جامعة الموصل
كلية الطب البيطري

السمية العصبية للمبيد الحشري الإندوكساكارب في الفئران

سيف عزام اسماعيل ابراهيم

رسالة ماجستير
الطب البيطري / الأدوية والسموم البيطرية

بإشراف
الأستاذ الدكتورة
بنان خالد عبد الرحمن

1447هـ 2025م

الخلاصة

الإندوكساكارب هو أحد المبيدات الحشرية الحديثة المشتقة من مجموعة الأوكساديزينات Oxadiazines المستخدمة بشكل واسع في الزراعة لمكافحة العديد من الآفات الزراعية والبيطرية

هدفت دراستنا الكشف عن السمية السلوكية العصبية والتغيرات الكيموحيوية وتقييم التأثيرات الضارة الممكنة لهذا المبيد في الفئران.

أظهرت نتائج الدراسة أن مبيد الإندوكساكارب رغم تصنيفه كمبيد ذي سمية منخفضة عند الاستخدام بالجرعات المقررة الا انه يمتلك تأثيرات سميّة واضحة عند المعاملة بجرعات مرتفعة ولفترات تحت الحادة فقد بلغت الجرعة المميتة الوسطية (LD_{50}) الفموية في الفئران 1292.25 ملغم/كغم من وزن الجسم مع أعراض عصبية حادة مثل الرجفة والاختلاجات العصبية وصعوبة التنفس كما سجلت التجارب مراتب مختلفة من السمية تبعاً للجرعة، إذ بلغت مرتبة السمية 15 عند الجرعة 700 ملغم/كغم بينما ارتفعت بوضوح إلى 24 عند الجرعة 900 ملغم/كغم من وزن الجسم مما يدل على أن شدة العلامات تتدرج مع الجرعة وتدعم وجود علاقة بين الجرعة–الاستجابة مما يوضح الارتباط الوثيق بين شدة السمية وارتفاع الجرعة.

كشفت الاختبارات الحيوية عن تثبيط معنوياً في نشاط إنزيم الكولين إستراز في البلازما والكبد والدماغ وكان التثبيط معنوياً عند الجرعة العالية وخلال الساعات الأولى من التعرض مع تحسن نسبي لاحقًا ويُعد الدماغ أكثر الأنسجة تأثرًا نظرًا لنفاذ المبيد عبر الحاجز الدموي الدماغي وهذا التثبيط يؤدي إلى تراكم الكولين في المشابك العصبية Synapse ، وما يترتب عليه من فرط تحفيز عصبي يرافقه إجهاد تأكسدي يزيد من حدة الأضرار العصبية، وأظهرت الدراسة انخفاضًا مستمرًا وواضحًا في حالة التوازن التأكسدي، إذ انخفضت مستويات الجلوتاثيون (GSH) تدريجيًا وارتفعت مستويات المالونداياالديهايد (MDA) في البلازما والكبد والدماغ مما يعكس دور الإجهاد التأكسدي كآلية رئيسية في إحداث الضرر وكان الكبد الأكثر تأثرًا في البداية بسبب مسؤوليته عن استقلاب المبيد في حين برز تأثير الدماغ في مراحل لاحقة مع عواقب أكثر خطورة على الأداء العصبي وعلى السلوك النمطي حيث سجلت الفئران المعاملة انخفاضًا تدريجيًا في النشاط الحركي والسلوك الاستكشافي إضافة إلى ظهور أنماط سلوكية غير طبيعية مثل كثرة هز الرأس وحك الوجه والأنف ولعق الأطراف والجسم، بينما بقيت بعض الأنماط الأخرى مثل السباحة والتبرز والتبول دون تغيرات جوهرية.

يمكن الاستنتاج إن سمية الإندوكساكارب تتحدد بآليتين أساسيتين هما تثبيط الكولين إستراز وما ينتج عنه من خلل في النقل العصبي وإحداث الإجهاد التأكسدي المؤدي إلى استنزاف مضادات الأكسدة وارتفاع الاكسدة الفوقية للدهون الذي يخلّ بالتوازن بين مضادات الأكسدة والجذور الحرة وتؤكد هذه النتائج أهمية الحذر في التعامل مع مبيد الإندوكساكارب لتقليل مخاطره على صحة الإنسان والحيوان والحد من آثاره غير المباشرة على الكائنات غير المستهدفة فضلاً عن الإضرار البيئة.

University of Mosul
College of Veterinary Medicine

Neurotoxicity of Indoxacarb insecticide in Mice

Saif Azzam Ismail Ibrahim

M. Sc. Thesis

In Veterinary Medicine / Veterinary pharmacology and Toxicology

Supervised By

Professor

Dr. Banan Khalid Abdulrhman

2025 A.D **1447 A.H**

Abstract

Indoxacarb is a modern insecticide derived from the oxadiazine group, widely used in agriculture to combat numerous agricultural and veterinary pests.

Our study aimed to investigate the neurobehavioral toxicity, biochemical alterations, and potential adverse effects of this pesticide in mice.

