

Histological study to show the negative effect of acetamiprid on the liver of mice

Dr. Nahla Ebrahim *

Dr. Rana Issa **

Mohammad ESSA***

(Received 21 / 11 / 2024. Accepted 16 / 1 / 2025)

□ ABSTRACT □

The present study was conducted to demonstrate the adverse effects of acetamiprid, a neonicotinoid insecticide widely used as a substitute for organophosphates and carbamates, by examining histopathological changes. The study included 30 pregnant mice, randomly divided into three groups, and administered specific doses of the insecticide orally for 10 consecutive days. The first group served as a control, while the second group received a daily oral dose of 31 mg/kg of acetamiprid. The third group was administered a daily oral dose of 50 mg/kg.

The findings revealed that acetamiprid induced liver damage, including lymphocytic infiltration, congestion of the central vein, mild bilirubin pigment accumulation, necrotic foci, and severe degenerative changes. These pathological alterations are attributed to oxidative stress caused by the release of free radicals and the liver cells' inability to repair and mount effective antioxidant defenses.

Keywords : Acetamiprid, cytotoxicity, liver, necrosis, venous congestion.

Copyright



:Tishreen University journal-Syria, The authors retain the copyright under a CC BY-NC-SA 04

* Professor - Faculty of Sciences - Tishreen University - Lattakia - Syria.

**Assistant Professor - Faculty of Medicine - Tishreen University - Lattakia - Syria.

*** Postgraduate Student - Faculty of Sciences - Tishreen University - Lattakia - Syria

دراسة نسيجية لإظهار التأثير السلبي لمبيد الاسيتامبريد على كبد الفئران

د. نهلة ابراهيم*

د. رنا عيسى**

محمد عيسى***

(تاريخ الإيداع 2024 / 11 / 21. قبل للنشر في 2025 / 1 / 16)

□ ملخص □

أجريت الدراسة الحالية لإظهار التأثير السلبي لمبيد الاسيتامبريد الذي يعد من المبيدات النيونيكوتينية التي انتشرت استخدامها بشكل واسع كبديل للمبيدات الفوسفورية العضوية والكارباماتية من خلال دراسة التغيرات النسيجية المرضية. شملت الدراسة 30 فأر حامل حيث تم تقسيمها عشوائياً إلى ٣ مجموعات وأعطيت جرعات محددة من المبيد بالتزقيم ولمدة ١٠ أيام: المجموعة الاولى الشاهدة، والمجموعة الثانية جرعت فيها الأمهات المادة بالتركيز ٣١ملغ/كغ كل يوم فمواياً، والمجموعة الثالثة حيث جرعت الأمهات بالتركيز ٥٠ملغ/كغ كل يوم فمواياً. أظهرت نتائج هذه الدراسة أن الاسيتامبريد يسبب إصابات في الكبد من ارتشاح لمفاوي واحتقان الوريد المركزي وتراكم صباغ البيليروبين بشكل خفيف وبؤر نخرية مع تبدلات تنكسية شديدة. وتعزى هذه التبدلات إلى الإجهاد التأكسدي الناتج عن إطلاق الجذور الحرة وعن عدم قدرة خلايا الكبد على الإصلاح والدفاع المضاد للأكسدة.

الكلمات المفتاحية: الاسيتامبريد، سمية خلوية، كبد، تنخر، احتقان وريد.

حقوق النشر : مجلة جامعة تشرين - سورية، يحتفظ المؤلفون بحقوق النشر بموجب الترخيص



CC BY-NC-SA 04

*أستاذ- كلية العلوم - جامعة تشرين - اللاذقية - سوريا.

** مدرس - كلية الطب - جامعة تشرين - اللاذقية - سوريا.

*** طالب (ماجستير)- كلية العلوم - جامعة تشرين - اللاذقية - سوريا.

مقدمة:

تتزايد أهمية الإنتاج الزراعي بسبب تزايد عدد سكان العالم ومحدودية الحقول الزراعية، فأصبح الحصول على الطعام وتحسين جودته من الضروريات لذلك تم اللجوء إلى المبيدات الكيميائية لما تمتلكه من ميزات هامة في الزراعة. يشتمل مصطلح المبيدات الكيميائية على المواد الكيميائية التي تستخدم في الزراعة وتربية الحيوانات والصحة العامة لمكافحة الآفات والحشرات والأعشاب والفطريات والأمراض التي تنتقل عن طريق الحشرات، كالمبيدات الكلورية العضوية، والمركبات الفوسفورية العضوية، و النيونيكوتينية وغيرها.

تصل المبيدات الكيميائية إلى مكونات جسم الإنسان البيولوجية المختلفة كالبول (Hu et al., 2019)، والسائل الأمينيوسي (Essa et al., 2024)، وشعر الوليد (Cai et al., 2023).

