

© Андрейчин М. А., Климнюк С. І., Романюк Л. Б., 2023
УДК 616.98:579.834.114:632.951
DOI 10.11603/1681-2727.2023.2.14101

М. А. Андрейчин, С. І. Климнюк, Л. Б. Романюк

АКАРИЦИДИ ТА ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ (ЧАСТИНА 1)

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

Кліщові інфекції набувають все більшого поширення. Вони складають проблему не тільки в медицині людей, але й ветеринарії та сільському господарстві. Водночас боротьба з кліщами, які служать резервуаром і переносником збудників багатьох хвороб людей і тварин, далека від вирішення. Метою цього огляду літератури було проаналізувати сучасні досягнення у створенні та використанні акарицидних препаратів, що досі в Україні не знайшло достатнього висвітлення.

У статті наведено класифікації акарицидних препаратів, які використовуються, за дією на кліщів на різних стадіях розвитку, хімічним складом, механізмом згубної дії та іншими критеріями. Подана характеристика основних акарицидів, що належать до відповідних хімічних груп, та їх дієвість щодо кліщів певних родів. Розглянуто можливий шкідливий вплив цих сполук на людину, тварин і довкілля. Узагальнено світовий досвід використання окремих препаратів у медичній та ветеринарній галузях, низку практичних рекомендацій, спрямованих на досягнення максимального акарицидного ефекту. Детально обговорено проблему резистентності кліщів до акарицидів, її причини і способи попередження та подолання. Стисло розглянуто альтернативні методи боротьби з кліщами. На основі даних літератури складено практичні поради щодо раціонального використання сучасних акарицидних засобів.

Ключові слова: кліщі, кліщові інфекції, акарицидні препарати, резистентність до акарицидів.

Поняття про акарициди та їх класифікація. Проблема профілактики природно-вогнищевих інфекцій, що передаються кліщами, стає все актуальнішою для системи охорони здоров'я у світі. За останні роки навала кліщів в регіонах України помітно збільшилась. Перш за все, це пов'язано з кліматичними змінами довкілля, адже клімат на території України стає більш жарким і засушливим, тому такі умови сприяють розповсюдженню кліщів.

До захворювань, що передаються кліщами, належать Лайм-бореліоз, гранулоцитарний анаплазмоз

людини, ерліхіоз, рикетсіози, бабезіоз, вірусний кліщовий енцефаліт, туляремія та ін. На сьогодні в Україні найчастіше виявляють Лайм-бореліоз, його офіційну реєстрацію розпочали у 2000 р. [1]. Більшість трансмісивних інфекцій потребують тривалого прикріплення кліщів (понад 24 год) для передачі збудників. Тому часті перевірки осіб, які перебувають в ендемічній місцевості, на наявність кліщів, і швидке видалення знайдених є важливою умовою профілактики захворювань, що ними передаються. Однак такі огляди незавжди спроможні вчасно виявити присмоктаного кліща, щоб його негайно видалити. Дані аналізу літератури показують, що дорослих кліщів знаходять і видаляють протягом перших 24 год лише в 60 % випадків, а їхні німфи ще рідше – лише в 10 % [2].

Існує специфічна (вакцинація) і неспецифічна профілактика кліщових інфекцій. У місцях найбільшого ризику зараження людей доцільно проводити обробку території акарицидами, що забезпечує знищення кліщів на тривалий період. Через це репеленти та акарициди залишаються вкрай важливими для запобігання захворюванням, що передаються кліщами.

З точки зору біології кліщі не є комахами (група членистоногих, клас комах), а представляють групу членистоногих класу павукоподібних. Тому препарати, які використовуються для знищення кліщів, називаються акарицидами (від грецького *акарі* – кліщі). Втім, і акарициди, і інсектициди іноді проявляють ефективність проти обох класів членистоногих, тому їх часто об'єднують в одну групу препаратів. Акарициди поділяють на овіциди (знищують яйця кліщів), ларвіциди (знищують личинки й німфи) та імагоциди (вбивають дорослих кліщів) [3, 4].

У наші дні набула популярності та фактично стала стандартом класифікація інсектицидів за біохімічним принципом їх дії на організм шкідників і, відповідно, їхніми характеристиками щодо виникнення резистентності. Ця класифікація була розроблена міжнародною організацією IRAC (Комітет дій щодо резистентності до інсектицидів), яка займається проблемою запобігання виникненню резистентності до фунгіцидів із 1984 року [4].

Розрізняють акарициди контактної та внутрішньотканинної, системної дії. Більшість рослиноїдних кліщів заселяє нижню поверхню листка і дуже швидко розмножується. Живуть кліщі орієнтовно 30-50 діб, відкладаючи від 20 до 390 яєць, з яких утворюється 6-13 поколінь потомків. Тому надзвичайно важливим є те, що при обприскуванні рослин акарициди системної дії через тканини рослини потрапляють до її судинної системи і поширюються по всій рослині, маючи змогу спричинити максимальний вплив на шкідників.

Останніми роками впроваджується багато нових класів акарицидів з новими або недостатньо випробуваними способами дії [5]. Відповідно з'явилось багато різних акарицидних препаратів, яких класифікують залежно від потреби. Зокрема, акарицидні засоби поділяються на:

- інсектоакарициди – винищують як кліщів, так і комах-шкідників;
- специфічні інсектоакарициди – знищують тільки кліщів;
- акарофунгіциди – окрім ураження кліщів, захищають культурні рослини від грибкових інфекцій.

Нижче наводимо класифікацію зареєстрованих в Україні інсектицидів, розроблену IRAC [4]. За цією класифікацією, хімічні сполуки, відповідно до механізму їхньої основної дії на організми шкідників, розбито на 28 основних груп, які, відповідно, мають порядкові номери з 1 по 28 (групи 26 та 27 наразі відсутні). Крім цього, в класифікації окремо виділена також 29 група, яка позначається аббревіатурою UN і містить сполуки з невідомим або невизначеним способом дії. Основні групи можуть включати хімічні підгрупи, які позначаються порядковим номером основної групи та їх хімічною назвою [4].

Препарати, що входять до різних підгруп однієї групи, хоча уражають одну й ту саму ділянку організму, відрізняються за своєю хімічною структурою. Тому вважають, що ризик виникнення перехресної резистентності між препаратами різних підгруп є нижчим, ніж між препаратами всередині однієї підгрупи.

За відсутності альтернативи як виняток допускається ротація препаратів, які входять до різних підгруп всередині однієї групи. Але таке застосування можливе лише в разі відсутності перехресної резистентності до зазначених препаратів.

Максимальна кількість відомих на сьогодні інсектицидів уражає нервову систему шкідників. Діяльність нервової системи комах залежить від кількох базових біохімічних функцій, які порушуються інсектицидами: натрієві канали, ацетилхолінестераза, GABA-рецептори (рецептори гамма-амінобутирової кислоти), рецептори ацетилхоліну. Інсектициди, які вражають натрієві канали, ацетилхолінестеразу та рецептори ацетилхоліну, викликають гіперзбудження й конвульсії комах, що тривають до її повного виснаження та загибелі в разі отримання відповідної дози. Препарати, які уражають GABA-рецептори, спричиняють тривале пригнічення сигналів збудження в організмі шкідника. Такі шкідники демонструють знижену активність, не реагують на стимуляцію і повільно гинуть від паралічу.

Також відомі інсектициди, які мають інші механізми ураження шкідників. Це зокрема:

- інгібітори синтезу хітину, що перешкоджають формуванню кутикули та її підтриманню;
- штучні гормони комах і кліщів, такі як аналоги ювенільних гормонів, що утримують їхній організм в недорозвинутій формі (ці препарати ефективні лише проти членистоногих, які завдають шкоду в дорослій стадії);
- Vt-токсини, які головню уражають кальцієві канали в системі травлення шкідників;
- аналоги формамідинів, що уражають гормональну систему шкідників (табл. 1).

Таблиця 1

Класифікація акарицидів за хімічною будовою [6]

Категорія	Препарати	Особливості дії
1	2	3
Амінотріазенові акарициди	циромазин	Інгібітор синтезу хітину
Антибіотики-акарициди	ніккоміцини	Інгібітор синтезу хітину
Ароматичні вуглеводневі акарициди	месульфен триаратен	Механізм дії не відомий
Арилпірольні акарициди	хлорфенапір	Діє на дихальну систему комах, блокуючи утворення АТФ
Бензолсульфонатні акарициди	хлорфенсон фенсон геніт	Блокують гістамінові рецептори

