جامعة الموصل

كلية الطب البيطري

# تاثير المرافق الانزيمي Q10 في السمية السلوكية العصبية والنسجية المرضية المحدثة بكبريتات النحاس في نموذج افراخ الدجاج

شهد اسماعيل سعيد النعيمي

رسالة ماجستير

الطب البيطري / الادوية والسموم البيطرية

باشراف

الأستاذ المساعد الدكتورة

يمامة زهير صالح العبدلي

1444هـ 2022 م

## الخلاصة

الهدف من هذه الدراسة هو التحري عن التأثيرات السمية السلوكية العصبية الحادة لكبريتات النحاس و تأثير اعطاء المرافق الانزيمي Q-10 باوقات مختلفة في سمية كبريتات النحاس على السلوك العصبي والنشاط الحركي للأفراخ وعلاقة ذلك بنشاط خميرة الكولين استراز وكاسبس-3 (Caspase-3) ومستوى الاجهاد التأكسدي وارتباط ذلك بالتغييرات النسجية المرضية الحاصلة في انسجة الدماغ لافراخ الدجاج. استعمل في الدراسة أفراخ دجاج144 فرخا. كانت الجرعة المميتة الوسطية لكبريتات النحاس في أفراخ الدجاج 772 ملغم/كغم عند اخذ الجرعة عن طريق الفم.تم تحديد الاستجابة للجرع المختلفة من كبريتات النحاس من خلال الاختبارات السلوكية العصبية التي تمثلت بالتأخر في زمن بدء الحركة مع انخفاض معنوي بعدد المربعات المقطوعة وتناسب هذا الانخفاض بشكل طردي مع زيادة الجرعة المعطاة مقارنة مع السيطرة. اما في اختبار تصحيح وضع الجسم فقد سجلت الجرعة المعطاة بنسبة5 % و 10 و 15% زيادة معنوية في زمن تصحيح وضع الجسم مقارنة بالسيطرة وبقية المجاميع. اما في اختبار عدم الحركة الشدي فسجلت المجاميع المعاملة بالتراكيز 5% و10% 15% من الجرعة المميتة الوسطية وجود زيادة معنوية واضحة في فترة سكون الأفراخ مقارنة مع مجموعة السيطرة. سجلت التغييرات السلوكية العصبية عند إعطاء كل من كبريتات النحاس و المرافق الانزيميQ-10 معا في الافراخ وجود زيادة معنوية بوقت بدء الحركة كما أن عدد المربعات المقطوعة من قبل الافراخ في المجموعة نفسها سجل انخفاض معنوي مقارنة مع مجموعة السيطرة اما في اختبار عدم الحركة الشدي فقد سجلت المجموعة المعاملة بكبريتات النحاس زيادة معنوية في مدة سكون الافراخ في هذا الاختبار.

سجلت الافراخ المعاملة بكبريتات النحاس وجود انخفاض معنوي في فترة بدء النوم مع تقليل في فترة التخدير في هذه المجموعة، اما بقية المجاميع فقد سجلت وجود زيادة معنوية في فترة بدء النوم في المجاميع المعاملة بالمرافق الانزيمي وحده او مع كبريتات النحاس مقارنة مع مجموعة السيطرة ومجموعة كبريتات النحاس، اما طول فترة النوم قد سجلت المجاميع المعاملة بالمرافق الانزيمي وحده او مع كبريتات النحاس وجود انخفاض معنوي في فترة نوم الافراخ مقارنة مع مجموعة السيطرة ومجموعة كبريتات النحاس، كما ان مجموعة المرافق الانزيمي فقد سجلت انخفاض معنوي في البدء بالنوم مقارنة مع السيطرة وانخفاض في فترة النوم مقارنة مع مجموعة السيطرة وبقية المجاميع. أظهر مستوى القابلية المضادة

