Archive of SID

Original Article

The effect of eight weeks high intensity interval training and crocin consumption on oxidative stress of liver tissue in male rats subjected to chronic doxorubicin injection

Moradi M[1], Shakerian S[2*], Nikbakht M[2]

1- Phd Student of Exercise Physiology, Department of Exercise Physiology, Islamic azad University Shoushtar Branch, Shoushtar, I.R. Iran.
2- Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, I.R. Iran.

Received: 2019/04/27 | Accepted: 2019/09/2

Downloaded from feyz.kaums.ac.ir at 10:45 +0330 on Sunday January 19th 2020

Abstract:

Background: Doxorubicin (Dox) is an anthracycline antibiotic that is widely used as a chemotherapy agent. However, the benefit of this agent is limited due to its side effects. The purpose of this study was to investigate the effect of high intensity interval training and crocin consumption on oxidative stress in liver tissue of male rats under chronic induction of doxorubicin.

Materials and Methods: In the present experimental study, 40 Wistar male rats were placed in groups: Healthy control (saline), doxorubicin (control) (2mg/kg in 7 doses), doxorubicin and crocin (2mg/kg), doxorubicin training, and doxorubicin, crocin and training. The training groups ran in 80-90% of maximum speed for 8 weeks, 5 days a week, with 2-minute intervals. The level of malondialdehyde, activity of superoxide dismutase and catalase enzymes in liver tissue was measured.

Results: Doxorubicin significantly increased malondialdehyde levels and reduced the activity of superoxide dismutase and catalase in the liver tissue in the groups receiving doxorubicin compared to the healthy control group (P<0.001). Use of all three interventions caused a significant decrease in malondialdehyde level (P<0.001) and a significant increase in superoxide dismutase and catalase activity as a result of exercise (both enzymes, P=0.001), crocin (P=0.002 and P=0.001) and combination of exercise and crocin (both enzymes, P=0.001) compared to the control group of doxorubicin. Also, the combined effect of exercise and crocin was better than the effect of each alone (P<0.001).

Conclusion: It seems that regular high intensity interval training, supplementation of crocin, or a combination of these two, can reduce the toxicity of doxorubicin by reducing oxidative stress.

Keywords: Oxidative stress, High interval training Doxorubicin, Liver, Crocin

***Corresponding Author:**
Email: sashakeryan@gmail.com
Tel: 0098 916 314 3363
Fax: 0098 613 333 3631

Conflict of Interests: ***No***

Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences, December, 2019; Vol. 23, No 5, Pages 485-494

Please cite this article as: Moradi M, Shakerian S, Nikbakht M. The effect of eight weeks high intensity interval training and crocin consumption on oxidative stress of liver tissue in male rats subjected to chronic doxorubicin injection. ***Feyz*** 2019; 23(5): 485-94.

www.SID.ir

Archive of SID

تأثیر هشت هفته تمرین تناوبی شدید و مصرف کروسین بر استرس اکسیداتیو بافت کبد رت‌های نر تحت القای مزمن دوکسوروبیسین

مهراز مرادی [۱]، سعید شاکریان [۲*]، مسعود نیکبخت [۲]

خلاصه:

سابقه و هدف: دوکسوروبیسین (Dox) یک آنتی‌بیوتیک آنتراسیکلین است که به‌طور گسترده‌ای به‌عنوان عامل شیمی‌درمانی استفاده می‌شود. با این حال، مفیدبودن این عامل باتوجه به عوارض جانبی آن محدود است. هدف از پژوهش حاضر، بررسی تأثیر تمرین تناوبی شدید و مصرف کروسین بر استرس اکسیداتیو بافت کبد رت‌های نر تحت القای مزمن دوکسوروبیسین بود.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی ۴۰ سر رت نر نژاد ویستار در گروه‌های کنترل سالم، دوکسوروبیسین (mg/kg ۲ در ۷ دوز)، دوکسوروبیسین-کروسین (mg/kg ۲)، دوکسوروبیسن-تمرین و دوکسوروبیسین-تمرین-کروسین قرار گرفتند. گروه‌های تمرینی به‌مدت ۸ هفته، ۵ روز در هفته، با تناوب‌های ۲ دقیقه‌ای و با شدت ۹۰-۸۰ درصد سرعت بیشینه دویدند. سطح مالون دی‌آلدهید، فعالیت آنزیم‌های سوپراکسیددیسموتاز و کاتالاز در بافت کبدی اندازه‌گیری شد.

نتایج: دوکسوروبیسین باعث افزایش معنی‌داری در سطح مالون دی‌آلدهید و کاهش معنی‌داری در فعالیت سوپراکسیددیسموتاز و کاتالاز بافت کبد در گروه‌های دریافت‌کننده دوکسوروبیسین در مقایسه با گروه کنترل سالم شد (P=۰/۰۰۱). کاربرد هر سه مداخله باعث کاهش معنی‌داری در سطح مالون دی‌آلدهید (P=۰/۰۰۱) و افزایش معنی‌داری در فعالیت سوپراکسیددیسموتاز و کاتالاز در نتیجه‌ی دریافت تمرین (در هر دو آنزیم، P=۰/۰۰۱)، کروسین (P=۰/۰۰۲ و P=۰/۰۰۱) و ترکیب تمرین و کروسین (در هر دو آنزیم، P=۰/۰۰۱) در مقایسه با گروه کنترل دوکسوروبیسین شد. همچنین اثر ترکیبی تمرین و کروسین بهتر از اثر هر کدام به تنهایی بود (P=۰/۰۰۱).

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد تمرینات منظم تناوبی شدید، کروسین و ترکیب این دو می‌تواند با کاهش استرس اکسیداتیو، اثرات محافظتی در برابر سمیت کبدی ناشی از دوکسوروبیسین داشته باشد.

واژگان کلیدی: استرس اکسیداتیو، تمرین تناوبی، دوکسوروبیسین، کبد، کروسین

دو ماه‌نامه علمی- پژوهشی فیض، دوره بیست و سوم، شماره ۵، آذر و دی ۹۸، صفحات ۴۹۴-۴۸۵

مقدمه

امروزه سرطان به‌عنوان یکی از بزرگ‌ترین مشکلات سلامت عمومی و دومین عامل مرگ‌ومیر در جهان شناخته شده است [۱]. در حال حاضر درمان‌های رایج برای این بیماری، جراحی، شیمی‌درمانی و پرتودرمانی هستند [۲]. دوکسوروبیسین (Doxorubicin) یک داروی ضدّسرطان است که در درمان چندین نئوپلاسم انسانی مورد استفاده قرار می‌گیرد؛ با این حال، استفاده از آن در شیمی‌درمانی بالینی با یک سمیت وابسته به دوز در بافت‌های غیرهدف، از جمله کبد محدود شده‌است [۴،۳]. هرچند مکانیزم‌های مسؤول سمیت ناشی از دوکسوروبیسین به وضوح مشخص نیست، بیشتر شواهد حاکی از این است که این آسیب ممکن است با پراکسایشی لیپیدی و تولید رادیکال‌های آزاد مرتبط باشد [۶،۵].

