

مقایسه‌ی اثر دو نوع تمرین دویدن و شنا کردن بر برخی از آنزیم‌های کبدی موش‌های صحرایی نر تحت القاء دکسوروبیسین

غلامحسن جعفرزاده^۱، آزاده زمانی بهبهانی^۲، مهدی یغمائی^۳، محمد صالحی ویسی^۴

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: تمرینات ورزشی مختلفی برای کاهش عوارض ناشی از مصرف دکسوروبیسین و دیگر داروهای شیمی‌درمانی بر اندام‌های سالم بدن مورد مطالعه قرار گرفته‌اند؛ ولی تعداد محدودی از این مطالعات تأثیر برنامه‌های ورزشی مختلف را مورد مقایسه قرار داده است؛ بنابراین هدف از مطالعه‌ی حاضر، مقایسه‌ی دویدن و شنا کردن بر برخی آنزیم‌های کبدی موش‌های صحرایی تحت القاء دکسوروبیسین (Doxorubicin) DOX می‌باشد.

روش‌ها: ۳۶ سر موش صحرایی نر بالغ با وزن ۲۳۰ تا ۲۸۰ گرم، به‌طور تصادفی به ۶ گروه عتایی: شم استراحت (SH)، شم تردمیل (SHT)، شم شنا (SHS)، دکسوروبیسین استراحت (D)، دکسوروبیسین تردمیل (DT)، دکسوروبیسین شنا (DS) تقسیم شدند. گروه‌های ورزشی ۵ جلسه در هفته و به مدت ۶ هفته برنامه‌ی تمرینی را انجام دادند. ۲۴ ساعت پس از آخرین جلسه‌ی تمرین، با سرنگ از بطن چپ حیوان خون دریافت شد. برای تحلیل داده‌ها از تحلیل توصیفی و تحلیل واریانس یک‌طرفه ANOVA و آزمون تعقیبی Tukey در سطح معنی‌داری ۰/۰۵ استفاده شد.

یافته‌ها: تزریق DOX باعث افزایش معنی‌دار آنزیم‌های ALP، SGPT و SGOT شد، فعالیت‌های بدنی شنا و دویدن تأثیری در کاهش آنزیم ALP نداشت ولی باعث کاهش معنی‌دار آنزیم‌های SGPT و SGOT شد. نتایج نشان داد اختلاف معنی‌داری بین میزان کاهش آنزیم‌های گروه‌های دویدن و شنا مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: بر اساس نتایج پژوهش حاضر به نظر می‌رسد فعالیت‌های ورزشی استقامتی، روش مناسبی برای کاهش سمیت کبدی ناشی از تزریق DOX در بیماران سرطانی بوده و هیچ کدام از تمرینات شنا و دویدن بر دیگری ارجحیت ندارند.

واژگان کلیدی: دویدن؛ شنا کردن؛ آنزیم‌های کبدی؛ موش صحرایی؛ دکسوروبیسین

ارجاع: جعفرزاده غلامحسن، زمانی بهبهانی آزاده، یغمائی مهدی، صالحی ویسی محمد. مقایسه‌ی اثر دو نوع تمرین دویدن و شنا کردن بر برخی از آنزیم‌های کبدی موش‌های صحرایی نر تحت القاء دکسوروبیسین. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۴۰۳؛ ۴۲ (۷۶۲): ۲۴۸-۲۵۵.

مقدمه

تعلق دارد، به طور گسترده‌ای در درمان انواع تومورها بکار می‌رود؛ اما متأسفانه کاربرد بالینی به دلیل سمیت وابسته به دوز این دارو محدود شده است (۳، ۴). مهارکننده‌های ایمنی یکی از مدل‌های درمان سرطان هستند که پاسخ ایمنی را در برابر سلول‌های تومور تقویت می‌کنند و برای درمان چندین بدخیمی تأیید شده‌اند. استفاده از این مهارکننده‌ها با عوارض جانبی همراه است که به آن عوارض جانبی مرتبط با ایمنی گفته می‌شود که باعث آسیب به اندام با واسطه‌ی ایمنی می‌گردد. مسمومیت کبدی ناشی از آسیب به دستگاه ایمنی، به صورت افزایش

امروزه سرطان موضوع بسیاری از تحقیقات در سر تا سر جهان است. این بیماری که به عنوان یکی از بزرگترین مشکلات سلامت عمومی به شمار می‌رود، دومین عامل مرگ و میر در تمامی نقاط جهان شناخته شده است (۱). در حال حاضر درمان‌های رایج برای این بیماری، جراحی، شیمی‌درمانی و پروتو درمانی هستند (۲). دکسوروبیسین (Doxorubicin) DOX یا آدریامایسین، به عنوان یکی از مؤثرترین داروهای شیمی‌درمانی که به خانواده‌ی آنتراسایکلین‌ها

۱- عضو هیأت علمی دانشگاه صنعتی خاتم الانبیا بهبهان، بهبهان، ایران

۲- دانشکده‌ی علوم پزشکی بهبهان، بهبهان، ایران

۳- دانشگاه صنعتی خاتم الانبیا بهبهان، بهبهان، ایران

۴- گروه آمار، دانشکده‌ی علوم داده و انرژی، دانشگاه صنعتی خاتم الانبیا بهبهان، بهبهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: غلامحسن جعفرزاده؛ عضو هیأت علمی دانشگاه صنعتی خاتم الانبیا بهبهان، بهبهان، ایران

اکسایشی در بافت کبد پس از برهم خوردن این تعادل در اثر خوردن این تعادل در اثر داروی DOX می‌شوند (۱۱).