Продовження таблиці 1

1	2	3
Бензімідазольні акарициди	беноміл феназафлор	Модулятори натрієвих каналів, інгібітори АХЕ
Акарициди бензойної кислоти	бензилбензоат	Проникає через хітиновий покрив і накопичується у токсичних концентраціях
Бета-кетонітрилові акарициди	цієнопірафен циєтпірафен цифлуметофен	Пригнічують ферментативну активність
Ботанічні акарициди	карвакрол туригензин	Порушують цілісність клітинних мембран
Акарициди бензоїлсечовини	флуазурон флуциклоксурон флуфеноксурон	Пригнічують синтез хітину
Алкалоїдні акарициди	сангвінарин	Індукує порушення процесів проникнення клітинної стінки
Карбаматні акарициди	карбарил карбофуран формитанат формалпаранат	Пригнічують АХЕ, викликаючи гіперзбудження
Оксимкарбаматні акарициди	алдікарб бутокарбоксим оксаміл тіокарбоксим тіофанокс	Пригнічують карбоангідразу, що каталізує зворотну реакцію гідратації діоксиду вуглецю
Карбоксанлідні акарициди	піфлубумід	Діє на ДНК шкідників
Динітрофенолоакарициди	дінекс диноклопка диноктон динопентон диносультфон динотербон ДНОК	Порушують обмін речовин, призводячи до швидкої загибелі шкідників
Динітрофенілу кротонати	бінапакрил динокап динокап-4 динокап-6	Належать до регуляторів росту
Дифенілкарбіолові акарициди	бромпропілат хлорфенетол хлорбензилат хлорпропілат дикофол проклонол	Сприяють конкурентне блокування м-холінорецепторів, що призводить до зменшення утворення циклічного гуанозинмонофосфату
Акарициди дифенілового ефіру	фенпроксид	Пригнічує ферментативну активність
Дифенілсульфідні акарициди	хлорбензид фторбензид тетрасул	Вбивають личинки кліщів, але недостатньо ефективні проти дорослих кліщів і яєць
Дифенілсульфонові акарициди	дифенілсульфон тетрадифон	Проявляють антибактерійну дію

1	2	3
Дитіокарбаматні акарициди	дисульфірам сульфірам	Інгібітори ацетальдегідрогенази – ферменту, який перетворює ацетальдегід на оцтову кислоту
Флуороалкенові акарициди	трифлуенфуронат	Пригнічує жировий обміну та блокує енергетичний метаболізм
Формамідинові акарициди	амітраз хлордимеформ хлормебуформ кленпирин циміазол медімеформ семіамітраз	Активують октопамінові рецептори, що призводить до гіперзбудження
Акарициди галогенованої алканової кислоти	MNAF	Пригнічує ферментативну активність
Гідразидні акарициди	біфеназат	Пригнічує транспорт електронів і мітохондріального комплексу
Неорганічні акарициди	оксид миш'яку	Денатурує білки та окислення деяких ферментів

Під час застосування препаратів надзвичайно важливим є врахування мішеней для дії акарицидів в організмі кліщів і механізмів їх впливу. До препаратів, що діють на **нервові та м'язові мішені**, відносять швидкодіючі акарициди. До них належать такі основні групи препаратів:

- Група 1. Інгібітори ацетилхолінестерази (АХЕ).

Вони пригнічують АХЕ, викликаючи гіперзбудження. АХЕ – це фермент, який припиняє дію збуджувального нейромедіатора ацетилхоліну в нервових синапсах. Вони представлені карбаматами (наприклад метоміл), органофосфатами (піриміфос-метил).

- Група 2. Антагоністи керованих гамма-амінобутировою кислотою (ГАБК) хлоридних каналів. Вони блокують ГАМК-активований хлоридний канал, викликаючи гіперзбудження та судоми, а ГАМК є основним гальмівним нейромедіатором у комах. До них належать циклодієнові хлорорганічні сполуки (ендосульфам).

- Група 3. Модулятори натрієвих каналів, які тримають їх відкритими, викликаючи гіперзбудження та, в деяких випадках, блокаду нервів. Натрієві канали беруть участь у поширенні потенціалів дії вздовж нервових аксонів. До них належать піретроїди, піретрини (біфентрин, халфенпрокс).

- Група 6. Аlostеричні модулятори глутамат-керованих хлоридних каналів (GluCl). Вони аlostерично активують хлоридні канали, керовані глутаматом, викликаючи параліч, адже глутамат є важливим гальмівним нейромедіатором у комах. До них належать авермектини, мільбеміцини (абамектин, мільбемектин).

- Група 19. Агоністи октопамінових рецепторів. Вони їх активують, що призводить до гіперзбудження. Октопамін – еквівалент адреналіну, нейрогормону боротьби або втечі у комах. До них належать формамідини (наприклад амітраз).

- Група 32. Аlostеричні модулятори нікотинового ацетилхолінового (НАЦХРП) рецептора. Вони аlostерично активують НАЦХР, викликаючи гіперзбудження нервової системи, адже ацетилхолін є основним збуджувачим нейромедіатором у центральній нервовій системі комах. Прикладом є GS omega/каппа НХТХ-НВ1а пептид

До іншої групи препаратів належать ті, що діють на дихальні мішені. У процесі мітохондріального дихання синтезується АТФ, яка активізує всі життєво важливі клітинні процеси в мітохондріях. Відомо, що деякі акарициди перешкоджають мітохондріальному диханню шляхом інгібування транспорту електронів та/або окисного фосфорилування і, як правило, діють швидко або середньо швидко.

- Група 12. Інгібітори мітохондріальної АТФ-синтази. Вони пригнічують фермент, що синтезує АТФ. Це діафентіурон, оловоорганічні мітициди (азоциклотин, фенбутатину оксид), пропаргіт.

- Група 13. Препарати, що порушують окисне фосфорилування через зміну протонного градієнта. Протонофори, замикають мітохондріальний протонний градієнт, так що АТФ не може бути синтезований. Прикладами є піроли (хлорфенапір), динітрофеноли, сульфаніламіді (сульфлурамід).

- Група 20. Інгібітори транспорту електронів III мітохондріального комплексу. Вони пригнічують III комплекс транспорту електронів, перешкоджаючи використанню енергії клітинами, наприклад ацехіноцил, флауакрипірим, біфеназат.

- Група 21. Інгібітори транспорту електронів I мітохондріального комплексу. Вони пригнічують електронно-транспортний I комплекс, перешкоджаючи використанню клітинами енергії, наприклад METI акарициди (феназаквін, піридабен, тебуфенпірад).

- Група 25 Інгібітори транспорту електронів II мітохондріального комплексу, що перешкоджають використанню енергії клітинами. Наприклад, бета-кетонітрили (циенопірафен, цифлуметофен), карбоксаніліди (піфлубумід).

Важливою групою є **регулятори росту і розвитку**. Такі регулятори росту комах і кліщів діють, імітуючи гормони росту, безпосередньо порушуючи утворення кутикули або біосинтез ліпідів. Акарициди, які впливають на цю систему, зазвичай діють повільно, а білки- мішені не завжди відомі.

- Група 10. Інгібітори росту кліщів, що впливають на CHS1

Недостатньо відомий механізм їх дії призводить до пригнічення росту. Препарати – клофентезин, гекситазокс, етоксазол.

- Група 15. Інгібітори біосинтезу хітину, що впливають на CHS1(хітин-синтетаза). Вони мають не повністю визначений спосіб дії, але він призводить до пригнічення біосинтезу хітину. Прикладом є бензоїлсечовини (флуциклоксурон, флуфеноксурон).

- Група 23. Інгібітори ацетил-КоА-карбоксилази. Вони інгібують ацетилкоензим А-карбоксилазу, частину першого етапу біосинтезу ліпідів. Прикладом є похідні тетранової та тетрамінової кислот (спіродиклофен).

Є ще група акарицидних препаратів, мішені дії яких невідомі. Ці сполуки не класифіковані, оскільки немає достатньої інформації про механізм їхнього ефекту. Це, наприклад, бензоксимат, біфеназат, хінометіонат, дикофол [6].

Найпоширеніші акарициди та механізми їх впливу на кліщів.

Хлорорганічні сполуки включають хлорати, отримані з етану, наприклад ДДТ, циклодієни (хлордан, альдрин, діелдрин, ендрин, гептахлор і токсафен) і сполуки, пов'язані з гексахлорциклогексаном, такі як ліндан [7]. Було показано, що хлорорганічні речовини спричиняють смертність, інгібування фертильності, а також пригнічення вилуплення яєць у *R. annulatus* і *Haemaphysalis bispinosa* [8]. Хлорорганічні препарати мають широкий спектр дії на членистоногих (кліщів і комах), але демонструють і шкідливий вплив, який ви-

никає в навколишньому середовищі, молоці, м'ясі, а також у жирі тварин-господарів після їх споживання [8], тому через цю ліпофільність їх використання проти кліщів було заборонено [9, 10].

Мішенню для ДДТ є натрієві канали аксона, а резистентність спричинена мутаціями амінокислот у місці зв'язування, а для діелдрину – рецептори хлоридних каналів, керованих ГАМК [11]. Препарат змінює властивості каналів, викликаючи гіперзбудження шляхом інгібування надходження іонів хлориду в нерв, що зрештою призводить до загибелі кліщів [12]. Циклодієни спричиняють мутації (нуклеотидполіморфізми або SNP в гені ГАМК-керованого хлоридного каналу, що призводить до селекції стійкості до кліщів [13]. Було ідентифіковано нуклеотидні мутації (несинонімічні та синонімічні) у генах *R. microplus*, націлені або пов'язані з певними акарицидами. Мутації, пов'язані з використанням органінолоніву *R. microplus*, відрізнялися від спостережуваних для деяких комах, однак вони були розташовані в тому самому другому домені трансмембранного білка ГАМК-керованого каналу (ТМ-2). Вплив цієї мутації був невідомий, але модифікований ТМ-2 може змінювати властивості каналу, перешкоджаючи надходженню іонів хлориду в нерв [14] і призводячи до нечутливості ділянки-мішені діелдрину [15]. Поліморфізми також були ідентифіковані в натрієвих каналах нервових аксонів, що є мішенню ДДТ, викликаючи закриття каналу після деполаризації та послідовний витік іонів натрію через мембрану нейрона [16].

