

УДК 632.693.2:632.958.31

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО КОНТРОЛЮ ЗА РЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ ОБЫКНОВЕННОЙ ПОЛЕВКИ (*Microtus arvalis* Pall) К АНТИКОАГУЛЯНТНЫМ РОДЕНТИЦИДАМ

© 2023 г. А. А. Яковлев^{1,2,*}

¹Всероссийский научно-исследовательский институт защиты растений
196608 Санкт-Петербург–Пушкин, шоссе Подбельского, 3, Россия

²ООО “Инновационный центр защиты растений”
196608 Санкт-Петербург–Пушкин, а/я 5, Россия

*E-mail: jiakovlev@mail.ru

Поступила в редакцию 07.07.2022 г.

После доработки 13.08.2022 г.

Принята к публикации 14.10.2022 г.

Антикоагулянтные родентициды занимают лидирующее положение в практике регулирования численности вредных грызунов. Изучение резистентности к антикоагулянтам в большей степени получило развитие в отношении грызунов-комменсалов. В условиях полевого применения родентицидов при защите растений проблема резистентности имеет особенности, которые отражаются в методике изучения этой проблемы. Рекомендации предназначены для оценки резистентности обыкновенной полевки (*Microtus arvalis* Pall) – одного из наиболее важных вредителей растений в Российской Федерации. Результаты исследования помогут выявить резистентность и своевременно внести изменения в регламенты применения родентицидов или обоснованно сменить средства защиты растений.

Ключевые слова: антикоагулянтные родентициды, защита растений, мониторинг резистентности, методические рекомендации.

DOI: 10.31857/S0002188123010118, **EDN:** FENVBG

ВВЕДЕНИЕ

Антикоагулянты крови – производные индан-диона и кумарина – применяют в качестве родентицидов уже более 70 лет, и к настоящему времени они прочно заняли позиции, вытеснив или ограничив объемы применения других родентицидов. Это определяет актуальность изучения резистентности грызунов в первую очередь к этой группе препаратов.

В Российской Федерации на протяжении более 20 лет для защиты растений от грызунов применяют антикоагулянтные родентициды, это 8 препаратов из 9 зарегистрированных к настоящему времени [1]. Применение этих родентицидов в производственных условиях дает неустойчивые результаты биологической эффективности [2]. При всем том, что это определяется многими факторами (поедаемость родентицидной приманки, погодные условия и т.п.), особого внимания заслуживает формирование резистентности грызунов к этой группе препаратов. Предлагаемые к рассмотрению рекомендации предназначены для работы с обыкновенной полевкой (*Microtus arvalis* Pall) – наиболее важным видом из числа

грызунов-вредителей растений. В то же время основы излагаемой методики применимы и к другим видам грызунов, если будут учтены их особенности лабораторного содержания и расчета вводимых доз. Результаты исследования помогут выявить устойчивость грызунов к применяемым против них родентицидов и внести соответствующие поправки в ассортимент родентицидов и регламенты их применения.

Устойчивость грызунов к антикоагулянтам непрямого действия отмечали уже вскоре после начала их применения. В конце 1950-х гг. это проявилось в отношении антикоагулянтов первого поколения (варфарин, фафинон) [3, 4]. В дальнейшем стало известно о резистентности к антикоагулянтам 2-го поколения – бродифакуму и бромадиолону [5]. К настоящему времени определена локализация гена VCORC1, ответственного за резистентность к антикоагулянтам у грызунов-комменсалов – серой крысы (*Rattus norvegicus* Berkenhout, 1769) и домашней мыши (*Mus musculus* Linnaeus, 1758), проводят исследования мутаций этих генов [6–9].

Цель работы – исследование резистентности к антикоагулянтам обыкновенной полевки – наиболее важного вредителя растений в Российской Федерации [10].

