

## اثرات مصرف ان-کربامیل گلوتامات بر وزن لاشه، کبد و کلیه‌ها در موش‌های صحرائی بالغ دریافت کننده نیکوتین

حبیب چراغی<sup>۱\*</sup>، داود کیانی فرد<sup>۲</sup>، حسین طایفی نصرآبادی<sup>۱</sup>، خسرو پارسائی مهر<sup>۱</sup>

<sup>۱</sup>گروه علوم دامی، دانشکده کشاورزی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران

<sup>۲</sup>گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۴/۱۹ اصلاح نهایی: ۱۴۰۲/۰۵/۲۴ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۷/۲۴

### چکیده

**زمینه و هدف:** پژوهش حاضر به منظور بررسی اثرات مصرف ان-کربامیل گلوتامات بر وزن لاشه و کبد در موش‌های صحرائی بالغ دریافت کننده نیکوتین انجام شد.

**مواد و روش‌ها:** برای انجام این آزمایش از ۴۰ سر موش صحرائی نر بالغ در ۴ گروه و در هر گروه ۱۰ موش در قفس‌های استاندارد استفاده گردید. تیمارهای آزمایشی شامل: ۱- گروه کنترل، ۲- گروه دریافت کننده نیکوتین به میزان ۲ میلی گرم در کیلوگرم در روز، ۳- گروه دریافت کننده ان-کربامیل گلوتامات به میزان ۵۰۰ میلی گرم در کیلوگرم در روز (به صورت گاواژ دهانی)، ۴- گروه دریافت کننده ان-کربامیل ۵۰۰ میلی گرم در کیلوگرم و نیکوتین ۲ میلی گرم در کیلوگرم در روز بود. در روز کشتار حیوانات توسط داروی ترکیبی کتامین و زایلازین بیهوش شدند و کالبد گشایی گردیدند و اندام‌های داخلی و بافت کبد پس از جدا شدن توزین گردیدند. برای آنالیز داده‌ها، از نرم افزار آماری SAS نسخه ۹/۱ با رویه‌ی GLM در قالب طرح کاملاً تصادفی استفاده شد.

**یافته‌ها:** نتایج حاصل از این تحقیق، نشان داد که مصرف ان-کربامیل گلوتامات باعث افزایش وزن موش‌ها هنگام کشتار گردید. از طرفی مصرف نیکوتین و ان-کربامیل گلوتامات تأثیر معنی داری بر وزن کبد و کلیه موش‌ها داشت، به طوری که مصرف تیمارهای آزمایشی باعث کاهش وزن کبد موش‌ها گردید. از سوی دیگر وزن کلیه راست و چپ موش‌ها نیز با مصرف همزمان نیکوتین و ان-کربامیل گلوتامات نسبت به گروه کنترل کاهش یافت.

**نتیجه‌گیری:** مصرف نیکوتین در طولانی مدت می‌تواند موجب تغییرات ساختاری کبد و کلیه‌ها شود. همچنین استفاده از ان-کربامیل گلوتامات موجب کاهش تغییرات ساختاری و عملکردی بافت کبد در اثر مصرف نیکوتین در موش‌های صحرائی بالغ می‌گردد.

**واژه‌های کلیدی:** نیکوتین، ان-کربامیل گلوتامات، کبد، کلیه، وزن بدن، موش صحرائی

حبیب چراغی، داود کیانی فرد، حسین طایفی نصرآبادی، خسرو پارسائی مهر. اثرات مصرف ان-کربامیل گلوتامات بر وزن لاشه، کبد و کلیه‌ها در موش‌های صحرائی بالغ دریافت کننده نیکوتین. مجله طب دامپزشکی جایگزین. ۱۴۰۲؛ ۶(۱۹): ۱۱۰۳-۱۱۰۸.