أثبتت الدراسات التأثير السلبي للمبيدات الكيميائية على صحة الإنسان كالسرطانات (Martin et al., 2018)، والأمراض العصبية كالزهايمر (Li et al., 2021)، وارتفاع نسبة الإسقاطات عند الأمهات الحوامل (Garcia et al., 2017)، والتوحد لدى الأطفال (Keil et al., 2014).

أوضحت الدراسات الوبائية أن السكن في الريف (Katsikantami et al., 2019)، وبالقرب من البيوت البلاستيكية وبساتين الأشجار المثمرة هي عوامل أساسية للتعرض للمبيدات الكيميائية (Essa et al., 2024)، حيث يتعرض الإنسان للمبيدات النيونيكوتينية من خلال مياه الشرب والغذاء والهواء (Bonmatin et al., 2021).

أثارت المبيدات النيونيكوتينية مخاوف متزايدة بشأن آثارها السلبية المحتملة على الكائنات غير المستهدفة، فهي مركبات مماثلة لمركب النيكوتين الطبيعي كيميائياً تؤثر على الجهاز العصبي المركزي للحشرات (Shakthi et al., 2015)، وتسمى اشباه النيكوتين الجديدة وهي عائلة كيميائية جديدة تضم العديد من المبيدات الحشرية وظهرت أول مرة في التسعينات كالاسيتامبريد.

من أهم مميزات المبيدات النيونيكوتينية:

- قابلية الذوبان في الماء.
- سمية انتقائية للحشرات.
- تؤثر عن طريق المعدة والملامسة.
- متبقياتها تبقى فترة طويلة في البيئة.
- غير سامة للنباتات (Kerner et al., 2023).

تتشابه آلية التأثير السام للمبيدات النيونيكوتينية مع التأثير السام للنيكوتين حيث تعمل عن طريق منافستها لمادة الأستيل كولين المسؤول عن نقل الرسائل العصبية كيميائياً في مناطق المشابك العصبية أو ترتبط مركبات هذه المجموعة ارتباطاً لا عكسياً مع مستقبلات الاستيل كولين في مناطق ما بعد المشبك العصبي لتشابه تركيبها الفراغي مع مركبات هذه المجموعة.

يؤدي تراكم مادة الأستيل كولين استيراز إلى تحليل مركبات هذه المجموعة لأنها ليست أستيل كولين وبالتالي توقف الرسائل العصبية وموت الكائن الحي.

يستخدم مبيد الاسيتامبريد على نطاق واسع لحماية العديد من المحاصيل كالبندورة والباذنجان والقطن من الآفات، مما أدى إلى تلوث التربة والمياه والمنتجات الغذائية.

يعد الاستخدام العشوائي والمكثف للمبيد في الزراعة مسار هام لدخوله إلى السلسلة الغذائية، حيث كشفت العديد من الدراسات عن مستويات قابلة للكشف في حليب الأبقار (Wei et al., 2023)، والعسل (Han et al., 2022)، والخضار (Tong et al., 2024)، والشاي (Gupta et al., 2024). السمية LD50: الجرعة القاتلة للفئران عن طريق الفم ٢١٧ ملغ/كغ اما عن طريق الجلد ٢٠٠٠ ملغ/كغ. ينتقل الاستامبيريد عبر مجرى الدم ويمر عبر حاجز الدم في الدماغ وحاجز الدم في الخصية ويتوزع في أعضاء الجسم ليتم استقلابه عبر الكبد وإفرازه عبر الكلية، ويتراكم في جسم الإنسان لأنه قابل للذوبان في الماء، ويصل إلى تراكيز مرتفعة في الكبد والغدة الكظرية والغدة الدرقية، حيث تم الكشف عنه في بول الأمهات الحوامل (Mahai et al., 2022)، وفي دم الحبل السري للنساء الحوامل (Quintana et al., 2018)، وحليب الثدي للأمهات (Zhang et al., 2021).

أهمية البحث وأهدافه:

يتعرض البشر والكائنات الحية للمبيدات الكيميائية ومنها الاستامبيريد الذي يحتمل أن يؤدي إلى أضرار كبيرة للبنية النسيجية في الكبد، وتأتي أهمية البحث في تسليط الضوء على التلوث بالمبيدات النيونيكوتينية، وإظهار مخاطر هذا النوع من المبيدات في الاستخدام العشوائي والمكثف لها وتكريس الحاجة لفهم سمية المبيدات على الصحة الإنسان وإظهار المقدار الأساسي المسموح استعماله وضرورة الاعتماد على الأساليب البديلة غير الملوثة للوقاية من المبيدات الكيميائية (المكافحة الحيوية).

