مجله علوم تغذیه و صنایع غذایی ایران
سال هجدهم، شماره ۳، پاییز ۱۴۰۲، صفحات ۱۰-۱

اثر پیشگیرانه تمرین هوازی اجباری، داوطلبانه و مکمل نانوکورکومین بر فیبروز آئورت ناشی از القای مزمن آدریامایسین در موش‌های صحرایی سالمند

فاطمه شریفی[۱]، ولی الله دبیدی روشن[۲]

۱- دکتری فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه مازندران، بابلسر، ایران

۲- نویسنده مسئول: استاد گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه مازندران و قطب علمی پایش سلامت ورزشی و پویش قهرمانی، بابلسر، ایران
پست الکترونیکی: v.dabidi@umz.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۴/۲۰ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۵/۳۰

چکیده

سابقه و هدف: با وجود اثربخشی آدریامایسین در درمان انواع مختلف سرطان، عوارض قلبی_عروقی آن بویژه در سالمندان، چالش برانگیز شده است. هدف این مطالعه بررسی اثر پیشگیرانه تمرین هوازی اجباری، داوطلبانه و مکمل نانوکورکومین بر فیبروز آئورت ناشی از القای مزمن آدریامایسین در موش‌های صحرایی سالمند بود.

مواد و روش‌ها: هفتاد سر موش صحرایی بالغ نر نژاد ویستار ۱۲ هفته‌ای به‌طور تصادفی به ۱۰ گروه تجربی و کنترل تقسیم شدند. سالمندسازی به‌وسیله تزریق دی‌گالاکتوز (۱۰۰میلی‌گرم/کیلوگرم) ایجاد شد. گروه‌های تمرین هوازی اجباری پنج جلسه در هفته به‌مدت شش هفته روی نوارگردان (۲۵–۵۴ دقیقه/روز، شیب ۰٪، سرعت ۱۵-۲۰ متر/دقیقه) دویدند. گروه‌های تمرین داوطلبانه شش هفته به چرخ‌دوار اختیاری دسترسی داشتند. دو هفته آخر، ۱۵ روز تزریق زیرصفاقی (۱میلی‌گرم/کیلوگرم/روز) آدریامایسین/سالین و ۱۴ روز القای نانوکورکومین (۱۰۰میلی‌گرم/کیلوگرم/روز) با گاواژ اجرا شد. چهل و هشت ساعت پس از آخرین جلسه، موش‌ها قربانی و آئورت صعودی برداشته شد. برای تجزیه و تحلیل بافت‌شناسی، رنگ‌آمیزی تری‌کروم مالوری انجام شد. ضخامت منطقه کلاژن و الاستین اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: تفاوت معنی‌داری در ضخامت الاستین بافت آئورت بین گروه‌های مختلف وجود نداشت (p=۰/۱۹۷). ضخامت کلاژن به‌طور معنی‌داری در اثر تمرین داوطلبانه+آدریامایسین (p=۰/۰۰۳)، تمرین اجباری+آدریامایسین (p<۰/۰۰۱)، نانوکورکومین+آدریامایسین (p<۰/۰۰۱)، تمرین داوطلبانه+نانوکورکومین+آدریامایسین (p<۰/۰۰۱) و تمرین اجباری+نانوکورکومین+آدریامایسین (p<۰/۰۰۱) کمتر از گروه آدریامایسین بود. همچنین نسبت ضخامت کلاژن/الاستین در اثر تمرین داوطلبانه+آدریامایسین (p=۰/۰۰۳)، تمرین اجباری+آدریامایسین (p<۰/۰۰۱)، نانوکورکومین+آدریامایسین (p=۰/۰۰۲)، تمرین داوطلبانه+نانوکورکومین+آدریامایسین (p=۰/۰۱۵) و تمرین اجباری+نانوکورکومین+آدریامایسین (p<۰/۰۰۱) کمتر از گروه آدریامایسین بود.

نتیجه‌گیری: تمام رویکردهای به‌کار رفته در پژوهش حاضر ممکن است یک درمان با ارزش برای خنثی کردن افزایش فیبروز آئورت ناشی از آدریامایسین باشند که بخشی از آن بخاطر اثرات مثبت تمرین هوازی و همچنین تأثیر مفید نانوکورکومین بر سیستم قلبی_عروقی است.

واژگان کلیدی: تمرین هوازی، آدریامایسین، نانوکورکومین، ناحیه الاستین و کلاژن، آئورت

• مقدمه

آدریامایسین (Adriamycin, ADR) یکی از قوی‌ترین داروهای آنتراسایکلین است (۱) که به‌طور گسترده برای درمان انواع تومور و بدخیمی‌های سیستمیک مورد استفاده قرار می‌گیرد (۲). مکانیزم عمل ADR در سلول‌های تومور شامل تعامل با هسته، میتوکندری و غشاهای زیستی است، اگرچه برخی از این اهداف در سلول‌های غیرهدف نیز تحت تأثیر قرار می‌گیرند (۳)، بنابراین عوارض جانبی سمی آن در بافت‌های سالم مانند تصلب عروقی (۴) و سمیت قلبی استفاده از آن را محدود کرده‌است (۸-۵). اختلال عملکرد عروقی، که توسط شیمی‌درمانی آنتراسایکلین ایجاد می‌شود، مقدمه‌ای برای ایجاد

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-11-12]

[DOR: 20.1001.1.17357756.1402.18.3.1.2]

و توسعه‌ی بیماری‌های قلبی_عروقی می‌باشد (۹). در بیماران تحت درمان با آنتراسایکلین‌ها، سختی سرخرگ افزایش می‌یابد (۱۰). علی‌رغم این واقعیت که بافت عروقی اولین بافتی است که پس از تزریق تحت تأثیر قرار می‌گیرد (۱۲، ۱۱، ۴)، تحقیقات برروی عروق به‌ویژه آئورت به‌وسیله ADR کمتر مورد توجه قرار گرفته است.

عملکرد مناسب عروق به مشارکت سلول‌ها در دیواره آن، از جمله فیبروبلاست‌ها، سلول‌های عضله صاف و سلول‌های اندوتلیال بستگی دارد. آنها مولکول‌های سیگنالی و پروتئین‌های داربست مانند کلاژن و الاستین را تولید می‌کنند (۱۳). لایه‌های دیواره آئورت حاوی فیبرهای کلاژن، سلول‌های عضله صاف و الیاف الاستیک است. الاستین، بین سلول‌های عضلانی صاف قرار دارد و الاستیسیته را فراهم می‌کنند. کلاژن نیز سلول‌های عضلانی صاف و لایه الاستیک را احاطه کرده است؛ در سفت شدن دیواره عمل می‌کند (۱۴). افزایش نسبت کلاژن/الاستین، سخت شدن دیواره سرخرگی را مشخص می‌کند که منجربه ازدست دادن انعطاف‌پذیری دیواره عروق، ترویج فیبروز قلب و نارسایی قلب در سالمندان می‌شود. از طرفی پیری همراه با ازدست دادن سلول‌های عضلانی صاف، افزایش کلاژن و کاهش الاستین در دیواره آئورت است (۱۵). از این‌رو با توجه به اثرات پیری بر ساختار عروق، در مطالعه حاضر برای اولین بار مدل سالمندی مورد بررسی قرار گرفت.

