جامعة الموصل
كلية الطب البيطري

التحري عن التأثيرات الدوائية للنيميسولايد في افراخ الدجاج: تأثير بيروكسيد الهيدروجين المحدث للاجهاد التأكسدي

رغد عباس حسيب مختار

رسـالة ماجسـتير

الطب البيطري / الأدوية والسموم البيطرية

بإشراف

الأستاذ الدكتور

يعرب جعفر موسى

1447هـ 2025م

الخلاصة

كانت الغاية من الدراسة المنجزة هو الكشف عن فعالية النيميسولايد (Nimesulide) المسكنة للألم والخافضة لحرارة الجسم والمضادة للالتهاب فضلا عن الحركية الدوائية للنيميسولايد في أفراخ الدجاج المعرضة للاجهاد وغيرالمعرضة للاجهاد بمادة بيروكسيد الهيدروجين ومدى تأثير الاجهاد التأكسدي فيها.

بينت الدراسة أن معاملة مياه الشرب بمادة بيروكسيد الهيدروجين بنسبة قدرها 0.5 % منذ اليوم الأول الى الرابع عشر من اعمارها ادى الى التسبب بحدوث الإجهاد التأكسدي عند الأفراخ في الاوقات الزمنية المقاسة وهي اليوم السابع ، العاشر والرابع عشر من اعمارها من خلال الانخفاض المعنوي في تركيزالمركبات المضادة للأكسدة في بلازما دم الأفراخ المعرضة للاجهاد بمادة بيروكسيد الهيدروجين و بنسبة 46، 58 و22 % بشكل متتالٍ بالمقارنة مع المجموعة غير المعرضة للاجهاد بمادة بيروكسيد الهيدروجين (مجموعة السيطرة) التي اعطيت ماء الشرب العادي.

حُددت الجرعة الفعالة الوسطية (الجف-50) المسكنة للالم للنيميسولايد في المجموعة غير المعرضة للاجهاد بمادة بيروكسيد الهيدروجين (مجموعة السيطرة التي اعطيت ماء الشرب العادي) وهي 9.79 ملغم / كغم بالعضل، بينما عمل الاجهاد التاكسدي على زيادة الفعالية المسكنة للالم للنيميسولايد وتمثلت بالانخفاض في قيمة (الجف-50) في مجموعة الأفراخ المعرضة للاجهاد ببيروكسيد الهيدروجين لتصبح 6.78 ملغم / كغم بالعضل وبنسبة انخفاض بلغت 30%.

وكانت الجرعة المميتة الوسطية (الجم- 50) الحادة للنيميسولايد في افراخ المجموعة غير المعرضة للاجهاد بمادة بيروكسيد الهيدروجين (مجموعة السيطرة) هي 130.52 ملغم / كغم بالعضل وتسبب الاجهاد التاكسدي المحدث بمادة بيروكسيد الهيدروجين زيادة السمية الحادة للنيميسولايد التي تبينت من خلال تقليل قيمة (الجم -50) في الافراخ المعرضة للاجهاد ببيروكسيد الهيدروجين لتكون 45.56 ملغم / كغم بالعضل ونسبة الانخفاض كانت 65%.

وتبين في هذه الدراسة أن النيميسولايد يمتلك درجة امان واسعة بالاعتماد على مقدار قيم (الجف-50) و(الجم-50) المقاسة في افراخ المجموعة غير المعرضة للاجهاد بمادة بيروكسيد

الهيدروجين والمجموعة المعرضة للاجهاد بمادة بيروكسيد الهيدروجين اذ بلغت قيمة المعيار العلاجي 13 و7 على التوالي.

وأدى حقن النيميسولايد بجرعة مفردة (التي تمثل الجف-100 للنيميسولايد) وهي 20 ملغم / كغم بالعضل في أفراخ المجموعتين غير المعرضتين للاجهاد والمجموعة المعرضة للاجهاد بمادة بيروكسيد الهيدروجين إلى حدوث تسكين الألم في الأوقات 15، 30، 60 و120 دقيقة (بعد الحقن) إذ كان أفضل وقت معنوي حدث فيه تسكين الألم بعد 30 دقيقة من حقن النيميسولايد.

وسبب حقن النيميسولايد في أفراخ المجموعة غير المعرضة للاجهاد بمادة بيروكسيد الهيدروجين (التي أعطيت ماء الشرب العادي) والمجموعة المعرضة للاجهاد بمادة بيروكسيد الهيدروجين التي أعطيت جرعاً عديدة وهي 4.90، 9.79 و19.58 ملغم / كغم بالعضل (التي تمثل الجف-25، الجف-50 والجف-100) الى تسكين ألم الأفراخ وبنسب 33، 67 و100% على التوالي في مجموعة افراخ السيطرة التي أعطيت ماء الشرب العادي وبنسب 50، 83 و100 % على التوالي في مجموعة الافراخ المجهدة ببيروكسيد الهيدروجين وبصورة معتمدة على الجرعة.

