*Original Article*

# The effect of six weeks of voluntary wheel running exercise on hepatic superoxide dismutase levels and apoptosis-inducing factor after doxorubicin administration in aging model rats

**Sadat-Hoseini SK, Dabidi Roshan V***

Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education, University of Mazandaran, Babolsar, I. R. Iran.

Received: 2016/10/31 | Accepted: 2018/06/17

## Abstract:

**Background:** In the last decade, cancer incidence increases progressively with age and older patients cannot participate in treatment programs due to the special physical condition and side effects of anti-tumor drugs. Therefore, the aim of this study was to examine the effect of six-week voluntary wheel running exercise on doxorubicin (DOX)-induced hepatotoxicity in aging model rats.

**Materials and Methods:** Thirty-two Wistar male rats were randomly assigned to exercise and control groups with 4 subgroups. All subjects received a daily injection of D-galactose for nine weeks (100 mg/kg/day, intraperitoneally). The training protocol included six weeks of voluntary wheel running exercise. Doxorubicin was administrated intraperitoneally (1mg/kg/day) for 15 days. Superoxide dismutase (SOD) and apoptosis-inducing factor (AIF) levels were measured after liver tissue homogenization by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method.

**Results:** Administration of cumulative dose of DOX caused no significant decrease in SOD and AIF levels ($P$=0.797, and $P$=0.869, respectively). Six weeks of voluntary wheel running exercise led to insignificant decrease in SOD and insignificant increase in AIF in comparison to the control group ($P$=0.377, and $P$=0.948, respectively).

**Conclusion:** According to the results of the present study, the six-week voluntary wheel running exercise has no significant effect on DOX-induced hepatotoxicity in aging model rats.

**Keywords:** Voluntary exercise, Doxorubicin, Hepatic toxicity, Oxidative stress, Apoptosis

* **Corresponding Author.**
**Email:** vdabidiroshan@yahoo.com
**Tel:** 0098 911 315 1509
**Fax:** 0098 113 530 2222

Conflict of Interests: ***No***

***Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences, August, 2018; Vol. 22, No 3, Pages 267-273***

***Please cite this article as:*** Sadat-Hoseini SK, Dabidi Roshan V. The effect of six weeks of voluntary wheel running exercise on hepatic superoxide dismutase levels and apoptosis-inducing factor after doxorubicin administration in aging model rats. ***Feyz*** 2018; 22(3): 267-73.

[ Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-02-06 ]

# اثر شش هفته تمرین اختیاری چرخ دوار بر سطوح سوپراکسید دیسموتاز و فاکتور محرک آپوپتوز در کبد موش‌های صحرایی مدل سالمندی مسموم شده با دوکسوروبیسین

سید کمال سادات حسینی[۱]، ولی ا... دبیدی روشن[۲*]

**خلاصه:**

**سابقه و هدف:** در دهه اخیر ابتلا به سرطان همراه با افزایش سن به‌صورت تصاعدی رو به افزایش است. این درحالی است که بیماران سالمند مبتلا به سرطان به‌دلیل شرایط خاص جسمانی و عوارض جانبی داروهای ضدتوموری توانایی شرکت در مداخلات درمانی را ندارند. ازاین‌رو، هدف پژوهش حاضر بررسی اثر شش هفته تمرین اختیاری بر سمیت کبدی ناشی از دوکسوروبیسین (DOX) در موش‌های صحرایی سالمند است.

**مواد و روش‌ها:** تعداد ۳۲ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار به‌طور تصادفی به دو گروه تمرین و کنترل و چهار زیرگروه تقسیم شدند. تمامی آزمودنی‌ها روزانه ۱۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن دی‌گالاکتوز را به‌صورت زیرصفاقی به‌مدت نه هفته دریافت کردند. برنامه تمرینی شامل شش هفته تمرین اختیاری چرخ دوار بود. تزریق DOX به‌مدت ۱۵روز به‌صورت روزانه ۱ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به‌صورت زیر صفاقی انجام شد. سنجش سطوح سوپراکسید دیسموتاز (SOD) و فاکتور محرک آپوپتوز (AIF) پس از هموژنیزاسیون بافت کبد به روش الایزا انجام شد.

**نتایج:** القای دوز تجمعی DOX تغییری در سطوح SOD و AIF ایجاد نکرد (به‌ترتیب $P$=۰/۷۹۷ و $P$=۰/۸۶۹). شش هفته تمرین اختیاری چرخ دوار نیز تاثیری بر سطوح SOD و AIF در مقایسه با گروه کنترل نداشت (به‌ترتیب $P$=۰/۳۷۷ و $P$=۰/۹۴۸).

**نتیجه‌گیری:** نتایج نشان می‌دهد که شش هفته تمرین اختیاری چرخ دوار اثری قابل توجهی بر سمیت کبدی ناشی از القای دوکسوروبیسین در موش‌های صحرایی مدل سالمندی ندارد.

