



**АКТИВНОСТЬ ФЕРМЕНТОВ ДЕТОКСИКАЦИИ У ИМАГО КОМНАТНОЙ МУХИ
MUSCA DOMESTICA L. ПРИ СЕЛЕКЦИИ ХЛОРФЕНАПИРОМ**

Силиванова Е.А., Шумилова П.А., Левченко М.А.

Всероссийский научно-исследовательский институт ветеринарной энтомологии и арахнологии – филиал
Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра
Тюменского научного центра Сибирского отделения Российской академии наук (ВНИИВЭА - филиал ТюмНЦ
СО РАН), 625041, ул. Институтская, 2, г. Тюмень, Российская Федерация
e-mails: 11eas@vniivea.ru, sylvanovaea@mail.ru

Резюме

Биохимические механизмы инсектицидной резистентности у насекомых заключаются в активации основных ферментов детоксикации - монооксигеназ, неспецифических эстераз и глутатион-S-трансфераз. К настоящему времени в отношении отдельных инсектицидов изучена динамика развития резистентности и степень вовлечения детоксицирующих ферментов в ее формирование у насекомых. В данной работе была определена активность монооксигеназ, неспецифической эстеразы, глутатион-S-трансферазы и щелочной фосфатазы у самок и самцов комнатной мухи *Musca domestica* во втором, четвертом, шестом, восьмом и десятом поколениях в ходе селекции хлорфенапиrom. Контроль чувствительности имаго *M. domestica* к инсектициду-селектанту показал, что к десятому поколению у опытной линии сформировалась толерантность к хлорфенапиру (показатель резистентности составил 3,6). В ходе исследования в отдельных поколениях хлорфенапир-селектированной линии *M. domestica* было выявлено статистически значимое повышение удельной активности монооксигеназ у самок и самцов в 1,4 - 2,1 раза и повышение удельной активности щелочной фосфатазы у самок в 2,3 - 2,7 раза в сравнении с особями контрольной линии. Статистически значимых различий в активности глутатион-S-трансферазы между контрольной и опытной линией выявлено не было. У имаго *M. domestica* хлорфенапир-селектированной линии были обнаружены статистически значимые отличия по полу в активности монооксигеназ, неспецифических эстераз и щелочной фосфатазы, позволившие предположить, что механизмы и скорость формирования резистентности у самок и самцов к хлорфенапиру могут отличаться.

Ключевые слова: P450 монооксигеназы, карбоксилэстераза, глутатион-S-трансфераза, механизм инсектицидной резистентности

Цитирование: Силиванова Е.А., Шумилова П.А., Левченко М.А. Активность ферментов детоксикации у имаго комнатной мухи *Musca domestica* L. при селекции хлорфенапиrom // Биомика. 2020. Т.12(4). С. 492-503.
DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2020-43

© Авторы

**ACTIVITIES OF DETOXIFYING ENZYMES IN ADULTS OF HOUSEFLIES
MUSCA DOMESTICA L. SELECTED WITH CHLORFENAPYR**

Silivanova E.A., Shumilova P.A., Levchenko M.A.

All-Russian Scientific Research Institute of Veterinary Entomology and Arachnology – Branch of Federal State
Institution Federal Research Centre Tyumen Scientific Centre of Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences
(ASRIVEA – Branch of Tyumen Scientific Centre SB RAS), 625041, Institutskaya st. 2, Tyumen, Russian Federation,
e-mails: 11eas@vniivea.ru, sylvanovaea@mail.ru

Resume

In insects, biochemical mechanisms of insecticide resistance base on increasing of activities of main detoxifying enzymes – monooxygenases, nonspecific esterases, and glutathione-S-transferases. Currently, the progress of resistance development and the degree of contributing enzymes to resistance in insects have been studied for certain insecticides. The goal of this study was to assess activities of monooxygenase, carboxylesterase, glutathione-S-transferase, and alkaline phosphatase in females and males housefly *Musca domestica* in the second, fourth, sixth, eighth and tenth generations of the chlorfenapyr-selected strain. Evaluation of chlorfenapyr susceptibility showed that adults *M. domestica* in tenth generations was tolerating to chlorfenapyr as the resistance ration value was 3.6. In certain generations of chlorfenapyr-selected strain *M. domestica*, monooxygenase activities in males and females were 1.4-2.1 times more, and alkaline phosphatase activities in females were 2.3-2.7 times more than that in control insects. Glutathione-S-transferase activities had no significant differences in adults *M. domestica* of control and chlorfenapyr-selected strains. For chlorfenapyr-selected strain *M. domestica*, activities of monooxygenase, carboxylesterase, and alkaline phosphatase differed in males and females of same generations that suggests that mode and pattern of resistance development might be sex-specific in this specie.

Keywords: P450 monooxygenase, carboxylesterase, glutathione-S-transferase, mode of insecticide resistance.

Citation: Silivanova E.A., Shumilova P.A., Levchenko M.A. Activities of detoxifying enzymes in adults of houseflies *Musca domestica* L. selected with chlorfenapyr. *Biomics*. V.12(4). P. 492-503. DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2020-43 (In Russian)

© The Authors

Введение

Использование инсектоакарицидов считается одним из наиболее эффективных методов контроля численности членистоногих сельскохозяйственного, ветеринарного и медицинского значения. Однако, насекомые и клещи обладают способностью развивать инсектоакарицидную устойчивость, или резистентность. В настоящее время более 600 видов насекомых и клещей имеют резистентность как минимум к одному инсектициду [Sparks et al., 2020]. Комнатная муха *Musca domestica* L. (Diptera: Muscidae) – распространенное во всем мире синантропное насекомое, имеющее ветеринарное и медицинское значение. *M. domestica* является переносчиком более 100 возбудителей болезней человека и животных, наносит значительный экономический ущерб животноводству и птицеводству [Byford et al., 1992; Förster et al., 2007; Scott et al., 2014]. Согласно литературным данным у комнатной мухи зарегистрирована резистентность к 62 различным инсектицидным действующим веществам [Zhu et al., 2016].

Хлорфенапир (АС 303,630), принадлежащий к группе арилпирролов, был синтезирован в конце XX века и впервые зарегистрирован как инсектоакарицидное вещество в США в 2001 году [US EPA, 2001]. Хлорфенапир обладает широким спектром действия, для него характерна преимущественно контактная и некоторая кишечная активность, является инсектицидом, нематоцидом и акарицидом [Еремина (Eremina), 2017]. Хлорфенапир эффективно используется в качестве нерепеллентного

инсектицида против синантропных насекомых, таких как тараканы, постельные клопы, термиты, муравьи, кровососущие мухи и комары [Ameen et al., 2000; Guglielmone et al., 2000; Buczkowski et al., 2005; Rust, Saran, 2006; N'Guessan et al., 2007; Romero et al., 2010], в том числе переносчики малярии [Rust, Saran, 2006; N'Guessan et al., 2007, 2009]. На животноводческих объектах применяют инсектицидные приманки, содержащие хлорфенапир, для борьбы с двукрылыми насекомыми [Левченко, Силиванова (Levchenko, Silivanova), 2015]. В странах, где препараты на основе хлорфенапира используют для защиты растений, отмечено появление устойчивых к нему популяций вредителей [Qayyum et al., 2015; Ullah et al., 2016; Zhang et al., 2016].

Биохимический, или метаболический тип резистентности к инсектоакарицидам у насекомых связан с повышением активности детоксицирующих ферментов. Выделяют три основные ферментные системы, принимающие участие в детоксикации инсектицидов: микросомальные P450-монооксигеназы со смешанной функцией; эстеразы и глутатион-S-трансферазы [Li et al., 2007]. В зависимости от химической структуры инсектицида в его детоксикации принимают участие различные ферменты [Соколянская, Амирханов (Sokol'yanskaya, Amirkhanov), 2010]. Цель настоящего исследования состояла в изучении активности основных ферментов детоксикации у имаго *M. domestica* при селекции хлорфенапиром на начальных этапах формирования устойчивости к нему.

