

Pregledni rad DOI: 10.5937/DDD26080M

KAD INSEKTI POSTANU JAČI: REZISTENCIJA NA INSEKTICIDE KAO GLOBALNI PROBLEM

WHEN INSECTS GET STRONGER: INSECTICIDE RESISTANCE AS A GLOBAL PROBLEM

**Đorđe S. Marjanović^{1*}, Dragana Medić¹, Nemanja Zdravković²,
Tihomir Marić¹, Saša M. Trailović¹**

Kratak sadržaj

Rezistencija insekata na insekticide predstavlja jedan od najznačajnijih i najbolje dokumentovanih primera evolucione adaptacije organizama na promene u životnoj sredini. Ovaj fenomen je posebno izražen kod insekata zbog njihovog velikog reproduktivnog potencijala i genetičke fleksibilnosti, što omogućava brzu prirodnu selekciju rezistentnih jedinki. Prvi slučaj rezistencije zabeležen je još 1914. godine, kada je primećena smanjena efikasnost sumpornog kreča. Nakon uvođenja prvog modernog sintetskog insekticida DDT-a 1946. godine, broj novih slučajeva rezistencije naglo je porastao već u narednih nekoliko godina. Nekontrolisana i široka primena insekticida dovela je do toga da je do 1980. godine identifikovano najmanje 428 rezistentnih vrsta insekata i akarina. Istovremeno, razvoj novih insekticida usporava, što ograničava dostupnost efikasnih alternativa, dok rastu ekološki i zdravstveni rizici povezani sa kontaminacijom životne sredine i štetnim efektima pesticida na ljude, životinje i korisne organizme. Programi kontrole štetnih insekata i dalje se u velikoj meri oslanjaju na sintetske insekticide, među kojima dominiraju organohlorini, organofosfatni, karbamatni insekticidi i piretroidi. Zajedničko im je neurotoksično delovanje, ali i činjenica da je rezistencija na njih postala ključni problem savremene zaštite. Glavni mehanizmi rezistencije uključuju promene ciljnih mesta delovanja (mutacije receptora) i povećanu aktivnost detoksifikacionih enzima. Najčešće promene ciljnih mesta obuhvataju acetilholinesterazu, GABA receptore i natrijumske jonske kanale, dok metaboličku rezistenciju posreduju karboksilesteraze, S-transferaze i oksidaze. Zbog sve većih zabrinutosti oko toksičnosti i dugoročnog uticaja konvencionalnih pesticida, postoji hitna potreba za razvojem alternativnih rešenja. Prirodni pesticidi, uključujući mikrobne

¹ Dr Đorđe S. Marjanović, docent; dr vet. med. Dragana Medić, asistent; dr vet. med. Tihomir Marić, istraživač-pripravnik; dr Saša M. Trailović, redovni profesor, Univerzitet u Beogradu, Fakultet veterinarske medicine, Katedra za Farmakologiju i toksikologiju, Bulevar oslobođenja 18, 11000 Beograd, R. Srbija

² Dr Nemanja Zdravković, viši naučni saradnik, Naučni Institut za veterinarstvo Srbije, Naučni institut za veterinarstvo Srbije, Janisa Janulisa 14, 11000 Beograd, R. Srbija

* e-mail kontakt osobe: marjanovicd@vet.bg.ac.rs

proizvode (BT toksin, spinosad, avermektini), biljne derivate (piretrini) i aktivne komponente esencijalnih ulja, predstavljaju perspektivnu opciju u borbi protiv rezistentnih populacija i smanjenju negativnih posledica po životnu sredinu.