**واژگان کلیدی:** تمرین اختیاری، دوکسوروبیسین، سمیت کبدی، استرس اکسیداتیو، آپوپتوز

دو ماه‌نامه علمی– پژوهشی فیض، دوره بیست و دوم، شماره ۳، مرداد و شهریور ۹۷، صفحات ۲۷۳-۲۶۷

**مقدمه**

طی چند دهه گذشته آنتراسایکلین‌ها به‌طور گسترده در درمان انواع مختلف سرطان‌ها مورد استفاده قرار گرفته‌اند؛ چرا که از نظر پاسخ به بیماری، زمان پیشرفت بیماری و بقای بیمار سرطانی، عملکردی بهتری نسبت به سایر داروها از خود نشان داده‌اند. دوکسوروبیسین (DOX) یا آدریامایسین به‌عنوان یکی از اصلی‌ترین و مؤثرترین داروهای این خانواده شناخته شده‌است. اما متأسفانه استفاده بالینی از آن به‌دلیل اثرات سمی روی بافت‌های غیرهدف نظیر قلب، کبد، عضلات اسکلتی، ریه‌ها، مغز، کلیه، سلول‌های خونی و بیضه‌ها محدود شده است [۲،۱].

نشان داده شده‌است که حین درمان با DOX کبد اغلب مقادیر بالایی از این دارو را در خود جمع، متابولیزه و دفع می‌کند؛ به‌همین خاطر آسیب کبدی به‌عنوان یکی از عوارض جانبی DOX شناخته شده‌است [۴،۳]. اعتقاد پژوهشگران بر این است که تولید گونه‌های اکسیژنی فعال (Reactive oxygen species; ROS) و تحریک مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده یا آپوپتوز از اصلی‌ترین عوامل بروز سمیت کبدی ناشی از DOX هستند [۵]. طی سال‌های اخیر پژوهشگران نشان داده‌اند که انجام فعالیت‌های ورزشی منظم راه‌بردی مناسب برای پیشگیری از عوارض ناشی از القای DOX است [۸،۴-۶]. اکثر این پژوهشگران روی اثرات درمانی ورزش استقامتی بر استرس کبدی ناشی از DOX تمرکز کرده‌اند. این در حالی است که فعالیت ورزشی خود با استرس اکسایشی همراه است و تقویت سیستم آنتی‌اکسیدانی بدن مستلزم زمان است که با شرایط روحی و روانی بیماران تحت درمان هم‌سو نیست؛ چراکه معمولا درمان سرطان با اثرات جانبی و طولانی‌مدت از قبیل خستگی، درد، ضعف، بی‌اختیاری، کاهش تحرک، اختلال در تعادل و راه رفتن و سایر مشکلات همراه است [۹]. بدیهی است که این مسئله مهم و اساسی تأثیر به‌سزایی بر توانایی بیماران برای تحمل دوره‌های اجباری تمرینی دارد. برخی از تحقیقات انجام شده با

[۱] کارشناس ارشد فیزیولوژی ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی، دانشگاه مازندران، بابلسر، ایران

[۲] استاد، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی، دانشگاه مازندران، بابلسر، ایران

* نشانی نویسنده مسئول:
مازندران، بابلسر، پردیس دانشگاه، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی
تلفن: ۰۹۱۱۳۱۵۱۵۰۹ دورنویس: ۰۱۱۳۵۳۰۲۲۲۲
پست الکترونیک: vdabidiroshan@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۱۳۹۵/۸/۱۰ تاریخ پذیرش نهایی: ۱۳۹۷/۳/۲۷



[ Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-02-06 ]

کاهش طول دوره‌های تمرینی سعی بر از بین بردن این مشکل بیماران داشته‌اند، اما همچنان این پرسش پیش می‌آید که آیا بیماران سرطانی که به‌دلیل بیماری و اثرات جانبی درمان‌های رایج آن دچار مشکلات متعدد جسمی و روانی شده‌اند، هنوز توانایی شرکت در برنامه‌های تمرینی اجباری با شدت‌های از پیش تعیین-شده را دارند؟ از این‌رو پژوهش حاضر در راستای پاسخ به این پرسش کاربردی بر آن است که از یک مدل تمرین اختیاری (چرخ دوار) به‌عنوان نوعی فعالیت ورزشی داوطلبانه قبل از انجام دوره شیمی‌درمانی استفاده کند. از سوی دیگر نشان داده شده است که احتمال ابتلا به سرطان مانند سایر بیماری‌های انحطاطی وابسته به سن به‌صورت تصاعدی افزایش می‌یابد [۱۰]. لذا، نظر به اینکه استرس اکسایشی و فرآیند مرگ برنامه‌ریزی شده سلول نقش مهمی در پاتوژنز سالمندی و بیماری‌های مرتبط با آن بازی می‌کند [۱۱] و از سوی دیگر با توجه به کاهش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی بدن ناشی از افزایش سن، انتظار بر آن است که در افراد سالمند نوع پاسخ بدن به القای DOX نسبت به افراد جوان که سیستم آنتی-اکسیدانی قوی‌تری دارند، متفاوت باشد. همچنین، پاسخ و سازگاری سیستم اکسایشی و ضداکسایشی بدن به انواع ورزش می‌تواند تحت تاثیر روند سالمندی قرار گیرد. لذا، در این مقوله توجه به مسئله سالمندی ضروری است. با وجود این، اکثر مطالعات انجام شده در این زمینه از آزمودنی‌های جوان استفاده کرده‌اند [۱،۲،۴،۶] و این رویکرد هدفمند توسط پژوهشگران قبلی مورد توجه قرار نگرفته است. پژوهش حاضر با هدف بررسی اثر یک دوره تمرینی اختیاری (چرخ دوار) به‌عنوان یک راه‌برد پیشگیرانه قبل از القای DOX بر سطوح AIF و SOD بافت کبد در موش‌های صحرایی مدل سالمندی انجام شده است.

