Autumn (2024) 13(50): 67-75
DOI: 10.30473/eab.2025.72323.1965
Received: 18 Sep 2024 Accepted: 25 Feb 2025

Experimental Animal Biology Open Access

ORIGINAL ARTICLE

Time-dependent effects of nicotine on serum glucose, albumin, urea, uric acid, and liver histology in rat

Haji Yousefipour, Mehdi Basaki(0000-0003-4737-5988), Davoud Kianifard, Yousef Panahi, Mehri Anisi

Department of Basic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, University of Tabriz, Tabriz, Iran.

Correspondence
Mehdi Basaki
Email: m.basaki@tabrizu.ac.ir

How to cite
Haji Yousefipour, P., Basaki, M., Kianifard, D., Panahi, Y., & Anisi, M. (2024). Time-dependent effects of nicotine on serum glucose, albumin, urea, uric acid, and liver histology in rat. *Experimental Animal Biology*, *13*(50), 67-75.

ABSTRACT

Nicotine is a natural alkaloid and the primary cause of tobacco addiction. Nicotine stimulates the brain, raises blood pressure and heart rate, increases metabolic rate, suppresses appetite, and regulates body weight through binding to nicotinic acetylcholine receptors (nAChRs). Nicotine causes weight loss, enzyme leakage, lipid peroxidation, and oxidative stress in the liver. To investigate the time-dependent effects of nicotine on liver function rats were injected intraperitoneally daily with of nicotine (2 mg/kg). Forty blood samples were taken at four stages, as four independent groups, before nicotine administration and 30 minutes, one week, and four weeks after the first nicotine administration. Serum glucose, albumin, urea, and uric acid were measured by standard methods. After four weeks of nicotine administration, liver samples were fixed in a 10% formaldehyde solution, and diameters of the central vein, hepatocyte, and sinusoid and thickness of the liver capsule were measured. Short and long-term nicotine administration decreased serum glucose and albumin. Serum urea and uric acid decreased following immediate, short-term, and long-term nicotine administration. Also, the diameter of hepatocytes and sinusoids increased after four weeks of nicotine administration. Nicotine reduces hepatic synthesis of glucose, albumin, urea, and uric acid time-dependently through various regulatory mechanisms. Investigating nicotine's effects on the genes and enzymes involved in liver metabolism will help to clarify the molecular mechanisms of nicotine's effects.

KEYWORDS

Nicotine, glucose, albumin, urea, uric acid, liver.

© 2023, by the author(s). Published by Payame Noor University, Tehran, Iran.
This is an open access article under the CC BY 4.0 license (https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).

سال سیزدهم، شماره دوم، پیاپی پنجاهم، پاییز ۱۴۰۳ (۶۷-۷۵)

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۶/۲۸ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۱۲/۰۱

DOI: 10.30473/eab.2025.72323.1965

نشریه علمی

زیست‌شناسی جانوری تجربی

«مقاله پژوهشی»

اثرات وابسته به زمان نیکوتین بر گلوکز، آلبومین، اوره، اسیداوریک سرم و بافت‌شناسی کبد در موش صحرایی

پریناز حاجی یوسفی‌پور، مهدی بساکی[۰۰۰۰۰۰۰۳۴۷۳۷۵۹۸۸]، داوود کیانی‌فرد، یوسف پناهی، مهری انیسی

گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران.

نویسنده مسئول:
مهدی بساکی
رایانامه: m.basaki@tabrizu.ac.ir

چکیده

نیکوتین یک آلکالوئید طبیعی و عامل اصلی اعتیاد به دخانیات است. نیکوتین با اتصال به گیرنده‌های نیکوتینی استیل‌کولین (nAChRs) مغز را تحریک می‌کند، فشار خون و ضربان قلب را افزایش می‌دهد، سرعت متابولیسم را افزایش می‌دهد، اشتها را سرکوب می‌کند و وزن بدن را تنظیم می‌کند. نیکوتین باعث کاهش وزن، نشت آنزیم، پراکسیداسیون لیپیدی و استرس اکسیداتیو کبد می‌شود. برای بررسی زمانی اثرات نیکوتین بر عملکرد کبد روزانه نیکوتین (۲ mg/kg) به‌صورت داخل صفاقی به موش‌ها تزریق شد. ۴۰ نمونه خون در چهار مرحله زمانی، به‌عنوان چهار گروه مستقل، قبل از تزریق نیکوتین و ۳۰ دقیقه، یک هفته و چهار هفته پس از اولین تزریق نیکوتین گرفته شد. گلوکز، آلبومین، اوره و اسید اوریک سرم با روش‌های استاندارد اندازه‌گیری شد. پس از چهار هفته تجویز نیکوتین، نمونه‌های کبد در محلول فرمالدئید ۱۰ درصد تثبیت شدند و قطر ورید مرکزی، هپاتوسیت و سینوزوئید و ضخامت کپسول کبد اندازه‌گیری شد. تجویز کوتاه‌مدت و بلند مدت نیکوتین گلوکز و آلبومین سرم را کاهش داد. تجویز فوری، کوتاه‌مدت و طولانی‌مدت نیکوتین اوره و اسید اوریک سرم را کاهش داد. قطر سلول‌های کبدی و سینوزوئیدها پس از چهار هفته تجویز نیکوتین افزایش یافت. نیکوتین با مکانیسم‌های تنظیمی مختلف سنتز کبدی گلوکز، آلبومین، اوره و اسید اوریک را به‌صورت وابسته به زمان کاهش می‌دهد. بررسی اثرات نیکوتین بر ژن‌ها و آنزیم‌های دخیل در متابولیسم کبد به‌روشن‌ترشدن مکانیسم‌های مولکولی اثرات نیکوتین کمک خواهد کرد.

واژه‌های کلیدی

نیکوتین، گلوکز، آلبومین، اوره، اسید اوریک، کبد.