Ključne reči: *Bt toksin, insekticidi, rezistencija*

Abstract

Insect resistance to insecticides represents one of the most significant and best-documented examples of evolutionary adaptation of organisms to environmental changes. This phenomenon is particularly pronounced in insects due to their high reproductive potential and genetic flexibility, which enables rapid natural selection of resistant individuals. The first case of resistance was recorded as early as 1914, when reduced effectiveness of lime sulfur was observed. After the introduction of the first modern synthetic insecticide, DDT, in 1946, the number of newly reported resistance cases sharply increased within the following few years. Uncontrolled and widespread use of insecticides led to the identification of at least 428 resistant insect and acarid species by 1980. At the same time, the development of new insecticides has slowed down, limiting the availability of effective alternatives, while ecological and health risks associated with environmental contamination and the harmful effects of pesticides on humans, animals, and beneficial organisms continue to increase. Pest insect control programs still largely rely on synthetic insecticides, among which organochlorines, organophosphates, carbamates, and pyrethroids predominate. What they have in common is their neurotoxic mode of action, as well as the fact that resistance to them has become a major issue in modern pest management. The main resistance mechanisms include alterations at the target sites of action (receptor mutations) and increased activity of detoxification enzymes. The most common target-site modifications involve acetylcholinesterase, GABA receptors, and sodium ion channels, while metabolic resistance is mediated by carboxylesterases, transferases, and oxidases. Due to growing concerns regarding the toxicity and long-term impact of conventional pesticides, there is an urgent need to develop alternative solutions. Natural pesticides, including microbial products (Bt toxin, spinosad, avermectins), plant-derived compounds (pyrethrins), and active components of essential oils, represent a promising option in combating resistant populations and reducing negative environmental consequences.

Keywords: *Bt toxin, insecticides, resistance*

UVOD

Rezistencija insekata na insekticide predstavlja jedan od najznačajnijih i najbolje dokumentovanih primera evolucione adaptacije organizama na ekološke promene. Zbog visokog reproduktivnog potencijala i velike genetičke fleksibilnosti, insekti su sposobni da u kratkom vremenskom periodu razviju otpornost na hemijske supstance koje se koriste u njihovoj kontroli. Posledica toga je smanjenje efikasnosti tretmana, povećanje troškova proizvodnje i potreba za

primenom većih doza ili češćih aplikacija, što dodatno povećava rizike po životnu sredinu i zdravlje ljudi i životinja.

DEFINICIJA REZISTENCIJE I RAZLIKA U ODNOSU NA TOLERANCIJU

Rezistencija na insekticide se definiše kao smanjena osetljivost populacije insekata na insekticid, koja se manifestuje neuspehom ponovljenih tretmana istom supstancom ili supstancama sličnog mehanizma dejstva. Za razliku od rezistencije, tolerancija predstavlja prirodnu (urođenu) otpornost koja nije rezultat selekcionog pritiska. Na primer, stariji larveni stadijumi nekih vrsta gusenica mogu biti tolerantniji na insekticide u odnosu na mlađe stadijume zbog veće telesne mase, deblje kutikule ili bolje sposobnosti metabolizacije toksina.

MEHANIZMI REZISTENCIJE NA INSEKTICIDE

Insekti, akarine i druge štetočine često mogu istovremeno razviti više mehanizama rezistencije. Glavni mehanizmi obuhvataju: (1) bihejvioralnu rezistenciju, (2) penetracionu rezistenciju, (3) metaboličku rezistenciju i (4) promene ciljnih mesta delovanja insekticida.

Bihejvioralna rezistencija

Bihejvioralna rezistencija podrazumeva sposobnost rezistentnih jedinki da prepoznaju opasnost i izbegnu kontakt sa insekticidom. Takvi insekti mogu prestati da se hrane kada dođu u kontakt sa tretiranom površinom ili mogu napustiti ciljnu oblast, na primer prelaskom na donju stranu tela domaćina, povlačenjem u dublje slojeve zemljišta ili jednostavnim odletanjem. Ovaj mehanizam je zabeležen kod više klasa insekticida, uključujući organohlorne, organofosfatne, karbamatne insekticide i piretroide.

Penetraciona rezistencija

Penetraciona rezistencija nastaje kada kutikula insekta razvije barijere koje usporavaju apsorpciju insekticida. Na taj način toksin sporije dospeva do mesta delovanja, što daje organizmu više vremena da ga metaboliše ili eliminiše. Ovaj tip rezistencije često se javlja u kombinaciji sa metaboličkom rezistencijom i dodatno pojačava njene efekte.

Metabolička rezistencija

Metabolička rezistencija je najčešći i jedan od najznačajnijih mehanizama otpornosti. Rezistentni insekti mogu brže detoksifikovati ili razložiti insekticide pomoću enzima, ili ih brže izbaciti iz organizma. U ovu grupu spadaju tri ključne klase enzima: karboksilesteraze (važne za hidrolizu organofosfata), glutation-S-transferaze (uključene u detoksifikaciju organofosfata i DDT-a) i monooksigenaze (važne za piretroide, organofosfate, neonikotinoide i druge insekticide).

