

УДК 632.4.01/.08 : 632.952 : 632.95.025.8

ПАРША ЯБЛОНИ: УСТОЙЧИВОСТЬ К ХИМИЧЕСКИМ ФУНГИЦИДАМ

© 2024 г. А. И. Насонов^{1,*}, Г. В. Якуба^{1,**}

¹ Северо-Кавказский федеральный научный центр садоводства, виноградарства, виноделия,
350901 Краснодар, Россия

*e-mail: nasoan@mail.ru

**e-mail: galyayaku@gmail.com

Поступила в редакцию 28.03.2023 г.

После доработки 12.06.2023 г.

Принята к публикации 28.12.2023 г.

В обзоре освещена ситуация с развитием устойчивости к различным фунгицидам с системным действием у *Venturia inaequalis* в мире и в России с оценкой перспектив дальнейшего их использования. Представлена информация обо всех применяемых в России против парши яблони фунгицидах, их эффективности в данный момент времени, с характеристикой каждого химического класса. Приведены данные о механизмах устойчивости к химическим веществам у патогена, в том числе на молекулярном уровне. Обсуждается проблема развития резистентности у *V. inaequalis* и возможные пути ее решения на современном уровне научных знаний.

Ключевые слова: анилинопиримидины, бензимидазолы, системные фунгициды, стробилурины, триазолы, SDHI, *Venturia inaequalis*.

DOI: 10.31857/S0026364824020018, **EDN:** vpkynf

ВВЕДЕНИЕ

Venturia inaequalis (Cook) G. Winter — важнейший экономически значимый патоген яблоневых насаждений, вызывающий паршу. Ежегодное развитие болезни ограничивает возможность получения высоких и стабильных урожаев. Экономические потери при эпифитотийном развитии *V. inaequalis* достигают 70%, особенно в регионах с умеренным климатом с холодными и влажными весенними периодами, которые характерны для большей части Европейской России (Nasonov, Suprun, 2015). Кроме этого, вредоносность парши яблони возрастает в силу климатических флуктуаций и, как следствие, снижения сопротивляемости растения-хозяина (Yakuba, 2013). Химический метод контроля возбудителя парши яблони остается основным. Количество обработок препаратами может достигать 20 и более за сезон в районах с благоприятным развитием парши (Yakuba, 2013). Это вызывает серьезные экологические и производственные риски в связи с развитием резистентности к фунгицидам. Наблюдения в период с 1991 по 2004 г. показали, что *V. inaequalis* в условиях эпифитотийного развития болезни в Краснодарском крае теряет чувствительность к системным фунгицидам в среднем в течение 2—4 лет (Smolyakova, Yakuba, 2005). Принимая во внимание

тот факт, что антирезистентное использование препаратов требует строгого соблюдения регламента их применения по количеству и обязательной ротации химических веществ с разным механизмом действия, необходим большой выбор средств защиты. В связи с этим любое выпадение фунгицида из оборота в результате развития резистентности усложняет задачу по эффективному использованию химического метода в защите от фитопатогенов (FRAC).

В основе способности патогена противостоять токсическому действию фунгицидов лежит базовое биологическое свойство организмов приспосабливаться к условиям окружающей среды. Высокая экологическая пластичность и изменчивость *V. inaequalis*, показанная во многих исследованиях (Tokmakov et al., 2017; Suprun et al., 2018), обусловленная способностью к половому размножению, а также высокий потенциал к бесполому размножению в течение вегетации яблони, создает высокие риски быстрой адаптации патогена к химическим препаратам. Развитие практической устойчивости происходит на популяционном уровне и характеризуется как доля резистентных биотипов патогена, при которой отсутствует эффект препарата против парши яблони (Cox, 2015).

Целью данного обзора является освещение ситуации с развитием устойчивости к различным химическим классам фунгицидов с системным действием у *V. inaequalis* в мире и в России с оценкой перспектив дальнейшего их использования. В статье представлена информация обо всех используемых в России против парши яблони действующих веществах системных фунгицидов.

Бензимидазолы (метилбензимидазолкарбаматы, МБК)

Метилбензимидазолкарбаматы (МБК) были разрешены для использования на яблоне в 1970-х гг. во многих странах мира, в том числе в СССР (Cox, 2015; Golyshin, 2001; Smolyakova et al., 2005). В России против возбудителя парши яблони были зарегистрированы действующие вещества: беномил, в составе коммерческих препаратов Фундазол, СП и Бенлат, СП; карбендазим — Колфуго Супер, КС и тиофанат-метил — Топсин-М, СП (State Catalogue, 2005—2023).

Высокая эффективность этой группы фунгицидов против фитопатогенных грибов предопределила быстрое и неконтролируемое развитие резистентности к бензимидазолам. Уже в течение первых нескольких лет после начала использования этих препаратов была обнаружена резистентность в садовых популяциях *V. inaequalis* в различных странах мира с развитым промышленным садоводством (Shabi et al., 1983; Katan et al., 1983; Cox, 2015; Nasonov et al., 2022a). В СССР и России о фактах развития резистентности у возбудителя парши яблони к бензимидазолам упоминали ряд авторов (Golyshin, 1993; Tyuterev, 2001; Smolyakova et al., 2005; Kashirskaya et al., 2012). Так, широкое и практически бесконтрольное использование Фундазола, СП в 1976—1977 гг., особенно в черноморской зоне садоводства Краснодарского края, где число обработок достигало максимально разрешенного уровня, привело к резкому снижению чувствительности *V. inaequalis* к нему (Smolyakova et al., 2005). Таким образом, формирование резистентности произошло всего за два года. В США и Польше сообщали о появлении резистентной популяции после трех лет использования беномила (Novacka et al., 1977; Cox, 2015).

С годами количество сообщений о распространении резистентности к фунгицидам этой группы в популяции патогена возросло с единичных до массовых случаев, и они больше не рекомендовались для использования против парши яблони. Беномил был исключен в 2001 г. из регистрации в США для борьбы с паршой яблони (Cox, 2015). При этом тиофанат-метил, который также не рекомендуется в большинстве регионов для контроля *V. inaequalis*, до сих пор используется против возбудителей других

болезней яблони в Японии (Tanaka et al., 2000), США (Cox, 2015) и Европе (Weber, Børve, 2021). Предполагают, что присутствие тиофанат-метила в саду может поддерживать резистентность возбудителя парши ко всем МБК на высоком уровне. В промышленных садах США доля резистентных к тиофанат-метилу фенотипов составила около 93% (Chapman et al., 2011). Сопоставимый уровень резистентности к этому фунгициду наблюдали в Турции, где он до сих пор используется против парши яблони (Polat, Bayraktar, 2021). В России разрешение на применение ряда МБК (беномила, карбендазима и тиофанат-метила) против парши яблони действовало до 2014—2015 гг. (State Catalogue, 2005—2023). Ранее сообщалось о запрете для применения на яблони Бенлата, СП в конце 1980-х гг. в СССР (Kasparov, Promonenkov, 1990). При этом в России запрет на применение метилбензимидазолкарбаматов в отличие от США и некоторых других стран действует не на отдельные болезни яблони, а на весь комплекс микозов культуры в целом (State Catalogue, 2005—2023).

Между тем от момента фиксирования первых случаев резистентности к бензимидазолам до полного отказа в их использовании против данного патогена на законодательном уровне в России и некоторых других странах прошел значительный промежуток времени — около 30 лет. Как сообщают некоторые исследователи, успешное использование антирезистентных подходов позволило вернуть и поддерживать эффективность бензимидазолов на определенном уровне. Так, В.М. Смольякова с соавторами (Smolyakova et al., 2005) показали, что исключение из системы защиты яблони Фундазола, СП и его аналогов позволило за три года восстановить чувствительность устойчивой к бензимидазолам популяции. На основании результатов широких полевых опытов ими было выявлено, что Фундазол, СП с 1977 по 2000 г. по эффективности был на уровне системного препарата Скор, КЭ из химической группы триазолов. Ряд других исследователей отмечает, что отказ от применения бензимидазолов не приводит к восстановлению чувствительности к ним у патогена. Как указывает FRAC, устойчивость к этим фунгицидам может оставаться стабильной в некоторых р-нах садоводства в течение 10 и более лет после прекращения их использования. В Германии, по данным Кибакера и Гофмана, была показана высокая устойчивость популяции *V. inaequalis* к бензимидазолам в течение четырех лет после исключения их из системы защиты (Kiebacher, Hoffmann, 1980, цит. по: Nasonov et al., 2022b), в России (Краснодарский край) — шесть лет (Nasonov et al., 2022b), а в США — свыше 10 лет (Koenraad et al., 1992). Также персистирующая устойчивость была показана в популяции патогена в Польше (Novacka

et al., 1977) и других странах, а также других патосистемах, например, на винограде у возбудителя серой гнили *Botrytis cinerea* (Сох, 2015).

Механизм действия бензимидазолов связан с нарушением клеточного деления в результате блокировки формирования и диссоциации микротрубочек, вызванной взаимодействием действующего вещества с тубулином. Конечным результатом воздействия является ингибирование образования веретена деления. Появление молекулярно-генетических методов позволило обнаружить устойчивость к бензимидазолу на молекулярном уровне; у различных видов фитопатогенных грибов она объясняется точечными мутациями в гене, кодирующем β -тубулин. Нарушения гена отмечались в кодонах 198 и 200 (Koenraadt et al., 1992; Yarden, Katan, 1993). Конрад с соавторами (Koenraadt et al., 1992) показали, что в штамме с очень высокой устойчивостью к беномилу (benVHR) кодон 198, который в чувствительном штамме *V. inaequalis* кодирует глутаминовую кислоту, был изменен на кодон аланина, в штамме с высокой устойчивостью (benHR) — лизина и в штамме со средней устойчивостью (benMR) — глицина. Кодон 200, кодирующий фенилаланин был преобразован в кодон тирозина в штамме *V. inaequalis* со средней устойчивостью к беномилу. Позже Квелло с соавторами (Quello et al., 2010) нашли в изолятах *V. inaequalis* с низкой (benLR) и средней устойчивостью (benMR) к действующему веществу мутацию в кодоне 240, которая приводила к замене лейцина на фенилаланин. В других патосистемах кроме изменений в этих кодонах гена β -тубулина были найдены мутации в кодонах 6, 50, 165, 167, полученных в том числе и на лабораторных мутантах (Koenraadt et al., 1992; Ma, Michailides, 2005; Sokolova, Glinushkin, 2020). Обнаруженные в полевых штаммах патогена мутации в гене β -тубулина, придающие устойчивость, представляют собой небольшую часть всех изменений этого гена, найденных в индуцированных мутантах. Отсутствие вариантов генотипов с заменами в других кодонах диких изолятов *V. inaequalis* указывает на наличие эффекта “платы” за приспособленность для этих мутаций в природных популяциях (Koenraadt et al., 1992). Вероятнее всего, в саду под действием препарата идет преимущественный отбор benVHR фенотипов патогена. В работе канадских ученых, изучавших частоту возникновения устойчивости к беномилу у *V. inaequalis*, показано, что все резистентные штаммы в популяции соответствовали по результатам ПЦР генотипу benVHR (Svircev et al., 2000). В других исследованиях также выявлено преобладание таких биотипов патогена, имеющих мутацию в кодоне 198 (Quello et al., 2010; Polat, Bayraktar, 2021). Большое количество высокоустойчивых к беномилу фенотипов со значениями $EC_{50} > 50$ мг/л найдено в садах Ливана

(Al-Arab, Abou-Jawdah, 1997) и к карбендазиму с $EC_{50} > 1000$ мг/л в Краснодарском крае (Nasonov et al., 2022b).

