

اثرات محافظتی تمرین هوازی و مصرف کروسین بر استرس اکسیداتیو ناشی از دوکسوروبیسین در بافت قلب موش های صحرایی نر

حکمت شکرریز^۱، محمد گله داری^۲، لعیاسادات خرسندی^۳، مسعود نیکبخت^۴

۱- دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد شوشتر، دانشگاه آزاد اسلامی، شوشتر، ایران
۲- نویسنده مسئول: استادیار گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم انسانی، واحد اهواز، دانشگاه آزاد اسلامی، اهواز، ایران. پست الکترونیک: m.galedari@iauhvaz.ac.ir
۳- گروه علوم تشریحی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران
۴- دانشیار گروه فیزیولوژی ورزشی، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد شوشتر، دانشگاه آزاد اسلامی، شوشتر، ایران

تاریخ دریافت: ۹۸/۹/۱۷

تاریخ پذیرش: ۹۸/۱۲/۲۵

چکیده

سابقه و هدف: دوکسوروبیسین با افزایش استرس اکسیداتیو موجب تخریب سلول های تومور و سلول های سالم بویژه در بافت قلب می شود. هدف از مطالعه حاضر بررسی تأثیر هشت هفته تمرین هوازی و مصرف کروسین بر استرس اکسیداتیو قلب موش های صحرایی تحت درمان با دوکسوروبیسین بود.

مواد و روش ها: در یک کارآزمایی تجربی ۵۰ سرموش صحرایی نر بطور تصادفی به پنج گروه کنترل، دوکسوروبیسین، دوکسوروبیسین+تمرین، دوکسوروبیسین+کروسین و دوکسوروبیسین+تمرین+کروسین و تمرین هوازی و کروسین تقسیم شدند. دوکسوروبیسین با دوز ۲ mg/kg به صورت درون صفاقی تزریق شد. کروسین با دوز ۱۰ mg/kg، به حیوانات خورنده شد. تمرین هوازی شامل ۶۰ دقیقه دویدن با شدت ۶۰-۴۰ درصد بیشینه سرعت، پنج روز در هفته بود. سطح مالوندی آلدهید و فعالیت آنزیم های کاتالاز و سوپراکسیددیسموتاز بافت قلب اندازه گیری شدند. برای مقایسه گروه ها از آزمون ANOVA در سطح معنی داری ۰/۰۵ $p \leq$ استفاده شد.

یافته ها: تزریق دوکسوروبیسین سطح مالوندی آلدهید بافت قلب را بطور معنی داری افزایش ($p=0/001$) و فعالیت آنزیم های سوپراکسیددیسموتاز ($p=0/001$) و کاتالاز ($p=0/001$) را بطور معنی داری کاهش داد. هشت هفته تمرین هوازی، مصرف کروسین و ترکیب مصرف کروسین و تمرین هوازی سطوح مالوندی آلدهید موش های تحت درمان با دوکسوروبیسین را بطور معنی داری کاهش ($p=0/001$) و فعالیت آنزیم های کاتالاز ($p=0/001$) و سوپراکسیددیسموتاز ($p=0/001$) بافت قلب را بطور معنی داری افزایش داد ($p=0/001$).

نتیجه گیری: تمرین هوازی و مصرف کروسین به تنهایی و بصورت ترکیبی استرس اکسیداتیو ناشی از دوکسوروبیسین را کاهش و کاهش دفاع آنتی اکسیدانی ناشی از دوکسوروبیسین را بهبود دهد.

واژگان کلیدی: سرطان، شیمی درمانی، تمرین ورزشی، آنزیم های آنتی اکسیدانی، پراکسیداسیون لیپیدی

●مقدمه

می شود (۱). دوکسوروبیسین در طیف وسیعی از سرطان ها از جمله سینه، تخمدان، بیضه، تیروئید، رحم، کبد، مثانه و معده بکار می رود (۳، ۵). این دارو یک آنتراسایکلین غیر انتخابی نوع ۱ است و بنابراین مهمترین محدودیت آن اثرات مخرب بر روی سلول های غیر سرطانی به ویژه سلول های قلبی است (۱). دوکسوروبیسین اثرات سلول کشی خود را به واسطه چهار مکانیزم اعمال می کند که یکی از آنها تولید رادیکال های آزاد

دوکسوروبیسین (Doxorubicin) یکی از داروهای ضد سرطان است که توانایی بالایی در کاهش تکثیر سلولی و کند کردن پیشرفت بیماری دارد (۱، ۲). دوکسوروبیسین یک آنتی بیوتیک آنتراسایکلین (Anthracycline) است که به عنوان یک داروی ضد تومور در شیمی درمانی استفاده می شود (۵-۳). اثرات سمیت سلولی دوکسوروبیسین به واسطه اثر ضد تکثیری آن حادث و منجر به آسیب DNA و در نهایت آپوپتوز

فعالیت بدنی مداخله دیگری است که صرفنظر از شدت، مدت و نوع می‌تواند موجب افزایش دفاع آنتی اکسیدانی و کاهش شاخص‌های پیش اکسیدانی شود (۱۶). گزارش شده که تمرین هوازی نه تنها بافت قلب را در مقابل ذرات اکسیژن واکنش گر محافظت می‌کند، بلکه به حفظ عملکرد سیستم یوبیکویتین پروتئاز (ubiquitin protease) که عملکرد محافظتی برای قلب دارد، کمک می‌کند (۱۷). همچنین مطالعات نشان داده اند که تمرین هوازی منظم موجب افزایش سطوح آنزیم‌های آنتی اکسیدانی قلب می‌شوند که می‌توانند قلب را در مقابل استرس اکسیداتیو محافظت کند (۱۸).

مطالعات مختلفی مداخله‌هایی را برای کاهش اثرات سمیت قلبی دوکسوروبیسین بکار برده اند که از این میان مطالعات بر روی عوامل تغذیه ای بسیاری صورت گرفته است، اما تأثیر آنتی اکسیدان‌های بومی مانند زعفران کمتر مورد بررسی قرار گرفته است. همچنین تأثیر ورزش به عنوان یک راهکار برای بالا بردن دفاع آنتی اکسیدانی داخلی نیز بصورت محدود همراه با دوکسوروبیسین مورد بررسی قرار گرفته است. از این رو، مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی تأثیر همزمان ورزش هوازی تداومی به عنوان یک راهکار افزایش دهنده دفاع آنتی اکسیدانی داخلی و کروسین به عنوان یک آنتی اکسیدان خارجی مشتق از یک گیاه بومی را بر روی پراکسیداسیون بافتی و سطح آنزیم‌های آنتی اکسیدانی کاتالاز و سوپراکساید دیسموتاز بافت قلب انجام شد.

