308.
101. Левченко М. А., Балабанова Г. Ф., Бикиняева Р. Х., Силиванова Е. А. Острая токсичность инсектицидной приманки с хлорфенапиром для белых мышей. // Российский паразитологический журнал. – М., 2017. – Т. 41, Вып. 3. – С. 263–265.
102. Левченко М. А., Силиванова Е. А. Эффективность инсектицидных приманочных составов для борьбы с мухами // Вестник ветеринарии. – 2015. – № 2 (73). – С. 23–26.
103. Масано Т. Механизмы резистентности к инсектицидам // Канке канри гидзюцу, J. Environ. Contr. Techn. 1989. - V.7.N1. - P.6-10.
104. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. - М., Практика, 1998. с. 346-350.
105. Михайлов С. С., Щербак И. Г. Метаболизм фосфорорганических ядов. - М.: Медицина, 1983. С. 111.
106. Оборудование для борьбы с переносчиками. Прил. 4. / ВОЗ. – Женева, 1975. С. 175 – 176.
107. О'Брайн Р. Токсичные эфиры кислот фосфора. - М.: Мир, 1964. С. 361.
108. Павлов, С.Д. Защита крупного рогатого скота и северных оленей от гнуса и оводов в Тюменской области: методические указания / С.Д. Павлов, Г.С. Сивков, Р.П. Павлова, В.Н. Домацкий, Н.И. Белецкая, Т.А. Хлызова, О.А. Федорова, А.А. Гавричкин, М.В. Лещев, А.А. Никонов, С.В. Латкин. – Тюмень: ООО «Экстро», 2010. С. 59.
109. Павлов, С.Д. Средства и способы защиты сельскохозяйственных животных от гнуса и зоофильных мух / С.Д. Павлов, Р.П. Павлова, С.Н. Ржаников // Энтомологические исследования в Северной Азии: матер. 7 Межрегион. совещ. энтомологов Сибири и Дальнего Востока в рамках Сиб. зоол. конф., Новосибирск, 20–24 сентября 2006 г. – Новосибирск, 2006. – С. 418–420.

110. Павлов, С.Д. Юловидные ловушки для изучения и истребления слепней на пастбищах: методические рекомендации / С.Д. Павлов, Р.П. Павлова. – Тюмень, 2003. С. 21.
111. Перегуда Т. А., Агашкова Т. М. Особенности развития резистентности комнатных мух к синергизованному и несинергизованному перметрину // Мед. паразитол. и паразитарн. бол. 1991. № 1. - С. 26-28.
112. Перегуда Т.А., Рославцева С.А., Агашкова Т.М. О составе эпикутикулы комнатных мух, устойчивых к кумафосу и карбофосу // Химия в сел. хоз-ве. 1979. № 10. С. 24–25.
113. Розенгард В. И. Пути метаболитических превращений фосфорорганических пестицидов // Химия в с. х. 1978. № 1. - С. 54-64.
114. Розенгард В. И., Шерстобитов О. Е. Избирательная токсичность фосфорорганических инсектицидов. - Л.: Наука. 1978. - 174 с.
115. Рославцева С. А. Современные инсектоакарициды // Агрохимия. – 2008. – № 10. – С. 82–86.
116. Рославцева С.А. Инсектоакарициды и резистентность членистоногих к ним // Агрохимия. 1991. - N5. - С.141-148.
117. Рославцева С.А. О резистентности вредных видов чешуекрылых к инсектицидам // Химия в сел. хоз. 1982. -N1. - С.18-21.
118. Рославцева С.А. Распространение резистентности к инсектоакарицидам популяций членистоногих в мире // Агрохимия. 1988. - N2. - С.121-136.
119. Рославцева С.А. Резистентность к инсектицидам вредителей из семейства двукрылых // Химия в сел. хоз. 1983. - N10. - С.28-29.
120. Рославцева С.А. Резистентность членистоногих к инсектоакарицидам //Агрохимия, 2003, №7, с. 83-87.
121. Рославцева С.А., Еремина О.Ю., Ибрагимхалилова И.В., Баканова Е.И., Алексеев М.А. Чувствительность лабораторных культур комнатных мух *Musca domestica* L. к инсектицидам. М: 2007. – С. 42-46.
122. Рославцева, С.А. Синантропные мухи и борьба с ними на современном этапе // Пест-менеджмент (РЭТ-инфо). - 2011. - № 1(77). - С. 23 - 26.

