

## تأثير عقار الكلنبيوتيرول في بعض المؤشرات الفسلجية في ذكور الأرانب *Oryctolagus cuniculus*

عالية حسين علي

هند ضياء هادي

قسم علوم الحياة، كلية العلوم للنبات، جامعة بغداد

استلام البحث 2015/ 8/ 27

قبول النشر 2015/ 11/ 9



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

### الخلاصة :

هدفت الدراسة الحالية لمعرفة تأثير عقار الكلنبيوتيرول في بعض المؤشرات الفسيولوجية والتي تضمنت وظائف الكبد ، والكلية وتركيز الدهون .استعمل في هذه التجربة 40 ذكراً بالغاً من الارانب قسموا عشوائياً الى أربع مجاميع رئيسية ،المجموعة الاولى أعطيت الماء المقطر ، اما المجاميع الثلاث فأعطيت تراكيوز (2 و4 و6 و مايكروغرام/ كغم من وزن الجسم) من عقار الكلنبيوتيرول لمدة 30 يوماً . جمعت عينات الدم بعد 14 و30 يوماً من تاريخ التجريع .احدث العقار ارتفاعاً غير معنوي في مستوى أنزيمات الكبد AST,ALT في المجموعتين الثانية والثالثة خلال مدة التجريع بينما نلاحظ ان هناك ارتفاعاً معنوياً في كل من انزيمي AST,ALT في المجموعة الرابعة مقارنة بمجموعة السيطرة ، فضلاً عن حدوث ارتفاع غير معنوي (P<0.05) في مستوى الأنزيم ALP في المجاميع المعاملة خلال مدة التجريع .أدت المعاملة بالعقار الى حدوث انخفاض غير معنوي (P<0.05) في تركيز حامض اليوريك واليوريا لمدة 14 يوماً مقارنة بمجموعة السيطرة بينما نلاحظ حدوث انخفاض معنوي في تركيز حامض اليوريك واليوريا بعد 30 يوماً من التجريع مقارنة بمجموعة السيطرة .فضلاً عن دور العقار في الأنخفاض المعنوي (P<0.05) في مستوى الكوليسترول والكليسيريدات الثلاثية و LDL بينما ينخفض مستوى الـ VLDL بصورة غير معنوية خلال مدة المعاملة كما نلاحظ حدوث ارتفاع معنوي في مستوى HDL مقارنة بمجموعة السيطرة .نستنتج من هذه الدراسة ان عقار الكلنبيوتيرول سبب ارتفاعاً معنوياً في مستوى انزيمات الكبد AST,ALT عند الجرعة 6µg/kg خلال مدة المعاملة مع انخفاض معنوي في تركيز حامض اليوريك واليوريا بعد 30 يوماً من المعاملة فضلاً عن الأنخفاض المعنوي في تركيز الدهون خلال مدة المعاملة.

الكلمات المفتاحية: الكلنبيوتيرول ، الكبد ، الكلية ، تركيز الدهون ، الارانب.

### المقدمة :

receptor /cAMP-dependent pathway ترتبط بمستقبلات  $\beta_2$ -adrenoceptor agonists  $\beta_2$ -adrenergic receptor الموجودة في غشاء الخلية مكونة معقداً وهذا المعقد سوف ينشط وحيدة الفان  $\alpha$  للبروتين G ثم تتحرك نحو انزيم Adenylate cyclase يعمل هذا الانزيم على تحويل الأدينوسين ثلاثي الفوسفات Adenosine Triphosphate (ATP) إلى الأدينوسين الحلقي أحادي الفوسفات Cyclic Adenosine Monophosphate (cAMP) الذي سوف يرتبط بالوحدات التنظيمية للبروتين Protein Kinase ثم تتحرك لفسفرة البروتينات وهذه البروتينات قد تكون انزيمات او عوامل استنساخ مثل hormone Sensitive Lipase (HSL), Perilipin, Acetyl-CoA

يستعمل عقار الكلنبيوتيرول في الطب البشري والبيطري لعلاج الأضطرابات التنفسية المزمنة مثل الربو إذ يستعمل بوصفه موسعاً للقصبات الهوائية ويعمل على أرخاء العضلات الملساء لجعل التنفس أسهل [1] يستعمل العقار ايضا بشكل غير قانوني من قبل لاعبي كمال الاجسام وذلك من أجل تسريع عملية النمو عن طريق خفض الدهون في كتلة العضلات وزيادة تراكم البروتين وكذلك بسبب زيادة الأداء البدني [2]. ان عقار الكلنبيوتيرول ذو تركيب كيميائي (4 - amino - 3,5 - dichloro -  $\alpha$  - [(tert-butylamino) methyl] benzyl alcohol) الكلنبيوتيرول  $\beta_2$ -adrenoceptor agonist يعمل من خلال تنشيط مسار  $\beta_2$ -adrenergic

الجسم في الكبد [10]. ان الكليسيريات الثلاثية Triglyceride (T.G) هي شكل من اشكال الدهون الموجودة في بلازما الدم والمكون الرئيس للزيوت النباتية والدهون الحيوانية، تتكون من ارتباط الكليسيرول مع ثلاث جزيئات من الاحماض الدهنية High density lipoprotein (HDL) [11]. بروتين دهني صغير الحجم وعالي الكثافة ويتكون من نسبة عالية من البروتين مع نسبة اقل من الدهون، ويخلق بشكل رئيس في الكبد، ولا يلتصق بجدران الشرايين ويعرف بأسم الدهن الحميد، اذ أنه يساعد على استخراج الكولسترول الزائد وإعادته إلى الكبد ليتم تحطيمه وأفرازه مع سائل المرارة [12]. نوع من Low density lipoprotein (LDL) أنواع البروتينات الدهنية التي تنقل الكولسترول و الـ T.G من الكبد إلى الأنسجة المحيطة [13]. اما النوع الأخر من البروتينات الدهنية الـ (VLDL) very low density lipoprotein فهو بروتين دهني، يصنع بشكل رئيس في الكبد وبدرجة اقل في الامعاء، يتكون 93%-90% من الدهون و 7%-10% من البروتين، ويتصف بكونه قليل الكثافة وله دور كبير في عملية نقل الدهون المختلفة من الكبد الى بقية انسجة الجسم [14].

