

**SRPSKO VETERINARSKO DRUŠTVO  
SEKCIJA ZA DDD  
KATEDRA ZA ZOOHIGIJENU  
FAKULTETA VETERINARSKE MEDICINE  
UNIVERZITETA U BEOGRADU**



# **ZBORNİK RADOVA**

## **33. SAVETOVANJE**

# **DEZINFEKCIJA, DEZINSEKCIJA I DERATIZACIJA**

**- Jedan svet jedno zdravlje -**



**BAJINA BAŠTA, Hotel „Zepter Drina 4\*“  
26 – 29. maja 2022. godine**

**SRPSKO VETERINARSKO DRUŠTVO  
SEKCIJA ZA DDD  
KATEDRA ZA ZOOHIGIJENU  
FAKULTETA VETERINARSKE MEDICINE  
UNIVERZITETA U BEOGRADU**



SRPSKO VETERINARSKO DRUŠTVO



# **ZBORNİK RADOVA**

## **33. SAVETOVANJE**

### **DEZINFEKCIJA, DEZINSEKCIJA I DERATIZACIJA**

**– Jedan svet jedno zdravlje –**



**BAJINA BAŠTA, Hotel „Zepter Drina 4\*“  
26 – 29. maja 2022. godine**

**33. SAVETOVANJE  
DEZINFEKCIJA, DEZINSEKCIJA I DERATIZACIJA**

**Organizatori:**

SRPSKO VETERINARSKO DRUŠTVO, SEKCIJA ZA DDD  
KATEDRA ZA ZOOHIGIJENU  
FAKULTETA VETERINARSKE MEDICINE UNIVERZITETA U BEOGRADU

**Organizacioni odbor:**

**Predsednik:** Prof. dr Ljiljana Janković  
**Počasni predsednik:** Mr Miodrag Rajković, vet. spec.  
**Potpredsednici:** Prof. dr Radislava Teodorović  
Prof. dr Milutin Đorđević  
**Sekretar:** Dr sci. vet. Vladimir Drašković  
**Tehnički sekretar:** Spec. sanit. ekol. inž. Tamara Petrović

**Programski i naučni odbor:**

Milorad Mirilović, Miodrag Rajković, Mišo Kolarević, Novica Stajković, Nenad Budimović,  
Vitomir Čupić, Zoran Kulišić, Jakov Nišavić, Neđeljko Karabasil, Ljiljana Janković,  
Radislava Teodorović, Milutin Đorđević, Saša Trailović, Katarina Nenadović, Vladimir Drašković,  
Marijana Vučinić, Nada Plavša, Nevenka Aleksić, Tamara Ilić, Tanja Antić,  
Olivera Vukićević-Radić, Dobrila Jakić-Dimić, Sobodan Marić, Renata Reljić, Milena Krstić,  
Marko Nadaškić, Armin Tomašić, Zoran Jovanović, Božidar Ljubić, Zoran Đerić, Vladimir Vuković,  
Štefan Pintarić, Svetozar Milošević, Jovanka Bodiroga, Živan Dejanović, Predrag Čurčić, Zoran  
Dunderski, Jovan Ivačković, Ivan Pavlović, Saša Maričić, Dragan Banjac, Snežana Radivojević,  
Branislav Mauković, Tanja Antić, Radoslava Savić Radovanović, Laslo Matković

**Pokrovitelj Simpozijuma:**

VETERINARSKA KOMORA SRBIJE

**Sponzori:**

AVENIJA MBNS1  
VISAN  
EKOSAN  
EKO SISTEM CO.  
VSI KRALJEVO  
PANAGRO N&G  
EKOZAŠTITA  
SANUS-M

**Izdavač:**

SRPSKO VETERINARSKO DRUŠTVO, BEOGRAD

**Urednici:**

Prof. dr Ljiljana Janković  
Dr sci. vet. Vladimir Drašković

**Tehnički urednici:**

Dr sci. vet. Vladimir Drašković  
Spec. sanit. ekol. inž. Tamara Petrović

**Priprema teksta za štampu:** Gordana Lazarević

**Štampa:** Naučna KMD, Beograd, 2022.

**Tiraž:** 100

**ISBN-978-86-83115-46-4**

Uz manje dopune i izmene koje nisu uticale na stručni deo teksta, a sa lektorskom korekcijom i tehničkim uređenjem u skladu sa zahtevima izdavača, u Zborniku radova su štampani originalni tekstovi autora.

## SADRŽAJ

### PREDAVANJA PO POZIVU

- ◆ **Jasna Stevanović:**  
Zašto je važno poresko oslobađanje za usluge dezinfekcije, dezinskcije i deratizacije, koje se pružaju kao veterinarska delatnost .....3
- ◆ **Radoslava Savić Radovanović:**  
Sanitacione mere u industriji mleka .....9
- ◆ **Vladimir Drašković, Milica Glišić, Radislava Teodorović, Milutin Đorđević, Katarina Nenadović, Ljiljana Janković:**  
Rezistencija glodara na antikoagulantne rodenticide .....20

