



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

# تقييم بعض الخواص الدوائية لحمض الألفا ليبويك في نموذج أفراخ الدجاج

رسالة تقدمت بها

مروى رحاب عبد الغني

إلى

مجلس كلية الطب البيطري في جامعة الموصل

وهي جزء من متطلبات نيل شهادة الماجستير

في اختصاص الطب البيطري / الأدوية و السموم البيطرية

بإشراف

الاستاذ المساعد الدكتور

أحمد صلاح ناصر

## إقرار لجنة المناقشة

نشهد أننا أعضاء لجنة التقويم والمناقشة قد اطلعنا على هذه الرسالة وناقشنا الطالب مروى رحاب عبد الغني في محتوياتها وفيما له علاقة بها بتاريخ وإنه جديرة لنيل شهادة الماجستير في اختصاص الأدوية و السموم البيطرية.

التوقيع

الاستاذ المساعد الدكتورة

يمامة زهير صالح

عضو لجنة المناقشة

التاريخ : / / 2022

التوقيع

الاستاذ المساعد الدكتور

محمود بشير محمود

عضو لجنة المناقشة

التاريخ : / / 2022

التوقيع

الاستاذ المساعد الدكتور

أحمد صلاح ناصر

عضو لجنة المناقشة(المشرف)

التاريخ : / / 2022

التوقيع

الاستاذ الدكتور

محمد خالد طه شنداله

رئيس لجنة المناقشة

التاريخ : / / 2022

## قرار مجلس الكلية

أجتمع مجلس كلية الطب البيطري بجلسته المنعقدة في / / 2022 ، وقرر منحها شهادة الماجستير في اختصاص الأدوية و السموم البيطرية وبتقدير .

عميد الكلية وكالة

أ.د. ظافر محمد عزيز

مقرر مجلس الكلية

أ.د. رعد عبدالغني السنجري

### إقرار المشرف

أشهد أن إعداد هذه الرسالة جرى تحت إشرافي في جامعة الموصل، وهي جزء من متطلبات نيل شهادة الماجستير في أختصاص الطب البيطري / الأدوية و السموم البيطرية.

التوقيع :

المشرف : أ.م. د. احمد صلاح ناصر

التاريخ : / / 2022م

### إقرار المقوم اللغوي

أشهد أن هذه الرسالة الموسومة (تقييم بعض الخواص الدوائية لحمض الألفا ليبويك في نموذج أفراخ الدجاج) تمت مراجعتها من الناحية اللغوية وتصحيح ما ورد فيها من أخطاء لغوية وتعبيرية ، وبذلك أصبحت الرسالة مؤهلة للمناقشة بقدر تعلق الأمر بسلامة الأسلوب وصحة التعبير .

التوقيع :

الاسم : م.د. فواز أحمد محمد صالح

التاريخ : / / 2022م

### إقرار رئيس فرع الفلسفة والكيمياء الحياتية والأدوية

بناء على التوصيتين التي تقدم بها المشرف والمقوم اللغوي ، أرحش هذه الرسالة للمناقشة .

التوقيع :

الاسم : أ.د.نشأت غالب مصطفى

التاريخ : / / 2022م

### إقرار رئيس لجنة الدراسات العليا

بناء على التوصيات التي تقدم بها المشرف والمقوم اللغوي ورئيس فرع الفلسفة والكيمياء الحياتية والأدوية ، أرحش هذه الرسالة للمناقشة .

التوقيع :

الاسم : أ.د. رعد عبد الغني بشير

التاريخ : / / 2022م

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

أَقْرَأُ بِاسْمِ رَبِّكَ الَّذِي خَلَقَ ١ خَلَقَ الْإِنْسَانَ

مِنْ عَلَقٍ ٢ أَقْرَأُ وَرَبُّكَ الْأَكْرَمُ ٣ الَّذِي عَلَّمَ

بِالْقَلَمِ ٤ عَلَّمَ الْإِنْسَانَ مَا لَمْ يَعْلَمْ ٥

## شكر و تقدير

أحمد الله تعالى أولاً وآخراً على الفضل العظيم والقوة والعزيمة والصبر الذي منحني إياه في إتمام هذه الدراسة . لا يسعني وأنا أضع اللمسات الاخيرة في هذه الدراسة أن اتقدم بالشكر إلى كل من كانت له مساهمة ولو بسيطة و اختص بالشكر استاذي الفاضل أ.م.د. أحمد صلاح ناصر على اقتراحه مشروع البحث و مساعدتي ومساندتي وإرشادي بالنصح والتعليم والتصحيح وعلى كل ما بذله معي ومتابعته الحثيثة التي كان لها الأثر الكبير في إتمام هذه الدراسة.

كما يسرني أن أشكر عمادة و منتسبي كلية الطب البيطري و رئاسة فرع الفلسفة و الكيمياء الحياتية و الأدوية لتذليلهم المعوقات التي واجهتني خلال مسيرتي البحثية ، وأسأل الله تعالى أن تكون رسالة الماجستير هذه في صحيفة أعمالهم جميعاً، وأن يجزيهم تعالى خير الجزاء و أتقدم بالشكر لمن فضلها لا ينقطع عليّ والدي الحبيبين منذ لحظة ولادتي إلى هذه اللحظات المباركة، أنتما يا أبي وأمي نجاحي وفرحتي وكل شيء جميل في حياتي، و لا أنسى رفيق دربي زوجي الغالي لدعمه و تشجيعه لي طيلة فترة الدراسة.

راجياً من الله تعالى أن أكون قد أصبت أكثر مما أخطأت و أن يستفاد مما بذلت من جهود أملاً أن أكون قد أعطيت الموضوع بعضاً من حقه و أسأل الله ان يعلمنا ما ينفعنا و ينفعنا بما علمنا

ومن الله التوفيق

الباحثة

## 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. تَضَمَّنت إيجاد الجرعة المميته 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 الكبدى و الكلوي المحدث بوساطة الدايكولوفيناك و تأثير حمض الألفا ليبويك في قيمة الجرعة المميته الوسطية للكلوربايريفوس و قياس تركيز حمض الألفا ليبويك في بلازما الدم بوساطة جهاز المطياف الضوئي. كانت الجرعة المميته 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 و بينت 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 لتتخفف 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 لليبويك 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 لليبويك تأثيراً وقائياً ضد ارتفاع درجة حرارة الجسم الناتجة عن حقن محلول خميرة الخبز في باطن قدم الأفراخ. أدى حقن حمض الألفا لليبويك 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 لليبويك بجرعة 75 و 150 ملغم/كغم بالمقارنة مع قيم مجموعة السيطرة السالبة وقيم مجموعة السيطرة الموجبة بعد نصف ساعة من حقن حمض الألفا لليبويك بالجرع المذكورة وكانت قمة التأثير العلاجي لارتفاع درجة الحرارة المحدث بوساطة خميرة الخبز بعد ساعة من حقن حمض الألفا لليبويك . سبب حقن حمض الألفا لليبويك 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 لليبويك 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 لليبويك 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 لليبويك 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 لليبويك نقصان معنوي في فترة الإفاقة بالمقارنة مع مجموعة السيطرة. زاد حمض الألفا لليبويك بجرع 20 و 40 ملغم/كغم من الجرعة المميته الوسطية للكلوربايريفوس بنسبة 31 و 62 % على التوالي . أدى حقن الدايكوفيناك 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 لليبويك بجرعة 20 ملغم/كغم و الدايكوفيناك بجرعة 2 ملغم/كغم تأثيراً وقائياً ضد الأذى الكبدي و الكلوي المحدث بوساطة الدايكوفيناك تمثل هذا التأثير بانخفاض نشاط خمائر وظائف الكبد و الكلية. سبب حقن حمض الألفا لليبويك 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 الحركة الدوائية لحمض الألفا ليبويك في بلازما دم الأفراس المحقونة بجرعة 80 ملغم/كغم والمتمثلة بالمنطقة تحت المنحنى 14960,7 ميكروغرام × ساعة/مل و المنطقة تحت المنحنى الأني 1417579,6 ميكروغرام × ساعة<sup>2</sup>/مل و معدل البقاء في الجسم 94,8 ساعة ثابت معدل الطرح 0,0106 ساعة<sup>-1</sup> ، و حجم 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 .

## تَبَيُّتُ المَحْتَوِيَّاتِ

الصفحة	الموضوع
أ-ت	الخلاصة
ث-ذ	تَبَيُّتُ المَحْتَوِيَّاتِ
ذ-س	تَبَيُّتُ المَصْطَلَحَاتِ
س-ش	تَبَيُّتُ الجَدَاوِلِ
ص	تَبَيُّتُ الأشْكَالِ
ص	تَبَيُّتُ المَلاحِقِ
ض	تَبَيُّتُ المَخْتَصِرَاتِ
3-1	الفصل الأول: المقدمة
4	الفصل الثاني: استعراض المراجع
4	1-2: نبذة تاريخية
4	2-2: مصادره
5	3-2: الخصائص الكيميائية و الفيزيائية
6	4-2: التخليق الحيوي
6	5-2: آلية العمل
7	6-2: الحركية الدوائية
8	7-2: الاستخدامات
9	8-2: الأعراض الجانبية
10	9-2: سمية حمض الألفا ليبويك
11	10-2: الخصائص الضادة للأكسدة لحمض الألفا ليبويك
11	1-10-2: آلية الحماية من الضرر التأكسدي
12	11-2: الخصائص الضادة للالتهاب لحمض الألفا ليبويك
12	12-2: الخصائص المسكنة للألم لحمض الألفا ليبويك

13	2-13: تأثير حمض الألفا ليبويك في الجهاز القلبي الوعائي
13	2-13-1: التأثير الوقائي لحمض الألفا ليبويك في الأوعية الدموية
14	2-13-2: تأثير حمض الألفا ليبويك في ضغط الدم
15	2-14: تأثير حمض الألفا ليبويك في الجهاز التنفسي
15	2-15: تأثير حمض الألفا ليبويك في الجهاز العصبي
16	<b>الفصل الثالث: المواد وطرائق العمل</b>
16	3-1 الحيوانات
16	3-2 الأدوية والمواد الكيميائية المستخدمة
17	3-3 الأجهزة المستخدمة
17	3-4 تحضير الأدوية وطريقة الحقن
17	3-5 العدد التشخيصية
18	3-6 التجارب
	<b>الموضوع</b>
<b>الصفحة</b>	
18	3-6-1: التجربة الأولى: تحديد الجرعة المميتة الوسطية لحمض الألفا ليبويك في أفراخ الدجاج
18	أ- إيجاد الجرعة المميتة الوسطية (الجم - LD <sub>50</sub> ) لحمض الألفا ليبويك المحقون عن طريق الخلب في أفراخ الدجاج باستخدام طريقة الصعود والنزول
18	ب- إيجاد الجرعة المميتة الوسطية (الجم — LD <sub>50</sub> ) لحمض الألفا ليبويك عن طريق الفم في أفراخ الدجاج باستخدام طريقة الصعود والنزول
19	3-6-2: التجربة الثانية: تحديد الجرعة الفاعلة الوسطية (الجف -50) Median effective dose (ED <sub>50</sub> ) والتي تؤدي إلى تسكين الألم في 50% من الأفراخ باستخدام طريقة الصعود و النزول
19	أ- إيجاد الجرعة الفاعلة المسكنة الوسطية لحمض الألفا ليبويك في أفراخ الدجاج باستخدام جهاز المحفز الكهربائي

19	ب- إيجاد الجرعة الفاعلة المسكنة الوسطية لحمض الألفا ليبويك في أفراخ الدجاج باستخدام اختبار الماء الساخن
20	3-6-3: التجربة الثالثة : تحديد معايير الأمان لحمض الألفا ليبويك عند إعطائه عن طريق الخلب في أفراخ الدجاج
20	3-6-4: التجربة الرابعة : قياس التأثير المسكن لحمض الألفا ليبويك بطريقة الماء الساخن و باستخدام جرع وأوقات مختلفة
21	3-6-5: التجربة الخامسة: تقييم الفاعلية المسكنة للألم المحدث بوساطة حقن الفورمالين في قدم الأفراخ المحقونة بحمض الألفا ليبويك
22	3-6-6: التجربة السادسة: تقييم التأثير الوقائي لحمض الألفا ليبويك ضد الألتهاب الحاد و ارتفاع درجة حرارة الجسم في أفراخ الدجاج باستخدام اختبار خميرة الخبزي في باطن كف القدم
23	3-6-7: التجربة السابعة: تقييم التأثير الضاد لارتفاع درجة حرارة الجسم لحمض الألفا ليبويك في أفراخ الدجاج باستخدام اختبار خميرة الخبز
23	3-6-8: التجربة الثامنة: تقييم الفاعلية الضادة للألتهاب المزمن لحمض الألفا ليبويك في أفراخ الدجاج باستخدام اختبار الورم الحبيبي الناجم عن حبيبات القطن
24	3-6-9: التجربة التاسعة: تأثير حمض الألفا ليبويك في التخدير المحدث بوساطة البروبوفول في أفراخ الدجاج
25	3-6-10: التجربة العاشرة: تأثير حمض الألفا ليبويك في قيمة الجرعة المميتة الوسطية للكوربايريفوس
25	3-6-11: التجربة الحادية عشر: تقييم التأثير الوقائي لحمض الألفا ليبويك للادى الكبدى و الكلوي المحدث بوساطة الدايكلوفيناك
26	3-6-12: التجربة الثانية عشر: قياس تركيز حمض الألفا ليبويك في بلازما الدم بوساطة جهاز المطياف الضوئي
26	3-12-6-1: إستخلاص عينات الدم
26	3-12-6-2: تحضير محلول الفوسفات المنظم
27	3-12-6-3: تحضير المحاليل القياسية

27	4-12-6-3 استخلاص حمض الألفا ليبويك من عينات بلازما الدم
28	13-6-3: التجربة الثالثة عشر: قياس الحركية الدوائية لحمض الألفا ليبويك في بلازما دم الأفراخ
29	7-3: التحليل الإحصائي
<b>الصفحة</b>	<b>الموضوع</b>
30	<b>الفصل الرابع: النتائج</b>
30	1-4: التجربة الأولى: تحديد الجرعة المميته الوسطية لحمض الألفا ليبويك في أفراخ الدجاج
30	1-1-4: أ- إيجاد الجرعة المميته الوسطية (الجم - LD <sub>50</sub> ) لحمض الألفا ليبويك عن طريق الخلب في أفراخ الدجاج باستخدام طريقة الصعود والنزول
30	2-1-4: ب- إيجاد الجرعة المميته الوسطية (الجم - LD <sub>50</sub> ) لحمض الألفا ليبويك عن طريق الفم في أفراخ الدجاج باستخدام طريقة الصعود والنزول
33	2-4: التجربة الثانية: تحديد الجرعة الفاعلة الوسطية (الجف -50) Median effective dose (ED <sub>50</sub> ) والتي تؤدي إلى تسكين الألم في 50% من الأفراخ باستخدام طريقة الصعود و النزول
33	1-2-4: أ- إيجاد الجرعة الفاعلة المسكنة الوسطية لحمض الألفا ليبويك في أفراخ الدجاج باستخدام جهاز المحفز الكهربائي
34	2-2-4: ب- إيجاد الجرعة الفاعلة المسكنة الوسطية لحمض الألفا ليبويك في أفراخ الدجاج باستخدام اختبار الماء الساخن
36	3-4: التجربة الثالثة: تحديد معايير الامان لحمض الألفا ليبويك عند اعطائه عن طريق الخلب في أفراخ الدجاج
37	4-4: التجربة الرابعة: قياس التأثير المسكن لحمض الألفا ليبويك بطريقة الماء الساخن و باستخدام جرع وأوقات مختلفة
38	5-4: التجربة الخامسة: تقييم الفاعلية المسكنة للألم المحدث بوساطة حقن الفورمالين في قدم الأفراخ المحقونة بحمض الألفا ليبويك

40	6-4:التجربة السادسة: تقييم التأثير الوقائي لحمض الألفا ليبويك ضد الالتهاب الحاد و ارتفاع درجة حرارة الجسم في أفراخ الدجاج باستخدام اختبار خميرة الخبز في باطن كف القدم
44	7-4:التجربة السابعة: تقييم التأثير الضاد لارتفاع درجة حرارة الجسم لحمض الألفا ليبويك في أفراخ الدجاج باستخدام اختبار خميرة الخبز
45	8-7:التجربة الثامنة: تقييم الفاعلية الضادة للالتهاب المزمن لحمض الألفا ليبويك في أفراخ الدجاج باستخدام اختبار الورم الحبيبي الناجم عن حبيبات القطن
47	9-4:التجربة التاسعة: تأثير حمض الألفا ليبويك في التخدير المحدث بوساطة البروبوفول في أفراخ الدجاج
49	10-4:التجربة العاشرة: تأثير حمض الألفا ليبويك في قيمة الجرعة المميئة الوسطية للكلوربايريفوس
50	11-4:التجربة الحادية عشر: تقييم التأثير الوقائي لحمض الألفا ليبويك للاذى الكبدي و الكلوي المحدث بوساطة الدايكولوفيناك
51	12-4:التجربة الثانية عشر: قياس تركيز حمض الألفا ليبويك في بلازما الدم بوساطة جهاز المطياف الضوئي
53	13-4:التجربة الثالثة عشر: قياس الحركية الدوائية لحمض الألفا ليبويك في بلازما دم الأفراخ
<b>64-55</b>	<b>الفصل الخامس: المناقشة</b>
55	1-5:تحديد الجرع المميئة الوسطية
56	2-5:تحديد الجرع الفاعلة المسكنة للألم
58	3-5: تحديد معايير الامان
58	4-5: قياس التأثير المسكن لحمض الألفا ليبويك بطريقة الماء الساخن و باستخدام جرع وأوقات مختلفة
59	5-5:تقييم الفاعلية المسكنة للألم المحدث بوساطة حقن الفورمالين في قدم الأفراخ المحقونة بحمض الألفا ليبويك

59	5-6: تقييم التأثير الوقائي لحمض الألفا ليبويك ضد الالتهاب الحاد و ارتفاع درجة حرارة الجسم في أفراخ الدجاج باستخدام اختبار خميرة الخبز في باطن كف القدم
60	5-7: تقييم التأثير الضاد لارتفاع درجة حرارة الجسم لحمض الألفا ليبويك في أفراخ الدجاج باستخدام اختبار خميرة الخبز
61	5-8: تقييم الفاعلية الضادة للالتهاب المزمن لحمض الألفا ليبويك في أفراخ الدجاج باستخدام اختبار الورم الحبيبي الناجم عن حبيبات القطن
61	5-9: تأثير حمض الألفا ليبويك في التخدير المحدث بواسطة البروبوفول في أفراخ الدجاج
62	5-10: تأثير حمض الألفا ليبويك في قيمة الجرعة المميئة الوسطية للكلوربايريفوس
62	5-11: تقييم التأثير الوقائي لحمض الألفا ليبويك للأذى الكبدي و الكلوي المحدث بواسطة الدايكوفيناك
63	5-12: قياس تركيز حمض الألفا ليبويك في بلازما الدم بواسطة جهاز المطياف الضوئي
66	<b>الفصل السادس الاستنتاجات و التوصيات</b>
66	6-1 : الاستنتاجات
67	6-2: التوصيات
72-68	<b>الملاحق</b>
73	<b>المصادر</b>
96-73	المصادر باللغة الانكليزية

## تَبْتُ المصطلحات

المصطلح	الترجمة
Activator protein	البروتين المنشط

Active transport	النقل الفعال
Amanita mushroom	فطر امانيتا
Angiotensin II	الأنجيوتنسين 2
Angiotensin receptor 1	مستقبلات الأنجيوتنسين النوع 1
Antioxidant	ضادات الأكسدة
Aortic expression	التعبير الابهري
AUC	المساحة تحت المنحني
Bioavailability	التوافر البايولوجي
Blood brain barrier	الحاجز الدموي الدماغى
Carrier	حامل
Cellular migration	الهجرة الخلوية
Chelating agent	عامل خالب
Chemokines	الكيموكينات
Diabetes mellitus	داء السكري
Dietary supplement	مكمل غذائى
Diffusion	الانتشار
Endothelin I	الاندوثيلين 1
Eukaryotes	احياء حقيقية النوى
Fatty acid biosynthesis	عملية التصنيع الحيوى للأحماض الدهنية
Fenton-like reaction	تفاعل فنتون
Free radicals	الجزور الحرة
Gene expression	التعبير الجينى
Growth factors	عوامل النمو
HDL	البروتين الدهنى عالى الكثافة
Hot plate test	أختبار الصفيحة الساخنة



Hydrophilic	الذوبان في الماء
Hyperlipidemia	فرط شحميات الدم
Incisional pain model	نموذج الألم الجراحي
Inflammatory cytokines	السايتوكينات الالتهابية
LD <sub>50</sub>	الجرعة المميتة الوسطية
LDL	البروتين الدهني منخفض الكثافة
Lipid peroxidation	الأكسدة الفوقية للدهون
Lipomedase	خميرة لايبوميديز
Lipophilic	الذوبان في الدهون
Mechanical hyperalgesia	فرط الألم الميكانيكي
Mitochondria	المتقدرات
Mitogen activated protein kinase	بروتين الكايناز المنشط بالميتوجين
Modification	تحور
Multiple sclerosis	التصلب المتعدد
Myopathy	الاعتلال العضلي
Neuropathy	الاعتلال العصبي
Neuroprotective	حماية عصبية
Nuclear factor kappa	العامل النووي كابا
Oxidative stress	الكرب التأكسدي
Pathogenesis	شرارة البداية الأمراض
Portal circulation	الدورة البوابية الكبدية
Reactive oxygen species	أصناف الأوكسجين النشط
Renin-angiotensin system	نظام الرنين انجيوتنسين
Scavengers	الكائنات

Sodium-dependent multivitamin transporter	نَاقِلُ متعَدِّد الفيتامينات المعتمد على الصوديوم
Super oxide	الأوكسيد الفائق
The maximal tolerated dose	الجرعة القصوى المسموح بها
Thioactic acid	حامض الثيوكتيك
Vasoconstrictor	قابضات الأوعية
Vasodilator	بأسطاط الأوعية
Writhing test	أختبار التلوي

## تَبَيُّنُ الجداول

الصفحة	العنوان	رقم الجدول
31	الجرعة المميّنة الوسطية لحمض الألفا ليبويك في أفراخ الدجاج عن طريق الحقن في الخلب	1
32	الجرعة المميّنة الوسطية لحمض الألفا ليبويك في أفراخ الدجاج عن طريق التجريع الفموي	2
34	الجرعة المسكنة الوسطية لحمض الألفا ليبويك في أفراخ الدجاج عن طريق الحقن في الخلب باستخدام جهاز المحفز الكهربائي	3
35	الجرعة المسكنة الوسطية من الألم للألفا ليبويك في أفراخ الدجاج عن طريق الحقن في الخلب باستخدام اختبار الماء الساخن	4
36	تحديد معايير الامان لحمض الألفا ليبويك عند اعطائه عن طريق الخلب في أفراخ الدجاج	5
37	قياس التأثير المسكن لحمض الألفا ليبويك بطريقة الماء الساخن و باستخدام جرع وأوقات مختلفة	6

39	تقييم الفاعلية المسكنة للألم المحدث بوساطة حقن الفورمالين في قدم الأفراخ المحقونة بحمض الألفا ليبويك	7
41	التأثير الوقائي لحمض الألفا ليبويك الضاد للالتهاب المحدث بوساطة خميرة الخبز في أفراخ الدجاج	8
42	التأثير الوقائي لحمض الألفا ليبويك ضد ارتفاع درجة حرارة الجسم في أفراخ الدجاج باستخدام اختبار خميرة الخبز في باطن كف القدم	9
45	قياس التأثير الضاد لارتفاع درجة حرارة الجسم لحمض الألفا ليبويك في أفراخ الدجاج باستخدام اختبار خميرة الخبز	10
46	تقييم الفاعلية الضادة للالتهاب المزمن لحمض الألفا ليبويك في أفراخ الدجاج باستخدام اختبار الورم الحبيبي الناجم عن حبيبات القطن	11
48	تأثير حمض الألفا ليبويك في التخدير المحدث بوساطة البروبوفول في أفراخ الدجاج	12
49	تأثير حمض الألفا ليبويك في قيمة الجرعة المميئة الوسطية للكلوربايريفوس	13
51	التأثير الوقائي لحمض الألفا ليبويك ضد الأذى الكبدي و الكلوي المحدث بوساطة الدايكلو فيناك	14
52	تركيز حمض الألفا ليبويك في بلازما دم الأفراخ المحقونة بجرعة 80ملغم/كغم في الخلب لمرة واحدة و في أوقات مختلفة	15
54	قياس الحركية الدوائية لحمض الألفا ليبويك في بلازما دم الأفراخ	16

## تَبْتُ الأشكال

الصفحة	العنوان	الشكل
5	يوضح التركيب الكيميائي لحمض الألفا ليبويك	1

43	حدوث الوذمة و الألتهاب نتيجة حقن محلول خميرة الخبز في باطن قدم أفراخ الدجاج	2
47	يوضح حبيبات القطن الرطبة حسب المجاميع و حبة القطن قبل حشرها تحت الجلد	3
53	تركيز حمض الألفا ليبويك في بلازما دم الأفراخ	4

### تَبَيُّنُ الملاحق

الصفحة	العنوان	رقم الملحق
68	جدول قياس الجرعة المميطة الوسطية ( الجم - 50 )	1
69	معادلة خط الانحدار للمحلول القياسي لحمض الألفا ليبويك عند طول موجي 340 نانوميتر	2
70	قياس التأثير المسكن لحمض الألفا ليبويك بجرع و أوقات مختلفة	3
71	التأثير الوقائي لحمض الألفا ليبويك لأرتفاع درجة حرارة الجسم في أفراخ الدجاج المحدث بوساطة خميرة الخبز	4
72	التأثير العلاجي لحمض الألفا ليبويك لأرتفاع درجة حرارة الجسم في أفراخ الدجاج المحدث بوساطة خميرة الخبز	5

## تَبْتُ المختصرات

المختصر	المصطلح
ALA	Alpha-lipoic acid
NF-κB	Nuclear factor kappa B
SMVT	Sodium-dependent multivitamin transporter
NAD <sup>+</sup>	Nicotinamide adenine dinucleotide
NADP <sup>+</sup>	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate
C max	Maximum concentration
AUC	Area under curve
LDL	Low density lipoprotein
LD <sub>50</sub>	Median lethal dose
MTD	Maximal tolerated dose
GSSG	Glutathione disulfide
TNF-α	Tumor necrosis factor alpha
COX2	Cyclooxygenase 2
V3.2	R-type calcium channel
V1.8	Voltage-gated sodium ion channel 1.8
NMDA	N-Methyl-D-aspartate

## الفصل الأول

### المقدمة

يتواجد حمض الألفا ليبويك (Alpha lipoic acid (ALA) بشكل طبيعي في الأجسام الحية و يوفر حماية للخلايا من الأجهاد التأكسدي Oxidative stress و الجذور الحرة Free radicals و يوجد كذلك في الأنسجة العضوية كالخضراوات الورقية و البطاطا و اللحوم و بعض الأعضاء كالكبد و القلب و الكلى (Durrani *et al.*, 2010) و يعد ALA من أهم ضادات الأكسدة Antioxidant التي يتم إنتاجها داخل الجسم كالفيتامينات. إن عملية تنقية و إستخلاص ALA من الكبد تستوجب استخدام 100 كغم من الكبد لإنتاج 30 ملغم منه (Bast and Haenen, 2003) و بالنتيجة فإن ALA المستخدم كمكمل غذائي يتم تصنيعه كيميائياً نظراً للتكلفة الكبيرة لإنتاج الطبيعي منه. تركز الكثير من الأبحاث المتعلقة بـ ALA على الوقاية من مرض السكري و تخفيف آلام الأعصاب السكري Neuropathy، فضلاً عن تأكيد العديد من مقدمي الرعاية الصحية البديلة أن حمض ألفا ليبويك يمكن أن يمنع أو يعالج العديد من الحالات الصحية بما في ذلك مرض الكبد الكحولي (Ali *et al.*, 2014) وفيروس نقص المناعة البشرية (Baur *et al.*, 1991) و عدم انتظام ضربات القلب وارتفاع ضغط الدم و التهاب المفاصل الروماتويدي و الولادة المبكرة (Bilska and Wlodek, 2005). يعد ALA خياراً علاجياً لمرضى السكري المصابين باعتلال الاعصاب حيث إن إعطائه لمدة 6 أشهر مستمرة كانت له نتائج مثمرة في علاج المرض فضلاً عن كونه أمن (El-Nahas *et al.*, 2020) و أشارت دراسة أجريت على الجرذان قبلية الـ ALA على تخفيض مستوى الكوليسترول في الجرذان المغذات على علف حاوي على نسبة كبيرة من الدهون و بذلك إمكانية علاجه لمرض تصلب الشرايين (Hussein *et al.*, 2015) و هناك بحوث حديثة أشارت إلى فاعليته الدوائية لعلاج بعض أنواع السرطانات (Novotny *et al.*, 2008) و علاج التسمم بفطر أمانيتا Amanita mushroom (Packer *et al.*, 1995) و علاج مرض الزهايمير (Holmquist *et al.*, 2007) و علاج التسمم بالمعادن و خصوصاً الزرنيخ (Grunert, 1960).

استخدم الـ ALA في الطب البيطري كمكمل غذائي في الكلاب (Zicker *et al.*, 2002; Anthony *et al.*, 2021) و في قطاع الدواجن (Sohaib *et al.*, 2018; Murali and Sherin, 2020; El-Samahy, 2021) و بالإمكان استخدامه كمكمل غذائي لتحسين أنسجة المبايض في النعاج لضمان حدوث

الإخصاب (Ñaupas et al., 2021). حمض الألفا ليبويك له شكلان؛ الشكل R هو الشكل الفعال بايولوجياً و يُنتج في الجسم والشكل الثاني S و يُنتج من التصنيع الكيميائي ويعد أقل فعالية (Tibullo et al., 2017). يؤدي إعطاء حمض الألفا ليبويك إلى زيادة مستويات ضادات الأكسدة الخلوية، ومن ثم فإن ALA يعمل على تخفيف فعالية المؤكسدات التي تنتج في الجسم ولهذا فإن ALA يعد مضاداً بيولوجياً و مضاداً للأكسدة وأيضاً يوفر حماية عصبية Neuroprotective (Toklu et al., 2010; Perera et al., 2011). يعزى تأثير ALA الضاد للالتهابات إلى فاعليته المثبطة للسيتوكينات الالتهابية Inflammatory cytokines وخصوصاً العامل النووي كابا ب Nuclear factor kappa B (NF-κB) (Li et al., 2015). إن ALA له القابلية على الذوبان في الماء Hydrophilic و الدهون Lipophilic (Kagan et al., 1992) و لذلك عند إعطاء ALA عن طريق الفم أو عن طريق الحقن في الوريد فإنه يتأبض في الجسم بعد امتصاصه من المعدة والأمعاء الدقيقة وينتشر إلى الكبد من خلال الدورة البوابية الكبدية Portal circulation وإلى بقية أنحاء الجسم من خلال الدورة الجهازية (Bustamante et al., 1998) و يمكنه عبور الحاجز الدموي الدماغي Blood brain barrier ويمكن أن يتواجد داخل و خارج الخلية و داخل الميتوكوندريا Mitochondria .