طرائق البحث ومواده:

لتحقيق أهداف الدراسة تم تحديد طرائق البحث التالية :

١. المواد الكيميائية المستخدمة ومصدرها التجاري:

استخدم في هذا البحث مبيد الاستامبيريد التجاري، فورمالين الذي تم الحصول عليه من Spian، ماء مقطر.

٢. تحضير محلول الجرعة من مبيد استامبيريد:

تم حل المبيد بالماء المقطر.

٣. تصميم التجربة:

قسمت حيوانات التجربة (٣٠) فأر حامل بالتساوي إلى ثلاث مجموعات (كل مجموعة ١٠ فأر) نوع Balb/c عمر (٣-٤) أشهر تراوحت أوزانها (٢٢-٣٠) غ.

١. المجموعة الأولى (المجموعة الشاهدة): أعطيت غذاء وماء مقطر فقط وبشكل حر طيلة فترة التجربة.

٢. المجموعة الثانية (مجموعة التجربة لاختبار أثر مبيد الاستامبيريد): حيث جرعت الأمهات بالتركيز ٣١ ملغ/كغ كل يوم فمويًا بالتزقيم ولمدة ١٠ أيام.

٣. المجموعة الثالثة (مجموعة التجربة لاختبار أثر مبيد الاستامبيريد): حيث جرعت الأمهات بالتركيز ٥٠ ملغ/كغ كل يوم فمويًا بالتزقيم ولمدة ١٠ أيام.

تم تربية الفئران في مخبر الجنين التابع لقسم علم الحياة الحيوانية في كلية العلوم - جامعة تشرين الشكل (١).

تم عزل حيوانات التجربة و توزيعها ضمن الأحواض البلاستيكية بعد وضع طبقة مناسبة من نشارة الخشب، ووضع لكل قفص بطاقة تعريف تحمل عدد الحيوانات ونوع الغذاء، ولقد تم الاعتناء بنظافة الأقفاص، تكيفت الفئران مع

الظروف المخبرية ١٢ ساعة ظلام: درجة حرارة ٢٥ ولمدة أسبوعين للتأكد من خلوها من الأمراض مع إعطائها الماء والغذاء الخاص بها يومياً.



الشكل ١: حوض تربية حيوانات التجربة.

2. تحضير العينات:

تم وزن كبد إناث الفئران الحوامل وذلك باستخدام ميزان حساس ثم غمرت قطع أنسجة الكبد في ١٠% فورمالين، وتم تقطيع قطع الكبد لأجزاء صغيرة وضعت في كاسيتات ووضعت بالفورمالين مرة أخرى.

٣. الدراسة النسيجية:

تم تخدير الحيوانات بعد انتهاء التجربة بقطنة مبللة بالكلورفورم و تشريحها ثم غمرت قطع الكبد في ١٠% فورمالين، التي تم وضعها في كاسيتات، ثم نقلت الكاسيتات التي تحوي الخزع للتثبيت وتحضير الأنسجة مرة أخرى بعدة مراحل وهي: فورمالين ٤% لمدة ساعة-كحول ٩٦% لمدة ساعة (مرتين متتاليتين)-كزيليون لمدة ساعة (ثلاث مرات متتالية) - بارافين بدرجة ٦٠ لمدة نصف ساعة (مرتين متتاليتين)-بارافين بدرجة حرارة ٦٠ لمدة ساعة، تم صب قوالب شمع بعدها، ووضعت في البراد بدرجة -١٤، قطعت قوالب الشمع باستخدام جهاز الميكروتروم بسماكة ٤ ميكرون ثم وضعت في المحم لتذويب الشمع عن السلايد، لونت بعد ذلك بالطريقة التقليدية هيماتوكسيلين-أيوزين، تم الفحص النسيجي العام تحت المجهر الضوئي من قبل أخصائي في التشريح المرضي. تمت مراحل العمل في مستشفى تشرين الجامعي وفي مخابر خاصة خارج المستشفى.

