

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 administered 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.

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 به صورت تصاعدی رو به افزایش است. این درحالی است که بیماران سالمند مبتلا به سرطان به دلیل 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 به طور 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 به صورت زیرصفافی به مدت نه هفته دریافت کردند. برنامه تمرینی شامل شش هفته تمرین اختیاری چرخ دوار بود. تزریق DOX به مدت ۱۵ روز به صورت روزانه ۱ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت زیر صفافی انجام شد. سنجش سطوح سوپراکسید دیسموتاز (SOD) و فاکتور محرک آپوپتوز (AIF) پس از هموژنیزاسیون بافت کبد به روش الیزا انجام شد.

نتایج: القای دوز تجمعی DOX تغییری در سطوح SOD و AIF ایجاد نکرد (به ترتیب $P=0/797$ و $P=0/869$). شش هفته تمرین اختیاری چرخ دوار نیز تاثیری بر سطوح SOD و AIF در مقایسه با گروه کنترل نداشت (به ترتیب $P=0/377$ و $P=0/948$). 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 به طور 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 به عنوان یکی از اصلی‌ترین و مؤثرترین داروهای این خانواده شناخته شده است. اما متأسفانه استفاده بالینی از آن به دلیل اثرات سمی روی بافت‌های غیرهدف نظیر قلب، کبد، عضلات اسکلتی، ریه‌ها، مغز، کلیه، سلول‌های خونی و بیضه‌ها محدود شده است [۲،۱].

نشان داده شده است که حین درمان با DOX کبد اغلب مقادیر بالایی از این دارو را در خود جمع، متابولیزه و دفع می‌کند؛ به همین خاطر آسیب کبدی به عنوان یکی از عوارض جانبی DOX شناخته شده است [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 [۶-۸،۴]. 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 معمولاً درمان سرطان با اثرات جانبی و طولانی مدت 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 | دهنده: ۰۱۱۳۵۳۰۲۲۲۲

پست الکترونیک: vdabidiroshan@yahoo.com

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

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 دوار (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 تهیه محلول قابل تزریق، DOX با سدیم کلراید ۰/۹ درصد به نسبت مساوی ترکیب شد. جهت یکسان‌سازی شرایط همه آزمودنی‌ها و با در نظر 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-هوش شده و سپس کبد آنها از ناحیه 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 و AIF، 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 جمع‌آوری 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 - اینوت - گابریل - ولش (R-E-G-) استفاده شد.

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 تعیین‌شده 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 [۱۰، 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+دوکسوروبیسین، تمرین+سالین و تمرین+دو-کسوروبیسین. 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 (بهرور، ایران) به‌صورت آزادانه استفاده کردند. برای ایجاد مدل سالمندی روزانه ۱۰۰ میلی‌گرم به ازای هر

(W Q) استفاده شد. کلیه محاسبات آماری با استفاده از نرم افزار SPSS ویرایش ۲۱ و در سطح معنی داری $P \leq 0.05$ 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+سالمین کاهش معنی داری به میزان $36/2\%$ درصد داشت ($P=0.002$). القای ۱۵ روزه DOX به آزمودنی‌های گروه تمرین+DOX منجر به کاهش $19/8\%$ درصدی وزن آزمودنی‌ها در انتهای پژوهش نسبت به گروه تمرین+سالمین شد، اما این مقدار کاهش معنی دار نبود ($P=0.474$). جدول شماره ۲ نیز نشان‌دهنده حداقل و حداکثر مسافت طی شده توسط گروه‌های تمرینی چرخ دوار اختیاری در هفته‌های مختلف پژوهش حاضر است.

