Downloaded from umj.umsu.ac.ir at 16:48 +0330 on Monday September 25th 2017

مقاله پژوهشی

مسمومیت بافتی ناشی از القای دوکسوروبیسین در موش‌های صحرایی: نقش حفاظتی فعالیت منظم هوازی

جواد اشرفی[1]، ولی‌اله دبیدی‌روشن*[2]، فاطمه ذوالفقارزاده[3]

تاریخ دریافت 1392/11/15 تاریخ پذیرش 1393/01/23

چکیده

پیش‌زمینه و هدف: دوکسوروبیسین(DOX) یک آنتراسایکلین آنتی‌بیوتیک است که به‌طور گسترده‌ای به‌عنوان یک عامل ضد سرطان استفاده می‌شود. بااین‌حال، استفاده بالینی از آن به دلیل اثرات جانبی ازجمله سمیت بافت‌های غیر هدف محدود شده است. هدف پژوهش حاضر بررسی نقش پیشگیرانه ۶ هفته تمرین منظم هوازی بر مسمومیت ناشی از القای DOX در بافت‌های قلب و کبد بود.

روش‌ها: ۳۲ سر موش صحرایی نر به‌طور تصادفی به گروه‌های: ۱) کنترل+سالین، ۲) کنترل+دوکسوروبیسین، ۳) تمرین+ سالین و ۴) تمرین+دوکسوروبیسین تقسیم شدند. گروه‌های ۳ و ۴ به مدت شش هفته با سرعت ۲۰-۱۵ متر در دقیقه و مدت ۵۴-۲۵ دقیقه، پنج جلسه در هفته روی نوارگردان دویدند. گروه‌های ۲،۴ و گروه‌های ۳،۱ به ترتیب محلول دوکسوروبیسین(۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و سالین(۰/۹ درصد) دریافت کردند. بافت‌برداری در ۲۴ ساعت بعد انجام شد. بعلاوه، سنجش شاخص‌های تحقیق پس از هموژنیزاسیون بافت قلب و کبد انجام شد.

یافته‌ها: القای دوکسوروبیسین موجب افزایش معنادار مالوندی آلدئید(MDA) و نیتریک اکساید(NO) و کاهش معنادار در فعالیت سوپراکسید دیسموتاز(SOD) در بافت‌های قلب و کبد شد، اما این تفاوت بین دو بافت معنادار نبود. هرچند شش هفته تمرین هوازی و القای دوکسوروبیسین باعث تنظیم منفی شاخص‌های اکسیدانتی و تنظیم مثبت فعالیت SOD در بافت‌های قلب و کبد شد، اما فقط تغییرات SOD بین بافت‌های قلب و کبد معنادار بود.

نتیجه‌گیری: نتایج پیشنهاد می‌کند که حفاظت قلبی و کبدی ناشی از تمرین ورزشی مزمن در موش‌های درمان شده با DOX، با مهار استرس اکسایشی و تنظیم افزایشی دفاع آنتی‌اکسیدانتی مرتبط می‌باشد.

کلمات کلیدی: سرطان، دوکسوروبیسین، تمرین هوازی، استرس اکسایشی

مجله پزشکی ارومیه، دوره بیست و پنجم، شماره چهارم، ص ۳۶۲-۳۵۳، تیر ۱۳۹۳

آدرس مکاتبه: مازندران- بابلسر- پردیس دانشگاه- دانشکده تربیت‌بدنی و علوم ورزشی، تلفن: ۰۹۱۱۳۱۵۱۵۰۹

Email: vdabidiroshan@yahoo.com

مقدمه

امروزه سرطان به‌عنوان یکی از علل اصلی مرگ در کشورهای توسعه‌یافته ازلحاظ اقتصادی و دومین علت عمده مرگ در کشورهای درحال‌توسعه به‌شمار می‌رود(۱). این بیماری منجر به مرگ ۷/۴ میلیون نفر در سال شده و به عبارتی در حدود ۱۳ درصد از مرگ‌ومیرها را در جهان به خود اختصاص داده است(۲). متأسفانه هزینه عمومی جهانی برای درمان سرطان عمدتاً به دلیل افزایش سن و رشد جمعیت جهان در کنار افزایش رفتارهای سرطان‌زا، به‌ویژه سیگار کشیدن، عدم فعالیت بدنی و رژیم غذایی غربی به‌طور چشمگیری در حال افزایش است(۱). درمان‌های رایج برای سرطان شامل جراحی، شیمی‌درمانی و پرتوافشانی است. علاوه بر اثرات جانبی شدید، درمان‌های در دسترس کنونی میزان بقای کمی داشته و نتایج بالینی برای بسیاری از سرطان‌ها را محدود نموده است(۳).

دوکسوروبیسین[4] (DOX) یک آنتی‌بیوتیک با طیف وسیعی از عملکرد ضدتوموری و ضدسرطانی(آنتی‌نئوپلاستیک)(۹-۴) است و از اواخر دهه ۶۰ میلادی به‌طور گسترده‌ای در درمان

[1] کارشناس ارشد فیزیولوژی ورزش دانشگاه مازندران

[2] استاد گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی، دانشگاه مازندران (نویسنده مسئول)

[3] دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزش دانشگاه مازندران

[4] Doxorubicin

Downloaded from umj.umsu.ac.ir at 16:48 +0330 on Monday September 25th 2017

آسیب بافت‌های غیر هدف، اغلب درمان سرطان را به‌واسطه محدودیت دوزهای درمانی دوکسوروبیسین و تقلیل کیفیت زندگی بیماران در طی درمان و پس‌ازآن پیچیده می‌کند. مکانیزم‌های متعددی برای عوارض جانبی سمیت قلبی و کبدی دوکسوروبیسین ازجمله تولید رادیکال‌های آزاد، آسیب میتوکندریایی و سمیت سلولی گزارش شده است(۱۱،۱۲). اعتقاد بر این است تولید گونه‌های اکسیژنی فعال[1] (ROS) (۱۶-۱۳) و تحریک مرگ سلولی (آپوپتوزیس)(۱۷،۱۸) نقش محوری را در فرایند سمیت بافت‌های مختلف از قبیل قلب و کبد ایفا می‌کنند. سلول‌ها به‌طورکلی از آسیب ناشی از رادیکال‌های آزاد با استفاده از سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانتی خود و تعدیل سمیت ناشی از دوکسوروبیسین از طریق سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانتی وابسته به گلوتاتیون محافظت می‌کنند (۱۹). در طی درمان با دوکسوروبیسین، کبد غلظت بالایی از دوکسوروبیسین را دریافت و متابولیزه می‌نماید. بنابراین حفاظت از ارگان‌ها و بافت‌های سالم در طی درمان حاد و مزمن DOX به‌عنوان یکی از نگرانی‌های عمومی به شمار می‌رود(۱۹).

