

## اثر سیتاگلیپتین بر فیروز کبدی ناشی از انسداد مجرای صفراوی در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نر: نقش استرس اکسیداتیو، التهاب و سستین ۲

شادان صابری<sup>۱\*</sup>، محمد خاکساری<sup>۲</sup>، مجید عسکری پور<sup>۳</sup>، محمد اخباری<sup>۴</sup>

۱- دکترای فیزیولوژی، مرکز تحقیقات فیزیولوژی، پژوهشکده نوروفارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

۲- دکترای فیزیولوژی، گروه فیزیولوژی فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

۳- دکترای فیزیولوژی، گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بم، بم، ایران

۴- دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیولوژی، گروه فیزیولوژی فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

شادان صابری: shdnsbr@yahoo.com

### چکیده

هدف: انسداد مجرای صفراوی یکی از دلایل آسیب کبد و ایجاد فیروز است. سیتاگلیپتین که در درمان دیابت مصرف می‌شود دارای اثرات ضدالتهابی و آنتی‌اکسیدانی می‌باشد. با توجه به نقش التهاب و استرس اکسیداتیو در بروز فیروز، اثر سیتاگلیپتین در فیروز کبدی ناشی از مدل تجربی انسداد مجرای صفراوی و مکانیسم‌های احتمالی مورد ارزیابی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها: ۲۸ سر موش بزرگ آزمایشگاهی نر ویستار (۱۸۰-۲۲۰ گرم) به‌طور تصادفی به گروه‌های زیر تقسیم شدند: ۱- شام، ۲- دریافت کننده دوز ۵۰ میلی گرم/کیلوگرم سیتاگلیپتین (Sham+Sit50)، ۳- انسداد مجرای صفراوی (BDL)، گروه‌های ۴ تا ۶ BDL به ترتیب سیتاگلیپتین را با دوزهای ۱۰، ۵۰ و ۱۰۰ میلی گرم/کیلوگرم (BDL+Sit10, BDL+Sit50, BDL+Sit100) دریافت کردند. حیوانات تحت بیهوشی با کتامین/زایلازین (۱۰/۸۰) لاپاراتومی شدند. در گروه‌های شام روی مجرای صفراوی انسدادی ایجاد نشد. در گروه‌های BDL مجرای صفراوی با نخ بخیه بسته شد و سپس عضله و پوست بخیه شد. به مدت ۱۴ روز حیوانات تحت گاوژ سالین/سیتاگلیپتین در دوزهای مختلف قرار گرفتند. در پایان مطالعه حیوانات قربانی و نمونه سرم و بافت کبد برای ارزیابی‌های بیوشیمیایی و مولکولی جمع‌آوری شدند.

یافته‌ها: میزان سرمی توتال بیلروبین، آنزیم‌های لاکتات دهیدروژناز، آلکالین فسفاتاز و سطوح کبدی MDA،  $TNF-\alpha$ ، سستین ۲ (پروتئین القا شونده توسط استرس)،  $TGF-\beta$  و محتوای هیدروکسی پرولین در بافت کبد گروه BDL افزایش یافت. از طرفی میزان فعالیت آنزیم SOD، ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی TAC و نسبت TAC/MDA در این گروه کاهش یافت. درمان با سیتاگلیپتین باعث برگشت پارامترهای فوق شد. در برخی پارامترها دوز ۱۰ سیتاگلیپتین مؤثرتر بود.

نتیجه‌گیری: سیتاگلیپتین با کاهش مارک‌های التهابی و اکسیدانی و تقویت فعالیت آنتی‌اکسیدانی فیروز کبدی ناشی از BDL را کاهش داد و پیشنهاد می‌شود در درمان بیماران کلستاتیک مورد توجه قرار گیرد.

واژه‌های کلیدی: فیروز کبد، انسداد مجرای صفراوی، سیتاگلیپتین، التهاب، استرس اکسیداتیو



# The effect of sitagliptin on liver fibrosis induced by bile duct ligation in male rats: the role of oxidative stress, inflammation and sestrin2

Shadan Saberi<sup>\*1</sup>, Mohammad Khaksari<sup>2</sup>, Majid Askaripour<sup>3</sup>, Mohammad Akhbari<sup>4</sup>

1- PhD, Assistant Professor of Physiology, Physiology Research Center, Institute of Neuropharmacology, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

2- PhD, Professor of Physiology, Department of Physiology and Pharmacology, School of Medicine, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

3- PhD, Assistant Professor of Physiology, Department of Physiology, School of Medicine, Bam University of Medical Sciences, Bam, Iran

4- MSc Student, Department of Physiology and Pharmacology, School of Medicine, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

Shadan Saberi: shdnsbr@yahoo.com

**Introduction:** Bile duct ligation (BDL) is a cause of liver injury and fibrosis. Sitagliptin, a therapeutic drug for diabetes, is suggested to have anti-inflammatory and anti-oxidant effects. Due to the role of inflammation and oxidative stress in the mechanism of fibrosis, the effects of sitagliptin on liver fibrosis induced by the experimental model of BDL and possible mechanisms were assessed.

**Methods and Materials:** Twenty-eight male Wister rats (200±20gr) were randomly were assigned into the following groups: 1- sham, 2-sham received 50mg/Kg sitagliptin (sham+sit50), 3- BDL, 4 to 6 BDL received sitagliptin in doses of 10, 50, and 100 respectively (BDL+Sit10, BDL+Sit50, BDL+Sit100). The animals were laparotomy under anesthesia with ketamin-xylazine (80/10). Bile ducts were exposed without ligation in sham groups. In BDL groups, bile ducts were ligated, and abdominal muscle and skin were sutured. The animals for 14 days received saline or different doses of sitagliptin by gavage. At the end of the study, animals were euthanized, and serum and liver tissue were collected for biochemical and molecular evaluations.

**Results:** Serum levels of total bilirubin, alkaline phosphatase, lactate dehydrogenase, and liver levels of MDA, TNF- $\alpha$ , sestrin2 (stress-inducible proteins), TGF- $\beta$ , hydroxy proline content were increased in BDL groups. In addition, enzyme activity of SOD, total anti-oxidant capacity TAC, and TAC/MDA ratio was decreased in this group. The administration of sitagliptin reversed these effects. Sitagliptin in the dose of 10 was more effective in some parameters.

**Conclusion:** Sitagliptin decreased liver fibrosis induced by BDL through ameliorating inflammatory and oxidative stress biomarkers and potentiating antioxidant activity. It is suggested to pay more attention to sitagliptin in cholestatic patients' treatment.

**Keywords:** liver fibrosis, bile duct ligation, sitagliptin, inflammation, oxidative stress.

