

دراسة فعالية والتاثيرات الفسلجية لمشتق السيلينديازول المصنع والمصنف حديثًا مقارنةً بعقار الدايبيرون في اناث الجرذان

ملخص الرسالة أو الأطروحة

الخلاصة

يملك السيلينيوم ادوارا فسلجية حيوية، لذلك اجريت العديد من المحاولات لتصنيع مركب سيلينيوم جديد بكفاءة عالية وسمية قليلة. الاهداف من الدراسة هي تصنيع، ووصف مشتق جديد للسيلينديازول. اجريت تجارب خارج الجسم لفحص ، وتخليق 4 ، 7 - (4,5,6,7-Tetrahydro- [1,2,3] selenadiazolo [4,5e] pyridine 4,6-diyl) bis (benzene-1,3-diol) (T)، الناتج الذي تم الحصول عليه تمت تصفيته ، وتجفيفه ، وإعادة بلورته. قد تم قياس نقطة الانصهار (m.p.) وعامل الاحتفاظ (R_f) . وتم تسجيل طيف ¹H-NMR لمركب (T) الجديد قد تم تسجيله باستعمال DMSO-d₆ كمذيب (Mz300). طيف ¹³C-NMR لمركب (T) قد تم تسجيله باستخدام D₂O، بالإضافة الى الاشعة تحت الحمراء التي لمركب (T) . والتجارب داخل الجسم وتتضمن: قياس اختبار السمية الحاد(الجرعة القاتلة50%) بطريقة الدرج ، تم تقييم النشاط المضاد الاحياء المجهريه تم تقييم النشاط المضاد للميكروبات لمركب T ، التأثير مضاد للدرالم ضد *Escherichia coli*، *Pseudomonas aeruginosa* ، وكذلك ضد الفطريات ، وكذلك *Candida albicans*، *Candida krusi* و *Candida paras* . مضادات الاكسدة خارج الجسم باستخدام DPPH تم تحديرتتراكيز من (T) وحضض الاسكوريك (AA) 10، 20، 30، 40، 50 و مايكروغرام مليلتر. محل منتصف التركيز المبط للحيات IC₅₀ تم قياسه من محضى التراكيز والنسبة المئوية للتثبيط. النشاط المضاد للاكسدة ايضا من داخل الجسم بواسطة قياس نشاط superoxide dismutase (SOD) في المصل، قياس انزيمGlutathione Peroxidase (Gpx) Malondialdehyde (MDA) (مصلّي وهو واحد من العلامات البيولوجية التي يمكن الاعتماد عليها لتوقع مستويات الاكسدة. قياس الضائية الكيميائية(CI)لأنواع الأوكسين القتاطية (ROS). كذلك قياس نشاط كريات الدم البيضاء ل 100 كرية بواسطة قياس الضائية الكيميائية. تتضمن اختبارات الكيمياء الحيوية اختبارات وطائف الكبد والكلى بالإضافة الى معالير الدهون في المصل تم قياسها. اجريت اختبارات الكثر اعطيت اناث الجرذان بواسطة الفم (50 ملغم/كغم من كل (T)،الدايبرون Di، T&Di لمدة 20يوم قبل التزاوج. ومجموعة المراقبة تستلم حجم متساوي من ماء الشرب.ويستمر اعطائهم عشرة ايام اخرى بوجود التكرور. تم قياس النسبة المئوية للفران الحوامل من مجموع الفران ، أيضا ؛ عدد الفران المولودة حديثًا. تم قياس مستويات المصل من هرمون الاستروجين ، هرمون البروجسترون ، بصيالت محفزة الهرمون (FSH) ، والهرمون اللوتيني (LH). لتحليل التشريح المرضي ، تم تثبيت عينات الأعضاء في الفورمالين 10 ٪. السليادات صيغت بالهيماتوكسيلين أوزون. كشفت النتائج عن المعطيات التالية: تحويل مطيافية الاشعة فوق الحمراء للمركب المحضر(T) تظهرنطاقات مخصصة في مواقع معينة والتي تعين المجموعة الفعالة المناسبة للمركب (T). المجهر الالكتروني الماسح يوك وجود اشارات من ذرة السيلينيوم. وضحت نتائج الرنين المغناطيسي النووي التركيب الكيميائي ونقاوة المركب(T). نتائج اختبار منتصف الجرعة القاتلة تشير ان 60% من التفوق تحصل بين التركيز 500- 1000ملغم/كغم من وزن الجسم. نتائج مضادات الميكروبات اظهرت نشاط مضاد ومضاد للفطريات ضد كائنات الاختبار. تم قياس IC₅₀ باستخدام DPPH ، اشارات النتائج إلى عدم وجود فروق ذات دلالة إحصائية بين IC₅₀ من مركب T و AA. تركيز الكلورناتلون بيروكسيد في المصل لمجاميع (T) وT&Di زادت بشكل معنوي. مجموعات T، Di، T&Di شهدت زيادة معنوية SOD المصلي.