



چکیده

نئونیکوتینوئیدها به عنوان سریع‌ترین کلاس در حال رشد حشره‌کش‌ها، انقلابی در حفاظت از محصولات زراعی و باغی ایجاد کرده‌اند. ویژگی‌های منحصر به فرد این ترکیبات، از جمله اثربخشی بالا علیه طیف وسیعی از آفات، انعطاف‌پذیری در کاربرد و ماهیت سیستمیک که منجر به توزیع یکنواخت در بافت‌های گیاهی می‌شود، آن‌ها را به ابزاری کلیدی در کشاورزی مدرن تبدیل کرده است. با این وجود، همین ویژگی‌ها پایداری محیطی بالایی را فراهم آورده که به طور مستقیم با مخاطرات اکولوژیک و سمیت بالقوه برای ارگانیسم‌های غیر هدف گره خورده است. استامی‌پراید به عنوان حشره‌کشی از نسل جدید، در ابتدا به دلیل سمیت کمتر برای زنبورهای عسل (به عنوان گرده افشان‌های حیاتی) مورد توجه قرار گرفت و جایگزینی نسبتاً ایمن‌تر برای مهار آفات محسوب شد. مکانیسم عمل استامی‌پراید بر هدف قرار دادن اختصاصی گیرنده‌های نیکوتین استیل کولین (nAChR) در حشرات است؛ با این حال، شواهد نشان می‌دهد که کاربرد گسترده و مداوم آن، با ایجاد پیامدهای منفی غیرمستقیم و مستقیم بر اکوسیستم‌ها همراه بوده است. یکی از چالش‌های اساسی که در این مطالعه به آن پرداخته می‌شود، شواهدی از سمیت بالقوه استامی‌پراید برای پستانداران است که برخلاف پیش‌فرض‌های اولیه، نگرانی‌های جدی برای سلامت گونه‌های غیر هدف ایجاد کرده است. در نهایت، این مقاله ضرورت بازنگری در پروتکل‌های مصرف این ترکیبات و نیاز به رویکردهای مدیریت تلفیقی آفات (IPM) را برای کاهش ردپای زیست‌محیطی نئونیکوتینوئیدها تبیین می‌نماید.

واژگان کلیدی: اثرات سیستمیک، ارگانیسم‌های غیر هدف، سمیت پستانداران، مدیریت آفات.

مقدمه

هیدروکربن‌های آروماتیک چندحلقه‌ای (PAHs)

از زمان آغاز انقلاب صنعتی و گسترش شهرنشینی، به واسطه پایداری بالا و تجمع زیستی، اثرات مخربی بر تعادل اکولوژیک اعمال می‌کنند (Borpatragohain et al., ۲۰۱۹).

نوظهور و پایداری تبدیل شده‌اند. در این میان، بقایای محصولات بهداشتی، آلاینده‌های کشاورزی (نظیر تریازین‌ها و آفت‌کش‌های ارگانوفسفره)، ترکیبات کلره، بی‌فنیل‌های پلی‌کلره (PCBs) و

تداوم حضور نهاده‌های شیمیایی در خاک، پیوند مستقیمی با خطر نشت و آلودگی منابع آب‌های زیرزمینی دارد. پتانسیل انتقال این ترکیبات به سفره‌های آب زیرزمینی، تابعی از توانایی جذب

(Adsorption) آن‌ها در بستر خاک است؛ به‌طوری‌که ترکیبات با قابلیت جذب پایین، با سهولت بیشتری به افق‌های پایین‌تر نفوذ کرده و موجب آلودگی منابع آبی می‌شوند (Gupta and Khanna, 2018). نرخ تجزیه این مواد در خاک به برهم‌کنش پیچیده‌ای از شرایط اقلیمی، ویژگی‌های بافتی خاک و خصوصیات فیزوشیمیایی بستگی دارد (Sharma et al, 2018; Wolejko et al, 2020). علاوه بر مخاطرات آبی، استفاده بی‌رویه از سموم برای مهار آفات و علف‌های هرز، منجر به تخریب تنوع زیستی خاک، تغییر در ترکیب معدنی و تضعیف ساختار فیزیکی آن شده است که در نهایت سلامت کلی بوم‌سازگان‌های کشاورزی را به مخاطره می‌اندازد.

تلفیق مکانیزاسیون، سامانه‌های نوین آبیاری و کاربرد نهاده‌های شیمیایی در دهه‌های اخیر، منجر به جهش چشمگیری در شاخص‌های بهره‌وری و سودآوری بخش کشاورزی شده است. با این حال، تداوم این الگوی تولید، چالش‌های زیست‌محیطی و بهداشتی گسترده‌ای را به همراه داشته است. در این میان، مدافعان صنایع شیمیایی با استناد به رشد جمعیت جهانی و ضرورت ارتقای امنیت غذایی، استفاده از این ترکیبات را راهکاری اجتناب‌ناپذیر برای تثبیت سطوح تولید فعلی می‌دانند (Vandenberg et al, 2020; Warra and Prasad, 2020). این تقابل دیدگاه‌ها، ضرورت گذار به سمت رویکردهای مدیریت پایدار را بیش از پیش نمایان می‌سازد.

به‌طور کلی، نهاده‌های شیمیایی به‌عنوان ابزاری استراتژیک در مدیریت تلفیقی آفات و بیماری‌ها، نقشی کلیدی در حفاظت از محصولات زراعی و باغی ایفا می‌کنند. با توجه به اینکه بیش از ۵۰۰۰ گونه بیماری‌زای گیاهی، ۹۰۰۰ گونه کنه و ۸۰۰۰ گونه علف هرز در سراسر جهان موجبات کاهش عملکرد محصولات را فراهم می‌آورند، کاربرد منطقی این ترکیبات برای حفظ امنیت غذایی ضروری است. بر اساس گزارش فائو (FAO, 2022) میزان کل مواد فعال مصرفی در بخش کشاورزی در سال ۲۰۲۰ حدود ۲/۶۸ میلیون تن برآورد شده است که سرانه‌ی مصرف جهانی آن ۱/۸ کیلوگرم در هر هکتار زمین زراعی و ۰/۳۷ کیلوگرم به ازای هر نفر گزارش شده است.

ترکیبات شیمیایی کشاورزی شامل طیف وسیعی از علف‌کش‌ها، قارچ‌کش‌ها، جونده‌کش‌ها، نماتدکش‌ها و حشره‌کش‌ها هستند (Sharma et al, 2019). میزان خسارت ناشی از آفات و بیماری‌ها در محصولات استراتژیک متفاوت است؛ به‌گونه‌ای که نرخ تلفات جهانی ناشی از عوامل بیماری‌زادر گندم (۱۰ تا ۲۸٪)، ذرت (۲۰ تا ۴۰٪) و سویا (۱۱ تا ۳۲٪) گزارش شده است (Savary et al, 2019). این ارقام، محرک اصلی افزایش ۱۵ تا ۲۰ برابری در شدت کاربرد نهاده‌های شیمیایی در سراسر جهان بوده است (Savary et al, 2019). بر اساس داده‌های فائو (FAO, 2023)، ترکیب مصرف جهانی



آفت‌کش‌ها عمدتاً شامل علف‌کش‌ها (۵۶٪)، قارچ‌کش‌ها (۲۵٪) و حشره‌کش‌ها (حدود ۲۰٪) است.

حشره‌کش‌ها از منظر شیمیایی در دسته‌بندی‌های مختلفی نظیر ارگانوکلره‌ها، کاربامات‌ها، پیرتروئیدها، نئونیکوتینوئیدها (NEOs) و اسپینوسین‌ها/بنزولوره‌ها طبقه‌بندی می‌شوند. نئونیکوتینوئیدها به عنوان کلاسی نوین از حشره‌کش‌ها، به دلیل کارایی بالا، به طور گسترده در سطح جهان مورد استفاده قرار می‌گیرند (Thompson et al, ۲۰۲۰; Fenibo et al, ۲۰۲۱). با این وجود، شواهد علمی، مواجهه با این ترکیبات را با مخاطرات جدی سلامت انسان از جمله سمیت عصبی، آسیب‌های کبدی، اثرات ژنوتوکسیک، سرطان‌زایی و اختلال در عملکرد تولیدمثل مرتبط می‌دانند (Thompson et al, ۲۰۲۰).

در سال‌های اخیر، نگرانی‌های فزاینده‌ای پیرامون تهدیدات زیست‌محیطی گسترده ناشی از کاربرد حشره‌کش‌های نئونیکوتینوئید (NEOs) مطرح شده است (Sgolastra et al, ۲۰۲۰). این کلاس از ترکیبات که در دهه ۱۹۸۰ کشف شدند، با عرضه نخستین مشتق تجاری یعنی «ایمیداکلوپراید» در اوایل دهه ۱۹۹۰، وارد بازار کشاورزی شدند. نئونیکوتینوئیدها به واسطه ویژگی‌هایی نظیر ماهیت سیستمیک، کارایی بالا در دوزهای پایین و سمیت ظاهر آکم برای مهره‌داران (از جمله انسان)، به سرعت مورد استقبال گسترده قرار گرفتند (Berheim et al, ۲۰۱۹). در مقایسه با سایر گروه‌های آفت‌کش، این ترکیبات قابلیت جذب سریع و انتقال گسترده در بافت‌های گیاهی را دارا هستند. از نظر روش‌های کاربرد، برخی از این ترکیبات به طور اختصاصی برای تیمار بذر (مانند کلوتیانیدین)، برخی برای محلول‌پاشی (مانند استامی‌پراید و تیاکلوپراید) و برخی دیگر برای هر دوروش (مانند ایمیداکلوپراید و تیمتوکسام) تأیید شده‌اند (Kundoo et al, ۲۰۱۸). علاوه بر کاربردهای زراعی و باغی، نئونیکوتینوئیدها در مهار آفات ناقل در دامپزشکی و مصارف خانگی نیز به طور گسترده به کار گرفته می‌شوند (Cimino et al, ۲۰۱۷) و در مدیریت حشرات مکنده و جونده از طریق بافت‌های گیاهی بسیار کارآمد عمل می‌کنند (Bass and Field, ۲۰۱۸).