در طی دهه اخیر، تلاش‌های قابل‌توجهی از سوی محققان حیطه‌های پزشکی(۶،۷،۹) و ورزشی (۲۱-۱۸، ۱۲،۸،۵،۴) برای گسترش استراتژی‌هایی جهت جلوگیری از سمیت قلبی و کبدی ناشی از DOX انجام شده است. بابایی و همکاران(۷) در مطالعه‌ای اثر حفاظتی مورفین را در سمیت قلبی ناشی از DOX گزارش دادند. محققان دیگر نیز اثر حفاظتی تترادرین[2] و آمیفوستین[3] را در برابر آسیب قلبی و سمیت قلبی ناشی از DOX نشان دادند(۶،۹). از طرفی مطالعات دیگری نیز اثر حفاظتی تمرینات منظم استقامتی را در مقابل سمیت قلبی و کبدی ناشی از DOX تائید نموده‌اند(۱۲،۸، ۱۹-۲۱). باوجوداین، نقش پیشگیرانه فعالیت منظم هوازی به‌عنوان یک استراتژی غیردارویی بر مسمومیت قلبی و کبدی ناشی از DOX به‌طور جدی موردتوجه محققان قرار نگرفته است. بعلاوه، با توجه به اینکه برخی محققان گزارش دادند که ظرفیت آنتی‌اکسیدانتی پائین تر بافت قلب نسبت به بافت‌هایی از قبیل کبد موجب گسترش روندهای اکسیدانتی و افزایش رادیکال‌های آزاد و ازاین‌رو بروز مشکلاتی در آن می‌شود(۱۲)، لذا مقایسه پاسخ شاخص‌های اکسیدانتی و آنتی‌اکسیدانی بین دو بافت قلب و کبد متعاقب اجرای تمرینات ورزشی موضوع دیگری که تاکنون موردتوجه محققان قرار نگرفته است. لذا تحقیق حاضر قصد دارد تأثیر القای DOX بر مالوندی آلدئید(MDA)[4]، - به‌عنوان یک شاخص مهم استرس اکسایشی- نیتریک اکساید(NO)[5] و سوپراکساید دیسموتاز(SOD)[6] – به‌عنوان شاخص‌های آنتی‌اکسیدانی- را در موش‌های صحرایی نر بررسی نماید. بعلاوه، نقش پیش‌درمان فعالیت منظم هوازی بر استرس اکسایشی ناشی از DOX در هریک از بافت‌های قلب و کبد و مقایسه بین بافتی موضوع دیگری است که در مطالعه حاضر بررسی می‌شود.

مواد و روش کار

آزمودنی‌های این تحقیق شامل ۳۲ سر موش صحرائی نر نژاد ویستار ۱۰ هفته‌ای با میانگین وزن ۱۰ ± ۲۶۹ گرم بودند که از مرکز انستیتو پاستور خریداری و به آزمایشگاه منتقل شدند. آزمودنی‌ها پس از توزین و آشنایی با محیط جدید به‌طور تصادفی به ۴ گروه: ۱) کنترل+سالین، ۲) کنترل+دوکسوروبیسین، ۳) تمرین+ سالین و ۴) تمرین+ DOX تقسیم شدند و به‌صورت ۴ سر موش در هر قفس پلی کربنات شفاف و در محیطی با دمای ۲۰ تا ۲۴ درجه سانتی‌گراد، رطوبت ۴۵ تا ۵۵ درصد و چرخه تاریکی به روشنایی ۱۲:۱۲ ساعته نگهداری شدند. در طی دوره پژوهش حیوانات از غذای ساخت شرکت بهپرور به‌صورت پلت تغذیه شدند و همچنین به آب دسترسی آزاد داشتند.

قبل از اجرای پروتکل تمرینی، آزمودنی‌ها به مدت ۱ هفته با نحوه انجام فعالیت روی نوارگردان آشنا شدند. برنامه آشنایی شامل ۵ جلسه راه رفتن و دویدن با سرعت ۵ تا ۸ متر در دقیقه و شیب صفر درصد و به مدت ۵ تا ۱۰ دقیقه بود. برنامه تمرینی شامل دویدن روی نوار گردان بدون شیب ویژه جوندگان با رعایت اصل اضافه‌بار به‌صورت پیش‌رونده بین ۵۴-۲۵ دقیقه و با سرعت بین ۲۰-۱۵ متر در دقیقه به مدت ۶ هفته و هر هفته نیز در ۵ جلسه بود. برای گرم کردن نیز آزمودنی‌ها در ابتدای هر جلسه تمرینی به مدت ۳ دقیقه با سرعت ۷ متر در دقیقه دویده و سپس برای رسیدن به‌سرعت موردنظر به ازای هر دقیقه، ۲ متر در دقیقه به‌سرعت نوار گردان افزوده شد. برای سرد کردن بدن در انتهای هر جلسه تمرینی نیز سـرعت نوارگردان به‌طور معکوس کاهش یافت تا اینکه به سـرعت اولیه برسد.

