

اثر پیش‌درمان تمرین هوازی بر برخی از شاخص‌های استرسی ریه در برابر سمیت ناشی از دوکسوروبیسین

سیده زلیخا هاشمی چاشمی^۱، ولی‌اله دبیدی روشن^۲

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: هدف از انجام پژوهش حاضر، تعیین تأثیر پیش‌درمان تمرین هوازی بر شاخص‌های استرسی و التهابی (Heat shock protein یا HSP₇₀، Superoxide dismutase یا SOD، Malondialdehyde یا MDA و C-reactive protein یا CRP) ناشی از القای دوکسوروبیسین در بافت ریه‌ی موش‌های صحرایی نر سالمند بود.

روش‌ها: ۱۶ سر موش صحرایی نر به طور تصادفی به دو گروه شاهد (سالمند + دوکسوروبیسین) و مورد (سالمند + دوکسوروبیسین + تمرین) تقسیم شدند. گروه تمرین به مدت سه هفته با سرعت ۱۷-۱۵ متر/دقیقه و زمان ۳۹-۲۵ دقیقه و پنج جلسه در هفته روی نوار گردان دویزند. آزمودنی‌ها ۲۴ ساعت پس از آخرین جلسه‌ی تمرین، محلول دوکسوروبیسین (۲۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) دریافت کردند. ۴۸ ساعت بعد، بافت‌برداری انجام شد. برای تحلیل داده‌ها، از نرم‌افزار SPSS و آزمون One-way ANOVA و آزمون تعقیبی Scheffe استفاده شد.

یافته‌ها: سه هفته تمرین هوازی فقط موجب افزایش معنی‌دار HSP₇₀ و SOD و کاهش معنی‌دار MDA بافت ریه‌ی گروه مورد نسبت به گروه شاهد گردید.

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد تمرینات ورزشی قبل از درمان با دوکسوروبیسین در سالمندان، به احتمال زیاد تأثیر خود را از طریق تغییرات پروتئین‌های حفاظتی سلول در مهار یا کاهش آسیب‌های اکسایشی ایفا می‌کنند.

واژگان کلیدی: پیش‌درمان، تمرین هوازی، استرس اکسایشی ریه، سالمندی

ارجاع: هاشمی چاشمی سیده زلیخا، دبیدی روشن ولی‌اله. اثر پیش‌درمان تمرین هوازی بر برخی از شاخص‌های استرسی ریه در برابر سمیت ناشی از دوکسوروبیسین. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۸؛ ۳۷ (۵۵۹): ۱۴۲۷-۱۴۲۲

اکسیژن فعال (Reactive oxygen species یا ROS) می‌باشد (۸) که با افزایش Malondialdehyde (MDA) به عنوان شاخصی از پراکسیداسیون لیپید و آسیب اکسیداتیو همراه است (۹). از آن جایی که فرایند سالمندی همراه با افزایش ROS و مرگ برنامه‌ریزی شده سلول است، به نظر می‌رسد سالمندان مبتلا به سرطان در معرض خطر بیشتر عوارض داروی ضد سرطان مانند دوکسوروبیسین قرار دارند (۱۰). به دلیل اثرات مخرب جدی ROS، سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی سلول‌ها وابسته به هر دو مکانیسم دفاع اکسیدانی آنزیمی و غیر آنزیمی می‌باشد (۱۱). یکی از مهم‌ترین آنزیم‌های آنتی‌اکسیداتیو سوپراکسید دیسموتاز (SOD) است که نقش کلیدی در دفاع سلولی در برابر آسیب‌های اکسیداتیو دارد (۹).

مقدمه

تغییر هرم سنی جمعیت جهان، باعث افزایش برخی از بیماری‌های غیر واگیر شده است (۱). شیوع سرطان به عنوان دومین عامل مرگ و میر در سالمندان ۱۱-۱۰ برابر بیشتر از افراد جوان گزارش شده است (۲). دوکسوروبیسین (DOX)، یکی از داروهای شیمی‌درمانی است که برای درمان برخی تومورهای بدخیم مورد استفاده قرار می‌گیرد (۳-۴). دوکسوروبیسین، نه تنها سول‌های سرطانی، بلکه سلول‌های سالم را هدف قرار می‌دهد و باعث سمیت در بافت ریه می‌شود (۵-۶). ریه، یکی از حساس‌ترین اعضای بدن است که اغلب تحت تأثیر برنامه‌های شیمی‌درمانی برای سرطان‌های مختلف قرار می‌گیرد (۷). اثر مخرب دوکسوروبیسین، به طور عمده به دلیل تولید گونه‌های