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Условия содержания животных и применения родентицидов. Основой применения родентицидов является использование родентицидных приманок, поедаемых грызунами. Поэтому биологическая эффективность родентицидных обработок зависит не только от восприимчивости грызунов к токсиканту, но и от привлекательности родентицидного препарата для грызунов с учетом пищевых составляющих. В полевых условиях при наличии многих действующих факторов, включая конкурентов на поедание приманки из числа представителей нецелевых видов животных, контроль за поедаемостью препарата грызунами осложняется. В результате данные о недостаточной эффективности препарата, полученные в естественной среде обитания грызунов, служат только предпосылкой для выявления возможной резистентности.

Наиболее полные сведения могут быть получены в лабораторных экспериментах по скармливанию грызунам приманочных препаративных форм родентицидов или в результате перорального введения родентицидных концентратов, которые служат для изготовления родентицидных приманок. Другая сторона вопроса – возможность обеспечить репрезентативность выборки сужает число массовых вредоносных видов грызунов для эксперимента, оставляя наиболее пригодных для длительного содержания в неволе. Самый распространенный массовый вредитель сельскохозяйственных растений – обыкновенная полевка наиболее подходит для лабораторных экспериментов с родентицидами. Грызуны этого вида из естественной среды обитания благополучно размножаются и подолгу живут в условиях вивария, проявляя относительно терпимый характер поведения при обращении с ними.

Определение резистентности грызунов к родентицидам предполагает сравнительную оценку выборки из 2-х популяций. Одна из них (эталонная) – желательна с определенной восприимчивостью к действующему веществу. Уровень восприимчивости должен быть определен экспериментально в лабораторных или полевых условиях и соответствовать обеспечению хозяйственно необходимой эффективности родентицидных обработок, имеющих эффективность не менее 50%. Другая популяция того же вида – тестируемая на резистентность.

Предпосылкой для экспериментальной оценки восприимчивости грызунов к действующему веществу (д.в.) могут быть недостаточно эффективные результаты родентицидных обработок препаратами с этим д.в. При этом надо иметь подтверждение того, что низкая эффективность обработки получена не из-за плохой поедаемости приманки грызунами, массового поедания препарата нецелевыми животными или в результате перехода приманки в негодное состояние из-за осадков.

Работа как с первой, так и со второй популяциями начинается с минимальных выборок с использованием самцов, как наиболее стабильных в физиологическом плане по сравнению с самками. Рациональным является использование для начального исследования возрастной группы sub-adultus (предвзрослой), с приблизительной массой тела от 15 до 20 г. Участвующих в опыте полевок содержат одиночно и рассаживают не менее чем за 2 нед до начала опыта, если они взяты из естественной среды обитания. Этот карантинно-адаптационный срок может быть сокращен или отменен только для грызунов лабораторной популяции (родившихся в условиях данной лаборатории) при условии, если они не имеют признаков заболеваний и среди них не было летальных случаев за отмеченный срок.

Террариумы для одиночного содержания должны быть одинаковыми в условиях одного опыта с ориентировочным объемом не менее 27000 см³ (30 см × 30 см × 30 см), с перегородкой для гнездовой камеры, которая составляет от 30 до 50% площади террариума. Материалами для террариума служат железо не тоньше 1 мм и стекло. Допускается использование аквариумов. В таких случаях необходима плотная металлическая крышка, не выталкиваемая грызунами изнутри. Во всех случаях необходима хорошая аэрация, при этом ширина отверстий не должна превышать 5 мм. Гнездовую камеру заполняют сеном из злаковых или бобовых трав. Дно террариума засыпают древесными опилками с оптимальной толщиной от 3-х до 5-ти см. В ходе опыта с токсичированными приманками дно выстилают светлой бумагой для более удобного учета съеденной приманки. Наиболее удобный и достаточный рацион на время проведения опыта состоит из свежих овощей (картофель, морковь) с корректируемым расчетом ≈50 г особь/сут и овса ≈20 г особь/сут. В присутствии свежих овощей полевки не нуждаются в свободной воде. Оптимальная температура воздуха при содержании полевок – от 5 до 20°C, световой режим – в соответствии с естественным для текущего сезона. Во время проведения опыта условия содержания животных должны быть неизменными. Целесообразно на-

чинать исследование с минимальным числом особей, но не менее 3-х грызунов в выборках.