### المواد وطرائق العمل :

أستعمل في هذه الدراسة 40 ذكراً من الأرناب تراوحت أوزانها بين (1160-1168) غرام تم شراء الحيوانات من الاسواق المحلية وتم ايواؤها في مركز بحوث التقنيات الاحيائية / جامعة النهريين وضعت الحيوانات في اقفاص (4 أرناب في كل قفص)، الاقفاص مصنوعة من الألمنيوم ابعادها (44×60×44) تمت تغذية الحيوانات بمادة pellets وجهزت بالماء بقناتي خاصة تركت لمدة أسبوعين لغرض التأقلم على ظروف إضاءة 12 ساعة ضوء و 12 ساعة ظلام المجموعه الاولى (السيطرة) جُرعت فموياً بجرعة 1 مل لكل أرناب من الماء المقطر. اما المجموعه الثانية جُرعت فموياً بجرعة 1 مل لكل أرناب من مادة الكلنيوتيرول بتركيز (2 مايكروغرام /كغم) من وزن الجسم والمجموعه الثالثة جُرعت فموياً بجرعة 1 مل لكل أرناب من عقار الكلنيوتيرول بتركيز (4 مايكروغرام /كغم) من وزن الجسم. المجموعه الرابعة جُرعت فموياً بجرعة 1 مل لكل أرناب من عقار الكلنيوتيرول بتركيز (6 مايكروغرام /كغم) من وزن الجسم. استمر تجريب هذه المجاميع لمدة 30 يوماً، تم سحب الدم من الحيوانات بعد 14 و30 يوماً من تاريخ المعاملة بحجم 5 ملييلتر بطريقة الطعنة في القلب (Cardiac Puncture) وضع الدم في أنابيب خالية من المادة المانعة للتخثر، تركت الأنابيب في درجة حرارة الغرفة لمدة 15 دقيقة لغرض اكتمال عملية التجلط، بعدها وضعت في جهاز الطرد

Carboxylase (ACC), cAMP response Element Binding Protein (CEBP) المفتاح الذي ينظم عمل الكلنيوتيرول [3]. يمتلك كلنيوتيرول بعض أوجه التشابه الدوائية إلى ادرينالين و ساليوتامول، ولكنه ذو تأثيرات أكثر فعالية كونه يعد منبهاً للجهاز العصبي المركزي، كما يؤدي إلى ارتفاع ضغط الدم، ونقل الأوكسجين ويزيد من معدل ابيض الدهون في الجسم [4]. وقد أستعملت في هذه الدراسة مجموعة من معايير الكيمياء الحيوية في دراسة وظائف الكبد والكلية وتركيز الدهون. أنزيم الاسبارتيت الناقل للأمين (AST) Asparatate aminotransferase. يوجد الانزيم في العضلات الهيكلية، والدماغ، والكبد، والكلية، والبنكرياس، تحدث الزيادة في مستوى الـ AST في حالة الاصابة بتنخر في النسيج وهذا يستعمل مؤشراً لمعرفة مدى اصابة الكبد [5]. وكذلك انزيم الألبانين الناقل للأمين Alanine aminotransferase (ALT) يتم انتاج الانزيم في سايتوبلازم الخلايا الكبدية بشكل رئيس، لذا يعد الأكثر تخصصاً في الكشف عن أمراض الكبد ويوجد كذلك في انسجة اخرى مثل القلب، والكبد، والعضلات الهيكلية، والكلية، والطحال [6]. تتغير فعالية انزيم ALT في مصل الدم في حالات تعرض الخلايا الكبدية للتلف وتحطم أغشيتها، كما ان الزيادة تكون شائعة في أمراض الكبد خاصة التهاب الكبد [7]. اما أنزيم الفوسفاتيز القاعدي (ALP) Alkaline phosphatase فيساعد على تفكك المركبات الحاوية على أصرة فوسفات الأستر أو الأسي Acyl bond or phosphate ester bond وعند تفكك هذه الاصرة يحدث انفلاق أي آخر في أصرة الهيدروكسيل O-H لجزيئة الماء وينتج عنه تكوين الكحول وحامض الفسفوريك، وان زيادة مستوى الانزيم في مصل الدم دلالة على حدوث اضرار في انسجة الجسم، ويزداد مستوى الانزيم في حالة الاصابة بالعديد من الامراض التي تصيب الكبد وتشير الزيادة العالية الى ركود الصفراء [8]. يعد حامض اليوريك من المركبات الحلقية ذو الصيغة الكيميائية  $C_5H_4N_4O_3$ . ينتج حامض اليوريك من التمثيل الغذائي للبيورين فهو يشكل الأيونات والأملاح المعروفة باسم urates و urates uric وتنتمي اليوريا الى صنف المركبات النتروجينية غير البروتينية وتعد الناتج النهائي الحاوي على النتروجين من عمليات ابيض البروتينات، تتكون اليوريا في الكبد وتنتقل الى الدم ثم الى الكليتين إذ تترشح وتطرح في البول [9]. يعد الكولسترول احد انواع الستيرويدات Steroids ذات الأوزان الجزيئية العالية التي لاتذوب في الماء ولكنها سريعة الذوبان بالدهون ومذيبات الدهون الاعتيادية ويعد الغذاء المصدر الأول للكولسترول في مصل الدم اما المصدر الثاني له فيتمثل بالصنع داخل

المنتجة في شركة Mindary الألمانية وبأستعمال جهاز 300 Accent

### النتائج :

يوضح الجدول (1) حدوث ارتفاع غير معنوي في فعالية أنزيم AST في المجموعتين الثانية والثالثة المجرعة بعقار الكلينبوتيرول لمدة 14، 30 يوماً مقارنة بمجموعة السيطرة بينما ارتفع مستوى الأنزيم بصورة معنوية ( $P < 0.05$ ) في المجموعة الرابعة خلال مدة التجريب مقارنة بمجموعة السيطرة.

