مقاله پژوهشی

آسیب و استرس اکسیداتیو کبدی ناشی از القای حاد دوزهای مختلف دوکسوروبیسین: اثر پیش‌درمان شش هفته تمرین منظم هوازی

نسیم جمالی[۱]، ولی ا... دبیدی روشن[۲*]، سیدکمال سادات حسینی[۳]

تاریخ دریافت ۱۳۹٤/۱۱/۱۸ تاریخ پذیرش ۱۳۹۵/۰۱/۲٦

چکیده

پیش‌زمینه و هدف: مطالعات قبلی اثرات جانبی القای دوکسوروبیسین ((DOX بر بافت‌های سالم را تائید کرده‌اند، اما اثر پیش‌درمان تمرینات منظم هوازی در مهار مسمومیت کبدی ناشی از القای دوزهای مختلف DOX کاملاً مشخص نیست. هدف مطالعه حاضر تعیین اثر پیش‌درمان شش هفته تمرین هوازی بر سطوح شاخص‌های استرس و آسیب کبدی شامل پروتئین شوکی گرمایی (HSP_{72})، کاتالاز (CAT)، الانین آمینوترانسفراز (ALT) و آسپاراتات آمینوتراتسفراز (AST) در موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار بود.

مواد و روش کار: ۴۸ سر موش صحرایی نر به‌طور تصادفی به دو گروه تمرین و کنترل و هریک به سه زیرگروه‌های DOX با دوز ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم و سالین تقسیم شدند. برنامه تمرین شامل دویدن روی نوارگردان به‌صورت 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 هفته بود. تزریق DOX و سالین ۲۴ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین انجام شد و بافت‌برداری ۲۴ ساعت پس‌ازآن انجام شد.

یافته‌ها: القای DOX با دوز ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم منجر به افزایش معنی‌دار شاخص‌های حفاظتی HSP_{72} و CAT و آسیب کبدی ALT و AST در مقایسه با گروه سالین شد. شش هفته تمرین هوازی قبل از القای دوزهای۱۰ و۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم دوکسوروبیسین منجر به افزایش غیر معنی‌دار HSP_{72}، ALT و AST و افزایش معنی‌دار CAT در مقایسه با گروه کنترل شد. بعلاوه، فقط در مقادیر HSP_{72} متعاقب القای دوزهای۱۰ و۲۰ میلی‌گرم DOX اختلاف معنی‌دار مشاهده نشد.

بحث و نتیجه‌گیری: بر اساس این یافته‌ها استنباط می‌شود که پیش‌درمان با تمرینات هوازی میان‌مدت احتمالاً از طریق تنظیم مثبت سیستم آنتی‌اکسیدانتی باعث کاهش آسیب کبدی شده و می‌تواند راهبردی مؤثر در مقابل سمیت کبدی ناشی از DOX باشد.

کلیدواژه‌ها: دوکسوروبیسین، تمرین هوازی، سمیت کبدی، دستگاه حفاظت کبدی، موش‌های صحرایی

مجله پزشکی ارومیه، دوره بیست و هفتم، شماره چهارم، ص ۳۲۰-۳۱۰، تیر ۱۳۹۵

آدرس مکاتبه: مازندران- بابلسر- پردیس دانشکده- دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، تلفن: ۰۹۱۱۳۱۵۱۵۰۹

Email: vdabidiroshan@yahoo.com

مقدمه

امروزه اهمیت موضوع سرطان توجه بسیاری از تحقیقات سر تا سر جهان را به خود جلب کرده‌است. این بیماری که به‌عنوان یکی از بزرگ‌ترین مشکلات سلامت عمومی به شمار می‌رود، دومین عامل مرگ و میر در تمامی نقاط جهان شناخته شده‌است (۱). در حال حاضر درمان‌های رایج برای این بیماری، جراحی، شیمی درمانی و پرتو درمانی هستند (۲). دوکسوروبیسین[1](DOX) یا آدریامایسین، به‌عنوان یکی از مؤثرترین داروهای شیمی درمانی که به خانواده آنتراسایکلین‌ها[2] تعلق دارد، به‌طور گسترده‌ای در درمان انواع تومورها بکار می‌رود؛ اما متأسفانه کاربرد بالینی دوکسوروبیسین به‌دلیل سمیت وابسته به دوز این دارو محدود شده‌است (۳، ۴). نتایج مطالعات حاکی از اثرات سمی دوکسوروبیسین بر روی بافت‌های غیر

[۱] کارشناس ارشد، فیزیولوژی ورزش دانشگاه آزاد اسلامی، واحد ساری

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

[۳] دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی، دانشگاه مازندران

[1] Doxorubicin

[2] Anthracyclines

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-12-26]

هدف نظیر قلب، کبد، عضلات اسکلتی، ریه‌ها، مغز، کلیه، سلول‌های خونی و بیضه‌ها است. در حقیقت دوکسوروبیسین همانند یک شمشیر دو لبه عمل می‌کند که نه تنها سلول‌های سرطانی، بلکه سلول‌های دیگر را هدف قرار می‌دهد و به آن‌ها آسیب می‌رساند (۴، ۵، ۶، ۷). در این میان بررسی‌های گسترده، سمیت کبدی را به‌عنوان یکی از اصلی‌ترین عوارض جانبی درمان با DOX، معرفی کرده‌اند (۸، ۹، ۱۰).

سازوکارهای متعددی برای سمیت کبدی ناشی از درمان به‌وسیله DOX بیان شده‌است که ازجمله آن می‌توان به آسیب کبدی ناشی از تولید گونه‌های اکسیژنی فعال (ROS)[3]، پراکسیداسیون لیپید، آسیب میتوکندری و سمیت سلولی، اشاره کرد (۱۱، ۱۲، ۱۳). در همین راستا، مشخص شده که پروتئین‌های شوک گرمایی[4] که به پروتئین‌های استرسی نیز معروفند، به‌عنوان نگهبانان قوی سلولی، در پاسخ به محرک‌های مختلف فیزیولوژیکی و محیطی ازجمله دارو درمانی‌های ضد سرطانی تحریک می‌شوند و به سلول اجازه می‌دهند تا در شرایط بحرانی حیات خود را حفظ نمایند. بعلاوه، مطالعات نشان می‌دهد که ارتباط مطلوبی بین مقادیر ایزوفرم تحریک‌پذیر پروتئین شوک گرمایی ۷۲ کیلودالتونی (HSP_{72}) و مقاومت سلول‌ها در مقابل داروهای شیمی درمانی ازجمله DOX وجود دارد. نشان داده شده‌است که کاهش غلظت HSP_{72} منجر به افزایش آسیب‌پذیری سلول‌ها در مقابل رادیکال‌های آزاد و افزایش مقادیر این فاکتور منجر به تحمل گرمایی و پایداری در مقابل استرس‌های مختلف و محافظت در مقابل اثرات سمی شوک‌های حرارتی می‌شود (۱۴). علاوه بر موارد مذکور، تحقیقات اخیر نشان می‌دهند که سمیت کبدی ناشی از از درمان به‌وسیله DOX موجب افزایش سطوح آنزیم‌های استرس کبدی از قبیل آسپاراتات آمینوتراتسفراز (AST)[5] و الانین آمینوترانسفراز (ALT)[6] و یا نکروز سلول‌های کبدی می‌شود (۱۵، ۱۶).

