



جامعة الموصل
كلية الطب البيطري

التأثيرات السمية الحادة وتحت الحادة للأسيتاميفريد في الفئران

سنان محمد شريف بهاء الدين عبدالمجيد

رسالة ماجستير

الطب البيطري / الأدوية والسموم البيطرية

بإشراف

الأستاذ الدكتورة

منى حازم إبراهيم الزبيدي

الخلاصة

كان الهدف من الدراسة هو الكشف عن التأثيرات السمية الحادة وتحت الحادة لمبيد الأسيتامبيريد في الفئران، من خلال قياس النشاط الحركي والسلوك العصبي واختبار المتاهة-T واختبار التعليق بالسلك ، فضلاً عن دراسة التغيرات الكيموحيوية في بلازما دم ودمغ الفئران.

بلغت قيمة الجرعة المميتة الوسطية (LD_{50}) للأسيتامبيريد بطريقة الصعود والنزول هي (125.9 ملغم/كغم) من وزن الجسم عن طريق التجريع الفموي. وأظهرت الفئران المعاملة بالأسيتامبيريد بجرع 32، 63، 94، 126، ملغم/كغم أي ما يعادل (25% ، 50% ، 75% و 100%) من (LD_{50}) علامات سمية تراوحت نسب حدوثها بين 20 -100%، تمثلت في: الخمول وقلة الحركة Lethargy وسرعة التنفس Dyspnea و انخفاض درجة حرارة الجسم Hypothermia و الرعدة Tremor و تدمع العينين Lacrimation و صعوبة البلع و لعق باطن الأطراف Pawing و التشنجات Convulsion والموت Death خلال 24 ساعة من التعرض.

أدى إعطاء جرعة منخفضة من الأسيتامبيريد (3 و 6 و 13 ملغم/كغم من وزن الجسم) والتي تمثل بـ 2.5% و 5% و 10% من LD_{50} ، إلى تغيرات سلوكية واضحة بعد 30 دقيقة من الإعطاء عن طريق التجريع الفموي. وقد شملت هذه التغيرات انخفاضاً معنوياً في عدد المربعات المقطوعة وعدد مرات الوقوف على القوائم الخلفية في اختبار الميدان المفتوح وانخفاضاً معنوياً في الوقت اللازم لعودة الفأر الى وضعه الطبيعي في اختبار الانتحاء الأرضي السالب رافق ذلك قلة معنوية في عدد مرات إدخال الرأس في الثقوب في اختبار Head pocking، كما أظهرت الدراسة أن هذه الجرعة سببت انخفاضاً معنوياً في مدة بقاء الفأر معلقاً بالسلك في اختبار التعليق hanging test ، فضلاً عن انخفاض معنوي في نسبة التناوب الصحيح في اختبار المتاهة-T.

وفي دراسة التأثيرات تحت الحادة للأسيتامبيريد عن طريق التجريع الفموي لجرع منخفضة تمثلت بـ 2.5% ، 5% ، 10% من LD_{50} للأسيتامبيريد في الفئران البالغة ثلاث مرات في الأسبوع لمدة 14 و 28 يوماً. ثبتت النتائج ان اعطاء الاسيتامبيريد

لمدة 14 يوم و بجرع 6 و 13 سبب انخفاضاً معنوياً في الوقت اللازم لعودة الفار الى وضعه الطبيعي في اختبار الانتحاء الارضي السالب . كما ادى اعطاء الاسبيتامبريد ولمدة 14 يوم و بجرع 3, 6, 13 ملغم /كغم عن طريق الفم الى قلة معنوية في عدد مرات ادخال الراس في الثقوب مقارنة مع مجموعة السيطرة , رافق ذلك انخفاضاً معنوياً في عدد مرات الوقوف على القوائم الخلفية في اختبار الميدان المفتوح , بينما سببت جرعة الاسبيتامبريد 13 ملغم/كغم عن طريق الفم انخفاضاً معنوياً في عدد المربعات المقطوعة مقارنة مع مجموعة السيطرة . فضلاً عن قلة معنوية في عدد مرات التناوب الصحيحة في اختبار المتاهة- T . كما ادى اعطاء الاسبيتامبريد بجرع 6،13 ملغم /كغم عن طريق الفم الى انخفاضاً معنوياً في مدة بقاء الفأر معلقاً بالسلك في اختبار التعليق .