المركزي على 5000 دورة / دقيقة لمدة 10 دقائق وذلك لغرض الحصول على المصل ثم وضع المصل في أنابيب أبندروف وحفظت في درجة حرارة -20م° الى حين إجراء الفحوصات البايوكيميائية التي شملت:- انزيمات الكبد (AST,ALT,ALP) وظائف الكلى (Urea, Uric acid) وتركيز الدهون (TC, T.G, HDL, LDL, VLDL) حيث أجريت هذه الفحوصات بأستعمال عدة الفحص الخاصة Kit

### جدول (1) تأثير عقار الكلينبوتيرول في مستوى أنزيم AST (IU/L) في ذكور الأرانب المجرعة بالعقار مقارنة بمجموعة السيطرة

المتوسط $\pm$ الخطأ القياسي (AST(IU/L))			المعاملات	المجاميع
LSD	30 يوماً من التجريب	14 يوماً من التجريب		
4.61 NS	1.37 $\pm$ 31.14 A b	1.48 $\pm$ 30.62 A b	السيطرة (ماء مقطر)	الأولى
4.13NS	2.45 $\pm$ 32.70 A b	1.04 $\pm$ 31.44 A b	2 مايكروغرام/كغم (كلينبوتيرول)	الثانية
3.62 NS	1.03 $\pm$ 31.24 A b	0.97 $\pm$ 30.72 A b	4 مايكروغرام/كغم (كلينبوتيرول)	الثالثة
4.06 NS	2.39 $\pm$ 41.92 A a	2.37 $\pm$ 40.60 A a	6 مايكروغرام/كغم (كلينبوتيرول)	الرابعة
---	7.93*	7.25*		LSD

NS: غير معنوي \* ( $P < 0.05$ )

\* الحروف المختلفة الكبيرة تشير الى وجود فروق معنوية بين الاوقات الزمنية عند المستوى ( $p \leq 0.05$ )  
\* الحروف المختلفة الصغيرة تشير الى وجود فروق معنوية بين التراكيز المختلفة للعقار عند المستوى ( $p \leq 0.05$ )

مقارنة بمجموعة السيطرة بينما ارتفع مستوى الأنزيم بصورة معنوية ( $P \leq 0.05$ ) في المجموعة الرابعة مقارنة بمجموعة السيطرة .

يبين جدول (2) حدوث ارتفاع غير معنوي في فعالية أنزيم ALT في المجموعتين الثانية والثالثة المجرعة بعقار الكلينبوتيرول لمدة 14، 30 يوماً

### جدول (2) تأثير عقار الكلينبوتيرول في فعالية أنزيم ALT (IU/L) في ذكور الأرانب المجرعة بالعقار مقارنة بمجموعة السيطرة

المتوسط $\pm$ الخطأ القياسي (ALT(IU/L))			المعاملات	المجاميع
LSD	30 يوماً من التجريب	14 يوماً من التجريب		
4.63 NS	0.92 $\pm$ 17.30 A b	0.81 $\pm$ 13.30 A b	السيطرة (ماء مقطر)	الأولى
4.85 NS	0.81 $\pm$ 18.20 A b	0.77 $\pm$ 14.94 A b	2 مايكروغرام/كغم (كلينبوتيرول)	الثانية
3.97 NS	1.29 $\pm$ 18.18 A b	0.94 $\pm$ 16.56 A b	4 مايكروغرام/كغم (كلينبوتيرول)	الثالثة
6.71*	2.29 $\pm$ 37.32 A a	1.13 $\pm$ 22.88 B a	6 مايكروغرام/كغم (كلينبوتيرول)	الرابعة
---	8.66*	5.73*		LSD

NS: غير معنوي \* ( $P < 0.05$ )

والرابعة المجرعة بالعقار لمدة 14 ، 30 يوماً مقارنة بمجموعة السيطرة .

يظهر جدول (3) حدوث ارتفاع غير معنوي في فعالية أنزيم ALP في المجاميع الثانية والثالثة

### جدول (3) تأثير عقار الكلينبوتيرول في فعالية أنزيم ALP (IU/L) في ذكور الأرانب المجرعة بالعقار مقارنة بمجموعة السيطرة

المتوسط $\pm$ الخطأ القياسي (ALP(IU/L))			المعاملات	المجاميع
LSD	30 يوماً من التجريب	14 يوماً من التجريب		
1.94 NS	1.29 $\pm$ 21.90 A a	0.91 $\pm$ 22.10 A a	السيطرة (ماء مقطر)	الأولى
2.14 NS	1.26 $\pm$ 23.80 A a	1.15 $\pm$ 23.77 A a	2 مايكروغرام/كغم (كلينبوتيرول)	الثانية
2.07 NS	1.72 $\pm$ 24.46 A a	0.84 $\pm$ 25.26 A a	4 مايكروغرام/كغم (كلينبوتيرول)	الثالثة
2.52 NS	2.19 $\pm$ 25.80 A a	1.02 $\pm$ 25.98 A a	6 مايكروغرام/كغم (كلينبوتيرول)	الرابعة
---	4.02 NS	4.31 NS		LSD

NS: غير معنوي \* ( $P < 0.05$ )

غير معنوية في المجموعة الثانية مقارنة بمجموعة السيطرة كما نلاحظ حدوث انخفاض معنوي ( $P \leq 0.05$ ) في مستوى حامض اليوريك في المجموعتين الثالثة والرابعة مقارنة بمجموعة السيطرة.

