

## اثرات طول دوره تمرین تردمیل بر مسمومیت بافتی ناشی از دوزهای مختلف دوکسوروبیسین در بافت‌های مختلف

سید کمال سادات حسینی: دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی، دانشگاه مازندران، بابلسر، ایران. kamalsadathosainy@yahoo.com  
 \*ولی ا... دیدی روشن: استاد و متخصص فیزیولوژی ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی، دانشگاه مازندران، بابلسر، ایران (\*نویسنده مسئول). vdabidiroshan@yahoo.com  
 محدثه شجاعی شاهرخ آبادی: دانشجوی دکتری آمار زیستی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران. m\_shojai82@yahoo.com

تاریخ پذیرش: ۹۵/۹/۱۵

تاریخ دریافت: ۹۵/۶/۲۷

### چکیده

**زمینه و هدف:** هدف مطالعه حاضر بررسی اثر پیش درمان دوره‌های زمانی مختلف تمرینی به همراه دوزهای مختلف دارویی بر بافت‌های مختلف (کبد و قلب) موش‌های صحرایی درمان شده به وسیله دوکسوروبیسین (Doxorubicin- DOX) است.

**روش کار:** در این پژوهش تجربی، تعداد ۷۲ سر موش صحرایی نر به طور تصادفی به دو گروه تمرین و کنترل و هریک به سه زیر گروه های DOX با دوز ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم و سالیین تقسیم شدند. برنامه تمرین شامل دویدن روی نوارگردان به صورت پیشرونده به مدت ۲۵ تا ۵۴ دقیقه در روز با سرعت ۱۵ تا ۲۰ متر در دقیقه، ۵ جلسه در هفته و به مدت ۶ و ۳ هفته بود. تزریق DOX و سالیین ۲۴ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین انجام شد و بافت برداری ۲۴ ساعت پس از آن انجام شد.

**یافته‌ها:** القای حاد DOX با دوز ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم منجر به افزایش معنادار پروتئین شوکی گرمایی (Heat Shock Protein- HSP) و کاهش معنادار کاتالاز (Catalase-CAT) در بافت‌های قلب و کبد شد و تفاوت بین دو بافت (کبد و قلب) معنادار بود. شش و سه هفته تمرین هوازی قبل از القای دوزهای ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم DOX منجر به افزایش غیر معنادار و معنادار HSP، به ترتیب در بافت کبد و قلب شد. به علاوه تمرین ۶ هفته‌ای قبل از القای دوزهای مختلف DOX، موجب افزایش معنادار CAT در هر دو بافت شد. همچنین پس از مقایسه بین دو بافت متعاقب شش و سه هفته تمرین هوازی، اختلاف معناداری مشاهده شد.

**نتیجه‌گیری:** نتایج مطالعه حاضر حاکی از آن است که تمرین منظم هوازی، به واسطه افزایش سطوح شاخص‌های حفاظتی و ضد اکسایشی، می‌تواند به عنوان راهبردی پیشگیرانه در برابر مسمومیت بافتی (کبد و قلب) ناشی از القای دوکسوروبیسین تجویز شود.

**کلیدواژه‌ها:** دوکسوروبیسین، تمرین هوازی، مسمومیت بافتی

### مقدمه

عملکرد بافت‌های سالم از قبیل کبد و قلب، می‌شوند (۳). یکی از این داروها، آنتراسایکلین بسیار مؤثری به نام دوکسوروبیسین (Doxorubicin; DOX) یا آدریامایسین است. این دارو به تنهایی و یا در ترکیب با سایر داروهای شیمیایی برای درمان نئوپلاسم‌های مختلف مورد استفاده قرار می‌گیرد؛ اما استفاده بالینی از این داروی ضد سرطانی به علت سمیت وابسته به دوز آن محدود شده‌است (۴). آسیب کبدی یکی از عوارض جانبی بسیاری از داروهای ضدسرطان است، در طی درمان با DOX، مقادیر زیادی از این دارو با غلظت بالا در کبد تجمع یافته و متابولیزه شده که به همین دلیل کبد به عنوان یکی از

امروزه سرطان به عنوان بزرگ‌ترین مشکل سلامت عمومی و دومین عامل مرگ و میر در تمامی نقاط جهان شناخته شده‌است (۱). با توجه به طبیعت پیچیده این بیماری، راهکارهای مختلفی برای درمان آن از قبیل جراحی، رادیو درمانی، شیمی درمانی، ژن درمانی و ایمنی درمانی، مورد استفاده قرار گرفته‌است (۲). شیمی درمانی، به عنوان یکی از رایج‌ترین روش‌های درمان این بیماری شناخته می‌شود. اما متأسفانه یافته‌های پیشین پژوهشگران، حاکی از آن است که اغلب داروهای شیمی درمانی، دارای اثرات جانبی و سمی هستند که موجب اختلال در

پستانداران با توجه به وزن مولکولی به چهار دسته اصلی شامل: HSP<sub>60</sub>، HSP<sub>70</sub>، HSP<sub>90</sub> و پروتئین‌های شوک گرمایی با وزن مولکولی اندک (۳۰-۱۵ کیلودالتون) بویژه HSP<sub>27</sub> تقسیم می‌شوند (۱۲). این پروتئین‌ها که به پروتئین‌های استرسی نیز معروفند، به عنوان نگهبانان قوی سلولی شناخته می‌شوند که در پاسخ به محرک‌های مختلف فیزیولوژیکی و محیطی از جمله دارو درمانی‌های ضد سرطانی تحریک می‌شوند و به سلول اجازه می‌دهند تا در شرایط بحرانی حیات خود را حفظ نمایند. به علاوه، مطالعات نشان می‌دهد ارتباط مطلوبی بین مقادیر HSP و مقاومت سلول‌های سرطانی به شیمی درمانی وجود دارد (۱۳).

در طی سال‌های اخیر، پژوهشگران تلاش‌های قابل توجهی در جهت شناسایی، پیشگیری و درمان سمیت سلولی ناشی از DOX، به خصوص در بافت‌های کبد و قلب، انجام داده‌اند. در همین راستا پژوهشگران حوزه علوم ورزشی نشان داده‌اند، که انجام فعالیت‌های بدنی و ورزشی منظم، راهبردی مناسب برای تقویت سیستم دفاعی بدن در برابر عوارض ناشی از القای DOX است (۸، ۱۴ و ۱۵). این پژوهشگران نقش حفاظتی تمرینات منظم استقامتی در برابر آسیب‌های قلبی و کبدی ناشی از درمان با DOX را در مطالعات قبلی نشان داده‌اند (۱۶-۱۹). با توجه به اینکه برخی نتایج پژوهشی نشان دهنده ظرفیت آنتی‌اکسیدانتی پائین‌تر بافت قلب نسبت به بافت‌هایی از قبیل کبد است و این موضوع موجب گسترش روندهای اکسیدانتی و افزایش رادیکال‌های آزاد و ازاین‌رو بروز مشکلات بیشتری در آن می‌شود (۱۸)، لذا مقایسه پاسخ شاخص‌های اکسیدانتی و آنتی‌اکسیدانی بین دو بافت کبد و قلب متعاقب اجرای تمرینات ورزشی موضوعی است که تاکنون کمتر مورد توجه محققان قرار گرفته‌است.

