

УДК 632.4:632.93 : 633.11

МЕХАНИЗМЫ УСТОЙЧИВОСТИ К ФУНГИЦИДАМ ФИТОПАТОГЕННОГО ГРИБА *FUSARIUM GRAMINEARUM*

© 2020 г. Г. Д. Соколова^{1,*}, А. П. Глинушкин^{1,**}

¹ Всероссийский научно-исследовательский институт фитопатологии, 143050 Большие Вяземы, Россия

*e-mail: gdsokolova@mail.ru

**e-mail: glinale@mail.ru

Поступила в редакцию 01.03.2020 г.

После доработки 06.05.2020 г.

Принята к публикации 11.05.2020 г.

В обзоре обобщены современные данные о причинах повышенной устойчивости изолятов *Fusarium graminearum* к основным химическим группам фунгицидов, таким как бензимидазолы, фенамакрил, ингибиторы биосинтеза эргостерола (триазолы и группа аминов), стробилурины и ингибиторы сукцинатдегидрогеназы. Показано, что в устойчивости к бензимидазолам, фенамакрилу или некоторым фунгицидам из группы ингибиторов сукцинатдегидрогеназы основную роль играет полиморфизм генов, кодирующих белки-мишени фунгицидов. В устойчивости к триазолам задействованы АВС-транспортеры, способные выводить фунгицид из клетки. Конститутивная устойчивость к стробилуринам обусловлена быстрой активацией запасного пути метаболизма, дублирующего заблокированный фунгицидом путь. Устойчивость к фунгицидам из группы аминов связана с конститутивной устойчивостью белков-мишеней. Приведены работы, исследующие возможность использования технологий РНК-интерференции на основе секвенированных фрагментов генов, кодирующих белки-мишени фунгицидов, для подавления *F. graminearum*. Рассматривается также влияние фунгицидов на биосинтез ДОН патогеном.

Ключевые слова: бензимидазолы, ингибиторы сукцинатдегидрогеназы, механизмы устойчивости, стробилурины, триазолы, фенамакрил, фунгициды, *Fusarium graminearum*

DOI: 10.31857/S0026364820060112

ВВЕДЕНИЕ

Использование фунгицидов – широко распространенный в сельском хозяйстве прием для предотвращения и подавления развития грибных болезней растений. Ежегодное потребление фунгицидов исчисляется тысячами тонн (Cools, Hammond-Kosack, 2013). Одним из последствий многолетнего применения фунгицидов является накопление в популяциях патогенов устойчивых к фунгицидам форм (Lucas et al., 2015).

Комплексный вид *Fusarium graminearum* Schwabe [половая стадия – *Gibberella zeae* (Schwein) Petch.] относится к числу основных фитопатогенных грибов, вызывающих фузариоз колоса зерновых культур, в частности, такой важной сельскохозяйственной культуры, как пшеница во всех регионах ее выращивания. Кроме снижения урожая, заболевание сопровождается загрязнением зерна токсичными для млекопитающих метаболитами гриба – микотоксинами. Самым распространенным из фузариотоксинов является представитель трихотеценов группы В – дезоксиниваленол (ДОН, vomitоксин), содержание которого регламентируется в зерне (Maresca, 2013).

Этот микотоксин устойчив к воздействию высоких температур и слабо разлагается в процессах переработки зерна на пищевые и кормовые цели. Поэтому повышенное внимание приходится уделять способам предотвращения развития заболеваний в полевых условиях. Наиболее уязвимым для инфицирования является период цветения зерновых, особенно если погодные-климатические условия благоприятствуют заражению. Использование фунгицидов – одно из основных средств сдерживания развития фузариоза колоса. Проблема развития устойчивости к фунгицидам в случае с *F. graminearum* усугубляется появляющейся информацией о возможном повышении токсичности устойчивых изолятов. ДОН является одним из факторов агрессивности фитопатогена по отношению к пшенице и фунгицидная устойчивость агрессивных форм фитопатогена приведет к росту степени поражения растений и повышению уровня загрязнения зерна фузариотоксинами.

Целью обзора является рассмотрение механизмов устойчивости *F. graminearum* к представителям основных химических групп фунгицидов по классификации FRAC (Fungicide Resistance Action

Committee): бензимидазолам, фенамакрилу, ингибиторам биосинтеза эргостерола (триазолам и группе аминов), стробилуринам, и ингибиторам сукцинатдегидрогеназы (FRAC Code List, 2018).

БЕНЗИМИДАЗОЛЫ

Препараты на основе производных бензимидазола появились на рынке в конце 1960-х гг. и были первыми системными фунгицидами широкого спектра действия с высокой эффективностью как против болезней вегетативных органов растений, так и в борьбе с комплексом фитопатогенов, передающихся семенами. Типичным представителем этой группы фунгицидов является N-(бензимидазол-2)-О-метилкарбамат (БМК, в англоязычной литературе – methyl benzimidazole carbamate, МВС). В качестве действующего вещества (д.в.) БМК (МВС) входит в состав нескольких коммерческих фунгицидных препаратов, в частности, карбендазима. Это название часто используется в статьях как синоним МВС.

С начала 1970-х гг. бензимидазольные фунгициды (в основном карбендазим) получили широкое распространение для борьбы с фузариозом колоса пшеницы в Китае, где преобладающими возбудителями в периоды эпифитотий являются филогенетические виды *F. asiaticum* и *F. graminearum* s.str. комплексного вида *F. graminearum* (Zhang et al., 2007).

Уровень чувствительности изолятов к фунгицидам обычно оценивают по их способности расти на картофельно-декстрозном агаре в присутствии добавленных количеств фунгицида. Сравнение производят по величине EC_{50} , то есть концентрации фунгицида (по д.в.), вызывающей 50%-е ингибирование роста мицелия. Так, Liu et al. (2010a) протестировали 1529 изолятов *Gibberella zeae*, собранных в 2008 и 2009 гг. на разных полях в шести провинциях Китая, и разделили их на три группы. К чувствительным были отнесены изоляты, которые не росли при концентрации 2 мкг/мл карбендазима. Для изолятов со средней устойчивостью величина EC_{50} варьировала в интервале 4.50–7.28 мкг/мл, а высоко устойчивые изоляты имели EC_{50} на уровне 10.35–30.26 мкг/мл. Частота встречаемости устойчивых изолятов на разных полях пшеницы колебалась от 2 до 40%. В начале 1990-х эта величина оценивалась в 0.25–0.29% (Yin et al., 2009).

Основной поражаемой карбендазимом мишенью в грибных клетках являются тубулины – белки, участвующие в формировании микротрубочек (microtubule), которые вовлечены в протекание многих клеточных процессов, в частности, таких как митоз, внутриклеточный транспорт, образование цитоскелета. Как было показано для *G. zeae* (Chen et al., 2009), изоляты с повышенной устойчивостью отличались точечными мутациями в не-

которых кодонах гена, кодирующего $\beta 2$ -тубулин (*TUB2*), что сопровождалось соответствующей заменой аминокислот в кодируемом белке. Для описания такой замены предложено приводить аминокислоту дикого типа, номер кодона, в котором произошла замена, и новую аминокислоту, при этом использовать однобуквенный код аминокислоты (Mair et al., 2016).

При анализе 899 изолятов *Fusarium asiaticum*, выделенных в одной из провинций Китая в 2010–2012 гг., к устойчивым были отнесены 74 изолята, что составляет 8.2%. Большинство из них были средней устойчивости (Chen et al., 2015). Уровень устойчивости к карбендазиму коррелировал с мутациями в кодонах 167, 198 или 200 в $\beta 2$ -тубулине. Всего было выявлено пять типов точечных мутаций: F167Y, E198L, E198K, F200Y и E198Q, из которых наиболее частой была мутация F167Y. Разработаны аллель-специфичные праймеры, позволяющие определять основные генотипы устойчивости методом ПЦР (Liu et al., 2014; Zhang et al., 2016). Изучаются возможности новых методов для отслеживания развития устойчивости к бензимидазолам в полевых популяциях патогена (Duan et al., 2014, 2016; Komura et al., 2018).

Сообщалось, что устойчивые к карбендазиму изоляты мало отличались от чувствительных по вирулентности и были способны скрещиваться с чувствительными изолятами, хотя среди рекомбинантов наблюдалось пониженное образование конидий и перитециев (Chen et al., 2007; Chen, Zhou, 2009a). Устойчивые изоляты имели повышенный уровень образования ДОН (Zhang et al., 2009; Zhou et al., 2019). Кроме того, среди устойчивых изолятов, особенно с мутацией в положении 167 $\beta 2$ -тубулина, повышалась доля 3-АсДОН-хемотипа (Zhang et al., 2013).

Другие представители фунгицидов-ингибиторов $\beta 2$ -тубулина, такие как беномил (бенлат) и тиофанат-метил, в растениях превращаются в БМК (МВС), поэтому отмечается кросс-устойчивость фитопатогена к этой группе фунгицидов. Например, сообщалось об обнаружении изолятов *F. asiaticum*, устойчивых к тиофанат-метилу, в четырех префектурах Японии (Suga et al., 2011). Устойчивые изоляты имели мутацию F167Y или F200Y в $\beta 2$ -тубулине.