يعد حمض الألفا ليبويك أمن عند استخدامه ولا يشكل خطورة للبالغين عند تناوله لمدة قد تصل إلى أربع سنوات و قد تظهر بعض الأعراض الجانبية الخفيفة المصاحبة لأستخدامه كالصداع و الغثيان و حرقة المعدة و القيئ . عند استعماله كمرهم للجلد لعلاج أعتلال الأعصاب السكري أيضاً يكون امناً للبالغين لمدة تصل إلى 12 أسبوعاً و قد يعاني بعض مستخدميه من الطفح الجلدي .

كان الهدف من اجراء الدراسة هو الكشف و تقييم الفعل المسكن للألم و الفعالية الضادة للالتهاب و الفعالية الضادة لأرتفاع درجة حرارة الجسم و لتقييم التأثير الوقائي في قيمة الجرعة الممينة الوسطية للكلوربايريفوس و التأثير الوقائي على الأذى الكبدي المحدث بوساطة الدايكولوفيناك و تحديد الحركية الدوائية في بلازما دم الأفرخ باعتبارها نموذج مختبري و لتحقيق الهدف تم اعتماد عدة محاور:

- 1- إيجاد الجرعة العلاجية الوسطية للتسكين من الألم و من ثم إيجاد العلاقة ما بين الجرعة و الأستجابة Dose-response relationship على مستوى التسكين و الفعل الضاد للالتهاب و الفعل الضاد لأرتفاع حرارة الجسم.
- 2- تقييم التأثير الوقائي لحمض الألفا ليبويك للتسمم بوساطة الكلوربايريفوس و الأذى المحدث بوساطة الدايكولوفيناك.
- 3- تحديد المعايير الحركية لحمض الألفا ليبويك في بلازما دم الأفرخ .

## الفصل الثاني

### استعراض المراجع

#### Review of Literatures

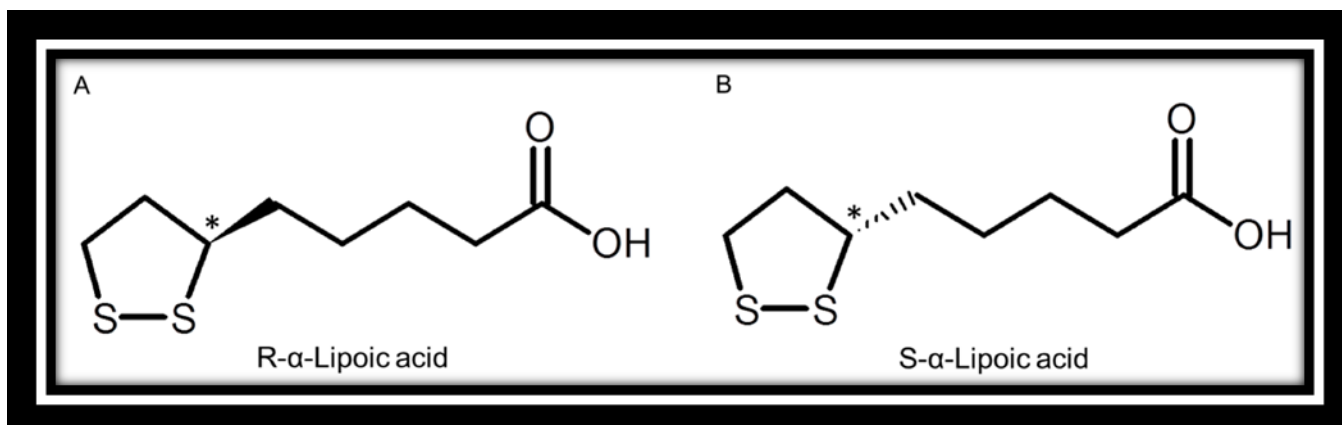
##### 1-2: نبذة تاريخية

اكتسب حمض الألفا ليبويك الأهمية في نهاية أربعينيات القرن الماضي في ضوء فاعليته كعامل نمو للأحياء الدقيقة كالبكتيريا و في العام 1951 قام العالم ريد و زملاءه بعزله من الكبد و توصيف تركيبه الكيميائي الجزيئي وسمي انذاك ب ( 1,2-dithiolane-3-pentanoic acid ) وتم الاعتراف به كأحد أهم الخمائر المساعدة في تحطيم سكر الكلوكوز و من ثم إنتاج الطاقة للجسم (Reed *et al.*, 1951). ظهرت له فيما بعد خصائص علاجية لكثير من الأمراض كداء السكري Diabetes mellitus و الأعتلال العصبي Neuropathy و استخدم أيضاً كمكمل غذائي Dietary supplement و استخدم لعقود في أوروبا و خاصة في ألمانيا لعلاج بعض الحالات العصبية الناجمة عن تلف الأعصاب المصاحب لمرض السكري (Bast and Haenen, 2003).

##### 2-2: مصادره

يتواجد حمض الألفا ليبويك (ALA) Alpha lipoic acid بشكل طبيعي في الأجسام الحية و يوفر حماية للخلايا من الأجهاد التأكسدي Oxidative stress و الجذور الحرة Free radicals و يوجد أيضاً في الأنسجة العضوية كالخضراوات الورقية و البطاطا و اللحوم و بعض الأعضاء كالكبد و القلب و الكلى (Durrani *et al.*, 2010) و يعد ALA من أهم ضادات الأكسدة Antioxidant التي يتم إنتاجها داخل الجسم كالفيتامينات. تستوجب عملية تنقية و إستخلاص ALA من الكبد استخدام 100 كغم من الكبد لإنتاج 30 ملغم منه (Bast and Haenen, 2003) و بالنتيجة فإن ALA المستخدم كمكمل غذائي يتم تصنيعه كيميائياً نظراً للتكلفة الكبيرة لإنتاج الطبيعي منه .





الشكل (1) يوضح التركيب الكيميائي لحمض الألفا ليبويك (Delepine *et al.*, 2012)

### 3-2: الخصائص الكيميائية و الفيزيائية

حمض الألفا ليبويك هو حامض عضوي كبريتي صيغته الكيميائية هي  $C_8H_{14}O_2S_2$  (1,2-) دالتون (Muhammad and Khan, 2017). يعرف حمض ليبويك بتسميات أخرى مثل حمض الألفا ليبويك (Petersen Shay *et al.*, 2008) و حمض الثيوكتيك (Thioactic acid, Reljanovic *et al.*, 1999) و هو مركب عضوي كبريتي مشتق من حمض الأوكتانويك (Octanoic acid, Higdon and Victoria, 2007).

يحتوي في تركيبه على ذرتين من الكبريت في موقعين من مواقع ذرات الكربون و بالتحديد في (C6 و C8) و تتصلان ذرتين الكبريت بأصرة ثنائية الكبريتيد و بالنتيجة يعد مؤكسداً على الرغم من وجود ذرات الكبريت في حالة اكسدة (Higdon and Victoria, 2007). ان ذرة الكربون في الموقع 6 غير متناظرة و ينتج عن ذلك صورتين لحمض الألفا ليبويك (R) - (+) - حمض ليبويك (RLA) و (S) - (-) - حمض ليبويك (SLA) و كخليط راسيمي (R / S) - حمض الليبويك (R / S-LA). يظهر حمض ليبويك كمادة بلورية صلبة صفراء و يكون قليل الذوبان في الماء إلا أنه جيد الأذابة في الايثانول و البروبيلين كلايكول، ينصهر بدرجة حرارة  $60.5^{\circ}C$  و يغلي بدرجة حرارة  $162.5^{\circ}C$  (Reed *et al.*, 1953).

### 4-2: التخليق الحيوي

يعد حمض الأوكتانويك المصدر الأساس لتصنيع ALA عن طريق عملية التصنيع الحيوي للأحماض الدهنية Fatty acid biosynthesis بواسطة البروتين الناقل أسايلأوكتانيل Octanoyl acyl carrier protein ، يتخذ تخليق حمض الألفا ليبويك في الاحياء حقيقية النوى Eukaryotes مساراً اخرًا عن طريق الميتوكوندريا (Jordan and Cronan, 1997; Cronan *et al.*, 2005).

يرتبط ALA بعد تصنيعه ببروتينات الدم ومن النادر وجوده بشكل حر في الجسم و تعمل خميرة لايوميداز Lipomedase على إزاحة البروتين المرتبط بحمض الالفا ليبويك (Jiang and Cronan, 2005) و بعد تحرر حمض ليبويك بالامكان أستخدامه في بعض الكائنات الحية كخميرة تدعى Lipoate ligase protein والتي تكون وظيفتها هو الأرتباط تساهمياً ببعض البروتينات الموجودة في الجسم يدخل حمض الليبويك الخلايا من خلال ناقل متعدد الفيتامينات المعتمد على الصوديوم (Sodium-dependent SMVT (multivitamin transporter إلى جانب الصوديوم والفيتامينات كالبيوتين (B7) وحمض البانتوثينيك (B5) وتتنافس المركبات المنقولة بواسطة SMVT مع بعضهاحيث أظهرت الأبحاث أن زيادة تناول حمض الليبويك(Chirapu *et al.*, 2013) أو حمض البانتوثينيك(Zempleni *et al.*, 1997) يقلل من امتصاص البيوتين و أنشطة الخمائر المعتمدة على البيوتين.

## 2-5:آلية العمل

حمض الألفا ليبويك له شكلان؛ الشكل R هو الشكل الفعال بايولوجياً و ينتج في الجسم والشكل الثاني S و ينتج من التصنيع الكيميائي ويعد أقل فعالية (Tibullo *et al.*, 2017). يؤدي إعطاء حمض الالفا ليبويك إلى زيادة مستويات ضادات الأكسدة الخلوية ومن ثم فإن ALA يعمل على تخفيف فعالية المؤكسدات التي تنتج في الجسم ولهذا فإن ALA يعد مضاداً بيولوجياً و مضاداً للأكسدة وايضاً يوفر حماية عصبية Neuroprotective (Toklu *et al.*, 2010; Perera *et al.*, 2011). يعمل ALA على الحماية من الكرب التأكسدي Oxidative stress الذي يحدث في أنسجة الجسم و الجهاز العصبي المحيطي (Stevens *et al.*, 2000; Budin *et al.*, 2009) في ضوء أكسدة NADH+ إلى NAD+ واختزال NADPH+ إلى NADP ، كذلك فإن للـ ALA القابلية على إطالة فترة عمل ضادات الأكسدة مثل الكلوتاثيون و حمض الاسكوربيك و فيتامين هـ Vitamin E (Abdelhalim *et al.*, 2020; Faki *et al.*, 2020) . يعزى تأثير ALA الضاد للالتهابات إلى فاعليته المثبطة للسيتوكينات الألتهايبية Inflammatory cytokines وخصوصا العامل النووي كابا ب Nuclear factor kappa B (Li *et al.*, 2015).

## 6-2:الحركية الدوائية

يتأيض ALA في الجسم عند إعطائه عن طريق الفم أو عن طريق الحقن في الوريد بعد إمتصاصه من المعدة والأمعاء الدقيقة ويصل إلى الكبد من خلال الدورة البوابية الكبدية Portal circulation وإلى بقية أنحاء الجسم من خلال الدورة الجهازية (Bustamante *et al.*, 1998). إن ALA له القابلية على الذوبان في الماء Hydrophilic و الدهون Lipophilic (Kagan *et al.*, 1992) و لذلك يمكنه عبور الحاجز الدموي الدماغي Blood brain barrier ويمكن أن يتواجد داخل و خارج الخلية و داخل الميتوكوندريا Mitochondria. عمر النصف في البلازما حوالي 30 دقيقة بعد التجريع الفموي في الكلاب (Biewenga *et al.*, 1997). إن الامتصاص المعدي المعوي متغير ويقل مع تناول الطعام لذلك يوصى بتناول ALA قبل 30-60 دقيقة أو بعد 120 دقيقة على الأقل من الوجبة. يصل ALA إلى مستوياته القصوى في بلازما الدم بعد 30-60 دقيقة من أخذه و يعتقد أنه يتأيض في الكبد ويُصح بتناول ALA على معدة فارغة من أجل استغلال البيئة الحمضية للمعدة و التي تعد ضرورية لتعزيز إمتصاص المعدة لحمض ضعيف مثل ALA ولتقليل المنافسة مع العناصر الغذائية الأخرى أثناء الامتصاص المعوي (Gleiter *et al.*, 1996; Singh and Jialal, 2008; Brufani, 2014). تم تصنيع ALA بأشكال صيدلانية صلبة مختلفة كالأقراص و الحبيبات المغلفة و الحبيبات ذات الإطلاق السريع و الحبيبات ذات الإطلاق المتأخر لغرض الوصول إلى تركيز عالي و مستقر في بلازما الدم (Bernkop-Schnürch *et al.*, 2004; Amenta *et al.*, 2008).

أكدت الدراسات المتراكمة على مدى السنوات الماضية حقيقة ضعف قابلية ALA للذوبان في بيئة مائية وحمضية مثل بيئة المعدة و هذا يؤثر على التركيز المعد للامتصاص ، و من ثم يمثل سبباً مصاحباً مهماً لانخفاض التوافر البيولوجي Bioavailability بعد تناوله عن طريق الفم ، علاوة على ذلك ، فإن القسم الأول من الأمعاء ، يشارك في امتصاص الجزء المتبقي من ALA من خلال بروتينات حاملة محددة (Bustamante *et al.*, 1998; Takaishi *et al.*, 2007; Shay *et al.*, 2009). يُمتص ALA عندما يكون بتركيز واطئة عن طريق النقل الفعال Active transport و بوساطة حوامل Carrier، أما في حالة وجوده بتركيز عالية فيمتص عن طريق الانتشار Diffusion (Bustamante *et al.*, 1998).

أظهرت دراسة حركية أجريت على البشر أن الشكل المرتبط بالأملاح للـ ALA و هو ALA صوديوم له حركية دوائية مغايرة للشكل الحر من ALA حيث أفادت هذه الدراسة بأن تركيز الشكل المرتبط

في البلازما و التوافر البيولوجي أكثر من الشكل الحر حيث كانت ذوبانية الشكل المرتبط في الوسط المائي كبيرة مقارنة مع الشكل الحر (Carlson *et al.*, 2007).

بينت دراسة أجريت على الفئران لقياس المعايير الحركية للـ ALA باستخدام الحقن تحت الجلد و بجرع 20 و 50 و 100 ملغم/كغم من وزن الجسم المعايير الحركية التالية : فقد كان أقصى تركيز في البلازما C max و المساحة تحت المنحنى AUC 3.8 و 443.1 مايكروغرام/مل للمجموعة الأولى و 9.9 و 745.2 مايكروغرام/مل للمجموعة الثانية و 10.3 و 848.8 مايكروغرام/مل للمجموعة الثالثة و على التوالي (Yadav *et al.*, 2010) و أشارت دراسة أخرى أجريت في الجرذان أن الحركية الدوائية للمزيج الراسيمي للـ ALA و هما R\_ALA و S\_ALA عند اعطائهما معا عن طريق التحريج الفموي بنسبة 50:50 بينت هذه الدراسة أن تركيز R\_ALA في البلازما كان أعلى من تركيز S\_ALA و كانت المساحة تحت المنحنى ل R\_ALA أكبر بـ 1.2 من S\_ALA و عند اعطائهما معا بنفس النسبة عن طريق الحقن الوريدي لم يكن هناك تغيراً معنوياً ما بين المعايير الحركية لكلا R\_ALA و S\_ALA (Uchida *et al.*, 2015).

## 7-2: الأستخدامات

يستخدم حمض الألفا ليبويك كمكمل غذائي بأشكال دوائية مختلفة كالحبوب و الكبسولات و حقن وريدية و غالباً يؤخذ بدون وصفة طبية و تم طرحه كأحد مضادات الأكسدة (Higdon and Victoria, 2007) . توفر المكملات الغذائية بجرعات من 200 - 600 ملغم ما يصل إلى 1000 ضعف الكمية المنتجة في الجسم. إن الامتصاص المعدي المعوي متغير و يقل مع تناول الطعام. تمت الموافقة على أستخدامه كدواء لعلاج الأعتلال العصبي السكري منذ عام 1966 و أن الأستخدام الأهم لحمض الألفا ليبويك متعلق بالوقاية من مرض السكري و مضاعفاته فضلاً عن علاج العديد من الحالات المرضية كمرض الكبد الكحولي (Ali *et al.*, 2014) ، وفيروس نقص المناعة المكتسبة (Baur *et al.*, 1991) و عدم انتظام ضربات القلب وارتفاع ضغط الدم و التهاب المفاصل الروماتويدي و الولادة المبكرة (Bilska and Wlodek, 2005). أشارت البحوث إلى أن إعطائه لمدة 6 أشهر مستمرة كانت له نتائج مثمرة في علاج مرض السكري فضلاً عن كونه آمناً (El-Nahas *et al.*, 2020) فضلاً عن ذلك يستخدم الـ ALA في تخفيف الألم المصاحب لأعتلال الأعصاب المحيطية الناجم عن العلاج الكيميائي (Desideri *et al.*, 2017). أظهرت العديد من الدراسات في الحيوانات المختبرية فاعليته كمسكن للألم الأعتلال العصبي السكري في الجرذان (Hu *et al.*, 2017) و الأعتلال العصبي في الجرذان الناجم عن مادة باكليتاكسيل Nab-Paclitaxel (Sun *et al.*, 2019). يمثل أستخدام الـ ALA في مجال الأمراض الجلدية طفرة جديدة لعلاج مرض البهاق حيث يوصى بأستخدامه

كمكمل غذائي لوحده أو يعطى مع مجموعة من الفيتامينات مثل فيتامين هـ وفيتامين ج و فيتامين ب 12 وخميرة Q10 (Dell'Anna et al., 2007). يستخدم الـ ALA في علاج الأشخاص الذين يعانون من ارتفاع مستويات الكوليسترول أو الدهون الأخرى في الدم (فرط شحميات الدم Hyperlipidemia) حيث أن تناوله عن طريق الفم لمدة تصل إلى 4 سنوات يخفض الكوليسترول الكلي وكوليسترول البروتين الدهني منخفض الكثافة (LDL أو الكوليسترول "الضار") و يمكن أن يؤدي تناوله عن طريق الفم إلى تقليل وزن الجسم بشكل طفيف لدى البالغين الذين يعانون من زيادة الوزن (Koh et al., 2011) و أشارت دراسة أجريت على الفئران قابلية الـ ALA على تخفيض مستوى الكوليسترول في الفئران المغذات على علف حاوي على نسبة كبيرة من الدهون و بذلك إمكانية علاجه لمرض تصلب الشرايين (Hussein et al., 2015). أشارت بحوث حديثة إلى فاعليته الدوائية لعلاج بعض أنواع السرطانات (Novotny et al., 2008) و علاج التسمم بفطر أمانيتا Amanita mushroom (Packer et al., 1995) وعلاج مرض الزهايمير (Holmquist et al., 2007) و علاج التسمم بالمعادن و خصوصا الزرنيخ (Grunert, 1960).

أستخدم الـ ALA في الطب البيطري كمكمل غذائي في الكلاب (Zicker et al., 2002; Anthony et al., 2021) و في قطاع الدواجن (Sohaib et al., 2018; Murali and Sherin, 2020; El-Samahy, 2021) و بالإمكان استخدامه كمكمل غذائي لتحسين أنسجة المبايض في النعاج لضمان حدوث الإخصاب (Ñaupas et al., 2021).

## 2-8: الأعراض الجانبية

يعد حمض الألفا ليبويك آمن عند استخدامه ولا يشكل خطورة للبالغين عند تناوله لمدة قد تصل إلى أربع سنوات و قد تظهر بعض الأعراض الجانبية الخفيفة المصاحبة لأستخدامه كالصداع و الغثيان و حرقة المعدة و القيئ . يكون الطفح الجلدي أهم الأعراض الجانبية المصاحبة لأستخدامه كمرهم لعلاج اعتلال الأعصاب السكري . أشارت بعض الدراسات إلى أن الجرع العالية من ALA (600-1800 ملغم) عن طريق الفم أو الحقن الوريدي تؤدي إلى حدوث أعراض جانبية مثل الحرق والألم والخدر في الساقين والذراعين لمرضى السكري (R Miranda-Massari et al., 2011).

أشارت دراسة أجريت في الخنازير إلى تأثير الـ ALA في مستوى الهرمونات في الجسم و خصوصا هرمونات الغدة الدرقية و لذلك يجب الانتباه إلى هذا التأثير في الأشخاص الذين يتناولون أدوية الغدة

الدرقية (Bao *et al.*, 2015) و نظراً لقلة الدراسات و الأبحاث فلا ينصح بأستخدامه في الأطفال و الحوامل و المرضعات.

## 9-2:سمية حمض الألفا ليبيوك

أشارت دراسة أجريت على الفئران أن الجرعة المميتة الوسطية LD<sub>50</sub> للشكل المختزل من حمض الألفا ليبيوك بعد الحقن في الخلب كانت 75.4 ملغم/كغم من وزن الجسم (Kwiecień *et al.*, 2013) أما سمية الشكل الراسيمي للـALA فقد كانت الجرعة المميتة الوسطية بعد التجريع الفموي في الفئران هي 502 ملغم/كغم (Lewis and Sweet 1985) ، أما الجرعة القاتلة الوسطية في الجرذان فكانت أكثر 2000 ملغم/كغم من وزن الجسم عن طريق الفم (Cremer *et al.*, 2006) و يعد ALA أكثر سمية بـ 10 أضعاف بالنسبة للقط عن سميته في البشر و الكلاب و الجرذان (Hill *et al.*, 2004) و تظهر سميته في القط بعد معاملتها بـ 60 ملغم/كغم من وزن الجسم على شكل فقدان للشهية و قلة الاكل و الترنح و الحساسية المفرطة و القى و ارتفاع نشاط خمائر الكبد في حين إن المعاملة بجرعة 30 ملغم/كغم من وزن الجسم كانت مرتبطة بالأذى الكبدي المشخص عن طريق الفحص النسجي (Hill *et al.*, 2004). أن الجرعة القصوى المسموح بها (The maximal tolerated dose (MTD) في القط بعد التجريع الفموي كانت 13 ملغم/كغم من وزن الجسم و التي تمثل 1:10 إلى 1:40 بالمقارنة مع حيوانات اخرى (Hill *et al.*, 2004) ، حيث سجلت أقصى جرعة مسموح بها في الكلاب بعد التجريع الفموي 126 ملغم/كغم من وزن الجسم ، أما فيما يخص الجرعة المميتة الوسطية في الكلاب بعد التجريع الفموي كانت 400-500 ملغم/كغم من وزن الجسم ( Hill *et al.*, 2004).

## 10-2:الخصائص الضادة للأكسدة لحمض الألفا ليبيوك

### 1-10-2:آلية الحماية من الضرر التأكسدي

تمتلك الخلايا الحية آلية خاصة في التخلص من الجذور الحرة و تحطيمها و تنقسم هذه الآلية إلى نوعين : الآلية الأولى : التخلص من الجذور الحرة عن طريق فعاليات الخمائر في المتقدرات أو الخمائر السائتوبلازمية مثل سوبرأوكسايددسميوتاز Superoxide dismutase و هذه الخمائر تعرف بكانسات الجذور الحرة Scavengers.

الآلية الثانية : التخلص من الجذور الحرة عن طريق توفير الالكترولون المفقود لها و بذلك تصبح أقل فاعلية و من أمثلة المواد التي تعمل كضادات أكسدة ضمن هذه الآلية : فيتامين ج و هـ و أ و السلينيوم و الكلوتاثيون و الزنك .

يعد ALA من ضادات الأكسدة التي تعمل بآلية كنس الجذور الحرة و هو عامل خالب Chelating agent لكثير من المعادن كالحديد و النحاس و غيرها و التي من شأنها أن تكون مسؤولة عن أكسدة الكثير من المواد داخل الجسم حيث يكون ALA مع هذه المعادن معقدات ثابتة التحلل (Ou et al., 1995). تعزى القدرة المخيلية لـ ALA إلى ترتيب الشحنات في الأحماض الدهنية على شكل عمود فقري و التي من شأنها أن تقوم بتغليف أيونات النحاس والحديد (Suh et al., 2004)، فضلا عن ذلك ، فإن ALA يعمل على تخليص الجسم من المعادن الثقيلة مثل الزئبق والرصاص والكاديوم والزرنيخ ( Salinthon et al., 2008).

كما يمتلك ALA آلية ضادة للأكسدة من خلال قابليته على إعادة تدوير الكلوتاثيون الداخلي و ظهرت هذه الخاصية عند إجراء التجارب السريرية على الجرذان المسنة و التي تمتاز بانخفاض مستوى الكلوتاثيون في جسمها حيث أدى الحقن الوريدي للـ ALA بجرعة 40ملغم/كغم من وزن الجسم إلى استعادة مستوى الكلوتاثيون في القلب و الدماغ (Suh et al., 2005) و في دراسة حول الموضوع نفسه تبين أن لـ ALA قابلية على زيادة مستوى الكلوتاثيون في الكريات الدم الحمر و الدبقيات العصبية و الخلايا للمفاوية في الانسان (Patrick, 2002) . يعتقد أن السبب في إعادة تخليق الكلوتاثيون في الجسم هو قابلية الشكل المختزل ALA في إعادة تدوير الكلوتاثيون من الكلوتاثيون المؤكسد GSSG و دخوله في عملية تصنيع الكلوتاثيون بشكل عام (Patrick, 2002).

## 11-2: الخصائص الضادة للالتهاب لحمض الألفا ليبويك

يرتبط الأجهاد التأكسدي ارتباطا وثيقا بالالتهابات الحاصلة في الجسم و التي تظهر بداية في التغيرات التي تحدث في الأوعية الدموية كتصلب الشرايين نتيجة زيادة تخليق جزيئات الالتصاق الوعائي ، إن عملية تخليق هذه الجزيئات يتطلب تحفيز أستنساخ العامل النووي من نوع كابا Nuclear factor Kappa B (NF-kB) و زيادة التعبير الجيني Gene expression للجينات التي تدخل في العمليات الالتهابية و تزيد من هجرة الخلايا البطانية (Tibullo et al., 2017). تعمل أصناف الأوكسجين النشط Reactive Oxygen Species على تحفيز إنتاج العامل النووي كابا ب والبروتين المنشط 1 Activator protein

1- و بروتين الكايناز المنشط بالميتوجين Mitogen –activated protein kinase و يعد العامل النووي كابا ب أحد أهم المحفزات لإنتاج الساييتوكينات الأنتهايبية مثل عامل نخر الورم الفا TNF- $\alpha$  و اللانترلوكينات و السايكلوأكسجيناز الثاني COX2 (Román-Pintos *et al.*, 2016). و يعد الفعل المضاد للالتهاب للـALA مختلفا عن الفعل المضاد للأكسدة له (Wenk, 2006). يعزى التأثير المضاد للالتهاب للـALA إلى تنشيطه للعامل النووي كابا ب و عامل نخر الورم الفا و الانترلوكين 6 و تنشيطه للبروتينات الضادة للالتهاب و أهمها (Nrf2) Nuclear erythroid2-related factor (Packer, 1998; Andrea Moura *et al.*, 2015).

## 2-12: الخصائص المسكنة للألم لحمض الألفا ليبويك

أكدت الكثير من الدراسات أن للـALA تأثيرات مسكنة للألم ففي دراسة أجريت على الجرذان تبين أن حمض الألفا ليبويك بجرعة 60 و 120 ملغم/كغم من وزن الجسم عن طريق الحقن في الخلب له تأثيرات مسكنة في نموذج الألم بعد العمليات الجراحية بطريقتين ، الطريقة الأولى لاستحداث الألم كانت نموذج الألم الجراحي Incisional pain model و فرط الألم الميكانيكي Mechanical hyperalgesia (Joksimovic *et al.*, 2021)، و لتفسير الآلية المفترضة لتسكين الألم فقد تم الكشف عن أن قنوات الكالسيوم من نوع V3.2 تلعب دورا مهما في التحفيز الميكانيكي و التحفيز الحراري للجرذان و الفئران (Joksimovic *et al.*, 2020, 2018)، و تشير دراسة سابقة أجريت على الجرذان أن ALA له تأثير مثبط على قنوات الكالسيوم نوع V3.2 في الخلايا العصبية الحسية للعقد الجذرية الظهرية Dorsal root ganglia للجرذان فضلا عن أن الحقن الموضعي للـALA قلل الاحساس بالحرارة و التحفيز الميكانيكي (Lee *et al.*, 2009). يعمل ALA على تسكين الألم الحشوي في الجرذان (Hu *et al.*, 2017) و تعزى الآلية المسكنة للألم في هذه الدراسة إلى تثبيط الـALA لقنوات الصوديوم و غلقها و التقليل من تصنيعها الخلوي و لاسيما قنوات الصوديوم من نوع V1.8 المتواجدة في الأعصاب الحسية الصادرة للقولون في الجرذان ألتي تعاني من داء السكري (Sun *et al.*, 2017)، و في دراسة أجريت على الجرذان لاستحداث الأعتلال العصبي بوساطة Paclitaxel أدى الـALA إلى تسكين الألم في ضوء العمل على تنشيطه لمسار Nuclear erythroid2-related factor و هو من أهم البروتينات ألتي لها فاعلية ضادة للألم و الالتهاب (Sun *et al.*, 2019). استعمل اختبار



التلوي Writhing test و اختبار الصفيحة الساخنة Hot plate test لتقييم التأثير المسكن للـ ALA عند إعطائه للجرذان بجرع 10 و 25 و 50 ملغم/كغم من وزن الجسم عن طريق التجريع الفموي و ظهر التأثير المسكن للـ ALA واضحا و عزى الباحثون هذا التأثير إلى تثبيط ALA لتصنيع البروستاغلاندينات في ضوء تثبيط خميرة السايكلوأكسجيناز محيطيا بالنسبة لأختبار التلوي و مركزيا بالنسبة لأختبار الصفيحة الساخنة (Hameed and Ramadhan, 2018).