وأدى حقن النيميسولايد الى الانخفاض المعنوي في درجة الحرارة المحدثة بخميرة الخباز (135 ملغم/كغم، في الخلب) فقد حدث الانخفاض بعد 3 و4 ساعات من وقت حقن الخميرة اذ ارتفعت الفعالية الخافضة للحرارة للنيميسولايد في الأفراخ المعرضة للاجهاد بمادة بيروكسيد الهيدروجين عنها في مجموعة الافراخ غيرالمعرضة للاجهاد ،وكان أفضل وقت للنيميسولايد الذي سبب خفض درجة الحرارة بعد ما يقارب 1، 2 و3 ساعات من وقت حقن الخميرة عند مقارنة المجموعة المعرضة للاجهاد ببيروكسيد الهيدروجين بالمجموعة غير المعرضة للاجهاد (السيطرة).

قيُمت فعالية النيميسولايد المضادة للالتهاب في مجموعتي أفراخ الدجاج عن طريق تقليله لسمك باطن قدم الأفراخ نتيجة حقنها بالفورمالين (0.05 مل وبتركيز 0.1 %) وكانت النسبة المضادة للالتهاب في مجموعة افراخ السيطرة هي 67 و48 % بعد 30 و60 دقيقة من الحقن على التوالي وكانت النسبة 39 و37 % في الافراخ المجهدة ببيروكسيد الهيدروجين وفي الاوقات نفسها.

وأدى حقن النيميسولايد المتكرر لمدة خمسة أيام متتالية الى الخفض المعنوي في تركيز انزيم الاكسدة الحلقية-2 في مصل دم افراخ مجموعة السيطرة وبنسبة تثبيط بلغت 30 % وكانت نسبة التثبيط هي 24% في مجموعة الافراخ المجهدة ببيروكسيد الهيدروجين.

وسبب حقن النيميسولايد لمدة خمسة أيام متتالية حدوث زيادة معنوية في حامض البوليك وانزيم ناقل أمين الألنين (ALT) وانزيم ناقل أمين الاسبارتيت (AST) في المجموعة المحقونة بالنيميسولايد لافراخ مجموعتي السيطرة والمجهدة ببيروكسيد الهيدروجين عند مقارنتهم بالمجموعة المحقونة بالمحلول الملحي الفسلجي.

وعمل الاجهاد التاكسدي ببيروكسيد الهيدروجين على حدوث ارتفاع معنوي في تركيز النيميسولايد (20 ملغم / كغم بالعضل) في بلازما دم مجموعة الافراخ المعرضة للاجهاد بمادة بيروكسيد الهيدروجين بالمقارنة بمجموعة الافراخ غير المعرضة للاجهاد في الأوقات المقاسة وهي 15، 30، 60، 120، 240 و480 دقيقة بعد الحقن بالنيميسولايد وبنسبة ارتفاع بلغت 16، 11، 30، 39، 11 و43 % على التوالي مقارنة بمجموعة السيطرة (ماء الشرب العادي).

كذلك عمل الاجهاد التاكسدي المحدث ببيروكسيد الهيدروجين على التغيير من المعايير الحركية الدوائية للنيميسولايد من خلال زيادة المنطقة تحت المنحنى والمنطقة تحت المنحنى الآني والتركيز الأعلى ومعدل وقت البقاء وعمر النصف وحجم الانتشار وبنسبة 11، 42 ،11، 35 ،46 و39%على التوالي.

بينت نتائج هذه الدراسة الفعالية الدوائية (المسكنة للالم، الخافضة للحرارة والمضادة للالتهاب) الجيدة للنيميسولايد في افراخ الدجاج وأن الاجهاد التاكسدي بيروكسيد الهيدروجين يعمل على التحوير منها فضلا عن تغييره لمعايير الحركية الدوائية للنيميسولايد في نموذج افراخ الدجاج مما يستدعي الانتباه له عند معالجة الحيوانات المجهدة.

University of Mosul
College of Veterinary Medicine

Investigation of the pharmacological effects of nimesulide in chicks: Influence of hydrogen peroxide-induced oxidative stress

Raghad Abbas Haseeb Mokhtar

MSc / Thesis

Veterinary Medicine / Veterinary Pharmacology and Toxicology

Supervised by

Professor

Dr. Yaareb Jaafar Mousa

2025 A.D. **1447 A.H.**

Abstract

The study aimed to investigate the analgesic, antipyretic and anti-inflammatory efficacy of nimesulide besides its pharmacokinetics in both normal and hydrogen peroxide-induced stressed chicks with particular focus on the impact of oxidative stress on these parameters.