يبين الجدول (4) تأثير عقار الكلوبيوتيرول في تركيز حامض اليوريك اذ نلاحظ حدوث انخفاض غير معنوي في تركيز حامض اليوريك في المجاميع الثانية والثالثة والرابعة الجرعة بالعقار لمدة 14 يوماً مقارنة بمجموعة السيطرة وبعد مرور 30 يوماً من التجريب انخفض تركيز حامض اليوريك بصورة

جدول (4) تأثير عقار الكلوبيوتيرول في تركيز حامض اليوريك ( $\mu\text{mol/L}$ ) في ذكور الأرانب الجرعة بالعقار مقارنة بمجموعة السيطرة

Uric acid ( $\mu\text{mol/L}$ ) / المتوسط $\pm$ الخطأ القياسي			المعاملات	المجاميع
LSD	30 يوماً من التجريب	14 يوماً من التجريب		
0.723 NS	0.02 $\pm$ 3.94 A a	0.11 $\pm$ 3.24 A a	السيطرة (ماء مقطر)	الأولى
1.077*	0.02 $\pm$ 3.18 A ab	0.05 $\pm$ 2.00 B a	2 مايكروغرام/كغم (كلنيوتيرول)	الثانية
0.579 NS	0.03 $\pm$ 2.47 A b	0.02 $\pm$ 2.102 A a	4 مايكروغرام/كغم (كلنيوتيرول)	الثالثة
0.784 NS	0.03 $\pm$ 2.10 A b	0.04 $\pm$ 2.74 A a	6 مايكروغرام/كغم (كلنيوتيرول)	الرابعة
----	1.422 *	1.305 NS	LSD	
NS: غير معنوي			* ( $P \leq 0.05$ )	

انخفاض معنوي ( $P \leq 0.05$ ) في مستوى اليوريا في المجاميع الثانية والثالثة والرابعة الجرعة بالعقار لمدة 30 يوماً مقارنة بمجموعة السيطرة .

يوضح الجدول (5) حدوث انخفاض غير معنوي في مستوى اليوريا في المجاميع الجرعة بالعقار الثانية والثالثة والرابعة لمدة 14 يوماً مقارنة بمجموعة السيطرة كما يوضح الجدول حدوث

جدول (5) تأثير عقار الكلوبيوتيرول في تركيز اليوريا ( $\text{mmol/L}$ ) في ذكور الأرانب الجرعة بالعقار مقارنة بمجموعة السيطرة

Urea ( $\text{mmol/L}$ ) / المتوسط $\pm$ الخطأ القياسي			المعاملات	المجاميع
LSD	30 يوماً من التجريب	14 يوماً من التجريب		
1.07 NS	0.79 $\pm$ 8.60 A a	0.83 $\pm$ 9.03 A a	السيطرة (ماء مقطر)	الأولى
1.09*	0.80 $\pm$ 6.35 B b	0.86 $\pm$ 8.74 A a	2 مايكروغرام/كغم (كلنيوتيرول)	الثانية
1.24*	0.72 $\pm$ 6.67 B b	0.69 $\pm$ 8.31 A a	4 مايكروغرام/كغم (كلنيوتيرول)	الثالثة
1.36*	0.64 $\pm$ 6.14 B b	0.92 $\pm$ 8.11 A a	6 مايكروغرام/كغم (كلنيوتيرول)	الرابعة
----	1.16*	1.26 NS	LSD	
NS: غير معنوي			* ( $P \leq 0.05$ )	

الثالثة والرابعة مقارنة بمجموعة السيطرة. كما أظهرت النتائج حدوث انخفاض معنوي ( $P \leq 0.05$ ) في مستوى الـ TC في المجاميع الثانية والثالثة والرابعة الجرعة بالعقار لمدة 30 يوماً مقارنة بمجموعة السيطرة.

أظهرت نتائج التحليل الأحصائي والموضحة في الجدول (6) حدوث انخفاض غير معنوي في مستوى الـ TC في المجموعة الثانية لمدة 14 يوماً من التجريب مقارنة بمجموعة السيطرة وانخفض مستوى الكوليسترول معنوياً ( $P \leq 0.05$ ) في المجموعتين

جدول (6) تأثير عقار الكلوبيوتيرول في مستوى الكوليسترول الكلي ( $\text{mmol/L}$ ) في ذكور الأرانب الجرعة بالعقار مقارنة بمجموعة السيطرة

TC ( $\text{mmol/L}$ ) / المتوسط $\pm$ الخطأ القياسي			المعاملات	المجاميع
LSD	30 يوماً من التجريب	14 يوماً من التجريب		
0.328 NS	0.03 $\pm$ 1.40 A a	0.03 $\pm$ 1.42 A a	السيطرة (ماء مقطر)	الأولى
0.409*	0.01 $\pm$ 0.41 B b	0.02 $\pm$ 1.22 A ab	2 مايكروغرام/كغم (كلنيوتيرول)	الثانية
0.466 NS	0.01 $\pm$ 0.57 A b	0.01 $\pm$ 0.89 A bc	4 مايكروغرام/كغم (كلنيوتيرول)	الثالثة
0.392 NS	0.02 $\pm$ 0.42 A b	0.01 $\pm$ 0.65 A c	6 مايكروغرام/كغم (كلنيوتيرول)	الرابعة
-----	0.629 *	0.371 *	LSD	
NS: غير معنوي			* ( $P \leq 0.05$ )	

النتائج حدوث انخفاض غير معنوي في تركيز الـ TG في المجموعة الثانية ولمدة 30 يوماً من التجريب مقارنة بمجموعة السيطرة بينما انخفض مستوى الـ TG معنوياً في المجموعتين الثالثة والرابعة مقارنة بمجموعة السيطرة .