Материалы и методы

Объектом исследования служили особи комнатной мухи *Musca domestica* L. лабораторной (контрольной) и опытной (селектируемой) линий. Исходная линия *M. domestica* была получена из Новосибирского аграрного университета в 2009 году и содержалась в условиях инсектария без контакта с инсектицидами на протяжении более 80 поколений. Лабораторную (контрольную) и опытную линию *M. domestica* содержали в боксах 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. Насекомых кормили сухой молочной смесью «Малютка» и обеспечивали кипяченой водой. В садок помещали ёмкость для откладки яиц со средой, которая использовалась в дальнейшем для культивирования личинок. Среду готовили из прокаленных пшеничных отрубей (200 г) и воды (400 мл), с добавлением суспензии пекарских дрожжей (2 чайные ложки).

Селекцию опытной линии *M. domestica* проводили методом безальтернативного кормления имаго в каждом поколении инсектицидом-селектантом хлорфенапиром. Голодным насекомым (300 - 400 особей) в возрасте 3 - 5 дней без разделения по полу на одни сутки давали сахар, пропитанный ацетоновым раствором хлорфенапира в концентрации 0,01 мг/г сахара, (для поколений G1 - G4) и 0,02 мг/г сахара (для поколений G5 - G10), вызывающей их 40 - 60% гибель. Выживших насекомых использовали для получения потомства, которое снова подвергали инсектицидному воздействию и использовали для получения следующего поколения. Селекция была выполнена не менее, чем в трех биологических повторностях.

Контроль чувствительности *M. domestica* к хлорфенапиру осуществляли путем определения показателя резистентности (ПР) для имаго десятого поколений селектированной линии. ПР рассчитывали, как отношение величины полудетальной дозы (LD_{50}) инсектицида для опытной линии (в третьем и десятом поколениях) к LD_{50} для контрольной линии. Установление полудетальных доз хлорфенапира было выполнено методом группового скормливания [Ибрагимхалилова, Еремина, (Ibragimkhalilova, Eremina), 2007] с использованием 5 - 6 концентраций хлорфенапира в диапазоне 0,0012 - 1,5 мг/г сахара, в контроле сахар был обработан ацетоном. Тесты были проведены на имаго в возрасте 3-5 суток без разделения по полу (по 10 особей для каждой концентрации инсектицида). Учет гибели насекомых проводили через 24 часа. Для расчета LD_{50} использовали общепринятый метод пробит-анализа. Токсикологические опыты были выполнены в трех

биологических повторностях.

Для определения активности ферментов использовали имаго обоего пола в возрасте 3 - 5 суток контрольной линии и четных поколений селектируемой линии до воздействия инсектицидом-селектантом. Было использовано не менее 10 особей каждого пола от трех биологических повторностей. Из отдельных особей готовили гомогенаты в 0,1M фосфатном буфере pH 7,6, содержащем 1mM DTE, 1 mM EDTA, 1 mM PTU, 1 mM PMSF. Затем гомогенаты центрифугировали при 10,000g в течение 10 мин, активность ферментов и содержание белка определяли в супернатантах сразу после центрифугирования. Содержание белка в гомогенатах определяли по методу Лоури [Lowry et al., 1951], используя бычий сывороточный альбумин в качестве стандарта.

Определение активности ферментов выполнено на микропланшетном фотометре Multiskan FC (Thermo Fisher Scientific Inc., Финляндия). Функциональную активность монооксигеназ (МО, EC 1.14.14.1) оценивали методом непрямого определения активности цитохромов P450, или монооксигеназ со смешанной функцией, по общему содержанию гема в режиме конечная точка при длине волны 620 нм, используя для построения калибровочного графика растворы цитохрома C из бычьего сердца [Ministry of Health of Brazil, 2006], активность выражали в мкг цитохрома C/мг белка. Активность глутатион-S-трансферазы (ГСТ, EC 2.5.1.18) определяли с использованием синтетического субстрата 1-хлор-2,4-динитробензена при длине волны 340 нм в течение 20 мин в режиме кинетика как описано с небольшими изменениями [Serebrov et al., 2006]. Активность щелочной фосфатазы (ЩФ, EC 3.1.3.1) определяли по скорости гидролиза p-нитрофенилфосфата при 405 нм в течение 2 ч в режиме кинетика [Faroog, Freed, 2018]. Активность карбоксилэстеразы, или неспецифической эстеразы, (КЭ, EC 3.1.1) определяли по скорости гидролиза p-нитрофенилацетата при 405 нм в течение 5 мин в режиме кинетика [Ministry of Health of Brazil, 2006]. Удельную активность глутатион-S-трансферазы и гидролаз (неспецифической эстеразы, фосфатаз) рассчитывали с учетом неферментативного преобразования субстрата, фактора разведения гомогената и содержания белка в пробе и выражали как изменение оптической плотности за 1 минуту на мг белка ($\Delta OD/\text{мин}/\text{мг}$ белка).

Статистическая обработка экспериментальных данных включала вычисление среднего арифметического значения, стандартного отклонения и стандартной ошибки среднего. Статистическую значимость отличий удельной активности ферментов устанавливали с использованием непараметрических критериев, рекомендованных для множественных сравнений независимых выборок неравного объема

[Glantz, 1999]. На первом этапе с помощью критерия Крускала-Уоллиса (H) [Glantz, 1999] устанавливали наличие статистически значимых отличий показателя между всеми группами (контроль и все опытные), затем в случае выявления значимых отличий, используя критерий Данна (Q), проводили попарное сравнение показателя каждого поколения с контролем [Glantz, 1999].

Результаты и обсуждение

Известно, что основной вклад в формирование метаболической резистентности вносят такие ферменты детоксикации, как монооксигеназы, неспецифические эстеразы и глутатион-S-трансферазы [Li et al., 2007, Лопатина, Еремина (Lopatina, Eremina), 2018]. Большинство исследований биохимических механизмов резистентности у комнатной мухи выполнено на насекомых лабораторных или природных популяций с уже сформированной инсектицидной резистентностью [Zhang et al., 2007; Еремина (Eremina) 2011; Li et al., 2012; Khan et al., 2015; Li et al., 2018; Zhang et al., 2019; 2020]. Ранее активность ферментов детоксикации у *M. domestica* была изучена в динамике формирования устойчивости к таким инсектицидам как ФОСы и пиретроиды [Соколянская (Sokolyanskaya), 2007; 2014], битоксибациллин [Соколянская и др.

(Sokolyanskaya et al.), 2016]. В данном исследовании оценивали динамику активности детоксицирующих ферментов и степень их вовлечения в обеспечение резистентности к хлорфенапиру на начальных этапах ее формирования.

Результаты определения уровня чувствительности к хлорфенапиру имаго контрольной линии и третьего и десятого поколений селективируемой линии представлены в таблице 1. Видно, что в третьем поколении имаго опытной линии не отличались от контрольной по чувствительности к хлорфенапиру. В десятом поколении чувствительность к инсектициду-селектанту была статистически значимо ниже, чем в контроле, поскольку значение ЛД₅₀ хлорфенапира для имаго G10 селективируемой линии превышало значение ЛД₅₀ для имаго контрольной линии, при этом доверительные интервалы соответствующих полудетальных доз не перекрывались. Согласно полученным результатам, показатель резистентности к хлорфенапиру в десятом поколении опытной линии *M. domestica* составил 3,6. Значение показателя в пределах от 2 до 10 свидетельствует об очень низкой резистентности (или толерантности к инсектициду) [Дремова и др. (Dremova et al.), 1999; Abbas et al., 2015]. Таким образом, в десятом поколении опытной линии насекомые были толерантны к хлорфенапиру, формирование резистентности не завершилось.