یافته‌ها نشان می‌دهد که در طول شیمی‌درمانی تمرینات مقاومتی توده‌ی عضلانی را بهبود می‌بخشد و قدرت در بیماران مبتلا به سرطان تحت درمان را افزایش می‌دهد. در واقع، بیماران مبتلا به سرطان که از نظر جسمی فعال هستند نسبت به افراد غیرفعال خطر مرگ و میر کمتری دارند. در مورد سلامت کبد، اخیراً یافته‌ها نشان داده است که تمرینات هوازی می‌تواند به اندازه‌ی کافی از سمیت کبدی ناشی از DOX جلوگیری کند (۶). با این حال، اینکه کدام ورزش هوازی در طول شیمی‌درمانی با DOX در محافظت از کبد قابل تحمل و مؤثر است ناشناخته باقی مانده. لذا، پژوهش حاضر سعی دارد تأثیر دو نوع تمرین دویدن و شنا کردن را به عنوان یک راهبرد بر کاهش سمومیت کبدی مورد بررسی و مقایسه قرار دهد.

روش‌ها

تعداد ۳۶ سر موش صحرایی نر بالغ با وزن ۲۳۰ تا ۲۸۰ گرم از مرکز تکثیر حیوانات دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز خریداری و در محل مخصوص نگهداری حیوانات دانشگاه صنعتی خاتم‌الانبیاء بهبهان در شرایط ۱۲ ساعت نور و ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری شدند. در طول مطالعه، دمای محل نگهداری 23 ± 1 درجه‌ی سانتی‌گراد بود و کلیه‌ی گروه‌ها آزادانه به آب و غذا دسترسی خواهند داشت؛ سپس به‌طور تصادفی به ۶ گروه ۶ تایی: شم (SH)، شم ترمیل (SHT)، شم شنا (SHS)، دکسوریبوسین استراحت (D)، دکسوریبوسین ترمیل (DT)، دکسوریبوسین شنا (DS) تقسیم شدند. در این مطالعه گروه‌های شم، محلول نرمال سالین را به میزان ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم، هر هفته یک تزریق درون صفاقی و گروه‌های دکسوریبوسین، DOX شرکت کیان پرتو تجهیز را به میزان ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم، هر هفته یک تزریق درون صفاقی دریافت کردند (۹).

برنامه‌ی تمرین دویدن روی تردمیل:

در پژوهش حاضر آزمودنی‌ها به مدت یک هفته با نحوه‌ی انجام فعالیت روی نوارگردان ساخت شرکت یکتا تجهیز به صورت ۵ جلسه راه رفتن و دویدن با سرعت ۵ تا ۸ متر در دقیقه و شیب صفر درصد و به مدت ۵ تا ۱۰ دقیقه آشنا شدند. برنامه‌ی تمرینی شامل دویدن با سرعت ۱۵ تا ۲۰ دور در دقیقه با شیب صفر درجه و به مدت ۲۵ تا ۵۴ دقیقه، ۵ جلسه در هفته و برای مدت ۶ هفته بود (۱۰).

برنامه‌ی تمرین شنا

تمرین شنا در یک ظرف شیشه‌ای با طول ۱۰۰ سانتی‌متر، عرض ۵۰ سانتی‌متر و ارتفاع ۷۰ سانتی‌متری که توسط محقق ساخته شده بود انجام

آنزیم‌های کبدی ظاهر می‌شود (۴). کبد به علت انباشته و متابولیز شدن این دارو با غلظت بالا در آن، به عنوان یکی از اندام‌های آسیب‌پذیر در هنگام درمان با DOX مطرح است. آسیب کبدی و مسمومیت قلبی از معمول‌ترین عوارض جانبی DOX است (۵). با وجودی که کبد قادر به بازسازی طبیعی بافت‌های از دست رفته‌ی خود با چرخه‌ی دوباره‌سازی سلول‌های کبدی است، ولی با این حال، مشخص شده که DOX می‌تواند باعث توقف چرخه‌ی سلولی در فرایند بازسازی خود سلول‌های کبدی شود. مهم‌ترین نشانه‌های آسیب کبدی، برهم خوردن آنزیم‌های کبدی از جمله ALP، SGOT و SGPT است. با وجود این اثر، به نظر می‌رسد مهم‌ترین علت مسمومیت DOX در کبد مرتبط با استرس اکسیداتیو باشد (۶). اگرچه مطالعات گذشته استرس اکسایشی را عامل اصلی مسمومیت DOX در کبد معرفی کرده‌اند، اما در این خصوص سازوکارهای متعددی از قبیل: پراکسایشی لیپیدی، مهار اسید نوکلئیک و سنتز پروتئین و آسیب میتوکندریایی برای ایجاد سمیت مرتبط با DOX در بافت‌های غیرهدف پیشنهاد شده است.