أوضحت النتائج الأحصائية والموضحة في الجدول (7) حدوث انخفاض غير معنوي في مستوى الـ TG في المجموعة الثانية المجرعة بالعقار لمدة 14 يوماً مقارنة بمجموعة السيطرة بينما انخفض مستوى الـ TG معنوياً ( $P \leq 0.05$ ) في المجموعتين الثالثة والرابعة مقارنة بمجموعة السيطرة كما بينت

جدول (7): تأثير عقار الكلوبيتيرول في تركيز الكليسيريدات الثلاثية (mmol/L) في ذكور الأرانب المجرعة بالعقار مقارنة بمجموعة السيطرة

المجاميع	المعاملات	المتوسط $\pm$ الخطأ القياسي (mmol/L) TG	
		14 يوماً من التجريب	30 يوماً من التجريب
الأولى	السيطرة (ماء مقطر)	0.04 $\pm$ 0.99 A a	0.04 $\pm$ 1.05 A a
الثانية	2مايكروغرام/كغم (كلوبيتيرول)	0.03 $\pm$ 0.71 A ab	0.02 $\pm$ 0.688 A ab
الثالثة	4مايكروغرام/كغم (كلوبيتيرول)	0.02 $\pm$ 0.59 A b	0.04 $\pm$ 0.512 A b
الرابعة	6مايكروغرام/كغم (كلوبيتيرول)	0.02 $\pm$ 0.53 A b	0.00 $\pm$ 0.418 A b
LSD		0.391 *	0.469 *
		NS: غير معنوي	

المجموعة الثانية بعد مرور 30 يوماً من التجريب مقارنة بمجموعة السيطرة وكما نلاحظ حدوث ارتفاع غير معنوي في مستوى الـ HDL في المجموعتين الثالثة والرابعة مقارنة بمجموعة السيطرة .

يوضح جدول (8) حدوث ارتفاع غير معنوي في مستوى الـ HDL في المجاميع الثانية، الثالثة والرابعة المجرعة بالعقار لمدة 14 يوماً مقارنة بمجموعة السيطرة كما اوضحت النتائج حدوث ارتفاع معنوي ( $P \leq 0.05$ ) في مستوى الـ HDL في

جدول (8) تأثير عقار الكلوبيتيرول في مستوى (mmol/L) HDL في ذكور الأرانب المجرعة بالعقار مقارنة بمجموعة السيطرة

المجاميع	المعاملات	المتوسط $\pm$ الخطأ القياسي (mmol/L) HDL	
		14 يوماً من التجريب	30 يوماً من التجريب
الأولى	السيطرة (ماء مقطر)	0.003 $\pm$ 0.22 A a	0.003 $\pm$ 0.20 A b
الثانية	2مايكروغرام/كغم (كلوبيتيرول)	0.002 $\pm$ 0.44 A a	0.004 $\pm$ 0.53 A a
الثالثة	4مايكروغرام/كغم (كلوبيتيرول)	0.004 $\pm$ 0.292 A a	0.004 $\pm$ 0.33 A ab
الرابعة	6مايكروغرام/كغم (كلوبيتيرول)	0.005 $\pm$ 0.23 A a	0.002 $\pm$ 0.242 A b
LSD		0.227 NS	0.209 *
		NS: غير معنوي	

انخفاض معنوي ( $P \leq 0.05$ ) في المجموعتين الثانية والثالثة المجرعة بالعقار لمدة 30 يوماً مقارنة بمجموعة السيطرة ونلاحظ حدوث انخفاض غير معنوي في المجموعة الرابعة مقارنة بمجموعة السيطرة .

يوضح جدول (9) حدوث انخفاض معنوي ( $P \leq 0.05$ ) في مستوى الـ LDL في المجموعة الثانية المجرعة بالعقار لمدة 14 يوماً مقارنة بمجموعة السيطرة كما نلاحظ حدوث انخفاض غير معنوي في المجموعتين الثالثة والرابعة مقارنة بمجموعة السيطرة وكذلك يوضح الجدول حدوث

جدول (9) تأثير عقار الكلينيوتيرول في مستوى LDL (mmol/L) في ذكور الأرانب المجرعة بالعقار مقارنة بمجموعة السيطرة

المتوسط $\pm$ الخطأ القياسي (LDL (mmol/L)			المعاملات	المجاميع
LSD	30 يوماً من التجريع	14 يوماً من التجريع		
0.204 NS	0.005 $\pm$ 0.63 A a	0.01 $\pm$ 0.56 A a	السيطرة (ماء مقطر)	الأولى
0.033NS	0.003 $\pm$ 0.021 A b	0.002 $\pm$ 0.054 A b	2مايكروغرام/كغم (كلينيوتيرول)	الثانية
0.114NS	0.002 $\pm$ 0.079 A b	0.002 $\pm$ 0.17 A ab	4 مايكروغرام/كغم (كلينيوتيرول)	الثالثة
0.339 NS	0.007 $\pm$ 0.604 A a	0.03 $\pm$ 0.30 A ab	6 مايكروغرام/كغم (كلينيوتيرول)	الرابعة
----	0.329 *	0.407 *	LSD	
NS: غير معنوي			* (P $\leq$ 0.05)	

يوضح جدول (10) حدوث انخفاض غير معنوي في مستوى الـ VLDL في المجاميع الثانية، الثالثة والرابعة المجرعة بالعقار لمدة 14، 30 يوماً مقارنة بمجموعة السيطرة .

جدول (10) تأثير عقار الكلينيوتيرول في مستوى VLDL (mmol/L) في ذكور الأرانب المجرعة بالعقار مقارنة بمجموعة السيطرة

المتوسط $\pm$ الخطأ القياسي (VLDL (mmol/L)			المعاملات	المجاميع
LSD	30 يوماً من التجريع	14 يوماً من التجريع		
0.105 NS	0.01 $\pm$ 0.21 A a	0.004 $\pm$ 0.198 A a	السيطرة (ماء مقطر)	الأولى
0.083 NS	0.03 $\pm$ 0.134 A a	0.03 $\pm$ 0.142 A a	2 مايكروغرام/كغم (كلينيوتيرول)	الثانية
0.077 NS	0.003 $\pm$ 0.102 A a	0.01 $\pm$ 0.118 A a	4 مايكروغرام/كغم (كلينيوتيرول)	الثالثة
0.049 NS	0.005 $\pm$ 0.075 A a	0.003 $\pm$ 0.106 A a	6 مايكروغرام/كغم (كلينيوتيرول)	الرابعة
----	0.131 NS	0.102 NS	LSD	
NS: غير معنوي			* (P $\leq$ 0.05)	

