

Hematological Evaluation of the Interaction of Broncho T.D® and Isoproterenol in Experimental Study

Keivan Keramati^{1*} (Ph.D.), Sina Adib² (D.V.M.), Mahmood Ahmadi Hamedani³ (Ph.D.),
Leila Mohammadnejad Nasrabadi⁴ (Ph.D.)

1 Associate Professor, Department of Basic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Semnan University, Semnan, Iran

2 D.V.M. Candidate in Veterinary Medicine, Faculty of Veterinary Medicine, Semnan University, Semnan, Iran

3 Associate Professor, Department of Clinical Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Semnan University, Semnan, Iran

4 Ph.D. in Toxicology, Legal Medicine Research Center, Legal Medicine Organization, Tehran, Iran

Abstract

Received: 26 Aug. 2024

Accepted: 29 Jun. 2025

Background and Aim: BronchoT.D is an Iranian herbal drug manufactured for human consumption and has anti-cough and expectorant properties. Isoproterenol is a non selective agonist of beta-adrenergic receptors that although has been used as a drug in cases such as bradycardia, but based on the results of some studies, it has been determined that isoproterenol can also lead to tissue damage and hematological changes. The aim of this research was hematological evaluation of the interaction of BronchoT.D® with isoproterenol.

Materials and Methods: This was an experimental study. Eighteen male wistar rat were used in 3 experimental groups (each group 6 rats) including control, recipient of isoproterenol and normal saline and recipient of isoproterenol and BronchoT.D. There was no intervention in the control group. Isoproterenol was administered via twice injection and normal saline and BronchoT.D were administered five times orally. Finally, blood was collected from the rats and White Blood Cells (WBC), Red Blood Cells (RBC), Hematocrit (Hct), Hemoglobin (Hgb), Mean Corpuscular Volume (MCV), Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration (MCHC) and Platelets (Plt) were measured. Statistical analysis of data was performed through one-way analysis of variance using SPSS software.

Results: In terms of WBC, the difference between the experimental groups was not significant. The isoproterenol and normal saline receiving group had a significant increase in terms of RBC, Hct, Hgb and Plt as compared to the control group. The difference between the isoproterenol and BronchoT.D receiving group was not significant in terms of RBC, Hct and Plt as compared to the control group. In terms of Hgb and MCHC, the isoproterenol and BronchoT.D receiving group had a significant increase as compared to the control group. In term of MCV, the difference between experimental groups was not significant. The isoproterenol and normal saline receiving group did not differ significantly in comparison with the control group in term of MCHC.

Conclusion: Based on the findings of this study, it can be concluded that BronchoT.D not only prevents some hematological changes caused by isoproterenol, such as an increasing of RBC and plt, but can also increase the oxygen-carrying capacity of blood through a significant increase in Hgb and MCHC. BronchoT.D probably causes such effects by counteracting oxidative stress or by directly affecting the bone marrow, although additional researches are necessary to investigate such probabilities.

Keywords: Isoproterenol, BronchoT.D, Blood, Hematological Changes

* Corresponding Author:
Keramati K
Email:
k.keramati@semnan.ac.ir

ارزیابی هماتولوژیکی تداخل اثر برونکوتیدی® و ایزوپروتونول در مطالعه‌ی تجربی

کیوان کرامتی^{۱*}، سینا ادیب^۲، محمود احمدی‌همدانی^۳، لیلا محمدنژاد نصرآبادی^۴

چکیده

زمینه و هدف: برونکوتیدی داروی گیاهی ایرانی برای مصرف انسانی و با خواص ضد سرفه و خلط‌آوری است. ایزوپروتونول آگونیست غیرانتخابی گیرنده‌های بتا آدرنژیک است که گرچه تاکنون از آن به‌عنوان دارو در مواردی نظیر مقابله با برادی‌کاردی استفاده شده، ولی برپایه نتایج حاصل از برخی پژوهش‌ها مشخص گردیده است که ایزوپروتونول می‌تواند منجر به آسیب‌های بافتی و تغییرات هماتولوژیکی نیز شود. هدف از این پژوهش، ارزیابی هماتولوژیکی تداخل اثر برونکوتیدی و ایزوپروتونول بود. **روش بررسی:** این مطالعه از نوع تجربی بود. از ۱۸ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار در ۳ گروه آزمایشی شامل کنترل، دریافت‌کننده‌ی ایزوپروتونول و نرمال‌سالین و دریافت‌کننده‌ی ایزوپروتونول و برونکوتیدی استفاده شد (هر گروه ۶ موش). در گروه کنترل مداخله‌ای صورت نگرفت. ایزوپروتونول به‌صورت تزریقی در دو نوبت و نرمال‌سالین و برونکوتیدی به شکل خوراکی در پنج نوبت تجویز شدند. در پایان از موش‌ها خونگیری شد و تعداد گلبول‌های سفید، تعداد گلبول‌های قرمز، درصد هماتوکریت، میزان هموگلوبین، میانگین حجم گلبول‌های قرمز، میانگین غلظت هموگلوبین در گلبول‌های قرمز و تعداد پلاکت‌ها سنجیده شدند و تحلیل آماری داده‌ها از طریق آزمون آماری آنالیز واریانس یک‌طرفه با استفاده از نرم‌افزار SPSS انجام شد.

یافته‌ها: از نظر تعداد گلبول‌های سفید تفاوت گروه‌های آزمایشی معنی‌دار نبود. گروه ایزوپروتونول و نرمال‌سالین از نظر تعداد گلبول‌های قرمز، درصد هماتوکریت، میزان هموگلوبین و تعداد پلاکت‌ها در مقایسه با گروه کنترل افزایش معنی‌داری داشت. تفاوت گروه ایزوپروتونول و برونکوتیدی از نظر تعداد گلبول‌های قرمز، درصد هماتوکریت و تعداد پلاکت‌ها در مقایسه با گروه کنترل معنی‌دار نبود. از نظر میزان هموگلوبین و میانگین غلظت هموگلوبین در گلبول‌های قرمز گروه ایزوپروتونول و برونکوتیدی در مقایسه با گروه کنترل افزایش معنی‌داری داشت. از نظر میانگین حجم گلبول‌های قرمز تفاوت گروه‌های آزمایشی معنی‌دار نبود. گروه ایزوپروتونول و نرمال‌سالین از نظر میانگین غلظت هموگلوبین در گلبول‌های قرمز با گروه کنترل تفاوت معنی‌دار نداشت.

