

## Effect of Chronic Nicotine Administration on the Pro-oxidant Antioxidant Balance of Mice Serum: Role of Rosmarinic Acid

Naim Sharafi Ahvazi<sup>1</sup>, Erfan Daneshi<sup>2</sup>, Bahram nikkhoo<sup>3</sup>, Daem Roshani<sup>4</sup>, Mohammad Jafar Rezaei<sup>5</sup>, Hamid Reza Asgari<sup>6</sup>, Morteza Abouzaripour<sup>7</sup>

1. MSc. of Anatomy, Department of Anatomy, Faculty of Medicine, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran. ORCID ID: 0000-0003-3468-5856

2. Assistant professor, Department of Anatomy, Faculty of Medicine, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran. ORCID ID: 0000-0001-8265-2729

3. Associated professor, Department of Pathology, Faculty of Medicine, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran. ORCID ID: 0000-0002-1833-4928

4. Associated professor, Social Determinants of Health Kurdistan Research Center, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran. ORCID ID: 0000-0003-4746-1114

5. Associated professor, Department of Anatomy, Faculty of Medicine, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran. ORCID ID: 0000-0003-5758-7889

6. Assistant professor, Department of Anatomy, Faculty of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran. ORCID ID: 0000-0002-1864-0909

7. Assistant professor, Department of Anatomy, Faculty of Medicine, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran., (Corresponding Author), Tel: 087-33664657, Email: Abouzary.M@muk.ac.ir, ORCID ID: 0000-0002-5073-4171

### ABSTRACT

**Background and Aim:** In this experimental study, nicotine has been recognized to result in oxidative stress by inducing the generation of reactive oxygen species. The current research was designed to investigate the protective effect of rosmarinic acid, a radical scavenger and antioxidant, on Pro oxidant anti-oxidant balance of serum in nicotine treated mice.

**Materials and Methods:** Thirty-six mature male NMRI mice were divided into 6 groups: (two controls, two nicotine-treated [0.5 mg/kg], and two nicotine plus rosmarinic acid [10 mg/kg]) were used in this study and treated for 15 and 30 days respectively. The standard protocol was used to measure pro-oxidant-antioxidant balance, superoxide dismutase, and serum Catalase.

**Results:** As compared to control group ( $90 \pm 3.03315$  HK), the 15-day results, in nicotine-treated group ( $100 \pm 5.17687$  HK) there was a significant increase in the serum PAB ratio. Similarly, for samples of the day 30, there was a significant increase in the serum PAB ratio of nicotine-treated group ( $106 \pm 3.52136$  HK) versus control group ( $87 \pm 1.32916$  HK) ( $P \leq 0.05$ ). SOD of 15 ( $1.21 \pm 1.12$ ) and 30 days ( $1.89 \pm 0.26$ ) treated groups, showed significant decreased versus control groups ( $2.90 \pm 0.09$ ), ( $2.82 \pm 0.08$ ) respectively ( $P \leq 0.05$ ). Catalase of 15 ( $12.13 \pm 2.30$ ) and 30 days ( $11.57 \pm 1.42$ ) treated groups, showed significant decreased versus control groups ( $25.12 \pm 2.21$ ), ( $24.1 \pm 1.29$ ) respectively ( $P \leq 0.05$ ).

**Conclusion:** These results indicate that rosmarinic acid improves the level of antioxidant enzymes and modifies pro-oxidant-antioxidant imbalance

**Keywords:** Antioxidants, Rosmarinus, Nicotine, Serum

**Received:** June 20, 2019

**Accepted:** Jan 19, 2020

**How to cite the article:** Naim Sharafi Ahvazi, Erfan Daneshi, Bahram nikkhoo, Daem Roshani, Mohammad Jafar Rezaei, Hamid Reza Asgari, Morteza Abouzaripour. Effect of chronic nicotine administration on the pro-oxidant antioxidant balance of mice serum: role of Rosmarinic acid. SJKU 2020; 25 (2): 54-60

Copyright © 2018 the Author (s). Published by Kurdistan University of Medical Sciences. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non Commercial License 4.0 (CCBYNC), where it is permissible to download, share, remix, transform, and buildup the work provided it is properly cited. The work cannot be used commercially without permission from the journal