از سوی دیگر، پژوهشگران در مطالعات قبلی، از دوره‌های تمرینی با شدت و مدت‌های مختلف استفاده کرده‌اند، این در حالی است که اثر طول دوره‌های تمرینی در حضور دوزهای مختلف این دارو بر بافت‌های مختلف (کبد و قلب) و مقایسه

اندام‌های آسیب‌پذیر در هنگام درمان با DOX شناخته شده‌است. به طوری که، تقریباً ۴۰ درصد از بیماران پس از درمان توسط داروی DOX از آسیب کبدی رنج می‌برند (۵). همچنین جدا از آسیب کبدی برگشت‌ناپذیر، مسمومیت قلبی نیز یکی از معمول‌ترین عوارض جانبی دوکسوروبیسین است (۶ و ۷). در حقیقت عوارض جانبی و منفی دوکسوروبیسین بر روی بافت قلب نیز برگشت‌ناپذیر است و شامل گسترش کاردیومیوپاتی شده و نهایتاً منجر به نارسایی احتقانی قلب می‌گردد (۸). به نظر می‌رسد که مهم‌ترین علت مسمومیت دوکسوروبیسین در بافت کبد و قلب، آسیب ناشی از رادیکال‌های آزاد باشد (۴). مطالعات نشان می‌دهد رادیکال‌های آزاد قادرند به پروتئین‌ها و لیپیدها متصل شوند و یک اتم هیدروژن را از چربی‌های اشباع نشده جذب کنند و از این طریق باعث تحریک پراکسیداسیون لیپیدی و در نتیجه تغییرات در رتیکولوم اندوپلاسمیک، کاهش سنتز پروتئین و افزایش سطوح فاکتورهای استرسی در این بافت‌ها شوند (۹). به عبارت دیگر درمان به وسیله DOX، منجر به تولید بیش از حد رادیکال‌های آزاد در درون سلول شده و از این طریق موجب ایجاد استرس اکسایشی (Oxidative Stress) می‌شود؛ که با بروز اختلال در موازنه اکسیدانت‌ها و آنتی‌اکسیدانت‌ها، به سلول آسیب می‌رساند (۱۰). حذف این عوامل مخرب، توسط یک ساز و کار محافظتی به نام سیستم دفاع ضد اکسایشی صورت می‌گیرد؛ که ترکیبی از آنتی‌اکسیدانت‌های آنزیمی و غیر آنزیمی نظیر، سوپراکسید دیسموتاز (Super Oxide Dismutase- SOD)، گلووتاتیون پراکسیداز (Glutathione Peroxidase-GPX)، گلووتاتیون (Glutathione- GSH) و کاتالاز (Catalase- CAT)، است (۱۱).

همچنین یکی دیگر از مشخص‌ترین پاسخ‌های سلولی برای مقابله با هر گونه آسیب ناشی از هر گونه استرس، از قبیل استرس ناشی از عوامل سمی، افزایش سریع در سنتز گروهی از پروتئین‌ها معروف به پروتئین‌های شوکی گرمایی (Heat Shock Proteins; HSP<sub>s</sub>) است. این پروتئین‌ها در

پژوهش، هر گروه خود به زیر گروه‌های داروی دوکسوروبیسین با غلظت‌های ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم و ۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم و سالیین دسته‌بندی شدند. بر این اساس آزمودنی‌ها نهایتاً در قالب ۹ گروه به طور تصادفی تقسیم شدند. هر گروه شامل ۸ سر موش بود؛ که به صورت ۴ سر موش در هر قفس پلی کربنات شفاف و در محیطی با دمای ۲۰ تا ۲۴ درجه سانتی گراد، رطوبت ۴۵ تا ۵۵ درصد و چرخه تاریکی به روشنایی ۱۲:۱۲ ساعته نگهداری شدند. در طی دوره‌ی پژوهش حیوانات از غذای ساخت شرکت بهپرور به صورت پلت (Pellet) و با توجه به وزن کشی هفتگی به میزان ۱۰ گرم به ازای هر ۱۰۰ گرم وزن بدن مصرف کردند و آب مورد نیاز حیوان نیز به صورت آزاد و از طریق بطری‌های ویژه در دسترس قرار داده شد.

**برنامه تمرینی:** قبل از اجرای برنامه تمرینی، آزمودنی‌ها به مدت یک هفته با نحوه انجام فعالیت روی نوارگردان آشنا شدند. برنامه آشنایی شامل ۵ جلسه راه رفتن و دویدن با سرعت ۵ تا ۸ متر بر دقیقه و شیب صفر درجه و به مدت ۵ الی ۱۰ دقیقه بود. برنامه تمرینی برگرفته شده از مطالعات اشرفی و دبیدی روشن و ذوالفقارزاده و دبیدی روشن بود؛ که شامل یک دوی منظم استقامتی بر روی نوارگردان بدون شیب ویژه جوندگان با رعایت اصل اضافه بار به صورت پیش رونده بود. آزمودنی‌های گروه تمرین ۶ هفته‌ای، برنامه تمرینی را با مدت زمان ۵۴-۲۵ دقیقه و با سرعت ۲۰-۱۵ متر در دقیقه به مدت ۶ هفته و ۵ جلسه در هر هفته انجام دادند. آزمودنی‌های گروه تمرین ۳ هفته‌ای نیز برنامه تمرینی را با مدت زمان ۳۹-۲۵ دقیقه و با سرعت ۱۷-۱۵ متر در دقیقه به مدت ۳ هفته و ۵ جلسه در هر هفته انجام دادند. به منظور گرم کردن نیز آزمودنی‌ها در ابتدای هر جلسه تمرینی به مدت ۳ دقیقه با سرعت ۷ متر بر دقیقه دویده و سپس برای رسیدن به سرعت مورد نظر به ازای هر دقیقه، ۲ متر بر دقیقه به سرعت نوار گردان افزوده شد. به منظور سرد کردن بدن در انتهای هر جلسه تمرینی، سرعت نوار گردان به طور معکوس کاهش یافت تا به سرعت اولیه رسید.

بین آن‌ها، رویکردی نوین است که تاکنون مورد توجه پژوهشگران قرار نگرفته است. این موضوع از آن جهت اهمیت می‌یابد که بیمارانی که بخاطر سرطان تحت درمان قرار گرفته‌اند، دچار درد، خستگی، نقص فیزیکی، عملکردی و روانی خواهند شد (۲۰) و بدیهی است که این مسئله، تأثیر بسزایی بر توانایی بیماران برای تحمل دوره‌های تمرینی دارد. از سوی دیگر، از آنجایی که عوارض ناشی از DOX با یک سمیت وابسته به دوز رخ می‌دهد (۱۰)، انتظار می‌رود که پاسخ سلول‌ها و بافت‌های مختلف به دوزهای مختلف این دارو متفاوت باشد. از این رو، با عنایت به موارد مذکور، پژوهش حاضر در راستای از بین بردن این خلأ پژوهشی، اثر پیش درمان طول دوره‌های تمرینی منظم استقامتی (۳ و ۶ هفته‌ای) در قبل از القای حاد دوزهای مختلف داروی DOX (۱۰ و ۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن) بر سطوح نشانگرهای زیستی بافت کبد و قلب از قبیل HSP و کاتالاز و همچنین مقایسه سطوح این شاخص‌ها در دو بافت کبد و قلب را در موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار مورد بررسی قرار داده است.