نتیجه‌گیری: بر مبنای یافته‌های حاصل از این پژوهش می‌توان نتیجه گرفت که برونکوتیدی نه تنها از برخی تغییرات هماتولوژیکی ناشی از ایزوپروتونول نظیر افزایش تعداد گلبول‌های قرمز و پلاکت‌ها جلوگیری می‌کند، بلکه می‌تواند از طریق افزایش قابل توجه در میزان هموگلوبین و میانگین غلظت هموگلوبین در گلبول‌های قرمز، ظرفیت خون را از نظر اکسیژن‌رسانی نیز افزایش دهد. برونکوتیدی احتمالاً از طریق مقابله با استرس اکسیداتیو یا به‌واسطه اثر مستقیم بر مغز استخوان موجب چنین اثراتی شده است که البته به‌منظور بررسی چنین احتمالاتی، انجام پژوهش‌های تکمیلی ضروری است.

واژه‌های کلیدی: ایزوپروتونول، برونکوتیدی، خون، تغییرات هماتولوژیکی

دریافت مقاله: ۱۴۰۳/۶/۵

پذیرش مقاله: ۱۴۰۴/۴/۸

* نویسنده مسئول:

کیوان کرامتی؛

دانشکده دامپزشکی دانشگاه سمنان

Email:

k.keramati@semnan.ac.ir

۱ دانشیار گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه سمنان، سمنان، ایران

۲ دانشجوی دکتری دامپزشکی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه سمنان، سمنان، ایران

۳ دانشیار گروه علوم درمانگاهی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه سمنان، سمنان، ایران

۴ دکتری سم‌شناسی، مرکز تحقیقات پزشکی قانونی، سازمان پزشکی قانونی، تهران، ایران

مقدمه

ایزوپروترونول کاتکول آمینی مصنوعی و آگونیست غیرانتخابی گیرنده‌های بتا آدرنژیک است که موجب تشدید فعالیت عضله‌ی قلب می‌شود (۱). وقوع مواردی نظیر هیپرتروفی بطنی و افزایش نسبت وزن قلب به وزن بدن متعاقب تجویز ایزوپروترونول گزارش شده‌اند (۵-۲). نتایج برخی مطالعات نشان داده‌اند که تجویز ترکیب مذکور می‌تواند موجب تجمع رادیکال‌های آزاد سیتوتوکسیک در عضله‌ی قلب و نکروز ناشی از آن شود (۶). به‌همین دلیل به‌منظور القای انفارکتوس میوکارد در حیوان آزمایشگاهی، از ایزوپروترونول نیز استفاده می‌شود (۷). نتایج حاصل از برخی پژوهش‌ها نشان داده که تزریق ایزوپروترونول به حیوان آزمایشگاهی، سبب تغییراتی بیوشیمیایی در خون می‌شود (۸). همچنین وقوع دگرگونی‌هایی در مشخصات عناصر سلولی خون، نظیر افزایش تعداد گلبول‌های قرمز و پلاکت‌ها، افزایش میزان هموگلوبین و بالارفتن درصد هماتوکریت به‌دنبال تجویز ایزوپروترونول مشاهده شده‌اند (۹).

برونکوتیدی داروی گیاهی ایرانی ساخت شرکت داروسازی تولیددارو (www.tolidaru.ir) به شکل شربت و با مصرف انسانی است که به‌دلیل برخورداری از خواصی چون ضدسرفه و خلط‌آوری مورد استفاده قرار می‌گیرد. داروی مذکور دارای عصاره‌ی گیاه آویشن شیرازی است و بر اساس اظهار شرکت سازنده، هر ۵ میلی‌لیتر از آن حاوی ۱/۵-۱ میلی‌گرم ترکیبات فنلی به‌صورت تیمول است.

آویشن شیرازی (*Zataria multiflora*) از جمله گیاهان دارویی بومی ایران است که به‌دلیل برخورداری از آثار درمانی متنوع، مورد توجه قرار گرفته است. نتایج حاصل از پژوهش‌های گوناگون نشان می‌دهند که این گیاه دارای خواص آنتی‌اکسیدانی، ضدسرطانی، ضدالتهابی و تعدیل‌کنندگی ایمنی است. در خصوص اهم ترکیبات مؤثر گیاه مذکور، می‌توان به تیمول و کارواکرول اشاره نمود (۱۰). براساس نتایج حاصل از مطالعه‌ای انسانی و به‌دنبال بررسی نمونه‌های خون و بزاق مشخص گردید که عصاره‌ی گیاه آویشن موجب افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی می‌شود (۱۱). تیمول و کارواکرول موجود در آویشن، قدرت آنتی‌اکسیدانی زیادی دارند (۱۳ و ۱۲).

نظر به این که تغییرات بیوشیمیایی و سلولی فراوانی در بافت خون متعاقب تجویز ایزوپروترونول در موش صحرائی گزارش شده‌اند (۹ و ۸) و از طرفی تجویز ترکیب مذکور، استرس اکسیداتیو و افزایش تولید رادیکال‌های آزاد را به‌دنبال

داشته است (۶) و از آن‌جا که برونکوتیدی حاوی آویشن شیرازی است و گیاه مذکور خواص آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی دارد (۱۰)، در این پژوهش برای نخستین بار ارزیابی هماتولوژیکی تداخل اثر برونکوتیدی با ایزوپروترونول در موش صحرائی انجام شد.