Органофосфатні акарициди (ОФ) були представлені на ринку в основному для боротьби із стійкими кліщами роду *Rhipicephalus*, чисельність яких тривожно зростала [17]. До цього класу акарицидів належать кумафос, хлорпірифос, хлорфенвінфос, діазинон, діоксатіон та етіон [18, 19]. З 1950-х до початку 1970-х років вони використовувалися для боротьби з кліщами в Австралії. Їх засосували у великих кількостях у національній програмі знищення кліщів у Мексиці між 1974 і 1984 роками [20].

Була зареєстрована резистентність *Rhipicephalus microplus* до різних препаратів (кумафосу, хлорпірифосу та хлорфенвінфосу) у південній Африці потім у Мексиці в 1979 році [21, 22, 23]. Стійкість до органофосфатів у *R. microplus* пояснюється підвищеною активністю ферменту естерази [24], а для виявлення резистентності до цих препаратів, включаючи кумафос, у *R. microplus* використовуються різні методи мікрочіпів [25]. Стійкі гомозиготні *R. microplus* (штам Тухран) були експериментально отримані після застосування ОФ протягом семи послідовних поколінь [26].

Органофосфати не накопичуються в жирових тканинах тварин, однак більш токсичні для людини [27].

Використання їх становить ризик для здоров'я, особливо для працівників сільського господарства, промисловості та дітей. ОФ діють на центральну нервову систему і викликають неспокій, головний біль, сонливість, сплутаність свідомості, невиразну мову, емоційну лабільність, психоз, атаксію [28]. Серцево-судинні, дихальні, шлунково-кишкові, сенсорні, ЦНС рухові системи найбільше уражаються, що становить загрозу для життя [29].

Ключовий фермент (AChEs), необхідний для функціонування нервової системи *R. microplus*, є місцем-мішенню для орґанофосфатів, а також карбаматів (карбарилу та промацилу) [30]. У присутності інгібітора холінерґастери фермент був би недоступний для розщеплення ацетилхоліну, що призвело б до безперервної активації нейронів, що, своєю чергою, може спричинити надмірну стимуляцію нервової системи та призвести до смерті [31].

Механізми стійкості включають модифікації цільового сайту в гені AChEs, гені карбоксилестери і метаболічну детоксикацію [32]. Орґанофосфати можуть взаємодіяти з естеразами, які містяться в покривних шарах *R. microplus*, що призводить до надмірної експресії естераз у личинках, як ключових ферментів (AChEs), необхідних для функціонування нервової системи *R. microplus*, є місцем-мішенню для орґанохінолонів, а також карбаматів (карбарилу та промацилу) [30]. У присутності інгібітора холінерґастери фермент був би недоступний для розщеплення ацетилхоліну, що призвело б до безперервної активації нейронів, що, у свою чергу, спричинило б надмірну стимуляцію нервової системи та призвело до смерті [31].

Отже, орґанофосфати взаємодіють з естеразами покривних шарів *R. microplus*, що призводить до надмірної експресії цих ферментів у личинках, а також у дорослих *R. microplus*, і, як наслідок, стійкість до препаратів [32, 33]. Незважаючи на те, що стійкість кліщів до ФП, як відомо, виникає в основному через зміни метаболічної діяльності та конформаційні зміни в AChEs [34, 35], Посттрансляційні модифікації білків AChEs також були запропоновані як механізми резистентності [36].

Мутації, асоційовані з ОФ, можуть бути виявлені в трьох генах, які потенційно кодують AChE у кліщів *R. microplus*: VmAChE-1 [36], VmAChE-2 [37] і VmAChE-3 [38]. Пошуки мутацій у VmAChE-1 та VmAChE-2, пов'язаних із резистентністю до ОФ, не змогли виявити чіткого зв'язку з жодною з ідентифікованих амінокислотних замінів. Усі шість виявлених мутацій були знайдені в комбінації одна з одною, за винятком R-86-Q [39]. Ці мутації відповідають за нечутливість кліщів *R. microplus* до ОФ.

У кліщах виявлено рецептори октопаміну, що робить їх придатною специфічною мішенню для акарицидів, але рецептори октопаміну не були описані в клітинній мембрані ссавців [40, 41]. Механізм дії амітразу заснований на його токсичній взаємодії з октопаміновими рецепторами. Резистентність *R. microplus* може виникати через конформаційні зміни, викликані мутаціями в гені, що кодує октопаміновий рецептор [40]. Було описано чотири передбачуваних механізми резистентності до амітразу, включаючи нечутливість октопамін-тірамінового рецептора, β-адренерґічних октопамінових рецепторів (BAOR), посилення експресії моноаміноксидази та активність зв'язування АТФ транспортери (ABC-транспортери) [42]. Рецептори октопаміну, виявлені в кліщах, робить їх придатною специфічною мішенню для акарицидів [43]. Діють ABC-транспортери викачуючи токсини з клітини та є механізмом захисту від акарицидів у *R. microplus* [43, 44].

Стійкість до амітразу описана як складна мультигенна ознака з рецесивними алелями стійкості. Нуклеотидні мутації були виявлені в гені рецептора октопаміну тіраміну серед стійких кліщів *R. microplus*. Усі поліморфізми в сайтах-мішенях GPCR були пов'язані з резистентністю до амітразу в *R. microplus* і призвели до нечутливості мішені [46], викачуючи токсини з клітини та викликаючи захист від акарицидів [47, 48].

Формамідини були введені як альтернатива іншому класу після невдачі його використання. Цей клас акарицидів включає хлордимеформ, кленпірін, хлорметіурон, амітраз і циміазол [3]. Хлордимеформ використовувався в чанах для великої рогатої худоби, щоб відновити ефективність ОФ проти стійкого до них *R. microplus* в Австралії. Вважається, що формамідинові акарициди шкідливо впливають на ЦНС кліщів, націлюючись на рецептори октопамін-тіраміну [49], а також пригнічують активність ферментів моноаміноксидази в *R. microplus* [50]. Ефективність амітразу як акарициду була доведена для кількох видів кліщів, включаючи *R. microplus* і *R. annulatus* [51]. Контрольна ефективність амітразу становила понад 97 %, що призвело до втрати ваги, а також до зниження несучості самок кліщів. Амітраз використовувався для швидкого видалення (протягом годин) личинок, німф, а також дорослих кліщів від господаря [51].

Синтетичні піретроїди (СП) – це хлоровані або бромовані галогеновані ефіри ізомеру хризантемової кислоти та молекули синтетичного спирту. Синтетичні піретроїди стали відомими наприкінці 1970-х років після виявлення резистентності до формамідинів у *R. microplus*. Перметрин був зареєстрований і дозволений для використання Агентством з охорони навколишнього середовища США (US Environmental Protection

Agency) [52]. Синтетичні піретроїди становили близько 17 % від загальної кількості акарицидів, які використовувалися на початку XXI століття [53]. Різні СП можуть бути класифіковані як тип I і тип II, відповідно до наявності або відсутності ціаногрупи в спиртовій частині [54]. Циперметрин, флуметрин, цигалотрин і цифлутрин є іншими поширеними синтетичними піретроїдами, які використовуються для боротьби з кліщами [55]. Перметрини були першими препаратами цієї групи, використаними як акарициди, а потім циперметрин і дельтаметрин [53].

Родина ферментів CYP контролює метаболізм і детоксикацію ендогенних і екзогенних хімічних речовин, що пошкоджують клітини, таких як рослинні токсини, ліки та пестициди в багатьох членистоногих [56]. Дослідження щодо експресії генів CYP і CE, пов'язаних з детоксикацією SP у стійких до акарицидів *R. microplus*, показало вищі рівні експресії CYP у стійких до піретроїдів кліщів порівняно з чутливими кліщами [57]. Стійкість проти піретроїдів і пропетафосу спостерігалася в *R. bursa* в Ірані, і було встановлено, що це пов'язано з метаболічною активністю ферментів естераз, CYP і GST [58].

Комерційно доступні синтетичні піретроїди, наприклад дельтаметрин і циперметрин, слабо індукували стійкість у *H. anatolicum* і *R. microplus* в Індії [59]. Спостерігалася зменшення маси яєць *R. microplus* при застосуванні різних концентрацій дельтаметрину та циперметрину [60]. Низький або помірний рівень резистентності до 1-цигалотрину та циперметрину, відповідно в *R. annulatus* з Ірану. Крім того, яйця *R. sanguineus* були більш чутливими до цис-циперметрину та циперметрину, ніж до кумафосу [61], хоча, коли німф і негодованих самок обробляли кумафосом, цис-циперметрином, дельтаметрином, амітразом або циперметрином у порівняльному дослідженні, вони показали чутливість до цис-циперметрину та лише до циперметрину. Було також оцінено порівняльну активність цис-циперметрину, дельтаметрину та циперметрину, і результати показали, що одноденні яйця були більш чутливими до цих акарицидів, ніж 10-12-денні яйця. Крім того, проаналізовано різні життєві стадії (яйця, личинки, німфи та дорослі особини) *R. sanguineus*, причому личинкові стадії показали майже 100 % смертності [62].

Синтетичні піретроїди погано розчиняються у воді, але добре в жирах. Вони мають обмежений токсичний вплив на наземних тварин внаслідок короткого терміну зберігання в навколишньому середовищі [63]. Доведено, що вони є канцерогенними, коли тварини піддавалися їх впливу щодня (Агентство з охорони навколишнього середовища США – USEPA [52].