## 2-13: تأثير حمض الألفا ليبويك في الجهاز القلبي الوعائي

### 2-13-1: التأثير الوقائي لحمض الألفا ليبويك في الأوعية الدموية

أكدت العديد من الدراسات على دور ALA في تحسين وظيفة الأوعية الدموية و ديمومتها في تقليل الترسبات على جدرانها المؤدية لانسداد الأوعية (Catapano *et al.*, 2000; Wollin and Jones, 2003). حيث أثبتت دراسة أن الآلية المحتملة في وقاية الأوعية الدموية تكمن في قابلية الـ ALA على خلب الأيونات المعدنية النشطة و يعتقد أن الـ ALA يقوم بمنع تفاعل فنتون Fenton-like reaction و بالتالي يقلل من إنتاج أيون الهيدروكسيل OH- و بالنتيجة يمنع حدوث الأكسدة الفوقية للدهون Lipid peroxidation في الميتوكوندريا Mitochondria (Sadowska-Bartosz and Bartosz, 2014).

إن نظام الرنين –انجيوتنسين Renin-Angiotensin System هو النظام الأكثر أهمية في ديمومة الأوعية الدموية ، إن شرارة البداية لامراضية Pathogenesis تصلب الشرايين تكون بدايتها من تكون الانجيوتنسين Angiotensin II 2 و الذي بدوره يحفز الأجهاد التأكسدي و يكون الأوكسيد الفائق Super oxide في خلايا الأوعية الدموية و الخلايا العضلية فضلا عن تنشيطه مسارات تخليق العوامل الألتهايبية مثل السايوتوكينات و الكيموكينات Chemokines و عوامل النمو Growth factors التي تعمل مجتمعة على تكوين السدادة Plaque في الشرايين و الأوردة . تكمن فاعلية الـ ALA الوقائية من خلال تفاعله مع أنواع الأوكسجين الفعالة Reactive Oxygen Species و منع أرتشاح الخلايا الألتهايبية كالبلاعم و الخلايا الوحيدة و خلايا اللمفاوية T و التي كان للانجيوتنسين 2 دورا كبيرا في تحفيز أرتشاحها في الأوعية الدموية و أيضا غلق مستقبلات الأنجيوتنسين من نوع 1 Angiotensin1 receptor و بالتالي تحسين وظيفة بطانة

الأوعية الدموية و تقليل فرصة تكون السدادة (Sola et al., 2005). أظهرت دراسات عديدة أن فائدة الـALA لا تقتصر على فاعليته الضادة للأنجيوتنسن 2 فقط و إنما تثبيطه للعامل النووي كابا ب Nuclear factor Kappa B حيث إن تثبيط هذا العامل مهم من خلال تقليل الاستجابة الالتهابية و المساهمة في تثبيط التعبير الجيني للمسببات الالتهابية و جزيئات الألتصاق (Sola et al., 2005).

أشارت العديد من الدراسات التي أجريت على البشر و الجرذان إلى قابلية الـALA على تخفيض مستويات الكوليسترول (Sola et al., 2005; Sadowska-Bartosz and Bartosz, 2014)، و أكدت دراسات أخرى أن الـALA يقلل من التعبير الأبهرى Aortic expression لجزيئات الألتصاق و يقلل من البلعميات في الأبهر و السابتوكينات الالتهابية و التي من شأنها نقصان تركيز الدهون الثلاثية و البروتين الدهني منخفض الكثافة LDL و زيادة تركيز البروتين الدهني عالي الكثافة HDL (Zhang et al., 2011; Carrier et al., 2014)

## 2-13-2: تأثير حمض الألفا ليبويك في ضغط الدم

أشارت الدراسات السريرية السابقة إلى فاعلية الـALA الضادة لارتفاع ضغط الدم في ضوء العديد من الآليات المحتملة و التي أهمها تثبيط الـALA لإنتاج الاندوثيلين 1 Endothelin I و الذي يعتبر أحد أبرز قابضات الأوعية Vasoconstrictor (Takaoka et al., 2001)، فضلا عن تأثير الـALA على زيادة إنتاج أوكسيد النتريت Nitric oxide و الذي يعد أهم باسطات الأوعية Vasodilator و يحسن من حالة الأوكسدة و الاختزال في البلازما و يوفر كل الظروف الملائمة لانبساط الأوعية (Heitzer et al., 2008; Sena et al., 2008) كما يثبط تكوين عامل نخر الورم الفا (Sena et al., 2008). يعمل الـALA على تنظيم مستويات أيونات الكالسيوم داخل الخلية من خلال منع تحور Modification مجاميع السلفهايدرات في قنوات الكالسيوم (Gomes and Negrato, 2014).

## 2-14: تأثير حمض الألفا ليبويك في الجهاز التنفسي

أشارت بعض الدراسات الحديثة إلى الدور الوقائي لحمض الألفا ليبويك في الجهاز التنفسي ، حيث أثبتت دراسة أجريت على الجرذان الأناث المعرضة لدخان السكائر المزمن لغرض أحداث الأذى الرئوي . إن للـALA دور وقائي و فعال ضد الأذى المحتمل في الرئة و القصبات الهوائية (Ozturk et al., 2018). أكدت دراسة أجريت على البشر إن الـALA فاعلية علاجية في إرجاع حاسة الشم في الأشخاص الذين يعانون من التهابات فايروسية في الجهاز التنفسي العلوي (Hummel et al., 2002).

## 2-15: تأثيرات حمض الألفا ليبويك في الجهاز العصبي

يملك ALA تأثيرات وقائية ضد الأذى المحدث بوساطة داء السكري في الجهاز العصبي المركزي و الجهاز العصبي المحيطي ففي دراسة أجريت على الجرذان أدى الإغطاء المتزامن لحمض الألفا ليبويك و حمض لانوليك كما إلى تحسين القصور الحاصل في وظائف الجهاز العصبي المركزي و المحيطي في الجرذان المصابة بداء السكري و يعزي الباحثون هذا التأثير إلى تصحيح مسار أيض حمض أراجيدونيك أو التأثير في مستقبلات الـ NMDA (Biessels *et al.*, 2001) و بالأمكان أن يستخدم الـ ALA في علاج الكثير من أمراض الجهاز العصبي كالزهايمر و الباركنسون و التصلب المتعدد Multiple sclerosis و إصابات الحبل الشوكي (Seifar *et al.*, 2019) و يعمل حمض الألفا ليبويك على منع الهجرة الخلوية Cellular migration و خاصة الخلايا الوحيدة إلى الدماغ و يحافظ على ديمومة الحاجز الدموي الدماغي في الجرذان و أكد الباحثون في هذه الدراسة أن آلية الـ ALA في منع التصلب المتعدد تكمن في قابليته على تثبيط هجرة و أرتشاح الخلايا الألتهايبية و المحافظة على عمل الحاجز الدموي الدماغي (Schreibelt *et al.*, 2006).

## الفصل الثالث

### المواد وطرائق العمل

## Materials and Methods

### 1-3: الحيوانات

تم تجهيز أفراخ اللحم من نوع Ross البلجيكي من كلا الجنسين من مفسس بعشيقية في محافظة نينوى و استخدمنا في دراستنا (257) فرخا و بواقع ستة أفراخ للمجموعة الواحدة ووضعت الأفراخ بعد جلبها بعمر يوم وأحد في قفص ارضي وابعاده 150 × 150 × 175 سم في بيت الحيوانات التابع لكلية الطب البيطري /جامعة الموصل، و تمت تربية الأفراخ تحت ظروف ملائمة ومناسبة لأفراخ الدجاج حيث كانت درجة الحرارة ما بين 25-30 °م و كانت القاعة جيدة التهوية والإضاءة كانت لـ 14 ساعة وظلام لمدة 10 ساعات وكانت أرضية القفص مغطاة بنشارة الخشب وتوفر الماء والعلف بصورة مستمرة وبقيت الأفراخ تحت هذه الظروف إلى حين بلوغها عمر 7-10 أيام وهو العمر الذي بدأنا به في إجراء التجارب.

### 2-3: الأدوية والمواد الكيماوية المستخدمة

1- حمض الألفا ليبويك (كبسول بتركيز 600 ملغم) من إنتاج شركة America medic and science، الولايات المتحدة الأمريكية.

2- كلوربايريفوس ( بتركيز 45%) من إنتاج شركة BHARAT INSECTICIDES LTD ، الهند.

3- دايكلو فيناك (امبول 75 ملغم/3مل) من إنتاج شركة Unique Pharma Lab ، الهند.

4- ميلوكسيكام Meloxicam ( امبول 15 ملغم/1,5مل) من إنتاج شركة Boehringer Ingelheim ، ألمانيا.

5- بروبوفول (أمبول تركيز 1%) من إنتاج شركة Fresenius kabi ، النمسا.

6- هيبارين الصوديوم Sodium heparin (2500 وحدة دولية/مل) من إنتاج شركة VEM ، تركيا.

7- الفورمالين (تركيز 37 %) من إنتاج شركة Agrikima ، ماليزيا.

8- فوسفات ثنائي الهيدروجين أحادي البوتاسيوم  $KH_2PO_4$  من إنتاج شركة Merck ، ألمانيا.

9- حامض الهيدروكلوريك HCl من إنتاج شركة BDH ، إنكلترا.

10- هيدروكسيد الصوديوم NaOH من إنتاج شركة BDH ، إنكلترا.

- 11- المحلول الملحي الفسلجي Physiological saline solution من إنتاج شركة Pioneer للأدوية والكيمياءويات الدوائية ، العراق.
- 12- بروبيلين كلايكول (بتركيز 99,5) من إنتاج شركة Thomas Baker ، الهند.
- 13- خميرة الخبز Baker's yeast (Saf-instant® Red yeast) ، فرنسا .
- 14- الباراسيتامول (بتركيز 1 غرام/100مل) من إنتاج شركة Naman pharma drugs ، الهند.

### 3-3:الأجهزة المستخدمة

- 1- ميزان لوزن الأفراخ، شركة Great river ، الصين.
- 2-جهاز الطرد المركزي Centrifuge ، شركة Chalice ، إنكلترا.
- 3- ميزان حساس ، شركة AeADAM ، إنكلترا.
- 4- حمام مائي Water bath ، شركة Memmert ، ألمانيا.
- 5- جهاز المطياف الضوئي Spectrophotometer ، شركة Lovibond ، ألمانيا.
- 6- جهاز المحفز الكهربائي المصنع محلياً حسب الخارطة الكهربائية لجهاز Electro-Stimulator ، شركة Harvard apparatus ، أمريكا.
- 7- مقياس السُمك الالكترونية الرقمية Electronic Digital Caliber ، الصين.
- 8- محرار الأشعة تحت الحمراء (الالكتروني)، الصين.
- 9- جهاز قياس الدالة الحامضية Azzota Corp Ph Meter شركة Abbot ، امريكا.

### 3-4:تحضير الأدوية وطريقة الحقن

تم تخفيف حمض الألفا ليويوك للحصول على الجرعة المطلوبة بوساطة البروبيلين كلايكول و حقن في الخلب، في حين تم تخفيف الميلوكسيكام و الدايكولوفيناك و الباراسيتامول و البروبوفول و الكلوربايريفوس بوساطة المحلول الملحي الفسلجي و تم الحقن في الخلب و تم اذابة خميرة الخبز بوساطة الماء المقطرو تم حقنها تحت الجلد و كان مقدار حجم الحقن هو 5مل /كغم لكافة المواد ألتى تم أستخدامها.

### 3-5:العدد التشخيصية

- 1- عدة تشخيصية لقياس نشاط خميرة نأقل أمين الألتين من إنتاج شركة BIOLABO الفرنسية.
- 2-عدة تشخيصية لقياس نشاط خميرة نأقل أمين اسبارتيت من إنتاج شركة BIOLABO الفرنسية .
- 3-عدة تشخيصية لقياس تركيز الكرياتينين من إنتاج شركة BIOLABO الفرنسية .
- 4-عدة تشخيصية لقياس تركيز اليوريا من إنتاج شركة BIOLABO الفرنسية .

### 6-3: التجارب

#### 1-6-3: التجربة الأولى: تحديد الجرعة المميتة الوسطية لحمض الألفا ليبويك في أفراخ الدجاج

أ- إيجاد الجرعة المميتة الوسطية (الجم - LD<sub>50</sub>50) لحمض الألفا ليبويك المحقون عن طريق الخلب في أفراخ الدجاج باستخدام طريقة الصعود والنزول

تم إستعمال مجموعة من الأفراخ بعمر 7-10 أيام. حقن الفرخ الأول في الخلب بجرعة من حمض الألفا ليبويك بالإعتماد على تجارب أولية وقرأت النتيجة النهائية (نفوق الحيوان أو بقاءه حيا) بعد 24 ساعة من الحقن. كان مقدار الزيادة والنقصان في الجرعة بمقدار ثابت هو 200 ملغم/كغم من وزن الجسم وبتكرار هذه الطريقة بالصعود والنزول في مقدار الجرعة لعدد من أفراخ الدجاج تم إيجاد الجرعة المميتة الوسطية لحمض الألفا ليبويك بالإعتماد على الجدول الملحق من قبل (Dixon,1980).

#### ب- إيجاد الجرعة المميتة الوسطية (الجم - LD<sub>50</sub>50) لحمض الألفا ليبويك عن طريق الفم في أفراخ الدجاج باستخدام طريقة الصعود والنزول

أستخدمت مجموعة من الأفراخ بعمر 7-10 أيام. تم تجريب الفرخ الأول بوساطة محقنة التجريب Gavage needle بجرعة من حمض الألفا ليبويك وقرأت النتيجة النهائية (نفوق الحيوان أو بقاءه حيا) بعد 24 ساعة من التجريب. كان مقدار الزيادة والنقصان في الجرعة بمقدار ثابت هو 200 ملغم/كغم من وزن الجسم وبتكرار هذه الطريقة بالصعود والنزول في مقدار الجرعة لعدد من أفراخ الدجاج تم إيجاد الجرعة المميتة الوسطية للألفا ليبويك بالإعتماد على الجدول الملحق من قبل (Dixon,1980).

#### 2-6-3: التجربة الثانية: تحديد الجرعة الفاعلة الوسطية (الجف -50) Median effective dose

(ED<sub>50</sub>) و ألتى تؤدي إلى تسكين الألم في 50% من الأفراخ باستخدام طريقة الصعود و النزول Up

: (Dixon, 1980) and down method

أ- إيجاد الجرعة الفاعلة المسكنة الوسطية لحمض الألفا ليبويك في أفراخ الدجاج باستخدام جهاز

المحفز الكهربائي

(Paul-Murphy *et al.*, 1999)

تم أستخدام عدد من أفراخ الدجاج بعمر 7-10 أيام و في البداية تم تثبيت الجرعة التي تؤدي إلى تسكين واضح في الأفراخ و حقن فرخ واحد بهذه الجرعة في الخلب و بعدها تم تحديد النتيجة و هي تسكين أو عدم تسكين الألم في الفرخ بعد الحقن و كان معدل الزيادة أو النقصان في جرعة حمض الألفا لبيويك في حالة التسكين أو عدم التسكين على التوالي للأفراخ اللاحقة بمقدار ثابت و هو 20 ملغم/كغم من وزن الجسم.

ب- إيجاد الجرعة الفاعلة المسكنة الوسطية لحمض الألفا لبيويك في أفراخ الدجاج بأستخدام أختبار

**الماء الساخن Hot water test**

(Evrard and Balthazart, 2002)

تم استعمال حمام مائي و ضبط درجة حرارته ما بين 55-56 م° و تم مسك الطائر المحقون بحمض الألفا لبيويك باليد و بطريقة غير مؤذية له و حجزت القدم اليسرى بوساطة اصابع اليد مع ترك القدم اليمنى حرة الحركة مع تغطية رأس الطائر لتقليل المحفزات الخارجية و قمنا بأنزال القدم اليمنى في الحمام المائي بالكامل إلى المنطقة ما قبل مفصل الكاحل و حسبت المدة بالثواني اللازمة لرفع القدم من الماء الساخن باستعمال ساعة إيقاف و الطائر الذي يفشل في رفع قدمه خلال 20 ثانية يستبعد من التجربة و بعد إنتهاء التجربة تم إخضاع كل طائر غمست قدمه في الماء الساخن إلى وضع قدمه المعاملة بإناء يحتوى على ماء بدرجة حرارة الغرفة ليستعيد الجلد حرارته الطبيعية.

و تم استعمال عددًا من أفراخ الدجاج بعمر 7-10 أيام و تم حقن الطائر الأول بحمض الألفا لبيويك في الخلب بجرعة محددة بالاعتماد على تجارب أولية و وتم مراقبة حصول أو فشل التسكين باستعمال أختبار الماء الساخن بعد 15 دقيقة من الحقن داخل الخلب عن طريق زيادة أو نقصان وقت بقاء القدم اليمنى في الماء الساخن و كان معدل الزيادة أو النقصان في جرعة حمض الألفا لبيويك في الأفراخ اللاحقة بمقدار ثابت 20 ملغم/كغم و تم حساب الجرعة المسكنة الوسطية لحمض الألفا لبيويك كما ذكر سابقا.

**3-6-3: التجربة الثالثة : تحديد معايير الامان لحمض الألفا لبيويك عند اعطائه عن طريق الخلب في**

**أفراخ الدجاج**

بالإعتماد على نتائج التجربة الأولى(أ) و نتائج التجربة الثانية تم تحديد معايير الامان عند أستخدام

حمض الألفا لبيويك في نموذج أفراخ الدجاج و بأستخدام المعادلة المعتمدة من قبل (Muller and

Milton, 2012)

المؤشر العلاجي = الجم 50 / الجف 50

النسبة العلاجية = الجم 25 / الجف 75

هامش الأمان القياسي Standard safety margin = الجم 1 / الجف 99-1-100

**3-6-4: التجربة الرابعة : قياس التأثير المسكن لحمض الألفا ليبويك بطريقة الماء الساخن و**

**بأستخدام جرع وأوقات مختلفة (Evrard and Balthazart, 2002)**

تم أستعمال 24 فرخا بعمر 7-10 أيام و تم توزيعها عشوائيا و بالتساوي على 4 مجاميع منفصلة و حقنت الأفراخ في الخلب بجرع صفر (البرويلين كلايكول) و 75 و 150 و 300 ملغم/كغم من حمض الألفا ليبويك و تم أستخدام أختبار الماء الساخن لتوليد الألم لدى الأفراخ و حسب الطريقة انفا و كالاتي : مجموعة السيطرة (البرويلين كلايكول) : تم حساب الوقت بالثواني اللازم لرفع القدم اليمنى من الحمام المائي قبل حقن البرويلين كلايكول لكل فرخ و بعد ذلك مباشرة حقنت ب البرويلين كلايكول في الخلب و تم حساب الوقت بالثواني اللازم لرفع القدم اليمنى من الحمام المائي بعد 15 و 30 و 60 و 120 دقيقة من الحقن .

مجموعة حمض الألفا ليبويك 75 ملغم/كغم : تم حساب الوقت بالثواني اللازم لرفع القدم اليمنى من الحمام المائي قبل حقن حمض الألفا ليبويك لكل فرخ و بعد ذلك مباشرة حقنت بحمض الألفا ليبويك في الخلب و تم حساب الوقت بالثواني اللازم لرفع القدم اليمنى من الحمام المائي بعد 15 و 30 و 60 و 120 دقيقة من الحقن .

مجموعة حمض الألفا ليبويك 150 ملغم/كغم : تم حساب الوقت بالثواني اللازم لرفع القدم اليمنى من الحمام المائي قبل حقن حمض الألفا ليبويك لكل فرخ و بعد ذلك مباشرة حقنت بحمض الألفا ليبويك في الخلب و تم حساب الوقت بالثواني اللازم لرفع القدم اليمنى من الحمام المائي بعد 15 و 30 و 60 و 120 دقيقة من الحقن .

**3-6-5 التجربة الخامسة: تقييم الفاعلية المسكنة للألم المحدث بوساطة حقن الفورمالين في قدم**

**الأفراخ المحقونة بحمض الألفا ليبويك. (Hughes and Sufka, 1991)**



تم استخدام 5 مجاميع من أفراخ الدجاج و بمعدل 6 أفراخ لكل مجموعة و بعمر (7-10 أيام) و عولمت  
المجاميع كافة على النحو الاتي :

المجموعة الأولى : حقنت بالبروبيلين كلايكول (سيطرة سالبة).

المجموعة الثانية : حقنت بالميلوكسيكام بجرعة 10 ملغم/كغم من وزن الجسم في العضل (سيطرة موجبة).

المجموعة الثالثة : حقنت بحمض الألفا ليبويك بجرعة 75 ملغم /كغم من وزن الجسم في الخلب.

المجموعة الرابعة: حقنت بحمض الألفا ليبويك بجرعة 150 ملغم/كغم من وزن الجسم في الخلب.

المجموعة الخامسة : حقنت بحمض الألفا ليبويك بجرعة 300 ملغم/كغم من وزن الجسم في الخلب.

وبعد 30 دقيقة من حقن المجاميع كافة تم حقن الفورمالين بحجم حقن 0,05 مل و بتركيز 0,1% في  
باطن القدم اليمنى للأفراخ و تم إخضاع كل فرخ من أفراخ المجاميع الخمسة للقياسات التالية لمدة 3 دقائق

1- الفترة التي يستغرقها الفرخ لرفع القدم اليمنى المحقونة بالفورمالين نتيجة الألم بالثنائي .

2- عدد مرات رفع القدم اليمنى المحقونة بالفورمالين نتيجة الألم .

و من ثم تم حساب الفاعلية المسكنة للألم بالاعتماد على عدد مرات رفع القدم نتيجة الألم بأستخدام  
المعادلة التالية :

% الفاعلية المسكنة للألم = عدد مرات رفع القدم لمجموعة السيطرة السالبة – عدد مرات رفع القدم  
للمجموعة المعاملة / عدد مرات رفع القدم لمجموعة السيطرة السالبة x 100.

### 3-6-6: التجربة السادسة: تقييم التأثير الوقائي لحمض الألفا ليبويك ضد الألتهاب الحاد و ارتفاع

درجة حرارة الجسم في أفراخ الدجاج بأستخدام اختبار خميرة الخبز في باطن كف القدم ( Ito et al.,  
2003)

تم حقن محلول خميرة الخبز بحجم حقن 10 مايكرو لتر بتركيز 270 ملغم/5مل في باطن القدم اليمنى  
للمجاميع أدناه و تم قياس سُمك القدم اليمنى (ملم) بوساطة أستخدام مقياس السُمك الالكتروني الرقمي في  
الوقت صفر و بعد ساعة و ساعتان و 3 ساعات و 4 ساعات و في نفس الأوقات تم قياس درجة حرارة  
الجسم عن طريق إدخال محرار رقمي في فتحة المذرق بعمق 2 سم

تم استخدام 5 مجاميع من الأفراخ و بمعدل 6 أفراخ لكل مجموعة .

- المجموعة الأولى : حقنت بالبروبيلين كلايكول ( سيطرة سالبة ) في الخلب.
- المجموعة الثانية : حقنت بالميلوكسيكام 10ملغم/كغم( سيطرة موجبة ) في العضل.
- المجموعة الثالثة : حقنت بحمض الألفا ليبويك بجرعة 75 ملغم /كغم في الخلب.
- المجموعة الرابعة : حقنت بحمض الألفا ليبويك بجرعة 150ملغم/ كغم في الخلب .
- المجموعة الخامسة : حقنت بحمض الألفا ليبويك بجرعة 300 ملغم/كغم في الخلب.
- و تم حساب التأثير الضاد للألتهاب الحاد حسب المعادلة الآتية :

$$\text{الفاعلية الضادة للألتهاب (\%)} = \frac{\text{سُمك القدم (ملغم)} - \text{سُمك القدم (ملغم)}}{\text{سُمك القدم (ملغم)}} \times 100$$

### 3-6-7: التجربة السابعة: تقييم التأثير الضاد لارتفاع درجة حرارة الجسم لحمض الألفا ليبويك في أفراخ الدجاج باستخدام اختبار خميرة الخبز (Abotsi et al.,2017)

تم أخذ 24 فرخا بعمر (7-10) أيام و تم حقنها تحت الجلد في منطقة الرقبة بخميرة الخبز المذابة في الماء بتركيز 135 ملغم/كغم و تمت مراقبة درجة حرارة الأفراخ كافة في الأوقات صفر و ساعة و ساعتين و ثلاث ساعات لحين ارتفاع درجة حرارة الجسم و التي كانت واضحة و معنوية بعد ثلاث ساعات و بعد ذلك تم توزيع الأفراخ إلى 4 مجاميع و عوملت على النحو الآتي :

- 1- المجموعة الأولى : السيطرة السالبة (البروبولين كلايكول) في الخلب.
- 2- المجموعة الثانية : السيطرة الموجبة ( الباراسيتامول 150 ملغم/كغم في الخلب).
- 3- المجموعة الثالثة : حمض الألفا ليبويك بجرعة 75 ملغم/كغم في الخلب.
- 4- المجموعة الرابعة : حمض الألفا ليبويك بجرعة 150 ملغم/كغم في الخلب .

تم تسجيل درجة حرارة الجسم للمجاميع كافة عن طريق ادخال محرار رقمي في فتحة المذرق بعمق 2 سم في الأوقات 0 و 1 و 2 و 3 ساعة.

### 3-6-8: التجربة الثامنة: تقييم الفاعلية الضادة للالتهاب المزمن لحمض الألفا ليبويك في أفراخ الدجاج باستخدام اختبار الورم الحبيبي الناجم عن حبيبات القطن

( Odabasoglu *et al.*, 2011)

تم اخذ 30 فرخا بعمر (7-10) أيام و تم توزيعها عشوائيا على 5 مجاميع و على النحو الاتي :

- 1- المجموعة الأولى : السيطرة السالبة (البروبولين كلايكول ) في الخلب.
- 2- المجموعة الثانية : السيطرة الموجبة ( ميلوكسيكام5ملغم/كغم في العضل).
- 3- المجموعة الثالثة : حمض الألفا ليبويك بجرعة 20 ملغم/كغم في الخلب.
- 4- المجموعة الرابعة : حمض الألفا ليبويك بجرعة 40 ملغم/كغم في الخلب.
- 5- المجموعة الخامسة : حمض الألفا ليبويك بجرعة 80 ملغم/كغم في الخلب.

و تم حشر حبة القطن بعد وزنها بالميزان الحساس و كان معدل أوزانها 100±10 ملغم في ظروف معقمة تحت الجلد في منطقة الفخذ بأستعمال أبرة لعمل فتحة صغيرة في الجلد و من ثم ادخال الحبة بوساطة ملقط و بعد ذلك تم حقن المجاميع كافة لمدة سبعة أيام متتالية و في اليوم الثامن تم أخذ حبة القطن و وزنها و هي رطبة و بعد ذلك تم تجفيف حبات القطن بالفرن بدرجة حرارة 60 ° لمدة 24 ساعة للحصول على وزن حبة القطن وهي جافة .

### 3-6-9: التجربة التاسعة: تأثير حمض الألفا ليبويك في التخدير المحدث بوساطة البروبوفول في أفراخ الدجاج (Al-Baggou *et al.*, 2011)

تم استخدام أفراخ دجاج بعمر (7-10) أيام و قسمت إلى 4 مجاميع بمعدل 6 أفراخ لكل مجموعة و تم معاملة الأفراخ كالاتي :

- 1- المجموعة الأولى : السيطرة (البروبولين كلايكول ) في الخلب.

2- المجموعة الثانية : حمض الألفا ليبويك بجرعة 20 ملغم/كغم في الخلب.

3- المجموعة الثالثة : حمض الألفا ليبويك بجرعة 40 ملغم/كغم في الخلب.

4- المجموعة الرابعة : حمض الألفا ليبويك بجرعة 80 ملغم/كغم في الخلب.

بعد مرور ساعة من المعاملة تم حقن الأفراخ بجرعة مخدرة من البروبوفول 20ملغم/كغم من وزن الجسم في الخلب و تم تسجيل وقت بدء التخدير وهي المدة بين حقن البروبوفول إلى حين فقدان منعكس تصحيح الجسم Loss of Righting Reflex لكل من الأفراخ على إنفراد وتم حساب مدة التخدير وهي الفترة من فقدان منعكس تصحيح الجسم للأفراخ لحين عودتها وتصحيح جسمها إلى وضعه الطبيعي فضلا عن تسجيل مدة الإفاقة من التخدير وهي الفترة بين عودة الجسم إلى طبيعته وقوفا لحين عودة الأفراخ إلى الحركة .

### 3-6-10: التجربة العاشرة: تأثير حمض الألفا ليبويك في قيمة الجرعة المميطة الوسطية

للكلوربايريفوس (Rahimi Anbarkeh *et al.*, 2020)

تم استخدام أفراخ دجاج بعمر 7-15 يوم و قسمت الأفراخ إلى 3 مجاميع و كالاتي:

1- المجموعة الأولى : السيطرة (البروبولين كلايكول) في الخلب.

2- المجموعة الثانية : حمض الألفا ليبويك بجرعة 20 ملغم/كغم في الخلب .

3- المجموعة الثالثة : حمض الألفا ليبويك بجرعة 40 ملغم/كغم في الخلب .

و بعد ساعة من الحقن تم حساب الجرعة المميطة للكلوربايريفوس بطريقة الصعد و النزول و

للمجاميع كافة و تم حساب النسبة المئوية للزيادة في قيمة الجرعة المميطة الوسطية للكلوربايريفوس .