## مواد و روش‌ها

برای انجام پژوهش تجربی حاضر ۳۲ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با میانگین سن ۸ تا ۱۰ هفته و میانگین وزن ۲۶۰ گرم از انستیتو پاستور آمل تهیه شدند. آزمودنی‌ها پس از انتقال به محیط آزمایشگاه و آشنایی با محیط جدید به‌مدت دو هفته، به‌طور تصادفی در چهار گروه ۸ تایی زیر وارد شدند: کنترل+سالین، کنترل+دوکسوربیسین، تمرین+سالین و تمرین+دو-کسوربیسین. حیوانات در محیطی با دمای ۲۰ تا ۲۴ درجه سانتی-گراد، رطوبت ۴۵ تا ۵۵ درصد و چرخه تاریکی- روشنایی ۱۲ ساعته نگهداری شدند. طی دوره پژوهش آزمودنی‌ها از آب شیر و غذای استاندارد (بهپرور، ایران) به‌صورت آزادانه استفاده کردند. برای ایجاد مدل سالمندی روزانه ۱۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن دی‌گالاکتوز (Sigma-Aldrich, USA) محلول در سالین به‌صورت درون صفاقی و به‌مدت ۹ هفته به حیوانات تزریق شد [۱۲]. برنامه تمرینی از هفته چهارم مدل‌سازی سالمندی شروع شده و تا پایان هفته نهم ادامه یافت؛ به‌عبارتی برنامه تمرینی شامل ۶ هفته بود که به روش تمرین اختیاری بر روی چرخ دوار اجرا شد؛ بدین‌صورت که گروه‌های تمرینی در قفس‌های مجهز به چرخ دوّار (ساخت دانشکده تربیت بدنی دانشگاه مازندران) به‌صورت انفرادی نگهداری شدند و به‌طور آزادانه به چرخ دوار دسترسی داشتند. این دستگاه مجهز به یک شمارش‌گر بوده که مسافت پیموده شده را ثبت می‌نمود. مسافت طی شده توسط هریک از آزمودنی‌ها در مدت ۲۴ ساعت رأس ساعت مقرر (صبح هر روز) توسط محقق یادداشت می‌شد. از هفته پنجم برنامه تمرینی که همزمان با هفته هشتم مدل‌سازی سالمندی بود آزمودنی‌های گروه‌های DOX به‌مدت ۱۵ روز در معرض پروتکل تزریق درون‌صفاقی داروی دوکسوروبیسین هیدروکلراید (Pfizer, Australia) به‌صورت روزانه ۱ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن قرار گرفتند [۱۳]. جهت تهیهٔ محلول قابل تزریق، DOX با سدیم کلراید ۰/۹ درصد به نسبت مساوی ترکیب شد. جهت یکسان‌سازی شرایط همه آزمودنی‌ها و با درنظر گرفتن اثرات استرسی احتمالی ناشی از تزریق، به موش‌های دو گروه دیگر نرمال سالین تزریق شد. تمامی حیوانات ۴۸ ساعت پس از آخرین تزریق با مخلوط کتامین و زایلازین با نسبت ۲ به ۵ بی-هوششده و سپس کبد آنها از ناحیهٔ ناف جدا گردیده و پس از شستشو بلافاصله در نیتروژن مایع قرار داده شد. بافت‌ها تا زمان هموژنیزه شدن در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد ذخیره‌سازی شدند. جهت سنجش سطوح SOD وAIF، ابتدا بافت کبد با استفاده از نیتروژن مایع پودر شد و سپس ۱۰۰ میلی‌گرم از پودر حاصل با ۱ میلی‌لیتر بافر فسفات سالین حاوی ۸ گرم NaCl، ۰/۲۰۱ گرم KCl، ۱/۴۱۹ گرم $Na_2HPO_4$، ۰/۲۴۴ گرم $KH_2PO_4$ و ۸۰۰ میلی‌لیتر آب مقطر (pH=۷/۴) هموژنیزه شد. محلول به‌دست آمده به‌مدت ۵ دقیقه در ۵۰۰۰ دور در دقیقه در دمای ۲ تا ۸ درجه سانتی‌گراد سانتریفوژ شد. با استفاده از کیت‌های الایزا ( ZellBio, Germany) سطوح SOD و AIF سنجیده شد. پس از جمع-آوری داده‌های خام، از آمار توصیفی برای دسته‌بندی و تعیین شاخص‌های پراکندگی استفاده شد. از آزمون کلموگروف اسمیرنوف (K-S) نیز برای بررسی طبیعی بودن داده‌ها استفاده شد. برای تجزیه و تحلیل یافته‌های پژوهش از آزمون تحلیل واریانس چندمتغیره (MANOVA) و برای مقایسه بین گروه‌های مختلف از آزمون تعقیبی Q، رایان ـ اینوت ـ گابریل ـ ولش (R-E-G-



[ Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-02-06 ]

W Q) استفاده شد. کلیه محاسبات آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS ویرایش ۲۱ و در سطح معنی‌داری $P\leq$۰/۰۵ انجام شد.

## نتایج

نتایج حاصل از وضعیت وزن آزمودنی‌ها شامل وزن بدن در ابتدای پژوهش، انتهای پژوهش، وزن بافت کبد و نسبت وزن کبد به وزن کل بدن در جدول شماره ۱ نشان داده شده است. نتایج نشان می‌دهد که وزن بدن در انتهای پژوهش در گروه کنترل+DOX نسبت به گروه کنترل+سالین کاهش معنی‌داری به میزان ۳۶/۲ درصد داشت ($P$=۰/۰۰۲). القای ۱۵ روزه DOX به آزمودنی‌های گروه تمرین+DOX منجر به کاهش ۱۹/۸ درصدی وزن آزمودنی‌ها در انتهای پژوهش نسبت به گروه تمرین+سالین شد، اما این مقدار کاهش معنی‌دار نبود ($P$=۰/۴۷۴). جدول شماره ۲ نیز نشان‌دهنده حداقل و حداکثر مسافت طی‌شده توسط گروه‌های تمرینی چرخ دوار اختیاری در هفته‌های مختلف پژوهش حاضر است.

جدول شماره۱- وضعیت وزنی آزمودنی‌ها طی دوره پژوهش حاضر

| گروه‌ها | متغیرها | | | |
|---|---|---|---|---|
| | وزن بدن در ابتدای پژوهش | وزن بدن در انتهای پژوهش | وزن بافت کبد | نسبت وزن کبد به وزن کل بدن |
| کنترل + سالین | ۲۶۲/۳±۴۳/۹ | ۳۸۱/۹±۶۴/۱ | ۱۴/۲±۳ | ۰/۰۳۶±۰/۰۰ |
| کنترل + DOX | ۲۶۵/۷±۴۳/۶ | ۲۸۰/۴±۴۷/۷* | ۱۱/۵±۳/۱ | ۰/۰۴۲±۰/۰۱ |
| تمرین + سالین | ۲۷۱/۱±۲۴/۵ | ۳۶۵/۲±۲۴/۸ | ۱۲/۹±۰/۷۵ | ۰/۰۳۵±۰/۰۰ |
| تمرین + DOX | ۲۷۶/۶±۲۳/ ۱ | ۳۰۴/۷±۲۳/۳۲ | ۱۳/۲±۱/۷ | ۰/۰۴۳±۰/۰۰ |

*، تفاوت معنی‌دار در سطح ۵ درصد

جدول شماره ۲- مسافت‌های طی‌شده توسط گروه‌های تمرینی برحسب متر (انحراف معیار±میانگین)

| زمان (هفته) | گروه‌ها | |
|---|---|---|
| | تمرین + سالین | تمرین + DOX |
| هفته اول | ۵۴۱/۱۷±۵۵۵ | ۱۷۵۳/۲۷±۲۱۸۶/۷ |
| هفته دوم | ۸۲۳/۸۳±۵۱۴/۴۴ | ۱۹۴۱/۶±۲۳۵۱/۴ |
| هفته سوم | ۸۳۷/۸±۶۱۳/۴۶ | ۲۸۴۸/۷±۳۰۵۵/۲ |
| هفته چهارم | ۷۵۸/۳±۵۴۱/۷ | ۲۶۷۳/۱±۳۵۶۲/۲ |
| هفته پنجم | ۵۹۳/۱۷±۳۳۷/۳۱ | ۲۶۲۸/۱۴±۳۸۱۶/۶ |
| هفته ششم | ۵۹۸/۱۷±۴۴۱/۳۶ | ۱۴۰۵/۴۳±۲۲۱۶/۹۴ |
| میانگین کل | ۶۹۲/۱±۱۲۹/۸۹ | ۲۲۰۸/۴±۵۸۷/۴ |

جداول شماره ۳ و ۴، به‌ترتیب یافته‌های مربوط به مقادیر میانگین و انحراف معیار و اطلاعات آزمون تحلیل واریانس چند متغیره مقادیر SOD و AIF بافت کبد در گروه‌های مختلف پژوهش حاضر را نشان می‌دهد.