Триазолы (ингибиторы деметилирования, demethylation inhibitors — DMI, азолы)

Важной вехой в совершенствовании химического метода контроля фитопатогенов было появление триазолов. Их применение в растениеводстве началось во второй половине 1970-х гг. Триазолы позволили более рационально использовать средства защиты в силу таких характеристик, как высокая активность, спектр контролируемых патогенов, системное воздействие на растение, низкие нормы применения и длительный период защиты (Grishechkina et al., 2020).

Первый фунгицид этой группы, который применялся в СССР с 70-х гг. прошлого столетия, был триадимефон (Роров et al., 2003). Этот фунгицид до сих пор зарегистрирован для применения против парши яблони в составе препарата Привент, СП (State Catalogue, 2005—2023). С 1990—1992 гг. при защите промышленных насаждений от парши на территории Российской Федерации были разрешены действующие вещества азолов: Скор, КС, — дифеноконазол, Вектра, КС — бромуконазол, Топаз, КЭ — пенконазол, Импакт, КС — флутриафол, Рубиган, КЭ — фенаримол, смесевой фунгицид Атеми-С — ципроконазол + сера (Smolyakova, Yakuba, 2005). На 2023 г. в защите яблони против парши разрешены действующие вещества: триадимефон, флутриафол, дифеноконазол и тетраконазол (State Catalogue, 2005—2023). Пенконазол также зарегистрирован для применения на яблони, но только против мучнистой росы.

О первых фактах устойчивости *V. inaequalis* к триазолам сообщалось в 1980-х гг. в Европе и Америке (Сох, 2015; Fiaccadori, 2017). Пониженная чувствительность к азолам у изолятов патогена наблюдалась в 1985 г., а уже в 1988—1991 гг. была подтверждена практическая устойчивость к миклобутанилу в популяциях патогена в двух штатах США (Сох, 2015). В России факты отсутствия должной эффективности различных триазолов (бромуконазола, фенаримола, флутриафола и дифеноконазола) фиксировали с конца 1990-х гг. (Levitin, Gagkaeva, 2000 цит. по: Nasonov et al., 2021; Smolyakova, Yakuba, 2005; Kashirskaya et al., 2012; Yakuba, 2013). Эффективность опрыскиваний препаратами из химического класса триазолов в Краснодарском крае снижалась в половину на четвертый год их использования, а на пятый—шестой годы на 90—100% (Smolyakova, Yakuba, 2005). При этом реверсия чувствительности патогена для всех триазолов наблюдалась через три года после отказа от их применения (Smolyakova, Yakuba, 2005).

Интересно, что для дифеноконазола снижение эффективности не было таким большим, как для других триазолов. Мониторинг эффективности препарата в течение семи лет его использования против парши яблони, показал, что первые три года его эффективность была на уровне 99–100%, а продолжительность защитного действия составляла 15 дней. В течение следующих четырех лет использования дифеноконазола эффективность снижалась до 70%. Уменьшался также и период защитного действия, составив в конце всего времени исследования 8–10 сут (Yakuba, 2013). Как сообщает Кокс (Cox, 2015), в США эффективность дифеноконазола в садах также выше, чем некоторых других триазолов, что объясняется, с одной стороны, тем, что дифеноконазол, как и фенбуканозол, были зарегистрированы в Америке только в 2009 г. С другой стороны, эти действующие вещества обладают более высокой активностью в сравнении с применяемыми там ранее миклобутанилом и фенаримолом, а также новым для США флутриафолом. Различия во внутренней активности триазолов после ряда лет их использования можно объяснить количественной (или дозозависимой) природой резистентности к фунгицидам из группы DMI. Необходимо сказать, что устойчивость патогена к миклобутанилу и фенаримолу в США широко описана рядом авторов (Marine et al., 2007; Pfeufer et al., 2010; Chapman et al., 2011; Cox, 2015; Villani et al., 2015).

Распространение устойчивости к триазолам, безусловно, зависит от истории применения этих фунгицидов в конкретных садах. Так, статистическое сравнение распределения чувствительности к миклобутанилу в 93 популяциях *V. inaequalis* в США показало, что только 73 сада имели практическую устойчивость к действующему веществу (Cox, 2015). Подобная ситуация наблюдается и в Краснодарском крае, где наравне с садами с устойчивыми популяциями (Smolyakova, Yakuba, 2005) были найдены насаждения с высокой чувствительностью патогена к дифеноконазолу (Smolyakova, 2000).

За последнее время появились новые случаи подтверждения сниженной чувствительности к дифеноконазолу в нескольких популяциях *V. inaequalis* в Краснодарском крае. Так, в экспериментах *in vitro* по оценке эффективной 50%-й концентрации (ЭК₅₀) был зафиксирован сдвиг чувствительности, который в значениях показателя резистентности (ПР) составил 16 и 32, что указывает на наличие устойчивости к фунгициду в этих популяциях (Nasonov et al., 2021, 2022c). Кроме России и США, за последние 10 лет во всем мире были описаны популяции возбудителя парши яблони, характеризующиеся пониженной чувствительностью к триазолам (Mondino et al., 2015; Fiaccadori, 2017; Lahlali et al., 2019; Polat, Bayraktar,

2021; Li et al., 2021; Chatzidimopoulos et al., 2022; Nabi et al., 2023).

Хотя устойчивость к триазолам подтверждена у *V. inaequalis* в течение нескольких десятков лет, механизм устойчивости до сих пор полностью не изучен. Известно, что фунгицид ингибирует синтез стерина, играющего важную роль в функционировании мембран грибных клеток, и воздействие триазола приводит к нарушению роста гиф. Определена молекулярная мишень для фунгицидов из группы DMI — 14 α -деметилаза, важное метаболическое звено биосинтеза эргостерола, которая кодируется геном *Cyp51A1* (Schnabel, Jones, 2001). Авторы не обнаружили мутаций у устойчивых к триазолам изолятов *V. inaequalis* в садах США, но отметили сверхэкспрессию гена *CYP51A1*. В одном случае у устойчивых генотипов гриба сверхэкспрессия *CYP51A1* совпала с наличием вставки 533 п.н. (пар нуклеотидов) выше гена (Schnabel, Jones, 2001). Между тем предполагают, что мутации в гене *Cyp51* выступают как один из возможных механизмов, приводящих к снижению чувствительности грибов к азолам, что объясняет пристальное внимание к нему ученых. Секвенирование последовательностей целевого гена у чувствительных и устойчивых к триазолам изолятов патогена выявило 15 точечных мутаций, приводивших к замене аминокислот в 14 α -деметилазе (Hoffmeister et al., 2021). При этом некоторые мутации, например, в области YGYG 443–446, мало влияли на чувствительность к DMI, другие были связаны с более высокими значениями ЭК₅₀ для миклобутанила, дифеноконазола и мефентрифлуконазола, такие как Y133F и M141T. Эффекты снижения чувствительности различались для трех действующих веществ и были наиболее выражены для миклобутанила, чем для мефентрифлуконазола (Hoffmeister et al., 2021). Эти мутации также были зафиксированы в исследованиях устойчивых к триазолам популяций *V. inaequalis* в Японии (Yaegashi et al., 2020). В обеих работах было показано, что в большинстве изолятов, имеющих пониженную чувствительность к дифеноконазолу *in vitro*, присутствуют эти мутации (Hoffmeister et al., 2021; Yaegashi et al., 2020). Для мефентрифлуконазола такой зависимости выявлено не было (Hoffmeister et al., 2021). Молекулярно-генетический анализ гена *CYP51A1* в популяциях патогена в Краснодарском крае выявил очень низкую встречаемость мутации Y133F, которая была найдена в 4% случаев в садовых популяциях и в 1% случаев в исходной популяции. Полученные авторами результаты показывают, что резистентность в садовых популяциях Краснодарского края, возможно, обусловлена иными механизмами, не связанными с мутацией Y133F в гене *CYP51A1* (Nasonov et al., 2022a).

Точечная мутация Y133F у *V. inaequalis* гомологична мутациям *Cyp51*, связанным с чувствительностью к триазолам у других фитопатогенных грибов, таким как Y131F/H у *Phakopsora pachyrhizi* (Schmitz et al., 2014), Y134F у *Puccinia triticina* (Stammler et al., 2009), Y136F у *Erysiphe necator* (Frenkel et al., 2015) и Y137F у *Zymoseptoria tritici* (Mair et al., 2016). Мутации M141T и M141V сходны с мутациями M145L у *Z. tritici* (Mair et al., 2016) и M145W у *Cercospora beticola* (Muellender et al., 2021). В исследованиях японских ученых у устойчивых изолятов *Venturia inaequalis* были также найдены мутации M142I и L140F (Yaegashi et al., 2020). Последняя мутация гомологична L144F, которая обуславливает адаптацию *Cercospora beticola* к ингибиторам стеролов (Muellender et al., 2021).

Как и у других грибов, приспособление к токсическому действию триазолов у *Venturia inaequalis*, по-видимому, основано на нескольких механизмах: мутациях гена *Cyp51*, снижающих способность связывания фунгицидов с ферментом деметилазой (Yaegashi et al., 2020; Hoffmeister et al., 2021), сверхэкспрессии гена *Cyp51* (Schnabel, Jones 2001; Frenkel et al., 2015; Villani et al., 2016), наличие паралога гена-мишени и, возможно, усиление оттока, как у родов/видов грибов: *Botrytis cinerea* (Leroch et al., 2013; Grabke, Stammler, 2015) и *Zymoseptoria tritici* (Omrane et al., 2015). Такая по сути полигенная устойчивость приводит к появлению большого разнообразия фенотипов по чувствительности к ингибиторам синтеза стеролов.

Стробилурины (ингибиторы Qo, quinine outside inhibitors, QoI)

Стробилурины были выделены в 1970—1980-х гг. из базидиомицетов *Oudemansiella mucida* и *Strobilurus tenacellus*, однако их синтетические аналоги, достаточно устойчивые и стабильные в окружающей среде, были получены и зарегистрированы для применения против фитопатогенов только в конце 1990-х гг. (Zaharychev, Marcynkevich, 2013). Против парши яблони были рекомендованы крезоксим-метил и трифлуксистеробин. Для других грибов широко применяется азоксистробин. Они показали превосходную активность против возбудителя болезни даже при применении в условиях благоприятствующих развитию эпифитотийной ситуации и высокой концентрации инокулята. Появление новой группы фунгицидов было встречено практиками с большим энтузиазмом, так как позволяло контролировать развитие резистентности к бензимидазолам и триазолам. В России и других странах были предложены системы защиты против парши, основанные на чередовании триазолов и стробилуринов в пределах одной вегетации. С.Л. Тютерева в начале 2000-х гг. отмечал, что на ближайшие годы стробилурины и триазолы

должны стать основой химического метода защиты от фитопатогенов (Тютерева, 2001). Так как ингибиторы Qo распространяются в растении трансламинарно, основное их применение направлено на профилактику заражения.