استناد به این مقاله:

حاجی یوسفی‌پور، پریناز؛ بساکی، مهدی؛ کیانی‌فرد، داوود؛ پناهی، یوسف و انیسی، مهری (۱۴۰۳). اثرات وابسته به زمان نیکوتین بر گلوکز، آلبومین، اوره، اسیداوریک سرم و بافت‌شناسی کبد در موش صحرایی. *فصلنامه زیست‌شناسی جانوری تجربی*، ۱۳(۵۰)، ۶۷-۷۵.

https://eab.journals.pnu.ac.ir/

مقدمه

نیکوتین (C10H14N2؛ ۱۶۲,۲۳ گرم بر مول) یک آلکالوئید فعال دارویی جدا شده از تنباکو است که از یک حلقه پیریدین و یک حلقه پیرولیدین تشکیل شده است (Sansone *et al*., 2023). نیکوتین تا حدود ۰/۳ درصد از وزن خشک تنباکو را تشکیل می‌دهد و هر سیگار حاوی ۲ میلی‌گرم نیکوتین است (Sridharan *et al*., 2023). نیکوتین خالص مایعی شفاف تا قهوه‌ای روشن یا زرد با بوی مشخص است و در حلال‌های آلی بسیار محلول است (Mishra *et al*., 2015). نیکوتین از طریق مخاط دهان، ریه‌ها، پوست و روده جذب می‌شود (Gui *et al*., 2021). نیکوتین از طریق جریان خون گردش می‌کند و به‌راحتی از سد خونی مغزی عبور می‌کند تا به سیستم عصبی مرکزی برسد. نیکوتین اثرات خود را با اتصال گیرنده‌های نیکوتین استیل کولین (nAChRs) بر روی سلول‌های عصبی و غیر عصبی واسطه می‌کند (Alkam & Nabeshima, 2019).

کبد اندامی با عملکردهای کلیدی مختلف در متابولیسم، ایمنی، ذخیره‌سازی و پاکسازی مولکول‌های زیستی، انعقاد خون و سم‌زدایی است. سیستم سیتوکروم P450 کبدی در متابولیسم ترکیبات خارجی مانند نیکوتین نقش اساسی دارد. در پستانداران مسیر اصلی متابولیسم نیکوتین اکسیداسیون به کوتینین توسط CYP2A6 کبدی است. کوتینین به‌عنوان متابولیت اصلی نیکوتین به اشکال هیدروکسیله، گلوکورونیده و سایر متابولیت‌های دفعی تبدیل می‌شود (Nasrin *et al*., 2023). بخش کوچکی از نیکوتین (۱۰-۲۰ درصد) به‌طور مستقیم از طریق ادرار دفع می‌شود. نیمه عمر نیکوتین در انسان حدود دو ساعت است (Murphy, 2021).

نیکوتین عامل اصلی اعتیاد در میان مصرف‌کنندگان دخانیات است. دوز کشنده نیکوتین برای انسان ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم تخمین زده می‌شود (Alkam & Nabeshima, 2019). همانطورکه در مطالعات انسانی و حیوانی نشان داده شده است، نیکوتین بر عملکرد بسیاری از اندام‌ها تأثیر منفی می گذارد. اثرات بیولوژیکی نیکوتین به بسیاری از سیستم‌های بدن مانند سیستم‌های قلبی عروقی، تنفسی، کلیوی و تولید مثلی گسترش یافته است (Lee & Fariss, 2017; Nasrin *et al*., 2023). همچنین نیکوتین به‌عنوان یک ماده سرطان‌زا گزارش شده است (Beheshtipour *et al*., 2018). نیکوتین استرس اکسیداتیو را هم در داخل بدن و هم در شرایط آزمایشگاهی القا می‌کند. نیکوتین باعث پراکسیداسیون لیپیدی و اختلال در عملکرد آنتی‌اکسیدانی کبد موش‌ها می‌شود (Khaled *et al*., 2020; Raeeszadeh *et al*., 2022). قرارگرفتن در معرض نیکوتین باعث آسیب DNA و القای ژن‌های مرتبط با آپوپتوز در کبد می‌شود (Jalili *et al*., 2017). ROS تولیدشده در طول متابولیسم نیکوتین باعث تشدید کبد چرب الکلی می‌شود (Seitz *et al*., 2023). نیکوتین به‌طور قابل‌توجهی وزن کبد را کاهش می‌دهد و متوسط قطر سلول‌های کبدی، ورید مرکزی کبد و سطح سرمی آنزیم‌های کبدی را افزایش می‌دهد (Salahshoor *et al*., 2019). نیکوتین عملکردهای متابولیکی متعددی مانند تحریک مغز، افزایش فشار خون و ضربان قلب (Sridharan *et al*., 2023)، افزایش سرعت متابولیسم، سرکوب اشتها و تنظیم وزن بدن نشان می‌دهد (Gui *et al*., 2021). بنابراین کبد اندام مناسبی برای انعکاس اثرات متابولیکی تجویز نیکوتین است. با توجه به پیشینه پژوهش، اگرچه پژوهش‌های متعددی درباره اثرات نیکوتین بر کبد وجود دارد مطالعه حاضر بر اثرات وابسته به زمان نیکوتین بر کبد متمرکز شده است. همچنین با توجه به پیچیدگی فرایندهای متابولیکی و گستردگی متابولیت‌های کبدی، این مطالعه به تحلیل زمانی و دقیق تغییرات بیوشیمیایی برخی از متابولیت‌های کبدی و بافت‌شناسی کبد پرداخته است.

مواد و روش کار

حیوانات

چهل سر موش صحرایی نر بالغ با وزن تقریبی ۳۰۰ گرم تحت شرایط کنترل‌شده و دسترسی آزاد به آب و غذا نگهداری شدند. پس از چهار روز سازگاری با محیط، روزانه ۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم نیکوتین (مرک، آلمان) به‌صورت داخل صفاقی به حیوانات تزریق شد. دوز نیکوتین برای موش‌ها بر اساس میانگین دریافت روزانه نیکوتین در افراد سیگاری (Alkam & Nabeshima, 2019) و با استفاده از فرمول های استاندارد تبدیل دوز (Nair & Jacob, 2016) تنظیم شد. نگهداری و مراقبت از حیوانات آزمایشی مطابق با دستورالعمل‌های مؤسسه ملی بهداشت (انتشارات NIH شماره ۸۰۲۳، اصلاح‌شده ۱۹۷۸) و دستورالعمل کمیته نگهداری حیوانات دانشگاه تبریز بود.