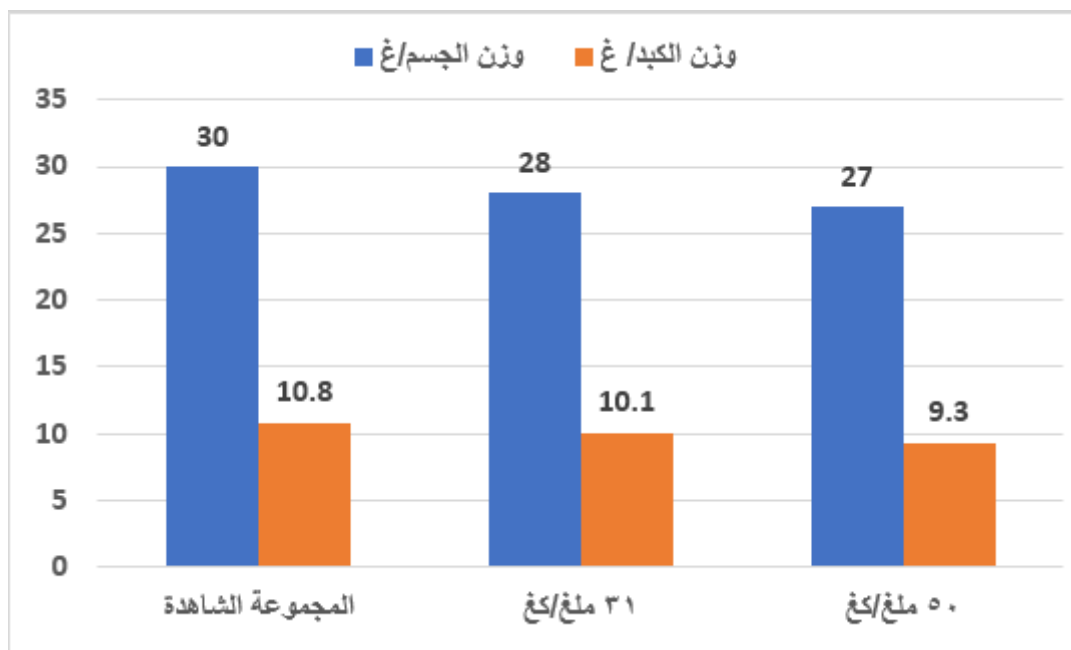
النتائج والمناقشة:

١. المشاهدة العيانية

بعد انتهاء فترة التجربة وتشريح الفئران من جميع مجموعات الدراسة، لم نلاحظ عيانياً وجود أي كتل ورمية واضحة في نسيج الكبد بالنسبة لفئران المجموعة الثانية والثالثة، لكن من ناحية أخرى سبب الاسيتامبريد سمية كبدية أدت لانخفاض وزن الفئران عند أفراد المجموعتين، وانخفاض أوزان الكبد.

الجدول (١): يوضح متوسطات أوزان الفئران والكبد لدى أفراد المجموعات الثلاث

العدد	متوسط وزن الجسم (g)	متوسط وزن الكبد (g)	
10	30	10.8	مجموعة التحكم
10	28	10.1	المجموعة ٢
10	27	9.3	المجموعة ٣

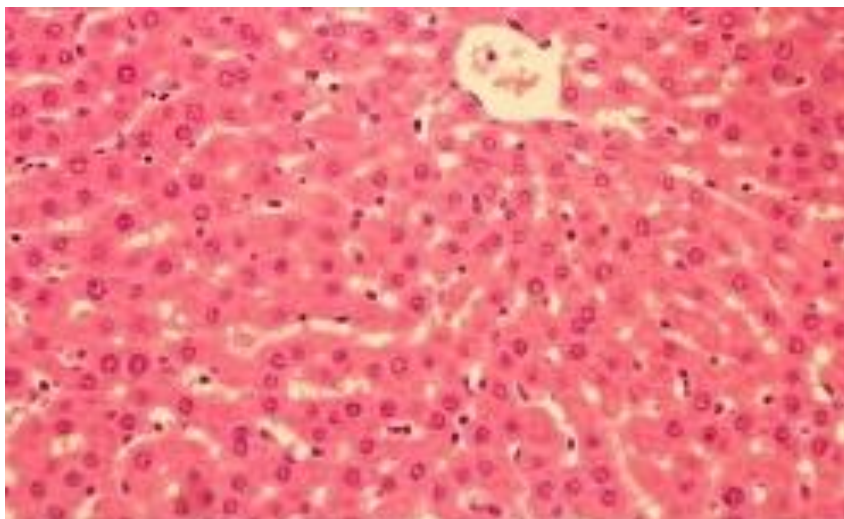


الشكل ٢: يوضح متوسط أوزان جسم وكبد فئران التجربة.

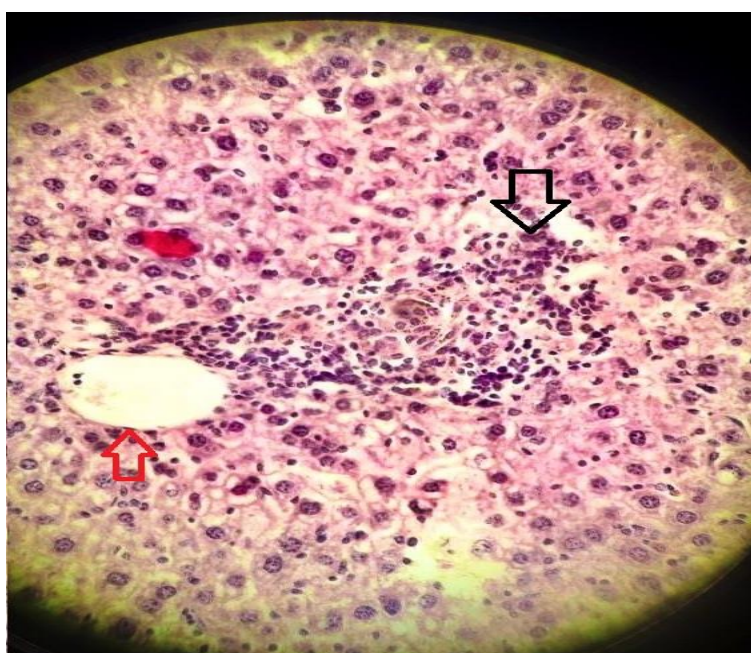
2. تحديد السمات النسيجية للكبد عند فئران مجموعات الدراسة:

يعد الكبد أكبر غدة في الحجم وهو أكثر أعضاء حساسية لإزالة السموم و طرحها (Karaca *et al.*, 2019)، فالكبد عضو متعدد الوظائف كاستقلاب العناصر الغذائية وتنظيم الاستجابات المناعية وتخليق البروتين على الرغم من طبيعته المتجددة.

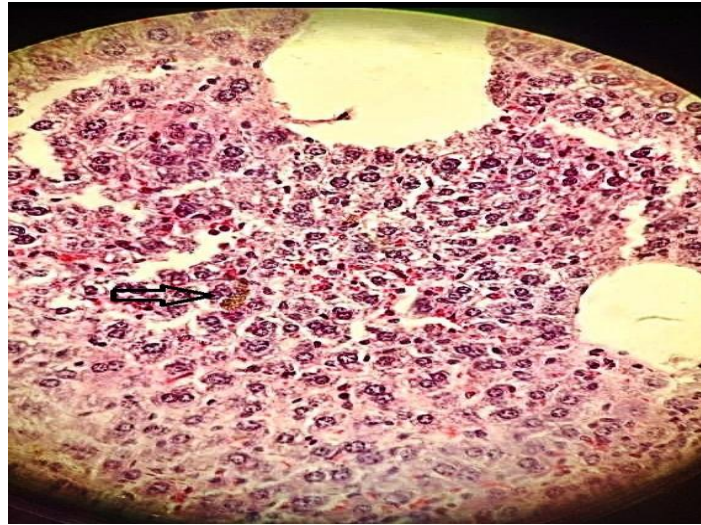
يتكون الكبد من الخلايا المناعية والخلايا البطانية والخلايا النائية والخلايا المتميزة (Macparland *et al.*, 2018). في دراستنا الحالية قمنا بإجراء تلوين هيماتوكسيلين-أيوزين لأنسجة الكبد من فئران المجموعات بهدف تحديد كل من التبدلات المرضية الناجمة عن الاسيتامبريد ثم مقارنة مع السمات الطبيعية للأنسجة السليمة في المجموعات الشاهدة، بين الفحص المجهرى لنسج الكبد عند فئران المجموعة الثانية احتقان في الوريد المركزي وارتشاح لمفاوي خفيف الشكل (٣) و تراكم بيليروبين خفيف في بعض خلايا الكبد الشكل (٤)، وبعض الحالات لدى المجموعة الثالثة لوحظ وجود بؤر نخرية الشكل (٥)، وكذلك لوحظ وريد مركزي محتقن مع تبدلات تنكسية شديدة (٦).



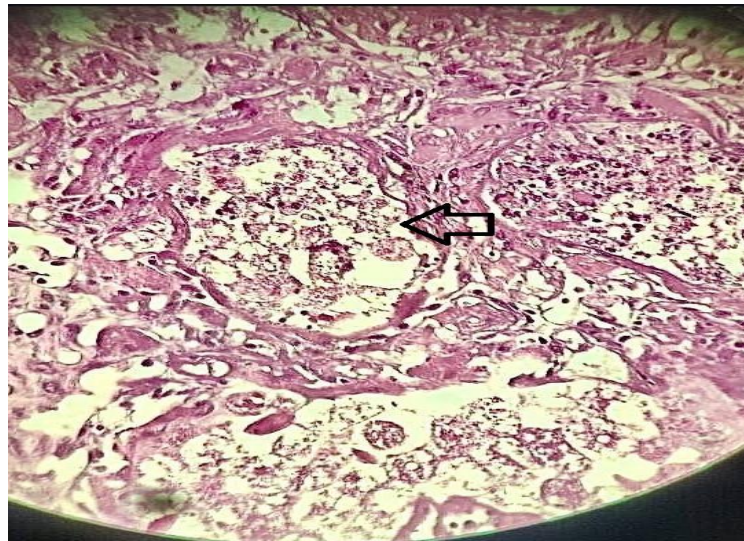
الشكل ٣: نسيج كبد طبيعي عند الفأر.
(تلوين هيماتوكسيلين-أيوزين، تكبير ٤٠ × ١٠)