Стробилуриновые фунгициды имеют моносайтовый механизм действия. Они ингибируют митохондриальное дыхание, связываясь с участком Qo (Q_{out} — внешний карман, окисляющий убихинон) ферментного комплекса цитохрома bc1 (комплекс III), таким образом, блокируя перенос электронов в дыхательном пути и приводя к дефициту энергии из-за недостатка АТФ. Фермент кодируется геном цитохрома b (*cytb*), расположенным в митохондриальном геноме (Gisi et al., 2002). Последние исследования в расшифровке структуры и функции важнейшего белкового комплекса клетки, осуществляющего дыхание, а также перспективы создания новых фунгицидов ингибиторов Qo, можно найти в обзоре Фишера с соавторами (Fisher et al., 2020).

В связи с узкоспециализированным механизмом действия они характеризуются высоким риском развития резистентности (FRAC). Случаи практической резистентности *V. inaequalis* были зарегистрированы уже в начале 2000-х гг. как в России (Smolyakova et al., 2005; Yakuba, 2013), так и за рубежом (Kung et al., 2002; Kuck, Mehl, 2003; Fiaccadori et al., 2005; Sallato et al., 2006; Cox, 2015). В.М. Смольякова с соавторами (Smolyakova et al., 2005) сообщали, что фунгициды Строби, ВДГ и Зато, ВДГ в условиях Краснодарского края теряли эффективность за 2—3 года. Разными группами американских ученых, изучавшими развитие устойчивости к стробилуринам у *V. inaequalis* в течение ряда лет с 1998 по 2014 г., было показано, что устойчивость могла быть как качественной (полной), так и количественной (нарастающей). При этом изоляты могли проявлять различные уровни чувствительности при воздействии фунгицида даже в отсутствие мутации целевого сайта (Köller et al., 2004; Frederick et al., 2014; Cox, 2015). Количественный ответ возникал только при дозах ниже точки, при которой активируется альтернативный путь дыхания и проявлялся уже через два года (Köller et al., 2004), что совпадает с данными российских ученых (Smolyakova et al., 2005). Такой способ дыхания, распространенный у высших растений, грибов и водорослей, основан на нефосфорилирующем процессе транспорта электронов и осуществляется за счет альтернативной оксидазы (АО). Она позволяет организмам преодолеть ингибирование некоторых участков дыхательной цепи. Фермент чувствителен к салицилгидрохсамовой кислоте (salicylhydroxamic acid, SHAM), но не к обычным ингибиторам цитохромного дыхания. Однако такое дыхание генерирует меньше АТФ, что особенно важно при прорастании спор, весьма энергетически

затратном процессе, поэтому альтернативный путь, снижая эффективность фунгицидов до определенного порога, не может полностью ее нивелировать (Avila-Adame, Koller, 2003). Еще одним альтернативным механизмом резистентности, описанным всего в одной работе, является разложение крезоксим-метила в клетках *V. inaequalis* (Jabs et al., 2001).

В исследованиях на фитопатогенах *Botrytis cinerea*, *Blumeria graminis* и *Pseudoperonospora cubensis* было показано, что резистентность к QoI обусловлена точечными мутациями в гене *cytb*, а локализация мутации определяет уровень снижения чувствительности. В большинстве исследованных устойчивых к стробилуринам возбудителях, в том числе и у *Venturia inaequalis*, была обнаружена однонуклеотидная мутация, заменяющая глицин (G) на аланин (A) в положении 143 белка CYTB — G143A (Gisi et al., 2002; Lesniak et al., 2011). Показатель устойчивости для различных видов грибов, несущих эту мутацию, в большинстве случаев превышает 100 (Gisi et al., 2002), а такие популяции обычно характеризуются полевой устойчивостью. Были выявлены еще две мутации гена: F129L, найденная у видов рода *Alternaria* и приводящая к замене фенилаланина на лейцин в положении 129 в CYTB (Banno et al., 2009), и G137R, обнаруженная у *Pyrenophora tritici-repentis*, вызывающая замену глицина на аргинин в положении 137 (Sierotzki et al., 2007). Эти мутации связаны с умеренными уровнями устойчивости (ПР от 5 до 15), а популяции этих грибов по-прежнему контролируются с помощью фунгицидов QoI, в дозах, рекомендованных производителем (Gisi et al., 2002; Sierotzki et al., 2007).

Для наиболее распространенной и значимой мутации G143A были предложены различные молекулярно-генетические подходы на основе классической ПЦР: CAPS и аллельспецифичные (AS) маркеры (Fontain et al., 2009), а чуть позже SNP-специфичные маркеры для ПЦР в реальном времени (Michalecka et al., 2011).

Развитие молекулярных инструментов для детекции мутации G143A способствовало многочисленным исследованиям в мире по оценке устойчивости к стробилуринам у возбудителя парши яблони. Лесняк с соавторами (Lesniak et al. 2011), обследовав в США 81 коммерческий сад, выявили почти 67% изолятов *V. inaequalis* с качественной устойчивостью к фунгицидам Qo I. Измеренный уровень мутаций для образцов, полученных из двух садов в Польше с обычным химическим контролем, был очень высоким: 50—100% (Michalecka et al., 2011). Такие же уровни встречаемости, как устойчивых фенотипов, так и генотипов, несущих мутацию G143A, были определены в садах Беларуси, Греции, Израиля, Италии, Турции, Чехии, Китая и Новой Зеландии со стандартной химической

защитой с использованием стробилуринов (Sedlák et al., 2013; Viljanen-Rollinson et al., 2013; Gur et al., 2021; Li et al., 2021; Turan et al., 2021; Polat, Bayraktar, 2021; Komardina et al., 2022; Chatzidimopoulos et al., 2022). Ранее в Беларуси в 2000—2006 гг. на основе оценки чувствительности *V. inaequalis* in vitro также показали прогрессирующее снижение чувствительности к крезоксим-метилу (Kamardzina, 2009). В России, кроме данных о полевой устойчивости (Smolyakova et al., 2005; Yakuba, 2013), в исследовании по фенотипической и генотипической оценке уровня чувствительности возбудителя парши к стробилуринам, было показано наличие мутации G143A у всех изолятов патогена из промышленных насаждений яблони (Nasonov, Tuuchieva, 2022).

Анилинопиримидины (АП, anilinopyrimidines, AP)

Класс анилинопиримидиновых фунгицидов, представленный всего тремя действующими веществами — пириметанилом, мепанипиримом и ципродинилом, — был внедрен в практику защиты растений в начале 1990-х гг. в основном для контроля двух возбудителей болезней — *Botrytis cinerea* и *Venturia inaequalis* (Köller et al., 2005). Было показано, что АП действуют как слабые ингибиторы начальных этапов патогенеза фитопатогенов, таких как прорастание спор, формирование апрессориев и прободения кутикулы, приводя к остановке проникновения паразита в растение-хозяина (Knauf-Beiter et al., 1995). До сих пор биохимический механизм действия АП исследован только для *Botrytis cinerea*. Их ингибирующая активность in vitro была низкой на естественных средах, тогда как рост на минимальных средах повышал чувствительность изолятов *B. cinerea*, что было подтверждено и для *Venturia inaequalis* (Hilber, Hilber-Bodmer, 1998; Larsen et al., 2013). На таких средах добавление метионина и гомоцистеина препятствовало действию АП, что указывало на мишень в биосинтезе метионина (Fritz et al., 1997). Эксперименты с радиоизотопами показали, что анилинопиримидины могут ингибировать биосинтез метионина путем воздействия на цистатионин-β-лиазу (Fritz et al., 1997). Однако последующие исследования опровергли это наблюдение и молекулярный анализ не позволил идентифицировать связанные с устойчивостью мутации в гене, кодирующем этот фермент у *Botrytis cinerea* и *Sclerotinia sclerotiorum* (Fritz et al., 2003; Hou et al., 2018). В другой работе показана возможная способность АП предотвращать секрецию гидролитических ферментов и ферментов, разрушающих клеточную стенку, но не была определена вероятная молекулярная мишень (Milling, Richardson, 1995). Недавно идентифицированы белки, вовлеченные в митохондриальные процессы, которые придавали грибу устойчивость

к АП, что свидетельствует о том, что целевой сайт находится в митохондрии (Mosbach et al., 2017). Новая работа китайских ученых свидетельствует в пользу этого открытия (Fan et al., 2023). В этом исследовании идентифицировали несколько мутаций устойчивых к АП трансформантов *Botrytis cinerea*, с помощью секвенирования локусов количественных признаков (QTL-seq) и подтвердили, что мутация E407K в *Bcmd11* придает устойчивость к анилинопиримидинам. Ген *Bcmd11* кодирует митохондриальный белок, принадлежащий переносчику АТФ-связывающей кассеты (ABC). Снижение конидиального прорастания и вирулентности наблюдалось у нокаутных трансформантов *Bcmd11* по сравнению с родительским изолятом и комплементарными трансформантами, что иллюстрирует биологические функции этого белка. Предполагается, что воздействие фунгицидов АП нарушает энергетический обмен.

Хотя относительная значимость этих различных моделей действия не выяснена, строгая перекрестная устойчивость среди всех членов класса АП предполагает общий механизм действия (Hilber, Hilber-Bodmer, 1998).

Развитие практической устойчивости к АП было широко зарегистрировано для *B. cinerea* и некоторых других грибов (Avenot, Michailides, 2015; Hou et al., 2018). Для *Venturia inaequalis* существует несколько работ, описывающих чувствительность микромицета к АП *in vitro* и *in vivo* (Kunz et al., 1998; Koller et al., 2005; Fiaccadori et al., 2017; Larsen et al., 2013). Случаев практической устойчивости у возбудителя парши яблони к этому химическому классу фунгицидов не так много, и все они касались европейских садов (Kung et al., 1998; Fiaccadori et al., 2017). Снижение чувствительности и активности, наблюдавшееся этими исследователями на патогене, всегда было умеренным, и это может указывать на полигенный механизм устойчивости к АП. Фьякодори отмечал, что различия в чувствительности между популяциями было нелегко установить. Например, в анализах *in vivo* наблюдалось больше различий в лечебных применениях, чем в профилактических, в то время как в тестах *in vitro* было замечено лишь умеренное изменение чувствительности изолятов (Fiaccadori et al., 2017). Низкие уровни снижения чувствительности и отсутствие точных генетических данных не позволяли сделать определенный вывод об их устойчивости. В США фактов устойчивости к фунгицидам АП не было зарегистрировано (Köller et al., 2005). Оценка чувствительности нескольких популяций патогена из садов со стандартной системой защиты в России показала, что ПР не превышал 8, что совпадает с данными, полученными на популяциях из Италии и США, где ПР составило 3–6 (Fiaccadori et al., 2017; Nasonov et al., 2023).

По сравнению с эффективностью АП в отношении *Botrytis* spp., они не так эффективны в подавлении прорастания аскоспор и проникновения через кутикулу *V. inaequalis* (Сох, 2015) и, в целом, эффективность ципродинила эквивалентна мультисайтовым контактным фунгицидам, например, с действующим веществом каптан. Однако при низких температурах ципродинил показывает большую активность и незаменим при весенних обработках.

Карбоксамиды (ингибиторы сукцинатдегидрогеназы, SDHI)

Класс карбоксамидов (SDHI — succinate dehydrogenase inhibitors) был впервые описан более 50 лет назад на основе синтезированного соединения, названного карбоксином. Первое поколение молекул SDHI контролировало узкий спектр патогенов растений. SDHI следующих поколений, таких как боскалид, флуксапироксад, пентиопирад, изопиразам, флуопирам и др., обладают активностью против более широкого спектра грибных патогенов различных культур, в том числе яблони (Avenot, Michailides, 2010).