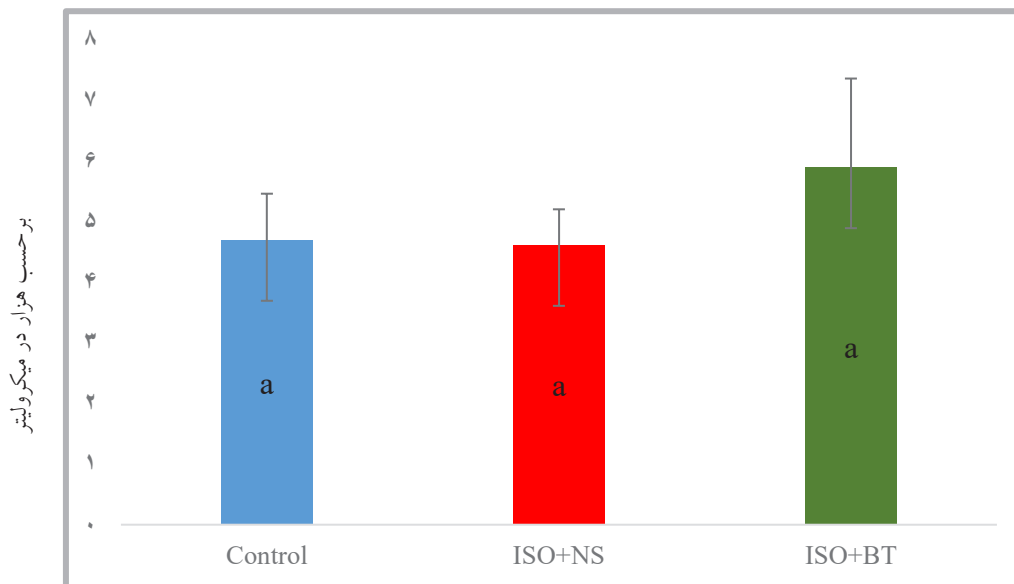
روش بررسی

مطالعه‌ی منجر به نگارش این مقاله از نوع تجربی (مداخله‌ای) و کاربردی بود که برای انجام آن ۱۸ سر موش صحرائی نر نژاد ویستار در محدوده وزنی بین ۲۰۰ تا ۲۵۰ گرم مورد استفاده قرار گرفتند. موش‌ها در شرایط دمایی ۲۴-۲۰ درجه سانتی‌گراد و چرخه ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری شدند و دسترسی آزاد به آب و غذا داشتند. پس از طی دوره سازش‌پذیری، به‌طور تصادفی موش‌ها به ۳ گروه آزمایشی به‌نام‌های کنترل، دریافت‌کننده‌ی ایزوپروترونول و نرمال‌سالین و دریافت‌کننده‌ی ایزوپروترونول و برونکوتیدی تقسیم شدند. حجم نمونه در هر گروه آزمایشی ۶ بود. در گروه کنترل مداخله‌ای انجام نشد. موش‌ها در گروه دریافت‌کننده‌ی ایزوپروترونول و نرمال‌سالین در روزهای اول و دوم و با فاصله زمانی ۲۴ ساعت مورد تزریق زیرجلدی ایزوپروترونول (تهیه شده از شرکت سیگما-الدیش) به میزان ۸۵ میلی‌گرم در ازای هر کیلوگرم وزن حیوان قرار گرفتند و سپس در روزهای سوم، چهارم، پنجم، ششم و هفتم، ۱/۵ میلی‌لیتر از نرمال‌سالین را به روش خوراکی و از طریق گاوژ دریافت کردند. در گروه دریافت‌کننده‌ی ایزوپروترونول و برونکوتیدی، موش‌ها در روزهای اول و دوم و با فاصله زمانی ۲۴ ساعت مورد تزریق زیرجلدی ایزوپروترونول به میزان ۸۵ میلی‌گرم در ازای هر کیلوگرم وزن حیوان قرار گرفتند و سپس در روزهای سوم، چهارم، پنجم، ششم و هفتم، ۱/۵ میلی‌لیتر از برونکوتیدی ساخت شرکت داروسازی تولیددارو (www.tolidaru.ir) را به روش خوراکی و از طریق گاوژ دریافت کردند. در روز هشتم، موش‌ها در هر ۳ گروه آزمایشی ابتدا توزین شدند و سپس از آن‌ها خونگیری شد. از دستگاه شمارشگر سلولی مدل (Celltac Alpha VET) برای سنجش مشخصات سلولی نمونه‌های خون استفاده گردید و با استفاده از آن، تعداد گلبول‌های سفید (WBC)، تعداد گلبول‌های قرمز (RBC)، تعداد پلاکت‌ها (Plt)، میزان هموگلوبین (Hgb)، درصد هماتوکریت (Hct)، میانگین حجم گلبول‌های قرمز (MCV) و میانگین غلظت هموگلوبین در گلبول‌های قرمز (MCHC) سنجیده و داده‌های کمی از

داده‌های حاصل از این پژوهش با استفاده از آزمون آماری آنالیز واریانس یک طرفه و با در نظر گرفتن سطح معنی داری به میزان $P < 0.05$ تحلیل شدند. در نمودار یک، میانگین و انحراف معیار تعداد گلبول‌های سفید مقایسه گردیدند.

طریق آزمون آماری آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون‌های Tukey و Dunnet با استفاده از نرم‌افزار SPSS تحلیل شدند.