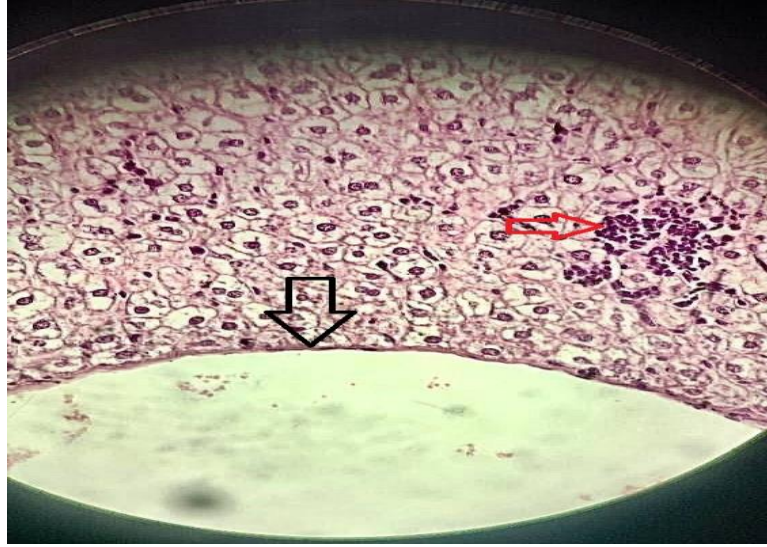
الشكل ٤: نسيج كبد عند الفأر يبدي ارتشاح لمفاوي خفيف (السهم الأسود) واحتقان الوريد المركزي (السهم الأحمر) .
(تلوين هيماتوكسيلين-أيوزين، تكبير ٤٠ × ١٠)



الشكل ٥: نسيج كبد عند الفأر يبدي ترسب صباغ البيلورين بشكل خفيف في بعض الخلايا (السهم الأسود).
(تلوين هيماتوكسيلين-أيوزين، تكبير ٤٠ ٨٠)



الشكل ٦: نسيج كبد عند الفأر يبدي بؤر نخرية.
(تلوين هيماتوكسيلين-أيوزين، تكبير ٤٠ ٨٠)



الشكل ٧: نسيج كبد عند الفأر ببدي وريد مركزي محتقن بشدة (السهم الأسود) مع تبدلات تنكسية شديدة مع ارتشاح لمفاوي (السهم الأحمر). (تلوين هيماتوكسيلين-أيوزين، تكبير ٤٠ × ١٠)

يعد الاسيتامبريد من الجيل الثاني للمبيدات النيونيكوتينية ومن أكثر المبيدات الحشرية استخداماً في العالم، و له طريقة تأثير حديثة وخاصية جهازية انتقالية عالية حيث يعمل بالملامسة أو عن طريق جهاز الهضم، حيث هدفت هذه الدراسة إلى توضيح التأثيرات السامة للأسيتامبريد على خلايا الكبد عند تركيزين، وبينت نتائج هذه الدراسة أن تجريع الاسيتامبريد أدى لإصابة نسيجية كبدية بشكل أساسي عند فئران المجموعات الثانية والثالثة، من الممكن تفسير هذه النتائج بأن استقلاب الاسيتامبريد يتم بشكل رئيسي في الكبد وحدث الإجهاد التأكسدي الناتج عن إطلاق الجذور الحرة (Toghan *et al.*, 2022)، يوجد توازن بين إنتاج و إخراج الجذور الحرة (Mansour and Mossa *et al.*, 2010)، تستطيع الخلايا أن تتحمل الإجهاد التأكسدي بنسبة خفيفة لأنها تتمتع بقدرة على الإصلاح و الدفاع المضاد للأكسدة لتأخير أو إزالة الضرر الخلوي، تستطيع الجذور الحرة أن تؤكسد الدهون وتسبب تلف الحمض النووي واستنزاف مضادات الأكسدة (Poljask *et al.*, 2013).