از منظر مکانیسم اثر، این حشره‌کش‌ها به گونه‌ای طراحی شده‌اند که ساختاری مشابه با نیکوتین داشته باشند و از این طریق، سیستم انتقال‌دهنده عصبی کولینرژیک را هدف قرار دهند. برخلاف باورهای پیشین مبنی بر نیمه‌عمر بیولوژیکی کوتاه این ترکیبات، یافته‌های اخیر نشان می‌دهند که نئونیکوتینوئیدها پایداری بسیار بالایی در محیط داشته و می‌توانند تا ۱۹ سال در اکوسیستم باقی بمانند (Costas-Ferreira and Faro, ۲۰۲۱; Katic et al, ۲۰۲۱). این ترکیبات در شرایط استاندارد (۷ pH و دمای ۲۰ درجه سانتی‌گراد)، حلالیت قابل توجهی در آب (بین ۱۸۴ تا ۵۹۰ میلی گرم در لیتر) دارند که تسهیل‌کننده جذب سریع و انتقال سیستمیک آن‌ها

به سراسر گیاه به منظور ایجاد حفاظت سراسری است (Ellis et al., 2017). با این حال، این کارایی با چالش‌های اکولوژیک بزرگی همراه است؛ به طوری که تنها حدود ۱۰٪ از حشره‌کش‌های مصرفی به ارگانوسم هدف می‌رسند و ۹۰٪ باقی‌مانده در محیط پراکنده می‌شوند. این نشت (Leaching) و پراکنش محیطی، منجر به مواجهه غیر هدف ارگانوسم‌ها و بروز اثرات مخرب بر تعادل اکوسیستم‌ها می‌گردد (Lin et al., 2020) (شکل ۱). از آنجاکه نئونیکوتینوئیدها، به طور گسترده استفاده می‌شوند، نگرانی‌های بهداشتی قابل توجهی را برای انسان‌ها و اکوسیستم‌ها ایجاد می‌کنند و بر تعادل اکولوژیک تأثیر (Xu et al., 2021) و تولیدمثل (Liu et al., 2021) و سیستم‌های عصبی انسان را مختل می‌کنند (Thompson et al., 2020).

■ ساختار شیمیایی و طبقه‌بندی نئونیکوتینوئیدها

نئونیکوتینوئیدها به عنوان آنالوگ‌های ساختاری نیکوتین، از جمله حشره‌کش‌های سنتتیک با خواص نوروتوکسیک بارز محسوب می‌شوند (Hayes, 1982). از منظر شیمی‌آلی، این ترکیبات در دسته گوانیدین‌ها/آمیدین‌های هتروسیکلیک جای می‌گیرند که دارای جانشین‌های عملکردی خاصی هستند. به طور کلی، ساختار مولکولی نئونیکوتینوئیدها از چهار جزء کلیدی تشکیل شده است: یک هسته هتروسیکلیک آروماتیک، پل‌های اتصال، بخش

هیدرو هتروسیکلیک یا گوانیدین/آمیدین و یک گروه گیرنده الکترون (Electron-Withdrawing Group). در سال‌های اخیر، روند توسعه مشتقات نوین این کلاس با هدف جایگزینی گروه‌های سیانو یا نیترو گوانیدین با گروه‌های عاملی سولفونامید یا مشتقات چرخه‌ای مشابه، به منظور تعدیل خواص فیزیوشیمیایی آن‌ها، شتاب بیشتری یافته است (Yang et al., 2014).

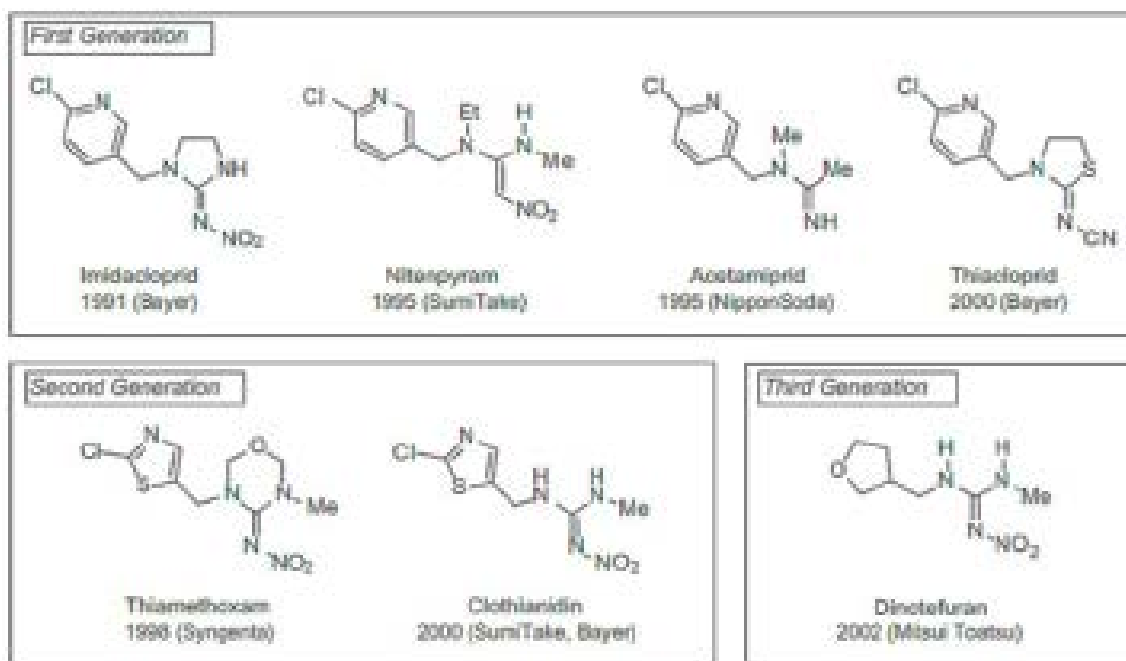
این ترکیبات به عنوان آگونیست‌های گیرنده‌های نیکوتینیک استیل کولین (nAChRs) در غشای پس‌سیناپسی نورون‌های حشرات عمل کرده و باعث اختلال در هدایت عصبی می‌شوند (Borsuah et al., 2020). در حال حاضر، هفت ترکیب اصلی از این کلاس به صورت تجاری عرضه می‌شوند که شامل ایمیداکلوپراید، استامی‌پراید، تیاکلوپراید، تیمتوکسام، کلوتیانیدین، دینوتفوران و نیتن‌پیرام است. از نظر طبقه‌بندی نسل شناختی، نئونیکوتینوئیدها به سه گروه اصلی تقسیم می‌شوند:

۱. نسل اول: مشتقات کلروپیریدینیل (شامل ایمیداکلوپراید، نیتن‌پیرام، استامی‌پراید و تیاکلوپراید).

۲. نسل دوم: مشتقات کلروتیازولیل (شامل تیمتوکسام و کلوتیانیدین).

۳. نسل سوم: مشتقات تتراهیدرو فوریل (Wang et al., 2022).

علاوه بر این، بر اساس نوع گروه عاملی متصل به ساختار گوانیدین/آمیدین، این سموم به



شکل ۲- ساختارهای شیمیایی نئونیکوتینوئیدهای رایج (Zapol'skii et al, ۲۰۰۹)

تفاعلات عصبی پیچیده‌ای دارند؛ به طوری که ضمن نشان دادن فعالیت‌های تحریک‌کنندگی عصبی مشابه کلوتیانیدین، در برخی شاخص‌های مسدودکنندگی عصبی، رفتاری مشابه ایمیداکلوپراید نشان می‌دهند (Simon-Delso et al, ۲۰۱۵).

■ مکانیسم عمل مولکولی نئونیکوتینوئیدها

هدف اصلی نئونیکوتینوئیدها و سایر حشره‌کش‌های مرتبط، گیرنده‌های استیل کولین نیکوتینیک (nAChR) در سیستم عصبی مرکزی حشرات است (Tomizawa and Casida, ۲۰۰۳; ۲۰۰۵). این گیرنده‌ها، کانال‌های یونی وابسته به لیگاند (Ligand-Gated Ion Channels) در سیستم عصبی مرکزی بی‌مهرگان هستند که واسطه انتقال

دو زیرگروه نیتروگوانیدین‌ها و سیانوآمیدین‌ها تقسیم‌بندی می‌شوند. نیتروگوانیدین‌ها (مانند ایمیداکلوپراید، تیامتوکسام و کلوتیانیدین) به دلیل حضور گروه N-nitro و اتم‌های اکسیژن، ماهیتی قطبی‌تر و واکنش‌پذیری بالاتری دارند. در مقابل، سیانوآمیدین‌ها (شامل استامی‌پراید و تیاکلوپراید) به دلیل حضور گروه سیانو، قطبیت و واکنش‌پذیری کمتری از خود نشان می‌دهند (Iwasa et al, ۲۰۰۴; Pisa et al, ۲۰۲۱).