۱- استادیار، گروه تربیت بدنی، دانشگاه پیام نور، تهران، ایران

۲- استاد، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده‌ی تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه مازندران، بابلسر، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: سیده زلیخا هاشمی چاشمی: استادیار، گروه تربیت بدنی، دانشگاه پیام نور، تهران، ایران

دستورالعمل سازنده ی دارو، با محلول سدیم کلراید ۰/۹ درصد به دز ۲۰ میلی‌گرم/کیلوگرم رقیق شده بود، به صورت یک واحد سرنگ انسولینی به ازای هر ۱۰۰ گرم وزن موش به صورت زیرصفاقی تزریق گردید. تمام گروه‌ها در شرایط استراحتی و ناشتایی (۴۸ ساعت پس از تزریق) با کتامین و زایلازین با نسبت ۲ به ۵ بیهوش و سپس، بافت ریه جدا و پس از شستشو بلافاصله در مایع نیتروژن قرار داده شد و سپس، در دمای ۸۰- درجه‌ی سانتی‌گراد ذخیره‌سازی شد و برای اندازه‌گیری شاخص‌های مورد نظر با استفاده از مایع نیتروژن پودر شد. پس از آن، ۱۰۰ میلی‌گرم از پودر ساخته شده با ۱ میلی‌لیتر بافر (۱۳۷ میلی‌مول NaCl، ۲۰ میلی‌مول Tris-HCL (pH = ۰/۸)، ۱ درصد NP 40، ۱۰ درصد گلیسرول، ۱ میلی‌مول لپتین، ۰/۵ میلی‌مول سدیم وانادایت و ۱۰۰ میلی‌گرم AEBSF) (Phenylmethylsulfonyl fluoride یا PMSF)، ۱ میکروگرم لپتین، ۰/۵ میلی‌مول سدیم وانادایت و ۱۰۰ میلی‌گرم AEBSF هموژنیزه شد و محلول به دست آمده، ۱۵ دقیقه در دستگاه سانتریفیوژ با سرعت ۹۰۰۰ دور/دقیقه قرار داده شد و برای سنجش شاخص‌های مورد نظر با استفاده از یخ خشک به آزمایشگاه منتقل گردید. برای تعیین SOD، HSP₇₀، MDA، CRP و از روش ELISA، با استفاده از کیت‌های ساخت شرکت ZellBio کشور آلمان استفاده شد.

روش‌های آماری: همه‌ی داده‌ها به صورت میانگین و انحراف معیار محاسبه شد. برای تحلیل شاخص‌های آسیب اکسایشی، از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۳ (IBM Corporation, Armonk, NY, version 23) و آزمون آماری One-way ANOVA استفاده شد. در این بررسی‌ها، $P < ۰/۰۵$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

بر اساس نتایج حاصل از پژوهش که در جدول ۱ آمده است، بعد از القای DOX، سطوح پروتئین شوک گرمایی بافت ریه‌ی گروه مورد، نسبت به گروه شاهد تفاوت معنی‌داری را نشان داد. همان‌طور که در شکل ۱ نشان داده شده است، HSP₇₀ در بافت ریه‌ی گروه مورد نسبت به گروه شاهد، افزایش معنی‌دار ۱۲/۹۵ درصدی داشته است ($P > ۰/۰۵$). به علاوه، اجرای ۳ هفته تمرین هوازی منجر به افزایش معنی‌دار ۱۰/۶۹ درصدی در مقادیر سوپراکسید دیسموتاز در گروه مورد نسبت به گروه شاهد شده است ($P > ۰/۰۵$). همچنین، سطوح MDA به دنبال ۳ هفته تمرین هوازی، در گروه مورد نسبت به گروه شاهد کاهش معنی‌دار ۴۳/۱۹ درصدی داشته است ($P > ۰/۰۵$). اجرای سه هفته تمرین هوازی، منجر به کاهش ۱۳/۳۵ درصدی مقادیر پروتئین واکنشگر C گروه مورد نسبت به گروه شاهد شده است؛ اما این کاهش معنی‌دار نبوده است ($P > ۰/۰۵$) (جدول ۱ و شکل ۱)