The study showed that adding hydrogen peroxide in drinking water at 0.5 % from the first day to the fourteenth day of chicks' old leads to occurrence of oxidative stress on the measured days, which are the 7^{th}, 10^{th} and 14^{th} days of their lives, through a decrease in the concentration of plasma antioxidants in stressed chicks with hydrogen peroxide by 46, 58 and 22%, respectively compared to the control group given tap water.

The analgesic median effective dose (ED_{50}) of nimesulide, when administered intramuscularly (IM), was estimated at 9.79 mg/kg in the control group (receiving normal drinking water), while oxidative stress increased the effectiveness of pain-relieving effect represented by a decrease in the value of the ED_{50} in the hydrogen peroxide-induced stressed chicks to 6.78 mg/kg, IM reflecting a 31% decrease.

The median lethal dose (LD_{50}) of nimesulide was determined in the control group to be 130.52 mg/kg, IM. hydrogen peroxide-induced oxidative stress increases the toxicity of nimesulide demonstrated by reduction in the LD_{50} value to 45.56 mg/kg, IM corresponding to a 65% reduction.

Nimesulide was also found to have a wide margin of safety based on values of ED_{50} and LD_{50} in the chicks for both the control and stressed chicks, with a therapeutic index of 13 and 7, respectively.

The injection of nimesulide in a single dose (representing the ED_{100} of nimesulide) of 20 mg/kg, IM in both groups of chicks resulted in pain relief at times 15, 30, 60 and 120 minutes after the nimesulide injection and the most significant and effective time point for pain relief was observed at 30 minutes following the administration of nimesulide injection.

The injection of nimesulide in the control group (normal drinking water) and stressed chicks at multiple doses of 4.90, 9.79 and 19.58 mg/kg, IM (representing ED_{25}, ED_{50} and ED_{100}) caused the pain relief in percentages of 33, 67 and 100%, respectively in the control group and 50, 83 and 100%, respectively in the stressed group, both in a dose-dependent manner.

Nimesulide injection caused a significant decrease in a temperature induced by baker's yeast (135 mg/kg, IP) 3 and 4 hours after baker's yeast injection, where nimesulide antipyretic efficacy in the hydrogen peroxide-stressed chicks was increased than in the non-stressed chicks and the best time for nimesulide that reduced the temperature was at 1, 2 and 3 hours after baker's yeast injection.

The anti-inflammatory activity of nimesulide in both groups was evaluated by reducing the thickness of the chicks' paw as a result of formalin injection (0.05 ml of 0.1%) and the anti-inflammatory percentages in the control chicks was 67% and 48% after 30 and 60 minutes of injection while the percentage was 39% and 37% in stressed chicks stressed, respectively.

The injection of nimesulide intramuscular for five consecutive days resulted in a significant reduction in the concentration of serum

cyclooxygene-2 in both control and stressed chick groups, with an inhibition percentage of 30 and 24 %, respectively.

Nimesulide injection for five consecutive days led to a significant increase in uric acid, alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase enzymes (AST) in the stressed chicks with hydrogen peroxide compared to the control group.

Oxidative stress resulted in a significant elevation in the plasma nimesulide concentration (20 mg/kg, IM) in the stressed chicks with hydrogen peroxide compared to the control group at the specified times of measurement which were 15, 30, 60, 120, 240 and 480 minutes' post injection with corresponding percentage increase of 16, 11, 30, 39, 11 and 43% respectively.

Oxidative stress induced by hydrogen peroxide also altered the pharmacokinetic parameters of the nimesulide resulting in increased values for the area under the curve(AUC), the area under the moment curve(AUMC), the maximal plasma concentration (Cmax), the mean residence time(MRT), the elimination half-life ($t_{1/2}$) and the volume of distribution (VD) by 11, 42, 11, 35, 46 and 39%, respectively.

The finding of this study demonstrated that oxidative stress induced by hydrogen peroxide not only affected pharmacokinetic parameters of nimesulide but also modified its pharmacological effects (analgesic, antipyretic and anti-inflammatory properties) these changes were attributed to alterations in nimesulide by concentration with in the blood plasma in the chick model.

The results of this study showed the good and beneficial pharmacological efficacy (analgesic, antipyretic and anti-inflammatory) of nimesulide in chicks that modified by hydrogen peroxide-induced

oxidative stress as well as its change of the nimesulide pharmacokinetics in the chicks model, which requires attention when treating the stressed animals.