مجله علوم تغذیه و صنایع غذایی ایران
سال پانزدهم، شماره۲، تابستان۱۳۹۹، صفحات۲۰-۱۱

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 االکترونیک: m.galedari@iauahvaz.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 سلول‌های تومور و سلول‌های سالم بویژه در بافت قلب می‌شود. هدف از مطالعه حاضر بررسی تأثیر هشت هفته تمرین هوازی و مصرف کروسین بر استرس اکسیداتیو قلب موش‌های صحرایی تحت درمان با دوکسوروبیسین بود.

مواد و روش‌ها: در یک کارآزمایی تجربی۵۰ سرموش صحرایی نر بطور تصادفی به پنج گروه کنترل، دوکسوروبیسین، دوکسوروبیسین+تمرین، دوکسوروبیسین+کروسین و دوکسوروبیسین+تمرین هوازی و کروسین تقسیم شدند. دوکسوروبیسین با دوز mg/kg ۲ به صورت درون صفاقی تزریق شد. کروسین با دوز mg/kg ۱۰، به حیوانات خورانده 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 سوپراکسایددیسموتاز بافت قلب اندازه‌گیری شدند. برای مقایسه گروه‌ها از آزمون ANOVA در سطح معنی‌داری ۰/۰۵ ≥p استفاده شد.

یافته‌ها: تزریق دوکسوروبیسین سطح مالوندی آلدهید بافت قلب را بطور معنی‌داری افزایش (p=۰/۰۰۰۱) و فعالیت آنزیم‌های سوپراکسایددیسموتاز (p=۰/۰۰۰۱) و کاتالاز (p=۰/۰۰۰۱) را بطور معنی‌داری 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 معنی‌داری کاهش (p=۰/۰۰۰۱) و فعالیت آنزیم های کاتالاز(p=۰/۰۰۰۱) و سوپراکسایددیسموتاز(p=۰/۰۰۰۱) بافت قلب را بطور معنی‌داری افزایش داد(p=۰/۰۰۰۱).

نتیجهگیری: 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، آنزیم‌های آنتی اکسیدانی، پراکسیداسیون لیپیدی

•مقدمه

دوکسوروبیسین (Doxorubicin) یکی از داروهای ضد سرطان است که توانایی بالایی در کاهش تکثیر سلولی و کند کردن پیشرفت بیماری دارد (۲، ۱). دوکسوروبیسین یک آنتی‌بیوتیک آنتراسایکلین (Anthracycline)است که به عنوان یک داروی ضد تومور در شیمی درمانی استفاده می‌شود (۵-۳). اثرات سمیت سلولی دوکسوروبیسین به واسطه اثر ضد تکثیری آن حادث و منجر به آسیب DNA و در نهایت آپوپتوز می‌شود (۱). دوکسوروبیسین در طیف وسیعی از سرطان ها از جمله سینه، تخمدان، بیضه، تیروئید، رحم، کبد، مثانه و معده بکار می‌رود (۵، ۳). این دارو یک آنتراسایکلین غیر انتخابی نوع ۱ است و بنابراین مهمترین محدودیت آن اثرات مخرب بر روی سلول های غیر سرطانی به ویژه سلول‌های قلبی است (۱). دوکسوروبیسین اثرات سلول کشی خود را به واسطه چهار مکانیزم اعمال می‌کند که یکی از آنها تولید رادیکال‌های آزاد

سِمی کینون (semiquinone) و ذرات اکسیژن واکنش گر است که به DNA حمله کرده و بازهای DNA را اکسید می‌کند (۵، ۳-۱). بزرگترین خطر سمیت ناشی از دوکسوروبیسین سمیت قلبی ناشی از تولید رادیکال های 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 دوکسوروبیسن دارد (۵، ۱) که از طریق چند مکانیزم از جمله تأثیر بر میتوکندری ها و افزایش ذرات اکسیژن واکنش‌گر و در نتیجه فعال شدن آبشار های آپوپتوتیک حادث می‌شود (۶، ۲، ۱). قلب با احتمال تولید رادیکال آزاد بالا و ظرفیت آنتی اکسیدانی پایین تر نسبت به بافت هایی 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 مداخله های 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)، عصاره ها و عوامل فیتو شیمیایی (۱۰، ۹، 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 (۱۰، ۹، ۶، ۲). زعفران یکی از ادویه های 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(Crocin) (مسئول رنگ قرمز)، پیکروکروسین (Picrocrocin) (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 آنزیم های کاتالاز و سوپراکساید دیسموتاز در موش های تحت درمان با دوکسوروبیسین می‌شود (۱۵).