تاکنون استراتژی‌های متعددی باهدف پیشگیری از سمیت ناشی از درمان با DOX توسعه یافته است؛ که بعضی از آن‌ها ازجمله محدود کردن دوز تجمعی دارو، تعدیل مصرف آنتراسایکلین، استفاده از آنالوگ‌های آنتراسایکلین و بکار بردن مکمل‌های تغذیه‌ای، مؤثرتر از روش‌های دیگر هستند (۱۷). در میان راهبردهای ارائه شده به‌عنوان مؤثرترین راه در مقابل عوارض جانبی کبدی مرتبط با درمان به‌وسیله DOX، تمرینات ورزشی و فعالیت بدنی، به‌عنوان یک راهکار غیر دارویی در برابر آسیب کبدی توصیه شده‌است (۱۲).

تحقیقات اخیر انجام شده در این زمینه، سودمندی اثرات پیش‌گیرانه هر دو مدل تمرینی حاد (۱۲) و استقامتی (۸، ۱۱، ۱۸، ۱۹) را بر سمیت کبدی ناشی از درمان درمان با DOX گزارش نموده‌اند. علیرغم وجود اطلاعات مذکور، راهبرد انجام تمرینات منظم استقامتی میان‌مدت، به‌عنوان یک عامل حفاظتی و راهبردی پیش‌گیرانه، قبل از القای دوزهای مختلف DOX بر شاخص‌های مرتبط با استرس و مسمومیت کبدی از قبیل AST و ALT و شاخص‌های آنتی‌اکسیدانتی از قبیل HSP_{72} و کاتالاز[7] (CAT)، دیدگاه تازه‌ای است که در پژوهش حاضر موردبررسی قرار خواهد گرفت. همچنین بدیهی است که مطالعهٔ تأثیر احتمالی تمرین‌های منظم ورزشی قبل از القای حادDOX ازنظر پیشگیری از آسیب اکسایشی بافتی، به تثبیت مقولهٔ «پیشگیری بهتر از درمان است»، کمک خواهد کرد (۱۸).

با عنایت به موارد مذکور از یک سو و از سوی دیگر نقش مؤثر کبد به‌عنوان یک عضو حیاتی در فرایندهای سوخت و سازی بدن و دفع سموم مختلف ازجمله محیطی و شیمی درمانی، تحقیق حاضر به دنبال بررسی اثر پیش‌درمان ۶ هفته تمرین هوازی بر سطوح شاخص‌های آنتی‌اکسیدانتی از قبیل HSP_{72} و CAT بافت کبد و شاخص‌های مرتبط با آسیب کبدی از قبیل AST، ALT در قبل از القای حاد دوزهای ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم داروی دوکسوروبیسین در موش‌های صحرایی نر است.

مواد و روش کار

آزمودنی‌ها و محیط پژوهش:

پروتکل آزمایشگاهی مطالعه حاضر به‌وسیله گروه فیزیولوژی دانشگاه مازندران و بر اساس راهنمای روش‌های مراقبت و استفاده از حیوانات، تهیه شده توسط انجمن فیزیولوژی آمریکا، انجام شد. آزمودنی‌های پژوهش حاضر را ۴۸ سر موش صحرائی نر نژاد ویستار ۱۰ هفته‌ای با میانگین وزن اولیه ۳۲±۲۵۱ گرم تشکیل می‌دادند که مرکز انستیتو پاستور آمل تهیه شدند و سپس به آزمایشگاه جانوری دانشگاه مازندران منتقل شدند. آزمودنی‌ها پس‌ازآنتقال به محیط آزمایشگاه و آشنایی با محیط جدید، وزن‌کشی شده و با اختلاف وزنی ۱۰ گرم به‌طور تصادفی به ۶ گروه: ۱) کنترل + سالین، ۲) کنترل + دوکسوروبیسین ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، ۳) کنترل + دوکسوروبیسین ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، ۴) تمرین + سالین، ۵) تمرین + دوکسوروبیسین ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، ۶) تمرین +

[3] Reactive Oxygen Species

[4] Heat shock proteins

[5] Aspartate transaminase (AST)

[6] Alanine aminotransferase (ALT)

[7] Catalase

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-12-26]

دوکسوروبیسین ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، تقسیم شدند. هر گروه شامل ۸ سر موش بود؛ که 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 دوره‌ی پژوهش حیوانات از غذای ساخت شرکت بهپرور به‌صورت پلت[8] و با توجه به وزن‌کشی هفتگی به میزان ۱۰ گرم به ازای هر۱۰۰ گرم وزن بدن مصرف کردند و آب موردنیاز حیوان نیز به‌صورت آزاد و از طریق بطری‌های ویژه در دسترس قرار داده شد.

برنامه تمرینی:

قبل از اجرای پروتکل 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 بوده است. برنامه تمرینی برگرفته شده از مطالعه اشرفی و دبیدی روشن (۲۰۱۲) بود؛ که شامل یک دوی منظم استقامتی بر روی نوارگردان بدون شیب ویژه جوندگان با رعایت اصل اضافه بار به‌صورت پیش رونده با مدت زمان ۵۴-۲۵ دقیقه و با سرعت ۲۰-۱۵ متر در دقیقه به مدت ۶ هفته و ۵ جلسه در هر هفته بود. به‌منظور 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 موردنظر به ازای هر دقیقه، ۲ متر بر دقیقه به سرعت نوار گردان افزوده شد. به‌منظور سرد کردن بدن در انتهای هر جلسه تمرینی، سرعت نوار گردان نیز به‌طور معکوس کاهش یافت تا به سرعت اولیه رسید.

تزریق DOX و سالین (سدیم کلراید ۰/۹ درصد):

۲۴ ساعت پس‌ازآنجام آخرین جلسه تمرینی، موش‌های گروه‌های ۲) کنترل + دوکسوروبیسین۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، ۳) کنترل + دوکسوروبیسین۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، ۵) تمرین + دوکسوروبیسین ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، ۶) تمرین + دوکسوروبیسین ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، داروی دوکسوروبیسین خریداری شده از کارخانه داروسازی EBEWE Pharma کشور استرالیا که طبق دستورالعمل سازنده دارو، با محلول سدیم کلراید ۰/۹ درصد به دوز ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم رقیق شده بود را به‌صورت یک واحد سرنگ انسولینی به ازای هر ۱۰۰گرم وزن موش به‌صورت زیرصفاقی دریافت نمودند. همچنین جهت یکسان سازی شرایط همه آزمودنی‌ها و با درنظر گرفتن اثرات استرسی احتمالی ناشی از تزریق در گروه‌های دریافت کننده دارو، به موش‌های گروه: ۱) کنترل + سالین و ۴) تمرین + سالین، ۱ واحد انسولینی سالین (سدیم کلراید ۰/۹ درصد) به ازای هر ۱۰۰ گرم وزن بدنشان به‌صورت زیر صفاقی تزریق شد.