## بررسی اثر تجویز مزمن نیکوتین بر روی تعادل اکسیدانی-آنتی اکسیدانی سرم موش: نقش

### اسید رزماری

نعیم شرفی اهوایی<sup>۱</sup>، عرفان دانشی<sup>۲</sup>، بهرام نیکخو<sup>۳</sup>، دائم روشنی<sup>۴</sup>، محمدجعفر رضایی<sup>۵</sup>، حمیدرضا عسگری<sup>۶</sup>، مرتضی ابوذری پور<sup>۷</sup>

۱. کارشناسی ارشد آناتومی، گروه علوم تشریح، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران. کد ارکید: ۵۸۵۶-۳۴۶۸-۰۰۰۰-۰۰۰۰
۲. استادیار، گروه علوم تشریح، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران. کد ارکید: ۸۲۶۵-۲۷۲۹-۰۰۰۰-۰۰۰۰
۳. دانشیار، گروه پاتولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران. کد ارکید: ۱۸۳۳-۴۹۲۸-۰۰۰۰-۰۰۰۲
۴. دانشیار، گروه آمار و اپیدمیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران. کد ارکید: ۴۷۴۶-۱۱۱۴-۰۰۰۰-۰۰۰۳
۵. دانشیار، گروه علوم تشریح، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران. کد ارکید: ۵۷۵۸-۷۸۷۹-۰۰۰۰-۰۰۰۳
۶. استادیار، گروه علوم تشریح، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران. کد ارکید: ۱۸۶۴-۰۹۰۹-۰۰۰۰-۰۰۰۲
۷. استادیار، گروه علوم تشریح، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران (نویسنده مسئول)، تلفن ثابت: ۰۸۷-۳۳۶۶۴۶۵۷، پست الکترونیک: Abouzary.M@muk.ac.ir، کد ارکید: ۵۰۷۳-۴۱۷۱-۰۰۰۰-۰۰۰۲

### چکیده

**زمینه و هدف:** نیکوتین به عنوان یک عامل استرس اکسیداتیو شناخته شده، با تولید گونه‌های فعال اکسیژن سطح تعادل پرواکسیدانی-آنتی اکسیدانی از بین می‌برد. مطالعه‌ی حاضر برای ارزیابی نقش اسید رزماری، یک آنتی اکسیدان، بر تعادل پرواکسیدانی-آنتی اکسیدانی سرم و میزان فعالیت آنزیم‌های کاتالاز و سوپر اکسید دیس موتاز طراحی گردید. **مواد و روش‌ها:** ۳۶ موش بالغ نر نژاد NMRI به شکل کاملاً تصادفی در شش گروه تقسیم گردیدند. موش‌ها برای ۳۰ و ۱۵ روز تحت درمان قرار می‌گرفتند: گروه‌های ۱ و ۲ نرمال سالین، گروه‌های ۳ و ۴ نیکوتین را با دوز (۵/۰ mg/kg) و گروه‌های ۵ و ۶ دوزهای (۵/۰ mg/kg) نیکوتین و (۱۰ mg/kg) اسید رزماری را دریافت می‌کردند. برای اندازه‌گیری تعادل اکسیدانی-آنتی اکسیدانی و میزان آنزیم‌های کاتالاز و سوپر اکسید دیس موتاز از پروتکل‌های استاندارد استفاده شد.

**یافته‌ها:** در گروه‌های ۱۵ روزه، در گروه دریافت‌کننده نیکوتین افزایش معنی‌داری در سطح تعادل پرواکسیدانی-آنتی اکسیدانی ( $100 \pm 5/1768$ ) در مقایسه با گروه کنترل ( $90 \pm 0/3315$ ) مشاهده گردید. در گروه‌های ۳۰ روزه، گروه دریافت‌کننده نیکوتین، افزایش معنی‌داری در سطح تعادل پرواکسیدانی-آنتی اکسیدانی ( $106 \pm 3/5213$ ) در مقایسه با گروه کنترل ( $87 \pm 1/3291$ ) نشان داد ( $P \leq 0/05$ ). سوپر اکسید دیس موتاز، در گروه دریافت‌کننده نیکوتین ۱۵ ( $2/90 \pm 0/09$ ) و ۳۰ ( $2/82 \pm 0/08$ ) روزه نشان دادند. کاتالاز، در گروه دریافت‌کننده نیکوتین ۱۵ ( $12/13 \pm 2/30$ ) و ۳۰ روزه ( $11/57 \pm 1/42$ )، کاهش معنی‌داری در قیاس با گروه کنترل ۱۵ ( $25/12 \pm 2/21$ ) و ۳۰ روزه ( $24/17 \pm 1/29$ ) نشان دادند ( $P \leq 0/05$ ).