اظهرت نتائجنا ان اعطاء الاسبيتامبريد لمدة 28 يوم وبالجرع 3، 6 ملغم /كغم عن طريق الفم الى انخفاضاً معنوياً في الوقت اللازم لعودة الفار الى وضعه الطبيعي في اختبار الانتحاء الارضي السالب فضلاً عن انخفاضاً معنوياً في عدد مرات ادخال الراس في الثقوب وعدد مرات الوقوف على القوائم الخلفية وعدد المربعات المقطوعة ومدة بقاء الفار معلقاً في السلك , كما سببت جرعة الاسبيتامبريد 13 ملغم /كغم عن طريق الفم انخفاضاً معنوياً في عدد مرات التناوب الصحيحة في اختبار المتاهة- T.

أدى إعطاء الأسيتامبريد بجرع (3، 6 و 13) ملغم/كغم لمدة 14 يوماً أدى إلى تثبيط معنوي في تركيز نشاط خميرة الكولين أسترز في كل من بلازما ودمغ الفئران، وكانت نسب التثبيط على التوالي 27%، 37%، 50% في البلازما، و 14%، 18%، 28% في الدماغ، إلى جانب حدوث انخفاضاً معنوياً في مستويات الكلوتاثيون في بلازما الدم وبنسب، 8%، 13%، 20% وفي الدماغ كانت النسب 15%، 25%، 28% رافق ذلك ارتفاعاً معنوياً في مستويات المالوندايالديهايد في بلازما الدم وبنسب 16%، 28%، 62% وفي الدماغ كانت النسب 8%، 21%، 35% على التوالي . وفي اليوم 28 من المعاملة بالاسبيتامبريد وبالجرع نفسها ادت الى انخفاضاً معنوياً في نشاط خميرة الكولين استراز في بلازما الدم ودمغ الفئران وبنسب تراوحت 8%، 10%، 25% في البلازما اما في الدماغ كانت النسب 19%، 23%، 34% على التوالي رافق ذلك انخفاضاً معنوياً في مستويات الكلوتاثيون في بلازما الدم وبنسب 4%، 3%، 14% وفي الدماغ كانت نسب انخفاض الكلوتاثيون 9%، 4%، 15% على التوالي , رافق ذلك ارتفاعاً

معنويا في مستويات المألونديهيد في بلازما دم الفئران وبنسب 16%، 28%، 62%، وفي الدماغ كانت نسب الارتفاع هي 8%، 21%، 35% على التوالي .

ادى اعطاء الاسيتامبيريد بجرعة 13 ملغم/كغم من وزن الجسم ولمدة 14 يوم الى ارتفاعاً معنويا في فعالية إنزيمي ناقلة أمين الألانين (ALT) وناقلة أمين الأسبارتات (AST) في بلازما دم الفئران مقارنةً بمجموعة السيطرة، وفي اليوم 28 من المعاملة بالاسيتامبيريد ادت جرعتي الاسيتامبيريد 6و13 ملغم/كغم الى ارتفاعا معنويا في فعالية انزيمي ناقلة امين الالانين وناقلة امين اسبارتيت مقارنة مع مجموعة السيطرة .

نستنتج من دراستنا الحالية أن التعرض الحاد و تحت الحاد للأسيتامبيريد يُحدث خللاً في النقل العصبي الكوليني عبر التأثير على مستقبلات الأسيتيل كولين النيكوتينية هذا يؤدي إلى اضطراب في السلوك العصبي وخلل في التعلم والذاكرة فضلا عن الضعف العضلي في الفئران ،كما يحدث انخفاضاً معنويا في نشاط خميرة الكولين استراز ويحفّز الضرر التأكسدي، ويؤثر سلباً في انزيمات الكبد لدى الفئران.

University of Mosul
College of Veterinary Medicine



Acute and Sub-acute toxicity effects of acetamprid in mice

Sinan Mohammed Sherif Bahaulddin Abdulmajeed

M. Sc. Degree

**In Veterinary Medicine / Veterinary Pharmacology and
Toxicology**

Supervised By

Professor

Dr. Muna Hazim Ibrahim Al-Zubaidy

Abstract

The aim of the present study was to investigate the acute and subacute toxic effects of acetamiprid in mice by assessing locomotor activity, neurobehavioral performance, T-maze and hanging wire tests, as well as evaluating biochemical alterations in the plasma and brain.