۲۴ ساعت پس از انجام آخرین جلسه تمرینی(۱۷)، موش‌های گروه‌های ۱) کنترل+سالین و ۳) تمرین+ سالین هر یک به مقدار ۱ واحد انسولینی سالین(سدیم کلراید ۰/۹ درصد) را به ازای هر ۱۰۰ گرم وزن بدنشان و موش‌های گروه‌های ۲) کنترل+دوکسوروبیسین و ۴) تمرین+ DOX. داروی ابدوکسو خریداری شده از کارخانه داروسازی EBEWE Pharmaکشور استرالیا که طبق

[1] Reactive oxygen species
[2] Tetradrine
[3] Amifostine
[4] Malone De Aldehide
[5] Nitric Oxide
[6] Super Oxide Dismutase

Downloaded from umj.umsu.ac.ir at 16:48 +0330 on Monday September 25th 2017

دستورالعمل سازنده دارو، با محلول سدیم کلراید ۹ /۰ درصد به دوز ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم رقیق شده بود را به‌صورت یک واحد سرنگ انسولینی به ازای هر ۱۰۰ گرم وزن موش به‌صورت زیرصفاقی دریافت نمودند. تمام گروه‌ها در شرایط استراحتی و ناشتایی(۲۴ ساعت پس از تزریق)(۱۷) با کتامین و زایلازین با نسبت ۲ به ۵ بی‌هوش و سپس بافت‌های قلب و کبد جدا و بلافاصله در مایع نیتروژن قرار داده شد و سپس در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد ذخیره‌سازی شد. برای اندازه‌گیری سطوح مالوندی آلدئید(MDA)، نیتریک اکساید(NO) و فعالیت آنزیم سوپراکساید دیسموتاز(SOD)، ابتدا بافت موردنظر(قلب و کبد) با استفاده از مایع نیتروژن پودر شد و سپس ۱۰۰ میلی‌گرم از پودر ساخته‌شده با ۱ میلی‌لیتر بافر حاوی ۱۳۷ میلی‌مول NaCl، ۲۰ میلی‌مول (pH=۸/۰) Tris-HCL، ۱% NP ۴۰، ۱۰٪ گلیسرول، ۱ میلی‌مول PMSF، ۱ میکروگرم لپتین، ۰/۵ میلی مول سدیم وانادایت و ۱۰۰ میلی‌گرم AEBSF هموژنیزه و به مدت ۱۵ دقیقه با سرعت ۹۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفوژ شد و مایع به‌دست‌آمده برای سنجش شاخص‌های موردنظر با استفاده از یخ خشک به آزمایشگاه منتقل شد. برای تعیین مقادیر نیتریک اکساید(NO) از روش الایزا(۱۲) و برای سنجش مقادیر مالوندی آلدئید(MDA) از روش تیوباربیتویک اسید(TBARS) (۲۳) و همچنین برای تعیین فعالیت آنزیم سوپراکساید دیسموتاز(SOD) از روش اسپکتروفتومتری استفاده شد(۲۳). از آزمون کولموگروف – اسمیرنف (K-S) برای تعیین وضعیت توزیع هریک از شاخص‌ها استفاده شد. با توجه به طبیعی بودن نحوه توزیع داده‌ها، از روش تحلیل واریانس (ANOVA) یک‌طرفه و آزمون تعقیبی توکی (HSD) به‌منظور بررسی تفاوت هر یک از شاخص‌های موردنظر بین گروه‌های مختلف پژوهش استفاده شد. در این بررسی‌ها مقدار معناداری در سطح($P\leq ۰/۰۵$) در نظر گرفته شده است.

یافته‌ها

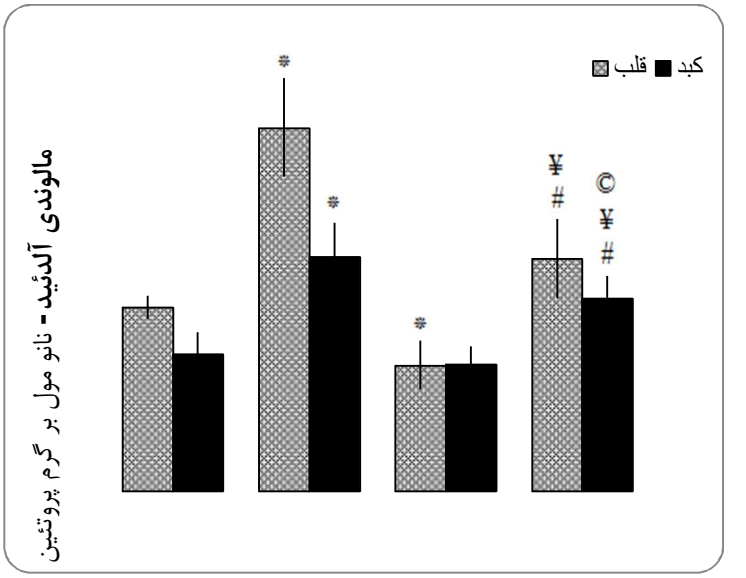
نمودار ۱ میانگین و انحراف معیار سطوح مالوندی آلدئید(MDA) بافت قلب و کبد را در گروه‌های مختلف پژوهش نشان می‌دهد. تزریق DOX(۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) در گروه کنترل موجب افزایش معنادار ۹۸درصد و ۷۱درصد (به ترتیب در بافت قلب و کبد) سطوح مالوندی آلدئید(MDA) در مقایسه با گروه کنترل+سالین شد. همچنین ۶ هفته تمرین هوازی منجر به کاهش معنادار ۳۱/۵درصد و کاهش غیر معنادار ۷/۵درصد (به ترتیب در بافت قلب و کبد) سطوح مالوندی آلدئید(MDA) در مقایسه با گروه کنترل+سالین شد. از سویی پس از ۶ هفته تمرین هوازی و القای DOX، کاهش معنادار ۳۶درصد و ۱۸درصد (به ترتیب در بافت قلب و کبد) در سطوح مالوندی آلدئید(MDA) در مقایسه با گروه کنترل+DOX و همچنین افزایش معنادار ۸۳درصد و ۵۲درصد (به ترتیب در بافت قلب و کبد) در سطوح مالوندی آلدئید(MDA) در مقایسه با گروه تمرین+سالین مشاهده شد. در مقایسه تغییرات سطوح مالوندی آلدئید(MDA) بافت قلب و کبد، تنها تفاوت معناداری(کاهش ۱۷ درصدی در بافت کبد نسبت به قلب) بین گروه تمرین+DOX مشاهده شد.