**نتیجه‌گیری:** نتایج نشان می‌دهد که اسید رزماری موجب اصلاح سطح آنزیم‌های آنتی اکسیدانی شده و عدم تعادل پرواکسیدانی-آنتی اکسیدانی را متوازن می‌کند.

**کلمات کلیدی:** آنتی اکسیدان‌ها، رزمارینیک اسید، نیکوتین، سرم

وصول مقاله: ۹۸/۳/۳۰ اصلاحیه نهایی: ۹۸/۱۰/۱۷ پذیرش: ۹۸/۱۰/۲۹

## مقدمه

از آنجایی که نیکوتین به عنوان جایگزین ایمن تری نسبت به تنباکو شناخته شده است، مصرف آن رو به افزایش است (۱). هم در بدن موجود زنده و هم در شرایط آزمایشگاه، نیکوتین موجب استرس اکسیداتیو می گردد (۲). در مورد مکانیسم اثر القاء استرس اکسیداتیو توسط نیکوتین، این ماده تعادل پرواکسیدانی-آنتی اکسیدانی (Pro-oxidant Antioxidant Balance) را در لنفوسیت های موش صحرایی افزایش داده (۳) و نیز موجب کاهش میزان آنزیم های آنتی اکسیدانی پلازما در موش صحرایی ماده می گردد (۴). در این خصوص، محققین نشان دادند که تجویز نیکوتین به طور معنی داری سطح آنزیم های آنتی-اکسیدانی سرم از جمله سوپراکسید دیس موتاز (SOD) (Superoxide Dismutase) و کاتالاز (Catalase) را کاهش داده است (۵). آنزیم سوپر اکسید دیس موتاز، آنزیمی است که پاک سازی رادیکال های سوپراکساید ( $O_2^-$ ) و هیدروژن پراکساید را انجام ( $H_2O_2$ ) می دهد. کاتالاز و سوپراکسید دیس موتاز با جلوگیری از تشکیل رادیکال های آزاد و افزایش دفاع آنتی اکسیدانی با آسیب ایجاد شده مقابله می کنند.

استرس اکسیداتیو تعادل بین تولید گونه های فعال اکسیژن (Reactive oxygen species) (ROS) و برداشت آن را دچار نقصان کرده و در پاتوژن بیماری های متنوعی از جمله دیابت؛ سرطان و بیماری های قلبی عروقی سهیم است (۶).

رادیکال های آزاد ایجاد شده طی استرس اکسیداتیو می توانند اثرات زیانباری بر اجزاء سلول از جمله غشاء ها، لیپوپروتئین ها، کربوهیدرات ها، دئوکسی ریبونوکلئیک اسید (DNA) و ریبونوکلئیک اسید (RNA) اعمال کنند.

برای اصلاح سطوح بالای PAB به عنوان یک شاخص استرس اکسیداتیو، استفاده از آنتی اکسیدان های گیاهی می توانند سودمند باشند. رزمارینیک اسید (a-O-caffeoyl-3, 4-dihydroxyphenyllactic acid;

RA) یک ترکیب فنولی طبیعی است که در گیاهان رده ی لامیاسیا (*Lamiaceae*) از جمله نعنا، ریحان و رزماری یافت می گردد. ارزش دارویی این ماده، بخصوص در مورد نقش آنتی اکسیدانی آن به خوبی پذیرفته شده است (۷ و ۸). مطالعه ی حاضر برای اولین بار به بررسی اثرات محافظتی اسیدرزمارینیک بر آنزیم های آنتی اکسیدانی (کاتالاز و سوپراکسید دیس موتاز) و PAB سرم موش های درمان شده با نیکوتین طراحی گردیده است.