جمع‌آوری نمونه‌های خون و کبد

نمونه‌های خون در چهار مرحله زمانی گرفته شدند و به‌عنوان چهار گروه مستقل برای بررسی اثرات وابسته به زمان نیکوتین در نظر گرفته شدند. در هر مرحله ۱۰ نمونه خون برای آنالیز بیوشیمیایی جمع‌آوری شد. قبل و سپس ۳۰ دقیقه، یک هفته و چهار هفته پس از اولین تزریق نیکوتین خون گرفته شد. سرم‌ها جداشده و در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. پس از چهار هفته درمان با نیکوتین، حیوانات آسان‌کشی شدند. نمونه‌های کبد جدا و در محلول فرمالین ۱۰ درصد تثبیت شدند.

آنالیزهای بیوشیمیایی

گلوکز، آلبومین، اوره و اسید اوریک سرم با روش استاندارد رنگ‌سنجی با استفاده از کیت‌های تجاری (پارس آزمون، ایران) و بر اساس راهنمای سازنده اندازه‌گیری شدند.

اندازه‌گیری گلوکز سرم

گلوکز به‌روش گلوکز اکسیداز در طول موج ۵۱۰ نانومتر اندازه‌گیری شد. اکسیژن آزاد شده از گلوکز توسط گلوکز اکسیداز، کینین ایمین را با فنل و ۴-آمینو آنتی‌پیرین در حضور پراکسیداز تشکیل داد. مقدار کینونیمین تشکیل شده با مقدار گلوکز نسبت مستقیم داشت.

اندازه‌گیری آلبومین سرم

آلبومین با استفاده از (Bromocresol Green; BCG) در طول موج ۵۴۶ نانومتر اندازه‌گیری شد. آلبومین یک کمپلکس سبز-آبی رنگ با BCG در pH اسیدی تشکیل داد. شدت رنگ متناسب با مقدار آلبومین نمونه بود.

اندازه‌گیری اوره سرم

اندازه‌گیری اوره به‌روش اوره آز در طول موج ۳۶۰ نانومتر انجام شد. اوره توسط اوره آز به آمونیاک و فرمات هیدرولیز شد. آمونیاک با ۲-oxoglutarate تولیدشده توسط گلوتامات دهیدروژناز (GLDH) از گلوتامات پس از اکسیداسیون NADH به NAD واکنش نشان داد. تغییر در جذب در واحد زمان به‌دنبال کاهش غلظت NADH متناسب با غلظت اوره در نمونه بود.

اندازه‌گیری اسید اوریک سرم

اسید اوریک به‌روش TOOS در طول موج ۵۲۶ نانومتر اندازه‌گیری شد. اسید اوریک، آب و اکسیژن توسط اوریکاز به آلانتوئین، دی‌اکسیدکربن و پراکسیدهیدروژن تبدیل شدند. سپس، معرف TOOS با ۴ آمینو آنتی‌پیرین و پراکسید هیدروژن توسط پراکسیداز واکنش داد و ایندامین و آب تولید شد. مقدار ایندامین بدست آمده متناسب با مقدار اسید اوریک نمونه بود.

بررسی بافت‌شناسی

پنج برش (ضخامت ۵ میکرومتر) از هر نمونه کبد تهیه و با روش هماتوکسیلین و ائوزین (H&E) رنگ‌آمیزی شدند. در هر برش ۱۰ میدان میکروسکوپی مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. تصاویر توسط دوربین Dino-Eye Eyepiece AM7023B (میکروسکوپ دیجیتال Dino-Lite) گرفته شده و توسط نرم‌افزار تحلیل تصویر Dino-Lite پردازش شده است. قطر ورید مرکزی، هپاتوسیت و سینوزوئید و ضخامت کپسول کبد برای ارزیابی‌های مورفومتریک اندازه‌گیری شد.

آنالیز آماری

آنالیز آماری با استفاده از بسته نرم‌افزاری SPSS 22 انجام شد. تمامی داده‌ها به‌صورت میانگین ± انحراف معیار نمایش داده شدند. آنالیز واریانس یک طرفه برای تعیین معنی‌داری اختلاف بین گروه‌های مختلف استفاده شد. مقادیر $P<0/05$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

نتایج

گلوکز سرم

نتایج اندازه‌گیری گلوکز سرم (شکل A-۱) نشان داد که ۳۰ دقیقه پس از تجویز نیکوتین، سطح گلوکز نسبت به قبل از تجویز تغییر معنی‌داری نداشت. با این‌حال، سطوح به‌صورت گلوکز وابسته به زمان کاهش یافت، به‌طوریکه کم‌ترین آن پس از چهار هفته تجویز نیکوتین مشاهده شد ($P<0/05$). سطح گلوکز سرم پس از چهار هفته مصرف نیکوتین ۲۰ درصد کم‌تر از سطح قبل از تجویز بود.

آلبومین سرم

سطح آلبومین سرم ۳۰ دقیقه و یک هفته بعد از تجویز نیکوتین نسبت به قبل از تجویز تغییری نکرد. با این‌حال، پس از چهار

هفته تجویز نیکوتین، آلبومین سرم به‌طور معنی‌داری تا کاهش (۱۹ درصد) یافت (P<۰/۰۵) (شکل B-۱).