مواد و روش‌ها

حیوانات: تعداد ۵۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با دامنه وزنی ۲۵۰-۲۰۰ گرم و سن هشت هفته از مرکز تکثیر و پرورش حیوانات دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز خریداری شد. برای آشنایی با محیط جدید، حیوانات به مدت یک هفته در محیط جدید بدون هیچ مداخله و با دسترسی آزاد به آب و غذای استاندارد و هر پنج حیوان در یک قفس نگهداری شدند. دمای محیط نگهداری حیوانات بین ۲۱-۲۳ درجه سانتی گراد، رطوبت نسبی ۶۰-۵۰ درصد و چرخه تاریکی روشنایی ۱۲/۱۲ با شروع روشنایی از ۸ صبح تنظیم شد. حیوانات به طور تصادفی به پنج گروه و هر گروه حاوی ۱۰ سر موش تقسیم شدند. حجم نمونه با استفاده از نرم‌افزار G*power محاسبه شد. گروه‌های مطالعه شامل: (۱) کنترل سالم؛ (۲) دوکسوروبیسین؛ (۳) دوکسوروبیسین همراه با کروسین؛ (۴) دوکسوروبیسین همراه با تمرین هوازی تداومی؛ (۵) دوکسوروبیسین همراه با کروسین و تمرین هوازی تداومی بودند. حیوانات گروه‌های تمرین برای آشناسازی با تمرین در

سیمی کینون (semiquinone) و ذرات اکسیژن واکنش گر است که به DNA حمله کرده و بازهای DNA را اکسید می‌کند (۳-۱، ۵). بزرگترین خطر سمیت ناشی از دوکسوروبیسین سمیت قلبی ناشی از تولید رادیکال‌های آزاد است، زیرا قلب به دلیل داشتن توده میتوکندریایی و مصرف اکسیژن بالا که هر دو منابع مهم ذرات اکسیژن واکنش گر هستند، استعداد بالایی برای آسیب اکسیداتیو ناشی از دوکسوروبیسین دارد (۵، ۱) که از طریق چند مکانیزم از جمله تأثیر بر میتوکندری‌ها و افزایش ذرات اکسیژن واکنش گر و در نتیجه فعال شدن آبشار‌های آپوپتوتیک حادث می‌شود (۶، ۲، ۱). قلب با احتمال تولید رادیکال آزاد بالا و ظرفیت آنتی اکسیدانی پایین تر نسبت به بافت‌هایی مانند کبد، بسیار در مقابل استرس اکسیداتیو ناشی از دوکسوروبیسین آسیب پذیر است (۵). بنابراین، مصرف این دارو می‌تواند اثرات حاد و مزمن برگشت ناپذیری را بر بافت قلب بیمار داشته باشد. بر همین مبنا پژوهشگران مداخله‌های متعددی را جهت کاهش اثرات جانبی این دارو بکار برده اند.

مطالعات زیادی تأثیر محافظتی عوامل آنتی اکسیدانی مختلف از قبیل ویتامین‌ها (۷)، پلی فنول‌ها (۸)، عصاره‌ها و عوامل فیتو شیمیایی (۹، ۱۰، ۲) در مقابل اثرات دوکسوروبیسین بر بافت قلب را مورد بررسی قرار داده اند. برخی از مطالعات عدم تأثیر این ترکیبات بر اثرات سمیت قلبی دوکسوروبیسین را گزارش نموده اند (۸، ۷) در حالی که برخی دیگر نشان داده اند که مصرف ترکیبات آنتی اکسیدانی اثر محافظتی در مقابل عوارض سمیت قلبی دوکسوروبیسین دارند (۹، ۱۰، ۶، ۲). زعفران یکی از ادویه‌های سنتی ایران است (۱۱) که به عنوان طعم دهنده و رنگ دهنده غذا مورد استفاده قرار می‌گیرد (۱۲). زعفران سه متابولیت اصلی دارای اثرات درمانی دارد که شامل، کروسین (Crocine) (مسئول رنگ قرمز)، پیکروکروسین (Picrocrocine) (مسئول طعم تلخ) و سافرانال (Safranal) می‌باشند (۱۱). کروسین یک کاروتنوئید (Carotenoid) محلول در آب است که دارای اثرات آنتی اکسیدانی و آنتی تومور است (۱۳، ۱۲). مطالعات نشان داده اند که کروسین اثرات مفید مختلفی از جمله اثرات آنتی اکسیدانی، ضد التهابی، ضد سرطان و محافظت از سیستم عصبی را دارد (۱۴، ۱۲). اخیراً گزارش شده که تمرین اینتروال همراه با مصرف کروسین موجب کاهش مالون دی آلدئید به عنوان شاخص پراکسیداسیون لیپیدی و افزایش سطوح آنزیم‌های کاتالاز و سوپراکساید دیسموتاز در موش‌های تحت درمان با دوکسوروبیسین می‌شود (۱۵).

تمرین با شدت ۴۰ درصد بیشینه سرعت اجرا شد. از هفته دوم تا چهارم سرعت به ۵۰ تا ۵۵ درصد بیشینه سرعت و از هفته پنجم تا هشتم به ۶۰ درصد بیشینه سرعت رسید. همه جلسات تمرین با ۵ دقیقه گرم کردن شروع و ۵ دقیقه سرد کردن با سرعت ۷ متر بر دقیقه به پایان می‌رسیدند.

بافت برداری و تحلیل بیوشیمیایی: پس از اتمام هشت هفته مداخله، ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین حیوانات با ترکیب کتامین (ketamine) و زایلازین (xylazine) به ترتیب ۱ و ۰/۵ سی سی به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن بی هوش و بافت قلب برداشته و بلافاصله در دمای ۸۰- درجه سانتیگراد منجمد و تا زمان تحلیل بیوشیمیایی نگه داری شد. برای اندازه گیری سطح مالون دی آلدئید به عنوان شاخص پراکسیداسیون لیپیدی و آنزیم های سوپراکساید دیسموتاز (SOD) و کاتالاز به عنوان آنزیم های آنتی اکسیدانی ابتدا بافت های منجمد شده در محلول پتاسیم فسفات (۰/۱ مولار، pH=۷/۴) با نسبت ۱ به ۵ قرار داده شده و بوسیله دستگاه هموژنایزر (Heidolph Silenterosher M, Germany) به مدت ۱۰ دقیقه در $g \times 14000$ هموژنیزه شدند. سپس مایع هموژن به میکروتیوب انتقال داده شده و در دستگاه سانترفیوژ به مدت ۲۰ دقیقه در $g \times 16000$ سانترفیوژ شد. سپس از مایع رویی برای اندازه گیری پراکسیداسیون لیپیدی و فعالیت آنزیم های آنتی اکسیدانی استفاده شد.

اندازه گیری سطح مالون دی آلدئید براساس روش Kei انجام شد (۲۱). در این روش، ابتدا ۱/۵ میلی لیتر تری کلرواستیک اسید ۱۰ درصد به ۵۰۰ میکرولیتر از مایع رویی بافت هموژنیزه شده، اضافه شد و به مدت ۱۰ دقیقه در ۴۰۰۰ دور در دقیقه سانترفیوژ شد. سپس ۱/۵ میلی لیتر از مایع رویی برداشته شده و ۲ میلی لیتر تیوبار بیتوریک اسید ۶۷ درصد به آن اضافه و به مدت ۳۰ دقیقه در بن ماری در حال جوش قرار گرفت. بعد از سرد شدن ۲ میلی لیتر ۱-بوتانل به محلول اضافه و ورتکس شد. در انتها، محلول با ۴۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۱۵ دقیقه سانترفیوژ و محلول صورتی رنگ رویی در طول موج ۵۳۲ نانومتر بوسیله دستگاه اسپکتروفوتومتری (Unico uv – 2100 Spectro photometer) قرائت شد.