از نظر فارماکودینامیک و تعامل با گیرنده‌های هدف، تفاوت‌های معناداری میان نسل‌ها مشاهده می‌شود. نسل اول عمدتاً به عنوان آگونیست‌های جزئی nAChR عمل می‌کنند، در حالی که نسل دوم آگونیست‌های ضعیف‌تری هستند. نسل سوم (مانند دینوتفوران)

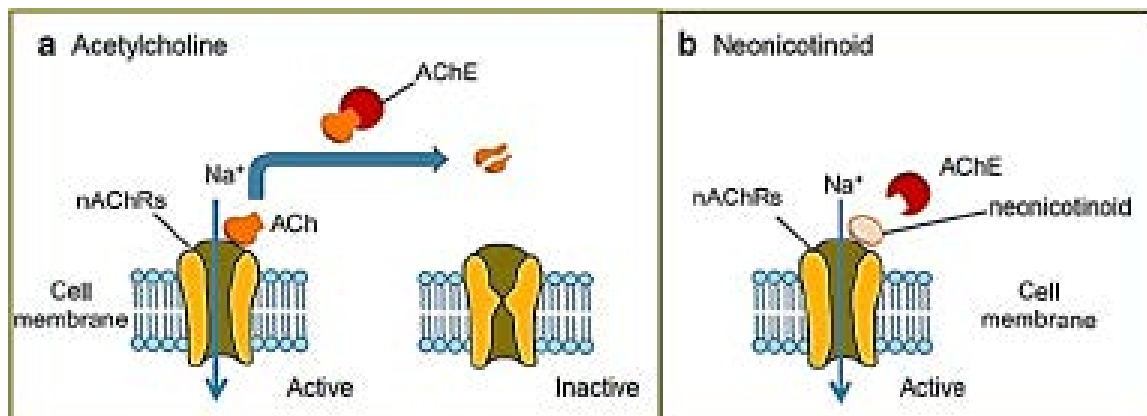
عصبی کولینرژیک تحریکی محسوب می‌شوند. Thany, ۲۰۱۰). با این حال، جایگزینی استیل کولین توسط نئونیکوتینوئیدها منجر به فعال سازی مفرط و مداوم گیرنده می‌شود. این پاسخ دوفازی (Biphasic Response) شامل افزایش فرکانس تخلیه خودبه‌خودی (Spontaneous Discharge) و متعاقباً مسدود شدن انتشار عصبی است که در نهایت منجر به فلج و مرگ حشره می‌گردد (Liu and Casida, ۱۹۹۳). این فرآیند با تحریک بیش از حد، منجر به آزادسازی غیرطبیعی انتقال دهنده‌های عصبی دیگر نظیر دوپامین، سروتونین، گلوتامات و γ -GABA می‌شود (Taly et al, ۲۰۰۹).

اگرچه نئونیکوتینوئیدها برای هدف قرار دادن nAChR حشرات طراحی شده‌اند، اما وجود زیرگروه‌های مشابه از این گیرنده‌ها در بافت پستانداران، مخاطرات سمیت غیر هدف را افزایش می‌دهد. گیرنده‌های نیکوتینیک در پستانداران از ترکیب زیرواحد‌های مختلف α (۹ نوع)، β (۴ نوع)، γ تشکیل شده‌اند (Tomizawa et al, ۱۹۹۹) و در گانگلیون‌های اتونوم، ماهیچه‌ها، نخاع و نواحی مختلف مغز پراکنده شده‌اند (Yamamoto et al, ۱۹۹۸; Tomizawa and Casida, ۲۰۱۱). علاوه بر سیستم عصبی، این گیرنده‌ها در سلول‌های اپیتلیال برونش، سلول‌های اندوتلیال، لنفوسیت‌ها، کراتینوسیت‌ها و سلول‌های کروم‌افین نیز یافت می‌شوند (Kumar and Meizel, ۲۰۰۵).

در ارزیابی ویژگی‌های اتصال (Binding Affinity)، نئونیکوتینوئیدها، اسپینوسین‌ها و آنالوگ‌های نریستوکسین، سه کلاس اصلی از حشره‌کش‌ها هستند که با ایجاد تداخل در عملکرد فیزیولوژیک طبیعی nAChR، منجر به بروز اثرات سمی می‌شوند (Jeschke et al, ۲۰۱۳).

از نظر ساختاری، این گیرنده‌ها از زیرواحد‌هایی به‌صورت هتروپنتامر یا هموپنتامر تشکیل شده‌اند که حول یک منفذ کاتیونی انتخابی آرایش یافته‌اند. در یک هتروپنتامر، دو محل اتصال ارتوستریک (Orthosteric Sites) در حوزه خارج سلولی، در سطح مشترک میان زیرواحد‌های α مجاور و زیرواحد‌های β واقع شده‌اند؛ به‌طوری‌که حلقه‌های A تا C و حلقه‌های D تا E به‌ترتیب مسئول برهم‌کنش با بستر (Ligand) هستند (Corringer et al, ۲۰۰۰). در ساختارهای هتروپنتامری، زیرواحد‌های α حلقه‌های A، B و C را ارائه می‌دهند، در حالی‌که زیرواحد‌های غیر α با فراهم کردن حلقه‌های D، E و F محل اتصال ارتوستریک را تکمیل می‌کنند (Ihara et al, ۲۰۱۵).

نئونیکوتینوئیدها به‌عنوان آگونیست‌هایی که به نوروپاتی پس‌سیناپسی متصل می‌شوند، به‌صورت «آگونیست» (Agonist) عمل کرده و سیستم عصبی را تحریک می‌کنند (شکل ۳). در شرایط فیزیولوژیک، استیل کولین (ACh) با اتصال به گیرنده، موجب باز شدن کانال‌ها، ورود یون‌های Na^+ و خروج یون‌های K^+ می‌گردد (Tomizawa and Casida, ۲۰۰۱).



شکل ۳- عملکرد گیرنده های استیل کولین نیکوتینی در حضور استیل کولین (الف) و یک نئونیکوتینوئید (ب) (Chang et al., ۲۰۱۳).

نئونیکوتینوئیدها به عنوان آگونیست های کامل یا جزئی (Partial Agonists) گیرنده های حشرات و آگونیست های ضعیف گیرنده های پستانداران طبقه بندی می شوند. آگونیست های کامل در دوزهای اشباع، قابلیت باز کردن کانال ها را تا ۱۰۰٪ (مشابه استیل کولین) دارند، در حالی که آگونیست های جزئی با ایجاد جریان یونی کمتر، می توانند حتی از اثر آگونیست های کامل درون زا (Endogenous) یا اگزوژن جلوگیری کنند (Houchat et al., ۲۰۲۰).

■ پیامدهای اکولوژیک و سمیت زیستی (Ecotoxicity)

تجربی حاکی از آن است که نئونیکوتینوئیدها در محیط های آبی، موجب بروز سمیت ژنتیکی (Genotoxicity) و تضعیف پاسخ های ایمنی در ماهیان و سایر میکروارگانیسم های آبی می گردند. در اکوسیستم های خشکی، این ترکیبات از طریق تماس مستقیم با پوست یا انتقال در زنجیره غذایی (Biomagnification) ارگانیسم ها را در معرض خطر قرار می دهند. در این میان، نرم تنان و کرم های خاکی به واسطه تماس مستقیم با خاک و جذب سطحی، از آسیب پذیرترین گروه ها محسوب می شوند. به طور مشخص، مواجهه با دوزهای بالای «دینوتفوران» (Dinotefuran) منجر به بروز تنش اکسیداتیو و تخریب ساختاری لیپیدها، پروتئین ها و اسیدهای نوکلئیک در بافت کرم های خاکی شده است (Liu et al., ۲۰۱۷; Pang et al., ۲۰۲۰). علاوه بر این، سرنوشت محیطی و نرخ تجزیه این مواد به شدت تحت تأثیر ویژگی های فیزیکوشیمیایی خاک قرار دارد؛ عواملی نظیر کیفیت گسترش بی سابقه کاربرد نئونیکوتینوئیدها در اکوسیستم های کشاورزی، ریسک های سمیت قابل توجهی را برای گونه های غیر هدف، از جمله ماهی ها، پرندگان، پستانداران و انسان ها به همراه داشته است (Zhang et al., ۲۰۲۳). شواهد

خاک، فعالیت‌های میکروبی، دما و میزان بارندگی، تعیین‌کننده پایداری یا اتلاف (Dissipation) نئونیکوتینوئیدها در محیط هستند (Mörtl et al., ۲۰۱۶).