По способу действия они относятся к ингибиторам дыхания, как и стробилурины, но имеют другой сайт воздействия. Целевым ферментом ингибиторов является сукцинатдегидрогеназа (SDH), так называемый комплекс II в цепи дыхания митохондрий. Он относится к функциональной части цикла трикарбоновых кислот и связан с дыхательной цепью (Avenot et al., 2009). SDH состоит из четырех субъединиц — А, В, С и D, три из которых, субъединицы В, С и D, образуют сайт связывания убихинона, который и блокируется SDHI. Мутации сайта-мишени, приводящие к снижению сродства карбоксамидов к участку связывания убихинона, могут развиваться во всех трех субъединицах — *sdhB*, *sdhC* и *sdhD* (Torriani et al., 2017). Показано, что снижение чувствительности к боскалиду и пентиопираду у *Alternaria alternata* и *A. solani* было связано с мутациями в генах *sdhC* (H134R) и *sdhD* (H133R) (Avenot et al., 2009; Mallik et al., 2014). Другим возможным механизмом резистентности может быть избыточная экспрессия эффлюкс-транспортеров, обеспечивающих детоксикацию клеток у патогенных микромицетов, уменьшая внутриклеточное накопление пестицидов (Sang, Lee, 2020).

Риск отбора устойчивых форм в популяциях грибных патогенов для фунгицидов SDHI определяется FRAC как средний или высокий. Описанные случаи практической резистентности к карбоксамидам относятся к карбоксину I поколения, а также боскалиду из II поколения, как у различных фитопатогенов (Avenot, Michailides, 2010; Miyamoto et al., 2009), так и у *Venturia inaequalis* (Toffolatti et al., 2016;

Chatzidimopoulos et al., 2022). Первый факт выявления резистентных к боскалиду изолятов патогена был сообщен итальянскими учеными (Toffolatti et al., 2016). Кроме этого, для возбудителя парши яблони из экспериментальных садов с “плохим” контролем заболевания показано значительное снижение чувствительности к веществам следующего поколения SDHI: пентио- пирад, флуксапироксад и флуопирам (Fiaccadori, Battistini, 2021).

В целом перекрестная устойчивость была выявлена у всех фунгицидов из группы SDHI. У возбудителя *Alternaria alternata* она была показана к боскалиду, пентиопираду и флуопираму (Avenot, Michailides, 2010). Изоляты *Didymella bryoniae* были нечувствительны к боскалиду и пентиопираду (Avenot, Michailides, 2010). Однако полевые и лабораторные исследования показали, что паттерны перекрестной резистентности между SDHI-фунгицидами для различных мутаций сайта-мишени являются сложными. Мутации сайта-мишени вызывают неодинаковую степень снижения чувствительности к разным карбоксамидам. Это говорит о том, что влияние этих мутаций на полевую эффективность конкретных SDHI может варьировать при их распространении в популяциях патогена. Эти различия могут быть объяснены структурной неоднородностью химических групп SDHI и тем, как они взаимодействуют с сайтом-мишенью определенного патогена (Scalliet et al., 2012). Кроме того, величина эффекта, вызываемого определенной мутацией целевого участка, может различаться между видами. Таким образом, снижение чувствительности, обусловленное специфическими мутациями сайта-мишени, может варьировать в зависимости от вида патогена, используемого SDHI и географического происхождения изолятов (Sierotzki, Scalliet, 2013).

Исследования чувствительности популяции возбудителя парши яблони к SDHI-фунгицидам, которые были проведены для оценки риска развития резистентности, публикуются с 2016 г. Командой американских ученых проведено исследование базовой чувствительности популяции *Venturia inaequalis* к трем действующим веществам этого класса (пентиопирад, флуопирам и бензовиндифлупир), а позднее еще к трем веществам (флуксапироксад, пидифлуметофен, инпирфлуксам) (Villani et al., 2016; Ayer et al., 2019). Этими же исследователями были секвенированы гены субъединиц сукцинатдегидрогеназы — *sdhB*, *sdhC* и *sdhD* из различных изолятов *V. inaequalis*, мутации в которых на других видах патогенных грибов были связаны с развитием резистентности. Однако ни на штаммах базовой популяции, ни на изолятах, которые ранее подвергались воздействию фунгицидов из класса карбоксамидов, не были найдены похожие мутации. Таким образом, вопрос о механизме

возникновения устойчивости к SDHI-фунгицидам у *V. inaequalis* остается открытым и требует дальнейшего изучения.

Перспективы использования системных фунгицидов против *Venturia inaequalis*

Бензимидазолы. Согласно этапам формирования резистентности (Popov et al., 2003), возбудитель парши яблони достиг предельного для данного вида уровня ее развития к бензимидазолам с показателем резистентности (ПР), превышающим 100 и более. На данный момент в большинстве садоводческих регионов мира с длительной историей промышленного возделывания яблони применение бензимидазолов не разрешено и ставится под сомнение возможность их возврата в системы защиты. Существование стабильной устойчивости к ним у *V. inaequalis* на протяжении длительного времени может говорить об отсутствии какой-либо “платы” за приспособленность. Между тем в некоторых странах, таких как Марокко, Египет и Индия, где использование бензимидазолов началось сравнительно недавно и в которых соблюдаются антирезистентные программы, например фунгицид, входит в состав смесевых препаратов, они разрешены к применению и сохраняют свою эффективность против парши яблони (Lahlali et al., 2019; Radwan, Hassan, 2019; Verma et al., 2022). Кроме этого, проводится синтез и поиск новых производных бензимидазола, являющихся структурными аналогами коммерческих антибубулиновых фунгицидов. Показана активность некоторых синтезированных соединений против штамма *Phytophthora infestans*, резистентного к карбендазиму (Obydenov et al., 2021). Однако возврата бензимидазолов в систему защиты яблони вряд ли стоит ожидать.

Триазолы. Преобладание действующих веществ из химической группы ингибиторов деметилирования стеролов в системах защиты сельскохозяйственных культур способствовало развитию резистентности в популяциях грибных патогенов (Grishechkina et al., 2020), в том числе и у возбудителя парши яблони. Однако, несмотря на доказанную резистентность у патогена к триазолам, они продолжают успешно использоваться в садах для его контроля, и из шести действующих веществ, применяемых с 1990-х гг., в регистрации остаются четыре из них (Hilevskiy, 2015; Yakuba, 2016). Кажущийся парадокс объясняется сложностью механизма устойчивости патогенных грибов к химическим веществам из этой группы. Приспособление к токсическому действию триазолов у *Venturia inaequalis*, как и у многих фитопатогенов, вероятно, определяется несколькими механизмами: мутациями гена *Cyp51*, сверхэкспрессией гена *Cyp51*

и усилением оттока токсинов из клетки. Каждая отдельная мутация обычно вызывает лишь небольшое снижение чувствительности, и только после накопления нескольких мутаций в изоляте наблюдается достаточно большое снижение чувствительности, чтобы повлиять на эффективность в полевых условиях. Такой механизм приспособления к азолам предопределяет постепенный количественный характер развития резистентности у *V. inaequalis* к ним. По сути, это ситуация не позволяет патогену преодолеть чувствительность к ДМІ путем развития одной “сильной” мутации в сайте-мишени, как в случае с бензимидазолами или стробилуринами, и адаптация происходит поэтапно за счет накопления аддитивных эффектов нескольких “слабых” механизмов устойчивости (Hoffmeister et al., 2021).

В современной практике контроля возбудителя парши яблони триазолами, при соблюдении всех регламентов применения, удается поддерживать эффективность действующих веществ с зарегистрированной устойчивостью за счет сокращения интервалов между обработками. Так, в садах Краснодарского края интервал между применениями дифеноконазола против парши яблони составляет всего четверо-пятеро суток при том, что еще в начале века он достигал максимум 15 суток (Yakuba, 2016; Nasonov et al., 2021).

Исходя из истории применения триазолов, становится понятно, что такая пошаговая адаптация патогена к фунгициду будет действенна только на применяемых в настоящее время триазолах и не эффективна в отношении новых химических веществ (Hoffmeister et al., 2021), поэтому групповая резистентность у некоторых триазолов выражена не так сильно, как у других фунгицидов. Так, введение в системы защиты против *V. inaequalis* в США в начале XXI в. дифеноконазола показало его высокую эффективность в контроле популяций гриба с практической устойчивостью к миклобутанилу (Сох, 2015). Это открывает возможность в применении новых химических веществ из этой группы фунгицидов для усиления антирезистентной стратегии защиты против парши яблони. Так, недавно против парши яблони в России был зарегистрирован новый триазол — тетраконазол, в составе препарата Домарк, МЭ. За рубежом новинкой среди этих фунгицидов выступает мефентрифлуконазол, который, по данным некоторых ученых, позволяет эффективно контролировать устойчивые к дифеноконазолу изоляты возбудителя парши (Hoffmeister et al., 2021). В качестве еще одной антирезистентной стратегии в применении триазолов стало широкое использование смесевых препаратов. В России на яблоне применяются различные двухкомпонентные препараты, содержащие в качестве одного из компонентов дифеноконазол. В качестве

второго компонента используют действующее вещество с другим механизмом действия из химических групп (State Catalogue, 2005—2023): карбоксамиды — флуксапироксад (Серкадис Плюс, КС), изопиразам (Эмбрения, СК), амиды — цифлуфенамид (Цидели Топ, ДК) и дитиокарбаматы — тирам (Тирада, СК) или вещество с тем же механизмом действия — флутриа-фол (Медея, МЭ) и тетраконазол (Геката, КМЭ). Высокая эффективность ряда смесевых препаратов против парши яблони была показана в полевых опытах в России и Белоруссии (Hilevskiy, 2015; Yakuba, 2017, 2018; Komardina, 2022).

Также продолжается активный поиск новых веществ с 1,2,4- и 1,2,3-триазольными циклами, проявляющими высокую активность против фитопатогенных грибов, в том числе против *V. inaequalis* (Ivanova et al., 2020).

Стробилурины. Несмотря на высокий риск развития резистентности и наличие фактов ее возникновения, стробилурины продолжают широко использоваться в системах защиты яблони от парши по всему миру. По-видимому, соблюдение антирезистентных мероприятий при применении этого класса веществ позволяет сохранять еще достаточно большое количество чувствительных популяций патогена в промышленных садах.

Эффективность против *V. inaequalis* на уровне 90—99% на высоковосприимчивых сортах яблони Лобо и Жигулевское в Центральной России была показана для монокомпонентных и смесевых препаратов стробилуринов, содержащих действующие вещества из других химических классов (Kashirskaya et al., 2017): Строби, ВДГ (крезоксим-метил), Терсел, ВДГ (пираклостробин и дитианон) и Беллис, ВДГ (боскалид и пираклостробин). Эффективность этих смесевых препаратов в контроле патогена также была на должном уровне в Ленинградской, Тамбовской, Ростовской областях и Краснодарском крае (Grishechkina et al., 2012). В промышленных садах Тамбовской и Липецкой областей эффективной против доминирующей болезни яблони была система защиты, включавшая препараты Строби, ВДГ или Терсел, ВДГ (Kashirskaya et al., 2012).