Подопытным полевым вводят перорально или скармливают с приманкой рассчитанную на основе известных данных о действующем веществе LD_{50} (дозу летальную для половины популяции). При недостатке сведений о токсичности д.в. допускается введение разных доз каждому из подопытной группы грызунов. Для первичной оценки токсичности в принятом диапазоне ближайšie дозы должны отличаться в 2 раза одна от другой.

Если в опыте используют действующее вещество или концентрат, превышающий по содержанию д.в. стандартные родентицидные приманки, то для перорального введения жидкости используют мерные стеклянные трубки Панченкова, прямое назначение которых – определение скорости оседания эритроцитов. Для начала определяют массу родентицидного концентрата, соответствующую делению трубки. Для этого с помощью резиновой груши надетой на верхний конец трубки набирают полную (до верхнего деления, всего их 100) трубку, бумажной салфеткой удаляют концентрат с поверхности трубки и полностью выдувают содержимое трубки в стеклянную емкость удобную для взвешивания на весах с ценой деления 1 мг. Массу взвешенного таким образом содержимого 3-х полных трубок делят на 300 и получают искомую массу концентрата, соответствующего одному делению трубки Панченкова. Обычно содержание д.в. в родентицидных концентратах отражают в г/кг. Если же содержание д.в. выражено в г/л, то нет необходимости во взвешивании содержимого трубки при условии, что на ней записан ее объем (2 мл).

Зная массовую цену деления трубки для вводимого препарата, массу тела грызуна, концентрацию д.в. в концентрате и предполагаемую величину LD_{50} , можно определить индивидуальную порцию вводимого концентрата. Например, масса грызуна (M) равна 20 г, концентрация д.в. в концентрате ($K_{дв}$) равна 2.5 г/кг, предполагаемая или достоверно известная доза LD_{50} равна 0.5 мг/кг. Масса вводимого д.в. с приведением в соответствующие единицы измерения будет равна: $M_{дв} = LD_{50} \times M = 0.5 \text{ мг/кг} \times 20 \text{ г} = 0.5 \text{ мг/кг} \times 0.02 \text{ кг} = 0.01 \text{ мг}$. В пересчете на концентрат вводимая порция (M_k) одной полевке равна: $M_k = (1000 \times M_{дв}) : K_{дв} = (1000 \times 0.01 \text{ мг}) : 2.5 \text{ г} = (1000 \times 0.01 \text{ мг}) : 2500 \text{ мг} = 4 \text{ мг}$.

Техника перорального введения мелким грызунам, в частности обыкновенной полевке, заключается в том, чтобы левой рукой в резиновой перчатке взять большим и указательным пальцами за шейную часть кожи грызуна и зафиксиро-

вать его тело между своей ладонью и тремя остальными пальцами. Затем, раздвинув трубкой челюсти грызуна и заглубив трубку в ротовую полость, не повреждая при этом слизистые ткани животного, вдуть туда с помощью резиновой груши на верхнем конце трубки отмеренное количество родентицидного концентрата, не допуская его потерь.

Рассчитанное количество концентрата вводят 3-м полевым эталонной популяции и 3-м полевым тестируемой популяции. При одиночном содержании в стандартных условиях в течение 2-х нед наблюдают за состоянием грызунов, отмечая их внешний вид, особенности поведения, интенсивность питания, летальные исходы, параллельно наблюдая за 3-мя контрольными грызунами, не получившими препарат и содержащимися в таких же условиях.