بافت‌برداری و تجزیه‌وتحلیل آزمایشگاهی:

تمام گروه‌ها ۲۴ ساعت پس از تزریق در شرایط استراحتی و ناشتایی، با کتامین و زایلازین با نسبت ۲ به ۵ بی‌هوش و سپس بافت کبد از ناحیه ناف جدا و پس از شستشو بلافاصله در مایع نیتروژن قرار داده شد و سپس تا زمان هموژنیزه شدن در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد ذخیره‌سازی شد. جهت سنجش غلظت HSP_{72}، CAT، AST و ALT بافت کبد، ابتدا بافت کبد با استفاده از مایع نیتروژن پودر شد و سپس ۰/۱ گرم (۱۰۰ میلی‌گرم) از پودر ساخته‌شده با ۱ میلی‌لیتر بافر حاوی ۱۳۷ میلی مول NaCl، ۲۰ میلی مول tris-HCl (pH۸/۰)، ۱٪ NP 40، ۱۰٪ گلیسرول، ۱ میلی‌مول PMSF، ۱ میکروگرم لپپتین، ۰/۵ میلی مول سدیم وانادایت و ۱۰۰ میلی‌گرم AEBSF هموژنیزه شد و سپس محلول به‌دست‌آمده از آن به مدت ۱۵ دقیقه با سرعت ۹۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفوژ شد و برای سنجش شاخص‌های موردنظر با استفاده از یخ خشک به آزمایشگاه منتقل شد. برای تعیین مقادیر غلظت HSP72 ، CAT، ALTوAST از روش الایزا و کیت کمپانی Zellbio chemical campany, Germany) استفاده شد.

پس از جمع‌آوری داده‌های خام، از آمار توصیفی برای دسته‌بندی داده‌ها و تعیین شاخص‌های مرکزی و پراکندگی استفاده شد. از آزمون کولموگروف ـ اسمیرنف (K-S) جهت بررسی تبعیت داده‌ها از توزیع طبیعی استفاده شد. با توجه به طبیعی بودن نحوه توزیع داده‌ها، از روش تحلیل واریانس (ANOVA) یک‌طرفه و آزمون تعقیبی توکی (LSD) به‌منظور بررسی تفاوت هر یک از شاخص‌های موردنظر بین گروه‌های مختلف پژوهش استفاده شد. برای تجزیه‌وتحلیل آماری از نرم‌افزار SPSS با نسخه ۱۶ استفاده شد. در این بررسی‌ها مقدار معنی‌داری ($P\leq$ ۰/۰۵) در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

جدول شماره ۱، مقادیر میانگین و انحراف معیار غلظت شاخص‌های آنتی‌اکسیدانتی (HSP_{72}، CAT) و استرس کبدی (AST، ALT) را در گروه‌های مختلف پژوهش حاضر نشان می‌دهد. با توجه به نتایج به‌دست‌آمده از شاخص‌های آنتی‌اکسیدانتی، میانگین HSP_{72} و CAT در گروه کنترل+دوکسوروبیسین ۱۰ و یا ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، نسبت به گروه کنترل+سالین به ترتیب افزایش و کاهش یافته است. در مقابل میزان HSP_{72} و CAT در

[8] Pellet

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-12-26]

گروه تمرین + سالین، نسبت به گروه کنترل+سالین به ترتیب به میزان ۲۸ و ۱۰ درصد افزایش یافته است. همچنین پس از ۶ هفته تمرین هوازی و تزریق DOX با دوزهای ۱۰ و یا ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، میانگین HSP_{72} افزایشی را به ترتیب به میزان ۱۶ و ۱۳ درصد و CAT افزایشی را به ترتیب ۱۰ و ۷ درصد، نسبت به گروه‌های کنترل مشابه، نشان می‌دهد.

نتایج حاصل از آزمون واریانس در نمودار شماره ۱ و۲ نشان می‌دهد که سطوح HSP_{72} در گروه‌های کنترل در پی تزریق دوزهای مختلف DOX در مقایسه با گروه کنترل با تزریق سالین بالا می‌رود، این میزان افزایش، تنها در گروه کنترل که تزریق ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم از DOX داشتند، نسبت به گروه کنترل با تزریق سالین، معنی‌دار بوده است (P=۰/۰۰۰). میزان CAT در گروه کنترل+دوکسوروبیسین ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، کاهش معنی‌داری در مقایسه با گروه‌های کنترل+سالین و کنترل+دوکسوروبیسین۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، داشته است (P=۰/۰۰۳ و P=۰/۰۴۴). درحالی‌که افزایش سطوح HSP_{72} در گروه‌های کنترل که تزریق ۱۰ و۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم از DOX داشتند نسبت به یکدیگر تفاوت معنی‌داری نداشت.

همچنین در گروه تمرین+سالین، سطوح HSP_{72} در مقایسه با گروه کنترل+سالین افزایش داشت، اما این افزایش ازلحاظ آماری معنی‌دار نبود؛ اما سطوح CAT در گروه تمرین+سالین در مقایسه با گروه کنترل+سالین، افزایش معنی‌داری داشته است (P=۰/۰۰۰). مقادیر HSP_{72} در گروه‌های تمرین+دوکسوروبیسین۱۰ و۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، در مقایسه با گروه کنترل + دوکسوروبیسین ۱۰ و۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، افزایش داشته است، اما این افزایش ازنظر آماری معنی‌دار نبود. در مقابل سطوح CAT در گروه‌های تمرین+دوکسوروبیسین۱۰ و۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، در مقایسه با گروه‌های کنترل مشابه، افزایش معنی‌داری داشت (P=۰/۰۲۹ و P=۰/۰۰۱). از سوی دیگر، در پی تزریق ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم DOX به گروه تمرین، مقادیر HSP_{72} وCAT نسبت به گروه تمرین+سالین، به ترتیب افزایش و کاهش معنی‌داری داشت (P=۰/۰۰۰ و P=۰/۰۰۱). یافته‌های مربوط به شاخص‌های استرس کبدی (ALT و AST)، در جدول شماره۱، نشان می‌دهد که میزان ALT و AST در گروه تمرین+ دوکسوروبیسین ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم نسبت به گروه کنترل+دوکسوروبیسین۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، به ترتیب به میزان ۷ درصد و ۱۱/۲۰ درصد افزایش و کاهش می‌یابد. تزریق ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم از داروی DOX به گروه تمرین باعث کاهش ALT و AST به ترتیب به میزان ۹/۶ و ۷/۹۰ درصد نسبت به گروه کنترل مشابه می‌شود. یافته‌های آزمون واریانس در نمودار شماره ۳ و ۴، نشان می‌دهد که سطوحALT در گروه‌های کنترل+ دوکسوروبیسین ۱۰ و۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، در پاسخ به تزریق DOX افزایش یافت؛ که این افزایش تنها در گروه کنترل+ دوکسوروبیسین ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، در مقایسه با گروه کنترل+سالین معنی‌دار است (P=۰/۰۰۰). همچنین تزریق DOX باعث افزایش معنی‌دار سطوح AST در گروه‌های کنترل+دوکسوروبیسین ۱۰ و۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در مقایسه با گروه کنترل+سالین می‌شود (P=۰/۰۰۳ و P=۰/۰۰۰). از طرفی مقدار ALT و AST در پی تزریق دوز ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم DOX، نسبت به تزریق ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم از DOX به گروه‌های کنترل، به‌طور معنی‌داری بیشتر می‌شود (P=۰/۰۰۰ و P=۰/۰۰۰).