### OKRUGLI STO

#### UKLANJANJE ANIMALNOG OTPADA U REPUBLICI SRBIJI - STANJE I PERSPEKTIVA

- ◆ **Ljiljana Janković, Milutin Đorđević, Radislava Teodorović, Vladimir Drašković, Katarina Nenadović, Renata Relić, Ivan Pavlović:**  
Neškodljivo uklanjanje životinjskih leševa i značaj izgradnje transfer stanica .....33
- ◆ **Milutin Đorđević, Ljiljana Janković, Zoran Kulišić, Radislava Teodorović, Marijana Vučinić, Katarina Nenadović, Vladimir Drašković, Branislav Pešić:**  
Mere za suzbijanje trihineloze životinja na teritoriji Republike Srbije .....41
- ◆ **Mirjana Bojanić Rašović:**  
Sistem i metode upravljanja nusproizvodima animalnog porijekla u Crnoj Gori .....61
- ◆ **Nada Plavša, Nikolina Novakov, Mira Majkić, Nikola Plavša, Ivan Pavlović:**  
Potencijalno zagađenje životne sredine animalnim otpadom .....72

### I TEMATSKO ZASEĐANJE

#### DEZINFEKCIJA

- ◆ **Mišo Kolarević, Miodrag Rajković, Milovan Stojanović:**  
Mere DDD u zaštiti od zaraznih bolesti .....81
- ◆ **Radislava Teodorović, Ljiljana Janković, Milutin Đorđević, Vladimir Drašković:**  
Povećani nusprodukti dezinfekcije kao rezultat pojačane dezinfekcije: .....88
- ◆ **Novica Stajković:**  
Koinfekcija infektivnih agenasa zoonoznog porekla .....93
- ◆ **Milena Krstić, Ana Bakračević, Jovan Mladenović, Srđan Lazić, Dolores Opačić:**  
Mere prevencije infekcije virusom SARS-CoV-2 .....103
- ◆ **Tanja Kovačević:**  
Sanitarno - higijenske mere u objektima pod sanitarnim nadzorom .....112
- ◆ **Marina Radojičić, Isidora Prošić, Jožef Ezved, Dejan Krnjaić:**  
Značaj sprovođenja dezinfekcije u zoo vrtovima – aspergiloza pingvina (*Spheniscus humboldti*) – prikaz slučaja .....119

## II TEMATSKO ZASEDANJE

### DEZINSEKCIJA

- ◆ **Maja Janković , Milica Rajković, Ivana Đurić Maslovara, Olivera Vukičević-Radić, Marko Popović:**  
Praćenje brojnosti krpelja i detekcija uzročnika lajmske bolesti, bakterije *B. burgdorferi* S.L u uzorcima izlovljenim na teritoriji grada Beograda tokom 2021. godine ..... 129
- ◆ **Vitomir Čupić, Saša Ivanović, Sunčica Borozan, Indira Mujezinović, Andreja Prevendar Crnić, Dejana Čupić Miladinović:**  
Primena pesticida, njihova klasifikacija i uticaj na životnu sredinu..... 135
- ◆ **Aleksandra Tasić, Ivan Pavlović, Tatjana Šolević Knudsen:**  
Rasprostranjenost ostataka organohlornih pesticida u hrani životinjskog porekla: ..... 149
- ◆ **Ana Bakračević, Milena Krstić, Jovan Mladenović, Srđan Lazić, Dolores Opačić:**  
Primena mera dezinfekcije i deratizacije tokom pandemije COVID-19 ..... 160
- ◆ **Vitomir Čupić Arturo Anadon, Saša Ivanović, Sunčica Borozan, Gordana Žugić, Indira Mujezinović, Andreja Prevendar Crnić, Romel Vele, Dejana Čupić Miladinović:**  
Primena piretroida u veterinarskoj medicini ..... 166
- ◆ **Vitomir Čupić, Saša Ivanović, Sunčica Borozan, Gordana Žugić, Indira Mujezinović, Andreja Prevendar Crnić, Romel Vele, Dejana Čupić Miladinović:**  
Mehanizam repelentnog delovanja piretroida ..... 180
- ◆ **Katarina Nenadović, Marijana Vučinić, Radislava Teodorović, Ljiljana Janković, Milutin Đorđević, Vladimir Drašković, Tamara Ilić:**  
Kontrola bubašvaba i njihov značaj za javno zdravlje ..... 190

## III TEMATSKO ZASEDANJE

### BIOSIGURNOSNE MERE

- ◆ **Štefan Pintarič, Stanka Vadnjal:**  
Biosigurnosne mere u peradarstvu: ..... 205
- ◆ **Ivan Pavlović, Ljiljana Janković, Slobodan Stanojević, Jovan Bojkovski, Nemanja Zdravković, Aleksandra Tasić, Dragica Vojinović:**  
Biosigurnosne mere u kontroli parazitskih infekcije svinja u farmskim objektima ..... 213
- ◆ **Renata Relić, Ljiljana Janković, Ivan Pavlović:**  
Biosigurnost i pašno držanje životinja ..... 220

---

# **PREDAVANJA PO POZIVU**

---

**REZISTENCIJA GLODARA NA ANTIKOAGULANTNE RODENTICIDE**  
***RODENT RESISTANCE TO THE ANTICOAGULANT RODENTICIDES***

***Vladimir Drašković<sup>1\*</sup>, Milica Glišić<sup>2</sup>, Radislava Teodorović<sup>1</sup>,  
Milutin Đorđević<sup>1</sup>, Katarina Nenadović<sup>1</sup>, Ljiljana Janković<sup>1</sup>***

<sup>1</sup>Dr sci. vet. med. Vladimir Drašković, asistent; dr sci. vet. med. Radislava Teodorović, redovni profesor; dr sci. vet. med. Milutin Đorđević, redovni profesor; dr sci. vet. med. Katarina Nenadović, vanredni profesor; dr sci. vet. med. Ljiljana Janković, vanredni profesor, Univerzitet u Beogradu, Fakultet veterinarske medicine, Katedra za zoohigijenu, Bul. oslobođenja 18, 11000 Beograd, R. Srbija

