

The Effect of Aerobic Training and Nanomicelle Curcumin Supplementation on MDA and BAX And BCL2 Activity Levels on Cardiotoxicity of Mice Infected with Breast Cancer in the Phase of Mani with Doxorubicin

Majid Moghiseh¹, Sanaz Mirzayan Shanjani², Abdul Ali Banaifar³,
Yaser Kazemzadeh⁴, Saeed Sedaghati⁵

Received: 09.04.2023

Accepted: 31.05.2023

Published: 06.07.2023

Abstract

Background: Doxorubicin is a universal drug in the treatment of all types of cancers, which is limited due to its many side effects. Therefore, the present study has investigated the effect of aerobic exercise and the use of curcumin nano micelles on the activity levels of BAX, BCL2, and MDA concentration in doxorubicin-induced cardiotoxicity in mice with breast cancer.

Methods: In this research, which was of a fundamental type and controlled experimentally, 24BalbC female rats were randomly divided into 4 groups: doxorubicin, doxorubicin patient and exercise, doxorubicin patient and nano curcumin supplement and doxorubicin patient, exercise and supplement. Breast cancer induction was done with MC4-L2 cells. Doxorubicin 2mg/kg was injected subcutaneously 6 times on day 28, 21, 14, 7, 1 and 35. The aerobic program consisted of 5 sessions per week for 42 days with an increase in the speed of the treadmill every two weeks including 14, 16, and 18 meters per minute and the use of nano curcumin at a dose of 100mg/k. The collected data were analyzed with a two-way analysis of variance with a significance level of 0.05 in the tests.

Results: 6 weeks of aerobic training had no effect on BCL2 activity and MDA concentration, but it significantly decreased BAX activity. Taking nano curcumin supplement for 6 weeks decreased BAX activity and MDA concentration and significantly increased BCL2 activity. Conclusion 6 A week of aerobic training along with nano curcumin supplementation did not affect BAX activity and MDA concentration, but it caused an increase in BCL2 activity (p value < 0.05).

Conclusion: Aerobic exercise and the use of curcumin nano micelle supplement separately or at the same time can be effective in reducing the cardiac toxicity of doxorubicin in patients with breast cancer.

Keywords: Doxorubicin aerobic exercise; Breast cancer; Curcumin nano micelle

Citation: Moghiseh M, Mirzayan Shanjani S, Banaifar AA, Kazemzadeh Y, Sedaghat S. **The Effect of Aerobic Training and Nanomicelle Curcumin Supplementation on MDA and BAX And BCL2 Activity Levels on Cardiotoxicity of Mice Infected with Breast Cancer in the Phase of Mani with Doxorubicin.** J Zabol Med Sch 2023; 6(2): 71-82.

1- PhD Student, Department of Sports Physiology, Islamshahr Branch, Islamic Azad University, Islamshahr, Iran

2- Assistant Professor, Sports Physiology Department, Islamshahr Branch, Islamic Azad University, Islamshahr, Iran

3- Associate Professor, Sports Physiology Department, South Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

4- Graduated from Khwarazmi University, Tehran, Iran

5- Assistant Professor, Department of Sports Management, Islamshahr Branch, Islamic Azad University, Islamshahr, Iran

Corresponding Author: Majid Moghiseh, **Email:** moghimajid@gmail.com



تأثیر تمرین هوازی و مکمل نانو میسل کورکومین بر غلظت MDA و میزان فعالیت BAX و BCL2 بر مسمویت قلبی موش‌های ماده‌ی مبتلا به سرطان پستان در فاز درمانی با دوکسوروبیسین

مجید مقیسه^۱، ساناز میرزایان شانجانی^۲، عبدالعلی بنائی فر^۳، یاسر کاظم‌زاده^۴، سعید صداقتی^۵

چکیده

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۱/۲۰

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۳/۱۰

تاریخ چاپ: ۱۴۰۲/۴/۱۵

مقدمه: دوکسوروبیسین، دارویی فراگیر در درمان انواع سرطان‌ها است که به دلیل عوارض متعدد مصرف آن محدود شده است لذا پژوهش حاضر اثر تمرین هوازی و مصرف نانومیسل کورکومین بر میزان فعالیت BAX، BCL2 و غلظت MDA در مسمویت قلبی ناشی از دوکسوروبیسین در موش‌های مبتلا به سرطان پستان بوده است.