### 3-6-11: التجربة الحادية عشر: تقييم التأثير الوقائي لحمض الألفا ليبويك للآذى الكبدي و الكلوي

المحدث بوساطة الدايلوفيناك (Pinar *et al.*, 2020)

تم استخدام أفراخ دجاج بعمر 7-15 يوم و قسمت الأفراخ إلى 4 مجاميع و عُولت لمدة أسبوع و كالأتي :

- 1- المجموعة الأولى : السيطرة (البروبيلين كلايكول) في الخلب.
- 2- المجموعة الثانية : حقنت بحمض الألفا ليبويك بجرعة 20 ملغم/كغم من وزن الجسم في الخلب .
- 3- المجموعة الثالثة : حقنت بالدايكولوفيناك بجرعة 2 ملغم/كغم من وزن الجسم في الخلب .
- 4- المجموعة الرابعة : حقنت بحمض الألفا ليبويك بجرعة 20 ملغم/كغم من وزن الجسم في الخلب و بالدايكولوفيناك بجرعة 2 ملغم/كغم من وزن الجسم في الخلب .

وفي اليوم الثامن تم سحب عينات الدم عن طريق الوريد الوداجي Jugular vein للمجاميع كافة إذ تم جمع عينات الدم في أنابيب اختبار حاوية على الهلام Gel tube و تركت العينات لمدة نصف ساعة و بعد ذلك تم فصل مصل الدم بواسطة جهاز الطرد المركزي بسرعة 4500 دورة/دقيقة ولمدة 10 دقائق وتم تجميد العينات بدرجة -18 درجة مئوية لمدة 72 ساعة وتم بعدها اجراء الفحوصات المخبرية المطلوبة لوظائف الكبد المتمثلة ب Alanine transaminase (ALT) and Aspartate transaminase (AST) ووظائف الكلية Creatinine and uric acid.

### 3-6-12: التجربة الثانية عشر: قياس تركيز حمض الألفا ليبويك في بلازما الدم بواسطة جهاز

#### المطياف الضوئي Spectrophotometer

تم اجراء هذه التجربة باستخدام 30 فرخا و بعمر 7-10 أيام و كانت أوزانها ما بين 85-110غم و تم استخدام جرعة 80ملغم/كغم من وزن الجسم و هذه الجرعة تمثل 100% من قيمة الجرعة المسكنة الوسطية و تم حقن الأفراخ جميعها بهذه الجرعة و تم جمع عينات الدم للحصول على بلازما الدم في الأوقات 0.25 و 0.5 و 1 و 2 و 4 و 24 ساعة و بواقع 5 أفراخ لكل وقت لقياس تركيز حمض الألفا ليبويك خلال الأوقات المذكورة .

#### إستخلاص عينات بلازما الدم

1. تم حقن الأفراخ كافة بحمض الألفا ليبويك بجرعة منفردة 80 ملغم/كغم في الخلب .
2. بعدها تم اخذ عينات الدم من خلال الوريد الوداجي من الوقت المقدر لكل خمسة أفراخ 0.25 ، 0.5 ، 1 ، 2 ، 4 و 24 ساعة بعد الحقن .

3. بعد ذلك تم الحصول على بلازما الدم من خلال إضافة الهيبارين إلى عينات الدم بنسبة (10:1) وذلك بتخفيفه بالمحلول الفسلجي (Coles, 1986).
4. وضع العينات في جهاز الطرد المركزي بسرعة 3000 دورة /دقيقة لمدة 15 دقيقة ثم تم فصل بلازما الدم وتم تجميد عينات البلازما بعدها عند درجة -18°م لمدة 72 ساعة لغرض اجراء التحليل بعد ذلك بواسطة جهاز المطياف الضوئي.

#### تحضير محلول الفوسفات المنظم

1. تم تحضير محلول الفوسفات المنظم Buffer عن طريق إذابة 6.82 غم من مادة فوسفات ثنائي الهيدروجين أحادي البوتاسيوم  $KH_2PO_4$  في 250 مل من الماء المقطر في دورق مدرج .
2. للحصول على 0.2 مولاري  $KH_2PO_4$ . تم استخدام دورق مدرج اخر لتحضير هيدروكسيد الصوديوم NaOH (0.2 مولاري) عن طريق إذابة 2 غم من NaOH في 250 مل من الماء المقطر.
3. بعد ذلك تم اخذ 195.5 مل من محلول NaOH واضافته إلى المحلول المحضر مسبقاً من  $KH_2PO_4$  ثم اكمل حجم المحلول إلى 1000 مل بإضافة الماء المقطر.
4. نهاية التحضير يتم معاينة الدالة الحامضية pH عن طريق pH meter للحصول على محلول منظم ذو باها 7.4 وذلك بمعاملة المحلول بمادة حامضية HCl أو مادة قاعدية NaOH حسب الحاجة للوصول إلى باها 7.4 .

#### تحضير المحاليل القياسية

1. تم تحضير المحاليل القياسية لحمض الألفا لبيويك Standards وبتراكيز 25 ، 50 ، 100 ، 200، 400، و 800 مايكروغرام/مل وتم تخفيفه باستخدام محلول الفوسفات المنظم المحضر مسبقاً.
2. للحصول على 5 مل لكل تركيز وبعدها تم ترشيح المحلول بواسطة ورق ترشيح ومن ثم تحليل المحلول الصافي بواسطة جهاز المطياف الضوئي عند طول موجي 340 نانوميتر (Patni and Rawat, 2018) لاستخراج معادلة خط الانحدار البسيط الملحق (2).

#### إستخلاص حمض الألفا لبيويك من عينات بلازما الدم

- تم إستخلاص حمض الألفا لبيويك من عينات بلازما الدم باستخدام طريقة دقيقة ومعتمدة إذ تم
1. إضافة 1 مل من محلول الفوسفات المنظم والمحضر مسبقاً إلى 1 مل من عينة بلازما الدم وتم مزجهم بواسطة أنبوبة زجاجية مدرجة .
  2. وضع الأنبوبة في جهاز الطرد المركزي 3500 دورة/دقيقة لمدة 10 دقيقة .
  3. بعدها تم أستخراج الأنبوبة وترشيح المحلول بواسطة ورقة الترشيح نوعي .

4. وبعد ذلك يؤخذ المحلول ويقاس بوساطة جهاز الطيف الضوئي عند طول موجي 340 نانوميتر ويتم تصفير الجهاز بوساطة محلول الكفاء Blank والمحضر من محلول الفوسفات المنظم (Patni and Rawat, 2018).

### 3-6-13: التجربة الثالثة عشر : قياس الحركية الدوائية لحمض الألفا ليبويك في بلازما دم الأفرخ

تم حساب وقياس الحركية الدوائية بعد التعرف على تركيز حمض الألفا ليبويك في بلازما الدم من التجربة السابقة وخلال أوقات مختلفة باستخدام جهاز المطياف الضوئي وتم حساب معايير الحركية الدوائية لحمض الألفا ليبويك بوساطة استخدام برنامج (Excel) PKSolver program (Patni and Rawat, 2018).

بينما تم حساب معايير الحركية الدوائية ومقارنته مع نتائج البرنامج باستخدام المعادلات التالية:

1- ثابت معدل الطرح (Elimination rate constant ( $k_{el}$ ): وهي النسبة المئوية الثابتة من الدواء التي يتم طرحها من بلازما الدم بالساعة.

$$\text{ثابت معدل الطرح (ساعة}^{-1}\text{)} = \text{ميل خط الانحدار Slope} \times 2.303$$

2- عمر النصف للطرح (Elimination Half-Life) ( $t_{1/2\beta}$ ): وتمثل المدة اللازمة بالساعة لكي ينخفض تركيز الدواء الموجود في بلازما الدم بمقدار 50%.  
عمر النصف للطرح (ساعة) = 0.693 / ثابت معدل الطرح.

3- حجم الانتشار (Volume of Distribution (Vd): هو حجم سوائل الجسم الظاهرية والتي تعمل على احتواء الدواء.

$$\text{حجم الانتشار (لتر/كغم)} = \text{الجرعة (ملغم)} / \text{تركيز الدواء عند الوقت صفر } (C_0)$$

4- التصفية الكلية (Total Clearance (Cl): وهي التي تتمثل بكفاءة أعضاء الجسم المختلفة على تصفية وطرح الدواء.

$$\text{التصفية الكلية (لتر/ساعة/كغم)} = \text{حجم الانتشار} \times \text{ثابت معدل الطرح}$$

5- المنطقة تحت منحنى الوقت-التركيز لبلازما الدم Area under plasma concentration–time Curve (AUC): هي تركيز الدواء الموجود في بلازما الدم خلال فترات زمنية مختلفة.

المنطقة تحت منحنى الوقت-التركيز لبلازما الدم (مايكروغرام × ساعة/مل) = الجرعة (ملغم) / التصفية الكلية

6- المنطقة تحت المنحنى الأني (AUMC) Area Under Moment Curve: وهي تركيز الدواء الموجود في بلازما الدم خلال لحظة القياس.

المنطقة تحت المنحنى الأني (ميكروغرام × ساعة/2مل) = حجم الانتشار × (المنطقة تحت منحنى الوقت- التركيز لبلازما الدم)/2 الجرعة (ملغم)

7- معدل وقت البقاء (MRT) Mean Residence Time: وهي المدة المتوقعة لبقاء حمض الألفا ليبويك في بلازما الدم.

معدل وقت البقاء (ساعة) = المنطقة تحت المنحنى الأني / المنطقة تحت منحنى الوقت-التركيز لبلازما الدم

8- الوقت الأعلى (Time Maximum (T<sub>max</sub>) (ساعة): هو الوقت الذي يكون فيه تركيز الدواء في بلازما الدم إلى أعلى مستوى.

9- التركيز الأعلى (Concentration Maximum (C<sub>max</sub>) (مايكروغرام/مل): ويمثل أعلى تركيز للدواء في بلازما الدم من خلال وقت معين.

### 3-7: التحليل الإحصائي

أستعملنا برنامج SPSS في تحليل البيانات المعلمية حيث أستخدمنا اختبار تحليل (One or two Least ANOVA way analysis of variance) وبعدها طبق عليها اختبار الفرق المعنوي الأدنى significant difference L.S.D وكان مستوى الاختلاف لجميع الأختبارات عند مستوى احتمالية أقل من 0.05 ≥ عرضت البيانات بالمعدل ± الخطأ القياسي.



## الفصل الرابع

### النتائج

#### Results

1-4: التجربة الأولى: تحديد الجرعة المميتة الوسطية لحمض الألفا ليبويك في أفراخ الدجاج

1-1-4: أ- إيجاد الجرعة المميتة الوسطية (الجم - 50) ( $LD_{50}$ ) لحمض الألفا ليبويك المحقون عن طريق الخلب في أفراخ الدجاج باستخدام طريقة الصعود والنزول

بعد استخدامنا 7 أفراخ تمكنا من إيجاد الجرعة المميتة الوسطية لحمض الألفا ليبويك وكانت 451.8 ملغم/كغم من وزن الجسم ولاحظنا على الأفراخ المعاملة بحمض الألفا ليبويك علامات تسمم حاد بدأت خلال 7-15 دقيقة من الحقن وتميزت هذه العلامات بالخمول و إغماض العينين و زيادة تردد التنفس و الرقود على عظم القص وفقدان منعكس تصحيح الجسم و تنتهي هذه العلامات باختلاجات عصبية ثم الموت (الجدول 1).

1-1-4: ب- إيجاد الجرعة المميتة الوسطية (الجم - 50) ( $LD_{50}$ ) لحمض الألفا ليبويك عن طريق الفم في أفراخ الدجاج باستخدام طريقة الصعود والنزول

بعد استخدامنا 6 أفراخ تمكنا من إيجاد الجرعة المميتة الوسطية لحمض الألفا ليبويك وكانت 572.2 ملغم/كغم من وزن الجسم ولاحظنا على الأفراخ المحقونة بحمض الألفا ليبويك علامات تسمم بدأت خلال 10-15 دقيقة من الحقن و كانت العلامات السمية الظاهرة على الأفراخ المحقونة مشابهة لتلك التي ظهرت على الأفراخ بالتجربة السابقة (الجدول 2).

الجدول (1) الجرعة المميتة الوسطية لحمض الألفا ليبويك في أفراخ الدجاج عن طريق الحقن في الخلب

القياسات	النتائج
الجرعة المميّنة الوسطية	451.8 ملغم /كغم
مدى الجرعة	600=400-1000 ملغم /كغم
الجرعة الأولية	1000 ملغم /كغم
الجرعة النهائية	600 ملغم /كغم
مقدار الزيادة والنقصان في الجرعة	200 ملغم /كغم
عدد الأفراخ المستخدمة	(XOXOXXX)7
تسلسل الجرعة	600-400-600-400-600-800-1000
مدى وقت ظهور علامات التسمم	7- 15 دقيقة
علامات التسمم الحاد	الخمول و اغماض العينين و زيادة ترداد التنفس و الرقود على عظم القص وفقدان منعكس تصحيح الجسم و تنتهي هذه العلامات باختلاجات عصبية ثم الموت

X : حدوث الموت في أفراخ الدجاج

O : عدم حدوث الموت في أفراخ الدجاج

الجدول (2) الجرعة المميّنة الوسطية لحمض الألفا ليبويك في أفراخ الدجاج عن طريق التجريب الفموي

القياسات	النتائج
الجرعة المميطة الوسطية	572.2 ملغم /كغم
مدى الجرعة	1000-400=600 ملغم /كغم
الجرعة الأولية	1000 ملغم /كغم
الجرعة النهائية	400 ملغم /كغم
مقدار الزيادة والنقصان في الجرعة	200 ملغم /كغم
عدد الأفراخ المستخدمة	6(OXXOXX)
تسلسل الجرع	400-600-800-600-800-1000
مدى وقت ظهور علامات التسمم	10- 15 دقيقة
علامات التسمم الحاد	الخمول و اغماض العينين و زيادة ترداد التنفس و الرقود على عظم القص و فقدان منعكس تصحيح الجسم و تنتهي هذه العلامات باختلاجات عصبية ثم الموت

X : حدوث الموت في أفراخ الدجاج

O : عدم حدوث الموت في أفراخ الدجاج

2-4: التجربة الثانية: تحديد الجرعة الفاعلة الوسطية (الجف -50) Median effective dose (ED<sub>50</sub>) و التي تؤدي إلى تسكين الألم في 50% من الأفراخ باستخدام

طريقة الصعود و النزول Up and down method :

1-2-4: أ- إيجاد الجرعة الفاعلة المسكنة الوسطية لحمض الألفا ليبويك في أفراخ الدجاج باستخدام جهاز المحفز الكهربائي

بعد استخدامنا 7 أفراخ تمكنا من إيجاد الجرعة المسكنة الوسطية لحمض الألفا ليبويك عن طريق التحفيز الكهربائي وكانت 45.2 ملغم/كغم من وزن الجسم وتراوحت الفولتية المحفزة للألم قبل المعاملة بحمض الألفا ليبويك 6-7 فولت وزادت لتصبح 8-10 فولت بعد المعاملة بحمض الألفا ليبويك (الجدول 3).

الجدول (3) الجرعة المسكنة الوسطية لحمض الألفا ليبويك في أفراخ الدجاج عن طريق الحقن في الخلب باستخدام جهاز المحفز الكهربائي

النتائج	القياسات
45.2 ملغم/كغم	الجرعة المسكنة الوسطية
40=60-100 ملغم/كغم	مدى الجرعة
100 ملغم/كغم	الجرعة الأولية
60 ملغم/كغم	الجرعة النهائية
20 ملغم/كغم	مقدار الزيادة والنقصان في الجرعة
(XOXOXXX)7	عدد الأفراخ المستخدمة
60-40-60-40-60-80-100	تسلسل الجرع
7-6 فولت	قيمة الفولتية المحفزة للألم قبل الحقن
10-8 فولت	قيمة الفولتية المحفزة للألم بعد الحقن

تم حقن حمض الألفا ليبويك قبل 15 دقيقة من تقييم تسكين الألم بواسطة جهاز التحفيز الكهربائي

X: حدوث تسكين الألم بعد 15 دقيقة من حقن حمض الألفا ليبويك

O: عدم حدوث تسكين الألم بعد 15 دقيقة من حقن حمض الألفا ليبويك

4-2-2: ب- إيجاد الجرعة الفاعلة المسكنة الوسطية لحمض الألفا ليبويك في أفراخ الدجاج باستخدام

#### أختبار الماء الساخن Hot water test

بعد استخدامنا 5 أفراخ تمكنا من إيجاد الجرعة المسكنة الوسطية لحمض الألفا ليبويك عن طريق التحفيز

الحراري وكانت 77.6 ملغم/كغم من وزن الجسم (الجدول 4).

الجدول (4) الجرعة المسكنة الوسطية من الألم لحمض الألفا ليبويك في أفراخ الدجاج عن طريق الحقن في الخلب باستخدام اختبار الماء الساخن

القياسات	النتائج
الجرعة المسكنة الوسطية	77.6 ملغم/كغم
مدى الجرعة	100-60=40 ملغم/كغم
الجرعة الأولية	100 ملغم/كغم
الجرعة النهائية	60 ملغم/كغم
مقدار الزيادة و النقصان في الجرعة	20 ملغم/كغم
عدد الأفراخ المستخدمة	5 ( OXXOX )
تسلسل الجرعة	100-80-100-80-60
درجة حرارة الحمام المائي	55-56 م°
علامات الألم	رفع القدم من الماء الساخن والصياح

تم قياس المدة الزمنية لسحب القدم من الماء الساخن قبل الحقن وبعد 15 دقيقة من حقن حمض الألفا ليبويك

X: التسكين من الألم.

O: عدم التسكين من الألم.

### 3-4: التجربة الثالثة : تحديد معايير الامان لحمض الألفا ليبويك عند إعطائه عن طريق الخلب في أفراخ الدجاج

كانت نتائج التجربة الثالثة المعتمدة على معطيات التجربة الأولى (أ) و التجربة الثانية(ب) كالآتي حيث كانت قيم معايير الأمان في ضوء تطبيق المعادلات المذكورة انفاً على قيم الجرعة المميّنة الوسطية 451.8 ملغم/كغم و الجرعة المسكنة الوسطية 77.6 حيث كان المؤشر العلاجي 6 (أي مضاعفة الجرعة الفعالة 6 مرات لقتل 50% من أفراخ الدجاج ) و كان هامش الأمان القياسي 6% و النسبة العلاجية 1.9 (الجدول5).

الجدول (5): تحديد معايير الأمان لحمض الألفا ليبويك عند اعطائه عن طريق الخلب في أفراخ الدجاج

القيم	معايير الامان
451.8	LD <sub>50</sub>
77.6	ED <sub>50</sub>
6	TI المؤشر العلاجي
9.36	LD <sub>1</sub>
153.56	ED <sub>99</sub>
6%	SSM هامش الأمان القياسي
225.9	LD <sub>25</sub>
116.34	ED <sub>75</sub>
1.9	TR النسبة العلاجية

LD<sub>50</sub> : الجرعة المميّنة الوسطية

ED<sub>50</sub> : الجرعة المؤثرة الوسطية

TI : المؤشر العلاجي

SSM : هامش الأمان القياسي

TR: النسبة العلاجية

#### 4-4: التجربة الرابعة: تقييم التأثير المسكن لحمض الألفا ليبويك بطريقة الماء الساخن وبأستخدام جرع وأوقات مختلفة

أظهرت نتائج حقن حمض الألفا ليبويك في أفراخ الدجاج بجرع 75 و 150 و 300 ملغم/كغم من وزن الجسم في الخلب بعد 15 و 30 و 60 و 120 دقيقة تأثيراً مسكناً و تميز هذا التأثير بزيادة المدة اللازمة لرفع القدم اليمنى بالمقارنة مع قيم ما قبل الحقن و كانت قمة التأثير المسكن بعد ساعة من الحقن لتتخفض بعد ساعتين من الحقن . أدى حقن حمض الألفا ليبويك بجرع 75 و 150 و 300 ملغم/كغم بعد نصف ساعة و ساعة من الحقن ارتفاعاً معنوياً في المدة اللازمة لرفع القدم اليمنى بالمقارنة مع مجموعة السيطرة (الجدول 6) و (الملحق3).

الجدول (6) قياس التأثير المسكن لحمض الألفا ليبويك بطريقة الماء الساخن و بأستخدام جرع وأوقات مختلفة

المدة اللازمة لرفع القدم اليمنى من الماء الساخن(دقيقة )					المجاميع
120	60	30	15	قبل الحقن	
0.30±2.2	0.50±2.6	0.19±1.6	0.26±1.7	0.09±1.4	(البروبيلين كلايكول)
0.36±2.5	2.60±10.1*	1.33±6.9* أ ب	0.19±2.3	0.14±1.8	ALA 75ملغم/كغم
0.62±3.1	1.68±10.6*	2.50±9.9*	1.42±3.4	0.24±1.5	ALA 150ملغم/كغم
0.90±4.5*	2.68±11.9*	2.90±10.2*	0.60±3.3	0,22±1.6	ALA 300ملغم/كغم

القيم عبارة عن المعدل ± الخطأ القياسي لستة أفراخ في المجموعة الواحدة

\*: القيمة تختلف معنوياً مقارنة بمجموعة السيطرة عند مستوى احتمالية (أ ≥ 0.05)

أ: القيمة تختلف معنوياً مقارنة بقيم قبل الحقن عند مستوى احتمالية (أ ≥ 0.05)



- ب: القيمة تختلف معنوياً مقارنة بقيم الوقت 15 دقيقة بعد الحقن عند مستوى احتمالية ( $0.05 \geq$ )
- د: القيمة تختلف معنوياً مقارنة بقيم الوقت 30 دقيقة بعد الحقن عند مستوى احتمالية ( $0.05 \geq$ )
- س: القيمة تختلف معنوياً مقارنة بقيم الوقت 60 دقيقة بعد الحقن عند مستوى احتمالية ( $0.05 \geq$ )

#### 4-5: التجربة الخامسة : تقييم الفاعلية المسكنة للألم المحدث بواسطة حقن الفورمالين في قدم الأفراخ المحقونة بحمض الألفا ليبويك

كان لحقن الفورمالين بحجم (0.05 مل) وبتركيز 0.1% في باطن القدم اليمنى تأثيراً مؤلماً في الأفراخ المحقونة بالبروبلين كلايكول (مجموعة السيطرة السالبة) وظهر ذلك من خلال حساب المدة التي يستغرقها الفرخ لرفع القدم اليمنى وعدد مرات رفع القدم اليمنى بالمقارنة مع المجاميع المحقونة بحمض الألفا ليبويك. أدى حقن حمض الألفا ليبويك في أفراخ الدجاج بجرعة 300 ملغم /كغم من وزن الجسم في الخلب تأثيراً مسكناً للألم و تمثل ذلك بزيادة معنوية في المدة التي استغرقها الفرخ لرفع القدم اليمنى بالمقارنة مع المجاميع كافة ونقصاناً معنوياً في عدد مرات رفع القدم اليمنى مقارنة مع المجاميع كافة و كانت النسبة المئوية للفاعلية المسكنة للألم لمجموعة السيطرة الموجبة و المجاميع المحقونة بحمض الألفا ليبويك بجرع 75 و 150 و 300 ملغم/كغم من وزن الجسم هي 59% و 51% و 59% و 77% على التوالي (الجدول 7).

الجدول (7) تقييم الفاعلية المسكنة للألم المحدث بواسطة حقن الفورمالين في قدم الأفراخ المحقونة بحمض الألفا ليبويك

المجاميع	المدة التي استغرقها الفرخ لرفع القدم اليمنى (بالثانية)	عدد مرات رفع القدم اليمنى	الفاعلية المسكنة للألم %
السيطرة السالبة (البروبولين كلايكل)	0.00±1.0	9.87±42.8	—
السيطرة الموجبة (الميلوكسيكام 10 ملغم/كغم)	*0.21±1.7	*2.31±17.7	59
75 ALA ملغم/كغم	*0.63±3.0	* 5.61±20.8	51
150 ALA ملغم/كغم	*0.42±3.5	*3.28±17.2	59
300 ALA ملغم/كغم	*1.47±8.5	*2.21±9.7 <sup>أ</sup>	77

القيم عبارة عن المعدل ± الخطأ القياسي لستة أفراخ في المجموعة الواحدة

\* القيمة تختلف معنوياً مقارنة بمجموعة السيطرة السالبة عند مستوى احتمالية (أ)  $(0.05 \geq)$

أ القيمة تختلف معنوياً مقارنة بمجموعة السيطرة الموجبة عند مستوى احتمالية (أ)  $(0.05 \geq)$

#### 6-4: التجربة السادسة: تقييم التأثير الوقائي لحمض الألفا ليبويك ضد الألتهاب الحاد و ارتفاع درجة حرارة الجسم في أفراخ الدجاج بأستخدام أختبار خميرة الخبز في باطن كف القدم

أظهرت نتائج هذه التجربة نشوء وذمة القدم المحدثة بواسطة محلول خميرة الخبز بتركيز 270 ملغم/5مل وكانت قمة الزيادة في سمك الاقدام للأفراخ المحقونة بالبروبيلين كلايكول ( السيطرة السالبة ) بعد أربع ساعات من حقن محلول الخميرة (الشكل 3). أدى حقن حمض الألفا ليبويك بجرعة 150 و 300 ملغم/كغم إلى انخفاض سمك القدم بالمقارنة مع مجموعة السيطرة السالبة و الموجبة بعد ساعة و ساعتين من حقن محلول الخميرة كما أدى 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 خميرة الخبز و عند المقارنة مع قيم سمك القدم عند الحقن لوحظ انخفاض معنوي في سمك القدم في الأوقات 3 و 4 ساعات بعد الحقن للمجاميع المحقونة بجرعة 75 و 150 و 300 ملغم/كغم على التوالي مما يدل على التأثير الضاد للألتهاب . تم حساب النسبة المئوية للفاعلية الضادة للألتهاب بالأعتقاد على قيم معدل سمك القدم عند حقن محلول الخميرة و بعد أربع ساعات من حقنها و كانت 9% و 9% و 19% و 20% على التوالي للمجاميع : السيطرة الموجبة و 75 و 150 و 300 ملغم/كغم على التوالي (الجدول 8). أدى حقن محلول خميرة الخبز بتركيز 270 ملغم/كغم بحجم حقن 0,1 مل في باطن قدم الأفراخ إلى ارتفاع درجة حرارة الجسم بعد أربع ساعات من الحقن كما أدى حقن حمض الألفا ليبويك إلى انخفاض معنوي في درجة حرارة الجسم بالمقارنة مع مجموعة السيطرة السالبة و السيطرة الموجبة بعد ساعة من حقن محلول الخميرة و كان انخفاض درجة حرارة الجسم بعد ساعتين و 3 و 4 ساعات من حقن محلول الخميرة بشكل معتمد على جرعة حمض الألفا ليبويك (الجدول 9) و (الملحق 4).

الجدول (8) التأثير الوقائي لحمض الألفا ليبويك الضاد للالتهاب المحدث بواسطة خميرة الخبز في أفراخ الدجاج

النسبة المئوية للتثبيط	سمك القدم (مم) في الأوقات (ساعة):					المجاميع
	4	3	2	1	0 عند الحقن	
—	#0.18±9.2	#0.13±9.0	0.17±8.8	0.07±8.7	0.19±8.5	البروبولين كلايكول
9	* 0.19±8.4	#0.12±9.1	#0.19±8.8	0.16±8.4	0.19±8.5	الميلوكسكام 10ملغم/كغم
9	#* 0.14±8.4	0.14±8.2 #أ *	0.01±8.3	0.17±8.6	0.12±8.9	ALA 75ملغم/كغم
19	#أب* 0.10±7.5	0.14±7.7 #أ *	* 0.17±8.1 أ	* 0.19±8.2 أ	0.08±8.6	ALA 150ملغم/كغم
20	#أب*0.14±7.4	0.13±7.8 #أ *	* 0.29±8.1 أ	* 0.21±8.3 أ	0.12±8.7	ALA 300ملغم/كغم

القيم عبارة عن المعدل ± الخطأ القياسي لستة أفراخ في المجموعة الواحدة

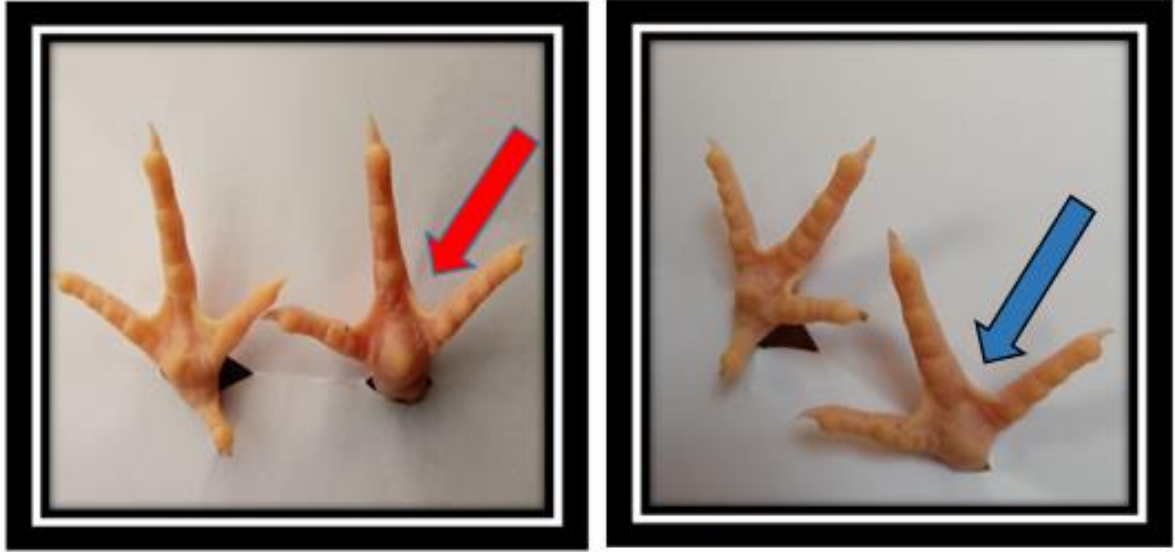
- \* تختلف معنويًا عن مجموعة السيطرة السالبة عند مستوى احتمالية (أ)  $(0.05 \geq)$
- أ تختلف معنويًا عن مجموعة السيطرة الموجبة عند مستوى احتمالية (أ)  $(0.05 \geq)$
- ب تختلف معنويًا عن مجموعة ALA 75ملغم عند مستوى احتمالية (أ)  $(0.05 \geq)$
- # تختلف معنويًا عن سمك القدم عند الحقن عند مستوى احتمالية (أ)  $(0.05 \geq)$

الجدول (9) التأثير الوقائي لحمض الألفا ليبويك ضد ارتفاع درجة حرارة الجسم في أفراخ الدجاج باستخدام اختبار خميرة الخبز في باطن كف القدم

درجة حرارة الجسم في الأوقات (ساعة) التالية					المجاميع
4	3	2	1	0 عند الحقن	
0.13±39.7 #	0.09±39.3	0.06±39.1	0.08±39.1	0.07±39.3	البروبيلين كلايكول
0.18±40.0	0.17±39.6	0.15±39.8	*0.31±40.2	0.27±39.6	الميلوكسيكام 10 ملغم/كغم
0.19±39.7	#0.19±38.8	*0.33±37.7 #	*0.30±37.6 #	0.15±39.5	75ALA 75 ملغم/كغم
0.60±37.9 #أب*	#0.27±37.1 *أب	*0.40±36.8 #ب	*0.45±37.3 #	0.12±39.4	150ALA 150 ملغم/كغم
0.33±35.3 #أب*ج	#0.30±35.2 *أب ج	*0.27±35.6 #ب ج	*0.48±36.7 #	0.21±39.6	300ALA 300 ملغم/كغم

القيم عبارة عن المعدل ± الخطأ القياسي لستة أفراخ في المجموعة الواحدة

- \* تختلف معنويًا عن مجموعة السيطرة السالبة عند مستوى احتمالية (أ)  $(0.05 \geq)$   
 أ تختلف معنويًا عن مجموعة السيطرة الموجبة عند مستوى احتمالية (أ)  $(0.05 \geq)$   
 ب تختلف معنويًا عن مجموعة 75 ALA ملغم/كغم عند مستوى احتمالية (أ)  $(0.05 \geq)$   
 ج تختلف معنويًا عن مجموعة 150 ALA ملغم/كغم عند مستوى احتمالية (أ)  $(0.05 \geq)$   
 # تختلف معنويًا عن درجة الحرارة عند الحقن عند مستوى احتمالية (أ)  $(0.05 \geq)$



الشكل (3) حدوث الوذمة و الألتهاب نتيجة حقن محلول خميرة الخبز في باطن قدم أفراخ الدجاج المؤشر باللون الأزرق يظهر باطن قدم الفرخ المحقون بمحلول الخميرة في الوقت صفر و المؤشر باللون الأحمر يظهر باطن قدم الفرخ نفسه بعد 4 ساعات من حقن محلول خميرة الخبز ويظهر فيه تطور الوذمة و احمرار المنطقة نتيجة الألتهاب الحاد.