### المناقشة :

أنث الجردان المجرعة بعقار الكلينيوتيرول. وفي دراسة أخرى أجريت على الخيول أستعمل فيها عقار الكلينيوتيرول بتركيز 3.2 مايكروغرام/كغم مرتين يومياً ولمدة أسبوعين لوحظ ان هذا العقار ليس له تأثير ضار في الكبد كما أظهرت الدراسة انه من الممكن ان نلاحظ تغيرات كبيرة عند استعمال العقار بتركيز اعلى ولمدة 8 أسابيع [18] وان الجرعة، وطريقة أخذ العقار، والمدة التي اعطي بها العقار التي أستعملت في دراستنا لم تظهر آثاراً سلبية في الكبد في التركيزين (4,2 مايكروغرام/كغم) اما عند التركيز (6 مايكروغرام/كغم) نلاحظ حدوث ارتفاع معنوي في مستوى انزيمي AST,ALT وقد أوضح [19] من خلال دراسته على الخيول المجرعة بـ (BAA) Beta adrenergic agonist حدوث ارتفاع معنوي في مستوى انزيمات الكبد لبعض الخيول وهذا يعطي مؤشراً على حدوث ضرر في العضلات. وقد أوضح [15] حدوث ارتفاع في تركيز انزيمات الكبد في الحيوانات المعاملة بعقار الكلينيوتيرول وان الزيادة في فعالية هذه الانزيمات تستخدم كمؤشر لحدوث ضرر في الانسجة. كما أظهرت النتائج الإحصائية حدوث انخفاض غير معنوي في مستوى حامض اليوريك واليوريا في المجاميع المجرعة بعقار الكلينيوتيرول بعد 14 يوماً من التجريع وبعد مرور 30 يوماً من التجريع نلاحظ حدوث انخفاض معنوي في مستوى حامض اليوريك

تشير العديد من البحوث السابقة إلى أن التغيرات الفسلجية التي تحصل في الكبد تكون غير مستقرة وذلك لان الكبد هو المسؤول عن ايض الكثير من السموم والادوية، وربما تؤدي الى زيادة او نقصان انزيمات الكبد وان الانزيمات تحرر إلى داخل الدورة الدموية بعد ضرر الخلية Cell damage، اذ ان اي خلل في التركيب الخلوي للكبد يزيد من مستوى انزيمات الكبد [15]. ان الزيادة والنقصان في مستوى انزيمات الكبد يعزى الى اضطراب يحصل في الغشاء البلازمي [16]. أوضحت النتائج الإحصائية لمستوى انزيمات الكبد خلال مدة التجريع حدوث ارتفاع غير معنوي في مستوى انزيمي AST,ALT في المجموعتين الثانية (2 مايكروغرام/كغم) والثالثة (4 مايكروغرام/كغم) المجرعة بالعقار مقارنة بمجموعة السيطرة بينما نلاحظ حدوث ارتفاع معنوي (P $\leq$ 0.05) في مستوى الأنزيمي في المجموعة الرابعة (6 مايكروغرام/كغم) مقارنة بمجموعة السيطرة اما بالنسبة لمستوى انزيم ALP فنلاحظ حدوث ارتفاع غير معنوي في المجاميع المجرعة بالعقار خلال مدة التجريع وهذا يعني ان الكلينيوتيرول ليس له تأثير سلبي في الكبد في التركيزين (4,2 مايكروغرام/كغم) وتتفق نتائج دراستنا هذه مع النتائج التي حصل عليها [17] في

التقويضي للدهون catabolic metabolism وأنخفاض عملية البناء anabolic metabolism في الخلية الشحمية adipocyte يؤدي الى حدوث انخفاض في تضخم الخلية الشحمية ويؤدي الى انخفاض في ترسب الدهون. كما أوضح [27] ان الثدييات التي تتغذى BAA تمتلك دهوناً أقل وكذلك بين ان انخفاض معدل الدهون في الحيوانات المعاملة بـ BAA يرافقه زيادة في معدل البروتين وزيادة في كتلة العضلات. وبعد مرور 30 يوماً من التجريب نلاحظ استمرار الأنخفاض المعنوي في مستوى TC، LDL و T.G، وحدث ارتفاع معنوي في مستوى الـ HDL وسبب هذا الارتفاع هو ان هذا البروتين الدهني يتكون من نسبة عالية من البروتين ونسبة أقل من الدهون ولأن عقار الكلينيوتيرول يعمل على خفض مستوى الدهون وزيادة تصنيع البروتين لذلك يرتفع مستوى الـ HDL وان مستوى تركيز HDL في المصل يرتبط بعلاقة عكسية مع مستوى تركيز LDL لذلك فإن ارتفاع مستوى الـ HDL يؤدي الى انخفاض مستوى الـ LDL، أما سبب انخفاض مستوى الـ VLDL فهو ان هذا البروتين الدهني يحمل كميات كبيرة من الدهون الثلاثية وان عقار الكلينيوتيرول يثبط تكون الدهون ونقل الدهون الثلاثية من الكبد الى الأنسجة الدهنية ومن ثم فإن هذه الدهون سوف تتحلل بفعل العقار ومن ثم ينخفض مستوى الـ VLDL [28].

### الاستنتاجات:

نستنتج من الدراسة الحالية حصول ارتفاع معنوي في مستوى انزيمات الكبد AST, ALT في المجموعة الرابعة والمجموعة بعقار الكلينيوتيرول فضلاً عن دور العقار في حصول انخفاض في مستوى الكلوسترول و الكليسيريدات الثلاثية والـ LDL، كذلك لوحظ ارتفاع معنوي في مستوى HDL في المجموعة الثانية والمجموعة بالعقار مقارنة بمجموعة السيطرة.