Таблица 1.

Токсичность хлорфенапира для имаго контрольной (Lab) и селективной хлорфенапиром (Chl) линий *Musca domestica*.
Table 1. - Toxicity of chlorfenapyr to adults *Musca domestica* of un-selected (Lab) and chlorfenapyr-selected (Chl) strains

Линия Strain	Число особей в опыте Number of flies	ЛД ₅₀ (95% доверительный интервал), мкг/г сахара LD ₅₀ (95% CI), µg of chlorfenapyr per g of sugar	Показатель резистентности (95% доверительный интервал)/ RR (95% CI)
Lab	180	21,6 (18,0-25,8)	
Chl - G3	180	21,0 (11,1-40,8)	0,97 (0,62-1,58)
Chl - G10	180	78,3 (60,6-109,8)	3,63 (3,37-4,26)

G3 и G10 – 3 и 10 поколения хлорфенапир-селективируемой линии

ЛД₅₀ (95% доверительный интервал) — концентрация, вызывающая 50% гибель мух

G3 and G10 – 3 and 10 generations of the chlorfenapyr-selected strain

LD₅₀ (95% CI) — lethal concentration for 50% mortality (95% confidence interval)

RR – resistance ratio was calculated by dividing the LD₅₀ value of the Chl strain by the LD₅₀ of the Lab strain

В ходе исследования было выявлено статистически значимое повышение удельной активности МО в шестом поколении опытной линии у самок в 1,7 раза и у самцов в 2,1 раза, а также в восьмом поколении у самок в 1,4 раза относительно показателей контрольной линии *M. domestica* (рис. 1). Известно, что P450 монооксигеназы насекомых принимают участие в метаболизме хлорорганических

(ХОС) и фосфорорганических инсектицидов (ФОС), карбаматов, пиретроидов и неоникотиноидов [Hodgson, 1983; Wen, Scott, 1997; Liu, Yue, 2000], и как правило, формирование резистентности к инсектицидам связано с активацией монооксигеназной системы [Li et al., 2007]. Так, в работе Markussen и Kristensen [2010] было показано, что P450 монооксигеназы вносят значительный вклад

в формирование неоникотиноидной резистентности у комнатных мух лабораторных селективных инсектицидами линий и природных популяций. Это подтверждается исследованиями других авторов: активность P450 монооксигеназ самок *M. domestica* была выше в 1,93 раза у тиаметоксам-резистентной линии [Khan et al., 2015] и в 4,3 раза у имидаклоприд-

резистентной линии [Li et al., 2012] по сравнению с активностью фермента контрольных особей. Увеличение P450 монооксигеназной активности было также выявлено у самок (в 10,7 раз) и самцов (в 2,3 раза) спиносад-резистентной линии *M. domestica* по сравнению с чувствительными особями [Zhang et al., 2019].

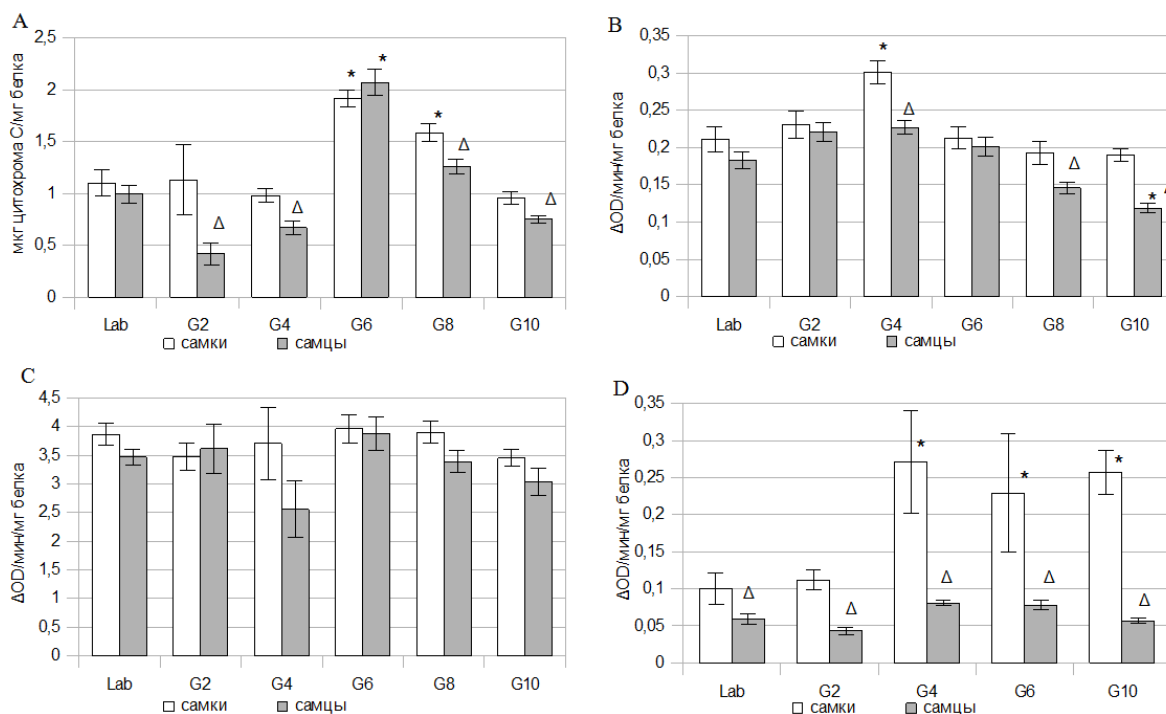


Рисунок 1. Активность монооксигеназы (А), неспецифических эстераз (В), глутатион-S-трансферазы (С) и щелочной фосфатазы (D) у имаго контрольной (Lab) и G2-G10 поколений селективной хлорфенапиром линий *Musca domestica*. Отличия статистически значимы, $p \leq 0,05$; критерии Крускала-Уоллиса (H) и Данна (Q): * - по сравнению с показателем особей контрольной линии, Δ - по сравнению с показателем самок того же поколения.

Figure 1. Activities of monooxygenases (A), carboxylesterase (B), glutathione-S-transferase (C), and alkaline phosphatase (D) in adults of the control strain and G2-G10 generations of the chlorfenapyr-selected strain *Musca domestica*. * - differences are significant compared to insects of the Lab-strain, $p \leq 0.05$, Dunn's test (Q); Δ - differences are significant compared to females in the same generation, $p \leq 0.05$, Dunn's test (Q).

В результате анализа полученных данных было обнаружено повышение удельной активности КЭ у самок четвертого поколения в 1,4 раза, и ее снижение у самцов десятого поколения опытной линии в 1,5 раза, в сравнении с показателями контрольной линии соответственно (рис. 1). В литературе имеются многочисленные сведения о роли эстераз в метаболизме и детоксикации инсектицидов у различных групп насекомых [Хрунин (Khrunin), 2001; Li et al., 2007; Еремина (Eremina), 2011]. В работе Zhang et al. (2007) было выявлено значительное повышение карбоксилэстеразной активности у имаго *M. domestica* резистентной к пиретроиду бета-

циперметрину линии. У самок *M. domestica* со сформированной резистентностью к неоникотиноиду тиаметоксаму активность карбоксилэстеразы была в 1,5 раза выше, чем у контрольных особей [Khan et al., 2015]. Формирование инсектицидной резистентности у *M. domestica* не всегда сопровождается активацией эстеразных систем. Например, в работе Zhang et al. (2020) отмечено снижение карбоксилэстеразной активности самок и самцов спиносад-резистентных линий комнатной мухи, связанное с качественными изменениями фермента вследствие структурных мутаций в гене *MdaE7*.