#### 4-7: التجربة السابعة: تقييم التأثير الضاد لارتفاع درجة حرارة الجسم لحمض الألفا ليبويك في أفراخ الدجاج باستخدام اختبار خميرة الخبز

كان لحمض الألفا ليبويك تأثيراً علاجياً لارتفاع درجة حرارة الجسم بعد ثلاث ساعات من حقن محلول خميرة الخبز بجرعة 135 ملغم/كغم من وزن الجسم بالحقن تحت الجلد في منطقة الرقبة وتمثل هذا التأثير بانخفاض معنوي في درجة حرارة الجسم عند حقن حمض الألفا ليبويك بجرعة 75 و150 ملغم/كغم من وزن الجسم عن طريق الحقن في الخلب 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 بجرع 75 و150 ملغم/كغم من وزن الجسم عن طريق الحقن في الخلب بالمقارنة مع قيم مجموعة السيطرة السالبة و السيطرة الموجبة وكان هناك انخفاض معنوي في درجة حرارة الجسم عند حقن حمض الألفا ليبويك بجرع 75 و150 ملغم/كغم من وزن الجسم في الخلب بالمقارنة مع قيم مجموعة السيطرة السالبة والموجبة في الأوقات 120 و 150 دقيقة من حقن حمض الألفا ليبويك في حين كان هناك ارتفاع معنوي في قيم المجموعة الثالثة والرابعة بعد 120 و150 دقيقة بالمقارنة مع قيم المجموعة الثالثة والرابعة بعد 60 دقيقة من حقن حمض الألفا ليبويك بالجرع المذكورة (الجدول 10) و (الملحق 5).

الجدول (10) قياس التأثير الضاد لارتفاع درجة حرارة الجسم لحمض الألفا ليبويك في أفراخ الدجاج باستخدام اختبار خميرة الخبز

درجة حرارة الجسم بعد ثلاث ساعات من حقن خميرة الخبز بجرعة 135 ملغم/كغم					درجة حرارة الجسم الأساسية B BT	المجاميع
150 دقيقة	120 دقيقة	60 دقيقة	30 دقيقة	0 دقيقة		
0.17±40.0	0.20±40.3	0.20±40.4	0.14±40.6	#0.13±40.9	0.0±39.9	السيطرة السالبة 9
#* 0.16±39.9	0.11±40.0	0.14±40.2	0.15±40.7 #	#0.14±40.8	0.1±40.3	السيطرة الموجبة 8
0.45±38.5 #أ*	0.31±38.1 #أ*	0.67±37.6 #أ*	0.31±38.0 #*	#0.11±40.8	0.1±39.8	ALA 75 ملغم/كغم 9
0.32±38.8 #أ*	0.31±38.0 # أ*	0.33±37.9 #أ*	0.18±39.4 #أ*	#0.27±40.8	0.2±40.1	ALA 150 ملغم/كغم 0

القيم عبارة عن المعدل ± الخطأ القياسي لستة أفراخ في المجموعة الواحدة

\* القيمة تختلف معنوياً مقارنة بمجموعة السيطرة السالبة عند مستوى احتمالية (أ ≥ 0.05)

أ القيمة تختلف معنوياً مقارنة بمجموعة السيطرة الموجبة عند مستوى احتمالية (أ ≥ 0.05).

ب القيمة تختلف معنوياً مقارنة بمجموعة الألفا ليبويك بجرعة 75 ملغم/كغم عند مستوى احتمالية (أ ≥ 0.05).

# تختلف معنوياً عن درجة الحرارة عند BBT عند مستوى احتمالية (أ ≥ 0.05)

#### 4-8: التجربة الثامنة: تقييم الفاعلية الضادة للالتهاب المزمن لحمض الألفا ليبويك في أفراخ

#### الدجاج باستخدام اختبار الورم الحبيبي الناجم عن حبيبات القطن

أدى حقن حمض الألفا ليبويك بجرع 20 و 40 و 80 ملغم/كغم من وزن الجسم لمدة أسبوع عن طريق الحقن في الخلب 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 (الشكل 6) 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 و حسب المجاميع السابقة هي 31 و 9 و 15 و 25 على التوالي (الجدول 11).

**الجدول (11) تقييم الفاعلية الضادة للالتهاب المزمن لحمض الألفا ليبويك في أفراخ الدجاج بأستخدام أختبار الورم الحبيبي الناجم عن حبيبات القطن**

المجاميع	أوزان حبة القطن الرطبة/ملغم	% التأثير الضاد للالتهاب	أوزان حبة القطن الجافة/ملغم	% التأثير الضاد للالتهاب
السيطرة السالبة(البروبيلين كلايكول)	2.75±172.2	-	3.38±68.8	-
السيطرة الموجبة(الميلوكسيكام 5ملغم/كغم)	*5.81±151.4	12	*0.80±47.2	31
20ALA ملغم/كغم	4.23±164.6 <sup>أ</sup>	5	*2.40±62.6 <sup>أ</sup>	9
40ALA ملغم/كغم	*4.94±152.6	11	*3.23±58.4 <sup>أ</sup>	15
80ALA ملغم/كغم	*3.44±147.8 <sup>ب</sup>	14	*5.05±51.6 <sup>ب</sup>	25

القيم عبارة عن المعدل ± الخطأ القياسي لسنة أفراخ في المجموعة الواحدة

\* القيمة تختلف معنوياً مقارنة بمجموعة السيطرة السالبة عند مستوى احتمالية (أ)  $(0.05 \geq)$   
 أ القيمة تختلف معنوياً مقارنة بمجموعة السيطرة الموجبة عند مستوى احتمالية (أ)  $(0.05 \geq)$ .  
 ب القيمة تختلف معنوياً مقارنة بمجموعة 20ALA ملغم/كغم عند مستوى احتمالية (أ)  $(0.05 \geq)$ .



الشكل (3) يوضح حبيبات القطن الرطبة حسب المجاميع و حبة القطن قبل حشرها تحت الجلد

#### 9-4: التجربة التاسعة: تأثير حمض الألفا ليبويك في التخدير المحدث بوساطة البروبوفول في أفراخ الدجاج

أدى حقن حمض الألفا ليبويك بجرع 20 و 40 و 80 ملغم/كغم من وزن الجسم عن طريق الحقن في الخلب إلى زيادة معنوية في فترة التخدير و بشكل معتمد على الجرعة كما أدى حقن حمض الألفا ليبويك بجرعة 20 و 40 ملغم/كغم من وزن الجسم عن طريق الحقن في الخلب إلى نقصان معنوي في مدة الإفاقة بالمقارنة مع مجموعة السيطرة كما أدى حقن حمض الألفا ليبويك بجرعة 80 ملغم/كغم من وزن الجسم عن طريق الحقن في الخلب إلى نقصان معنوي في مدة الإفاقة بالمقارنة مع مجموعة حمض الألفا ليبويك بجرعة 20 و 40 ملغم/كغم في حين لم تكن هناك اي فروق معنوية في فترة بدء التخدير ما بين المجاميع (الجدول 12).

الجدول (12) تأثير حمض الألفا ليبويك في التخدير المحدث بوساطة البروبوفول في أفراخ الدجاج

القيم عبارة عن المعدل  $\pm$  الخطأ القياسي لستة أفراخ في المجموعة الواحدة

المجاميع	بدء التخدير (دقيقة)	فترة التخدير (دقيقة)	فترة الافاقة (دقيقة)
مجموعة السيطرة البروبلين كلايكول	0.51 $\pm$ 4.0	1.62 $\pm$ 47.5	12.70 $\pm$ 51.5
20ALA ملغم/كغم	1.25 $\pm$ 4.5	14.61 $\pm$ 63.1	*3.66 $\pm$ 45.5
40ALA ملغم/كغم	1.40 $\pm$ 6.2	*13.72 $\pm$ 83.3	*5.42 $\pm$ 41.3
80ALA ملغم/كغم	0.66 $\pm$ 3.3	*16.18 $\pm$ 100.7	*4.52 $\pm$ 30.5 أ ب

\* القيمة تختلف معنوياً مقارنة بمجموعة السيطرة السالبة عند مستوى احتمالية (أ)  $\geq 0.05$   
 أ القيمة تختلف معنوياً مقارنة بمجموعة السيطرة الموجبة عند مستوى احتمالية (أ)  $\geq 0.05$ .  
 ب القيمة تختلف معنوياً مقارنة بمجموعة 40ALA ملغم/كغم عند مستوى احتمالية (أ)  $\geq 0.05$ .

10-4: التجربة العاشرة: تأثير حمض الألفا ليبويك في قيمة الجرعة المميطة الوسطية

للكلوربايريفوس

تم تحديد الجرعة المميتة الوسطية للكلوربايريفوس المجرع عن طريق الفم بأستخدام طريقة الصعود و النزول بالجرعة فكانت الجرعة ألتى أدت إلى قتل 50% من الأفراخ و ألتى حقنت مسبقا بحمض الألفا ليبويك بجرع صفر ( السيطرة ) و 20 و 40 ملغم/كغم من وزن الجسم في الخلب هي 6.5 و 8.6 و 10.6 ملغم/كغم من وزن الجسم على التوالي ( الجدول 13 ) ، أي بزيادة في الجرعة المميتة الوسطية بنسبة 31 و 62 .

#### الجدول ( 13 ) تأثير حمض الألفا ليبويك في قيمة الجرعة المميتة الوسطية للكلوربايريفوس

النسبة المئوية LD <sub>50</sub> المقدار زيادة للكلوربايريفوس	تسلسل الجرع	الهلاكات بعد 24 ساعة	مقدار الزيادة و النقصان	جرعة اخر	أول جرعة	مدى الجرعة	عدد الأفراخ	الجرعة المميتة الوسطية ملغم/كغم	جرعة ALA ملغم/كغم
-	-8-6-8-10 8-6	XOXOXX	2	8	10	-10 6=4	6	6.5	0
31	-10-8-10 10-8	XOXOX	2	10	10	-10 2=8	5	8.6	20
62	-10-8-10 10-12	OXOOX	2	10	10	-12 4=8	5	10.6	40

تم تجريب الأفراخ بالكلوربايريفوس بعد ساعة من حقن جرعة الـALA  
X: حدوث الموت في أفراخ الدجاج  
O: عدم حدوث الموت في أفراخ الدجاج

#### 11-4: التجربة الحادية عشر : تقييم التأثير الوقائي لحمض الألفا ليبويك للآذى الكبدي و

الكلوي المحدث بوساطة الدايكولوفيناك (Pınar et al., 2020)

لوحظ في ضوء قياس نشاط خميرة الالنين ناقل الأمين زيادة معنوية في نشاط الخميرة في المجموعة المعاملة بالدايكولوفيناك بجرعة 2 ملغم/كغم عبر الخلب لمدة سبعة أيام متتالية بالمقارنة مع مجموعة السيطرة مما يدل على حدوث الآذى الكبدي، بينما لوحظ انخفاض معنوي في نشاط الخميرة في المجموعة المعاملة

بحمض الألفا ليبويك والدايكولوفيناك سويًا بالمقارنة مع مجموعة الدايكولوفيناك لوحده مما يدل على أن حمض الألفا ليبويك له القدرة على تخفيف الأذى الكبدي المحدث بالدايكولوفيناك. أدى الحقن المتزامن لحمض الألفا ليبويك بجرعة 20 ملغم/كغم من وزن الجسم في الخلب و الدايكولوفيناك بجرعة 2 ملغم/كغم من وزن الجسم في الخلب إلى انخفاض معنوي في تركيز نشاط خميرة ناقلة أمين اسبارتيت بالمقارنة مع المجموعة المحقونة بالدايكولوفيناك لوحده بجرعة 2 ملغم/كغم من وزن الجسم في الخلب أدى حقن الدايكولوفيناك في الخلب بجرعة 2 ملغم/كغم من وزن الجسم إلى ارتفاع معنوي في تركيز الكرياتينين بعد 7 أيام من الحقن بالمقارنة مع مجموعة السيطرة مما يدل على التأثير الضار للدايكولوفيناك على الكلى ، بينما لوحظ انخفاض معنوي في تركيز الكرياتينين في المجموعة المعاملة بحمض الألفا ليبويك والدايكولوفيناك معًا بالمقارنة مع مجموعة الدايكولوفيناك لوحده مما يدل على أن حمض الألفا ليبويك له القابلية على تخفيف التأثير الضار للدايكولوفيناك في الكلى. في حين أدى حقن الأفراخ بحمض الألفا ليبويك بجرعة 20 ملغم/كغم من وزن الجسم لمدة أسبوع إلى انخفاض معنوي في تركيز اليوريا بالمقارنة مع مجموعة السيطرة و المجموعة الرابعة و أدى حقن الأفراخ بالدايكولوفيناك بجرعة 2 ملغم/كغم لمدة أسبوع إلى ارتفاع معنوي في تركيز اليوريا بالمقارنة مع المجموعة الثانية و المجموعة الرابعة و كان للحقن المتزامن لـ ALA و الدايكولوفيناك تأثيرًا خافضًا معنويًا لتركيز اليوريا بالمقارنة مع مجموعة السيطرة و المجموعة الثالثة (الجدول 14).

الجدول (14) التأثير الوقائي لحمض الألفا ليبويك ضد الأذى الكبدي و الكلوي المحدث بواسطة الدايكولوفيناك

اليوريا (ملغم/دسي لتر)	كرياتينين (ملغم/دسي لتر)	خميرة الالنين ناقل الأمين (وحدة دولية/لتر)	خميرة الأسبارتيت ناقل الأمين	المجاميع
---------------------------	-----------------------------	--	------------------------------------	----------

			(وحدة دولية/لتر)	
0.23±5.38	0.02±1.20	6.62±100.2	3.73±43.2	المجموعة الأولى : البروبيلين كلايكول
0.23±3.61*	0.02±1.10*	6.69±101.0	1.04±41.6	المجموعة الثانية : ALA 20ملغم/كغم
0.16±6.15 ج	0.03±1.22* أ	4.59±134.8* أج	2.70±46.6 ج	المجموعة الثالثة : الدايكولوفيناك 2ملغم/كغم
0.47±4.42* ب	0.02±1.15	6.80 ± 103.2	1.75 ± 38.7	المجموعة الرابعة : ALA 20ملغم/كغم و الدايكولوفيناك 2ملغم/كغم

القيم عبارة عن المعدل ± الخطأ القياسي لستة أفراخ في المجموعة الواحدة

\* القيمة تختلف معنويًا عن مجموعة السيطرة عند مستوى احتمالية (أ)  $(0.05 \geq)$

أ القيمة تختلف معنويًا عن مجموعة ALA بجرعة 20ملغم/كغم عند مستوى احتمالية (أ)  $(0.05 \geq)$

ب القيمة تختلف معنويًا عن مجموعة الدايكولوفيناك بجرعة 2ملغم/كغم عند مستوى احتمالية (أ)  $(0.05 \geq)$

ج القيمة تختلف معنويًا عن مجموعة ALA+Diclfenac عند مستوى احتمالية (أ)  $(0.05 \geq)$

#### 4-12: التجربة الثانية عشر: قياس تركيز حمض الألفا ليبويك في بلازما الدم بواسطة جهاز

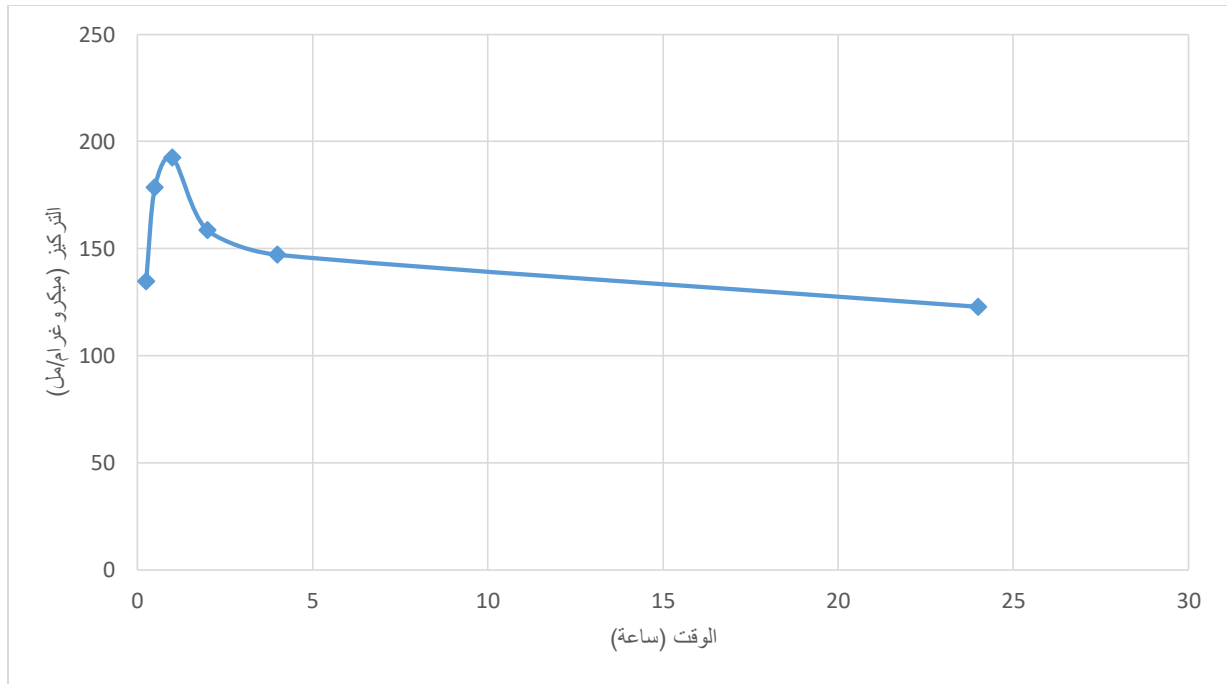
#### المطياف الضوئي Spectrophotometer

أدى حقن حمض الألفا ليبويك بجرعة 80ملغم/كغم من وزن الجسم عن طريق الحقن في الخلب إلى ظهوره في بلازما دم الأفراخ و بالتراكيز: 134.6 و 178.5 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 (الجدول 15) و (الشكل 7).

الجدول (15) تركيز حمض الألفا ليبويك في بلازما دم الأفراخ المحقونة بجرعة 80ملغم/كغم في الخلب لمرة واحدة و في أوقات مختلفة

القيم عبارة عن المعدل  $\pm$  الخطأ القياسي (5 أفراخ/الوقت المقدر)  
تم حقن حمض الألفا ليبويك بجرعة 80 ملغم/كغم عن طريق الحقن في الخلب

الوقت (ساعة)	تركيز حمض الألفا ليبويك مايكروغرام /مل
0,25	7.17 $\pm$ 134.6
0,5	4.10 $\pm$ 178.5
1	7.83 $\pm$ 192.4
2	11.05 $\pm$ 158.5
4	10.16 $\pm$ 147.1
24	7.09 $\pm$ 122.8



الشكل (4) تركيز حمض الألفا ليبويك في بلازما دم الأفراخ

#### 4-13: التجربة الثالثة عشر: قياس الحركة الدوائية لحمض الألفا ليبويك في بلازما دم الأفرخ

كانت معايير الحركة الدوائية لحمض الألفا ليبويك في بلازما دم الأفرخ المحقونة بجرعة 80 ملغم/كغم والمتمثلة بالمنطقة تحت المنحنى 14960.7 ميكروغرام × ساعة/مل و المنطقة تحت المنحنى الأنبي 1417579.6 ميكروغرام × ساعة<sup>2</sup>/مل و معدل البقاء في الجسم 94,8 ساعة ثابت معدل الطرح 0.0106 ساعة<sup>-1</sup> ، وحجم الانتشار 0.5 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(الجدول 16).

الجدول (16): قياس الحركة الدوائية لحمض الألفا ليبويك في بلازما دم الأفرخ

معايير الحركة الدوائية	القيم	الوحدات
المنطقة تحت المنحنى	14960.7	(ميكروغرام × ساعة/مل)
المنطقة تحت المنحنى الأنبي	1417579.62	(ميكروغرام × ساعة <sup>2</sup> /مل)
معدل وقت البقاء	94.8	(ساعة)
عمر النصف	65.7	(ساعة)
الوقت الأعلى	1	(ساعة)
التركيز الأعلى	192.4	(ميكروغرام/مل)
ثابت معدل الاطرح	0.0106	(ساعة <sup>-1</sup> )
حجم الانتشار	0.5	(لتر/كغم)



التصفية الكلية	0.0054	(لتر/ساعة/كغم)
----------------	--------	----------------

## الفصل الخامس

### المناقشة

### Discussion

حمض الألفا ليبويك هو عبارة عن مادة ثنائية الثايول موجودة في أنسجة الكائنات الحية كالحوانات و النباتات تعمل كمساعد خمائري Coenzyme للعديد من الخمائر التي تعمل على إنتاج الطاقة في المتقدرات (Smith *et al.*, 2004; Goraca *et al.*, 2015) و يعد حمض الألفا ليبويك مضاد للأكسدة في جميع الأنسجة نظرًا لقابليته الفريدة على الذوبان في الدهون و الماء (Hameed and Ramadhan, 2018). يتحول حمض الألفا ليبويك في مختلف الأنسجة إلى الشكل المختزل و الذي يعد أكثر فاعلية بالمقارنة مع شكله الأصلي. حمض الألفا ليبويك له فاعلية في علاج العديد من الأمراض مثل الألتهابات و داء السكري و أمراض القلب و الشيخوخة (Haghighian *et al.*, 2015) و في هذه الدراسة تم تقييم بعض الخواص الدوائية لحمض الألفا ليبويك في نموذج أفراخ الدجاج و ذلك لعدم وجود معلومات وافية و دراسات كافية في هذا الحيوان المختبري.

#### 1-5: تحديد الجرعة المميئة الوسطية

تم تحديد الجرعة المميئة الوسطية لحمض الألفا ليبويك في أفراخ الدجاج و باستخدام طريقتين من طرق إعطاء الأدوية حيث كانت الجرعة المميئة الوسطية عن طريق الحقن في الخلب هي 451.8 ملغم/كغم من وزن الجسم و عن طريق التجريع الفموي هي 572.2 ملغم/كغم من وزن الجسم و يلاحظ عدم وجود فارق كبير ما بين الجرعتين و قد يعود السبب إلى التوافر الحيوي الجيد لحمض الألفا ليبويك عن طريق التجريع الفموي في أفراخ الدجاج، إن قيم الجرعة المميئة الوسطية متوافقة إلى حد ما مع دراسات سابقة أجريت في الكلاب حيث كانت الجرعة المميئة الوسطية بعد التجريع الفموي 400-500 ملغم/كغم من وزن الجسم (Hill *et al.*, 2004) في حين كانت الجرعة المميئة الوسطية في الفئران متفاوتة حسب طريقة الإعطاء و على النحو الآتي فقد كانت 502 ملغم/كغم عن طريق الفم و 160 ملغم/كغم في الخلب و 200 ملغم/كغم تحت الجلد و 210 ملغم/كغم للحقن الوريدي (Lewis and Sweet 1985) في حين أظهرت دراسة أخرى أن الجرعة

المميطة الوسطية في الفئران كانت 75,4 ملغم/كغم من وزن الجسم عن طريق الحقن في الخلب للشكل المختزل لحمض الألفا ليبويك (Kwiecień *et al.*, 2013) ، وكانت الجرعة المميطة الوسطية في الجرذان أيضا متفاوتة حسب طريقة الإعطاء و على النحو الآتي فقد كانت 1130 ملغم/كغم عن طريق الفم و200 ملغم/كغم في الخلب و230 ملغم/كغم تحت الجلد و 180 ملغم/كغم للحقن الوريدي (Lewis and Sweet 1985) و لم تتفق نتائجنا مع دراسة أجريت في الجرذان إذ كانت الجرعة المميطة الوسطية أكثر من 2000 ملغم/كغم من وزن الجسم عن طريق الفم (Cremer *et al.*, 2006) و أوجدت دراسة أخرى أن الجرعة المميطة الوسطية لذكور و اناث الجرذان كانت 1320 و 1130 ملغم/كغم من وزن الجسم على التوالي عن طريق التجريع الفموي (Fuke *et al.*, 1972) و قد يعود السبب في اختلاف قيم الجرعة المميطة الوسطية إلى اختلاف أنواع الحيوانات المستخدمة حيث أظهرت دراسة أن سمية حمض الألفا ليبويك في القطط هي عشرة أضعاف ما هي في الانسان و الكلاب و الجرذان (Hill *et al.*, 2004) و أستنادا إلى هاتين الجرعتين تم تقدير الجرعة التي استخدمت في التجارب اللاحقة لكي لا تؤدي إلى ظهور علامات التسمم الواضحة أو هلاكات بين الأفراس المحقونة بحمض الألفا ليبويك ليتسنى دراسة الخواص الدوائية له . كانت العلامات السمية المصاحبة للسمية الحادة لحمض الألفا ليبويك مشابهة للعلامات السمية التي تظهر عند أخذ جرعة سمية في الإنسان من حيث العلامات العصبية و زيادة ترداد التنفس و انخفاض ضغط الدم (Emir *et al.*, 2018) في حين كانت العلامات السمية في القطط بعد تجريعها 60 ملغم/كغم من وزن الجسم على شكل فقدان للشهية و قلة الأكل و الترنح و الحساسية المفرطة و القيئ (Hill *et al.*, 2004).

## 2-5: تحديد الجرعة الفاعلة المسكنة للألم

تم في دراستنا إيجاد الجرعة الفاعلة الوسطية المسكنة لحمض الألفا ليبويك في أفراس الدجاج و باستخدام طريقتين لتحفيز الألم و ذلك لوجود ثلاث أنواع من مستقبلات الألم في أفراس الدجاج و هي مستقبلات الألم الميكانيكية و مستقبلات الألم الحرارية و مستقبلات الألم الميكانيكية-الحرارية (Gentle, 1992; Douglas *et al.*, 2018; Malik and Valentine, 2018) ، تم استخدام اختبار المحفز الكهربائي (Paul-Murphy *et al.*, 1999) و الذي يعد محفز لمستقبلات الألم الميكانيكية-الحرارية و كانت الجرعة الفاعلة الوسطية بأستخدامه هي 45,2 ملغم/كغم من وزن الجسم عن طريق الحقن في الخلب وتم أستخدام اختبار الماء الساخن (Evrard and Balthazart, 2002) و الذي يعد محفز لمستقبلات الألم الحرارية و كانت الجرعة الفاعلة الوسطية 77.6 ملغم/كغم من وزن الجسم عن طريق الحقن في الخلب و قد يعود السبب في اختلاف قيم الجرعة الفاعلة الوسطية للتسكين إلى اختلاف المنطقة المستهدفة بالألم ففي اختبار المحفز

الكهربائي كانت المنطقة المستهدفة تحت جناح الفرخ و ألتى تعد أكثر منطقة حساسة في جسم الفرخ بالمقارنة مع قدم الفرخ و الذي يحوي نسيج متقرن و أقل حساسية من المنطقة الواقعة تحت الجناح (Bell, 2002). و أتفقت دراستنا مع دراسة أجريت على الجرذان البيضاء حيث تم استخدام جرع 60 و 120 ملغم/كغم من وزن الجسم عن طريق الحقن في الخلب و هذه الجرعة مقارنة لما أوجدناه و أظهرت الجرعة المستخدمة في تلك الدراسة تأثيراً مسكناً للألم لحمض الألفا ليبويك باستخدام نموذجين من نماذج استحداث الألم و هما نموذج الألم الجراحي Incisional pain model و فرط الألم الميكانيكي Mechanical hyperalgesia (Joksimovic et al., 2021) هناك عدة فرضيات حول الآلية المحتملة لتسكين الألم لحمض الألفا ليبويك حيث أثبتت دراسة أن قنوات الكالسيوم من نوع V3.2 هي المسؤولة عن تحفيز مستقبلات الألم الحرارية و الميكانيكية في الجرذان و الفئران (Joksimovic et al., 2018, 2020) ، و أشارت دراسة أجريت على الجرذان امتلاك حمض الألفا ليبويك خاصية تسكين الألم عن طريق تثبيط قنوات الكالسيوم نوع V3.2 في الخلايا العصبية الحسية للعقد الجذرية الظهرية Dorsal root ganglia و أثبتت دراسة أخرى في الجرذان أن الحقن لحمض الألفا ليبويك كان ذو تأثير مسكن للتحفيز الحراري و الميكانيكي (Lee et al., 2009) وفي دراسة أجريت على الجرذان أظهرت أن لحمض الألفا ليبويك تأثيراً مسكناً للألم الحشوي (Hu et al., 2017) و عزيت الآلية المسكنة للألم في هذه الدراسة إلى تثبيط قنوات الصوديوم و غلقها و التقليل من تصنيعها الخلوي و خاصة قنوات الصوديوم من نوع V1.8 المتواجدة في الأعصاب الحسية الصادرة للقولون في الجرذان ألتى تعاني من داء السكري (Sun et al., 2017)، و لتحديد الآلية المسكنة للألم أجريت دراسة على الجرذان عن طريق استحداث الأعتلال العصبي بوساطة مادة Paclitaxel حيث كان تسكين الألم لحمض الألفا ليبويك عن طريق تنشيطه لمسار Nuclear erythroid2-related factor و هو أحد أهم البروتينات ألتى لها فاعلية ضادة للألم و الألتهاب (Sun et al., 2019). و تمت دراسة التأثير المسكن لحمض الألفا ليبويك في الجرذان عن طريق الألم الحشوي باستخدام اختبار التلوي Writhing test و عن طريق تحفيز مستقبلات الألم الحرارية باستخدام اختبار الصفيحة الساخنة Hot plate test و عزى الباحثون هذا التأثير المسكن إلى تثبيط حمض الألفا ليبويك لتصنيع البروستاغلاندينات من خلال تثبيط خميرة السايكلوأكسجيناز محيطياً بالنسبة لأختبار التلوي و مركزياً بالنسبة لأختبار الصفيحة الساخنة (Hameed and Ramadhan, 2018).