Для преодоления резистентности в мире происходит активный поиск и создание новых молекул стробилуринов, обладающих усиленными фунгицидными свойствами, в т.ч. с применением инновационных подходов. Например, предложен новый QiI-активный препарат против патогенных для растений аскомицетов — фенпиоксамид, который подавлял развитие резистентных к стробилуринам грибов (Young et al., 2017). Он является членом нового класса фунгицидов пиколинамидов, полученных из

природного противогрибкового продукта UK-2A. Возможным подходом в снижении шансов развития жизнеспособных резистентных к стробилуринам штаммов, является разработка “гибридных” бифункциональных фунгицидов, одновременно действующих на оба сайта убихинона Qo/Qi. Новая молекула объединяет фармакофорные свойства двух классов веществ — стробилуринов и карбоксамидов (Zuccolo et al., 2019). Похожий инновационный метод по созданию химерных молекул, которые могли бы иметь несколько сайтов воздействия, предложили китайские ученые при создании химических соединений на основе производных стробилурина с различными боковыми цепями 1,2,3-триазола (Li et al., 2019).

Строгое соблюдение рекомендаций производителя по использованию препаратов, содержащих в качестве действующих веществ стробилурины и возможное максимальное снижение количества обработок ими, дает надежду на их дальнейшую эффективность против парши яблони. Однако чтобы уменьшить количество обработок этими фунгицидами, необходимо достаточное количество препаратов с иным механизмом действия, к которым отсутствует резистентность у патогена.

При формировании современных программ защиты против парши большое значение имеют относительно современные действующие вещества из химических классов анилинопиримидины и карбоксамиды (SDHI), с более низким риском развития резистентности (FRAC).

Анилинопиримидины. По результатам анализа научной литературы можно заключить, что к анилинопиримидинам у возбудителя парши яблони отмечается низкий уровень развития резистентности, характеризующийся начальным этапом. Кунц и соавт. (Kunz et al., 1998) сообщали, что популяции *V. inaequalis* оставались чувствительными после 43 применений АП в течение четырех лет. Это можно объяснить преимущественным использованием этих фунгицидов в профилактических целях и небольшим количеством обработок за сезон: две для ципродинила и три для препаратов на основе пириметанила.

В России анилинопиримидины представлены монокомпонентными препаратами на основе ципродинила: Хорус, ВДГ; Приам, КЭ; Кантор, ККР и др., и пириметанила — Пириметан, КС, а также смесевым препаратом Луна Транквилити, КС, содержащим пириметанил и в качестве второго компонента из химического класса карбоксамидов (SDHI) — флуопирам. Эффективность применения ципродинила против парши яблони в Беларуси на листьях составила 36.1—93.7%, а на плодах — 16.0—95.3% (Kazharskiy et al., 2022).

Карбоксамиды (SDHI). Карбоксамиды являются относительно новой группой фунгицидов в сравнении с триазолами и стробилуринами. Так, боскалид появился на рынке в 2003 г., а другие SDHI-фунгициды были коммерциализированы в 2009—2010 гг., и на них возлагают большие надежды по улучшению антирезистентных программ, так как устойчивость к карбоксимидам у *V. inaequalis* зафиксирована только для первого поколения действующих веществ. При этом линейка новых синтезированных молекул, обладающих антифунгальной активностью, в этом химическом классе очень широка. Их используют в контроле заболевания чаще всего в качестве компонента в смесевых препаратах, совместно с триазолами, или для чередования с соединениями, имеющими другой механизм действия. В России зарегистрированы для использования против парши яблони пять действующих веществ из этой группы, также часто присутствующих в смесевых препаратах: боскалид (компонент Беллис, ВДГ), флуопирам (компонент Луна Транквилити, КС), флуксапироксад (компонент Серкадис Плюс, КС), изопиразам (компонент Эмбрелия, СК), и пентиопирад (монокомпонентный препарат Фонтелис, КС). По данным FRAC, группа SDHI к 2020 г. насчитывает в общей сложности 23 различных активных ингредиента из 11 химических групп, включающих фенилбензамиды и пиридинил-тилбензамиды, а также фуран-, оксатиин-, тиазол-, пиразол- и пиридинкарбоксамиды и др.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

История применения химического метода показывает, что развитие резистентности к фунгицидам системного типа действия является неизбежным процессом. Следствием понимания глубины этой проблемы стало создание международной общественной организации — FRAC. Ее основной целью является разработка предложений по управлению устойчивостью к фунгицидам, находящимся в зоне риска развития резистентности, чтобы увеличить срок их службы и снизить потери сельхозпродукции от последствий развития устойчивых патогенов. Однако внедрение новых химических препаратов в мире и России происходило медленно и поэтапно и привело к практике чрезмерной зависимости от каждого появившегося на рынке новейшего класса фунгицидов и последовательного развития устойчивости к нему. Это вызвало дисбаланс между потребностью в широком наборе препаратов с различным механизмом действия для составления антирезистентных программ и реальным сортиментом химических веществ, не потерявших свою эффективность к патогену. В настоящее время устойчивость к бензимидазолам, триазолам

и карбоксамидам зарегистрирована в полевых популяциях *V. inaequalis* почти во всех регионах выращивания яблок в мире, где умеренный климат благоприятствует заболеванию. Хотя устойчивость к анилопиримидинам и карбоксамидам представлена в мире редкими локальными случаями и в России не найдена, защитная и постинфекционная активность этих классов фунгицидов против парши яблони значительно меньше, чем у бензимидазолов, триазолов и карбоксамидов. В отсутствие фунгицидов с сильным постинфекционным действием производителям необходимо будет увеличить частоту применений препаратов для предотвращения развития эпифитотии, что повышает риск развития резистентности, — круг замкнулся.

Стало понятно, что эффективность антирезистентных мероприятий в отношении препаратов конкретных химических классов зависит от биологических особенностей патогена, таких как “плата” за приспособленность. Этот феномен определяет снижение конкурентоспособности устойчивого гриба в сравнении с чувствительным биотипом в неселективных условиях. Именно наличие “платы” за приспособленность может снизить долю устойчивых изолятов в популяции при отмене или чередовании фунгицидов. Количество работ по изучению этого феномена у разных фитопатогенных грибов, в том числе у *V. inaequalis*, растет с каждым годом.

Таким образом, в мире купирование развития резистентности *V. inaequalis* к фунгицидам идет в нескольких направлениях: 1) постоянный поиск новых химических веществ как в известных классах фунгицидов, так и новых, обладающих уникальным механизмом действия; 2) создание химерных молекул совмещающих структурные элементы известных действующих веществ; 3) применение смесевых препаратов; 4) оптимизация чередования фунгицидов в программах защиты, отказ от нарушения регламентов применения; 5) постоянный мониторинг резистентности в садах; 6) изучение механизмов устойчивости; поиск и оценка эффекта “платы” за приспособленность у патогена для различных фунгицидов. В силу высокой значимости существующей проблемы именно такой комплексный подход будет способствовать ее дальнейшему решению.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Кубанского научного фонда в рамках научного проекта № МФИ-20.1/98.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Al-Arab H.D., Abou-Jawdah Y.* Sensitivity of *Venturia inaequalis* isolates to fungicides used in Lebanon. *Plant Dis.* 1997. V. 81 (1). P. 112—112.
- Avenot H., Sellam A., Michailides T.* Characterization of mutations in the membrane-anchored subunits AaSDHC and AaSDHD of succinate dehydrogenase from *Alternaria alternata* isolates conferring field resistance to the fungicide boscalid. *Plant Pathol.* 2009. V. 58 (6). P. 1134—1143. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3059.2009.02154.x>
- Avenot H.F., Michailides T.J.* Detection of isolates of *Alternaria alternata* with multiple-resistance to fludioxonil, cyprodinil, boscalid and pyraclostrobin in California pistachio orchards. *Crop Protection.* 2015. V. 78. P. 214—221. <https://doi.org/10.1016/j.cropro.2015.09.012>
- 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 Protection.* 2010. V. 29 (7). P. 643—651. <https://doi.org/10.1016/j.cropro.2010.02.019>
- Avila-Adame C., Koller W.* Impact of alternative respiration and target-site mutations on responses of germinating conidia of *Magnaporthe grisea* to Qo-inhibiting fungicides. *Pest. Manag. Sci.* 2003. V. 59 (3). P. 303—309. <https://doi.org/10.1002/ps.638>
- Ayer K.M., Villani S.M., Choi M.W. et al.* Characterization of the *VisdhC* and *VisdhD* genes in *Venturia inaequalis*, and sensitivity to fluxapyroxad, pydiflumetofen, inpyrfluxam, and benzovindiflupyr. *Plant Dis.* 2019. V. 103 (6). P. 1092—1100. <https://doi.org/10.1094/PDIS-07-18-1225-RE>
- Banno S., Yamashita K., Fukumori F. et al.* Characterization of QoI resistance in *Botrytis cinerea* and identification of two types of mitochondrial cytochrome b gene. *Plant Pathol.* 2009. V. 58. P. 120—129. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3059.2008.01909.x>
- Chapman K.S., Sundin G.W., Beckerman J.L.* Identification of resistance to multiple fungicides in field populations of *Venturia inaequalis*. *Plant Dis.* 2011. V. 95. P. 921—926. <https://doi.org/10.1094/PDIS-12-10-0899>
- Chatzidimopoulos M., Zambounis A., Lioliopoulou F. et al.* Detection of *Venturia inaequalis* isolates with multiple resistance in Greece. *Microorganisms.* 2022. V. 10 (12). P. 2354. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10122354>
- Cox K.D.* Fungicide resistance in *Venturia inaequalis*, the causal agent of apple scab, in the United States. In: *Fungicide Resistance in Plant Pathogens.* Springer, Tokyo, 2015, pp. 433—447.
- Fan F., Zhu Y.X., Wu M.Y. et al.* Mitochondrial inner membrane ABC transporter Bcmd11 is involved in conidial germination, virulence, and resistance to anilinopyrimidine fungicides in *Botrytis cinerea*. *Microbiology Spectrum.* 2023. P. e00108—23. <https://doi.org/10.1128/spectrum.00108-23>
- Fernández-Ortuño D., Chen F., Schnabel G.* Resistance to cyprodinil and lack of fludioxonil resistance in *Botrytis cinerea* isolates from strawberry in North and South Carolina. *Plant Dis.* 2013. V. 97 (1). P. 81—85. <https://doi.org/10.1094/PDIS-06-12-0539-RE>