از آن جایی که بسیاری از داروها اثرات جانبی خاص خود را دارند که به ویژه منجر به آسیب‌های اکسایشی و غیر اکسایشی به اندام‌های دیگر بدن که درگیر بیماری نیستند می‌شوند، از این‌رو اتخاذ هرگونه راه کاری برای مقابله با اثرات جانبی این گونه داروهای ضدسرطانی می‌تواند تأثیر به‌سزایی در بهبود بهداشت و سلامت افراد و همین‌طور گسترش کیفیت زندگی در افراد مبتلا و خانواده‌ی آنان داشته باشد. با مشخص شدن سازوکار رادیکال‌های آزاد در مسمومیت ناشی از DOX، راهبردهای مختلفی به منظور پیشگیری یا تغییر آسیب ناشی از آن توسط پژوهشگران مختلف بررسی شده است. محققان زیادی فعالیت منظم بدنی را راهبردی برای بهبود دفاع سیستم آنتی‌اکسیدانی معرفی کرده‌اند (۷).

پژوهشگران معتقدند تمرینات ورزشی با تنظیم مثبت دستگاه‌های آنتی‌اکسیدانی و همین‌طور تحریک پروتئین‌های حفاظت سلولی مرتبط می‌باشند (۸). همچنین مشخص شده است که ایزوفرم تحریک‌پذیر پروتئین شوک گرمایی نیز متعاقب انجام تمرین در سلول‌های عضله‌ی قلبی رخ می‌دهد و این افزایش میزان شوک گرمایی قلبی با حفظ عملکرد قلبی در طی دوره‌های قرارگیری در معرض استرس اکسایشی همراه است. به علاوه، این امر می‌تواند باعث افزایش مقاومت بافت در برابر آسیب ناشی از گونه‌های اکسیدانی فعال شود. از سوی دیگر مطالعات نشان می‌دهند تمرین با شدت متوسط و منظم می‌تواند به عنوان ابزاری مؤثر برای پیشگیری و درمان چندین بیماری مورد استفاده قرار گیرد (۸). بسیاری از مطالعات نشان دادند که تمرینات مداوم هوازی، باعث تعادل اکسایشی / ضد

یافته‌ها

نتایج آزمون تحلیل واریانس ANOVA برای مقایسه‌ی مقادیر آنزیم‌های SGPT، ALP و SGOT در گروه‌های شم (SH)، شم تردمیل (SHT)، شم شنا (SHS)، دکسوریسین استراحت (D)، دکسوریسین تردمیل (DT)، دکسوریسین شنا (DS) نشان داد که بین گروه‌های مختلف از نظر میانگین مقدار آنزیم‌های SGPT، ALP و SGOT به ترتیب با توجه به مقدار آماری (جدول ۱)، (F = ۹/۱۹) (جدول ۲) و (F = ۵/۶۷) (جدول ۳) در سطح معنی‌داری (P < ۰/۰۵) تفاوت معنی‌دار وجود دارد. به منظور بررسی و مقایسه‌ی بین میانگین‌های دو به دو گروه‌های مختلف از آزمون پیگیری Tukey استفاده شد. نتایج آزمون Tukey نشان داد بین گروه‌های شم (SH)، شم تردمیل (SHT)، شم شنا (SHS) از نظر میزان آنزیم‌های SGPT، ALP و SGOT تفاوت معنی‌داری وجود ندارد (P > ۰/۰۵). مقایسه‌ی بین گروه‌های «شم (SH) و دکسوریسین استراحت (D)»، «شم تردمیل (SHT) و دکسوریسین تردمیل (DT)» همچنین «شم شنا (SHS) و دکسوریسین شنا (DS)» نشان داد از نظر میانگین آنزیم‌های SGPT، ALP و SGOT بین این گروه‌ها در سطح معنی‌داری (P < ۰/۰۵) تفاوت معنی‌دار وجود دارد. به عبارتی استفاده از DOX در هر صورت چه آزمودنی‌ها در وضعیت استراحت باشند و چه در حال فعالیت بدنی تردمیل و شنا باشند باعث افزایش معنی‌دار میزان آنزیم‌های SGOT، ALP و SGPT نسبت به گروه‌های شم خواهد شد.

همچنین نتایج نشان داد در بین گروه‌هایی که DOX استفاده کرده بودند، متوسط میزان آنزیم ALP گروه دکسوریسین استراحت (D) اگرچه از گروه دکسوریسین تردمیل (DT)، دکسوریسین شنا (DS) بیشتر است اما این تفاوت معنی‌دار نیست.