جدول شماره ۳- میانگین و انحراف معیار مقادیر SOD و AIF بافت کبد در گروه‌های مختلف پژوهش حاضر

| گروه‌ها | متغیرها | |
|---|---|---|
| | SOD (U/ml) | AIF (ng/ml) |
| کنترل + سالین | ۵۸/۳۷±۱۳/۰۸ | ۷۴/۲۱±۹/۶۵ |
| کنترل + DOX | ۵۰/۲۸±۸/۱۳ | ۶۸/۳۸±۸/۲۳ |
| تمرین + سالین | ۵۲/۱۰±۱۴/۰۶ | ۶۶/۷۶±۶/۹۵ |
| تمرین + DOX | ۳۹/۲۷±۲/۷۸ | ۷۰/۴۵±۷/۲۴ |

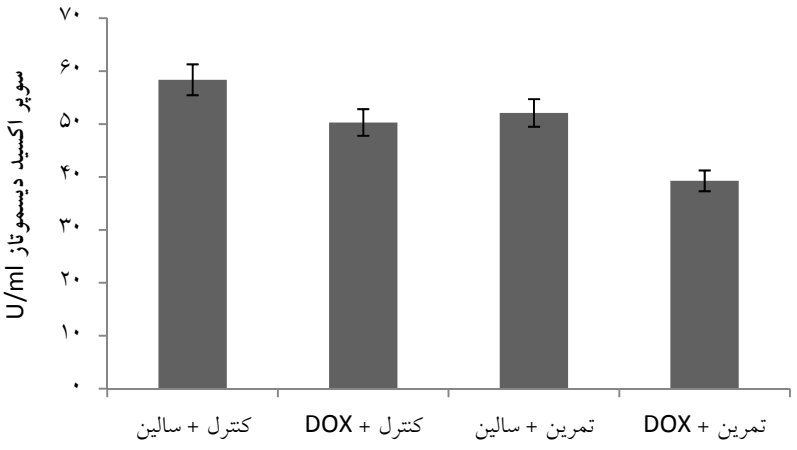
جدول شماره۴- نتایج آزمون تحلیل واریانس چند متغیره مقادیر SOD و AIF بافت کبد در گروه‌های مختلف پژوهش حاضر

| متغیرها | مجموع مجذورات | درجات آزادی | میانگین مجذورات | F | معنی‌داری |
|---|---|---|---|---|---|
| AIF (ng/ml) | ۱۸۶/۲۵۵ | ۳ | ۶۲/۰۸۵ | ۰/۹۴۸ | ۰/۴۳۶ |
| SOD (U/ml) | ۱۱۳۸/۱۷۵ | ۳ | ۳۷۹/۳۹۲ | ۳/۴۲۶ | ۰/۰۳۷ |

از سوی دیگر، نتایج آزمون تعقیبی R-E-G-W Q (نمودارهای شماره ۱ و ۲) تفاوت بین گروه‌های مختلف پژوهش حاضر را نشان می‌دهند. بر این اساس، میانگین مقادیر SOD در گروه کنترل+DOX، کاهش غیرمعنی‌داری به میزان ۱۶/۱ درصد نسبت به گروه کنترل+سالین داشته است ($P$=۰/۷۹۷). همچنین، سطوح SOD متعاقب ۶ هفته تمرین اختیاری در گروه تمرین+DOX کاهش غیرمعنی‌داری نسبت به گروه‌های تمرین+سالین و کنترل +DOX به میزان ۳۲/۷ و ۲۸ درصد داشته‌است (به‌ترتیب $P$=۰/۳۷۷ و $P$=۰/۱۱۱).

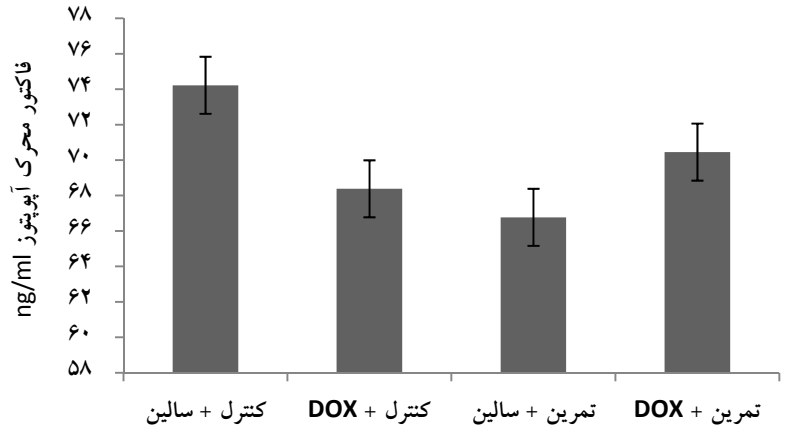


[ Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-02-06 ]




نمودار شماره ۱ـ مقایسه میانگین و انحراف معیار سطوح سوپراکسید دیسموتاز بافت کبد در گروه‌های مختلف پژوهش حاضر

