



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

حبيب چراغی<sup>\*</sup>، داود کیانی فرد<sup>۱</sup>، حسین طایفی نصرآبادی<sup>۲</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 | تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۵/۲۴ | تاریخ نهایی: ۱۴۰۲/۰۷/۲۴ | اصلاح: ۱۴۰۲/۰۷/۲۴

## چکیده

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

**مواد و روش‌ها:** برای انجام این آزمایش از ۴۰ سر موش صحرایی نر بالغ در ۴ گروه و در هر گروه ۱۰ موش در قفسه‌های 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 گاواز 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 زایلazین بیوهوش شدن و کالبدگشایی 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 رویه 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 شد. از طرفی مصرف نیکوتین و ان-کربامیل گلوتامات تأثیر معنی داری بر وزن کبد و کلیه موش‌ها داشت، به طوریکه 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 صحرایی بالغ می‌گردد.

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

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

\* نویسنده مسئول: گروه علوم دامی، دانشکده کشاورزی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران.

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

فسفات میتوکندریایی شده و موج 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 اسیدآمینه (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 بیوتانسفورماسیون با دخالت آنزیم‌های مختلف سموم مواد را پاک سازی و غیرفعال 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 دریافت کننده نیکوتین به میزان ۲ میلی‌گرم در کیلوگرم در روز، ۳- گروه دریافت کننده ان-کربامیل گلوتامات به میزان ۵۰۰

## 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 مصرف 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 گلوتاتیون و کاهش فعالیت برخی از سرکوب‌کننده‌های رادیکال آزاد اکسیژن Dhouib *et al.*, 2014 مانند کاتالاز و سوپراکسید دیسموتاز می‌شود (Nikotin وزن بدن را با کاهش گرسنگی و افزایش ترموزنر کاهش می‌دهد و همچنین با تأثیر بر روی گیرنده‌های نیکوتینی استیل کولین 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).

آن-استیل گلوتامات سنتاز، (NAGS) آنزیمی است که تولید ان-استیل گلوتامات (NAG) را از گلوتامات و استیل کوا آ کاتالیز می‌کند (NCG) آنالوگ ساختاری (NAG)، کوفاکتور carbamoyl فسفات سنتاز است. این ترکیب به عنوان محرك آنزیم کربامیل فسفات سنتاز-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

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.

میلی‌گرم در کیلو‌گرم در روز (به صورت گاواژ دهانی)، ۴-گروه دریافت کننده ان-کربامیل ۵۰۰ میلی‌گرم در کیلو‌گرم در و نیکوتین ۲ میلی‌گرم 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 دقیق  $\pm 1.0$  گرم توزین شدند. همچنین برای بررسی کبد و کلیه نیز در روز کشتار حیوانات توسط داروی ترکیبی کتابیم و زایلازین بیهوده 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،  $A_i$ : میانگین هر مشاهده،  $T_i$ : اثر تیمار و  $e_{ij}$ : اشتباہ 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	۲۰.۹/۳۳	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	۲۰.۸/۴۴	۲۱۶/۴۴	<sup>a</sup> ۲۶۵/۶۷	<sup>a</sup> ۲۸۱	<sup>a</sup> ۲۸۹/۶۷
نیکوتین + ان-کربامیل گلوتامات	۲۰.۲/۶۷	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 لشه 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

تیمار	وزن کشتار (gr)	وزن کبد (gr)	وزن کلیه راست (gr)	وزن کلیه چپ (gr)
کنترل	<sup>b</sup> ۲۴۳/۲	<sup>a</sup> ۱۲/۱۰	<sup>a</sup> ۱۳۷	<sup>a</sup> ۱۲۹
نیکوتین	<sup>b</sup> ۲۳۷/۱	<sup>b</sup> ۸/۶۳	<sup>ab</sup> ۱/۰۷	<sup>ab</sup> ۱/۰۶
ان-کربامیل گلوتامات	<sup>a</sup> ۲۹۱/۳	<sup>b</sup> ۸/۰۶	<sup>ab</sup> ۱/۱۲	<sup>ab</sup> ۱/۱۰
نیکوتین + ان-کربامیل گلوتامات	<sup>b</sup> ۲۴۰/۵	<sup>b</sup> ۷/۹۰	<sup>b</sup> ۱/۰۲	<sup>b</sup> ۰/۹۷
SEM	۳۴/۸۵	۱/۶۸	۰/۲۲	۰/۱۸۱
P value	۰/۰۲۶	۰/۰۰۰۲	۰/۰۳۲	۰/۰۱۶