## روش کار

**آزمودنی‌ها و محیط پژوهش:** آزمودنی‌های پژوهش حاضر را ۷۲ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار ۱۰ هفته‌ای با میانگین وزن اولیه  $251 \pm 32$  گرم تشکیل می‌دادند که مرکز انستیتو پاستور آمل تهیه شدند و سپس به آزمایشگاه جانوری دانشگاه مازندران منتقل شدند. آزمودنی‌ها پس از انتقال به محیط آزمایشگاه و آشنایی با محیط جدید، وزن کشی شده و با اختلاف وزنی ۱۰ گرم به طور تصادفی در قفس‌های مختلف به صورت مقدماتی دسته‌بندی شدند. در مرحله دوم، برای دسته‌بندی در قالب گروه‌های دوگانه تحقیق (گروه تمرین و کنترل)، به صورت تصادفی از هر قفس با مقادیر وزنی نزدیک به هم (اختلاف وزنی ۱۰ گرم)، یک موش انتخاب شده و به طور تصادفی در گروه‌های تمرین و کنترل تقسیم شدند. گروه‌های تمرین به نوبه خود به گروه‌های تمرین ۳ و ۶ هفته‌ای تقسیم شدند. پس از اعمال دوره تمرینی مورد نظر

مرکزی و پراکندگی استفاده شد. از آزمون کولموگروف - اسمیرنف (K-S) جهت بررسی تبعیت داده‌ها از توزیع طبیعی استفاده شد. با توجه به طبیعی بودن نحوه توزیع داده‌ها، برای تحلیل اطلاعات از تحلیل واریانس دو طرفه (Two-Way ANOVA) و برای مقایسه‌های جفتی میانگین‌ها از آزمون تعقیبی بن فرونی استفاده شد. برای تجزیه و تحلیل آماری از نرم افزار Graph Pad Prism ویراست ۵ استفاده شد. در این بررسی‌ها مقدار معناداری ( $p \leq 0.05$ ) در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

نتایج حاصل از تجزیه واریانس در جدول شماره ۱، نشان می‌دهد که بین میانگین HSP و CAT در گروه‌های مختلف در سطح احتمال ۰/۱ درصد تفاوت معنی داری وجود دارد. همچنین بین میانگین HSP و CAT در دو بافت کبد و قلب در سطح احتمال ۰/۱ درصد تفاوت معنی داری وجود دارد. به علاوه اثر متقابل گروه‌های مختلف × عضو در سطح احتمال ۰/۱ درصد در شاخص HSP معنی دار است. اثر متقابل این به آن معنا است که میزان تأثیر دو عاملی که با هم عمل می‌کنند، معمولاً بیشتر از جمع اثر مورد انتظار برای هر یک از آن‌ها به تنهایی است و با حرکت در سطوح یک عامل، رفتار عامل دوم تغییر می‌کند.

جدول شماره ۲ نیز یافته‌های مربوط به مقادیر میانگین و انحراف معیار پروتئین شوک گرمایی (HSP) و کاتالاز (CAT) بافت کبد، قلب و همچنین مقایسه بین این دو بافت را در گروه‌های مختلف پژوهش را نشان می‌دهد.

بر اساس یافته‌های جدول شماره ۲ و نمودار شماره ۱، میانگین مقادیر HSP در گروه کنترل مثبت دوکسوروبیسین ۱۰ و یا ۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم، نسبت به گروه کنترل + سالین در هر دو بافت کبد و قلب، افزایش یافته‌است؛ که این میزان افزایش، تنها در گروهی که تزریق ۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم از دوکسوروبیسین داشتند نسبت به گروه کنترل مشابه، در هر دو بافت معنادار بوده است. همچنین مقادیر HSP متعاقب تزریق ۲۰ میلی گرم

تزریق DOX و سالین (سدیم کلراید ۰/۹ درصد): ۲۴ ساعت پس از انجام آخرین جلسه تمرینی، آزمودنی‌های گروه‌های دوکسوروبیسین، داروی ابدوکسو خریداری شده از کارخانه داروسازی EBWE Pharma کشور استرالیا که طبق دستورالعمل سازنده دارو، با محلول سدیم کلراید ۰/۹ درصد به دوز ۱۰ و ۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم رقیق شده بود را به صورت یک واحد سرنگ انسولینی به ازای هر ۱۰۰ گرم وزن بدن به صورت زیرصفاقی دریافت نمودند. همچنین جهت یکسان‌سازی شرایط همه آزمودنی‌ها و با در نظر گرفتن اثرات استرس احتمالی ناشی از تزریق در گروه‌های دریافت کننده دارو، به آزمودنی‌های گروه سالین، ۱ واحد انسولینی سالین (سدیم کلراید ۰/۹ درصد) به ازای هر ۱۰۰ گرم وزن بدنشان به صورت زیر صفاقی تزریق شد.

**بافت برداری و تجزیه و تحلیل آزمایشگاهی:** تمام گروه‌ها ۲۴ ساعت پس از تزریق در شرایط استراحتی و ناشتایی، با کتامین و زایلازین با نسبت ۲ به ۵ بی هوش و سپس بافت کبد از ناحیه ناف و بافت قلب از ریشه آئورت جدا و پس از شستشو بلافاصله در مایع نیتروژن قرار داده شد و تا زمان هموژنیزه شدن در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد ذخیره‌سازی شد. جهت سنجش مقادیر HSP<sub>72</sub>، CAT و CK-total بافت‌های کبد و قلب، ابتدا بافت‌های مورد نظر با استفاده از مایع نیتروژن پودر شد و سپس ۰/۱ گرم (۱۰۰ میلی گرم) از پودر ساخته شده با ۱ میلی لیتر بافر حاوی ۱۳۷ میلی مول NaCl، ۲۰ میلی مول tris-HCl (pH ۸/۰)، ۱۰٪ NP۴۰، ۱۰٪ گلیسرول، ۱ میلی مول PMSF، ۱ میکروگرم لپتین، ۰/۵ میلی مول سدیم وانادایت و ۱۰۰ میلی گرم AEBSF هموژنیزه شد و سپس محلول به دست آمده از آن به مدت ۱۵ دقیقه با سرعت ۹۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفوژ شد و برای سنجش شاخص‌های مورد نظر با استفاده از یخ خشک به آزمایشگاه منتقل شد. برای تعیین مقادیر HSP<sub>72</sub>، CAT و CK-total از روش الیزا استفاده شد.

پس از جمع‌آوری داده‌های خام، از آمار توصیفی برای دسته‌بندی داده‌ها و تعیین شاخص‌های

جدول ۱- نتایج تجزیه واریانس آزمایش فاکتوریل در قالب طرح کاملاً تصادفی

شاخص‌ها	درجه آزادی (Df)	منابع تغییرات (S.O.V)
CAT میانگین مربعات طول ریشه (MS) ۷۸۳/۶۰ <sup>ns</sup>	HSP میانگین مربعات طول ریشه (MS) ۹۰/۷۳ <sup>***</sup>	گروه
۷۶۹۶/۰۰ <sup>***</sup>	۱۵۹۵/۰۰ <sup>***</sup>	عضو
۱۴/۵۶ <sup>***</sup>	۲۸۷/۵۰ <sup>***</sup>	عضو × گروه
۴۷/۴۶	۷/۸۳	خطا
۷۰/۱۹	۸۲/۴	%R <sup>2</sup>

ns تفاوت غیر معنی‌دار در سطح احتمال ۵٪، \*، \*\*، \*\*\* تفاوت معنی دار به ترتیب در سطوح احتمال ۵٪، ۱٪ و ۰/۱٪.