جدول شماره ۱- وضعیت وزنی آزمودنی‌ها طی دوره پژوهش حاضر

گروه‌ها	متغیرها		
	وزن بدن در ابتدای پژوهش	وزن بدن در انتهای پژوهش	نسبت وزن کبد به وزن کل بدن
کنترل + سالمین	$262/3 \pm 23/9$	$381/9 \pm 64/1$	0.036 ± 0.00
کنترل + DOX	$265/7 \pm 43/6$	$280/4 \pm 47/7^*$	0.042 ± 0.01
تمرین + سالمین	$271/1 \pm 24/5$	$365/2 \pm 24/8$	0.035 ± 0.00
تمرین + DOX	$276/6 \pm 23/1$	$304/7 \pm 23/32$	0.043 ± 0.00

*، تفاوت معنی دار در سطح ۵ درصد

جدول شماره ۲- مسافت‌های طی شده توسط گروه‌های تمرینی برحسب متر (انحراف معیار-میانگین)

زمان (هفته)	گروه‌ها	
	تمرین + سالمین	تمرین + DOX
هفته اول	$541/17 \pm 555$	$1753/27 \pm 2186/7$
هفته دوم	$823/83 \pm 514/44$	$1941/6 \pm 2351/4$
هفته سوم	$837/8 \pm 613/46$	$2848/7 \pm 3055/2$
هفته چهارم	$758/3 \pm 541/7$	$2673/1 \pm 3562/2$
هفته پنجم	$593/17 \pm 337/31$	$2628/14 \pm 3816/6$
هفته ششم	$598/17 \pm 441/36$	$1405/43 \pm 2216/94$
میانگین کل	$692/1 \pm 129/89$	$2208/4 \pm 587/4$

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 + سالمین	$58/37 \pm 13/08$	$74/21 \pm 9/65$
کنترل + DOX	$50/28 \pm 8/13$	$68/38 \pm 8/23$
تمرین + سالمین	$52/10 \pm 14/06$	$66/76 \pm 6/95$
تمرین + DOX	$39/27 \pm 2/78$	$70/45 \pm 7/24$

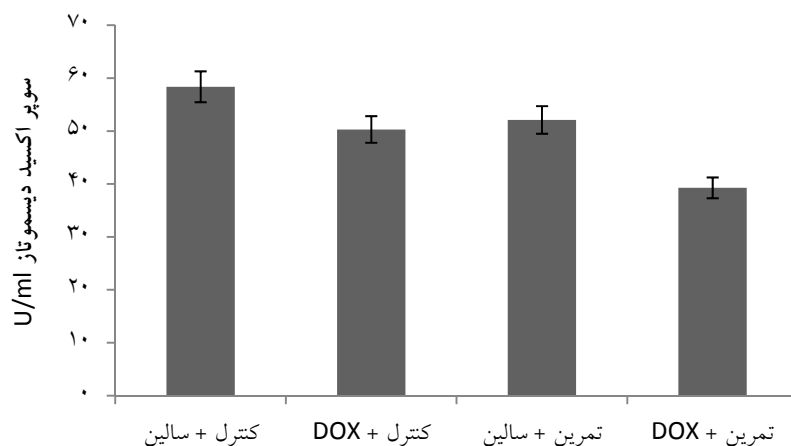
جداول شماره ۳ و ۴، به ترتیب یافته‌های مربوط به مقادیر میانگین و انحراف معیار و اطلاعات آزمون تحلیل واریانس چند متغیره مقادیر

جدول شماره ۴- نتایج آزمون تحلیل واریانس چند متغیره مقادیر SOD و AIF بافت کبد در گروه‌های مختلف پژوهش حاضر

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

SOD متعاقب ۶ هفته تمرین اختیاری در گروه تمرین+DOX کاهش غیرمعنی داری نسبت به گروه‌های تمرین+سالمین و کنترل+DOX به میزان $32/7\%$ و 28% درصد داشته است (به ترتیب $P=0.377$ و $P=0.111$).