از دیگر اقدامات دفاعی بدن، می‌توان به فعالیت پروتئین‌های شوک گرمایی (Heat shock protein یا HSP) اشاره کرد. HSP به طور معمول به عنوان پروتئین‌های حفاظت سلولی عمل می‌کنند که توانایی بیان در سطح سلول را دارند. بیان HSP می‌تواند ناشی از استرس اکسایشی، التهاب و ایسکمی باشد (۱۲). استفاده از تمرینات ورزشی، یکی از روش‌های درمانی جدیدی است که توجه زیادی را به خود معطوف نموده است. استنباطی که از نقش تمرینات هوازی بر اثرات سمی دوکسوروبیسین بر بافت‌های مختلف می‌توان داشت، حاکی از اثر مهارى و کترلى بیشتر تمرینات هوازی به ویژه با دوره‌ی کوتاه‌تر در افراد خاصی مانند سالمندان می‌باشد. تحقیقات نشان می‌دهد تمرینات ورزشی می‌تواند سطوح HSP و فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیداتی را افزایش دهد (۱۳). بر اساس تحقیقات، تاکنون پژوهشگران جهت پیش‌گیری و درمان سمیت سلولی DOX، تحقیقاتی را روی بافت موش‌های جوان انجام داده‌اند که نتایج حاصل از این پژوهش‌ها بر استفاده از تمرینات ورزشی تأکید داشته‌اند (۱۵-۱۴، ۱۰)، اما مطالعه‌ی قابل توجهی در رابطه با تأثیر پیش‌درمان تمرین هوازی بر استرس اکسایشی بافت ریه موش‌های سالمند یافت نشد. از این رو، با توجه به اطلاعات اندک در این زمینه، مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی تأثیر پیش‌درمان تمرینات هوازی بر سمیت ریوی ناشی از دوکسوروبیسین در سالمندان انجام شد.

روش‌ها

آزمودنی‌ها و نحوه‌ی دسته‌بندی: ۱۶ سر موش صحرایی نر نژاد Wistar ۲ ماهه از انستیتو پاستور خریداری و به مدت ۳۰ ماه در آزمایشگاه نگهداری شدند. آزمودنی‌ها به طور تصادفی به دو گروه شاهد (سالمند + دوکسوروبیسین) و مورد (سالمند + دوکسوروبیسین + تمرین) تقسیم شدند و به صورت ۴ سر در هر قفس و در شرایط استاندارد، در محیطی با دمای ۲۴-۲۰ درجه‌ی سانتی‌گراد، رطوبت ۵۵-۴۵ درصد و چرخه‌ی تاریکی/روشنایی ۱۲ ساعته همراه با دسترسی آزاد به آب و غذا نگهداری شدند.

برنامه‌ی فعالیت ورزشی: قبل از اجرای شیوه‌نامه‌ی تمرینی، آزمودنی‌ها به مدت ۱ هفته با نحوه‌ی انجام فعالیت روی نوار گردان آشنا شدند. برنامه‌ی آشنایی شامل ۵ جلسه راه رفتن و دویدن با سرعت ۵-۸ متر/دقیقه و شیب صفر درصد و به مدت ۱۰-۵ دقیقه بود. برنامه‌ی تمرینی شامل دویدن روی نوار بدون شیب ویژه‌ی جواندگان با رعایت اصل اضافه بار به صورت پیش‌رونده بین ۲۵-۳۹ و با سرعت بین ۱۷-۱۵ متر/دقیقه، به مدت ۳ هفته و هر هفته نیز ۵ جلسه بود.