Для синтетичних перитроїдів напругозалежні натрієві канали є інтегральними трансмембранними білками, відповідальними за розповсюдження електричного струму в більшості збудливих клітин. Іони натрію потрапляють у клітину, утримуючи натрієві канали відкритими (активованими), і зумовлюють деполяризацію мембрани. Закриття натрієвих каналів, лише на кілька мілісекунд після їх активації (швидка інактивація), відповідає за фазу падіння потенціалу дії [64]. Вважається, що механізм дії різних СП включає адгезію до цільової ділянки (натрієві канали з напругою), в результаті чого ці канали залишаються відкритими протягом тривалішого періоду, що призводить до більшого надходження іонів натрію в клітину [65]. Напругозалежний натрієвий канал (містить чотири домени (I-IV), кожен з яких має шість сегментів), є відомою мішенню SP, де точкові мутації можуть бути причиною резистентності багатьох видів кліщів [64].

СП типу I і II викликають деполяризацію мембрани, перешкоджаючи мембранному потенціалу дії. Піретроїди типу II також затримують інактивацію напругозалежних натрієвих каналів на довший період порівняно з СП типу I [66].

Стійкість до синтетичних піретроїдів пов'язана з мутаціями в генах натрієвих каналів *R. microplus*, де виявлено поліморфізм у двох із чотирьох доменів (домени II та III).

Макроциклічні лактони (МЛ) завдяки незвичайній здатності знищувати як зовнішніх, так і внутрішніх паразитів, називаються «ендектоцидами» [67]. Авермектин, дорамектин, селамектин, абамектин, івермектин, еприномектин, мільбеміцин, моксидектин, мільбеміцин оксим і спінозини є МЛ, які найчастіше використовуються для великої рогатої худоби [68]. Для боротьби з внутрішніми (шлунково-кишкові нематоди та мікрофілярії) і зовнішніми (кліщі, кліщі та короста) паразитами використовуються різні МЛ [69].

Використання макроциклічних лактонів загальної версії або їх надмірне призначення у тропічних і субтропічних країнах вплинуло на вибір стійкості *R. microplus* [71].

Екологічні, біологічні та управлінські фактори суттєво впливають на вибір стійкості до цих акарицидів у популяціях *R. microplus* [71]. Підвищення потенційної стійкості до івермектину у *R. microplus* спостерігалася після 10 поколінь у різних умовах обробки ним личинок і дорослих самок кліщів з високим потенціалом яйцекладки [72]. У кліщів *R. microplus*, зібраних у благородних оленів, резистентність до івермектину була вперше зареєстрована в Мексиці [73].

Стійкість *R. annulatus* до івермектину була вперше вивчена в Єгипті [74]. В Індії повідомлялося про кліщів

R. microplus, резистентних до івермектину [75]. Стійкі до івермектину кліщі *Hyalomma anatolicum* були задокументовані в Пакистані [76, 77]. Різні МЛ мають неоднакові ліпофільні властивості, і люди, які працюють з ними, повинні бути обережними, щоб уникати контакту. Місцевий набряк або свербіж у тварин виникає у відповідь на підшкірне введення МЛ. Крім того, тварини, які отримували МЛ, страждають від втрат у масі тіла, підвищення температури та м'язового тремору. Макроциклічні лактони, зокрема івермектин, стають шкідливими для водної флори і фауни, якщо їх застосовувати у воді або коли тварини, які отримували івермектин, потрапляють в озера, ставки чи струмки незабаром після застосування [78].

Розглядаючи механізм дії макроциклічних лактонів та їх стійкість, слід зазначити, що протостоми безхребетних, включаючи кліщів, експресують Glu-C1 канали в нейронах і м'язах, місцях-мішенях МЛ [78]. Механізм дії івермектину характеризується його високою афінністю зв'язування з рецепторами Glu-C1. Відповідне пошкодження білків може спричинити м'язовий параліч і смерть кліщів через інгібування нейронних імпульсів [78, 79]. Коли хлоридні закриті канали залишаються відкритими протягом тривалого періоду, провідність мембрани стає необоротно високою, що спричиняє гіперполяризацію, а також параліч кліщових м'язів [78]. Декілька видів експресують ефлюксні транспортери, які називаються ABC-транспортерами (надродина інтегральних мембранних білків). Позаклітинні та внутрішньоклітинні мембрани можуть викачувати ксенобіотики (ліки, хімічні речовини, токсини) та ендогенні метаболіти через ці білкові канали, що знижує концентрацію шкідливих хімічних речовин у клітині. У *R. microplus* ці ефлюксні насоси працюють як механізм захисту від івермектину [80, 81], тоді як естерази також можуть відігравати роль у детоксикації івермектину [81].

Було показано, що макроциклічні лактони більш ефективні проти кліщів-господарів [82]. У різних дослідженнях повідомлялося, що кліщі *R. microplus* стійкі до МЛ, і спостерігалися мутації в їх гені Glu-C1 [83, 84, 85].

Фіпроніл є представником групи фенілпіразолових інсектицидів і використовувався для боротьби з інвазіями *R. microplus* у великої рогатої худоби [86]. Хоча фіпроніл почали використовувати наприкінці 1990-х років, резистентність була виявлена лише нещодавно після розробки стабільних діагностичних тестів [87, 88]. Ним наполегливо користувалися в багатьох країнах, доводячи його високу протикліщову ефективність [88]. Його використання та попит зросли на початку 2000-х років через зниження варості та збільшення популяції кліщів *R. microplus*, стійких до інших акарицидів [89].

Кліщі *R. microplus*, зібрані в Мексиці, розвинули резистентність до фіпронілу, однак широке використання перметрину в 1980-х роках могло сприяти селекції такої стійкості [89]. Ці кліщі, стійкі до фіпронілу, були зареєстровані в різних регіонах, зокрема в Уругваї, Швейцарії, Бразилії [88, 91, 92]. Інші види роду *Rhipicephalus* (*R. sanguineus*) також виявилися стійкими до фіпронілу [93].

Фіпроніл, без сумніву, ефективний у боротьбі з кліщами, але він також токсичний для медоносних бджіл, птахів, риб і деяких інших корисних тварин. Під час застосування фіпронілу тваринам і конектату з ним робітників, які їх обслуговують, препарат може проникати через шкіру, очі або через органи дихання, що призводить до подразнення шкіри, потовиділення, нудоти, блювання, болю в животі та голові, запаморочення, слабкості та судом [94].

Подібно до ліндану, дільдрину, фіпроніл діє шляхом блокування ГАМК-рецепторів [95] та інгібування проходження іонів хлориду через ГАМК-керовані хлоридні канали. Він може спричинити смерть при застосуванні у високих концентраціях, тоді як менші дози можуть лише порушити нервові функції. Фіпроніл класифікується як селективний антагоніст ГАМК, оскільки ефективно зв'язується з хлоридними каналами ГАМК-рецепторів кліщів. Мутації також були виявлені в другому трансмембранному (TM-2) і третьому трансмембранному (TM-3) доменах гена ГАМК-закритого хлоридного каналу в стійких до фіпронілу кліщів *R. microplus* [96].

Флуазурон є сполукою бензоїлфенілсечовини, яка пригнічує утворення хітину в *R. microplus*. Інші сполуки бензоїлфенілсечовини, такі як дифлубензурон, луфенуро, флуфеноксурон, ефективні проти широкого кола комах, за винятком флуазурону, який вражає лише деякі види кліщів [96]. Через вузький спектр дії та відсутність летального ураження кліщів використання флуазурону було достатньо помірним. Однак воно неухильно зростає у зв'язку з поширенням стійкості *R. microplus* і *R. decoloratus* до численних акарицидів, таких як синтетичні піретроїди та амітрази, івермектин [97].

Флуазурон продемонстрував вищу ефективність проти кліщів, ніж проти інших членистоногих [96]. У Бразилії польові випробування флуазурону на худобі показали 99 % його дії після лікування протягом 21 дня [98]. Тільки личинкові стадії кліщів *R. microplus* виявляли після того, як тварина була оброблена флуазуроном, і практично не знайдено кліщів, що досягли подальших стадій розвитку. Згідно з іншими дослідженнями, життєздатність яйцеклітин також знизилася внаслідок застосування флуазурону. Він впливав на німф і личинок, коли вони линяли, але не дуже шкодив дорослим кліщам [99].

Флуазурон продемонстрував найвищу ефективність (100 %), ніж будь-які інші акарициди, що використовувалися проти кліщів *R. microplus*, і не повідомлялося про резистентність до цього препарату, хоча припускали, що його неправильне застосування може все ж таки призвести до розвитку стійкості [100]. Показано, що флуазурон має здатність накопичуватися в жировій тканині та може виділятися з організму через молоко, таким чином захищаючи телят від кліщів без безпосереднього застосування [101].

Флуазурон пригнічує ріст кліщів [101], перешкоджаючи утворенню хітину через інгібування ферментів, які беруть участь у процесі линьки й зміцнюють екзоскелет кліща. Ця речовина спричиняє пошкодження кількох хітинових структур (менший гіпостом, хеліцери, скутум, сенсилла, пори, анальна бляшка) у німф *R. sanguineus*, структур, які відіграють важливу роль у виживанні кліщів [102].

Хоча використання флуазурону було необхідним для боротьби з кліщами на великій рогатій худобі, необережне використання цього препарату може послабити імунну систему господаря, що, своєю чергою, несе великий ризик захворювань [103].

Повідомлялося про перехресну резистентність між дильдрином і фіпронілом, яка впливає на ГАМК-закриті хлоридні канали багатьох комах. Це призвело до зменшення використання вказаних акарицидів проти різних популяцій кліщів, включаючи *R. microplus*, *R. decoloratus*, *R. appendiculatus* [104, 105]. Перехресну резистентність між фіпронілом і лінданом досліджували серед кліщів *R. microplus* у Бразилії та Уругваї, оскільки обидва акарициди мають однакову ціль [90]. У Мексиці вивчали популяції *R. microplus* із множинною стійкістю до різних акарицидів [105-107].