### 3-5: تحديد معايير الامان

بينت نتائج دراستنا ومن خلال استخدام معايير الامان المستخدمة لتحديد درجة امان الأدوية و المتمثلة بالمعيار العلاجي و هامش الأمان القياسي و النسبة العلاجية . أن حمض الألفا ليبويك آمن في نموذج أفراخ الدجاج . أشارت دراسة إلى كون حمض الألفا ليبويك آمن نسبيا في الجرذان بأستخدام جرع 31.6 و 61.9 ملغم/كغم من وزن الجسم عن طريق الفم و لم يكن هناك فرق ما بين المجموعة الضابطة و المجاميع المعاملة فيما يتعلق بوزن الجسم المكتسب و استهلاك العلف و سلوك الجرذان أو حتى بعض المعايير الكيموحيوية أو المعايير الدموية و كانت جرعة 121ملغم/كغم من وزن الجسم ذات تأثير سمي طفيف أرتبط بأرتفاع في خمائر وظائف الكبد وكان مستوى التأثير الضار غير الملحوظ -No-observed-adverse-effect level(NOAEL) عند جرعة 61.9 ملغم/كغم /يوم (Cremer *et al.*, 2006).

#### 4-5:تقييم التأثير المسكن لحمض الألفا ليبويك بطريقة الماء الساخن وبأستخدام جرع

##### وأوقات مختلفة

كان الهدف من هذه التجربة التعرف على أفضل جرعة مسكنة و أفضل وقت للفعل المسكن لحمض الألفا ليبويك حيث تم أستخدام جرع مختلفة و تم قياس تأثيرها المسكن بأوقات مختلفة و تم اختيار الجرع بالاعتماد على قيمة الجرعة الفاعلة الوسطية للتأثير المسكن و تم اختيار جرع 75 و 150 و 300 ملغم/كغم من وزن الجسم عن طريق الحقن في الخلب و هذه الجرع تمثل 100% و 200% و 400% من قيمة الجرعة الفاعلة الوسطية و تم قياس التأثير المسكن بأستخدام أختبار الماء الساخن لقياس مدى الأستجابة . لوحظ أن التأثير المسكن يبدأ تدريجياً بعد ربع ساعة من الحقن ليصل إلى قمة التأثير بعد ساعة من الحقن و ينخفض تدريجياً بعد ساعتين و أربع ساعات من الحقن و هذه النتيجة تسجل لأول مرة في النشريات العلمية لنموذج أفراخ الدجاج و قد تعزى قمة التأثير المسكن لحمض الألفا ليبويك إلى معايير الحركية الدوائية الخاصة به حيث أشارت دراسة أجريت في البالغين لحمض الألفا ليبويك و أكدت تلك الدراسة أن اقصى تركيز في الدم يصل اليه حمض الألفا ليبويك بعد نصف ساعة (Hermann *et al.*, 2014) في حين أشارت دراسة اخرى في البالغين ان اقصى تركيز لحمض الألفا ليبويك كانت بعد ساعة (Hermann *et al.*, 1996).

#### 5-5:تقييم الفاعلية المسكنة للألم المحدث بوساطة حقن الفورمالين في قدم الأفراخ المحقونة بحمض الألفا ليبويك

يعد نموذج أختبار الفورمالين من الأختبارات الموثوقة لتقييم التأثير المسكن لكثير من الأدوية في الحيوانات المختبرية الملائمة لهذا الأختبار و هي الفئران و الجرذان و أفراخ الدجاج (Wheeler-Aceto and Cowan, 1991; Tjølsen *et al.*, 1992; Naser and Mohammad, 2014) ، و يكون مصدر

الألم في اختبار الفورمالين هو حقن الفورمالين المخفف في باطن كف القدم و تختلف استجابة الحيوانات المختبرية في الاستجابة للألم المحدث من سلوك اللعق للجرذان و الفئران و النقر لأفراخ الدجاج إلى رفع القدم على فترات متقطعة و عدم لمس الارض من قبل القدم المحقونة. يمتلك اختبار الفورمالين طورين ، الطور الأول هو الذي يبدأ مباشرة بعد حقن الفورمالين و يمتاز هذا الطور بألم حاد نتيجة إفراز الهستامين و بعض العوامل الألتهابية ويستمر هذا الطور 15-20 دقيقة ليبدأ الطور الثاني و الذي يمتاز بتكون التهاب و تجمع للسوائل و تكون الوذمة (Wheeler-Aceto *et al.*, 1990). تم استخدام الفورمالين في دراستنا لغرض تقييم الفعل المسكن لحمض الألفا ليبويك و تم الأستعانة بالطور الأول منه وهو الطور الألم الحاد و قد يكون سبب التأثير المسكن لحمض الألفا ليبويك في هذا الأختبار هو تأثيره المثبط لإنتاج البروستاغلاندينات الألتهابية (Hameed and Ramadhan, 2018).

#### 5-6: تقييم التأثير الوقائي لحمض الألفا ليبويك ضد الألتهاب الحاد و ارتفاع درجة حرارة الجسم في أفراخ الدجاج بأستخدام أختبار خميرة الخبز في باطن كف القدم

في هذه التجربة تم أستخدام خميرة الخبز لأحداث الوذمة في باطن القدم و ألتى تستخدم كعامل مولد لفرط الحمى في البحوث و الدراسات ألتى تتناول تقييم الأدوية الخافضة لدرجة الجسم في الجرذان (Tomazetti *et al.*, 2005) و الفئران (Bhat *et al.*, 2005) و الأرانب (Ahmad *et al.*, 2017) و الطيور (Dangarembizi *et al.*, 2018). بعد إجراء بعض التجارب الأولية تم الكشف عن أن حقن 0,1 مل من محلول خميرة الخبز بتركيز 270 ملغم/كغم في باطن القدم أدى إلى حدوث التهاب محدد على شكل تجمع للسوائل و تكوّن الوذمة الألتهابية إضافة إلى احمرار المنطقة بعد 4 ساعات من الحقن و رافق ذلك الألتهاب حدوث ارتفاع في درجة حرارة الجسم عند قياسها بإدخال محرار رقمي في فتحة المذرق . كانت غاية هذه التجربة هو إيجاد مادة جديدة لأستحداث الوذمة و الألتهاب إضافة إلى فرط الحرارة و بذلك نكون قد أوجدنا طريقة جديدة اقتصادية من جهة و من جهة أخرى قللنا من عدد الحيوانات المختبرية من خلال تجربة واحدة جمعت بين معيارين مختلفين و هما فرط الحرارة و الألتهاب و تقييم التأثير الوقائي Preemptive effect لحمض الألفا ليبويك لمنع حدوث الألتهاب الحاد و فرط الحرارة الناجم عن حقن محلول الخميرة و من الجدير بالذكر إن الشحمانيات السكرية Lipopolysaccharides قد استخدمت كعامل محرض لفرط الحرارة (McCann *et al.*, 2005) و كعامل أستحداث الوذمة (Vajja *et al.*, 2004) . أدى حقن حمض الألفا ليبويك إلى زيادة الفعالية الضادة للألتهاب بنسب 9 و 19 و 25 على التوالي و يعزى سبب التأثير الضاد للألتهاب لحمض الألفا ليبويك إلى تثبيط العامل النووي كابا ب و عامل نخر الورم الفا و

الانترلوكين6 و تنشيطه للبروتينات الضادة للالتهاب وأهمها Nuclear erythroid2-related factor (Nrf2) (Packer, 1998; Andrea Moura *et al.*, 2015) و يعد العامل النووي كابا ب أحد أهم المحفزات لإنتاج الساييتوكينات الأنتهابية مثل عامل نخر الورم ألفا TNF- $\alpha$  و الإنترلوكينات و السايكلوأوكسيجيناز الثاني COX2 (Román-Pintos *et al.*, 2016)، و أظهرت نتائج هذه التجربة أن لحمض الألفا ليبويك تأثير وقائي لمنع ارتفاع درجة حرارة الجسم الناتج عن حقن محلول الخميرة في باطن القدم و أنفقت نتائج دراستنا مع دراسة أجريت في طيور الحمام حيث كان لحمض الألفا ليبويك تأثيراً خافضاً لحرارة الجسم في الحمام المحقون و غير المحقون بالسكريات الشحمية (Nomoto and Riedel, 2004). إن الآلية المتوقعة لانخفاض درجة حرارة الجسم نتيجة المعاملة بحمض الألفا ليبويك في إحدى الدراسات التي أجريت في الارانب كانت نتيجة أزيداد فقدان حرارة الجسم كرد فعل لسلوك اللهاث Panting و أرتخاء الأوعية الدموية المنتشرة في الجلد (Riedel, 2001; Riedel *et al.*, 2003). يمتلك مستقبل NMDA في الدماغ جزيئات تحتوي على مجموعة الثايول المجاورة vicinal thiol groups و تؤدي هذه المجاميع دوراً رئيساً في تنظيم درجة حرارة الجسم من خلال أكسدتها أو أختزالها redox homeostasis حيث وجد أن أكسدتها تؤدي إلى ارتفاع درجة حرارة الجسم وتتم أكسدتها بواسطة الجذور الحرة على العكس من ذلك تنخفض درجة حرارة الجسم بواسطة أختزال هذه المجموعة بواسطة حمض الألفا ليبويك الذي يمتاز بقابلية أختزالية تؤدي إلى انخفاض درجة حرارة الجسم إن هذه الفرضية هي الفرضية الأقرب لتفسير آلية انخفاض درجة حرارة الجسم عند المعاملة بحمض الألفا ليبويك (Riedel and Maulik, 1999; Canini *et al.*, 2001; Riedel, 2001; Riedel *et al.*, 2003)

#### 7-5: تقييم التأثير الضاد لارتفاع درجة حرارة الجسم لحمض الألفا ليبويك في أفراخ

#### الدجاج باستخدام أختبار خميرة الخبز

أنتج حمض الألفا ليبويك تأثيراً علاجياً لارتفاع درجة حرارة الجسم بعد ثلاث ساعات من حقن خميرة الخبز بجرعة 135 ملغم/كغم من وزن الجسم بالحقن تحت الجلد و تمثل هذا التأثير بانخفاض درجة حرارة الجسم للمجاميع المعاملة بحمض الألفا ليبويك بالمقارنة مع مجموعة السيطرة و ألتى كانت تعاني من ارتفاع درجة حرارة الجسم نتيجة تأثير محلول الخميرة و كان أقصى انخفاض لدرجة حرارة الجسم بعد 60 دقيقة من حقن حمض الألفا ليبويك لتزداد درجة الحرارة بعدها تدريجياً و أنفقت نتائجنا مع دراسة سابقة مع أختلاف نوع المسبب لارتفاع درجة حرارة الجسم باستخدام متعدد السكريات الشحمانية وحقنها في طيور الحمام و استخدام حمض الألفا ليبويك بجرع 12.5 و 25 و 37.5 ملغم/كغم عن طريق الحقن الوريدي و لعلاج ارتفاع

درجة حرارة الجسم و أستمّر الفعل الخافض لدرجة حرارة الجسم في تلك الدراسة لأكثر من 140 دقيقة (Nomoto and Riedel, 2004) .

### 8-5: تقييم الفاعلية الضادة للالتهاب المزمن لحمض الألفا ليبويك في أفراخ الدجاج باستخدام اختبار الورم الحبيبي الناجم عن حبيبات القطن

يعد الالتهاب أحد ركائز آليات الجسم الدفاعية و يقسم بصورة عامة إلى نوعين : الالتهاب الحاد و يتميز بثلاث علامات رئيسة و هي توسع الأوعية الدموية و زيادة نفاذيتها و هجرة الخلايا الالتهابية و بالأخص كريات الدم البيض إلى الجزء الملتهب من الجسم (Ching *et al.*, 2009). النوع الثاني من الالتهاب هو الالتهاب المزمن و الذي يمتاز بزيادة تخليق الخلايا البانية للألياف Fibroblast و تضخم الأنسجة الضامة و ارتشاح الخلايا وحيدة النواة (Kapsokfalou *et al.*, 2001).

تم تقييم الفاعلية الضادة للالتهاب المزمن لحمض الألفا ليبويك بواسطة نموذج الورم الحبيبي المستحدث بحبيبات القطن حيث يرتبط تكون الأنسجة الحبيبية بتفاعل التهابي مزمن و يتكون من 3 مراحل : مرحلة الأرتشاح و تظهر على شكل زيادة في أوزان حبيبات القطن الرطبة و مرحلة النضوح و مرحلة تكاثر الأنسجة الليفية و هذه المرحلة تظهر على شكل زيادة في أوزان حبيبات القطن الجافة (Kapsokfalou *et al.*, 2009; Ching *et al.*, 2001). تم قياس معدل أوزان حبيبات القطن الرطبة والجافة للأفراخ المعاملة بحمض الألفا ليبويك و أظهرت النتائج انخفاضاً في معدل أوزان حبيبات القطن الرطبة بنسبة 5% و 11% و 14% و انخفاضاً في معدل أوزان حبيبات القطن الجافة بنسبة 9% و 15% و 25%.

يعتقد أن الآلية تثبيط الالتهاب المزمن لحمض الألفا ليبويك من خلال تثبيط تخليق الخلايا البانية للالتهاب و تثبيط تصنيع الكولاجين (Kapsokfalou *et al.*, 2001; Lee *et al.*, 2007; Gomes and Negrato, 2014) . أتفقت دراستنا مع العديد من الدراسات التي تثبت ان لحمض الألفا ليبويك تأثير ضاد للالتهاب المزمن في الارانب (Ekinici *et al.*, 2014) و الفئران (Lee *et al.*, 2007) و الجرذان (Micili *et al.*, 2013) .

### 9-5: تأثير حمض الألفا ليبويك في التخدير المحدث بواسطة البروبوفول في أفراخ الدجاج

أدى حقن حمض الألفا ليبويك في أفراخ الدجاج إلى زيادة في فترة التخدير المحدث بواسطة البروبوفول و بشكل معتمد على الجرعة و نقصان في فترة الإفاقة مما يدل على التأثير المثبط لحمض الألفا ليبويك في



الجهاز العصبي المركزي حيث أشارت دراسة أجريت على الفئران إلى التأثير المثبط لحمض الألفا ليبويك في السلوك العصبي و النشاط الحركي (Gupta et al., 2018). وقد يكون سبب نقصان فترة الإفاقة إلى تأثير حمض الألفا ليبويك الضادة للأوكسدة و الكانس للجذور الحرة التي تنشأ عرضياً من خلال عملية التخدير (Reinke et al., 1998) ، وقد يكون السبب في زيادة فترة التخدير المحدث بالبروبوفول لأفراخ الدجاج المحقونة مسبقاً بحمض الألفا ليبويك هو نوع المذيب المستخدم في اذابة حمض الألفا ليبويك و هو البروبيلين كلايكول و الذي يعتبر ذو تأثيرات مثبطة للجهاز العصبي المركزي كما ذكرت العديد من الابحاث (Moon, 2010; Iltis et al., 2008; Farber et al., 2010) و لذلك يجب دراسة تأثير حمض الألفا ليبويك على مستوى الجهاز العصبي المركزي باستخدام مذيبيات اخرى لتأكيد تأثيره المثبط للجهاز العصبي المركزي .

#### 10-5: تأثير حمض الألفا ليبويك في قيمة الجرعة المميطة الوسطية للكلوربايريفوس

تم استخدام الكلوربايريفوس على نطاق واسع على مستوى العالم كمبيد حشري لمكافحة آفات المحاصيل الزراعية والآفات المنزلية مثل النمل الأبيض وتقليل أضرار الحشرات ، ومكافحة البعوض ، و تم إدخاله لأول مرة في الاسواق في عام 1965 وتم تقييم سميته لأول مرة بحلول عام 1969. لا تقتصر المشاكل المرتبطة بمخاطر مبيدات الآفات على الإنسان والبيئة في البلدان النامية بل تمتد إلى الدول المتقدمة (Nuckols et al., 2007).

كان لحمض الألفا ليبويك تأثيراً وقائياً ضد التسمم بالمبيد الحشري الكلوربايريفوس في أفراخ الدجاج عن طريق الزيادة في قيمة الجرعة المميطة الوسطية للكلوربايريفوس و بنسبة 31 % و 62% عند حقن حمض الألفا ليبويك بجرع 20 و 40 ملغم/كغم. أتفقت دراستنا مع دراستين أجريتا في الجرذان حول التأثير الوقائي لحمض الألفا ليبويك في التسمم المزمن للكلوربايريفوس و الدلتاميثيرين (Uchendu et al., 2017, 2018) وكان لحمض الألفا ليبويك تأثيراً وقائياً ضد الأذى النسجي في خصى ذكور الجرذان و المستحدث بوساطة الكلوربايريفوس (Gawish, 2010). إن من أهم التأثيرات السمية المصاحبة للتعرض للمبيدات الحشرية كالكلوربايريفوس هو الأجهاد التأكسدي و تولد الجذور الحرة (Aly et al., 2010; Baba et al., 2016)، ويعمل حمض الألفا ليبويك على كانس الجذور الحرة كما يمتلك آلية ضادة للأوكسدة من خلال قدرته على إعادة تدوير الكلوتاثيون الداخلي (Patrick, 2002; Suh et al., 2005) .

## 5-11: تقييم التأثير الوقائي لحمض الألفا ليبويك للأذى الكبدي و الكلوي المحدث بوساطة الدايكوفيناك

في هذه التجربة لوحظ زيادة معنوية في نشاط خميرة ناقلة أمين الالنين و تركيز الكرياتينين و زيادة طفيفة في نشاط خميرة ناقلة أمين الأسبارتيت و تركيز اليوريا في بلازما دم الأفراخ المعاملين بالدايكوفيناك لمدة سبعة أيام متتالية مما يدل على حدوث الأذى الكبدي و الكلوي و هذه النتيجة تتفق مع البدراني و ناصرالدين توصلوا إلى النتيجة نفسها (Albadrany and Naser, 2020). الكرب التأكسدي الناتج من الدايكوفيناك هو السبب الرئيس في أذى أنسجة الكبد و الكلية (Islas-Flores *et al.*, 2013).

أظهرت نتائجنا انخفاضاً في نشاط خميرة ناقلة أمين الالنين و خميرة ناقلة أمين الاسبارتيت و تركيز الكرياتينين و اليوريا عند إعطاء الدايكوفيناك و حمض الألفا ليبويك سوية ، و بذلك كان لحمض الألفا ليبويك تأثيراً وقائياً للأذى الكبدي و الكلوي الناجم عن الدايكوفيناك و هذا التأثير الوقائي سببه طبيعة عمل حمض الألفا ليبويك الضاد للأكسدة من خلال العديد من الآليات التي تم شرحها سابقاً واتفقت دراستنا مع دراسات سابقة أجريت في الجرذان حول الحماية التي يوفرها حمض الألفا ليبويك ضد الأذى الكبدي المحدث بوساطة الكالكتوز أمين و متعدد السكريات الشحمانية (Tanaka *et al.*, 2015) و في دراسة أجريت في الجرذان أيضاً كان لحمض الألفا ليبويك تأثيراً وقائياً ضد الأذى الكبدي المحدث بوساطة السبيلاتين (Pinar *et al.*, 2020). لوحظ ارتفاع معنوي في تركيز الكرياتينين و اليوريا للمجموعة المعاملة بحمض الألفا ليبويك لوحده لمدة أسبوع بالمقارنة مع مجموعة السيطرة مما يدل إن الإغذاء المستمر لحمض الألفا ليبويك قد يؤدي إلى الأذى الكلوي و قد تتفق دراستنا مع دراسة سابقة أجريت في الجرذان حول سمية حمض الألفا ليبويك عند إعطائه بصورة مستمرة لمدة أربعة أسابيع متواصلة (Cremer *et al.*, 2006).

## 5-12: قياس تركيز حمض الألفا ليبويك في بلازما الدم بوساطة جهاز المطياف الضوئي

تعد طريقة قياس تركيز حمض الألفا ليبويك بوساطة جهاز المطياف الضوئي إحدى الطرق المهمة و الموثوقة في الكشف عن المعايير الحركية لكثير من الأدوية و المركبات. (Patni and Rawat, 2018). هناك العديد من الدراسات التي بحثت في الحركية الدوائية لحمض الألفا ليبويك في العديد من الحيوانات المختبرية إلا أن الحركية الدوائية لم تدرس في الطيور بصورة عامة و أفراخ الدجاج بصورة خاصة. أظهرت نتائجنا أن أعلى تركيز لحمض الألفا ليبويك في بلازما دم الأفراخ كان بعد ساعة من حقن حمض الألفا ليبويك و انخفض بعد ذلك ليصل إلى أقل تركيز بعد 24 ساعة من الحقن و هذه النتيجة متوافقة مع دراسة أجريت

في الجرذان (Uchida *et al.*, 2015). كما أتفقت دراستنا مع دراسة أجريت في البشر باستخدام جرعتين من حمض الألفا ليبويك وهما 50 و 600 ملغم عن طريق الفم ولوحظ أن أعلى تركيز في بلازما الدم كان بعد نصف و ساعة و ذكرت الدراسة أن الأشكال الدوائية الصلبة تكون ذات توافر حيوي أقل نوعا ما من الأشكال الدوائية السائلة (Hermann *et al.*, 1996). أكدت دراسة أجريت في الفئران لقياس المعايير الحركية لحمض الألفا ليبويك بجرع 20 و 50 و 100 ملغم/كغم من وزن الجسم عن طريق الحقن تحت الجلد فقد كان أقصى تركيز في البلازما C max و المساحة تحت المنحنى AUC 3.8 و 443.1 مايكروغرام/مل للمجموعة الأولى و 9.9 و 745.2 مايكروغرام/مل للمجموعة الثانية و 10.3 و 848.8 مايكروغرام/مل للمجموعة الثالثة و على التوالي (Yadav *et al.*, 2010) وفي دراسة أخرى أجريت في الكلاب لدراسة حركية حمض الألفا ليبويك عن طريق الفم أكدت هذه الدراسة أن المعايير الحركية تختلف باختلاف الجرعة و تتأثر إذا كان الإعطاء قبل أو بعد الأكل (Zicker *et al.*, 2010). يتأثر الامتصاص المعدي المعوي لحمض الألفا ليبويك حسب وضع المعدة من حيث وجود الطعام أو عدمه فيقل بوجود الطعام و لذلك يجب أخذ حمض الألفا ليبويك قبل 30-60 دقيقة أو بعد ساعتين من تناول الوجبة الغذائية و يكون مستوى حمض الألفا ليبويك في بلازما الدم عند أعلى مستوياته بعد 30-60 دقيقة من أخذه (Gleiter *et al.*, 1996; Singh and Jialal, 2008; Brufani, 2014).

بعد امتصاصه يصل حمض الألفا ليبويك في الكبد ليتأيض فيه من خلال الدورة البوابية الكبدية Portal circulation وإلى بقية أنحاء الجسم من خلال الدورة الجهازية (Bustamante *et al.*, 1998) و من ضمنها الجهاز العصبي المركزي لقابليته على عبور الحاجز الدموي الدماغي (Harrison and McCormick, 1974) ويتأيض عن طريق أكسدة بيتا Beta-oxidation للسلسلة الجانبية لحمض الفاليريك وعن طريق التفاعلات الأيضية الأخرى على حلقة الثايول الثنائية و التي تعمل على جعله أكثر قابلية للذوبان في الماء مما يجعل الجزيء أكثر قابلية للذوبان في الماء لي طرح بعدها عن طريق الكلية (Harrison and McCormick, 1974).

## الفصل السادس

### الاستنتاجات والتوصيات

## Conclusions and Recommendations

### 1-6 : الاستنتاجات:

1. يمتلك حمض الألفا ليبويك مدى واسع من الأمان بالأعتماد على المعايير العلاجية.
2. لحمض الألفا ليبويك فاعلية جيدة لتسكين الألم بأستخدام ثلاث نماذج من أحداث الألم الحاد في أفراخ الدجاج.
3. يمتلك حمض الألفا ليبويك فاعلية ضادة للالتهاب الحادو المزمن في أفراخ الدجاج .
4. يمتلك حمض الألفا ليبويك فاعلية وقائية و علاجية لأرتفاع درجة حرارة الجسم المحدث بوساطة خميرة الخبز .
5. يعمل حمض الألفا ليبويك على إخفاض درجة حرارة الجسم إلى ما دون المعدل الطبيعي و لذلك يتوجب أخذ هذا التأثير في الاعتبار عند أستخدامه .
6. أدت خميرة الخبز إلى حدوث الوذمة و الاحمرار عند حقنها في باطن قدم الأفراخ و يمكن أستخدامها بديلاً عن المواد المحدثه للوذمة لقياس التأثيرات الضادة للالتهاب .
7. قد يكون حمض الألفا ليبويك ذا تأثير مثبت للجهاز العصبي المركزي و بالأمكان أستخدامه قبل التخدير لما له من تأثير مقلل لمدة الافاقه .
8. يمتلك حمض الألفا ليبويك تأثيراً وقائياً نسبياً للتسمم بالكلوربايريفوس.
9. يمتلك حمض الألفا ليبويك تأثيراً مضاداً للأذى الكبدي و الكلوي المحدث بالدايكولوفيناك .
10. تتناغمت معايير الحركية الدوائية لحمض الألفا ليبويك مع الميكانيكية الدوائية من خلال وقت ذروة التأثير .

## 2-6: التوصيات:

1. دراسة التداخل الدوائي على مستوى الفاعلية المسكنة لحمض الألفا ليبويك مع الأدوية المسكنة المركزية والمحيطية .
2. دراسة الفاعلية المسكنة للألم لحمض الألفا ليبويك في نموذج أفراخ الدجاج عن طريق الفم .
3. دراسة التأثيرات الضادة للالتهاب و الضادة للحمى في أفراخ الدجاج على مستوى قياس العوامل الألتهايبية في بلازما الدم .
4. دراسة التأثيرات العصبية السلوكية لحمض الألفا ليبويك في أفراخ الدجاج.
5. دراسة التأثيرات الضادة للاختلاجات العصبية لحمض الألفا ليبويك في أفراخ الدجاج.
6. دراسة التأثيرات الضادة للأكسدة لحمض الألفا ليبويك في الزجاج و الحي في الحيوانات الحقلية .
7. دراسة المعايير الكيموحيوية و النسجية للالتهاب المزمن المحدث بواسطة حبيبات القطن .
8. دراسة تأثير حمض الألفا ليبويك على الأجنة بمختلف المراحل الجنينية .