В сравнении с другими видами грибов *F. graminearum* отличается меньшей чувствительностью к карбендазиму, чем, например, такие виды, как *Botrytis cinerea*, *Colletotrichum gloeosporioides* и *Sclerotinia sclerotiorum* (Zhu et al., 2018). Различия связывают с мутацией в кодоне 240 гена, кодирующего $\beta 2$ -тубулин в *Fusarium graminearum*. В большинстве фитопатогенных грибов это положение кодирует лейцин, тогда как в *F. graminearum* кодируется фенилаланин. Замена фенилаланина на лейцин в этом положении $\beta 2$ -тубулина в *F. graminearum* приводила к 10-кратному уменьшению

EC₅₀, в то время как замена лейцина на фенилаланин в β-тубулине *Botrytis cinerea* сопровождалась 9-кратным увеличением EC₅₀ (Zhu et al., 2018). Интересно отметить, что изоляты *Gibberella zeae* имеют два типа β-тубулинов – β1 и β2 (Qiu et al., 2012; Zhao et al., 2014). Аминокислотные последовательности β1- и β2-тубулинов идентичны на 76%. При одинаковых аминокислотных остатках в положениях 167, 198 и 200 тубулины различаются аминокислотами в положении 240. В β2-тубулине это фенилаланин, а в β1-тубулине – лейцин. Вероятно, именно β1-тубулин ингибируется карбендазимом в первую очередь, но его функцию на стадии мицелиального роста выполняет более устойчивый к фунгициду β2-тубулин. По аминокислотным последовательностям β1-тубулин *G. zeae* сходен с тубулинами, считающимися мишенями карбендазима в *Colletotrichum gloeosporioides* (tub2), *Aspergillus nidulans* (benA) и *Trichoderma viride* (tub2), на 96.6, 94.4 и 93.7%, соответственно (Zhou et al., 2016b). Сообщалось также, что оказывать влияние на чувствительность фитопатогена к фунгицидам могут интроны, регулирующие экспрессию соответствующих генов (Li et al., 2017). Отсутствие в гене *TUB1* (*Fg-β1tub*), в сравнении с *TUB2* (*Fg-β2tub*), трех интронов (i3, i4, i6) может вносить свой вклад в повышение чувствительности β1-тубулина к карбендазиму (Li et al., 2019). Методами сайт-направленного мутагенеза было показано, что мутация F167Y (но не E198K или F200Y) в β1-тубулине может придавать некоторую устойчивость к карбендазиму (Chen et al., 2018).

ФЕНАМАКРИЛ

Фенамакрил (первоначально обозначался как JS399-19), относящийся к химической группе цианоакрилатов, запатентован в Китае в 1998 г. и рекомендован как высоко эффективный фунгицид против *Fusarium graminearum* и *F. asiaticum* (Li et al., 2008; Chen et al., 2008; 2011; Donau et al., 2017). Механизм фунгицидного действия фенамакрила связан с ингибированием АТФазной активности миозина-5 из класса I миозинов (*FgMyo1*, FGSG_01410.1) и нарушением его взаимодействия с актином. Это влияет на моторную функцию миозина *FgMyo1*, необходимую для протекания разнообразных клеточных процессов, и подавляет рост гриба (Zhang et al., 2015; Wollenberg et al., 2016, 2019).

В отличие от других фунгицидов (карбендазим, триазолы) фенамакрил подавляет образование ДОН. По данным Tang et al. (2018), *FgMyo1* может связываться с рибосомассоциированным белком *FgAsc1* и влиять на трансляцию *Tri1* – одного из ферментов в биосинтезе ДОН. Кроме того, в комплексе с актином *FgMyo1* участвует в образовании токсисом – субклеточных структур, где локализуются ферменты биосинтеза ДОН. Дисфункция

FgMyo1, вызываемая фенамакрилом, сопровождается нарушением биосинтеза ДОН.

При оценке полевых изолятов *F. graminearum* по ингибированию роста мицелия величина EC₅₀ для фенамакрила составляла около 0.1 мкг/мл (Chen et al., 2008). В лабораторных условиях на средах с добавками фенамакрила удается отселектировать изоляты патогена с разной степенью чувствительности к фунгициду. Так, Chen et al. (2008), выделив 76 изолятов, разделили их на три группы: с низкой (EC₅₀ 1.5–15 мкг/мл), средней (EC₅₀ 15.1–75.0 мкг/мл) и высокой (EC₅₀ > 75 мкг/мл) степенью устойчивости к фунгициду. Кросс-устойчивости с другими классами фунгицидов (бензимидазолы, ингибиторы биосинтеза эргостерола, стробилурины) не наблюдалось. Большинство полученных изолятов имели сходные с родительским изолятом параметры выживаемости, хотя некоторые показали замедленный мицелиальный рост и пониженный уровень образования конидий. По данным Zhang et al. (2017) устойчивые к фенамакрилу лабораторные изоляты *F. graminearum* могли иметь дефекты в различных биологических и физиологических характеристиках, таких как ответ на окислительный и осмотический стрессы, проницаемость клеточных мембран, патогенность и др. В условиях отсутствия фунгицида такие изоляты могут уступать диким изолятам в конкурентоспособности.

Было установлено (Zheng et al., 2015), что устойчивость *F. graminearum* к фенамакрилу вызывается точечными мутациями в гене, кодирующем *FgMyo1*, в кодонах 216, 217, 418 или 420, что приводит к аминокислотным заменам в белке. Li et al. (2016) получили 239 устойчивых к фенамакрилу изолятов *F. asiaticum*, из которых случайным образом отобрали 82 изолята для дальнейшего изучения. Среди них 25.6% оказались с низкой, 7.3% со средней и 67.1% с высокой степенью устойчивости. С низкой устойчивостью были связаны мутации в гене *FgMyo1* в кодонах 135, 151, 204, 434, 577, 580 или 581, со средней устойчивостью – в кодонах 418, 424 или 577, с высокой устойчивостью – в кодонах 216, 217 или 420. При этом мутации S217L (EC₅₀ 91–167 мкг/мл) и E420K (EC₅₀ 259–449 мкг/мл) были наиболее частыми.

Фенамакрил появился на рынке Китая в период, когда после более тридцатилетнего использования бензимидазольных фунгицидов, особенно карбендазима, в борьбе с фузариозом колоса начал снижаться результат от обработок карбендазимом. Новый фунгицид, характеризовавшийся высокой, доходящей до 80% эффективностью как в подавлении развития болезни, так и в уменьшении уровня загрязнения зерна ДОН, оказался успешной альтернативой и начал широко применяться на полях с распространившимися устойчивыми к карбендазиму фенотипами *F. graminearum*. Это вызвало опасения, связанные с возможно-

стью появления изолятов патогена с двойной устойчивостью к карбендазиму и фенамакрилу. Действительно, в лабораторных условиях из устойчивых к карбендазиму изолятов на средах с добавленным фенамакрилом могут быть отселектированы устойчивые как к карбендазиму, так и к фенамакрилу изоляты *F. graminearum*. Колосья пшеницы, инфицированные такими изолятами, не спасали от развития болезни ни обработки карбендазимом, ни фенамакрилом, ни их смесью (Chen, Zhou, 2009b). Результаты подобных работ свидетельствуют о необходимости своевременного пересмотра тактики защитных мероприятий.

ТРИАЗОЛЫ

Фунгициды из группы 1,2,4-триазолов принадлежат к одному из наиболее важных классов системных фунгицидов, которые начали интенсивно использоваться против широкого спектра фитопатогенных грибов в 1980-е годы. В настоящее время группа насчитывает 25 действующих веществ и лидирует по этому показателю среди других химических классов фунгицидов (FRAC Code List., 2018). Тебуконазол и метконазол из группы триазолов, а также протиоконазол, относящийся к производным триазолинтриона, считаются наиболее эффективными современными фунгицидами в борьбе с фузариозом колоса пшеницы (Andersen et al., 2014; Sun et al., 2014; Duan et al., 2019). Эффективность препаратов на их основе может варьировать в зависимости от сроков применения, от типа опрыскивателей, от сортовых особенностей растений, а также от погодных условий в период цветения, считающийся оптимальным временем для фунгицидных обработок.

Согласно многолетним усредненным данным обработка метконазолом (Сaramba, 92 г д.в./га), или смесью протиоконазола с тебуконазолом (Prosargo, 100 г каждого д.в./га) на стадии цветения (когда 50% колосьев на главных стеблях выбросили пыльники в средней трети колоса) подавляла развитие фузариоза на 52%. Обработка на 5–7 дней позднее уменьшала этот показатель до 46% для метконазола и до 41% – для смеси протиоконазола с тебуконазолом, а если обработка проводилась примерно за 5 дней до цветения (50%-е выколашивание на главных стеблях) развитие фузариоза подавлялось менее чем на 33% по каждому из фунгицидных препаратов в сравнении с необработанным контролем. Что касается уменьшения содержания ДОН в зерне, то обработка метконазолом как во время, так и через 5–7 дней после цветения превосходила смесевой препарат на 7 и 12.8%, соответственно (Paul et al., 2018a). Необходимо отметить, что общее снижение пораженности колосьев фузариозом в результате фунгицидных обработок не всегда сопровождается пропорциональным уменьшением содержания ДОН в зерне. Субле-

тельные концентрации триазолов способны индуцировать повышенное образование ДОН (Sokolova et al., 2001; Audenaert et al., 2010; Kulik et al., 2012; Duan et al., 2018b). Содержание ДОН в зерне будет зависеть от баланса между общим снижением пораженности зерна и влиянием фунгицида на токсиногенез фитопатогена.

Тебуконазол и протиоконазол слабо перемещаются из листьев в колос или из одной части колоса к другой (Lehoczki-Krsjak et al., 2013). Поэтому важной составляющей успешного использования фунгицидов является конструкция опрыскивателя и тип форсунок, которые должны обеспечивать полное и равномерное покрытие колосьев фунгицидом (Mesterházy et al., 2011, 2018; Lehoczki-Krsjak et al., 2015). Отмечалось, что применение фунгицидов на среднеустойчивых сортах дает более стабильные результаты, как по снижению пораженности колосьев, так и по уменьшению содержания ДОН в зерне по сравнению с чувствительными сортами (Paul et al., 2019).