إن نتائج الدراسات السابقة أظهرت قدرة الاسيتامبريد على إحداث سمية كبدية عند الفئران عند تجريعها، ففي دراسة أخرى أدى تجريع ذكور الفئران لمدة ٩٠ يوم لإحداث سمية كبدية وتسمم كبدي مع انخفاض مستويات اليوريا والكرياتينين في البلازما التي قد تكون نتيجة لإصابة الكبد عند الجرعات ١٢,٥، ٢٥، ٣٥ ملغ/كغ، وحدثت تغيرات تنكسية شديدة في البنية النسيجية لأنسجة الكبد عند الجرعة ٢١,٧ ملغ/كغ لمدة ٢١ يوم (karaca *et al.*, 2019). ولوحظ احتقان ملحوظ ناتج عن تنكس خلايا النيبات الكلوية، وانسلاخ الخلايا الظهارية مع نزف وتخر نسيجي حاد لدى ذكور الفئران عند الجرعات ١٠-٢٠ ملغ/كغ لمدة ١٤ يوم (Gathwan *et al.*, 2016)، وتلف الخلايا الكبدية عند LD50 1/10 (Chakroun *et al.*, 2016)، 1/20، وتغيرات تنكسية شديدة في البنية النسيجية لأنسجة الكبد عند ٢١,٧ ملغ/كغ ولمدة ٢١ يوم (Phogat *et al.*, 2023)، وسمية الجهاز التناسلي الذكري واضطرابات هرمونية وأكسدة الدهون عند الجرعات المتوسطة ٢٥ ملغ/كغ والجرعات العالية ٣٥ ملغ/كغ لمدة ٩٠ يوم.

على الرغم من اختلاف طريقة ومدة الإعطاء إلا أننا حصلنا على نتائج مشابهة تقريباً من ناحية أخرى لم يسبب الاسيتامبريد في هذه التجربة سرطانات كبدية وإنما اقتصر تأثيراته على السمية الخلوية فقط.

الاستنتاجات والتوصيات:

أدى حقن الفئران البيضاء بمبيد الاسيتامبريد لسمية خلوية على مستوى النسيج الكبدي بشكل أساسي، كما نوصي بإجراء تجارب مكثفة على الحيوانات لفترات زمنية أطول لمعرفة الأضرار التي يمكن أن يسببها داخل الجسم، ونوصي بمزيد من الدراسات البيئية والوبائية لمعرفة انتشار المبيدات النيونيكوتينية في مكونات البيئة كالماء والهواء والتربة وفي الأوساط البيولوجية لجسم الإنسان، ويقترح استخدام المبيدات الحيوية لحماية التنوع البيولوجي ويجب على النساء العاملات في الحقول توخي الحذر أثناء فترة الحمل.

References:

1. Arıcan EY, Gökçeoğlu 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. Scientific reports. 2020 Jun 2;10(1):8985.
2. Bonmatin JM, Mitchell EA, Glauser G, Lumawig-Heitzman E, Claveria F, Van Lexmond MB, 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. Science of the Total Environment. 2021 Feb 25;757:143822.
3. Cai FS, Tang B, Zheng J, Yan X, Luo WK, He M, Luo XJ, Ren MZ, Yu YJ, Mai BX. Fetal exposure to organic contaminants revealed by infant hair: A preliminary study in south China. Environmental Pollution. 2023 Jan 1;316:120536.
4. Chakroun S, Ezzi L, Grissa I, Kerkeni E, Neffati F, Bhouri R, Sallem A, Najjar MF, Hassine M, Mehdi M, Haouas Z. Hematological, biochemical, and toxicopathic effects of subchronic acetamiprid toxicity in Wistar rats. Environmental Science and Pollution Research. 2016 Dec;23:25191-9.
5. Essa B, Fadel E, Mayhoub F, Saleh H. Evaluating the relationship between sources of environmental exposure in pregnant women and dimethoate concentrations in amniotic fluid. Tishreen University Journal for Research and Scientific Studies - Biological Sciences Series Vol. (64) No. (3) 0206
6. García J, Ventura MI, Requena M, Hernández AF, Parrón T, Alarcón R. Association of reproductive disorders and male congenital anomalies with environmental exposure to endocrine active pesticides. Reproductive Toxicology. 2017 Aug 1;71:95-100.
7. Gathwan MA, Kadri ZH, Karieb SS, Thwaini QS. Histological and cytogenetic effects of acetamiprid on male albino mice. Al-Mustansiriyah Journal of Science. 2016;27(3):17-23.
8. Gupta M, Shanker A. Persistence of acetamiprid in tea and its transfer from made tea to infusion. Food Chemistry. 2008 Dec 15;111(4):805-10.
9. Han M, Wang Y, Yang Z, Wang Y, Huang M, Luo B, Wang H, Chen Y, Jiang Q. Neonicotinoids residues in the honey circulating in Chinese market and health risk on honey bees and human. Environmental Pollution. 2022 Nov 15;313:120146.
10. Hu Y, Zhang Z, Qin K, Zhang Y, Pan R, Wang Y, Shi R, Gao Y, Tian Y. Environmental pyrethroid exposure and thyroid hormones of pregnant women in Shandong, China. Chemosphere. 2019 Nov 1;234:815-21
11. Katsikantami I, Colosio C, Alegakis A, Tzatzarakis MN, Vakonaki E, Rizos AK, Sarigiannis DA, Tsatsakis AM. Estimation of daily intake and risk assessment of