نحوه‌ی بافت برداری و واکاوی آزمایشگاهی: ۲۴ ساعت پس از انجام آخرین جلسه‌ی تمرین (۱۶)، داروی ابدوکسو خریداری شده از کارخانه‌ی داروسازی EBWE Pharma کشور استرالیا که طبق

جدول ۱. نتایج میانگین و انحراف معیار مقادیر پروتئین شوک گرمایی، سوپراکسید دیسموتاز، مالون دی‌آلدئید و پروتئین

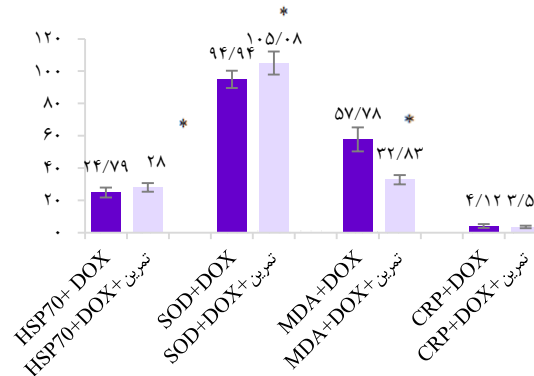
واکنشگر C بافت ریه در گروه‌های مورد و شاهد

متغیر	شاهد	مورد	P	F
پروتئین شوک گرمایی (ng/mg)	24/79 ± 3/08	28/00 ± 2/75	4/522	0/040
سوپراکسید دیسموتاز (u/mg)	94/94 ± 5/42	105/08 ± 7/14	39/690	0/000
مالون دی‌آلدئید (nm/mg)	57/78 ± 7/51	32/83 ± 2/85	81/685	0/000
پروتئین واکنشگر C (mg/g)	4/12 ± 1/24	3/57 ± 0/77	0/995	0/325

رادیکال‌های آزاد تولید شده توسط دوکسوروبیسین به اسیدهای چرب لیپیدهای غشایی حمله می‌کند و منجر به پراکسیداسیون چربی و در نهایت مرگ سلولی می‌شود (۲۰، ۹). بافت ریه، از آنتی‌اکسیدان‌های متنوعی برای دفاع از استرس اکسایشی برخوردار است، تخلیه و یا کاهش دفاع آنتی‌اکسیدانی، در نتیجه‌ی استرس اکسیداتیو می‌تواند به فیروز منجر شود (۷-۸). به هر حال، استرس اکسایشی در پی تولید بیش از حد رادیکال‌های آزاد و نقض آنتی‌اکسیدانی، نقش مهمی را در توسعه‌ی آسیب‌های سلولی ناشی از DOX بازی می‌کند. مطابق با مطالعات گذشته، نتایج نشان داد که تزریق دوکسوروبیسین منجر به افزایش بارز در سطح MDA و کاهش فعالیت آنتی‌اکسیدان‌ها در بافت‌های مختلف شده است (۲۱-۲۰).

با وجود این که پژوهش‌های اخیر اثرات پیش‌گیرانه و سودمندانه‌ی تمرینات هوازی را بر سمیت قلبی، کبدی و غیره ناشی از دوکسوروبیسین گزارش داده‌اند (۲۳-۲۲)، اما اطلاعات اندکی درباره‌ی اثرات پیش‌گیرانه‌ی تمرین هوازی کوتاه مدت بر سمیت ناشی از دوکسوروبیسین در بافت ریه‌ی سالمندان وجود دارد (۲۲). با این وجود، در ارتباط با پاسخ آنزیم‌های ضد اکسایشی نسبت به فعالیت بدنی، تحقیقات قبلی چنین فرضیه‌هایی را مطرح کرده‌اند که احتمال می‌رود همراه با افزایش تولید رادیکال‌های آزاد، سازگاری‌هایی در میزان تولید و فعالیت سیستم آنتی‌اکسیدانی آنزیمی سلول‌ها رخ می‌دهد که آثار نامطلوب آن را خنثی می‌کند (۲۴). مسیرهای احتمالی برای توضیح اثرات حفاظتی تمرینات هوازی منظم در برابر استرس اکسایشی حاصل از دوکسوروبیسین وجود دارد. افزایش تولید گونه‌های اکسیژنی فعال، می‌تواند پاسخ مقاومت به استرس را که از بدن در برابر برخی از پیامدهای سمی تولید گونه‌های اکسیژنی فعال حفاظت می‌کند، تحریک نماید. به نظر می‌رسد ورزش آهنگ مصرف اکسیژن را افزایش می‌دهد و بدین وسیله، فعالیت اکسیدان‌ها را تحریک می‌نماید.