По механизму действия триазольные фунгициды относятся к ингибиторам биосинтеза эргостерола – специфичного стерольного компонента клеточных мембран грибов (sterol biosynthesis inhibitors, SBIs, class I). Вещества этой группы ингибируют активность ланостерол-14 α -деметилазы (CYP51, синоним ERG11), принадлежащей к семейству цитохромов P450. Кроме триазолов и протиоконазола в эту группу так называемых ингибиторов деметилирования (sterol demethylation inhibitor, DMI) входят некоторые производные имидазолов, пиримидинов, пиридинов и пиперазинов (FRAC Code List, 2018).

Виды *Fusarium*, в том числе *F. graminearum*, обладают тремя паралогичными генами – CYP51A, CYP51B и CYP51C (Fan et al., 2013). Ген *FgCYP51B* является наиболее консервативным, экспрессируется конститутивно и считается основным, ответственным за стерол-14 α -деметилирование. Экспрессия гена *FgCYP51A*, кодирующего дополнительный фермент, индуцируется в случае уменьшения содержания эргостерола. Активность этого гена может компенсировать нарушение функции *FgCYP51B*. Присущий исключительно грибам рода *Fusarium* ген *FgCYP51C*, по данным Fan et al. (2013), не кодирует стерол-14 α -деметилазу, но вносит свой вклад в вирулентность патогена в отношении колосьев пшеницы. Как было показано на примере тебуконазола, степень ингибирования функциональной активности белков, кодируемых паралогами CYP51, зависит не только от химической структуры, но также от пространственной конфигурации фунгицида (Diao et al., 2018). В препараты обычно входит рацемическая смесь (рас-тебуконазол) двух энантиомеров, образующихся в процессе химического синтеза тебуконазола. Из них (–)тебуконазол более активен в подавлении роста фитопатогена, чем (+)тебуко-

назол и гас-тебуконазол в 24–99 раз и 1.8–6.7 раза, соответственно. (–)Тебуконазол сильнее повышал образование ДОН, чем (+)тебуконазол в одних и тех же условиях. Наибольшее количество ДОН продуцировалось при концентрации (–)тебуконазола равной EC_{10} , по сравнению с EC_{50} и EC_{90} , при температуре 30°C и 0.997 a_w (Diao et al., 2018).

В лабораторных условиях на средах с добавками фунгицида было выделено несколько фенотипов *F. graminearum*, устойчивых к тебуконазолу (Becher et al., 2010) или к метконазолу (Duan et al., 2018a), содержащих мутации в гене *CYP51A* (Duan et al., 2018a). Из всех мутаций только замена G443S не сопровождалась ухудшением биологических свойств мутантов. При этом изоляты с заменой G443S, устойчивые к метконазолу, не показали перекрестной устойчивости к другим ингибиторам стерол-14 α -деметилазы, таким как ипконазол, относящийся к триазолам, и прохлораз, являющийся производным имидазолов. Другие мутанты проявили кросс-устойчивость (Duan et al., 2018a).

Полевую устойчивость к тебуконазолу оценивали в работе (Yin et al., 2009) на примере 118 изолятов *F. asiaticum* и 41 изолята *F. graminearum*, выделенных с колосьев пшеницы в 2007 и 2008 гг. в 14 провинциях Китая, где на протяжении более 20 лет использовался карбендазим, а из триазольных фунгицидов – триадимефон для борьбы с мучнистой росой пшеницы. Наряду с девятью изолятами *F. asiaticum*, устойчивыми к карбендазиму, причем все они были собраны только в двух провинциях, были найдены три изолята, устойчивые к тебуконазолу: один *F. graminearum* ($EC_{50} \times 6.24$ мг/л) и два изолята *F. asiaticum* (EC_{50} 4.152 и 4.52 мг/л). Интервалы варьирования EC_{50} по тебуконазолу для остальных 40 изолятов *F. graminearum* и 116 изолятов *F. asiaticum* составляли 0.021–1.152 мг/л и 0.010–2.11 мг/л, соответственно. Все устойчивые к тебуконазолу изоляты были устойчивы к прохлоразу.

В отличие от изолятов, полученных в лабораторных условиях, полевые изоляты не содержали мутаций в генах *CYP51A* или *CYP51B*, которые могли быть связаны с устойчивостью к тебуконазолу. Отмечалось лишь, что тебуконазол индуцировал экспрессию обоих генов (Yin et al., 2009). Устойчивость полевых изолятов *F. graminearum* к метконазолу или пропиконазолу также не коррелировала с аминокислотными заменами в белках CYP51 (Tateishi et al., 2010; Talas, McDonald, 2015). Для объяснения снижения чувствительности гриба к триазолам в реальных полевых условиях следовало искать другую причину.

Как показал транскриптомный анализ, адаптация *F. graminearum* к сублетальным дозам тебуконазола сопровождается изменениями в экспрес-

сии множества генов (Liu et al., 2010b; Becher et al., 2011). В частности, кроме повышения уровня экспрессии генов *CYP51*, из которых наиболее сильно увеличивалось количество транскриптов *CYP51A*, наблюдалось усиление экспрессии 15 генов, кодирующих ABC-транспортеры, среди которых могли быть белки, способные выводить фунгицид из клетки (Becher et al., 2011).

Начались исследования по выяснению влияния отдельных представителей ABC-транспортеров на чувствительность *F. graminearum* к тебуконазолу. Из-за несложившейся пока общепринятой системы обозначения ABC-транспортеров в грибах, разные группы исследователей обозначают их по-разному. Например, один из генов *F. graminearum* (*FGSG_04580*), функционирование которого связано с определенным уровнем устойчивости фитопатогена к тебуконазолу, авторами работы (Ammar et al., 2013) обозначен как *FgABC3*, тогда как в появившейся в том же году публикации (Gardiner et al., 2013) этот ген обозначен как *FgABC1*. При этом в близком по свойствам фитопатогенном виде *F. culmorum* (W.G. Smith) Saccardo известен транспортерный ген *FcABC1* (Skov et al., 2004), который, по предположению Gardiner et al. (2013), является ортологом гена *FgABC1*. По данным работы (Hellin et al., 2018) экспрессия гена *FcABC1* в полученном *in vitro* устойчивом изоляте *F. culmorum* в ответ на обработку тебуконазолом была в 30 раз выше, чем в чувствительном. Изолят оказался почти в 10 раз более устойчивым, чем исходный и показал кросс-устойчивость ко всем протестированным представителям ингибиторов деметилирования, но не к другим классам фунгицидов.

Для упорядочения номенклатуры грибных генов Kovalchuk и Driessen (2010) предложили адаптировать для грибов систему обозначений, используемую для растительных ABC-транспортеров. В соответствии с такой системой ген *FgABC1* (= *FgABC3*) в работе (Qi et al., 2018) обозначен как *FgABCC6*. Авторы работы (Qi et al., 2018) описали еще один ген *FgABCC9* (*FG05_07325*), кодирующий ABC-транспортер с номером 9 из семейства C, экспрессия которого повышалась в ответ на обработку тебуконазолом.

Что касается сдвигов в базовой чувствительности к тебуконазолу полевых изолятов *F. graminearum* со временем, то по данным Sun et al. (2014) величина EC_{50} для 56 китайских изолятов *F. graminearum*, выделенных в 2000–2002 гг., варьировала в интервале 0.028–0.262 мг/л, тогда как по оценке 107 изолятов, выделенных в 2012–2013 гг., варьирование EC_{50} сместилось в область 0.045–0.497 мг/л. В выборке из 50 изолятов *F. graminearum* s. str., выделенных с колосьев пшеницы в 2011 г. в штате Нью-Йорк, где для борьбы с фузариозом колоса в основном использовались триазольные фунгициды, величина EC_{50} для тебуконазола (препарат

Onset 3.61; Winfield Solutions) варьировала в интервале от 0.28 до 8.09 мг/л, а для метконазола (препарат Сaramba; BASF Corporation) в интервале от 0.05 до 0.86 мг/л. При этом у устойчивых к тебуконазолу изолятов не наблюдалось перекрестной устойчивости к метконазолу (Spolti et al., 2014).

ФУНГИЦИДЫ ИЗ ГРУППЫ АМИНОВ (МОРФОЛИНОВ)

Эта группа объединяет вещества, также относящиеся к ингибиторам биосинтеза эргостерола, но их мишенями, в отличие от триазолов, является С-14-стеролредуктаза или $\Delta(8) \rightarrow \Delta(7)$ -стеролизомераза, кодируемые генами *ERG24* или *ERG2*, соответственно (sterol biosynthesis inhibitors, SBIs, class II). Группа включает 7 веществ, в том числе производные морфолинов (алдиморф, додеморф, фенпропиморф, тридеморф), пиперидинов (фенпропидин, пипералин) и спирокефаламинов (спироксамин) (FRAC Code List, 2018).

По данным Liu et al. (2011) *F. graminearum* проявляет устойчивость к этим фунгицидам. Геном *F. graminearum* содержит два паралогичных гена — *FgERG24A* и *FgERG24B*. Трансформанты с делецией *FgERG24A* или *FgERG24B* генов не отличались от родительского изолята по таким показателям, как скорость роста на картофельно-декстрозном агаре, вирулентность на колосьях пшеницы, а также содержание эргостерола. Вероятно, функции генов вполне взаимозаменяемы. Трансформанты с делецией обоих генов авторам получить не удалось, возможно, из-за их нежизнеспособности. Однако в тестах на фунгицидную чувствительность трансформант с делецией *FgERG24B* гена оказался более чувствительным к аминным фунгицидам (тридеморф, фенпропидин, спирокарсамин), чем мутант с делецией *FgERG24A*, чувствительность которого оставалась такой же, как у родительского изолята. Полученные результаты позволили авторам сделать вывод, что за специфическую устойчивость к группе аминных фунгицидов отвечает ген *FgERG24B* (Liu et al., 2011). По отношению к другим классам фунгицидов, таким как триазолы (тебуконазол, триадимефон) или дикарбоксимиды (ипродион), уровень чувствительности не изменялся.