<sup>2</sup>Dr sci. vet. med. Milica Glišić, naučni saradnik, Univerzitet u Beogradu, Fakultet veterinarske medicine, Katedra za higijenu i tehnologiju namirnica animalnog porekla, Bul. oslobođenja 18, 11000 Beograd, R. Srbija

***Kratak sadržaj***

*Kontrola štetnih glodara širom sveta u velikoj meri se oslanja na upotrebu rodenticida. Razvoj i uvođenje derivata kumarina kao rodenticida početkom četrdesetih godina 20. veka pa nadalje, rezultiralo je značajnim promenama u kontrolisanju populacije glodara. Zbog svojih prednosti kao što su visoka osetljivost glodara, odloženo delovanje i dostupnost vitamina K1 kao antidota, antikoagulantni rodenticidi su ubrzo postali široko rasprostranjena sredstva za suzbijanje glodara i postepeno su zamenili akutne otrove. Danas, u nekim regionima sveta, oni su jedine registrovane supstance za efikasnu kontrolu određenih vrsta glodara. Sedamdesetih godina 20. veka u Engleskoj ustanovljena je pojava rezistentnosti glodara na antikoagulante kontrolisana genom koji ima analognu poziciju kod domaćeg miša i sivog pacova. Sve veće širenje geografskih područja u Evropi u kojima se nalaze rezistentni sojevi štetnih glodara dovode do velike zabrinutosti i predstavljaju značajnu pretnju održivoj upotrebi rodenticida u budućnosti. Literaturni podaci ukazuju da je jako teško sprečiti pojavu rezistencije, međutim postoji velika šansa da se odloži ili uspori njen razvoj i širenje, sve dok su efikasne aktivne supstance dostupne i dok se primenjuju na pravi način.*

***Ključne reči:*** Antikoagulantni rodenticidi, glodari, rezistencija

***Abstract***

*Control of harmful rodents around the world relies heavily on the use of rodenticides. The development and introduction of coumarin derivatives as rodenticides from*

---

\*e-mail kontakt osobe: [vdraskovic@vet.bg.ac.rs](mailto:vdraskovic@vet.bg.ac.rs)

*the 1940s onwards has resulted in significant changes in rodent population control. Due to their beneficial properties such as high sensitivity of rodents, delayed action and availability of vitamin K1 as an antidote, anticoagulants have become widespread means of rodent control and have gradually replaced acute poisons. Today, in some regions of the world, they are the only registered active ingredients for effective control of certain rodent species. In the seventies of the 20th century, the phenomenon of rodent resistance to anticoagulants was established in England, which is under the control of a gene that has an analogous position in domestic mice and gray rats. The growing expansion of geographical areas in Europe with resistant strains of harmful rodents is a matter of great concern and poses a significant threat to the sustainable use of rodenticides in the future. Literature data indicate that it is very difficult to prevent the occurrence of resistance, however there is a great chance to delay or slow down the development and spread of resistance, as long as effective active ingredients are available and applied in the appropriate manner.*

**Key words:** Anticoagulant rodenticides, rodents, resistance

## UVOD

U literaturi je do sada opisano više od 2700 vrsta glodara, a red glodara čini 42% svih vrsta sisara (Macdonald, 2001; Aplin i sar., 2003). Glodari pored toga što naseljavaju sve kontinente (izuzev Antartika), oni i šire svoja geografska staništa, što ukazuje na veliku sposobnost prilagođavanja izazovnim uslovima životne sredine i sposobnost eksploatacije resursa koje obezbeđuju ljudi (Ducan i sar., 2020). Iz tog razloga se smatra da je život pacova i miševa usko povezan sa životom ljudi (Fisher i sar., 2019). Ovaj odnos uglavnom ima negativne posledice na ljude i to na taj način što glodari prave velike štete žitaricama i drugim usevima, predstavljaju značajnu pretnju javnom zdravlju, jer mogu biti rezervoari i vektori brojnih patogena, i mogu oštetiti instalacije i infrastrukturu različitih objekata (Goulois i sar., 2016).

Regulacija populacije glodara zasniva se na primeni sanitarnih, poljoprivrednih, građevinskih, mahaničkih i fizičkih mera i upotrebi hemijskih sredstava. Hemijska kontrola se u velikoj meri oslanja na upotrebu antikoagulantnih rodenticida čija aktivna supstanca ometa ciklus vitamina K. Ova jedinjenja se nazivaju i antivitamin K jedinjenjima (Vein i sar., 2013; Feinstein i sar., 2016; Khalil i sar., 2021). Hemijska kontrola glodara je prvi put uspostavljena 1948. godine kroz razvoj derivata varfarina i dikumarina koji se danas nazivaju antikoagulantni rodenticidi prve generacije (ARPG) (Wardrop i Keeling, 2008; Feinstein i sar., 2016). Međutim već 1950-ih godina utvrđena je rezistencija u populaciji divljih glodara, što je predstavljalo veliki problem prilikom upotrebe ovih rodenticida (Pelz i Prescott, 2015). Tokom 1970-ih i 1980-ih godina razvijeni su bromadiolon, brodifakum, difenakum, difetialon i flokumafen kao antikoagulantni rodenticidi druge generacije (ARDG). Ovi rodenticidi su strukturno bili slični ARPG, ali su sadržali i dodatne konvertovane bočne lance što ih je činilo efikasnijim protiv glodara i u tom momentu pokazali su se učinkovitijim od



svojih prethodnika (Feinstein i sar., 2016). Međutim nedugo zatim, uočeni su i prvi slučajevi rezistencije glodara na ARDG. Otpornost prema različitim antikoagulantnim rodenticidima je poznata kao unakrsna rezistencija koja se razvijala od prve do druge generacije antikoagulantnih rodenticida. Kao posledica toga, rezistencija na ARDG uvek je praćena rezistencijom na ARPV (Pelz i sar., 1995; Moonei i sar., 2018).