اوره سرم

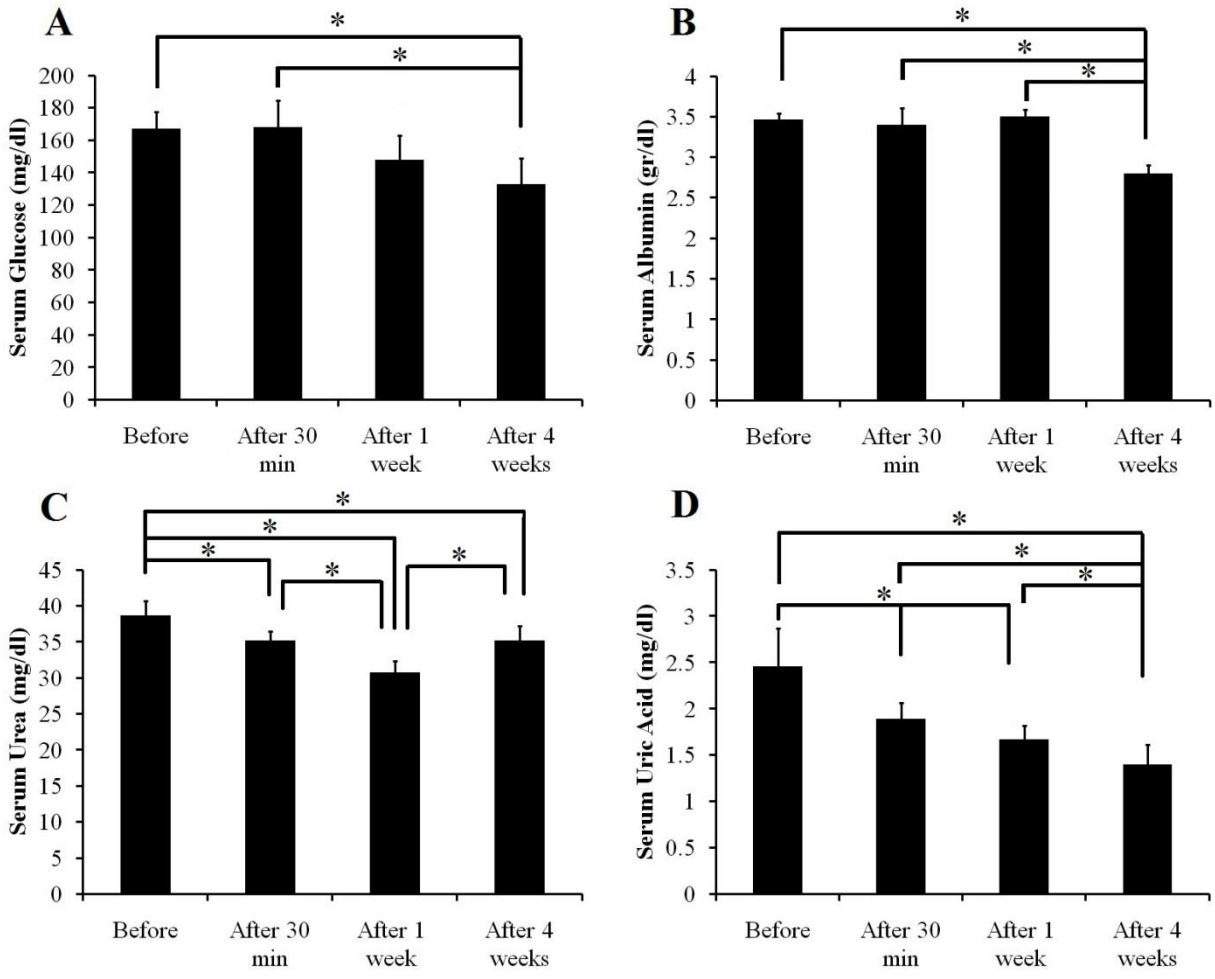
همان‌طورکه در شکل C-۱ نشان داده شده است، تجویز نیکوتین سطح سرمی اوره را کاهش داد. اوره سرم پس از ۳۰ دقیقه و یک هفته مصرف نیکوتین به‌صورت وابسته به زمان به‌طور معنی‌داری کاهش یافت (P<۰/۰۵). مقدار اوره سرم چهار هفته پس از تجویز نیکوتین نیز کم‌تر از قبل تجویز بود (P<۰/۰۵). کم‌ترین سطح اوره پس از یک هفته مصرف نیکوتین مشاهده شد که ۲۰ درصد کم‌تر از قبل از تجویز بود.

اسید اوریک سرم

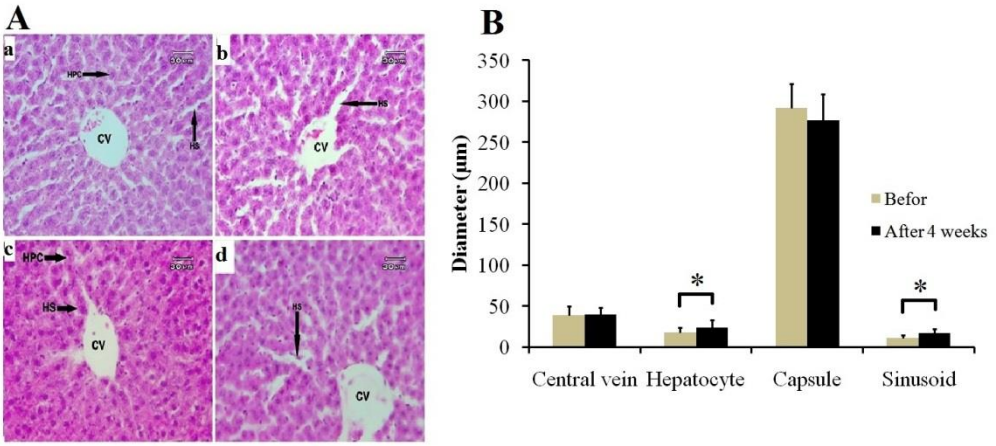
سطح اسید اوریک سرم به‌طور قابل‌توجهی (P<۰/۰۵) و به‌طور وابسته به زمان پس از تجویز نیکوتین کاهش یافت. کم‌ترین سطح اسید اوریک پس از چهار هفته تجویز نیکوتین مشاهده شد (شکل D-۱). سطح اسید اوریک بعد از ۳۰ دقیقه، یک هفته و چهار هفته مصرف نیکوتین حدود ۲۳، ۳۲ و ۴۳ درصد کم‌تر از سطح قبل از تجویز بود (P<۰/۰۵).

بافت‌شناسی کبد

نتایج اثرات نیکوتین بر بافت‌شناسی کبد در شکل (۲) نشان داده شده است. آسیب‌های بافتی مانند نکروز، تجمع لیپید و یا افزایش بافت همبند در بافت کبد مشاهده نشد. قطر ورید مرکزی کبد نسبت به قبل از تجویز نیکوتین تغییری نکرد. با این‌حال، قطر هپاتوسیت و سینوزوئیدها پس از تجویز نیکوتین افزایش یافت (P<۰/۰۵). ضخامت کپسول کبدی نیز به‌دنبال تجویز نیکوتین افزایش یافت، اما این تغییر از نظر آماری معنی‌دار نبود.



شکل ۱. تغییرات پارامترهای بیوشیمیایی به‌دنبال تجویز نیکوتین (۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم). A: گلوکز سرم، B: آلبومین سرم، C: اوره سرم، D: اسید اوریک سرم.
علامت * نشان‌دهنده وجود اختلاف آماری معنی‌دار در سطح P<۰/۰۵ است.