## مواد و روش ها

حیوانات و گروه های مورد مطالعه: در این مطالعه ی تجربی، از موش های نر دو ماهه (شش تا هشت هفته)، نژاد (NMRI) با وزن ۳۰-۴۰ گرم استفاده شد. در زمان آزمایش، حیوانات در حیوان خانه گروه آناتومی دانشکده پزشکی، با شرایط نوری (۲۴ ساعت روشنایی، ۲۴ ساعت تاریکی) و حرارتی بهینه، در قفس های پلاستیکی و دسترسی آزاد به آب و غذا نگهداری شدند. حیوانات، بر طبق دستورالعمل های دانشگاه علوم پزشکی کردستان نگهداری و تمام آزمایش ها با توجه به قوانین این دانشگاه انجام گردید. ۳۶ عدد موش به طور تصادفی در ۶ گروه کنترل و درمان توزیع شدند. از آنجایی که تزریقات برای مدت زمان های متفاوتی صورت می گرفت، گروه ها را به دو دسته ی ۳۰ و ۱۵ روزه تقسیم نمودیم: ۲ گروه کنترل (نرمال سالین دریافت می کردند)، ۲ گروه دریافت کننده نیکوتین (۰/۵ mg/kg) و ۲ گروه دریافت کننده دوز مشابه نیکوتین و اسیدرزمارینیک (۱۰ mg/kg) در مطالعه وجود داشت (۹ و ۲).

آماده سازی نیکوتین: هیدروژن تارتارات نیکوتین ۹۵٪ (Nicotine hydrogen tartrate) با شماره محصول ۲۶۱۴۰ (BDH) was purchased from Chemical Ltd, Poole, England در نرمال سالین حل شده و دوز (۰/۵ mg/kg) تهیه و برای تزریق داخل صفاقی مورد استفاده قرار گرفت (۳ و ۲).

جمع‌آوری نمونه خون: خون هر حیوان از طریق سینوس پشت کاسه‌ی چشم به میزان  $70 \mu\text{l}$  توسط لوله‌های موئنه هپارینه گرفته و در لوله‌ی آزمایش ساده ریخته شد. نمونه‌های همولیز شده از مطالعه خارج می‌شدند. جداسازی سرم از خون نمونه‌ها توسط سانتریفیوژ ۱۵ دقیقه‌ای با دور  $10000g$  صورت گرفت.

اندازه‌گیری تعادل اکسیدانی-آنتی‌اکسیدانی سرم موش طبق پروتکل استاندارد (۱۰) محلول‌ها ساخته و با استفاده از کیت الایزا و دستگاه خواننده الایزا، میزان PAB سنجیده شد. به‌طور خلاصه و اگر بخواهیم فقط در مورد نکات تخصصی این پروتکل اشاره‌ای کرده باشیم، پس از به دست آمدن محلول‌های نهایی،  $10$  میکرولیتر از هر نمونه‌ی استاندارد یا بلانک (آب مقطر)، با  $200$  میکرولیتر از محلول کاری ترکیب و به درون کیت ۹۶ چاهکی الایزا ریخته شدند و در دمای  $37^\circ\text{C}$  برای ۱۲ دقیقه اینکوبه گردیدند. در انتهای این زمان، وانش رنگی (Colorimetric) با افزودن  $100$  میکرولیتر از محلول ۲ مولار اسید کلریدریک متوقف گردید. در پی آن، دانسته‌های نوری چاهک‌ها در طول موج  $450$  نانومتر خوانده شدند، طول موج رفرنس نیز بین  $620-570$  نانومتر بود. سپس مقادیر PAB یادداشت گردید. واحد PAB به اسم مخترعین این متد ثبت شده و HK (Hamidi and Koliakos) است.