پیامدهای قرار گرفتن در معرض ADR به‌عنوان یک نگرانی عمده مطرح می‌شود زیرا جمعیت بازماندگان سرطان همچنان در حال افزایش است. بنابراین، جستجو برای درمان‌های محافظت‌کننده از سمیت قلبی_عروقی بسیار مورد توجه است. تمرین ورزشی یک ابزار قدرتمند برای جلوگیری از علائم و بیماری‌های پیری از جمله بیماری‌های قلبی_عروقی و سرطان است (۱۶). انجام تمرینات ورزشی قبل از تشخیص سرطان با ۲۰ تا ۳۷ درصد کاهش خطر عوارض قلبی عروقی در بیماران مبتلا به سرطان اولیه پستان همراه است (۱۷، ۱). در مطالعه‌ای Gibson و همکاران (۲۰۱۳) نشان دادند اختلال عروقی ناشی از ADR به‌وسیله ورزش پیش‌درمان کاهش می‌یابد (۱۲)؛ با وجود اینکه شواهد نشان می‌دهند فعالیت بدنی منظم در بیماران سرطانی باعث بهبود نتایج انکولوژیک و قلبی_عروقی می‌شود، نوع برنامه تمرینی بویژه در عروق بررسی نشده است. اکثر مطالعاتی که اثرات محافظت قلبی برنامه‌های تمرینی را بررسی کرده‌اند، از شنا یا دویدن اجباری استفاده کرده‌اند. اگرچه این پروتکل‌ها، کنترل دقیق مدت و شدت تمرین را میسر می‌سازند، حیوانات استرس سیستمیک زیادی را تجربه می‌کنند که ممکن است پیامدهای فیزیولوژیکی گسترده‌ای داشته باشد (۱۸). بنابراین، در این مطالعه دویدن داوطلبانه برای جداسازی اثرات فعالیت بدنی معمول از استرس اضافی مرتبط با ورزش اجباری به‌کار گرفته شد.

استفاده از ترکیبات گیاهی و طبیعی یا مشتقات آنها برای کاهش اثرات نامطلوب ناشی از عوامل رادیوتراپی/شیمی‌درمانی و/یا افزایش حساسیت سلول‌های تومور به این عوامل در چند دهه گذشته توجه زیادی را به خود جلب کرده است (۵). کورکومین جزء فعال اصلی زردچوبه به‌عنوان محافظت کننده قلبی_عروقی شناخته شده است، خواص ضدالتهابی و آنتی‌اکسیدانی کورکومین می‌تواند به‌طور بالقوه عملکرد اندوتلیال را بهبود بخشد (۱۹). با وجود این، استفاده بالینی از آن به‌واسطه جذب ضعیف، متابولیسم سریع، نیمه‌عمر بیولوژیکی کوتاه و فراهمی زیستی خوراکی ناچیز (تنها ۱٪ در موش‌ها، در انسان ضعیف‌تر) محدود شده‌است، به‌طوریکه سطح سرمی غیرقابل کشف و یا بسیار کم از کورکومین (۰/۰۰۵±۰/۰۰۶ میکروگرم/میلی لیتر/ساعت) در انسان پس از یک دوز خوراکی ۲ گرم/کیلوگرم مشاهده شد (۲۰). بنابراین، دوزهای بسیار بالا (>۳/۶گرم/روز در انسان) برای تولید هر اثر دارویی مورد نیاز است. چندین روش برای افزایش غلظت آن از جمله مصرف دوزهای زیاد کورکومین تا ۸ گرم در روز، مصرف مکرر به‌جای تک‌دوز، مصرف همراه با افزایش دهنده جذب خوراکی و فرمولاسیون نوین دارو مانند تهیه لیپوزوم و نانوذره استفاده گردیده است (۲۰). استفاده از فرمول نانوکورکومین می‌تواند بر فراهمی زیستی ضعیف کورکومین غلبه کند و خواص فیزیکوشیمیایی آن را با توجه به اثربخشی آن افزایش دهد (۲۱). مصرف همزمان نانوکورکومین سمیت قلبی ناشی از آدریامایسین را از طریق مکانیسم‌های مختلف از جمله اثرات آنتی‌اکسیدانی، ضدالتهابی و ضدآپوپتوز کاهش می‌دهد. همچنین اثر محافظت قلبی فرمولاسیون نانوکورکومین در برابر سمیت قلبی ناشی از ADR بیشتر از کورکومین آزاد بود (۲۱). این در حالی است که در مورد اثر بخشی نانوکورکومین به‌ویژه همراه تمرین هوازی بر فیبروز آئورت ناشی از ADR تاکنون پژوهشی صورت نگرفته است.

فرض بر آن است که اثربخشی رویکردهای غیردارویی ترکیبی، به‌ویژه تمرینات داوطلبانه به‌همراه مکمل نانوکورکومین به‌دلیل هم‌افزایی نقش ضداکسایشی در مهار تغییرات ناشی از القای ADR در ایجاد فیبروز آئورت بهتر از اثرات مجزای هر یک از این رویکردها باشد. لذا با توجه به اینکه پیشگیری هرچه بیشتر از سمیت عروقی ناشی از درمان امیدبخش ADR در بیماران سرطانی بسیار حائز اهمیت است، در پژوهش حاضر به ارزیابی اثرات پیشگیرانه تمرینات هوازی اجباری، داوطلبانه،

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-11-12]

[DOR: 20.1001.1.17357756.1402.18.3.1.2]

نانوکورکومین و ترکیب آنها بر فیبروز آئورت ناشی از القای مزمن آدریامایسین در موش‌های صحرایی مدل سالمندی پرداخته شده‌است.

• مواد و روش‌ها

محیط تجربی و ملاحظات اخلاقی

جامعه‌ی آماری پژوهش تجربی حاضر شامل موش‌های صحرائی نر نژاد ویستار، با سن ۱۲ هفته و میانگین وزنی ۳۲±۲۷۲ گرم مرکز انستیتو پاستور آمل بودند که ۷۰ سر از آنها خریداری شد. حیوانات به‌صورت گروه‌های سه/چهار سر موش در قفس‌های پلی‌کربنات شفاف (ساخت انستیتو پاستور ایران) در محیطی با دمای ۲۴_۲۰ درجه سانتی‌گراد، رطوبت ۵۵_۴۵ درصد و چرخه تاریکی به روشنایی ۱۲:۱۲ ساعته نگهداری و آب و غذای ساخت شرکت بهپرور به‌صورت پلت به‌صورت آزاد در دسترسشان قرار گرفت. وزن آزمودنی‌ها در ابتدای پژوهش و هر هفته به‌وسیله ترازوی دیجیتالی با حساسیت ۰/۰۰۱گرم (ساخت کمپانی Sartarias آلمان) اندازه‌گیری می‌شد. همه مراحل راهنمای مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی توسط کمیته اخلاق تحقیقات تجربی (IR.UMZ.REC.1402.021) تأیید شد.

مدل‌سازی سالمندی و دسته‌بندی آمودنی‌ها

پس از یک هفته آشنایی با محیط جدید، مدل‌سازی سالمندی به‌مدت نه هفته و از طریق تزریق درون صفاقی روزانه ۱۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن بدن، دی‌گالاکتوز (ساخت شرکت Sigma آلمان) محلول در نرمال سالین ۰/۹درصد انجام گرفت (۲۳، ۲۲). هفته چهارم پس از شروع مدل‌سازی سالمندی، حیوانات به‌طور تصادفی به ۱۰ گروه تیمار و کنترل (در هر گروه ۷ سر موش، سالین (S)، آدریامایسین (AD)، تمرین داوطلبانه+سالین (VTS)، تمرین داوطلبانه+آدریامایسین (VTAD)، تمرین اجباری+سالین (FTS)، تمرین اجباری+آدریامایسین (FTAD)، نانوکورکومین+سالین (NCS)، نانوکورکومین+آدریامایسین (NCAD)، تمرین داوطلبانه+نانوکورکومین+آدریامایسین (VTNCAD) و تمرین اجباری+نانوکورکومین+آدریامایسین (FTNCAD)) تقسیم شدند.