Когда исследованию подлежит родентицидный препарат в виде токсифицированной приманки, то предстоит ее скармливание. Предварительно необходимо определить массу приманки, содержащую предполагаемую дозу LD_{50} . Воспользуемся данными для перорального введения, представленными выше. Количество д.в., соответствующее LD_{50} для полевки массой 20 г, равно 0.01 мг, а при концентрации д.в. в приманке 0.05 г/кг масса приманки (M_p) будет равна: $M_p = (1000 \times M_{дв}) : K_{дв} = (1000 \times 0.01 \text{ мг}) : 0.05 \text{ г/кг} = (1000 \times 0.01 \text{ мг}) : 50 \text{ мг/кг} = 200 \text{ мг} = 0.2 \text{ г}$. Такое количество родентицидной приманки может соответствовать 1-й или нескольким гранулам в зависимости от их размеров, или части приманочного брикета.

Рассчитанные таким образом порции приманки выставляют на суточную экспозицию 3-м грызунам эталонной популяции и 3-м грызунам тестируемой популяции. Контрольная группа содержится в стандартном режиме, не получая родентицидной приманки.

На следующие сутки проводят контроль поедаемости. Для этого осуществляют полный осмотр каждого террариума, для чего временно отсаживают грызунов. Несъеденные остатки приманки взвешивают для расчета дозы, полученной каждым грызуном. Если отмечено игнорирование приманки грызунами, то дальнейшее тестирование такого препарата нецелесообразно, т.к. неэффективное применение его на практике нельзя будет отнести к резистентности.

После суточной экспозиции токсифицированной приманки и учета ее поедания все подопытные грызуны, а также и контрольные особи, остаются на установленный срок под наблюдением. Для антикоагулянтов это составляет от 10 до 14 сут. Использование животных, получивших любую дозу д.в. и выживших по истечении срока

Таблица 1. Преобразованные летальные дозы и соответствующие им доли л.и. из числа подопытных грызунов (примерные данные)

ЛД (мг/кг) × 10	Lg (ЛД (мг/кг) × 10)	Доля л.и., %	Пробиты <i>Pr</i> по Блиссу
5	0.69	33	4.56
7	0.85	66.66	5.41
10	1.00	100	8.09

наблюдения в дальнейших опытах первичного изучения резистентности не допускается, но они могут быть использованы для более глубокого изучения вопроса.

Если за время наблюдения среди контрольных (интактных животных) были летальные исходы (л.и.), то результаты всей повторности (группы основной популяции, и группы, тестируемой на резистентность) не засчитываются и требуют повторения после истечения карантинного срока 2 нед.

Целью проводимой экспериментальной работы является определение дозы, вызывающей смешанный по числу л.и. результат или определение летальных и сублетальных доз, расположенных максимально близко по шкале возрастания. Оптимально таких величин должно быть не менее 3-х для каждой тестируемой группы из исследуемых популяций. На этом основании в случае отсутствия л.и. в контактной группе (группах) необходимо повторение вариантов с удвоением рассчитанной по д.в. дозы до получения смешанных результатов. Напротив, в случае л.и. всех контактных грызунов, доза для последующих введений сокращается в 2 раза. В ходе исследования допускается изменение вводимых (скармливаемых) доз менее чем в 2 раза, если это будет сочтено целесообразным для получения наиболее достоверных результатов. Не исключается возможность того, что для получения дозы со смешанным результатом потребуется удвоение выборки до 6-ти особей в каждом варианте. При расширенном изучении вопроса в эксперимент могут быть введены самки. Для получения сравнимых и достоверных результатов самки должны быть подобраны с одинаковыми или близкими параметрами (возраст, вес) и в одном репродуктивном состоянии.

После получения не менее 3-х величин доз со смешанным или пограничным результатом для каждой из тестируемых популяций данные готовы для графического и математического анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ экспериментальных данных. Для определения величин ЛД₅₀ и ЛД₁₀₀ используют специальный статистический метод – пробит-анализ [11, 12].

Подготовка экспериментальных данных заключается в составлении таблицы, содержащей летальные дозы (мг/кг), и доли л.и. (в %) от числа грызунов, получивших эти дозы. Доли л.и. преобразуют в пробиты (величина пробит-функции *Pr* по Блиссу, (рис. 1), а летальные дозы преобразуют в десятичные логарифмы (рис. 2).