■ سمیت اندام و پاتولوژی (Organ Toxicity)

از منظر فیزیولوژیک، کبد به دلیل نقش محوری در متابولیسم و مسیرهای سم‌زدایی (Detoxification)، هدف اصلی سموم نئونیکوتینوئید محسوب می‌شود. اگرچه آسیب‌های کبدی شدید اغلب با دوزهای بالای مواجهه همراه است، اما این آسیب‌ها معمولاً با نشانه‌های سیستمیک نظیر کاهش اشتها (Anorexia) و کاهش وزن بدن تداوم می‌یابند (Thompson et al., ۲۰۲۰). مطالعات مدل حیوانی نشان داده‌اند که تجویز خوراکی «ایمیداکلوپراید» در غلظت‌های بالا، منجر به تغییرات پاتولوژیک در بافت‌های کبد، کلیه و مغز می‌گردد (Beharvaj et al., ۲۰۱۰).

علاوه بر کبد، سیستم‌های بیولوژیک دیگر نیز تحت تأثیر قرار می‌گیرند؛ به‌طوری‌که مواجهه با «تیامتوکسام» در مدل‌های خرگوش، سمیت کبدی شدیدی را بر جای گذاشته است. این سمیت با افزایش سطح بیلی‌روبین در خون و بروز تغییرات هیستوپاتولوژیک در بافت کبد، از جمله نکروز (Necrosis)، آپوپتوز (Apoptosis) سلولی، نفوذ لنفوسیتی و فیروز ناشی از مرگ سلولی تأیید شده است (El Okle et al., ۲۰۱۸).

■ خصوصیات استامی‌پراید

استامی‌پراید، نخستین بار در سال ۱۹۸۴ تولید و در سال ۱۹۹۵ توسط شرکت نیپون سودا وارد چرخه تولید تجاری در ژاپن گردید (Yamamoto and Casida, ۱۹۹۹; Craddock et al., ۲۰۱۹)، یکی از پرکاربردترین سموم دسته نئونیکوتینوئیدها در مدیریت آفات محصولات زراعی، میوه‌ای، سبزیجات و گیاهان زینتی محسوب می‌شود (Saha et al., ۲۰۱۷; Moore et al., ۲۰۲۱). از منظر رفتار محیطی، حلالیت بالای استامی‌پراید در آب، پتانسیل بالایی برای آلودگی منابع آب و زنجیره‌های غذایی ایجاد می‌کند (Gawel et al., ۲۰۱۹; Xu et al., ۲۰۱۹). این ترکیب در برابر هیدرولیز شیمیایی در شرایط جوی نسبتاً مقاوم بوده و روند تجزیه آن در محیط‌های آبی بسیار کند است (Wallace, ۲۰۱۴). همچنین، پایداری استامی‌پراید در خاک بسته به شرایط محیطی متغیر است؛ به‌طوری‌که نیمه‌عمر آن در شرایط مزرعه حدود ۲۳ روز و در شرایط کنترل‌شده آزمایشگاهی می‌تواند تا ۴۵۰ روز گزارش شود که این امر می‌تواند منجر به انباشت در خاک و اثرات منفی بر میکروارگانیسم‌های خاکزی گردد (Renaud et al., ۲۰۱۸).

■ مکانیسم اثر و سمیت عصبی (Neurotoxicity)

در حشرات، استامی‌پراید با هدف قرار دادن گیرنده‌های استیل‌کولین نیکوتینی (nAChR) در نورون‌های پس‌سیناپسی سیستم عصبی مرکزی



عمل می‌کند (EL-Hak et al, ۲۰۲۲). اتصال این لیگاند به گیرنده، موجب تغییر در پتانسیل غشای سلولی و اختلال در فرآیند انتقال پیام‌های عصبی می‌گردد. این فرآیند در نهایت منجر به تحریک بیش از حد (Overstimulation) سیستم عصبی، بروز تشنج، فلج و مرگ حشره می‌شود. در مورد پستانداران، اگرچه انتخاب‌پذیری این سم بالا است، اما استامی‌پراید میل ترکیبی، قابل توجهی با گیرنده‌های نیکوتینی پستانداران نشان می‌دهد. این گیرنده‌ها به‌طور گسترده در سیستم عصبی عضلانی (Neuromuscular system) و تولیدمثل توزیع شده‌اند که این امر ریسک‌های سمیت غیر هدف را افزایش می‌دهد (Phogat et al, ۲۰۲۲).

■ فارماکوکینتیک: توزیع، متابولیسم و دفع (ADME)

پس از ورود به بدن (از طریق مصرف خوراکی، استنشاق یا تماس پوستی)، استامی‌پراید به‌واسطه جریان خون به بافت‌های مختلف توزیع می‌گردد (Ford and Casida, ۲۰۰۶). مطالعات نشان داده‌اند که تجمع این ماده در بافت‌های مختلف با قرار گرفتن در معرض مواجهه‌های مستقیم و غیرمستقیم مرتبط است (Bonmatin et al, ۲۰۲۱). بقایای استامی‌پراید و متابولیت‌های آن در اندام‌های حیاتی نظیر کبد، مغز، دستگاه گوارش، بیضه و همچنین در ادرار گزارش شده است (Zhang et al, ۲۰۱۱; Yeter and Aydın, ۲۰۱۴).

(Taira et al, ۲۰۱۳; Ichikawa et al, ۲۰۱۹). فرآیند متابولیسم استامی‌پراید در پستانداران عمدتاً در کبد و از طریق مسیرهای آنزیمی فاز یک (Phase I Metabolism) صورت می‌گیرد. این فرآیند تحت مدیریت سیستم‌های آنزیمی سیتوکروم P450 (CYP) و همچنین آلدئید اکسیداز (AO) انجام می‌شود که وظیفه اصلی آن‌ها تغییر ساختار مولکولی سم جهت تسهیل دفع آن از بدن است (Shi et al, ۲۰۰۹).

سمیت استامی‌پراید

به دلیل کاربرد گسترده و مستمر در کشاورزی، استامی‌پراید به‌عنوان یک عامل سمیت‌زای بالقوه شناخته می‌شود که می‌تواند فیزیولوژی ایمنی، تعادل یونی (Ionic Homeostasis) و الگوهای رفتاری را مختل کند. حلالیت بالای این ترکیب و برهم‌کنش سریع آن با بافت‌های زنده، ریسک مواجهه و آسیب‌های زیستی را افزایش می‌دهد. LD₅₀ استامی‌پراید، برای قرار گرفتن در معرض خوراکی ۲۰۰-۲۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم (وزن بدن) در موش است (Gasmi et al, ۲۰۱۷; Kong et al, ۲۰۱۷; Shamsi et al, ۲۰۲۱). در حالی که LD₅₀ برای قرار گرفتن در معرض آب آشامیدنی ۱۰۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن در موش‌ها شناسایی شده است (Hataba et al, ۲۰۱۴; Shahin, ۲۰۱۸). مواجهه مزمن با استامی‌پراید از طریق مسیر خوراکی، منجر به بروز آسیب‌های ساختاری و عملکردی در اندام‌های حیاتی می‌گردد. شواهد نشان می‌دهند که این

سمیت به صورت وابسته به دوز (Dose-dependent) عمل کرده و از طریق القای تنش اکسیداتیو، منجر به تغییرات پاتولوژیک در بافت کبد و کلیه می شود. علاوه بر این، اختلالات هماتولوژیک (خونی) و تغییرات بیوشیمیایی در پارامترهای کبدی نیز از پیامدهای اصلی مواجهه مزمن محسوب می شوند (Chakroun et al., 2016; Karaca et al., 2019). همچنین قرار گرفتن در معرض استامی پراید با عدم تعادل یونی در داخل سلول ها مرتبط است، زمانی که استامی پراید به طور خاص سطوح Ca^{2+} مخچه را افزایش داد که دلالت بر مهار فعالیت Ca^{2+} , Na^{+}/K^{+} و Mg^{2+} ATPase در مغز موش دارد (Dhouib et al., 2017).

■ تنش اکسیداتیو

در هر دو گروه مهره داران و بی مهرگان، آسیب های ساختاری ناشی از نئونیکوتینوئیدها به مولکول های حیاتی نظیر لیپیدها، پروتئین ها و اسیدهای نوکلئیک (DNA)، عمدتاً از طریق القای تنش اکسیداتیو صورت می گیرد. این فرآیند بر اثر افزایش تولید گونه های فعال اکسیژن (ROS) و گونه های فعال نیتروژن (RNS) رانش یافته و منجر به تخریب زنجیره ای در اجزای سلولی می گردد (Wang et al., 2018).

مطالعات مربوط به مواجهه خوراکی با استامی پراید، تغییرات گسترده ای را در پارامترهای بیوشیمیایی و ساختاری نشان داده اند. در موش های تحت مواجهه، افزایش سطح مالون دی آلدئید (MDA) —

که شاخص اصلی پراکسیداسیون لیپیدی است — در کنار تغییرات در سطح آنزیم های کبدی مشاهده شده است. همچنین، کاهش سطح گلوتاتیون (GSH) (به عنوان یکی از اصلی ترین آنتی اکسیدان های درون سلولی) و بروز تغییرات هیستوپاتولوژیک در بافت های کبد و کلیه، نشان دهنده تضعیف سیستم دفاع آنتی اکسیدانی و آسیب مستقیم به اندام های هدف است (Karaca et al., 2019).