شیوه‌ی مطالعه: در این پژوهش که از نوع بنیادی و از نظر کنترل متغیرها به صورت تجربی بود، ۲۴ موش ماده بلب سی به‌طور تصادفی به ۴ گروه بیمار دوکسوروبیسین، بیمار دوکسوروبیسین و تمرین، بیمار دوکسوروبیسین و مکمل نانو کورکومین و بیمار دوکسوروبیسین، تمرین هوازی و مکمل تقسیم شدند. القای سرطان پستان با سلول‌های MC4-L2 انجام شد. دوکسوروبیسین ۲mg/kg به صورت زیرصفاقی به تعداد ۶ مرتبه و در روزهای ۱، ۷، ۱۴، ۲۱، ۲۸ و ۳۵ تزریق شد. برنامه‌ی هوازی ۵ جلسه در هفته به مدت ۴۲ روز با افزایش سرعت نوارگردان در هر دو هفته شامل ۱۴، ۱۶ و ۱۸ متر بر دقیقه و مصرف نانو کورکومین با دوز ۱۰۰ mg/kg بود. داده‌های جمع‌آوری شده با آنالیز واریانس دوطرفه و سطح معنی‌داری ۰/۰۵ انجام شد.

یافته‌ها: ۶ هفته تمرین هوازی هیچ‌گونه تأثیری در فعالیت BCL2 و غلظت MDA نداشته بود ولی به‌طور معنی‌داری سبب کاهش میزان فعالیت BAX شده بود. مصرف مکمل نانو کورکومین به مدت ۶ هفته سبب کاهش میزان فعالیت BAX و غلظت MDA و سبب افزایش معنی‌دار میزان فعالیت BCL2 شده بود. انجام ۶ هفته تمرین هوازی به همراه مصرف مکمل نانو کورکومین بر میزان فعالیت BAX و غلظت MDA بی‌تأثیر بوده اما سبب افزایش فعالیت BCL2 شده بود ($p \text{ value} < 0/05$).

نتیجه‌گیری: تمرین هوازی و مصرف مکمل نانو کورکومین مجزا و یا همزمان می‌تواند در کاهش عوارض سمیت قلبی داروی دوکسوروبیسین در بیماران مبتلا به سرطان پستان مؤثر باشد.

کلمات کلیدی: تمرین هوازی دوکسوروبیسین؛ سرطان پستان؛ نانو میسل کورکومین

ارجاع: مقیسه مجید، میرزایان شانجانی ساناز، بنائی فر عبدالعلی، کاظم‌زاده یاسر، صداقتی سعید. تأثیر تمرین هوازی و مکمل نانو میسل کورکومین بر غلظت MDA و میزان فعالیت BAX و BCL2 بر مسمویت قلبی موش‌های ماده‌ی مبتلا به سرطان پستان در فاز درمانی با دوکسوروبیسین. مجله دانشکده پزشکی زابل ۱۴۰۲؛ ۶(۲): ۷۱-۸۲.

مقدمه

این بیماری شناخته می‌شود. اما متأسفانه یافته‌های پیشین پژوهشگران، حاکی از آن است که اغلب داروهای شیمی‌درمانی، دارای اثرات جانبی و سمی هستند که موجب اختلال در عملکرد بافت‌های سالم از قبیل کبد و قلب، می‌شوند (۱).

یکی از شایع‌ترین سرطان‌ها بین زنان، سرطان سینه

امروزه سرطان به عنوان یکی از بزرگ‌ترین مشکلات سلامت عمومی و دومین عامل مرگ و میر در جهان شناخته شده است. در حال حاضر درمان‌های رایج برای این بیماری، جراحی، شیمی‌درمانی و پرتودرمانی هستند. شیمی‌درمانی، به عنوان یکی از رایج‌ترین روش‌های درمان

۱- دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد اسلامشهر، دانشگاه آزاد اسلامی، اسلامشهر، ایران

۲- استادیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد اسلامشهر، دانشگاه آزاد اسلامی، اسلامشهر، ایران

۳- دانشیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد تهران جنوب، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

۴- دانش‌آموخته‌ی دانشگاه خوارزمی، تهران، ایران

۵- استادیار، گروه مدیریت ورزشی، واحد اسلامشهر، دانشگاه آزاد اسلامی، اسلامشهر، ایران

نویسنده مسؤل: مجید مقیسه

خانواده‌ی Bcl-2 موجود در غشای خارجی میتوکندری، اتفاق می‌افتد (۸).