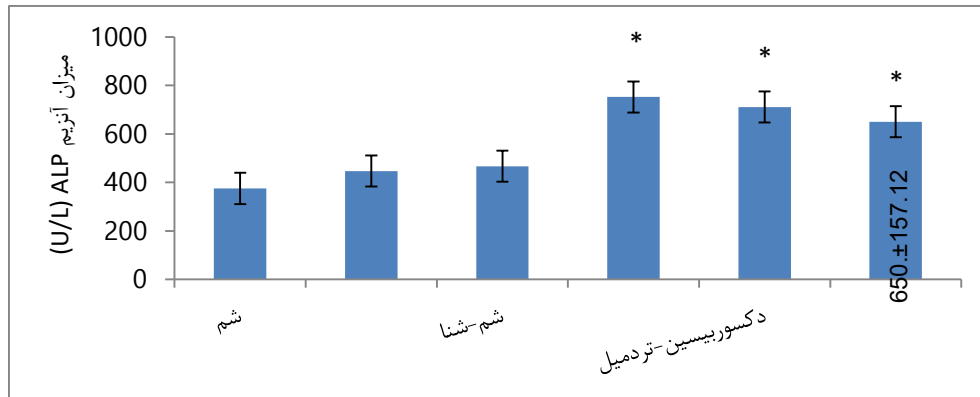
گرفت که تا ارتفاع ۴۰ سانتی‌متر با آب دمای ۳۵ درجه‌ی سانتی‌گراد پر شده بود. یک هفته قبل از تمرین اصلی مرحله‌ی سازگاری حیوانات انجام شد. برنامه‌ی تمرینی شامل ۵ روز در هفته و ۶ هفته تمرین بود. بار تمرین از طریق افزایش هفتگی زمان تمرین کردن افزایش یافت. هفته‌ی اول پس از سازگاری با ۳۰ دقیقه شروع و هر جلسه افزایش یافت تا به ۱ ساعت در پایان هفته‌ی ششم رسید (۱۱).

تمام گروه‌ها ۲۴ ساعت پس از تزریق در شرایط استراحتی و ناشتایی تحت بیهوشی با استفاده از کتامین ساخت شرکت تابرنیل (۱۰ درصد با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) و زایلازین ساخت شرکت لینکمهم هلند (۲ درصد با دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) قرار گرفتند (۱۲). و سپس با سرنگ مستقیماً از بطن چپ حیوان خون برداشته و داخل لوله‌ی مخصوص ریخته شد و برای سنجش شاخص‌های مورد نظر به آزمایشگاه منتقل گردید. برای تعیین مقادیر غلظت آنزیم‌های SGPT، ALP و SGOT به روش فتومتریک از دستگاه بیوشیمی الفا کلاسیک ایتالیا و کیت‌های شرکت پارس آزمون استفاده شد. برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از روش‌های آمار توصیفی، محاسبه‌ی میانگین، انحراف استاندارد و رسم نمودارها استفاده شد. و برای تحلیل استنباطی داده‌ها و برای مقایسه‌ی گروه‌های آزمودنی از تحلیل واریانس یک‌طرفه ANOVA و برای مقایسه‌ی میانگین‌های دو گروهی از آزمون تعقیبی Tukey در سطح معنی‌داری ۰/۰۵ با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۳ (version 23, IBM Corporation, Armonk, NY) استفاده شد. این مقاله با کد اخلاق در پژوهش IR.BHN.AEC.1402.003 در دانشگاه صنعتی خاتم الانبیاء بهبهان تصویب رسیده است.

جدول ۱. آنالیز واریانس تأثیر استفاده از DOX در میزان آنزیم ALP در گروه‌های مورد مطالعه

آنزیم	گروه	تعداد	میانگین ± انحراف استاندارد	F	sig
ALP	شم استراحت (SH)	۶	۱۱۳/۰۶ ± ۳۷۵	۸/۴۷	۰/۰۰۰۱
	شم تردمیل (SHT)	۶	۱۳۴/۳۹ ± ۴۴۶/۸۳		
	شم شنا (SHS)	۶	۴۶/۸۴ ± ۴۶۶/۸۳		
	دکسوریسین استراحت (D)	۶	۱۶۵/۷۸ ± ۷۵۲/۳۳		
	دکسوریسین تردمیل (DT)	۶	۱۴۰/۳۲ ± ۷۱۱/۱۷		
	دکسوریسین شنا (DS)	۶	۱۵۷/۱۲ ± ۶۵۰/۳۳		

*: متغیر سن با استفاده از میانگین و انحراف معیار گزارش شده است؛ **: منظور از سایر در وضعیت شغلی، افراد بدون شغل (بیکار) و همچنین افراد تحت پوشش نهادهای حمایتی است.



شکل ۱: مقایسه‌ی تأثیر استفاده از DOX بر آنزیم ALP در گروه‌های مورد مطالعه. *: اختلاف معنی‌دار با گروه‌های شم مقادیر روی نمودار (انحراف استاندارد \pm میانگین)

جدول ۲. آنالیز واریانس تأثیر استفاده از DOX در میزان آنزیم SGPT در گروه‌های مورد مطالعه