- Fiaccadori R.* Researches on methodologies to verify reduced sensitivities of *Venturia inaequalis* in field to difenoconazole and first indications of a survey in Italy. *Am.J. Plant Sci.* 2017. V. 8 (9). P. 2056–2068. <https://doi.org/10.4236/ajps.2017.89138>
- Fiaccadori R., Battistini G.* Biological methodologies on SDHI fungicides to assess reductions of sensitivity and activity on *Venturia inaequalis* and cross-resistance tests. *Am.J. Plant Sci.* 2021. V. 12 (7). P. 1124–1134. <https://doi.org/10.4236/ajps.2021.127078>
- Fiaccadori R., Cicognani E., Abbatecola M. et al.* Sensitivity of *Venturia inaequalis* to strobilurin fungicides in Italy. *Commun. Agric. Appl. Biol. Sci.* 2005. V. 70. P. 73–78.
- Fisher N., Meunier B., Biagini G.A.* The cytochrome bc1 complex as an antipathogenic target. *Febs Letters.* 2020. V. 594 (18). P. 2935–2952.
- Fontain S., Remuson F., Fraissinet-Tachet L. et al.* Monitoring of *Venturia inaequalis* harbouring the QoI resistance G143A mutation in French orchards as revealed by PCR assays. *Pest Management Science: formerly Pesticide Science.* 2009. V. 65 (1). P. 74–81. <https://doi.org/10.1002/ps.1649>
- FRAC (Fungicide Resistance Action Committee) [Internet site]. <https://www.frac.info/fungicide-resistance-management>. Accessed 02.01.2023.
- Frederick Z.A., Villani S.M., Cooley D.R. et al.* Prevalence of quinone outside inhibitor resistance and the stability of qualitative QoI resistance in *Venturia inaequalis*. *Plant Dis.* 2014. V. 98. P. 1122–1130. <https://doi.org/10.30843/nzpp.2013.66.5659>
- Frenkel O., Cadle-Davidson L., Wilcox W.F. et al.* Mechanisms of resistance to an azole fungicide in the grapevine powdery mildew fungus, *Erysiphe necator*. *Phytopathology.* 2015. V. 105. P. 370–377. <https://doi.org/10.1094/PHYTO-07-14-0202-R>
- Fritz R., Lanen C., Chapeland-Leclerc F. et al.* Effect of the anilinopyrimidine fungicide pyrimethanil on the cystathionine β -lyase of *Botrytis cinerea*. *Pestic. Biochem. Physiol.* 2003. V. 77. P. 54–65. [https://doi.org/10.1016/S0048-3575\(03\)00094-4](https://doi.org/10.1016/S0048-3575(03)00094-4)
- Fritz R., Lanen C., Colas V. et al.* Inhibition of methionine biosynthesis in *Botrytis cinerea* by the anilinopyrimidine fungicide pyrimethanil. *Pestic. Sci.* 1997. V. 49. P. 40–46.
- Gisi U., Sierotzki H., Cook A. et al.* Mechanisms influencing the evolution of resistance to QoI inhibitor fungicides. *Pest Manage. Sci.* 2002. V. 58. P. 859–867. <https://doi.org/10.1002/ps.565>
- Golyshin N.M.* Fungicides. Kolos, Moscow, 1993. (In Russ.)
- Grabke A., Stammler G.* A *Botrytis cinerea* population from a single strawberry field in Germany has a complex fungicide resistance pattern. *Plant Dis.* 2015. V. 99. P. 1078–1086. <https://doi.org/10.1094/PDIS-07-14-0710-RE>
- Grishechkina L.D., Dolzhenko V.I., Kungurceva O.V. et al.* Development of research on the formation of modern assortment of fungicides. *Agrokhimiya.* 2020. N 9. P. 32–47. (In Russ.)
- Grishechkina L.D., Dolzhenko V.I., Milyutenkova T.I.* Modern fungicides for orchard protection. *Plodovodstvo i yagodovodstvo Rossii.* 2012. N30. P. 408–422. (In Russ.)
- Gur L., Levy K., Farber A. et al.* Delayed development of resistance to QoI fungicide in *Venturia inaequalis* in Israeli apple orchards and improved apple scab management using fungicide mixtures. *Agronomy.* 2021. V. 11 (2). P. 396.
- Hilber U.W., Hilber-Bodmer M.* Genetic basis and monitoring of resistance of *Botryotinia fuckeliana* to anilinopyrimidines. *Plant Dis.* 1998. V. 82. P. 496–500.
- Hilevskiy V.A.* Fungicides to protect the apple tree from a complex of phytopathogens. *Vestnik orlovskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta.* 2015. V. 56 (5). P. 40–45.
- Hoffmeister M., Zito R., Boehm J. et al.* Mutations in Cyp51 of *Venturia inaequalis* and their effects on DMI sensitivity. *Journal of Plant Diseases and Protection.* 2021. V. 128 (6). P. 1467–1478. <https://doi.org/10.1007/s41348-021-00516-0>
- Hou Y.P., Mao X.W., Qu X.P. et al.* Molecular and biological characterization of *Sclerotinia sclerotiorum* resistant to the anilinopyrimidine fungicide cyprodinil. *Pestic. Biochem. Physiol.* 2018. V. 146. P. 80–89. <https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2018.03.001>
- Ivanova Yu.S., Caplin G.V., Popkov S.V.* Synthesis of N1-substituted-4-(1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,2,3 triazoles and study of their fungicidal activity. *Uspekhi v khimii i khimicheskoy tekhnologii.* 2020. V. 36 (8). P. 44–46. (In Russ.)
- Jabs T., Cronshaw K., Freund A.* New strobilurin resistance mechanism in apple scab (*Venturia inaequalis*). *Phytopathology.* 2001. V. 31. P. 15–16.
- Kamardzina V.* Sensitivity of *Venturia inaequalis* populations to the kresoxym-methyl. *Sodininkystè ir daržininkystè. Baitai.* 2009. P. 93–100.
- Kashirskaya N. Ya., Cukanova E.M., Kashirskaya A.M.* To building a system of protection of the apple tree. *Zashchita i karantin rasteniy.* 2012. № 5. P. 23–24. (In Russ.)
- Kashirskaya N. Ya., Cukanova E.M., Kochkina A.M.* BASF fungicides to protect the orchard from scab. *Zashchita i karantin rasteniy.* 2017. N2. P. 42–43. (In Russ.)
- Kasparov V.A., Promonenkov V.K.* Application of pesticides abroad. *Agropromizdat, Moscow,* 1990. (In Russ.)
- Kazharskiy V.R., Kozlov S.N., Kogotko L.G. et al.* The effectiveness of the use of fungicide Priam, KE on an apple tree in the conditions of the north-east of Belarus. *Crop Farming and Plant Growing.* 2022. N 2. P. 37–40. (In Russ.)
- Knauf-Beiter G., Dahmen H., Heye U. et al.* Activity of cyprodinil: Optimal treatment timing and site of action. *Plant Dis.* 1995. V. 79. P. 1098–1103.
- Koenraad H., Somerville S.C., Jones A.L.* Characterization of mutations in the beta-tubulin gene of benomyl-resistant field strains of *Venturia inaequalis* and other plant pathogenic fungi. *Phytopathology.* 1992. V. 82 (11). P. 1348–1354.
- Köller W., Parker D.M., Turechek W.W. et al.* A two-phase resistance response of *Venturia inaequalis* populations to

- the QoI fungicides kresoxim-methyl and trifloxystrobin. *Plant Dis.* 2004. V. 88. P. 537–544.
<https://doi.org/10.1094/PDIS.2004.88.5.537>
- Köller W., Wilcox W.F., Parker D.M. Sensitivity of *Venturia inaequalis* populations to anilinopyrimidine fungicides and their contribution to scab management in New York. *Plant Disease.* 2005. V. 89(4). P. 357–365.
<https://doi.org/10.1094/PD-89-0357>
- Komardina V.S. Two component fungicides in the system of apple-tree protection against the diseases. *Plant Protection.* 2016. N 40. P. 177–182. (In Russ.)
- Komardina V.S., Vasekha E.V., Pleskatsevich R.I. Evaluation of the causing agent of apple scab-fungus *Venturia inaequalis* sensitivity to cresoxym-methyl by various methods. *Plant Protection.* 2020. N 44. P. 96–103. (In Russ.)
- Kuck K.H., Mehl A. Trifloxystrobin: resistance risk and resistance management. *Pflanzenschutz Nachrichten Bayer.* 2003. V. 56. P. 313–325.
- Kung F.R.B., Chin K.M., Leadbitter N. Sensitivity of *Venturia inaequalis* to trifloxystrobin. *Pest. Manag. Sci.* 2002. V. 58. P. 261–267.
<https://doi.org/10.1002/ps.443>
- Kung R., Chin K.M., Gisi U. Sensitivity of *Venturia inaequalis* to Cyprodinil. *Modern Fungicides and Antifungal Compounds II.* 1998. P. 313–322.
- Kunz S., Lutz Bu., Deising H. et al. Assessment of sensitivities to anilinopyrimidine- and strobilurin fungicides in populations of the apple scab fungus *Venturia inaequalis*. *J. Phytopathol.* 1998. V. 146. P. 231–238.
<https://doi.org/10.1111/j.1439-0434.1998.tb04684.x>
- Lahlali R., Moinina A., Ezrari S. et al. Apple scab disease severity in the Sais region of Morocco and its sensitivity to three commercial fungicides. *Notulae Scientia Biologicae.* 2019. V. 11 (2). P. 249–257.
<https://doi.org/10.15835/nsb11210434>
- Larsen N.J., Beresford R.M., Wood P.N. et al. A synthetic agar assay for determining sensitivity of *Venturia inaequalis* to anilinopyrimidine fungicides in New Zealand apple orchards. *New Zealand Pl. Protect.* 2013. V. 66. P. 293–302.
<https://doi.org/10.30843/nzpp.2013.66.5665>
- Leroch M., Plesken C., Weber R.W. et al. Gray mold populations in German strawberry fields are resistant to multiple fungicides and dominated by a novel clade closely related to *Botrytis cinerea*. *Appl. Environ. Microbiol.* 2013. V. 79. P. 159–167.
<https://doi.org/10.1128/AEM.02655-12>
- Lesniak K., Proffer T., Beckerman J. et al. Occurrence of QoI resistance and detection of the G143A Mutation in Michigan Populations of *Venturia inaequalis*. *Plant Dis.* 2011. V. 95. P. 927–934.
<https://doi.org/10.1094/PDIS-12-10-0898>
- Li X., Li H., Yu Z. et al. Investigating the sensitivity of *Venturia inaequalis* isolates to difenoconazole and pyraclostrobin in apple orchards in China. *Eur. J. Plant Pathol.* 2021. V. 161. P. 207–217.
<https://doi.org/10.1007/s10658-021-02316-6>
- Li Y., Lei S., Liu Y. Design, synthesis and fungicidal activities of novel 1, 2, 3-triazole functionalized strobilurins. *ChemistrySelect.* 2019. V. 4 (3). P. 1015–1018.
<https://doi.org/10.1002/slct.201803597>
- Ma Z., Michailides T.J. Advances in understanding molecular mechanisms of fungicide resistance and molecular detection of resistant genotypes in phytopathogenic fungi. *Crop Protection.* 2005. V. 24 (10). P. 853–863.
<https://doi.org/10.1016/j.cropro.2005.01.011>
- 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. P. 1449–1459.
<https://doi.org/10.1002/ps.4301>
- Mallik I., Arabiat S., Pasche J.S. et al. Molecular characterization and detection of mutations associated with resistance to succinate dehydrogenase-inhibiting fungicides in *Alternaria solani*. *Phytopathology.* 2014. V. 104 (1). P. 40–49.
<https://doi.org/10.1094/PHYTO-02-13-0041-R>
- Meszka B., Broniarek-Niemiec A., Bielenin A. The status of dodine resistance of *Venturia inaequalis* populations in Poland. *Phytopathol. Pol.* 2008. V. 47. P. 57–61.
- Michalecka M., Malinowski T., Broniarek-Niemiec A. et al. Real-time PCR Assay with SNP-specific primers for the detection of a G143A mutation level in *Venturia inaequalis* field populations. *J. Phytopathol.* 2011. V. 159 (7–8). P. 569–578.
<https://doi.org/10.1111/j.14390434.2011.01805.x>
- Milling R.J., Richardson C.J. Mode of action of the anilino-pyrimidine fungicide pyrimethanil. 2. Effects on enzyme secretion in *Botrytis cinerea*. *Pestic. Sci.* 1995. V. 45. P. 43–48.
- Miyamoto T., Ishii H., Seko T. et al. Occurrence of *Corynespora cassiicola* isolates resistant to boscalid on cucumber in Ibaraki Prefecture, Japan. *Plant Pathology.* 2009. V. 58 (6). P. 1144–1151.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-3059.2009.02151.x>
- Mondino P., Casanova L., Celio A. et al. Sensitivity of *Venturia inaequalis* to trifloxystrobin and difenoconazole in Uruguay. *J. Phytopathol.* 2015. V. 163 (1). P. 1–10.
<https://doi.org/10.1111/jph.12274>
- Mosbach A., Edel D., Farmer A.D. et al. Anilinopyrimidine resistance in *Botrytis cinerea* is linked to mitochondrial function. *Front. Microbiol.* 2017. V. 8. P. 2361.
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.02361>
- Muellender M.M., Mahlein A.K., Stammler G. et al. Evidence for the association of target-site resistance in *cyp51* with reduced DMI sensitivity in European *Cercospora beticola* field isolates. *Pest. Manag. Sci.* 2021. V. 77. P. 1765–1774.
<https://doi.org/10.1002/ps.6197>
- Nabi A., Ahmad M., Shah M.D. et al. First report of myclobutanil resistance and shift in sensitivity to difenoconazole and flusilazole in north-western Himalayan *Venturia inaequalis* populations. *Australasian Plant Pathol.* 2023. V. 52 (1). P. 13–22.
<https://doi.org/10.1007/s13313-022-00894-5>
- Nasonov A.I., Stepanov I.V., Astapchuk I.L. et al. The occurrence of the CYP51A1 mutation determining resistance