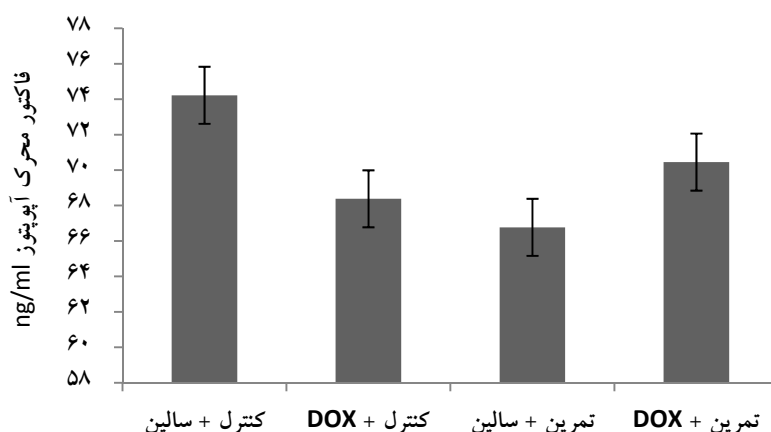
از سوی دیگر، نتایج آزمون تعقیبی R-E-G-W Q (نمودارهای شماره ۱ و ۲) تفاوت بین گروه‌های مختلف پژوهش حاضر را نشان می‌دهند. بر این اساس، میانگین مقادیر SOD در گروه کنترل+DOX، کاهش غیرمعنی داری به میزان $16/1\%$ درصد نسبت به گروه کنترل+سالمین داشته است ($P=0.797$). همچنین، سطوح



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

می‌دهند که اجرای ۶ هفته تمرین اختیاری در گروه تمرین+DOX منجر به افزایش غیرمعنی‌دار ۵/۵ و ۳ درصدی سطوح AIF به- ترتیب نسبت به گروه‌های تمرین+سالین و کنترل+DOX شده است (به ترتیب $P=0/948$ و $P=0/998$).

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 ($P=0/869$). به علاوه، نتایج نشان



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

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 به وسیله 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

بحث

یافته‌های پژوهش حاضر نشان می‌دهد که تزریق دوز جمعی DOX به میزان 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 نشان‌دهنده اثرات منفی DOX بر تعادل سیستم اکسیدان-آنتی‌اکسیدان بافت کبد است [۱۴،۳]. همچنین، به نظر می‌رسد انجام ۶ هفته تمرین اختیاری چرخ دوار نمی‌تواند اثر پیشگیرانه و حفاظتی در مقابل آسیب کبدی ناشی از تزریق دوز جمعی DOX داشته باشد. بر اساس نتایج پژوهش‌های پیشین رادیکال‌های آزاد در تمام سازوکارهای بروز سمیت ناشی

میلی گرم بر کیلوگرم به مدت ۶ هفته منجر به تقلیل سطوح SOD کبد می شود [۳]. از سوی دیگر تاکنون پژوهشی در زمینه اثرات DOX بر میزان رهایش AIF بافت کبد انجام نشده و پژوهش های انجام شده روی سلول های قلبی و عضلانی صورت گرفته است. نتایج این پژوهش ها رها شدن AIF در پاسخ به سیگنال های سمیت سلولی ناشی از DOX را نشان داده اند. برخی نیز معتقدند که DOX با تولید استرس اکسیداتیو موجب افزایش پروتئولیز AIF می شود [۱۷-۱۵]. نتایج این مطالعه با سایر پژوهش ها متناقض است [۱۷، ۱۶، ۱۴، ۳، ۴]. تناقض موجود در نتایج می تواند به دلیل میزان دوز مصرفی دارو و همچنین نحوه القای آن باشد؛ چراکه در اکثر مطالعات القای DOX به صورت حاد و یا دوره های طولانی مدت انجام گرفته است [۱۷، ۱۶، ۱۴، ۳، ۴]. از این رو، به نظر می رسد اجرای پژوهش های آتی با استفاده از دوزها و دوره های مختلف درمانی راه گشای حل این مسئله و حصول نتایج واضح تر باشد. سایر یافته های مطالعه حاضر نشان می دهند که اجرای تمرینات اختیاری چرخ دوار به مدت ۶ هفته اثر مثبت و معنی داری بر سمیت ایجاد شده به وسیله DOX ندارد. این یافته ها نیز با نتایج سایر پژوهشگران متناقض است [۱۳، ۱]. نتایج پژوهش های 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 آزمودنی های سالمند باشد. با این وجود، پژوهش هایی که تاکنون اثرات فعالیت ورزشی بر سمیت ناشی از القای DOX را بررسی نموده اند تغییرات به وجود آمده در مسیر مستقل از کاسپاز (رهایش AIF) را کمتر مورد توجه قرار داده اند و بیشتر روی نسبت Bax/Bcl-2، رهایش سیتوکروم C و فعال سازی کاسپازها تمرکز کرده اند [۱۸]. تاکنون مطالعه ای به منظور 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 آزمودنی های سالمند است [۱۹]. Hydock و همکاران اثرات مثبت ۱۰ هفته ورزش اختیاری چرخ دوار در حین و به دنبال تزریق دو نوع برنامه تزریق DOX یکی به صورت روزانه و دیگری به صورت هفتگی را بر عملکرد قلبی و تغییر ایزوفرم های زنجیره سنگین میوزین قلبی در موش های صحرایی نشان داده اند [۱۳]. اخیراً نشان داده شده است که هر دو مدل تمرینات کوتاه مدت و درازمدت اختیاری قبل از درمان DOX ممکن است یک درمان کمکی با ارزش جهت خنثی سازی سمیت های ناشی از این دارو باشد [۱، ۲۰، ۲۱]. با توجه به نتایج پژوهش های انجام شده، استفاده از تمرین چرخ دوار اختیاری منجر به کاهش و یا بهبود اثرات منفی