روش تجزیه و تحلیل آماری: کلیه داده های مربوط به متغیرها در متن، جداول و نمودار ها به صورت میانگین و انحراف استاندارد ارائه شدند. برای بررسی توزیع داده ها از آزمون شاپیروویلیک (Shapiro-Wilk) استفاده شد. برای بررسی همگنی واریانس ها آزمون لئون (Leven) بکار رفت.

طی یک هفته بر روی تردمیل الکترونیکی با سرعت ۵ تا ۱۰ متر بر دقیقه با شیب صفر درصد به مدت ۱۰ دقیقه فعالیت کردند. کلیه مراحل اجرایی و دستورالعمل های نگهداری، مداخله و نمونه برداری از حیوانات براساس دستورالعمل های کار با حیوانات آزمایشگاهی انجام و توسط کمیته اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی واحد اهواز (کد اخلاق: IR.IAU.AHVAVAZ.REC.1398.024) تصویب شد.

تزریق دوکسوروبیسین: داروی دوکسوروبیسین از شرکت ایبو (Ebewe) کشور بلژیک تهیه شد. داروی دوکسوروبیسین در محلول نرمال سالین رقیق و با دوز ۲ میلی گرم به ازای هر کیلو گرم از وزن بدن و به صورت درون صفاقی تزریق شد. تزریق بر مبنای دستورالعمل مارکیوز (Marques) و همکاران (۲۰۱۵) انجام شد (۱۹). بر این اساس، حیوانات تحت هفت بار تزریق قرار گرفتند. همه تزریق ها در روزهای جمعه ساعت ۱۰ صبح انجام می‌شد. هر تزریق ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین هفته گذشته و ۲۴ ساعت قبل از اولین جلسه تمرین هفته بعد انجام شد. به منظور یکسان سازی شرایط همه گروه ها و کنترل تأثیر تزریق، سایر گروه ها نیز به همان میزان سالین (سدیم کلراید ۰/۹ درصد) دریافت کردند.

کروسین و چگونگی دریافت: کروسین به صورت پودر با خلوص ۹۸ درصد از شرکت زیگما آلدریچ کشور امریکا تهیه شد. پودر کروسین در نرمال سالین حل و به روش گاوآژ به حیوانات گروه های دوکسوروبیسین همراه با کروسین و دوکسوروبیسین همراه با کروسین و تمرین تداومی خورانده شد. کروسین با دوز ۱۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن (۱۲) به مدت هشت هفته و در روزهای تمرین به آزمودنی ها خورانده شد. به منظور یکسان سازی شرایط همه گروه ها، سایر گروه ها نیز حجم مشخصی از سالین را به روش گاوآژ دریافت کردند.

آزمون بیشینه سرعت دویدن: حیوانات دویدن بر روی تردمیل را با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه و شیب صفر درصد آغاز کردند. سپس هر دو دقیقه ۱/۷ متر بر دقیقه به سرعت افزوده شد تا زمانی که حیوان به واماندگی می‌رسید. اگر حیوان در طی یک دقیقه پنج بار کانال انتهایی تردمیل را لمس می‌کرد به عنوان معیار واماندگی در نظر گرفته می‌شد (۲۰).

دستورالعمل تمرین: دستورالعمل تمرین شامل دویدن بر روی تردمیل الکترونیکی مخصوص جوندگان به صورت تداومی و فزاینده بر مبنای پروتکل آهاروماری (Oharomari) و همکاران (۲۰۱۵) بود (۲۰). تمرین به مدت هشت هفته و پنج روز در هفته و ۶۰ دقیقه در هر جلسه اجرا شد. هفته اول

دیسموتاز (F(۴,۴۵)=۲۱۹/۵۴ p, =۰/۰۰۰۱) بین گروه‌های مورد مطالعه نشان داد.

برای بررسی محل تفاوت بین پنج گروه مورد مطالعه از آزمون تعقیبی بن فرونی استفاده شد. نتایج آزمون بن فرونی نشان داد که تزریق دوکسوروبیسن غلظت مالون دی آلدئید بافت قلبی موش‌های صحرایی را به طور معنی‌داری افزایش می‌دهد (p = ۰/۰۰۰۱). تزریق دوکسوروبیسن موجب افزایش ۲۴۴/۵ درصدی غلظت مالون دی آلدئید در بافت قلب موش‌های صحرایی نر شد. همانگونه که در نمودار ۱ مشاهده می‌شود، مصرف کروسین (۱۹/۹۶ درصد)، تمرین هوازی تداومی (۴۴/۸۷ درصد) و ترکیب مصرف کروسین و تمرین هوازی تداومی (۳۲/۲۴ درصد) موجب کاهش معنی‌دار غلظت مالون دی آلدئید بافت قلب موش‌های صحرایی نر تحت تزریق دوکسوروبیسن نسبت به گروه دوکسوروبیسن تنها شد، اما غلظت آن را به سطوح موش‌های کنترل سالم نرساند. میزان مالون دی آلدئید در گروه‌های تمرین تنها نسبت به گروه‌های ترکیب تمرین و کروسین و کروسین تنها کاهش معنی‌داری داشت (p=۰/۰۰۰۱).

جهت مقایسه گروه‌های مورد مطالعه از آزمون تحلیل واریانس یک راهه استفاده شد و برای تعیین محل اختلاف آزمون تعقیبی بن فرونی بکار رفت. سطح معنی‌داری برای آزمون‌های آماری $p \leq 0/05$ در نظر گرفته شد. تحلیل‌های آماری با استفاده از نرم افزار آماری SPSS نسخه ۲۲ و برای رسم نمودارها از نرم افزار Excel ۲۰۱۳ استفاده شد.