یافته های اخیر حاکی از پیچیدگی بیشتر این فرآیند در سطح متابولیک است. مواجهه با استامی پراید نه تنها منجر به افزایش سطح مالون دی آلدئید می گردد، بلکه باعث تغییر در پروفایل اسیدهای آمینه نیز می شود. گزارش شده است که سطوح فنیل آلانین و سایر اسیدهای آمینه شاخه دار (BCAAs) در بافت کبد موش های در معرض سم، افزایش می یابد که این امر با کاهش فعالیت آنتی اکسیدانی همبستگی مستقیم دارد. این مشاهدات نشان می دهند که اختلال در مسیرهای متابولیک اسیدهای آمینه می تواند منجر به تجمع لیپیدی شده و متعاقباً از طریق ایجاد یک چرخه باز خورد، تنش اکسیداتیو را تشدید نماید (Yan et al., 2020).

■ آپوپتوز و سمیت ژنی^۱

شواهد علمی نشان می دهند که استامی پراید فراتر از ایجاد تنش اکسیداتیو، به عنوان یک عامل



موتاژن (Mutagen) عمل کرده و با مداخله در الگوهای بیان ژن، تعادل سلولی را برهم می‌زند. این ماده از طریق ایجاد آسیب‌های ساختاری به DNA و القای پاسخ‌های بیولوژیک ثانویه، منجر به تداخل در فرآیندهای حیات سلولی می‌گردد. این پیامدها در نهایت به سمیت ژنتیکی (Genotoxicity) و سمیت سلولی (Cytotoxicity) ختم می‌شوند که می‌توانند آسیب‌های جبران‌ناپذیری به مواد ژنتیکی و بافت‌های هدف وارد کنند.

■ مکانیسم‌های تنظیم‌کننده آپوپتوز و مسیر ذاتی

آپوپتوز، فرآیند مرگ برنامه‌ریزی‌شده و کنترل‌شده سلول است که توسط توازن دقیق میان پروتئین‌های پرو-آپوپتوز (Pro-apoptotic) و ضد-آپوپتوز (Anti-apoptotic) تنظیم می‌شود. مواجهه با استامی‌پراید، از طریق فعال‌سازی مسیر آپوپتوز ذاتی (Intrinsic Apoptotic Pathway)، این توازن را برهم می‌زند. محرک‌های اصلی این مسیر در مواجهه با این سم، شامل القای تنش اکسیداتیو شدید، آسیب مستقیم به ساختار DNA و تغییرات اپی‌ژنتیک یا تغییر در بیان ژن‌های تنظیم‌کننده چرخه سلولی است.

۳. شواهد تجربی در مدل‌های سلولی

مطالعات بر روی خطوط سلولی مختلف، مکانیسم‌های آسیب‌رسان استامی‌پراید را به تفصیل تأیید کرده‌اند:

- سلول‌های عصبی (PC۱۲): تحقیقات

نشان داده است که تیمار سلول‌های PC۱۲ با استامی‌پراید منجر به کاهش قابل توجه نرخ بقا (Cell Viability)، افزایش آسیب‌های ساختاری DNA و القای آپوپتوز وابسته به کاسپاز (Caspase-dependent apoptosis) می‌گردد (Annabi et al, ۲۰۱۹).

- سلول‌های انسانی (SH-SY5Y و HepG۲): در مطالعات انجام شده بر روی سلول‌های نوروبلاستوم انسانی (SH-SY5Y) و سلول‌های سرطان کبد انسان (HepG۲)، آسیب‌های ژنتیکی ناشی از استامی‌پراید به صورت وابسته به دوز (Dose-dependent) مشاهده شده است؛ این امر تأیید می‌کند که شدت تخریب DNA با میزان مواجهه با این ترکیب رابطه مستقیم دارد (S, enyildiz et al, ۲۰۱۸).

■ سمیت تولیدمثلی و اختلالات سیستم گناد (Reproductive Toxicity)

اثرات استامی‌پراید بر عملکرد سیستم تولیدمثلی نر فرآیندهای تولیدمثلی به دلیل حساسیت بالای سیستم‌های هورمونی و سلولی به آلاینده‌های محیطی، از جمله آفت‌کش‌ها، یکی از آسیب‌پذیرترین حوزه‌ها در مواجهه با سموم محسوب می‌شوند. گزارش‌ها نشان می‌دهند که حشره‌کش‌ها با القای تنش اکسیداتیو در بافت بیضه، سلامت تولیدمثلی را مختل می‌کنند (Mosbah et al, ۲۰۱۸). در این

راستا، مطالعات گسترده ای بر روی مدل های مختلف پستانداران، اثرات مخرب استامی پراید را تأیید کرده اند:

• اختلال در محور هورمونی و کیفیت اسپرم: مواجهه مزمن با استامی پراید در موش های صحرایی نر، منجر به کاهش معنادار و وابسته به دوز در سطح تستوسترون پلازما، تعداد اسپرم، تحرک و نرخ بقای آن هاست (Ar can et al, 2020). همچنین، کاهش سطح هورمون آزادکننده گنادوتروپین (GnRH) نشان دهنده اختلال در محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-گناد است (Toghan et al, 2020).

• تغییرات پاتولوژیک و ساختاری: در مدل های مختلف از جمله خوکچه هندی (Kenfack et al, 2018) و موش های صحرایی، تجویز استامی پراید باعث کاهش وزن اندام های تولیدمثلی (بیضه، مجرای دفران و غدد پشתיبان) و بروز ناهنجاری های مورفولوژیک در ساختار بیضه شده است. این آسیب ها با افزایش غلظت گونه های فعال اکسیژن (ROS) در بافت بیضه و کاهش عملکرد اندام های پاسخ دهنده به تستوسترون همراه است (Zhang et al, 2011).

• مکانیسم های سلولی و پیام رسانی ثانویه: در سطح مولکولی، استامی پراید با مهار سنتز آدنوزین تری فسفات (ATP) و آدنوزین مونوفسفات حلقوی (cAMP) در سلول های لیدیگ (Leydig cells)،

فرآیند تولید هورمون های استروئیدی را مختل می کند که این امر نقشی کلیدی در کاهش سطح تستوسترون ایفا می کند (Ibrahim et al, 2020). اثرات بر سلامت دستگاه تناسلی ماده و توسعه جنینی

نئونیکوتینوئیدها و به ویژه استامی پراید، تهدیدی جدی برای سلامت تولیدمثلی زنان و سلامت جنین محسوب می شوند. یافته ها نشان می دهند که این سم می تواند منجر به ایجاد ناهنجاری های مورفولوژیک پاتولوژیک در فولیکول های تخمدان، تغییرات متابولیک در بافت تخمدان و در نهایت کاهش کیفیت جنینی شود (Zhao et al, 2020).

• تأثیر بر دوران ارگانوژنز و سلامت جنین: مواجهه با استامی پراید در دوران حساس ارگانوژنز (ایجاد اندام ها) در موش های باردار، منجر به بروز ناهنجاری های ساختاری در بافت های نرم و سیستم اسکلتی جنین می گردد (Abou-Zeid, 2018).

• تأثیر بر کیفیت بلاستوسیست: مطالعات بر روی جنین های موش نشان داده است که تمامی حشره کش های نئونیکوتینوئید اثرات منفی بر رشد جنینی دارند. به طور مشخص، هر دو ترکیب استامی پراید و تیمتوکسام باعث کاهش کیفیت بلاستوسیست (Blastocyst) می شوند که این امر می تواند پیش زمینه شکست بارداری یا ناهنجاری های مادرزادی باشد (Babel'ova et al, 2017).



■ نتیجه‌گیری

این مطالعه نشان داد که استفاده گسترده از نئونیکوتینوئیدها و به‌ویژه استامی‌پراید، پیامدهای زیست‌محیطی ناخواسته‌ای را به همراه داشته است که فراتر از مدیریت آفات است. شواهد تجربی بیانگر این واقعیت است که مواجهه با این ترکیب می‌تواند منجر به اختلالات فیزیولوژیک، سمیت اندام و آسیب‌های تولیدمثلی در گونه‌های غیر هدف شود. لذا، تکیه صرف بر آفت‌کش‌های مصنوعی با ریسک سم‌شناسی بالا، با اهداف توسعه پایدار کشاورزی در تضاد است. برای گذار از مدیریت سنتی به سمت کشاورزی پایدار، ضروری است که رویکردهای مبتنی بر «مهار زیستی» و جایگزینی تدریجی آفت‌کش‌های مصنوعی با «آفت‌کش‌های سبز» و ترکیبات زیستی (Biopesticides) مورد حمایت قرار گیرد. مدیریت هوشمندانه و کاهش وابستگی به نئونیکوتینوئیدها، گام حیاتی در جهت حفظ تنوع زیستی و سلامت عمومی خواهد بود.