Применяемые в настоящее время антикоагулянты 2-го поколения вызывают л.и. в дозах <1 мг/кг, поэтому для удобства целесообразно записать удесятеренные дозы (ЛД × 10) (табл. 1).

Для графического решения на оси абсцисс прямоугольной системы координат откладывают десятичные логарифмы доз (мг/кг), определенные по соответствующим таблицам или с помощью логарифмической линейки. На оси ординат наносят величины пробитов, определенных с помощью соответствующей таблицы (по Блиссу) на основании доли л.и. (в %). Число точек для построения графика должно быть не менее 3-х. Оптимально они должны соответствовать дозам со смешанным эффектом по числу л.и. Допускаются точки, соответствующие дозам с нулевым и 100%-ным результатами, только в том случае, если они по данным эксперимента максимально приближены к “смешанной точке” как со стороны нулевого показателя, так и со стороны 100%-ного. Между точками по возможности на равном удалении от каждой проводят прямую. Точка на этой прямой, с величиной пробитов “5”, будет соответствовать ЛД₅₀ на шкале абсцисс (рис. 3).

Десятичный логарифм 0.78 соответствует числу 6. Помня, что в расчетах использовали удесятеренные величины доз, приходим к выводу, что ЛД₅₀ = 0.6 мг/кг.

Стандартная ошибка может быть вычислена по формуле $S_{ЛД_{50}} = \frac{ЛД_{84} - ЛД_{16}}{\sqrt{2N}}$, где $S_{ЛД_{50}}$ – стандартная ошибка ЛД₅₀. При этом ЛД₈₄ соответствует пробиту 6, а ЛД₁₆ соответствует пробиту 4, *N* – количество животных в группах, использованных для испытания доз, которые находятся в пределах величин пробитов от 3.5 до 6.5.

Аналитический способ пробит-анализа по Финни также может быть осуществлен в рамках

%	0.1	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	–	2.67	2.95	3.12	3.25	3.35	3.46	3.52	3.60	3.66
10	3.72	3.77	3.83	3.87	3.92	3.96	4.01	4.05	4.09	4.12
20	4.16	4.20	4.23	4.26	4.30	4.33	4.36	4.39	4.42	4.45
30	4.50	4.51	4.53	4.56	4.59	4.62	4.64	4.67	4.70	4.72
40	4.75	4.77	4.80	4.82	4.85	4.87	4.90	4.93	4.95	4.98
50	5.00	5.03	5.05	5.08	5.10	5.13	5.15	5.18	5.20	5.23
60	5.25	5.28	5.31	5.33	5.36	5.39	5.41	5.41	5.45	5.50
70	5.52	5.55	5.58	5.61	5.64	5.67	5.71	5.74	5.77	5.81
80	5.84	5.88	5.91	5.95	5.99	6.04	6.08	6.13	6.18	6.23
%	0.0	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9
90	6.28	6.29	6.29	6.30	6.31	6.31	6.32	6.32	6.33	6.34
91	6.34	6.45	6.35	6.36	6.37	6.37	6.38	6.39	6.39	6.40
92	6.41	6.41	6.42	6.43	6.43	6.44	6.45	6.45	6.46	6.47
93	6.48	6.48	6.50	6.50	6.51	6.51	6.52	6.53	6.54	6.55
94	6.55	6.56	6.57	6.58	6.59	6.60	6.61	6.62	6.63	6.64
95	6.65	6.66	6.67	6.68	6.69	6.70	6.71	6.72	6.73	6.74
96	6.75	6.76	6.77	6.79	6.80	6.81	6.83	6.84	6.85	6.87
97	6.88	6.90	6.91	6.93	6.94	6.96	6.98	7.00	7.01	7.03
98	7.05	7.08	7.10	7.12	7.14	7.17	7.20	7.23	7.26	7.29
99	7.33	8.37	7.41	7.46	7.51	7.58	7.65	7.75	7.88	8.09

Рис. 1. Преобразование доли (%) летальных исходов в пробиты.