همچنین، نمودار ۲ میانگین و انحراف معیار سطوح نیتریک اکساید(NO) بافت قلب و کبد را در گروه‌های مختلف پژوهش نشان می‌دهد. مطابق نمودار ۲، تزریق DOX(۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) در گروه کنترل موجب افزایش غیر معنادار ۱۲/۵درصد و افزایش معنادار ۳۰درصد (به ترتیب در بافت قلب و کبد) سطوح نیتریک اکساید(NO) در مقایسه با گروه کنترل+سالین شد. همچنین ۶ هفته تمرین هوازی منجر به افزایش معنادار ۲۱درصد و ۲۰درصد (به ترتیب در بافت قلب و کبد) سطوح نیتریک اکساید(NO) در مقایسه با گروه کنترل+سالین شد. از سویی پس از ۶ هفته تمرین هوازی و القای DOX، افزایش معنادار ۲۹درصد و ۱۹درصد (به ترتیب در بافت قلب و کبد) در سطوح نیتریک اکساید(NO) در مقایسه با گروه کنترل+DOX و همچنین افزایش معنادار ۲۰درصد و ۲۹درصد (به ترتیب در بافت قلب و کبد) در سطوح نیتریک اکساید(NO) در مقایسه با گروه تمرین+سالین مشاهده شد. در مقایسه تغییرات سطوح نیتریک اکساید(NO) بافت قلب و کبد، تفاوت معناداری بین گروه‌های مختلف پژوهش مشاهده نشد.

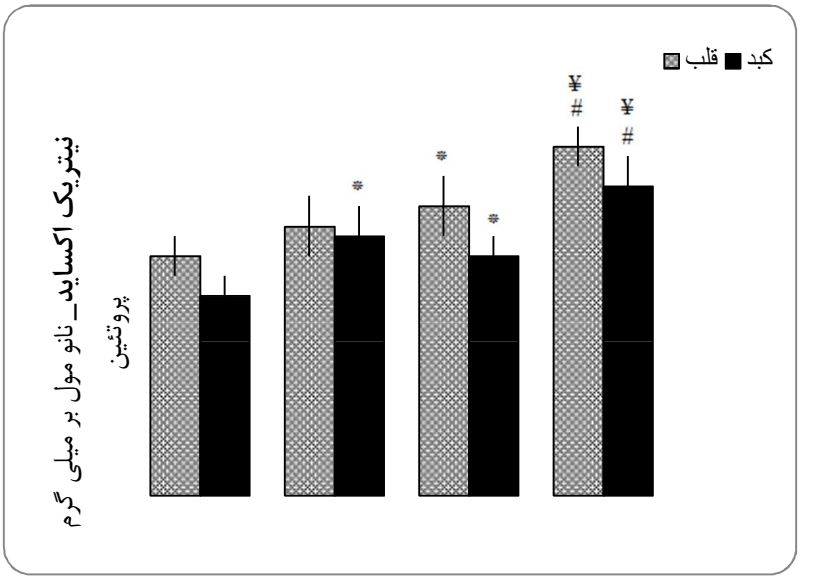
نمودار ۳ میانگین و انحراف معیار سطوح سوپراکساید دیسموتاز(SOD) بافت قلب و کبد را در گروه‌های مختلف پژوهش نشان می‌دهد. همان‌گونه که در نمودار نیز مشخص است، تزریق DOX(۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) در گروه کنترل موجب کاهش معنادار ۱۸درصد و ۱۵درصد (به ترتیب در بافت قلب و کبد) سطوح سوپراکساید دیسموتاز(SOD) در مقایسه با گروه کنترل+سالین شد. همچنین ۶ هفته تمرین هوازی منجر به افزایش معنادار ۳۶درصد و ۱۵درصد (به ترتیب در بافت قلب و کبد) سطوح سوپراکساید دیسموتاز(SOD) در مقایسه با گروه کنترل+سالین شد. از سویی پس از ۶ هفته تمرین هوازی و القای DOX، افزایش معنادار ۴۰درصد و ۴۰درصد (به ترتیب در بافت قلب و کبد) در سطوح سوپراکساید دیسموتاز(SOD) در مقایسه با گروه کنترل+DOX و همچنین کاهش معنادار ۱۶درصد و ۹درصد (به ترتیب در بافت قلب و کبد) در سطوح سوپراکساید دیسموتاز(SOD) در مقایسه با گروه تمرین+سالین مشاهده شد. در مقایسه تغییرات سطوح سوپراکساید دیسموتاز(SOD) بافت

Downloaded from umj.umsu.ac.ir at 16:48 +0330 on Monday September 25th 2017

قلب و کبد، تفاوت معناداری (افزایش ۱۴ درصدی در بافت کبد نسبت به قلب) بین گروه کنترل+سالین مشاهده شد.