В данном исследовании было установлено

статистически значимое повышение удельной активности щелочной фосфатазы (ЩФ) у самок в четвертом, шестом и десятом поколениях опытной линии в 2,7; 2,3 и 2,6 раза соответственно, в сравнении с самками контрольной линии (рис. 1). В исследованиях Farooq и Freed (2018) отмечено повышение активности ЩФ у имаго комнатной мухи *M. domestica* через 24, 48 и 72 часа после экспозиции сублетальными дозами некоторых инсектицидов (неоникотиноид ацетамиприд, пиретроид бифентрин, ФОС хлорпирифос). Ранее было обнаружено повышение активности ЩФ у резистентных к хлорпирифосу линий комаров *Culex pipiens* [Emtithal, Thanaa, 2012] и у резистентной к фенвалерату линии цикадок *Nilaparvata lugens* [Wang et al., 2011] по сравнению с чувствительными линиями.

Статистически значимых различий в активности глутатион-S-трансферазы между контрольной и исследованными поколениями опытной линий выявлено не было (рис. 1). Аналогичный результат был получен при изучении динамики формирования резистентности к ФОСам и пиретроидам у *M. domestica*: активность GST не изменялась на начальных этапах, но увеличивалась в процессе дальнейшей селекции [Соколянская (Sokolyanskaya), 2007]. В целом, уровень GST-активности у резистентных насекомых может не отличаться [Low et al., 2013; Amelia-Yap et al., 2019] либо может быть повышенным в сравнении с чувствительными линиями [Sarkar et al., 2009; Low et al., 2013; Aponte et al., 2019]. В исследовании, проведенном на лабораторных и природных популяциях *M. domestica*, была обнаружена связь между повышенной активностью GST и резистентностью к некоторым ХОС и ФОС [Kristensen, 2005]. В работе Farooq и Freed (2018) воздействие имаго *M. domestica* сублетальными дозами одних инсектицидов (например, дельтаметрин, фипронил, имидаклоприд) не оказывало влияния на активность GST, а других (ацетамиприд и бифентрин) – приводило к увеличению ее активности.

Анализ активности ферментов у *M. domestica* в зависимости от пола показал, что у насекомых контрольной линии только один фермент (ЩФ) имел статистически значимые отличия активности у самцов и самок, в то время как у насекомых опытной линии отличия по полу были обнаружены для трех ферментов — МО, КЭ и ЩФ. Так, активность МО у самцов опытной линии была статистически значимо ниже, чем у самок: во втором поколении в 2,7 раз, в четвертом – в 1,5 раза, в восьмом и десятом – в 1,3 раза (рис. 1). Карбоксилэстеразная активность у самцов селектированной линии была ниже в 1,3 раза в четвертом и восьмом поколениях и в 1,6 раза в десятом поколении по сравнению с самками.

Удельная активность ЩФ у самцов контрольной линии и во втором, четвертом, шестом и десятом поколениях опытной линии была ниже, чем у самок в 1,7; 2,6; 3,3; 2,9 и 4,5 раз соответственно. Такая динамика соотношений активности ЩФ объясняется ее повышением у самок опытной линии по сравнению с контролем и относительно стабильными показателями у самцов (у самцов опытной линии активность ЩФ не изменялась в процессе селекции).

Механизм инсектицидного действия хлорфенапира известен: согласно классификации международного комитета по резистентности (IRAC) хлорфенапир является разобщителем окислительного фосфорилирования [Sparks et al. 2020]. В организме насекомых под действием цитохром P450 монооксигеназ хлорфенапир преобразуется в химическое соединение, способное разобщать окислительное фосфорилирование в митохондриях. Однако, механизм формирования резистентности к хлорфенапиру не в полной мере ясен. На паутином клеще *Tetranychus urticae* Koch было показано, что устойчивость к хлорфенапиру у особой лабораторно полученной резистентной линии связана с увеличением активности эстераз [Van Leeuwen et al., 2004] и глутатион-S-трансфераз [Li et al., 2005], а также с уменьшением проницаемости кутикулы [Li et al., 2005]. У природной популяции *T. urticae*, проявившей резистентность сразу к нескольким инсектоакарицидам (в том числе к хлорфенапиру), было выявлено увеличение активности монооксигеназ и эстераз [Van Leeuwen et al., 2005]. В опытах на мультрезистентной линии скошеннополосой листовёртки *Choristoneura rosaceana* Har. диэтилмалеат (DEM, ингибитор глутатион-S-трансфераз) проявлял синергетический эффект с хлорфенапиром, что указывает на участие GST в детоксикации хлорфенапира [Ahmad, Hollingworth, 2004]. В токсикологических опытах с синергистами PBO (ингибитор монооксигеназ) и DEF (ингибитор эстераз) было показано, что последний увеличивал токсичность хлорфенапира для хлорфенапир-резистентной линии *Oxycarenus hyalinipennis* Costa, свидетельствуя о возможном вовлечении эстераз в формирование резистентности к хлорфенапиру [Ullah et al., 2016]. Согласно результатам других авторов, полученных в опытах с PBO, DEF и DEM, ферменты детоксикации возможно не связаны с развитием устойчивости к хлорфенапиру у природной популяции капустной моли *Plutella xylostella* L. [Wang et al., 2019]. Сублетальные эффекты хлорфенапира в виде увеличения монооксигеназной и карбоксилэстеразной активности были обнаружены на личинках *Bradysia odoriphaga* (Diptera: Sciaridae) [Zhao et al., 2018].

Полученные нами результаты по активности ферментов детоксикации у комнатной мухи и

доступные литературные сведения подтверждают предположение Ullah et al. [2016] о том, что механизм формирования резистентности к хлорфенапиру у насекомых и клещей может быть видоспецифичным. Представленные данные свидетельствуют о том, что глутатион-S-трансфераза не вовлечена в процесс формирования устойчивости к хлорфенапиру у *M. domestica* на начальных его этапах. Также обнаруженные в данном исследовании особенности активности МО, КЭ и ЩФ в зависимости от пола у имаго *M. domestica* селектированной хлорфенапиром линии позволяют предположить, что механизмы и скорость формирования резистентности у самок и самцов к хлорфенапиру могут отличаться. Ранее возможность половых отличий в механизмах резистентности к инсектициду спиносаду у *M. domestica* была показана в работе Markussen и Kristensen [2012]. Изучив уровень экспрессии трех генов, кодирующих цитохромы P450 (CYP6A1, CYP6D1 и CYP6D3), у самцов и самок спиносад-, фипронил- и имидаклоприд-резистентных линий *M. domestica*, авторы пришли к выводу, что вовлечение цитохромов P450 в формирование резистентности к спиносаду более специфично для самок, чем для самцов [Markussen, Kristensen, 2012]. Также половые различия в механизмах формирования P450- и КЭ-опосредованной резистентности к спиносаду у *M. domestica* были выявлены Zhang et al. [2019; 2020] в результате молекулярно-генетических исследований.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-016-00059.