جدول ۲- میانگین و انحراف معیار مقادیر HSP و CAT در گروه‌های مختلف

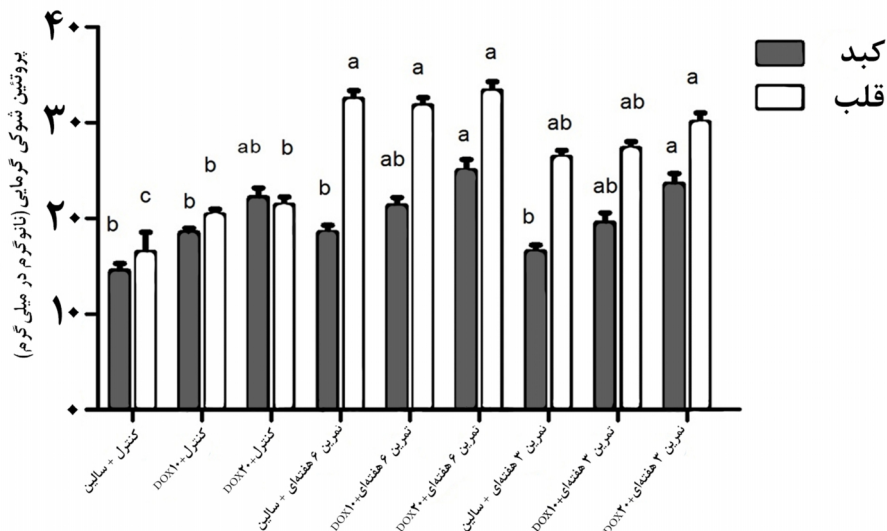
شاخص‌ها						گروه‌ها
CAT (واحد در میلی گرم پروتئین)			HSP (نانوگرم در میلی گرم پروتئین)			
p	قلب	کبد	p	قلب	کبد	
<۰/۰۰۰۱	<sup>bc</sup> ۱۰۵/۴۹±۶/۹۰	<sup>b</sup> ۱۱۹/۲۵±۴/۸۵	Ns	<sup>c</sup> ۱۶/۴۶±۵/۹۴	<sup>b</sup> ۱۴/۴۹±۲/۳۴	کنترل + سالین
<۰/۰۰۰۱	<sup>c</sup> ۹۸/۶۵±۷/۸۸	<sup>b</sup> ۱۱۷/۱۰±۵/۶۰	Ns	<sup>b</sup> ۲۰/۳۵±۱/۶۸	<sup>b</sup> ۱۸/۴۷±۱/۴۱	کنترل + DOX <sub>10</sub> میلی گرم بر کیلوگرم
<۰/۰۰۰۱	<sup>c</sup> ۹۲/۱۸±۷/۰۲	<sup>c</sup> ۱۰۹/۱۵±۴/۵۵	<۰/۰۰۰۱	<sup>b</sup> ۲۱/۴۰±۲/۴۴	<sup>ab</sup> ۲۲/۱۵±۲/۹۳	کنترل + میلی گرم بر کیلوگرم DOX <sub>20</sub>
<۰/۰۰۰۱	<sup>a</sup> ۱۱۷/۱۷±۹/۹۲	<sup>a</sup> ۱۳۱/۱۵±۵/۷۵	<۰/۰۰۰۱	<sup>a</sup> ۳۲/۴۶±۲/۵۵	<sup>b</sup> ۱۸/۵۲±۲/۱۹	تمرین ۶ هفته‌ای + سالین
<۰/۰۰۰۱	<sup>b</sup> ۱۱۰/۵۸±۹/۶۳	<sup>ab</sup> ۱۲۵/۴۰±۳/۹۵	<۰/۰۰۰۱	<sup>a</sup> ۳۱/۷۶±۲/۴۱	<sup>ab</sup> ۲۱/۳۳±۲/۶۸	تمرین ۶ هفته‌ای + میلی گرم بر کیلوگرم DOX <sub>10</sub>
<۰/۰۰۰۱	<sup>b</sup> ۱۰۷/۲۳±۸/۸۴	<sup>b</sup> ۱۲۰/۰۰±۳/۹۶	<۰/۰۰۰۱	<sup>a</sup> ۳۳/۳۱±۲/۷۹	<sup>a</sup> ۲۴/۹۷±۳/۳۷	تمرین ۶ هفته‌ای + میلی گرم بر کیلوگرم DOX <sub>20</sub>
<۰/۰۰۰۱	<sup>ab</sup> ۱۱۳/۳۴±۶/۴۹	<sup>ab</sup> ۱۲۶/۷۷±۵/۲۷	<۰/۰۰۰۱	<sup>ab</sup> ۲۶/۴۰±۱/۹۸	<sup>b</sup> ۱۶/۵۱±۱/۹۸	تمرین ۳ هفته‌ای + سالین
<۰/۰۰۰۱	<sup>b</sup> ۱۰۸/۷۶±۱۰/۲۷	<sup>b</sup> ۱۲۳/۲۵±۵/۰۱	<۰/۰۰۰۱	<sup>ab</sup> ۲۷/۲۷±۲/۰۸	<sup>ab</sup> ۱۹/۵۲±۳/۰۳	تمرین ۳ هفته‌ای میلی گرم بر کیلوگرم DOX <sub>10</sub>
<۰/۰۰۰۱	<sup>bc</sup> ۱۰۳/۶۸±۷/۶۹	<sup>b</sup> ۱۱۶/۶۰±۵/۱۵	<۰/۰۰۰۱	<sup>a</sup> ۳۰/۰۲±۲/۸۶	<sup>a</sup> ۲۳/۵۷±۳/۱۳	تمرین ۳ هفته‌ای + میلی گرم بر کیلوگرم DOX <sub>20</sub>

(a-d) میانگین‌ها با حروف کاملاً متمایز تفاوت معنی‌داری در سطح احتمال ۵ درصد دارند.

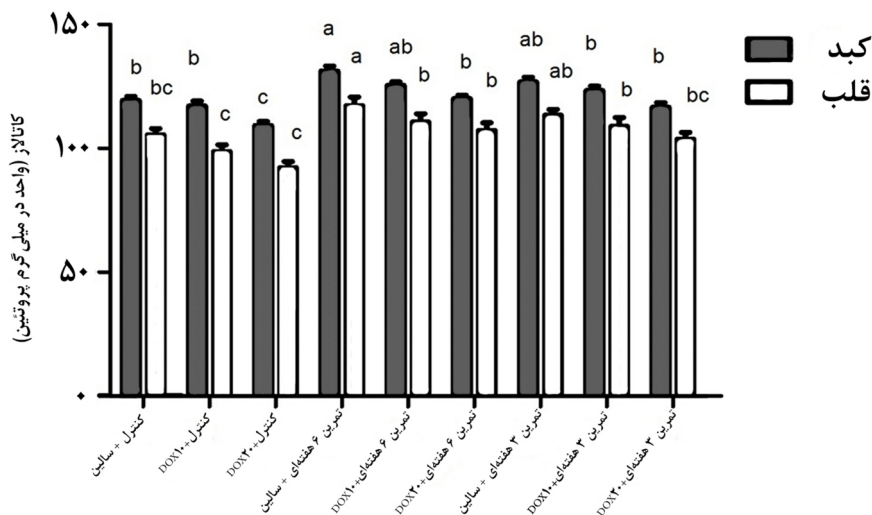
غیرمعنادار مقادیر HSP به ترتیب به میزان ۱۶ و ۱۳ درصد در بافت کبد و افزایش معنادار ۵۵ و ۵۷ درصدی در بافت قلب نسبت به گروه‌های کنترل مشابه گردید. همچنین مقادیر HSP در گروه تمرین ۶ هفته‌ای و دوزهای ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم دوکسوروبیسین، در بافت قلب نسبت به بافت کبد افزایش معناداری نشان داد (به ترتیب  $P < 0.0001$  و  $P < 0.0001$ ) اجرای ۳ هفته تمرین هوازی و تزریق دوکسوروبیسین با دوزهای ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، نیز باعث افزایش غیرمعنادار میانگین HSP در بافت کبد و افزایش معنادار مقادیر این شاخص در بافت قلب نسبت به گروه‌های کنترل مشابه گردید. در مقایسه سطوح HSP بافت کبد و قلب متعاقب اجرای تمرین ۳ هفته‌ای و دوزهای ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم

بر کیلوگرم از دوکسوروبیسین در گروه کنترل، در بافت کبد نسبت به بافت قلب افزایش معناداری نشان داد ( $P < 0.0001$ ). از سوی دیگر، سطوح HSP در گروه تمرین ۳ و ۶ هفته‌ای + سالین، افزایشی غیرمعنادار به ترتیب ۱۴ و ۲۸ درصدی در بافت کبد و افزایشی معنادار به ترتیب ۶۰ و ۹۷ درصدی در بافت قلب نسبت به گروه کنترل + سالین داشت. مقایسه سطوح HSP بین دو بافت کبد و قلب، متعاقب اجرای ۳ و ۶ هفته تمرین هوازی در گروه سالین، افزایش معناداری در بافت قلب نسبت به کبد نشان داد (به ترتیب  $P < 0.0001$  و  $P < 0.0001$ ).