فعالیت بدنی مداخله دیگری است که صرفنظر از شدت، مدت و نوع می‌تواند موجب افزایش دفاع آنتی اکسیدانی و کاهش شاخص های 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 آنزیم های 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 اکسیدان های 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، مطالعه ی 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 آنزیم های 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 ۲۳-۲۱ 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. گروه های 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 گروه های تمرین برای آشناسازی با تمرین در

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.AHVAZ.REC.1398.024) تصویب شد.

تزریق دوکسوروبیسین: داروی دوکسوروبیسن از شرکت اِبِوِ (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 گاواژ به حیوانات گروه های دوکسوروبیسن 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 گاواژ 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 برمبنای پروتکل اُهاروماری (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 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 × ۱۴۰۰۰ هموژنیزه شدند. سپس مایع هموژن به میکروتیوب انتقال داده شده و در دستگاه سانترفیوژ به مدت ۲۰ دقیقه در g × ۱۶۰۰۰ 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 شاپیروویلک (Shapiro-Wilk) استفاده شد. برای بررسی همگنی واریانس ها آزمون لِوِن (Leven) بکار رفت.

جهت مقایسه گروه های مورد مطالعه از آزمون تحلیل واریانس یک راهه استفاده شد و برای تعیین محل اختلاف آزمون تعقیبی بن فرونی بکار رفت. سطح معنی‌داری برای آزمون های آماری $p\leq ۰/۰۵$ در نظر گرفته شد. تحلیل های آماری با استفاده از نرم افزار آماری SPSS نسخه ۲۲ و برای رسم نمودارها از نرم افزار Excel ۲۰۱۳ استفاده شد.

• یافته‌ها

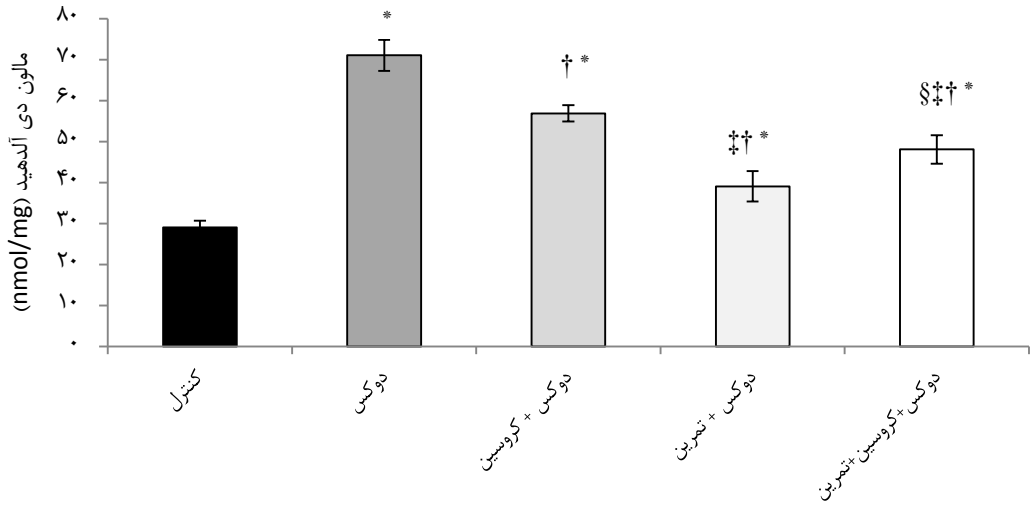
نتایج توصیفی متغیرهای مورد مطالعه در جدول ۱ ارائه شده اند. نتایج آزمون آنالیز واریانس یکراهه نشان داد که تفاوت معنی‌داری در غلظت مالون دی آلدهید به عنوان شاخص استرس اکسیداتیو بافت قلب بین گروه های مورد مطالعه وجود دارد ($F(۴,۴۵)= ۲۷۰/۸۷$ p, $=۰/۰۰۰۱$). فعالیت آنزیم های کاتالاز و سوپراکساید دیسموتاز نیز به عنوان شاخص های دفاع آنتی اکسیدانی بافت قلب اندازه‌گیری شدند. نتایج تحلیل آماری تفاوت معنی‌داری را در فعالیت آنزیم های کاتالاز ($F(۴,۴۵)= ۲۷۸/۶۷$ p, $=۰/۰۰۰۱$) و سوپراکساید 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 آلدهید بافت قلبی موش های صحرایی را به طور معنی‌داری افزایش می‌دهد ($p = ۰/۰۰۰۱$). تزریق دوکسوروبیسین موجب افزایش ۲۴۴/۵ درصدی غلظت مالون دی آلدهید در بافت قلب موش های 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 آلدهید بافت قلب موش های صحرایی نر تحت تزریق دوکسوروبیسین نسبت به گروه دوکسوروبیسین تنها شد، اما غلظت آن را به سطوح موش های کنترل سالم نرساند. میزان مالون دی آلدهید در گروه های تمرین تنها نسبت به گروه‌های ترکیب تمرین و کروسین و کروسین تنها کاهش معنی‌داری داشت ($p=۰/۰۰۰۱$).

