استمارة مستخلصات رسائل واطاريح الماجستير والدكتوراه في جامعة البصرة

الكلية: الطب البيطري | **اسم الطالب: اشراق جاسم حسن**

القسم: الفسلجة والادوية والكيمياء | **اسم المشرف: أ.د. محمد علي محمد الديوان - أ.د. وصفي عبود المسعودي**

التخصص: الفسلجة | **الشهادة: الدكتوراه**

عنوان الرسالة أو الأطروحة

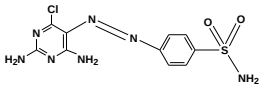
دراسة فسلجية للمركب الجديد لمشتق السلفا والبريميدين على الجرذان المختبرية

ملخص الرسالة او الاطروحة

الخلاصـــة

ان الاهداف الرئيسة من الدراسة الحالية كانت خلق وتشخيص ودراسة النشاط المضاد للأكسدة للمركب الازو بريميدين الجديدالمخلق بواسطة تفاعل (٦-كلوروبيريميدين-٤،٢-داي امين) مع (٤-امينوبنزين سلفون اميد (سلفون اميد)) لأنتاج ٤-[(Z)-(٤،٢- داي امينو-٦- كلوروبيريميدين-٥-يل)دايازنيل] بنزين سلفون اميد (SPI) بنسبة انتاج جيده في كلية الطب البيطري- جامعة البصرة.

التركيب الكيميائي للمركب المحضر



شخص المركب المحضر بالتحليل العنصري الدقيق للكاربون والهيدروجين والنتروجين (CHN) وبأستخدام اطياف الأشعة تحت الحمراء والرنين النووي المغناطيسي لذرة للبروتون والكاربون١٣. قيست الجرعة القاتلة النصفية عن طريق الحقن داخل البريتون في الجرذان البالغة. وقد وجدت بأنها تساوي ٧١٨.٦ملغ/كغم من وزن الجسم. اجريت دراسة نظرية للفعالية البيولوجية بطريقة المحاكاة الجزيئية للمركب وتم مشاهدة الارتباطات الهيدروجينية بالاضافة الى التجاذب اللالكتروفيلي بين الحلقات الكاربونية الاروماتية. اظهر المركب المحضر كفاءته كعامل مضاد للأكسده (٥و ١٠و ٢٠ مايكرو مول) من خلال تأثيره المثبط لتكوين المثهيموغلوبين الناجم من النايتريت في حالة الدم عند أضافته قبل مرحلة الحفاز الثلقائي.

استخدمت أربعون انثى وأربعون ذكرا من الجرذان البالغة لدراسة التأثير الواقي للمركب الجديد ضد الإجهاد التأكسدي الناجم من نتريت الصوديوم. قسمت الجرذان إلى خمس مجموعات متساوية لكل جنس (ثمانية حيوانات لكل مجموعة): المجموعة الأولى حقنت بالماء المقطر داخل البريتون واعتبرت مجموعة سيطرة، المجموعة الثانية حقنت (٣،٣٣ ملغ/كغم) ثناني مثيل سلفوكساييد داخل البريتون، المجموعة الثالثة حقنت (٦،٣٣ ملغ/كغم) نتريت الصوديوم داخل البريتون، المجموعة الرابعة حقنت (٦،٣٣ ملغ/كغم) نتريت الصوديوم داخل البريتون وبعد ساعة من الزمن عولجت بالمركب الجديد بجرعة (٣،٤٢ ملغ/كغم) داخل البريتون و والمجموعة الخامسة الرابعة حقنت (٦،٣٣ ملغ/كغم) نتريت الصوديوم داخل البريتون وبعد ساعة من الزمن عولجت بالمركب الجديد بجرعة (١،٧١ ملغ/كغم) داخل البريتون.

أظهرت الجرذان المسممة بنايتريت الصوديوم زيادة معنوية ($P<0.05$) في نسبة الهيماتوكريت، عدد كريات الدم البيض الكلي، نسبة الخلايا القاعدية واللمفاوية، ومستوى الكولسترول واطئ الكثافة، ومالونالدهايد (MDA) ، انزيم اسبارتيت ترانس امينيز (AST) في الذكور فقط كما وان الزيادة كانت واضحة في تركيز هورمون الاستروجين في مصل الدم. في حين لوحظ انخفاض معنوي ($P<0.05$) في تركيز الهيموغلوبين، MCHC ،MCH ، الكلوكوز، ومستوى الكولسترول عالي الكثافة، حامض اليوريك، الكرياتينين، والهورمون المحفز لنمو الجريبات في الاناث المعاملة، الهورمون اللوتيني للذكور و هورمون الذكري في الذكور المعاملة. بينما لم يكن هناك اي تغيير معنوي ملحوظ في عدد كريات الدم الحمر، نسبة الخلايا الحامضية والوحيدة، MCV، مستوى الدهون الكلي والدهون المتعادلة، ومستوى الكولسترول واطئ الكثافة جدا، انزيم الالنين ترانس امينيز (ALT)، والهورمون المحفز لنمو الجريبات في الذكور المعاملة، الهورمون اللوتيني الاناث و هورمون الذكري في الاناث المعاملة.

وعلاوة على ذلك لوحظت تغيرات نسيجية مرضية في الخصية والمبيض، تمثلت بنخر في الغشاء القاعدي للخصية ونقصان في تكوين النطف و احتقان في الفراغ البيني و فراغات ناجمه عن فقدان الخلايا الجرثومية داخل النبيبات المنوية مع تشوه النبيبات المنوية وتكوين خلايا عملاقة في النبيبات المنوية. اما في المبيض فكانت التغييرات المرضية هي كميات كبيره من التليف و نخر الجريبات المنوية و سمك الطبقة المحيطة بالجريبات المنوية (theca cells) و وذمة في لب المبيض و سمك في الاوعية الدموية واخيرا تكون رتق جريبي.