Таблица величин десятичных логарифмов чисел от 1 до 9.9

десятичные целые	0.0	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9
1	0.0	0.04	0.08	0.11	0.15	0.18	0.20	0.23	0.26	0.28
2	0.30	0.32	0.34	0.36	0.38	0.40	0.41	0.43	0.45	0.46
3	0.48	0.49	0.51	0.52	0.53	0.54	0.56	0.57	0.58	0.59
4	0.60	0.61	0.62	0.63	0.64	0.65	0.66	0.67	0.68	0.69
5	0.70	0.71	0.72	0.72	0.73	0.74	0.75	0.76	0.76	0.77
6	0.78	0.79	0.79	0.80	0.81	0.81	0.82	0.83	0.83	0.84
7	0.85	0.85	0.86	0.86	0.87	0.88	0.88	0.89	0.89	0.90
8	0.90	0.91	0.91	0.92	0.92	0.93	0.93	0.94	0.94	0.95
9	0.95	0.96	0.96	0.97	0.97	0.98	0.98	0.99	0.99	1.00

Рис. 2. Преобразование летальных доз в десятичные логарифмы.

пакета КП MathCAD или с помощью таблицы Excel [13].

Сравнение популяций по восприимчивости к препарату целесообразнее проводить именно по показателю ЛД₅₀, поскольку этот критерий оказывается более достоверным, чем другие дозы.

Получив ЛД₅₀ для основной популяции и для тестируемой, можно приступить к оценке рези-

стентности. Коэффициент резистентности вычисляют по формуле (1):

$$Kr = \frac{\text{ЛД}_{50} \text{ тестируемой популяции}}{\text{ЛД}_{50} \text{ для основной популяции}}. \quad (1)$$

Если величины числителя и знаменателя одинаковы, то резистентность к изучаемому д.в. отсутствует. Если $Kr > 1$, то резистентность обнаружена, и это служит основанием для внесения соот-

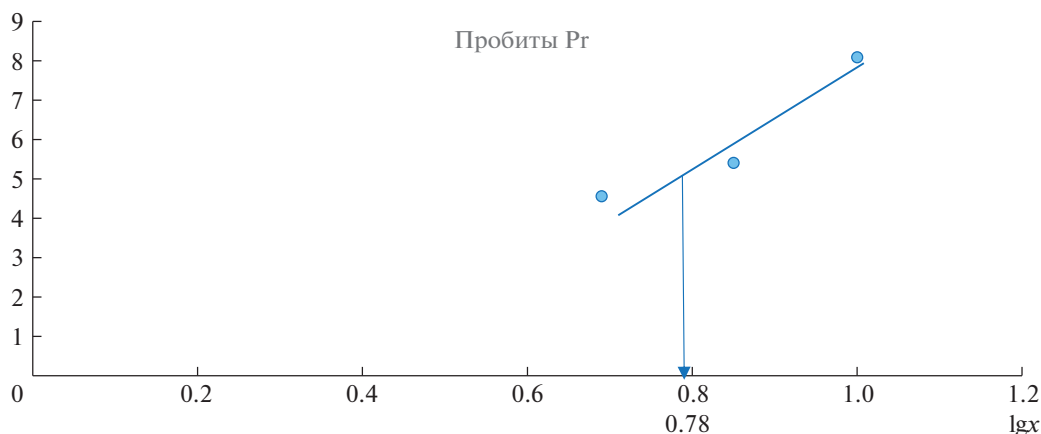


Рис. 3. Графическое определение величины LD_{50} .

ветствующей поправки в регламент применения родентицида против устойчивой популяции или изменения ассортимента средств против этой популяции. В отсутствие относительной резистентности и неудовлетворительных результатов в родентицидных обработках следует увеличивать поедаемость приманки, включая в ее состав дополнительные аттрактанты.

Кумулятивная резистентность. Антикоагулянтные родентициды, наиболее широко применяемые в настоящее время, обладают кумулятивным действием. И, следовательно, изучение кумулятивной резистентности в отношении их имеет значение.