شکل ۲. تغییرات بافتی کبد به‌دنبال چهار هفته تجویز نیکوتین (۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم). A: فوتومیکروگراف بافت کبد. a و c: قبل از تجویز نیکوتین، b و d: پس از چهار هفته تجویز نیکوتین. CV: ورید مرکزی، HPC: هپاتوسیت، HS: سینوزوئید کبدی. پس از چهار هفته تجویز نیکوتین قطر هپاتوسیت و سینوزوئیدها افزایش یافت. رنگ آمیزی H & E. بزرگنمایی x100. B: اندازه‌گیری‌های کمی بافت کبد. علامت * نشان‌دهنده وجود اختلاف آماری معنی‌دار در سطح P<۰/۰۵ است.

بحث

نیکوتین و دود تنباکو اثرات مختلفی بر متابولیسم پستانداران دارند. نیکوتین از اکسیداسیون پیروات جلوگیری می‌کند و چرخه اسید سیتریک را مختل می‌کند. سیگار و نیکوتین باعث افزایش لیپولیز و افزایش سطح اسیدهای چرب آزاد می‌شود. همچنین نیکوتین بر فسفوریلاسیون گیرنده‌های انسولین تأثیر می‌گذارد و جذب گلوکز توسط سلول‌ها را تغییر می‌دهد (Harris *et al*., 2016). با توجه به گستره وسیع فرایندهای متابولیک و نقش مرکزی کبد در متابولیسم، مطالعه حاضر بر تحلیل زمانی اثرات نیکوتین بر سطوح سرمی برخی از متابولیت‌های کبد و بافت‌شناسی کبد متمرکز شد. تجویز کوتاه‌مدت و طولانی‌مدت نیکوتین باعث کاهش سطح گلوکز و آلبومین سرم شد. اوره و اسید اوریک سرم به‌دنبال تجویز فوری، کوتاه‌مدت و طولانی‌مدت نیکوتین کاهش یافت. همچنین چهار هفته تجویز نیکوتین باعث افزایش قطر هپاتوسیت‌ها و سینوسوئیدهای کبدی شد.

مطالعات مختلف نشان می‌دهد که سیگار بر متابولیسم گلوکز تأثیر می گذارد. گلوکز خون ناشتا در بیماران دیابتی سیگاری نسبت به بیماران غیرسیگاری با محدوده سنی مشابه بیش‌تر بود (Mouhamed *et al*., 2016; Sari *et al*., 2018). بررسی قند خون بعد از غذا در افراد سیگاری (۲۰ نخ سیگار در روز و حداقل یک سال سیگارکشیدن) و افراد غیرسیگاری نشان داد که سیگار کشیدن قبل و بعد از غذا احتمالاً با کاهش تخلیه معده، گلوکز پلاسما پس از غذا را کاهش می‌دهد (Grøndahl *et al*., 2018). قرارگرفتن موش‌های باردار در معرض دود سیگار باعث کاهش گلوکز خون نوزادان شد، اما تجویز ۰/۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم نیکوتین چنین تأثیری نداشت (Obembe *et al*., 2021). تجویز نیکوتین در آب آشامیدنی (۲۰ میکروگرم در میلی‌لیتر) به‌مدت سه هفته با کاهش گلوکونئوژنز کبدی، قند خون ناشتا و قند خون پس از غذا را در موش کاهش داد (Tsuneki *et al*., 2016). مکانیسم هایپرگلیسمی در افراد سیگاری به‌وضوح مشخص نشده است. سیگار باعث افزایش غلظت آنتاگونیست‌های انسولین مانند کاتکول‌آمین‌ها، کورتیزول و هورمون رشد می‌شود و جذب سلولی گلوکز با واسطه انسولین را کاهش می‌دهد. نیکوتین ممکن است واسطه اثرات سیگار بر حساسیت به انسولین باشد. البته سایر اجزای دود تنباکو نیز ممکن است دخیل باشند (Mouhamed *et al*., 2016).

یک اثر سمی مستقیم بر روی سلول‌های پانکراس نیز برای نیکوتین پیشنهاد شده است. نیکوتین باعث تولید گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) و استرس اکسیداتیو و در نتیجه آسیب اکسیداتیو به DNA، پروتئین‌ها و لیپیدها می‌شود. به‌دلیل سطوح پایین آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی، سلول‌های جزایر پانکراس در برابر ROS بسیار آسیب پذیر هستند. استرس اکسیداتیو آنزیم پلی (ADP-ribose) پلیمراز (PARP) را فعال می‌کند و باعث کاهش NAD سلولی و آپوپتوز در سلول‌های جزیره‌ای تولیدکننده انسولین می‌شود (Bhattacharjee *et al*., 2016). بنابراین به نظر می رسد مصرف سیگار و نیکوتین اثرات متفاوتی بر قند خون دارد. همچنین نیکوتین اثرات دوگانه و وابسته به زمان بر گلوکز دارد. به این ترتیب، گلوکز خون بلافاصله یا مدت کوتاهی پس از تجویز نیکوتین افزایش می یابد، درحالی‌که مصرف طولانی‌مدت نیکوتین باعث کاهش گلوکز خون و افزایش حساسیت به انسولین

می‌شود (Seoane-Collazo *et al*., 2020; Vu *et al*., 2014). تجویز داخل صفاقی نیکوتین (۰/۵، ۱ و ۱/۵ میلی‌گرم در کیلوگرم) به‌مدت پنج روز با تحریک ترشح گلوکاگون باعث افزایش معنی‌دار گلوکز سرم شد (Hosseini, 2012). این اثرات دوگانه نیکوتین بر گلوکز خون با نتایج مطالعه حاضر همخوانی دارد که نشان داد گلوکز سرم ۳۰ دقیقه پس از مصرف نیکوتین تغییری نکرده اما یک هفته و چهار هفته پس از مصرف کاهش یافته است.