استراتژی‌های مختلفی جهت کاهش اثرات سمی دوکسوروبیسین بر بافت‌های غیر هدف به کار گرفته شده است که از این بین می‌توان به استفاده از گیاهان دارویی، رژیم غذایی و نیز انواع مختلف تمرینات طولانی‌مدت با هدف افزایش سطح آنتی‌اکسیدانی بافت اشاره کرد نتایج حاصل از این پژوهش‌ها به طور کلی دو راهبرد استفاده از تمرینات ورزشی و دارو درمانی را جهت حل این مشکل پیشنهاد کرده‌اند اما در حال حاضر هیچ ایده‌ی کلی در مورد بهترین روش برای جلوگیری از سمیت سلولی ناشی از DOX وجود ندارد، بنابراین انجام تحقیقات بیشتر در زمینه‌ی آسیب‌شناسی مولکولی ناشی از DOX، برای ایجاد راهکارهای لازم جهت پیشگیری از سمیت ناشی از آن در حال انجام است (۹، ۱۰). از این‌رو، پژوهش حاضر با هدف بررسی تأثیر تمرین هوازی به عنوان روشی مؤثر در دفاع آنتی‌اکسیدانی داخلی و کورکومین به عنوان یک آنتی‌اکسیدان خارجی بر مسمومیت قلبی ناشی از مصرف دوکسوروبیسین روی سطح آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی کاتالاز، سوپراکسید دیسموتاز، گلوتاتیون و مالون دی‌آلدئید و پروتئین‌های آپوپتوزی که بسیار مورد توجه بوده می‌باشد.

مواد و روش‌ها

تحقیق حاضر از نوع کاربردی و از لحاظ کنترل متغیرها به صورت تجربی و از حیث مکان اجرا، آزمایشگاهی بوده است. در ابتدا اقدام به کسب مجوزهای لازم شد که در همه‌ی مراحل اجرای این پژوهش، قواعد مربوط به اصول کار با حیوانات آزمایشگاهی با کد مصوبه اخلاق در پژوهش (IR.IAU.PIAU.REC.1400.005) رعایت شد و سپس مطابق با دستورالعمل انجمن ایرانیان حمایت از حیوانات آزمایشگاهی موش‌ها در قفس‌هایی به صورت جداگانه نگهداری شدند. در این پژوهش، ۲۴ موش ماده‌ی بلب سی Balb/c با سن شش تا هفت هفته از حیوانخانه‌ی انستیتو پاستور ایران (کرج) خریداری شدند. حیوانات در شرایط استاندارد ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی نگهداری شدند و دسترسی آزاد به آب و غذا داشتند. در تمام مراحل آزمایش، تلاش شد کمترین استرس و درد به حیوانات اعمال شود.

می‌باشد. شیوع سرطان سینه در بین خانم‌ها در ایران ۳۲ درصد و در آمریکا ۱۲/۵ درصد است (۲). عوامل خطر سرطان سینه عبارتند از: سن، سابقه‌ی خانوادگی و اختلالات ژنتیکی، مانند جهش در ژن‌های سرکوب‌کننده‌ی تومور. سایر عوامل خطر مرتبط با هورمون‌ها می‌باشد، از جمله سن ابتلا به منارک، شروع زودرس یائسگی، زایمان زودرس، ناباروری و استفاده از داروهای ضدبارداری خوراکی و هورمونی. علاوه بر این، عوامل مرتبط با سبک زندگی مانند مصرف الکل، چاقی و شرایط بیماری (مانند دیابت) نیز به بروز این سرطان کمک می‌کنند (۳).

تحقیقات زیادی در سراسر دنیا به منظور درمان سرطان صورت گرفته است. از جمله داروهایی که بیش از ۳۰ سال است برای درمان انواع سرطان مورد استفاده قرار می‌گیرد، دوکسوروبیسین می‌باشد. دوکسوروبیسین DOX (Doxorubicin) یا آدریامایسین به عنوان یکی از اصلی‌ترین و مؤثرترین داروهای این خانواده شناخته شده است (۲).