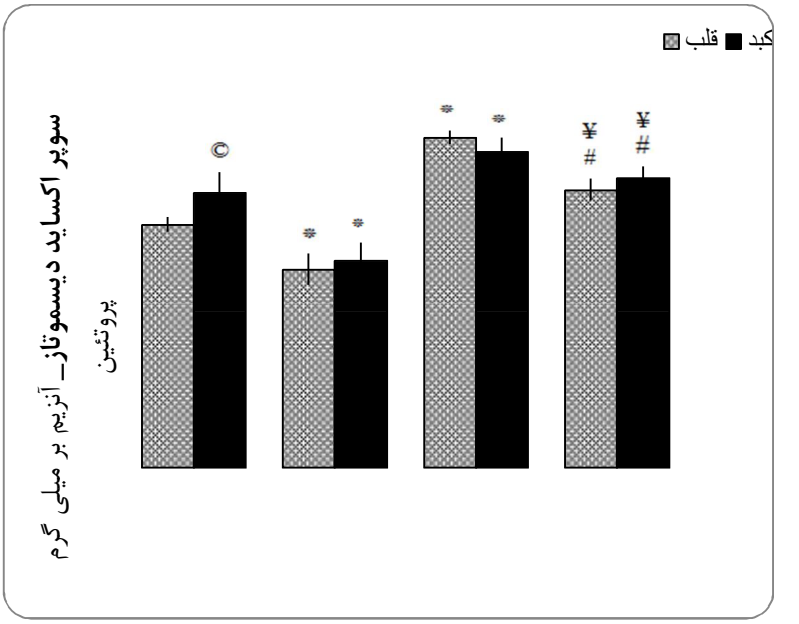


نمودار (۱): میانگین و انحراف معیار سطوح مالوندی آلدئید(MDA) بافت قلب و کبد. علامت*: نشان‌دهنده تفاوت معنادار با گروه کنترل+سالین در بافت مشابه. علامت#: نشان‌دهنده تفاوت معنادار با گروه کنترل+دوکسوروبیسین در بافت مشابه. علامت¥: نشان‌دهنده تفاوت معنادار با گروه تمرین+سالین در بافت مشابه. علامت©: نشان‌دهنده تفاوت معنادار با گروه مشابه در بافت قلب



نمودار (۲): میانگین و انحراف معیار سطوح نیتریک اکساید(NO) بافت قلب و کبد. علامت*: نشان‌دهنده تفاوت معنادار با گروه کنترل+سالین در بافت مشابه. علامت#: نشان‌دهنده تفاوت معنادار با گروه کنترل+دوکسوروبیسین در بافت مشابه. علامت¥: نشان‌دهنده تفاوت معنادار با گروه تمرین+سالین در بافت مشابه

Downloaded from umj.umsu.ac.ir at 16:48 +0330 on Monday September 25th 2017



نمودار (۳): میانگین و انحراف معیار سطوح سوپراکساید دیسموتاز(SOD) بافت قلب و کبد. علامت ×: نشان‌دهنده تفاوت معنادار با گروه کنترل+سالین در بافت مشابه. علامت#: نشان‌دهنده تفاوت معنادار با گروه کنترل+دوکسوروبیسین در بافت مشابه. علامت¥: نشان‌دهنده تفاوت معنادار با گروه تمرین+سالین در بافت مشابه. علامت©: نشان‌دهنده تفاوت معنادار با گروه مشابه در بافت قلب

بحث و نتیجه‌گیری

به دلیل اثرات بالقوه DOX، در مبارزه با طیف وسیعی از سرطان‌ها مانند سرطان پوست، تومورهای بدخیم و سرطان‌های خونی، این دارو به‌طور گسترده‌ای در شیمی‌درمانی مورداستفاده قرار می‌گیرد. شواهد رو به رشدی وجود دارد که این دارو می‌تواند به‌عنوان یک شمشیر دو لبه عمل نماید و به بافت‌های غیر هدف آسیب برساند. همچنین بیان‌شده که سمیت قلبی و کبدی ناشی از درمان DOX، از مهم‌ترین عوارض جانبی دارو هست(۱۱،۱۹). سازوکارهای متعددی برای سمیت قلبی و کبدی مرتبط با DOX ازجمله آسیب میوکارد ناشی از رادیکال‌های آزاد، آسیب میتوکندری، انتشار آمین‌های تنگ‌کننده عروق از قبیل کاتکولامین‌ها و سمیت سلولی پیشنهاد شده است(۲۷-۲۴). ظاهراً رادیکال‌های آزاد در تمام مکانیزم‌های پیشنهادی دخیل بوده و افزایش استرس اکسیداتیو و آزادسازی رادیکال‌های آزاد در مقابل دفاع آنتی‌اکسیدانتی نقش عمده‌ای را در خسارت ناشی از DOX بازی می‌کند(۲۵،۲۸،۲۹). از سویی آسیب‌پذیری بافت قلب در مقابل استرس اکسایشی ممکن است توسط این واقعیت قابل توجیه باشد که قلب دارای سطوح نسبتاً پایین‌تر از فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانتی از قبیل سوپراکساید دیسموتاز(SOD)، گلوتاتیون پراکسیداز(GPx) و کاتالاز(CAT) در دفاع مقابل رادیکال‌های آزاد و استرس اکسایشی ناشی از آن در مقایسه با سایر بافت‌ها ازجمله کبد و کلیه می‌باشد(۱۲،۳۰).

در مطالعه حاضر القای DOX با دوز ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم موجب سمیت قلبی و کبدی در موش‌های صحرایی نر شد که توسط افزایش در مالوندی آلدئید (MDA) و نیتریک اکساید (NO) و کاهش در فعالیت سوپراکسید دیسموتاز (SOD) در بافت قلب و کبد مشاهده شد. از سویی تفاوت معناداری بین تغییرات مارکرهای فوق‌الذکر در بافت قلب و کبد متعاقب القای DOX وجود نداشت. ویسوانتا و همکاران (۲۰۱۲)، اظهار داشتند که القای DOX به‌واسطه کاهش در مقادیر آنتی اکسیدانت‌هایی از قبیل CAT،SOD و GSH و افزایش در شاخص‌های اکسایشی از قبیل LDH، CPK و MDA منجر به کاردیومیوپاتی شده است و از سوی دیگر، پیش درمانی با کورکومین به‌طور معناداری کاهش اثرات سمیت قلبی ناشی از DOX را موجب شد(۲۴). در مطالعه‌ای دیگر، تری ودی و همکاران (۲۰۱۱) اثر حفاظت قلبی هسپرین را در مقابل سمیت قلبی ناشی از DOX به‌وسیله کاهش استرس اکسایشی(MDA)، آسیب DNA و ریخت‌شناسی بافتی و افزایش معناداری در GSH گزارش نمودند(۳۱). ویسوانتا و همکاران(۲۰۱۱) گزارش کردند که پیش‌درمانی با اسکوربیک اسید از طریق افزایش معنادار سطوح آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانتی GSH، SODو CAT باعث حفاظت عضله قلب در برابر اثرات سمیت ناشی از DOX شد. بعلاوه، آن باعث کاهش سطوح MDA، CPK، LDH و آسپارتات آمینو ترانسفراز(AST)، آلانین آمینو ترانسفراز(ALT) در مقایسه با گروه DOX شد(۲۵). سی سن و همکاران(۲۰۱۱) در مطالعه‌ای به بررسی اثر سیلیمارین بر سمیت ناشی از DOX در کلیه، کبد و قلب موش‌ها پرداختند. نتایج نشان داد که تزریق DOX منجر به افزایش معنادار NO در مقایسه با گروه کنترل شد و القای پیشگیرانه سیلیمارین در گروه