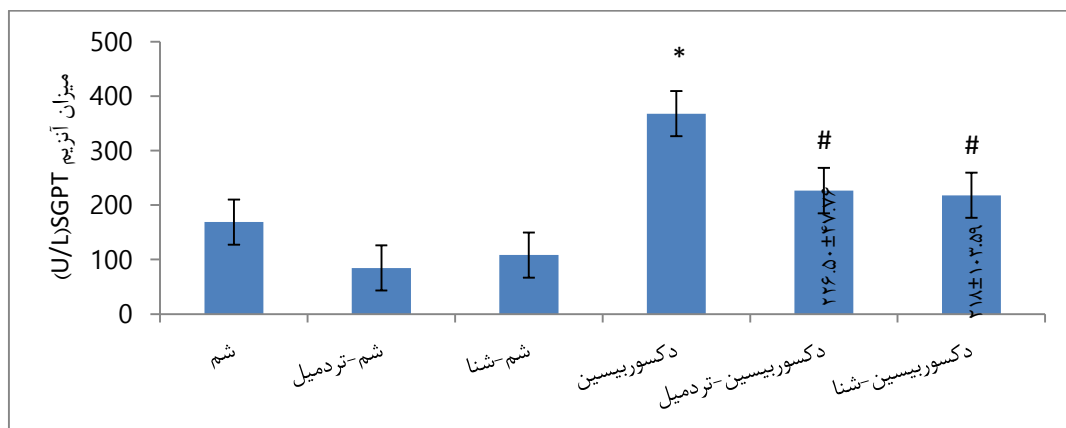
آنزیم	گروه	تعداد	میانگین	انحراف استاندارد	F	sig
SGPT	شم استراحت (SH)	۶	۱۶۸/۸۳	۹۳/۱۱	۹/۱۹	۰/۰۰۰۱
	شم تردمیل (SHT)	۶	۸۴/۵۸	۱۸/۱۶		
	شم شنا (SHS)	۶	۱۰۸/۲۵	۳۸/۶۳		
	دکسوروبیسین استراحت (D)	۶	۳۶۷/۸۳	۱۳۲/۳۶		
	دکسوروبیسین تردمیل (DT)	۶	۲۲۶/۵۰	۴۲/۷۶		
	دکسوروبیسین شنا (DS)	۶	۲۱۸	۱۰۳/۵۶		

دارد ($P < ۰/۰۵$) و متوسط مقدار این آنزیم‌ها در حالت استراحت بیشتر است.

به منظور مقایسه‌ی گروه‌هایی که DOX دریافت کرده و فعالیت‌های بدنی مختلف شنا یا تردمیل داشته‌اند، نتایج نشان داد که بین دو گروه دکسوروبیسین تردمیل (DT)، دکسوروبیسین شنا (DS) از نظر متوسط میزان آنزیم‌های SGPT و SGOT تفاوت معنی‌دار وجود ندارد (شکل ۲ و ۳).

علاوه بر این نتایج نشان داد که فعالیت بدنی شنا بیشتر از فعالیت بدنی تردمیل در کاهش آنزیم ALP مؤثر است (شکل ۱).

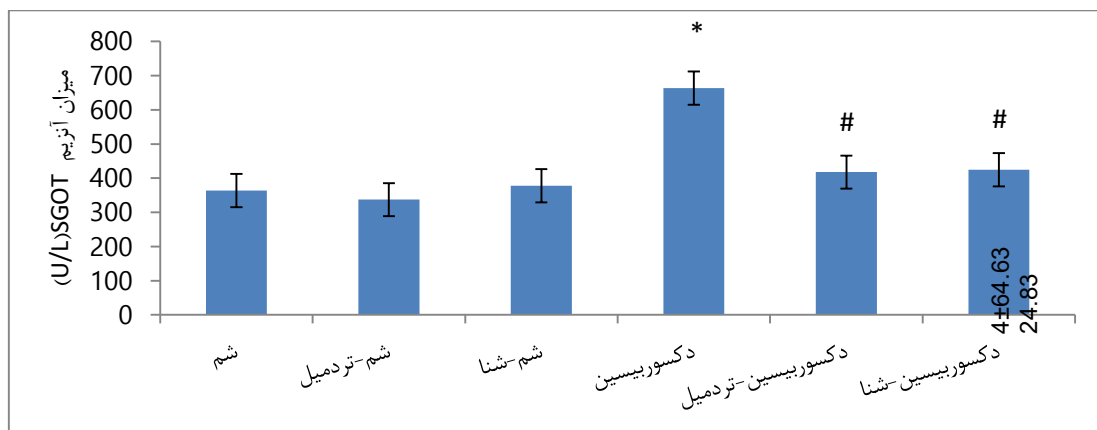
علاوه بر این، نتایج آزمون تعقیبی Tukey برای مقایسه‌ی بین گروه‌هایی که DOX دریافت کرده‌اند، نشان داد متوسط میزان آنزیم‌های SGPT و SGOT بین «گروه دکسوروبیسین استراحت (D) و گروه دکسوروبیسین تردمیل (DT)» و «گروه دکسوروبیسین استراحت (D) و گروه دکسوروبیسین شنا (DS)» تفاوت معنی‌دار



شکل ۲: مقایسه‌ی تأثیر استفاده از DOX بر آنزیم SGPT در گروه‌های مورد مطالعه: *: اختلاف معنی‌دار با گروه‌های شم، # اختلاف معنی‌دار با گروه دکسوروبیسین مقادیر روی نمودار (انحراف استاندارد \pm میانگین)

جدول ۳. آنالیز واریانس تأثیر استفاده از DOX در میزان آنزیم SGOT در گروه‌های مورد مطالعه