Література

1. Andreychyn, M. A., Korda, M. M. (2021). *Lyme-borreliosis*: monograph. Ternopil: TNMU. [in Ukrainian].
2. Parish, L. C. (2011). Andrews' diseases of the skin: clinical dermatology. *JAMA*, 306(2), 213-213.
3. BCPC Compendium of Pesticide Common Names Acaricides. (n.d.). *bcpcpesticidecompendium.org*. Retrieved from http://www.bcpcpesticidecompendium.org/class_acaricides.html
4. Dekeyser, M. A. (2005). Acaricide mode of action. *Pest Management Science: Formerly Pesticide Science*, 61(2), 103-110.
5. BCPC Compendium of Pesticide Common Names Acaricides. (n.d.). *bcpcpesticidecompendium.org*. Retrieved from http://www.bcpcpesticidecompendium.org/class_acaricides.html
6. IRAC (Acaricides Resistance Action Committee). Acaricides mode of action classification. (n.d.). *google.com*. Retrieved from https://www.google.com/search?q=acaricides+CHS1&bih=394&biw=720&hl=en&ei=mYcdY9arKlKA9u8PpOSwGA&ved=0ahUKEwiW3OGyIz6AhUygp0HHSQyDAMQ4dUDCA4&uact=5&oq=acaricides+CHS1&gs_lcp=Cgndnd3Mtd2l6EAMyBQgAEKIEmgUIABCiBDIFCAAQogQyVBQgAEKIEmgcIABAeEKIEOgUIABCABDoHCAAQgAQQCjGCAAQHhAHQgQIABAQogQIABAeEAgQBzOICAAQHhAHEAU6BAGAE A1KBAhBGABKBAhGGABQAFiWV2CJc2gAcAF4AIAIBIQGIACwLkgE EMC4xMpgBAKABAqABAcABAQ&scIent=gws-wiz
7. Jayaraj, R., Megha, P., and Sreedev, P. (2016). Organochlorine Pesticides, Their Toxic Effects on Living Organisms and Their Fate in the Environment. *Interdiscip. Toxicol*, 9, 90-100. doi: 10.1515/intox-2016-0012
8. Ravindran, R., Jyothimol, G., Amithamol, K. K., Sunil, A. R., Chandrasekhar, L., Lenka, D. R., et al. (2018). In Vitro Efficacy of Amitraz, Coumaphos, Deltamethrin and Lindane Against Engorged Female Rhipicephalus (Boophilus) Annulatus and Haemaphysalis Bispinosa Ticks. *Exp. Appl. Acarol*, 75, 241-253. doi: 10.1007/s10493-018-0262y
9. Beugnet, F., and Franc, M. (2012). Insecticide and Acaricide Molecules and/or Combinations to Prevent Pet Infestation by Ectoparasites. *Trends Parasitol*, 28, 267-279. doi: 10.1016/j.pt.2012.04.004
10. Graf, J. F., Gogolewski, R., Leach-Bing, N., Sabatini, G. A., Molento, M. B., Bordin, E. L., et al. (2004). Tick Control: An Industry Point of View. *Parasitology*, 129, S427-S442. doi: 10.1017/S0031182004006079
11. Hope, M., Menzies, M., and Kemp, D. (2010). Identification of a Dieldrin Resistance-Associated Mutation in Rhipicephalus (Boophilus) Microplus (Acari: Ixodidae). *J. Econ. Entomol*, 103, 1355-1359. doi: 10.1603/EC09267
12. Ozoe, Y., Asahi, M., Ozoe, F., Nakahira, K., and Mita, T. (2010). The Antiparasitic Isoxazoline A1443 is a Potent Blocker of Insect Ligand-Gated Chloride Channels. *Biochem. Biophys. Res. Commun*, 391, 744-749. doi: 10.1016/j.bbrc.2009.11.131
13. Ffrench-Constant, R. H., Anthony, N., Aronstein, K., Rocheleau, T., and Stilwell, G. (2000). Cycloidiene Insecticide Resistance: From Molecular to Population Genetics. *Annu. Rev. Entomol*, 45, 449-466. doi: 10.1146/annurev.ento.45.1.449
14. Corley, S. W., Piper, E. K., and Jonsson, N. N. (2012). Generation of Full-Length cDNAs for Eight Putative GPCnR From the Cattle Tick, *R. Microplus* Using a Targeted Degenerate PCR and Sequencing Strategy. *PLoS One*, 7, e32480. doi: 10.1371/journal.pone.0032480
15. L'Hostis M., Seegers H. Tick-borne parasitic diseases in cattle: Current knowledge and prospective risk analysis related to the ongoing evolution in French cattle farming systems. *Vet. Res*, 2002;33:599-611 doi: 10.1051/vetres:2002041
16. Holan, G. (1969). New Halocyclopropane Insecticides and the Mode of Action of DDT. *Nature*, 221, 1025-1029. doi: 10.1038/2211025a0
17. Shaw, R. D. (1970). Tick Control on Domestic Animals. II. The Effect of Modern Methods of Treatment. *Trop. Sci*, 12, 29-36.
18. Abbas, R. Z., Zaman, M. A., Colwell, D. D., Gilleard, J., and Iqbal, Z. (2014). Acaricide Resistance in Cattle Ticks and Approaches to Its Management: The State of Play. *Vet. Parasitol*, 203, 6-20. doi: 10.1016/j.vetpar.2014.03.006