### **Antikoagulantni rodenticidi (antivitamin K jedinjenja)**

#### *Antikoagulantni rodenticidi prve generacije*

Antikoagulantna jedinjenja, tj. derivati 4-hidroksikumarina (npr. varfarin, bromadiolon) ili indan-1,3-dion (npr. difacinon, hlorofacinon), u upotrebi su širom sveta već više od 50 godina (Pelz i sar., 2005). Uprkos tome što su na tržištu od 1940-ih, mnogi ARPG, kao što je varfarin, još uvek se rutinski koriste za regulaciju populacije glodara. Međutim rezistencija na ARPG je postala značajan problem (Suárez i Cueto, 2018). ARPG se u literaturi pominju i kao hronične toksične supstance, jer ponovljena konzumacija malih količina tokom dužeg vremenskog perioda dovodi do smrti glodara. Ovakav način doziranja je neophodan kako bi se održala letalna koncentracija koja će izazvati smrt glodara (Matagrín i sar., 2013; King i Tran, 2015).

Danas se smatra da su ARPG manje efikasni od ARDG, jer zahtevaju višestruko unošenje kako bi izazvali uginuće glodara. Pored toga rezistencija se češće javlja kod ARPG u poređenju sa ARDG. Međutim u nerezistentnim populacijama glodara i ARPG i ARDG mogu biti podjednako pogodni za subijanje glodara (Suárez i Cueto, 2018; McGee i sar., 2020).

#### *Antikoagulantni rodenticidi druge generacije*

ARDG imaju mnoge prednosti u odnosu na ARPG. Oni se pre svega primenjuju u mnogo nižim koncentracijama, gde nije potrebno višekratno konzumiranje, pa se na ovaj način smanjuje šansa da glodari povezuju promenom zdravstvenog stanja sa konzumiranjem mamca (Suárez i Cueto, 2018). Pored toga, modifikovani bočni lanci ARDG učinili su ova jedinjenja rastvorljivim u mastima čime se povećava njihovo zadržavanje u tkivima glodara što rezultira dužim biološkim poluživotom koji dovodi do veće potencije. Međutim ova karakteristika povećava rizik za trovanje neciljnih organizama (Feinstein i sar., 2016; Mooneyi sar., 2018; van den Brink i sar., 2018).

### **Mehanizam dejstva antikoagulantnih rodenticida**

Glavno mesto delovanja antikoagulantnih rodenticida je jetra, gde vitamin K učestvuje u proizvodnji faktora zgrušavanja krvi koji su neophodni za koagulaciju (Feinstein i sar., 2016). Antikoagulantni rodenticidi deluju tako što ograničavaju bioraspoloživost vitamina K i na taj način ograničavaju njegovo uključivanje u biohemijske puteve (Hadler i Buckle, 1992). Unos vitamina K hranom

često je nedovoljan za fiziološke potrebe, pa organizam reciklira epoksid vitamina K da bi se obezbedila adekvatna zaliha (Lefebvre i sar., 2016).

Glavno mesto delovanja antikoagulantnih rodenticida su mikrozomi jetre, tj. enzimski kompleks vitamin K epoksid reduktaze (VKOR), na taj način što se sprečava redukcija vitamin K epoksida u vitamin K pomoću vitamin K epoksid reduktaze (VKOR). Funkcija VKOR je da pretvori epoksid vitamina K u bioaktivni oblik (vitamin K hidrohion) koji je ugrađen u nekoliko različitih faktora koji učestvuju u procesu zgrušavanja krvi (II, VII, IX i X) (Lefebvre i sar., 2016). Kada se antikoagulansi vežu sa VKOR-om intoksikacija antikoagulantima dovodi do nedostatka vitamina K i faktora koagulacije, što za posledicu ima uginuće glodara usled poremećaja u koagulaciji krvi i pojavu spoljašnjih i unutrašnjih krvarenja (Suárez i Cueto, 2018).

### **Rezistencija glodara na antikoagulantne rodenticide**

Graves je 1994. godine definisao pojam rezistencije na antikoagulantne rodenticide kod glodara kao: „Gubitak efikasnosti u praktičnim uslovima rada gde je antikoagulant pravilno primenjen, dok gubitak efikasnosti je posledica prisustva sojeva glodara sa naslednom i nedovoljno ispoljenom osetljivošću na antikoagulantne“. Međutim pokazalo se da različite vrste glodara poseduju različite mehanizme otpornosti na antikoagulantne rodenticide (McGee i sar., 2020).