برنامه تمرین هوازی اجباری و داوطلبانه

در هفته چهارم به‌منظور آشنایی آزمودنی‌ها با نحوه انجام برنامه تمرین هوازی، پنج جلسه راه رفتن و دویدن روی نوارگردان به‌مدت ۱۰_۵ دقیقه با سرعت ۸_۵ متر در دقیقه در نظر گرفته شد. از هفته پنجم، برنامه تمرین هوازی اجباری روی نوارگردان بدون شیب ویژه‌ی جوندگان با مدت فزاینده و با رعایت اصل اضافه بار از ۲۵ به ۵۴ دقیقه و سرعت ۱۵ به ۲۰ متر در دقیقه، ۵ جلسه در هفته و به‌مدت شش هفته اجرا شد (جدول۱). گرم‌کردن و سرد کردن به روش استاندارد انجام شد (۲۵، ۲۴). همچنین از هفته پنجم، آزمودنی‌های سه گروه تمرین داوطلبانه، شش هفته به‌صورت انفرادی در قفس‌های مجهز به چرخ‌دوار (ساخت دانشکده تربیت بدنی دانشگاه مازندران) نگهداری شدند. مسافت طی شده توسط هر یک از آزمودنی‌ها در رأس ساعت مقرر در عصر هر روز توسط محقق یادداشت شد (۲۶).

جدول ۱. جزئیات ۶ هفته برنامه تمرین نوارگردان هوازی اجباری

جلسات تمرین	متغیرهای تمرین	هفته اول	هفته دوم	هفته سوم	هفته چهارم	هفته پنجم	هفته ششم
اول	سرعت*	۱۵	۱۶	۱۷	۱۸	۱۹	۲۰
	مدت**	۲۵	۳۰	۳۵	۴۰	۴۵	۵۰
دوم	سرعت	۱۵	۱۶	۱۷	۱۸	۱۹	۲۰
	مدت	۲۶	۳۱	۳۶	۴۱	۴۶	۵۱
سوم	سرعت	۱۵	۱۶	۱۷	۱۸	۱۹	۲۰
	مدت	۲۷	۳۲	۳۷	۴۲	۴۷	۵۲
چهارم	سرعت	۱۵	۱۶	۱۷	۱۸	۱۹	۲۰
	مدت	۲۸	۳۳	۳۸	۴۳	۴۸	۵۳
پنجم	سرعت	۱۵	۱۶	۱۷	۱۸	۱۹	۲۰
	مدت	۲۹	۳۴	۳۹	۴۴	۴۹	۵۴

*سرعت بر حسب متر بر دقیقه؛ ** مدت بر حسب دقیقه.

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-11-12]

[DOR: 20.1001.1.17357756.1402.18.3.1.2]

تزریق داروی آدریامایسین/سالین و مکمل‌گیری نانوکورکومین

همزمان با دو هفته آخر برنامه تمرین، آدریامایسین هیدروکلراید (ساخت شرکت فایزر استرالیا) روزانه یک میلی‌گرم/کیلوگرم وزن بدن به‌صورت زیرصفاقی به گروه‌های دریافت‌کننده تزریق شد. همچنین به‌منظور یکسان‌سازی شرایط همه آزمودنی‌ها، به گروه‌های دیگر نیز یک واحد انسولینی سالین (سدیم‌کلراید ۰/۹درصد) به‌ازای هر ۱۰۰گرم وزن بدن‌شان به‌صورت زیرصفاقی تزریق شد (۲۷). نظر به جذب ضعیف، متابولیسم سریع، نیمه عمر بیولوژیکی کوتاه و فراهمی زیستی خوراکی ناچیز کورکومین در مقایسه با نانوکورکومین (۲۰)، لذا در مطالعه حاضر از نانوکورکومین (ساخت شرکت نانواکسیر سینا، ایران)، استفاده شد. از هفته نهم، آزمودنی‌های گروه‌های دریافت‌کننده نانوکورکومین ۱۴ روز مکمل نانوکورکومین را روزانه با دوز ۱۰۰میلی‌گرم/کیلوگرم وزن بدن به‌وسیله گاواژ دریافت کردند (۲۸).

برداشت بافت و اندازه‌گیری بافت‌شناسی فیبروز آئورت

چهل و هشت ساعت پس از آخرین تیمار آزمودنی‌های تمام گروه‌های تحقیق در شرایط استراحتی، با کتامین و زایلازین به نسبت ۵ به ۲ بیهوش شدند، سپس آئورت از ناحیه ریشه جدا و توسط آب دیونیزه شستشو شد و بخشی از آن جهت بررسی‌های بافت‌شناسی بلافاصله در مایع فرمالین ۱۰ درصد قرار داده شد.

پس از ۴۸ ساعت پاساژ بافتی به‌صورت زیر انجام شد: برای آب‌زدایی به‌ترتیب از درصدهای مختلف الکل ۷۰، ۸۰، ۹۰، ۱۰۰ (مرحله اول) و ۱۰۰ درصد (مرحله دوم) هر کدام به‌مدت ۶۰ دقیقه استفاده شد. به‌منظور شفاف‌سازی بافت آئورت طی دو مرحله ۴۵ دقیقه‌ای در گزیلل قرار داده شد. در مرحله Embedding و برش بافتی، بافت آئورت طی دو مرحله ۱ساعته در پارافین قرار داده شد. سپس با پارافین جدید قالب‌گیری شد و ۵ دقیقه در دستگاه فور قرار گرفت. سپس تا صبح در دمای محیط قرار داده شد. برش بافتی با دستگاه میکروتوم به ضخامت ۵ میکرومتر زده شد. در مرحله حذف پارافین از روی نمونه، نمونه‌ها در آب گرم قرار داده شدند و بعد برای انتقال بر روی لام، چسب اگ‌آلبومین زده شد. از هر نمونه بافت آئورت، پنج برش بر روی لام قرار داده شد، سپس لام‌ها برای حذف پارافین اضافه ۱ساعت در دستگاه فور با دمای ۶۰ درجه گذاشته شدند. بعد طی دو مرحله ۲۰ دقیقه‌ای در گزیلل قرار داده شدند. در مرحله آب‌دهی به بافت، لام‌ها ۵_۳ دقیقه به‌ترتیب در الکل ۱۰۰ درصد (مرحله اول)، الکل ۱۰۰ درصد (مرحله دوم)، الکل ۹۰، ۸۰، ۷۰ درصد و آب مقطر قرارگرفتند. در مرحله رنگ‌آمیزی، لام‌ها تقریباً ۲۰ ثانیه در محلول بوآن قرار داده شدند و یک ساعت در اتوکلاو ۵۶ درجه قرار گرفتند. سپس با آب جاری شستشو شد تا زردی بوآن گرفته شود و بعد با آب مقطر شسته شدند. ۱۵ دقیقه محلول هماتوکسیلین وایگرت روی بافت ریخته و مجدد با آب جاری و بعد با آب مقطر شستشو شد. لام‌ها را ۲ دقیقه در ببریچ‌اسکارلت قرار داده و پس از شستشو با آب مقطر، حدود ۱۵_۱۰ دقیقه محلول اسیدفسفوتنگستیک و اسیدفسفومولیبدیک را روی لام‌ها ریخته تا بعد از آن با آب شستشو داده و سپس ۲۵_۲۰ دقیقه محلول آنیلین‌بلو روی بافت قرار گرفت. لام‌ها پس از شستشو با آب، ۵_۳ دقیقه با اسیداستیک ۱درصد شسته شدند. در انتها بافت به ترتیب با الکل ۷۰، ۸۰، ۹۰ و ۱۰۰ درصد هر کدام ۲_۱ دقیقه آبگیری شد. در مرحله شفاف‌سازی، لام‌ها طی دو مرحله ۵ دقیقه‌ای در گزیلل قرار داده شدند. در مرحله مانته کردن، بر روی لام مورد نظر چسب انتالان ریخته شد و با آغشته کردن لامل با گزیلل با زاویه ۴۵ درجه بر روی لام قرار گرفت و در دمای محیط قرار گرفت.