Литература

- Дремова В.П., Путинцева Л.С., Ходаков П.Е. Медицинская дезинсекция: Основные принципы, средства и методы. Екатеринбург: Витар-Путиведь, 1999. 320 с
- Еремина О.Ю. Хлорфенапир - перспективный инсектицид из группы пирролов для борьбы с резистентными синантропными насекомыми. // *Пест-Менеджмент*. 2017. №1. С. 41-49.
- Еремина О.Ю. Синергисты как инструмент энтомотоксикологических исследований: исследование ферментных систем комнатных мух *Musca domestica* L. Сообщение 1. // *Прикладная энтомология*. 2011. №1. С. 27-37.
- Ибрагимхалилова И.В., Еремина О.Ю. Разработка метода оценки отравленных приманок и сравнение контактного и кишечного действия инсектицидов на примере комнатной мухи *Musca domestica* L. к инсектицидам // *Агрохимия*. 2007. № 12. С.56-62.
- Левченко М.А., Силиванова Е.А. Эффективность инсектицидных приманочных составов для борьбы с мухами // *Вестник ветеринарии*. 2015. № 2 (73). С. 23–26.
- Лопатина Ю.В., Еремина О.Ю. Механизмы резистентности членистоногих к пестицидам: снижение проницаемости кутикулы и роль ABC-транспортёров // *Медицинская паразитология и паразитарные болезни*. 2018. №4. С. 42-52. doi: 10.33092/0025-8326mp2018.4.42-52
- Соколянская М.П. Токсикологическая и биохимическая характеристика процесса формирования резистентности у комнатной мухи (*Musca domestica* L.) к современным инсектицидам. Автореф. диссерт. на соискание ученой степени кандидата биологических наук / Всероссийский научно-исследовательский институт защиты растений Российской академии сельскохозяйственных наук. Санкт-Петербург, 2007.
- Соколянская М.П. Формирование резистентности к пиретроидам у личинок комнатной мухи *Musca domestica* // *Агрохимия*. 2014. № 3. С. 54-59.
- Соколянская М.П., Амиханов Д.В. Физиолого-биохимические механизмы резистентности в популяциях членистоногих // *Агрохимия*. 2010. №11. С. 87.
- Соколянская М.П., Гайфуллина Л.Р., Салтыкова Е.С., Николенко А.Г. Биохимические и клеточные механизмы устойчивости комнатной мухи (*Musca domestica* L.) к битоксибациллину // *Агрохимия*. 2016. № 1. С. 52-58.
- Хрунин А.В. Биохимические и молекулярные аспекты метаболической устойчивости насекомых к инсектицидам // *Агрохимия*. 2001. № 7. С. 72 – 85.
- 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. V.108 (2). P.826-833. doi: 10.1093/jee/tou057
- Ahmad M., Hollingworth R.M. Synergism of insecticides provides evidence of metabolic mechanisms of resistance in the obliquebanded leafroller *Choristoneura rosaceana* (Lepidoptera: Tortricidae) // *Pest Manag Sci*. 2004. V.60(5). P.465-473. doi: 10.1002/ps.829
- Ameen A., Kaakeh W., Bennett G.W. Integration of chlorfenapyr into a management program for German cockroach (Diptera: Blattellidae) // *J. Agric. Urban Entomol*. 2000. V.17. P. 135-142.
- Amelia-Yap Z.H., Sofian-Azirun M., Chen C.D., Suana I.W., Lau K.W., Elia-Amira N.M.R., Haziqah-Rashid A., Tan T.K., Lim Y.A.L., Low V.L. Pyrethroids Use: Threats on Metabolic-Mediated Resistance Mechanisms in the Primary Dengue Vector *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) // *Journal of Medical*

- Entomology*. 2019. V.56 (3). P.811–816. doi: 10.1093/jme/tjz007
16. Aponte A., Penilla R.P., Rodríguez A.D., Ocampo C.B. Mechanisms of pyrethroid resistance in *Aedes (Stegomyia) aegypti* from Colombia // *Acta Tropica*. 2019. V.191. P. 146-154. doi: 10.1016/j.actatropica.2018.12.021
17. Buczkowski 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. V. 98. P. 485-492. doi: 10.1093/jee/98.2.485
18. Byford R.L., Craig M.E., Crosby B.L. A review of ectoparasites and their effect on cattle production. // *J Anim Sci*. 1992. V.70(2). P. 597-602. doi: 10.2527/1992.702597x
19. 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. V. 65. P. 62-73. doi: 10.1016/j.jobaz.2012.07.005
20. Farooq M., Freed S. Mortality, Biological, and Biochemical Response of *Musca domestica* (Diptera: Muscidae) to Selected Insecticides // *J. Entomol. Sci*. 2018. V. 53. P. 27-45. doi: 10.18474/jes17-22.1
21. Förster M., Klimpel S., Mehlhorn H., Sievert K., Messler S., Pfeffer K. Pilot study on synanthropic flies (e.g. *Musca*, *Sarcophaga*, *Calliphora*, *Fannia*, *Lucilia*, *Stomoxys*) as vectors of pathogenic microorganisms // *Parasitology Research*. 2007. V.101. P.243–246. doi: 10.1007/s00436-007-0522-y
22. Glantz S.A. Primer of Biostatistics. McGraw-Hill, Inc. Translation from English. Moscow, Practica Publ., 1999. 459 p.
23. 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. V.93(1). P. 77-82. doi: 10.1016/S0304-4017(00)00335-6
24. Hodgson E. The significance of cytochrome P-450 in insects // *Insect Biochem.* 1983. V.13.(3). P 237-251. doi: 10.1016/0020-1790(83)90044-6
25. Khan H.A.A., Akram W., Iqbal J., Naeem-Ullah U. Thiamethoxam Resistance in the House Fly, *Musca domestica* L.: Current Status, Resistance Selection, Cross-Resistance Potential and Possible Biochemical Mechanisms // *PLoS ONE*. 2015. V.10(5): e0125850. doi: 10.1371/journal.pone.0125850
26. Kristensen M. Glutathione S-transferase and insecticide resistance in laboratory strains and field populations of *Musca domestica* // *Journal of Economic Entomology*. 2005. V. 98(4). P. 1341-1348. doi: 10.1603/0022-0493-98.4.1341
27. Li J., Wang Q., Zhang L., Gao X. Characterization of imidacloprid resistance in the housefly *Musca domestica* (Diptera: Muscidae) // *Pesticide Biochemistry and Physiology*. 2012. V.102. P. 109-114. doi: 10.1016/j.pestbp.2011.10.012
28. Li Q., Huang J., Yuan J. Status and preliminary mechanism of resistance to insecticides in a field strain of housefly (*Musca domestica*, L) // *Revista Brasileira de Entomologia*. 2018. Vol.62. P.311–314. doi: 10.1016/j.rbe.2018.09.003
29. Li R., Wang K., Xia X. Resistance selection by meilingmycin and chlorfenapyr and activity changes of detoxicated enzymes in *Tetranychus urticae* // *Acta Phytophylacica Sinica*. 2005. V. 32(3). P.309-313.
30. Li X., Schuler M.A., Berenbaum M.R. Molecular mechanisms of metabolic resistance to synthetic and natural xenobiotics // *Annual Review of Entomology*. 2007. V.52. P.231–253. doi: 10.1146/annurev.ento.51.110104.151104
31. Liu N., Yue X. Insecticide resistance and cross-resistance in house fly (Diptera: Muscidae) // *J. Econ. Entomol.* 2000. V 93. № 4. P 1269-1275. doi: 10.1603/0022-0493-93.4.1269
32. Low V.L., Chen C.D., Lee H.L., Tan T.K., Chen C.F., Leong C.S., et al. Enzymatic Characterization of Insecticide Resistance Mechanisms in Field Populations of Malaysian *Culex quinquefasciatus* Say (Diptera: Culicidae) // *PLoS ONE*. 2013. V.8(11): e79928. doi: 10.1371/journal.pone.0079928
33. Lowry O.H., Rosebrough N.J., Farr A.L., Randall R.J. Protein measurement with Folin phenol reagent // *J. Biol. Chem*. 1951. V. 193 (1). P. 265-275.
34. Markussen M.D.K., Kristensen M. Cytochrome P450 monooxygenase-mediated neonicotinoid resistance in the house fly *Musca domestica* L. // *Pesticide Biochemistry and Physiology*. 2010. V.98(1). P.50-58. doi: 10.1016/j.pestbp.2010.04.012
35. Markussen M.D.K., Kristensen M. Spinosad resistance in female *Musca domestica* L. from a field derived population // *Pest. Manag. Sci*. 2012. V. 68. P. 75-82. doi: 10.1002/ps.2223
36. Ministry of Health of Brazil. 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.
37. N'Guessan R., Boko P., Odjo A., Akogbeto 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. V.102. P.69-78. doi: 10.1016/j.actatropica.2007.03.003
38. N'Guessan R., Boko P., Odjo A., Knols B., Akogbeto M., Rowland M. Control of pyrethroid-resistant *Anopheles gambiae* and *Culex quinquefasciatus* mosquitoes with chlorfenapyr in Benin