The median lethal dose (LD₅₀) of acetamiprid, determined by the up-and-down method, was found to be 125.9 mg/kg body weight via oral administration. Mice treated with doses of 32, 63, 94, and 126 mg/kg (equivalent to 25%, 50%, 75%, and 100% of the LD₅₀, respectively) exhibited toxic signs with an incidence rate ranging from 20% to 100%. These signs included lethargy, dyspnea, hypothermia, tremors, lacrimation, dysphagia, paw licking, convulsions, and death within 24 hours of exposure.

Administration of lower doses of acetamiprid (3, 6, and 13 mg/kg, representing 2.5%, 5%, and 10% of the LD₅₀, respectively) induced significant behavioral changes 30 minutes after oral administration. These changes included a significant decrease in the number of squares crossed and the number of rearings in the open field test, as well as a significant increase in the time required for mice to return to the normal position in the negative geotaxis test. Additionally, there was a significant reduction in the number of head pokes in the hole-board test and a significant decrease in hanging duration in the hanging wire test. The treated groups also showed a significant reduction in the percentage of correct alternations in the T-maze test.

In the subacute exposure study, mice were orally administered low doses of acetamiprid (2.5%, 5%, and 10% of the LD₅₀) three times per week for 14 or 28 days. Results showed that administration for 14 days at doses of 6 and 13 mg/kg caused a significant increase in the time needed for mice to return to the normal position in the negative geotaxis test. Similarly, oral administration of 3, 6, and 13 mg/kg for 14 days resulted in a significant decrease in the number of head pokes, rearings, and squares crossed compared with the control group. Mice treated with 13 mg/kg also exhibited a significant reduction in the percentage of correct alternations in the T-maze and in hanging duration in the hanging wire test.

After 28 days of oral administration at doses of 3, 6, and 13 mg/kg, acetamiprid caused significant reductions in the time required to return to the normal position in the negative geotaxis test, as well as in the number of head pokes, rearings, squares crossed, and hanging duration. The highest dose (13 mg/kg) significantly reduced the percentage of correct alternations in the T-maze test.

Biochemically, treatment with acetamiprid at doses of 3, 6, and 13 mg/kg for 14 days caused a significant inhibition of cholinesterase activity in both plasma and brain, with inhibition rates of 27%, 37%, and 50% in plasma and 14%, 18%, and 28% in brain, respectively. This was accompanied by a significant decrease in glutathione (GSH) levels (by 8%, 13%, and 20% in plasma, and 15%, 25%, and 28% in brain) and a significant increase in

malondialdehyde (MDA) levels (by 16%, 28%, and 62% in plasma, and 8%, 21%, and 35% in brain, respectively).

After 28 days of treatment with the same doses, acetamiprid continued to cause significant inhibition of cholinesterase activity in both plasma (8%, 10%, and 25%) and brain (19%, 23%, and 34%). Similarly, GSH levels decreased significantly in plasma (4%, 3%, and 14%) and brain (9%, 4%, and 15%), whereas MDA levels increased significantly in plasma (16%, 28%, and 62%) and brain (8%, 21%, and 35%).

Moreover, treatment with 13 mg/kg acetamiprid for 14 days caused a significant elevation in the activities of alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) in plasma compared with the control group. After 28 days, the doses of 6 and 13 mg/kg also resulted in a significant increase in ALT and AST enzyme activities.

In conclusion, the present study demonstrates that acute and subacute exposure to acetamiprid disrupts cholinergic neurotransmission through its action on nicotinic acetylcholine receptors, leading to neurobehavioral impairments, deficits in learning and memory, and muscular weakness in mice. Furthermore, it significantly inhibits cholinesterase activity, induces oxidative stress, and adversely affects liver enzyme function.