همچنین، نتایج حاصل از جدول شماره ۳ و نمودار شماره ۲ نشان می‌دهند که القای DOX در گروه کنترل+DOX منجر به کاهش غیرمعنی‌دار ۸/۵ درصدی در سطوح AIF بافت کبد نسبت به گروه کنترل+سالین شده است ($P$=۰/۸۶۹). به‌علاوه، نتایج نشان می‌دهند که اجرای ۶ هفته تمرین اختیاری در گروه تمرین+DOX منجر به افزایش غیرمعنی‌دار ۵/۵ و ۳ درصدی سطوح AIF به‌ترتیب نسبت به گروه‌های تمرین+سالین و کنترل+ DOX شده است (به‌ترتیب $P$=۰/۹۴۸ و $P$=۰/۹۹۸).




نمودار شماره ۲- مقایسه میانگین و انحراف معیار سطوح فاکتور محرک آپوپتوز بافت کبد در گروه‌های مختلف پژوهش حاضر

## بحث

یافته‌های پژوهش حاضر نشان می‌دهد که تزریق دوز تجمعی DOX به‌میزان ۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم منجر به کاهش معنی‌دار وزن آزمودنی‌ها در انتهای پژوهش و کاهش غیرمعنی‌دار سطوح SOD و AIF بافت کبد می‌شود. این مقدار کاهش وزن و کاهش اندک سطوح SOD نشان دهنده اثرات منفی DOX بر تعادل سیستم اکسیدان-آنتی‌اکسیدان بافت کبد است [۱۴،۳]. همچنین، به‌نظر می‌رسد انجام ۶ هفته تمرین اختیاری چرخ دوار نمی‌تواند اثر پیشگیرانه و حفاظتی در مقابل آسیب کبدی ناشی از تزریق دوز تجمعی DOX داشته باشد. بر اساس نتایج پژوهش‌های پیشین رادیکال‌های آزاد در تمام سازوکارهای بروز سمیت ناشی از DOX دخیل بوده و افزایش استرس اکسیداتیو و آزادسازی رادیکال‌های آزاد در مقابل دفاع آنتی‌اکسیدانی نقش عمده‌ای را در این روند بازی می‌کند [۱۴]. در همین راستا، یافته‌های پژوهش حاضر نشان‌دهنده کاهش اندک و غیرمعنی‌دار سطوح SOD و AIF بافت کبد پس از القای ۱۵ روزه DOX است که تا حدودی با نتایج سایر پژوهشگران متناقض است [۱۴،۳]. کاهش هرچند اندک سطوح SOD مؤید استرس اکسایشی و آسیب بافتی ایجاد شده به‌وسیله DOX در کبد است. در همین راستا اشرفی و همکاران نشان دادند که القای حاد DOX با دوز ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم موجب کاهش معنی‌دار SOD بافت کبد می‌شود [۱۴]. همچنین نشان داده شده است که تزریق هفتگی DOX با دوز ۲



[ Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-02-06 ]