پروتئین تام و آلبومین در افراد سیگاری (فعال و غیرفعال) کم‌تر از افراد غیر سیگاری گزارش شده است (Roohi & Mehjabeen, 2017). افزودن برگ‌های تنباکو به رژیم غذایی موش‌ها باعث کاهش آلبومین سرم و پروتئین تام شد (Ugbor *et al*., 2019). تجویز نیکوتین (۶ میلی‌گرم بر کیلوگرم) به‌مدت هشت هفته باعث کاهش پروتئین سرم، آلبومین و گلوبولین در خوکچه هندی شد (Albasha & Azab, 2016). ۶ میلی‌گرم بر کیلوگرم نیکوتین به‌مدت شش هفته باعث کاهش آلبومین سرم در موش صحرایی شد (Mohamed *et al*., 2021). در مطالعه حاضر، تجویز سریع و کوتاه‌مدت نیکوتین بر آلبومین سرم تأثیری نداشت. با این‌حال، تجویز طولانی‌مدت نیکوتین باعث کاهش آلبومین سرم شد که با گزارش های قبلی مطابقت دارد. افزایش حجم کاری کبد برای از بین‌بردن سموم در افراد سیگاری و همچنین آسیب اکسیداتیو ناشی از سموم موجود در دود سیگار، ممکن است باعث کاهش سنتز کبدی آلبومین شود (Ugbor *et al*., 2019). مواد شیمیایی موجود در دود سیگار به‌طور مستقیم و غیرمستقیم بر پروفایل پروتئین سرم تأثیر می‌گذارند. این ترکیبات به‌طور مستقیم خواص اتصالی آلبومین را تغییر داده و منجر به تخریب آن در کبد و از دست‌دادن آن توسط کلیه می‌شود. به همین دلیل دفع آلبومین در افراد سیگاری بیش‌تر است (Roohi & Mehjabeen, 2017). بنابراین ترکیبات موجود در تنباکو و دود سیگار، از جمله نیکوتین، باعث کاهش سنتز و افزایش دفع آلبومین و در نتیجه کاهش آلبومین سرم می‌شوند.

مطالعه اثرات مکمل رزوراترول در برابر آسیب کلیوی ناشی از نیکوتین در موش‌های صحرایی نشان داد که تزریق داخل وریدی نیکوتین (۰/۶ میلی‌گرم بر کیلوگرم) به‌مدت چهار هفته باعث افزایش BUN و کراتینین می‌شود (Ramalingam *et al*., 2019). تجویز داخل صفاقی نیکوتین (۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم) به‌مدت ۳۰ روز باعث افزایش اوره و اسید اوریک سرم در موش صحرایی شد (Ben Saad *et al*., 2019). همچنین تجویز داخل صفاقی نیکوتین (۰/۶ میلی‌گرم بر کیلوگرم) به‌مدت ۲۸ روز باعث افزایش سطح سرمی اوره و اسید اوریک در خوکچه هندی شد (Albasha & Azab, 2016). افزایش سطح اوره خون در افراد سیگاری به‌دنبال تجویز نیکوتین، که با نتایج مطالعه حاضر در تناقض است، ممکن است به‌دلیل آسیب اکسیداتیو به کلیه‌ها یا کاهش فیلتراسیون گلومرولی ناشی از نیکوتین و متابولیت‌های آن باشد (Ben Saad *et al*., 2019; Ramalingam *et al*., 2019).

برخلاف اوره و کراتینین سرم (Eid *et al*., 2022)، اسید اوریک سرم در افراد سیگاری نسبت به افراد غیرسیگاری کم‌تر است (Alrouji *et al*., 2023) و ارتباط معکوس بین مصرف سیگار و اسید اوریک خون گزارش شده است (Fanning *et al*., 2018). همچنین نتایج مطالعه بزرگ فرامینگهام نشان داد که سیگار کشیدن با کاهش خطر ابتلا به نقرس مرتبط است (Wang & Krishnan, 2015). این یافته‌ها با مطالعه حاضر در مورد کاهش اسید اوریک خون پس از تجویز طولانی‌مدت نیکوتین مطابقت دارد. از آنجایی که اسید اوریک یکی از فراوان ترین آنتی‌اکسیدان های بدن است، برخی مطالعات کاهش اسید اوریک در افراد سیگاری را به استرس اکسیداتیو ناشی از ترکیبات موجود در دود سیگار نسبت داده اند (Alrouji *et al*., 2023; Kim & Choe, 2019). از سوی دیگر کاهش اسید اوریک خون در افراد سیگاری به کاهش سنتز آن نیز نسبت داده شده است (Rumora *et al*., 2020). بنابراین، کاهش اسید اوریک مشاهده شده در مطالعه حاضر ممکن است به‌دلیل اثر بازدارندگی نیکوتین یا متابولیت‌های آن بر سنتز اسید اوریک باشد. برخی از ترکیبات موجود در دود سیگار می توانند غلظت اسید اوریک را با مهار آنزیم گزانتین اکسیداز کاهش دهند (Rumora *et al*., 2020). همچنین کاهش فوری، کوتاه و بلندمدت اسید اوریک پس از تجویز نیکوتین در مطالعه حاضر ممکن است نشان‌دهنده تنظیم سریع آنزیم‌ها و تنظیم طولانی‌مدت ژن‌های دخیل در سنتز اسید اوریک توسط نیکوتین یا متابولیت‌های آن باشد.

تجویز طولانی‌مدت نیکوتین داخل صفاقی (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) باعث افزایش آنزیم‌های کبدی سرم و استرس اکسیداتیو در بافت کبد می‌شود (Khaled *et al*., 2020). تجویز داخل صفاقی نیکوتین (۷۵/۰ میلی‌گرم در کیلوگرم) به‌مدت هشت هفته باعث دژنراسیون سلول‌های کبدی، پرخونی ورید مرکزی و نفوذ سلول‌های التهابی در بافت کبد شد (Bafageeh & Abdelaziza, 2019). قرارگرفتن روزانه در معرض دود یک سیگار باعث افزایش تعداد میتوکندری‌ها، ازبین‌رفتن کریستاهای میتوکندری و گسترش فضای بین غشایی شد (Battah *et al*., 2016). تجویز داخل صفاقی نیکوتین (۲/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم)

به‌مدت چهار هفته باعث کاهش وزن کبد و افـزایش سـلول‌هـای کبدی و قطر ورید مرکزی شد (Jalili *et al*., 2015). تجویز زیر جلدی نیکوتین (۴ میلی‌گرم در کیلوگرم) به‌مدت شش هفته باعث افزایش تعداد هپاتوسیت‌ها و قطر سینوسی و پرخونی ورید مرکزی کبد موش صحرایی شد (Abushofa *et al*., 2019). در مطالعـه حاضر چهار هفته تزریق داخل صفاقی نیکوتین باعث افزایش قطر سلول‌های کبدی و سینوسوئیدها شد. افزایش انـدازه سـلول‌هـای کبـدی و قطـر وریـدهای مرکـزی ممکـن اسـت نتیجـه فعالیـت متابولیکی بالاتر کبد برای سم‌زدایی نیکوتین و متابولیت‌هـای آن (Jalili *et al*., 2015) و یا تورم سلولی به‌دلیـل آسـیب ناشـی از این ترکیبات باشد (Abushofa *et al*., 2019).