### **Genetska osnova rezistentnosti**

Gen odgovoran za rezistenciju kod sivog pacova (*Rattus norvegicus*) utvrđen je na prvom hromozomu još 1967. godine (Greaves i Ayres, 1967), a gen odgovoran za rezistenciju kod kućnog miša (*Mus musculus*) otkriven je na sedmom hromozomu 1976. godine (Wallace i MacSvinei, 1976). Pokazano je da je mesto rezistencije na varfarin specifično locirano na genu podjedinice 1. kompleksa vitamina K epoksid reduktaze (vkorc1) koji kodira podjedinicu transmembranskog proteina u endoplazmatskom retikulumu (Rost i sar., 2004). Pelz i sar. (2005) su pokazali da glodari poseduju homologni gen vkorc1 i da on takođe utiče na otpornost prema antikoagulantnim rodenticidima. Od identifikacije ovog gena mnoga istraživanja su usmerena ka određivanju polimorfizma pojedinačnih nukleotida (SNP) koji menjaju redosled aminokiselina proteina i obezbeđuju otpornost na antikoagulantne rodenticide (Rost i sar., 2009). Do danas se pokazalo da postoji nekoliko vkorc1 SNP koji povećavaju otpornost na antikoagulantne rodenticide koji su nezavisno evoluirali u različitim populacijama glodara širom sveta, čime je potvrđeno da su velike populacije glodara reagovala slično na pritisak selekcije uveden upotrebom antikoagulantnih rodenticida (Goulois i sar., 2017).

### **Hibridizacija**

Poslednjih godina je ustanovljeno je da u slučaju unakrsne hibridizacije između dve vrste miševa dolazi do povećanog nivoa rezistencije na antikoagulantne rodenticide (Song i sar., 2011; Goulois i sar., 2017).

Uočeno je da su određene populacije miševa *Mus musculus domesticus*-a rezistentne na antikoagulantne rodenticide nastale ukrštanjem sa alžirskim mišem *Mus spretus*. Ukrštanjem između ove dve vrste miševa dolazi do prenosa grupe vezanih mutacija, odnosno *Spretus* grupe sa alžirskog na domaćeg miša. Za *Spretus* VKOR varijantu utvrđeno je da dovodi do rezistentnosti na prvu generaciju antikoagulanata i da poseduje određeni stepen rezistentnosti na difenakum (Song i sar., 2011).

### **Prirodna otpornost**

Vrste glodara se u velikoj meri razlikuju po svojoj otpornosti na antikoagulantne rodenticide. Greaves je 1994. godine usvojio termin „prirodna rezistencija“ ili „prirodna otpornost“. Ovaj termin se odnosio na glodare koji naseljavaju pustinjska staništa. Takođe je poznata i različita osetljivost između crnog pacova, sivog pacova i domaćeg miša, pri čemu domaći miš poseduje visok stepen prirodne otpornosti (McGee i sar., 2020).

### **Pol**

Pol takođe može da igra bitnu ulogu u razvoju rezistencije kod mnogih vrsta glodara. Buckle i sar. (2007) dokazali su veću rezistenciju na bromadiolon kod ženki sivog pacova nego kod mužjaka. Takođe je dokazano da su ženke pacova otpornije na difenakum (Greaves i Aires, 1988). Kerins i MacNicoll (1999) su ustanovili nakon davanja brodifakuma da je kod ženki duži biološki poluživot određenih faktora zgrušavanja krvi, što može da ima značajnu ulogu u rodno zasnovanom mehanizmu antikoagulantne tolerancije.

Lefebvre i sar. (2016) su potvrdili da ženke pacova kojima je davan difetialon imaju sporiji pad nivoa faktora koagulacije u krvi. Garg i Singla (2014) su takođe otkrili da su ženke crnog pacova otpornije od mužjaka na difenakum i bromadiolon. U istraživanju sprovedenom od stane Šćepović i sar. (2016) ustanovljen je veći stepen tolerancije na bromadiolon kod ženki miševa nego kod mužjaka.

### **Farmakokinetika: citohrom P-450**

Istraživanja su pokazala da metaboličke karakteristike pojedinih glodara mogu posredovati u nivou otpornosti na antikoagulantne rodenticide (Ishizuka i sar., 2007; Markussen i sar., 2008; Takeda i sar., 2016; Boitet i sar., 2018). Poznato je da nekoliko podfamilija P-450 citohroma posreduju u metabolizmu antikoagulantnih rodenticida (Daly i King, 2003).

Ishizuka i sar. (2007) su dokazali rezistenciju na varfarin kod crnih pacova koji nisu posedovali nijedan poznati *vkorc1* rezistentni SNP. Njihova studija je otkrila da pacovi rezistentni na varfarin imaju veću aktivnost citokroma P-450. Prekomerna ekspresija određenih podfamilija citokroma P-450 takođe je naznačena kao faktor rezistencije kod sivog pacova (Markussen i sar., 2008;

Boitet i sar., 2018). Markussen i sar. (2008) su pokazali da aktivnost citohroma doprinosi rezistenciji na bromadiolon kod norveških pacova koji nose mutaciju Tir139Cis na genu vkcrc1.

### **Kalumenin**

Wajih i sar. (2004) su otkrili kako protein koji vezuje kalcijum kalumenin takođe može da interferira u otpornosti na antikoagulantne rodenticide. Kalumenin je šaperon protein vezan za endoplazmatski retikulum koji je uključen u sistem  $\gamma$ -karboksilacije proteina zavisnih od vitamina K.

### **Mikrobiom**

Mikrobiom creva se može smatrati ukupnim genetskim potencijalom mikroba prisutnih u digestivnom sistemu, odnosno funkcijama koje su oni sposobni da obavljaju, kao što je kruženje vitamina K (Amon i Sanderson, 2017). Poznato je da mikrobiom sisara proizvodi vitamin K koji se potom apsorbuje od strane domaćina, obezbeđujući stabilno snabdevanje vitaminom K koji može da ublaži toksični efekat antikoagulantnih rodenticida (Gressel, 2018).