اجرای دوره تمرینی و تزریق دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم از DOX به ترتیب منجر به افزایش و کاهش سطوح ALT و AST در مقایسه با گروه کنترل+ دوکسوروبیسین۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، شد اما این تغییرات به لحاظ آماری معنی‌دار نبود. همچنین سطوح ALT و AST در گروه تمرین + دوکسوروبیسین ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، در مقایسه با گروه کنترل+ دوکسوروبیسین۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کاهش یافت؛ اما این کاهش به لحاظ آماری معنی‌دار نبود. در مقابل، اجرای دوره تمرینی و تزریق دوز ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم از DOX منجر به افزایش سطوح ALT و AST در مقایسه با گروه تمرین+ سالین، شد (P=۰/۰۰۰ و P= ۰/۰۰۰). همچنین سطوح AST در گروهی که ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم از DOX را پس از شش هفته تمرین ورزشی دریافت کرده بودند، در مقایسه با گروه ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم از DOX را دریافت کرده بودند، افزایش معنی‌داری داشت (P=۰/۰۰۰).

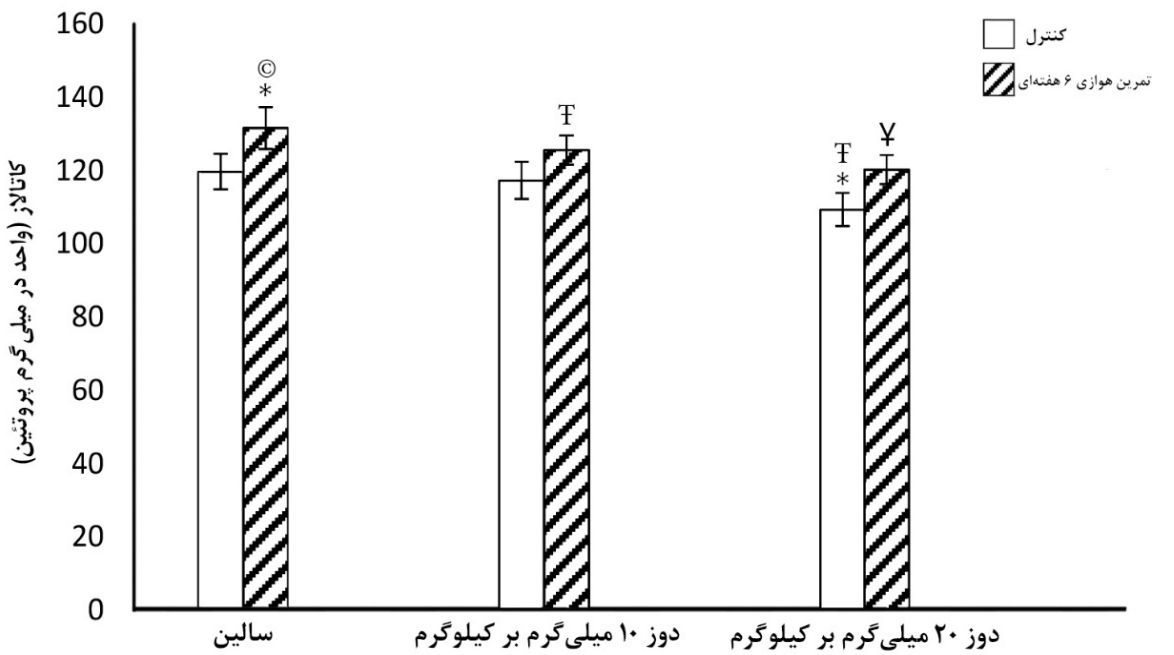
جدول (۱): میانگین و انحراف معیار مقادیرHSP_{72}، CAT، AST، ALT گروه‌های مختلف پژوهش حاضر

شاخص	گروه‌ها					
	کنترل + سالین	کنترل+ $DOX_{10(mg.kg-1)}$	کنترل+ $DOX_{20(mg.kg-1)}$	تمرین + سالین	تمرین+ $DOX_{10(mg.kg-1)}$	تمرین+ $DOX_{20(mg.kg-1)}$
HSP_{72} (نانوگرم در میلی‌گرم پروتئین)	۱۴/۴۹±۲/۳۴	۱۸/۴۷±۱/۴۱	۲۲/۱۵±۲/۹۳	۱۸/۵۲±۲/۱۹	۲۱/۳۳±۲/۶۸	۲۴/۹۷±۳/۳۷
CAT (واحد در میلی‌گرم پروتئین)	۱۱۹/۲۵±۴/۸۵	۱۱۷/۱۰±۵/۶۰	۱۰۹/۱۵±۴/۵۵	۱۳۱/۱۵±۵/۷۵	۱۲۵/۴۰±۳/۹۵	۱۲۰/۰۰±۳/۹۶

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-12-26]

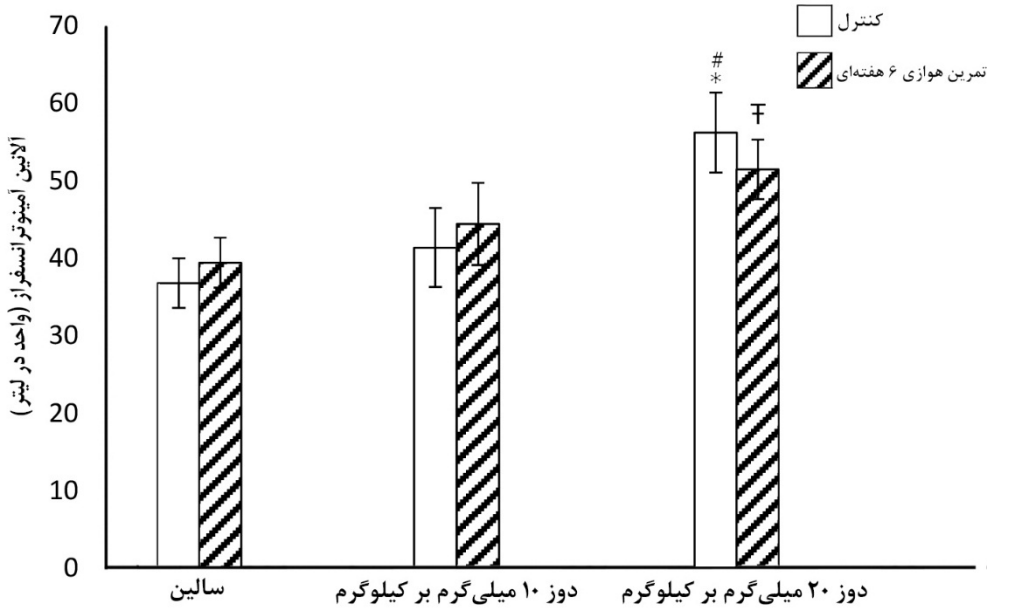
ALT(واحد در لیتر)	۳۶/۶۰±۳/۲۰	۴۱/۲۰±۵/۱۰	۵۶/۲۲±۵/۱۶	۳۹/۴۲±۳/۲۲	۴۴/۲۴±۵/۳۰	۵۱/۲۹±۳/۸۵
AST(واحد در لیتر)	۳۰/۱۷±۳/۳۶	۳۸/۹۷±۴/۳۶	۵۱/۴۸±۵/۸۷	۳۱/۰۹±۳/۹۸	۳۵/۰۴±۳/۴۶	۴۷/۱۷±۴/۷۲