- // *Tropical Medicine & International Health*. 2009. V.14. P. 389-395. doi: 10.1111/j.1365-3156.2009.02245.x
39. Qayyum M.A., Wakil W., Arif M.J., Sahi S.T., Saeed N.A., Russell D.A. Multiple Resistances Against Formulated Organophosphates, Pyrethroids, and Newer-Chemistry Insecticides in Populations of *Helicoverpa armigera* (Lepidoptera: Noctuidae) from Pakistan // *Journal of Economic Entomology*. 2015. V.108(1). P. 286–293. doi: 10.1093/jee/tou037
40. Romero A., Potter M.F., Haynes K.F. Evaluation of chlorfenapyr for control of the bed bug, *Cimex lectularius* L. // *Pest Manag. Sci.* 2010. V.66. P. 1243-1248. doi: 10.1002/ps.2002
41. Rust M.K., Saran R.K. Toxicity, repellency, and transfer of chlorfenapyr against western subterranean termites (Isoptera: Rhinotermitidae). // *J. Econ. Entomol.* 2006. V.99 (3). P. 864-872. doi: 10.1093/jee/99.3.864
42. Sarkar M., Bhattacharyya I.K., Borkotoki A., Goswami D., Rabha B., Baruah I., Srivastava R.B. Insecticide resistance and detoxifying enzyme activity in the principal bancroftian filariasis vector, *Culex quinquefasciatus*, in northeastern India // *Medical and Veterinary Entomology*. 2009. V. 23(2). V. 122-131. doi: 10.1111/j.1365-2915.2009.00805.x
43. Scott J., Warren W.C., Beukeboom L.W., Bopp D., Clark A.G. et al. Genome of the house fly, *Musca domestica* L., a global vector of diseases with adaptations to a septic environment // *Genome Biology*. 2014. V.15. P.466. doi: 10.1186/s13059-014-0466-3
44. 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. V. 33 (6). P. 581-586. doi: 10.1134/s1062359006060082
45. Sparks T.C., Crossthwaite A.J., Nauen R., Banba S., Cordova D., Earley F., Ebbinghaus-Kintscher U., Fujioka S., Hirao A., Karmon D., Kennedy R., Nakao T., Popham H.J.R., Salgado V., Watson G.B., Wedel B.J., Wessels F.J. Insecticides, biologics and nematocides: Updates to IRAC's mode of action classification - a tool for resistance management // *Pesticide Biochemistry and Physiology*. 2020. V. 167:104587. doi: 10.1016/j.pestbp.2020.104587
46. Ullah S., Shah RM, Shad SA. Genetics, realized heritability and possible mechanism of chlorfenapyr resistance in *Oxycarenus hyalinipennis* (Lygaeidae: Hemiptera) // *Pesticide Biochemistry and Physiology*. 2016. V. 133. P. 91-96. doi: 10.1016/j.pestbp.2016.02.007
47. 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 10 August 2020).
48. Van Leeuwen T., Stillatus V., Tirry L. Genetic analysis and cross-resistance spectrum of a laboratory-selected chlorfenapyr resistant strain of two-spotted spider mite (Acari: Tetranychidae) // *Exp Appl Acarol.* 2004. V.32(4). P. 249-261. doi: 10.1023/b:appa.0000023240.01937.6d
49. Van Leeuwen T., Van Pottelberge S., Tirry L. Comparative acaricide susceptibility and detoxifying enzyme activities in field-collected resistant and susceptible strains of *Tetranychus urticae* // *Pest Manag Sci.* 2005. V.61(5). V.499-507. doi: 10.1002/ps.1001
50. Wang X., Wang J., Cao X et al. Long-term monitoring and characterization of resistance to chlorfenapyr in *Plutella xylostella* (Lepidoptera: Plutellidae) from China // *Pest Manag Sci.* 2019. V.75(3). P. 591-597. doi: 10.1002/ps.5222
51. 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. V. 78. P. 30-45. doi: 10.1002/arch.20437
52. 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. doi: 10.1002/(sici)1096-9063(199704)49:4<367::aid-ps542>3.0.co;2-l
53. Zhang L., Gao X., Liang P. Beta-cypermethrin resistance associated with high carboxylesterase activities in a strain of house fly, *Musca domestica* (Diptera: Muscidae) // *Pesticide Biochemistry and Physiology*. 2007. V. 89(1). P. 65-72. doi: 10.1016/j.pestbp.2007.03.001
54. Zhang S., Zhang X., Shen J., Mao K., You H., Li J. Susceptibility of field populations of the diamondback moth, *Plutella xylostella*, to a selection of insecticides in Central China // *Pesticide Biochemistry and Physiology*. 2016. V.132. P. 38-46. doi: 10.1016/j.pestbp.2016.01.007
55. Zhang Y., Wang Y., Ma Z., Zhai D., Gao X., Shi X. Cytochrome P450 monooxygenases-mediated sex-differential spinosad resistance in house flies *Musca domestica* (Diptera: Muscidae) // *Pesticide Biochemistry and Physiology*. 2019. V.157. P. 178-185. doi: 10.1016/j.pestbp.2019.03.024
56. Zhang, Y., Guo, M., Ma, Z. et al. Esterase-mediated spinosad resistance in house flies *Musca domestica* (Diptera: Muscidae) // *Ecotoxicology*. 2020. V.29. P. 35–44. doi: 10.1007/s10646-019-02125-y
57. Zhao Y., Wang Q., Ding J., Wang Y., Zhang Z., Liu F., Mu W. Sublethal effects of chlorfenapyr on the

life table parameters, nutritional physiology and enzymatic properties of *Bradysia odoriphaga* (Diptera: Sciaridae) // *Pesticide Biochemistry and Physiology*. 2018. V. 148. P. 93-102. doi: 10.1016/j.pestbp.2018.04.003

58. Zhu F., Lavine L., O'Neal S., Lavine M., Foss C., Walsh D. Insecticide Resistance and Management Strategies in Urban Ecosystems // *Insects*. 2016. V.7: 2. doi: 10.3390/insects7010002

References

1. 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. V.108 (2). P.826-833. doi: 10.1093/jee/tou057
2. Ahmad M., Hollingworth R.M. Synergism of insecticides provides evidence of metabolic mechanisms of resistance in the obliquebanded leafroller *Choristoneura rosaceana* (Lepidoptera: Tortricidae). *Pest Manag Sci*. 2004. V.60(5). P.465-473. doi: 10.1002/ps.829
3. Ameen A., Kaakeh W., Bennett G.W. Integration of chlorfenapyr into a management program for German cockroach (Dictyoptera: Blattellidae) // *J. Agric. Urban Entomol*. 2000. V.17. P. 135-142.
4. Amelia-Yap Z.H., Sofian-Azirun M., Chen C.D., Suana I.W., Lau K.W., Elia-Amira N.M.R., Haziqah-Rashid A., Tan T.K., Lim Y.A.L., Low V.L. Pyrethroids Use: Threats on Metabolic-Mediated Resistance Mechanisms in the Primary Dengue Vector *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae). *Journal of Medical Entomology*. 2019. V.56(3). P.811-816. doi: 10.1093/jme/tjz007
5. Aponte A., Penilla R.P., Rodríguez A.D., Ocampo C.B. Mechanisms of pyrethroid resistance in *Aedes (Stegomyia) aegypti* from Colombia. *Acta Tropica*. 2019. V.191. P. 146-154. doi: 10.1016/j.actatropica.2018.12.021
6. Buczkowski 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. V. 98. P. 485-492. doi: 10.1093/jee/98.2.485
7. Byford R.L., Craig M.E., Crosby B.L. A review of ectoparasites and their effect on cattle production. *J Anim Sci*. 1992. V.70(2). P. 597-602. doi: 10.2527/1992.702597x
8. Dremova V.P., Putintseva L.S., Khodakov P.E. Meditsinskaya dezinfektsiya: Osnovnye printsipy, sredstva i metody. Ekaterinburg: Vitar-Putived', 1999. 320 s (In Russian)
9. 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. V. 65.