بررسی لام‌ها توسط میکروسکوپ نوری

از هر منطقه در هر لام به‌صورت تصادفی توسط میکروسکوپ نوری با لنز ۴۰ عکس‌برداری شد. عکس‌ها توسط نرم‌افزار Image J مورد تجزیه تحلیل قرار گرفت. به این صورت که پس از تعریف خط‌کش دیجیتال ضخامت لایه تونیکاادوانتیسا به‌عنوان منطقه کلاژن و ضخامت لایه تونیکامدیا به عنوان منطقه الاستین اندازه‌گیری شد. نسبت کلاژن/الاستین با تقسیم منطقه کلاژن بر منطقه الاستین محاسبه شد و برای نشان دادن فیبروز ارزیابی شد (۱۵).

روش تجزیه و تحلیل داده‌ها

نظر به طبیعی بودن توزیع داده‌ها با آزمون شاپیروویلک، از آزمون‌های آماری پارامتریک آنالیز واریانس دو راهه چندمتغیره و آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. اندازه اثر با استفاده از مربع eta جزئی ($\eta 2$) محاسبه شد. معنی‌داری در سطح $p<۰/۰۵$ با نرم افزار SPSS نسخه ۲۸ انجام شد.

• یافته‌ها

میزان بقاء روزانه در طول مطالعه ارزیابی شد. میزان بقاء ۴۸ ساعت بعد از آخرین تزریق آدریامایسین در همه گروه‌ها بجز گروه نانوکورکومین+ADR (۸۷/۵درصد)، ۱۰۰درصد بود.

داده‌های توصیفی مربوط به وزن بدن موش‌ها در ابتدا و انتهای پژوهش گروه‌های مختلف در جدول۲ ارائه شده است. با توجه به این جدول ملاحظه می‌شود که میانگین وزن در ابتدای پژوهش تفاوت معنی‌داری میان گروه‌ها ندارد ($p=۰/۹۷۵$). از طرفی آدریامایسین موجب کاهش وزن بدن در انتهای پژوهش در گروه‌های دریافت کننده ADR نسبت به گروه‌های سالین همتای خود شده است ($p=۰/۰۰۰۱$).

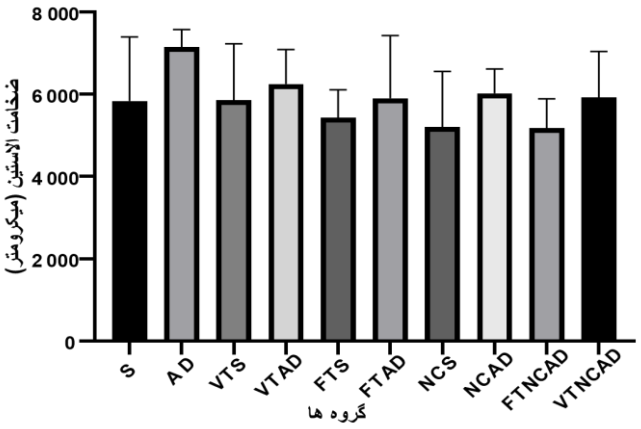
[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-11-12]

[DOR: 20.1001.1.17357756.1402.18.3.1.2]

جدول ۲. مقادیر میانگین و انحراف معیار وزن بدن (بر حسب گرم) موش‌ها در ابتدا و انتهای پژوهش گروه‌های مختلف.

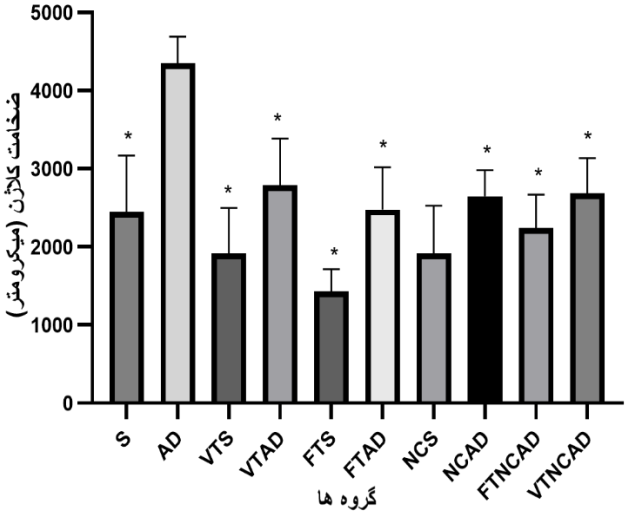
گروه‌ها	میانگین ±انحراف معیار وزن ابتدای پژوهش (گرم)	میانگین ±انحراف معیار وزن انتهای پژوهش (گرم)
سالین	۲۶۴/۰۰±۴۷/۰۸	۳۹۸/۱۴±۴۸/۲۴
آدریامایسین	۲۶۵/۷۱±۴۳/۲۶	۲۸۰/۴۳±۴۷/۷۴
نانوکورکومین+سالین	۲۶۷/۱۴±۴۶/۰۸	۳۹۰/۴۳±۷۱/۰۹
نانوکورکومین+ آدریامایسین	۲۶۴/۵۷±۵۲/۳۲	۲۶۰/۸۶±۲۹/۳۷
تمرین هوازی اجباری+سالین	۲۷۲/۸±۲۷/۷	۳۶۳/۸۶±۳۰/۸۳
تمرین هوازی اجباری+ آدریامایسین	۲۶۷/۲±۲۷/۶	۲۶۵/۲۹±۳۳/۶۵
تمرین اختیاری+سالین	۲۷۸/۳۳±۲۱/۱۳	۳۷۲/۴۰±۱۹/۴۰
تمرین اختیاری+ آدریامایسین	۲۸۰/۵۷±۲۴/۶۴	۳۰۴/۷۱±۲۳/۳۲
تمرین هوازی اجباری+ نانوکورکومین+ آدریامایسین	۲۸۱/۵±۱۶/۸۹	۲۹۴/۷۵±۲۵/۹۳
تمرین اختیاری+ نانوکورکومین+ آدریامایسین	۲۷۵/۸۳±۱۶/۸۶	۲۹۰/۶۷±۱۵/۸۹

همانطور که در شکل۱ مشخص است تفاوت معنی‌داری در ضخامت منطقه الاستین بافت آئورت بین گروه‌های مختلف وجود نداشت (p=۰/۱۹۷). نتایج به‌دست آمده بیانگر عدم وجود تأثیر معنی‌دار آدریامایسین بر الاستین (p=۰/۰۸۷، اندازه اثر ۰/۰۷۱)، فاکتور تمرین بر الاستین (p=۰/۱۹۱، اندازه اثر۰/۰۷۹)، فاکتور مکمل برالاستین (p=۰/۱۴۲، اندازه اثر ۰/۰۴۸) و اثر متقابل تمرین*مکمل بر الاستین (p=۰/۶۳۷، اندازه اثر ۰/۰۲۰) بود.