The study showed that although indoxacarb is classified as a relatively low-toxicity pesticide when used at the recommended doses, it exhibits marked toxic effects upon exposure to higher doses and after repeated administration. The oral median lethal dose (LD_{50}) in mice was 1292.25 mg/kg body weight, accompanied by acute neurological symptoms such as tremors, seizures, and breathing difficulties. Toxicity scores varied depending on the dose, reaching 14 at 700 mg/kg, while rising significantly to 24 at 900 mg/kg, indicating that the severity of signs progresses with dose and supporting a clear dose–response relationship, which highlights the strong correlation between toxicity severity and dose escalation.

In vivo effects revealed a significant inhibition of cholinesterase (ChE) activity in plasma, liver, and brain, with the inhibition being more pronounced at the higher dose and during the early hours of exposure, followed by a partial recovery later. The brain was found to be the most affected tissue due to its high capacity to absorb the pesticide through the blood–brain barrier. The study demonstrated a consistent and marked disruption of oxidative balance, with gradual depletion of glutathione (GSH) and an increase in malondialdehyde (MDA) levels in plasma, liver, and brain, reflecting oxidative stress as a major mechanism of injury. The liver was the first organ affected, given its central role in pesticide metabolism, while the brain exhibited later but more severe consequences for neuronal function and stereotypic behavior.

Behavioral assessments showed a progressive decline in locomotor activity and exploratory behavior in treated mice, along with the emergence of abnormal stereotypic patterns such as frequent head shaking, excessive grooming of the face and nose, and licking of limbs and body. Meanwhile, other behaviors, including swimming, defecation, and urination, remained largely unchanged.

In conclusion, the toxicity of indoxacarb is determined by two primary mechanisms: (1) cholinesterase inhibition, leading to impaired neurotransmission, and (2) oxidative stress, causing antioxidant depletion and lipid peroxidation that disrupts the balance between antioxidants and free radicals. These findings underscore the need for caution in handling indoxacarb to minimize risks to human and animal health and to reduce its indirect effects on non-target organisms and the environment.

Neurotoxicity of Indoxacarb insecticide in Mice

Author: **Saif Azzam Ismail**

Advisor: **Dr. Banan Khalid Abdulrhman**

Publisher: University of Mosul

HIGHLITS	GRAPHICAL ABSTRACT
Indoxacarb is a modern insecticide derived from the oxadiazine group, widely used in agriculture to combat numerous agricultural and veterinary pests. Our study aimed to investigate the neurobehavioral toxicity, biochemical alterations, and potential adverse effects of this pesticide in mice.	

Keywords:

Indoxacarb

insecticide

acetylcholinesterase

Toxicity

oxidative stress

stereotypic behavior

Neurotoxicity

Abstract

The study showed that although indoxacarb is classified as a relatively low-toxicity pesticide when used at the recommended doses, it exhibits marked toxic effects upon exposure to higher doses and after repeated administration. The oral median lethal dose (LD_{50}) in mice was 1292.25 mg/kg body weight, accompanied by acute neurological symptoms such as tremors, seizures, and breathing difficulties. Toxicity scores varied depending on the dose, reaching 14 at 700 mg/kg, while rising significantly to 24 at 900 mg/kg, indicating that the severity of signs progresses with dose and supporting a clear dose–response relationship, which highlights the strong correlation between toxicity severity and dose escalation .

	In vivo effects revealed a significant inhibition of cholinesterase (ChE) activity in plasma, liver, and brain, with the inhibition being more pronounced at the higher dose and during the early hours of exposure, followed by a partial recovery later. The brain was found to be the most affected tissue due to its high capacity to absorb the pesticide through the blood–brain barrier. The study demonstrated a consistent and marked disruption of oxidative balance, with gradual depletion of glutathione (GSH) and an increase in malondialdehyde (MDA) levels in plasma, liver, and brain, reflecting oxidative stress as a major mechanism of injury. The liver was the first organ affected, given its central role in pesticide metabolism, while the brain exhibited later but more severe consequences for neuronal function and stereotypic behavior . Behavioral assessments showed a progressive decline in locomotor activity and exploratory behavior in treated mice, along with the emergence of abnormal stereotypic patterns such as frequent head shaking, excessive grooming of the face and nose, and licking of limbs and body. Meanwhile, other behaviors, including swimming, defecation, and urination, remained largely unchanged. In conclusion, the toxicity of indoxacarb is determined by two primary mechanisms: (1) acetylcholinesterase inhibition, leading to impaired neurotransmission, and (2) oxidative stress, causing antioxidant depletion and lipid peroxidation that disrupts the balance between antioxidants and free radicals. These findings underscore the need for caution in handling indoxacarb to minimize risks to human and animal health and to reduce its indirect effects on non-target organisms and the environment.

Neurotoxicity of Indoxacarb insecticide in Mice

A Thesis Submitted
By

Saif Azzam Ismail Ibrahim

To
The Council of College of Veterinary Medicine
University of Mosul
In Partial Fulfillment of the Requirement for
the Degree of Master of Science
In
Veterinary Medicine / Veterinary Pharmacology and Toxicology

Supervised By
Professor
Dr. Banan Khalid Abdulrhman

2025 A.D **1447 A.H**