123. Рыльников В.А. Управление численностью проблемных биологических видов: Учебное пособие / под ред. В.А. Рыльникова. - М.: Институт пест-менеджмента, 2012. - В 3 томах. Т. 2. Дезинсекция / А.А. Жаров. - 2012. - 169. с.
124. Сирота П.А., Силиванова Е.А., Левченко М.А. Фосфатазы насекомых и их участие в формировании устойчивости к инсектицидам. // Научный альманах, 2018. №6-2(44). С. 120-124.
125. Соколянская М.П. Влияние селекции фосфорорганическими и пиретроидными инсектицидами на массу имаго комнатной мухи (*Musca domestica* L.). Агрехимия, 2007. №6. С. 32-36.
126. Соколянская М.П. Резистентность насекомых к инсектицидам. Формирование, механизмы, кросс-резистентность. // LAP LAMBERT Acad. Publ. – 2012.
127. Соколянская М.П. Токсикологическая и биохимическая характеристика процесса формирования резистентности у комнатной (*Musca domestica* L.) мухи к современным инсектицидам // Санкт-Петербург, 2007. стр. 145.
128. Соколянская М.П., Амирханов Д.В. Проблема кросс-резистентности насекомых и клещей к инсектицидам и акарицидам. // Вестник БГАУ. 2010, №1. Стр.13.
129. Соколянская М.П., Амирханов Д.В. Проблема резистентности насекомых и клещей к инсектицидам и акарицидам. // Вестник Башкирского государственного аграрного университета. 2009. № 1. С. 6-16.
130. Соколянская М.П., Амирханов Д.В. Пути преодоления резистентности насекомых к инсектицидам. // Вестник БГАУ. 2006, №2. С. 7-12.
131. Соколянская М.П., Амирханов Д.В. Физиолого-биохимические механизмы резистентности в популяциях членистоногих // Агрехимия, 2010. №11. С. 87.
132. Соколянская М.П., Амирханов Д.В. Эстеразные механизмы формирования резистентности у комнатной мухи (*Musca domestica*) к

- инсектицидам разных химических классов. – Москва: Российская академия наук. – 2008. – С. 56.
133. Сорокина, В.С. Сведения о распространении и экологии настоящих мух на территории Западной Сибири. // Евразийский энтомологический журнал. - 2008. - № 5. - С. 221-233.
134. Сухорученко Г.И. Резистентность вредителей сельскохозяйственных культур к пестицидам и ее преодоление. /Под ред. Г.И Сухорученко, И.В Зильберминца, А. А. Кузьмичева М.: Агрпромиздат, 1991. -192с.
135. Тамарина Н.А. Техническая энтомология новая отрасль прикладной энтомологии // Итоги науки и техн. ВИНТИ. Энтномол. - 1987. - Т.7. - С.5-144.
136. Филиппович Ю. Б., Рославцева С. А., Кутузова Н. М., Барыбкина М. Н., Перегуда Т. А., Иванова Г. Б. Физиолого-биохимические основы действия средств борьбы с вредными членистоногими // Итоги науки и техники. ВИНТИ. Сер. Энтомология. 1988. Т. 8. - 193 с.
137. Хлызова Т.А., Федорова О.А., Гавричкин А.А. Средства и методы борьбы с гнусом и зоофильными мухами в животноводстве. – Минск: РУП НПЦ НАН Беларуси по механизации сельского хозяйства, 2016. – С. 73.
138. Хрунин А.В. Биохимические и молекулярные аспекты метаболической устойчивости насекомых к инсектицидам. – Агрохимия, 2001. - №7. – С. 72-85.
139. Штакельберг А. А. Синантропные двукрылые фауны СССР. Определители по фауне СССР, издаваемые Зоологическим институтом, - М.-Л. 1956. 164 с.

[Вырезано 3 страницы в связи с тем, что материал представляет публикационную ценность]