سایر یافته‌ها نشان می‌دهد که اجرای ۶ هفته تمرین هوازی و تزریق دوکسوروبیسین با دوزهای ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، باعث افزایش



نمودار ۱- مقایسه میانگین و انحراف معیار HSP گروه‌های مختلف پژوهش حاضر در بافت‌های کبد و قلب. (a-d) میانگین‌ها با حروف کاملاً متمایز تفاوت معنی‌داری در سطح احتمال ۵ درصد دارند.



نمودار ۲- مقایسه میانگین و انحراف معیار CAT گروه‌های مختلف پژوهش حاضر در بافت‌های کبد و قلب. (a-d) میانگین‌ها با حروف کاملاً متمایز تفاوت معنی‌داری در سطح احتمال ۵ درصد دارند.

بود (به ترتیب کبد  $P = 0.004$  و  $P = 0.0009$ ؛ قلب  $P = 0.000$  و  $P = 0.000$ )

یافته‌های جدول شماره ۲ و نمودار شماره ۲، در ارتباط با میانگین مقادیر کاتالاز (CAT) بافت کبد و قلب نشان می‌دهد که میانگین CAT در گروه کنترل + دوکسوروبیسین ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، نسبت به گروه کنترل + سالیین، در هر دو بافت کاهش یافته‌است؛ که دوز ۲۰ میلی‌گرم از کاهش بیشتری را نسبت به دوز ۱۰ میلی‌گرم از خود نشان داد. این میزان کاهش در بافت کبد

دوکسوروبیسین، افزایش معناداری در بافت قلب نسبت به بافت کبد مشاهده شد (به ترتیب  $P < 0.0001$  و  $P < 0.0001$ ).

در ارتباط با مقایسه طول دوره‌های تمرینی یافته‌ها نشان می‌دهد، میان اثرات ۶ هفته‌ای تمرین هوازی با ۳ هفته‌ای تمرین هوازی بر مقادیر HSP بافت‌های کبد و قلب متعاقب القای دوکسوروبیسین با دوزهای ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، تفاوت‌ها به ترتیب غیرمعنادار و معنادار

کاتالاز متعاقب اجرای ۳ هفته تمرین هوازی و تزریق دوکسوروبیسین با دوزهای ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، در مقایسه با گروه کنترل مشابه، در هر دو بافت قلب و کبد افزایش داشت؛ اما این افزایش از لحاظ آماری معنادار نبود. اما مقایسه بین بافت کبد و قلب متعاقب اجرای تمرین ۳ هفته‌ای و دوزهای ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم دوکسوروبیسین، نشان دهنده افزایش بیشتر و معنادار در بافت کبد نسبت به قلب بود (به ترتیب  $P < 0/0001$  و  $P < 0/0001$ ).

### بحث و نتیجه‌گیری

به طور کلی یافته‌های پژوهش حاضر نشان می‌دهد که تزریق حاد DOX با دوزهای ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، منجر به افزایش سطوح HSP و کاهش سطوح CAT در دو بافت کبد و قلب می‌شود. این یافته‌ها مؤید اثرات منفی DOX از قبیل استرس اکسایشی و آسیب بافتی ایجاد شده در کبد و قلب است که به وسیله عدم تعادل مقادیر آنتی‌اکسیدانتی و پروتئین‌های استرسی در هر دو بافت نمایان شد. همچنین مقایسه بین بافت کبد و قلب نشان دهنده تفاوت معناداری در مقادیر میانگین این شاخص‌ها در دو بافت مذکور است. از سوی دیگر نشان داده شد که اجرای ۶ و ۳ هفته تمرین استقامتی به صورت پیشگیرانه می‌تواند موجب افزایش مکانیزم‌های حفاظتی و کاهش استرس اکسایشی، ناشی از تزریق دوکسوروبیسین در هر دو بافت کبد و قلب شود.

داروی ضد سرطانی دوکسوروبیسین (DOX) یک آنتی‌بیوتیک با طیف وسیعی از عملکرد ضدتوموری و ضدسرطانی (آنتی‌نئوپلاستیک) است که از اواخر دهه ۶۰ میلادی به طور گسترده‌ای در درمان انواع مختلف سرطان‌ها مورد استفاده قرار گرفت. اما متأسفانه آسیب (سمیت) وابسته به دوز این دارو به بافت‌های غیر هدف (نظیر کبد و قلب)، دستیابی به نتایج بالینی مطلوب برای بسیاری از سرطان‌ها را محدود نموده‌است (۲۱ و ۲۲). یافته‌های پژوهشی، حاکی از نقش مؤثر رادیکال‌های آزاد در مکانیسم‌های مخرب DOX است. این نتایج نشان دهنده افزایش

معنادار بود، اما در بافت قلب به لحاظ آماری معنادار نبود. در مقایسه مقادیر این شاخص در بافت کبد و قلب یافته‌ها نشان دهنده کاهش بیشتر و معنادار سطوح CAT بافت قلب نسبت به بافت کبد متعاقب تزریق دوکسوروبیسین با دوزهای ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم است (به ترتیب  $P < 0/0001$ ،  $P < 0/0001$ ).

همچنین سطوح CAT بافت قلب و کبد پس از اجرای ۳ و ۶ هفته تمرین هوازی در گروه‌های سالی، در مقایسه با گروه کنترل مشابه، افزایش داشت. اما این افزایش تنها در بافت کبد و در گروه تمرین ۶ هفته‌ای در مقایسه با گروه کنترل مشابه معنادار بود. در مقایسه با اثر این دو تمرین (۳ و ۶ هفته‌ای) بر مقادیر این شاخص در بافت کبد و قلب، افزایش بیشتر و معناداری در بافت کبد نسبت به بافت قلب متعاقب تمرینات مشاهده شد (به ترتیب  $P < 0/0001$ ،  $P < 0/0001$ ).

از سوی دیگر اجرای ۶ هفته تمرین هوازی و تزریق دوکسوروبیسین با دوزهای ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، باعث کاهش مقادیر CAT نسبت به گروه‌های تمرین ۶ هفته‌ای + سالی، در هر دو بافت کبد و قلب شد. با وجود این اجرای ۶ هفته تمرین هوازی قبل از القای حاد ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم از دوکسوروبیسین، موجب افزایش معنادار CAT در هر دو بافت کبد و قلب، نسبت به گروه کنترل مشابه شد. همچنین افزایشی در مقادیر CAT در گروه تمرین ۶ هفته‌ای + دوکسوروبیسین ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، نسبت به گروه کنترل مشابه، در هر دو بافت مشاهده شد؛ که این افزایش در بافت کبد و قلب به ترتیب معنادار و غیرمعنادار بود. مقادیر CAT در گروه تمرین ۶ هفته‌ای و دوزهای ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم دوکسوروبیسین، در بافت کبد نسبت به بافت قلب افزایش بیشتر و معناداری نشان داد (به ترتیب  $P < 0/0001$  و  $P < 0/0001$ ).