### المصادر:

- [1] Douillard, A.; Galbes, O.; Rossano, B.; Vernus, B. and Bonnieu, A. 2011. Time course in calpain activity and autolysis in slow and fast skeletal muscle during clenbuterol treatment. *Can. J. Physiol Pharmacol.*, 89: 117-125.
- [2] Vulic, A.; Pleadin, J.; Persi, N.; Stojkovic, R. and Ivankovic, S. 2011. Accumulation of  $\beta$ - Agonists clenbuterol and salbutamol in black and white mouse hair. *J. Anal. Toxicol.*, 35:566-570.

واليوربا في المجاميع المجرعة بعقار الكلينيوتيرول وتتفق نتائج دراستنا هذه مع دراسة [20] اذ اوضح حصول انخفاض في مستوى اليوربا وحدث زيادة في تصنيع البروتين في الحيوانات المعاملة بعقار الكلينيوتيرول. وتعد اليوربا الناتج النهائي الحاوي على النتروجين من عمليات هدم البروتينات وتتكون اليوربا في الكبد خلال دورة اليوربا. وتشير اليوربا الى المعدل النسبي لتراكم البروتين وقد أوضح [21] حصول زيادة في حجم الألياف العضلية وتعود هذه الزيادة الى زيادة الأحتفاظ بالنتروجين nitrogen retention وقد أوضح [22] ان الزيادة في حجم العضلات تعود الى الزيادة في ترسب البروتين بنسبة 26% و 34% بعد معاملة الحيوانات بعقار الكلينيوتيرول كما اوضح ان سبب الزيادة يعود الى انخفاض معدل تكسير البروتينات بعد استعمال BAA. كما بين [23] ان عقار الكلينيوتيرول يعمل على زيادة تصنيع البروتين وخفض معدل تحلل البروتين ويعود ذلك الى انخفاض الأنزيم المسؤول عن تحلل البروتين Lysosomalproteolytic enzymes وكذلك اوضح ان لحم الأغنام المعاملة بعقار الكلينيوتيرول تحتوي على نسبة عالية من الرطوبة وهذا يعود الى المحتوى العالي للبروتين والى الأحتفاظ بالماء بنسبة 3 غم لكل غم من البروتين. نلاحظ في هذه الدراسة حدوث انخفاض معنوي في مستوى LDL،T.G،TC بينما يكون الأنخفاض غير معنوي في مستوى الـ VLDL بينما نلاحظ ارتفاعاً غيرمعنوي في مستوى الـ HDL وهذا يتوافق مع الدراسة التي أجراها [24] اذ لاحظنا انخفاض مستوى الدهون في الجرذان المجرعة بعقار الكلينيوتيرول. ويعود سبب انخفاض الدهون الى تنشيط مسار- $\beta_2$ -adrenergic receptor / AMP dependent pathway [25] اذ ترتبط  $\beta_2$  adrenoreceptor agonist بمستقبلات  $\beta_2$  adrenergic receptor مكونة معقداً وهذا المعقد سوف ينشط وحيدة الفا  $\alpha$  للبروتين G ثم تتحرك نحو انزيم Adenylatecyclase يعمل هذا الانزيم على تحويل الأدينوسين ثلاثي الفوسفات Adenosine triphosphate (ATP) الى الأدينوسين الحلقي أحادي الفوسفات Cyclic adenosine monophosphate (cAMP) الذي سوف يرتبط بـ protein kinase (inactive) وبذلك سوف يتحول هذا البروتين الى protein kinase (active) الذي بدوره سوف ينشط hormone sensitive lipase (HSL) الذي يعمل على تحلل الكليسيريدات الثلاثية الى كليسرول وحمض دهنية fatty acid وبذلك سوف يزداد تركيز الأحماض الدهنية والكليسرول. اذ أوضح [26] ان BAA سوف تثبط عملية تصنيع الأحماض الدهنية وتكون triglyceride وهي جزيئات خزن الطاقة في الخلية الدهنية كما أوضح ان الزيادة في عملية الأيض

- [13] Dashty, M.; Motazacker, M. M.; Levels, J.; deVries, M.; Mahmoudi, M.; Peppelenbosch, M. P. and Rezaee, F. 2014. Proteome of human plasma very low-density lipoprotein and low-density lipoprotein exhibits a link with coagulation and lipid metabolism. *Thromb Haemost*, 23(111):518-530.
- [14] Gibbons, G. F.; Wiggins, D.; Brown, A. M. and Hebbachi, A. M. 2004. Synthesis and function of hepatic very low-density lipoprotein. *Biochem. Soc. Trans*, 32: 59-64.
- [15] Chikhou, F. H.; Moloney, A. P.; Allen, P.; Quirke, J. F.; Austin, F. H. and Roche, J. F. 1993. Long-term effects of cimaterol in Friesian steers: I. Growth, feed efficiency, and selected carcass traits. *J. Anim. Sci.*, 71: 906-913.
- [16] Akhere, A. O. and Iyere, O. 2011. Evaluation of the long-term effect of *Urena labata* root extracts on blood glucose and hepatic function of normal rabbits, *J TOXICOL ENV Health Sci*, 3(8):204-213.
- [17] Yang, B.; Bao, Q. Y.; Dong, W. W.; Li, H. Y.; Gao, J. H. and Chen, Y. 2012. Effects of active immunization against the recombinant second extracellular loop of sheep  $\beta_2$ -adrenoceptor on growth and blood biochemical parameters of female rats. *J Anim Feed Sci*, 21:493-502.
- [18] Jessica, A. T. 2009. Effects of clenbuterol on skeletal and cardiac muscle in horses. MSc Thesis University of Louisiana, United state of America, pp.1-69.
- [19] Wagner, S. A.; Mostrom, M. S.; Hammer, C. J.; Thorson, J. F. and Smith, D. J. 2008. Adverse effects of Zilpaterol administration in horses: Three cases. *JEVS*, 28 (4):238-243.
- [3] Kamalakkannan, G.; Petrilli, C. M. and George, I. 2008. Clenbuterol increases lean muscle mass but not endurance in patients with chronic heart failure. *J. Heart Lung Transplant.*, 27 (4): 457-61.
- [4] Robinson, N. E. 2000. Clenbuterol and the horse. In: *Proceedings American Association of Equine Practitioners (AAEP)*; Lexington. 46:229-23.
- [5] Thapa, B. R. and Anuj, W. 2007. Liver Function Tests and their Interpretation. *Indian. J. Pediatr.* 74: 663-671.
- [6] Wilson, D. D. 2008. *Manual of laboratory & diagnostic tests.* the McGraw Hill Companies, New York .PP 564 , 256.
- [7] Nyblom, H.; Björnsson, E.; Simrén, M.; Aldenborg, F.; Almer, S. and Olsson, R. 2006. The AST/ ALT ratio as an indicator of cirrhosis in patients with PBC. *Liver Int.*, 26 (7): 840-5.
- [8] Tonelli, M.; Curhan, G. and Pfeffer, M. 2009. Relation between alkaline phosphatase, serum phosphate, and all-cause or cardiovascular mortality. *Circulation*, 120:178-92.
- [9] Murray, R. K.; Granner, D. K.; Mayes, P. A. and Rodwell, V. W. 2003. Overview of Metabolism. In: *Harper's Illustrated Biochemistry*. 26<sup>th</sup> ed. McGraw-Hill. PP 122-129.
- [10] Al-Shadeedi, M. J. 1975. Effect of using different level of animal fat and plant oil on the cholesterol level in blood serum and egg yolk. MSc Thesis, Collage of agriculture Baghdad University, Iraq, pp.1-85.
- [11] Nelson, D. L. and Cox, M. M. 2000. *Lehninger, Principles of Biochemistry* 3<sup>rd</sup> ed. Worth Publishing, New York. PP 1-57259-153-6.
- [12] Toth, P. P. 2005. The good cholesterol:high-density lipoprotein. *Circulation*, 111 (5): 89-91.