سنجش سوپراکسید دیس موتاز و کاتالاز: میزان سوپراکسید دیس موتاز سرم موش‌ها با استفاده از روش اسپکتروفتومتری و با کیت تجاری راندوکس-رانسود اندازه‌گیری شد. این روش توسط مک کورد و فریدوویچ معرفی گردیده است. در این روش از گزانتین و گزانتین اکساید برای تولید رادیکال‌های سوپراکسید استفاده می‌گردد. این رادیکال‌ها با ماده ایدوفنیل نیترو فنول فیل تترازولیوم کلراید (I.N.T) واکنش داده و یک رنگ قرمز ایجاد می‌کنند که با طول موج  $505$  نانومتر اندازه‌گیری می‌گردد. فعالیت آنزیم سوپراکسید دیس موتاز با میزان مهار این واکنش اندازه‌گیری می‌گردد (۵). سنجش آنزیم کاتالاز

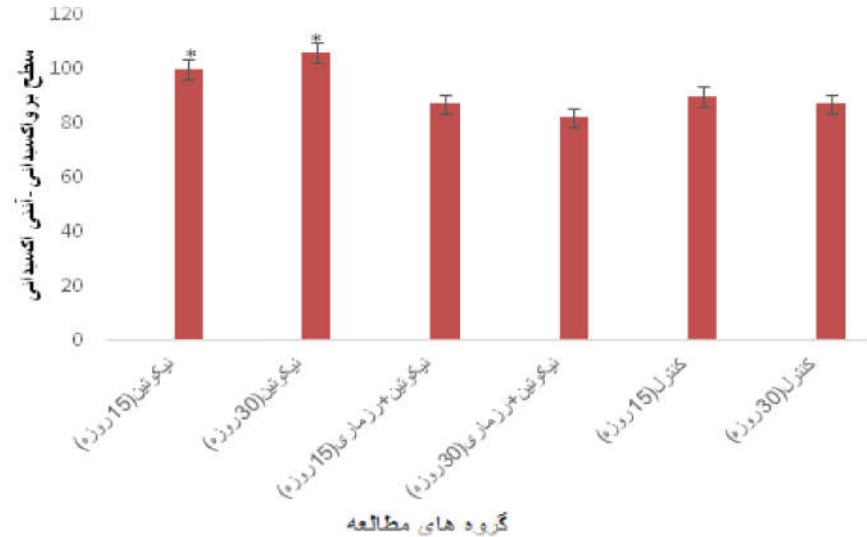
توسط متد ارائه شده توسط ابی (Aebi) در سال ۱۹۸۴ اندازه‌گیری گردید. اندازه‌گیری توسط میزان تجزیه  $\text{H}_2\text{O}_2$  در طول موج  $240$  نانومتر و در دمای  $20$  درجه سلسیوس انجام گردید. فعالیت آنزیم از طریق میزان جذب نوری نمونه‌ها در طول موج  $240$  نانومتر و در فاصله زمانی صفر و ۱۵ ثانیه محاسبه و فعالیت آنزیم از طریق فرمول مربوطه محاسبه گردید.

تجزیه و تحلیل آماری: داده‌ها با روش آماری One-way ANOVA with a post-hoc Tukey مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند و در قالب میانگین  $\pm$  انحراف معیار (mean  $\pm$  SD) نمایش داده شدند. تفاوت مقادیر PAB با  $p < 0.05$  برای معنی‌داری یا عدم آن مورد محاسبه واقع شدند. محاسبات با استفاده از نرم افزار SPSS 16 مورد بررسی قرار گرفتند (۵).