نمودار (۱): تغییرات غلظت HSP_{72} بافت کبد گروه‌های مختلف پژوهش، (*) نشان‌دهنده تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه کنترل + سالین (P≤۰/۰۵)، (¥) نشان‌دهنده تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه تمرین + سالین است (P≤ ۰/۰۵).

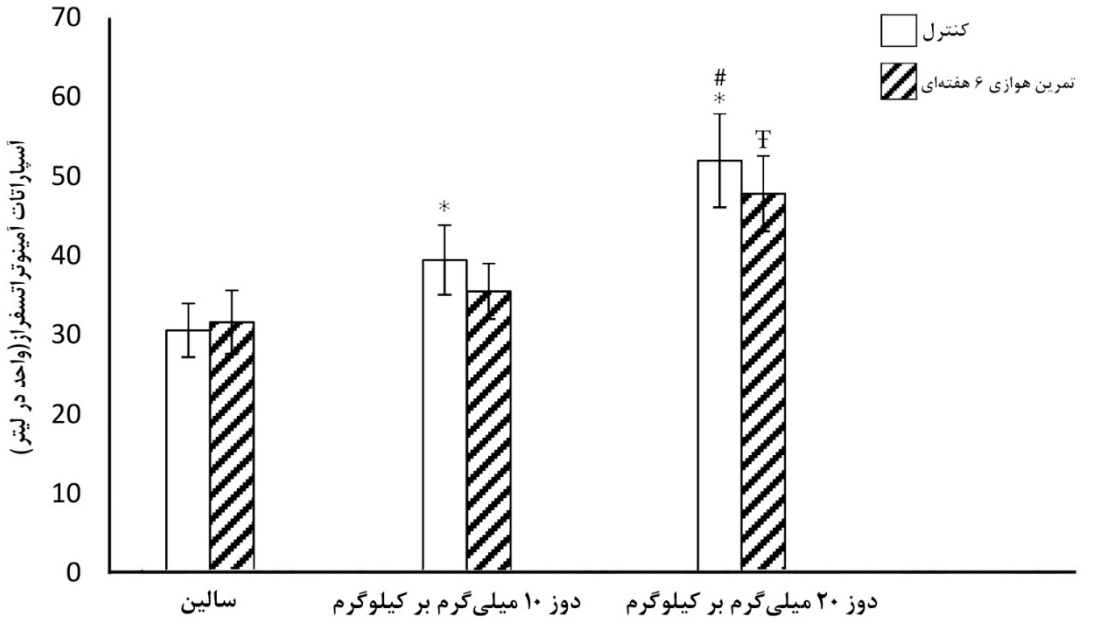


نمودار (۲): تغییرات غلظت CAT بافت کبد گروه‌های مختلف پژوهش، (*) نشان‌دهنده تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه کنترل + سالین (P≤۰/۰۵)، (Ŧ) نشان‌دهنده تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه کنترل + دوکسوروبیسین ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم (P≤ ۰/۰۵)، (¥) نشان‌دهنده تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه کنترل + دوکسوروبیسین ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم (P≤ ۰/۰۵) و (©) نشان‌دهنده تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه تمرین + دوکسوروبیسین ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم است (P≤ ۰/۰۵).

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-12-26]



نمودار (۳): تغییرات غلظت ALT بافت کبد گروه‌های مختلف پژوهش، (*) نشان‌دهنده تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه کنترل+ سالین (P≤۰/۰۵)، (#) نشان‌دهنده تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه کنترل+دوکسوروبیسین ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم (P≤ ۰/۰۵)، (Ŧ) نشان‌دهنده تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه تمرین + سالین است (P≤ ۰/۰۵).



نمودار (۴): تغییرات غلظت AST بافت کبد گروه‌های مختلف پژوهش، (*) نشان‌دهنده تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه کنترل + سالین (P≤۰/۰۵)، (#) نشان‌دهنده تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه کنترل + دوکسوروبیسین ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم (P≤ ۰/۰۵)، (Ŧ) نشان‌دهنده تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه تمرین+سالین و تمرین + دوکسوروبیسین ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم است (P≤ ۰/۰۵).

بحث و نتیجه‌گیری

یافته‌های مطالعه حاضر نشان می‌دهد که تزریق حاد DOX، منجر به سمیت کبدی در موش‌های صحرایی می‌شود که به‌وسیله عدم تعادل مقادیر آنتی‌اکسیدانتی و پروتئین‌های استرسی در بافت کبد نمایان شد. این نتایج نمایانگر یک رابطه بالقوه بین استرس اکسایشی و آسیب ایجادشده توسط DOX است. همچنین نشان داده شد که تمرین استقامتی می‌تواند موجب افزایش مکانیزم‌های حفاظتی و کاهش استرس اکسایشی، ناشی از تزریق دوکسوروبیسین شود.

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-12-26]

در سال‌های اخیر، علیرغم استفاده گسترده بالینی از داروی ضد سرطانی DOX، این دارو اغلب به بافت‌های غیر هدف آسیب می‌رساند. محققان مکانیزم‌های متعددی برای توضیح سمیت ایجادشده به‌وسیله این دارو را گزارش کرده‌اند که استرس اکسایشی، بر هم خوردن تنظیم یونی و دگرگونی برنامه‌های بیان ژنی مشخصی که باعث القاء سمیت در بافت‌های مختلف و استرس اکسایشی می‌گردد از این جمله‌اند (۲۱) و بیش از این مکانیزم‌های مفروض دیگر همانند کاهش سطوح آنتی‌اکسیدانتی و گروه‌های سولفیدریل، بازداری اسیدنوکلئیک و سنتز پروتئینی، آزادسازی آمین‌های وازواکتین، تغییر فاکتورهای آدرنرژیک و کاهش بیان ژن‌های خاص ازاین‌دست می‌باشند. به‌هرحال مکانیزم‌های پیشنهادی سمیت DOX، استرس اکسایشی را افزایش می‌دهد و به‌عنوان شاهدی برای افزایش سطوح گونه‌های اکسیژنی فعال و پراکسیداسیون لیپیدی است (۲۲). نتایج حاصل از مطالعات اخیر، حاکی از آن است که به‌احتمال‌زیاد رادیکال‌های آزاد در تمام مکانیزم‌های مخرب DOX دخیل بوده و افزایش استرس اکسیداتیو و آزادسازی رادیکال‌های آزاد در مقابل دفاع آنتی‌اکسیدانتی نقش عمده‌ای را در خسارت ناشی از DOX بازی می‌کند (۱۶، ۲۳).