Downloaded from umj.umsu.ac.ir at 16:48 +0330 on Monday September 25th 2017

ترکیبی موجب کاهش NO شد(۳۰). ذوالفقارزاده و دبیدی روشن(۲۰۱۳) گزارش نمودند که اجرای تمرینات منظم هوازی در قبل از تزریق DOX، عدم تعادل اکسدانتی/آنتی‌اکسیدانتی ناشی سمیت دارو را در بافت کبد معکوس نموده و پیشنهاد دادند که تمرین منظم هوازی می‌تواند به‌عنوان یک رویکرد درمانی در جهت کاهش سمیت کبدی ناشی از DOX مورداستفاده قرار گیرد(۱۹). با توجه به نتایج مطالعات مذکور که همگی افزایش در MDA، NO و همچنین کاهش فعالیت SOD را در پی القای DOX گزارش نمودند و نتایج افزایش MDA، NO و همچنین کاهش فعالیت SOD متعاقب القای DOX در پژوهش حاضر، نتایج ما با مطالعات این محققان همسو می‌باشد.

اطلاعات موجود نشان می‌دهد که DOX از طریق اختلال کارکردهای مهم میتوکندری آسیب‌های بافتی ایجاد می‌کند. این خاصیت DOXدرخور توجه بوده و شباهت بالای آن به کاردیولیپین۱(یک فسفو لیپید ویژه در لایه داخلی میتوکندری) وابسته است. شباهت DOXبا کاردیولیپین، اتصال کراتین کیناز را به غشای درونی میتوکندری مسدود می‌کند و فعالیت آنزیم‌های حیاتی میتوکندری وابسته به کاردیولیپین را کاهش می‌دهد. پیشنهاد شده است که تجمع DOX در میتوکندری منجر به یک چرخه اکسیداسیون در کمپلکس I زنجیره تنفسی میتوکندری شده که در آن الکترون‌های تنها به DOX انتقال می‌یابد. DOX(DOX) به درون میتوکندری واردشده و با کمپلکس I میتوکندری واکنش نشان می‌دهد تا میانجی رادیکال شبه کینون را تشکیل دهد(۱۱). شبه کینون تشکیل شده از DOX، یک متابولیت سمی کوتاه‌مدت است که به‌نوبه خود می‌تواند با مولکول اکسیژن واکنش نشان دهد و گونه‌های اکسیژنی فعال(ROS) تولید نماید. ROS شامل همه مولکول‌های بسیار فعال واجد اکسیژن ازجمله رادیکال‌های آزاد است و شامل رادیکال هیدروکسیل، رادیکال آنیون سوپراکسید، پراکسید هیدروژن، اکسیژن واحد، رادیکال NO، رادیکال هیپوکلریت و لیپید پراکسیدهای مختلف است(۱۱). ROS می‌تواند با مولکول‌های زیستی میتوکندری مجاور، شامل چربی‌ها، پروتئین‌ها و اسیدهای نوکلئیک واکنش دهند. DOX با DNA میتوکندری(mtDNA) نیز واکنش نشان می‌دهد که با عملکرد طبیعی میتوکندری، بیان پروتئین‌ها و اکسیداسیون چربی مداخله می‌نماید(۱۱). در طی درمان با DOX، غلظت بالایی از دارو در کبد تجمع یافته و متابولیزه شده که از این روکبد به‌عنوان یکی از اندام‌های آسیب‌پذیر در معرض درمان با DOXاست. تقریباً ۴۰درصد از بیماران از آسیب کبدی پس از درمان با DOX رنج می‌برند. مکانیسم اصلی کاهش DOX در کبد توسط CPR کاتالیز شده است. دیگر مطالعات همچنین نقش مهمی را برای کربونیل ردوکتاز نوع ۱[۲] (CBR1) در کاهش سمیت ناشی از DOX نشان می‌دهد(۱۱). در کبد، استرس اکسیداتیو ایجادشده به‌وسیله افزایش تولید ROS می‌تواند از دو روش مختلف اتفاق بی‌افتد، شایع‌ترین راه زمانی که شبه کینون ناشی از DOXبا مولکول اکسیژن(O_2) واکنش داده و تولید سوپر اکساید (O_2^-) و هیدروژن پراکساید (H_2O_2) می‌نماید و راه فرعی دیگر که از طریق ADPH هیدروکسیداز[۳] (فرآورده اصلی خارجی میتوکندریایی ناشی از تولید ROS در سلول‌های کبدی) رخ می‌دهد، NADPH اکسیداز[۴] به مقدار کمی وجود داشته، اما سطوح آن در پاسخ به محرک‌های خارجی ازجمله درمان با DOX افزایش می‌یابد.