DOX بر بافت های مختلف بدن می شود [۲۱، ۲۰، ۱۳، ۱]. به نظر می رسد یکی از دلایل تناقض بین یافته های مطالعه حاضر با سایر مطالعات استفاده از آزمودنی های مدل سالمندی باشد. در پژوهش حاضر جهت القای سالمندی از محلول دی گالاکتوز به مدت ۹ هفته و به صورت روزانه استفاده شد. گزارش شده است که تزریق طولانی مدت محلول دی گالاکتوز موجب آسیب اکسیداتیو، از دست دادن حافظه و به طور کلی یک فرایند شبیه به سالمندی طبیعی در موش های صحرایی می شود [۱۲]. از این رو، می توان چنین استنباط کرد که تفاوت موجود در پاسخ و سازگاری فیزیولوژیکی آزمودنی های سالمند به القای DOX و فعالیت ورزشی نسبت به آزمودنی های جوان منطقی به نظر می رسد. در تأیید این فرضیه می توان به مسافت های طی شده توسط آزمودنی ها اشاره نمود. در پژوهش حاضر میانگین مسافت طی شده توسط آزمودنی های سالمند در گروه تمرین + سالین ۶۹۲/۱ متر و گروه تمرین + DOX ۲۲۰۸/۴ متر بود. در حالی که در سایر مطالعات که از آزمودنی های جوان استفاده کرده اند مسافت های بیشتری گزارش شده است [۱۳، ۲۰]. در همین راستا، نتایج مطالعه Hydock و همکاران نشان داد که میانگین مسافت های 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 مسافت های 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 میلی گرم DOX قرار داشتند را به ترتیب ۴۹۵۸ و ۵۱۳۵ متر گزارش کرده اند [۲۰]. این نتایج نشان دهنده تمایل کمتر و یا ناتوانی آزمودنی های سالمند در انجام برنامه تمرین اختیاری است. بدیهی است که این موضوع در کنار سایر عوارض جانبی پدیده سالمندی می تواند موجب کاهش اثربخشی دوره های تمرینی بر آسیب های بافتی ناشی از DOX شود. پیشنهاد می شود که در پژوهش های آتی از دوزها و دوره های 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 واضح تر استفاده شود.

نتیجه گیری

در مجموع می توان گفت شش هفته تمرین اختیاری چرخ دوار اثری قابل توجهی بر سمیت کبدی ناشی از القای دوکسو- رویسین در موش های صحرایی مدل سالمندی ندارد.

مراتب تقدیر و تشکر خود را از مسئولین آزمایشگاه
مازندران اعلام می‌دارند.

تشکر و قدردانی

مقاله حاضر حاصل بخشی از نتایج پایان‌نامه کارشناسی
ارشد مصوب دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی دانشگاه
مازندران با کد رهگیری ۱۳۸۳۰۴ است. بدین وسیله، پژوهشگران

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 Shahrokhbabdi 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 Pacific 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 mitochondrialriopathy 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.