نتیجه‌گیری

مطالعه حاضر نشان داد که نیکوتین با تأثیر بر سـاختار و عملکـرد کبـد، بـر فعالیـت متـابولیکی کبـد تـأثیر مـی گـذارد. نیکـوتین متابولیت‌های سرم مانند گلوکز، آلبومین، اوره و اسید اوریک را بـا کاهش سنتز آنها کاهش می‌دهد. وابستگی زمـانی اثراتـی کـه از نیکوتین در مطالعه حاضر مشاهده شد ممکن اسـت نشـان دهـده مکانیسم‌های تنظیمی مختلف نیکوتین بر متابولیسم کبدی باشـد. بنابراین بررسی اثرات نیکوتین بر بیان ژن‌ها و عملکرد آنزیم‌هـای دخیل در بیوسنتز گلـوکز، آلبـومین، اوره و اسـید اوریـک در کبـد بـه‌روشـن‌ترشـدن مکانیسـم‌هـای مولکـولی اثـرات نیکـوتین بـر متابولیسم کمک خواهد کرد.

تشکر و قدردانی

این مطالعه توسط دانشگاه تبریـز [گرنـت شـماره ۴۳۰۵۹۶۸۸۹۲] تامین مالی شده است.

تعارض منافع

هیچ‌گونه تعارض منافع توسط نویسندگان وجود ندارد.

References

Abushofa, F. A., Azab, A. E., & Alkadrawy, S. (2019). Hepatic pathophysiological changes induced by nicotine and/or sodium nitrite injection in male albino rats. *East African Scholars J Med Sci*, *2*(4), 184-196.

Albasha, M., & Azab, A. (2016). Hepatorenal protective effects of pomegranate (*Punica granatum*) Juice against nicotine induced toxicity in Guinea pigs. *Journal of Advances in Biology & Biotechnology*, 5(1), 1-13.

Alkam, T., & Nabeshima, T. (2019). Molecular mechanisms for nicotine intoxication. *Neurochemistry international*, 125, 117-126.

Alrouji, M., Manouchehrinia, A., Aram, J., Alotaibi, A., Alhajlah, S., Almuhanna, Y., ... Constantinescu, C. S. (2023). Investigating the Effect of Cigarette Smoking on Serum Uric Acid Levels in Multiple Sclerosis Patients: A Cross Sectional Study. *Brain Sciences*, 13(5), 800.

Bafageeh, W.A., & Abdelaziza, S.A. (2019). Ameliorative Effect of Quercetin and Luteolin Supplements on Histology of Liver and Lungs Intoxicated with Nicotine in Young Rats. *International Journal of Pharmaceutical Research & Allied Sciences*, 8(2).

Battah, K. A., Badranc, D. H., & Shraideh, Z. A. (2016). Effect of Cigarette Smoking on the Structure of Hepatocytes: TEM Study. *International Journal of Morphology*, 34(4).

Beheshtipour, J., Raeeszadeh, M., & Jamali, R. (2018). The study of the effect of Medicago sativa hydroalcoholic extract on nicotine-induced liver damage in male Wistar rats. *SSU_Journals*, 25(10), 759-769.

Ben Saad, A., Ncib, S., Rjeibi, I., Saidi, I., & Zouari, N. (2019). Nephroprotective and antioxidant effect of green tea (*Camellia sinensis*) against nicotine-induced nephrotoxicity in rats and characterization of its bioactive compounds by HPLC–DAD. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, 44(11), 1134-1140 .

Bhattacharjee, A., Prasad, S. K., Pal, S., Maji, B., Syamal, A. K., & Mukherjee, S. (2016). Synergistic protective effect of folic acid and vitamin B12 against nicotine-induced oxidative stress and apoptosis in pancreatic islets of the rat. *Pharmaceutical biology*, 54(3), 433-444.

Eid, H. A., Moazen, E. M., Elhussini, M., Shoman, H., Hassan, A., Elsheikh, A., ... Kabil, A. (2022). The influence of smoking on renal functions among apparently healthy smokers. *Journal of Multidisciplinary Healthcare*, 2969-2978.

Fanning, N., Merriman, T. R., Dalbeth, N., & Stamp, L. K. (2018, June). An association of smoking with serum urate and gout: a health paradox. In *Seminars in arthritis and rheumatism* (Vol. 47, No. 6, pp. 825-842). WB Saunders.

Grøndahl, M. F., Bagger, J. I., Lund, A., Faurschou, A., Rehfeld, J. F., Holst, J. J., ... Knop, F. K. (2018). Effects of smoking versus nonsmoking on postprandial glucose metabolism in heavy smokers compared with nonsmokers. *Diabetes Care*, 41(6), 1260-1267.

Gui, X., Yang, Z., & Li, M. D. (2021). Effect of cigarette smoke on gut microbiota: state of knowledge. *Frontiers in Physiology*, 12, 673341.

Harris, K. K., Zopey, M., & Friedman, T. C. (2016). Metabolic effects of smoking cessation. Nature Reviews Endocrinology, 12(5), 299-308.

Hosseini, E. (2012). The Effect of Nicotine on the Serum Level of Glucagon and Glucose in Adult Male Rats. 33-39.

Jalili, C., Salahshoor, M. R., Moradi, M. T., Ahookhash, M., Taghadosi, M., & Sohrabi, M. (2017). Expression changes of apoptotic genes in tissues from mice exposed to nicotine. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*, 18(1), 239.