#### یافته‌ها

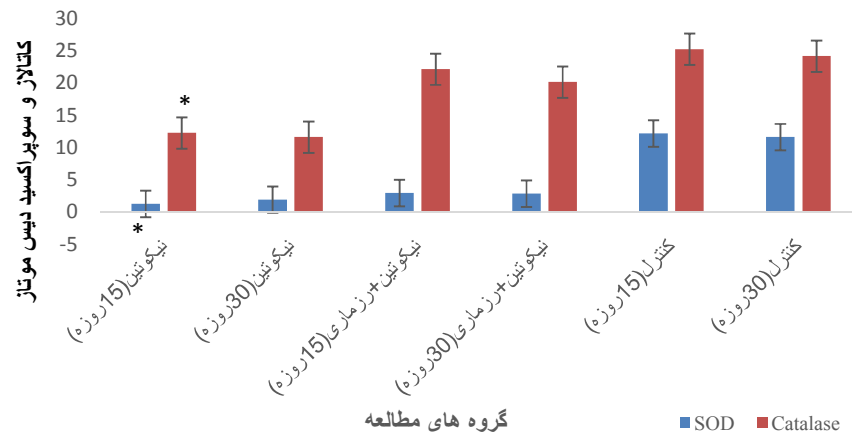
داده‌های کمی میزان PAB سرم موش‌ها، در نمودار ۱ خلاصه شده‌اند. برای راحتی بیشتر نتایج روزهای ۱۵ و ۳۰ را جداگانه نمایش داده‌ایم؛ اما در کل اختلاف معنی‌داری ( $P \leq 0.05$ ) بین نتایج گروه‌های تجربی و کنترل در هر دو روز مشاهده گردید. در گروه‌های ۱۵ روزه، در گروه دریافت‌کننده نیکوتین افزایش معنی‌داری در سطح تعادل پرواکسیدانی-آنتی‌اکسیدانی ( $100 \pm 5/1768$ ) در مقایسه با گروه کنترل ( $90 \pm 0/3315$ ) مشاهده گردید. در گروه‌های ۳۰ روزه، گروه دریافت‌کننده نیکوتین، افزایش معنی‌داری در سطح تعادل پرواکسیدانی-آنتی‌اکسیدانی ( $106 \pm 3/5213$ ) در مقایسه با گروه کنترل ( $87 \pm 1/3291$ ) نشان داد ( $P \leq 0.05$ ). سوپراکسید دیس موتاز، در گروه دریافت‌کننده نیکوتین ۱۵ ( $1/21 \pm 1/12$ ) و ۳۰ روزه ( $1/89 \pm 0/26$ )، کاهش معنی‌داری در قیاس با گروه کنترل ۱۵ ( $2/90 \pm 0/09$ ) و ۳۰ ( $2/82 \pm 0/08$ ) روزه نشان دادند. کاتالاز، در گروه دریافت‌کننده نیکوتین ۱۵ ( $12/13 \pm 2/30$ ) و ۳۰ روزه ( $11/57 \pm 1/42$ )، کاهش

معنی داری در قیاس با گروه کنترل ۱۵ ( $25/12 \pm 2/21$ ) و ۳۰ (نمودار ۱).  
روزه ( $24/17 \pm 1/29$ ) روزه نشان دادند ( $P \leq 0/05$ )



#### نمودار ۱. میانگین $\pm$ انحراف معیار سطح پرواکسیدانی - آنتی اکسیدانی

\*  $P \leq 0/05$  در مقایسه با گروه کنترل و نیکوتین + اسیدرزمارین، واحد سطح پرواکسیدانی - آنتی اکسیدانی (PAB) به اسم مختصر این متد ثبت شده و HK (Hamidi and Koliakos) است.



#### نمودار ۲. میانگین $\pm$ انحراف معیار کاتالاز و سوپر اکسید دیس موتاز

\*  $P \leq 0/05$  در مقایسه با گروه های کنترل و نیکوتین + اسیدرزمارین، واحد سوپر اکسید دیس موتاز (SOD) ( $\mu\text{g/ml}$ ) و واحد کاتالاز (Catalase) ( $\mu\text{mol/L}$ ) است.

## بحث

نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد که تجویز دوز مزمن نیکوتین موجب عدم تعادل سطح پرواکسیدانی-آنتی اکسیدانی می‌گردد که توسط افزایش معنی‌دار شاخص PAB سرم نمود پیدا می‌کند، اگرچه سطح PAB در گروه مواجهه شده با اسیدرزمارینیک و نیکوتین، به میزان نرمال نزدیک گشته بود.

نیکوتین عمده‌ترین محتوای توکسیک دود سیگار است (۱۱)، گزارش شده است که تجویز مزمن نیکوتین موجب ایجاد رادیکال‌های آزاد در بافت‌های موش صحرایی و القاء استرس اکسیداتیو می‌گردد. افزایش سطح PAB در این موش‌ها می‌تواند به علت نقش مهار نیکوتین بر روی آنزیم‌های آنتی اکسیدانی در سرم موش باشد (۵)، که توجه‌کننده‌ی علت نتایج مطالعه‌ی ما نیز است.