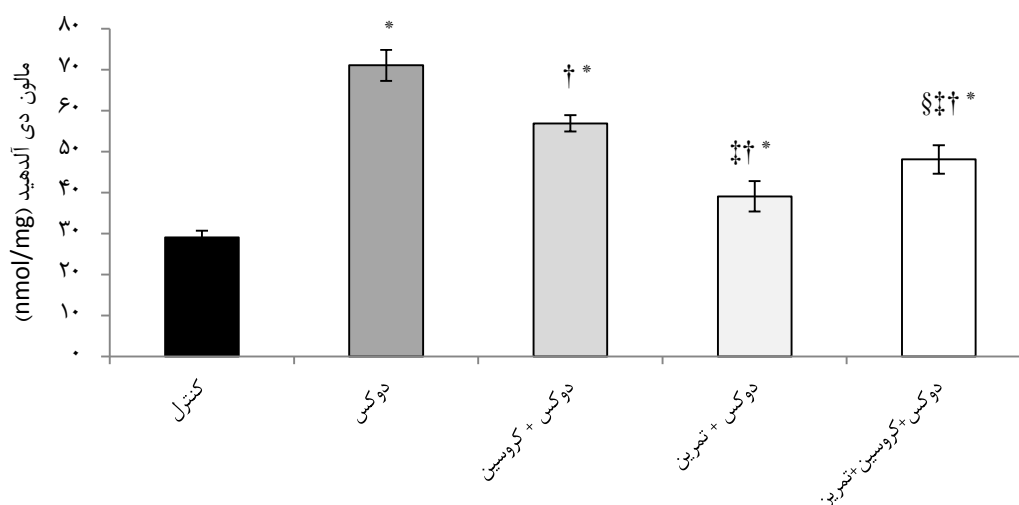
• یافته‌ها

نتایج توصیفی متغیرهای مورد مطالعه در جدول ۱ ارائه شده‌اند. نتایج آزمون آنالیز واریانس یکراهه نشان داد که تفاوت معنی‌داری در غلظت مالون دی آلدئید به عنوان شاخص استرس اکسیداتیو بافت قلب بین گروه‌های مورد مطالعه وجود دارد (F(۴,۴۵)= ۲۷۰/۸۷ p, =۰/۰۰۰۱). فعالیت آنزیم‌های کاتالاز و سوپراکساید دیسموتاز نیز به عنوان شاخص‌های دفاع آنتی اکسیدانی بافت قلب اندازه‌گیری شدند. نتایج تحلیل آماری تفاوت معنی‌داری را در فعالیت آنزیم‌های کاتالاز (F(۴,۴۵)= ۲۷۸/۶۷ p, =۰/۰۰۰۱) و سوپراکساید

جدول ۱. میانگین و انحراف استاندارد متغیرهای گروه‌های مورد مطالعه

متغیرها	کنترل (n = ۱۰)	دوکس (n = ۱۰)	دوکس + کروسین (n = ۱۰)	دوکس + تمرین (n = ۱۰)	دوکس + کروسین + تمرین (n = ۱۰)
وزن (گرم)	۳۲۳ ± ۲۸	۲۶۴ ± ۳۱	۲۹۷ ± ۲۲	۲۸۶ ± ۲۵	۲۷۹ ± ۳۷
مالون دی آلدئید (nmol/mg)	۲۹/۰۷ ± ۱/۶۳	۷۱/۱ ± ۳/۸	۵۶/۹ ± ۲/۰	۳۹/۱ ± ۳/۷	۴۸/۱ ± ۳/۵
کاتالاز (U/mg)	۱۶/۸ ± ۰/۷۴	۵/۸ ± ۰/۵۲	۷/۵ ± ۰/۴۵	۱۴/۲ ± ۱/۳	۸/۶ ± ۱/۰
سوپراکساید دیسموتاز (U/mg)	۲۰/۷ ± ۱/۰	۷/۷ ± ۰/۷۴	۱۲/۱ ± ۰/۸۶	۱۷/۶ ± ۱/۴	۱۴/۰ ± ۱/۰

کلیه مقادیر انحراف استاندارد ± میانگین می‌باشند. دوکس: دوکسوروبیسن



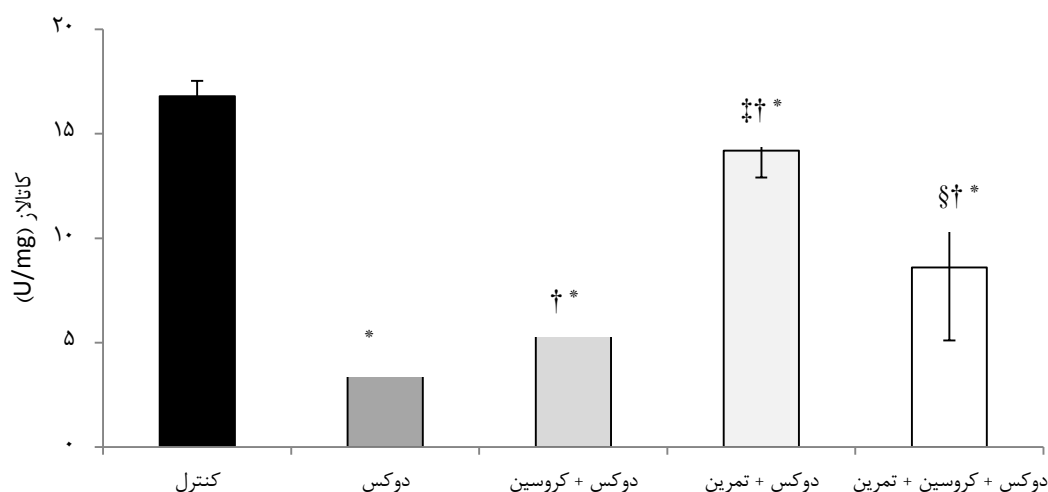
نمودار ۱. مقایسه میانگین و انحراف استاندارد مالون دی آلدئید بین گروه‌های مورد مطالعه

* در مقایسه با گروه کنترل تفاوت معنی‌دار است. † در مقایسه با گروه دوکسوروبیسن (دوکس) معنی‌دار است. ‡ در مقایسه با گروه کروسین معنی‌دار است. § نسبت به گروه تمرین تنها معنی‌دار است.

ترکیب تمرین و کروسین ($p=0/0001$) بود، اما تفاوت معنی داری بین گروه کروسین تنها و ترکیب کروسین و تمرین وجود نداشت ($p=0/063$).

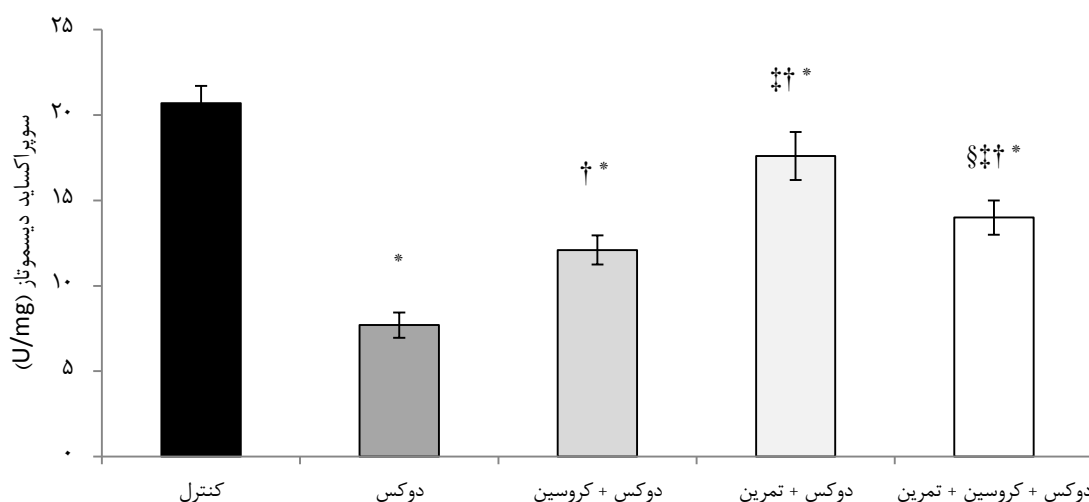
در نمودار ۳ مشاهده می شود که هشت هفته مصرف کروسین ($57/4$ درصد، $p=0/0001$)، انجام تمرین تداومی ($128/8$ درصد، $p=0/0001$) و ترکیب مصرف کروسین و تمرین تداومی ($82/07$ درصد، $p=0/0001$) موجب افزایش معنی دار فعالیت آنزیم سوپراکساید دیسموتاز نسبت به گروه دوکسوروبیسین تنها شد. میزان افزایش فعالیت این آنزیم در گروه تمرین به طور معنی داری بیشتر از گروه کروسین تنها و ترکیب تمرین و کروسین و در گروه ترکیب تمرین و کروسین بیشتر از گروه کروسین تنها بود ($p=0/0001$).

