



جامعة الموصل
كلية الطب البيطري

تقييم بعض الخواص الدوائية لحمض الألفا ليبويك في نموذج أفراخ الدجاج

مروى رحاب عبد الغني

رسالة ماجستير

الطب البيطري / الأدوية و السموم البيطرية

بإشراف

الأستاذ المساعد الدكتور

أحمد صلاح ناصر

الخلاصة

يعد حمض الألفا ليبويك من أهم ضادات الأكسدة التي أستخدمت لعلاج الأعتلال العصبي المصاحب لمرض السكري كما تم أستخدامه كمكمل غذائي و اضافات علفية لبعض الحيوانات الحقلية و منها الدجاج. هدفت دراستنا إلى تقييم بعض الخواص الدوائية لحمض الألفا ليبويك في نموذج أفراخ الدجاج و ذلك لندرة الدراسات عن حمض الألفا ليبويك في الطيور بصورة عامة و أفراخ الدجاج بصورة خاصة. تَضَمَّنَتْ إيجاد الجرعة المميّنة الوسطية عن طريق الفم و الحقن في الخلب و إيجاد الجرعة الفاعلة الوسطية المسكنة بوساطة جهاز المحفز الكهربائي و اختبار الماء الساخن و بأستخدام طريقة الصعود و النزول و تقييم الفاعلية المسكنة بأستخدام عدة جرع بوساطة اختبار الماء الساخن و اختبار الفورمالين و تقييم الفاعلية الضادة للالتهاب و الضادة لأرتفاع درجة حرارة الجسم بوساطة اختبار خميرة الخبز و تقييم الفاعلية الضادة للالتهاب المزمن بوساطة اختبار الورم الحبيبي الناجم عن حبيبات القطن و تأثير حمض الألفا ليبويك على التخدير المحدث بوساطة البروبوفول و تقييم التأثير الوقائي لحمض الألفا ليبويك للاذى الكبدي و الكلوي المحدث بوساطة الدايكولوفيناك و تأثير حمض الألفا ليبويك في قيمة الجرعة المميّنة الوسطية للكلوربايريفوس و قياس تركيز حمض الألفا ليبويك في بلازما الدم بوساطة جهاز المطياف الضوئي. كانت الجرعة المميّنة الوسطية عن طريق الفم و الحقن في الخلبو 572.2 و 451.8 ملغم/كغم من وزن الجسم على التوالي في حين كانت الجرعة الفاعلة الوسطية للتسكين بوساطة جهاز المحفز الكهربائي و اختبار الماء الساخن 45.2 و 77.6 ملغم/كغم على التوالي وبيّنت نتائج دراستنا امتلاك حمض الألفا ليبويك مدى أمان واسع في نموذج أفراخ الدجاج من خلال قياس المعيار العلاجي و هامش الأمان القياسي و النسبة العلاجية. سبب حمض الألفا ليبويك بجرع 75 و 150 و 300 ملغم/كغم تأثيراً مسكناً للألم بعد نصف ساعة و ساعة من الحقن بالمقارنة مع مجموعة السيطرة و كانت قمة التأثير المسكن لحمض الألفا ليبويك بعد ساعة من الحقن لتتخفض بعد ساعتين من الحقن. و سبب حمض الألفا ليبويك بجرع 75 و 150 و 300 ملغم/كغم تأثيراً مسكناً للألم في اختبار الفورمالين بالمقارنة مع مجموعة السيطرة السالبة و مجموعة السيطرة الموجبة ، و كانت الفاعلية المسكنة للألم في أفراخ الدجاج بنسبة 51 و 59 و 77% على التوالي . سبب حقن حمض الألفا ليبويك بجرعة 150 و 300 ملغم/كغم تأثيراً ضاداً للالتهاب الحاد و الحمى الناتجة عن حقن محلول خميرة الخبز في باطن قدم أفراخ الدجاج و تمثل ذلك بانخفاض سمك القدم مقارنة مع مجموعة السيطرة السالبة و الموجبة بعد ساعة