- to triazoles in the *Venturia inaequalis* population of Krasnodar krai. Peredovye issledovaniya Kubani. Sbornik materialov Ezhegodnoy otchetnoy konferentsii grantoderzhately Kubanskogo nauchnogo fonda. Krasnodar, 2022a. P. 94–98. (In Russ.)
- Nasonov A.I., Suprun I.I. Apple scab: peculiarities of the causal agent and the pathogenesis. Mikologiya i fitopatologiya. 2015. V. 49 (5). P. 275–285. (In Russ.)
- Nasonov A.I., Tuychieva A.V. Reduced sensitivity to trifloxystrobin and detection of the G143A mutation in the *Venturia inaequalis* population in the Krasnodar region. In: Basic and applied scientific research: current issues, achievements and innovations. Krasnodar, 2022, pp. 18–21. (In Russ.)
- Nasonov A.I., Yakuba G.V., Astapchuk I.L. et al. Cyprodinil sensitivity of apple scab populations from Krasnodar orchards in vitro. Plodovodstvo i vinogradarstvo Yuga Rossii. 2023. № 79 (1). P. 186–202. (In Russ.)
<https://doi.org/10.30679/2219-5335-2023-1-79-186-202>
- Nasonov A.I., Yakuba G.V., Astapchuk I.L. Sensitivity of the Krasnodar population of *Venturia inaequalis* to difenoconazole, an inhibitor of sterol demethylation. Mikologiya i fitopatologiya. 2021. V. 55 (4). P. 297–308. (In Russ.)
<http://doi.org/10.31857/S0026364821040103>
- Nasonov A.I., Yakuba G.V., Lobodina E.V. The long-term resistance to carbendazim in *Venturia inaequalis* in the Krasnodar region (Russia). Mikologiya i fitopatologiya. 2022b. V. 56. № 5. P. 374–378. (In Russ.)
<http://doi.org/10.31857/S0026364822050087>
- Nasonov A.I., Yakuba G.V., Marchenko N. et al. Evaluation of sensitivity of apple scab pathogen to difenoconazole using the discriminatory dose technique. Bio Web Conf. 2022c. V. 47. P. 10002.
<https://doi.org/10.1051/bioconf/20224710002>
- Novacka H., Karolczak W., Millikan D.F. Tolerance of the apple scab fungus to the benzimidazole fungicides in Poland. Plant Dis. Reporter. 1977. V. 61 (5). P. 346–350.
- Obydenov K.L., Kalinina T.A., Galieva N.A. et al. Synthesis, fungicidal activity, and molecular docking of 2-acylamino and 2-thioacylamino derivatives of 1 H-benzo[d]imidazoles as anti-tubulin agents. J. Agric. Food Chem. 2021. V. 69 (40). P. 12048–12062 (In Russ.)
<https://doi.org/10.1021/acs.jafc.1c03325>
- Omrane S., Sghyer H., Audeon C. et al. Fungicide efux and the MgMFS1 transporter contribute to the multidrug resistance phenotype in *Zymoseptoria tritici* field isolates. Environ. Microbiol. 2015. V. 17. P. 2805–2823.
<https://doi.org/10.1111/1462-2920.12781>
- Polat Z., Bayraktar H. Resistance of *Venturia inaequalis* to multiple fungicides in Turkish apple orchards. J. Phytopathol. 2021. V. 169 (6). P. 360–368.
<https://doi.org/10.1111/jph.12990>
- Popov S.Ya., Dorozhkina L.A., Kalinin V.A. Fundamentals of chemical plant protection. Art-Lion, Moscow, 2003. (In Russ.)
- Quello K.L., Chapman K.S., Beckerman J.L. In situ detection of benzimidazole resistance in field isolates of *Venturia inaequalis* in Indiana. Plant Disease. 2010. V. 94 (6). P. 744–750. <https://doi.org/10.1094/PDIS-94-6-0744>
- Radwan M.A., Hassan M.S.S. Determination of the optimizing fungicidal applications for controlling apple scab disease in Egypt. Menoufia J. Plant Protection. 2019. V. 4 (3). P. 69–82.
- Sallato B.V., Latorre B.A., Aylwin G. First report on practical resistance to QoI fungicides in *Venturia inaequalis* (apple scab) in Chile. Plant Disease. 2006. V. 90. P. 375.
<https://doi.org/10.1094/PD-90-0375A>
- Sang H., Lee H.B. Molecular mechanisms of succinate dehydrogenase inhibitor resistance in phytopathogenic fungi. Research in Plant Disease. 2020. V. 26 (1). P. 1–7.
<https://doi.org/10.5423/RPD.2020.26.1.1>
- Scalliet G., Bowler J., Luksch T. et al. Mutagenesis and functional studies with succinate dehydrogenase inhibitors in the wheat pathogen *Mycosphaerella graminicola*. PLOS One. 2012. V. 7 (4). P. e35429.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035429>
- Schnabel G., Jones A.L. The 14alpha-demethylase (CYP51A1) gene is overexpressed in *Venturia inaequalis* strains resistant to myclobutanil. Phytopathology. 2001. V. 91. P. 102–110. <https://doi.org/10.1094/PHYTO.2001.91.1.102>
- Sedlák P., Vávra R., Vejl P. et al. Efficacy loss of strobilurins used in protection against apple scab in Czech orchards. Horticultural Science. 2013. V. 40 (2). P. 45–51.
- Shabi E., Katan T., Marion K. Inheritance of resistance to benomyl in isolates of *Venturia inaequalis* from Israel. Plant Pathology. 1983. V. 32 (2). P. 207–211.
- Sierotzki H., Frey R., Wullschlegel J. et al. Cytochrome b gene sequence and structure of *Pyrenophora teres* and *P. tritici-repentis* and implications for QoI resistance. Pest Manage. Sci. 2007. V. 63. P. 225–233.
<https://doi.org/10.1002/ps.1330>
- 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>
- Smolyakova V.M. Diseases of fruit trees in the south of Russia. Krasnodar, 2000. (In Russ.)
- Smolyakova V.M., Podgornaya M.E., Puzanova L.A. et al. The use of fundazol, SP (500 g/kg benomyl) in the gardens of the South of Russia. Optimization of the phytosanitary state of gardens under weather stress. SKZNIISiV, Krasnodar, 2005. P. 240–245. (In Russ.)
- Smolyakova V.M., Yakuba G.V. Some problems of resistance to fungicides of scab and powdery mildew pathogens. In: Optimization of the phytosanitary state of orchards under weather stress. SKZNIISiV, Krasnodar, 2005, pp. 263–268. (In Russ.)
- Sokolova G.D., Glinushkin A.P. Mechanisms of resistance to fungicides of the phytopathogenic fungus *Fusarium graminearum*. Mikologiya i fitopatologiya. 2020.