## مقدمه

نیکوتین یک ماده آلکالوئیدی بسیار سمی است که می‌تواند موجب اختلالات عملکردی متعددی در اندام‌های مختلف گردد. دوز ۶۰ میلی‌گرمی آن می‌تواند تنفس را مختل کند و به تبع آن موجب مرگ شود. نیکوتین با تولید رادیکال‌های آزاد، موجب ایجاد استرس اکسیداتیو، پراکسیداسیون چربی و آسیب سلولی در بافت کبد می‌گردد. تجویز نیکوتین در جوندگان مصرف‌کننده غذا را کاهش می‌دهد و باعث کاهش وزن بدن می‌شود (Hashimoto *et al.*, 2004)، و نیز بر انواع فرآیندهای سلولی از جمله بیان ژن تأثیر می‌گذارد (Kaya *et al.*, 1999). همچنین مصرف این ماده با ایجاد آسیب‌های اکسیداتیو، اغلب منجر به کاهش محتوای گلوکوتایون و کاهش فعالیت برخی از سرکوب‌کننده‌های رادیکال آزاد اکسیژن مانند کاتالاز و سوپراکسید دیسموتاز می‌شود (Dhouib *et al.*, 2014). نیکوتین وزن بدن را با کاهش گرسنگی و افزایش ترموژن کاهش می‌دهد و همچنین با تأثیر بر روی گیرنده‌های نیکوتینی استیل‌کولین در سلول‌های بتای پانکراس باعث افزایش تجزیه و بازسازی اینوزیتول فسفولیپیدها و در نتیجه افزایش حساسیت این سلول‌ها به کلسیم و تحریک ترشح انسولین می‌گردد (Kovacic *et al.*, 2005). از طرفی آنزیم ان-استیل گلوتامات سنتاز، (NAGS) آنزیمی است که تولید ان-استیل گلوتامات (NAG) را از گلوتامات و استیل‌کوآ کاتالیز می‌کند (NCG) آنالوگ ساختاری (NAG)، کوفاکتور carbamoyl فسفات سنتتاز ۱ است. این ترکیب به عنوان محرک آنزیم کربامیل فسفات سنتتاز-۱ (CPS-1) به شمار می‌آید. این آنزیم با سنتز آرژنین نقش مهمی در چرخه اوره ایفا می‌کند. ان-کربامیل گلوتامات با فعال کردن (CPS-1) منجر به تبدیل آمونیوم خون به کربامیل

فسفات میتوکندریایی شده و موجب سنتز (Arg) می‌گردد. ان-کربامیل گلوتامات در ابتدا جهت درمان بیماری هایپرآمونیا استفاده می‌شد (Hashimoto *et al.*, 2004; Kovacic *et al.*, 2005). این ترکیب امروزه به عنوان افزودنی غذایی جهت تأمین اسیدآمین (Arg) مورد استفاده قرار می‌گیرد. تحقیقات نشان می‌دهند که استفاده از ان-کربامیل گلوتامات در رژیم غذایی موجب رشد روده می‌گردد. از سویی دیگر کبد طی روندهای بیوترانسفورماسیون با دخالت آنزیم‌های مختلف سموم مواد را پاک‌سازی و غیر فعال می‌سازد (Xiao *et al.*, 2016). همچنین کبد با داشتن آنزیم‌های گوناگون محل اصلی متابولیسم داروهای مختلف بوده که برخی از این داروها مانند ان-کربامیل گلوتامات منجر به افزایش سرمی برخی از فاکتورهای کبدی مانند ALT، AST و ALP می‌شود (Liu *et al.*, 2015). به طوریکه تقریباً در تمامی بیماری‌های کبدی این آنزیم‌ها افزایش می‌یابد (Hashimoto *et al.*, 2004). با توجه به موارد ذکر شده و مضرات نیکوتین بر وزن بدن و به خصوص عملکرد و شکل اندام‌های کبد و کلیه، انجام این تحقیق ضروری به نظر می‌رسد.