۱. دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد شوشتر، دانشگاه آزاد اسلامی، شوشتر، ایران

۲. دانشیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران

* **نشانی نویسنده مسؤول:**

تلفن: ۰۹۱۶۳۱۴۳۳۶۳ **دورنویس:** ۰۶۱ ۳۳۳۳۳۶۳۱

پست الکترونیک: sashakeryan@gmail.com

تاریخ دریافت: ۱۳۹۸/۲/۷ **تاریخ پذیرش نهایی:** ۱۳۹۸/۶/۱۱

سیستم دفاع آنزیماتیک شامل آنزیم‌های گلوتاتیون پراکسیداز (GPX)، کاتالاز (Cat) و سوپراکسیددیسموتاز (SOD) است که مسؤول محافظت‌های داخل سلولی هستند [۷]. آنتی‌اکسیدان‌ها می توانند با مکانیسم‌های متعددی مانند: برداشت اکسیژن یا کاهش غلظت موضعی اکسیژن، برداشت یون‌های فلزی کاتالیتیک‌مانند و برداشت Fe^{2+}،CU^{2+} و برداشت گونه‌های فعال اکسیژن مانند سوپراکسید و هیدروژن پراکسید (H_2O_2) عمل نمایند [۸]. استرس اکسیداتیو در محیط سلولی منجر به تشکیل لیپید پراکسیدهای ناپایدار و واکنش‌گر می‌شود. یکی از مهم‌ترین محصولات حاصل از پراکسیداسیون لیپیدها، مالون دی‌آلدهید می‌باشد (MDA) که بسیار مورد توجه بوده، به‌عنوان نشانگر اصلی استرس اکسیداتیو محسوب می‌شود [۱۰،۹]. استراتژی‌های مختلفی جهت کاهش اثرات سمی دوکسوروبیسین بر بافت‌های غیر هدف به کار گرفته شده‌است که از این بین می‌توان به استفاده از گیاهان دارویی [۱۱]، رژیم غذایی [۱۲] و نیز انواع مختلف تمرینات طولانی مدت [۱۳،۵] با هدف افزایش سطح آنتی‌اکسیدانی بافت اشاره کرد [۱۴]. در زمینه تأثیر فعالیت بدنی بر استرس اکسیداتیو و پیشگیری یا درمان سمیت بافتی ناشی از دوکسوروبیسین، بیشتر پژوهش‌ها بر تأثیر تمرین هوازی تداومی (شنا، چرخ دوار، دویدن روی نوار

Downloaded from feyz.kaums.ac.ir at 10:45 +0330 on Sunday January 19th 2020

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from feyz.kaums.ac.ir at 10:45 +0330 on Sunday January 19th 2020

گردان) تمرکز کرده و نشان داده‌اند تمرینات هوازی و استقامتی مقاومت بافتی را در برابر محرک‌های زیان‌آوری که باعث استرس اکسیداتیو داخل سلولی و آپوپتوز می‌شوند، بهبود می‌بخشد [۱۵]. یافته‌های اخیر نشان می‌دهد که تمرین تناوبی شدید (High intensity interval training)، با وجود زمان کم و کاهش حجم کلّ فعالیت در مقایسه با تمرین تداومی با شدت متوسط، سازگاری‌های فیزیولوژیکی قابل‌توجهی ایجاد می‌کند [۱۷،۱۶]. در مقابل، نتایج بعضی پژوهش‌ها نشان داده که به دنبال فعالیت‌های بدنی شدید با افزایش گونه‌های واکنش‌گر اکسیژن و شاخص پراکسیداسیون لیپیدی از جمله مالون دی‌آلدهید و عدم تعادل بین فشار اکسایشی و دفاع ضدّاکسایشی منجر به کاهش ظرفیت آنتی اکسیدانی تام می‌شود [۱۸]. مشخص شده بعد از ٦ هفته تمرین اینتروال شدید، تفاوت معنی‌داری در میزان ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی و مالون دی‌آلدهید بافت کبد و قلب رت‌های باردار، مشاهده نشده‌است [۱۹]. در زمینه به‌کارگیری گیاهان دارویی با خاصیت درمانی و آنتی‌اکسیدانی می‌توان به گیاه زعفران اشاره کرد. گیاه زعفران با نام علمی کروکوس ساتیوس گیاهی کوچک و چند ساله، از خانواده زنبقیان است که چاشنی غذایی پر مصرف و دارای خواص و کاربردهای دارویی و درمانی متعددی می‌باشد [۲۰]. زعفران دارای ترکیبات متعددی از جمله: کروسین، کروستین و سافرانال می‌باشد که از بین اجزای فعال آن، کروسین عامل اصلی فعالیت‌های متعدد فارماکولوژیک آن است [۲۱]. کروسین (Crocin) یکی از مهم‌ترین کاروتنوئیدهای زعفران و عامل ایجادکننده رنگ زعفران می‌باشد. ازجمله خواص کروسین می‌توان به آثار ضدّآتروژنی و ضدّلخته، محافظت‌کنندگی سیستم عصبی و نورون‌ها و... اشاره کرد [۲۲]. مشخص شده‌است که کروسین موجود در زعفران، قلب موش‌های صحرایی را در برابر اثرات توکسیک ایزوپروترنول (Isoproterenol) از طریق تعدیل تنش های اکسیداتیو محافظت می‌کند [۲۳]. همچنین نشان داده شده‌است کروسین، سمیت قلبی ناشی از دوکسوروبیسین را با تنظیم منفی مسیرهای التهابی و آپوپتیک در موش‌های صحرایی کاهش می‌دهد [۲٤]. باتوجه به نتایج متناقض تحقیقات درزمینه تأثیر تمرین تناوبی شدید بر شاخص‌های استرس اکسیداتیو و تأثیر تمرینات تناوبی شدید به‌تنهایی و نیز در ترکیب با کروسین بر شاخص‌های استرس اکسیداتیو، جهت یافتن راهکار غیردارویی مؤثر ضرورت دارد. با عنایت به موارد مذکور، تحقیق حاضر با هدف بررسی تأثیر هشت هفته تمرین تناوبی شدید و مکمل کروسین بر سطوح مالون دی‌آلدهید، فعالیت آنزیم‌های سوپراکسیددیسموتاز و کاتالاز بافت کبد رت‌های نر قرار گرفته در معرض القای مزمن دوکسوروبیسین انجام شد.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه تجربی ٤٠ سر رت نر ویستار با میانگین سنی ۸ هفته و میانگین وزن ۲۲۰-۲۰۰ گرم از مرکز پژوهش و تکثیر حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه جندی‌شاپور اهواز خریداری شد. حیوانات پس از ورود به محیط پژوهش در قفس‌های تمیز و شفاف تحت شرایط استاندارد چرخه روشنایی-تاریکی ۱۲ ساعته و دمای ۳±۲۲ درجه سانتی‌گراد و رطوبت هوای ٥±۳٥ درصد با تهویه‌ی مناسب و با دسترسی آزاد به آب و غذا به مدت دو هفته قبل از شروع آزمایش‌ها برای ایجاد تطابق با محیط آزمایشگاه قرار گرفتند. به‌منظور آشنایی با نحوه انجام پروتکل و فعالیت روی نوار گردان ویژه جوندگان، برنامه تمرین سبک شامل ۱۰ جلسه راه‌رفتن و دویدن با سرعت ۱۰-۸ متر در دقیقه در شیب صفر درجه و به‌مدت ۱۰-٥ دقیقه انجام شد. بعد از دو هفته آشناسازی با محیط و نحوه انجام فعالیت، موش‌های صحرایی به روش تصادفی در ٥ گروه (n=۸)، کنترل سالم (سالین)، کنترل بیمار (دوکسوروبیسین mg/kg ۲ در ۷ دوز)، دوکسوروبیسین-کروسین (mg/kg ۲)، دوکسوروبیسین+تمرین، دوکسوروبیسین+تمرین+کروسین قرار گرفتند. کلیه موازین اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی در این تحقیق براساس موازین اخلاقی مصوب با استانداردهای اخلاقی در تحقیقات وزارت علوم و با کد IR.SSRC.REC.1397.005 رعایت شد. برنامه تمرینی شامل دویدن روی نوارگردان بدون شیب، ویژه‌ی جوندگان، به‌صورت تناوب‌های دو دقیقه‌ای، در ۸ هفته و هر هفته به‌مدت پنج روز اجرا شد. مرحله گرم‌کردن و سردکردن در ابتدا و انتهای مرحله اصلی تمرین با شدت ٥۰-٤۰ درصد سرعت بیشینه (۲۰-۱٦ متر در دقیقه) به‌مدت ٥ دقیقه بر روی نوار گردان انجام شد. تمرین اصلی شامل انجام ۲ تناوب دو دقیقه‌ای با شدت ۸۰ درصد سرعت بیشینه در هفته اوّل (۳۲ متر در دقیقه)؛ ٤ تناوب دو دقیقه‌ای با ۸٥ درصد سرعت بیشینه در هفته دوم (۳٤ متر در دقیقه) و ٦ تناوب دو دقیقه‌ای با ۹۰ درصد سرعت بیشینه از ابتدای هفته سوم (۳٦ متر در دقیقه) که شدت تا پایان دوره حفظ شد؛ ولی از ابتدای هفته چهارم تا پایان دوره تعداد ۸ تناوب شدید انجام شد. تناوب‌های با شدت پایین شامل دو دقیقه با شدت ٤۰ درصد سرعت بیشینه از هفته اوّل تا پایان هفته سوم (۱٥ متر در دقیقه) و ۳۰ درصد سرعت بیشینه (۱۲ متر در دقیقه) از ابتدای هفته چهارم به بعد تا پایان تمرین اجرا شد. از این رو زمان کلّ تمرین در هفته اوّل ۱٦ دقیقه، در هفته دوم ۲٤ دقیقه، هفته سوم