نتایج مطالعه حاضر نشان‌دهنده افزایش در مقادیر پروتئین شوک گرمایی (HSP_{72}) و کاهش در سطوح کاتالاز (CAT) بافت کبد بر اثر تزریق دوزهای مختلف DOX، در گروه‌های کنترل است. به‌طور دقیق‌تر یافته‌ها حاکی از آن است که میزان افزایش غلظت HSP_{72}، تنها در گروه کنترل که تزریق ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم از DOX داشتند، نسبت به گروه کنترل با تزریق سالین، معنی‌دار بوده است. همچنین میزان غلظت کاتالاز در گروه کنترل+دوکسوروبیسین ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، کاهش معنی‌داری در مقایسه با گروه‌های کنترل+سالین و کنترل + دوکسوروبیسین ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، داشته است. این تغییرات علاوه بر تائید اثرات سمی DOX بر استرس اکسایشی بافت کبدی، نشان‌دهنده سمیت بیشتر دوز ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم از این دارو نسبت به دوزهای پایین‌تر است. این یافته‌ها همسو با تحقیقات اشرفی و همکاران (۱۳۹۳)، ذوالفقارزاده و همکاران (۱۳۹۳)، علیشاهی و همکاران (۲۰۱۳) و کاوازیس و همکاران (۲۰۱۰) است که افزایش در میزان غلظت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانتی را در پی تزریق ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم از DOX گزارش کرده‌اند (۱۸، ۱۱، ۱۹، ۱۴).

در خصوص افزایش HSP_{72} و کاهش میزان غلظت کاتالاز پس از القای DOX، سایر تحقیقات چنین استنباط کرده‌اند کهHSP_{72} به‌عنوان یکی از شاخص‌های استرسی که در هسته و سیتوپلاسم قرار دارد، پروتئینی است که ترشح آن در پاسخ به استرس‌های سلولی مختلف و ناهنجاری‌های محیطی و فیزیولوژیکی تحریک می‌شود و بازداری ترشح یا عدم حضور HSP_{72} منجر به افزایش قابلیت آسیب‌پذیری سلولی در مقابل استرس‌ها و تنظیم مثبت HSP_{72} با تحمل گرمایی و مقابله با استرس‌های سلولی همبسته است و محافظت در مقابل اثرات سمی شوک‌های حرارتی را بر عهده دارد (۲۴، ۲۵، ۲۶). همچنین کاتالاز، به‌عنوان هموپروتئینی که در پروکسی زوم‌ها قرارگرفته است و کار کاتالیز واکنش تجزیه H_2O_2 به آب و اکسیژن را بر عهده دارد و مسئولیت محافظت از سلول، در مقابل آسیب آسایشی را بر عهده دارد، وظیفه خنثی کردن رادیکال‌های آزاد از راه محدود کردن انباشت O^{-2} و H_2O_2 که در طول پروسه معمول متابولیسم هوازی اتفاق می‌افتد را به عهده دارد و از آسیب سلولی جلوگیری می‌کند. بازداری آنزیم‌هایی مثل کاتالاز که در زدودن رادیکال‌های آزاد از بدن نقش دارند، منجر به انباشت H_2O_2 و بالا رفتن پراکسیداسیون لیپیدی و مدولاسیون DNA، تغییر بیان ژن و نیز مرگ سلولی می‌گردد (۲۷).

سایر نتایج مطالعه حاضر نشان می‌دهد، تزریق DOX در پی دوره تمرین هوازی، منجر به افزایش سطوح HSP_{72} و افزایش اثرات محافظتی آن در مقابل آسیب بافتی ناشی از DOX می‌گردد. این تغییرات در دوزهای مختلف DOX، نشان می‌دهد که تنها تزریق دوز ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم از DOX پس از دوره تمرین هوازی، افزایش معنی‌داری را نسبت به گروه کنترل مشابه که سالین به آن‌ها تزریق‌شده بود، نشان داد.

به همین صورت، سطوح کاتالاز در گروه‌هایی که دوزهای ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم از DOX را پس از دوره تمرین ۶ هفته‌ای دریافت کردند، به‌طور معنی‌داری نسبت به گروه‌های کنترلی که دوزهای ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم از DOX را دریافت کرده بودند، افزایش یافته است. افزایش انباشتگی کاتالاز می‌تواند تعبیر به این شود که میزان رادیکال‌های آزاد و سموم بیشتری از بافت موردنظر حذف می‌شود.

نکته‌ای که نباید ازنظر دور بماند، این است که میزان کاتالاز در گروه‌هایی که تحت تزریق DOX قرار گرفته بودند، نسبت به گروه‌های کنترل با تزریق سالین مشابه، کاهش یافته است؛ که این کاهش در گروه تمرین+دوکسوروبیسین ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، در مقایسه با گروه تمرین+سالین معنی‌دار است. بررسی این شاخص به همراه شاخص پروتئین شوک گرمایی ۷۲ کیلو دالتونی (HSP_{72}) می‌تواند اندکی روشن‌کننده اثر شاخص‌های استرس اکسایشی باشد. چون افزایش این شاخص در گروهی که تمرینات ۶ هفته‌ای را اجرا کرده بودند و تزریق ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم از DOX داشتند، با افزایش معنی‌دار شاخص پروتئین شوک گرمایی همراه بوده است. درمجموع ورزش که باعث افزایش سطوح HSP_{72} شد، توانست باعث افزایش سطوح کاتالاز و درنتیجه باعث عدم سرکوب پاسخ استرسی

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-12-26]

بدن گردد. بر طبق مطالعات پیشین این افزایش مشاهده‌شده در میزان HSP می‌تواند با کمک به افزایش اثربخشی داروهای تزریقی نیز همبسته باشد (۲۸). نتایج رول و همکاران (۲۰۰۹) حاکی از آن است که افزایش سطوح HSP_{72} در سلول، یکی از اثرات سمپاتیک و محافظتی فعالیت بدنی است که منجر به اثر حفاظتی معنی‌داری در مقابل هایپرترمی، افزایش سطوح فاکتور نکروز توموری بافتی یا سرمی می‌گردد.

از سوی دیگر، آسیب در کبد که مرکز سمیت زدایی متابولیکی بدن است، به‌وسیله تغییرات در فعالیت‌های آنزیمی آن مورد شناسایی قرار می‌گیرد (۲۹). ازجمله شاخص‌های مهم شناسایی آسیب کبدی، الانین آمینو ترانسفراز ALT و AST هستند؛ که در پژوهش حاضر موردانداز‌ه‌گیری قرار گرفته‌اند. درواقع بر مبنای بسیاری از تحقیقات و پژوهش‌ها، ALT نشانگر زیستی، مرجع استاندارد و اصلی برای تشخیص آسیب کبدی ناشی از داروها، است (۲۷).