منبع

- Abou-Zeid, S.M. Developmental Toxicity of Acetamiprid In Rats. *World J. Pharm. Pharm. Sci.* 126–113, 7, 2018.
- Annabi, E.; Ben Salem, I.; Abid-Essefi, S. Acetamiprid, a Neonicotinoid Insecticide, Induced Cytotoxicity and Genotoxicity in PC12 Cells. *Toxicol. Mech. Methods*, 2019 586–580, 29.
- Arıcan, E.Y.; Gökçeog̃ lu Kayalı, D.; Ulus Karaca, B.; Boran, T.; Öztürk, N.; Okyar, A.; Ercan, F.; Özhan, G. Reproductive Effects of Subchronic Exposure to Acetamiprid in Male Rats. *Sci. Rep.* 8985, 10, 2020.
- Babel'ová, J.; Šefc'íková, Z.; C'íkoš, Š.; Špírková, A.; Kovar'íková, V.; Koppel, J.; Makarevich, A.V.; Chrenek, P.; Fabian, D. Exposure to Neonicotinoid Insecticides Induces Embryotoxicity in Mice and Rabbits. *Toxicology* 80–71, 392, 2017.
- Bass, C.; Field, L.M. Neonicotinoids. *Curr. Biol.*, 28, 2018 773–772.
- Berheim, E.H.; Jenks, J.A.; Lundgren, J.G.; Michel, E.S.; Grove, D.; Jensen, W.F. Effects of neonicotinoid insecticides on physiology and reproductive characteristics of captive female and fawn white-tailed deer. *Sci. Rep.* 4534, 9, 2019.
- Bhardwaj, S.; Srivastava, M.K.; Kapoor, U.; Srivastava, L.P. A 90 Days Oral Toxicity of Imidacloprid in Female Rats: Morphological, Biochemical and Histopathological Evaluations. *Food Chem. Toxicol.* 1190–1185, 48, 2010.
- Bonmatin, J.-M.; Mitchell, E.A.D.; Glauser, G.; Lumawig-Heitzman, E.; Claveria, F.; Bijleveld van Lexmond, M.; Taira, K.; Sánchez-Bayo, F. Residues of Neonicotinoids in Soil, Water and People's Hair: A Case Study from Three Agricultural Regions of the Philippines. *Sci. Total Environ.* 143822, 757, 2021.
- Borpatragohain, B.; Sahoo, S.; Rai, A. An Overview on the Impact, Interaction and Fate of Xenobiotic-Soil Organic Matter Complexes. *Int. J. Chem. Stud.* 4941–4935, 7, 2019.

- Stress, Inflammation, and Anti-Apoptotic Pathway. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 4689–4678 ,25 ,2018.
- EL-Hak, H.N.G.; Al-Eisa, R.A.; Ryad, L.; Halawa, E.; El-Shenawy, N.S. Mechanisms and Histopathological Impacts of Acetamiprid and Azoxystrobin in Male Rats. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 43125–43114 ,29 ,2022.
- Ellis, C.; Park, K.J.; Whitehorn, P.; David, A.; Goulson, D. The neonicotinoid insecticide thiacloprid impacts upon bumblebee colony development under field conditions. *Environ. Sci. Technol.* 1732–1727 ,51 ,2017.
- FAO. Pesticides Use, Pesticides Trade and Pesticides Indicators—Global, Regional and Country Trends, –1990 2020; FAOSTAT Analytical Briefs no. 46; FAO: Rome, Italy, 2022.
- Fenibo, E.O.; Ijoma, G.N.; Matambo, T. Biopesticides in Sustainable Agriculture: A Critical Sustainable Development Driver Governed by Green Chemistry Principles. *Front. Sustain. Food Syst.* 619058 ,5 ,2021.
- Food and Agriculture Organization of the United Nations. Available online: <https://www.fao.org/faostat/en/#data/RP> (accessed on 24 March 2023).
- Ford, K.A.; Casida, J.E. Chloropyridinyl Neonicotinoid Insecticides: Diverse Molecular Substituents Contribute to Facile Metabolism in Mice. *Chem. Res. Toxicol.* ,2006 951–944 ,19.
- Gasmi, S.; Kebieche, M.; Rouabhi, R.; Touahria, C.; Lahouel, A.; Lakroun, Z.; Henine, S.; Soulimani, R. Alteration of Membrane Integrity and Respiratory Function of Brain Mitochondria in the Rats Chronically Exposed to a Low Dose of Acetamiprid. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 22264–22258 ,24 ,2017.
- Gawel, M.; Kiljanek, T.; Niewiadowska, A.; Semeniuk, S.; Golsizsek, M.; Burek, O.; Posyniak, A. Determination of Neonicotinoids and 199 Other Pesticide Residues in Honey by Liquid and Gas Chromatography Coupled with Tandem Mass Spectrometry. *Food Chem.* ,2019
- Borsuah, J.F.; Messer, T.L.; Snow, D.D.; Comfort, S.D.; Mittelstet, A.R. Literature Review: Global Neonicotinoid Insecticide Occurrence in Aquatic Environments. *Water* 3388 ,12 ,2020.
- Chakroun, S.; Ezzi, L.; Grissa, I.; Kerkeni, E.; Neffati, F.; Bhouri, R.; Sallem, A.; Najjar, M.F.; Hassine, M.; Mehdi, M.; et al. Hematological, Biochemical, and Toxicopathic Effects of Subchronic Acetamiprid Toxicity in Wistar Rats. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 25199–25191 ,23 ,2016.
- Chang, H.; Daugherty, L.; Mitchell, A. Bee Afraid, Bee Very Afraid—Neonicotinoids and the nAChRs Family. *InterPro Protein Focus.* 2013.
- Cimino, A.M.; Boyles, A.L.; Thayer, K.A.; Perry, M.J. Effects of Neonicotinoid Pesticide Exposure on Human Health: A Systematic Review. *Environ. Health Perspect.* 162–155 ,125 ,2017.
- Corringer, P.-J.; Novère, N.L.; Changeux, J.-P. Nicotinic Receptors at the Amino Acid Level. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 458–431 ,40 ,2000.
- Costas-Ferreira, C.; Faro, L.R.F. Neurotoxic Effects of Neonicotinoids on Mammals: What Is There beyond the Activation of Nicotinic Acetylcholine Receptors? —A Systematic Review. *Int. J. Mol. Sci.* 8413 ,22 ,2021.
- Craddock, H.A.; Huang, D.; Turner, P.C.; Quirós-Alcalá, L.; Payne-Sturges, D.C. Trends in Neonicotinoid Pesticide Residues in Food and Water in the United States, –1999 2015. *Environ. Health* 7 ,18 ,2019.
- Dhouib, I.B.; Annabi, A.; Doghri, R.; Rejeb, I.; Dallagi, Y.; Bdiri, Y.; Lasram, M.M.; Elgaaiied, A.; Marrakchi, R.; Fazaa, S.; et al. Neuroprotective Effects of Curcumin against Acetamiprid-Induced Neurotoxicity and Oxidative Stress in the Developing Male Rat Cerebellum: Biochemical, Histological, and Behavioral Changes. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 27524–27515 ,24 ,2017.
- El Okle, O.S.; El Euony, O.I.; Khafaga, A.F.; Lebda, M.A. Thiamethoxam Induced Hepatotoxicity and Pro-Carcinogenicity in Rabbits via Motivation of Oxidative



- Kaptan, E.; Özhan, G. Toxic Effects of Subchronic Oral Acetamiprid Exposure in Rats. *Toxicol. Ind. Health*, 2019 687–679 ,35.
- Katic´, A.; Kašuba, V.; Kopjar, N.; Lovakovic´, B.T.; Marjanovic´ C´ ermak, A.M.; Mendaš, G.; Micek, V.; Milic´, M.; Pavićic´, I.; Pizent, A.; et al. Effects of low-level imidacloprid oral exposure on cholinesterase activity, oxidative stress responses, and primary DNA damage in the blood and brain of male Wistar rats. *Chem. Biol. Interact.* 109287 ,338 ,2021.
- Kenfack, A.; Arthénice, J.N.G.; Ngoula, F.; Vemo, B.N.; Osoe, F.P.N.; Pamo, E.T. Reproductive toxicity of acetamiprid in male Guinea pig (*Cavia porcellus*). *J. Anim. Sci. Vet. Med.* 111–105 ,3 ,2018.
- Kimura-Kuroda, J.; Komuta, Y.; Kuroda, Y.; Hayashi, M.; Kawano, H. Nicotine-Like Effects of the Neonicotinoid Insecticides Acetamiprid and Imidacloprid on Cerebellar Neurons from Neonatal Rats. *PLoS ONE* 7 ,2012, e32432.
- Kong, D.; Zhang, J.; Hou, X.; Zhang, S.; Tan, J.; Chen, Y.; Yang, W.; Zeng, J.; Han, Y.; Liu, X.; et al. Acetamiprid Inhibits Testosterone Synthesis by Affecting the Mitochondrial Function and Cytoplasmic Adenosine Triphosphate Production in Rat Leydig Cells. *Biol. Reprod.* 265–254 ,96 ,2017.
- Kumar, P.; Meizel, S. Nicotinic Acetylcholine Receptor Subunits and Associated Proteins In Human Sperm*. *J. Biol. Chem.* 25935–25928 ,280 ,2005.
- Kundoo, A.A.; Dar, S.A.; Mushtaq, M.; Dar, M.S.; Gul, S.; Ali, M.T.; Gulzar, S. Role of Neonicotinoids in Insect Pest Management: A Review. *J. Entomol. Zool.* ,6 ,2018 339–333.
- Lin, Z.; Zhang, W.; Pang, S.; Huang, Y.; Mishra, S.; Bhatt, P.; Chen, S. Current approaches to and future perspectives on methomyl degradation in contaminated soil/water environments. *Molecules* 738 ,25 ,2020.
- Liu, M.Y.; Casida, J.E. High Affinity Binding of [³H] Imidacloprid in the Insect Acetylcholine Receptor. 47–36 ,282.
- Gupta, S.; Khanna, R. Agrochemicals as a Potential Cause of Ground Water Pollution: A Review. *Int. J. Chem. Stud.* 990–985 ,6 ,2018.
- Hataba, A.A.; Keshta, A.T.; Mead, H.I.; El-Shafey, N. Hematological, Biochemical and Histological Alterations Induced by Oral Administration of Thiamethoxam and Acetamiprid in Male Rats. *Biochem. Lett.* –113 ,10 ,2014 125.
- Hayes, W.J. *Pesticides Studied in Man*; Williams & Wilkins: Baltimore, MA, USA, 672 ,1982p.
- Houchat, J.-N.; Cartereau, A.; Le Mauff, A.; Taillebois, E.; Thany, S.H. An Overview on the Effect of Neonicotinoid Insecticides on Mammalian Cholinergic Functions through the Activation of Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptors. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 3222 ,17 ,2020.
- Ibrahim, H.; Banna, S.; Rafea, A. Acetamiprid, insecticide-induced oxidative damage on reproductive parameters male rats. *Alex. J. Vet. Sci.* 63 ,64 ,2020.
- Ichikawa, G.; Kuribayashi, R.; Ikenaka, Y.; Ichise, T.; Nakayama, S.M.M.; Ishizuka, M.; Taira, K.; Fujioka, K.; Sairenchi, T.; Kobashi, G.; et al. LC-ESI/MS/MS Analysis of Neonicotinoids in Urine of Very Low Birth Weight Infants at Birth. *PLoS ONE* 14 ,2019, e0219208.
- Ihara, M.; Sattelle, D.B.; Matsuda, K. Probing New Components (Loop G and the α - α Interface) of Neonicotinoid Binding Sites on Nicotinic Acetylcholine Receptors. *Pestic. Biochem. Phys.* 52–47 ,121 ,2015.
- Iwasa, T.; Motoyama, N.; Ambrose, J.T.; Roe, M.R. Mechanism for the differential toxicity of neonicotinoid insecticides in the honeybee, *Apis mellifera*. *Crop Prot.* 378–371 ,23 ,2004.
- Jeschke, P.; Nauen, R.; Beck, M.E. Nicotinic Acetylcholine Receptor Agonists: A Milestone for Modern Crop Protection. *Angew. Chem. Int. Ed.* 9485–9464 ,52 ,2013.
- Karaca, B.U.; Arican, Y.E.; Boran, T.; Binay, S.; Okyar, A.;