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from feyz.kaums.ac.ir at 10:45 +0330 on Sunday January 19th 2020

۳۲ دقیقه و از ابتدای هفته چهارم به بعد ٤٠ دقیقه بود. این پروتکل بر اساس پروتکل رضایی و همکاران و خان‌محمدی و همکاران طراحی و باتوجه به اثرات و عوارض داروی دوکسوروبیسن بر عملکرد موش‌های صحرایی، شدت آن تعدیل شد [٤٥،٢٥].

جدول شماره ۱- پروتکل تمرین تناوبی آزمودنی‌ها در هفته‌های مختلف

مراحل تمرین / مؤلفه تمرین	گرم‌کردن	بدنه اصلی تمرین				سردکردن
شدت تمرین	۵۰-٤٠ درصد سرعت بیشینه	هفته اوّل	هفته دوم	هفته سوم	ابتدای هفته چهارم به بعد	۵۰-٤٠ درصد سرعت بیشینه
		۸۰ درصد سرعت بیشینه	۸۵ درصد سرعت بیشینه	۹۰ درصد سرعت بیشینه	۹۰ درصد سرعت بیشینه	
مدت تمرین	۵ دقیقه	۲ تکرار ۲ دقیقه‌ای با شدت بالا- یک تکرار استراحت فعال	٤ تکرار ۲ دقیقه‌ای با شدت بالا- سه تکرار استراحت فعال	٦ تکرار ۲ دقیقه‌ای با شدت بالا- ۵ تکرار شدت ٤٠ درصد	۸ تکرار ۲ دقیقه‌ای با شدت بالا- ۷ تکرار شدت ۳۰ درصد	
		١٦ دقیقه	٢٤ دقیقه	۳۲ دقیقه	٤٠ دقیقه	

تهیه و نحوه مصرف کروسین: کروسین به شکل پودر آماده در ویال‌های یک‌گرمی با درجه خلوص ۹۸ درصد از شرکت سیگمای آمریکا خریداری شد. گروه‌های دریافت‌کننده مکمل و ترکیب تمرین و مکمل، در روزهای تمرین به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن مقدار ۱۰ میلی‌گرم کروسین حل‌شده در حجمی معادل ml/kg ۱۰ نرمال‌سالین، به مدت ۸ هفته به صورت خوراکی (گاواژ) دریافت کردند. گروه‌های کنترل سالم و بیمار هم به همان میزان نرمال‌سالین، به‌صورت گاواژ دریافت کردند [٢٦]. تهیه و تزریق داروی دوکسوروبیسین و سالین: داروی دوکسوروبیسین از شرکت بلژیکی Ebeve خریداری شد و سپس برای تهیه دوز مورد نظر، ۷ دوز mg/kg ۲ (دوز تجمیعی mg/kg ١٤) با نرمال‌سالین رقیق شد. دوکسوروبیسین به میزان موردنظر به‌وسیله سرنگ انسولینی به‌صورت زیرصفاقی هفت‌بار و در انتهای هر هفته، از انتهای هفته اوّل تا انتهای هفته هفتم، ٤٨ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرین و ٢٤ ساعت قبل از جلسه تمرین بعدی، تزریق شد. همچنین باتوجه به اثرات احتمالی ناشی از تزریق در گروه‌های دریافت‌کننده دوکسوروبیسین، به‌منظور یکسان‌سازی شرایط برای همه آزمودنی‌ها و خنثی‌نمودن اثر تزریق، گروه کنترل سالم نیز به همان میزان سالین (سدیم‌کلراید ۰/۹ درصد) دریافت کرد. برای جلوگیری از تأثیر آهنگ شبانه‌روزی تمام تزریقات همگن و حدود ساعت ۱۰ صبح صورت گرفت [۲۷].

بافت‌برداری: ٤٨ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین موش‌ها و پس از ناشتایی شبانه نمونه‌برداری انجام شد. در ابتدا حیوان با ترکیبی از داروی کتامین و زایلازین (به‌ترتیب ۹۰ و ۱۰ mg/kg) به‌صورت تزریق درون‌صفاقی بیهوش شد و پس از شکافتن حفره شکمی، بافت کبد به دقت جدا شد و پس از شستشو با آب مقطر و توزین وزن، بلافاصله در فریزر با دمای ۷۰- درجه سانتی‌گراد برای اندازه‌گیری سطوح مالون دی‌آلدهید و فعالیت آنزیم‌های سوپراکسیدازدیسموتاز و کاتالاز قرار گرفت.

آنالیز بیوشیمیایی

در ابتدا نمونه‌های بافت از فریزر خارج شده، جهت آماده‌سازی نمونه هر ۱۰۰ میلی‌گرم بافت در یک میلی‌لیتر بافر فسفات نمکی حاوی کوکتل آنتی‌پروتئاز (ساخت شرکت Gold bio آمریکا) توسط هوموژنایزر، هوموژن شده و سپس بافت هموژات در Rcf ۱۰۰۰۰ برای مدت ۱۵ دقیقه در دمای ٤ درجه سانتی‌گراد سانتریفیوژ و سوپرناتانت (محلول رویی) جمع‌آوری شد و برای اندازه‌گیری شاخص‌های بیوشیمیایی تحقیق مورداستفاده قرار گرفت. شایان ذکر است که کیت‌های آنالیز بیوشیمیایی از شرکت ZellBio آلمان، تهیه شدند و مورد استفاده قرار گرفتند. سطوح بافتی مالون دی‌آلدهید به‌روش Lapenna و همکاران و بااستفاده از دستگاه اسپکتروفتومتر مدل Unico S2100 ساخت کشور آمریکا و کیت مخصوص اندازه‌گیری شد. اساس روش اندازه‌گیری مالون دی‌آلدهید بر پایه واکنش با تیوبابیتوریک اسید، استخراج با بوتانل نرمال ($C_4H_{10}O$)، اندازه‌گیری جذب با روش اسپکتروفتومتری و مقایسه جذب با منحنی استاندارد در طول موج ۵۳۲ نانومتر استوار بود [۲۸]. فعالیت آنزیم سوپراکسیدازدیسموتاز توسط کیت تحقیقاتی، با ضریب تغییرات ٤/۷ و حساسیت ۱ میکرومول به روش رنگ‌سنجی آنزیمی و در طول موج ۵۰۵ نانومول اندازه‌گیری شد. فعالیت آنزیم کاتالاز توسط کیت تحقیقاتی مخصوص (با ضریب تغییرات ٤/۳ و حساسیت ۰/۵ میکرومول به‌روش رنگ‌سنجی آنزیمی) و در طول موج ۲٤۰ نانومتر اندازه‌گیری شد.