اظهرت النتائج ان مقدار MDA في المصل انخفاض معنوي في مجموعة T اقل من مجموعة D₂. نشاط مضاد الاكسدة الضائية الكيميائية للدم بشكل عام خارج الجسم اظهرت مجموعة T&Di انخفاض معنوي في الضائية الكيميائية. عمل 100 خلية من كريات الدم البيضاء خارج الجسم في T&Di انخفضت بشكل معنوي عن الضائية الكيميائية. نتائج النشاط الضائية الكيميائية لكريات الدم البيضاء داخل الجسم:نشاط مجموعة T&Di كان وهو اعلى بشكل معنوي اكثر من نشاط مجموعةDW. مجموعة Di نشاط الضائية الكيميائية لكريات الدم البيضاء ارتفعت بشكل معنوي عن مجموعةDW. اختبارات وطائف الكبد اظهرت النتائج التالية ؛ مستويات AST في مجموعة T ازدادت بشكل معنوي عن مجموعة DW. مستوى ALT المصلي اظهرت مجموعة T&Di ارتفاعا مهما (p<0.05) عن مجموعة DW. مستوى ALP في المصل ازداد معنوي في المجموعة المعالجة Di عن بقية المجاميع. كل المجاميع المعالجة في الدراسة الحالية اظهرت انخفاض معنوي في مستويات البروتين الكليTP، المصلية من مجموعة DW. نتائج اختبارات ملف الدهون توضح تغير معنوي في مجموعة T في مستوى الكوليسترول عن مستوى الكوليستيرول في مجموعة DW. مستوى TG هناك انخفاض مهم في مقدار TG في مجموعة T عنه في مجموعة Di. مستوىHDL لمجموعة T؛ وكثفت ارتفاعا مهما عن جميع المجاميع. مستويات VLDL اظهرت النتائج مجموعة Di الوحيدة التي تظهر زيادة معنوية عن مجموعة DW مع ذلك هناك انخفاض مهما في مستوى VLDL لمجموعة T مقارنة لمستويات المجموعتين T&Di و Di. معلومات وطائف الكلى تظهر انخفاض معنوي في مستويات بوريا الدم في مجاميع T، T&Di، Di ، علاوة على ذلك هناك تغير معنوي في مستوى البوريا بين مجموعة T&Di عنه في مجموعة T. تراكيز حامض البوريك لم تظهرتغيرات معنوية في مجاميع T&Di و Di عن مجموعة DW. بينما هناك انخفاض معنوي لتراكيزه في مجموعة T. كذلك النتائج في الدراسة الحالية اوضحت فقط مجموعة Di ازادت قيمة الكريتينين بشكل اساسي عنه في باقي مجاميع الدراسة. تأثير المعالجات المختلفة في الدراسة الحالية على التكاثر اظهرت اختلافات معنوية في عدد المواليد في المجموعة T عما هو في مجموعةDW. في المقابل هناك انخفاض ملحوظ في عدد المواليد في مجموعة T&Di مقارنة مع مجموعة DW. اثنت المعالجة ب Di لم يكن لها مواليد جدد. النتائج اظهرت عند الاثبات الحوامل في مجموعة T&Di فقط اربعة من عشرة عدد الجرذان الكلي بينما في المجموعتين DW، T عند الحوامل 10:10. قيم الهرمونات الجنسية في الدراسة الحالية اوضحت ارتفاع معنوي في مستوى هرمون FSH في مجموعتي T&Di و T مع عدم تغير معنوي عن مجموعة DW. مستوى هرمون مخفز الجسم الاصفر LH فقط في مجموعة Di اظهرت انخفاض معنوي. مستويات البروجسترون ل مجموعتي T، وT&Di اظهرت زيادة معنوية عن مستوى مجموعة DW. اظهر الفحص التنسجي للمجموعة Di تغيرات مرضية خاصة المبيضين ، في حين اظهر المعدة والكلى والكبد تغيرا اقل. في اقسام المجموعة T اظهرت التغيرات المبيضية القيمة ، مع بعض التغيرات في الاعضاء الأخرى. واظهرت T & Di المقطع النسيجي المزيد من التغيرات المرضية وخاصة في الكبد والكلى ، وإلى حد اقل المبيض والمعدة. وخلصت الدراسة إلى أن مشتق سيلينديازول الجديد المركب له تأثير إيجابي عند تناوله للأكسدة وعمل فعل مضاد للبكتيريا والفطريات. أيضا، كلا المجموعتين Di و T لها تأثيرات خفيفة على عملات الكبد والكلى والدهون. علاوة على ذلك ، كان هناك تأثير كبير لمركب T على مستوى الهرمونات التناسلية وزيادة الخصوبة لدى الفران الإناث.