При расчете дробных хронических доз используют известные о д.в. данные. Принимают во внимание время действия и скорость выведения из организма. Летальный исход под воздействием острой пероральной дозы антикоагулянтов крови непрямого действия наступает как правило в сроки от 3-х до 8-ми сут. Полувыведение этих токсикантов происходит в течение ≈ 2 -х мес. Такая характеристика позволила определить высокую кумулятивность бродифакума (0.4–0.68) при 60-суточном введении грызунам [14]. Однако анализ популяций на выявление кумулятивной резистентности в практических условиях не может основываться на модели, которая предполагала бы такое длительное поступление токсиканта в организм, потому что нормы внесения родентицидов из соображений безопасности рассчитаны на минимально необходимое количество и сравнительно быстрое поедание приманки грызунами. В этом случае целесообразнее в основу расчета хронической дозы взять время токсического действия д.в. Как уже было отмечено, летальный исход от действия антикоагулянтных родентицидов наступает в основном от 3-х до 8-ми сут после разового перорального поступ-

ления в организм. Нормы применения родентицидов при защите растений снижены для безопасности до уровня, позволяющего поедать приманки в течение ≈ 2 -х–3-х сут [1]. Из этого следует, что целесообразная кратность хронического введения составляет от 3-х до 5-ти сут. Учитывая приведенный выше коэффициент кумулятивности > 0.5 , можно обоснованно начать тестирование с половины LD_{50} (в нашем примере это 0.3 мг/кг), разбив ее, как минимум, на 3 введения.

В остальном структура опыта остается такой же, как и при определении острой LD_{50} . Наиболее достоверными будут результаты при синхронном проведении вариантов с выборками из основной и тестируемой популяций. После определения полулетальной кумулятивной дозы основной популяции (LD_{50n}) и тестируемой (LD_{50nr}) можно определить коэффициент кумулятивной резистентности (Krn) (2):

$$Krn = \frac{LD_{50nr}}{LD_{50n}}. \quad (2)$$

В результате величина коэффициента Krn , равная 1, означает отсутствие различий в формировании кумулятивной резистентности в 2-х сравниваемых популяциях. Величина $Krn > 1$ означает наличие кумулятивной резистентности в тестируемой популяции. Это позволяет сделать вывод о том, что повторные обработки против тест-популяции будут сопровождаться снижением эффективности. К такому же результату приведет применение приманочных ящиков или других стационарных источников родентицидной приманки.

Нельзя забывать, что оценка резистентности популяций может происходить не только по признаку территориальной удаленности популяций, интенсивности родентицидных обработок, но и в зависимости от сезона, обуславливающего различный рацион грызунов. Наиболее интенсивное