www.SID.ir

Archive of SID

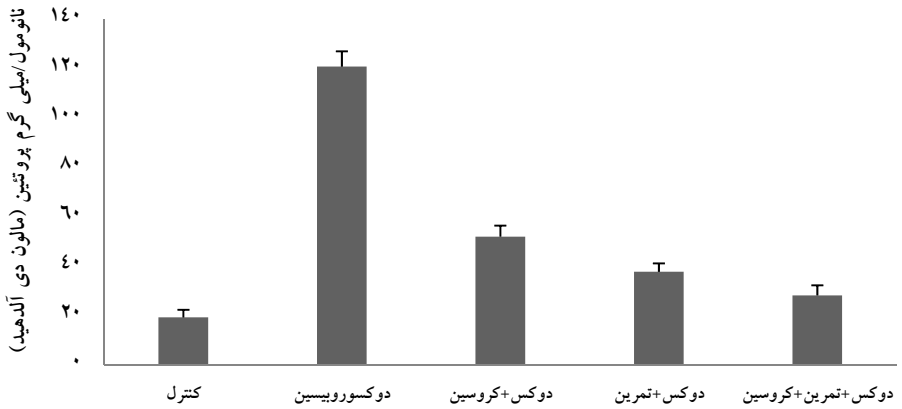
Downloaded from feyz.kaums.ac.ir at 10:45 +0330 on Sunday January 19th 2020

تحلیل آماری

جهت بررسی طبیعی‌بودن داده‌ها و تجانس واریانس گروه‌ها به‌ترتیب از آزمون‌های شاپیروویلک و لوین استفاده شد. همچنین برای تجزیه‌وتحلیل داده‌ها از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه همراه با مقایسه میانگین‌های توکی در نرم‌افزار SPSS ویرایش ۲۱ استفاده شد ($P<۰/۰۵$).

نتایج

سطح مالون دی‌آلدهید و میزان فعالیت آنزیم‌های سوپراکسیددیسموتاز و کاتالاز در شکل‌های شماره ۱، ۲ و ۳ گزارش شده‌است. نتایج آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه نشان داد تفاوت معنی‌داری در سطوح مالون دی‌آلدهید ($P<۰/۰۰۱$ و $F=۵۸۰/۸۰۸$) و میزان فعالیت آنزیم‌های سوپراکسید دیسموتاز ($P<۰/۰۰۱$ و $F=۱۱۵/۲۶۶$) و کاتالاز ($P<۰/۰۰۱$ و $F=۲۱۷/۲۱۱$) موش‌های صحرایی گروهای تحقیق وجود داشت. نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد سطح مالون دی‌آلدهید در گروه کنترل سالین به‌طور معنی‌داری پایین‌تر از گروه‌های دوکسوروبیسین، دوکسوروبیسین+کروسین، دوکسوروبیسین+تمرین ($P<۰/۰۰۱$) و دوکسوروبیسین+کروسین+تمرین ($P<۰/۰۰۱$) بود. همچنین سطح مالون دی‌آلدهید در گروه دوکسوروبیسین به‌طور معنی‌داری بالاتر از گروه‌های دوکسوروبیسین+کروسین، دوکسوروبیسین+تمرین و دوکسوروبیسین+کروسین+ تمرین بود ($P<۰/۰۰۱$). همچنین سطح مالون دی‌آلدهید در گروه دوکسوروبیسین+کروسین به‌طور معنی‌داری بالاتر از گروه‌های دوکسوروبیسین+تمرین و دوکسوروبیسین+کروسین+تمرین بود ($P<۰/۰۰۱$). به‌علاوه سطح مالون دی‌آلدهید در گروه دوکسوروبیسین+تمرین بالاتر از گروه دوکسوروبیسین+کروسین+تمرین ($P<۰/۰۰۱$) بود. نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد میزان فعالیت سوپراکسیددیسموتاز در گروه کنترل سالین به‌طور معنی‌داری بالاتر از گروه‌های دوکسوروبیسین، دوکسوروبیسین+کروسین، دوکسوروبیسین+تمرین و دوکسوروبیسین+کروسین+تمرین ($P<۰/۰۰۱$) بود. همچنین میزان فعالیت سوپراکسیددیسموتاز در گروه دوکسوروبیسین به‌طور معنی‌داری پایین‌تر از گروه‌های دوکسوروبیسین+کروسین، دوکسوروبیسین+تمرین و دوکسوروبیسین+کروسین+تمرین بود ($P<۰/۰۰۱$). همچنین میزان فعالیت سوپراکسیددیسموتاز در گروه دوکس+کروسین به‌طور معنی‌داری پایین‌تر از گروه‌های دوکسوروبیسین+تمرین و دوکسوروبیسین+کروسین+تمرین بود ($P<۰/۰۰۱$). همچنین میزان فعالیت سوپراکسیددیسموتاز در گروه دوکسوروبیسین+کروسین+تمرین به‌طور معنی‌داری پایین‌تر از گروه دوکسوروبیسین+کروسین+تمرین بود ($P<۰/۰۰۱$). نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد میزان فعالیت کاتالاز در گروه کنترل سالین به‌طور معنی‌داری بالاتر از گروه‌های دوکسوروبیسین، دوکسوروبیسین+کروسین، دوکسوروبیسین+تمرین و دوکسوروبیسین+کروسین+تمرین ($P<۰/۰۰۱$) بود. همچنین میزان فعالیت کاتالاز در گروه دوکسوروبیسین به‌طور معنی‌داری پایین‌تر از گروه‌های دوکسوروبیسین+کروسین، دوکسوروبیسین+تمرین و دوکسوروبیسین+کروسین+تمرین بود ($P<۰/۰۰۱$). همچنین میزان فعالیت کاتالاز در گروه دوکس+کروسین به‌طور معنی‌داری پایین‌تر از گروه‌های دوکسوروبیسین+تمرین و دوکسوروبیسین+کروسین+تمرین ($P<۰/۰۰۱$) بود. به‌علاوه میزان فعالیت کاتالاز در گروه دوکسوروبیسین+تمرین به‌طور معنی‌داری پایین‌تر از گروه دوکسوروبیسین+کروسین+تمرین بود ($P<۰/۰۰۱$).



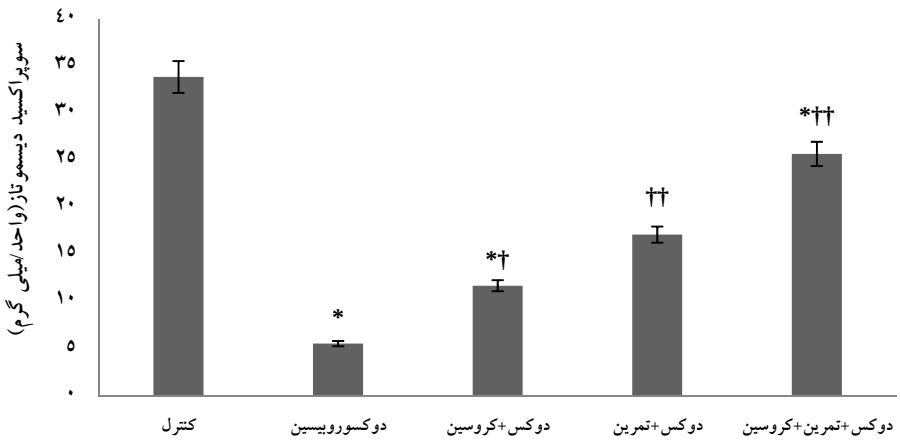
شکل شماره ۱- تغییرات میزان مالون دی‌آلدهید در گروه‌های پنج‌گانه تحقیق