- organophosphorus pesticides based on biomonitoring data—the internal exposure approach. Food and chemical toxicology. 2019 Jan 1;123:57-71.
12. Karaca BU, Arican YE, Boran T, Binay S, Okyar A, Kaptan E, Özhan G. Toxic effects of subchronic oral acetamiprid exposure in rats. Toxicology and Industrial Health. 2019 Nov;35(11-12):679-87.
 13. Kerner M, Flach H, Dietmann P, Köhl M, Köhl SJ. The impact of the insecticide acetamiprid on the embryogenesis of the aquatic model organism *Xenopus laevis*. Environmental Toxicology and Pharmacology. 2023 Oct 1;103:104278.
 14. Keil AP, Daniels JL, Hertz-Picciotto I. Autism spectrum disorder, flea and tick medication, and adjustments for exposure misclassification: the CHARGE (CHildhood Autism Risks from Genetics and Environment) case–control study. Environmental Health. 2014 Dec;13:1-0.
 15. Li Y, Fang R, Liu Z, Jiang L, Zhang J, Li H, Liu C, Li F. The association between toxic pesticide environmental exposure and Alzheimer's disease: A scientometric and visualization analysis. Chemosphere. 2021 Jan 1;263:128238.
 16. MacParland SA, Liu JC, Ma XZ, Innes BT, Bartczak AM, Gage BK, Manuel J, Khuu N, Echeverri J, Linares I, Gupta R. Single cell RNA sequencing of human liver reveals distinct intrahepatic macrophage populations. Nature communications. 2018 Oct 22;9(1):4383.
 17. Mansour SA, Mossa AT. Oxidative damage, biochemical and histopathological alterations in rats exposed to chlorpyrifos and the antioxidant role of zinc. Pesticide Biochemistry and Physiology. 2010 Jan 1;96(1):14-23.
 18. Mahai G, Wan Y, Xia W, Wang A, Qian X, Li Y, He Z, Li Y, Xu S. Exposure assessment of neonicotinoid insecticides and their metabolites in Chinese women during pregnancy: A longitudinal study. Science of The Total Environment. 2022 Apr 20;818:151806.
 19. Martin FL, Martinez EZ, Stopper H, Garcia SB, Uyemura SA, Kannen V. Increased exposure to pesticides and colon cancer: Early evidence in Brazil. Chemosphere. 2018 Oct 1;209:623-31.
 20. Phogat A, Singh J, Sheoran R, Hasanpuri A, Singh V, Kumar V, Prakash C, Malik V. Acetamiprid Exposure-Induces Molecular and Structural Changes in Liver and Kidney Tissues of Rats.
 21. Poljsak B, Šuput D, Milisav I. Achieving the balance between ROS and antioxidants: when to use the synthetic antioxidants. Oxidative medicine and cellular longevity. 2013;2013(1):956792.
 22. Quintana MM, Osimani VR, Magnarelli G, Rovedatti MG, Guiñazú N. The insecticides chlorpyrifos and acetamiprid induce redox imbalance in umbilical cord blood erythrocytes in vitro. Pesticide biochemistry and physiology. 2018 Jun 1;148:87-92.
 23. Shakthi Devan RK, Prabu PC, Panchapakesan S. Immunotoxicity assessment of sub-chronic oral administration of acetamiprid in Wistar rats. Drug and chemical toxicology. 2015 Jul 3;38(3):328-36.
 24. Toghan R, Amin YA, Ali RA, Fouad SS, Ahmed MA, Saleh SM. Protective effects of Folic acid against reproductive, hematological, hepatic, and renal toxicity induced by Acetamiprid in male Albino rats. Toxicology. 2022 Mar 15;469:153115.
 25. Tong J, Feng D, Wang X, Wang M, Chen M, Chen Y, Ma Y, Mei B, Chen R, Gao M, Shen S. Pesticide residue and dietary intake risk of vegetables grown in Shanghai under modern urban agriculture in 2018–2021. Heliyon. 2024 Mar 15;10(5).

26. Wei X, Pan Y, Tang Z, Lin Q, Jiang Y, Chen J, Xian W, Yin R, Li AJ, Qiu R. Neonicotinoids residues in cow milk and health risks to the Chinese general population. *Journal of Hazardous Materials*. 2023 Jun 15;452:131296.
27. Zhang H, Zhang N, Zhou W, Zeng X, Wang X, Zhan M, Xu W, Huang Y, Lu L, Li Z, Gao Y. Profiles of neonicotinoid insecticides and their metabolites in paired saliva and periodontal blood samples in human from South China: association with oxidative stress markers. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 2021 Apr 1;212:112001.
28. Zhang N, Wang B, Zhang Z, Chen X, Huang Y, Liu Q, Zhang H. Occurrence of neonicotinoid insecticides and their metabolites in tooth samples collected from south China: Associations with periodontitis. *Chemosphere*. 2021 Feb 1;264:128498.