و ساعتين من حقن محلول الخميرة كما سبب حقن حمض الألفا ليبويك بجرعة 75 و 150 و 300 ملغم/كغم إلى انخفاض سمك القدم بالمقارنة مع مجموعة السيطرة السالبة و الموجبة بعد ثلاث ساعات من حقن محلول الخميرة و كانت النسبة المئوية للفاعلية الضادة للالتهاب 8 و 8 و 19 و 20 على التوالي و سبب حقن حمض الألفا ليبويك تأثيراً وقائياً ضد ارتفاع درجة حرارة الجسم الناتجة عن حقن محلول خميرة الخبز في باطن قدم الأفراخ. أدى حقن حمض الألفا ليبويك تأثيراً علاجياً لارتفاع درجة حرارة الجسم بعد ثلاث ساعات من حقن خميرة الخبز وتمثل هذا التأثير بانخفاض معنوي وبشكل معتمد على الجرعة في درجة حرارة الجسم عند حقن حمض الألفا ليبويك بجرعة 75 و 150 ملغم/كغم بالمقارنة مع قيم مجموعة السيطرة السالبة وقيم مجموعة السيطرة الموجبة بعد نصف ساعة من حقن حمض الألفا ليبويك بالجرع المذكورة وكانت قمة التأثير العلاجي لارتفاع درجة الحرارة المحدث بوساطة خميرة الخبز بعد ساعة من حقن حمض الألفا ليبويك . سبب حقن حمض الألفا ليبويك بجرع 20 و 40 و 80 ملغم/كغم لمدة أسبوع تأثيراً ضاداً للالتهاب الحبيبي الناتج عن حشر حبوب القطن تحت جلد الأفراخ بطريقة معتمدة على الجرعة و ظهر ذلك التأثير على شكل انخفاض معنوي في أوزان حبوب القطن الرطبة و الجافة للمجاميع المحقونة بحمض الألفا ليبويك و مجموعة السيطرة الموجبة (الميلوكسيكام) بالمقارنة مع مجموعة السيطرة السالبة و كانت النسبة المئوية للتأثير الضاد للالتهاب الحبيبي بالنسبة لحبوب القطن الرطبة لمجموعة السيطرة الموجبة و لحمض الألفا ليبويك بجرع 20 و 40 و 80 ملغم/كغم هي 12 و 5 و 11 و 14 % على التوالي في حين كانت النسبة المئوية للتأثير الضاد للالتهاب الحبيبي بالنسبة لأوزان حبوب القطن الجافة هي 31 و 9 و 15 و 25 على التوالي. سبب حمض الألفا ليبويك بجرع 20 و 40 و 80 ملغم/كغم تأثيراً مثبطاً للجهاز العصبي المركزي تمثل ذلك بزيادة معنوية في فترة التخدير عند تخدير أفراخ الدجاج بوساطة البروبوفول و سبب حمض الألفا ليبويك نقصان معنوي في فترة الإفاقة بالمقارنة مع مجموعة السيطرة. زاد حمض الألفا ليبويك بجرع 20 و 40 ملغم/كغم من الجرعة المميته الوسطية للكلوربايريفوس بنسبة 31 و 62 % على التوالي . أدى حقن الداكيلوفيناك بجرع 2 ملغم/كغم لمدة أسبوع إلى حدوث زيادة في خمائر وظائف الكبد والكلية من خلال حدوث زيادة معنوية في خميرة ناقل الأمين الألنين و زيادة طفيفة في خميرة ناقل أمين الأسبارتيت و زيادة معنوية في تركيز الكرياتينين و زيادة طفيفة في تركيز اليوريا و سبب الحقن المتزامن لحمض الألفا ليبويك بجرعة 20 ملغم/كغم و الداكيلوفيناك بجرعة 2 ملغم/كغم تأثيراً وقائياً ضد الأذى الكبدي و الكلوي المحدث بوساطة الداكيلوفيناك تمثل هذا التأثير بانخفاض نشاط خمائر وظائف الكبد و الكلية. سبب حقن حمض الألفا ليبويك بجرعة 80 ملغم/كغم من وزن الجسم في الخلب إلى ظهوره في بلازما دم الأفراخ بتركيز 134,5 و 178,6 و 192,4 و 158,5 و 147,1 و 122,8 مايكروغرام/مل في الأوقات 0,25 و 0,5 و 1 و 2 و 4 و 24 ساعة على التوالي و كان تركيز