- Sánchez-Bayo, F.; Mitchell, E.; Aebi, A.; van der Sluijs, J.; MacQuarrie, C.J.K.; Giorio, C.; et al. An Update of the Worldwide Integrated Assessment (WIA) on Systemic Insecticides. Part 2: Impacts on Organisms and Ecosystems. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.*, 28, 2021 11797–11749.
- Renaud, M.; Akeju, T.; Natal-da-Luz, T.; Leston, S.; Rosa, J.; Ramos, F.; Sousa, J.P.; Azevedo-Pereira, H.M.V.S. Effects of the Neonicotinoids Acetamiprid and Thiacloprid in Their Commercial Formulations on Soil Fauna. *Chemosphere* 93–85 ,194 ,2018.
- S,enyildiz, M.; Kilinc, A.; Ozden, S. Investigation of the Genotoxic and Cytotoxic Effects of Widely Used Neonicotinoid Insecticides in HepG2 and SH-SY5Y Cells. *Toxicol. Ind. Health* 383–375 ,34 ,2018.
- Saha, S.; Mondal, R.; Mukherjee, S.; Sarkar, M.; Kole, R.K. Persistence of Acetamiprid in Paddy and Soil under West Bengal Agro-Climatic Conditions. *Environ. Monit. Assess.* 150 ,189 ,2017.
- Savary, S.; Willocquet, L.; Pethybridge, S.J.; Esker, P.; McRoberts, N.; Nelson, A. The Global Burden of Pathogens and Pests on Major Food Crops. *Nat. Ecol. Evol.* 439–430 ,3 ,2019.
- Sgolastra, F.; Medrzycki, P.; Bortolotti, L.; Maini, S.; Porrini, C.; Simon-Delso, N.; Bosch, J. Bees and pesticide regulation: Lessons from the neonicotinoid experience. *Biol. Conserv.* 108356 ,241 ,2020.
- Shahin, M. Hepatoprotective Effect of Ginseng, Green Tea, Cinnamon Their Combination against Acetamiprid—Induced Oxidative Stress in Rats. *Asian J. Biol.* 13–1 ,5 ,2018.
- Shamsi, M.; Soodi, M.; Shahbazi, S.; Omid, A. Effect of Acetamiprid on Spatial Memory and Hippocampal Glutamatergic System. *Environ. Sci. Pollut. Res.*, 2021 27941–27933 ,28.
- Sharma, A.; Jha, P.; Reddy, G.V.P. Multidimensional Relationships of Herbicides with Insect-Crop Food Pestic. *Biochem. Physiol.* 46–40 ,46 ,1993.
- Liu, T.; Wang, X.; Xu, J.; You, X.; Chen, D.; Wang, F.; Li, Y. Biochemical and Genetic Toxicity of Dinotefuran on Earthworms (*Eisenia fetida*). *Chemosphere* ,176 ,2017 164–156.
- Liu, Y.; He, Q.-K.; Xu, Z.-R.; Xu, C.-L.; Zhao, S.-C.; Luo, Y.-S.; Sun, X.; Qi, Z.-Q.; Wang, H.-L. Thiamethoxam exposure induces endoplasmic reticulum stress and affects ovarian function and oocyte development in mice. *J. Agric. Food Chem.* 1952–1942 ,69 ,2021.
- Matsuda, K.; Buckingham, S.D.; Kleier, D.; Rauh, J.J.; Grauso, M.; Sattelle, D.B. Neonicotinoids: Insecticides Acting on Insect Nicotinic Acetylcholine Receptors. *Trends Pharmacol. Sci.* 580–573 ,22 ,2001.
- Moore, R.; Willoughby, I.H.; Moffat, A.J.; Forster, J. Acetamiprid, Chlorantraniliprole, and in Some Situations the Physical Barriers MultiPro® or Kvaee® Wax, Can Be Alternatives to Traditional Synthetic Pyrethroid Insecticides for the Protection of Young Conifers from Damage by the Large Pine Weevil *Hylobius abietis* L. *Scand. J. For. Res.* 248–230 ,36 ,2021.
- Mörtl, M.; Kereki, O.; Darvas, B.; Klátyik, S.; Vehovszky, Á.; Gyo“ri, J.; Székács, A. Study on Soil Mobility of Two Neonicotinoid Insecticides. *J. Chem.* 2016 ,2016, e4546584.
- Mosbah, R.; Djerrou, Z.; Mantovani, A. Protective Effect of *Nigella Sativa* Oil against Acetamiprid Induced Reproductive Toxicity in Male Rats. *Drug Chem. Toxicol.* 212–206 ,41 ,2018.
- Pang, S.; Lin, Z.; Zhang, W.; Mishra, S.; Bhatt, P.; Chen, S. Insights Into the Microbial Degradation and Biochemical Mechanisms of Neonicotinoids. *Front. Microbiol.*, 2020 868 ,11.
- Phogat, A.; Singh, J.; Kumar, V.; Malik, V. Toxicity of the Acetamiprid Insecticide for Mammals: A Review. *Environ. Chem. Lett.* 1478–1453 ,20 ,2022.
- Pisa, L.; Goulson, D.; Yang, E.-C.; Gibbons, D.;