همچنین دیگر یافته اصلی مطالعه حاضر حاکی از نقش پیشگیرانه تمرینات هوازی منظم بر روی تردمیل در جهت کاهش اثرات سمیت قلبی و کبدی ناشی از تزریق DOX در سطوح نشانگرهای زیستی ذکر شده بود. به عبارتی، کاهش معنادار در سطوح مالوندی آلدئید (MDA) و افزایش معنادار در سطوح نیتریک اکساید (NO) و سوپراکسید دیسموتاز (SOD) در موش‌های گروه تمرین+ DOX در بافت قلب و کبد، از نقش پیشگیرانه و حمایتی تمرینات منظم هوازی در مقایسه با گروه کنترل+ DOX حاکی است. همچنین تنها تفاوت معناداری بین تغییرات سوپراکسید دیسموتاز (SOD) در بافت قلب و کبد متعاقب شش هفته تمرین هوازی و القای DOX وجود داشت. این نتایج با یافته‌های کاوازیس و همکاران، ویسوانتا و همکاران، آسنساو و همکاران، هنینگر و همکاران، این جاک و همکاران راسکوویک و همکاران، محمود و همکاران که گزارش‌هایی مبنی برافزایش سمیت قلبی و کبدی ناشی از DOX و نقش حمایتی تمرینات استقامتی در جهت کاهش این عوارض بیان نموده‌اند، همسو است(۳۶-۳۲، ۱۸،۲۴).

نتیجه‌گیری

بر اساس یافته‌های کلی حاصل از تحقیق حاضر، به نظر می‌رسد که سمیت قلبی و کبدی ناشی از DOX ممکن است با عدم تعادل اکسیدانتی/ آنتی‌اکسیدانتی در قلب و کبد مرتبط باشد. مقادیر شاخص‌های مرتبط با آسیب قلب در مقایسه با کبد متعاقب القای DOX افزایش چشمگیرتری داشته است. در مقابل، به‌کارگیری استراتژی‌های غیردارویی از قبیل تمرینات منظم هوازی قبل از القای داروی DOX می‌تواند از طریق افزایش شاخص‌های حفاظت قلبی و کاهش استرس اکسایشی از سمیت قلبی و کبدی ناشی از دارو بکاهد و به‌عنوان یک رویکرد پیشگیرانه قبل از درمان DOX مورد استفاده قرار گیرد.

[1]Cardiolipin
[2] Carbonyl reductase 1

[3]ADPH oxidases
[4]NADPH-oxidases

Downloaded from umj.umsu.ac.ir at 16:48 +0330 on Monday September 25th 2017

References:

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 2011;61(2):69–90.
2. Barbaric M, Brooks E, Moore L, Cheifetz O. Effects of physical activity on cancer survival: a systematic review. Physiother Can 2010; 62:25–34.
3. Li M, Xiongzh G. Ion channels as targets for cancer therapy. Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol 2011; 3(2):156-166.
4. Chicco AJ, Schneider CM, Hayward R. Voluntary exercise protects against acute doxorubicin cardiotoxicity in the isolated perfused rat heart. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2005; 289: R424–R431.
5. Chicco AJ, Schneider CM, Hayward R. Exercise training attenuates acute doxorubicin-induced cardiac dysfunction. J Cardiovasc Pharmacol 2006; 47(2):182-9.
6. Dragojevic-Simic VM, Dobric SL, Bokonjic DR, Vucinic ZM, Sinovec SM, Jacevic VM, et al. Amifostine protection against doxorubicin cardiotoxicity in rats. Anticancer Drugs 2004; 15(2):169-78.
7. Babaei Kelishomi R, Ejtemaeemehr Sh, Tavangar SM, Rahimian R, IzadiMobarakeh J, Dehpour AR. Morphine is protective against doxorubicin-induced cardiotoxicity in rat. Toxicology 2008; 243: 96–104.
8. Wonders KY, Hydock DS, Schneider CM, Hayward R. Acute exercise protects against doxorubicin cardiotoxicity. Integr Cancer Ther 2008; 7(3):147-54.
9. 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.
10. Ludke AR, Al-Shudiefat AA, Dhingra S, Jassal DS, Singal PK. A concise description of cardioprotective strategies in doxorubicin-induced cardiotoxicity. Can J Physiol Pharmacol 2009; 87: 756–63.
11. Carvalho C, Santos RX, Cardoso S, Correia S, Oliveira PJ, Santos MS, et al. Doxorubicin: The Good, the Bad and the Ugly Effect. Curr Med Chem 2009;16(25):3267-85.
12. 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.
13. Chicco AJ, Hydock DS, Schneider CM, Hayward R. Low-intensity exercise training during doxorubicin treatment protects against cardiotoxicity. J Appl Physiol 2005; 100: 519–27.
14. Ascensao A, Magalhaes 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: 451–60.
15. Dziegiel P, Surowiak P, Zabel M. Correlation of histopathological and biochemical appraisal of anthracyclin-induced myocardium damage. Folia Histochem Cytobiol 2002; 40: 127–8.
16. Yen HC, OberleyTD, Vichitbandha S, Ho YS, Clair DK. The protective role of manganese superoxide dismutase against adriamycin-induced acute cardiac toxicity in transgenic mice. J Clin Invest 1996; 98: 1253–60.
17. 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: H722–H73.
18. 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

Downloaded from umj.umsu.ac.ir at 16:48 +0330 on Monday September 25th 2017

J Physiol Heart CircPhysiol 2010; 299(5):H1515-24.

