

خلق و تشخيص مركب مشتق من الكورسنتين والثايويوريا وتقييم فعاليته الفسلجية على ذكور الجرذان المختبرية المعاملة برابع كلوريد الكربون

ملخص الرسالة أو الأطروحة

الخلاصة

أجريت هذه الدراسة في كلية الطب البيطري- جامعة البصرة لتخليق وتشخيص ودراسة النشاط المضاد للأكسدة للمركب الجديد

[Z-1-(-2-(3,4-dihydroxyphenyl)-3,5,7-trihydroxy-4 H –chromen-4-ylidene) thiourea]

تشخيص المركب الجديد بواسطة التحليل الكيميائي العنصري Elemental analysis الدقيق للكربون والهيدروجين والنيتروجين والكبريت (CHNS) وبأستخدام اطياف الأشعة تحت الحمراء IR والرنين النووي

المغناطيسي NMR spectroscopy للبروتون والكربون-13

تضمنت الدراسة التجارب الآتية :-**تجربة الاولى (تحديد الجرعة نصف القاتلة LD₅₀)** لغرض تحديد سمية المركب الجديد على ذكور الجرذان المختبرية، تم قياس الجرعة نصف القاتلة LD₅₀ عن طريق حقن المركب داخل التجويف البريتوني في ذكور الجرذان المختبرية البالغة وذلك باستخدام طريقة الكرافيك المعتمدة (Miller and Tainter (1946) وقد وجدت قيمة الجرعة نصف القاتلة تساوي 250 ملغم/كغم من وزن الجسم.

لتجربة الثانية (دراسة الفعالية البيولوجية للمركب كمضاد الأكسدة خارج الجسم الحي) : المركب الجديد فعال بطريقة معتمدة على قياس الفعالية المضادة للأكسدة عن طريق المقارنة بالتركيز الفعال لمادة 2,2- [

Diphenyl-1-picrylhydrazyl ويرمز لها (DPPH) حيث اظهر المركب المشتق من الكورسيتين مستوى عالي من فعاليته ضد الأكسدة بمقارنته مع فيتامين سي ومادة DPPH

♦ التجربة الثالثة (دراسة المركب الجديد ضد الأكسدة داخل الجسم الحي) :

تم استخدام ثلاثون ذكرا من الجرذان المختبرية البالغة لدراسة التأثير الواقي للمركب الجديد ضد الاجهاد التأكسدي الناجم من رابع كلوريد الكربون . قسمت الجرذان بصورة عشوائية إلى خمس مجموعات متساوية العدد وعوملت لمدة اربعة اسابيع كما يلي: **المجموعة الاولى** مجموعة سيطرة، **المجموعة الثانية** أعطيت (1 مل /كغم) من رابع كلوريد الكربون (داخل التجويف البريتوني)، **المجموعة الثالثة** حقنت داخل التجويف البريتوني بالمركب الجديد (25ملغم/كغم) فقط بالحقن **المجموعة الرابعة والخامسة** عوملت بالمركب الجديد (12.5 و 25 ملغم/كغم على التوالي بعد ساعة واحدة من حقنها بمادة رابع كلوريد الكربون يوميا. أظهرت النتائج ان الجرذان المعاملة برابع كلوريد الكربون ادى الى انخفاض معنوي (P<0.05) في وزن الجسم الكلي وزيادة معنوية (P<0.05) في وزن الأعضاء الداخلية والكبد والكلى عدا الخصى . فضلا عن ارتفاع معنوي في عدد خلايا الدم البيض ومستوى أنزيمات الكبد، مستوى الدهون ، الجلوكوز ، البيليروبين الكلي ، اليوريا، حامض اليوريك، والمالونالدهايد في مصل الدم. في حين لوحظ انخفاض معنوي (P<0.05) في عدد كريات الدم الحمر ، نسبة الهيماتوكريت ، تركيز الهيموغلوبين، ومستوى الكولسترول عالي الكثافة، البروتين الكلي والإنزيمات المضادة للأكسدة (GPx,SOD and catalase). كما ولوحظ انخفاض معنوي (P<0.05) في عدد الحيوانات المنوية وقدرتها على الحركة . في المجموعة المعاملة برابع كلوريد الكربون ، إضافة الى تغيرات نسجية مرضية في الكبد والخصى

في نهاية التجربة لوحظ تحسن وقائي في جميع التغيرات الناجمة من المعاملة برابع كلوريد الكربون عند حقن الجرذان المعاملة برابع كلوريد الكربون بمادة المركب الجديد والذي سمي (-2-(3,4-

dihydroxyphenyl)-3,5,7-trihydroxy-4 H –chromen-4-ylidene) thiourea]

تجربة الرابعة (دراسة تأثير المركب الجديد على الكفاءة التماسلية) :-

استخدمت 10 ذكور ناضجة و 20 أنثى (لهم تجربة خصوبة سابقة) ، قسمت الذكور إلى 5 مجاميع متساوية (2 لكل منهما) وعوملت لمدة اربعة اسابيع متتالية كما في التجربة السابقة. وضع كل ذكر من المجاميع الخمسة مع إثنان من الإناث غير المعاملة لغرض التزاوج . ف لوحظ انخفاض معنوي (P<0.05) في عدد الولادات في المجموعة المعالجة برابع كلوريد الكربون. بينما لم يلاحظ أي تأثير على نسبة الخصوبة ووزن المواليد. المركب الجديد قلل الانخفاض في عدد المواليد الناتج من حقن رابع كلوريد الكربون للذكور.