Что касается второй возможной мишени аминных фунгицидов — $\Delta(8) \rightarrow \Delta(7)$ -стеролизомеразы, то делеция единственного в геноме *F. graminearum* гена *FgERG2* не сопровождалась ни снижением уровня эргостерола, ни повышением чувствительности к аминным фунгицидам, из чего авторы заключили, что этот ген не является необходимым в биосинтезе эргостерола (Liu et al., 2011). В отличие от *F. graminearum* аминные фунгициды, особенно фенпропиморф и тридеморф, являются эффективными ингибиторами $\Delta(8) \rightarrow \Delta(7)$ -стеролизоме-

разы в *Microdochium nivale* (ранее относили к *Fusarium nivale*) (Debieu et al., 2000).

СТРОБИЛУРИНЫ

Первые представители семейства стробилуринов были выделены из гриба *Strobilurus tenacellus*, откуда и получили свое название (Anke et al., 1977). Последующие химические модификации структуры природных стробилуринов позволили усовершенствовать их фунгицидные свойства (Sauter et al., 1999). Препараты на основе стробилуринов (крезоксим-метил, азоксистробин) появились на рынке в 1996 г. Благодаря широкому спектру активности, их продажи быстро росли, а ассортимент пополнялся новыми синтезированными веществами (Bartlett et al., 2002; Balba, 2007). Теперь это вторая по значимости после триазолов группа фунгицидов. По механизму действия стробилурины относятся к группе Qo-ингибиторов (QoI-фунгициды) (FRAC Code List, 2018). Фунгициды этого семейства ингибируют в грибах перенос электронов в комплексе III (цитохром bc₁ комплекс) дыхательной цепи митохондрий, связываясь с цитохромом b в хинол-оксидажном сайте на внешней стороне внутренней мембраны митохондрий (Quinol oxidation или Quinone outside inhibitors, QoIs).

Точечная мутация в гене, кодирующем митохондриальный цитохром b, приводящая к замене глицина на аланин в положении 143 (G143A), является наиболее частой причиной устойчивости к стробилуринам в грибах (Gisi et al., 2002; Grasso et al., 2006; Walker et al., 2009), причем устойчивость проявляется ко всем представителям QoI-фунгицидов. В грибах имеется запасной путь передачи электронов в обход комплекса III при участии альтернативной оксидазы (alternative oxidase, AOX). Этот путь нечувствителен к стробилуринам. В некоторых грибах этот путь является конститутивным, во многих других он может индуцироваться в случае ингибирования основного, обычно, наиболее эффективного пути. Степень активности альтернативного пути может влиять на уровень устойчивости к QoI-фунгицидам.

На стадии прорастания спор грибов AOX не задействуется (Wood, Hollomon, 2003). Возможно, поэтому стробилурины достаточно эффективно ингибируют прорастание конидий *F. graminearum* (Avozani et al., 2014a, 2014b). Между тем на рост мицелия стробилурины влияют мало (Frac et al., 2016). Так, по оценке выборки из 55 изолятов *F. graminearum*, выделенных в странах Европы, Канаде и США в период между 1969 и 2009 гг. ни один из изолятов не был полностью ингибирован трифлуксистробином в концентрации 3 мМ. Для сравнения, протиоконазол полностью ингибировал рост стандартного изолята при концентрации ниже 0.007 мМ (Dubos et al., 2011). Степень инги-

бирования для тестируемых изолятов колебалась между 14 и 65% и не зависела от страны происхождения, года выделения или хемотипа изолята. Низкая эффективность азоксистробина против трихотецен-продуцирующих видов *Fusarium* на колосьях пшеницы отмечалась и в полевых опытах (Magan et al., 2002; Ioos et al., 2005).

Сравнивая особенности метаболизма изолятов *F. graminearum* и высоко чувствительных к стробилуринам изолятов *Microdochium nivale* авторы работы (Kaneko, Ishii, 2009) отмечали, что азоксистробин регулировал активность АОХ на транскрипционном уровне в обоих грибах. Но транскрипция АОХ в *Fusarium graminearum* индуцировалась быстро и достигала максимума через 60 мин после обработки азоксистробином, тогда как в *Microdochium nivale* индукция была медленной и низкой, что и могло являться причиной разной чувствительности к фунгициду. В присутствии специфического ингибитора АОХ, каким является салицилгидроксамовая кислота (salicylhydroxamic acid, SHAM), устойчивость *Fusarium graminearum* к стробилуринам, в частности к пиракlostробину, снижалась (Chen et al., 2012).

При использовании стробилуринов в полевых условиях из-за уничтожения более чувствительных к фунгициду конкурирующих видов грибов, например, *Microdochium nivale*, может происходить увеличение доли токсиногенных *Fusarium* и, как следствие, повышение содержания ДОН в зерне (Simpson et al., 2001; Edwards et al., 2001; Ellner, 2005; Müllenborn et al., 2008; Bissonnette et al., 2018). Требуется осмотрительности и использование смесей стробилуринов с азольными фунгицидами. Эффективность смесей в отношении снижения содержания ДОН в зерне может быть более низкой или отличаться непостоянством в сравнении с азольными фунгицидами (Paul et al., 2018b; Feksa et al., 2019).

ИНГИБИТОРЫ СУКЦИНАТДЕГИДРОГЕНАЗЫ

Сукцинатдегидрогеназа (сукцинат-убихинон-оксидоредуктаза, комплекс II) – белковый комплекс, расположенный во внутренней мембране митохондрий. Одновременно участвует в цикле трикарбонных кислот и дыхательной цепи переноса электронов. Фунгициды – ингибиторы сукцинатдегидрогеназы (succinate dehydrogenase inhibitor, SDHI) специфически ингибируют грибное дыхание, блокируя убихинон-связывающие сайты в митохондриальном комплексе II (Avenot, Michailides, 2010; Sierotzki, Scalliet, 2013). Этот класс фунгицидов начал быстро пополняться новыми веществами в 2000-х гг. и насчитывает в настоящее время 23 действующих вещества (FRAC Code List, 2018).

Сведения относительно фунгицидного действия представителей этого класса на *Fusarium graminearum* пока немногочисленны. Сообщалось об устойчивости патогена к изопиразаму. Выявлены уникальные однонуклеотидные замены в субъединицах В и С SDH-гена в *F. graminearum*, которые могут быть связаны с устойчивостью (Dubos et al., 2013). Однако среди других изученных веществ, обнаружены весьма эффективные, например, пидифлуметофен. Так, в выборке из 116 изолятов *F. asiaticum* для пидифлуметофена величина EC₅₀ находилась в интервале 0.019–0.2084 мкг/мл в тестах in vitro на подавление роста мицелия, а в тестах на ингибирование прорастания конидий EC₅₀ была в интервале 0.0583–0.4237 мкг/мл. Использование пидифлуметофена в полевых опытах для защиты колосьев от фузариоза показало более чем 80%-ю эффективность (Hou et al., 2017).

В одной из недавних работ была определена фунгицидная активность пяти представителей SDHI, таких, как флуопирам, флутоланил, боскалид, бензовиндифлупир и флуксапироксад на примере 7 изолятов *F. asiaticum* и 6 изолятов *F. graminearum* (Xu et al., 2019). Авторы отметили, что ингибиторный эффект фунгицидов на прорастание спор был выше, чем на рост мицелия. Наиболее активно проявил себя флуопирам. Так, в подавлении прорастания спор величина EC₅₀ для флуопирама варьировала по изолятам в интервале от 0.39 до 0.74 мкг/мл; для боскалида – от 1.19 до 3.06 мкг/мл; для бензовиндифлупира – от 1.79 до 2.98 мкг/мл; для флуксапироксада от 2.08 до 3.99 мкг/мл; для флутоланила в интервале от 2.32 до 4.24 мкг/мл. В ингибировании роста мицелия величина EC₅₀ для флуопирама находилась в интервале 1.65–10.0 мкг/мл, а для других четырех представителей SDHI EC₅₀ была выше 100 мкг/мл.

В качестве важной особенности действия SDHI-фунгицидов отмечалась их способность подавлять образование ДОН. Так, флуопирам при добавлении в среду культивирования одного из изолятов *F. asiaticum* подавлял образование ДОН на 70%, другие представители SDHI – на 40–50%. Под влиянием фунгицидов происходило подавление экспрессии гена *TR15*, задействованного на начальных этапах биосинтеза ДОН в грибе, нарушалось формирование токсисом, ингибировались некоторые этапы гликолиза и цикла трикарбонных кислот, обеспечивающих полупродуктами биосинтез разнообразных вторичных метаболитов, включая трихотецены (Xu et al., 2019). Авторы полагают, что SDHI-фунгициды имеют потенциал для борьбы с фузариозом колоса и минимизации загрязнения зерна ДОН.

РАЗРАБОТКА НОВЫХ МЕТОДОВ ПОДАВЛЕНИЯ *FUSARIUM GRAMINEARUM*

Исследования механизмов действия фунгицидов на *F. graminearum* привели к подробному изучению структуры белков, являющихся мишенями воздействия фунгицидов, а также генов, кодирующих эти белки. Это дало начало исследованиям по оценке возможностей генетических инструментов, в частности, технологий РНК-интерференции (RNA interference, RNAi или RNA-silencing) для подавления фитопатогена (Machado et al., 2018).