با توجه به آزمون بن فرونی، مشخص شد که تزریق دوکسوروبیسین فعالیت آنزیم های کاتالاز و سوپراکساید دیسموتاز را در بافت قلب موش های صحرایی به طور معنی داری کاهش می دهد (کاتالاز $34/79$ درصد، $p=0/0001$ ؛ سوپراکساید دیسموتاز $37/14$ درصد، $p=0/0001$). همان گونه که در نمودار ۲ مشاهده می شود هشت هفته مصرف کروسین ($p=0/0001$)، تمرین تداومی ($p=0/0001$) و ترکیب مصرف کروسین و تمرین ($p=0/0001$)، فعالیت کاهش یافته ناشی از تزریق دوکسوروبیسین آنزیم کاتالاز بافت قلب را به طور معنی داری افزایش داد، اما آن را به سطوح موش های سالم کنترل نرساند. میزان افزایش فعالیت کاتالاز در گروه تمرین به طور معنی داری بیشتر از گروه کروسین تنها ($p=0/0001$) و



نمودار ۲. مقایسه میانگین و انحراف استاندارد کاتالاز بین گروه های مورد مطالعه

* در مقایسه با گروه کنترل تفاوت معنی دار است. † در مقایسه با گروه دوکسوروبیسین (دوکس) معنی دار است. ‡ در مقایسه با گروه کروسین تنها معنی دار است. § در مقایسه با گروه تمرین تنها معنی دار است.



نمودار ۳. مقایسه میانگین و انحراف استاندارد سوپراکساید دیسموتاز بین گروه های مورد مطالعه

* در مقایسه با گروه کنترل تفاوت معنی دار است. † در مقایسه با گروه دوکسوروبیسین (دوکس) معنی دار است. ‡ در مقایسه با گروه کروسین تنها معنی دار است. § در مقایسه با گروه تمرین تنها معنی دار است.

● بحث

مهمترین یافته های پژوهش حاضر شامل (۱) غلظت مالون دی آلدئید بافت قلب موش های تحت درمان با دوکسوروبیسین پس از هشت هفته تمرین هوازی تداومی، مصرف کروسین و ترکیب تمرین و مصرف کروسین به طور معنی داری کاهش یافت و این میزان کاهش در گروه تمرین تنها بیشتر از گروه کروسین تنها و ترکیب تمرین و کروسین بود. (۲) فعالیت آنزیم های کاتالاز و سوپراکساید دیسموتاز بافت قلب موش های تحت درمان با دوکسوروبیسین پس از هشت هفته تمرین هوازی تداومی، مصرف کروسین و ترکیب دو مداخله افزایش معنی داری نشان داد. میزان افزایش فعالیت آنزیم های کاتالاز و سوپراکساید دیسموتاز در گروه تمرین تنها بیشتر از دو گروه کروسین تنها و ترکیب کروسین و تمرین بود.

دوکسوروبیسین یک داروی شیمی درمانی است علی رغم تأثیر قابل توجه در کنترل تومور، آثار جانبی مخربی بر سلول های سالم نیز دارد. مکانیزم اصلی که اثرات ضد تومور دوکسوروبیسین به آنها نسبت داده می شود، یکی مهار سنتز DNA، RNA و پروتئین و دیگری افزایش استرس اکسیداتیو بواسطه بالا بردن تولید ذرات اکسیژن فعال است (۲۲، ۱۸، ۹). قلب به دلیل حجم میتوکندریایی بالا و دفاع آنتی اکسیدانی درونزاد پایین، بیشترین آسیب پذیری را در مقابل افزایش استرس اکسیداتیو ناشی از دوکسوروبیسین دارد (۱۸، ۶، ۵). در مطالعه ی حاضر نیز تخریب دوکسوروبیسین موجب افزایش ۲۴۴ درصدی غلظت مالون دی آلدئید و کاهش آنزیم های کاتالاز و سوپراکساید دیسموتاز (به ترتیب ۳۴/۵ و ۳۷/۲ درصد نسبت به گروه کنترل) بافت قلب شد. بنابراین نتایج مطالعه ی حاضر با نتایج مطالعات پیشین که گزارش کرده اند دوکسوروبیسین آنزیم های سوپر اکساید دیسموتاز و کاتالاز را کاهش و (۲۲، ۱۲، ۶) سطح مالوندی آلدئید را افزایش می دهد (۲۴، ۲۳، ۱۲، ۶)، همخوانی دارد.

درمان با دوکسوروبیسین فعالیت و محتوای کمپلکس ۱ و ۵ زنجیره انتقال الکترون و بیوژنز میتوکندریایی را کاهش و استرس اکسیداتیو را افزایش می دهد. همچنین تصاویر میکروسکوپ الکترونی از قلب حیوانات تحت درمان با دوکسوروبیسین تغییرات ریخت شناسی میتوکندری از جمله تورم میتوکندری و حتی از دست دادن کریستا (Crista) را نشان داده است. گزارش شده که فعالیت هوازی بر روی تردمیل از کاهش فعالیت کمپلکس های ۱ و ۵ ناشی از دوکسوروبیسین جلوگیری کرده و بیوژنز میتوکندریایی را

بهبود می دهد (۱۹، ۱۸، ۵) و با افزایش محتوای میتوکندریایی و بهبود پتانسیل غشاء میتوکندری از استرس اکسیداتیو جلوگیری می کند (۱۹، ۱۶). بنابراین، احتمالاً یکی از دلایل کاهش پراکسیداسیون لیپیدی در مطالعه ی حاضر بواسطه تأثیر تمرین هوازی بر بهبود کمپلکس ها و پتانسیل غشاء میتوکندری می باشد که موجب کاهش تولید ذرات اکسیژن واکنش گر شده است. همچنین تمرین هوازی با افزایش فعالیت تنفسی میتوکندری و ظرفیت فسفریلاسیون ADP تولید ذرات اکسیژن واکنش گر را کاهش می دهد. دوکسوروبیسین بیوانژتیک میتوکندریایی را مختل می کند و تمرین هوازی با تنظیم مثبت اکسیداسیون احیاء و افزایش توانایی سیستم فسفریلاسیون بواسطه تنظیم مثبت آنزیم های چرخه کربس و فعالیت ATP سنتاز، بیوانژتیک میتوکندری را احیا می کند (۱۹) که از این طریق می تواند اثرات اکسایشی دوکسوروبیسین را کاهش دهد.