شکل ۱. ضخامت منطقه الاستین بافت آئورت گروه‌های مختلف.
S: سالین، AD: آدریامایسین، VTS: تمرین اختیاری + سالین، VTAD: تمرین اختیاری + آدریامایسین، FTS: تمرین اجباری + سالین، FTAD: تمرین اجباری + آدریامایسین، NCS: نانوکورکومین +سالین، NCAD: نانوکورکومین + آدریامایسین، FTNCAD: تمرین اجباری + نانوکورکومین + آدریامایسین و VTNCAD: تمرین اختیاری + نانوکورکومین + آدریامایسین.

از طرفی نتایج به‌دست آمده بیانگر وجود تأثیر معنی‌دار آدریامایسین بر کلاژن (p<۰/۰۰۱، اندازه اثر۰/۴۳۸)، فاکتور تمرین بر کلاژن (p<۰/۰۰۱، اندازه اثر۰/۳۷۶)، فاکتور مکمل بر کلاژن (p=۰/۰۱۴، اندازه اثر۰/۱۴۱) و اثر متقابل تمرین*مکمل بر کلاژن (p=۰/۰۰۲، اندازه اثر۰/۲۷۵) بود. آزمون تعقیبی مشخص کرد که ضخامت منطقه کلاژن بافت آئورت گروه‌های S (p<۰/۰۰۱)، VTS (p<۰/۰۰۱)، VTAD (p=۰/۰۰۳)، FTS (p<۰/۰۰۱)، FTAD (p<۰/۰۰۱)، NCS (p<۰/۰۰۱)، NCAD (p=۰/۰۰۱)، VTNCAD (p=۰/۰۰۱) و FTNCAD (p<۰/۰۰۱) به‌طور معنی‌داری کمتر از گروه AD بود (شکل۲).



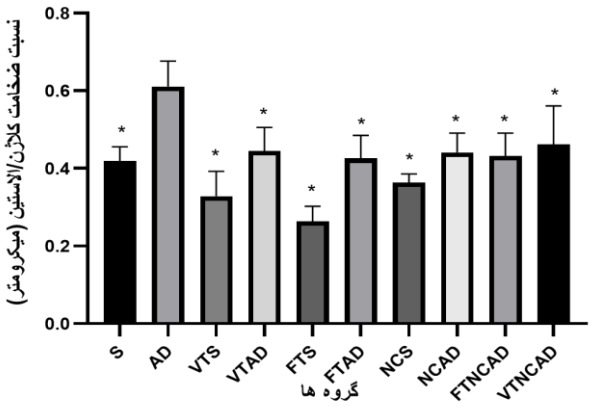
شکل ۲. ضخامت منطقه کلاژن بافت آئورت گروه‌های مختلف
S: سالین، AD: آدریامایسین، VTS: تمرین اختیاری + سالین، VTAD: تمرین اختیاری + آدریامایسین، FTS: تمرین اجباری + سالین، FTAD: تمرین اجباری + آدریامایسین، NCS: نانوکورکومین +سالین، NCAD: نانوکورکومین + آدریامایسین، FTNCAD: تمرین اجباری + نانوکورکومین + آدریامایسین و VTNCAD: تمرین اختیاری + نانوکورکومین + آدریامایسین. * اختلاف معنی دار با گروه AD.

همچنین آدریامایسین بر نسبت کلاژن/الاستین (p<۰/۰۰۱، اندازه اثر۰/۴۸۰)، فاکتور تمرین بر نسبت کلاژن/الاستین (p<۰/۰۰۱، اندازه اثر۰/۳۴۹) و اثر متقابل تمرین*مکمل بر نسبت کلاژن/الاستین (p=۰/۰۰۱، اندازه اثر ۰/۲۸۵) معنی‌دار بود. آزمون تعقیبی توکی مشخص کرد نسبت ضخامت منطقه

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-11-12]
[DOR: 20.1001.1.17357756.1402.18.3.1.2]

کلاژن/الاستین بافت آئورت گروه‌های S (p<۰/۰۰۱)، VTS (p<۰/۰۰۱)، VTAD (p=۰/۰۰۳)، FTS (p<۰/۰۰۱)، FTAD (p=۰/۰۰۱)، NCS (p<۰/۰۰۱)، NCAD (p=۰/۰۰۲)، VTNCAD (p=۰/۰۱۵) و FTNCAD (p=۰/۰۰۱) به‌طور معنی‌داری کمتر از گروه AD بود (شکل۳ و ۴).

همچنین بین تغییرات ضخامت منطقه کلاژن و نسبت ضخامت منطقه کلاژن/الاستین بافت آئورت ناشی از القای ADR بین گروه‌های FTAD، VTAD، NCAD، VTNCAD و FTNCAD تفاوت معنی‌داری وجود نداشت (p≥۰/۰۵) (شکل۲، ۳ و ۴).

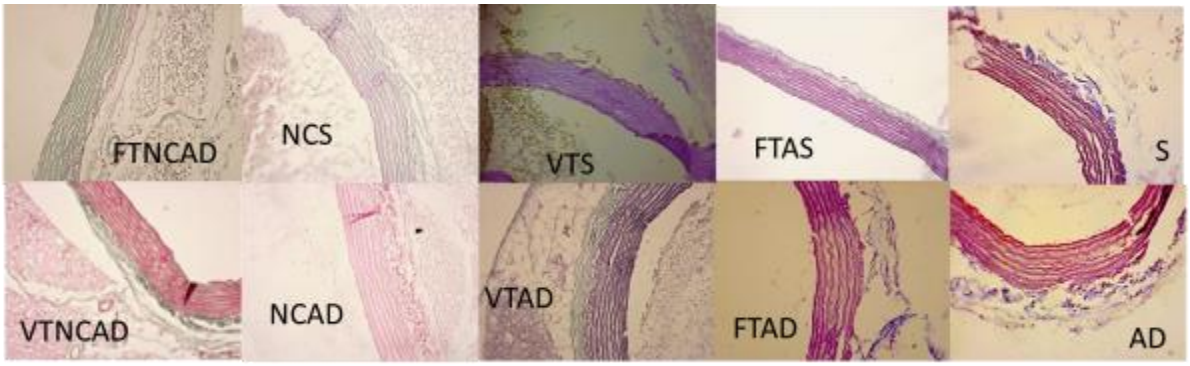


شکل ۳. نسبت ضخامت منطقه کلاژن/ الاستین بافت آئورت گروه‌های مختلف

S: سالین، AD: آدریامایسین، VTS: تمرین اختیاری + سالین، VTAD: تمرین اختیاری + آدریامایسین، FTS: تمرین اجباری + سالین، FTAD: تمرین اجباری + آدریامایسین، NCS: نانوکورکومین +سالین، NCAD: نانوکورکومین + آدریامایسین، FTNCAD: تمرین اجباری + نانوکورکومین + آدریامایسین و VTNCAD: تمرین اختیاری + نانوکورکومین + آدریامایسین. * اختلاف معنی دار با گروه AD.