میلی‌گرم بر کیلوگرم به‌مدت ۶ هفته منجر به تقلیل سطوح SOD کبد می‌شود [۳]. از سوی دیگر تاکنون پژوهشی در زمینه اثرات DOX بر میزان رهایش AIF بافت کبد انجام نشده و پژوهش‌های انجام شده روی سلول‌های قلبی و عضلانی صورت گرفته است. نتایج این پژوهش‌ها رها شدن AIF در پاسخ به سیگنال‌های سمیت سلولی ناشی از DOX را نشان داده‌اند. برخی نیز معتقدند که DOX با تولید استرس اکسیداتیو موجب افزایش پروتئولیز AIF می‌شود [۱۷-۱۵]. نتایج این مطالعه با سایر پژوهش‌ها متناقض است [۱۷،۱۶،۱۴،۳،۴]. تناقض موجود در نتایج می‌تواند به‌دلیل میزان دوز مصرفی دارو و همچنین نحوه القای آن باشد؛ چراکه در اکثر مطالعات القای DOX به‌صورت حاد و یا دوره‌های طولانی‌مدت انجام گرفته‌است [۱۷،۱۶،۱۴،۳،۴]. از این‌رو، به‌نظر می‌رسد اجرای پژوهش‌های آتی با استفاده از دوزها و دوره‌های مختلف درمانی راه‌گشای حل این مسئله و حصول نتایج واضح‌تر باشد. سایر یافته‌های مطالعه حاضر نشان می‌دهند که اجرای تمرینات اختیاری چرخ دوار به‌مدت ۶ هفته اثر مثبت و معنی‌داری بر سمیت ایجاد شده به‌وسیله DOX ندارد. این یافته‌ها نیز با نتایج سایر پژوهشگران متناقض است [۱۳،۱]. نتایج پژوهش‌های پیشین نشان داده است که تمرین منظم استقامتی ممکن است یکی از عوامل محافظت کننده در کاهش استرس اکسیداتیو، اختلال در میتوکندری و آپوپتوز وابسته به کاسپاز در آزمودنی‌های سالمند باشد. با این وجود، پژوهش‌هایی که تاکنون اثرات فعالیت ورزشی بر سمیت ناشی از القای DOX را بررسی نموده‌اند تغییرات به‌وجود آمده در مسیر مستقل از کاسپاز (رهایش AIF) را کمتر مورد توجه قرار داده‌اند و بیشتر روی نسبت Bax/Bcl-2، رهایش سیتوکروم C و فعال‌سازی کاسپازها تمرکز کرده‌اند [۱۸]. تاکنون مطالعه‌ای به‌منظور بررسی اثرات فعالیت ورزشی بر سطوح AIF ناشی از القای DOX در بافت کبد صورت نگرفته است. ورزش از طریق کاهش انتقال Endo G و AIF به نوکلئوزوم یک عامل محافظ در برابر آپوپتوز مستقل از کاسپاز در عضله اسکلتی آزمودنی‌های سالمند است [۱۹]. Hydock و همکاران اثرات مثبت ۱۰ هفته ورزش اختیاری چرخ دوار در حین و به‌دنبال تزریق دو نوع برنامه تزریق DOX یکی به‌صورت روزانه و دیگری به‌صورت هفتگی را بر عملکرد قلبی و تغییر ایزوفرم‌های زنجیره سنگین میوزین قلبی در موش‌های صحرایی نشان داده‌اند [۱۳]. اخیراً نشان داده شده است که هر دو مدل تمرینات کوتاه‌مدت و درازمدت اختیاری قبل از درمان DOX ممکن است یک درمان کمکی با ارزش جهت خنثی‌سازی سمیت‌های ناشی از این دارو باشد [۱،۲۰،۲۱]. باتوجه به نتایج پژوهش‌های انجام شده، استفاده از تمرین چرخ دوار اختیاری منجر به کاهش و یا بهبود اثرات منفی DOX بر بافت‌های مختلف بدن می‌شود [۲۱،۲۰،۱۳،۱]. به‌نظر می‌رسد یکی از دلایل تناقض بین یافته‌های مطالعه حاضر با سایر مطالعات استفاده از آزمودنی‌های مدل سالمندی باشد. در پژوهش حاضر جهت القای سالمندی از محلول دی‌گالاکتوز به‌مدت ۹ هفته و به‌صورت روزانه استفاده شد. گزارش شده است که تزریق طولانی‌مدت محلول دی‌گالاکتوز موجب آسیب اکسیداتیو، از دست دادن حافظه و به‌طور کلی یک فرایند شبیه به سالمندی طبیعی در موش‌های صحرایی می‌شود [۱۲]. از این رو، می‌توان چنین استنباط کرد که تفاوت موجود در پاسخ و سازگاری فیزیولوژیکی آزمودنی‌های سالمند به القای DOX و فعالیت ورزشی نسبت به آزمودنی‌های جوان منطقی به‌نظر می‌رسد. در تأیید این فرضیه می‌توان به مسافت‌های طی شده توسط آزمودنی‌ها اشاره نمود. در پژوهش حاضر میانگین مسافت طی شده توسط آزمودنی‌های سالمند در گروه تمرین+سالین ۶۹۲/۱ متر و گروه تمرین+DOX ۲۲۰۸/۴ متر بود. در حالی که در سایر مطالعات که از آزمودنی‌های جوان استفاده کرده‌اند مسافت‌های بیشتری گزارش شده است [۱۳،۲۰]. در همین راستا، نتایج مطالعه Hydock و همکاران نشان داد که میانگین مسافت‌های پیموده شده طی ۱۰ هفته تمرین چرخ دوار توسط گروهی که در معرض تزریق روزانه DOX قرار داشتند در حدود ۱۰۰۰۰ تا ۳۰۰۰۰ متر و میانگین مسافت‌های پیموده شده توسط گروهی که در معرض تزریق هفتگی DOX قرار داشتند در حدود ۱۵۰۰۰ تا ۳۵۰۰۰ متر است [۱۳]. Lien و همکاران نیز میانگین مسافت طی شده طی ۵ روز توسط دو گروه تمرینی که در معرض دوزهای ۱۰ و ۱۵ میلی‌گرم DOX قرار داشتند را به‌ترتیب ۴۹۵۸ و ۵۱۳۵ متر گزارش کرده‌اند [۲۰]. این نتایج نشان‌دهنده تمایل کمتر و یا ناتوانی آزمودنی‌های سالمند در انجام برنامه تمرین اختیاری است. بدیهی است که این موضوع در کنار سایر عوارض جانبی پدیده سالمندی می‌تواند موجب کاهش اثربخشی دوره‌های تمرینی بر آسیب‌های بافتی ناشی از DOX شود. پیشنهاد می‌شود که در پژوهش‌های آتی از دوزها و دوره‌های مختلف درمانی در کنار تمرینات ورزشی با طول دوره تمرین، شدت، نوع و مدت متفاوت همراه با تغییر شدت وارده بر چرخ گردان جهت حصول نتایج واضح‌تر استفاده شود.