جدول ۱.میانگین و انحراف استاندارد متغیرهای گروه های مورد مطالعه

متغیرها	کنترل (n = ۱۰)	دوکس (n = ۱۰)	تمرین		
			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 آلدهید (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: دوکسوروبیسین

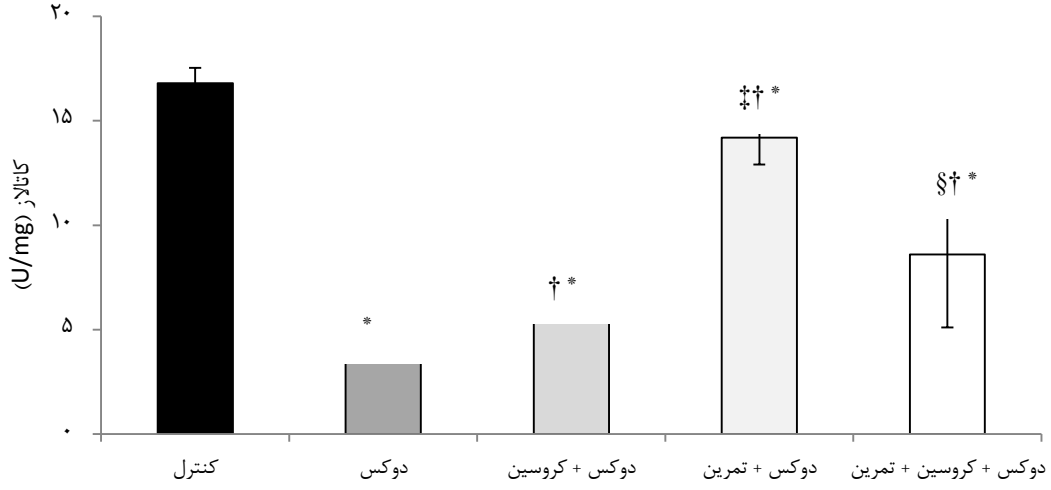


نمودار ۱. مقایسه میانگین و انحراف استاندارد مالون دی آلدهید بین گروه های مورد مطالعه

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

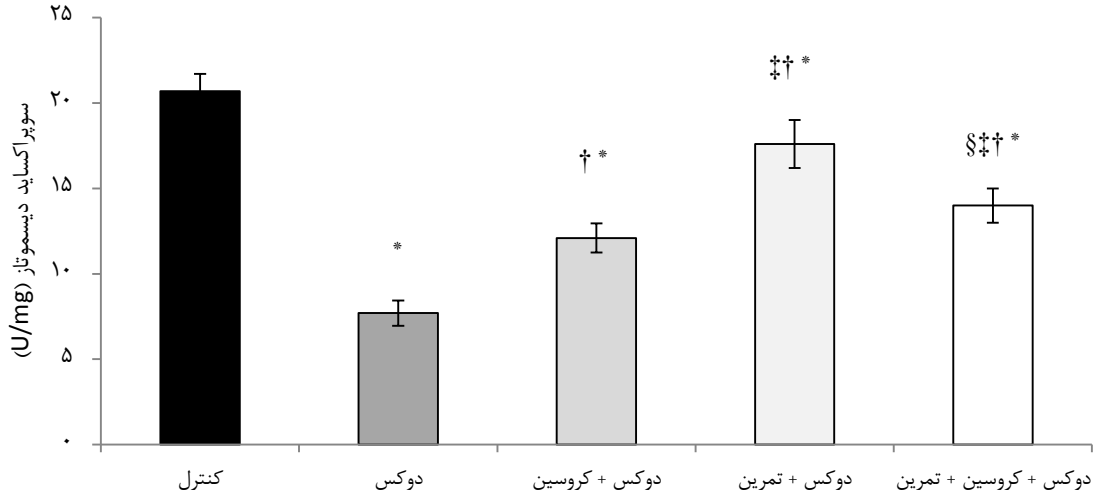
با توجه به آزمون بن فرونی، مشخص شد که تزریق دوکسوروبیسین فعالیت آنزیم های کاتالاز و سوپراکساید دیسموتاز را در بافت قلب موش های صحرایی به طور معنی‌داری کاهش می‌دهد (کاتالاز ۳۴/۷۹ درصد، p=۰/۰۰۰۱؛ سوپر اکساید دیسموتاز ۳۷/۱۴ درصد، p=۰/۰۰۰۱). همان‌گونه که در نمودار ۲ مشاهده می‌شود هشت هفته مصرف کروسین (p = ۰/۰۰۱)، تمرین تداومی (p=۰/۰۰۰۱) و ترکیب مصرف کروسین و تمرین (p=۰/۰۰۰۱)، فعالیت کاهش یافته ناشی از تزریق دوکسوروبیسین آنزیم کاتالاز بافت قلب را به طور معنی‌داری افزایش داد، اما آن را به سطوح موش های سالم کنترل نرساند. میزان افزایش فعالیت کاتالاز در گروه تمرین به طور معنی‌داری بیشتر از گروه کروسین تنها (p=۰/۰۰۰۱) و ترکیب تمرین و کروسین (p=۰/۰۰۰۱) بود، اما تفاوت معنی‌داری بین گروه کروسین تنها و ترکیب کروسین و تمرین وجود نداشت (p= ۰/۰۶۳).