از سوی دیگر، بررسی این شاخص به همراه شاخص HSP می‌تواند اندکی روشن‌کننده‌ی اثر شاخص‌های استرس اکسایشی باشد. این نتیجه‌گیری مبتنی بر مشاهده‌ی افزایش این شاخص در



شکل ۱. مقایسه‌ی میانگین و انحراف معیار مقادیر پروتئین شوک گرمایی (HSP70)، سوپراکسید دیسموتاز (SOD)، مالون دی‌آلدئید (MDA) و پروتئین واکنشگر C (CRP) بافت ریه بین گروه‌های مورد و شاهد

بحث

این تحقیق، جزء محدود مطالعاتی است که به اثر پیش‌درمان تمرین هوازی و نقش پیش‌گیرانه‌ی آن در برابر آسیب ریوی ناشی از دوکسوروبیسین بر بافت ریه‌ی موش‌های صحرایی سالمند پرداخته است. بر اساس نتایج پژوهش حاضر، تزریق ۲۰ میلی‌گرم/کیلوگرم دوکسوروبیسین موجب بر هم خوردن تعادل سیستم اکسیدانی و آنتی‌اکسیدانی بافت ریه شد. سه هفته تمرین هوازی منظم، توانست تا حدودی اثرات منفی دوکسوروبیسین بر تعادل سیستم اکسیدانی و آنتی‌اکسیدانی را از طریق افزایش معنی‌دار HSP و SOD و کاهش معنی‌دار MDA و کاهش غیر معنی‌دار CRP تعدیل نماید. متأسفانه، آسیب به بافت‌های سالم و غیر هدف مانند قلب، کبد و غیره، دست‌یابی به نتایج مطلوب از دوکسوروبیسین را محدود ساخته است (۱۹-۱۷).

یکی از اعضای بدن که به طور عمومی تحت تأثیر قرار می‌گیرد، ریه است. دفاع آنتی‌اکسیدانی ریه به این دلیل دارای اهمیت ویژه است که به طور مستقیم در معرض محیط و اکسیژن می‌باشد و در فشار نسبی بالاتر از اعضای دیگر قرار می‌گیرد. وقتی تعادل شکننده بین تولید ROS و ظرفیت دفاع سیستم آنتی‌اکسیدانی مختل شود، واکنش‌های پاتولوژیکی باعث آسیب یا بیماری می‌شود (۲۰).

به بررسی اثر پیش‌درمان ۳ و ۶ هفته تمرین هوازی دویدن روی نوار گردان در قبل از القای DOX بر تغییرات شاخص‌های MDA، نیتریک اکساید (NO)، SOD، گلوکوتایون پراکسیداز (GPx)، اینترلوکین ۶ (IL-6) و CRP در موش‌های صحرایی نر پرداختند. نتیجه‌ی مطالعه‌ی آنان نشان داد تزریق دوکسوروبیسین ۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم منجر به ایجاد افزایش معنی‌دار MDA و CRP در بافت کبد در مقایسه با گروه شاهد + سالیین و تزریق دوکسوروبیسین ۲۰ میلی‌گرم/کیلوگرم سبب افزایش معنی‌دار در سطوح MDA، NO، IL-6 و CRP و کاهش معنی‌دار در مقادیر SOD در مقایسه با گروه شاهد + سالیین شد (۲۲). محققان دیگری نیز اظهار داشتند اجرای تمرینات استقامتی باعث تخفیف مسمومیت ناشی از DOX در بافت‌های مختلف می‌شود (۳۰-۲۱). اثرات تمرینات هوازی بر بافت‌های مختلف بدن شامل تنظیم سیستم‌های آنژی‌اکسیدانی، بهبود عملکرد میتوکندری، کاهش تشکیل پراکسیداسیون لیپیدی و بیان بالای از القای HSP است (۲۹-۲۸). باید توجه داشت که ورزش می‌تواند برخی از سیستم‌های مهم دفاعی را ضد اثرات سمی ناشی از DOX به طور مثبت تعدیل کند (۲۹).