جدول ۲. بررسی مصرف نیکوتین و ان-کربامیل گلوتامات بر وزن لاشه، کبد و کلیه موش‌های صحرایی بالغ. حروف غیر مشابه در ستون‌های مختلف تفاوت‌های معنی‌دار را نشان میدهند ( $p < 0.05$ ).

2017). گزارشات متابولیکی نشان می‌دهند که مصرف ان-کربامیل گلوتامات در پستانداران اثر قابل توجهی بر لیپوژنر دارد (Kaya *et al.*, 2005) اما این مکانیسم ناشناخته می‌باشد. زیرا NCG فقط در جهت فعال کردن CPS-5 و CPS-I اینفای نقش می‌کند. این عامل احتمالاً از طریق تغییر سنتر آرژنین اثر تنظیمی خود را بر لیپوژنر اعمال می‌کند Kovacic *et al.*, 2005; Salahshoor *et al.*, 2016). موافق با یافته تحقیق اخیر بررسی‌ها نشان می‌دهند که، قرار گرفتن در معرض نیکوتین به مدت سه هفته به میزان ۵ میلی گرم/کیلو گرم به صورت داخل صفاقی باعث کاهش وزن نسبی کبد و کلیه شد (Salahshoor *et al.*, 2016).

### نتیجه‌گیری

یافته‌های این پژوهش نشان می‌دهد که مصرف ان-کربامیل گلوتامات احتمالاً می‌تواند اثرات زیانبار نیکوتین بر وزن کبد و کلیه در موش‌های صحرایی را کاهش دهد. با این حال، برای روشن شدن مکانیسم‌های زمینه‌ای و پیامدهای درمانی بالقوه، تحقیقات بیشتری لازم است.

### تعارض منافع

بین نویسنده‌گان تعارض در منافع گزارش نشده است.

بحث نتایج نشان می‌دهند که مصرف ان-کربامیل گلوتامات باعث افزایش وزن موش‌ها هنگام کشتار گردید، اما نیکوتین باعث کاهش وزن موش‌ها شد. نیکوتین عمدها در کبد متابولیزه شده و از طریق کلیه دفع می‌شود (Liu *et al.*, 2017; Kaya *et al.*, 1999 He *et al.*, 2011). اما بررسی‌ها نشان می‌دهند که، قرار گرفتن در معرض نیکوتین به مدت سه هفته به میزان ۵ میلی گرم/کیلو گرم به صورت داخل صفاقی باعث کاهش قابل توجه وزن کل بدن شد (Alzoubi *et al.*, 2018; Puri, 2018). از طرفی مصرف نیکوتین باعث کاهش وزن کبد موش‌ها گردید. همچنین وزن کلیه راست و چپ موش‌ها نیز با مصرف همزمان نیکوتین و ان-کربامیل گلوتامات نسبت به تیمار شاهد کاهش یافت. بررسی‌ها نشان می‌دهند که، مصرف ان-کربامیل گلوتامات (اختلال در سرعت رشد و وزن کبد) در موش‌ها، خوک‌ها و بردها مشاهده شد، به طوریکه تأخیر در رشد کبد تحت تأثیر سرکوب تکثیر سلول‌های کبدی و همچنین کاهش اندازه سلول‌های کبدی ناشی از رشد سرکوب شده سلول‌ها، و یا افزایش مرگ سلول‌های کبدی از طریق آپوپتوز می‌باشد (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 (*CynoglossussemilaevisGünther*) 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: [cheraghib50@gmail.com](mailto:cheraghib50@gmail.com), Orcid: <https://orcid.org/0009-0006-3200-5262>