للاكسدة الكلية في نسيج الكبد ونسيج الدماغ في المجاميع المعاملة بكبريتات النحاس وبكافة الجرع وجود انخفاض معنوي عن مجموعة السيطرة . في حين سجلت تراكيز كبريتات النحاس 2.5% و 5% و10% و15% من الجرعة المميتة الوسطية وجود انخفاض معنويفي الكلوتاثيون و زيادة معنوية في المالونداياالديهايد مقارنة مع مجموعة السيطرة

بين مستوى تثبيط نشاط خميرة الكولين استراز في التراكيز المختلفة من الجرعة المميتة الوسطية وجود انخفاض معنوي في نشاط خميرة الكولين استراز مقارنة مع السيطرة مع وجود زيادة بنشاط بخميرة Caspase-3 في نسيج الكبد والدماغ مقارنة مع مجموعة السيطرة. كشف التحدي الدوائي عن اختلافات جوهرية في بداية النوم وفترة النوم في الافراخ عند إعطاء المرافق الانزيمي Q-10 مع كبريتات النحاس في أوقات مختلفة. تم ربط الإجهاد التأكسدي الكلي، الكلوتاثيون والمالونديالديهايد في المصل وأنسجة الدماغ أيضًا بزيادة نشاط Caspase-3 في أنسجة الدماغ، في حين أن المجاميع التي تلقت المرافق الانزيميQ-10 مع كبريتات النحاس بشكل متزامن أو قبل الإجهاد التأكسدي كانت أقل إجهادا تأكسديا و تغييرات نسيجية مرضية أقل في أنسجة الدماغ

أظهرت نتائج الفحص النسجي المرضي لانسجة دماغ الافراخ وجود تغييرات مرضية تناسبت شدتها مع زيادة التركيز المعطى للافراخ من كبريتات النحاس. ظهرت نتائج الدراسة النسجية المرضية نسيج لدماغ الافراخ من المجموعة المعاملة بكبريتات النحاس ثم المرافق الانزيمي Q10 يوضح قشرة المخ وفيها زيادة وتجمع الخلايا الدبقية و وذمة وعائية منتشرة و وذمة حول المحاور وتفجي Vacuolization الخلايا الدبقية كماظهرت المجموعة المعاملة المرافق الانزيمي Q10 فقط قشرة المخ وفيها التركيب النسيجي السوي للخلايا العصبية والخلايا الدبقية والأوعية الدموية. ظهرت المجموعة المعاملة بالمرافق الانزيمي Q10 ثم كبريتات النحاس أن قشرة المخ فيها التركيب النسيجي السوي للخلايا العصبية مع وذمة وعائية حول المحاور.

لخصنا من هذا العمل إلى أن التراكيز العالية من كبريتات النحاس في الدماغ تولد الإجهاد التأكسدي والتغيرات النسيجية المرضية والتي أثرت في السلوك العصبي والنشاط الحركي للافراخ في الميدان المفتوح كما أن إعطاءالمرافق الانزيمي Q10 في الوقت نفسه أو قبل كبريتات النحاس يقلل من سمية كبريتات النحاس وقد تم استخدام بعض علامات الإجهاد التأكسدي، وكذلك المؤشرات الكيميائية الحيوية والتغييرات النسيجية المرضية والموت المبرمج في خلايا الدماغ لإثبات ذلك.

**University of Mosul**

**College of Veterinary Medicine**

# The effect of coenzyme Q10 on the neurobehavioral and histopathologicaltoxicityinduced by copper sulfate in a chick's model

A Thesis submitted

By

**Shahad Ismael Saeed Al-Nuaimy**

To

The Council of the College of Veterinary Medicine

University of Mosul

In

Partial Fulfillment of the Requirements

For the Degree of Master

In

Veterinary medicin\Veterinary pharmacology and toxicology

Supervised by

**Assist Prof.**

**Dr. YamamaZuher Saleh Al-Abdaly**

**2022 A.D.** **1444 A.H.**

# Abstract

The aim of this study is to investigate the acute neurotoxic effects of copper sulphate and the effect of coenzyme Q-10 administration at different times on the copper sulphate toxicity on the neurological behavior and motor activity of chicks, as well as their relationship to the activity of cholinesterase and caspase-3, the level of oxidative stress, and the histopathological changes in the brain tissue of chicks .144 chicks were used in this study.