در نمودار ۳ مشاهده می‌شود که هشت هفته مصرف کروسین (۵۷/۴ درصد، p=۰/۰۰۰۱)، انجام تمرین تداومی (۱۲۸/۸ درصد، p=۰/۰۰۰۱) و ترکیب مصرف کروسین و تمرین تداومی (۸۲/۰۷ درصد، p=۰/۰۰۰۱) موجب افزایش معنی‌دار فعالیت آنزیم سوپراکساید دیسموتاز نسبت به گروه دوکسوروبیسین تنها شد. میزان افزایش فعالیت این آنزیم در گروه تمرین به طور معنی‌داری بیشتر از گروه کروسین تنها و ترکیب تمرین و کروسین و در گروه ترکیب تمرین و کروسین بیشتر از گروه کروسین تنها بود (p=۰/۰۰۰۱).



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

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



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

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

•بحث

مهمترین یافته های پژوهش حاضر شامل ۱) غلظت مالون دی آلدهید 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 معنی‌داری 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 معنی‌داری نشان داد. میزان افزایش فعالیت آنزیم‌های 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 می‌شود، یکی مهار سنتز DNA، RNA و پروتئین و دیگری افزایش استرس اکسیداتیو بواسطه بالابردن 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 تزریق دوکسوروبیسین موجب افزایش ۲۴۴ درصدی غلظت مالون دی آلدهید 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 آلدهید را افزایش می‌دهد (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 می‌دهد. 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 می‌دهد (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 می‌باشد که موجب کاهش تولید ذرات اکسیژن واکنش‌گر شده است. همچنین تمرین هوازی با افزایش فعالیت تنفسی میتوکندری و ظرفیت فسفریلاسیون ADP تولید ذرات اکسیژن واکنش‌گر را کاهش می‌دهد. دوکسوروبیسین بیوانرژتیک میتوکندریایی را مختل می‌کند و تمرین هوازی با تنظیم مثبت اکسیداسیون احیاء و افزایش توانایی سیستم فسفریلاسیون بواسطه تنظیم مثبت آنزیم های چرخه کربس و فعالیت ATP سنتاز، بیوانرژتیک میتوکندری را احیا می‌کند (۱۹) که از این طریق می‌تواند اثرات اکسایشی دوکسوروبیسین را کاهش دهد.