• بحث

نتایج پژوهش حاضر حاکی از وقوع فیبروز آئورت متعاقب القای آدریامایسین و کاهش فیبروز آئورت متعاقب اجرای رویکردهای غیردارویی از قبیل تمرینات اجباری و داوطلبانه و نانوکورکومین بوده است، به‌گونه‌ای که تفاوت معنی‌داری در ضخامت منطقه الاستین بافت آئورت بین گروه‌های مختلف وجود نداشت. بعلاوه، بین تغییرات ضخامت کلاژن و نسبت کلاژن/الاستین بافت آئورت متعاقب تمرین هوازی اجباری و داوطلبانه تفاوت معنی‌داری وجود نداشت. این یافته پژوهش حاضر که القای آدریامایسین موجب فیبروز آئورت شد، همسو با یافته‌های حاصل از مطالعات قبلی در خصوص تأثیر القای آدریامایسین بود. در همین راستا، Zhang و همکاران (۲۰۱۲) بیان کردند آنتراسایکلین‌ها برای ایجاد تغییرات منفی سرخرگی مطرح شده‌اند، این تغییرات تاحدی پس از قطع درمان معکوس می‌شوند (۲۹). مکانیزم‌های آئورتوپاتی ناشی از آدریامایسین در جزئیات مشخص نیست. مکانیزم‌های پیشنهادی واسکولوپاتی ناشی از آدریامایسین شامل اختلال عملکرد اندوتلیال (۴)، سرکوب اندوتلین-۱ در سلول‌های اندوتلیال (۳۰)، انحطاط ساختارهای اندوتلیال، آپوپتوز سلول‌های اندوتلیال و عضلات صاف (۴)، افزایش فعالیت پیش‌برنده انعقاد (۳۱)، اختلال عملکرد عضلات صاف و اختلال در تنظیم مقادیر کلسیم آن است (۳۰). مسمومیت اندوتلیال ناشی از آنتراسایکلین‌ها به‌نظر می‌رسد تحت تأثیر چندین مکانیزم مانند تجمع دارو در هسته، میتوکندری، ترمیم DNA، مکانیزم‌های سیگنالینگ ناشی از استرس، بهم‌ریختگی شبکیه سارکوپلاسمی، استرس نیتراتوزاتیو، فعالیت در انتقال دهندگان مواد، متابولیسم دارو، مهار TopI و II باشد (۷). ADR می‌تواند به سرعت رادیکال‌های آزاد را از طریق eNOS تولید کند که منجر به کاهش همراه با دسترسی زیستی NO شود (۱۲).



شکل ۴. سرخرگ آئورت با رنگ آمیزی تری‌کروم مالوری در گروه‌های مختلف

S: سالین، AD: آدریامایسین، FTS: تمرین اجباری + سالین، FTAD: تمرین اجباری + آدریامایسین، VTS: تمرین اختیاری + سالین، VTAD: تمرین اختیاری + آدریامایسین، FTNCAD: تمرین اجباری + نانوکورکومین + آدریامایسین و VTNCAD: تمرین اختیاری + نانوکورکومین + آدریامایسین.

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-11-12]

[DOR: 20.1001.1.17357756.1402.18.3.1.2]

طبق نتایج مطالعه حاضر تفاوت معنی‌داری در ضخامت منطقه الاستین بافت آئورت بین گروه‌های مختلف وجود نداشت. در مطالعه‌ای Uhm و همکاران (۲۰۱۴) نشان دادند که آدریامایسین تمایل به کاهش کیفیت فیبر الاستین دارد. نتیجه کاهش مقدار الاستین، کاهش استحکام آئورت و افزایش سختی آئورت است و این به معنی پروسه‌های پاتولوژیک و تغییر وضع ساختاری آئورت می‌باشد (۳۲). به‌دلیل اینکه در پژوهش حاضر ضخامت منطقه الاستین بررسی شد و در مطالعه‌ی Uhm و همکاران کیفیت فیبر الاستین مورد توجه قرار گرفته‌است نمی‌توان با قاطعیت نظر داد که عدم تغییر ضخامت منطقه الاستین در مطالعه حاضر به‌منزله عدم تغییر کیفیت فیبر الاستین باشد.

یافته دیگر مطالعه حاضر نشان داد تمرین هوازی اجباری و داوطلبانه قبل و طی تزریق آدریامایسین موجب کاهش فیبروز آئورت شد. این یافته همسو با یافته‌های حاصل از مطالعات قبلی در خصوص تأثیر مهاری و تضعیف کننده تمرین بر اثرات جانبی آدریامایسین بود. در همین راستا، در مطالعه‌ای Gibson و همکاران (۲۰۱۳) اختلال عروقی ناشی از ADR و تضعیف آن به‌وسیله ورزش پیش‌درمان را بررسی کردند. نتایج آنها نشان داد که ورزش مزمن اختلال عملکرد عضله صاف عروق مرتبط با درمان ADR را کاهش می‌دهد (۱۲). ورزش علاوه بر بهبود عملکرد اندوتلیال (۱۲، ۱۱)، برای بهبود عملکرد عضلات صاف عروقی نیز مستند شده است. این سازگاری‌ها که در بهبود اداره Ca^{2+} شرکت می‌کند، ممکن است به بهبود عملکرد گیرنده ریانودین شبکه سارکوپلاسمی در رهاسازی و تجزیه Ca^{2+} نسبت داده شود. همچنین تمرین ورزشی اداره Ca^{2+} را با افزایش کانال Ca^{2+} نوع L و تراکم کانال K^{+} فعال شده با Ca^{2+} بهبود می‌بخشد؛ در نتیجه سهمشان را در حفظ غلظت یون و پتانسیل غشاء در سلول‌های عضلانی صاف افزایش داده و تون عروقی را بهبود می‌بخشد. این سازگاری‌ها به ورزش ممکن است منجر به افزایش حساسیت به عوامل وازواکتیو مستقل از اندوتلیوم و بهبود کلی عروقی دیده شده در افراد تمرین کرده تحت درمان ADR شود (۱۲). افزایش آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی همراه با ورزش استقامتی مزمن ممکن است نقش مهمی در حفظ عملکرد انقباضی و استراحتی عروق با درمان ADR داشته باشد. تولید ROS دسترسی زیستی نیتریک‌اکسیدسنتاز مشتق از اندوتلیوم (eNOS) را کاهش می‌دهد، که منجر به کاهش استراحت وابسته به اندوتلیوم می‌شود. از سوی دیگر افزایش تنش برشی در ارتباط با ورزش، یک محرک قدرتمند تولید NO و بازسازی عروق است. علاوه بر این، تنش برشی آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان سوپراکسید دیسموتاز و گلوتاتیون پراکسیداز را تنظیم مثبت می‌کند که باعث برداشتن رادیکال‌های آزاد می‌شود (۱۲، ۷). از طرفی بین تغییرات فیبروز آئورت ناشی از القای ADR پس از تمرین هوازی اجباری و داوطلبانه تفاوت معنی‌داری وجود نداشت. یکی از دلایل احتمالی این امر ممکن است شدت تمرین ورزشی باشد. شدت تمرین بعنوان یکی از عوامل مهمی است که می‌تواند بر یافته‌های مطالعات مختلف اثرگذار باشد، به‌گونه‌ای که در مطالعاتی که از تمرینات با شدت زیاد استفاده نموده بودند، هم‌افزایی شوک دستگاه و استرس ناشی از القای زیرصفاقی، نتایج متنقضی را به‌دنبال داشت. از این رو، در مقایسه با برخی از مطالعات دیگر، شدت تمرین در مطالعه حاضر برای جلوگیری از شوک مکرر به حیوانات، با رعایت اصل اضافه بار، شدت متوسط در نظر گرفته شد.