به عنوان نتیجه‌گیری نهایی درباره‌ی اثر پیش‌درمان تمرین هوازی بر برخی از شاخص‌های استرسی ریه در برابر سمیت ناشی از دوکسوروبیسین، می‌توان گفت که اجرای تمرینات ورزشی، به احتمال زیاد از طریق تنظیم مثبت آنزیم‌های ضد اکسایشی از عوارض ناشی از درمان به وسیله‌ی دوکسوروبیسین جلوگیری می‌کند. نتایج حاکی از آن است که پیش‌درمان با تمرین منظم هوازی یک رویکرد غیر دارویی در برابر سمیت ناشی از القای دوکسوروبیسین به ویژه برای گروه‌های خاصی می‌باشد که از دفاع آنتی‌اکسیدانی کمتری برخوردار هستند.

تشکر و قدردانی

از شورای پژوهشی دانشگاه مازندران به خاطر کمک‌های خود جهت دریافت کد اخلاق IR.UMZ.REC.1397.042 سپاسگزاری می‌گردد.

گروه مورد است. با وجود ناشناخته بودن دقیق مسیر پیام‌رسانی این وقایع، برخی معتقدند که در سیستم جذب اکسیژن، SOD به عنوان آنزیمی کلیدی، در اولین مرحله‌ی حذف رادیکال‌های آزاد نقش دارد (۲۵-۲۴). افزایش مصرف اکسیژن به بیش از ۲۰ برابر حالت استراحت و بالا رفتن جریان اکسیژن به داخل زنجیره‌ی انتقال الکترون در زمان فعالیت بدنی، موجب نشت رادیکال سوپراکسیداز این زنجیره می‌شود. در این زمان، آنزیم SOD موجب تبدیل این رادیکال به رادیکال آزاد ضعیف‌تری به نام هیدروژن پراکسیداز (H_2O_2) می‌شود. برای این عمل، SOD سیتوپلاسمی نیز در دسترس است. SOD بازه‌ی گسترده‌ای از سلول‌ها و بافت‌ها مثل لکوسیت‌ها، قلب و مغز در پاسخ به تمرین ورزشی ترشح می‌شود. در این رابطه، Ascensao و همکاران، در مطالعه‌ی خود نشان دادند که ۱۴ هفته تمرین موجب مهار افزایش MDA ناشی از القای دوکسوروبیسین و همچنین، افزایش حدود ۱/۵ برابری فعالیت SOD شد (۱۳).

HSPs که به پروتئین‌های استرسی نیز معروفند، به عنوان نگهدارنده قوی سلولی عمل می‌کنند و در پاسخ به محرک‌های مختلف فیزیولوژیکی و محیطی از جمله درمان با داروهای ضد سرطانی به سلول‌ها اجازه می‌دهند تا در شرایط بحرانی حیات خود را حفظ کنند (۲۸-۲۶). به عنوان یک نتیجه‌ی مشخص از این مطالعه، می‌توان گفت که تزریق دوکسوروبیسین به دنبال تمرین ورزشی هوازی منجر به افزایش میزان HSP و افزایش اثرات محافظتی آن در برابر آسیب بافتی ناشی از دوکسوروبیسین می‌شود که با نتایج مطالعات شیرین بیان و همکاران و نیز Ascensao و همکاران هم‌خوانی دارد که به نقش حمایتی تمرین هوازی جهت کاهش عوارض ناشی از دوکسوروبیسین اشاره کردند (۲۹، ۱۳).

علاوه بر آن، پیش‌درمان با تمرین هوازی کوتاه مدت، توانسته است تأثیر زیادی بر سیستم اکسیدانی و کاهش معنی‌داری شاخص MDA بافت ریه بگذارد که این نتیجه، با یافته‌های پژوهش‌های ذوالفقارزاده و روشن (۲۲)، Carvalho و همکاران (۳) و Lien و همکاران (۱۴) همسو بوده است. برای نمونه، ذوالفقارزاده و روشن

References

- Wynder EL, Hoffmann D. Smoking and lung cancer: Scientific challenges and opportunities. *Cancer Res* 1994; 54(20): 5284-95.
- Bello B, Fadahun O, Kielkowski D, Nelson G. Trends in lung cancer mortality in South Africa: 1995-2006. *BMC Public Health* 2011; 11: 209.
- Carvalho FS, Burgeiro A, Garcia R, Moreno AJ, Carvalho RA, Oliveira PJ. Doxorubicin-induced cardiotoxicity: From bioenergetic failure and cell death to cardiomyopathy. *Med Res Rev* 2014; 34(1): 106-35.
- Kelleni MT, Amin EF, Abdelrahman AM. Effect of metformin and sitagliptin on doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats: Impact of oxidative stress, inflammation, and apoptosis. *J Toxicol* 2015; 2015: 424813.
- Marques-Aleixo I, Santos-Alves E, Mariani D, Rizo-Roca D, Padrao 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.