## الملاحق

الملاحق 1: جدول قياس الجرعة المؤثرة الوسطية ( الجم - 50 ) ( Dixon, 1980 )

الجزء الثاني من السلسلة	K تمثل سلسلة الأختبارات التي تبدأ كما يأتي					الخطأ القياسي (الجم - 50) $\sigma$ 0,61
	O	OO	OOO	OOOO		
XOOO	0.157 -	0.154 -	0.154 -	0.154 -	OXXX	
XOOX	0.878 -	0.861 -	0.860 -	0.860 -	OXXO	
XOXO	0.701	0.737	0.741	0.741	OXOX	
XOXX	0.084	0.169	0.181	0,182	OXOO	
XXOO	0.305	0.372	0.380	0.381	OOXX	
XXOX	0.305 -	0.169 -	0.144 -	0.142 -	OOXO	
XXXO	1.288	1.500	1.544	1.549	OOOX	
XXXX	0.555	0.897	0.985	1,000	OOOO	
	X	XX	XXX	XXXX	الجزء الثاني من السلسلة	

K - تمثل سلسلة الأختبارات التي تبدأ كما يأتي

$$ED_{50} = Xf + Kd$$

حيث أن :

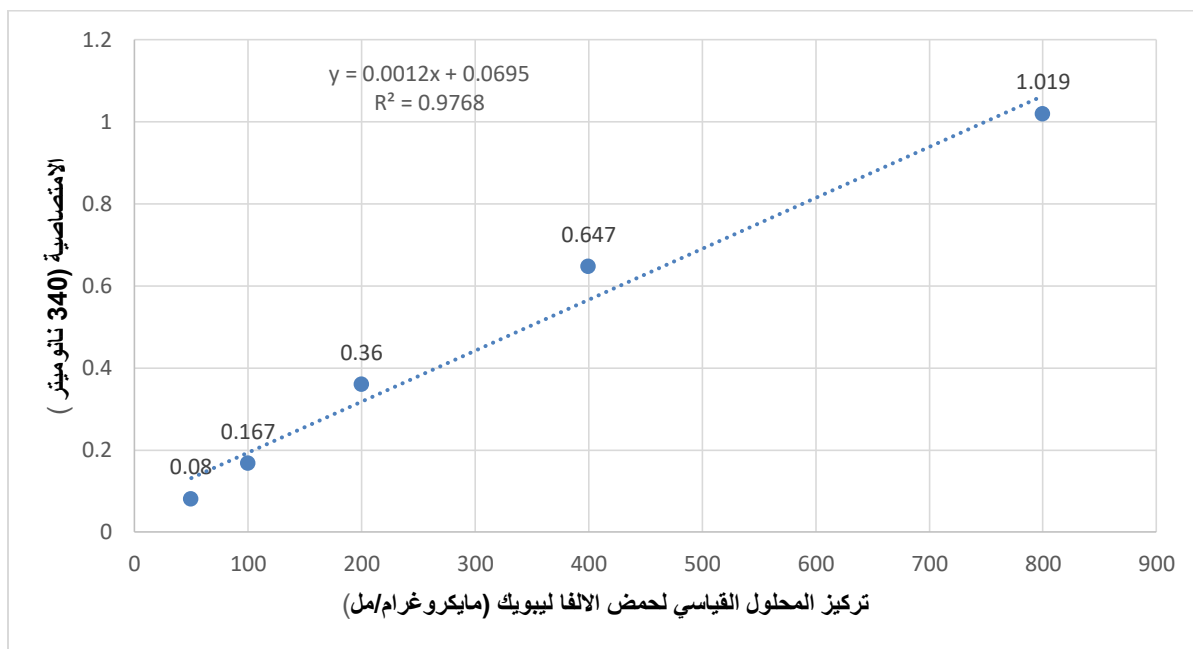
$ED_{50}$  : الجرعة المؤثرة الوسطية ( الجم - 50 )

Xf : اخر جرعة مستعملة في التجربة

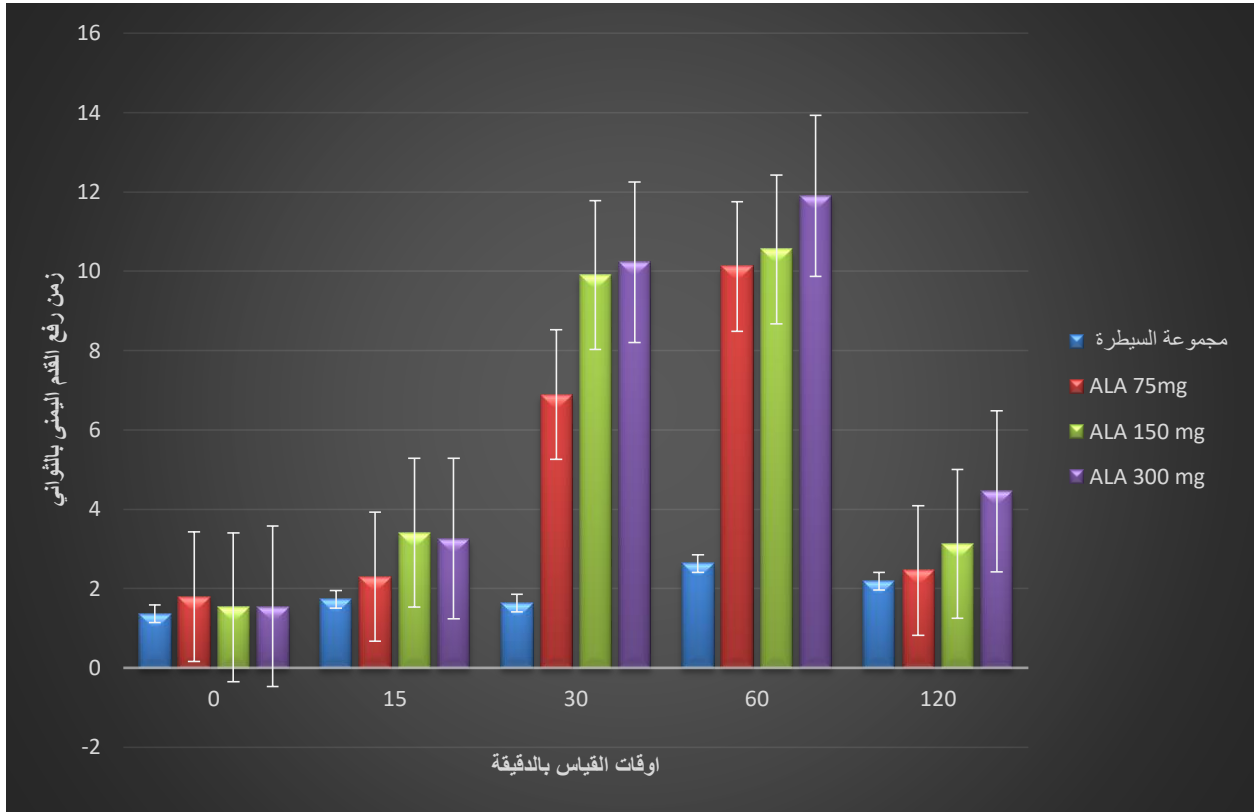
K : القيمة الجدولية

d : مقدار الزيادة والنقصان الثابت في الجرعة المعطاة

الملحق 2: معادلة خط الإنحدار للمحلول القياسي من حمض الألفا ليبويك عند طول موجي 340 نانوميتر

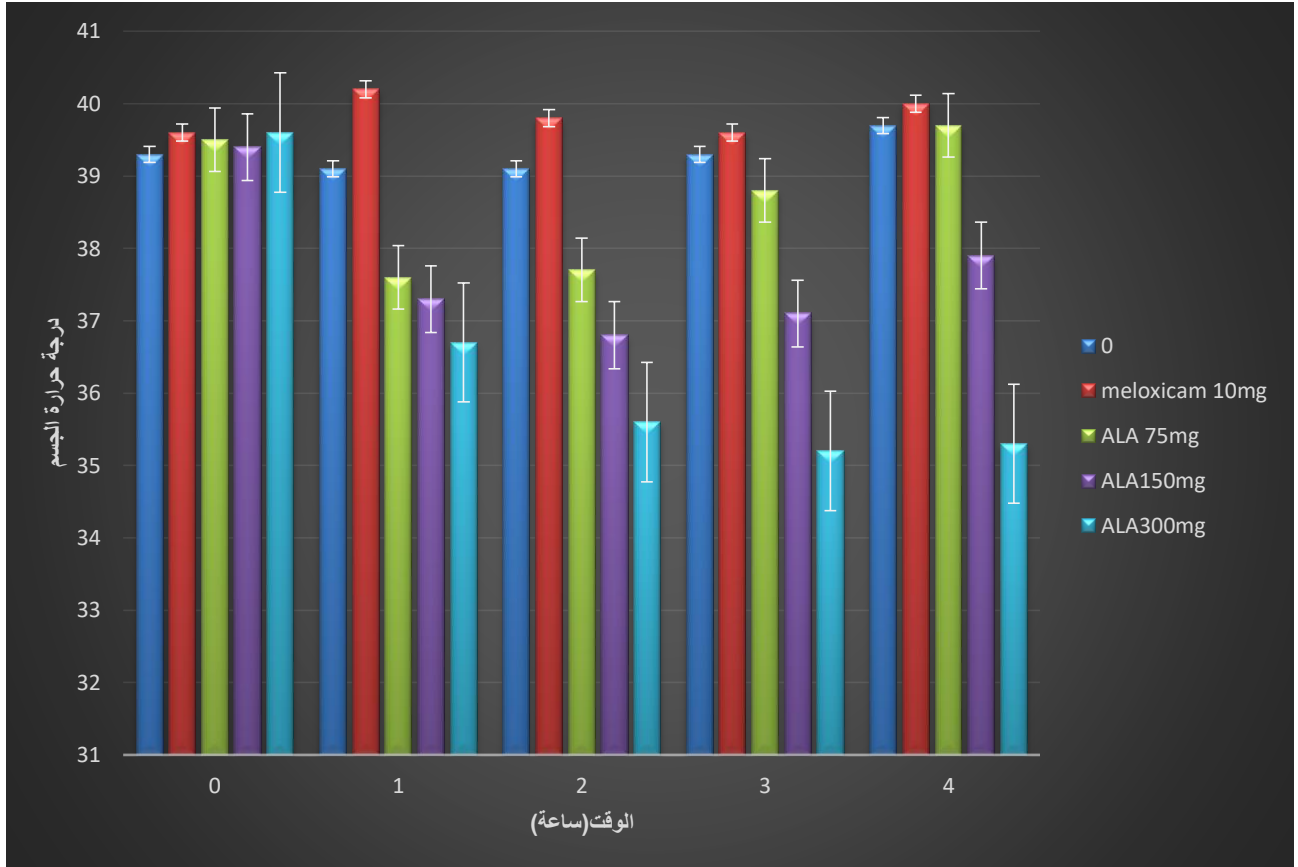


### الملحق 3: قياس التأثير المسكن لحمض الألفا ليبويك بجرع و أوقات مختلفة

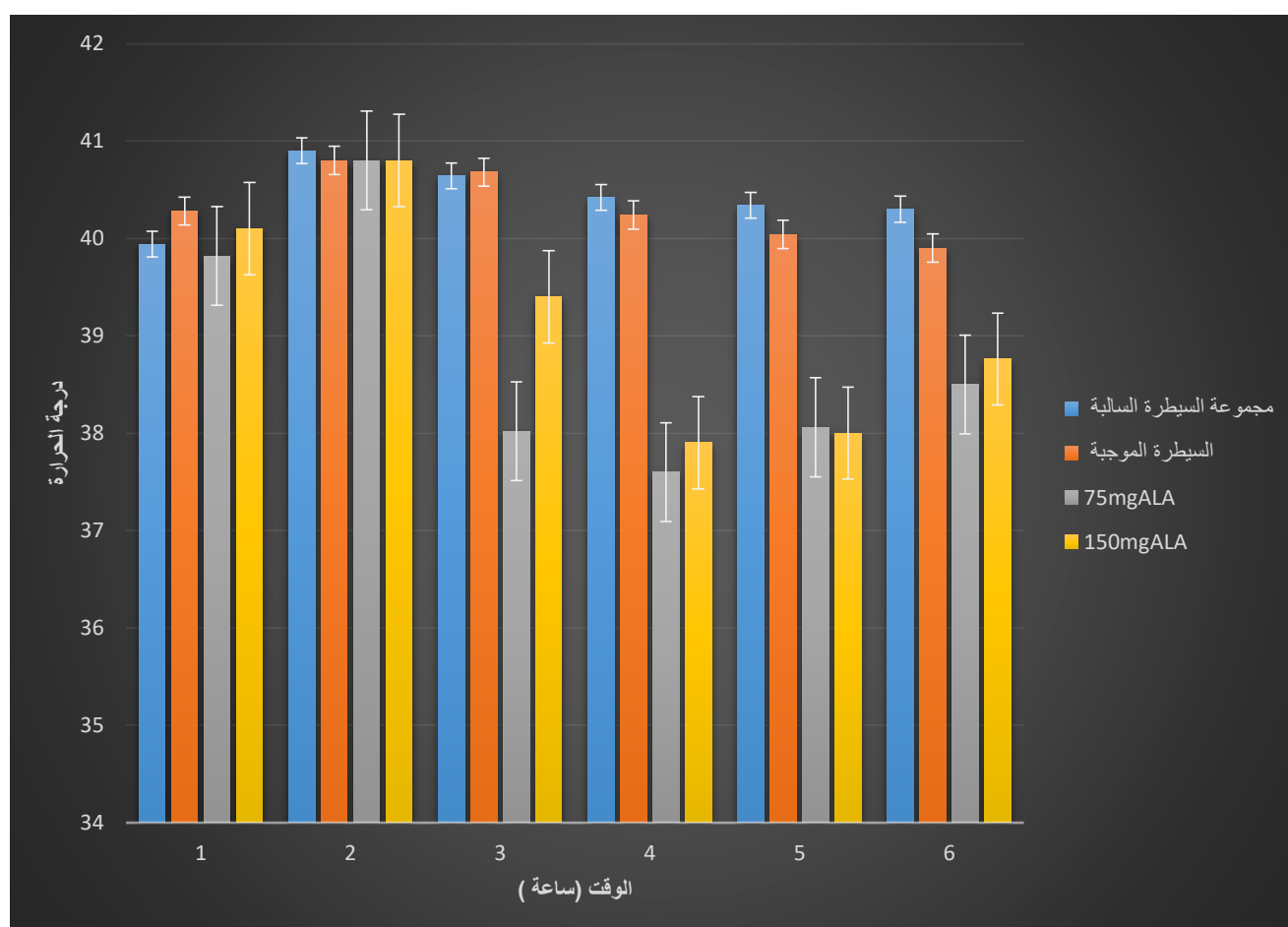




الملحق 4 : التأثير الوقائي لحمض الألفا ليبويك لأرتفاع درجة حرارة الجسم في أفراس الدجاج المحدث بوساطة خميرة الخبز



الملحق 5: التأثير العلاجي لحمض الألفا ليبويك لأرتفاع درجة حرارة الجسم في أفراخ الدجاج المحدث بوساطة خميرة الخبز



## المصادر

- Abdelhalim, M. A. K., Qaid, H. A. Y., Al-Mohy, Y. H., and Ghannam, M. M. (2020). The protective roles of vitamin E and  $\alpha$ -lipoic acid against nephrotoxicity, lipid peroxidation, and inflammatory damage induced by gold nanoparticles. *International Journal of Nanomedicine*, 15, 729. DOI: 10.2147/IJN.S192740
- Abotsi, W. K. M., Lamptey, S. B., Afrane, S., Boakye-Gyasi, E., Umoh, R. U., and Woode, E. (2017). An evaluation of the anti-inflammatory, antipyretic and analgesic effects of hydroethanol leaf extract of *Albizia zygia* in animal models. *Pharmaceutical Biology*, 55(1), 338–348. DOI: 10.1080/13880209.2016.1262434
- Ahmad, S., Rehman, T., and Abbasi, W. M. (2017). Effects of homoeopathic ultrahigh dilutions of *Aconitum napellus* on Baker's yeast-induced fever in rabbits. *Journal of Integrative Medicine*, 15(3), 209–213. DOI: 10.1016/S2095-4964(17)60329-7
- Al-Baggou, B. K., Naser, A. S., and Mohammad, F. K. (2011). Hydrogen peroxide potentiates organophosphate toxicosis in chicks. *Human and Veterinary Medicine*, 3(2), 142–149.
- Albadrany, Y., and Naser, A. (2020). Coenzyme Q10 coadministration with diclofenac augmented impaired renal function in broiler chickens (*Gallus gallus domesticus*). *Veterinary World*, 13(4), 642. DOI: 10.14202/vetworld.2020.642-648
- Ali, S. O., Darwish, H. A. E., and Ismail, N. A. E. (2014). Modulatory effects of curcumin, silybin-phytosome and alpha-R-lipoic acid against thioacetamide-

- induced liver cirrhosis in rats. *Chemico-Biological Interactions*, 216, 26–33. DOI: 10.1016/j.cbi.2014.03.009
- Aly, N., Kawther, E.-G., Mahmoud, F., and El-Sebae, A. K. (2010). Protective effect of vitamin C against chlorpyrifos oxidative stress in male mice. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 97(1), 7–12. DOI: 10.1016/j.fct.2009.10.003
- Amenta, F., Traini, E., Tomassoni, D., and Mignini, F. (2008). Pharmacokinetics of different formulations of tiotic (alpha-lipoic) acid in healthy volunteers. *Clinical and Experimental Hypertension*, 30(8), 767–775. DOI: 10.1080/10641960802563568
- Andrea Moura, F., Queiroz de Andrade, K., Celia Farias dos Santos, J., and Oliveira Fonseca Goulart, M. (2015). Lipoic acid: its antioxidant and anti-inflammatory role and clinical applications. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 15(5), 458–483. DOI: 10.2174/1568026615666150114161358
- Anthony, R. M., MacLeay, J. M., and Gross, K. L. (2021). Alpha-Lipoic Acid as a Nutritive Supplement for Humans and Animals: An Overview of Its Use in Dog Food. *Animals*, 11(5), 1454. DOI: 10.3390/ani11051454
- Baba, N., Raina, R., Verma, P., and Sultana, M. (2016). Free radical-induced nephrotoxicity following repeated oral exposure to chlorpyrifos alone and in conjunction with fluoride in rats. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 46(2), 512–517. DOI: 10.3906/sag-1403-109
- Bao, Y., Gao, C., Hao, W., Ji, C., Zhao, L., Zhang, J., Liu, T., and Ma, Q. (2015). Effects of dietary L-carnosine and alpha-lipoic acid on growth performance, blood thyroid hormones and lipid profiles in finishing pigs. *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences*, 28(10), 1465. DOI: 10.5713/ajas.14.0604

- Bast, A., and Haenen, G. R. M. M. (2003). Lipoic acid: a multifunctional antioxidant. *Biofactors*, 17(1-4), 207–213. DOI: 10.1002/biof.5520170120
- Baur, A., Harrer, T., Peukert, M., Jahn, G., Kalden, J. R., and Fleckenstein, B. (1991). Alpha-lipoic acid is an effective inhibitor of human immunodeficiency virus (HIV-1) replication. *Klinische Wochenschrift*, 69(15), 722–724. DOI: 10.1007/BF01649442
- Bell, D. D. (2002). Anatomy of the chicken. In *Commercial Chicken Meat and Egg Production* (pp. 41–58). Springer.
- Bernkop-Schnürch, A., Reich-Rohrwig, E., Marschütz, M., Schuhbauer, H., and Kratzel, M. (2004). Development of a sustained release dosage form for  $\alpha$ -lipoic acid. II. Evaluation in human volunteers. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 30(1), 35–42. DOI: 10.1081/ddc-120027509
- Bhat, A.-S., Tandan, S. K., Kumar, D., Krishna, V., and Prakash, V. R. (2005). Interaction between inhibitors of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase in Brewer's yeast induced pyrexia in mice: an isobolographic study. *European Journal of Pharmacology*, 511(2–3), 137–142. DOI: 10.1016/j.ejphar.2005.01.048
- Biessels, G. J., Smale, S., Duis, S. E. J., Kamal, A., and Gispen, W. H. (2001). The effect of gamma-linolenic acid–alpha-lipoic acid on functional deficits in the peripheral and central nervous system of streptozotocin-diabetic rats. *Journal of the Neurological Sciences*, 182(2), 99–106. DOI: 10.1016/s0022-510x(00)00456-1
- Biewenga, G. P., Haenen, G. R. M. M., and Bast, A. (1997). The pharmacology of the antioxidant lipoic acid. *General Pharmacology: The Vascular System*, 29(3), 315–331. DOI: 10.1016/s0306-3623(96)00474-0

- Bilska, A., and Wlodek, L. (2005). Lipoic acid-the drug of the future. *Pharmacol Rep*, 57(5), 570–577.
- Brufani, M. (2014). Acido  $\alpha$ -lipoico farmaco o integratore. Una panoramica sulla farmacocinetica, le formulazioni disponibili e le evidenze cliniche nelle complicanze del diabete. *Prog. Nutr*, 16, 62–74. DOI: 10.3390/biom9080356
- Budin, S. B., Othman, F., Louis, S. R., Bakar, M. A., Radzi, M., Osman, K., Das, S., and Mohamed, J. (2009). Effect of alpha lipoic acid on oxidative stress and vascular wall of diabetic rats. *Rom J Morphol Embryol*, 50(1), 23–30. PMID: 19221642
- Bustamante, J., Lodge, J. K., Marcocci, L., Tritschler, H. J., Packer, L., and Rihl, B. H. (1998).  $\alpha$ -Lipoic acid in liver metabolism and disease. *Free Radical Biology and Medicine*, 24(6), 1023–1039. DOI: 10.1016/s0891-5849(97)00371-7
- Canini, F., Bréjot, T., d'Aléo, P., Mercier, S., and Bourdon, L. (2001). NMDA receptors are involved in dithiothreitol-induced hypothermia. *European Journal of Pharmacology*, 426(3), 179–183. DOI: 10.1016/s0014-2999(01)01219-5
- Carlson, D. A., Smith, A. R., Fischer, S. J., Young, K. L., and Packer, L. (2007). The plasma pharmacokinetics of R-(+)-lipoic acid administered as sodium R-(+)-lipoate to healthy human subjects. *Alternative Medicine Review*, 12(4), 343. PMID: 18069903
- Carrier, B., Wen, S., Zigouras, S., Browne, R. W., Li, Z., Patel, M. S., Williamson, D. L., and Rideout, T. C. (2014). Alpha-lipoic acid reduces LDL-particle number and PCSK9 concentrations in high-fat fed obese Zucker rats. *PLoS One*, 9(3), e90863. DOI: 10.1371/journal.pone.0090863

- Catapano, A. L., Maggi, F. M., and Tragni, E. (2000). Low density lipoprotein oxidation, antioxidants, and atherosclerosis. *Current Opinion in Cardiology*, 15(5), 355–363. DOI: 10.1097/00001573-200009000-00008
- Ching, F. P., Omogbai, E. K. I., Okpo, S. O., and Ozolua, R. I. (2009). Antiinflammatory activity of aqueous extract of *Stereospermum kunthianum* (Cham, Sandrine Petit) stem bark in rats. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 71(1), 106. DOI: 10.4103/0250-474X.51943
- Chirapu, S. R., Rotter, C. J., Miller, E. L., Varma, M. V, Dow, R. L., and Finn, M. G. (2013). High specificity in response of the sodium-dependent multivitamin transporter to derivatives of pantothenic acid. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 13(7), 837–842. DOI: 10.2174/1568026611313070006
- Coles, E. H. (1986). *A Text Book of Veterinary Clinical Pathology*. 4-Ed WB Saunders Company Philadelphia. London, Toronto, 331–333.
- Cremer, D. R., Rabeler, R., Roberts, A., and Lynch, B. (2006). Safety evaluation of  $\alpha$ -lipoic acid (ALA). *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 46(1), 29–41. DOI: 10.1016/j.yrtph.2006.06.004
- Cronan, J. E., Fearnley, I. M., and Walker, J. E. (2005). Mammalian mitochondria contain a soluble acyl carrier protein. *FEBS Letters*, 579(21), 4892–4896. DOI: 10.1016/j.febslet.2005.07.077
- Dangarembizi, R., Erlwanger, K. H., Rummel, C., Roth, J., Madziva, M. T., and Harden, L. M. (2018). Brewer's yeast is a potent inducer of fever, sickness behavior and inflammation within the brain. *Brain, Behavior, and Immunity*, 68, 211–223. DOI: 10.1016/j.bbi.2017.10.019
- Dell'Anna, M. L., Mastrofrancesco, A., Sala, R., Venturini, M., Ottaviani, M.,

- Vidolin, A. P., Leone, G., Calzavara, P. G., Westerhof, W., and Picardo, M. (2007). Antioxidants and narrow band-UVB in the treatment of vitiligo: a double-blind placebo controlled trial. *Clinical and Experimental Dermatology: Clinical Dermatology*, 32(6), 631–636. DOI: 10.1111/j.1365-2230.2007.02514.x
- Desideri, I., Francolini, G., Becherini, C., Terziani, F., Paoli, C. D., Olmetto, E., Loi, M., Perna, M., Meattini, I., and Scotti, V. (2017). Use of an alpha lipoic, methylsulfonylmethane and bromelain dietary supplement (Opera®) for chemotherapy-induced peripheral neuropathy management, a prospective study. *Medical Oncology*, 34(3), 46. DOI: 10.1007/s12032-017-0907-4
- Dixon, W. J. (1980). Efficient analysis of experimental observations. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 20(1), 441–462. DOI: 10.1146/annurev.pa.20.040180.002301
- Douglas, J. M., Guzman, D. S.-M., and Paul-Murphy, J. R. (2018). Pain in birds: The anatomical and physiological basis. *Veterinary Clinics: Exotic Animal Practice*, 21(1), 17–31. DOI: 10.1016/j.cvex.2017.08.008
- Delepine, N. A., Cornille, H., Askhallaf, S., Baronzio, G. F., and Schwartz, L. (2012). Tolerance of oral lipoid acid and hydroxycitrate combination in cancer patients: first approach of the cancer metabolism research group. *Cancer Res* 72 (8\_Supplement): 3832. DOI:1538-7445.AM2012-3832
- Durrani, A. I., Schwartz, H., Nagl, M., and Sontag, G. (2010). Determination of free  $\alpha$ -lipoic acid in foodstuffs by HPLC coupled with CEAD and ESI-MS. *Food Chemistry*, 120(4), 1143–1148. DOI:org/10.1155/2015/535387
- Ekinci, M., Çagatay, H. H., Ceylan, E., Keles, S., Koban, Y., Gokce, G., Huseyinoğlu, U., Ozcan, E., and Oba, M. E. (2014). Reduction of conjunctival



- fibrosis after trabeculectomy using topical  $\alpha$ -lipoic acid in rabbit eyes. *Journal of Glaucoma*, 23(6), 372. DOI: 10.1097/IJG.0000000000000052
- El-Nahas, M. R., Elkannishy, G., Abdelhafez, H., Elkhamisy, E. T., and El-  
Sehrawy, A. A. (2020). Oral alpha lipoic acid treatment for symptomatic  
diabetic peripheral neuropathy: a randomized double-blinded placebo-  
controlled study. *Endocrine, Metabolic and Immune Disorders-Drug Targets*  
(Formerly Current Drug Targets-Immune, Endocrine and Metabolic  
Disorders), 20(9), 1531–1534. DOI: 10.2174/1871530320666200506081407
- El-Samahy, H. S. (2021). Gene Expression, Immunological and Oxidative Indices  
of Aflatoxicated Broiler Chickens Supplemented with Alpha-Lipoic Acid.  
*Alexandria Journal for Veterinary Sciences*, 69(2).
- Emir, D. F., Ozturan, I. U., and Yilmaz, S. (2018). Alpha lipoic acid intoxication:  
An adult. *The American Journal of Emergency Medicine*, 36(6), 1125-e3.  
DOI: 10.1016/j.ajem.2018.03.022
- Evrard, H. C., and Balthazart, J. (2002). The assessment of nociceptive and non-  
nociceptive skin sensitivity in the Japanese quail (*Coturnix japonica*). *Journal*  
*of Neuroscience Methods*, 116(2), 135–146. DOI: 10.1016/s0165-  
0270(02)00034-1
- Faki, H. E., Tras, B., and Uney, K. (2020). Alpha lipoic acid and vitamin E  
improve atorvastatin-induced mitochondrial dysfunctions in rats.  
*Mitochondrion*, 52, 83–88. DOI: 10.1016/j.mito.2020.02.011
- Farber, M. K., Angelo, T. E., Castells, M., and Tsen, L. C. (2010). Anesthetic  
management of a patient with an allergy to propylene glycol and parabens.  
*Anesthesia and Analgesia*, 110(3), 839–842. DOI:  
10.1213/ANE.0b013e3181cde5a5

- Fuke, H., Iwanami, K., Watanabe, N., and Kumada, S. (1972). Acute, subacute and chronic toxicities of thioctic acid in rats. *Nihon Yakurigaku Zasshi. Folia Pharmacologica Japonica*, 68(3), 265–275. DOI: 10.1254/fpj.68.265
- Gawish, A. M. (2010). The Protective Role of Alpha Lipoic Acid Against pesticides Induced testicular toxicity.(Histopathological and Histochemical Studies). *Life Sci. J*, 7, 117–124.
- Gentle, M. J. (1992). Pain in birds. *Animal Welfare*, 1(4), 235–247.
- Gleiter, C. H., Schug, B. S., Hermann, R., Elze, M., Blume, H. H., and Gundert-Remy, U. (1996). Influence of food intake on the bioavailability of thioctic acid enantiomers. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 50(6), 513–514. DOI: 10.1007/s002280050151
- Gomes, M. B., and Negrato, C. A. (2014). Alpha-lipoic acid as a pleiotropic compound with potential therapeutic use in diabetes and other chronic diseases. *Diabetology and Metabolic Syndrome*, 6(1), 1–18. DOI: 10.1186/1758-5996-6-80
- Goraca, A., Huk-Kolega, H., Kowalczyk, A., and Skibska, B. (2015). Anti-oxidative and anti-inflammatory effects of lipoic acid in rat liver. *Advances in Hygiene and Experimental Medicine/Postepy Higieny i Medycyny Doswiadczalnej*, 69. DOI: 10.5604/17322693.1142473
- Grunert, R. R. (1960). The effect of DL- $\alpha$ -lipoic acid on heavy-metal intoxication in mice and dogs. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 86(2), 190–194. DOI: 10.1016/0003-9861(60)90402-1
- Gupta, S., Khan, J., Salhotra, S., Abdi, S. A. H., Sharma, S., Ahmad, S., Parvez, S., Banerjee, B. D., and Raisuddin, S. (2018). The protective effect of  $\alpha$ -lipoic

- acid against bisphenol A-induced neurobehavioral toxicity .*Neurochemistry international*, 118:166-175. DOI: 10.1016/j.neuint.2018.06.005
- Haghighian, H. K., Haidari, F., Mohammadi-Asl, J., and Dadfar, M. (2015). Randomized, triple-blind, placebo-controlled clinical trial examining the effects of alpha-lipoic acid supplement on the spermatogram and seminal oxidative stress in infertile men. *Fertility and Sterility*, 104(2), 318–324. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.05.014
- Hameed, B. J., and Ramadhan, U. H. (2018). Xanthine oxidase inhibitory, antihyperuricemic, anti-inflammatory, antinociceptive activity of  $\alpha$ -lipoic acid in gouty arthritis model. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 11(12), 483–487.
- Harrison, E. H., and McCormick, D. B. (1974). The metabolism of dl-[1, 6-<sup>14</sup>C] lipoic acid in the rat. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 160(2), 514–522. DOI: 10.1016/0003-9861(74)90428-7
- Heitzer, T., Finckh, B., Albers, S., Krohn, K., Kohlschütter, A., and Meinertz, T. (2001). Beneficial effects of  $\alpha$ -lipoic acid and ascorbic acid on endothelium-dependent, nitric oxide-mediated vasodilation in diabetic patients: relation to parameters of oxidative stress. *Free Radical Biology and Medicine*, 31(1), 53–61. DOI: 10.1016/s0891-5849(01)00551-2
- Hermann, R, Niebch, G., Borbe, H. O., Fieger-Büschges, H., Ruus, P., Nowak, H., Riethmüller-Winzen, H., Peukert, M., and Blume, H. (1996). Enantioselective pharmacokinetics and bioavailability of different racemic  $\alpha$ -lipoic acid formulations in healthy volunteers. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 4(3), 167–174. DOI: 10.3390/ijms160922781
- Hermann, Robert, Mungo, J., Cnota, P. J., and Ziegler, D. (2014). Enantiomer-