یافته‌های مطالعه حاضر نشان‌دهنده این است که تزریق حاد دوز ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم DOX، میزان غلظت شاخص‌های آسیب کبدی نظیرALT و AST را به‌طور معنی‌داری بالا می‌برد. همچنین تزریق حاد دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم DOX، موجب افزایش معنی‌دار مقادیر AST شد. این افزایش در ALT و AST به آسیب کبدی و کاهش عملکردهای طبیعی کبدی نسبت داده می‌شود. علاوه بر این یافته‌ها نشان می‌دهد که القای دوز ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم DOX، نسبت به دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، منجر به افزایش بیشتر و معنی‌دار مقادیرALT و AST بافت کبد می‌شود. همان‌طور که اشاره شد، افزایش در سطوح ALT نمایانگر نقص عملکرد کبدی است و این مناسب‌ترین نشانه برای تشخیص آسیب کبدی است (۳۰).AST که به‌صورت طبیعی در کبد و قلب، گلبول‌های قرمز خون، بافت عضلانی و کلیه‌ها یافت می‌شود، معمولاً به‌طور نرمال به میزان بسیار اندک در خون یافت می‌شود، وقتی یکی از اندام‌ها مثل قلب یا کبد دچار آسیب می‌شود، AST را به درون خون آزاد می‌کند. مقدار AST به‌طور مستقیم با آسیب بافتی مربوط است و مقدار آن حدود ۶ تا ۱۰ ساعت پس از آسیب بالا رفته و تا حدود چهار روز بالا می‌ماند. افزایش در سطوح ALT یا AST بافت کبد که توسط تزریق DOX ایجاد شده‌است، در مطالعات قبلی نیز مشاهده شده است (۱۶، ۲۷).

سایر یافته‌ها نشان می‌دهد، در گروهی که تمرینات هوازی را اجرا نمودند و پس‌ازآن دوز ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم از DOX را دریافت نمودند، نسبت به گروه‌هایی که پس از دوره تمرینی مشابه، تزریق سالین داشتند، میزان AST و ALT به‌طور معنی‌داری بالاتر بود که این می‌تواند دلیلی بر آسیب کبدی باشد که آن را به دوز بالای دارو در تزریق حاد می‌توان ربط داد؛ اما این نکته را نباید ازنظر دور داشت که دوره تمرینی درمجموع موجب کاهشی هرچند غیر معنی‌دار در میزان شاخص‌های آسیب کبدی شد. کاهش در فاکتورهای فوق‌الذکر در موش‌های گروه‌هایی که تحت تزریق دوزهای۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم از DOX پس از تمرین قرار گرفته‌اند، نسبت به گروه‌های کنترل مشابه، بیانگر کاهش آسیب بافت کبد است و بر اثرات محافظتی تمرین استقامتی بر آسیب بافت کبدی بر اثر تزریق DOX دلالت می‌کند (۳۱).

به‌طورکلی مطالعه حاضر تغییرات معنی‌داری آسیب اکسایشی در بافت کبدی پس از دوزهای ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم از DOX را آشکار می‌کند، مکانیزم احتمالی دیگری که می‌تواند سمیت کبدی پس از تزریق هر دو دوز DOX را توضیح دهد، بر هم خوردن تعادل بین سیستم اکسیدانتی و آنتی‌اکسیدانتی است. محققان پیشنهاد می‌کنند که ناهنجاری‌های اکسیداتیو نظیر تزریق DOX در اندام‌های مختلفی باعث تغییرات میزان فعالیت آنتی‌اکسیدانتی می‌شود (۳۲). همچنین نتایج نشان می‌دهد تغییرات آنزیماتیک و غیر آنزیماتیک بعد از تمرین استقامتی می‌تواند موجب افزایش مکانیزم‌های حفاظتی و کاهش استرس اکسایشی، ناشی از تزریق DOX شود. در همین راستا بسیاری از محققان گزارش کرده‌اند که تمرین منظم منجر به فعال شدن مکانیزم‌های داخلی برای زدودن پروتئین‌های اکسیداتیو و یا عملکرد بهتر سیستم‌های آنتی‌اکسیدانتی در زدودن ذرات اکسیژن فعال از چرخه خون می‌شوند (۳۳).

بر اساس یافته‌های حاصل از پژوهش حاضر، به نظر می‌رسد که میزان سمیت کبدی در موش‌های غیرفعال تحت تزریق دوزهای ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم DOX بیش از موش‌های فعالی بود که تحت تأثیر دوزهای مشابه از دارو قرار گرفتند. تحقیق حاصل نشان‌دهنده این است که بهره‌گیری از شیوه‌های غیردارویی مانند اجرای تمرینات استقامتی قبل از تزریق داروی DOX می‌تواند از طریق افزایش مکانیزم‌های حفاظتی و کاهش استرس اکسایشی از سمیت کبدی ناشی از دارو بکاهد و به‌عنوان یک رویکرد پیشگیرانه قبل از درمان DOX مورداستفاده قرار گیرد.

تشکر و قدردانی

با سپاس به درگاه خداوند متعال، بر خود لازم می‌دانیم از همکاری صادقانه تمامی افرادی که محققان را در مراحل مختلف اجـرای پروتکل تحقیق یاری نموده‌اند، به‌ویژه از مسئولین آزمایشگاه دانشگاه مازندران، صمیمانه سپاسگزاری نماییم.

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-12-26]

References:

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. CA Cancer J Clin 2015;65(1):5–29.
2. Li M, Xiong Z-G. Ion channels as targets for cancer therapy. Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol 2011;3(2):156–66.
3. Alexieva B, Sainova I, Pavlova V. Insights into Mechanisms of Doxorubicin Cardiotoxicity. J Phys Pharm Adv 2014; 4(3): 342-8.
4. Marques-Aleixo I, Santos-Alves Es, Mariani D, et al. Physical exercise prior and during treatment reduces sub-chronic doxorubicin-induced mitochondrial toxicity and oxidative stress. Mitochondrion 2015; 20: 22–33.
5. Sin TK, Tam BT, Yung BY, Yip SP, Chan LW, Wong CS, et al. Resveratrol protects against doxorubicin-induced cardiotoxicity in aged hearts through the SIRT1-USP7 axis. J Physiol (Lond) 2015;593(8):1887–99.
6. Sin TK, Tam BT, Yu AP, Yip SP, Yung BY, Chan LW, et al. Acute Treatment of Resveratrol Alleviates Doxorubicin-Induced Myotoxicity in Aged Skeletal Muscle Through SIRT1-Dependent Mechanisms. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2016;71(6):730–9.
7. 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.
8. Zolfagharzadeh F, Dabidi Roshan V. 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.
9. El-Sayyad HI, Ismail MF, Shalaby FM. Histopathological effects of cisplatin, doxorubicin and 5-flurouracil (5-FU) on the liver of male albino rats. Int J Biol Sci 2009; 5(5): 466-73.
10. Sakr SA, Mahran HA, Lamfon HA. Protective effect of ginger (Zingiber officinale) on Adriamycin - induced hepatotoxicity in albino rats. J Med Plant Res 2011; 5(1): 133-40.
11. 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)
12. Ascensao A, Lumini-Oliveira J, Machado NG, and 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.
13. Kumral A, Giriş M, Soluk-Tekkeşin M, et al. Beneficial effects of carnosine and carnosine plus vitamin E treatments on doxorubicin-induced oxidative stress and cardiac, hepatic, and renal toxicity in rats. Hum Exp Toxicol 2015; 1–9.
14. Kavazis AN, Smuder AJ, Min K. Short-term exercise training protects against doxorubicin-induced cardiac mitochondrial damage independent of HSP72. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2010; 299(5): 1515-24.
15. Salouege I, Ali1 RB, Saïd DB, et al. Means of evaluation and protection from doxorubicin-induced cardiotoxicity and hepatotoxicity in rats. J Can Res Ther 2014; 10(2): 274-8.
16. Andreadou I, Sigala F, Iliodromitis E.K, 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.
17. Shirinbayan V, Roshan VD. Pretreatment effect of running exercise on HSP70 and DOX-induced cardiotoxicity. Asian Pacifi J Cancer Prev 2011; 13(11): 5849-55.
18. Zolfagharzadeh F, Dabidi-Roshan V, Hajizadeh Moghaddam A. Pretreatment Effect of Three and Six weeks Aerobic Exercise on Acute Doxorubicin-Induced Hepatic Stress. Modern Olympic 2015; 1(2): 117-28. (Persian)