P. 62-73. doi: 10.1016/j.jobaz.2012.07.005

10. Eremina O. Chlorfenapyr - perspective pyrrole insecticide for combating resistant synanthropic insects. *Pest-Management*. 2017. V.1(101). S. 41-49. (In Russian)
11. Eremina O. Sinergisty kak instrument entomotoksikologicheskikh issledovaniy: issledovanie fermentnykh sistem komnatnykh mukh *Musca domestica* L. Soobshchenie 1. *Prikladnaya entomologiya*. 2011. V.1. S. 27-37. (In Russian)
12. Farooq M., Freed S. Mortality, Biological, and Biochemical Response of *Musca domestica* (Diptera: Muscidae) to Selected Insecticides // *J. Entomol. Sci*. 2018. V. 53. P. 27-45. doi: 10.18474/jes17-22.1
13. Förster M., Klimpel S., Mehlhorn H., Sievert K., Messler S., Pfeffer K. Pilot study on synanthropic flies (e.g. *Musca*, *Sarcophaga*, *Calliphora*, *Fannia*, *Lucilia*, *Stomoxys*) as vectors of pathogenic microorganisms. *Parasitology Research*. 2007. V.101. P.243-246. doi: 10.1007/s00436-007-0522-y
14. Glantz S.A. Primer of Biostatistics. McGraw-Hill, Inc. Translation from English. Moscow, Practica Publ., 1999. 459 p.
15. Guglielmone A.A., Volpogni M.M., Scherling N., Cobenias M.M., Mangold A. J., Anziani O. S., loppolo M., Doscher M. Chlorfenapyr ear tags to control *Haematobia irritans* (L.) (Diptera: Muscidae) on cattle. *Vet. Parasitol*. 2000. V.93(1). P. 77-82. doi: 10.1016/s0304-4017(00)00335-6
16. Hodgson E. The significance of cytochrome P-450 in insects. *Insert Biochem*. 1983. V.13.(3). P 237-251. doi: 10.1016/0020-1790(83)90044-6
17. Ibragimkhalilova, I.V., Eremina O.Yu.. Development of method for assessing toxic baits and the comparison of the contact and peroral effects of insecticides on house fly (*Musca domestica*L.). *Agricul. Chem*. 2007. V.12. S. 56-62 (in Russian)
18. Khan H.A.A., Akram W., Iqbal J., Naeem-Ullah U. Thiamethoxam Resistance in the House Fly, *Musca domestica* L.: Current Status, Resistance Selection, Cross-Resistance Potential and Possible Biochemical Mechanisms. *PLoS ONE*. 2015. V.10(5): e0125850. doi: 10.1371/journal.pone.0125850
19. Khrunin A.V. Biokhimicheskie i molekulyarnye aspekty metabolicheskoy ustoychivosti nasekomykh k insektitsidam // *Agrokimiya*. 2001. V. 7. S. 72 – 85. (In Russian)
20. Kristensen M. Glutathione S-transferase and insecticide resistance in laboratory strains and field populations of *Musca domestica*. *Journal of Economic Entomology*. 2005. V. 98(4). P. 1341-1348. doi: 10.1603/0022-0493-98.4.1341
21. Levchenko M. A., Silivanova E. A. Effektivnost' insektitsidnykh primanochnykh sostavov dlya bor'by s mukhami. *Vestnik veterinarii*. 2015. V. 2 (73). S. 23-26.

[The effectiveness of insecticidal bait compositions for houseflies control] (In Russian)

22. Li J., Wang Q., Zhang L., Gao X. Characterization of imidacloprid resistance in the housefly *Musca domestica* (Diptera: Muscidae). *Pesticide Biochemistry and Physiology*. 2012. V.102. P. 109-114. doi: 10.1016/j.pestbp.2011.10.012

23. Li Q., Huang J., Yuan J. Status and preliminary mechanism of resistance to insecticides in a field strain of housefly (*Musca domestica*, L.). *Revista Brasileira de Entomologia*. 2018. Vol.62. P.311–314. doi: 10.1016/j.rbe.2018.09.003

24. Li R., Wang K., Xia X. Resistance selection by meilingmycin and chlorfenapyr and activity changes of detoxicated enzymes in *Tetranychus urticae* // *Acta Phytophylacica Sinica*. 2005. V. 32(3). P.309-313.

25. Li X., Schuler M.A., Berenbaum M.R. Molecular mechanisms of metabolic resistance to synthetic and natural xenobiotics. *Annual Review of Entomology*. 2007. V.52. P.231–253. doi: 10.1146/annurev.ento.51.110104.151104

26. Liu N., Yue X. Insecticide resistance and cross-resistance in house fly (Diptera: Muscidae). *J. Econ. Entomol.* 2000. V 93. № 4. P 1269- 1275. doi: 10.1603/0022-0493-93.4.1269

27. Lopatina Yu.V., Eremina O.Yu. Mekhanizmy rezistentnosti chlenistonogikh k pestitsidam: snizhenie pronitsaemosti kutikuly i rol' AVS-transporterov // *Meditinskaya parazitologiya i parazitarnye bolezni*. 2018. V.4. S. 42-52. [Mechanisms of insecticide resistance in arthropods: reduced cuticle penetration and ABC transporters] (In Russian) doi: 10.33092/0025-8326mp2018.4.42-52

28. Low V.L., Chen C.D., Lee H.L., Tan T.K., Chen C.F., Leong C.S., et al. Enzymatic Characterization of Insecticide Resistance Mechanisms in Field Populations of Malaysian *Culex quinquefasciatus* Say (Diptera: Culicidae). *PLoS ONE*. 2013. V.8(11): e79928. doi: 10.1371/journal.pone.0079928

29. Lowry O.H., Rosebrough N.J., Farr A.L., Randall R.J. Protein measurement with Folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.* 1951. V. 193 (1). P. 265-275.