- selective pharmacokinetics, oral bioavailability, and sex effects of various alpha-lipoic acid dosage forms. *Clinical Pharmacology: Advances and Applications*, 6, 195. DOI: 10.2147/CPAA.S71574
- Higdon, J., and Victoria, J. D. (2007). Riboflavin. Micronutrient Information Center, Linus Pauling Institute, Oregon State University. *Afr. J. Pharm. Pharmacol*, 2, 29–36. DOI: 10.19046/abp.v02i02.03
- Hill, A. S., Werner, J. A., Rogers, Q. R., O’neill, S. L., and Christopher, M. M. (2004). Lipoic acid is 10 times more toxic in cats than reported in humans, dogs or rats. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 88(3-4), 150–156. DOI: 10.1111/j.1439-0396.2003.00472.x
- Holmquist, L., Stuchbury, G., Berbaum, K., Muscat, S., Young, S., Hager, K., Engel, J., and Münch, G. (2007). Lipoic acid as a novel treatment for Alzheimer’s disease and related dementias. *Pharmacology and Therapeutics*, 113(1), 154–164. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2006.07.001
- Hu, J., Qin, X., Song, Z.-Y., Yang, P.-P., Feng, Y., Sun, Q., Xu, G.-Y., and Zhang, H.-H. (2017). Alpha-lipoic Acid suppresses P2X receptor activities and visceral hypersensitivity to colorectal distention in diabetic rats. *Scientific Reports*, 7(1), 1–9. DOI: 10.1038/s41598-017-04283-7
- Hughes, R. A., and Sufka, K. J. (1991). Morphine hyperalgesic effects on the formalin test in domestic fowl (*Gallus gallus*). *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 38(2), 247–251. DOI: 10.1016/0091-3057(91)90273-5
- Hummel, T., Heilmann, S., and Hüttenbriuk, K. (2002). Lipoic acid in the treatment of smell dysfunction following viral infection of the upper respiratory tract. *The Laryngoscope*, 112(11), 2076–2080. DOI: 10.1097/00005537-200211000-00031

- Hussein, S., Abdel-mageid, A. D., and Abu-ghazalla, A. M. (2015). Biochemical study on the effect of alpha-lipoic acid on lipid metabolism of rats fed high fat diet. *Benha Veterinary Medical Journal*, 28(1), 109–119. DOI: 10.21608/BVMJ.2015.32663
- Iltis, I., Marjańska, M., Du, F., Koski, D. M., Zhu, X., Uğurbil, K., Chen, W., and Henry, P. (2008). 1H MRS in the rat brain under pentobarbital anesthesia: accurate quantification of in vivo spectra in the presence of propylene glycol. *Magnetic Resonance in Medicine: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*, 59(3), 631–635. DOI: 10.21608/BVMJ.2015.32663
- Islas-Flores, H., Gómez-Oliván, L. M., Galar-Martínez, M., Colín-Cruz, A., Neri-Cruz, N., and García-Medina, S. (2013). Diclofenac-induced oxidative stress in brain, liver, gill and blood of common carp (*Cyprinus carpio*). *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 92, 32–38. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2013.01.025
- Ito, N. M. K., Noronha, A. M. B., and Bohm, G. M. (1989). Carrageenan-induced acute inflammatory response in chicks. *Research in Veterinary Science*, 46(2), 192–195. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2013.01.025
- Jiang, Y., and Cronan, J. E. (2005). Expression cloning and demonstration of *Enterococcus faecalis* lipoamidase (pyruvate dehydrogenase inactivase) as a Ser-Ser-Lys triad amidohydrolase. *Journal of Biological Chemistry*, 280(3), 2244–2256. DOI: 10.1074/jbc.M408612200
- Joksimovic, Sonja L, Joksimovic, S. M., Tesic, V., García-Caballero, A., Feseha, S., Zamponi, G. W., Jevtovic-Todorovic, V., and Todorovic, S. M. (2018). Selective inhibition of CaV3. 2 channels reverses hyperexcitability of

- peripheral nociceptors and alleviates postsurgical pain. *Science Signaling*, 11(545). DOI: 10.1126/scisignal.aao4425
- Joksimovic, Sonja Lj, Joksimovic, S. M., Manzella, F. M., Asnake, B., Orestes, P., Raol, Y. H., Krishnan, K., Covey, D. F., Jevtovic-Todorovic, V., and Todorovic, S. M. (2020). Novel neuroactive steroid with hypnotic and T-type calcium channel blocking properties exerts effective analgesia in a rodent model of post-surgical pain. *British Journal of Pharmacology*, 177(8), 1735–1753. DOI: 10.1111/bph.14930
- Joksimovic, Sonja Lj, Lamborn, N., Jevtovic-Todorovic, V., and Todorovic, S. M. (2021). Alpha lipoic acid attenuates evoked and spontaneous pain following surgical skin incision in rats. *Channels*, 15(1), 398–407. DOI: 10.1080/19336950.2021.1907058
- Jordan, S. W., and Cronan, J. E. (1997). A New Metabolic Link: The acyl carrier protein of lipid synthesis donates lipoic acid to the pyruvate dehydrogenase complex in *Escherichia coli* and mitochondria. *Journal of Biological Chemistry*, 272(29), 17903–17906. DOI: 10.1074/jbc.272.29.17903
- Kagan, V. E., Shvedova, A., Serbinova, E., Khan, S., Swanson, C., Powell, R., and Packer, L. (1992). Dihydrolipoic acid—a universal antioxidant both in the membrane and in the aqueous phase: reduction of peroxy, ascorbyl and chromanoxyl radicals. *Biochemical Pharmacology*, 44(8), 1637–1649. DOI: 10.1016/0006-2952(92)90482-x
- Kapsokefalou, A., Heuser, C., Abken, H., Rappl, G., Rößler, M., Ugurel, S., Tilgen, W., and Reinhold, U. (2001). Dermal fibroblasts sustain proliferation of activated T cells via membrane-bound interleukin-15 upon long-term stimulation with tumor necrosis factor- $\alpha$ . *Journal of Investigative*

- Dermatology, 116(1), 102–109. DOI: 10.1046/j.1523-1747.2001.00239.x
- Koh, E. H., Lee, W. J., Lee, S. A., Kim, E. H., Cho, E. H., Jeong, E., Kim, D. W., Kim, M.-S., Park, J.-Y., and Park, K.-G. (2011). Effects of alpha-lipoic acid on body weight in obese subjects. *The American Journal of Medicine*, 124(1), 85-e1. DOI: 10.1016/j.amjmed.2010.08.005
- Kwiecień, B., Kotańska, M., Bilska-Wilkosz, A., Knutelska, J., Bednarski, M., Kwiecień, I., Zygmunt, M., Iciek, M., Sokołowska-Jeżewicz, M., and Sapa, J. (2013). In vivo anti-inflammatory activity of lipoic acid derivatives in mice. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej*, 67:331-8. DOI: 10.5604/17322693.1046290
- Lee, E. Y., Lee, C.-K., Lee, K.-U., Park, J. Y., Cho, K.-J., Cho, Y. S., Lee, H. R., Moon, S. H., Moon, H.-B., and Yoo, B. (2007). Alpha-lipoic acid suppresses the development of collagen-induced arthritis and protects against bone destruction in mice. *Rheumatology International*, 27(3), 225–233. DOI: 10.1007/s00296-006-0193-5
- Lee, W. Y., Orestes, P., Latham, J., Naik, A. K., Nelson, M. T., Vitko, I., Perez-Reyes, E., Jevtovic-Todorovic, V., and Todorovic, S. M. (2009). Molecular mechanisms of lipoic acid modulation of T-type calcium channels in pain pathway. *Journal of Neuroscience*, 29(30), 9500–9509. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5803-08.2009
- Lewis R. L. and Sweet D.V. (1985) Registry of Toxic Effects of Chemical Substances 1983~4. U.S. Department of Health and Human Services, Cincinnati.
- Li, G., Fu, J., Zhao, Y., Ji, K., Luan, T., and Zang, B. (2015). Alpha-lipoic acid exerts anti-inflammatory effects on lipopolysaccharide-stimulated rat

- mesangial cells via inhibition of nuclear factor kappa B (NF- $\kappa$ B) signaling pathway. *Inflammation*, 38(2), 510–519. DOI: 10.1007/s10753-014-9957-3
- Malik, A., and Valentine, A. (2018). Pain in birds: a review for veterinary nurses. *Veterinary Nursing Journal*, 33(1), 11–25. DOI: org/10.1080/17415349.2017.1395304
- McCann, M. E., Rickes, E. L., Hora, D. F., Cunningham, P. K., Zhang, D., Brideau, C., Black, W. C., and Hickey, G. J. (2005). In vitro effects and in vivo efficacy of a novel cyclooxygenase-2 inhibitor in cats with lipopolysaccharide-induced pyrexia. *American Journal of Veterinary Research*, 66(7), 1278–1284. DOI: 10.2460/ajvr.2005.66.1278
- Micili, S. C., Goker, A., Sayin, O., Akokay, P., and Ergur, B. U. (2013). The effect of lipoic acid on wound healing in a full thickness uterine injury model in rats. *Journal of Molecular Histology*, 44(3), 339–345. DOI: 10.1007/s10735-013-9485-8
- Moon, P. F. (1994). Acute toxicosis in two dogs associated with etomidate-propylene glycol infusion. *Laboratory Animal Science*, 44(6), 590–594. PMID: 7898032
- Muhammad, M. T., and Khan, M. N. (2017). Kinetics, mechanistic and synergistic studies of Alpha lipoic acid with hydrogen peroxide. *Journal of Saudi Chemical Society*, 21(2), 123–131. DOI:org/10.1016/j.jscs.2015.01.008
- Muller, P. Y., and Milton, M. N. (2012). The determination and interpretation of the therapeutic index in drug development. *Nature Reviews Drug Discovery*, 11(10), 751–761. DOI: 10.1038/nrd3801
- Murali, P., and Sherin, G. K. (2020). Supplementation of alpha lipoic acid on



- serum biochemical, minerals and antioxidant status in broiler chicken fed diet with animal fat. *J. Entomol. Zool. Stud*, 8, 1622–1626.
- Naser, A. S., and Mohammad, F. K. (2014). Central depressant effects and toxicity of propofol in chicks. *Toxicology Reports*, 1, 562–568. DOI: 10.1016/j.toxrep.2014.08.003
- Ñaupas, L. V. S., Brito, D. C. C., de Souza, S. S., Brandão, F. A. S., da Silva, R. F., da Silva Raposo, R., Moreira, A. C. de O. M., Araújo, A. A., Alves, B. G., and Guedes, M. I. F. (2021). Alpha Lipoic Acid Supplementation Improves Ovarian Tissue Vitrification Outcome: An Alternative to Preserve the Ovarian Function of Morada Nova Ewe. *Reproductive Sciences*, 1–14. DOI: 10.1007/s43032-021-00593-4
- Nomoto, S., and Riedel, W. (2004). Effects of methylene blue and  $\alpha$ -lipoic acid on body temperature and fever in pigeons. *Journal of Thermal Biology*, 29(6), 307–313. DOI: 10.1016/j.jtherbio.2004.05.005
- Novotny, L., Rauko, P., and Cojocel, C. (2008). alpha-Lipoic acid-the potential for use in cancer therapy Minireview. *NEOPLASMA-BRATISLAVA-*, 55(2), 81. PMID: 18237244
- Nuckols, J. R., Gunier, R. B., Riggs, P., Miller, R., Reynolds, P., and Ward, M. H. (2007). Linkage of the California Pesticide Use Reporting Database with spatial land use data for exposure assessment. *Environmental Health Perspectives*, 115(5), 684–689. DOI: 10.1289/ehp.9518
- Odabasoglu, F., Halici, Z., Aygun, H., Halici, M., Atalay, F., Cakir, A., Cadirci, E., Bayir, Y., and Suleyman, H. (2011).  $\alpha$ -Lipoic acid has anti-inflammatory and anti-oxidative properties: an experimental study in rats with carrageenan-induced acute and cotton pellet-induced chronic inflammations. *British Journal*

- of Nutrition, 105(1), 31–43. DOI: 10.1017/S0007114510003107
- Ou, P., Tritschler, H. J., and Wolff, S. P. (1995). Thiocctic (lipoic) acid: a therapeutic metal-chelating antioxidant? *Biochemical Pharmacology*, 50(1), 123–126. DOI: 10.1016/0006-2952(95)00116-h
- Ozturk, O., Saygin, M., Ozmen, O., and Ilhan, I. (2018). The effects of chronic smoking on lung tissue and the role of alpha lipoic acid. *Biotechnic and Histochemistry*, 93(7), 526–535. DOI: 10.1080/10520295.2018.1479885
- Packer, L. (1998).  $\alpha$ -Lipoic acid: a metabolic antioxidant which regulates NF- $\kappa$ B signal transduction and protects against oxidative injury. *Drug Metabolism Reviews*, 30(2), 245–275. DOI: 10.3109/03602539808996311
- Packer, L., Witt, E. H., and Tritschler, H. J. (1995). Alpha-lipoic acid as a biological antioxidant. *Free Radical Biology and Medicine*, 19(2), 227–250. DOI: 10.1016/0891-5849(95)00017-r
- Patni, M., and Rawat, S. (2018). Novel Analytical Method Development and Validation for Simultaneous Estimation of Metformin Alpha Lipoic Acid in Bulk and Pharmaceutical Dosage Form by UV Spectrometric Method. *Journal of Biological and chemical Chronicles*, 4(3), 13-16.
- Patrick, L. (2002). Mercury toxicity and antioxidants: Part 1: role of glutathione and alpha-lipoic acid in the treatment. *Alternative Medicine Review*, 7(6), 456–471. PMID: 12495372
- Paul-Murphy, J. R., Brunson, D. B., and Miletic, V. (1999). Analgesic effects of butorphanol and buprenorphine in conscious African grey parrots (*Psittacus erithacus erithacus* and *Psittacus erithacus timneh*). *American Journal of Veterinary Research*, 60(10), 1218–1221. PMID: 10791933

- Perera, J., Tan, J. H., Jeevathayaparan, S., Chakravarthi, S., and Haleagrahara, N. (2011). Neuroprotective effects of alpha lipoic acid on haloperidol-induced oxidative stress in the rat brain. *Cell and Bioscience*, 1(1), 1–6. DOI: 10.1186/2045-3701-1-12
- Petersen Shay, K., Moreau, R. F., Smith, E. J., and Hagen, T. M. (2008). Is  $\alpha$ -lipoic acid a scavenger of reactive oxygen species in vivo? Evidence for its initiation of stress signaling pathways that promote endogenous antioxidant capacity. *IUBMB Life*, 60(6), 362–367. DOI: 10.1002/iub.40
- Pınar, N., Çakırca, G., Hakverdi, S., and Kaplan, M. (2020). Protective effect of alpha lipoic acid on cisplatin induced hepatotoxicity in rats. *Biotechnic and Histochemistry*, 95(3), 219–224. DOI: 10.1002/iub.40
- R Miranda-Massari, J., J Gonzalez, M., J Jimenez, F., Z Allende-Vigo, M., and Duconge, J. (2011). Metabolic correction in the management of diabetic peripheral neuropathy: improving clinical results beyond symptom control. *Current Clinical Pharmacology*, 6(4), 260–273. DOI: 10.2174/157488411798375967
- Rahimi Anbarkeh, F., Jalali, M., Nikraves, M. R., and Soukhtanloo, M. (2020). Protective effects of alpha-lipoic acid on diazinon-induced renal toxicity in rats: an immunohistochemistry study. *Toxin Reviews*, 1–10. DOI:org/10.1080/15569543.2020.1812659
- Reed, L. J., DeBusk, B. G., Gunsalus, I. C., and Hornberger Jr, C. S. (1951). Crystalline  $\alpha$ -lipoic acid: a catalytic agent associated with pyruvate dehydrogenase. *Science*, 114(2952), 93–94. DOI: 10.1126/science.114.2952.93

- Reed, L. J., Gunsalus, I. C., Schnakenberg, G. H. F., Soper, Q. F., Boaz, H. E., Kern, S. F., and Parke, T. V. (1953). Isolation, characterization and structure of  $\alpha$ -lipoic Acid<sup>1</sup>. *Journal of the American Chemical Society*, 75(6), 1267-1270. DOI:org/10.1021/ja01102a001
- Reinke, L. A., Kotake, Y., Moore, D. R., and Nanji, A. A. (1998). Free radical formation during ketamine anesthesia in rats: a cautionary note. *Free Radical Biology and Medicine*, 24(6), 1002–1006. DOI: 10.1126/science.114.2952.93
- Reljanovic, M., Reichel, G., Rett, K., Lobisch, M., Schuette, K., Möller, W., Tritschler, H.-J., and Mehnert, H. (1999). Treatment of diabetic polyneuropathy with the antioxidant thioctic acid ( $\alpha$ -lipoic acid): a two year multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial (ALADIN II). *Free Radical Research*, 31(3), 171–179. DOI: 10.1080/10715769900300721
- Riedel, W. (2001). Temperature homeostasis and redox homeostasis. In *Thermotherapy for Neoplasia, Inflammation, and Pain* (pp. 300–312). Springer.
- Riedel, W., Lang, U., Oetjen, U., Schlapp, U., and Shibata, M. (2003). Inhibition of oxygen radical formation by methylene blue, aspirin, or  $\alpha$ -lipoic acid, prevents bacterial-lipopolysaccharide-induced fever. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 247(1), 83–94. DOI: 10.1023/a:1024142400835.
- Riedel, W., and Maulik, G. (1999). Fever: an integrated response of the central nervous system to oxidative stress. In *Stress Adaptation, Prophylaxis and Treatment* (pp. 125–132). Springer. PMID: 10448911
- Roach, J. T., and Sufka, K. J. (2003). Characterization of the chick carrageenan response. *Brain Research*, 994(2), 216–225. DOI:

10.1016/j.brainres.2003.09.038

Román-Pintos, L. M., Villegas-Rivera, G., Rodríguez-Carrizalez, A. D., Miranda-Díaz, A. G., and Cardona-Muñoz, E. G. (2016). Diabetic polyneuropathy in type 2 diabetes mellitus: inflammation, oxidative stress, and mitochondrial function. *Journal of Diabetes Research*, 2016. 994(2):216-25. DOI: 10.1016/j.brainres.2003.09.038

Sadowska-Bartosz, I., and Bartosz, G. (2014). Effect of antioxidants supplementation on aging and longevity. *BioMed Research International*, 2014. DOI: 10.1155/2014/404680

Salinthon, S., Yadav, V., Bourdette, D. N., and Carr, D. W. (2008). Lipoic acid: a novel therapeutic approach for multiple sclerosis and other chronic inflammatory diseases of the CNS. *Endocrine, Metabolic and Immune Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Immune, Endocrine and Metabolic Disorders)*, 8(2), 132–142. DOI: 10.2174/187153008784534303

Schreibelt, G., Musters, R. J. P., Reijerkerk, A., de Groot, L. R., van der Pol, S. M. A., Hendrikx, E. M. L., Döpp, E. D., Dijkstra, C. D., Drukarch, B., and de Vries, H. E. (2006). Lipoic acid affects cellular migration into the central nervous system and stabilizes blood-brain barrier integrity. *The Journal of Immunology*, 177(4), 2630–2637. DOI: 10.4049/jimmunol.177.4.2630

Seifar, F., Khalili, M., Khaledyan, H., Amiri Moghadam, S., Izadi, A., Azimi, A., and Shakouri, S. K. (2019).  $\alpha$ -Lipoic acid, functional fatty acid, as a novel therapeutic alternative for central nervous system diseases: A review. *Nutritional Neuroscience*, 22(5), 306–316. DOI: 10.1080/1028415X.2017.1386755

Sena, C. M., Nunes, E., Louro, T., Proença, T., Fernandes, R., Boarder, M. R., and

- Seiça, R. M. (2008). Effects of  $\alpha$ -lipoic acid on endothelial function in aged diabetic and high-fat fed rats. *British Journal of Pharmacology*, 153(5), 894–906. DOI: 10.1038/sj.bjp.0707474
- Shay, K. P., Moreau, R. F., Smith, E. J., Smith, A. R., and Hagen, T. M. (2009). Alpha-lipoic acid as a dietary supplement: molecular mechanisms and therapeutic potential. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 1790(10), 1149–1160. DOI: 10.1038/sj.bjp.0707474
- Singh, U., and Jialal, I. (2008). Retracted: alpha-lipoic acid supplementation and diabetes. *Nutrition Reviews*, 66(11), 646–657. DOI: 10.1111/j.1753-4887.2008.00118.x
- Smith, A. R., Shenvi, S. V., Widlansky, M., Suh, J. H., and Hagen, T. M. (2004). Lipoic acid as a potential therapy for chronic diseases associated with oxidative stress. *Current Medicinal Chemistry*, 11(9), 1135–1146. DOI: 10.2174/0929867043365387
- Sohaib, M., Anjum, F. M., Nasir, M., Saeed, F., Arshad, M. S., and Hussain, S. (2018). Alpha-lipoic acid: An inimitable feed supplement for poultry nutrition. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 102(1), 33–40. DOI: 10.1111/jpn.12693
- Sola, S., Mir, M. Q. S., Cheema, F. A., Khan-Merchant, N., Menon, R. G., Parthasarathy, S., and Khan, B. V. (2005). Irbesartan and lipoic acid improve endothelial function and reduce markers of inflammation in the metabolic syndrome: results of the Irbesartan and Lipoic Acid in Endothelial Dysfunction (ISLAND) study. *Circulation*, 111(3), 343–348. DOI: 10.1161/01.CIR.0000153272.48711.B9
- Stevens, M. J., Obrosova, I., Cao, X., Van Huysen, C., and Greene, D. A. (2000).

- Effects of DL-alpha-lipoic acid on peripheral nerve conduction, blood flow, energy metabolism, and oxidative stress in experimental diabetic neuropathy. *Diabetes*, 49(6), 1006–1015. DOI: 10.2337/diabetes.49.6.1006
- Suh, J. H., Moreau, R., Heath, S.-H. D., and Hagen, T. M. (2005). Dietary supplementation with (R)- $\alpha$ -lipoic acid reverses the age-related accumulation of iron and depletion of antioxidants in the rat cerebral cortex. *Redox Report*, 10(1), 52–60. DOI: 10.1179/135100005X21624
- Suh, J. H., Zhu, B.-Z., deSzoeki, E., Frei, B., and Hagen, T. M. (2004). Dihydrolipoic acid lowers the redox activity of transition metal ions but does not remove them from the active site of enzymes. *Redox Report*, 9(1), 57–61. DOI: 10.1179/135100004225003923
- Sun, H., Guo, X., Wang, Z., Wang, P., Zhang, Z., Dong, J., Zhuang, R., Zhou, Y., Ma, G., and Cai, W. (2019). Alphas-lipoic acid prevents oxidative stress and peripheral neuropathy in nab-paclitaxel-treated rats through the Nrf2 signalling pathway. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2019. DOI: 10.1155/2019/3142732
- Sun, Y., Yang, P.-P., Song, Z.-Y., Feng, Y., Hu, D.-M., Hu, J., Xu, G.-Y., and Zhang, H.-H. (2017).  $\alpha$ -lipoic acid suppresses neuronal excitability and attenuates colonic hypersensitivity to colorectal distention in diabetic rats. *Journal of Pain Research*, 10, 1645. DOI: 10.2147/JPR.S135017
- Takaishi, N., Yoshida, K., Satsu, H., and Shimizu, M. (2007). Transepithelial transport of  $\alpha$ -lipoic acid across human intestinal Caco-2 cell monolayers. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 55(13), 5253–5259. DOI: 10.1021/jf063624i
- Takaoka, M., Kobayashi, Y., Yuba, M., Ohkita, M., and Matsumura, Y. (2001).

- Effects of  $\alpha$ -lipoic acid on deoxycorticosterone acetate–salt-induced hypertension in rats. *European Journal of Pharmacology*, 424(2), 121–129. DOI: 10.1016/s0014-2999(01)01120-7
- Tanaka, Y., Kaibori, M., Miki, H., Nakatake, R., Tokuhara, K., Nishizawa, M., Okumura, T., and Kwon, A.-H. (2015). Alpha-lipoic acid exerts a liver-protective effect in acute liver injury rats. *Journal of Surgical Research*, 193(2), 675–683. DOI: 10.1016/j.jss.2014.08.057
- Tibullo, D., Volti, G. L., Giallongo, C., Grasso, S., Tomassoni, D., Anfuso, C. D., Lupo, G., Amenta, F., Avola, R., and Bramanti, V. (2017). Biochemical and clinical relevance of alpha lipoic acid: antioxidant and anti-inflammatory activity, molecular pathways and therapeutic potential. *Inflammation Research*, 66(11), 947–959. DOI: 10.1007/s00011-017-1079-6
- Tjølsen, A., Berge, O.-G., Hunskaar, S., Rosland, J. H., and Hole, K. (1992). The formalin test: an evaluation of the method. *Pain*, 51(1), 5–17. DOI: 10.1016/0304-3959(92)90003-T
- Toklu, H. Z., Hakan, T., Celik, H., Biber, N., Erzik, C., Ogunc, A. V, Akakin, D., Cikler, E., Cetinel, S., and Ersahin, M. (2010). Neuroprotective effects of alpha-lipoic acid in experimental spinal cord injury in rats. *The Journal of Spinal Cord Medicine*, 33(4), 401–409. DOI: 10.1080/10790268.2010.11689719
- Tomazetti, J., Ávila, D. S., Ferreira, A. P. O., Martins, J. S., Souza, F. R., Royer, C., Rubin, M. A., Oliveira, M. R., Bonacorso, H. G., and Martins, M. A. P. (2005). Baker yeast-induced fever in young rats: characterization and validation of an animal model for antipyretics screening. *Journal of Neuroscience Methods*, 147(1), 29–35. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2005.03.002



- Uchendu, C., Ambali, S. F., Ayo, J. O., and Esievo, K. A. N. (2017). The protective role of alpha-lipoic acid on long-term exposure of rats to the combination of chlorpyrifos and deltamethrin pesticides. *Toxicology and Industrial Health*, 33(2), 159–170. DOI: 10.1177/0748233715616553
- Uchendu, C., Ambali, S. F., Ayo, J. O., and Esievo, K. A. N. (2018). Chronic co-exposure to chlorpyrifos and deltamethrin pesticides induces alterations in serum lipids and oxidative stress in Wistar rats: mitigating role of alpha-lipoic acid. *Environmental Science and Pollution Research*, 25(20), 19605–19611. DOI: 10.1007/s11356-018-2185-x
- Uchida, R., Okamoto, H., Ikuta, N., Terao, K., and Hirota, T. (2015). Enantioselective pharmacokinetics of  $\alpha$ -lipoic acid in rats. *International Journal of Molecular Sciences*, 16(9), 22781–22794. DOI: 10.3390/ijms160922781
- Vajja, B. N. L., Juluri, S., Kumari, M., Kole, L., Chakrabarti, R., and Joshi, V. D. (2004). Lipopolysaccharide-induced paw edema model for detection of cytokine modulating anti-inflammatory agents. *International Immunopharmacology*, 4(7), 901–909. DOI: 10.1016/j.intimp.2004.04.007
- Wenk, G. L. (2006). Neuropathologic changes in Alzheimer's disease: potential targets for treatment. *Journal of Clinical Psychiatry*, 67, 3. PMID: 16649845
- Wheeler-Aceto, H., and Cowan, A. (1991). Standardization of the rat paw formalin test for the evaluation of analgesics. *Psychopharmacology*, 104(1), 35–44. DOI: 10.1007/BF02244551
- Wheeler-Aceto, H., Porreca, F., and Cowan, A. (1990). The rat paw formalin test: comparison of noxious agents. *Pain*, 40(2), 229–238. DOI: 10.1016/0304-3959(90)90073-M

- Wollin, S. D., and Jones, P. J. H. (2003).  $\alpha$ -Lipoic acid and cardiovascular disease. *The Journal of Nutrition*, 133(11), 3327–3330. DOI: 10.1093/jn/133.11.3327
- Yadav, V., Marracci, G. H., Munar, M. Y., Cherala, G., Stuber, L. E., Alvarez, L., Shinto, L., Koop, D. R., and Bourdette, D. N. (2010). Pharmacokinetic study of lipoic acid in multiple sclerosis: comparing mice and human pharmacokinetic parameters. *Multiple Sclerosis Journal*, 16(4), 387–397. DOI: 10.1177/1352458509359722
- Zempleni, J., Trusty, T. A., and Mock, D. M. (1997). Lipoic acid reduces the activities of biotin-dependent carboxylases in rat liver. *The Journal of Nutrition*, 127(9), 1776–1781. DOI: 10.1093/jn/127.9.1776
- Zhang, Y., Han, P., Wu, N., He, B., Lu, Y., Li, S., Liu, Y., Zhao, S., Liu, L., and Li, Y. (2011). Amelioration of lipid abnormalities by  $\alpha$ -lipoic acid through antioxidative and anti-inflammatory effects. *Obesity*, 19(8), 1647–1653. DOI: 10.1038/oby.2011.121
- Zicker, S. C., Avila, A., Joshi, D. K., and Gross, K. L. (2010). Pharmacokinetics of orally administered DL- $\alpha$ -lipoic acid in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 71(11), 1377–1383. DOI: 10.2460/ajvr.71.11.1377
- Zicker, S. C., Hagen, T. M., Joisher, N., Golder, C., Joshi, D. K., and Miller, E. P. (2002). Safety of long-term feeding of dl-alpha-lipoic acid and its effect on reduced glutathione: oxidized glutathione ratios in beagles. *Veterinary Therapeutics: Research in Applied Veterinary Medicine*, 3(2), 167–176. PMID: 19750748

## 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  $\text{h}^{-1}$ , 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.

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

A Thesis submitted

By

**Marwa Rehab Abdul-Ghani**

To

The Council of the College of Veterinary Medicine  
University Mosul

In

Partial Fulfillment of the Requirement  
For the Degree of Master of Science

In

Veterinary Medicine / Veterinary Pharmacology and Toxicology

Supervised by

Assistant Professor

**Dr. Ahmed Salah Naser**

**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.**