اجرای ۳ هفته تمرین هوازی و تزریق دوکسوروبیسین با دوزهای ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، باعث کاهش مقادیر کاتالاز نسبت به گروه‌های تمرین ۳ هفته‌ای + سالی شد. اما همان طور که در نمودار ۲ ملاحظه می‌شود، سطوح

شیرین بیان و همکاران، نیز در پژوهش‌های خود کاهش در فاکتورهای حفاظتی کبدی و قلبی را در پی تزریق ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم از DOX گزارش کرده‌اند (۱۳،۱۷،۱۹،۲۵) که همسو با نتایج مطالعه حاضر است.

نتایج تحقیقات انجام شده، در خصوص افزایش سطوح HSP در سلول، حاکی از آن است که افزایش این فاکتور، یکی از اثرات سمپاتیک و محافظتی است که منجر به اثر حفاظتی معناداری در مقابل هایپرترمی، افزایش سطوح فاکتور نکروز توموری بافتی یا سرمی می‌گردد و نهایتاً می‌تواند باعث افزایش مقاومت بافت در برابر آسیب ناشی از گونه‌های اکسیژنی فعال (ROS Reactive oxygen species) شود (۲۶). پژوهشگران معتقدند که این پروتئین‌ها به عنوان نگهبانان سلولی یکپارچگی پروتئین‌های سلولی را حفظ می‌کنند و از به هم چسبندگی آن‌ها جلوگیری می‌کنند. پروتئین‌های شوک گرمایی همچنین باعث پایداری و یا باعث دگرادیان پروتئومال (Peroteasomal) پروتئین‌های منتخب تحت شرایط استرس می‌شود و به این طریق در بقای سلولی نقش دارند. از سوی دیگر، آن‌ها پروتئین‌های ضد آپوپتوزی توانمندی هستند که با عوامل اثر گذار کلیدی تشکیلات آپوپتوزی ارتباط برقرار می‌کنند و در نتیجه با فرآیند مرگ سلولی در مراحل مختلف تعامل ایجاد می‌کنند. نشان داده شده‌است که در سطح پسا میتوکندری (Post mitochondrial level) HSP<sub>27</sub> به سیتوکروم c و HSP<sub>70</sub> و HSP<sub>90</sub> به عامل نوع I فعال کننده ی پروتئاز آپوپتوزیس منتقل می‌شود و در نتیجه فعالیت کاسپازها (Caspases) و مرگ آپوپتوزی سلول را مهار می‌کنند. نشان داده شده که HSP<sub>70</sub> از طریق ارتباط آن با عامل محرک آپوپتوزیس (AIF; Apoptosis induced factor) باعث مهار مرگ سلولی مستقل از کاسپازها می‌شود (۲۷). کاتالاز نیز به نوعی شاخص استرس اکسایشی در بدن به شمار می‌رود و یا به عبارت دیگر یکی از آنتی اکسیدانت‌های آنزیمی است که فعالیت آن موجب از بین بردن اثرات سمیت سلولی می‌شود. این فاکتور در بسیاری از سلول‌ها و

استرس اکسیداتیو و آزادسازی رادیکال‌های آزاد در مقابل دفاع آنتی اکسیدانتی، ناشی از درمان به وسیله DOX است (۲۳).

یافته‌های مطالعه حاضر حاکی از آن است که القای حاد دوزهای مختلف (۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم)، از داروی DOX به طور معناداری منجر به افزایش سطوح HSP و کاهش سطوح CAT در دو بافت کبد و قلب می‌شود. از سوی دیگر نشان داده شد که القای حاد دوز ۲۰ میلی‌گرم نسبت به دوز ۱۰ میلی‌گرم، اثرات سمی بیشتر و معناداری در هر دو بافت از خود نشان می‌دهد. این یافته‌ها همچنین نشان دهنده افزایش معنادار مقادیر HSP در بافت کبد نسبت به قلب و کاهش معنادار مقادیر CAT در بافت قلب نسبت به کبد است. این یافته نشان دهنده آسیب‌پذیری بیشتر بافت قلب در مقابل استرس اکسایشی ناشی از درمان به وسیله DOX نسبت به سایر بافت‌ها است. مطالعات اخیر این مسئله را اینگونه توجیه کرده‌اند که، احتمالاً قلب دارای سطوح نسبتاً پایین‌تری از فعالیت آنزیم‌های آنتی اکسیدانتی از قبیل سوپر اکسید دیسموتاز (SOD)، گلوکاتایون پراکسیداز (GPx) و کاتالاز (CAT) در دفاع مقابل رادیکال‌های آزاد و استرس اکسایشی ناشی از آن در مقایسه با سایر بافت‌ها از جمله کبد و کلیه است (۲۲ و ۲۴).

نتایج پژوهش اشرفی و همکاران، نیز در همین راستا نشان داد که القای DOX با دوز ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم موجب افزایش معنادار MDA و NO و کاهش معنادار فعالیت SOD در بافت‌های قلب و کبد شد، اما این تفاوت بین دو بافت معنادار نبود. از طرفی ۶ هفته تمرین ورزشی نوارگردان باعث تنظیم منفی شاخص‌های اکسیدانتی و تنظیم مثبت فعالیت SOD در بافت‌های قلب و کبد شد، اما تنها تغییرات SOD بین بافت‌های قلب و کبد معنادار بود. نتایج پژوهش کاوازیس و همکاران در این زمینه نشان داد که القای دوکسوروبیسین به مقدار ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، باعث نقص عملکرد قلبی، فعال‌سازی پروتئازها و مرگ سلول می‌شود. همچنین ذوالفقارزاده و همکاران، علیشاهی و همکاران و



پروتئین‌های حفاظت سلولی از قبیل HSP مرتبط می‌باشد (۲۹،۳۰).

از سوی دیگر اجرای ۶ هفته تمرین هوازی قبل از القای حاد ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم از دوکسوروبیسین، موجب افزایش معنادار CAT در هر دو بافت کبد و قلب، نسبت به گروه کنترل مشابه شد. اما در گروهی که دوکسوروبیسین ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، را دریافت کرده بودند، این افزایش در بافت کبد و قلب به ترتیب معنادار و غیرمعنادار بود. همچنین سطوح کاتالاز متعاقب اجرای ۳ هفته تمرین هوازی و تزریق دوکسوروبیسین با دوزهای ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، در مقایسه با گروه کنترل مشابه، در هر دو بافت کبد و کبد افزایش داشت؛ اما این افزایش از لحاظ آماری معنادار نبود. مقادیر CAT در گروه تمرین ۶ و ۳ هفته‌ای و دوزهای ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم دوکسوروبیسین، در بافت کبد نسبت به بافت قلب افزایش بیشتر و معناداری نشان داد. این یافته نیز مؤید آسیب‌پذیری بیشتر بافت قلب نسبت به سایر بافت‌ها از قبیل کبد است که می‌تواند ناشی از سطوح پایین‌تر فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانتی قلب نسبت به کبد باشد. شین (۳۱) و بابایی (۳۲) نیز در این زمینه نشان دادند که قلب در مقایسه با دیگر ارگان‌ها، تغییرات آرام‌تر و به نسبت سطوح پایین‌تری از فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانتی را نمایش می‌دهد که شاید به علت ضعف قلب در مقابل آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانتی باشد.