به نظر می رسد یک عامل کاهش پراکسیداسیون لیپیدی در موش های تحت درمان با دوکسوروبیسین در مطالعه ی حاضر افزایش دفاع آنتی اکسیدانی باشد، زیرا مطالعات پیشین نشان داده اند که بیش بیانی (overexpression) متالوتیونئین (metallothionein) ویژه قلب در موش های تحت درمان با دوکسوروبیسین، آنها را نسبت به سمیت قلبی ناشی از دوکسوروبیسین مقاوم می کند (۲۵). همچنین گزارش شده که بیش بیانی آنزیم آنتی اکسیدانی کاتالاز اختلالات قلبی ناشی از مصرف دوکسوروبیسین را به طور معنی داری کاهش داد (۲۶). فعالیت بدنی دفاع آنتی اکسیدانی را افزایش و پراکسیداسیون لیپیدی را کاهش می دهد (۲۷). سازگاری های ناشی از تمرین استرس اکسیداتیو، کارایی سیستم های دفاع آنتی اکسیدانی آنزیمی و غیر آنزیمی را افزایش می دهد که منجر به ظرفیت میتوکندریایی بالاتری برای خنثی کردن رادیکال های آزاد و کاهش ذرات اکسیژن واکنش گر می شود (۱۶). گزارش شده که تمرین طولانی مدت فعالیت سوپراکساید دیسموتاز، کاتالاز و گلووتاتیون پراکسیداز را در قلب تنظیم مثبت (upregulation) می کند (۲۹، ۲۸، ۱۷).

یک مکانیزم احتمالی تأثیر آنتی اکسیدانی تمرین هوازی بر کاهش استرس اکسیداتیو، تأثیر آن بر SIRT3 است. زیرا گزارش شده که تمرین هوازی موجب افزایش سطوح SIRT3 میتوکندریایی می شود. SIRT3 یکی از پروتئین های مهم در کنترل فیزیولوژی میتوکندری و تعدیل تولید ذرات اکسیژن واکنش گر است. SIRT3 میتوکندریایی فعالیت آنزیم های تهیه کننده مواد واسط چرخه کربس و همچنین چند پروتئین

زیر واحد زنجیره انتقال الکترون از جمله کمپلکس های ۱، ۴ و ۵ را افزایش می دهد. SIRT3 بواسطه دایستیله کردن سوپراکساید دیسموتاز و فعال کردن آن سطوح NADPH لازم برای افزایش حوضچه گلوکوتانیون احیاء شده را افزایش می دهد و از این طریق موجب افزایش دفاع آنتی اکسیدانی نیز می شود (۱۹). بنابراین، احتمال دارد که تمرین هوازی در مطالعه ی حاضر نیز با افزایش محتوای SIRT3 میتوکندریایی، از یک طرف با تأثیر بر کمپلکس های زنجیره انتقال الکترون موجب کاهش تولید ذرات اکسیژن واکنش گر و از طرف دیگر با افزایش فعالیت سوپراکساید دیسموتاز، خنثی کردن رادیکال های آزاد را افزایش داده باشد و در نتیجه پراکسیداسیون لیپیدی ناشی از مصرف دوکسوروبیسین را کاهش دهد.

فیتوکمیکال ها (Phytochemicals) ملکول های کوچک غیر تغذیه ای مشتق از گیاهان هستند که اثرات محافظتی در مقابل فرایندهای اکسیدانی و التهابی دارند (۲۲). کروسین یک کاروتنوئید مشتق از زعفران است که ویژگی های آنتی اکسیدانی، ضد التهابی و ضد تومور دارد (۱۳). نتایج مطالعه ی حاضر نشان داد که کروسین به تنهایی و همراه با تمرین هوازی موجب کاهش مالون دی آلدئید افزایش یافته ناشی از مصرف دوکسوروبیسین شد. همچنین فعالیت کاهش یافته آنزیم های سوپراکساید دیسموتاز و کاتالاز را به طور معنی داری افزایش داد. مطالعات بسیار محدودی تأثیر مصرف کروسین بر شاخص های استرس اکسیداتیو را مورد بررسی قرار داده اند که نتایج مطالعه ی حاضر را تایید می کنند. الشربینی (Elsherbiny) و همکاران (۲۰۱۶) در مطالعه ای تأثیر مصرف کروسین بر سطوح مالون دی آلدئید و فعالیت آنزیم های آنتی اکسیدانی را در مصرف کنندگان دوکسوروبیسین بررسی نمودند. آنها گزارش کردند که مصرف کروسین موجب کاهش مالون دی آلدئید و افزایش فعالیت آنزیم های آنتی اکسیدانی قلب می شود (۱۲). خان محمدی و همکاران (۱۳۹۷) تأثیر هشت هفته تمرین تناوبی شدید و مصرف کروسین بر استرس اکسیداتیو ناشی از مصرف دوکسوروبیسین را مورد بررسی قرار دادند. هشت هفته تمرین تناوبی شدید، مصرف کروسین و ترکیب مصرف کروسین و تمرین تناوبی شدید سطح مالون دی آلدئید ناشی از مصرف دوکسوروبیسین را در موش های صحرایی نر به طور معنی داری کاهش و فعالیت آنزیم های کاتالاز و سوپراکساید دیسموتاز قلب را به طور معنی داری افزایش داد (۱۵). کفاشی و همکاران (۱۳۹۴) نیز تأثیر مصرف کروسین بر استرس اکسیداتیو ناشی از نفروپاتی بافت کلیه را بررسی نمودند. آنها گزارش کردند که