## مواد و روش‌ها

این تحقیق از خرداد ماه ۱۴۰۱ به مدت شش هفته در دانشکده دامپزشکی دانشگاه تبریز مورد مطالعه قرار گرفتند. برای انجام این تحقیق ۴۰ سر موش صحرایی نر بالغ در ۴ گروه و در هر گروه ۱۰ موش در قفس‌های استاندارد تقسیم بندی شدند. تیمارهای آزمایشی شامل: ۱- گروه کنترل، ۲- گروه دریافت‌کننده نیکوتین به میزان ۲ میلی‌گرم در کیلوگرم در روز، ۳- گروه دریافت‌کننده ان-کربامیل گلوتامات به میزان ۵۰۰

استفاده شد. داده‌ها با استفاده از نرم افزار آماری SAS نسخه ۹/۱ با رویه‌ی GLM در قالب طرح کاملاً تصادفی CRD مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. مقایسه میانگین‌ها نیز با آزمون چند دامنه‌ای دانکن با سطح ۵ درصد مورد بررسی قرار گرفتند.

### یافته‌ها

جدول ۱ تأثیر مصرف نیکوتین و ان-کربامیل گلوتامات بر اوزان دوره‌ای موش‌های صحرایی را نشان می‌دهد. نتایج نشان می‌دهند که تیمارهای آزمایشی تأثیر معنی‌داری بر وزن موش‌ها تا ۱۰ روز پس از مصرف نداشتند، اما ۲۰، ۳۰ و ۴۰ روز بعد از مصرف، وزن موش‌ها تحت تأثیر قرار گرفت، به طوری‌که مصرف ان-کربامیل گلوتامات باعث افزایش وزن شد.

میلی گرم در کیلوگرم در روز (به صورت گاوآژ دهانی)، ۴- گروه دریافت کننده ان-کربامیل ۵۰۰ میلی گرم در کیلوگرم در و نیکوتین ۲ میلی گرم در کیلوگرم در روز می‌باشد. برای بررسی تأثیر نیکوتین و ان-کربامیل گلوتامات بر افزایش وزن بدنی، روزهای ۱۰، ۲۰، ۳۰ و ۴۰ موش‌ها با ترازوی دیجیتال با دقت  $\pm 10$  گرم توزین شدند. همچنین برای بررسی کبد و کلیه نیز در روز کشتار حیوانات توسط داروی ترکیبی کتامین و زایلازین بیهوش شدند و پس از کالبد گشایی بافت‌های مذکور جدا شده و توزین گردیدند.

برای آنالیز داده‌ها، از طرح کاملاً تصادفی و مدل آماری طبق فرمول  $y_{ij} = \mu + A_i + e_{ij}$  استفاده شد که  $y_{ij}$ : مقدار هر مشاهده،  $\mu$ : میانگین هر مشاهده،  $T_i$ : اثر تیمار و  $e_{ij}$ : اشتباه آزمایشی مربوط به مشاهده بود.

تیمار	وزن اولیه (gr)	پس از ۱۰ روز (gr)	پس از ۲۰ روز (gr)	پس از ۳۰ روز (gr)	پس از ۴۰ روز (gr)
کنترل	۲۰۹/۳۳	۲۳۷/۳۳	<sup>ab</sup> ۲۳۷/۱۱	<sup>b</sup> ۲۴۱/۱۱	<sup>ab</sup> ۲۴۷/۱۱
نیکوتین	۱۹۲/۶۷	۲۱۴/۶۷	<sup>b</sup> ۲۲۴/۸۹	<sup>b</sup> ۲۳۰/۵۶	<sup>b</sup> ۲۳۷/۵۶
ان-کربامیل گلوتامات	۲۰۸/۴۴	۲۱۶/۴۴	<sup>a</sup> ۲۶۵/۶۷	<sup>a</sup> ۲۸۱	<sup>a</sup> ۲۸۹/۶۷
نیکوتین + ان-کربامیل گلوتامات	۲۰۲/۶۷	۲۱۳/۶۷	<sup>b</sup> ۲۲۵/۳۳	<sup>b</sup> ۲۳۸/۸۹	<sup>ab</sup> ۲۴۵/۳۳
SEM	۲۳/۰۴	۲۳/۰۴	۲۴/۱۹	۲۸/۲۹	۳۳/۷۱
P value	۰/۴۴۳	۰/۲۱۷	۰/۰۱۳	۰/۰۱۳	۰/۰۳۶