بر این اساس، یکی دیگر از یافته‌های مطالعه حاضر نقش پیشگیرانه مؤثر تمرینات هوازی منظم، در کاهش اثرات سمیت کبدی و قلبی ناشی از تزریق حاد DOX بود که همسو با نتایج مطالعات شیرین بیان و همکاران (۳۳)، اشرفی و همکاران (۱۸) و اسنسائو و همکاران (۷) بود. نتایج این تحقیقات نشان می‌دهند که تغییرات آنزیماتیک و غیر آنزیماتیک بعد از تمرین استقامتی می‌تواند موجب افزایش مکانیزم‌های حفاظتی و کاهش استرس اکسایشی، ناشی از تزریق DOX شود. همچنین بسیاری از محققان گزارش کرده‌اند که تمرین منظم منجر به فعال شدن مکانیزم‌های

به خصوص در بخش پراکسیزوم حضور بیشتری دارد. کاتالاز قادر به تبدیل هیدروژن پراکسید به آب و اکسیژن است. همچنین می‌تواند  $H_2O_2$  را به منظور رفع برخی از مواد سمی از طریق واکنش پراکسیداز مورد استفاده قرار دهد (۲۸). از این رو کاهش انباشتگی کاتالاز متعاقب تزریق حاد DOX، که در مطالعه حاضر مشاهده شد، می‌تواند تعبیر به این شود که میزان رادیکال‌های آزاد و سموم کمتری از بافت مورد نظر حذف می‌شود.

سایر یافته‌های مطالعه حاضر نشان می‌دهد که اجرای ۶ و ۳ هفته تمرین هوازی و تزریق دوکسوروبیسین با دوزهای ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، باعث افزایش غیرمعنادار و معنادار مقادیر HSP به ترتیب در بافت‌های کبد و قلب، نسبت به گروه‌های کنترل مشابه گردید. همچنین مقادیر HSP در گروه تمرین ۶ و ۳ هفته‌ای و دوزهای ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم دوکسوروبیسین، در بافت قلب نسبت به بافت کبد افزایش معناداری نشان داد. در ارتباط با مقایسه طول دوره‌های تمرینی یافته‌ها نشان می‌دهد، میان اثرات ۶ هفته تمرین هوازی با ۳ هفته تمرین هوازی بر مقادیر HSP بافت‌های کبد و قلب متعاقب القای دوکسوروبیسین با دوزهای ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، تفاوت‌ها به ترتیب غیرمعنادار و معنادار بود.

نتایج کاوازیس و همکاران در این زمینه نشان داد القای دوکسوروبیسین باعث نقص عملکرد قلبی، فعال‌سازی پروتئازها و مرگ سلول شد. تمرین ورزشی باعث افزایش آنزیم‌های ضد اکسایشی قلب و پروتئین  $HSP_{72}$  و همین‌طور حفاظت از سلول‌های قلب در برابر آسیب میتوکندریایی، فعال‌سازی پروتئازها و مرگ سلولی ناشی از دوکسوروبیسین شد (۱۳). سایر مطالعات نیز نشان می‌دهند که تمرین با شدت متوسط و سیستمیک می‌تواند موجب افزایش مقاومت بافت در برابر آسیب ناشی از گونه‌های اکسیژنی فعال (ROS) شود. پژوهشگران معتقدند این پدیده (افزایش تحمل) با تنظیم مثبت (Up regulation) دستگاه‌های آنتی‌اکسیدانتی و همین‌طور تحریک

3. El-Awady RA, Semreen MH, Saber MM, Cyprian F, Menon V, Al-Tel TH. Modulation of DNA damage response and induction of apoptosis mediates synergism between doxorubicin and a new imidazopyridine derivative in breast and lung cancer cells. *DNA Repair* 2016;37:1-11.

4. Katsuhito N, Shuhei F, Ayano O, Hiroki K. Protective effects of taurine on doxorubicin-induced acute hepatotoxicity through suppression of oxidative stress and apoptotic responses. *Anticancer Drugs* 2016;27(1):17-23.

5. Carvalho C, Santos RX, Cardoso S, Correia S, Oliveira PJ, Santos MS, Moreira PI. Doxorubicin: The Good, the Bad and the Ugly Effect. *Curr Med Chem* 2009;16:3267-85.

6. Lien CY, Jensen BT, Hydock DS, Hayward R. Short-term exercise training attenuates acute doxorubicin cardiotoxicity. *J Physiol Biochem* 2015;71(4):669-78.

7. Ascensao A, Oliviera P.J, Magalhaes, J. Exercise as a beneficial adjunct therapy during Doxorubicin treatment-Role of mitochondria in cardio protection. *Int J Cardiology* 2012;156: 4-10.

8. Ashrafi J, Dabidi Roshan V. Is short-term exercise a therapeutic tool for improvement of cardioprotection against DOX-induced cardiotoxicity? An experimental controlled protocol in rats. *Asian Pacific J Cancer Prev* 2012; 13:4025-30.

9. Andreadou I, Sigala F, Iliodromitis E.K, Iliodromitis E.S, Papaefthimiou M, Sigalas C, et al. Acute doxorubicin cardiotoxicity is successfully treated with the phytochemical oleuropein through suppression of oxidative and nitrosative stress. *J Mol Cell Cardiology* 2007;42:549-58.

10. Yap MY, Lo YL, Talbot K, Ong WY. Oxidative stress reduces levels of dysbindin-1A via its PEST domain. *Neurochem Int* 2014;79:65-9.

11. Reuter S, Gupta S.C, Chaturvedi M.M, Aggarwal B.B. Oxidative stress, inflammation, and cancer: How are they linked? *Free Radic Biol Med* 2010;49(11):1603-16.

12. Njemini R, Bautmans I, Onyema OO, Van Puyvelde K, Demanet C, Mets T. Circulating heat shock protein 70 in health, aging and disease. *BMC Immunol* 2011;12(1):24.

13. Kavazis A.N, Smuder A.J, Min K, Tumer N, Powers S.K. Short-term exercise training protects against doxorubicin-induced cardiac mitochondrial damage independent of HSP72. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2010;299:1515-24.

14. 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.

15. Zolfaghazadeh F, Dabidi Roshan V. Pretreatment hepatoprotective effect of regular

داخلی برای زدودن پروتئین‌های اکسیداتیو و یا عملکرد بهتر سیستم‌های آنتی اکسیدانته در زدودن ذرات اکسیژن فعال از چرخه خون می‌شوند (۳۴).

قابل ذکر است که در پژوهش حاضر عوامل مخل و اثرگذار بر نتایج پژوهش از جمله ویژگی‌های آزمودنی‌ها (گونه، نژاد، جنس، وزن)، عوامل محیطی (چرخه روشنایی و تاریکی، دما، رطوبت، سر و صدا)، مقدار و نوع ماده غذایی مصرفی تحت کنترل قرار گرفت. لکن، علی‌رغم سعی پژوهشگران برای کنترل حداکثری عوامل اثرگذار، این پژوهش با برخی محدودیت‌ها مواجه بوده که از کنترل خارج بودند. برخی از این عوامل عبارتند از عدم کنترل تأثیرات احتمالی شوک دستگاه نوارگردان بر ایجاد استرس در آزمودنی‌های گروه تمرین نوارگردان و عدم کنترل تأثیر احتمالی ماده بی‌هوشی (کتامین و زایلازین) بر شاخص‌های استرس اکسایشی آزمودنی‌ها.