Jalili, C., Tabatabaei, H., Kakaberiei, S., Roshankhah, S., & Salahshoor, M. R. (2015). Protective role of Crocin against nicotine-induced damages on male mice liver. *International journal of preventive medicine*, 6.

Khaled, S., Makled, M. N., & Nader, M. A. (2020). Tiron protects against nicotine-induced lung and liver injury through antioxidant and anti-inflammatory actions in rats in vivo. *Life sciences*, 260, 118426.

Kim, S.-K., & Choe, J.-Y. (2019). Association between smoking and serum uric acid in Korean population: data from the seventh Korea national health and nutrition examination survey 2016. *Medicine*, 98(7).

Lee, P. N., & Fariss, M. W. (2017). A systematic review of possible serious adverse health effects of nicotine replacement therapy. *Archives of toxicology*, 91(4), 1565-1594.

Mishra, A., Chaturvedi, P., Datta, S., Sinukumar, S., Joshi, P., & Garg, A. (2015). Harmful effects of nicotine. Indian journal of medical and paediatric oncology: *official journal of Indian Society of Medical & Paediatric Oncology*, 36(1), 24.

Mohamed, H. A., El-Rhmana, A., & Hassan, E. (2021). Ameliorative Effect of Chitosan on Nicotine Toxicity in Diabetic Rats. *Journal of Scientific Research in Science*, 38(part 2 (Biological Sciences)), 197-222.

Mouhamed, D. H., Ezzaher, A., Neffati, F., Douki, W., Gaha, L., & Najjar, M. F. (2016, February). Effect of cigarette smoking on insulin resistance risk. In *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie* (Vol. 65, No. 1, pp. 21-25). Elsevier Masson.

Murphy, S.E. (2021). Biochemistry of nicotine metabolism and its relevance to lung cancer. Journal of Biological Chemistry, 296.

Nair, A. B., & Jacob, S. (2016). A simple practice guide for dose conversion between animals and human. *Journal of basic and clinical pharmacy*, 7(2), 27.

Nasrin, S., Coates, S., Bardhi, K., Watson, C., Muscat, J. E., & Lazarus, P. (2023). Inhibition of nicotine metabolism by cannabidiol (CBD) and 7-Hydroxycannabidiol (7-OH-CBD). *Chemical research in toxicology*, 36(2), 177-187.

Obembe, O., Ukwenya, V., Ige, A., Oyeyipo, I., & Fasanmade, A. (2021). Effects of prenatal exposure to passive cigarrette smoke and nicotine on nitric oxide and blood glucose levels of rats. *International Journal of Biomedical and Health Sciences*, 6(4).

Raeeszadeh, M., Beheshtipour, J., Jamali, R., & Akbari, A. (2022). The antioxidant properties of alfalfa (*Medicago sativa* L.) and its biochemical, antioxidant, anti-inflammatory, and pathological effects on nicotine-induced oxidative stress in the rat liver. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, *2022*(1), 2691577.

Ramalingam, A., Santhanathas, T., Shaukat Ali, S., & Zainalabidin, S. (2019). Resveratrol supplementation protects against nicotine-induced kidney injury. *International journal of environmental research and public health*, 16(22), 4445.

Roohi, N., & Mehjabeen, S.A. (2017). Effects of cigarette smoking on serum proteins profile in male active and passive smokers. *Punjab Univ. J. Zool*, 32(2), 209-215.

Rumora, L., Hlapčić, I., Popović-Grle, S., Rako, I., Rogić, D., & Čepelak, I. (2020). Uric acid and uric acid to creatinine ratio in the assessment of chronic obstructive pulmonary disease: Potential biomarkers in multicomponent models comprising IL-1beta. *PLoS One*, 15(6), e0234363.

Salahshoor, M. R., Roshankhah, S., Farokhi, M., & Jalili, C. (2019). Harmine shows therapeutic activity on nicotine-induced liver failure in mice.

Sansone, L., Milani, F., Fabrizi, R., Belli, M., Cristina, M., Zagà, V., ... Russo, P. (2023). Nicotine: from discovery to biological effects. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(19), 14570.

Sari, M. I., Sari, N., Darlan, D. M., & Prasetya, R. J. (2018). Cigarette smoking and hyperglycaemia in diabetic patients. *Open access Macedonian journal of medical sciences*, 6(4), 634.

Seitz, H. K., Moreira, B., & Neuman, M. G. (2023). Pathogenesis of Alcoholic Fatty Liver a Narrative Review. *Life*, 13(8), 1662.

Seoane-Collazo, P., Diéguez, C., Nogueiras, R., Rahmouni, K., Fernández-Real, J. M., & López, M. (2020). Nicotine'actions on energy balance: Friend or foe? *Pharmacology & therapeutics*, 107693.

Sridharan, G., Babu, K. L., Ganapathy, D., Atchudan, R., Arya, S., & Sundramoorthy, A.K. (2023). Determination of nicotine in human saliva using electrochemical sensor modified with green synthesized silver nanoparticles using phyllanthus reticulatus fruit extract. *Crystals*, 13(4), 589.

Tsuneki, H., Nagata, T., Fujita, M., Kon, K., Wu, N., Takatsuki, M., ... Yanagisawa, M. (2016). Nighttime administration of nicotine improves hepatic glucose metabolism via the hypothalamic orexin system in mice. *Endocrinology*, 157(1), 195-206.

Ugbor, C., Okonkwo, L., Okonkwo, N., & Duhu, N. (2019). Acute Effect of Tobacco Snuff Consumption on Plasma Total Protein, Albumin, Globulin and Fasting Blood Sugar Level in Rats. *Asian Journal of Medicine and Health*, 1-6.

Vu, C. U., Siddiqui, J. A., Wadensweiler, P., Gayen, J. R., Avolio, E., Bandyopadhyay, G. K., ... Mahata, S. K. (2014). Nicotinic acetylcholine receptors in glucose homeostasis: the acute hyperglycemic and chronic insulin-sensitive effects of nicotine suggest dual opposing roles of the receptors in male mice. *Endocrinology*, 155(10), 3793-3805.

Wang, W., & Krishnan, E. (2015). Cigarette smoking is associated with a reduction in the risk of incident gout: results from the Framingham Heart Study original cohort. *Rheumatology*, 54(1), 91-95.