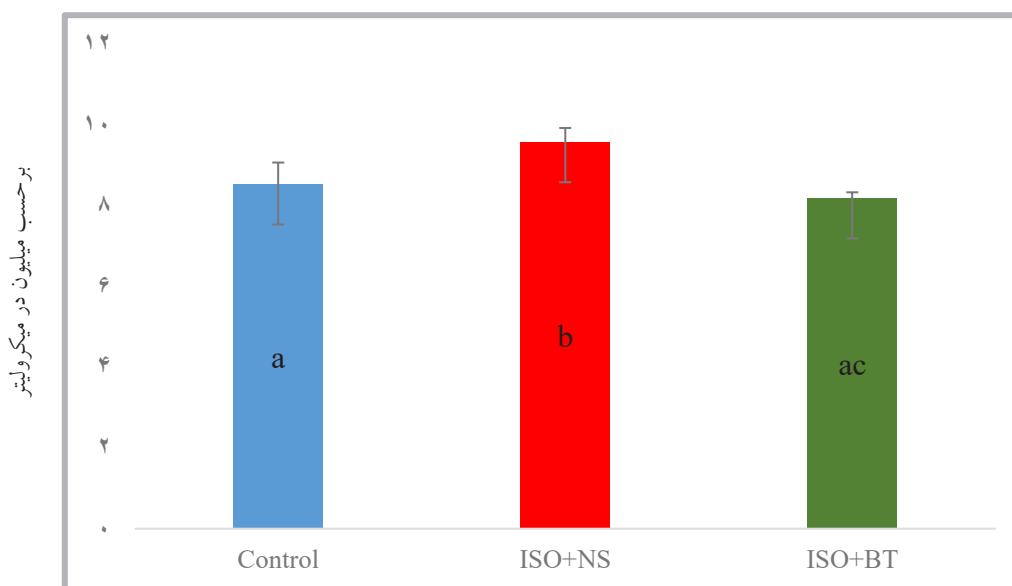
یافته‌ها



نمودار ۱: مقایسه‌ی میانگین و انحراف معیار تعداد گلبول‌های سفید (WBC) در گروه‌های آزمایشی، نابرفوراری از مروف مشابه بیانگر اختلاف معنی‌دار در سطح $P < 0.05$ است. ستون چپ (گروه کنترل)، ستون وسط (گروه دریافت‌کننده ایزوپروترونول و نرمال‌سالین، ISO+NS) و ستون راست (گروه دریافت‌کننده ایزوپروترونول و برونکوتیدی، ISO+BT)

معیار تعداد گلبول‌های قرمز در گروه‌های آزمایشی در نمودار دو مقایسه گردیدند.

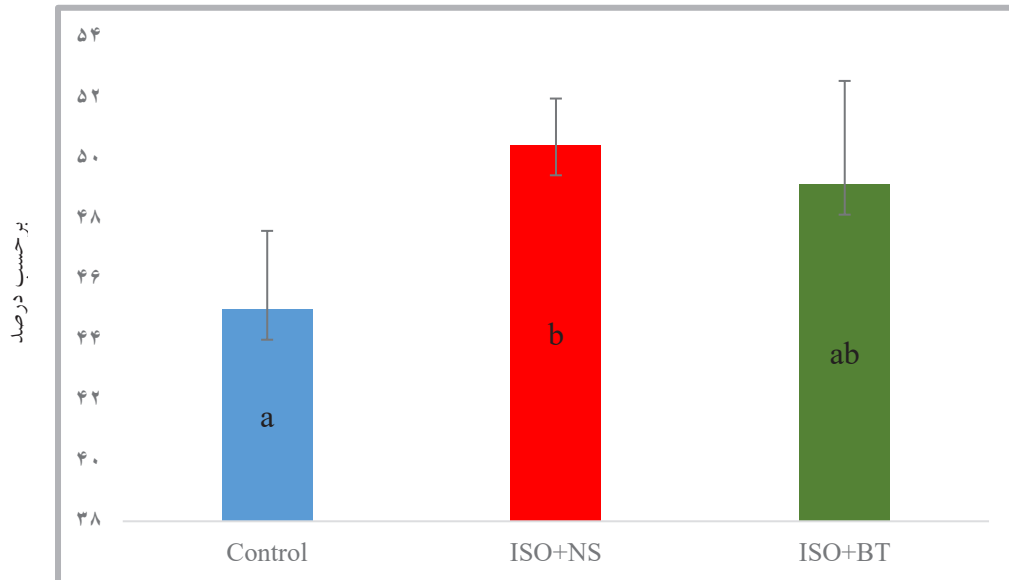
نمودار یک، نشان می‌دهد که گروه‌های آزمایشی در مقایسه با هم از نظر تعداد گلبول‌های سفید تفاوت معنی‌داری نداشتند. میانگین و انحراف



نمودار ۲: مقایسه‌ی میانگین و انحراف معیار تعداد گلبول‌های قرمز (RBC) در گروه‌های آزمایشی، نابرفوراری از مروف مشابه بیانگر اختلاف معنی‌دار در سطح $P < 0.05$ است. ستون چپ (گروه کنترل)، ستون وسط (گروه دریافت‌کننده ایزوپروترونول و نرمال‌سالین، ISO+NS) و ستون راست (گروه دریافت‌کننده ایزوپروترونول و برونکوتیدی، ISO+BT)

و برونکوتیدی از نظر این تعداد در مقایسه با گروه کنترل تفاوت معنی داری نداشت. گروه‌های آزمایشی از نظر میانگین و انحراف معیار درصد هماتوکریت در نمودار ۳ با یکدیگر مقایسه شده‌اند.

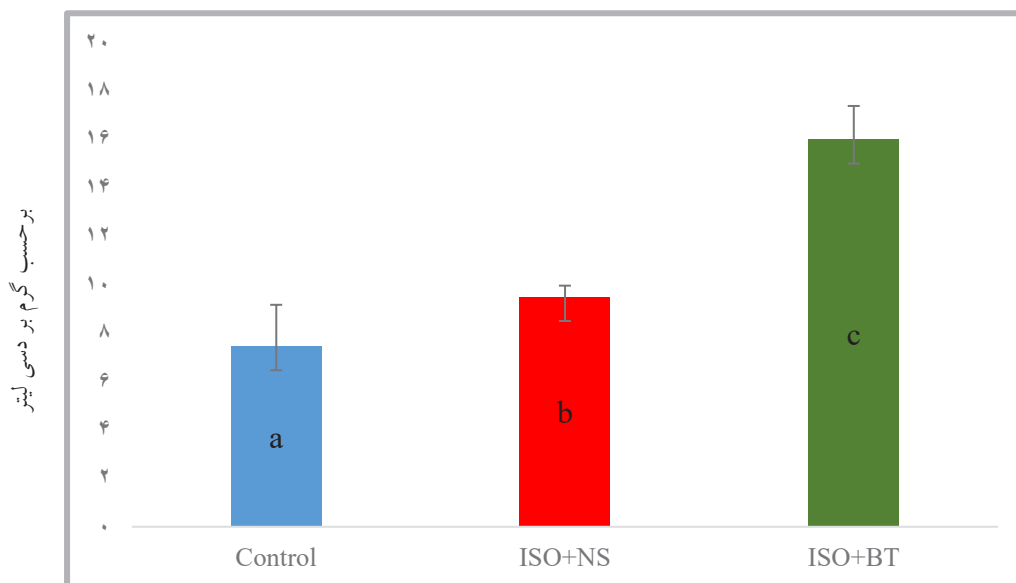
گروه دریافت‌کننده‌ی ایزوپروترونول و نرمال‌سالین در مقایسه با گروه کنترل و گروه دریافت‌کننده‌ی ایزوپروترونول و برونکوتیدی از نظر تعداد گلبول‌های قرمز افزایش معنی داری را نمایان ساخت. گروه دریافت‌کننده‌ی ایزوپروترونول