مصرف کروسین استرس اکسیداتیو ناشی از نفروپاتی را به طور معنی داری بهبود می دهد (۳۰). دوکسوروبیسین از طریق افزایش استرس اکسیداتیو، اختلال در هومئوستاز کلسیم و آپوپتوز اثرات خود را بر سلول ها اعمال می کند (۱۲، ۵، ۶، ۱). با توجه به اینکه اثرات آنتی اکسیدانی، ضد آپوپتوزی و ضد التهابی برای کروسین گزارش شده است (۱۴، ۱۲)، بنابراین به نظر می رسد بواسطه یک یا ترکیبی از اثرات فوق از تأثیر مخرب دوکسوروبیسین جلوگیری کند. مطالعات پیشین پیشنهاد نموده اند که کروسین بیان آنتی اکسیدان هم هیدروژناز (HO-1) را از طریق تعدیل کلسیم کالمودولین القاء می کند و مسیر آنتی اکسیدانی Nrf2/HO-1 را فعال می کند. همچنین نشان داده شده که کروسین استرس اکسیداتیو ناشی از دوکسوروبیسین را کاهش می دهد، مهار سیستم آنتی اکسیدانی درون زاد ناشی از دوکسوروبیسین را از بین برده، افزایش سایتوکاین های پیش التهابی ناشی از دوکسوروبیسین و کاهش سایتوکاین های ضد التهابی ناشی از دوکسوروبیسین را مهار می کند (۱۲). بنابراین، کاهش مالون دی آلدئید و افزایش فعالیت کاتالاز و سوپراکساید دیسموتاز ناشی از کروسین را می توان تا حدودی به اثرات فوق نسبت داد. به نظر می رسد که کروسین در سلول های مختلف با رادیکال های آزاد و همچنین مواد واسط اکسیدان واکنش داده و به این ترتیب با متوقف کردن واکنش های زنجیره ای رادیکال های آزاد از غشاء سلول محافظت می کند (۳۰). گر چه ورزش و کروسین هر کدام به تنهایی پراکسیداسیون لیپیدی را کاهش و فعالیت آنزیم های آنتی اکسیدانی را افزایش دادند، اما ترکیب دو مداخله تأثیر مضاعفی را نسبت به هر کدام به تنهایی نداشت بلکه تأثیر آن حتی به طور معنی داری از تمرین تنها هم کمتر بود. به نظر می رسد تمرین و کروسین هر کدام به تنهایی توانسته اند که نهایت تأثیر محافظتی ممکن را در جهت خنثی کردن اثرات مخرب دوکسوروبیسین اعمال نمایند و بنابراین امکان تأثیر بیشتر با این دوز از کروسین و شدت و مدت تمرین استفاده شده در مطالعه ی حاضر وجود نداشته است. مطالعات در زمینه تأثیر مصرف آنتی اکسیدان های خوراکی بر سازگاری ها با تمرین نشان داده اند که مصرف آنتی اکسیدان ها موجب کاهش سازگاری با تمرین می شود (۳۱)، بنابراین احتمالاً در مطالعه ی حاضر نیز مصرف کروسین سازگاری های آنتی اکسیدانی با تمرین را کاهش داده و همین موضوع باعث تفاوت معنی دار بین گروه تمرین و ترکیب تمرین و کروسین شده است.

هشت هفته تمرین هوازی و مصرف کروسین هر کدام به تنهایی و همراه با هم افزایش پراکسیداسیون لیپیدی و کاهش فعالیت آنزیم های آنتی اکسیدانی ناشی از دوکسوروبیسین را به طور معنی داری بهبود داد. این یافته ها پیشنهاد می کنند که تمرین هوازی تداومی و مصرف کروسین دو مداخله ای هستند که می توانند تا حدودی قلب را در مقابل اثرات مخرب دوکسوروبیسین محافظت کنند. با این وجود ترکیب هر دو با هم در طی هشت هفته و با دوز ارائه شده در مطالعه حاضر اثر بیشتری نسبت به هر کدام به تنهایی ندارد.

سپاسگزاری: مقاله حاضر بخشی از رساله دکتری آقای حکمت شکرریز است که در گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد شوشتر تصویب شده است. نویسندگان مراتب قدردانی خود را از تمامی کارکنان بخش تشریح دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز و گروه فیزیولوژی جانوری دانشگاه شهید چمران اهواز اعلام می دارند.

محدودیت اصلی مطالعه ی حاضر عدم استفاده از حیوانات مبتلا به سرطان بود. گرچه هدف مطالعه ی حاضر بررسی تأثیر تمرین و کروسین بر دفاع آنتی اکسیدانی سلول های سالم بود، اما بررسی تأثیر این مداخله ها بر سلول های سرطانی نتایج دقیق تری را حاصل می کرد. زیرا یکی از موضوعاتی که بر روی آن بحث وجود دارد، تأثیر مصرف آنتی اکسیدان ها و اثرات آنتی اکسیدانی تمرین ورزشی روی کارایی داروهای شیمی درمانی در سلول های سرطانی است. امروزه نظریه هایی وجود دارد که بیان می کنند مصرف آنتی اکسیدان ها یا هر مداخله کاهش دهنده استرس اکسیداتیو، یکی از مکانیزم های تخریب سلول های سرطانی با داروهای شیمی درمانی را تضعیف می کند و از این طریق مانع تأثیرگذاری کامل این داروها در بافت سرطانی بیمار می شود. به طور کلی نتایج مطالعه ی حاضر نشان داد که تزریق دوکسوروبیسین موجب افزایش پراکسیداسیون لیپیدی و کاهش فعالیت آنزیم های آنتی اکسیدانی کاتالاز و سوپر اکساید دیسموتاز در بافت قلب موش های صحرایی می شود.

References

1. Tacar O, Sriamornsak P, Dass CR. Doxorubicin: an update on anticancer molecular action, toxicity and novel drug delivery systems. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 2013;65:157-70.
2. Giampieri F, Alvarez-Suarez JM, Gasparrini M, Forbes-Hernandez TY, Afrin S, Bompadre S, et al. Strawberry consumption alleviates doxorubicin-induced toxicity by suppressing oxidative stress. *Food and Chemical Toxicology* 2016;94:128-37.
3. Kouzi SA, Uddin MN. Aerobic exercise training as a potential cardioprotective strategy to attenuate doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences* 2016;19:399-410.
4. Gorji SM, Malekshah A. Effect of doxorubicin on Bcl2 and Bax expression in Rat heart. *Journal of Gorgan University of Medical Sciences* 2013; 15(1): 19-24.
5. Carvalho FS, Burgeiro A, Garcia R, Moreno AJ, Carvalho RA, Oliveira PJ. Doxorubicin-induced cardiotoxicity: from bioenergetic failure and cell death to cardiomyopathy. *Medicinal research reviews* 2014;34:106-35.
6. El-Agamy DS, Abo-Haded HM, Elkablawy MA. Cardioprotective effects of sitagliptin against doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats. *Experimental biology and medicine* 2016;241:1577-87.
7. Breed JG, Zimmerman AN, Dormans JA, Pinedo HM. Failure of the antioxidant vitamin E to protect against adriamycin-induced cardiotoxicity in the rabbit. *Cancer research* 1980;40:2033-8.
8. Bruynzeel AM, Vormer-Bonne S, Bast A, Niessen HW, van der Vijgh WJ. Long-term effects of 7-mono-hydroxyethylrutoside (monoHER) on DOX-induced cardiotoxicity in mice. *Cancer chemotherapy and pharmacology* 2007;60:509-14.
9. Ahn H-S, Lee D-H, Kim T-J, Shin H-C, Jeon H-K. Cardioprotective Effects of a Phlorotannin Extract Against Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity in a Rat Model. *Journal of medicinal food* 2017;20:944-50.
10. Francis A, Nayak Y. Modulation of Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity by Averrhoa bilimbi extract. *Journal of Young Pharmacists* 2017;9(1): 70-78.
11. Milajerdi A, Haghighatdoost F, Azadbakht L. Saffron (Crocus sativus L.) and its Crocin and Crocetin toxicity against normal and tumor cells: A systematic review. *Clinical Excellence* 2015;4: 33-55.
12. Elsherbiny NM, Salama MF, Said E, El-Sherbiny M, Al-Gayyar MMH. Crocin protects against doxorubicin-induced myocardial toxicity in rats through down-regulation of inflammatory and apoptotic pathways. *Chemico-Biological Interactions* 2016;247:39-48.
13. Fanayi AR, Changizi V, Safa M. Effect of crocin and doxorubicin/radiation on the breast cancer cell line, Michigan Cancer Foundation-7. *Bioscience biotechnology research communications* 2016;9:428-34.
14. Razmaraii N, Babaei H, Nayebi AM, Assadnassab G, Helan JA, Azarmi Y. Crocin treatment prevents doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats. *Life sciences* 2016;157:145-51.