* افزایش معنی‌دار نسبت به گروه کنترل سالم (سالین)، †* کاهش معنی‌دار نسبت به گروه دوکسوروبیسین، †† کاهش معنی‌دار نسبت به گروه دوکسوروبیسین+کروسین و گروه دوکسوروبیسین، ††* کاهش معنی‌دار نسبت به گروه دوکسوروبیسین، دوکسوروبیسین+کروسین و گروه دوکسوروبیسین و تمرین

www.SID.ir

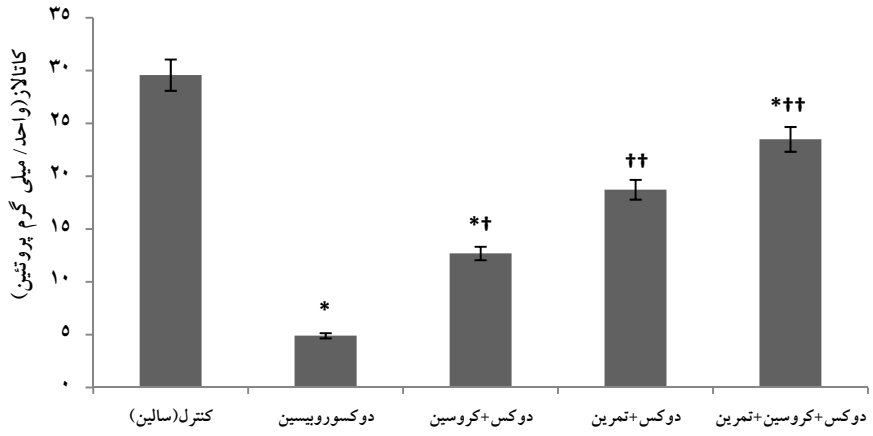
Archive of SID

Downloaded from feyz.kaums.ac.ir at 10:45 +0330 on Sunday January 19th 2020



شکل شماره ۲- تغییرات میزان فعالیت سوپراکسیددیسموتاز در گروه‌های پنج‌گانه تحقیق

* کاهش معنی‌دار نسبت به گروه کنترل سالم (سالین)، †* کاهش معنی‌دار نسبت به گروه کنترل سالم (سالین) و افزایش معنی‌دار نسبت به گروه دوکسوروبیسین، †† کاهش معنی‌دار نسبت به گروه کنترل سالم (سالین) و افزایش معنی‌دار نسبت به گروه‌های دوکسوروبیسین، دوکسوروبیسین+کروسین، ††* کاهش معنی‌دار نسبت به گروه کنترل سالم (سالین) و افزایش معنی‌دار نسبت به گروه‌های دوکسوروبیسین، دوکسوروبیسین+کروسین و دوکسوروبیسین+تمرین.



شکل شماره ۳- تغییرات میزان فعالیت کاتالاز در گروه‌های پنج‌گانه تحقیق

* کاهش معنی‌دار نسبت به گروه کنترل سالم (سالین)، †* کاهش معنی‌دار نسبت به گروه کنترل سالم (سالین) و افزایش معنی‌دار نسبت به گروه دوکسوروبیسین، †† کاهش معنی‌دار نسبت به گروه کنترل سالم (سالین) و افزایش معنی‌دار نسبت به گروه‌های دوکسوروبیسین، دوکسوروبیسین+کروسین، ††* کاهش معنی‌دار نسبت به گروه کنترل سالم (سالین) و افزایش معنی‌دار نسبت به گروه‌های دوکسوروبیسین، دوکسوروبیسین+کروسین و دوکسوروبیسین+تمرین.

بحث

هدف از پژوهش حاضر، بررسی تأثیر هشت هفته تمرین تناوبی با شدت بالا و مصرف خوراکی کروسین بر میزان شاخص پراکسیداسیون لیپیدی مالون دی‌آلدهید و فعالیت آنزیم‌های آنتی-اکسیدانی بافت کبد (کاتالاز، سوپراکسیددیسموتاز) رت‌های نر قرارگرفته در معرض القای مزمن دوکسوروبیسین بود. یافته‌های این مطالعه نشان‌دهنده اختلال در سطوح و عملکرد شاخص‌های آنتی‌اکسیدانی و اکسیدانی بافت کبد در موش‌های صحرایی قرارگرفته در معرض القای مزمن دوکسوروبیسین می‌باشد. در این مطالعه، افزایش معنی‌داری در سطح شاخص اکسیداتیو، مالون دی‌آلدهید، و کاهش معنی‌داری در فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی سوپراکسیددیسموتاز و کاتالاز بافت کبد گروه دریافت‌کننده دوکسوروبیسین در مقایسه با گروه کنترل سالم (سالین) مشاهده شد. در تحقیق حاضر کاهش مقادیر SOD متعاقب القای دوکسوروبیسین با دوز تجمعی مشاهده شد و این کاهش با افزایش مقادیر MDA قرین شده‌بود. این نتیجه با یافته‌های اشرفی و همکاران [۲۷] و Sakr و همکاران [۲۸] همسو می‌باشد. نتایج مطالعات گذشته، استرس اکسایشی را عامل اصلی مسمومیت DOX در کبد معرفی کرده‌اند [۳۰،۲۹]. در این خصوص سازوکارهای متعددی از قبیل: پراکسایشی لیپیدی [۳۱]، مهار اسید نوکلئیک و سنتز پروتئین [۳۲] و آسیب میتوکندریایی [۳۳] برای ایجاد سمیت مرتبط با دوکسوروبیسین در بافت‌های غیرهدف پیشنهاد شده‌است. دوکسوروبیسین همراه کاردیولیپین اتصال کراتین کیناز به غشای داخلی میتوکندریایی را بلوکه می‌کند و

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from feyz.kaums.ac.ir at 10:45 +0330 on Sunday January 19th 2020