هم‌خوان با نتایج مطالعه‌ی ما، محققین ثابت کرده‌اند که تزریق زیر جلدی نیکوتین با دوز ۲/۵ mg/kg برای مدت ۲۲ هفته، موجب کاهش معنی‌دار آنزیم‌های سوپراکسید دیس موتاز، کاتالاز و گلوکاتایون پراکسیداز می‌گردد (۱۲) و این نشان می‌دهد که چرا سطح PAB در موش‌های مواجهه شده با نیکوتین افزایش یافته است. در خصوص مکانیسم احتمالی نیکوتین در برهم زدن تعادل اکسیدانی-آنتی اکسیدانی، مشخص شده است که تجویز این ماده، استرس اکسیداتیو را القاء کرده است، نیکوتین موجب کاهش فعالیت آنزیماتیکی در گیر در دتوکسیفیکاسیون  $H_2O_2$  و  $O_2^-$  می‌گردد (۲)، که این می‌تواند علت بروز نتایج مطالعه‌ی ما را توجیه کند.

علی‌رغم حضور آنزیم‌های آنتی اکسیدانی متنوع در بافت‌های بدن موجود زنده، تجویز آنتی اکسیدان‌های آگزوژن برای کاهش اثرات گونه‌های فعال اکسیژن و استرس اکسیداتیو، از اهمیت بالایی برخوردار است. بیشترین توجه به نمونه‌ها و گونه‌های گیاهی به عنوان منبعی برای آنتی اکسیدان‌ها، به اسیدرزمارین صورت گرفته است. در مطالعات پیشین (۱۳) نشان داده شده است که رزماری

الگوی مشابهی با ترکیبات فنولی دارد و اثرات آنتی-اکسیدانی آن‌ها مربوط به حضور ترکیباتی چون کارنوسول (Carnosol) و کارنوسیک اسید (Carnosic acid) در ترکیب آن‌ها است.

در این مورد، معلوم شده است که گالیک اسید (Galic acid) و رزمارینیک اسید به ترتیب قوی‌ترین آنتی اکسیدان‌ها در میان اسیدهای ساده فنولیک و هیدروکسیل سینامیک (Hydroxyl cinnamic) هستند (۱۴). گزارش شده است که اسیدرزمارین با دوز ۱۰ mg/kg از عدم تعادل پرواکسیدانی-آنتی اکسیدانی در کبد موش‌های صحرایی تحت تأثیر اتانل جلوگیری کرده است (۹). فعالیت آنتی اکسیدانی فنول معمولاً به گروه هیدروکسیل مربوط می‌شود؛ اما تنها عامل تعیین کننده توانایی فعالیت‌های آن‌ها نیست (۱۵). ظرفیت مهار رادیکال هیدروکسیل اساساً بر اساس ترکیبی از ساختارهای کوژوگه در اسکلت‌های پلی فنولیک، به خصوص دی هیدروکسیل فنول یا کاتکول (Catechol) و نیز حضور گروه‌های کربوکسیلیک (Carboxylic) مربوط است (۱۶). ذکر شده است که دو ساختار کاتکول کوژوگه با کربوکسیلیک اسید در رزماری، فعالیت آنتی اکسیدانی را افزایش می‌دهند (۱۷) و هم چنین حضور گروه کاتکول در حلقه‌ی آروماتیک (C11-C12) اسکلت فنولی رزماری، احتمالاً مهم‌ترین عنصر ساختاری فعالیت آنتی اکسیدانی این ترکیبات است. در مطالعه‌ی حاضر، درمان موش‌های مواجهه شده با نیکوتین توسط اسیدرزمارینیک، عدم تعادل پرواکسیدانی-آنتی اکسیدانی را با افزایش آنزیم‌های آنتی اکسیداتیو کاتالاز و سوپراکسید دیس موتاز بهبود بخشید.

## نتیجه‌گیری

رتینوئیک اسید احتمالاً یک داروی ارزشمند برای محافظت از اثرات استرس اکسیداتیو نیکوتین بوده و می‌تواند موجب تعادل آنزیم‌های آنتی اکسیدانی در خون گردد.

## تشکر و قدردانی

(۲۵۹۳۵) استخراج شده است. تضاد منافع مالی و غیر مالی

در خصوص این پژوهش برای نویسندگان مقاله وجود ندارد.