### **Bihevioralna otpornost**

Dokazano je da određene populacije glodara izbegavaju trovanje antikoagulantnim rodenticidima jednostavnim izbegavanjem konzumiranjem mamaca (Brunton i sar., 1993). Ovakvo ponašanje potiče od neofobične osobine (strah od nepoznatih stvari u okruženju) koja je znatno izraženija kod pacova nego kod miševa (Barnett, 1958; Hadler i Buckle, 1992; Berny, 2011). Pokazalo se da vrste glodara izbegavaju nove objekte, kao što su deratizacione kutije u svom okruženju, čak i kada je unutra prisutan veoma ukusan antikoagulantni rodenticid (Quy i sar., 1992; Buckle i Prescott, 2010). Uočeno je da glodari u početku konzumiraju samo deo mamca i vraćaju se ponovo na konzumiranje mamca samo kada nisu povezali nikakve štetne efekte sa tim izvorom hrane (Suárez i Cueto, 2018).

### **Praćenje rezistencije**

Kada se pojavi rezistencija kod glodara na određenom terenu neophodno je napraviti strategiju kojom bi se upravljala i kontrolisala rezistencija kod glodara. Takođe, neophodno je i stalno praćenje kako bi se utvrdila efikasnost primenjenih mera. Novim molekularno-genetičkim metodama omogućeno je da na jednostavan, praktičan i isplativ način se utvrdi pojava rezistencije kod glodara. Njima se može otkriti pojava mutacija koje dovode do rezistencije iz uzoraka tkiva prikupljenih na terenu. Uzorci tkiva (npr. deo repa) se treba uzimati od glodara koji nisu uginuli od posledica trovanja antikoagulantnih rodenticida, kako bi se izbegao odabir osetljivih - nerezistentnih jedinki. Uzorci se mogu čuvati u 80% alkoholu ukoliko je rok transporta do laboratorije 48 časova

ili čuvati na -21 °C ukoliko je transport duži od 48 časova. Monitoring podrazumeva sistematsku, statistički osmišljenu i rigoroznu proceduru praćenja stanja na terenu i koja u najvećoj meri doprinosi adekvatnom reagovanju usled pojave rezistencije kod glodara (Pelz i Prescott, 2015).

## ZAKLJUČAK

Više od 50 godina je poznata rezistencija glodara na rodenticide. Pretpostavlja se da je proces širenja rezistencije neizbežan, međutim postoji velika šansa da se taj proces odloži ili uspori sve dok su efikasne aktivne supstance dostupne i dok se primenjuju na pravi način. Preporuka je da se prvo ispita rezistencija kod glodara na određenom terenu na kojem se vrši regulacija populacije glodara i na taj način utvrdi na koje antikoagulantne rodenticide su glodari rezistentni kako bi se izbegla prekomerna upotreba rodenticida koji nisu efikasni, a samim tim i sprečilo trovanje neciljnih divljih životinja.

### Zahvalnica:

“Rad je podržan sredstvima Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije (Ugovor broj 451-03-68/2022-14/200143)”.

## LITERATURA

1. Abi Khalil, R., Barbier, B., Fafournoux, A., Mahamat, A. B., Marquez, A., Poissenot, K., Keller, M., Desvars-Larrive, A., Fernandez-De-Simon, J., Coeurdassier, M., Benoit, E., Lefebvre, S., Pinot, A., & Lattard, V. (2021). Seasonal diet-based resistance to anticoagulant rodenticides in the fossorial water vole (*Arvicola amphibius*). *Environmental Research*, 200, 111422.
2. Amon, P., & Sanderson, I. (2017). What is the microbiome?. *Archives of Disease in Childhood-Education and Practice*, 102(5), 257-260.
3. Aplin, K. P., Brown, P. R., Jacob, J., Krebs, C. J., & Singleton, G. R. (2003). Field methods for rodent studies in Asia and the Indo-Pacific (No. 435-2016-33720).
4. Barnett, S. A. (1958). Experiments on 'neophobia' in wild and laboratory rats. *British Journal of Psychology*, 49(3), 195-201.
5. Berny, P. (2011). Challenges of anticoagulant rodenticides: resistance and ecotoxicology. *Pesticides in the modern world—pests control and pesticides exposure and toxicity assessment*. Tech Europe, Rijeka, 441-468.
6. Boitet, M., Hammed, A., Chatron, N., Debau, J. V., Benoit, E., & Lattard, V. (2018). Elevated difenacoum metabolism is involved in the difenacoum-resistant phenotype observed in Berkshire rats homozygous for the L120Q mutation in the vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 (*Vkorc1*) gene. *Pest Management Science*, 74(6), 1328-1334.
7. Brunton, C. F. A., Macdonald, D. W., & Buckle, A. P. (1993). Behavioural resistance towards poison baits in brown rats, *Rattus norvegicus*. *Applied Animal Behaviour Science*, 38(2), 159-174.
8. Buckle, A. P., & Prescott, C. V. (2010). Effects of tamper-resistant bait boxes on bait uptake by Norway rats (*Rattus norvegicus* Berk.). *International Journal of Pest Management*, 57(1), 77-83.