فعالیت آنزیم‌های مهمّ میتوکندریایی وابسته به کاردیولیپین را کاهش می‌دهد. به‌علاوه، تجمع مولکول‌های دوکسوروبیسین در میتوکندری با مجموعه‌ی I از زنجیره‌ی انتقال الکترون، جایی که یک الکترون به دوکسوروبیسین انتقال می‌یابد، به شروع به کار چرخه‌ی ردوکس می‌انجامد [۳٤]. دوکسوروبیسین وارد میتوکندری می‌شود و برای تشکیل شکل رادیکال واسطه‌ی نیمه کوئینون، با مجموعه میتوکندریایی واکنش می‌دهد. این شکل نیمه کوئینون دوکسوروبیسین با اکسیژن واکنش داده، گونه‌های اکسیژنی فعال (Ros) را تولید می‌کند. Ros با مولکول‌های زیستی میتوکندری مجاور، شامل چربی‌ها، پروتئین‌ها و اسیدهای نوکلئیک واکنش می‌دهد. مشخص شده‌است که دوکسوروبیسین با DNA میتوکندری نیز واکنش نشان می‌دهد و ترکیبی را تشکیل می‌دهد که با عملکرد طبیعی میتوکندری، بیان پروتئین‌ها و اکسایش چربی مداخله می‌کند [۳۵]. نتیجه تحقیق نشان داد انجام ۸ هفته تمرین تناوبی شدید سبب کاهش معنی‌دار سطح مالون دی‌آلدهید و افزایش معنی‌دار فعالیت آنزیم‌های سوپراکسید دیسموتاز و کاتالاز در مقایسه با گروه کنترل دوکسوروبیسین شد. هرچند تاکنون تأثیر تمرینات تناوبی شدید بر استرس اکسیداتیو بافت کبد در مدل‌های سالم و بیمار بررسی نشده‌است، اما در راستای نتایج پژوهش حاضر، Lu و همکاران با بررسی رت‌هایی که تحت القای سکته قلبی قرار گرفته بودند و به‌مدت ۸ هفته، ۵ روز در هفته و با تناوب‌های شدید ٤ دقیقه‌ای با شدت ۹۵-۸۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی و به‌مدت ٤۰ دقیقه در هر جلسه تمرین تناوبی انجام دادند، کاهش معنی‌داری در غلظت مالون دی‌آلدهید و افزایش معنی‌داری در غلظت سوپراکسیددیسموتاز و گلوتاتیون پراکسیداز نشان دادند [۳٦]. همچنین همسو با نتایج این پژوهش، بافقی و همکاران نشان دادند هشت هفته تمرین تناوبی در تناوب-های ۳ دقیقه‌ای با شدت ۸۰ درصد اکسیژن مصرفی و به‌مدت ۲۰ دقیقه در هر جلسه، به همراه مصرف مکمل کورکومین سطوح فعالیت آنزیم‌های سوپراکسیددیسموتاز و کاتالاز را به‌طور معنی داری افزایش می‌دهد [۳۷]. در زمینه پاسخ آنزیم‌های ضدّاکسایشی نسبت به فعالیت‌های بدنی، پژوهش‌های گذشته چنین فرضیه‌ای را مطرح کرده‌اند که احتمالاً همراه با افزایش تولید رادیکال‌های آزاد، سازگاری‌هایی در میزان تولید و فعالیت سیستم آنتی‌اکسیدانی آنزیمی سلول‌ها رخ می‌دهد که آثار نامطلوب آن را خنثی می‌کند [۹]. هرچند که مسیر سیگنالینگ این وقایع تا حدودی ناشناخته باقی مانده است. با این وجود اعتقاد بر این است که در سیستم جذب اکسیژن، سوپراکسیددیسموتاز به‌عنوان آنزیمی کلیدی، در اوّلین مرحله‌ی حذف رادیکال‌های آزاد نقش دارد. افزایش مصرف اکسیژن به بیش از بیست برابر حالت استراحت و بالارفتن جریان اکسیژن به داخل زنجیره‌ی انتقال الکترون در زمان فعالیت بدنی، موجب رهاسازی رادیکال سوپراکسیداز این زنجیره می‌شود. در این زمان آنزیم سوپراکسیددیسموتاز این رادیکال را به رادیکال آزاد ضعیف‌تری به نام پراکسید هیدروژن تبدیل می‌کند. برای این عمل سوپراکسید دیسموتاز سیتوپلاسمی نیز در دسترس است. در ادامه آنزیم‌های کاتالاز و گلوتاتیون پراکسیداز اثرات سمی پراکسید هیدروژن را حذف می‌کنند [۳۹،۳۸]. کاتالاز یکی از اصلی‌ترین آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانت است که هیدروژن پراکسید را به آب و اکسیژن در یک واکنش دو مرحله‌ای تجزیه می‌کند [٤۰]. در مرحله اوّل، یک مولکول هیدروژن پراکسید به آب و کاتالاز آزاد به ترکیب I (porphyrin+ -Fe4+=O) تبدیل می‌شود. در مرحله دوم، ترکیب I، دومین هیدروژن پراکسید را به مولکول اکسیژن و فری کاتالاز اکسید می‌کند و مولکول آب آزاد می‌شود. بنابراین این آنزیم، سلول‌ها را از اثرات سمی هیدروژن پراکسید محافظت می‌کند [٤۱]. در پژوهش حاضر افزایش معنی‌دار در غلظت آنزیم‌ها در پاسخ به ۸ هفته تمرین می‌تواند به دلیل فعال‌شدن اوّلین و دومین سدّ دفاعی در مقابل استرس اکسایشی ناشی از دوکسوروبیسین باشد. یافته دیگر پژوهش حاضر نشان داد ۸ هفته مصرف کروسین باعث کاهش معنی‌دار در غلظت مالون دی‌آلدهید و افزایش معنی‌دار در فعالیت آنزیم‌های سوپراکسیددیسموتاز و کاتالاز بافت کبد رت‌های قرارگرفته در معرض القای مزمن دوکسوروبیسین شد. آسیب اکسیداتیو ناشی از تخریب تعادل اکسیدان/آنتی‌اکسیدان، به نفع اکسیدان‌ها است. استرس اکسیداتیو تشکیل‌شده در بافت‌ها با سیستم‌های آنتی-اکسیدانی موجود (آنزیمی و غیرآنزیمی) تنظیم می‌شود. در حمایت از نتایج مطالعه حاضر مبنی بر افزایش فعالیت آنزیم‌های سوپراکسیددیسموتاز و کاتالاز بافت کبدی به دنبال ۸ هفته مصرف کروسین، Gedik و همکاران، در مطالعه‌ای که به بررسی اثر حفاظتی کروسین بر تغییرات بیوشیمیایی و هیستوپاتولوژیک به‌دنبال آسیب کبدی ناشی از آکریلامید (یک ماده اسیدی سرطان‌زا) در موش‌های صحرایی نژاد ویستار پرداختند، نشان دادند مصرف کروسین (۵۰mg/kg) به‌طور معنی‌داری سطوح کبدی مالون دی‌آلدهید را کاهش و فعالیت آنزیم‌های سوپراکسیددیسموتاز و کاتالاز را افزایش داد [٤۲]. همچنین در مطالعه‌ای که سلحشور و همکاران با عنوان اثر محافظتی کروسین بر سمیت کبدی ناشی از مورفین در موش سوری انجام دادند، نشان دادند مصرف کروسین در دوزهای mg/kg ۵۰، ۲۵، ۱۲/۵ سطوح استرس اکسیداتیو بافت کبد را بهبود بخشید [٤۳]. افزایش

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from feyz.kaums.ac.ir at 10:45 +0330 on Sunday January 19th 2020