آنزیم	گروه	تعداد	میانگین \pm انحراف استاندارد	F	sig
SGOT	شم استراحت (SH)	۶	۱۱۷/۹۴ \pm ۳۶۳/۸۰	۵/۶۷	۰/۰۰۱
	شم تردمیل (SHT)	۶	۱۷۴/۹۰ \pm ۳۳۷/۳۳		
	شم شنا (SHS)	۶	۱۵۵/۵۹ \pm ۳۷۷/۶۷		
	دکسوربیسین استراحت (D)	۶	۱۲۱/۲۱ \pm ۶۶۳/۳۰		
	دکسوربیسین تردمیل (DT)	۶	۴۲/۱۴ \pm ۴۱۷/۶۵		
	دکسوربیسین شنا (DS)	۶	۶۴/۶۳ \pm ۴۲۴/۸۳		



شکل ۳. مقایسه‌ی تأثیر استفاده از DOX بر آنزیم SGOT در گروه‌های مورد مطالعه؛ * اختلاف معنی‌دار با گروه‌های شم،

اختلاف معنی‌دار با گروه دکسوربیسین مقادیر روی نمودار (انحراف استاندارد \pm میانگین)

همچنین مطالعه‌ی ما نشان داد که ۶ هفته تمرین استقامتی، باعث کاهش معنی‌دار آنزیم‌های مورد بررسی در هر دو گروه دویدن با تردمیل و شنا گردید. مقایسه‌ی دو نوع فعالیت بدنی باهم نشان داد، بین تمرین بر روی تردمیل و شنا گرچه هر دو باعث کاهش آنزیم‌های کبدی در موش‌های صحرایی تحت القاء DOX می‌شوند ولی تفاوت معنی‌داری بین دو گروه مشاهده نگردید که این مؤید این مسأله است که هیچ کدام از تمرینات دویدن با تردمیل و شنا، بر کاهش سمیت کبدی، بر دیگری ارجحیت ندارند.

اگرچه مطالعات قبلاً اثرات محافظتی ورزش بدنی را در برابر سمیت کبدی ناشی از DOX نشان داده‌اند، اما اکثر آن‌ها از تزریق بولوس برای ایجاد سمیت کبدی استفاده کرده‌اند. زمان تزریق (چرخه) آنتراسایکلین به بیمار اجازه می‌دهد تا از سمیت تجمعی بهبود یابد. کاهش عوارض جانبی و بهبود کیفیت زندگی بیمار در چرخه‌ی تزریق، روش مؤثر برای کاهش عوارض تومور است. سمیت کبدی ناشی از DOX و پیش شرطی سازی ورزش متابولیسم DOX در کبد با تولید ROS التهاب و اختلال عملکرد میتوکندری همراه است (۱۳)، (۱۴). محلی سازی خاص در میتوکندری کبد منجر به آسیب اکسیداتیو،

بحث

آنتراسایکلین‌هایی مانند DOX به دلیل اثرات ضد نوپلاستیک قوی علیه تومورهای جامد، لنفوم و لوسمی که دارند به طور گسترده در درمان سرطان استفاده می‌شود. با وجود اینکه DOX در برابر بافت‌های تومور مؤثر است، برای بافت‌های سالم، سمی می‌باشد. همانطور که قبلاً مطالعات نشان داده‌اند، DOX باعث افزایش استرس اکسیداتیو و التهاب در ماهیچه‌های قلبی و اسکلتی، کبد، کلیه‌ها و دیگر بافت‌ها می‌شود.

هدف از پژوهش حاضر، بررسی تأثیر شش هفته تمرین تردمیل و شنا بر میزان آنزیم‌های کبدی (ALP, SGOT, SGPT) در موش‌های صحرایی نر تحت القای DOX بود. یافته‌های این مطالعه نشان‌دهنده‌ی اختلال در سطوح آنزیم‌های کبدی در موش‌های صحرایی قرار گرفته در معرض القای DOX می‌باشد. در این مطالعه، افزایش معنی‌داری در سطح آنزیم‌های ALP, SGPT, SGOT در موش‌های صحرایی تحت القای DOX در مقایسه با گروه شاهد وجود دارد که نشان‌دهنده‌ی آسیب به بافت کبد در این گروه به دلیل تزریق DOX بوده است (جدول ۱).

سمیت ناشی از DOX باشد (۱۸). در مجموع، این نتایج حاکی از اهمیت حیاتی در هدف قرار دادن سلامت میتوکندری برای بهبود اثرات مضر DOX بر سمیت کبدی است. ورزش استقامتی یک ابزار درمانی مؤثر است که در چندین مطالعه‌ی پیش‌بالینی برای کاهش سمیت کبدی ناشی از DOX نشان داده شده است (۱۱، ۲۰). در حالی که مکانیسم‌ها مسئول کاهش سمیت کبدی ناشی از ورزش ناشناخته است، شواهد در انواع بافت‌های دیگر (مانند ماهیچه‌های قلبی و اسکلتی) نشان می‌دهد که بر اثر ورزش محافظت سلولی در نتیجه سازگاری‌های فنوتیپ میتوکندری رخ می‌دهد که باعث می‌شود مقاومت در برابر اثرات سمی قرار گرفتن در معرض DOX افزایش یابد (۱۶، ۱۹).