پژوهش حاضر از پایان‌نامه‌ی کارشناسی ارشد مصوب

دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کردستان با کد

## منابع

1. Chaturvedi P, Mishra A, Datta S, Sinukumar S, Joshi P, Garg A. Harmful effects of nicotine. *Indian J Med Paediatr Oncol*. 2015; 36(1):24.
2. El-Sokkary GH, Cuzzocrea S, Reiter RJ. Effect of chronic nicotine administration on the rat lung and liver: beneficial role of melatonin. *Toxicology*. 2007; 239(1-2):60-7.
3. Das S, Chakraborty SP, Roy S, Roy S. Nicotine induced pro-oxidant and antioxidant imbalance in rat lymphocytes: in vivo dose and time dependent approaches. *Toxicol Mech Methods*. 2012; 22(9):711-20.
4. Chattopadhyay K, Chattopadhyay BD. Effect of nicotine on lipid profile, peroxidation & antioxidant enzymes in female rats with restricted dietary protein. *Indian J Med Res*. 2008; 127(6).
5. Oyeyipo IP, Raji Y, Bolarinwa AF. Nicotine alters serum antioxidant profile in male albino rats. *N Am J Med Sci*. 2014; 6(4); 168.
6. Vendemiale G, Grattagliano I, Altomare E. An update on the role of free radicals and antioxidant defense in human disease. *Int J Clin Lab Res*. 1999; 29(2):49.
7. De Oliveira NC, Sarmento MS, Nunes EA, Porto CM, Rosa DP, Bona SR, et al. Rosmarinic acid as a protective agent against genotoxicity of ethanol in mice. *Food Chem Toxicol*. 2012; 50(5):1208-14.
8. Alamed J, Chaiyasit W, McClements DJ, Decker EA. Relationships between free radical scavenging and antioxidant activity in foods. *J Agric Food Chem*. 2009; 57(7):2969-76.
9. Hasanein P, Seifi R. Beneficial effects of rosmarinic acid against alcohol-induced hepatotoxicity in rats. *Can J Physiol Pharmacol*. 2018; 96(1):32-7.
10. Alamdari DH, Paletas K, Pegiou T, Sarigianni M, Befani C, Koliakos G. A novel assay for the evaluation of the prooxidant-antioxidant balance, before and after antioxidant vitamin administration in type II diabetes patients. *Clin Biochem*. 2007; 40(3-4):248-54.
11. Hoffmann D, Rivenson A, Hecht SS. The biological significance of tobacco-specific N-nitrosamines: smoking and adenocarcinoma of the lung. *Crit Rev Toxicol*. 1996; 26(2):199-211.
12. Muthukumaran S, Sudheer AR, Menon VP, Nalini N. Protective effect of quercetin on nicotine-induced prooxidant and antioxidant imbalance and DNA damage in Wistar rats. *Toxicology*. 2008; 243(1-2):207-15.
13. Thorsen MA, Hildebrandt KS. Quantitative determination of phenolic diterpenes in rosemary extracts: aspects of accurate quantification. *J Chromatogr A*. 2003; 995(1-2):119-25.
14. Soobrattee MA, Neergheen VS, Luximon-Ramma A, Aruoma OI, Bahorun T. Phenolics as potential antioxidant therapeutic agents: mechanism and actions. *Mutat Res*. 2005; 579(1-2):200-13.
15. Bendary E, Francis RR, Ali HM, Sarwat MI, El Hady S. Antioxidant and structure-activity relationships (SARs) of some phenolic and anilines compounds. *Annals of Agricultural Sciences*. 2013; 58(2):173-81.
16. Benavente-García O, Castillo J, Marin FR, Ortuño A, Del Río JA. Uses and properties of citrus flavonoids. *J Agric Food Chem*. 1997; 45(12):4505-15.
17. Del Bano MJ, Castillo J, Benavente-García O, Lorente J, Martín-Gil R, Acevedo C, et al. Radioprotective- Antimutagenic Effects of Rosemary Phenolics against Chromosomal Damage Induced in Human Lymphocytes by  $\gamma$ -rays. *J Agric Food Chem*. 2006; 54(6):2064-8.