به نظر می‌رسد 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 (overexpersion) متالوتیونئین (metallothionein) ویژه قلب در موش های تحت درمان با دوکسوروبیسین، آنها را نسبت به سمیت قلبی ناشی از دوکسوروبیسین مقاوم می‌کند (۲۵). همچنین گزارش شده که بیش بیانی آنزیم آنتی اکسیدانی کاتالاز اختلالات قلبی ناشی از مصرف دوکسوروبیسین را به طور معنی‌داری کاهش داد (۲۶). فعالیت بدنی دفاع آنتی اکسیدانی را افزایش و پراکسیداسیون لیپیدی را کاهش می‌دهد (۲۷). سازگاری های ناشی از تمرین استرس اکسیداتیو، کارایی سیستم های دفاع آنتی اکسیدانی آنزیمی و غیرآنزیمی را افزایش می‌دهد که منجر به ظرفیت میتوکندریایی بالاتری برای خنثی کردن رادیکال های آزاد و کاهش ذرات اکسیژن واکنش گر می‌شود (۱۶). گزارش شده که تمرین طولانی مدت فعالیت سوپراکساید دیسموتاز، کاتالاز و گلوتاتیون پراکسیداز را در قلب تنظیم مثبت (upregulation) می‌کند (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 می‌شود. 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

زیرواحد زنجیره انتقال الکترون از جمله کمپلکس های ۱، ۴ و ۵ را افـزایش مـی‌دهـد. SIRT3 بواسـطه دِاسـتیله کـردن سوپراکساید دیسموتاز و فعال کردن آن سطوح NADPH لازم برای افزایش حوضچه گلوتاتیون احیاء شده را افزایش می‌دهـد و از این طریق موجب افزایش دفاع آنتی اکسیدانی نیز می‌شود (۱۹). بنابراین، احتمال دارد که تمـرین هـوازی در مطالعـه ی حاضر نیز با افـزایش محتـوای SIRT3 میتوکنـدریایی، از یـک طرف با تأثیر بر کمپلکس های زنجیره انتقال الکترون موجـب کاهش تولیـد ذرات اکسـیژن واکـنش‌گـر و از طـرف دیگـر بـا افزایش فعالیت سوپراکساید دیسموتاز، خنثی کـردن رادیکـال هـای آزاد را افـزایش داده باشـد و در نتیجـه پراکسیداسـیون لیپیدی ناشی از مصرف دوکسوروبیسین را کاهش دهد.

