

## اثر ورزش بر آسیب کبدی ناشی از سیکلوسپورین A از طریق مسیر AMPK/Sirt-1 و اتوفاژی در بافت کبد موش بزرگ آزمایشگاهی

فریبا میرزائی باویل<sup>۱\*</sup> (Ph.D)، رویا نادری ساعتلو<sup>۲</sup> (Ph.D)، محمد امین صحابی<sup>۳</sup> (M.D)

۱- مرکز تحقیقات کاربردی دارویی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

۲- گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

۳- گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

فریبا میرزائی باویل: babil2000@yahoo.com

### چکیده

هدف: با توجه به این که آسیب کبدی ناشی از دارو یک علت مهم بیماری های کبدی است؛ در این مطالعه به تأثیر ورزش بر آسیب کبدی ناشی از مصرف سیکلوسپورین A از طریق مسیر سیگنالینگ AMPK/sirt-1 و اتوفاژی در بافت کبد موش های بزرگ آزمایشگاهی نر پرداختیم.

مواد و روش ها: تعداد ۲۴ سر موش بزرگ آزمایشگاهی نر نژاد ویستار با محدوده وزنی  $220 \pm 10$  گرم به صورت تصادفی در سه گروه ۸ تایی قرار گرفتند: (۱) گروه کنترل (۲) گروه سیکلوسپورین ( $30 \text{ mg/kg po}$ ) دریافت کننده دارو روزانه به مدت شش هفته، (۳) گروه سیکلوسپورین+ورزش متوسط که همزمان با دریافت دارو به مدت شش هفته تحت پروتکل ورزشی با تردمیل قرار گرفتند. در پایان مطالعه، پس از بیهوشی عمیق حیوانات و خون گیری مستقیم از قلب برای اندازه گیری آنزیم های کبدی (ALT,AST)، طی جراحی بافت کبد برای اندازه گیری میزان AMPK, Sirt-1, P62, Beclin-1 و LC3II/I به روش وسترن بلات و نیز رنگ آمیزی H&E استخراج گردید.

یافته ها: نتایج بافت شناسی نشان داد که ورزش، در بهبود کبد آسیب دیده تأثیر مثبت دارد. ورزش همچنین موجب کاهش آنزیم های کبدی شد. دارو بر میزان AMPK تأثیری نداشت ولی بر مقادیر sirt-1 اثر کاهشی داشت و ورزش توانست میزان آن ها را افزایش دهد. در مقابل با وجود این که میزان LC3II/I در بافت کبدی پس از آسیب ناشی از دارو، تفاوت چندانی با گروه کنترل نداشت، اما ورزش توأم با مصرف دارو، میزان آن را در بافت کبدی به طور معنی داری افزایش داد. در حالی که دارو میزان P62 و Beclin-1 را در بافت کبد افزایش داد، ورزش توانست با کاهش آن ها روند اتوفاژی را تعدیل نماید.

نتیجه گیری: احتمالاً ورزش می تواند از طریق تأثیر بر Sirt-1 و تعدیل فاکتورهای دخیل در اتوفاژی، در جلوگیری از آسیب کبدی ناشی از سیکلوسپورین مؤثر باشد.

واژه های کلیدی: سیکلوسپورین، آسیب کبدی، اتوفاژی، ورزش، Sirt-1



## Effect of exercise on cyclosporine-induced liver damage via AMPK/ sirt-1/ and autophagy pathway in male rat liver

Fariba Mirzaei Bavi<sup>1</sup>\*, Roya Naderi (PhD)<sup>2</sup>, Mohamad Amin Sahabi (M.D)<sup>3</sup>

1- Drug Applied Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

2- Department of physiology, Faculty of medicine, Ormiyeh University of Medical Sciences, Ormiyeh, Iran

3- Department of physiology, Faculty of medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

Fariba Mirzaei Bavi: bavi2000@yahoo.com

**Introduction:** Considering that drug-induced liver damage is an important cause of liver diseases, in this study we investigated the effect of exercise on cyclosporin A-induced liver damage through the sirt-1/AMPK signaling pathway and autophagy in the liver tissue of male rats.

**Methods and Materials:** 24 male Wistar rats with a weight range of 220±10 grams were randomly divided into three groups of 8: 1) control group 2) cyclosporine group (30 mg/kg/po: receiving the drug daily for six weeks), 3) cyclosporine + moderate exercise group, who were subjected to a treadmill exercise protocol for six weeks at the same time as receiving the drug. At the end of the study, after deep anesthetizing the animals and taking blood directly from the heart to measure liver enzymes (ALT, AST), during surgery, the liver tissue was taken to measure the amount of AMPK, Sirt-1, P62, Beclin-1 and LC3II/I by western blot method and also H&E staining was extracted

**Results:** The results of histology showed that exercise has a positive effect on the recovery of the damaged liver. Exercise also decreased liver enzymes. The drug did not affect the AMPK level, but it had a decreasing effect on the sirt-1 levels, and exercise could increase their levels. On the other hand, although the amount of LC3II/I in the liver tissue after the damage caused by the drug was not much different from the control group, but exercise combined with the use of the drug increased its amount in the liver tissue significantly. While the drug increased the amount of P62 and Beclin-1 in the liver tissue, exercise could modulate the autophagy process by reducing them.

**Conclusions:** Probably, exercise can be effective in preventing cyclosporine-induced liver damage by affecting Sirt-1 and modulating the factors involved in autophagy.

**Keywords:** Cyclosporine, Hepatotoxicity, Exercise, Autophagy, Sirt-1