فعالیت سوپراکسیددیسموتاز و کاتالاز نشان‌دهنده سازش مکانیسم دفاع آنتی‌اکسیدانی است که مسؤول جلوگیری از آسیب بافتی و تشکیل رادیکال آزاد ناشی از افزایش پراکسیداسیون لیپید است. در پژوهشی دیگر عنوان شد کروسین، غلظت بافتی مالون دی‌آلدهید را در بافت ایسکمیک کورتکس مغز به‌طور معنی‌داری کاهش و میزان فعالیت آنزیم‌های سوپراکسیددیسموتاز و گلوتاتیون پراکسیداز را به طور معنی‌داری افزایش می‌دهد. همچنین گزارش شد، کروسین دارای اثرات محافظتی در مقابل آسیب اکسیداتیو ایسکمیک و ادم مغزی در مدل ایسکمی مغزی موش صحرایی است. این اثر احتمالاً از طریق افزایش ظرفیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی و کاهش تولید رادیکال‌های آزاد عملی می‌شود [٤٤]. یافته دیگر پژوهش حاضر که نقطه قوت این پژوهش هم می‌باشد، این بود که ترکیب تمرین تناوبی شدید و کروسین منجر به کاهش بیشتر در سطوح شاخص اکسایشی مالون دی‌آلدهید و افزایش بیشتر در فعالیت آنزیم‌های ضدّاکسایشی سوپراکسیددیسموتاز و کاتالاز در مقایسه با گروه کنترل دوکسوروبیسین و گروه‌های دیگر تجربی شد؛ به‌طوری‌که تمرین تناوبی شدید و کروسین در ترکیب با هم اثر هم‌افزایی داشته، نسبت به هر کدام از این مداخله‌ها به تنهایی مؤثرتر بود. این یافته، نشان‌دهنده این است که استفاده از مکمل کروسین در کنار تمرینات تناوبی شدید، نسبت به انجام تمرینات تناوبی و مصرف کروسین به تنهایی، اثرات بهتر و بیشتری بر پیشگیری و کاهش عوارض کبدی ناشی از درمان به‌وسیله دوکسوروبیسین دارد. در این راستا گزارش شد ترکیب کروسین و تمرین تناوبی شدید در برابر استرس اکسیداتیو بافت قلب رت‌های در معرض القای دوکسوروبیسین را محافظت می‌کند و باعث کاهش معنی‌دار سطوح مالون دی‌آلدهید و افزایش معنی‌دار فعالیت آنزیم‌های ضدّاکسایشی سوپراکسیددیسموتاز و کاتالاز شد [٤٥]. همچنین در تحقیق دیگری گزارش شده‌است ترکیب کروسین و تمرین تناوبی شدید در برابر استرس اکسیداتیو بافت قلب رت‌های دیابتی‌شده (نوع ۲) با رژیم غذایی پرچرب اثر محافظتی دارد و سطوح مالون دی‌آلدهید کاهش و فعالیت آنزیم‌های سوپراکسیددیسموتاز، گلوتاتیون پراکسیداز و کاتالاز در گروه کروسین و تمرین در مقایسه با گروه دیابتی درمان‌نشده افزایش یافته‌است. علاوه‌بر این، ترکیبی از ورزش و کروسین اثر خود را بر سطح آنتی‌اکسیدانی بافت قلب موش‌های صحرایی دیابتی نوع ۲ نسبت به تأثیر هر کدام از آن‌ها به تنهایی افزایش داد [٤٦]. از نقاط قوت تحقیق، قابل کنترل بودن زمان تمرینات، در دسترس بودن وسایل و امکانات مورد نیاز و از محدودیت‌های تحقیق حاضر می‌توان به تمرین اجباری، خوراندن اجباری کروسین و عدم کنترل تأثیر داروهای بیهوشی بر روی آزمودنی‌ها اشاره کرد.

نتیجه‌گیری

در مجموع باتوجه به یافته‌های پژوهش حاضر می‌توان نتیجه گرفت که هشت هفته تمرین تناوبی با شدت بالا، مصرف کروسین و استفاده ترکیبی از این دو، می‌تواند سطوح افزایش‌یافته شاخص اکسایشی (مالون دی‌آلدهید) ناشی از القای مزمن دوکسوروبیسین بافت کبد رت‌ها را کاهش و سطوح فعالیت برخی از شاخص‌های سیستم دفاع ضدّاکسایشی (سوپراکسیددیسموتاز و کاتالاز) را افزایش دهد. از این‌رو، براساس یافته‌های تحقیق حاضر احتمالاً می‌توان از فواید تمرینات تناوبی شدید، مکمل کروسین و به‌ویژه ترکیب تمرین و کروسین که راهکار کنترلی در برابر آثار سمیت کبدی ناشی از القای دوکسوروبیسین است، استفاده کرد.

تشکر و قدردانی

این مقاله بخشی از رساله دکتری فیزیولوژی ورزشی دانشگاه آزاد شوشتر می‌باشد. نویسندگان از تمامی کارکنان گروه علوم تشریح دانشگاه جندی‌شاپور اهواز و نیز گروه فیزیولوژی جانوری دانشکده علوم دانشگاه شهید چمران اهواز که در انجام این پژوهش زحمت فراوانی را تقبل فرمودند، کمال تشکر و قدردانی را دارند.

References:

[1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2015; 65(1): 5-29.

[2] Li M, Xiong Z-G. Ion channels as targets for cancer therapy. ***Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol*** 2011; 3(2): 156-166.

[3] Marques-Aleixo I, Santos-Alves E, Balça M, Moreira P, Oliveira P, Magalhães J, et al. Physical exercise mitigates doxorubicin-induced brain cortex and cerebellum mitochondrial alterations and cellular quality control signaling. ***Mitochondrion*** 2016; 26: 43-57.

[4] Mokni M, Hamlaoui S, Kadri S, Limam F, Amri M, Marzouki L, et al. Efficacy of grape seed and skin extract against doxorubicin-induced oxidative stress in rat liver. ***Pak J Pharm Sci*** 2015; 28(6): 1971-8.

[5] Ascensão A, Lumini-Oliveira J, Machado NG, Ferreira RM, Gonçalves IO, Moreira AC, et al. Acute exercise protects against calcium-induced cardiac mitochondrial permeability transition pore opening in doxorubicin-treated rats. ***Clin Sci (Lond)*** 2011; 120(1): 37-49.

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from feyz.kaums.ac.ir at 10:45 +0330 on Sunday January 19th 2020