Например, Gu et al. (2019), используя предварительно отобранный сегмент из последовательности гена, кодирующего $\beta 2$ -тубулин в *F. asiaticum*, получили на его основе двуспиральную РНК, которая при добавлении в среду культивирования ингибировала рост *F. asiaticum*. Поскольку сиквенс выбранного сегмента гена $\beta 2$ -тубулина *F. asiaticum* оказался аналогичным в таких видах, как *F. graminearum*, *F. tricinctum*, *F. oxysporum* и *F. fujikuroi*, а также *Botrytis cinerea*, *Magnaporthe oryzae* и *Colletotrichum truncatum*, то эти виды также ингибировались. Практический интерес представляет то обстоятельство, что защита растений методом РНК-интерференции может быть реализована путем опрыскивания растений сконструированной двуспиральной РНК (spray-induced gene silencing, SIGS), а не только в варианте создания трансгенных растений, продуцирующих необходимую РНК в ответ на инфицирование фитопатогеном (host-induced gene silencing, HIGS) (Koch et al., 2013).

Сообщалось о разработке подобного метода на основе гена, кодирующего миозин-5, который является мишенью для фенамакрила (Song et al., 2018a; 2018b), а также генов, кодирующих CYP51 — мишень для триазольных фунгицидов (Koch et al., 2016, 2018). Может ли развиться устойчивость фитопатогенов к разрабатываемым средствам пока неизвестно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сравнительный анализ изолятов *Fusarium graminearum* выявляет многочисленные вариации в их геномах. Так, при сравнении сиквенсов пяти французских изолятов *F. graminearum* было обнаружено в общем 242 756 различий в сравнении с эталонным геномом изолята *F. graminearum* PH-1. Из них 96% приходилось на нуклеотидные полиморфизмы (Laurent et al., 2017). Большая часть полиморфизмов (77%) сосредоточена примерно на трети (32%) общей длины генома. В этой части генома наблюдаются более частые рекомбинации при мейозе (Laurent et al., 2018). Около 80% всех протеинкодирующих генов *F. graminearum* были полиморфными. При этом в зонах генома с повышенным полиморфизмом чаще располагались гены, потенциально связанные с адаптивной функ-

цией фитопатогена. Развивается идея о различных темпах эволюции разных частей генома (two-speed genome evolution) (Laurent et al., 2018). Часть генома, связанная с адаптацией фитопатогена к неблагоприятным абиотическим и биотическим факторам изменяется (эволюционирует) быстрее, чем более консервативная часть, ответственная за основные жизненно необходимые процессы.

Рассмотрение механизмов устойчивости *F. graminearum* к фунгицидам показывает, что накопленные в ходе эволюции геномные вариации в популяциях фитопатогена, в частности, связанные с полиморфизмом генов, кодирующих белки-мишени для фунгицидов, транспортные белки с разной специфичностью, белки, обеспечивающие дублирование функций или регулирование вторичного метаболизма, позволяют грибу выживать в условиях воздействия разнообразных химических групп фунгицидов. Первоначальная доля выживших изолятов может быть невелика, но устойчивость к определенному фунгициду позволяет такому фенотипу гриба существовать и размножаться на фоне повторяющихся обработок этим фунгицидом. Риск развития устойчивой популяции патогена к постоянно используемому фунгициду следует учитывать в сельскохозяйственной практике. Необходимо следить за изменением базовой чувствительности местной популяции патогена к используемым препаратам и своевременно производить замену утративших эффективность веществ на новые с иным механизмом действия, чередовать их или использовать смеси, учитывая при этом возможное влияние фунгицидов на токсинообразование *F. graminearum*. Кроме того борьба с фитопатогеном должна быть комплексной, в совокупности с агротехническими мероприятиями, позволяющими не допускать сохранения и накопления инфекционного потенциала *F. graminearum* в поле (Beyer et al., 2006; Sokolov, Kolombet, 2007; Shah et al., 2018; Torres et al., 2019).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Ammar G.A., Tryono R., Döll K. et al. Identification of ABC transporter genes of *Fusarium graminearum* with roles in azole tolerance and/or virulence. PLoS One. 2013. V. 8 (11). P. e79042. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0079042>
- Andersen K.F., Morris L., Derksen R.C. et al. Rainfastness of prothioconazole + tebuconazole for *Fusarium* head blight and deoxynivalenol management in soft red winter wheat. Plant Dis. 2014. V. 98 (10). P. 1398–1406. <https://doi.org/10.1094/pdis-01-14-0092-re>
- Anke T., Oberwinkler F., Steglich W. et al. Strobilurins: new antifungal antibiotics from Basidiomycete *Strobilurus tenacellus* (Pers. ex Fr.) Sing. J. Antibiot. 1977. V. 30. P. 806–810. <https://doi.org/10.7164/antibiotics.30.806>
- Audenaert K., Callewaert E., Höfte M. et al. Hydrogen peroxide induced by the fungicide prothioconazole triggers

- deoxynivalenol (DON) production by *Fusarium graminearum*. BMC Microbiol. 2010. V. 10. P. 112.
<http://www.biomedcentral.com/1471-2180/10/112>
- Avenot H.F., Michailides T.J. Progress in understanding molecular mechanisms and evolution of resistance to succinate dehydrogenase inhibiting (SDHI) fungicides in phytopathogenic fungi. Crop Prot. 2010. V. 29 (7). P. 643–651.
<https://doi.org/10.1016/j.cropro.2010.02.019>
- Avozani A., Reis E.M., Tonin R.B. In vitro sensitivity reduction of *Fusarium graminearum* to DMI and QoI fungicides. Summa Phytopathologica. 2014a. V. 40 (4). P. 358–364.
<https://doi.org/10.1590/0100-5405/1970>
- Avozani A., Tonin R.B., Reis E.M. et al. In vitro sensitivity of *Fusarium graminearum* isolates to fungicides. Summa Phytopathol. 2014b. V. 40. P. 231–247.
<https://doi.org/10.1590/0100-5405/1891>
- Balba H. Review of strobilurin fungicide chemicals. J. Environ. Sci. Health. Part B. 2007. V. 42 (4). P. 441–451.
<https://doi.org/10.1080/03601230701316465>
- Bartlett D.W., Clough J.M., Godwin J.R. et al. Review. The strobilurin fungicides. Pest Manag. Sci. 2002. V. 58 (7). P. 649–662.
<https://doi.org/10.1002/ps.520>
- Becher R., Hettwer U., Karlovsky P. et al. Adaptation of *Fusarium graminearum* to tebuconazole yielded descendants diverging for levels of fitness, fungicide resistance, virulence, and mycotoxin production. Phytopathology. 2010. V. 100 (5). P. 444–453.
<https://doi.org/10.1094/PHYTO-100-5-0444>
- Becher R., Weihmann F., Deising H.B. et al. Development of a novel multiplex DNA microarray for *Fusarium graminearum* and analysis of azole fungicide responses. BMC Genomics. 2011. V. 12. P. 52.
<https://doi.org/10.1186/1471-2164-12-52>
- Beyer M., Klix M.B., Klink H. et al. Quantifying the effects of previous crop, tillage, cultivar and triazole fungicides on the deoxynivalenol content of wheat grain – a review. J. Plant Dis. Prot. 2006. V. 113 (6). P. 241–246.
<https://doi.org/10.1007/BF03356188>
- Bissonnette K.M., Kolb F.L., Ames K.A. et al. Effect of *Fusarium* head blight management practices on mycotoxin contamination of wheat straw. Plant Dis. 2018. V. 102 (6). P. 1141–1147.
<https://doi.org/10.1094/PDIS-09-17-1385-RE>
- Chen C.J., Wang J.X., Luo Q.Q. et al. Characterization and fitness of carbendazim-resistant strains of *Fusarium graminearum* (wheat scab). Pest Manag. Sci. 2007. V. 63 (12). P. 1201–1207.
<https://doi.org/10.1002/ps.1449>
- Chen C.J., Yu J.J., Bi C.W. et al. Mutations in a beta-tubulin confer resistance of *Gibberella zeae* to benzimidazole fungicides. Phytopathology. 2009. V. 99 (12). P. 1403–1411.
<https://doi.org/10.1094/PHYTO-99-12-1403>
- Chen D., Wu C., Hao C. et al. Sexual specific functions of Tub1 beta-tubulins require stage-specific RNA processing and expression in *Fusarium graminearum*. Environ. Microbiol. 2018. V. 20 (11). P. 4009–4021.
<https://doi.org/10.1111/1462-2920.14441>
- Chen Y., Li H.K., Chen C.J. et al. Sensitivity of *Fusarium graminearum* to fungicide JS399-19: in vitro determination of baseline sensitivity and the risk of developing fungicide resistance. Phytoparasitica. 2008. V. 36. P. 326–337.
<https://doi.org/10.1007/BF02980812>
- Chen Y., Wang W.-X., Zhang A.-F. et al. Activity of the fungicide JS399-19 against *Fusarium* head blight of wheat and the risk of resistance. Agricultural Sciences in China. 2011. V. 10 (12). P. 1906–1913.
[https://doi.org/10.1016/S1671-2927\(11\)60191-0](https://doi.org/10.1016/S1671-2927(11)60191-0)
- Chen Y., Yang X., Gu C.-Y., Zhang A.-F. et al. Genotypes and phenotypic characterization of field *Fusarium asiaticum* isolates resistant to carbendazim in Anhui province of China. Plant Dis. 2015. V. 99 (3). P. 342–346.
<https://doi.org/10.1094/PDIS-04-14-0381-RE>
- Chen Y., Zhang A.-F., Gao T.-C. et al. Integrated use of pyraclostrobin and epoxiconazole for the control of *Fusarium* head blight of wheat in Anhui province of China. Plant Dis. 2012. V. 96 (10). P. 1495–1500.
<https://doi.org/10.1094/PDIS-01-12-0099-RE>
- Chen Y., Zhou M.-G. Sexual recombination of carbendazim resistance in *Fusarium graminearum* under field conditions. Pest Manag. Sci. 2009a. V. 65 (4). P. 398–403.
<https://doi.org/10.1002/ps.1704>
- Chen Y., Zhou M.-G. Characterization of *Fusarium graminearum* isolates resistant to both carbendazim and a new fungicide JS399-19. Phytopathology. 2009b. V. 99 (4). P. 441–446.
<https://doi.org/10.1094/PHYTO-99-4-0441>
- Cools H.J., Hammond-Kosack K.E. Exploitation of genomics in fungicide research: current status and future perspectives. Mol. Plant Pathol. 2013. V. 14 (2). P. 197–210.
<https://doi.org/10.1111/mpp.12001>
- Debieu D., Bach J., Arnold A. et al. Inhibition of ergosterol biosynthesis by morpholine, piperidine, and spiroketalamine fungicides in *Microdochium nivale*: effect on sterol composition and sterol $\Delta 8,7$ -isomerase activity. Pestic. Biochem. Physiol. 2000. V. 67 (2). P. 85–94.
<https://doi.org/10.1006/pest.2000.2485>
- Diao X., Han Y., Liu C. The fungicidal activity of tebuconazole enantiomers against *Fusarium graminearum* and its selective effect on DON production under different conditions. J. Agr. Food Chem. 2018. V. 66 (14). P. 3637–3643.
<https://doi.org/10.1021/acs.jafc.7b05483>
- Donau S.S., Bechmann M., Müller N. et al. (Z), not (E) – an end to a century of confusion about the double-dond stereoisomers of 3-amino-2-cyanoacrylates. Eur. J. Org. Chem. 2017. V. 43. P. 6408–6412.
<https://doi.org/10.1002/ejoc.201701235>
- Duan Y., Li M., Zhao H. et al. Molecular and biological characteristics of laboratory metconazole-resistant mutants in *Fusarium graminearum*. Pestic. Biochem. Physiol. 2018a. V. 152. P. 55–61.
<https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2018.08.011>
- Duan Y., Tao X., Zhao H. et al. Activity of demethylation inhibitor fungicide metconazole on chinese *Fusarium graminearum* species complex and its application in carbendazim-resistance management of *Fusarium* head blight in wheat. Plant Dis. 2019. V. 103 (5). P. 929–937.
<https://doi.org/10.1094/PDIS-09-18-1592-RE>
- Duan Y., Xiao X., Li T. et al. Impact of epoxiconazole on *Fusarium* head blight control, grain yield and deoxynivalenol accumulation in wheat. Pestic. Biochem. Physiol.