употребление зеленых кормов, содержащих витамины группы К, может привести к повышению устойчивости грызунов к антикоагулянтным родентицидам на том основании, что эти витамины являются противоядиями (антидотами) для производных кумарина и индандиона, служащих основой этих родентицидов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Государственный каталог пестицидов и агрохимикатов по состоянию на 14 марта 2022 г. <https://mcx.gov.ru/upload/iblock/5ba/5ba42dcd0dc36061195cd47d706fd094.zip>
2. Яковлев А.А., Бабич Н.В., Драгомиров К.А. Эффективность антикоагулянтных родентицидов // Защита и карантин раст. 2010. № 1. С. 23–25.
3. Boyle C.M. Case of apparent resistance of *Rattus norvegicus* Berkenhout to anticoagulant poisons // Nature. 1960. V. 188. P. 517.
4. Greaves J.H., Ayres P. Heritable resistance to warfarin in rats // Nature. 1967. V. 215. P. 877–878.
5. Lund M. Resistance to the second-generation anticoagulant rodenticides // Proc. 11th Vertebr. Pest Conf., Sacramento, Calif. March 6 to 8. 1984. P. 89.
6. Jones C., Talavera M., Bauckle A.P. Anticoagulant resistance in rats and mice in the UK – Summary report with new data for 2019–20. Colin Presscott Report from the Campaign for Responsible Rodenticide Use (CR-RU) UK for the Government Oversight Group https://www.researchgate.net/publication/336871353_Anticoagulant_Resistance_in_Rats_and_Mice_in_the_UK_-_Summary_Report_with_new_data_for_2019
7. Прескотт С.В. Резистентность к родентицидам-антикоагулянтам. Новая молекулярная методология определения мутаций гена резистентности VKORC1 и понимание их возможности влияния на эффективность применения препаратов // Пест-Менеджмент. 2013. № 4. С. 39–46.
8. Миронова Т.А., Рыльников В.А., Богачева А.В., Лавренченко Л.А. Распространение мутаций гена VKORC1 и резистентность серых крыс к родентицидам-антикоагулянтам в ряде городов России // Пест-Менеджмент. 2020. № 1(113). С. 5–7. <https://doi.org/10.25732/2396.2020.86.98.001>
9. Мальцев А.Н., Рябов С.В., Стахеев В.В., Панасюк Н.В., Гашев С.Н., Сорокина Н.В., Баженев Ю.А., Котенкова Е.В. Мутации гена резистентности VCORC1 к антикоагулянтам у синантропных грызунов на урбанизированных территориях России // Докл. РАН. Науки о жизни. 2021. Т. 498. № 1. С. 254–257. <https://doi.org/10.31857/S2686738921030094>
10. Бабич Н.В., Яковлев А.А. Развитие резистентности к антикоагулянтным родентицидам у полевых грызунов в России // Фитосанитарные технологии в обеспечении независимости и конкурентоспособности АПК России. Сб. тез. докл. IV Всерос. съезда по защите раст. с международ. участием “Фитосанитарные технологии в обеспечении независимости и конкурентоспособности АПК России”. СПб., 2019. С. 311.
11. Бельский М.Б. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Л.: Медгиз, 1963. 146 с.
12. Доспехов Б.А. Методика полевого опыта. М.: Агропромиздат, 1985. С. 313–316.
13. Аналитический способ пробит-анализа по Финни с помощью КП Math CAD или с помощью таблицы Excel. <https://www.youtube.com/watch?v=wrUADPU3in4>, <https://www.aatbio.com/tools/probit-model-regression-analysis-calculator>
14. Денисенко В.И. Гигиеническое обоснование безопасного производства и применения современных родентицидных средств – антикоагулянтов на основе бромадиолона и бродифакума: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. М., 2008. 25 с. [khttps://www.disscat.com/content/gigienicheskoe-obosnovanie-bezopasnogo-proizvodstva-i-primeneniya-sovremennykh-rodentitsidny](https://www.disscat.com/content/gigienicheskoe-obosnovanie-bezopasnogo-proizvodstva-i-primeneniya-sovremennykh-rodentitsidny)

Guidelines for the Control of Resistance of the Common Vole (*Microtus arvalis* Pall) to Anticoagulant Rodenticides

A. A. Yakovlev^{a,b,#}

^aThe All-Russian Scientific Research Institute of Plant Protection
shosse Podbelskogo 3, Saint Petersburg–Pushkin 196608, Russia

^bLLC “Innovative Plant Protection Center”

subscriber box 5, St. Petersburg–Pushkin 196608, Russia

[#]E-mail: jjakovlev@mail.ru

Anticoagulant rodenticides occupy a leading position in the practice of regulating the number of harmful rodents. The study of resistance to anticoagulants has been developed to a greater extent in relation to rodent commensals. In the conditions of field application of rodenticides in plant protection, the problem of resistance has features that are reflected in the methodology of studying this problem. The recommendations are intended to assess the resistance of the common vole (*Microtus arvalis* Pall), one of the most important plant pests in the Russian Federation. The results of the study will help to identify resistance and make timely changes to the regulations for the use of rodenticides or reasonably change plant protection products.

Key words: anticoagulant rodenticides, plant protection, resistance monitoring, methodological recommendations.