نمودار ۳: مقایسه‌ی میانگین و انحراف معیار درصد هماتوکریت (Hct) در گروه‌های آزمایشی، نابرفورداری از مروف مشابه بیانگر افتلاف معنی‌دار در سطح $P < 0.05$ است. ستون چپ (گروه کنترل)، ستون وسط (گروه دریافت‌کننده ایزوپروترونول و نرمال‌سالین، ISO+NS) و ستون راست (گروه دریافت‌کننده ایزوپروترونول و برونکوتیدی، ISO+BT)

گروه دریافت‌کننده‌ی ایزوپروترونول و نرمال‌سالین از نظر درصد مذکور تفاوت معنی داری نداشت. میانگین و انحراف معیار میزان هموگلوبین در نمودار ۴ مقایسه شده‌اند.

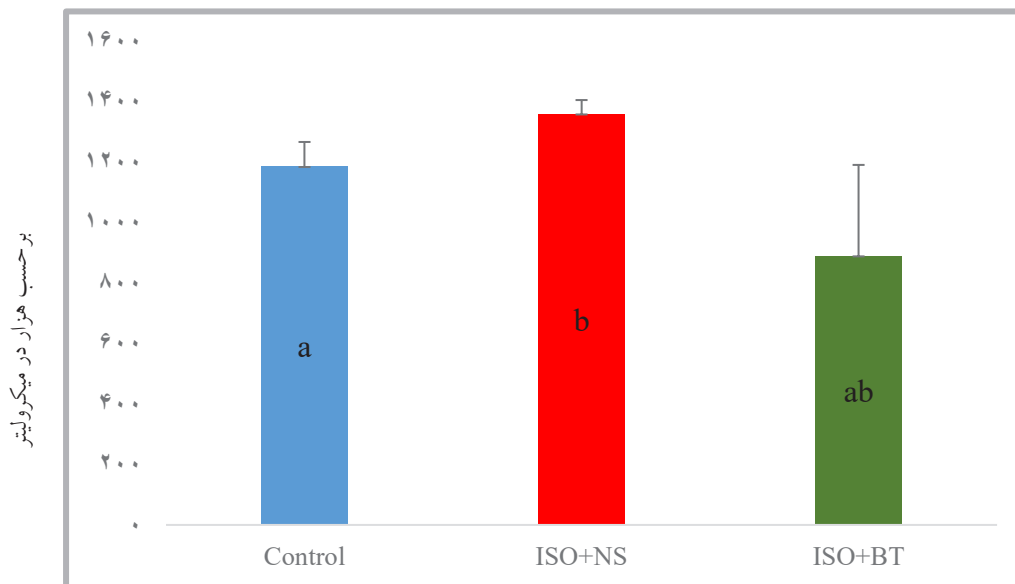
گروه دریافت‌کننده‌ی ایزوپروترونول و نرمال‌سالین در مقایسه با گروه کنترل از نظر درصد هماتوکریت افزایش معنی داری داشت. گروه دریافت‌کننده‌ی ایزوپروترونول و برونکوتیدی در مقایسه با گروه کنترل و



نمودار ۴: مقایسه‌ی میانگین و انحراف معیار میزان هموگلوبین (Hgb) در گروه‌های آزمایشی، نابرفورداری از مروف مشابه بیانگر افتلاف معنی‌دار در سطح $P < 0.05$ است. ستون چپ (گروه کنترل)، ستون وسط (گروه دریافت‌کننده ایزوپروترونول و نرمال‌سالین، ISO+NS) و ستون راست (گروه دریافت‌کننده ایزوپروترونول و برونکوتیدی، ISO+BT)

دریافت‌کننده‌ی ایزوپروترونول و نرمال‌سالین در مقایسه با گروه‌های کنترل از نظر میزان هموگلوبین افزایش معنی‌داری را نمایان ساخت. گروه دریافت‌کننده‌ی ایزوپروترونول و برونکوتیدی در مقایسه با گروه‌های کنترل و

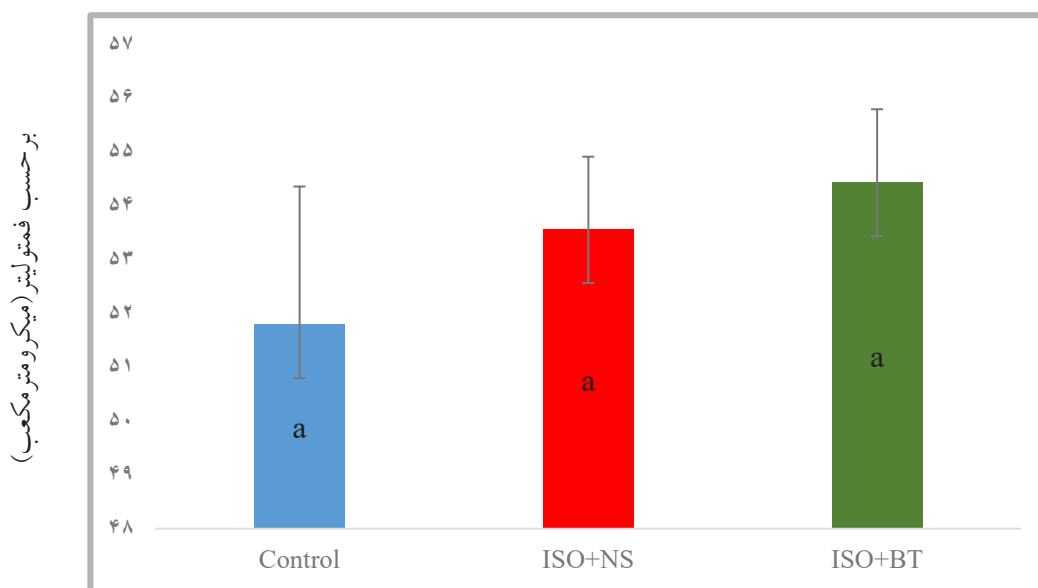
گروه دریافت‌کننده‌ی ایزوپروترونول و نرمال‌سالین در مقایسه با گروه کنترل از نظر میزان هموگلوبین افزایش معنی‌داری را نمایان ساخت. گروه دریافت‌کننده‌ی ایزوپروترونول و برونکوتیدی در مقایسه با گروه‌های کنترل و