[6] Kumral A, Giriş M, Soluk-Tekkeşin M, Olgac V, Doğru-Abbasoğlu S, Türkoğlu Ü, et al. Beneficial effects of carnosine and carnosine plus vitamin E treatments on doxorubicin-induced oxidative stress and cardiac, hepatic, and renal toxicity in rats. ***Hum Exp Toxicol*** 2016; 35(6): 635-43.
[7] Saritaş N, Uyanik F, Hamurcu Z. Effects of acute twelve minute run test on oxidative stress and antioxidant enzyme activities. ***Afr J Pharm Pharmacol*** 2011; 5(9): 1218-22.
[8] Abdollahi M, Ranjbar A, Shadnia S, Nikfar S, Rezaiee A. Pesticides and oxidative stress: a review. ***Med Sci Monit*** 2004; 10(6): 141-147. [in Persian]
[9] Tuter G, Kurti S, Serdar M. Interleukin – 1beta and thiobarbitoric reactive substance (TBARS) levels after phase I periodontal therapy in patients with chronic periodontitis. ***J Periodontol*** 2001; 72: 883-8.
[10] Das J, Ghosh J, Manna P, Sil PC. Taurine suppresses doxorubicin-triggered oxidative stress and cardiac apoptosis in rat via up-regulation of PI3-K/Akt and inhibition of p53, p38-JNK. ***Biochem Pharmacol*** 2011; 81(7): 891-909.
[11] Indu R, Azhar T, Nair A, Nair CKK. Amelioration of doxorubicin induced cardio-and hepato-toxicity by carotenoids. ***J Cancer Res Ther*** 2014; 10(1): 62-7.
[12] Heck SO, Fulco BC, Quines CB, Oliveira CE, Leite MR, Cechella JL, et al. Combined Therapy With Swimming Exercise and a Diet Supplemented With Diphenyl Diselenide Is Effective Against Age-Related Changes in the Hepatic Metabolism of Rats. ***J Cell Biochem*** 2017; 118(6): 1574-82.
[13] Peng CC, Chen K-C, Hsieh C-L, Peng RY. Swimming exercise prevents fibrogenesis in chronic kidney disease by inhibiting the myofibroblast transdifferentiation. ***PLoS One*** 2012; 7(6): e37388.
[14] Chicco AJ, Hydock DS, Schneider CM, Hayward R. Low intensity exercise training during doxorubicin treatment protects against cardiotoxicity. ***J Appl Physiol*** 2006; 100 (2): 519-27.
[15] Lambertucci RH, Levada-Pires AC, Rossoni LV, Curi R, Pithon-Curi TC. Effects of aerobic exercise training on antioxidant enzyme activities and mRNA levels in soleus muscle from young and aged rats. ***Mech ageing Dev*** 2006; 128: 267-75.
[16] Gibala MJ, Little JP, MacDonald MJ, Hawley JA. Physiological adaptations to low-volume, high-intensity interval training in health and disease. ***J Physiol*** 2012; 590 (5): 1077-84.
[17] Freyssin C, Verkindt C, Prieur F, Benaich P, Maunier S, Blanc P. Cardiac rehabilitation in chronic heart failure: effect of an 8-week, high-intensity interval training versus continuous training. ***Arch Phys Med Rehabil*** 2012; 93(8): 1359-64.
[18] Hakkakdokht E, Salami F, Rajabi H, M. H. The effect of aerobic exercise and vitamin E and C supplementation on GSH and antioxidative enzymes (GPX and SOD) in pregnant rats. ***J Olympic*** 2011; 19(3): 47-56. [in Persian]
[19] Songstad NT, Kaspersen K-HF, Hafstad AD, Basnet P, Ytrehus K, Acharya G. Effects of high intensity interval training on pregnant rats, and the placenta, heart and liver of their fetuses. ***PloS One*** 2015; 10(11): e0143095.
[20] Razavi BM, Hosseinzadeh H, Movassaghi AR, Imenshahidi M, Abnous K. Protective effect of crocin on diazinon induced cardiotoxicity in rats in subchronic exposure. ***Chem Biol Interact*** 2013; 203(3): 547-55. [in Persian]
[21] Qi Y, Chen L, Zhang L, Liu WB, Chen XY, Yang XG. Crocin prevents retinal ischaemia/reperfusion injury-induced apoptosis in retinal ganglion cells through the PI3K/AKT signalling pathway**.** ***Exp Eye Res*** 2013; 107: 44-51.
[22] Bathaie SZ, Mousavi SZ. New applications and mechanisms of action of saffron and its important ingredients. ***Crit Rev Food Sci Nutr*** 2010; 50(8): 761-86. [in Persian]
[23] Goyal S, Arora S, Sharma A, Joshi S, Ray R, Bhatia J, et al. Preventive effect of crocin of Crocus sativus on hemodynamic, biochemical, histopathological and ultrastuctural alterations in isoproterenol-induced cardiotoxicity in rats. ***Phytomed*** 2010; 17(3-4): 227-32.
[24] Elsherbiny NM, Salama MF, Said E, El-Sherbiny M, Al-Gayyar MM. Crocin protects against doxorubicin-induced myocardial toxicity in rats through down-regulation of inflammatory and apoptic pathways. ***Chem Biol Interact*** 2016; 247: 39-48.
[25] Rezaei R, Nurshahi M, Bigdeli MR, Khodagoli F, Haghparast A. Effect of eight weeks of continuous and periodic aerobic training on VEGF-A and VEGFR-2 levels of male brain Wistar rats. ***J Sports Physiol Phys Activ*** 2015; 16: 1213-21. [in Persian]
[26] Marques-Aleixo I, Santos-Alves E, Mariani D, Rizo-Roca D, Padrão AI, Rocha-Rodrigues S, et al. Physical exercise prior and during treatment reduces sub-chronic doxorubicin-induced mitochondrial toxicity and oxidative stress. ***Mitochondrion*** 2015; 20: 22-33.
[27] Ashrafi J, Dabidi Roshan V, Zolfagharzadeh F. Tissue toxicity induced by doxorubicin in rats: protective role of aerobic regular exercise. ***J Urmia Med Sci*** 2014; 25(4): 353-62. [in Persian]
[28] Sakr SA, Mahran HA, Lamfon HA. Protective effect of ginger (Zingiber officinale) on adriamycin-induced hepatotoxicity in albino rats. ***J Med Plants Res*** 2011; 5(1): 133-40.
[29] Kalender Y, Yel M, Kalender S. Doxorubicin hepatotoxicity and hepatic free radical metabolism in rats. The effects of vitamin E and catechin. ***Toxicology*** 2005; 209: 39-45.
[30] Yagmurca M, Bas O, Mollaoglu H, Sahin O, Nacar A, Karaman O, et al. Protective effects of

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from feyz.kaums.ac.ir at 10:45 +0330 on Sunday January 19th 2020

erdosteine on doxorubicin-induced hepatotoxicity in rats. ***Arch Med Res*** 2007; 38: 380-5.
[31] Chatterjee K, Zhang J, Honbo N, Joel SK. Doxorubicin Cardiomyopathy. ***Cardiology*** 2010; 115: 155-62.
[32] Öz E, İlhan MN. Effects of melatonin in reducing the toxic effects of doxorubicin. ***Mol Cell Biochem*** 2006; 286: 11–5.
[33] Kavazis AN, Smuder AJ, Min K, Tümer N, Powers SK. Short-term exercise training protects against doxorubicin-induced cardiac mitochondrial damage independent of HSP72. ***Am J Physiol Heart Circ Physiol*** 2010; 299: H1515–24.
[34] Tokarska-Schlattner M, Dolder M, Gerber I, Speer O, Wallimann T, Schlattner U. Reduced creatinestimulated respiration in doxorubicin challenged mitochondria: particular sensitivity of the heart. ***Biochim Biophys Acta*** 2007; 1767: 1276-1284.
[35] Eder A, Arriaga E. Capillary electrophoresis monitors enhancement in subcellular reactive oxygen species production upon treatment with doxorubicin. ***Chem Res Toxicol*** 2006; 19: 1151-9.
[36] Lu K, Wang L, Wang C, Yang Y, Hu D, Ding R. Effects of high-intensity interval versus continuous moderate intensity aerobic exercise on apoptosis, oxidative stress and metabolism of the infarcted myocardium in a rat model. ***Mol Med Rep*** 2015; 12(2): 2374-82.
[37] Bafghi AF, Homaee HM, MA. A. Effects of high intensity interval training and curcumin supplement on antioxidant enzyme in heart tissue of diabetic rats. ***IJDO*** 2017; 8(3): 135-41. [in Persian]
[38] Zolfagharzadeh F, Dabidi-Roshan V, Hajizadeh Moghaddam A. Pretreatment effect of three and six weeks aerobic exercise on acute doxorubicin-induced hepatic stress. ***Modern Olympic*** 2015; 1(2): 117-28. [in Persian]
[39] El-Sayed EM, El-azeem ASA, Afify AA, Shabana MH, Ahmed HH. Cardioprotective effects of Curcuma longa L. extracts against doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats. ***J Med Plants Res*** 2011; 5(17): 4049-58.
[40] Díaz A, Loewen PC, Fita I, Carpena X. Thirty years of heme catalases structural biology. ***Arch Biochem Biophys*** 2012; 525 (2): 102-10.
[41] Alfonso-Prieto M, Vidossich P, Rovira C. The reaction mechanisms of heme catalases: an atomistic view by ab initio molecular dynamics. ***Arch Biochem Biophys*** 2012; 525(2): 121-30.
[42] Gedik S, Erdemli ME, Gul M, Yigitcan B, Bag HG, Aksungur Z, et al. Hepatoprotective effects of crocin on biochemical and histopathological alterations following acrylamide-induced liver injury in Wistar rats. ***Biomed Pharmacother*** 2017; 95: 764-70.
[43] Salahshoor MR. Protective effect of crocin on liver toxicity induced by morphine. ***Res Pharm Sci*** 2016; 11(2): 120-9. [in Persian]
[44] Vakili A, Eianali MR, Bandegi AR. The protective effects of Saffron against the oxidative damage in a transient model of focal cerebral ischemia in rats. ***TUMS*** 2011: 405-12. [in Persian]
[45] Azerbaijani MA, Khanmohammadi R, Khorsandi LS, Peeri M. The effect of high intensity training and crocin on oxidative stress in male rats subjected to doxorubicin induction. ***Armaghane-danesh*** 2019; 23(6): 694-708. [in Persian]
[46] Ghorbanzadeh V, Mohammadi M, Mohaddes G, Dariushnejad H, Chodari L, Mohammadi S. Protective effect of crocin and voluntary exercise against oxidative stress in the heart of high-fat diet-induced type 2 diabetic rats. ***Physiol Int*** 2016; 103(4): 459-68. [in Persian]

www.SID.ir