19. Adeyinka, A., Muco, E., and Pierre, L. (2018). *Organophosphates (Treasure Island (FL: StatPearls Publishing))*. Retrieved from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29763035/>
20. Trapaga, B. J. (1989). The Campaign Against Boophilus Microplus in Mexico, Benefit, Problems and Prospects (Mexico: Animal production and health. Food and Agricultural Organization), *FAO Animal Production and Health*, 75, 24–48. Google Scholar
21. Rosario-Cruz, R., Almazan, C., Miller, R. J., Dominguez-Garcia, D. I., Hernandez-Ortiz, R., and de la Fuente, J. (2009). Genetic Basis and Impact of Tick Acaricide Resistance. *Front. Biosci*, 14, 2657-2665. doi: 10.2741/3403
22. Baker, J. A. F., Janet, O., and Robertson, W. D. (1979). Ixodidical Resistance in *Boophilus Microplus* (Canestrini) in the Republic of South Africa and Transkei. *J. S. Afr. Vet. Assoc*, 50, 296-301. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/553968/>
23. Ortiz, E. M., Santamaría, V. M., Ortiz, N. A., Soberanes, C. N., Osorio, M. J., Franco, B. R., ... & Fragoso, S. H. (1995). Characterization of *Boophilus microplus* resistance to ixodicides in México. *Seminario internacional de Parasitología Animal Acapulco, Gro. México*, 58-66.
24. Rosario-Cruz, R., Guerrero, F. D., Miller, R. J., Rodríguez-Vivas, R. I., Dominguez-García, D. I., Cornet, A. J. (2005). Roles Played by Esterase Activity and by a Sodium Channel Mutation Involved in Pyrethroid Resistance in Populations of *Boophilus Microplus* (Acari: Ixodidae) Collected From Yucatan, Mexico. *J. Med. Entomol*, 42, 1020-1025. doi: 10.1093/jmedent/42.6.1020
25. Saldívar, L., Guerrero, F. D., Miller, R. J., Bendele, K. G., Gondro, C., and Brayton, K. A. (2008). Microarray Analysis of Acaricide-Inducible Gene Expression in the Southern Cattle Tick, *Rhipicephalus (Boophilus) Microplus*. *Insect Mol. Biol*, 17, 597-606. doi: 10.1111/j.1365-2583.2008.00831.x
26. Foil, L. D., Coleman, P., Eisler, M., Fragoso-Sanchez, H., Garcia-Vazquez, Z., Guerrero, F. D., et al. (2004). Factors That Influence the Prevalence of Acaricide Resistance and Tick-Borne Diseases. *Vet. Parasitol*, 125, 163-181. doi: 10.1016/j.vetpar.2004.05.012
27. Chattopadhyay, A., Bhatnagar, N. B., and Bhatnagar, R. (2004). Bacterial Insecticidal Toxins. *Crit. Rev. Microbiol*, 30, 33-54. doi: 10.1080/10408410490270712
28. Kwong, T. C. (2002). Organophosphate Pesticides: Biochemistry and Clinical Toxicology. *Ther. Drug Monit*, 24, 144-149. doi: 10.1097/00007691200202000-00022
29. Collombet, J. M. (2011). Nerve Agent Intoxication: Recent Neuropathophysiological Findings and Subsequent Impact on Medical Management Prospects. *Toxicol. Appl. Pharmacol*, 255, 229-241. doi: 10.1016/j.taap.2011.07.003
30. Temeyer, K. B., Olafson, P. U., Brake, D. K., Tuckow, A. P., Li, A. Y., and de Leon, A. A. P. (2013). Acetylcholinesterase of *Rhipicephalus (Boophilus) Microplus* and *Phlebotomus Papatasi*: Gene Identification, Expression, and Biochemical Properties of Recombinant Proteins. *Pestic. Biochem. Physiol*, 106, 118-123. doi: 10.1016/j.pestbp.2013.01.005
31. Temeyer, K. B., Pruett, J. H., Olafson, P. U., and Chen, A. C. (2007). R86Q, a Mutation in BmAChE3 Yielding a *Rhipicephalus Microplus* Organophosphate-Insensitive Acetylcholinesterase. *J. Med. Entomol*, 44, 1013-1018. doi: 10.1093/jmedent/44.6.1013
32. Kumar, R. (2019). Molecular Markers and Their Application in the Monitoring of Acaricide Resistance in *Rhipicephalus Microplus*. *Exp. Appl. Acarol*, 78, 149-172. doi: 10.1007/s10493-019-00394-0
33. Villarino, M. A., Waghela, S. D., and Wagner, G. G. (2001). Histochemical Localization of Esterases in the Integument of the Female *Boophilus Microplus* (Acari: Ixodidae) Tick. *J. Med. Entomol*, 38, 780-782. doi: 10.1603/0022-2585-38.6.780
34. Pruett, J. H. (2002). Comparative Inhibition Kinetics for Acetylcholinesterases Extracted From Organophosphate Resistant and Susceptible Strains of *Boophilus Microplus* (Acari: Ixodidae). *J. Econ. Entomol*, 95, 1239-1244. doi: 10.1603/0022-0493-95.6.1239
35. de Oliveira Souza Higa, L., Garcia, M. V., Barros, J. C., Koller, W. W., and Andreotti, R. (2015). Acaricide Resistance Status of the *Rhipicephalus Microplus* in Brazil: A Literature Overview. *Med. Chem*, 5, 326-333. doi: 10.4172/2161-0444.1000281
36. Baxter, G. D., and Barker, S. C. (1998). Acetylcholinesterase cDNA of the Cattle Tick, *Boophilus Microplus*: Characterisation and Role in Organophosphate Resistance. *Insect Biochem. Mol. Biol*, 28, 581-589. doi: 10.1016/S0965-1748(98)00034-4
37. Baxter, G. D., and Barker, S. C. (2002). Analysis of the Sequence and Expression of a Second Putative Acetylcholinesterase cDNA From Organophosphate-Susceptible and Organophosphate-Resistant Cattle Ticks. *Insect Biochem. Mol. Biol*, 32, 815-820. doi: 10.1016/S0965-1748(01)00168-0
38. Temeyer, K. B., Olafson, P. U., and Miller, R. J. (2009). Genotyping Mutations in BmAChE3: A Survey of Organophosphate-Resistant and-Susceptible Strains of *Rhipicephalus (Boophilus) Microplus*. *J. Med. Entomol*, 46, 1355-1360. doi: 10.1603/033.046.0614
39. Temeyer, K. B., Pruett, J. H., Olafson, P. U., and Chen, A. C. (2007). R86Q, a Mutation in BmAChE3 Yielding a *Rhipicephalus Microplus* Organophosphate-Insensitive Acetylcholinesterase. *J. Med. Entomol*, 44, 1013-1018. doi: 10.1093/jmedent/44.6.1013
40. Chen A. C., He H., Davey R. B. (2007). Mutations in a Putative Octopamine Receptor Gene in Amitraz-Resistant Cattle Ticks. *Vet. Parasitol*, 148, 379–383. doi: 10.1016/j.vetpar.2007.06.026
41. Evans, P. D., and Gee, J. D. (1980). Action of Formamidin Pesticides on Octopamine Receptors. *Nature*, 287, 60-62. doi: 10.1038/287060a0
42. Jonsson, N. N., Klafke, G., Corley, S. W., Tidwell, J., Berry, C. M., and Koh-Tan, H. H. (2018). Molecular Biology of Amitraz Resistance in Cattle Ticks of the Genus *Rhipicephalus*. *Front. Biosci. (Landmark)*, 23, 796-810. doi: 10.2741/4617
43. Evans, P. D., & Gee, J. D. (1980). Action of formamidin pesticides on octopamine receptors. *Nature*, 287(5777), 60-62.
44. Pohl, P. C., Klafke, G. M., Carvalho, D. D., Martins, J. R., Daffre, S., da Silva Vaz, I.Jr., et al. (2011). ABC Transporter Efflux Pumps: A Defense Mechanism Against Ivermectin in *Rhipicephalus (Boophilus) Microplus*. *Int. J. Parasitol*, 41, 1323-1333. doi: 10.1016/j.ijpara.2011.08.004
45. Baron, S., van der Merwe, N. A., Madder, M., and Maritz-Olivier, C. (2015). SNP Analysis Infers That Recombination Is Involved in the Evolution of Amitraz Resistance in *Rhipicephalus Microplus*. *PLoS One*, 10, e0131341. doi: 10.1371/journal.pone.0131341
46. Baron, S., van der Merwe, N. A., Madder, M., & Maritz-Olivier, C. (2015). SNP analysis infers that recombination is involved in the evolution of amitraz resistance in *Rhipicephalus microplus*. *PLoS one*, 10(7), e0131341. doi: 10.1371/journal.pone.0131341
47. Pohl, P. C., Klafke, G. M., Carvalho, D. D., Martins, J. R., Daffre, S., da Silva Vaz, I.Jr., et al. (2011). ABC Transporter Efflux Pumps: A Defense Mechanism Against Ivermectin in *Rhipicephalus (Boophilus) Microplus*. *Int. J. Parasitol*, 41, 1323-1333. doi: 10.1016/j.ijpara.2011.08.004
48. Hollingworth, R. M. (1976). Chemistry, Biological Activity, and Uses of Formamidin Pesticides. *Environ. Health Perspect*, 14, 57-69. doi: 10.1289/ehp.761457
49. Dudai, Y., Buxbaum, J., Corfas, G., and Ofarim, M. (1987). Formamidines Interact With *Drosophila* Octopamine Receptors, Alter the Flies' Behavior and Reduce Their Learning Ability. *J. Comp. Physiol*, 161, 739-746. doi: 10.1007/BF00605015