Povećana aktivnost ovih enzima može nastati usled različitih molekularnih mehanizama, uključujući amplifikaciju gena ili promene u regulaciji ekspresije.

Promene ciljnih mesta delovanja (engl. target-site rezistencija)

Target-site rezistencija podrazumeva pojavu promena na mestu vezivanja insekticida, čime se sprečava njegovo vezivanje i ispoljavanje efekta. Ove promene su obično veoma specifične i najčešće nastaju usled zamene jedne aminokiseline u proteinskom lancu receptora ili enzima. Važno je da normalna fiziološka funkcija ciljnog mesta ostane očuvana.

Najznačajnija ciljna mesta delovanja na kojima se razvijaju promene su: nikotinski acetilholinski receptori (mesto delovanja neonikotinoida), acetilholinesteraza (ciljno mesto organofosfata i karbamata), GABA-zavisni hloridni jonski kanali (ciljno mesto ciklodiena i avermektina) i voltažno-zavisni natrijumski jonski kanali (ciljno mesto DDT-a i piretroida).

SPECIFIČNI PRIMERI TARGET-SITE REZISTENCIJE

Poremećaj aktivnosti acetilholinesteraze (AChE)

Enzim acetilholinesteraza je ciljno mesto dejstva organofosfatnih i karbamatnih insekticida. Rezistencija može nastati usled pojačane sinteze enzima (na translacionom nivou) ili pojave mutiranih formi AChE sa smanjenim afinitetom za insekticide. Kod kućne muve je primećeno da rezistencija može biti praćena promenama u kinetici hidrolize acetilholina, ali ne postoji uvek jasna korelacija između smanjene inhibicije enzima i njegove ukupne aktivnosti ili afiniteta prema fiziološkom supstratu.

Promene GABA receptora

GABA-zavisni hloridni jonski kanal u nervnom sistemu insekata predstavlja ciljno mesto dejstva ciklodiena i avermektina. Rezistencija je opisana kod više vrsta insekata i akarina. Molekularne studije su pokazale da jedna mutacija baznog para može izazvati supstituciju aminokiseline (ALA → SER) u određenom regionu kanala, što predstavlja ključnu razliku između rezistentnih i osetljivih sojeva. Ista mutacija je povezana sa rezistencijom na ciklodiene kod više različitih rodova insekata, uključujući *Musca domestica*, *Tribolium castaneum* i *Periplaneta americana*.

Promene voltažno-zavisnih Na⁺ kanala (knockdown rezistencija)

Voltažno-zavisni natrijumski jonski kanali su ciljno mesto dejstva piretroida i DDT-a. Promene u strukturi ovog kanala dovode do smanjenog efekta brzog nokauta (knockdown), pa se ovaj oblik otpornosti naziva knockdown rezistencija. Ovakav tip rezistencije je opisan kod kućne muve, nemačke bubašvabe (*Blattella germanica*) i drugih vrsta.

UKRŠTENA I MULTIPLA REZISTENCIJA

Rezistencija se može razviti prema jednom insekticidu, ali je mnogo češće da se otpornost javlja prema svim insekticidima koji imaju isti mehanizam dejstva, što se naziva ukrštena rezistencija. Klasičan primer je rezistencija kućne muve na DDT dijagnostikovana davne 1950. godine, nakon čega je uočena i rezistencija na piretroide čim su se pojavili na tržištu, čak i bez prethodne ekspozicije.

Multipla rezistencija označava situaciju kada je populacija rezistentna na dva ili više insekticida koji pripadaju različitim hemijskim grupama i imaju različite mehanizme dejstva. Ovo predstavlja posebno veliki problem u savremenoj zaštiti protiv štetnih insekata, jer značajno sužava izbor efikasnih supstanci.