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-12-26]

19. 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.
20. Ashrafi J, Dabidi-Roshan V, Mahjoub S. Cardio protective effects of aerobic regular exercise against doxorubicin-induced oxidative stress in rat. Afr J Pharm Pharmacol 2012; 6(31): 2380-8.
21. Swamy AV, Gulliaya S, Thippeswamy A. Cardio protective effect of Curcumin against doxorubicin-induced myocardial toxicity in albino rats. Indian J Pharmacol 2012; 44: 73–7.
22. Chatterjee K, Zhang J, Honbo N. Doxorubicin Cardiomyopathy. Cardiology 2010; 115: 155–62.
23. ViswanathaSwamy AHM, Wangikar UBC, Koti AHM. Cardioprotective effect of ascorbic acid on doxorubicin-induced myocardial toxicity in rats. Indian J Pharmacol 2011; 43(5): 507–11.
24. Injac R, Perse M, Cerne M. Protective effects of fullerenol C60 (OH) 24 against doxorubicin-induced cardiotoxicity and hepatotoxicity in rats with colorectal cancer. Biomaterials 2009; 30: 1184-96.
25. Krause M, Rodrigues-Krause J. Extracellular heat shock proteins (eHSP70) in exercise: Possible targets outside the immune system and their role for neurodegenerative disorders treatment. Med. Hypothesis 2011; 76: 286-90.
26. Ruell PA, Thompson MW, Hoffman KM. Heat shock proteins as an aid in the treatment and diagnosis of heat stroke. J Thermal Biology 2009; 34: 1-7.
27. Tayeb W, Nakbi A, Trabelsi M. Hepatotoxicity induced by sub-acute exposure of rats to 2, 4-Dichlorophenoxyacetic acid based herbicide "Désormone lourd". J Hazard Mater 2010; 180: 225-33.
28. Binder RJ. Heat-shock protein-based vaccines for cancer and infectious disease. Expert Rev Vaccines 2008; 7 (3): 383–93.
29. Henninger C, Huelsenbeck J, Huelsenbeck S. The lipid lowering drug lovastatin protects against doxorubicin-induced hepatotoxicity. Toxicol Appl Pharmacol 2012; 261: 66-73.
30. Ennulat D, Magid-Slav M, Rehm S. Diagnostic Performance of Traditional Hepatobiliary Biomarkers of Drug-Induced Liver Injury in the Rat. Toxicol Sci 2010; 116: 397–412.
31. Betof AS, Dewhirst MW. Effects and potential mechanisms of exercise training on cancer progression: a translational perspective. Brain Behave Immune 2013; 30: 75-87.
32. Sun X, Kang YJ. Prior Increase in Metallothionein Levels Is Required to Prevent Doxorubicin Cardiotoxicity. Exp Biol Med 2002; 227: 652-7.
33. Ascensao A, Magalhaes J, Soares J. Endurance training attenuates doxorubicin-induced cardiac oxidative damage in mice. Int J Cardiol 2005; 100: 451–60.

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-12-26]

Original Article

HEPATIC DAMAGE AND OXIDATIVE STRESS INDUCED BY ACUTE ADMINISTRATION VARIOUS DOSAGES OF DOXORUBICIN: PRETREATMENT EFFECT OF SIX WEEKS REGULAR AEROBIC EXERCISE

Nasim Jamali[1], Valiollah Dabidi Roshan[2], Seyed Kamal Sadat-Hoseini [3]*

Received: 8 Feb, 2016; Accepted: 15 Apr, 2016

Abstract

Background & Aims: Previous studies have confirmed the sidelong effects of Doxorubicin (DOX) on healthy tissues, but pretreatment effect of regular Aerobic exercise in restrain of hepatotoxicity induced by various dosages of doxorubicin is not clear. The aim of this study was to determine the pretreatment effect of six weeks aerobic exercise on stress markers level and liver injury, including heat shock protein (HSP72), Catalase (CAT), Alanine aminotransferase (ALT) and Aspartate transaminase (AST) in male Wistar rats.

Materials & Methods: Forty-eight Wistar male rats were randomly assigned to control and training groups with three subgroups: DOX10mg/kg, DOX20mg/kg and saline. The training protocol included treadmill running progressively between 25 to 54 min/day and 15 to 20m/min, 5 days/week for six weeks. DOX and saline injection was performed 24 h after the last exercise session, and tissue collection was done 24 h after the injections.

Results: Administration of DOX20mg/kg caused a significant increase in markers related to hepatic protection (HSP72, CAT) and hepatic injury (ALT, AST) as compared to saline group. Six weeks training before DOX 20mg/kg and DOX 10mg/kg administration led to insignificant increase in HSP72, ALT, AST and a significant increase in CAT as compared to control group. In addition, there was no significant difference between DOX20mg/kg and DOX 10mg/kg, just in HSP72.

Conclusion: It can be concluded that pretreatment with sub-chronic aerobic exercise, probably by up-regulation the antioxidant system, reduces hepatic damage and can be an effective strategy against DOX-induced hepatotoxicity.

Keywords: Doxorubicin, Aerobic exercise, Hepatotoxicity, Hepatic protection system, Rats

Address: Department of Sport Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, University of Mazandaran, Babolsar, Iran
Tel: +989113151509
Email: v.dabidi@umz.ac.ir

SOURCE: URMIA MED J 2016: 27(4): 320 ISSN: 1027-3727

[1] *M.Sc. in Exercise Physiology, Sari Branch, Islamic Azad University, Sari, Iran*

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

[3] *M.Sc. Student of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, Department of Sport Physiology, University of Mazandaran, Babolsar, Iran*

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-12-26]