50. Schuntner, C. A., and Thompson, P. G. (1977). Inhibition of a Carbaryl Oxidising Enzyme as the Primary Lesion in the Lethal Action of Formamidines in *Boophilus Microplus*. *Aust. J. Entomol*, 15, 388-388. doi: 10.1111/j.1440-6055.1976.tb01721.x
51. Davey, R. B., Ahrens, E. H., and George, J. E. (1984). Efficacy of Sprays of Amitraz Against *Boophilus* Ticks on Cattle. *Prev. Vet. Med*, 2, 691-698. doi: 10.1016/01675877(84)90014-X
52. US Environmental Protection Agency [USEPA]. (2006). Reregistration Eligibility Decision (RED) for Permethrin. *archive.epa.gov*. Retrieved from https://archive.epa.gov/pesticides/reregistration/web/pdf/permethrin_amended_red.pdf
53. Davies, T. G. E., Field, L. M., Usherwood, P. N. R., and Williamson, M. S. (2007). DDT, Pyrethrins, Pyrethroids and Insect Sodium Channels. *IUBMB Life*, 59, 151-162. doi: 10.1080/15216540701352042
54. Soderlund, D. M., and Bloomquist, J. R. (1989). Neurotoxic Mechanisms of Pyrethroid Action. *Ann. Rev. Entomol*, 34, 77. doi: 10.1146/annurev.en.34.010189.000453
55. Bonnefoy, X., Kampen, H., & Sweeney, K. (2008). *Public health significance of urban pests*. World Health Organization.
56. Kasai, S. (2004). Role of Cytochrome P450 in Mechanism of Pyrethroid Resistance. *J. Pestic. Sci*, 29, 234-239. doi: 10.1584/jpestics.29.234
57. Cosslo-Bayugar, R., Martinez-Ibanez, F., Aguilar-Diaz, H., and Miranda-Miranda, E. (2018). Pyrethroid Acaricide Resistance Is Proportional to P-450 Cytochrome Oxidase Expression in the Cattle Tick *Rhipicephalus Microplus*. *BioMed. Res. Int*, 1-6. doi: 10.1155/2018/8292465
58. Enayati, A. A., Asgarian, F., Amouei, A., Sharif, M., Mortazavi, H., Boujhmehrani, H., et al. (2010). Pyrethroid Insecticide Resistance in *Rhipicephalus bursa* (Acari, Ixodidae). *Pestic. Biochem. Physiol*, 97, 243-248. doi: 10.1016/j.pestbp.2010.03.003
59. Sharma, N., Singh, V., KP, S., Solanki, V., and Gupta, J. P. (2018). Comparative Resistance Status of *Hyalomma Anatolicum* and *Rhipicephalus (Boophilus) Microplus* Ticks Against Synthetic Pyrethroids (Deltamethrin and Cypermethrin) From Banaskantha, Gujarat, India. *Int. J. Acarol*, 44, 268-275. doi: 10.1080/01647954.2018.1513559
60. Godara, R., Katoch, R., Rafiqi, S. I., Yadav, A., Nazim, K., Sharma, R., et al. (2019). Synthetic Pyrethroid Resistance in *Rhipicephalus (Boophilus) Microplus* Ticks From North-Western Himalayas, India. *Trop. Anim. Health Prod*, 51, 12031208. doi: 10.1007/s11250-019-01810-8
61. Sharma, N., Singh, V., KP, S., Solanki, V., and Gupta, J. P. (2018). Comparative Resistance Status of *Hyalomma Anatolicum* and *Rhipicephalus (Boophilus) Microplus* Ticks Against Synthetic Pyrethroids (Deltamethrin and Cypermethrin) From Banaskantha, Gujarat, India. *Int. J. Acarol*, 44, 268-275. doi: 10.1080/01647954.2018.1513559
62. Davey, R. B., Ahrens, E. H., and George, J. E. (1989). Ovicidal Activity of Topically Applied Acaricides Against Eggs of the Southern Cattle Tick (Acari: Ixodidae). *J. Med. Entomol*, 82, 539-542. doi: 10.1093/jee/82.2.539
63. Schleier, J. J.III, and Peterson, R. K. (2011). Pyrethrins and Pyrethroid Insecticides. *Green Trends Insect Control*, 11, 94-131. doi: 10.1039/9781849732901-00094
64. Dong, K. (2007). Insect Sodium Channels and Insecticide Resistance. *Invert. Neurosci*, 7, 17-30. doi: 10.1007/s10158-006-0036-9
65. Lees, K., and Bowman, A. S. (2007). Tick Neurobiology: Recent Advances and the Post-Genomic Era. *Invert. Neurosci*, 7, 183-198. doi: 10.1007/s10158-007-0060-4
66. Shafer, T. J., Meyer, D. A., and Crofton, K. M. (2005). Developmental Neurotoxicity of Pyrethroid Insecticides: Critical Review and Future Research Needs. *Environ. Health Perspect*, 113, 123-136. doi: 10.1289/ehp.7254
67. Shoop, W. L., Mrozik, H., and Fisher, M. H. (1995). Structure and Activity of Avermectins and Milbemycins in Animal Health. *Vet. Parasitol*, 59, 139-156. doi: 10.1016/0304-4017(94)00743-V
68. Rodriguez-Vivas, R. I., Jonsson, N. N., and Bhushan, C. (2018). Strategies for the Control of *Rhipicephalus Microplus* Ticks in a World of Conventional Acaricide and Macrocytic Lactone Resistance. *Parasitol. Res*, 117, 3-29. doi: 10.1007/s00436-017-5677-6
69. Vercruyse, J., & Rew, R. S. (Eds.). (2002). *Macrocytic lactones in antiparasitic therapy*. CAB International.
70. Perez-Cogollo, L. C., Rodriguez-Vivas, R. I., Ramirez-Cruz, G. T., and Rosado-Aguilar, J. A. (2010). Survey of *Rhipicephalus Microplus* Resistance to Ivermectin at Cattle Farms With History of Macrocytic Lactones Use in Yucatan, Mexico. *Vet. Parasitol*, 172, 109-113. doi: 10.1016/j.vetpar.2010.04.030
71. Perez-Cogollo, L. C., Rodriguez-Vivas, R. I., Ramirez-Cruz, G. T., and Rosado-Aguilar, J. A. (2010). Survey of *Rhipicephalus Microplus* Resistance to Ivermectin at Cattle Farms With History of Macrocytic Lactones Use in Yucatan, Mexico. *Vet. Parasitol*, 172, 109-113. doi: 10.1016/j.vetpar.2010.04.030
72. Klafke, G. M., de Albuquerque, T. A., Miller, R. J., and Schumaker, T. T. S. (2010). Selection of an Ivermectin-Resistant Strain of *Rhipicephalus Microplus* (Acari: Ixodidae) in Brazil. *Vet. Parasitol*, 168, 97-104. doi: 10.1016/j.vetpar.2009.10.003
73. Rodriguez-Vivas, R. I., Miller, R. J., Ojeda-Chi, M. M., Rosado-Aguilar, J. A., Trinidad-Martinez, I. C., and de Leon, A. P. (2014). Acaricide and Ivermectin Resistance in a Field Population of *Rhipicephalus Microplus* (Acari: Ixodidae) Collected From Red Deer (*Cervus Elaphus*) in the Mexican Tropics. *Vet. Parasitol*, 200, 179-188. doi: 10.1016/j.vetpar.2013.11.025
74. El-Ashram, S., Aboelhadid, S. M., Kamel, A. A., Mahrous, L. N., and Fahmy, M. M. (2019). First Report of Cattle Tick *Rhipicephalus (Boophilus) Annulatus* in Egypt Resistant to Ivermectin. *Insects*, 10, 404. doi: 10.3390/insects10110404
75. Singh, N. K., Singh, H., Prerna, M., and Rath, S. S. (2015b). First Report of Ivermectin Resistance in Field Populations of *Rhipicephalus (Boophilus) Microplus* (Acari: Ixodidae) in Punjab Districts of India. *Vet. Parasitol*, 214, 192-194. doi: 10.1016/j.vetpar.2015.09.014
76. Sajid, M. S., Iqbal, Z., Khan, M. N., and Muhammad, G. (2009). In Vitro and In Vivo Efficacies of Ivermectin and Cypermethrin Against the Cattle Tick *Hyalomma Anatolicum Anatolicum* (Acari: Ixodidae). *Parasitol. Res*, 105, 1133-1138. doi: 10.1007/s00436-009-1538-2
77. Kamran, K., Ali, A., Villagra, C. A., Bazai, Z. A., Iqbal, A., and Sajid, M. S. (2021). *Hyalomma Anatolicum* Resistance Against Ivermectin and Fipronil is Associated With Indiscriminate Use of Acaricides in Southwestern Balochistan, Pakistan. *Parasitol. Res*, 120, 15-25. doi: 10.1007/s00436-020-06981-0
78. Rodriguez-Vivas, R. I., Arieta-Roman, R. J., Perez-Cogollo, L. C., Rosado-Aguilar, J. A., Ramirez-Cruz, G. T., and Basto-Estrella, G. (2010). Uso De Lactonas Macroclcicas Para El Control De La Garrapata *Rhipicephalus (Boophilus) Microplus* En El Ganado Bovino. *Arch. Med. Vet*, 42, 115-123. doi: 10.4067/S0301-732X2010000300002..
79. Cully, D. F., Vassilatis, D. K., Liu, K. K., Paress, P. S., van der Ploeg, L. H., Schaeffer, J. M., et al. (1994). Cloning of an Avermectin-Sensitive Glutamate-Gated Chloride Channel From *Caenorhabditis Elegans*. *Nature*, 371, 707-711. doi: 10.1038/371707a0
80. Pohl, P. C., Klafke, G. M., Carvalho, D. D., Martins, J. R., Daffre, S., da Silva Vaz, I.Jr., et al. (2011). ABC Transporter Efflux Pumps: A Defense Mechanism Against Ivermectin in *Rhipicephalus (Boophilus) Microplus*. *Int. J. Parasitol*, 41, 1323-1333. doi: 10.1016/j.ijpara.2011.08.004