در مجموع با توجه به یافته‌های حاصل از پژوهش حاضر، به نظر می‌رسد که القای حاد DOX با دوزهای ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، منجر بروز آسیب در قلب و کبد می‌شود که در این میان دوز ۲۰ میلی‌گرم نسبت به دوز ۱۰ میلی‌گرم، اثرات سمی بیشتر و معناداری در هر دو بافت از خود نشان می‌دهد. یافته‌ها نشان دهنده آسیب‌پذیری بیشتر بافت قلب در مقابل استرس اکسایشی ناشی از درمان به وسیله DOX نسبت به سایر کبد است. همچنین انجام تمرینات ورزشی می‌تواند به عنوان یک رویکرد پیشگیرانه و تسهیل‌کننده روند درمان، از طریق افزایش شاخص‌های حفاظت سلولی قبل از درمان به وسیله DOX، منجر بهبود یا تسهیل روند درمان سرطان گردد.

## منابع

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA CANCER J CLIN* 2016;66:7-30.
2. Panahi A, Nakhaei Sistani R, Sadeghizadeh M. Evaluation of apoptosis induction on gastric cancer AGS cells made by polymer Nano curcumin. *J Pol Med* 2013;1(3):200-7. [Persian].

treatment. *Med Hypotheses* 2011;76(2):286-90.

28. Scibior D, Czczot H. Catalase: structure, properties, and functions. *Postepy Hig Med Dosw (Online)* 2006;60:170-80.

29. Ascensao A, Magalhaes J, Soares JM, Ferreira R, Neuparth MJ, Marques F, et al. Moderate endurance training prevents doxorubicin-induced in vivo mitochondriopathy and reduces the development of cardiac apoptosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005;289:722-73.

30. Ascensão A, Magalhães J, Soares J, Ferreira R, Neuparth M, Marques F, et al. Endurance training attenuates doxorubicin-induced cardiac oxidative damage in mice. *Int J Cardiol* 2005;100(3):451-60.

31. Xin YF, Wan LL, Peng JL, Guo C. Alleviation of the acute doxorubicin-induced cardiotoxicity by *Lycium barbarum* polysaccharides through the suppression of oxidative stress. *Food Chem Toxicol* 2011;49(1):259-64.

32. Babaei Kelishomi R, Ejtemaeemehr S, Tavangar SM, Rahimian R, Mobarakeh JI, Dehpour AR. Morphine is protective against doxorubicin-induced cardiotoxicity in rat. *Toxicology* 2008; 243(1):96-104.

33. Shirinbayan V, Roshan VD. Pretreatment effect of running exercise on HSP 70 and DOX-induced cardiotoxicity. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012;13(11):5849-55.

34. Henninger C, Huelsenbeck J, Huelsenbeck S, Grösch S, Schad A, Lackner KJ, et al. The lipid lowering drug lovastatin protects against doxorubicin-induced hepatotoxicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 2012;261(1):66-73.

aerobic training against hepatic toxicity induced by doxorubicin in rats. *Asian Pacifi J Cancer Prev* 2013;14(5):2931-6.

16. Ascensao A, Lumini-Oliveira J, Machado NG, Ferreira RM, Goncalves 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;1:37-49.

17. Alishahi A, Dabidi-Roshan V, Hedayati M. Pretreatment effects of regular aerobic training on the IGF system and hepatotoxicity induced by doxorubicin in rats. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013;14(12): 7427-31.

18. Ashrafi J, Dabidi-Roshan V, Zolfagharzadeh F. Tissue toxicity induced by doxorubicin in rats: protective role of aerobic regular exercise. *URMIA MED J* 2014;25(4):362. Persian.

19. 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 Modern Olympic* 2015;1(2):117-28. [Persian].

20. Waltke LJ. An overview of cancer rehabilitation and exercise in the literature: Promoting increased referrals to improve oncology outcomes. *J Patient-Centered Res Rev* 2014;1:137-41.

21. Xu M, Sheng L, Zhu X, Zeng S, Chi D, Zhang GJ. Protective effect of tetrandrine on doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats. *Tumori* 2010;96(3):460-4.

22. Ashrafi J, Dabidi Roshan V, Mahjoub S. Cardioprotective effects of aerobic regular exercise against doxorubicin-induced oxidative stress in rat. *African J Pharm Pharmacol* 2012;6(31): 2380-8.

23. Swamy AV, Wangikar U, Koti BC, Thippeswamy AH, Ronad PM, Manjula DV. Cardioprotective effect of ascorbic acid on doxorubicin-induced myocardial toxicity in rats. *Indian J Pharmacol* 2011;43(5):507.

24. Trivedi PP, Kushwaha S, Tripathi DN, Jena GB. Cardioprotective effects of hesperetin against doxorubicin-induced oxidative stress and DNA damage in rat. *Cardiovasc Toxicol* 2011; 11(3):215-25.

25. Shirinbayan V, Dabidi Roshan V, Mahjoub S. The therapeutic effect of endurance training on adriamycin-induced cardiac stress in rats. *Iranian Journal of Health and Physical Activity* 2013;4(2):8-17.

26. Ruell PA, Thompson MW, Hoffman KM. Heat shock proteins as an aid in the treatment and diagnosis of heat stroke. *J Therm Biol* 2009;34:1-7.

27. Krause M, da Costa Rodrigues-Krause J. Extracellular heat shock proteins (eHSP70) in exercise: possible targets outside the immune system and their role for neurodegenerative disorders

## Effect of time courses of treadmill training on tissue toxicity induced by different doses of doxorubicin in multiple organs

**Saied Kamal Sadat-Hoseini**, MSc Student of Exercise Physiology, Department of Sport Physiology, School of Physical Education and Sport Sciences, University of Mazandaran, Babolsar, Iran. [kamalsadathosainy@yahoo.com](mailto:kamalsadathosainy@yahoo.com)

\***Valiollah Dabidi Roshan**, PhD. Department of Sport Physiology, School of Physical Education and Sport Sciences, University of Mazandaran, Babolsar, Iran (\*Corresponding author). [v.dabidi@umz.ac.ir](mailto:v.dabidi@umz.ac.ir)

**Mohadese ShojaiShahrokhbabdi**, PhD student of Biostatistics, School of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran. [m\\_shojai82@yahoo.com](mailto:m_shojai82@yahoo.com)

### Abstract

**Background:** The aim of this study was to investigate the pretreatment effects of time courses of training and different doses of medication in multiple organs (liver and heart) of rats treated with doxorubicin (DOX).

**Methods:** in this experimental study, Seventy-two Wistar male rats were randomly assigned to control and training groups with three subgroups: DOX 10mg/kg, DOX 20mg/kg and saline. The training protocol included treadmill running progressively between 25 to 54 min/day and 15 to 20 m/min, 5 days/week for 6 and 3 weeks. DOX and saline injection was performed 24 hr after the last exercise session, and tissue collection was done 24 hr after the injections.

**Results:** Acute administration of DOX 20mg/kg, caused a significant increase in Heat Shock Protein (HSP) and significant decrease in Catalase (CAT) and difference between two tissue (liver and heart) was significant. Six and three weeks training before DOX 20 mg/kg and DOX 10 mg/kg administration led to insignificant and significant increase in HSP, in the liver and heart, respectively. In addition, six weeks training before administration of different doses of DOX, led to significant increase in CAT in both tissue. Also, there was significant difference between two tissues after six and three weeks training.

**Conclusion:** The results of the present study represent that regular aerobic exercise, by increasing protective and antioxidant markers, can be prescribed as a pretreatment strategy against DOX-induced tissue toxicity (liver and heart).

**Keywords:** Doxorubicin, Aerobic exercise, Tissue toxicity