نمودار ۵: مقایسه‌ی میانگین و انحراف‌معیار تعداد پلاکت (Pit) در گروه‌های آزمایشی، نابرفورداری از مروف مشابه بیانگر افتلاف معنی‌دار در سطح $P < 0.05$ است. ستون پپ (گروه کنترل)، ستون وسط (گروه دریافت‌کننده ایزوپروترونول و نرمال‌سالین، ISO+NS) و ستون راست (گروه دریافت‌کننده ایزوپروترونول و برونکوتیدی، ISO+BT)

و برونکوتیدی در مقایسه با سایر گروه‌های آزمایشی اختلاف معنی‌داری نداشت. میانگین و انحراف‌معیار میانگین حجم گلبول‌های قرمز در نمودار ۶ مقایسه شده‌اند.

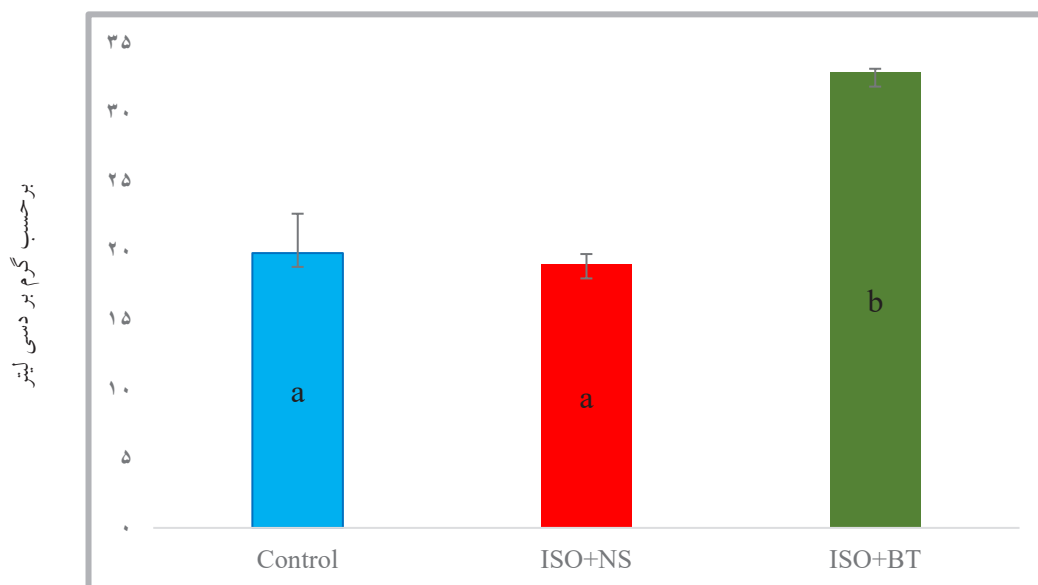
گروه دریافت‌کننده‌ی ایزوپروترونول و نرمال‌سالین در مقایسه با گروه کنترل از نظر تعداد پلاکت افزایش معنی‌داری داشت. گروه دریافت‌کننده‌ی ایزوپروترونول



نمودار ۶: مقایسه میانگین و انحراف‌معیار میانگین حجم گلبول‌های قرمز (MCV) در گروه‌های آزمایشی، نابرفورداری از مروف مشابه بیانگر افتلاف معنی‌دار در سطح $P < 0.05$ است. ستون پپ (گروه کنترل)، ستون وسط (گروه دریافت‌کننده ایزوپروترونول و نرمال‌سالین، ISO+NS) و ستون راست (گروه دریافت‌کننده ایزوپروترونول و برونکوتیدی، ISO+BT)

انحراف معیار غلظت هموگلوبین در گلبول‌های قرمز در نمودار ۷ با یکدیگر مقایسه شده‌اند.

از نظر میانگین حجم گلبول‌های قرمز، گروه‌های آزمایشی در مقایسه با هم تفاوت معنی‌داری نداشتند. گروه‌های آزمایشی از نظر میانگین و



نمودار ۷: مقایسه‌ی میانگین و انحراف معیار میانگین غلظت هموگلوبین در گلبول‌های قرمز (MCHC) در گروه‌های آزمایشی، نابرفورداری از مروف مشابه بیانگر افتلاف معنی‌دار در سطح $P < 0.05$ است. ستون چپ (گروه کنترل)، ستون وسط (گروه دریافت‌کننده ایزوپروترونول و نرمال‌سالین، ISO+NS) و ستون راست (گروه دریافت‌کننده ایزوپروترونول و برونکوتیدی، ISO+BT)

و دریافت‌کننده‌ی ایزوپروترونول و نرمال‌سالین افزایش معنی‌داری را نمایان ساخت. میانگین و انحراف معیار شاخص‌های هماتولوژیکی که در این پژوهش مورد سنجش قرار گرفته، در جدول ۱ درج شده‌اند.

گروه‌های کنترل و دریافت‌کننده‌ی ایزوپروترونول و نرمال‌سالین از نظر میانگین غلظت هموگلوبین در گلبول‌های قرمز در مقایسه با هم اختلاف معنی‌دار نداشتند. گروه دریافت‌کننده‌ی ایزوپروترونول و برونکوتیدی در مقایسه با گروه‌های کنترل

جدول ۱: میانگین و انحراف معیار گروه‌های آزمایشی بر مبنای شاخص‌های سنجیده شده

شاخص / گروه	کنترل	ایزوپروترونول و نرمال‌سالین	ایزوپروترونول و برونکوتیدی
گلبول سفید	4.70 ± 0.76	4.61 ± 0.59	5.90 ± 1.47
گلبول قرمز	8.43 ± 0.30	9.05 ± 0.34	8.19 ± 0.14
پلاکت	1183.83 ± 83.73	1357.50 ± 46.55	888.50 ± 301.23
هماتوکریت	45.00 ± 2.59	50.43 ± 1.53	49.13 ± 3.41
هموگلوبین	7.35 ± 1.69	9.50 ± 0.46	16.00 ± 1.38
میانگین حجم گلبول‌های قرمز	51.80 ± 2.56	53.56 ± 1.34	54.43 ± 1.36
میانگین غلظت هموگلوبین در گلبول‌های قرمز	19.86 ± 2.84	19.03 ± 0.76	32.90 ± 0.28

نوبت به فاصله‌ی ۲۴ ساعت استفاده شده است (۷ و ۹). در این پژوهش به منظور ممانعت از تلف شدن موش‌ها و یا کاهش احتمال وقوع آن، از مقدار 85 mg/kg ایزوپروترونول استفاده گردید و تا پایان تحقیق تلفاتی مشاهده نشد.