ويستنتج من ذلك أن المركب الجديد لديه نشاط مضاد للأكسدة واضح . ويتضح ذلك من فعاليته مقارنة بفعالية مادة DPPH والى التقليل من التغيرات المرتبطة بالإجهاد التأكسدي الناتجة من تأثير المعاملة برابع كلوريد الكربون في ذكور الجرذان البالغة والذي اكدته فعاليته بفعالية مادة DPPH.

College: Colleg of Veterinar

Name of Student:

Dep.:

Name of Supervisor:

Certificatte: master

Specialization:

Tital of Thesis

Synthesis, characterization of novel derivative of Quercetin with thiourea [Z-1-(-2-(3',4'-dihydroxyphenyl)-3,5,7-trihydroxy-4 H –chromen-4-ylidene) thiourea] and evaluation of its physiological effects on CCl₄ treated male laboratory rats

Abstract of Thesis

Summary

The present study was conducted in the Veterinary Medicine College /university of Basra to synthesis and characterize the antioxidant activity of the novel compound derivatives from condensation of quercetin with thaeourea yielded a novel Schiff base derivative of quercetin , [Z-1-(-2-(3,4-dihydroxyphenyl)-3,5,7-trihydroxy-4 H –chromen-4-ylidene) thiourea] which is symbolized as (QTU) , The new compound (QTU) is synthesized in the biochemical laboratory, College of Pharmacy – University of Basra , characterized by IR, elemental analysis (CHN), ¹H-NMR and ¹³C-NMR spectroscopy.

The experiment was divided into four parts:-

the first experiment (median lethal dose):

determine the toxicity of the novel compound by intraperitoneal injection of adult laboratory male rats, and the median lethal dose (LD₅₀) was measured by the graphical method Miller and Tainter (1946) . It has been found to be 250 mg /kg of the body weight.

The second experiment (antioxidant *In vitro* study of new compound): To study the antioxidant activity of the synthesized compound *in vitro* by comparing with the concentration of

antioxidant activity of [2,2-Diphenyl-1-picrylhydrazyl] which coded DPPH.

♦**The third experiment (antioxidant *In vivo* study of new compound):** Thirty mature male rats range from (200-250) BW, are used to evaluate the protective effect of the novel compound against carbon tetrachloride (CCl₄) induced oxidative stress on rats selected randomly and divided into five groups (6 in each group) as following:

The first group of animals are injected intraperitoneally with 0.5ml of olive oil and considered as control group. The second group in which the animals are injected IP with 1/10 of LD₅₀ of novel compound (QTU) alone its mean 25 mg/kg B.W. The third group of animals is injected IP with 1ml / kg. B.W of CCl₄. The Fourth and Fifth groups of the animals are injected IP with 1 ml/kg. B.W CCl₄, then after one hour they were injected IP with QTU (125 and 25 mg / kg B.W respectively).

The experiment lasted for four weeks. carbon tetrachloride treated rats exhibit a significant reduction (P<0.05) is observed in body weight whereas significant increase (P<0.05) in vital organs (liver ,kidney / testes) and increase (P<0.05) in leukocytes count, serum level of liver enzymes (ALT and AST, ALP), Lipid profile, total bilirubin level, urea, uric acid, MDA , whereas a significant reduction (P<0.05) was noted in RBCs count , hemoglobin concentration, hematocrit ratio and serum level of HDL-C, total protein level and antioxidant enzymes (GPx, SOD and catalase). ; and significant reduction (P<0.05) in sperm concentration, sperm motility percentage and live sperm had been noted in CCl₄ group. Moreover, histopathological changes in liver and testes have been noticed, CCl₄ induced changes are ameliorated by administration of synthesized compound (QTU).

♦ **The fourth experiment (reproductive study of new compound):**

In this part of the experiment, 30 mature rats are used (20 female and 10 male). Females and males have been separated for the 16 days before the onset of the experiment to insure that the females had not been conceived. The male rats were divided into five groups as follow. The first group of animals are injected intraperitoneally with 0.5ml of olive oil and considered as control group. The second group in which the animals are injected IP 25 mg/kg B.W. The third group of animals were injected IP with 1ml/ kg. BW of CCl₄. The Fourth and Fifth groups of the animals are injected IP with 1 ml/kg. B.W CCl₄, then after one hour they were injected IP with QTU (125 and 25 mg / kg B.W respectively).

The experiment lasted for 28 days, after that only one male mating was allowed to mate two females. The mating duration lasted for 10 days, when the females are separated in individual cages till the parturition .Once the females rats gave birth, the number of new births were calculated, and the sperm viability and fertility percentage were documented. The results showed a significant reduction (P<0.05) in the birth number, sperm viability and fertility percentage in the CCl₄ treated group, The novel compound ameliorates the reduction in birth number sperm viability and fertility percentage that caused by administration of CCl₄ It is concluded that the new derivative of quercetin has an effective antioxidant activity, evident as its capability to inhibit carbon tetrachloride oxidative stress in mature male rats. In addition, the sperm viability parameters and fertility percentage have. been improved.

This study overall concluded that this new derivative of quercetin [Z-1-(-2-(3,4-dihydroxyphenyl)-3,5,7-trihydroxy-4 H –chromen-4-ylidene) thiourea] has an effective bioactivity more than in pure quercetin by reducing its cytotoxicity and increasing number of antioxidant activity in chemically building units