STRATEGIJE UPRAVLJANJA REZISTENCIJOM (IRAC PREPORUKE)

Insecticide Resistance Action Committee (IRAC) razvio je smernice za usporavanje razvoja rezistencije i očuvanje efikasnosti postojećih insekticida. Ključne preporuke obuhvataju:

- Monitoring štetočina: redovno praćenje brojnosti i dinamike populacija kako bi se utvrdilo da li i kada mere kontrole imaju efekat, uključujući procenu efikasnosti nakon tretmana.
- Ekonomski prag štetnosti: insekticide treba koristiti samo kada brojnost štetočina može izazvati ekonomske gubitke veće od troškova tretmana.
- Integrirani pristup (IPM): kombinovanje hemijskih, bioloških i agrotehničkih mera, uključujući upotrebu korisnih insekata, transgene biljke, rotaciju useva i upotrebu tolerantnih sojeva.
- Pravilno vreme aplikacije: tretmane sprovoditi kada su štetočine najosetljivije i koristiti doze i intervale preporučene od proizvođača.
- Pravilno mešanje i aplikacija: obezbediti tačne doze, ravnomernu pokrivenost i ispravnost opreme, uz kontrolu pH vode prema specifikacijama proizvođača.
- Rotacija klasa insekticida: izbegavati ponovnu upotrebu insekticida iste hemijske klase ili mehanizma delovanja; rotacija različitih klasa usporava selekciju rezistentnih jedinki.
- Zaštita korisnih artropoda: birati insekticide koji najmanje ugrožavaju korisne organizme.

BIOLOŠKI INSEKTICIDI: BACILLUS THURINGIENSIS (BT)

Bacillus thuringiensis (Bt) je bakterija koja formira spore i proizvodi kristalne proteine (Cry proteine) toksične za mnoge vrste insekata. Bt se može pronaći širom sveta, uključujući različite tipove zemljišta i ekosistema. Poznato je na hiljade sojeva Bt koji proizvode preko 200 Cry proteina aktivnih protiv brojnih vrsta insekata i drugih beskičmenjaka.

Da bi Bt delovao, insekti moraju da ga unesu hranjenjem. U crevima insekta, pri visokom pH, dolazi do aktivacije toksina koji oštećuje ćelije creva i narušava

integritet sluzokože. Nakon toga Bt spore mogu prodrati i izazvati smrt insekta u roku od nekoliko dana.

Od 1996. godine, biljke su genetički modifikovane uvođenjem sekvenci gena iz Bt, što omogućava ekspresiju Cry proteina u biljnim tkivima. Na taj način biljke mogu same da proizvode toksin i štite se od insekata bez dodatne primene sintetskih pesticida. Ovaj pristup je doveo do smanjenja upotrebe hemijskih insekticida i smanjene izloženosti ljudi i ne ciljnih organizama pesticidima.

U našem radu iz 2020. godine testirali smo 17 prirodnih izolata bakterije *Bacillus thuringiensis* iz hemijski neobrađenih uzoraka iz okoline kako bi procenili njihov potencijal kao nematocidnih agenasa. Poseban fokus istraživanja bio je na tome da li aktivnost bakterije zavisi od faze rasta, odnosno da li se razlikuje tokom eksponencijalne i stacionarne faze. Na kraju smo kombinovali Bt sojeve različitih profila rasta kako bi proverili da li zajedničkim delovanjem mogu postići potpunu eliminaciju populacije nematoda u eksperimentalnim uslovima.

U radu iz 2025. godine istraživali smo uticaj različitih sojeva *Bacillus thuringiensis* na promene u intestinalnom tkivu parazitske nematode *Ascaris suum*. U okviru eksperimenta izlagali smo crevno tkivo *A. suum* različitim Bt sojevima (SS_26.2, SS_29.2, SS_35.1 i SS_37.7) kako bi procenili njihove efekte na strukturu i integritet intestinalnog epitela. Nakon tretmana sprovedi smo histopatološke analize i posmatrali oštećenja epitelnih ćelija i druge promene koje ukazuju na štetan uticaj bakterijskih toksina. Posebno smo razmatrali ulogu toksičnih kristalnih proteina (Cry proteina) koje proizvodi Bt i njihov efekat na parazitske nematode. Na osnovu dobijenih rezultata zaključili smo da pojedini Bt sojevi imaju značajan potencijal kao ekološki prihvatljiva alternativa za kontrolu nematoda, uz napomenu da su potrebna dodatna in vivo istraživanja na životinjama.

PRIRODNI PESTICIDI I MONOTERPENOIDI

Zbog sve većih ekoloških i zdravstvenih zabrinutosti u vezi sa konvencionalnim pesticidima, intenzivno se istražuju prirodni insekticidi i jedinjenja biljnog porekla. Među njima se posebno ističu pojedini monoterpenoidi, koji se nalaze u etarskim uljima i pokazuju insekticidno delovanje.