Acute and Sub-acute toxicity effects of acetamiprid in mice

Author: Sinan Mohammed Sherif Bahaulddin

Advisor: Dr. Muna Hazim Ibrahim

Publisher: University of Mosul

HIGHLIGHTS	GRAPHICAL ABSTRACT
<p>Acetamiprid is the most popular and most efficient pesticide group for crop protection in the world. It belongs to the neonicotinoid group.</p> <p>The air, water, and food chain contain trace amounts of pesticide residues that humans and animals are exposed to</p> <p>Because it acts as an agonist on nicotinic acetylcholine receptors, Acetamiprid is an extremely effective insecticide</p>	
<p>Keywords:</p> <p>Acetamiprid Spatial learning Memory mice</p>	<p>Abstract</p> <p>The aim of the present study was to investigate the acute and subacute toxic effects of acetamiprid in mice by assessing locomotor activity, neurobehavioral performance, T-maze and hanging wire tests, as well as evaluating biochemical alterations in the plasma and brain.</p> <p>The median lethal dose (LD₅₀) of acetamiprid, determined by the up-and-down method, was found to be 125.9 mg/kg body weight via oral administration. Mice treated with doses of 32, 63, 94, and 126 mg/kg (equivalent to 25%, 50%, 75%, and 100% of the LD₅₀, respectively) exhibited toxic signs with an incidence rate ranging from 20% to 100%. These signs included lethargy, dyspnea,</p>

hypothermia, tremors, lacrimation, dysphagia, paw licking, convulsions, and death within 24 hours of exposure.

Administration of lower doses of acetamiprid (3, 6, and 13 mg/kg, representing 2.5%, 5%, and 10% of the LD₅₀, respectively) induced significant behavioral changes 30 minutes after oral administration. These changes included a significant decrease in the number of squares crossed and the number of rearings in the open field test, as well as a significant increase in the time required for mice to return to the normal position in the negative geotaxis test. Additionally, there was a significant reduction in the number of head pokes in the hole-board test and a significant decrease in hanging duration in the hanging wire test. The treated groups also showed a significant reduction in the percentage of correct alternations in the T-maze test.

In the subacute exposure study, mice were orally administered low doses of acetamiprid (2.5%, 5%, and 10% of the LD₅₀) three times per week for 14 or 28 days. Results showed that administration for 14 days at doses of 6 and 13 mg/kg caused a significant increase in the time needed for mice to return to the normal position in the negative geotaxis test. Similarly, oral administration of 3, 6, and 13 mg/kg for 14 days resulted in a significant decrease in the number of head pokes, rearings, and squares crossed compared with the control group. Mice treated with 13 mg/kg also exhibited a significant reduction in the percentage of correct alternations in the T-maze and in hanging duration in the hanging wire test.

After 28 days of oral administration at doses of 3, 6, and 13 mg/kg, acetamiprid caused significant reductions in the time required to return to the normal position in the negative geotaxis test, as well as in the number of head pokes, rearings, squares crossed, and hanging duration. The highest dose (13 mg/kg) significantly reduced the percentage of correct alternations in the T-maze test.

Biochemically, treatment with acetamiprid at doses of 3, 6, and 13 mg/kg for 14 days caused a significant inhibition of cholinesterase activity in both plasma and brain, with inhibition rates of 27%, 37%, and 50% in plasma and 14%, 18%, and 28% in brain, respectively. This was accompanied by a significant decrease in glutathione (GSH) levels (by 8%, 13%, and 20% in plasma, and 15%, 25%, and 28% in brain) and a significant increase in malondialdehyde (MDA) levels (by 16%, 28%, and 62% in plasma, and 8%, 21%, and 35% in brain, respectively).

After 28 days of treatment with the same doses, acetamiprid continued to cause significant inhibition of cholinesterase activity in both plasma (8%, 10%, and 25%) and brain (19%, 23%, and 34%). Similarly, GSH levels decreased significantly in plasma (4%, 3%, and 14%) and brain (9%, 4%, and

15%), whereas MDA levels increased significantly in plasma (16%, 28%, and 62%) and brain (8%, 21%, and 35%).

Moreover, treatment with 13 mg/kg acetamiprid for 14 days caused a significant elevation in the activities of alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) in plasma compared with the control group. After 28 days, the doses of 6 and 13 mg/kg also resulted in a significant increase in ALT and AST enzyme activities.

In conclusion, the present study demonstrates that acute and subacute exposure to acetamiprid disrupts cholinergic neurotransmission through its action on nicotinic acetylcholine receptors, leading to neurobehavioral impairments, deficits in learning and memory, and muscular weakness in mice. Furthermore, it significantly inhibits cholinesterase activity, induces oxidative stress, and adversely affects liver enzyme function.