فیتوکمیکال ها (Phytochemicals) ملکـول هـای کوچـک غیر تغذیه ای مشتق از گیاهان هستند که اثرات محـافظتی در مقابل فرایندهای اکسیدانی و التهابی دارند (۲۲). کروسین یک کاروتنوئیـد مشـتق از زعفـران اسـت کـه ویژگـی هـای آنتـی اکسیدانی، ضد التهابی و ضد تومور دارد (۱۳). نتایج مطالعه ی حاضر نشان داد که کروسـین بـه تنهـایی و همـراه بـا تمـرین هوازی موجب کاهش مالون دی آلدهید افزایش یافته ناشـی از مصرف دوکسوروبیسین شد. همچنـین فعالیـت کـاهش یافتـه آنـزیم هـای سوپراکسـاید دیسـموتاز و کاتـالاز را بـه طـور معنی‌داری افزایش داد. مطالعات بسیار محدودی تأثیر مصـرف کروسین بر شاخص های استرس اکسـیداتیو را مـورد بررسـی قرار داده اند که نتـایج مطالعـه ی حاضـر را تاییـد مـی‌کننـد. الشـربینی (Elsherbiny) و همکـاران (۲۰۱۶) در مطالعـه‌ای تأثیر مصرف کروسین بر سطوح مـالون دی آلدهیـد و فعالیـت آنـــزیم هـــای آنتـــی اکســـیدانی را در مصـــرف کننـــدگان دوکسوروبیسین بررسی نمودند. آنها گزارش کردند که مصـرف کروسین موجب کاهش مالون دی آلدهیـد و افـزایش فعالیـت آنزیم های آنتی اکسیدانی قلب می‌شود (۱۲). خـان‌محمـدی و همکاران (۱۳۹۷) تأثیر هشت هفتـه تمـرین تنـاوبی شـدید و مصـرف کروسـین بـر اسـترس اکسـیداتیو ناشـی از مصـرف دوکسوروبیسین را مورد بررسی قرار دادند. هشت هفته تمـرین تناوبی شدید، مصرف کروسـین و ترکیـب مصـرف کروسـین و تمرین تناوبی شدید سطح مالون دی آلدهید ناشـی از مصـرف دوکسوروبیسن را در موش های صحرایی نر به طور معنی‌داری کاهش و فعالیت آنزیم های کاتـالاز و سوپراکسـاید دیسـموتاز قلب را به طور معنی‌داری افزایش داد (۱۵). کفاشی و همکاران (۱۳۹۴) نیز تأثیر مصرف کروسین بر استرس اکسیداتیو ناشـی از نفروپاتی بافت کلیه را بررسی نمودند. آنها گزارش کردند که مصرف کروسین استرس اکسیداتیو ناشی از نفروپاتی را به طور معنی‌داری بهبـود مـی‌دهـد (۳۰). دوکسوروبیسـین از طریـق افزایش استرس اکسـیداتیو، اخـتلال در هومئوسـتاز کلسـیم و آپوپتوز اثرات خود را بر سلول ها اعمال می‌کند (۱۲، ۶، ۵، ۱). با توجه به اینکه اثرات آنتی اکسیدانی، ضـد آپوپتـوزی و ضـد التهابی برای کروسین گزارش شده است (۱۴، ۱۲)، بنابراین به نظر می‌رسد بواسطه یـک یـا ترکیبـی از اثـرات فـوق از تـأثیر مخـرب دوکسوروبیسـین جلـوگیری کنـد. مطالعـات پیشـین پیشنهاد نمـوده انـد کـه کروسـین بیـان آنتـی اکسـیدان هِم هیدروژناز (HO-1) را از طریق تعدیل کلسیم کالمودولین القـاء می‌کند و مسیر آنتی اکسیدانی Nrf2/HO-1 را فعال مـی‌کنـد. همچنین نشان داده شده که کروسین استرس اکسیداتیو ناشی از دوکسوروبیسـین را کـاهش مـی‌دهـد، مهـار سیسـتم آنتـی اکسیدانی درونـزاد ناشـی از دوکسوروبیسـین را از بـین بـرده، افزایش سایتوکاین های پیش التهابی ناشی از دوکسوروبیسـین و کاهش سایتوکاین های ضدالتهابی ناشـی از دوکسوروبیسـین را مهار می‌کنـد (۱۲). بنـابراین، کـاهش مـالون دی آلدهیـد و افـزایش فعالیـت کاتـالاز و سـوپر اکسـاید دیسـموتاز ناشـی از کروسین را می‌توان تا حدودی به اثرات فوق نسبت داد. به نظر می‌رسد که کروسین در سلول های مختلف بـا رادیکـال هـای آزاد و همچنین مواد واسط اکسـیدان واکـنش داده و بـه ایـن ترتیب با متوقف کردن واکنش های زنجیره ای رادیکـال هـای آزاد از غشاء سلول محافظت مـی‌کنـد (۳۰). گـر چـه ورزش و کروسین هر کدام به تنهایی پراکسیداسیون لیپیدی را کـاهش و فعالیت آنـزیم هـای آنتـی اکسـیدانی را افـزایش دادنـد، امـا ترکیب دو مداخله تأثیر مضـاعفی را نسـبت بـه هـر کـدام بـه تنهایی نداشت بلکه تأثیر آن حتی به طورمعنی‌داری از تمـرین تنها هم کمتر بود. به نظر می‌رسد تمرین و کروسین هر کـدام به تنهایی توانسته اند که نهایت تـأثیر محـافظتی ممکـن را در جهت خنثی کردن اثرات مخرب دوکسوروبیسین اعمال نمایند و بنابراین امکان تأثیر بیشتر با این دوز از کروسـین و شـدت و مدت تمرین استفاده شده در مطالعه ی حاضـر وجـود نداشـته است. مطالعات در زمینه تـأثیر مصـرف آنتـی اکسـیدان هـای خوراکی بر سازگاری ها با تمـرین نشـان داده انـد کـه مصـرف آنتی اکسیدان ها موجب کاهش سازگاری با تمـرین مـی‌شـود (۳۱)، بنـابراین احتمـالاً در مطالعـه ی حاضـر نیـز مصـرف کروسین سازگاری های آنتی اکسـیدانی بـا تمـرین را کـاهش داده و همین موضوع باعث تفاوت معنی‌دار بین گروه تمـرین و ترکیب تمرین و کروسین شده است.

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 می‌کرد. 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 می‌کنند 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 می‌کند و از این طریق مانع تأثیرگذاری کامل این داروها در بافت سرطانی بیمار می‌شود.

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 می‌شود. 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 معنی‌داری بهبود داد. این یافته ها پیشنهاد می‌کنند که تمرین هوازی تداومی و مصرف کروسین دو مداخله ای هستند که می‌توانند 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 هرکدام 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.

•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 protectagainst 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-monohydroxyethylrutoside (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 satious 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 apoptic 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. TheEffect 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 trainingon 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 CancerTherapies 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 payhobiology 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 H[1], Galedari M[2], Khorsandi L[3], Nikbakht M[1]*

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