When copper sulphate was given orally to chicks, the $LD_{50}$was 772 mg/kg. the response to different doses of copper sulphate was determined through neurobehavioral tests, which represented a delay in the start of movement and a significant decrease in the number of squares cut, and this decrease was directly proportional to the increase in the administered dose compared to the control. As for the posture correction test, the administered dose recorded a significant increase of 5%, 10%, and 15% in posture correction time compared to the control and the other groups.

As for the tensile immobility test, the groups treated with doses of 5%, 10%, and 15% of the median lethal dose recorded a significant and clear increase in the dormancy period of chicks compared to the control group.The neurobehavioral changes when giving both copper sulphate and Q-10 together in the chicks recorded a significant increase in the start time of movement, the number of squares cut by the chicks in the same group recorded a significant decrease compared to the control group, while in the tensile immobility test, the group treated with copper sulfate recorded a significant increase in dormancy period of chicks in this test.

When compared to the control group and copper sulphate group, Chicks treated with copper sulphate recorded a significant decrease in theperiod of onset of sleep with a decrease in the period of anaesthesia in this group, while the rest of the groups recorded a significant increase in period of onset of sleep in groups treated with coenzyme Q-10 alone or with copper sulphate compared to the control group. As for the length of sleep duration, the groups treated with the coenzyme Q-10 alone or with copper sulphate recorded a significant decrease in sleep duration of the chicks compared to the control group and copper sulphate group.

In comparison to the control group, the coenzyme Q-10 group had a significantly lower onset of sleep and a shorter sleep duration. In comparison between the control group and the other groups, The level of total antioxidant capacity in liver tissue and brain tissue in groups treated with copper sulphate at all doses showed a significant decrease compared to the control group. In comparison to the control group, copper sulphate concentrations of 2.5 percent, 5%, 10%, and 15% of the median lethal dose resulted in a significant drop in glutathione and a significant increase in malondialdehyde.

At varying concentrations of the lethal dose, the level of inhibition of cholinesterase activity demonstrated a significant drop in cholinesterase activity compared to the control group, with an increase in caspase-3 activity in the liver and brain tissue compared to the control group. When coenzyme Q-10 was given with copper sulphate at different times, the pharmacological challenge revealed substantial changes in sleep onset and sleep duration length in chicks. Higher Caspase-3 activity in brain tissue was connected to increased oxidative stress in total, glutathione, and malondialdehyde in serum and brain tissue, while groups that received given coenzyme Q-10 with copper

sulphate concurrently or before oxidative stress had less oxidative stress and histological alterations, less pathology in brain tissue.

The severity of degenerative alterations in chick brain tissue was related to the increase in copper sulphate concentration administered to chicks, according to the results of histological investigation. The cerebral cortex of the chicks treated with copper sulphate and later coenzyme Q10 revealed a rise and accumulation of glial cells, diffuse angioedema, edoema surrounding the axons, and vacuolization of glial cells, according to the results of the histological investigation. Glial cells, neurons, and blood vessels The cerebral cortex of the group given coenzyme Q10 and then copper sulphate had normal histological structure of neurons with angioedema surrounding the axons.

We concluded from this research that high concentrations of copper sulphate in the brain cause oxidative stress and histopathological alterations in the chicks in the open field, affecting their neurological behavior and motor activities. In addition, taking CoQ-10 at the same time as or before taking copper sulphate decreases copper sulphate toxicity. This has been demonstrated using oxidative stress markers, biochemical markers, histopathological alterations, and programmed death of brain cells.