- against Reproductive, Hematological, Hepatic, and Renal Toxicity Induced by Acetamiprid in Male Albino Rats. *Toxicology* 153115 ,469 ,2022.
- Tomizawa, M.; Casida, J.E. Neonicotinoid Insecticide Toxicology: Mechanisms of Selective Action. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 268–247 ,45 ,2005.
- Tomizawa, M.; Casida, J.E. Selective Toxicity of Neonicotinoids Attributable to Specificity of Insect and Mammalian Nicotinic Receptors. *Annu. Rev. Entomol.* 364–339 ,48 ,2003.
- Tomizawa, M.; Casida, J.E. Structure and Diversity of Insect Nicotinic Acetylcholine Receptors. *Pest Manag. Sci.* 922–914 ,57 ,2001.
- Tomizawa, M.; Casida, J.E. Unique Neonicotinoid Binding Conformations Conferring Selective Receptor Interactions. *J. Agric. Food Chem.* 2828–2825 ,59 ,2011.
- Tomizawa, M.; Latli, B.; Casida, J.E. Structure and Function of Insect Nicotinic Acetylcholine Receptors Studied with Nicotinoid Insecticide Affinity Probes. In *Nicotinoid Insecticides and the Nicotinic Acetylcholine Receptor*; Yamamoto, I., Casida, J.E., Eds.; Springer: Tokyo, Japan, 1999; pp. 292–271.
- Vandenberg, L.N.; Najmi, A.; Mogus, J.P. Agrochemicals with Estrogenic Endocrine Disrupting Properties: Lessons Learned? *Mol. Cell. Endocrinol.* ,518 ,2020 110860.
- Wallace, D.R. Acetamiprid. In *Encyclopedia of Toxicology*, 3rd ed.; Academic Press: New York, NY, USA, 2014; pp. 32–30.
- Wang, X.; Anadón, A.; Wu, Q.; Qiao, F.; Ares, I.; Martínez-Larrañaga, M.-R.; Yuan, Z.; Martínez, M.-A. Mechanism of Neonicotinoid Toxicity: Impact on Oxidative Stress and Metabolism. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* ,2018 507–471 ,58.
- Wang, Y.; Fu, Y.; Wang, Y.; Lu, Q.; Ruan, H.; Luo, J.; Yang, M. A Comprehensive Review on the Pretreatment and Detection Methods of Neonicotinoid Insecticides in *Webs. Sci. Total Environ.* 1532–1522 ,643 ,2018.
- Sharma, A.; Kumar, V.; Shahzad, B.; Tanveer, M.; Sidhu, G.P.S.; Handa, N.; Kohli, S.K.; Yadav, P.; Bali, A.S.; Parihar, R.D.; et al. Worldwide Pesticide Usage and Its Impacts on Ecosystem. *SN Appl. Sci.* 1446 ,1 ,2019.
- Shi, X.; Dick, R.A.; Ford, K.A.; Casida, J.E. Enzymes and Inhibitors in Neonicotinoid Insecticide Metabolism. *J. Agric. Food Chem.* 4866–4861 ,57 ,2009.
- Simon-Delso, N.; Amaral-Rogers, V.; Belzunces, L.P.; Bonmatin, J.M.; Chagnon, M.; Downs, C.; Furlan, L.; Gibbons, D.W.; Giorio, C.; Girolami, V.; et al. Systemic Insecticides (Neonicotinoids and Fipronil): Trends, Uses, Mode of Action and Metabolites. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 34–5 ,22 ,2015.
- Taillebois, E.; Cartereau, A.; Jones, A.K.; Thany, S.H. Neonicotinoid Insecticides Mode of Action on Insect Nicotinic Acetylcholine Receptors Using Binding Studies. *Pestic. Biochem. Phys.* 66–59 ,151 ,2018.
- Taira, K.; Fujioka, K.; Aoyama, Y. Qualitative Profiling and Quantification of Neonicotinoid Metabolites in Human Urine by Liquid Chromatography Coupled with Mass Spectrometry. *PLoS ONE* 8 ,2013, e80332.
- Taly, A.; Corringer, P.-J.; Guedin, D.; Lestage, P.; Changeux, J.-P. Nicotinic Receptors: Allosteric Transitions and Therapeutic Targets in the Nervous System. *Nat. Rev. Drug Discov.* 750–733 ,8 ,2009.
- Thany, S.H. *Insect Nicotinic Acetylcholine Receptors*; Springer: New York, NY, USA, 118 ;2010p.
- Thompson, D.A.; Lehmler, H.-J.; Kolpin, D.W.; Hladik, M.L.; Vargo, J.D.; Schilling, K.E.; LeFevre, G.H.; Peeples, T.L.; Poch, M.C.; LaDuca, L.E.; et al. A Critical Review on the Potential Impacts of Neonicotinoid Insecticide Use: Current Knowledge of Environmental Fate, Toxicity, and Implications for Human Health. *Environ. Sci. Process. Impacts.* 1346–1315 ,22 ,2020.
- Toghan, R.; Amin, Y.A.; Ali, R.A.; Fouad, S.S.; Ahmed, M.A.-E.B.; Saleh, S.M.M. Protective Effects of Folic Acid

- Molecular Docking Studies of Novel Sulfonylamidine-Derived Neonicotinoid Analogs. *Med. Chem. Res.*, 2014 5057-5043 ,23.
- Yeter, O.; Aydın, A. Determination of Acetamiprid and IM-2-1 in PostMortem Human Blood, Liver, Stomach Contents by HPLC-DAD. *J. For. Sci.* 292-287 ,59 ,2014.
- Zapol'skii, V.; Fischer, R.; Namyslo, J.; Kaufmann, D. Chemistry of Polyhalogenated Nitrobutadienes, 8: Nitropolychlorobutadienes- Precursors for Insecticidal Neonicotinoids. *Bioorg. Med. Chem.* -4206 ,17 ,2009 4215.
- Zhang, J.; Wang, Y.; Xiang, H.; Li, M.; Li, W.; Ma, K.; Wang, X.; Zhang, J. Oxidative Stress: Role in Acetamiprid-Induced Impairment of the Male Mice Reproductive System. *Agri. Sci. China* 796-786 ,10 ,2011.
- Zhang, X.; Huang, Y.; Chen, W.-J.; Wu, S.; Lei, Q.; Zhou, Z.; Zhang, W.; Mishra, S.; Bhatt, P.; Chen, S. Environmental Occurrence, Toxicity Concerns, and Biodegradation of Neonicotinoid Insecticides. *Environ. Res.* ,218 ,2023 114953.
- Zhao, Y.; Yang, J.; Ren, J.; Hou, Y.; Han, Z.; Xiao, J.; Li, Y. Exposure Level of Neonicotinoid Insecticides in the Food Chain and the Evaluation of Their Human Health Impact and Environmental Risk: An Overview. *Sustainability* 7523 ,12 ,2020.
- Zuščíková, L.; Bažány, D.; Greifová, H.; Knížatová, N.; Kováčik, A.; Lukáč, N.; Jambor, T. Screening of Toxic Effects of Neonicotinoid Insecticides with a Focus on Acetamiprid: A Review. *Toxics* 598 ,11 ,2023.
- Food and Environmental Samples. *Food Chem. X*, 2022 100375 ,15.
- Warra, A.A.; Prasad, M.N.V. Chapter 16—African Perspective of Chemical Usage in Agriculture and Horticulture—Their Impact on Human Health and Environment. In *Agrochemicals Detection, Treatment and Remediation*; Prasad, M.N.V., Ed.; Butterworth-Heinemann: Oxford, UK, 2020; pp. 436-401.
- Wołjko, E.; Jabłońska-Trypuc, A.; Wydro, U.; Butarewicz, A.; Łozowicka, B. Soil Biological Activity as an Indicator of Soil Pollution with Pesticides—A Review. *Appl. Soil Ecol.* 103356 ,147 ,2020.
- Xu, L.; Xu, X.; Guo, L.; Wang, Z.; Wu, X.; Wu, X.; Kuang, H.; Xu, C. Potential environmental health risk analysis of neonicotinoids and a synergist. *Environ. Sci. Technol.* 7550-7541 ,55 ,2021.
- Xu, M.; Huang, H.; Li, N.; Li, F.; Wang, D.; Luo, Q. Occurrence and Ecological Risk of Pharmaceuticals and Personal Care Products (PPCPs) and Pesticides in Typical Surface Watersheds, China. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 298-289 ,175 ,2019.
- Yamamoto, I.; Casida, J.E. *Nicotinoid Insecticides and the Nicotinic Acetylcholine Receptor*; Springer: Tokyo, Japan, 300 ,1999p.
- Yamamoto, I.; Tomizawa, M.; Saito, T.; Miyamoto, T.; Walcott, E.C.; Sumikawa, K. Structural Factors Contributing to Insecticidal and Selective Actions of Neonicotinoids. *Arch. Insect Biochem. Physiol.* ,1998 32-24 ,37.
- Yan, S.; Meng, Z.; Tian, S.; Teng, M.; Yan, J.; Jia, M.; Li, R.; Zhou, Z.; Zhu, W. Neonicotinoid Insecticides Exposure Cause Amino Acid Metabolism Disorders, Lipid Accumulation and Oxidative Stress in ICR Mice. *Chemosphere* 125661 ,246 ,2020.
- Yang, L.; Zhao, Y.-L.; Zhao, C.-Y.; Li, H.-H.; Wang, M.-J.; Morris-Natschke, S.L.; Qian, K.; Lee, K.-H.; Liu, Y.-Q. Design, Synthesis, Crystal Structure, Bioactivity, and



Revisiting the safety of new generation neonicotinoids: Ecological health challenges and systemic toxicity of acetamiprid

Abstract

Neonicotinoids, as the fastest growing class of insecticides, have revolutionized the protection of agricultural and horticultural crops. The unique properties of these compounds, including high efficacy against a wide range of pests, flexibility in application, and systemic nature leading to uniform distribution in plant tissues, have made them a key tool in modern agriculture. However, these same properties have provided high environmental stability, which is directly linked to ecological risks and potential toxicity to non-target organisms. Acetamiprid, as a new generation insecticide, was initially considered due to its lower toxicity to honeybees (as vital pollinators) and was considered a relatively safer alternative for pest control. Acetamiprid's mechanism of action is through the specific targeting of nicotinic acetylcholine receptors (nAChR) in insects; however, evidence suggests that its widespread and ongoing use has been associated with direct and indirect negative consequences on ecosystems. One of the key challenges addressed in this study is the evidence of the potential toxicity of acetamiprid to mammals, which, contrary to initial assumptions, has raised serious concerns for the health of non-target species. Finally, this article explains the need to review the use protocols of these compounds and the need for integrated pest management (IPM) approaches to reduce the environmental footprint of neonicotinoids.

Keywords: Systemic Effects, Non-Target Organisms, Mammalian Toxicity, Pest Management.