حمض الألفا ليبويك مرتفع في الأوقات نصف و ساعة من الحقن و انخفض بعد ذلك ليصل إلى أقل تركيز بعد 24 ساعة من الحقن. كانت معايير الحركية الدوائية لحمض الألفا ليبويك في بلازما دم الأفراس المحقونة بجرعة 80 ملغم/كغم والمتمثلة بالمنطقة تحت المنحنى $14960,7$ ميكروغرام $\times$ ساعة/مل و المنطقة تحت المنحنى الأني $1417579,6$ ميكروغرام $\times$ ساعة²/مل و معدل البقاء في الجسم $94,8$ ساعة ثابت معدل الطرح $0,0106$ ساعة⁻¹ ، وحجم الانتشار $0,507$ لتر/كغم والتصفية الكلية $0,0054$ لتر/ساعة/كغم و كان عمر النصف $65,7$ ساعة و الوقت الأعلى ساعة والتركيز الأعلى $192,4$ مايكروغرام/مل. نستنتج من دراستنا أن لحمض الألفا ليبويك تأثيراً مسكناً للألم باستخدام ثلاثة نماذج للألم الحاد و كان له درجة أمان واسعة إضافة لامتلاكه تأثيراً ضاداً للالتهاب الحاد و الالتهاب المزمن و كان له تأثيراً وقائياً و علاجياً لارتفاع درجة حرارة الجسم و كان لحمض الألفا ليبويك ذو تأثير مثبط للجهاز العصبي المركزي كما أثبتت دراستنا أن لحمض الألفا ليبويك تأثيراً ضاداً للتسمم بوساطة الكلوربايريفوس و تأثيراً ضاداً للأذى الكبدي و الكلوي المحدث بوساطة الدايلوفيناك و سجلت حركيته في بلازما الدم و كان أقصى تركيز بعد ساعة من حقنه لتتخفض تدريجياً لتصل إلى أقل تركيز بعد 24 ساعة .

University of Mosul
College of Veterinary Medicine



The assessment of some pharmacological properties of alpha-lipoic acid in chick's model

Marwa Rehab Abdul-Ghani

MSc / Thesis

Veterinary Medicine / Veterinary Pharmacology and Toxicology

Supervised by
Assistant Professor
Dr. Ahmed Salah Naser

2022 A.D.

1443A.H.

Abstract

Alpha lipoic acid is one of the most important antioxidants that have been used to treat neuropathy associated with diabetes. It has also been used as a supplement and feeds additive for some field animals, including chicken. Our study aimed to evaluate some of the pharmacological properties of alpha-lipoic acid in chick's model due to the scarcity of studies on alpha-lipoic acid in birds in general and chicks in particular. It included the determination of the median lethal dose orally and intraperitoneally. We determined the median analgesic effective doses by electrostimulation device, hot water test, through the up and down method, and evaluating the analgesic efficacy using several doses by hot water test and Formalin test, evaluation of the anti-inflammatory and anti-hyperthermia activity by baker's yeast test. Furthermore, evaluation of the anti-chronic activity by cotton granuloma test and the effect of alpha-lipoic acid on propofol-induced anesthesia and evaluation of the protective effect of alpha-lipoic acid against diclofenac induced hepatic and renal damage. Determination of the effect of alpha-lipoic acid on the median lethal dose value of chlorpyrifos and finally measurement of alpha-lipoic acid concentration in blood plasma by spectrophotometer. The LD_{50s} for oral administration and intraperitoneally injection were 572.2 and 451.8 mg/kg, respectively, while the median effective dose for analgesia by electrostimulator and hot water test was 45.2 and 77.6 mg/kg, respectively. Our finding showed that alpha-lipoic acid possessed a wide range of safety in the broiler chick model according to the safety profile. Alpha-lipoic acid at 75, 150, and 300 mg/kg caused an analgesic effect after half an hour and an hour of Administration compared to the control group and the peak of the analgesic effect of alpha-lipoic acid was after one hour of administration then decreased after two hours of the administration. Alpha-lipoic