نتیجه‌گیری

در مجموع بر اساس نتایج پژوهش حاضر و مطالعات ذکر شده به نظر می‌رسد فعالیت‌های ورزشی استقامتی، روش مناسبی برای کاهش سمیت کبدی ناشی از تزریق DOX در بیماران سرطانی بوده و هیچ کدام از تمرینات شنا و دویدن بر دیگری ارجحیت ندارند.

تشکر و قدردانی

این مقاله منتج از طرح تحقیقاتی به شماره ۰۳-۰۲-۴۰۲ می‌باشد که در دانشگاه دانش‌گاه صنعتی خاتم‌الانبیاء بهبهان تصویب و به انجام رسیده است.



کاهش فسفوریلاسیون اکسیداتیو و اختلال در تولید ATP می‌شود (۱۳). این توانایی سلول‌های کبدی را برای انجام فرایندهای وابسته به انرژی که برای سم‌زدایی و حذف DOX مورد نیاز است را کاهش می‌دهد و آپوپتوز سلولی را ترویج می‌کند (۱۴). مرگ سلول‌های کبدی منجر به نشت آنزیم‌ها به کبد و در نتیجه گردش خون می‌شود. اختلال عملکرد را می‌توان از طریق کمی‌سازی این نشانگرهای زیستی ارزیابی کرد (۱۵). از چرخه‌های تزریق هفتگی که از ویژگی‌های تزریق DOX در انسان بوده باعث می‌شود عوارض تزریق مانند کاهش وزن، اختلال عملکرد فیزیکی و مسمومیت کبدی بدون ایجاد مرگ در حیوان ایجاد شود و به حیوان اجازه‌ی فعالیت ورزشی را هم بدهد استفاده شد (۶). تجزیه‌ی متابولیک DOX منجر به تشکیل چندین پروتئین واکنشی شده که فرض می‌شود از طریق تشکیل گونه‌های اکسیژن فعال و متعاقب آن اختلال عملکرد میتوکندری به سمیت DOX کمک می‌کنند. به طور خاص، متابولیسم DOX می‌تواند منجر به تشکیل یک آگلیکون چربی دوست با توانایی انتشار از طریق غشای میتوکندری شود. علاوه بر این، DOX به دلیل تمایل زیاد به کاردیولیپین در غشای داخلی میتوکندری محلی می‌شود. تجمع DOX در میتوکندری، عواقب شدیدی را برای عملکرد اندامک‌ها از جمله افزایش نشت پروتون به ماتریکس میتوکندری ایجاد می‌کند که منجر به کاهش کارایی میتوکندری برای تولید انرژی می‌شود (۱۶). در واقع، این کاهش کارایی میتوکندری مشخصه‌ی بارز درمان DOX است (۱۷) و به نظر می‌رسد اختلال عملکرد میتوکندری واسطه‌ی

References

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin* 2015; 65(1): 5-29.
2. Li M, Xiong Z-G. Ion channels as targets for cancer therapy. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol* 2011; 3(2): 156-66.
3. Kavazis AN, Smuder AJ, Min K, Tümer N, Powers SK. Short-term exercise training protects against doxorubicin-induced cardiac mitochondrial damage independent of HSP72. *Am J Physiol Circ Physiol* 2010; 299(5): H1515-24.
4. Spain L, Diem S, Larkin J. Management of toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Cancer Treat Rev* 2016; 44: 51-60.
5. Kaur J, Singla S, Kumar N. In vivo studies on the protective effect of propolis on doxorubicin-induced toxicity in liver of male rats. *Toxicol Int* 2014; 21(2): 191-5.
6. Costa Godinho LRL, Cella PS, Guimarães TAS, Palma GHD, Nunes JHC, Deminice R. Creatine supplementation potentiates exercise protective effects against doxorubicin-induced hepatotoxicity in mice. *Antioxidants (Basel)* 2023; 12(4): 823.
7. Cheung KG, Cole LK, Xiang B, Chen K, Ma X, Myal Y, et al. Sirtuin-3 (SIRT3) Protein Attenuates Doxorubicin-induced Oxidative Stress and Improves Mitochondrial Respiration in H9c2 Cardiomyocytes. *J Biol Chem* 2015; 290(17): 10981-93.
8. Ascensão A, Oliveira PJ, Magalhães J. Exercise as a beneficial adjunct therapy during Doxorubicin treatment—Role of mitochondria in cardioprotection. *Int J Cardiol* 2012; 156(1): 4-10.
9. Alhowail AH, Pinky PD, Eggert M, Bloemer J, Woodie LN, Buabeid MA, et al. Doxorubicin induces dysregulation of AMPA receptor and impairs hippocampal synaptic plasticity leading to learning and memory deficits. *Heliyon* 2021; 7(7): e07456.
10. Zolfaghazadeh F, Roshan VD. Pretreatment hepatoprotective effect of regular aerobic training against hepatic toxicity induced by doxorubicin in rats. *Asian Pacific J Cancer Prev* 2013; 14(5): 2931-6.
11. Calvé A, Haddad R, Barama S-N, Meilleur M, Sebag IA, Chalifour LE. Cardiac response to doxorubicin and dexrazoxane in intact and ovariectomized young female rats at rest and after swim training. *Am J Physiol Circ Physiol* 2012; 302(10): H2048-57.
12. Jafarzadeh G, Shakeryan S, Farbood Y, Ghanbarzadeh M. Effects of eight weeks of resistance exercises on expression of neurotrophins and trk receptors in