College: College of Veterinar

Dep.: Physiology, Pharmacology and Chemistry

Certificatte: Doctorate

Tital of Thesis

Name of Student: Nadheerah Falih Neamah Dakheel

Name of Supervisor: Dr. Abdul-Razzak Naaem Khudair and Dr. Shaker.A.N.Al-Jadaan

Specialization: Physiology

، A STUDY OF THE ACTIVITY AND PHYSIOLOGICAL EFFECTS OF NEWLY SYNTHESIZED AND CHARACTERIZED SELENA-DIAZOLE DERIVATIVE COMPOUND AS COMPARED TO DIPYRONE DRUG IN FEMALE RATS

Abstract of Thesis

Summary

Selenium has vital physiological roles; therefore many attempts were done to synthesize a new selenium compound with high efficacy and low toxicity. The aims of the study are synthesizing and characterizing a new seleno-diazole derivative. In vitro experiments were conducted to assay; synthesis of 4, 7 - (4,5,6,7-Tetrahydro- [1,2,3] selenadiazolo [4,5e] pyridine 4,6-diyl) bis (benzene-1,3-diol) (T), the product obtained was filtered, dried and recrystallized. Melting Point (m.p.) and Retention Factor (R_f) were measured. The ¹H-NMR spectrum for new (T) compound was recorded using DMSO-d₆ as a solvent (300Mz). The ¹³C-NMR spectrum for new T compound was recorded using DMSO-d₆; as well as IR spectrum which confirmed the structure of T compound. In vivo experiments include; acute oral toxicity test LD₅₀ was done by a Staircase method. Antimicrobial activity was measured for synthetic T was assessed for antibacterial effect against *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, and *Pseudomonas aeruginosa*, as well as against fungi *Candida albicans*, *Candida krusi* and *Candida paras*. In vitro antioxidant using DPPH, concentrations of T and ascorbic acid (AA) at 10, 20, 30, 40, and 50µg was prepared. The IC₅₀ rate of the test sample was measured from concentration, and inhibiting percentage curve. In vivo study conducted to study T compound Antioxidant activity by estimate serum superoxide dismutase activity (SOD), Serum Glutathione Peroxidase enzyme Gpx levels. Also, Serum Malondialdehyde (MDA), which is one of the reliable biomarkers were measured. Chemiluminescence (CL) measurement of ROS; also WBC activity of 100 cells measurement by CL. Biochemical parameters including; liver and renal function test, in addition lipid parameters in serum were measured. Reproduction tests were performed, female rats received orally 50mg/kg BW of each T, Di, and T&Di for 20 days before mating, and administration continues ten days more in the presence of the males. The percentage of pregnant rats was measured from the total rats, also; the number of newly born rats. Serum levels of estrogens, progesterone, follicles stimulating hormone (FSH), and luteinizing hormone (LH) were measured. For histopathological analysis is done, the organs samples were fixed in 10% formalin, and put it in paraffin. The silids were stained with hematoxylin eosin. The results revealed following outcomes: FT-IR of prepared T compound shows specific bands in certain positions which designate the appropriate functional groups for the T compound. SEM-EDX confirms the presence of signals from the Se atoms. NMR results illustrated the chemical structure and purity of T compound. LD₅₀ test results indicated that 50% of mortality occurred between the concentrations of 500-1000 mg/Kg. Anti-microbial results showed antibacterial and antifungal activity against test organism. Half-inhibition concentration IC₅₀ was measured using DPPH, the results indicated no significant differences between IC₅₀ of T compound and AA. Serum glutathione peroxidase (Gpx) concentrations of T and T&Di groups were significantly increased (p<0.05). Serum superoxide dismutase (SOD) of T was significantly increased than other groups. Serum Malondialdehyde (MDA) value results presented only essential reduction (p<0.05) in