acid at 75, 150, and 300 mg/kg had an analgesic effect in the formalin test in comparison with the negative control group and the positive control group, and the analgesic efficacy was 51%, 59%, and 77% in the chicks, respectively. Alpha-lipoic acid at 150 and 300 mg/kg have preemptive an anti-inflammatory and antipyretic effects on acute inflammation and pyrexia as a result of injecting baking yeast solution into the palm of the broilers feet, our finding showed a decrease in the thickness of the feet compared to the negative and positive control group at an hour and two hours after the yeast solution was injected. Alpha-lipoic acid at 75, 150 and 300 mg/kg also caused a decrease in the thickness of the feet compared to the negative and positive control group three hours after the injection of yeast solution, and the percentage of anti-inflammatory activity was 9, 9, 19 and 20, respectively. Alpha-lipoic acid has a therapeutic effect on pyrexia three hours after injecting baker's yeast, and this effect represented a dose-dependent and significant decrease in body temperature when alpha-lipoic acid at a dose of 75 and 150 mg/kg compared with the values of the negative control group and the values of the positive control group after half An hour of alpha-lipoic acid injection with the mentioned doses, and the peak of the therapeutic effect of the fever caused by baker's yeast was an hour after alpha-lipoic acid administration. Alpha-lipoic acid at 20, 40, and 80 mg/kg for a week caused an anti-inflammatory effect on the granuloma model caused by insertion cotton pellets under the skin of chicks in a dose-dependent manner. The percentage of the anti-inflammatory effect of granulomas for the wet cotton pellets of the positive control group and for alpha-lipoic acid at 20, 40 and 80 mg/kg was 12 %, 5 %, 11 %, and 14 %, respectively, while the percentage of the anti-inflammatory effect of granulomatosis for dry cotton pellets were 31 %, 9 %, 15 %, and 25 %, respectively. Alpha-lipoic acid at 20, 40, and 80 mg/kg caused an inhibition effect on the central nervous system, represented by significantly increment in the anesthesia period when chicks were anesthetized by propofol.

Alpha-lipoic acid caused a significant decrease in the recovery period compared to the control group. Alpha-lipoic acid at 20 and 40 mg/kg increased the value of the median lethal dose of chlorpyrifos by 31 and 62%, respectively. Diclofenac at 2 mg/kg for a week led to an increase in liver and kidney function enzymes through a significant increase in activity of ALT and a slight increase in the activity of AST which was accompanied by a significant increase in creatinine concentration and a slight increase in urea concentration. Concurrent administration of alpha-lipoic acid at 20 mg and diclofenac at 2 mg had a protective effect against hepatic and renal damage induced by diclofenac. This effect was clarified by a decrease in liver and kidney function enzymes. Alpha-lipoic acid at 80 mg/kg intraperitoneally appear in the blood plasma of chicks at concentrations of 134.5, 178.6, 192.4, 158.5, 147.1 and 122.8 $\mu\text{g/ml}$ at times 0, 25, 0.5, 1, 2, 4, and 24 hours, respectively, and the concentration of alpha-lipoic acid was high at the half and an hour after administration, then decreased to reach its lowest concentration after 24 hours of administration. The pharmacokinetic parameters of alpha-lipoic acid in the blood plasma of injected chicks at a dose of 80 mg/kg are represented by the area under the curve 14960.7 $\mu\text{g/ml}\cdot\text{h}$ and the Area Under Moment Curve 1417579.6 $\mu\text{g h}^2/\text{ml}$, and the survival rate is 94.8 hours constant. The excretion rate was 0.0106 h^{-1} , the diffusion volume was 0.507 L/kg, the total clearance was 0.0054 L/hr/kg, the half-life was 65.7, the highest time was 1 hour, and the highest concentration was 192.4 $\mu\text{g/ml}$. We conclude from our study that alpha-lipoic acid has an analgesic effect using three models of acute pain, and it had a wide degree of safety in addition to having an anti-inflammatory effect for acute and chronic inflammation, and it had a preemptive and therapeutic effect for pyrexia. Alpha-lipoic acid has a depressing effect on the central nervous system, our study also showed that alpha-lipoic acid had an anti-toxic effect for chlorpyrifos, and a protective effect on the liver and kidneys damage caused by diclofenac. The pharmacokinetics were recorded in the

blood plasma, and the maximum concentration was one hour after injection, to gradually decrease to reach the lowest concentration after 24 hours.