- alzheimer model male wistar rats. *Basic Clin Neurosci J* 2021; 2(3): 349-59.
13. Taskin E, Dursun N. Recovery of adriamycin induced mitochondrial dysfunction in liver by selenium. *Cytotechnology* 2015; 67(6): 977-86.
 14. Tacar O, Sriamornsak P, Dass CR. Doxorubicin: an update on anticancer molecular action, toxicity and novel drug delivery systems. *J Pharm Pharmacol* 2013; 65(2): 157-70.
 15. Boeno FP, Patel J, Montalvo RN, Lapierre-Nguyen SS, Schreiber CM, Smuder AJ. Effects of exercise preconditioning on doxorubicin-induced liver and kidney toxicity in male and female rats. *Int J Mol Sci* 2023; 24(12): 10222.
 16. Hinkley JM, Morton AB, Ichinoseki-Sekine N, Huertas AM, Smuder AJ. Exercise Training prevents doxorubicin-induced mitochondrial dysfunction of the liver. *Med Sci Sport Exerc* 2019; 51(6): 1106-15.
 17. Min K, Kwon O, Smuder AJ, Wiggs MP, Sollanek KJ, Christou DD, et al. Increased mitochondrial emission of reactive oxygen species and calpain activation are required for doxorubicin-induced cardiac and skeletal muscle myopathy. *J Physiol* 2015; 593(8): 2017-36.
 18. Gilliam LAA, Lark DS, Reese LR, Torres MJ, Ryan TE, Lin C-T, et al. Targeted overexpression of mitochondrial catalase protects against cancer chemotherapy-induced skeletal muscle dysfunction. *Am J Physiol Metab* 2016; 311(2): E293-301.
 19. Hashemi Chashemi SZ, Hojati SS, Dabidiroshan V, Jalali Dehkordi K. The role of exercise in adaptation and body response to doxorubicin-induced cellular toxicity: a narrative review study [in Persian]. *J Rafsanjan Univ Med Sci* 2020; 19(8): 869-88.

Comparison of the Effect of Running and Swimming on Some Liver Enzymes of Male Rats Induced by Doxorubicin

Gholamhasan Jafarzadeh ¹, Azadeh Zamani Behbahani ², Mehdi Yaghmaei³,
Mohammad Salehivaysi ⁴

Original Article

Abstract

Background: Various exercises have been studied to reduce the complications caused by the use of doxorubicin and other chemotherapy drugs on healthy body organs; But a limited number of these studies have compared the effect of different sports programs; Therefore, the aim of this study is to compare running and swimming on some liver enzymes of rats induced by doxorubicin.

Methods: 36 adult male desert mice weighing 230 to 280 grams were randomly divided into 6 groups of 6: resting sham (SH), treadmill sham (SHT), swimming sham (SHS), doxorubicin rest (D), doxorubicin treadmill (DT), doxorubicin swimming (DS) were divided. The sports groups did the exercise program 5 sessions a week for 6 weeks. 24 hours after the last exercise session, blood was taken from the left ventricle of the animal with a syringe. To analyze the data, descriptive analysis and one-way analysis of variance, ANOVA and Tukey's post hoc test at a significance level of 0.05.

Findings: Doxorubicin injection caused a significant increase in ALP, SGPT, and SGOT enzymes, both running and swimming exercises caused a significant decrease in ALP, SGPT, and SGOT enzymes, but there was no significant difference between the running and swimming groups on the reduction of the studied enzymes.

Conclusion: Based on the results of the present study, it seems that endurance sports activities are a good way to reduce hepatotoxicity caused by doxorubicin injection in cancer patients, and none of the swimming and running exercises are preferable to the other.

Keywords: Running, Swimming, Liver enzymes, Doxorubicin

Citation: Jafarzadeh Gh, Zamani Behbahani A, Yaghmaei M, Salehivaysi M. **Comparison of the Effect of Running and Swimming on Some Liver Enzymes of Male Rats Induced by Doxorubicin.** J Isfahan Med Sch 2024; 42(762): 248-55.

1- Faculty Member of Behbahan Khatam Alanbia University of Technology, Behbahan, Iran

2- Behbahan Faculty of Medical Science, Behbahan, Iran

3- Behbahan Khatam Alanbia University of Technology, Behbahan, Iran

4- Department of Statistics, Faculty of Data and Energy Sciences Behbahan Khatam Alanbia University of Technology, Behbahan, Iran

Corresponding Author: Gholamhasan Jafarzadeh, Faculty Member of Behbahan Khatam Alanbia University of Technology, Behbahan, Iran; Email: jafarzadehasan@yahoo.com