15. Khanmohammadi R, Azarbaijani M, Piri M, Khorsandi L. The Effect of Severe Periodic Training and Crocin on Oxidative Stress in Male Rats Subjected to Doxorubicin Induction. *Armaghane danesh* 2019;23:694-708.
16. de Sousa CV, Sales MM, Rosa TS, Lewis JE, de Andrade RV, Simões HG. The Antioxidant Effect of Exercise: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Medicine* 2017;47:277-93.
17. de Andrade LHS, de Moraes WMAM, Matsuo Junior EH, de Orleans Carvalho de Moura E, Antunes HKM, Montemor J, et al. Aerobic exercise training improves oxidative stress and ubiquitin proteasome system activity in heart of spontaneously hypertensive rats. *Molecular and Cellular Biochemistry* 2015;402:193-202.
18. Ascensão A, Oliveira PJ, Magalhães J. Exercise as a beneficial adjunct therapy during Doxorubicin treatment—Role of mitochondria in cardioprotection. *International Journal of Cardiology* 2012;156:4-10.
19. 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.
20. Oharomari LK, Garcia NF, de Freitas EC, Júnior AAJ, Ovídio PP, Maia AR, et al. Exercise training and taurine supplementation reduce oxidative stress and prevent endothelium dysfunction in rats fed a highly palatable diet. *Life sciences* 2015;139:91-6.
21. Kei S. Serum lipid peroxide in cerebrovascular disorders determined by a new colorimetric method. *Clinica Chimica Acta* 1978;90:37-43.
22. Abushouk AI, Ismail A, Salem AMA, Afifi AM, Abdel-Daim MM. Cardioprotective mechanisms of phytochemicals against doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2017;90:935-46.
23. Ahmadian M, Dabidi Roshan V, Leicht AS. Age-related effect of aerobic exercise training on antioxidant and oxidative markers in the liver challenged by doxorubicin in rats. *Free radical research* 2018;52:775-82.
24. Wonders KY, Hydock DS, Schneider CM, Hayward R. Acute Exercise Protects Against Doxorubicin Cardiotoxicity. *Integrative Cancer Therapies* 2008;7:147-54.
25. Sun X, Zhou Z, Kang YJ. Attenuation of doxorubicin chronic toxicity in metallothionein-overexpressing transgenic mouse heart. *Cancer research* 2001;61:3382-7.
26. Kang YJ, Chen Y, Epstein PN. Suppression of doxorubicin cardiotoxicity by overexpression of catalase in the heart of transgenic mice. *Journal of Biological Chemistry* 1996;271:12610-6.
27. Simioni C, Zauli G, Martelli AM, Vitale M, Sacchetti G, Gonelli A, et al. Oxidative stress: role of physical exercise and antioxidant nutraceuticals in adulthood and aging. *Oncotarget* 2018;9:17181-98.
28. Brown DA, Jew KN, Sparagna GC, Musch TI, Moore RL. Exercise training preserves coronary flow and reduces infarct size after ischemia-reperfusion in rat heart. *Journal of Applied Physiology* 2003;95:2510-8.
29. Taylor RP, Ciccolo JT, Starnes JW. Effect of exercise training on the ability of the rat heart to tolerate hydrogen peroxide. *Cardiovascular research* 2003;58:575-81.
30. Kafashi R, Mohajeri D. Experimental study on protective effects of Crocin on nephropathy induced by complete unilateral ureteral obstruction in the rats. *Comparative psychobiology* 2016;12:1769-82 [in persian].
31. Vincent HK, Bourguignon CM, Vincent KR, Weltman AL, Bryant M, Taylor AG. Antioxidant supplementation lowers exercise-induced oxidative stress in young overweight adults. *Obesity* 2006;14:2224-35.

Protective Effects of Aerobic Training and Crocin on Doxorubicin Induced Heart Tissue Oxidative Stress in Male Rats

Shekarriz H¹, Galedari M^{*2}, Khorsandi L³, Nikbakht M¹

1- Dept. of physical Education, Faculty of Humanities, Shoushtar Branch, Islamic Azad University, Shoushtar, Iran.

2-*Corresponding author: Assistant professor, Dept. of Exercise Physiology, Faculty of Humanities, Ahvaz Branch, Islamic Azad University, Ahvaz, Iran. m.galedari@iauahvaz.ac.ir

3- Associated Professor, Dept. of Anatomical Sciences, Faculty of Medicine, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahwaz, Iran.

Received 8 Dec, 2019

Accepted 15 Mar, 2020

Background and Objectives: Doxorubicin-increased oxidative stress destroys tumors and normal cells, especially in heart tissues. The objective of the present study was to investigate effects of eight weeks of aerobic training and crocin consumption on doxorubicin induced heart tissue oxidative stress in male rats.

Materials & Methods: In this experimental study, 50 male rats were randomly divided into five major groups of control, doxorubicin, doxorubicin with training, doxorubicin with crocin and doxorubicin with a combination of training and crocin. Doxorubicin was intraperitoneally injected at 2 mg/kg BW for seven weeks. The crocin treated groups orally received 10 mg/kg BW, five times per week for eight weeks. Aerobic training included 60 min of treadmill running with 40–60 of maximum speed, five times per week for eight weeks. Malondialdehyde levels and catalase and superoxide dismutase activities were assessed in heart tissues. The ANOVA test was used to compare groups with each other. The significant level was considered at $p \leq 0.05$.

Results: Doxorubicin injection significantly increased malondialdehyde levels ($p=0.0001$) and decreased catalase ($p=0.0001$) and superoxide dismutase ($p=0.0001$) activities in heart tissues. The eight weeks aerobic training, crocin consumption and combination of the two interventions decreased malondialdehyde levels ($p=0.0001$) and increased catalase ($p=0.0001$) and superoxide dismutase activities ($p=0.0001$) in heart tissues of doxorubicin receivers.

Conclusion: Aerobic training and crocin consumption alone and in combination can decrease doxorubicin induced oxidative stress and improve internal antioxidant defense in doxorubicin receivers.

Keywords: Cancer, Chemotherapy, Exercise training, Antioxidant enzymes, Lipid peroxidation