9. Buckle, A. P., Endepols, S., & Prescott, C. V. (2007). Relationship between resistance factors and treatment efficacy when bromadiolone was used against anticoagulant-resistant Norway rats (*Rattus norvegicus* Berk.) in Wales. *International Journal of Pest Management*, 53(4), 291-297.
10. Daly, A. K., & King, B. P. (2003). Pharmacogenetics of oral anticoagulants. *Pharmacogenetics and Genomics*, 13(5), 247-252.
11. Duncan, B. J., Koenders, A., Burnham, Q., & Lohr, M. T. (2020). *Mus musculus* populations in Western Australia lack VKORC1 mutations conferring resistance to first generation anticoagulant rodenticides: Implications for conservation and biosecurity. *Plos One*, 15(9), e0236234.
12. Feinstein, D. L., Akpa, B. S., Ayee, M. A., Boullerne, A. I., Braun, D., Brodsky, S. V., Gidalevitz, D., Hauck, Z., Kalinin, S., Kowal, K., Kuzmenko, I., Lis, K., Marangoni, N., Martynowycz, M. W., Rubinstein, I., Breemen, R. V., Ware, K., & Weinberg, G. (2016). The emerging threat of superwarfarins: history, detection, mechanisms, and countermeasures. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1374(1), 111-122.
13. Fisher, P., Campbell, K. J., Howald, G. R., & Warburton, B. (2019). Anticoagulant rodenticides, islands, and animal welfare accountancy. *Animals*, 9(11), 919.
14. Garg, N., & Singla, N. (2014). Toxicity of second generation anticoagulant bromadiolone against *Rattus rattus*: individual and sex specific variations. *CIBTech Journal of Zoology*, 3(2), 43-48.
15. Goulois, J., Hascoët, C., Dorani, K., Besse, S., Legros, L., Benoit, E., & Lattard, V. (2017). Study of the efficiency of anticoagulant rodenticides to control *Mus musculus domesticus* introgressed with *Mus spretus* Vkorc1. *Pest Management Science*, 73(2), 325-331.
16. Goulois, J., Hascoët, C., Dorani, K., Besse, S., Legros, L., Benoit, E., & Lattard, V. (2016). Study of the efficiency of anticoagulant rodenticides to control *Mus musculus domesticus* introgressed with *Mus spretus* Vkorc1. *Pest Management Science*, 73(2), 325-331.
17. Greaves, J. H., & Ayres, P. (1967). Heritable resistance to warfarin in rats. *Nature*, 215(5103), 877-878.
18. Greaves, J. H., & Cullen-Ayres, P. B. (1988). Genetics of difenacoum resistance in the rat. *Current Advances in Vitamin K Research*, 389-397.
19. Greaves, J.H. (1994). Resistance to anticoagulant rodenticides. In: Buckle, A.P., Smith, R.H. (Eds.), *Rodent Pests and Their Control*. CAB International, Wallingford, Oxon, UK, pp. 197-217.
20. Gressel, J. (2018). Microbiome facilitated pest resistance: potential problems and uses. *Pest Management Science*, 74(3), 511-515.
21. Hadler, M. R., & Buckle, A. P. (1992). Forty-five years of anticoagulant rodenticides--past, present and future trends. In *Proceedings of the Vertebrate Pest Conference* (Vol. 15, No. 15).
22. Ishizuka, M., Okajima, F., Tanikawa, T., Min, H., Tanaka, K. D., Sakamoto, K. Q., & Fujita, S. (2007). Elevated warfarin metabolism in warfarin-resistant roof rats (*Rattus rattus*) in Tokyo. *Drug Metabolism and Disposition*, 35(1), 62-66.
23. Kerins, G. M., & MacNicoll, A. D. (1999). Comparison of the half-lives and regeneration rates of blood clotting factors II, VII, and X in anticoagulant-resistant and susceptible Norway rats (*Rattus norvegicus* Berk.). *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Pharmacology, Toxicology and Endocrinology*, 122(3), 307-316.