**جدول ۱.** بررسی مصرف نیکوتین و ان-کربامیل گلوتامات بر اوزان دوره‌ای موش‌های صحرایی بالغ. حروف غیر مشابه در ستون‌های مختلف تفاوت‌های معنی‌دار را نشان می‌دهند ( $p < 0.05$ ).

و کلیه موش‌ها داشت، به طوری‌که مصرف نیکوتین باعث کاهش وزن کبد موش‌ها گردید. از سوی دیگر مصرف همزمان نیکوتین و ان-کربامیل گلوتامات وزن کلیه راست و چپ موش‌ها را کاهش داد.

جدول ۲ تأثیر مصرف نیکوتین و ان-کربامیل گلوتامات بر وزن لاشه و کبد و کلیه موش‌های صحرایی را نشان می‌دهد. نتایج نشان می‌دهند که مصرف ان-کربامیل گلوتامات باعث افزایش وزن موش‌ها هنگام کشتار گردید. از طرفی مصرف نیکوتین و ان-کربامیل گلوتامات تأثیر معنی‌داری بر وزن کبد

وزن کلیه چپ (gr)	وزن کلیه راست (gr)	وزن کبد (gr)	وزن کشتار (gr)	تیمار
<sup>a</sup> ۱/۲۹	<sup>a</sup> ۱/۳۷	<sup>a</sup> ۱۲/۱۰	<sup>b</sup> ۲۴۳/۲	کنترل
<sup>ab</sup> ۱/۰۶	<sup>ab</sup> ۱/۰۷	<sup>b</sup> ۸/۶۳	<sup>b</sup> ۲۳۷/۱	نیکوتین
<sup>ab</sup> ۱/۱۰	<sup>ab</sup> ۱/۱۲	<sup>b</sup> ۸/۰۶	<sup>a</sup> ۲۹۱/۳	ان-کربامیل گلو تامات
<sup>b</sup> ۰/۹۷	<sup>b</sup> ۱/۰۲	<sup>b</sup> ۷/۹۰	<sup>b</sup> ۲۴۰/۵	نیکوتین + ان-کربامیل گلو تامات
<sup>۰</sup> /۱۸۱	<sup>۰</sup> /۲۲	<sup>۱</sup> /۶۸	<sup>۳۴</sup> /۸۵	SEM
<sup>۰</sup> /۰۱۶	<sup>۰</sup> /۰۳۲	<sup>۰</sup> /۰۰۰۲	<sup>۰</sup> /۰۲۶	P value

**جدول ۲.** بررسی مصرف نیکوتین و ان-کربامیل گلو تامات بر وزن لاشه، کبد و کلیه موش های صحرائی بالغ. حروف غیر مشابه در ستون های مختلف تفاوت های معنی دار را نشان می دهند ( $p < 0.05$ ).

## بحث

(2017). گزارشات متابولیکی نشان می دهند که مصرف ان-کربامیل گلو تامات در پستانداران اثر قابل توجهی بر لیپوژن دارد (Kaya et al., 2005) اما این مکانیسم ناشناخته می باشد. زیرا NCG فقط در جهت فعال کردن CPS-5 و CPS-I ایفای نقش می کند. این عامل احتمالاً از طریق تغییر سنتز آرژنین اثر تنظیمی خود را بر لیپوژن اعمال می کند (Kovacic et al., 2005; Salahshoor et al., 2016). موافق با یافته تحقیق اخیر بررسی ها نشان می دهند که، قرار گرفتن در معرض نیکوتین به مدت سه هفته به میزان ۵ میلی گرم/کیلوگرم به صورت داخل صفاقی باعث کاهش وزن نسبی کبد و کلیه شد (Salahshoor et al., 2016).