بحث
تاکنون برای القای انفارکتوس میوکارد در موش صحرایی از مقادیر 150 mg/kg و 85 mg/kg ایزوپروترونول به صورت تزریق زیرجلدی در ۲

اولاً برونکوتیدی دارای عصاره‌ی گیاه آویشن شیرازی است و چنانچه قبلاً نیز اشاره گردید، خاصیت آنتی‌اکسیدانی این گیاه به اثبات رسیده است (۱۳ و ۱۱) و ثانیاً نظر به این که ایزوپروترنول موجب تجمع رادیکال‌های آزاد سیتوتوکسیک و به دنبال آن نکروز و ادم در عضله‌ی قلب می‌شود (۶)، احتمالاً برونکوتیدی از طریق مقابله با استرس اکسیداتیو موفق به جلوگیری از اثر ایزوپروترنول شده است.

اگرچه برونکوتیدی به‌طور معنی‌داری از افزایش تعداد گلبول‌های قرمز در اثر ایزوپروترنول جلوگیری نمود ولی از نظر درصد هماتوکریت، گروه‌های دریافت‌کننده‌ی ایزوپروترنول و برونکوتیدی و ایزوپروترنول و نرمال‌سالین برخلاف انتظار در مقایسه با هم تفاوت معنی‌داری نداشتند. از آن‌جاکه ایزوپروترنول در حیوان آزمایشگاهی سبب ادم قلبی نیز می‌شود (۶)، ممکن است به این دلیل برونکوتیدی موفق به کاهش هماتوکریت نشده باشد. زیرا خروج پلاسما از عروق که در ادم رخ می‌دهد، می‌تواند درصد هماتوکریت را به‌طور کاذب افزایش دهد.

گرچه بر مبنای نتایج حاصل از این پژوهش تفاوت معنی‌داری بین گروه دریافت‌کننده‌ی ایزوپروترنول و برونکوتیدی در مقایسه با گروه‌های کنترل و دریافت‌کننده‌ی ایزوپروترنول و نرمال‌سالین از نظر تعداد پلاکت‌ها مشاهده نشد ولی میانگین این تعداد در گروه دریافت‌کننده‌ی ایزوپروترنول و برونکوتیدی به‌طور قابل‌توجهی کمتر از دو گروه مذکور بود.

نتایج این مطالعه نشان داد که از نظر میزان هموگلوبین خون و میانگین غلظت این ترکیب در گلبول‌های قرمز، گروه دریافت‌کننده‌ی ایزوپروترنول و برونکوتیدی در مقایسه با گروه‌های کنترل و دریافت‌کننده‌ی ایزوپروترنول و نرمال‌سالین افزایشی معنی‌دار دارد. احتمالاً برونکوتیدی از طریق اثر مستقیم بر مغز استخوان و یا به‌طور غیرمستقیم در اثر مکانیسم‌های ناشناخته دیگری منجر به افزایش تراکم هموگلوبین در خون و گلبول‌های قرمز شده است و به‌نظر می‌رسد که این اثرات به خاصیت آنتی‌اکسیدانی برونکوتیدی مربوط نباشد. چنین نتایجی حکایت از این موضوع دارند که ترکیب مذکور توان خون را از نظر دریافت و حمل اکسیژن و توزیع آن در بدن افزایش می‌دهد.

نتیجه‌گیری

بر مبنای یافته‌های حاصل از این پژوهش می‌توان نتیجه گرفت که

بر مبنای نتایج حاصل از این مطالعه، گروه دریافت‌کننده‌ی ایزوپروترنول و نرمال‌سالین در مقایسه با گروه کنترل از نظر تعداد گلبول‌های سفید تفاوت معنی‌داری نداشت. این درحالی است که در تحقیقی دیگر که با استفاده از مقدار 150 mg/kg ایزوپروترنول انجام شده بود، مشخص گردید که ترکیب مذکور موجب افزایش معنی‌داری در تعداد گلبول‌های سفید می‌شود (۹). احتمالاً چنین تفاوتی ناشی از این است که تجویز این مقدار از ایزوپروترنول در مقایسه با مقداری که در پژوهش حاضر استفاده گردید، نکروز گسترده‌تر و التهاب شدیدتر و در نتیجه افزایش معنی‌دار در تعداد گلبول‌های سفید را به دنبال داشته است.

نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد که ایزوپروترنول موجب افزایش معنی‌داری در تعداد گلبول‌های قرمز و پلاکت‌ها می‌شود و درصد هماتوکریت و میزان هموگلوبین را نیز به‌طور معنی‌دار افزایش می‌دهد. این نتایج با یافته‌های حاصل از پژوهشی که Sangeetha و Darlin-Quine انجام دادند، منطبق بود (۹). مشخص شده است که ایزوپروترنول موجب تجمع رادیکال‌های آزاد سیتوتوکسیک و نکروز در عضله‌ی قلب می‌شود (۶). ایزوپروترنول احتمالاً به‌علت آسیب و التهابی که در عضله‌ی قلب ایجاد می‌کند، سبب کاهش برونه قلبی و اختلال در اکسیژن‌رسانی به بافت‌ها می‌شود و مغز استخوان نیز در پاسخ به این وقایع و به‌منظور مقابله با اختلال مذکور، فعالیت خود را شدت می‌بخشد و در نتیجه تعداد گلبول‌های قرمز، درصد هماتوکریت و میزان هموگلوبین افزایش می‌یابند. همچنین با توجه به این که ایزوپروترنول موجب آسیب و التهاب عضله‌ی قلب می‌شود، ممکن است افزایش تعداد پلاکت نیز به‌نوعی پاسخ مغز استخوان با انگیزه‌ی جلوگیری از خونریزی و یا کاهش احتمال وقوع آن باشد.