81. El-Ashram, S., Aboelhadid, S. M., Kamel, A. A., Mahrous, L. N., and Fahmy, M. M. (2019). First Report of Cattle Tick *Rhipicephalus (Boophilus) Annulatus* in Egypt Resistant to Ivermectin. *Insects*, 10, 404. doi: 10.3390/insects10110404
82. McKellar, Q. A., and Benchaoui, H. A. (1996). Avermectins and Milbemycins. *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, 19, 331-351. doi: 10.1111/j.1365-2885.1996.tb00062.x
83. Klafke, G. M., Sabatini, G. A., Thais, A., Martins, J. R., Kemp, D. H., Miller, R. J., et al. (2006). Larval Immersion Tests With Ivermectin in Populations of the Cattle Tick *Rhipicephalus (Boophilus) Microplus* (Acari: Ixodidae) From State of Sao Paulo, Brazil. *Vet. Parasitol.*, 142, 386-390. doi: 10.1016/j.vetpar.2006.07.001
84. Castro-Janer, E., Rifran, L., Gonzalez, P., Niell, C., Piaggio, J., Gil, A., et al. (2011). Determination of the Susceptibility of *Rhipicephalus (Boophilus) Microplus* (Acari: Ixodidae) to Ivermectin and Fipronil by Larval Immersion Test (LIT) in Uruguay. *Vet. Parasitol.*, 178, 148-155. doi: 10.1016/j.vetpar.2010.12.035
85. Aguilar-Tipacamu, G., Mosqueda-Gualito, J., Canto-Alarcon, G. J., Klafke, G. M., Arellano-Carvajal, F., Alonso-Diaz, M. M., et al. (2016). Identification of Mutations in the Glutamate-Dependent Chlorine Channel in *Rhipicephalus Microplus* Resistant and Susceptible to Ivermectins. *Sci. Work. Chiapas*, 11, 20-26. https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Sci.+Work.+Chiapas.&title=Identification+of+Mutations+in+the+Glutamate-Dependent+Chlorine+Channel+in+Rhipicephalus+Microplus+Resistant+and+Susceptible+to+Ivermectins&author=G.+Aguilar-Tipacamu%3BA&author=J.+Mosqueda-Gualito&author=G.+J.+Canto%3B3-Alarc%C3%B3n&author=G.+M.+Klafke&author=F.+Arellano-Carvajal&volume=11&publication_year=2016&pages=20-26&
86. Cole, L. M., Nicholson, R. A., and Casida, J. E. (1993). Action of Phenylpyrazole Insecticides at the GABA-Gated Chloride Channel. *Pestic. Biochem. Physiol.*, 46, 47-54. doi: 10.1006/pest.1993.1035
87. Cuore, U., Trelles, A., Sanchis, J., Gayo, V., and Solari, M. A. (2007). First Diagnosis of Resistance to Fipronil in the Common Cattle Tick *Boophilus Microplus*. *Veter. (Montevideo)*, 42, 35-41. <https://www.cabdirect.org/cabdirect/abstract/20073235803>
88. Castro-Janer, E., Rifran, L., Piaggio, J., Gil, A., Miller, R. J., and Schumaker, T. T. S. (2009). In Vitro Tests to Establish LC50 and Discriminating Concentrations of Fipronil Against *Rhipicephalus (Boophilus) Microplus* (Acari: Ixodidae) and Their Standardization. *Vet. Parasitol.*, 162, 120-128. doi: 10.1016/j.vetpar.2009.02.013
89. Miller, R. J., Almazan, C., Ortiz-Estrada, M., Davey, R. B., George, J. E., and De Leon, A. P. (2013). First Report of Fipronil Resistance in *Rhipicephalus (Boophilus) Microplus* of Mexico. *Vet. Parasitol.*, 191, 97-101. doi: 10.1016/j.vetpar.2012.08.011
90. Castro-Janer, E., Martins, J. R., Mendes, M. C., Namindome, A., Klafke, G. M., and Schumaker, T. T. S. (2010). Diagnoses of Fipronil Resistance in Brazilian Cattle Ticks (*Rhipicephalus (Boophilus) Microplus*) Using In Vitro Larval Bioassays. *Vet. Parasitol.*, 173, 300-306. doi: 10.1016/j.vetpar.2010.06.036...
91. Castro-Janer, E., Martins, J. R., Mendes, M. C., Namindome, A., Klafke, G. M., and Schumaker, T. T. S. (2010). Diagnoses of Fipronil Resistance in Brazilian Cattle Ticks (*Rhipicephalus (Boophilus) Microplus*) Using In Vitro Larval Bioassays. *Vet. Parasitol.*, 173, 300-306. doi: 10.1016/j.vetpar.2010.06.036...
92. Lovis, L., Perret, J. L., Bouvier, J., Fellay, J. M., Kaminsky, R., Betschart, B., et al. (2011). A New In Vitro Test to Evaluate the Resistance Level Against Acaricides of the Cattle Tick, *Rhipicephalus (Boophilus) Microplus*. *Vet. Parasitol.*, 182, 269-280. doi: 10.1016/j.vetpar.2011.06.004
93. Samed, K. O. C., AYDIN, L., and CETIN, H. (2021). The First Study on Fipronil, Chlorpyrifos-Methyl and Permethrin Resistance in *Rhipicephalus Sanguineus* Sensu Lato Ticks From Turkey. *Int. J. Trop. Insect Sci.*, 42, 597-602. doi: 10.1007/s42690-021-00578-5
94. Oudejans, L., Mysz, A., Snyder, E. G., Wyrzykowska-Ceradini, B., Nardin, J., Tabor, D., ... & Lemieux, P. (2020). Remediating indoor pesticide contamination from improper pest control treatments: Persistence and decontamination studies. *Journal of hazardous materials*, 397, 122743.
95. Reck, J., Klafke, G. M., Webster, A., Dall'Agnol, B., Scheffer, R., Souza, U. A., et al. (2014). First Report of Fluzuron Resistance in *Rhipicephalus Microplus*: A Field Tick Population Resistant to Six Classes of Acaricides. *Vet. Parasitol.*, 201, 128-136. doi: 10.1016/j.vetpar.2014.01.012
96. Janer, E. C., Diaz, A., Fontes, F., Baraibar, F., Saporiti, T., and Olhagaray, M. E. (2021). Molecular Survey of Pyrethroid and Fipronil Resistance in Isolates of *Rhipicephalus Microplus* in the North of Uruguay. *Ticks. Borne. Dis.*, 12, 101747. doi: 10.1016/j.ttbdis.2021.101747
97. Martins, J. R., and Furlong, J. (2001). Avermectin Resistance of the Cattle Tick *Boophilus Microplus* in Brazil. *Vet. Rec.*, 149, 64. https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Vet.+Rec.&title=Avermectin+Resistance+of+the+Cattle+Tick+Boophilus+Microplus+in+Brazil&author=J.+R.+Martins&author=J.+Furlong&volume=149&publication_year=2001&pages=64&
98. Martins, J. R., Corrêa, B. L., & Ceresér, V. H. (1995). Acaricide Action of Fluzuron, Pour-on Formulation, on the Cattle Tick *Boophilus Microplus*.
100. Raynal, J. T., Silva, A. A. B. D., Sousa, T. D. J., Bahiense, T. C., Meyer, R., and Portela, R. W. (2013). Acaricides Efficiency on *Rhipicephalus (Boophilus) Microplus* From Bahia State North-Central Region. *Rev. Bras. Parasitol. Vet.*, 22, 71-77. doi: 10.1590/S1984-29612013005000006
101. Bull, M. S., Swindale, S., Overend, D., and Hess, E. A. (1996). Suppression of *Boophilus Microplus* Populations With Fluzuron-an Acarine Growth Regulator. *Aust. Vet. J.*, 74, 468-470. doi: 10.1111/j.1751-0813.1996.tb07575.x
102. Calligaris, I. B., De Oliveira, P. R., Roma, G. C., Bechara, G. H., and Camargo-Mathias, M. I. (2013). Action of the Insect Growth Regulator Fluzuron, the Active Ingredient of the Acaricide Acatak®, in *Rhipicephalus Sanguineus* Nymphs (Latreille 1806) (Acari: Ixodidae). *Micros. Res. Tech.*, 76, 1177-1185. doi: 10.1002/jemt.22282
103. Ribeiro, J. G., Soares, A. S., Chaves, P. E. E., Limberger, J. T., da Rosa, E., Zuravski, L., et al. (2019). Novel Acaricidal Drug Fluzuron Causes Immunotoxicity via Selective Depletion of Lymphocytes T Cd8. Evid. Based. Complement. *Altern. Med.*, 1-7. doi: 10.1155/2019/2815461
104. Baker, J. A. F., and Shaw, R. D. (1965). Toxaphene and Lindane Resistance in *Rhipicephalus Appendiculatus*, the Brown Ear Tick of Equatorial and Southern Africa. *J. S. Afr. Vet. Assoc.*, 36, 321-330. https://journals.co.za/doi/10.10520/AJA00382809_3427
105. George, J. E., Pound, J. M., and Davey, R. B. (2004). Chemical Control of Ticks on Cattle and the Resistance of These Parasites to Acaricides. *Parasitology*, 129, 353-366. doi: 10.1017/S0031182003004682
106. Alonso-Diaz, M. A., Rodriguez-Vivas, R. I., Fragoso-Sanchez, H., and Rosario-Cruz, R. (2006). Resistencia De La Garrapata *Boophilus Microplus* a Los Ixodicidas. *Arch. Med. Vet.*, 38, 105-113. doi: 10.4067/S0301-732X2006000200003
107. Foil, L. D., Coleman, P., Eisler, M., Fragoso-Sanchez, H., Garcia-Vazquez, Z., Guerrero, F. D., et al. (2004). Factors That Influence the Prevalence of Acaricide Resistance and Tick-Borne Diseases. *Vet. Parasitol.*, 125, 163-181. doi: 10.1016/j.vetpar.2004.05.012

ACARICIDES AND THEIR APPLICATIONS (PART 1)

M. A. Andreychyn, S.I. Klymnyuk, L. B. Romanyuk
I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

SUMMARY. *Tick-borne infections are becoming more common. They pose a problem not only in human medicine, but also in veterinary medicine and agriculture. At the same time, the fight against ticks, which serve as a reservoir and carrier of pathogens of many human and animal diseases, is far from being resolved. The purpose of this literature review was to analyze modern achievements in the creation and use of acaricidal drugs, which has not yet been sufficiently covered in Ukraine.*

The article provides classifications of the acaricidal drugs used, according to their effect on ticks at different stages of development, chemical composition, mechanism of harmful action, and other criteria. The characteristics of the main acaricides belonging to the relevant chemical groups and their effectiveness against ticks of certain genera are given. The possible harmful effects of these compounds on humans, animals and the environment are considered. The global experience of using certain drugs in the medical and veterinary fields, a number of practical recommendations aimed at achieving the maximum acaricidal effect are summarized. The problem of tick resistance to acaricides, its causes and methods of prevention and overcoming are discussed in detail. Alternative methods of tick control are briefly considered. On the basis of dictates from the literature, practical advice on the rational use of modern acaricides was compiled.

Key words: ticks; tick infections; acaricidal drugs; resistance to acaricides.

Відомості про авторів:

Андрейчин Михайло Антонович – академік НАМН України, д. мед. наук, професор, завідувач кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними та венеричними хворобами Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського; e-mail: andreychyn@tdmu.edu.ua

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0154-730X>

Климнюк Сергій Іванович – д. мед. наук, професор, завідувач кафедри мікробіології, вірусології та імунології Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського; e-mail: klymnyuk@yahoo.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1308-3250>

Романюк Лідія Богданівна – канд. мед. наук, доцентка кафедри мікробіології, вірусології та імунології Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського, e-mail romanyuk@tdmu.edu.ua

Information about the authors:

Andreychyn M. A. – Academician of NAMS of Ukraine, professor, the Head of the Department of Infectious Diseases with Epidemiology, Dermatology and Venerology, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University; e-mail: andreychyn@tdmu.edu.ua

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0154-730X>

Klymnyuk S. I. – professor, MD, the Head of the Department of Microbiology, Virology and Immunology, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University; e-mail: klymnyuk@yahoo.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1308->

Romanyuk L. B. – PhD, Associated Professor at the Department of Microbiology, Virology and Immunology I. Horbachevsky Ternopil National Medical University; e-mail: romanyuk@tdmu.edu.ua

Конфлікту інтересів немає.

Authors have no conflict of interest to declare

Отримано 28.05.2023 р.