## نتیجه گیری

یافته های این پژوهش نشان می دهد که مصرف ان-کربامیل گلو تامات احتمالاً می تواند اثرات زیانبار نیکوتین بر وزن کبد و کلیه در موش های صحرائی را کاهش دهد. با این حال، برای روشن شدن مکانیسم های زمینه ای و پیامدهای درمانی بالقوه، تحقیقات بیشتری لازم است.

## تعارض منافع

بین نویسندگان تعارض در منافع گزارش نشده است.

نتایج نشان می دهند که مصرف ان-کربامیل گلو تامات باعث افزایش وزن موش ها هنگام کشتار گردید، اما نیکوتین باعث کاهش وزن موش ها شد. نیکوتین عمدتاً در کبد متابولیزه شده و از طریق کلیه دفع می شود (Liu et al., 2017; Kaya et al., 1999). ان-کربامیل گلو تامات (NCG) از طریق تولید آرژنین باعث افزایش وزن می گردد (He et al., 2018). اما بررسی ها نشان می دهند که، قرار گرفتن در معرض نیکوتین به مدت سه هفته به میزان ۵ میلی گرم/کیلوگرم به صورت داخل صفاقی باعث کاهش قابل توجه وزن کل بدن شد (Alzoubi et al., 2018; Puri et al., 2011). از طرفی مصرف نیکوتین باعث کاهش وزن کبد موش ها گردید. همچنین وزن کلیه راست و چپ موش ها نیز با مصرف همزمان نیکوتین و ان-کربامیل گلو تامات نسبت به تیمار شاهد کاهش یافت. بررسی ها نشان می دهند که، مصرف ان-کربامیل گلو تامات (اختلال در سرعت رشد و وزن کبد) در موش ها، خوک ها و بره ها مشاهده شد، به طوریکه تأخیر در رشد کبد تحت تأثیر سرکوب تکثیر سلول های کبدی و همچنین کاهش اندازه سلول های کبدی ناشی از رشد سرکوب شده سلول ها، و یا افزایش مرگ سلول های کبدی از طریق آپوپتوز می باشد (He et al., 2018; Liu et al., 2018).

## References

- Alzoubi HK., Mayyas FA., Mahafzah R. and Khabour OF. Melatonin prevents memory impairment induced by high-fat diet: Role of oxidative stress. *Behav Brain Res*, 2018; 336: 93-98.
- Dhouib H., Jallouli M., Draief M., El-Fazaal S. and Bouraoui S. The effect of nicotine and its interaction with ethanol on biochemical parameters, oxidative damage and histological changes in the rat's liver. *IOSR J Environ Sci Toxicol Food Technol*, 2014; 63(6): 72-82.
- Hashimoto T., Yoneda M., Shimada T., Kurosawa M. and Terano A. Intraportal nicotine infusion in rats decreases hepatic blood flow through endothelin-1 and both endothelin A and endothelin B receptors. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2004;196(1): 1-10.
- He J. Niu, Y. and Wang F. Dietary curcumin supplementation attenuates inflammation, hepatic injury and oxidative damage in a rat model of intra-uterine growth retardation. *Br J Nutr*, 2018; 120(5): 537-548 .
- Kaya SS., Mahmoodn A., Li Y., Yavuz, E., Goksel M. and Chopp M. Apoptosis and expression of p53 response proteins and cyclin D1 after cortical impact in rat brain. *Brain Res*, 1999; 818(1): 23-33.
- Kovacic P. and Cooksy A. Iminium metabolism for nicotine toxicity and addiction: oxidative stress and electron transfer. *Med Hypotheses*, 2005; 64: 104-111.
- Liu JW., Mai KS., Xu W., Zhang YJ., Zhou HH. and Ai QH. Effects of dietary glutamine on survival, growth performance, activities of digestive enzyme, antioxidant status and hypoxia stress resistance of half-smooth tongue sole (*Cynoglossus semilaevis* Günther) post larvae. *Aquaculture*, 2015; 446: 48e56.
- Liu Y., Ma C., Li H., Li L., Gao F. and Ao C. Effects of intrauterine growth restriction during late pregnancy on the cell apoptosis and related gene expression in ovine fetal liver. *Theriogenology*, 2017; 90: 204-209.
- Salahshoor M., Mohamadian S., Kakabaraei S., Roshankhah S. and Jalili C. Curcumin improves liver damage in male mice exposed to nicotine. *J tradit complement med*, 2016; 6: 176-183.
- Xiao L., Cao W., Liu G., Fang T., Wu X. and Jia G. Arginine, N-Carbamylglutamate, and glutamine exert protective effects against oxidative stress in rat intestine. *Anim Nutr*, 2016; 2: 242e8.