6. Kirkham AA, Davis MK. Exercise prevention of cardiovascular disease in breast cancer survivors. *J Oncol* 2015; 2015: 917606.
7. Machado NG, Baldeiras I, Pereira GC, Pereira SP, Oliveira PJ. Sub-chronic administration of doxorubicin to Wistar rats results in oxidative stress and unaltered apoptotic signaling in the lung. *Chem Biol Interact* 2010; 188(3): 478-86.
8. Ertekin MV, Kocer I, Karlioglu I, Taysi S, Gepdiremen A, Sezen O, et al. Effects of oral Ginkgo biloba supplementation on cataract formation and oxidative stress occurring in lenses of rats exposed to total cranium radiotherapy. *Jpn J Ophthalmol* 2004; 48(5): 499-502.
9. Rezaeyan A, Haddadi G H, Hosseinzadeh M. Evaluating superoxide dismutase (SOD), glutathione (GSH), malondialdehyde (mda) and the histological changes of the lung tissue after γ -Irradiation in Rats. *J Fasa Univ Med Sci* 2016; 6(2): 235-45. [In Persian].
10. Sadat-Hoseini SK, Dabidi Roshan V. The interactive effects of two forced and voluntary exercise training method and Nanocurcumin supplement on doxorubicin-induced hepatotoxicity in aging induced by D-galactose. *Tehran Univ Med J* 2017; 74(11): 807-16. [In Persian].
11. Noaman E, Zahran AM, Kamal AM, Omran MF. Vitamin E and selenium administration as a modulator of antioxidant defense system: biochemical assessment and modification. *Biol Trace Elem Res* 2002; 86(1): 55-64.
12. Molvarec A, Prohaszka Z, Nagy B, Kalabay L, Szalay J, Fust G, et al. Association of increased serum heat shock protein 70 and C-reactive protein concentrations and decreased serum alpha(2)-HS glycoprotein concentration with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *J Reprod Immunol* 2007; 73(2): 172-9.
13. Ascensao A, Magalhaes J, Soares J, Ferreira R, Neuparth M, Marques F, et al. Endurance training attenuates doxorubicin-induced cardiac oxidative damage in mice. *Int J Cardiol* 2005; 100(3): 451-60.
14. Lien CY, Jensen BT, Hydock DS, Hayward R. Short-term exercise training attenuates acute doxorubicin cardiotoxicity. *J Physiol Biochem* 2015; 71(4): 669-78.
15. Kopalli SR, Won YJ, Hwang SY, Cha KM, Kim SY, Han CK, et al. Korean red ginseng protects against doxorubicin-induced testicular damage: An experimental study in rats. *J Funct Foods* 2016; 20: 96-107.
16. Ashrafi J, Dabidi Roshan V, Mahjoub P. Cardioprotective effects of aerobic regular exercise against doxorubicin-induced oxidative stress in rat. *Afr J Pharm Pharmacol* 2012; 6(31): 2380-8.
17. Dolci A, Dominici R, Cardinale D, Sandri MT, Panteghini M. Biochemical markers for prediction of chemotherapy-induced cardiotoxicity: Systematic review of the literature and recommendations for use. *Am J Clin Pathol* 2008; 130(5): 688-95.
18. Letchford K, Burt H. A review of the formation and classification of amphiphilic block copolymer nanoparticulate structures: Micelles, nanospheres, nanocapsules and polymersomes. *Eur J Pharm Biopharm* 2007; 65(3): 259-69.
19. Mohamad RH, El-Bastawesy AM, Zekry ZK, Al-Mehdar HA, Al-Said MG, Aly SS, et al. The role of Curcuma longa against doxorubicin (adriamycin)-induced toxicity in rats. *J Med Food* 2009; 12(2): 394-402.
20. Kumar V, Abbas A, Aster J. Dependable, current, and complete, Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 8th ed. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier; 2010. p. 60.
21. Blech DM, Borders CL. Hydroperoxide anion, HO-2, is an affinity reagent for the inactivation of yeast Cu,Zn superoxide dismutase: Modification of one histidine per subunit. *Arch Biochem Biophys* 1983; 224(2): 579-86.
22. Zolfagharzadeh F, Roshan VD. Pretreatment hepatoprotective effect of regular aerobic training against hepatic toxicity induced by Doxorubicin in rats. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013; 14(5): 2931-6.
23. Zolfagharzadeh F, Dabidi Roshan V, Hajizadeh M. Pretreatment Effect of Threeand Sixweeks Aerobic Exercise on Acute Doxorubicin-Induced Hepatic Stress. *Olympic Modern* 2015; 1(2): 117-28.
24. El-Sayed M, El-Azeem A, Afify A, Shabana M, Ahmed H. Cardioprotective effects of Curcuma longa L. extracts against doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats. *J Med Plants Res* 2010; 5(17): 4049-58.
25. Gibson OR, Mee JA, Taylor L, Tuttle JA, Watt PW, Maxwell NS. Isothermic and fixed-intensity heat acclimation methods elicit equal increases in Hsp72 mRNA. *Scand J Med Sci Sports* 2015; 25 Suppl 1: 259-68.
26. Powers SK, Duarte J, Kavazis AN, Talbert EE. Reactive oxygen species are signalling molecules for skeletal muscle adaptation. *Exp Physiol* 2010; 95(1): 1-9.
27. Dabidi-Roshan V, Rahnama N, Abdi Hamzehkolaei H, Fallah Mohammadi Z. Heat shock protein responses to eccentric weight or treadmill exercise in active young females. *Sport Sci Health* 2009; 5: 75-80.
28. 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.
29. Lee Y, Kwon I, Jang Y, Cosio-Lima L, Barrington P. Endurance exercise attenuates doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Med Sci Sports Exerc* 2020; 52(1): 25-36.
30. Lee M, Cho HS, Yoon KJ, Lee W, Moon HY. Exercise-induced changes of gene expression in the cerebellum of aged mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2020; 521(4): 952-6.