- 2018b. V. 152. P. 138–147.
<https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2018.09.012>
- Duan Y., Yang Y., Li T. et al. Development of a rapid and high-throughput molecular method for detecting the F200Y mutant genotype in benzimidazole-resistant isolates of *Fusarium asiaticum*. *Pest Manag. Sci.* 2016. V. 72 (11). P. 2128–2135.
<https://doi.org/10.1002/ps.4243>
- Duan Y., Zhang X., Ge C. et al. Development and application of loop-mediated isothermal amplification for detection of the F167Y mutation of carbendazim-resistant isolates in *Fusarium graminearum*. *Sci. Reports.* 2014. V. 4. P. 7094.
<https://doi.org/10.1038/srep07094>
- Dubos T., Pasquali M., Pogoda F. et al. Differences between the succinate dehydrogenase sequences of isopyrazam sensitive *Zymoseptoria tritici* and insensitive *Fusarium graminearum* strains. *Pestic. Biochem. Physiol.* 2013. V. 105. P. 28–35.
<https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2012.11.004>
- Dubos T., Pasquali M., Pogoda F. et al. Evidence for natural resistance towards trifloxystrobin in *Fusarium graminearum*. *Eur. J. Plant Pathol.* 2011. V. 130 (2). P. 239–248.
<https://doi.org/10.1007/s10658-011-9749-7>
- Edwards S.G., Pirgozliev S.R., Hare M.C. et al. Quantification of trichothecene-producing *Fusarium* species in harvested grain by competitive PCR to determine efficacies of fungicides against *Fusarium* head blight of winter wheat. *Appl. Environ. Microbiol.* 2001. V. 67 (4). P. 1575–1580.
<https://doi.org/10.1128/AEM.67.4.1575-1580.2001>
- Ellner F.M. Results of long-term field studies into the effect of strobilurin containing fungicides on the production of mycotoxins in several winter wheat varieties. *Mycotoxin Res.* 2005. V. 21 (2). P. 112–115.
<https://doi.org/10.1007/BF02954432>
- Fan J., Urban M., Parker J.E. et al. Characterization of the sterol 14 α -demethylases of *Fusarium graminearum* identifies a novel genus-specific CYP51 function. *New Phytol.* 2013. V. 198 (3). P. 821–835.
<https://doi.org/10.1111/nph.12193>
- Feksa H.R., Do Couto H.T.Z. et al. Pre- and postinfection application of strobilurin-triazole premixes and single fungicides for control of *Fusarium* head blight and deoxynivalenol mycotoxin in wheat. *Crop Prot.* 2019. V. 117. P. 128–134.
<https://doi.org/10.1016/j.cropro.2018.12.003>
- FRAC Code List, 2018. Fungicides sorted by mode of action (including FRAC Code numbering)
- Frac M., Gryta A., Oszust K. et al. Fast and accurate microplate method (Biolog MT2) for detection of *Fusarium* fungicides resistance/sensitivity. *Front. Microbiol.* 2016. V. 7. P. 489.
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00489>
- Gardiner D.M., Stephens A.E., Munn A.L. et al. An ABC pleiotropic drug resistance transporter of *Fusarium graminearum* with a role in crown and root diseases of wheat. *FEMS Microbiol. Lett.* 2013. V. 348. P. 36–45.
<https://doi.org/10.1111/1574-6968.12240>
- Gisi U., Sierotzki H., Cook A. et al. Mechanisms influencing the evolution of resistance to Qo inhibitor fungicides. *Pest Manag. Sci.* 2002. V. 58 (9). P. 859–867.
<https://doi.org/10.1002/ps.565>
- Grasso V., Palermo S., Sierotzki H. et al. Cytochrome b gene structure and consequences for resistance to Qo inhibitor fungicides in plant pathogens. *Pest Manag. Sci.* 2006. V. 62 (6). P. 465–472.
<https://doi.org/10.1002/ps.1236>
- Gu K.-X., Song X.-S., Xiao X.-M. et al. A β 2-tubulin dsRNA derived from *Fusarium asiaticum* confers plant resistance to multiple phytopathogens and reduces fungicide resistance. *Pestic. Biochem. Physiol.* 2019. V. 153. P. 36–46.
<https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2018.10.005>
- Hellin P., King R., Urban M., Hammond-Kosack K.E. et al. The adaptation of *Fusarium culmorum* to DMI fungicides is mediated by major transcriptome modifications in response to azole fungicide, including the overexpression of a PDR transporter (FcABC1). *Front. Microbiol.* 2018. V. 9. P. 1385.
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01385>
- Hou Y.-P., Mao X.-W., Wang J.-X. et al. Sensitivity of *Fusarium asiaticum* to a novel succinate dehydrogenase inhibitor fungicide pydiflumetofen. *Crop Protect.* 2017. V. 96. P. 237–244.
<https://doi.org/10.1016/j.cropro.2017.02.011>
- Ioos R., Belhadj A., Menez M. et al. The effects of fungicides on *Fusarium* spp. and *Microdochium nivale* and their associated trichothecene mycotoxins in French naturally-infected cereal grains. *Crop Prot.* 2005. V. 24 (10). P. 894–902.
<https://doi.org/10.1016/j.cropro.2005.01.014>
- Kaneko I., Ishii H. Effect of azoxystrobin on activities of antioxidant enzymes and alternative oxidase in wheat head blight pathogens *Fusarium graminearum* and *Microdochium nivale*. *J. Gen. Plant Pathol.* 2009. V. 75 (5). P. 388–398.
<https://doi.org/10.1007/s10327-009-0178-9>
- Koch A., Biedenkopf D., Furch A. et al. An RNAi-based control of *Fusarium graminearum* infections through spraying of long dsRNAs involves a plant passage and is controlled by the fungal silencing machinery. *PLoS Pathog.* 2016. V. 12 (10). P. e1005901.
<https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005901>
- Koch A., Kumar N., Weber L. et al. Host-induced gene silencing of cytochrome P450 lanosterol C14 α -demethylase-encoding genes confers strong resistance to *Fusarium* species. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2013. V. 110 (48). P. 19324–19329.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1306373110>
- Koch A., Stein E., Kogel K.H. RNA-based disease control as a complementary measure to fight *Fusarium* fungi through silencing of the azole target cytochrome P450 lanosterol C-14 α -demethylase. *Eur. J. Plant Pathol.* 2018. V. 152 (4). P. 1003–1010.
- Komura R., Kawakami T., Nakajima K. et al. Simultaneous detection of benzimidazole-resistant strains of *Fusarium* head blight using the loop-mediated isothermal amplification-fluorescent loop primer method. *J. General Plant Pathol.* 2018. V. 84 (4). P. 247–253.
<https://doi.org/10.1007/s10327-018-0788-1>
- Kovalchuk A., Driessen A. Phylogenetic analysis of fungal ABC transporters. *BMC Genom.* 2010. V. 11. P. 177.
<http://www.biomedcentral.com/1471-2164/11/177>