# Effects of N-carbamylglutamate Administration on Carcass, Liver, and Kidney Weights in Adult Male Rats Exposed to Nicotine

Habib Cheraghi<sup>1\*</sup>, Davoud Kianifard<sup>2</sup>, Hossein Tayefi-Nasrabadi<sup>2</sup>, Khosro Parsaeimehr<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Animal Science, Faculty of Agriculture, University of Tabriz, Tabriz, Iran

<sup>2</sup>Department of Basic Sciences, Faculty of Veterinary, University of Tabriz, Tabriz, Iran

Received: 10/Jul/2023

Revised: 15/Aug/2023

Accepted: 16/Oct/2023

## Abstract

**Background and aim:** The present study aimed to investigate the effects of N-carbamylglutamate administration on carcass and liver weights in adult male rats exposed to nicotine.

**Materials and Methods:** Forty adult male rats were randomly divided into four groups of ten rats each. The treatment groups were as follows: 1- Control group, 2- Nicotine group (2 mg/kg/day), 3- N-carbamylglutamate group (500 mg/kg/day administered orally), and 4- Nicotine and N-carbamylglutamate group (2 mg/kg/day nicotine and 500 mg/kg/day N-carbamylglutamate). On the day of euthanasia, the animals were anesthetized with a combination of ketamine and xylazine, and their carcasses were dissected. Internal organs and liver tissue were weighed after separation. Data were analyzed using the GLM procedure of SAS statistical software (version 1/9) in a completely randomized design.

**Findings:** The results demonstrated that N-carbamylglutamate administration increased the body weight of the rats at slaughter. Moreover, co-administration of nicotine and N-carbamylglutamate significantly impacted liver and kidney weights, leading to a decrease in liver weight. Additionally, the weights of both right and left kidneys were reduced in the nicotine and N-carbamylglutamate group compared to the control group.

**Conclusion:** Long-term nicotine consumption can induce structural alterations in the liver and kidneys. Also, administration of N-carbamylglutamate appears to mitigate the structural and functional changes in liver tissue caused by nicotine exposure in adult rats.

**Keywords:** Nicotine, N-carbamylglutamate, Liver, Kidney, Body weight, Rat

**Cite this article as:** Habib Cheraghi, Davoud Kianifard, Hossein Tayefi-Nasrabadi, Khosro Parsaeimehr. Effects of N-carbamyl glutamate consumption on carcass weight, liver and kidneys in adult rats receiving nicotine. J Altrn Vet Med. 2023; 6(19): 1103-1108.

\* **Corresponding Author**

Department of Animal Science, Faculty of Agriculture, University of Tabriz, Tabriz, Iran.

E-mail: [cheraghihabib50@gmail.com](mailto:cheraghihabib50@gmail.com), Orcid: <https://orcid.org/0009-0006-3200-5262>