30. Markussen M.D.K., Kristensen M. Cytochrome P450 monooxygenase-mediated neonicotinoid resistance in the house fly *Musca domestica* L. *Pesticide Biochemistry and Physiology*. 2010. V.98 (1). P.50-58. doi: 10.1016/j.pestbp.2010.04.012

31. Markussen M.D.K., Kristensen M. Spinosad resistance in female *Musca domestica* L. from a field derived population. *Pest. Manag. Sci.* 2012. V. 68. P. 75-82. doi: 10.1002/ps.2223

32. Ministry of Health of Brazil. 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.

33. N'Guessan R., Boko P., Odjo A., Akogbeto 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. V.102. P.69-78. doi: 10.1016/j.actatropica.2007.03.003

34. N'Guessan R., Boko P., Odjo A., Knols B., Akogbeto M., Rowland M. Control of pyrethroid resistant *Anopheles gambiae* and *Culex quinquefasciatus* mosquitoes with chlorfenapyr in Benin. *Tropical Medicine & International Health*. 2009. V.14. P. 389-395. doi: 10.1111/j.1365-3156.2009.02245.x

35. Qayyum M.A., Wakil W., Arif M.J., Sahi S.T., Saeed N.A., Russell D.A. Multiple Resistances Against Formulated Organophosphates, Pyrethroids, and Newer-Chemistry Insecticides in Populations of *Helicoverpa armigera* (Lepidoptera: Noctuidae) from Pakistan. *Journal of Economic Entomology*. 2015. V.108 (1). P. 286–293. doi: 10.1093/jee/tou037

36. Romero A., Potter M.F., Haynes K.F. Evaluation of chlorfenapyr for control of the bed bug, *Cimex lectularius* L. *Pest Manag. Sci.* 2010. V.66. P. 1243-1248. doi: 10.1002/ps.2002

37. Rust M.K., Saran R.K. Toxicity, repellency, and transfer of chlorfenapyr against western subterranean termites (Isoptera: Rhinotermitidae). *J. Econ. Entomol.* 2006. V.99 (3). P. 864-872. doi: 10.1093/jee/99.3.864

38. Sarkar M., Bhattacharyya I.K., Borkotoki A., Goswami D., Rabha B., Baruah I., Srivastava R.B. Insecticide resistance and detoxifying enzyme activity in the principal bancroftian filariasis vector, *Culex quinquefasciatus*, in northeastern India. *Medical and Veterinary Entomology*. 2009. V. 23(2). V. 122-131. doi: 10.1111/j.1365-2915.2009.00805.x

39. Scott J., Warren W.C., Beukeboom L.W., Bopp D., Clark A.G. et al. Genome of the house fly, *Musca domestica* L., a global vector of diseases with adaptations to a septic environment. *Genome Biology*. 2014. V.15. P.466. doi: 10.1186/s13059-014-0466-3

40. 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. V. 33 (6). P. 581-586. doi: 10.1134/s1062359006060082

41. Sokolyanskaya M.P. Formirovanie rezistentnosti k piretroidam u lichinok komnatnoy mukhi *Musca domestica*. *Agrokimiya*. 2014. V.3. S. 54-59. [Development of pyrethroid resistance in larvae of housefly *Musca domestica*] (In Russian)

42. Sokolyanskaya M.P. Toksikologicheskaya i biokhimicheskaya kharakteristika protsessa formirovaniya rezistentnosti u komnatnoy mukhi (*Musca domestica* L.) k sovremennym insektitsidam. Avtoref. diss. na soiskanie uchenoy stepeni kandidata biologicheskikh nauk. Vserossiyskiy nauchno-issledovatel'skiy institut zashchity rasteniy rossiyskoy akademii sel'skokhozyaystvennykh nauk. Sankt-Peterburg, 2007. (In Russian)
43. Sokolyanskaya M.P., Amirkhanov D.V. Fiziologo-biokhimicheskie mekhanizmy rezistentnosti v populyatsiyakh chlenistonogikh. *Agrokimiya*. 2010. V.11. S. 87. [Physiological and biochemical mechanisms of resistance in arthropod populations] (In Russian)
44. Sokolyanskaya M.P., Gayfullina L.R., Saltykova E.S., Nikolenko A.G. Biokhimicheskie i kletochnye mekhanizmy ustoychivosti komnatnoy mukhi (*Musca domestica* L.) k bitoksibatsillinu. *Agrokimiya*. 2016. V.1. S. 52-58. [The biochemical and cellular mechanisms of the resistance of the house fly (*Musca domestica* L.) to bitoxibacillin] (In Russian)
45. Sparks T.C., Crossthwaite A.J., Nauen R., Banba S., Cordova D., Earley F., Ebbinghaus-Kintscher U., Fujioka S., Hirao A., Karmon D., Kennedy R., Nakao T., Popham H.J.R., Salgado V., Watson G.B., Wedel B.J., Wessels F.J. Insecticides, biologics and nematicides: Updates to IRAC's mode of action classification - a tool for resistance management. *Pesticide Biochemistry and Physiology*. 2020. V. 167:104587. doi: 10.1016/j.pestbp.2020.104587
46. Ullah S., Shah RM, Shad SA. Genetics, realized heritability and possible mechanism of chlorfenapyr resistance in *Oxycarenus hyalinipennis* (Lygaeidae: Hemiptera). *Pesticide Biochemistry and Physiology*. 2016. V. 133. P. 91-96. doi: 10.1016/j.pestbp.2016.02.007
47. 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 10 August 2020).
48. Van Leeuwen T., Stillatus V., Tirry L. Genetic analysis and cross-resistance spectrum of a laboratory-selected chlorfenapyr resistant strain of two-spotted spider mite (Acari: Tetranychidae). *Exp Appl Acarol*. 2004. V.32(4). P. 249-261. doi: 10.1023/b:appa.0000023240.01937.6d
49. Van Leeuwen T., Van Pottelberge S., Tirry L. Comparative acaricide susceptibility and detoxifying enzyme activities in field-collected resistant and susceptible strains of *Tetranychus urticae*. *Pest Manag Sci*. 2005. V.61(5). V.499-507. doi: 10.1002/ps.1001
50. Wang X., Wang J., Cao X et al. Long-term monitoring and characterization of resistance to chlorfenapyr in *Plutella xylostella* (Lepidoptera: Plutellidae) from China. *Pest Manag Sci*. 2019. V.75(3). P. 591-597. doi: 10.1002/ps.5222
51. 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. V. 78. P. 30-45. doi: 10.1002/arch.20437
52. 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. doi: 10.1002/(sici)1096-9063(199704)49:4<367::aid-ps542>3.0.co;2-l
53. Zhang L., Gao X., Liang P. Beta-cypermethrin resistance associated with high carboxylesterase activities in a strain of house fly, *Musca domestica* (Diptera: Muscidae). *Pesticide Biochemistry and Physiology*. 2007. V. 89(1). P. 65-72. doi: 10.1016/j.pestbp.2007.03.001
54. Zhang S., Zhang X., Shen J., Mao K., You H., Li J. Susceptibility of field populations of the diamondback moth, *Plutella xylostella*, to a selection of insecticides in Central China. *Pesticide Biochemistry and Physiology*. 2016. V.132. P. 38-46, doi: 10.1016/j.pestbp.2016.01.007
55. Zhang Y., Wang Y., Ma Z., Zhai D., Gao X., Shi X. Cytochrome P450 monooxygenases-mediated sex-differential spinosad resistance in house flies *Musca domestica* (Diptera: Muscidae). *Pesticide Biochemistry and Physiology*. 2019. V.157. P. 178-185. doi: 10.1016/j.pestbp.2019.03.024
56. Zhang, Y., Guo, M., Ma, Z. et al. Esterase-mediated spinosad resistance in house flies *Musca domestica* (Diptera: Muscidae). *Ecotoxicology*. 2020. V.29. P. 35-44. doi:10.1007/s10646-019-02125-y
57. Zhao Y., Wang Q., Ding J., Wang Y., Zhang Z., Liu F., Mu W. Sublethal effects of chlorfenapyr on the life table parameters, nutritional physiology and enzymatic properties of *Bradysia odoriphaga* (Diptera: Sciaridae). *Pesticide Biochemistry and Physiology*. 2018. V. 148. P. 93-102. doi: 10.1016/j.pestbp.2018.04.003
58. Zhu F., Lavine L., O'Neal S., Lavine M., Foss C., Walsh D. Insecticide Resistance and Management Strategies in Urban Ecosystems. *Insects*. 2016. V.7: 2. doi: 10.3390/insects7010002