## نتیجه‌گیری

در مجموع می‌توان گفت شش هفته تمرین اختیاری چرخ دوار اثری قابل توجهی بر سمیت کبدی ناشی از القای دوکسو-روبیسین در موش‌های صحرایی مدل سالمندی ندارد.



[ Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-02-06 ]

**تشکر و قدردانی**

مقاله حاضر حاصل بخشی از نتایج پایان‌نامه کارشناسی ارشد مصوب دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی دانشگاه مازندران با کد رهگیری ۱۲۳۸۳۰۴ است. بدین‌وسیله، پژوهشگران مراتب تقدیر و تشکر خود را از مسئولین آزمایشگاه دانشگاه مازندران اعلام می‌دارند.

## *References:*

[1] 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.

[2] Sadat-Hoseini SK, Dabidi Roshan V, Shojaei Shahrokhababdi M. Effects of time courses of treadmill training in tissue toxicity induced by Different doses of doxorubicin in multiple organs. ***RJMS*** 2017; 23 (151): 31-42. [in Persian]

[3] Sakr S.A, Mahran H. A, Lamfon H.A. Protective effect of ginger (Zingiber officinale) on Adriamycin - induced hepatotoxicity in albino rats. ***J Med Plant Res*** 2011; 5(1): 133-40.

[4] Zolfagharzadeh F, Dabidi Roshan VD. Pretreatment Hepatoprotective Effect of Regular Aerobic Training against Hepatic Toxicity Induced by Doxorubicin in Rats. ***Asian Pacifi J Cancer Prev*** 2013; 14(5): 2931-6.

[5] 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. ***Anti-Cancer Drugs*** 2016; 27(1): 17-23.

[6] 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.

[7] Jamali N, Dabidi Roshan V, Sadat-Hoseini SK. Hepatic damage and oxidative Stress induced by acute administration various dosages of Doxorubicin: Pretreatment Effect of six weeks regular aerobic exercise. ***Urmia Med J*** 2016; 27(4): 310-20. [in Persian]

[8] Sadat-Hoseini SK, Dabidi Roshan V. The Interactive Effects of two forced and voluntary exercise training method and Nanocurcumin supplement on Doxorubicin-induced Hepatotoxicity in aging induced by D-galactose. ***Tehran Univ Med J*** 2017; 24 (11):807-816. [In Persian]

[9] Waltke LJ. An Overview of Cancer Rehabilitation and Exercise in the Literature: Promoting Increased Referrals to Improve Oncology Outcomes. ***J Patient Cent Res Rev*** 2014; 1(3): 137-141.

[10] Campisi J. Aging, Cellular Senescence, and Cancer. ***Annu Rev Physiol*** 2013; 75: 685-705.

[11] Fu C, Wang T, Wang Y, Chen X, Jiao J, Ma F, et al. Metabonomics study of the protective effects of green tea polyphenols on aging rats induced by d-galactose. ***J Pharm Biomed Anal*** 2011; 55(5): 1067-74.

[12] Lee J, Cho JY, Kim WK. Anti-inflammation effect of Exercise and Korean red ginseng in aging model rats with diet-induced atherosclerosis. ***Nutrition Res Pract*** 2014; 8(3): 284-91.

[13] Hydock DS, Lien CY, Jensen BT, Parry TL, Schneider CM, Hayward R. Rehabilitative exercise in a rat model of doxorubicin cardiotoxicity. ***Exp Biol Med*** 2012; 237(12): 1483–92.

[14] 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): 353-62. [in Persian]

[15] Sardão VA, Oliveira PJ, Holy J, Oliveira CR, Wallace KB. Doxorubicin-induced mitochondrial dysfunction is secondary to nuclear p53 activation in H9c2 cardiomyoblasts. ***Cancer Chemother Pharmacol*** 2009; 64(4): 811-27.

[16] Moreira AC, Branco AF, Sampaio SF, Cunha-Oliveira T, Martins TR, Holy J, et al. Mitochondrial apoptosis-inducing factor is involved in doxorubicin-induced toxicity on H9c2 cardiomyoblasts. ***Biochim Biophys Acta*** 2014; 1842(12): 2468-78.

[17] Siu P, Bodyak N, Bae S, Rigor D, Kang P.M. Doxorubicin induces caspase-independent apoptosis in transgenic mice overexpressing CrmA. ***Circulation*** 2006; 114: II532.

[18] Ascensão A, Magalhães 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(2): 722-31.

[19] Courtney SM, Kim JH, Macias BR, Canon CN, Lawler JM. The effects of exercise on caspase-independent mitochondrial proteins in regards to age-related apoptosis. ***Int J Exerc Sci*** 2009; 2(1): 37.

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

[21] Marques-Aleixo I, Santos-Alves E, Balça MM, Moreira PI, Oliveira PJ, 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.

[ Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-02-06 ]