T group value than Di group. Whole Blood CL in vitro antioxidant activity the result exhibited that only T&Di group showed significant reduction in CL. In vivo CL activity T group of whole blood and to less extant Di group were significant elevated CL activity than T&Di and (C) groups. Functional WBC/100cells in vitro CL activity of T&Di decreased significantly than (C) group. The results of WBCs in vivo CL activity were T&Di and Di groups were significantly higher than (C) group activity. While T group WBC activity showed non-significant alteration with (C) group. Liver parameters showed following results; no significant alteration in Total Bilirubin TB levels in all test groups; only T&Di group showed significantly increased in aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT) levels than in (C). Serum alkaline phosphatase (ALP) levels increased significantly in Di treated group than in other groups. All treated groups in current study showed significant reduction in serum total protein (TP) values than in (C) group. Lipid parameters results illustrate significant increase of total cholesterol (TC) levels of T group than TC value of (C) and T&Di groups. Triacylglycerol (TG) levels were not essentially changed in all test groups than in (C) group value; but there was a significant reduction in TG value of T group than in Di group. high density lipoprotein (HDL) Level of T group revealed a significant increased than all groups. Low density lipoprotein (LDL) values were not change significantly among all groups. While Very low density lipoprotein (VLDL) levels results, only Di group showed significant increased than (C) group; however there was a significant decreased of T group VLDL level compare with Di and T&Di levels. Renal function data reveals significant reduction in blood urea (U) levels of all test groups compared to (C) group value; furthermore, there was a significant increase of T&Di group than T group Urea level. Uric acid (UA) concentration of T group showed a significant reduction. While, creatinine value illustrates that Di group reported that significant increased than other group. The effects of different treatments on reproduction showed highly increased (p<0.05) in number of newly born of (T) group than (C) group. In contrast there was remarkably decline (p<0.05) in number of birth of T&Di group related to (C) group, with no significant differences among newborn body weight BW. Di treated female rats did not have newborn with no signs of pregnancy in all rats of this group. The percentage of pregnancy of T and (C) groups were 100%, in contrast in T&Di group the percentage was 40%. The values of serum reproductive hormones in the present study illustrated important elevation in follicle stimulating hormone (FSH) value of T and T&Di groups. luteinizing hormone (LH) value only Di group level showed significant decreased. Progesterone levels of T and T&Di groups showed significant enhancement than (C) group. Estrogen concentrations essentially not changed than (C) group level. Histopathological examination of Di group showed pathological changes especially ovaries, while stomach, kidney and liver showed less extant change. In T group sections showed valuable ovarian changes, with few changes in others organs. T&Di g histological sections showed more pathological changes especially in liver and kidney, and to less extant ovary and stomach. The study concluded that synthesized novel selenadiazole derivative has a positive effect as an anti-oxidant activity and a potent anti-bacterial and antifungal action. Also; both T and Di groups have mild effects on liver, kidney, and lipid parameters. Furthermore, there was a valuable effect on the level of reproductive hormones and increase fertility in female rats.