موضوع دیگری که برای نخستین بار در مطالعه حاضر بررسی شد، ارزیابی اثرات مجزا و ترکیبی نانوکورکومین و تمرینات هوازی بر فیبروز آئورت بود. نتایج مطالعه حاضر نشان داد که مکمل‌گیری نانوکورکومین با و بدون تمرینات هوازی اجباری و داوطلبانه، از فیبروز آئورت ناشی از القای آدریامایسین جلوگیری می‌کند که همسو با یافته های برخی محققان می‌باشد (۳۳، ۱۹). برای نمونه، مطالعه‌ی محمد و همکاران (۲۰۰۹) نشان داد که عصاره زردچوبه (کورکومین) به‌طور مستقیم از سمیت کلی ADR محافظت می‌کند. اثر محافظتی عصاره زردچوبه با خواص آنتی‌اکسیدانی و زدودن رادیکال آزاد آن همراه است (۳۳). اثرات مفید کورکومین در سیستم عروقی به‌وسیله افزایش سطح هموآکسیژناز ۱، NOS و سیرتوئین‌ها (sirtuins) ایجاد می‌شود (۳۴). در مطالعه دیگری، Sugawara و همکاران (۲۰۱۲) نشان دادند که برنامهٔ تمرین استقامتی همراه با مصرف کورکومین موجب اثرات مطلوبتری بر همودینامیک سرخرگ مرکزی زنان یائسه سالم نسبت به هر کدام از تمرین استقامتی و یا مصرف کورکومین به‌تنهایی شد (۱۹). همچنین علی‌رغم انتظار، نشان داده شد که اثربخشی رویکردهای غیردارویی ترکیبی در مهار فیبروز آئورت ناشی از القای ADR بهتر از اثرات مجزای هر یک از این رویکردها نبود. احتمالاً این موضوع می‌تواند منعکس کننده مسیرهای مشترک اثربخشی ورزش و نانوکورکومین در مهار عوارض جانبی آدریامایسین در آئورت باشد که موجب هم‌افزایی اثر نشد.

بنابر نتایج مطالعه حاضر، همه رویکردهای به‌کار رفته در مطالعه حاضر می‌توانند تاحدی از افزایش فیبروز آئورت ناشی از القای آدریامایسین پیشگیری کنند. با در نظر گرفتن اثرات مثبت تمرین هوازی بر عروق از جمله اثرات ضداکسایشی آن و همچنین تأثیر مفید کورکومین بر سیستم قلبی_عروقی این احتمال وجود دارد که بهبود مورد مشاهده در دیواره سرخرگ

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-11-12]

[DOR: 20.1001.1.17357756.1402.18.3.1.2]

آئورت در مطالعه حاضر ناشی از این تغییرات باشد. هرچند که مطالعات بعدی برای یافتن سایر مسیرهایی که تمرین هوازی و نانوکورکومین از طریق آن عمل می‌کنند مورد نیاز است.

سپاسگزاری

این مقاله حاصل بخشی از نتایج رساله دکترا در دانشگاه مازندران بوده که لازم است تا مراتب قدردانی خود را از همکاران محترم که در انجام این پژوهش مساعدت نمودند اعلام داریم.

• References

1. Ghignatti PVdC, Nogueira LJ, Lehnen AM, Leguisamo NM. Cardioprotective effects of exercise training on doxorubicin-induced cardiomyopathy: a systematic review with meta-analysis of preclinical studies. Scientific Reports. 2021;11(1):6330.
2. Dulf PL, Mocan M, Coadă CA, Dulf DV, Moldovan R, Baldea I, et al. Doxorubicin-induced acute cardiotoxicity is associated with increased oxidative stress, autophagy, and inflammation in a murine model. Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology. 2023:1-11.
3. Mustafa S, Ijaz MU, ul Ain Q, Afsar T, Almajwal A, Shafique H, et al. Isorhamnetin: a flavonoid, attenuated doxorubicin-induced testicular injury via regulation of steroidogenic enzymes and apoptotic signaling gene expression in male rats. Toxicology Research. 2022;11(3):475-85.
4. Murata T, Yamawaki H, Yoshimoto R, Hori M, Sato K, Ozaki H, et al. Chronic effect of doxorubicin on vascular endothelium assessed by organ culture study. Life sciences. 2001;69(22):2685-95.
5. Zhang Q, Wu L. In vitro and in vivo cardioprotective effects of curcumin against doxorubicin-induced cardiotoxicity: a systematic review. Journal of Oncology. 2022;2022.
6. Rawat PS, Jaiswal A, Khurana A, Bhatti JS, Navik U. Doxorubicin-induced cardiotoxicity: An update on the molecular mechanism and novel therapeutic strategies for effective management. Biomedicine & Pharmacotherapy. 2021;139:111708.
7. Gaytan SL, Lawan A, Chang J, Nurunnabi M, Bajpeyi S, Boyle JB, et al. The beneficial role of exercise in preventing doxorubicin-induced cardiotoxicity. Frontiers in Physiology. 2023;14:393.
8. Sun J, Zhou J, Sun S, Lin H, Zhang H, Zhong Z, et al. Protective effect of urotensin II receptor antagonist urantide and exercise training on doxorubicin-induced cardiotoxicity. Scientific Reports. 2023;13(1):1279.
9. Maurer GS, Clayton ZS. Anthracycline chemotherapy, vascular dysfunction and cognitive impairment: burgeoning topics and future directions. Future Cardiology. 2022(0).
10. Moreo A, Vallerio P, Ricotta R, Stucchi M, Pozzi M, Musca F, et al. Effects of cancer therapy targeting vascular endothelial growth factor receptor on central blood pressure and cardiovascular system. American Journal of Hypertension. 2016;29(2):158-62.
11. Mclaughlin M, Hesketh KL, Horgan SL, Florida-James G, Cocks M, Strauss JA, et al. Ex Vivo treatment of coronary artery endothelial cells with serum post-exercise training offers limited protection against in vitro exposure to FEC-T chemotherapy. Frontiers in Physiology. 2023;14:62.
12. Gibson NM, Greufe SE, Hydock DS, Hayward R. Doxorubicin-induced vascular dysfunction and its attenuation by exercise preconditioning. Journal of cardiovascular pharmacology. 2013;62(4):355-60.
13. Rahimi O, Melo AC, Westwood B, Grier RD, Tallant EA, Gallagher PE. Angiotensin-(1–7) reduces doxorubicin-induced aortic arch dysfunction in male and female juvenile Sprague Dawley rats through pleiotropic mechanisms. Peptides. 2022:170784.
14. Horta PP, Carvalho. JJ, Mandarim–de-Lacerda C. Exercise training attenuates blood pressure elevation and adverse remodeling in the aorta of spontaneously hypertensive rats. Life Sciences. 2005;77:3336-43.
15. Souza RRd, Santos SMd, Maifrino LBM, Gama EF, Caperuto EC, Maldonado DC. Resistance training attenuates the effects of aging in the aorta of Wistar rats. Motriz: Revista de Educação Física. 2015;21:421-7.
16. Pera ML, Speretta GF. Effects of Exercise on Vascular Toxicity Associated with Breast Cancer Treatment: A Narrative Review. Current Vascular Pharmacology. 2022.
17. Ahmadian M, Dabidi Roshan V. Modulatory effect of aerobic exercise training on doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats with different ages. Cardiovascular Toxicology. 2018;18(1):33-42.
18. Chicco AJ, Schneider CM, Hayward R. Voluntary exercise protects against acute doxorubicin cardiotoxicity in the isolated perfused rat heart. American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology. 2005;289(2):R424-R31.
19. Sugawara J, Akazawa N, Miyaki A, Choi Y, Tanabe Y, Imai T, et al. Effect of endurance exercise training and curcumin intake on central arterial hemodynamics in postmenopausal women: pilot study. American journal of hypertension. 2012;25(6):651-6.
20. He Y, Yue Y, Zheng X, Zhang K, Chen S, Du Z. Curcumin, inflammation, and chronic diseases: how are they linked? Molecules. 2015;20(5):9183-213.
21. Moutabian H, Ghahramani-Asl R, Mortezazadeh T, Laripour R, Narmani A, Zamani H, et al. The cardioprotective effects of nano-curcumin against doxorubicin-induced cardiotoxicity: A systematic review. Biofactors. 2022;48(3):597-610.
22. Chang Y-M, Chang H-H, Kuo W-W, Lin H-J, Yeh Y-L, Padma Viswanadha V, et al. Anti-apoptotic and pro-survival effect of alpinate oxyphyllae fructus (AOF) in a d-galactose-induced aging heart. International journal of molecular sciences. 2016;17(4):466.
23. Kim SY, Lee J. Exercise Training suppresses vascular fibrosis in aging obesity induced rats. Journal of exercise nutrition & biochemistry. 2014;18(2):175.
24. Ashrafi J, Dabidi Roshan V, Mahjoub S. Cardioprotective effects of aerobic regular exercise against doxorubicin-