24. King, N., & Tran, M. H. (2015). Long-acting anticoagulant rodenticide (superwarfarin) poisoning: a review of its historical development, epidemiology, and clinical management. *Transfusion Medicine Reviews*, 29(4), 250-258.
25. Lefebvre, S., Rannou, B., Besse, S., Benoit, E., & Lattard, V. (2016). Origin of the gender differences of the natural resistance to antivitamin K anticoagulants in rats. *Toxicology*, 344, 34-41.
26. Macdonald, D. (2001). *The encyclopedia of mammals*. Andromeda Oxford Limited.
27. Markussen, M. D., Heiberg, A. C., Fredholm, M., & Kristensen, M. (2008). Differential expression of cytochrome P450 genes between bromadiolone-resistant and anticoagulant-susceptible Norway rats: A possible role for pharmacokinetics in bromadiolone resistance. *Pest Management Science: formerly Pesticide Science*, 64(3), 239-248.
28. Matagrín, B., Hodroge, A., Montagut-Romans, A., Andru, J., Fourel, I., Besse, S., Benoit, E., & Lattard, V. (2013). New insights into the catalytic mechanism of vitamin K epoxide reductase (VKORC1)–The catalytic properties of the major mutations of rVKORC1 explain the biological cost associated to mutations. *FEBS Open Bio*, 3, 144-150.
29. McGee, C. F., McGilloway, D. A., & Buckle, A. P. (2020). Anticoagulant rodenticides and resistance development in rodent pest species–A comprehensive review. *Journal of Stored Products Research*, 88, 101688.
30. Mooney, J., Lynch, M. R., Prescott, C. V., Clegg, T., Loughlin, M., Hannon, B., Moore, C., & Faulkner, R. (2018). VKORC1 sequence variants associated with resistance to anticoagulant rodenticides in Irish populations of *Rattus norvegicus* and *Mus musculusdomesticus*. *Scientific Reports*, 8(1), 1-6.
31. Pelz, H. J., Hänisch, D., & Lauenstein, G. (1995). Resistance to anticoagulant rodenticides in Germany and future strategies to control *Rattus norvegicus*. *Pesticide Science*, 43(1), 61-67.
32. Pelz, H. J., Prescott, C., & Buckle, A. (2015). *Resistance to anticoagulant rodenticides. Rodent pests and their control*. Second edition. CAB International, Wallingford, United Kingdom, 187-208.
33. Pelz, H. J., Rost, S., Hünerberg, M., Fregin, A., Heiberg, A. C., Baert, K., MacNicoll, A.D., Prescott, C.V., Walker, A.S., Oldenburg, J., & Müller, C. R. (2005). The genetic basis of resistance to anticoagulants in rodents. *Genetics*, 170(4), 1839-1847.
34. Quy, R. J., Shepherd, D. S., & Inglis, I. R. (1992). Bait avoidance and effectiveness of anticoagulant rodenticides against warfarin-and difenacoum-resistant populations of Norway rats (*Rattus norvegicus*). *Crop Protection*, 11(1), 14-20.
35. Rost, S., Fregin, A., Ivaskevicius, V., Conzelmann, E., Hörtnagel, K., Pelz, H. J., Lappégard, K., Seifried, E., Scharrer, I., Tuddenham E. G. D., Müller, C. R., Strom, T. M., & Oldenburg, J. (2004). Mutations in VKORC1 cause warfarin resistance and multiple coagulation factor deficiency type 2. *Nature*, 427(6974), 537-541.
36. Rost, S., Pelz, H. J., Menzel, S., MacNicoll, A. D., León, V., Song, K. J., Jäkel, T., Oldenburg, J., & Müller, C. R. (2009). Novel mutations in the VKORC1 gene of wild rats and mice–a response to 50 years of selection pressure by warfarin?. *Bmc Genetics*, 10(1), 1-9.
37. Song, Y., Endepols, S., Klemann, N., Richter, D., Matuschka, F. R., Shih, C. H., Nachman, M.W., & Kohn, M. H. (2011). Adaptive introgression of anticoagulant rodent poison resistance by hybridization between old world mice. *Current Biology*, 21(15), 1296-1301.

38. Suárez, O. V., & Cueto, G. R. (2018). Comparison of efficacy of second-generation anticoagulant rodenticides: Effect of active ingredients, type of formulation and commercial suppliers. *Cogent Food & Agriculture*, 4(1), 1525147.
39. Šćepović, T., Jokić, G., Esther, A., Kataranovski, D., Vukša, P., Đedović, S., & Vukša, M. (2016). VKOR variant and sex are the main influencing factors on bromadiolone tolerance of the house mouse (*Mus musculus* L.). *Pest Management Science*, 72(3), 574-579.
40. Takeda, K., Ikenaka, Y., Tanikawa, T., Tanaka, K. D., Nakayama, S. M., Mizukawa, H., & Ishizuka, M. (2016). Novel revelation of warfarin resistant mechanism in roof rats (*Rattus rattus*) using pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 134, 1-7.
41. van den Brink, N. W., Elliott, J. E., Shore, R. F., & Rattner, B. A. (2018). Anticoagulant rodenticides and wildlife: concluding remarks. In *Anticoagulant Rodenticides and Wildlife* (pp. 379-386). Springer, Cham.
42. Vein, J., Vey, D., Fourel, I., & Berny, P. (2013). Bioaccumulation of chlorophacinone in strains of rats resistant to anticoagulants. *Pest Management Science*, 69(3), 397-402.
43. Wajih, N., Sane, D. C., Hutson, S. M., & Wallin, R. (2004). The inhibitory effect of calumenin on the vitamin K-dependent  $\gamma$ -carboxylation system: characterization of the system in normal and warfarin-resistant rats. *Journal of Biological Chemistry*, 279(24), 25276-25283.
44. Wallace, M. E., & MacSwiney, F. J. (1976). A major gene controlling warfarin-resistance in the house mouse. *Epidemiology & Infection*, 76(2), 173-181.
45. Wardrop, D., & Keeling, D. (2008). The story of the discovery of heparin and warfarin. *British Journal of Haematology*, 141(6), 757-763.



CIP - Каталогизација у публикацији - Народна библиотека Србије, Београд

614.44/.48(082)

САВЕТОВАЊЕ Дезинфекција, дезинсекција и дератизација (33 ; 2022 ; Бајина Башта)

Jedan svet jedno zdravlje : zbornik radova / 33. Savetovanje  
Dezinfekcija, dezinfekcija i deratizacija, Bajina Bašta, 26 % 29. maja  
2022. godine ; [organizatori] Srpsko veterinarsko društvo, Sekcija za DDD  
[i] Fakultet veterinarske medicine, Beograd, Katedra za zoohigijenu ;  
[urednici Ljiljana Janković, Vladimir Drašković]. - Beograd : Srpsko  
veterinarsko društvo, 2022 (Beograd : Naučna KMD). - II, 226 str. : ilustr. ; 24 cm

Tiraž 100. - Bibliografija uz svaki rad. - Abstracts.

ISBN 978-86-83115-46-4

1. Српско ветеринарско друштво (Београд). Секција за дезинфекцију,  
дезинсекцију и дератизацију 2. Факултет ветеринарске медицине (Београд).  
Катедра за зоохигијену

a) Дезинфекција - Зборници b) Дезинсекција - Зборници c) Дератизација  
- Зборници

COBISS.SR-ID 66732041