- V. 54 (6). P. 391–403. (In Russ.)
<https://doi.org/10.31857/S0026364820060112>
- Stammler G., Cordero J., Koch A. et al. Role of the Y134F mutation in *cyp51* and overexpression of *cyp51* in the sensitivity response of *Puccinia triticina* to epoxiconazole. *Crop Prot.* 2009. V. 28. P. 891–897.
<https://doi.org/10.1016/j.cropro.2009.05.007>
- State catalogue of pesticides and agrochemicals, permitted for use on the territory of the Russian Federation. 2005–2022. (In Russ.)
- Suprun I.I., Nasonov A.I., Tokmakov S.V. et al. Application of SSR markers for study of genetic diversity of *Venturia inaequalis* in the different types of orchards in the North Caucasian region. *Selskokhozyaistvennaya niologiya.* 2018. V. 53 (1). P. 170–178. (In Russ.)
<https://doi.org/10.15389/agrobiol.2018.1.170rus>
- Svircev A.M., Gill J.J., Zhou T. et al. A comparison of techniques for assessing benzimidazole resistance in *Venturia inaequalis*. *J. Phytopathol.* 2000. V. 148 (4). P. 205–210.
<https://doi.org/10.1046/j.1439-0434.2000.00499.x>
- Tanaka S., Kamegawa N., Ito S.I. et al. Detection of thiophanate-methyl-resistant strains in *Diplocarpon mali*, causal fungus of apple blotch. *J. Gen. Plant Pathol.* 2000. V. 66 (1). P. 82–85.
<https://doi.org/10.1007/PL00012926>
- Toffolatti S.L., Venturini G., Bianco P.A. First report of SDHI resistant strains of *Venturia inaequalis* from commercial orchards in northern Italy. *Plant Dis.* 2016. V. 100 (11). P. 2324.
<https://doi.org/10.1094/PDIS-03-16-0361-PDN>
- Tokmakov S.V., Suprun I.I., Nasonov A.I. Development of SSR-marker multiplex system for apple scab strains identifying. *Mikologiya i fitopatologiya.* 2017. V. 51 (6). P. 394–403. (In Russ.)
- Torriani S.F.F., Frey R., Buitrago C. et al. Succinate-dehydrogenase inhibitor (SDHI) resistance evolution in plant pathogens. *Modern fungicides and antifungal compounds.* 2017. V. 8. P. 89–94.
- Tyuterev S.L. Problems of phytopathogen resistance to new fungicides. *Novosti zashchity rasteniy.* 2001. N1. P. 38–53. (In Russ.)
- Verma S., Gautam H.R., Khosla K. Apple scab (*Venturia inaequalis* Wint) management using a novel fungicide combination in the North-Western Himalayas of India. *Int. J. Economic Plants.* 2022. V. 9 (1). P. 11–17.
<https://doi.org/10.23910/2/2022.0454a>
- Viljanen-Rollinson S.L.H., Thompson S.M., Keenan S. et al. Resistance of *Venturia inaequalis* to quinone outside inhibitor (QoI) fungicides in New Zealand apple orchards. *New Zealand Pl. Protect.* 2013. V. 66. P. 284–292.
<https://doi.org/10.30843/nzpp.2013.66.5659>
- Villani S.M., Hulvey J., Hily J.M. et al. Overexpression of the *CYP51A1* gene and repeated elements are associated with differential sensitivity to DMI fungicides in *Venturia inaequalis*. *Phytopathology.* 2016. V. 106 (6). P. 562–571.
<https://doi.org/10.1094/PHTO-10-15-0254-R>
- Villani S.M., Ayer K., Cox K.D. Molecular characterization of the *sdhB* gene and baseline sensitivity to penthiopyrad, fluopyram, and benzovindiflupyr in *Venturia inaequalis*. *Plant Disease.* 2016. V. 100 (8). P. 1709–1716. <https://doi.org/10.1094/PDIS-12-15-1512-RE>
- Villani S.M., Biggs A.R., Cooley D.R. et al. Prevalence of myclobutanil resistance and difenoconazole insensitivity in populations of *Venturia inaequalis*. *Plant Dis.* 2015. V. 99. P. 1526–1536.
<https://doi.org/10.1094/PDIS-01-15-0002-RE>
- Weber R.W., Børve J. Infection biology as the basis of integrated control of apple canker (*Neonectria ditissima*) in Northern Europe. *CABI Agriculture and Bioscience.* 2021. V. 2 (1). P. 1–16.
<https://doi.org/10.1186/s43170-021-00024-z>
- Yaegashi H., Hirayama K., Akahira T. et al. Point mutation in *CYP51A1* of *Venturia inaequalis* is associated with low Journal of Plant Diseases and Protection 1 3 sensitivity to sterol demethylation inhibitors. *J. Gen. Plant Pathol.* 2020. V. 86. P. 245–249.
<https://doi.org/10.1007/s10327-020-00924-4>
- Yakuba G.V. Ecologized protection of apple scab in the face of climate change. *Krasnodar,* 2013. (In Russ.)
- Yakuba G.V. Apple technologies protection from diseases with domestic fungicides application. *Sadovodstvo i vinogradarstvo.* 2016. № 4. P. 33–39. (In Russ.)
<https://doi.org/10.18454/VSTISP.2016.4.2841>
- Yakuba G.V. Control of apple tree diseases with the fungicides from Syngenta company. *Zashchita i karantin rasteniy.* 2017. N 11. P. 27–29. (In Russ.)
- Yakuba G.V. Effectiveness of the fungicide Tsideli™ Top, DK against the apple diseases. *Zashchita i karantin rasteniy.* 2018. N 11. P. 32–33. (In Russ.)
- Yarden O., Katan T. Mutations leading to substitutions at amino acids 198 and 200 of beta-tubulin that correlate with benomyl-resistance phenotypes of field strains of *Botrytis cinerea*. *Phytopathology.* 1993. V. 83 (12). P. 1478–1483.
- Young D.H., Wang N.X., Meyer S.T. et al. Characterization of the mechanism of action of the fungicide fenpicoxamid and its metabolite UK-2A. *Pest Manage. Sci.* 2017. V. 74. P. 489–498.
<https://doi.org/10.1002/1873-3468.13868>
- Zaharychev V.V., Marcynkevich A.M. Strobilurin analogues in plant protection. *Agrokimiya.* 2013. N 12. P. 64–74. (In Russ.)
- Zuccolo M., Kunova A., Musso L. et al. Dual-active antifungal agents containing strobilurin and SDHI-based pharmacophores. *Sci. Rep.* 2019. V. 9. P. 11377–11412.
<https://doi.org/10.1038/s41598-019-47752-x>
- Гольшин Н.М. (Golyshin) Фунгициды. М.: Колос, 1993. 319 с.
- Гришечкина Л.Д., Долженко В.И., Кунгурцева О.В. и др. (Grishechkina et al.) Развитие исследований по формированию современного ассортимента фунгицидов // *Агрохимия.* 2020. № 9. С. 32–47.

- Гришечкина Л.Д., Долженко В.И., Милютенкова Т.И. (Grishchekina et al.) Современные фунгициды для защиты сада // Плодоводство и ягодоводство России. 2012. № 30. С. 408—422.
- Захарычев В.В., Марцынкевич А.М. (Zaharychev, Marcynkevich) Аналоги стробилуринов в защите растений // Агрехимия. 2013. № 12. С. 64—74.
- Иванова Ю.С., Цаплин Г.В., Попков С.В. (Ivanova et al.) Методы получения N1-замещенных-4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,3-триазолов и изучение их фунгицидной активности. Успехи в химии и химической технологии. 2020. Т. 36(8). С. 44—46.
- Кажарский В.Р., Козлов С.Н., Коготько Л.Г. и др. (Kazharskiy et al.) Эффективность применения фунгицида Приам, КЭ на яблоне в условиях северо-востока Беларуси // Земледелие и растениеводство. 2022. № 2. С. 37—40.
- Каспаров В.А., Промоненков В.К. (Kasparov, Promonenkov) Применение пестицидов за рубежом. М.: Агропромиздат, 1990. 224 с.
- Каширская Н.Я., Цуканова Е.М., Каширская А.М. (Kashirskaya et al.) К построению системы защиты яблони // Защита и карантин растений. 2012. № 5. С. 23—24.
- Каширская Н.Я., Цуканова Е.М., Кочкина А.М. (Kashirskaya et al.) Фунгициды компании БАСФ для защиты сада от парши // Защита и карантин растений. 2017. № 2. С. 42—43.
- Комардина В.С. (Komardina) Двухкомпонентные фунгициды в системе защиты яблони от болезней // Защита растений. 2022. № 40. С. 177—182.
- Комардина В.С., Васеха Е.В., Плещацевич Р.И. (Komardina et al.) Оценка чувствительности возбудителя парши яблони — гриба *Venturia inaequalis* к крезоксим-метилу различными методами // Защита растений. 2022. Т. 44. С. 96—103.
- Насонов А.И., Супрун И.И. (Nasonov, Suprun) Парша яблони: особенности возбудителя и патогенеза // Микология и фитопатология. 2015. Т. 49. № 5. С. 275—285.
- Насонов А.И., Якуба Г.В., Астанчук И.Л. (Nasonov et al.) Чувствительность краснодарской популяции *Venturia inaequalis* к дифенокназолу, ингибитору деметилирования стерингов // Микология и фитопатология. 2021. Т. 55. № 4. С. 297—308.
- Насонов А.И., Степанов И.В., Астанчук И.Л. и др. (Nasonov et al) Встречаемость мутации СУР51А1, определяющей устойчивость к триазиолам, в популяции *Venturia inaequalis* Краснодарского края. Передовые исследования Кубани // Сб. мат-лов Ежег. отчетной конференции грантодержателей Кубанского научного фонда. Краснодар, 2022. С. 94—98.
- Насонов А.И., Туйчиева А.В. (Nasonov, Tujchieva) Снижение чувствительности к трифлуксистробину и обнаружение мутации G143A в популяции *Venturia inaequalis* в Краснодарском крае // Фундаментальные и прикладные научные исследования: актуальные вопросы, достижения и инновации. Краснодар, 2022. С. 18—21.
- Насонов А.И., Якуба Г.В., Лободина Е.В. (Nasonov et al.) Длительное сохранение резистентности к карбендазиму у *Venturia inaequalis* в Краснодарском крае (Россия) // Микология и фитопатология. 2022. Т. 56. № 5. С. 374—378.
- Насонов А.И., Якуба Г.В., Астанчук И.Л. и др. (Nasonov et al.) Чувствительность к ципродинилу популяций возбудителя парши яблони из краснодарских садов *in vitro* // Плодоводство и виноградарство Юга России. 2023. № 79 (1). С. 186—202.
- Попов С.Я., Дорожжина Л.А., Калинин В.А. (Popov et al.) Основы химической защиты растений. М.: Арт-Лион, 2003. 280 с.
- Смолякова В.М. (Smolyakova) Болезни плодовых пород юга России. Краснодар: Весть, 2000. 192 с.
- Смолякова В.М., Якуба Г.В. (Smolyakova, Yakuba) Некоторые проблемы резистентности к фунгицидам грибов-возбудителей парши и мучнистой росы // Оптимизация фитосанитарного состояния садов в условиях погодных стрессов. Краснодар: ГНУ СКЗНИИСИВ, 2005. С. 263—268.
- Смолякова В.М., Подгорная М.Е., Пузанова Л.А. и др. (Smolyakova et al.) Применение фундазола, СП (500 г/кг беномила) в садах Юга России // Оптимизация фитосанитарного состояния садов в условиях погодных стрессов. Краснодар: ГНУСКЗНИИСИВ, 2005. С. 240—245.
- Соколова Г.Д., Глинушкин А.П. (Sokolova, Glinushkin) Механизмы устойчивости к фунгицидам фитопатогенного гриба *Fusarium graminearum* // Микология и фитопатология. 2020. Т. 54. № 6. Р. 391—403.
- Супрун И.И., Насонов А.И., Токмаков С.В. и др. (Suprun et al.) Применение SSR маркеров для изучения генетического разнообразия *Venturia inaequalis* на Северном Кавказе в агрофитоценозах разного типа // Сельскохозяйственная биология. 2018. Т. 53 (1). С. 170—178.
- Токмаков С.В., Супрун И.И., Насонов А.И. (Tokmakov et al) Разработка мультиплексной SSR-маркерной системы для идентификации штаммов парши яблони // Микология и фитопатология. 2017. Т. 51. № 6. С. 394—403.
- Тютерева С.Л. (Tyutereva) Проблемы устойчивости фитопатогенов к новым фунгицидам. Вестник защиты растений. 2001. № 1. С. 38—53.
- Хилевский В.А. (Hilevskiy) Фунгициды для защиты яблони от комплекса фитопатогенов. Вестник Орловского государственного аграрного университета. 2015. Т. 56. № 5. С. 40—45.
- Якуба Г.В. (Yakuba) Экологизированная защита яблони от парши в условиях климатических изменений: Монография. Краснодар: ГНУ СКЗНИИСИВ, 2013. 213 с.
- Якуба Г.В. (Yakuba) Технология защиты яблони от болезней с применением отечественных фунгицидов // Садоводство и виноградарство. 2016. № 4. С. 33—39.
- Якуба Г.В. (Yakuba) Борьба с болезнями яблони с помощью фунгицидов компании “Сингента” // Защита и карантин растений. 2017. № 11. С. 27—29.
- Якуба Г.В. (Yakuba) Эффективность фунгицида ЦИДЕЛИ™ ТОП, ДК против болезней яблони // Защита и карантин растений. 2018. № 11. С. 32—33.

Apple Scab: Resistance to Chemical Fungicides

A. I. Nasonov^{a,#} and G. V. Yakuba^{a,##}

^a North Caucasian Federal Scientific Center of Horticulture, Viticulture, Wine-making, Krasnodar, Russia

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

^{##}e-mail: galyayaku@gmail.com

The review highlights the situation with the development of resistance to various systemic fungicides in *Venturia inaequalis* around the world and in Russia, with an assessment of the prospects for their further use. Information is provided on all fungicides used in Russia against apple scab, their effectiveness at a given time, and a description of each chemical class. Data on the mechanisms of resistance to chemicals in the pathogen, including at the molecular level, are presented. The problem of the development of resistance in *V. inaequalis* and possible ways of its solution at the present level of scientific knowledge are discussed.

Keywords: anilinopyrimidines, benzimidazoles, SDHI, strobilurins, systemic fungicides, triazoles, *Venturia inaequalis*