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-11-12]

[DOR: 20.1001.1.17357756.1402.18.3.1.2]

induced oxidative stress in rat. Afr J Pharm Pharmacol. 2012;6(31):2380-8.

25. Shirinbayan V, Dabidi Roshan V, Mahjoub S. The therapeutic effect of endurance training on adriamycin-induced cardiac stress in rats. Iranian Journal of Health and Physical Activity. 2013;4(2):8-17.
26. 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.
27. Hydock DS, Lien C-Y, Jensen BT, Parry TL, Schneider CM, Hayward R. Rehabilitative exercise in a rat model of doxorubicin cardiotoxicity. Experimental biology and medicine. 2012;237(12):1483-92.
28. Reddy PS, Begum N, Mutha S, Bakshi V. Beneficial effect of Curcumin in Letrozole induced polycystic ovary syndrome. Asian Pacific Journal of Reproduction. 2016;5(2):116-22.
29. Zhang S, Liu X, Bawa-Khalfe T, Lu L-S, Lyu YL, Liu LF, et al. Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity. Nature medicine. 2012;18(11):1639-42.
30. Matsuura C, Brunini TM, Carvalho LC, Resende AC, Carvalho JJ, de Castro JPW, et al. Exercise training in doxorubicin-induced heart failure: effects on the L-arginine–NO pathway and vascular reactivity. Journal of the American Society of Hypertension. 2010;4(1):7-13.
31. Ben Aharon I, Bar Joseph H, Tzabari M, Shenkman B, Farzam N, Levi M, et al. Doxorubicin-induced vascular toxicity–targeting potential pathways may reduce procoagulant activity. PLoS One. 2013;8(9):e75157.
32. Uhm J-S, Chung W-B, Yoon J-S, Oh Y-S, Youn H-J. Effects of adriamycin and candesartan on the collagen and elastin of the aorta in rats. Clinical Hypertension. 2014;20(1):1-8.
33. Mohamad RH, El-Bastawesy AM, Zekry ZK, Al-Mehdar HA, Al-Said MGAM, Aly SS, et al. The role of Curcuma longa against doxorubicin (adriamycin)-induced toxicity in rats. Journal of medicinal food. 2009;12(2):394-402.
34. Grabowska W, Kucharewicz K, Wnuk M, Lewinska A, Suszek M, Przybylska D, et al. Curcumin induces senescence of primary human cells building the vasculature in a DNA damage and ATM-independent manner. Age. 2015;37:1-17.

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-11-12]

[DOR: 20.1001.1.17357756.1402.18.3.1.2]

Preventive Effects of Forced and Voluntary Aerobic Exercises and Nanocurcumin Supplementation on Aortic Fibrosis Following Chronic Induction of Adriamycin in Aging Rats

Sharifi F[1], Dabidi Roshan V*[2]

1- PhD, Exercise Physiology, Department of Sport Physiology, Faculty of Sport Sciences, University of Mazandaran, Babolsar, Iran.

2- Corresponding Author: Professor, Department of Sports physiology, Faculty of Physical Education and Sports Sciences, University of Mazandaran, Babolsar, Iran and Athletic Performance and Health Research Center, University of Mazandaran, Babolsar, Iran. Email:* v.dabidi@umz.ac.ir

Received 11 Jul, 2023 **Accepted 21 Aug, 2023**

Background and Objectives: Despite the effectiveness of Adriamycin in the treatment of various types of cancer, its cardiovascular complications have become challenging, especially in the elderly. The aim of this study was to investigate the preventive effects of forced and voluntary aerobic exercise and nanocurcumin supplementation on aortic fibrosis following chronic induction of adriamycin in aging rats.

Materials & Methods: Seventy 12-week-old male Wistar rats were randomly divided into 10 experimental and control groups. Aging was induced by digalactose (100 mg/kg). Forced aerobic training groups ran five sessions weekly for six weeks on a treadmill (25-54 minutes/day, slope 0%, speed 15-20 meters/minute). Voluntary exercise groups had access to a running wheel for six weeks. In the last two weeks, 15 days of subcutaneous injection (1 mg/kg/day) of adriamycin/saline and 14 days of nanocurcumin induction (100 mg/kg/day) by gavage were performed. Forty-eight hours after the last session, the rats were sacrificed and the ascending aorta was removed. Mallory's trichrome staining was performed for histological analysis. The thickness of the collagen and elastin area was measured.

Results: There was no significant difference in elastin thickness of aortic tissue between different groups ($p=0.197$). Collagen thickness significantly due to voluntary-exercise+Adriamycin ($p=0.003$), forced-exercise+Adriamycin ($p<0.001$), nanocurcumin+Adriamycin ($p<0.001$), voluntary-exercise+nanocurcumin+Adriamycin ($p<0.001$), and forced-exercise+nanocurcumin+Adriamycin ($p<0.001$) was significantly lower than the Adriamycin group. Also, collagen/elastin thickness ratio due to voluntary-exercise+Adriamycin ($p=0.003$), forced-exercise+Adriamycin ($p=0.001$), nanocurcumin+Adriamycin ($p=0.002$), voluntary-exercise+nanocurcumin+Adriamycin ($p=0.015$), and forced-exercise+nanocurcumin+Adriamycin ($p<0.001$) was less than Adriamycin group.

Conclusion: All the approaches used in the present study may be valuable treatments to neutralize the increase in aortic fibrosis caused by Adriamycin, which is partly due to the positive effects of aerobic exercise and also the beneficial effect of nanocurcumin on the cardiovascular system.

Keywords: Aerobic exercise, Adriamycin, Nanocurcumin, Elastin and collagen area, Aorta

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-11-12]

[DOR: 20.1001.1.17357756.1402.18.3.1.2]