- J. Physiol. Pharmacol. 70: 1555-1562.
- [25] Holm, C.; Langin, D.; Manganiello, V.; Belfrage, P. and Degerman, E. 1997. Regulation of hormone-sensitive lipase activity in adipose tissue. *Methods, Enzymol*, 286: 45-67.
- [26] Mersmann, H. J. 2002. Beta-Adrenergic receptor modulation of adipocyte metabolism and growth. *J. Anim. Sci.*, 80: 24-29.
- [27] Moloney, A.; Allen, P.; Joseph, R. and Tarrant, V. 1991. Influence of beta- adrenergic agonists and similar compounds on growth. In: A. M. Pearson, and T. R. Dutson (ed.) *Growth Regulation in Farm Animals: Advances in Meat Research*. 7: 455-513. Elsevier Applied Science, New York.
- [28] Buyse, J.; Decuypere, E.; Huyghebaert, G. and Herremans, M. 1991. The effect of clenbuterol supplementation on growth performance and on plasma hormone and metabolite levels of broilers. *Poult Sci*, 70 (4): 993-1002.
- [20] López-Carlos, M. A.; Ramírez, R. G.; Aguilera-Soto, J. I.; Rodríguez, H.; Aréchiga, C. F.; Méndez-Llorente, F.; Chavez, J. J.; Medina, C. A. and Silva, J. M. 2012. Effect of the administration program of  $\beta_2$ -adrenergic agonists on growth performance and carcass and meat characteristics of feedlot ram lambs. *J. Anim. Sci.*, 90: 1521-1531.
- [21] Russell, K. E. and Roussel, A. J. 2007. Evaluation of the ruminant serum chemistry profile. *Vet. Clin. N. Amer.- Food Anim*. 23: 403-426.
- [22] Emery, P.W.; Rothwell, N. J.; Stock, M. J. and Winter, P. D. 1984. Chronic effects of beta-agonists on body composition and protein synthesis in the rat. *Biosci. Rep.*, 4:83-91.
- [23] Ricks, C. A. 1987. Partitioning of nutrient utilization in animal production. *Proc. California Animal Nutrition Conference*. PP 7-20.
- [24] Belahsen, R. and Deshaies, Y. 1992. Modulation of lipoprotein lipase activity in the rat by the  $\beta_2$ -adrenergic agonist clenbuterol. *Can.*

## Effect of the Clenbuterol drug in some physiological parameters in male rabbits (*Oryctolagus cuniculus*)

*Hind Diyah Hadi*

*Alia Hussein Ali*

Department of Biology, College of Science for Women, University of Baghdad

Received 27 /8 /2015

Accepted 9/ 11/2015

### **Abstract:-**

This study was designed to investigate the effect of the Clenbuterol drug in some physiological parameters of Liver, Kidney function and lipid profile concentration. Forty adult male rabbits were used in this study. The animals were randomly divided into four groups, the first group was given distilled water (control), while the other three groups were given (2,4,6  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) of Clenbuterol drug for 30 days. Blood samples were collected after 14 and 30 days of the treatment for biochemical study. Drug caused non significant increase ( $P>0.05$ ) in the AST and ALT enzyme activity in second and third groups during treatment period, while we note a significant increase ( $P<0.05$ ) in both AST, ALT enzyme level in fourth group compared with control group, as well as the occurrence of non significantly increase ( $P>0.05$ ) in the ALP enzyme level in the treated animals through treatment period. Treating with drug led to non significant decrease ( $P>0.05$ ) in the uric acid and urea concentration for 14 days compared with control group, while we note significant decrease in the uric acid, urea concentration for 30 days compared with control group. In addition the role of drug in significant decline ( $P<0.05$ ) in the TC, T.G, and LDL level, while non significant decrease in the VLDL level during treatment period, while we note significant increase in the HDL level compared with control group. The conclusion of this study clenbuterol drug caused a significant increase in liver enzymes AST, ALT at dose  $6\mu\text{g}/\text{kg}$  during treatment period with significant decrease in the uric acid, urea concentration after 30 days in addition to significant decrease in lipid profile concentration during treatment period.

**Key words:** Clenbuterol, Liver, Kidney, Lipid profile Concentration, Rabbits.