The Effect of Pretreatment of Aerobic Training on Some of the Pulmonary Stress Indices against the Toxicity of Doxorubicin

Seyedeh Zolaikha Hashemi-Chashmi¹, Valiolla Dabidiroshan²

Original Article

Abstract

Background: The purpose of this study was to determine the effect of pretreatment of aerobic training on stress and inflammatory indices [heat shock protein-70 (HSP70), superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA) and C-reactive protein (CRP)] induced by doxorubicin in lung tissue of aging male rats.

Methods: 16 male rats were randomly divided into aging + doxorubicin (AD) and aging + doxorubicin + training (ADT) groups. The training group ran on a treadmill for three weeks at speeds of 15-17 m/minute for 25-39 minutes and five sessions a week. Subjects received doxorubicin (20 mg/kg) 24 hours after the last training session. The biopsy was taken 48 hours later. Data were analyzed using one-way ANOVA and Scheffe post hoc test via SPSS software.

Findings: Three weeks of the aerobic training only resulted in a significant increase of HSP70 and SOD, and decrease of MDA in the lung tissue in the training group compared to the control group.

Conclusion: Doing exercises before treatment with doxorubicin appear to be effective in elderly people, probably due to changes in the protective proteins of the cell in inhibiting or reducing oxidative damage.

Keywords: Pretreatment, Aerobic training, Pulmonary oxidative stress, Aging

Citation: Hashemi-Chashmi SZ, Dabidiroshan V. **The Effect of Pretreatment of Aerobic Training on Some of the Pulmonary Stress Indices against the Toxicity of Doxorubicin.** J Isfahan Med Sch 2020; 37(559): 1422-7.

1- Assistant Professor, Department of Sport Physiology, Payame Noor University, Tehran, Iran

2- Professor, Department of Sport Physiology, School of Physical Education and Sport Sciences, University of Mazandaran, Babolsar, Iran

Corresponding Author: Seyedeh Zolaikha Hashemi-Chashmi; Assistant Professor, Department of Sport Physiology, Payame Noor University, Tehran, Iran; Email: z_hch@yahoo.com