- Kulik T., Lojko M., Jestoi M. et al. Sublethal concentrations of azoles induce TRI transcript levels and trichothecene production in *Fusarium graminearum*. FEMS Microbiol. Lett. 2012. V. 335 (1). P. 58–67. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2012.02637.x>
- Laurent B., Moinard M., Spataro C. et al. Landscape of genomic diversity and host adaptation in *Fusarium graminearum*. BMC Genom. 2017. V. 18. P. 203. <https://doi.org/10.1186/s12864-017-3524-x>
- Laurent B., Palaiokostas C., Spataro C. et al. High-resolution mapping of the recombination landscape of the phytopathogen *Fusarium graminearum* suggests two-speed genome evolution. Mol. Plant Pathol. 2018. V. 19 (2). P. 341–354. <https://doi.org/10.1111/mpp.12524>
- Lehoczki-Krsjak S., Varga M., Mesterházy A. Distribution of prothioconazole and tebuconazole between wheat ears and flag leaves following fungicide spraying with different nozzle types at flowering. Pest Manag. Sci. 2015. V. 71 (1). P. 105–113. <https://doi.org/10.1002/ps.3774>
- Lehoczki-Krsjak S., Varga M., Szabó-Hevér Á. et al. Translocation and degradation of tebuconazole and prothioconazole in wheat following fungicide treatment at flowering. Pest Manag. Sci. 2013. V. 69 (11). P. 1216–1224. <https://doi.org/10.1002/ps.3486>
- Li B., Zheng Z., Liu X. et al. Genotypes and characteristics of phenamacril-resistant mutants in *Fusarium asiaticum*. Plant Dis. 2016. V. 100 (8). P. 1754–1761. <https://doi.org/10.1094/PDIS-02-16-0169-RE>
- Li H., Diao Y., Wang J. et al. JS399-19, a new fungicide against wheat scab. Crop Prot. 2008. V. 27. P. 90–95. <https://doi.org/10.1016/j.cropro.2007.04.010>
- Li Y., Chen D., Luo S. et al. Intron-mediated regulation of β -tubulin genes expression affects the sensitivity to carbendazim in *Fusarium graminearum*. Current Genetics. 2019. V. 65 (4). P. 1057–1069. <https://doi.org/10.1007/s00294-019-00960-4>
- Li Y., Luo S., Jia X. et al. Regulatory roles of introns in fungicide sensitivity of *Fusarium graminearum*. Environ. Microbiol. 2017. V. 19 (10). P. 4140–4153. <https://doi.org/10.1111/1462-2920.13863>
- Liu X., Fu J., Yun Y. et al. A sterol C-14 reductase encoded by *FgERG24B* is responsible for the intrinsic resistance of *Fusarium graminearum* to amine fungicides. Microbiology. 2011. V. 157. P. 1665–1675. <https://doi.org/10.1099/mic.0.045690-0>
- Liu X., Jiang J., Shao J. et al. Gene transcription profiling of *Fusarium graminearum* treated with an azole fungicide tebuconazole. Appl. Microbiol. Biotechnol. 2010b. V. 85 (4). P. 1105–1114. <https://doi.org/10.1007/s00253-009-2273-4>
- Liu X., Yin Y., Wu J. et al. Identification and characterization of carbendazim-resistant isolates of *Gibberella zeae*. Plant Dis. 2010a. V. 94 (9). P. 1137–1142
- Liu Y., Chen X., Jiang J. et al. Detection and dynamics of different carbendazim-resistance conferring β -tubulin variants of *Gibberella zeae* collected from infected wheat heads and rice stubble in China. Pest Manag. Sci. 2014. V. 70 (8). P. 1228–1236. <https://doi.org/10.1002/ps.3680>
- Lucas J.A., Hawkins N.J., Fraaije B.A. The evolution of fungicide resistance. Adv. Appl. Microbiol. 2015. V. 90. P. 29–92. <https://doi.org/10.1016/bs.aambs.2014.09.001>
- Machado A.K., Brown N.A., Urban M. et al. RNAi as an emerging approach to control *Fusarium* head blight disease and mycotoxin contamination in cereals. Pest Manag. Sci. 2018. V. 74 (4). P. 790–799. <https://doi.org/10.1002/ps.4748>
- Magan N., Hope R., Colleate A. et al. Relationship between growth and mycotoxin production by *Fusarium* species, biocides and environment. Eur. J. Plant Pathol. 2002. V. 108 (7). P. 685–690. <https://doi.org/10.1023/A:1020618728175>
- Mair W., Lopez-Ruiz F., Stammler G. et al. Proposal for a unified nomenclature for target-site mutations associated with resistance to fungicides. Pest Manag. Sci. 2016. V. 72 (8). P. 1449–1459. <https://doi.org/10.1002/ps.4301>
- Maresca M. From the gut to the brain: journey and pathophysiological effects of the food-associated trichothecene mycotoxin deoxynivalenol. Toxins. 2013. V. 5. P. 784–820. <https://doi.org/10.3390/toxins5040784>
- Mesterházy A., Tóth B., Varga M. et al. Role of fungicides, application of nozzle types, and the resistance level of wheat varieties in the control of *Fusarium* head blight and deoxynivalenol. Toxins. 2011. V. 3 (11). P. 1453–1483. <https://doi.org/10.3390/toxins311145>
- Mesterházy Á., Varga M., Tóth B. et al. Reduction of deoxynivalenol (DON) contamination by improved fungicide use in wheat. Part 2. Farm scale tests with different nozzle types and updating the integrated approach. Eur. J. Plant Pathol. 2018. V. 151 (1). P. 1–20. <https://doi.org/10.1007/s10658-017-1347-x>
- Müllenborn C., Steiner U., Ludwig M. et al. Effect of fungicides on the complex of *Fusarium* species and saprophytic fungi colonizing wheat kernels. Eur. J. Plant Pathol. 2008. V. 120 (2). P. 157–166. <https://doi.org/10.1007/s10658-007-9204-y>
- Paul P.A., Bradley C.A., Madden L.V. et al. Effects of pre- and postanthesis applications of demethylation inhibitor fungicides on *Fusarium* head blight and deoxynivalenol in spring and winter wheat. Plant Dis. 2018a. V. 102 (12). P. 2500–2510. <https://doi.org/10.1094/PDIS-03-18-0466-RE>
- Paul P.A., Bradley C.A., Madden L.V. et al. Meta-Analysis of the effects of QoI and DMI fungicide combinations on *Fusarium* head blight and deoxynivalenol in wheat. Plant Dis. 2018b. V. 102 (12). P. 2602–2615. <https://doi.org/10.1094/PDIS-02-18-0211-RE>
- Paul P.A., Salgado J.D., Bergstrom G. et al. Integrated effects of genetic resistance and prothioconazole + tebuconazole application timing on *Fusarium* head blight in wheat. Plant Dis. 2019. V. 103 (2). P. 223–237. <https://doi.org/10.1094/PDIS-04-18-0565-RE>
- Qi P.-F., Zhang Y.-Z., Liu C.-H. et al. *Fusarium graminearum* ATP-binding cassette transporter gene *FgABCC9* is required for its transportation of salicylic acid, fungicide resistance, mycelial growth and pathogenicity towards wheat. Int. J. Mol. Sci. 2018. V. 19 (8). P. 2351. <https://doi.org/10.3390/ijms19082351>