در این مطالعه برای نخستین بار ارزیابی هماتولوژیکی تداخل اثر برونکوتیدی و ایزوپروترنول در موش صحرائی نر نژاد ویستار انجام شد. نتایج این بررسی نشان داد که در حضور برونکوتیدی، ایزوپروترنول قادر به افزایش تعداد گلبول‌های قرمز نیست؛ زیرا گروه دریافت‌کننده‌ی ایزوپروترنول و برونکوتیدی از نظر تعداد گلبول‌های قرمز در مقایسه با گروه کنترل تفاوت معنی‌داری نداشت ولی در قیاس با گروه دریافت‌کننده‌ی ایزوپروترنول و نرمال‌سالین، کاهش معنی‌داری را نمایان ساخت. احتمالاً چنین اثری را می‌توان به خاصیت آنتی‌اکسیدانی برونکوتیدی نسبت داد؛ زیرا



تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از پایان‌نامه دکتری دامپزشکی با عنوان «ارزیابی خون‌شناسی تداخل اثر تیمکس پلاس[®] و برونکوتیدی[®] با ایزوپروترونول در موش صحرائی نر نژاد ویستار» است که براساس مجوز کمیته اخلاق در پژوهش‌های علوم زیستی دانشکده دامپزشکی دانشگاه سمنان با شناسه‌ی IR.SU.REC.1402.10 انجام شد و بدین وسیله نویسندگان از همکاران ارجمندی که در دانشکده مذکور امکان انجام این پژوهش را فراهم آوردند، تشکر و قدردانی می‌کنند.

برونکوتیدی نه تنها از برخی تغییرات هماتولوژیکی ناشی از ایزوپروترونول نظیر افزایش تعداد گلبول‌های قرمز و پلاکت‌ها جلوگیری می‌کند، بلکه می‌تواند از طریق افزایش قابل توجه در میزان هموگلوبین و میانگین غلظت هموگلوبین در گلبول‌های قرمز، ظرفیت خون را از نظر اکسیژن‌رسانی نیز افزایش دهد. برونکوتیدی احتمالاً از طریق مقابله با استرس اکسیداتیو یا به واسطه اثر مستقیم بر مغز استخوان موجب چنین اثراتی شده است که البته به منظور بررسی چنین احتمالاتی، انجام پژوهش‌های تکمیلی ضروری است.

References

1. Nichtova Z, Novotova M, Kralova E & Stankovicova T. Morphological and functional characteristics of models of experimental myocardial injury induced by isoproterenol. *General Physiology and Biophysics* 2012; 31(2): 141-51.
2. Ferreira AJ, Oliveira TL, Castro MC, Almeida AP, Castro CH, Caliar MV, et al. Isoproterenol-induced impairment of heart function and remodeling are attenuated by the nonpeptide angiotensin-(1-7) analogue AVE 0991. *Life Sciences* 2007; 81(11): 916-23.
3. Linck B, Boknik P, Baba HA, Eschenhagen T, Haverkamp U, Jackel E, et al. Long-term beta adrenoceptor-mediated alteration in contractility and expression of phospholamban and sarcoplasmic reticulum Ca(++)-ATPase in mammalian ventricle. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1998; 286(1): 531-8.
4. Suzuki M, Ohte M, Wang ZM, Williams-Jr DL, Little WC & Cheng CP. Altered inotropic response of endothelin-1 in cardiomyocytes from rats with isoproterenol-induced cardiomyopathy. *Cardiovascular Research* 1998; 39(3): 589-99.
5. Zimmer HG. Catecholamine-induced cardiac hypertrophy: Significance of proto-oncogene expression. *Journal of Molecular Medicine* 1997; 75(1): 849-59.
6. Zhou R, Xu Q, Zheng P, Yan L, Zheng J & Dai G. Cardioprotective effect of fluvastatin on isoproterenol-induced myocardial infarction in rat. *European Journal of Pharmacology* 2008; 586(1-3): 244-50.
7. Khalil MI, Ahmmed I, Ahmed R, Tanvir EM, Afroz R, Paul S, et al. Amelioration of isoproterenol-induced oxidative damage in rat myocardium by withania Somnifera leaf extract. *Bio-Med Research International* 2015; 2015(624159): 1-10.
8. Radhiga T, Rajamanickam C, Senthil S & Pugalendi KV. Effect of ursolic acid on cardiac marker enzymes, lipid profile and macroscopic enzyme mapping assay in isoproterenol-induced myocardial ischemic rats. *Food and Chemical Toxicology* 2012; 50(11): 3971-7.
9. Sangeetha T & Darlin-Quine S. Protective effect of S-allyl cysteine sulphoxide (alliin) on glycoproteins and hematology in isoproterenol induced myocardial infarction in male Wistar rats. *Journal of Applied Toxicology* 2008; 28(5): 710-6.
10. Zomorodian K, Saharkhiz MJ, Rahimi MJ, Bandegi A, Shekarkhar G, Bandegani A, et al. Chemical composition and antimicrobial activities of the essential oils from three ecotypes of *Zataria multiflora*. *Pharmacognosy Magazine* 2011; 7(25): 53-9.
11. Poullos E, Vasios GK, Psara E, Antasouras G, Gialeli M, Pavlidou E, et al. Antioxidant activity of medicinal plants and herbs of North Aegean, Greece: Current clinical evidence and future perspectives. *The Natural Products Journal* 2024; 14(3): 31-44.

12. Pranadwista ZF & Nur'aeny N. Effectiveness of natural-based products for radiation-induced oral mucositis therapy: A systematic review. *Cancer Treatment and Research Communications* 2023; 36(1): 100720.
13. Rabiei Z, Mokhtari S, Asgharzade S, Gholami M, Rahnama S & Rafieian-Kopaei M. Inhibitory effect of *Thymus vulgaris* extract on memory impairment induced by scopolamine in rat. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine* 2015; 5(10): 845-51.