19. Zolfagharzadeh F, Dabidi Roshan V. Pretreatment hepatoprotective effect of regular aerobic training against hepatic toxicity induced by doxorubicin in rats. Asian Pacific J Cancer Prev 2013;14(5):5227-32.
20. 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.
21. Shirinbayan V, Dabidi Roshan V. Pretreatment Effect of Running Exercise on HSP70 and DOX-Induced Cardiotoxicity. Asian Pacific J Cancer Prev 2012; 13 (11): 5849-585.
22. 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.
23. 1. Dabidi Roshan V, Ranjbar S, Hosseinzadeh M, Myers J. Left ventricular oxidant and antioxidant markers induced by lifestyle modification in rats exposed to lead acetate. Eur J Sport Sci 2012;12(6):485–90.
24. Viswanatha SA, Gulliaya S, Thippeswamy A, Basavaraj CK, Donnahalli VM. Cardioprotective effect of curcumin against doxorubicin-induced myocardial toxicity in albino rats. Indian J Pharmacol 2012; 44(1): 73–7.
25. ViswanathaSwamy AHM, Wangikar UBC, Koti AHM, Thippeswamy PMR, Manjula DV. Cardioprotective effect of ascorbic acid on doxorubicin-induced myocardial toxicity in rats. Indian J Pharmacol 2011; 43(5): 507–11.
26. Evert DB, Bottone AE, Voest EE. Doxorubicin and mechanical performance of cardiac trabeculae after acute and chronic treatment: a review. Eur J Pharmacol 2001; 415Ž:1–11.
27. Chatterjee K, Zhang J, Honbo N, Karliner JS. Doxorubicin cardiomyopathy. Cardiology 2010;115(2):155–62.
28. Osman A-MM, Nemnem MM, Abou-Bakr AA, Nassier OA, Khayyal MT. Effect of methimazole treatment on doxorubicin-induced cardiotoxicity in mice. Food Chem Toxicol 2009;47(10):2425–30.
29. Andreadou I, Sigala F, Iliodromitis EK, Papaefthimiou M, Sigalas C, Aligiannis N, et al. Acute doxorubicin cardiotoxicity is successfully treated with the phytochemical oleuropein through suppression of oxidative and nitrosative stress. J Mol Cell Cardiol 2007;42(3):549–58.
30. Cecen E, Dost T, Culhaci N, Karul A, Ergur B, Birincioglu M. Protective effects of silymarin against doxorubicin-induced toxicity. Asian Pac J Cancer Prev 2011;12(10):2697–704.
31. 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.
32. Ascensão A, Oliveira PJ, Magalhães J. Exercise as a beneficial adjunct therapy during Doxorubicin treatment—Role of mitochondria in cardioprotection. Int J Cardiol 2012; 156:4–10.
33. 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.
34. Injac R, Perse M, Obermajer N, Djordjevic-Milic V, Prijatelj M, Djordjevic A, et al. Potential hepatoprotective effects of fullerenol C60(OH)24 in doxorubicin-induced hepatotoxicity in rats with mammary carcinomas. Biomaterials 2008;29(24-25):3451–60.
35. Rašković A, Stilinović N, Kolarović J, Vasović V, Vukmirović S, Mikov M. The protective effects of

silymarin against doxorubicin-induced cardiotoxicity and hepatotoxicity in rats. Molecules 2011;16(10):8601–13.

36. Mahmud Z, Bachar S, Qais N. Antioxidant and Hepatoprotective Activities of Ethanolic Extracts of Leaves of Premna esculenta Roxb. Against Carbon Tetrachloride-Induced Liver Damage in Rats. J Young Pharm 2012; 4(4):228-34.

Downloaded from umj.umsu.ac.ir at 16:48 +0330 on Monday September 25th 2017

Original Article

TISSUE TOXICITY INDUCED BY DOXORUBICIN IN RATS: PROTECTIVE ROLE OF AEROBIC REGULAR EXERCISE

Javad Ashrafi[1], Valiollah Dabidi Roshan[2], Fatemeh Zolfagharzadeh[3]*

Received: 5 Feb, 2014; Accepted: 12 Apr, 2014

Downloaded from umj.umsu.ac.ir at 16:48 +0330 on Monday September 25th 2017

Abstract

***Background & Aims*:** Doxorubicin (DOX) is an anthracycline antibiotic that is widely used as an anticancer agent. However, the clinical use of DOX is limited due to its toxic side effects upon non-target tissues. The aim of this study was to investigate the impact of 6 weeks of aerobic training on dox-induced toxicity in rat tissues (heart and liver).

***Materials & Methods*:** This study was conducted on thirty-two Wistar male rats randomly assigned to 1.control+salin, 2. control+DOX, 3. training+salin, 4) training+DOX groups. Groups 3 and 4 were trained on treadmill between 25 to 54 min/day and 15 to 20 m/min, 5 days/week for 6 weeks. The groups 2, 4 and groups 1, 3 received DOX (20 $mg.kg^{-1}$ i.p) and saline (0.9% NaCl i.p), respectively. Animals were sacrificed 24 h after DOX and saline injections. Also, heart and liver tissue homogenization and assay parameters were performed.

***Results*:** Doxorubicin administration cause a significant increase in malondialdehyde (MDA), nitric oxide (NO) and a significant decrease in the superoxide dismutase (SOD) activity in heart and liver tissues; however, the difference was not significant between the two tissues. Although the 6-week aerobic training+DOX caused a down-regulation of oxidant markers and up-regulation of the SOD activity in heart and liver tissues, but only changes of the SOD activity was significant between the heart and liver tissues.

***Conclusion*:** Our study suggests that cardiac/liver protection induced by chronically exercise in DOX treated rats is associated with inhibition of oxidative stress and increase in the antioxidant defense levels.

Keywords: Cancer, Doxorubicin, Aerobic training, Oxidative stress

Address: Department of Sport Physiology, College of Physical Education and Sport Sciences, University of Mazandaran, Babolsar, Iran, Tel: +989113151509

E-mail: vdabidiroshan@yahoo.com

SOURCE: URMIA MED J 2014: 25(4): 362 ISSN: 1027-3727

[1] *MSc, Department of Sport Physiology, College of Physical Education and Sport Sciences, University of Mazandaran, Babolsar, Iran*

[2] *Professor, Department of Sport Physiology, College of Physical Education and Sport Sciences, University of Mazandaran, Babolsar, Iran (Corresponding Author)*

[3] *PhD Candidate, Department of Sport Physiology, College of Physical Education and Sport Sciences, University of Mazandaran, Babolsar, Iran*