Studije mehanizama delovanja odabranih monoterpenoida ukazuju da ova jedinjenja mogu delovati na GABA receptore i nikotinske acetilholinske receptore insekata. Iako su potrebna dodatna istraživanja, pojedini monoterpenoidi predstavljaju perspektivnu grupu jedinjenja za razvoj alternativnih insekticida koji bi mogli smanjiti selekcionu pritisak i usporiti razvoj rezistencije.

ZAKLJUČAK

Rezistencija insekata na insekticide je globalni problem koji se razvija kao posledica intenzivne i često nekontrolisane upotrebe pesticida. Insekti mogu razviti otpornost različitim mehanizmima, uključujući bihevioralne promene,

smanjenu penetraciju insekticida, povećanu metaboličku detoksifikaciju i promene ciljnih mesta delovanja. Ukrštena i multipla rezistencija dodatno otežavaju kontrolu štetočina.

Primena strategija upravljanja rezistencijom, uključujući monitoring, integrirani pristup zaštiti od štetnih insekata i rotaciju insekticida, predstavlja ključni korak u očuvanju efikasnosti postojećih preparata. Biološki insekticidi poput *Bacillus thuringiensis* i prirodni pesticidi, uključujući odabrane monoterpenoide, nude značajan potencijal kao održive alternative u budućnosti.

Zahvalnica

Ovaj rad je podržan od strane Fonda za nauku Republike Srbije, Program PRISMA #GRANT broj 7355, naziv projekta – FARMASCA.

LITERATURA

1. Atanasković, I., Marjanović, Đ., Trailović, S., Fira, D., Stanković, S., Lozo, J. (2020). Growth phase-dependent nematocidal activity of *Bacillus thuringiensis* strains from natural samples. *Biocontrol Science and Technology*, 30(11), 1199-1211.
2. Atanasković, I., Trailović, S. M., Marinković, D., Stanković, S., Lozo, J., Medić, D., Marjanović, Đ. S. (2025). Investigating the impact of different *Bacillus thuringiensis* strains on *Ascaris suum* intestinal changes. *Acta Veterinaria-Beograd*, 75(1), 38-49.
3. Bass, C., Denholm, I., Williamson, M. S., Nauen, R. (2015). The global status of insect resistance to neonicotinoid insecticides. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 121, 78-87. <https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2015.04.004>
4. Casida, J. E., Durkin, K. A. (2017). Neuroactive insecticides: Targets, selectivity, resistance, and secondary effects. *Annual Review of Entomology*, 62, 99-117. <https://doi.org/10.1146/annurev-ento-031616-035100>
5. Dermauw, W., Van Leeuwen, T., Feyereisen, R. (2020). Diversity and evolution of the P450 family in arthropods. *Insect Biochemistry and Molecular Biology*, 127, 103490. <https://doi.org/10.1016/j.ibmb.2020.103490>
6. Feyereisen, R., Dermauw, W., Van Leeuwen, T. (2015). Genotype to phenotype, the molecular and physiological dimensions of resistance in arthropods. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 121, 61-77. <https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2015.01.004>
7. Gould, F., Brown, Z. S., Kuzma, J. (2018). Wicked evolution: Can we address the sociobiological dilemma of pesticide resistance? *Science*, 360(6390), 728-732. <https://doi.org/10.1126/science.aar3780>
8. Hemingway, J., Ranson, H., Magill, A. (2016). Insecticide resistance in insect vectors of human disease. *Annual Review of Entomology*, 61, 427-448. <https://doi.org/10.1146/annurev-ento-010715-023716>
9. Nauen, R., Bass, C. (2022). Insecticide resistance in crop pests: Mechanisms, management and future prospects. *Pest Management Science*, 78(5), 1829-1843. <https://doi.org/10.1002/ps.6806>
10. Sparks, T. C., Crossthwaite, A. J., Nauen, R., Banba, S., Cordova, D., Earley, F., Ebberhaus-Kintscher, U., Fujioka, S., Hirao, A., Karmon, D., Kennedy, R., Kundu, S., Liang, D., O'Connell, M. (2021). Insecticides, biologics and nematicides: Updates to IRAC's mode of action classification. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 167, 104587. <https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2020.104587>