- Qiu J.B., Huang T.T., Xu J.Q. et al. β -Tubulins in *Gibberella zeae*: their characterization and contribution to carbendazim resistance. *Pest. Manag. Sci.* 2012. V. 68 (8). P. 1191–1198.
https://doi.org/10.1002/ps.3283
- Sauter H., Steglich W., Anke T. Strobilurins: evolution of a new class of active substances. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1999. V. 38 (10). P. 1328–1349.
- Shah L., Ali A., Yahya M. et al. Integrated control of *Fusarium* head blight and deoxynivalenol mycotoxin in wheat. *Plant Pathol.* 2018. V. 67 (3). P. 532–548.
https://doi.org/10.1111/ppa.12785
- Sierotzki H., Scalliet G. A review of current knowledge of resistance aspects for the next-generation succinate dehydrogenase inhibitor fungicides. *Phytopathology.* 2013. V. 103 (9). P. 880–887.
https://doi.org/10.1094/PHYTO-01-13-0009-RVW
- Simpson D.R., Weston G.E., Turner J.A. et al. Differential control of head blight pathogens of wheat by fungicides and consequences for mycotoxin contamination of grain. *Eur. J. Plant Pathol.* 2001. V. 107 (4). P. 421–431.
https://doi.org/10.1023/A:1011225817707
- Skov J., Lemmens M., Giese H. Role of a *Fusarium culmorum* ABC transporter (FcABC1) during infection of wheat and barley. *Physiol. Mol. Plant Pathol.* 2004. V. 64 (5). P. 245–254.
https://doi.org/10.1016/j.pmp.2004.09.005
- Sokolov M.S., Kolombet L.V. Agrotechnogenic factors of minimizing the harmfulness of *Fusarium* head blight. *Agrokhimiya.* 2007. N 12. P. 63–80 (in Russ.).
- Sokolova G.D., Devyatkina G.A., Pavlova V.V. et al. Heterogeneity of *Fusarium graminearum* isolates in respect to toxicogenic reactions to fungicides. *Mikologiya i fitopatologiya.* 2001. V. 35 (2). P. 53–57 (in Russ.).
- Song X.-S., Gu K.-X., Duan X.-X. et al. A myosin 5 dsRNA that reduces the fungicide resistance and pathogenicity of *Fusarium asiaticum*. *Pestic. Biochem. Physiol.* 2018a. V. 150. P. 1–9.
https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2018.07.004
- Song X.-S., Gu K.-X., Duan X.-X. et al. Secondary amplification of siRNA machinery limits the application of spray-induced gene silencing. *Mol. Plant Pathol.* 2018b. V. 19 (12). P. 2543–2560.
https://doi.org/10.1111/mpp.12728
- Spolti P., DelPonte E.M., Dong Y. et al. Triazole sensitivity in a contemporary population of *Fusarium graminearum* from New York wheat and competitiveness of a tebuconazole-resistant isolate. *Plant Dis.* 2014. V. 98 (5). P. 607–613.
https://doi.org/10.1094/PDIS-10-13-1051-RE
- Suga H., Nakajima T., Kageyama K. et al. The genetic profile and molecular diagnosis of thiophanate-methyl resistant strains of *Fusarium asiaticum* in Japan. *Fungal Biol.* 2011. V. 115 (12). P. 1244–1250.
https://doi.org/10.1016/j.funbio.2011.08.009
- Sun H.-Y., Zhu Y.-F., Liu Y.-Y. et al. Evaluation of tebuconazole for the management of *Fusarium* head blight in China. *Austral. Plant Pathol.* 2014. V. 43 (6). P. 631–638.
https://doi.org/10.1007/s13313-014-0309-4
- Talas F., McDonald B.A. Significant variation in sensitivity to a DMI fungicide in field populations of *Fusarium graminearum*. *Plant Pathol.* 2015. V. 64 (3). P. 664–670.
https://doi.org/10.1111/ppa.12280
- Tang G., Chen Y., Xu J.-R. et al. The fungal myosin I is essential for *Fusarium* toxosome formation. *PLoS Pathog.* 2018. V. 14 (1). P. e1006827.
https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006827
- Tateishi H., Miyake T., Mori M. et al. Sensitivity of Japanese *Fusarium graminearum* species complex isolates to metconazole. *J. Pestic. Sci.* 2010. V. 35 (4). P. 419–430.
https://doi.org/10.1584/jpestics.G09-67
- Torres A.M., Palacios S.A., Yerkovich N. et al. *Fusarium* head blight and mycotoxins in wheat: prevention and control strategies across the food chain. *World Mycotoxin J.* 2019. V. 12 (4). P. 333–355.
https://doi.org/10.3920/WMJ2019.2438
- Walker A.-S., Auclair C., Gredt M. et al. First occurrence of resistance to strobilurin fungicides in *Microdochium nivale* and *Microdochium majus* from French naturally infected wheat grains. *Pest Manag. Sci.* 2009. V. 65 (8). P. 906–915.
https://doi.org/10.1002/ps.1772
- Wollenberg R.D., Donau S.S., Nielsen T.T. et al. Real-time imaging of the growth-inhibitory effect of JS399-19 on *Fusarium*. *Pestic. Biochem. Physiol.* 2016. V. 134. P. 24–30.
https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2016.05.002
- Wollenberg R.D., Taft M.H., Giese S. et al. Phenamacril is a reversible and noncompetitive inhibitor of *Fusarium* class I myosin. *J. Biol. Chem.* 2019. V. 294. P. 1328.
https://doi.org/10.1074/jbc.RA118.005408
- Wood P.M., Hollomon D.W. A critical evaluation of the role of alternative oxidase in the performance of strobilurin and related fungicides acting at the Qo site of Complex III. *Pest Manag. Sci.* 2003. V. 59 (5). P. 499–511.
https://doi.org/10.1002/ps.655
- Xu C., Li M., Zhou Z. et al. Impact of five succinate dehydrogenase inhibitors on DON biosynthesis of *Fusarium asiaticum*, causing *Fusarium* head blight in wheat. *Toxins.* 2019. V. 11 (5). P. 272.
https://doi.org/10.3390/toxins11050272
- Yin Y., Liu X., Li B. Characterization of sterol demethylation inhibitor-resistant isolates of *Fusarium asiaticum* and *F. graminearum* collected from wheat in China. *Phytopathology.* 2009. V. 99 (5). P. 487–497.
https://doi.org/10.1094/PHYTO-99-5-0487
- Zhang C., Chen Y., Yin Y. A small molecule species specifically inhibits *Fusarium* myosin I. *Environ. Microbiol.* 2015. V. 17 (8). P. 2735–2746.
https://doi.org/10.1111/1462-2920.12711
- Zhang H., Brankovics B., van der Lee T.A.J. et al. A single-nucleotide-polymorphism-based genotyping assay for simultaneous detection of different carbendazim-resistant genotypes in the *Fusarium graminearum* species complex. *Peer J.* 2016. V. 4. P. e2609.
https://doi.org/10.7717/peerj.2609
- Zhang J.B., Li H.P., Dang F.J. et al. Determination of the trichothecene mycotoxin chemotypes and associated geographical distribution and phylogenetic species of the *Fusarium graminearum* clade from China. *Mycol. Res.* 2007. V. 111 (8). P. 967–975.
https://doi.org/10.1016/j.mycres.2007.06.008
- Zhang L.G., Jia X.J., Chen C.J. et al. Characterization of carbendazim sensitivity and trichothecene chemotypes of

- Fusarium graminearum* in Jiangsu Province of China. *Physiol. Mol. Plant Pathol.* 2013. V. 84. P. 53–60. <https://doi.org/10.1016/j.pmp.2013.07.005>
- Zhang Y., Chen W., Shao W. et al. Molecular, biological and physiological characterizations of resistance to phenamacril in *Fusarium graminearum*. *Plant Pathol.* 2017. V. 66 (9). P. 1404–1412. <https://doi.org/10.1111/ppa.12700>
- Zhang Y.-J., Yu J.J., Zhang Y.-N. et al. Effect of carbendazim resistance on trichothecene production and aggressiveness of *Fusarium graminearum*. *Mol. Plant-Microbe Interact.* 2009. V. 22 (9). P. 1143–1150. <https://doi.org/10.1094/MPMI-22-9-1143>
- Zhao Z., Liu H., Luo Y. et al. Molecular evolution and functional divergence of tubulin superfamily in the fungal tree of life. *Sci. Rep.* 2014. V. 4. P. 6746. <https://doi.org/10.1038/srep06746>
- Zheng Z., Hou Y., Cai Y. et al. Whole-genome sequencing reveals that mutations in myosin-5 confer resistance to the fungicide phenamacril in *Fusarium graminearum*. *Sci. Rep.* 2015. V. 5. P. 8248. <https://doi.org/10.1038/srep08248>
- Zhou Y., Zhu Y., Li Y. et al. β 1 Tubulin rather than β 2 tubulin is the preferred binding target for carbendazim in *Fusarium graminearum*. *Phytopathology.* 2016b. V. 106 (9). P. 978–985. <https://doi.org/10.1094/PHYTO-09-15-0235-R>
- Zhou Z., Duan Y., Zhou M. Carbendazim-resistance associated β 2-tubulin substitutions increase deoxynivalenol biosynthesis by reducing the interaction between β 2-tubulin and IDH3 in *Fusarium graminearum*. *Environ. Microbiol.* 2020. V. 22 (2). P. 598–614. <https://doi.org/10.1111/1462-2920.14874>
- Zhu Y., Liang X., Li Y. et al. F240 of β 2-Tubulin explains why *Fusarium graminearum* is less sensitive to carbendazim than *Botrytis cinerea*. *Phytopathology.* 2018. V. 108 (3). P. 352–361. <https://doi.org/10.1094/PHYTO-09-17-0295-R>
- Соколов М.С., Колумбет Л.В. (Sokolov et al.) Агротехнологические факторы минимизации вредоносности фузариоза колоса пшеницы // Агрехимия. 2007. № 12. С. 63–80.
- Соколова Г.Д., Девяткина Г.А., Павлова В.В. и др. (Sokolova et al.) Гетерогенность изолятов *Fusarium graminearum* по характеру токсигенных реакций на воздействие фунгицидов // Микология и фитопатология. 2001. Т. 35. № 2. С. 53–57.

Resistance Mechanisms of *Fusarium graminearum* to Fungicides

G. D. Sokolova^{a,#} and A. P. Glinushkin^{a,##}

^a All-Russian Institute of Phytopathology, Bolshiye Vyazemy, Russia

[#]e-mail: gdsokolova@mail.ru

^{##}e-mail: glinale@mail.ru

This review summarizes the contemporary data about resistance mechanisms of *Fusarium graminearum* to major chemical groups of fungicides used for *Fusarium* head blight control, including benzimidazoles, phenamacril, sterol biosynthesis inhibitors of class I and class II (triazols and amine group), strobilurins and succinate dehydrogenase inhibitors. There is described the importance of alterations in the target proteins for benzimidazoles, phenamacril or some fungicides from succinate dehydrogenase inhibitors on resistance level of *F. graminearum* strains. ABC-transporters have the prevalent significance in triazol tolerance. Constitutive resistance of *F. graminearum* to strobilurins is associated with the ability to rapid activation of alternative metabolism way duplicating the function of blocked way. Specific resistance of target proteins is responsible for intrinsic resistance of *F. graminearum* to amine fungicides. References are made to the research works about development of new antifungal agents based on RNA interference approaches utilizing the gene segments of protein-target to fungicides for *F. graminearum* suppression. It is considered also the fungicide influence on DON biosynthesis by the phytopathogen.

Keywords: benzimidazoles, fungicides, *Fusarium graminearum*, mechanisms of resistance, phenamacril, strobilurins, succinate dehydrogenase inhibitors (SDHIs), triazols