استنتج من الدراسة الحالية أن المركب الجديد ٤-[(Z)-(٤،٢- داي امينو-٦- كلوروبيريميدين-٥-يل)دايازنيل] بنزين سلفون اميد (SPI) لديه نشاط مضاد للأكسدة واضح. ويتضح ذلك من قدرته على منع تكون المثهيموغلوبين في حالة الدم والى التقليل من التغيرات المرتبطة بالإجهاد التاكسي الناتجة من تاثير نتريت الصوديوم في اناث و ذكور الجرذان البالغة. تمت دراسة المركب المحضر في هذه الدراسة كمضاد للتفتل وكانت نتائجه هو أن المركب المحضر الجديد قد سبب ارتفاع كبير في مؤشر الطورية وقد كانت نسبة الخلايا الغير المنقسمة في المركب المحضر ٢٤% مقارنة مع الكولشيسين١٠%.

College: Colleg of Veterinary | **Name of Student: Ishraq Jasim Hasan**

Dep.:Physiology, Pharma and chemistry | **Name of Supervisor:Prof. Dr. Mohammed A. Al-Diwan - Prof. Dr. Wasfi A Al-Masoudi**

Certificatte: Doctorate of Philosophy | **Specialization: Physiology**

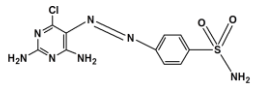
Tital of Thesis

Physiological Study of New Derivative of Sulfa and Pyrimidine on Laboratory Rats

Abstract of Thesis

The main objectives of the present study are to synthesize, characterize and study the antioxidant activity of a new azo pyrimidine derivative compound by reaction of 6-chloropyrimidine-2,4-diamine with 4-aminobenzenesulfonamide (sulphonamide drug) *via* diazotization to give novel 4-[(*Z*)-(2,4-diamino-6-chloropyrimidin-5-yl)diazenyl] benzene sulfonamide (SPI) in good yield in the laboratory of biochemistry, College of Veterinary Medicine–University of Basrah.

Structure of the new compound is:



Characterization of synthesized compound was carried by elemental analysis (CHN), IR, ^{1}H, and ^{13}C NMR spectroscopy. The toxicity of new compound was assayed via the determination value of their LD_{50} which is found to be 718.6 mg / kg of body weight. Molecular modeling studies were performed, showing the hydrogen bindings and hydrophobic interactions.

The SPI compound appears its efficacy as *in vitro* antioxidant agent through its effectiveness in concentration-dependent manner in inhibiting nitrite induced methemoglobin formation in hemolysate when added before the start of the autocatalytic stage.

A total of 40 adult female rats and 40 adult male rats were divided into 5 groups for each sex (8 rats each); Group (1): received distilled water by i.p injection and served as a control, Group (2) was daily administered dimethyl sulphoxide (DMSO) at a dose of 3.33 ml/kg B.W. by i.p injection. Group (3) was daily administered sodium nitrite ($NaNO_2$) at a dose of 6.33 mg/kg B.W. by i.p injection. Group (4) was daily administered of $NaNO_2$ at a dose of 6.33 mg/kg B.W. by i.p injection and after one hour of $NaNO_2$ administration, the treated rats were given the new compound SPI at a dose of 3.42 mg/kg B.W. by i.p injection. Group (5) was daily administered of $NaNO_2$ at a dose of 6.33 mg/kg B.W. by i.p injection and after one hour of $NaNO_2$ administration, the treated rats are given the new compound SPI at a dose of 1.71 mg/kg B.W. by i.p injection.

Injection of $NaNO_2$ significantly increased ($P<0.05$) hematocrit ratio, total leukocytes count, basophil, lymphocyte, serum level of *Low density lipoprotein* (LDL), *Malonaldehyde* (MDA), Aspartate transaminase (AST) in males and concentration of estradiol hormone. Whereas, a significant reduction ($P<0.05$) was observed in hemoglobin concentration, mean corpuscular haemoglobin (MCH), mean corpuscular haemoglobin concentration (MCHC), glucose, serum level of High density lipoprotein (HDL), uric acid, creatinine, female follicular stimulating hormone, male luteinizing hormone, and male testosterone concentration. There was no significant difference in erythrocytes, eosinophil, and monocyte counts, and mean corpuscular volume (MCV), total cholesterol, triglycerides, very low density lipoprotein (VLDL), Alanine transaminase (ALT), male *Follicular stimulating hormone* (FSH), female luteinizing hormone, and female testosterone concentration. Moreover, histopathological changes in testes and ovary after sodium nitrite injection were necrosis of basement membrane, hypospermatogenesis, congestion of interstitial space with focal area of lost germ cells, disorganization of the seminiferous tubules and formation of spermatid giant cell in the testis. In ovary, the results were large amount of fibrosis, necrosis of oocyte, with thickening of theca cells, odema in the medulla, thick walls of blood vessels, and follicular atresia.

$NaNO_2$ induced changes are mostly ameliorated by administration of compound 4-[(2,4-diamino 6-chloropyrimidine-5-yl)diazenyl]benzenesulfonamide (SPI).

It is concluded that the new compound,SPI, has an obvious antioxidant activity, evident from its ability to inhibit nitrite induced methemoglobin formation in hemolysate and to ameliorate the changes associated with sodium nitrite-induced oxidative stress in adult female and male rats.

Antimitotic study was carried out in this work by using the synthesized SPI. The results of SPI treatment on mitotic index were a significant increase in the metaphase index (24%) compared with colchicine 10%.