آپوپتوز ناشی از القاء DOX مکانیزم رایج در سلول‌های سرطانی است که همزمان با مصرف، مسمومیت در سلول‌های سالم نیز ممکن است رخ دهد. اثرات سمی این داور بسیار کارآمد استفاده از آن را محدود کرده است. در واقع اثبات شده است که DOX اثرات مخربی روی بافت‌های مختلف بدن دارد (۵). یکی از این اثرات مخرب این دارو، سمیت قلبی می‌باشد. مکانیسم ایجاد سمیت قلبی توسط DOX با مکانیسم اثرات ضدتوموری آن متفاوت بوده و عمدتاً شامل افزایش استرس اکسیداتیو در بافت قلبی است که افزایش تولید گونه‌های واکنش‌گر اکسیژن و افزایش پراکسیداسیون لیپیدی تأییدکننده‌ی آن است (۶). لذا حذف و کاهش این عوامل مخرب، توسط یک ساز و کار محافظتی به نام سیستم دفاع ضداکسایشی صورت می‌گیرد؛ که ترکیبی از آنتی‌اکسیدان‌های آنزیمی و غیرآنزیمی نظیر گلوتاتیون پراکسیداز (GPX (Glutathione peroxidase)، کاتالاز (Cat (Catalase) و سوپراکسیددیسموتاز (SOD (Superoxide dismutase) است که با همدیگر با اثرات مسمومیت ناشی از داروی دوکسوروبیسین مقابله می‌کنند (۷). مشخص شده است که دوکسوروبیسین، عمدتاً از مسیر داخلی سبب القای آپوپتوز می‌شود. مسیر داخلی، از طریق سیگنال‌هایی همچون رادیکال‌های آزاد، در درون سلول آغاز شده و به واسطه‌ی پروتئین‌های

جدول ۱: گروه‌های حاضر در مطالعه

نام گروه	تعداد (سر)	جنسیت	عنوان
G1	۶	ماده	بیمار + Doxorobisin
G2	۶	ماده	بیمار + Doxorobisin + تمرین هوازی
G3	۶	ماده	بیمار + Doxorobisin + مکمل Curcumin
G4	۶	ماده	بیمار + Doxorobisin + مکمل Curcumin + تمرین هوازی

۳۷ درجه‌ی سانتی‌گراد حاوی CO₂ (۵ درصد) کشت داده شدند. سپس پس از بی‌هوش نمودن موش‌ها یک میلیون سلول به صورت زیرجلدی به ناحیه‌ی پشت تزریق می‌شود (برای جلوگیری از دسترسی و لمس تومور توسط حیوان، سلول‌های سرطانی در پشت بین دوکتف تزریق شد)، پس از ۱۰ الی ۱۴ روز با پیدایش تومور سرطانی، موش‌ها به گروه‌های مدنظر تقسیم شدند (۱۲، ۱۳).

برنامه‌ی تمرین هوازی: پزشکان و متخصصان توصیه نموده‌اند شدت تمرین برای بیماران سرطانی باید مؤثر، ایمن و لذت‌بخش باشد و برنامه‌ی تمرینی که برای فرد سالم شدت کم یا متوسط دارد، ممکن است برای بیمار مبتلا به سرطان، شدید تلقی شود، لذا در این پژوهش، شدت تمرین، متوسط در نظر گرفته شد. پس از آشناسازی، پروتکل اصلی، تمرین استقامتی اجرا شد. برنامه‌ی تمرین استقامتی به مدت ۶ هفته و پنج جلسه در هفته ۳۰ دقیقه‌ای که مجموعاً ۳۰ جلسه در گروه‌های مربوطه اجرا شد. در مطالعه‌ی حاضر، جهت انجام تمرین استقامتی بر اساس مطالعه‌ی Lanari و همکاران (۱۴) و Ambers و همکاران (۱۵) با توجه به سرطانی بودن آزمودنی‌ها استفاده شد که به آزمودنی‌های سرطانی اختصاص داشت به این صورت که سرعت نوارگردان در دو هفته‌ی نخست، ۱۴، دو هفته‌ی دوم، ۱۶ و در دو هفته‌ی آخر، ۱۸ متر بر دقیقه در نظر گرفته شده بود. مقادیر سرعت و مدت این روش تمرینی در جدول ۲ آمده است. طی دویدن روی نوارگردان سعی بر این بود که از شوک الکتریکی برای تحریک موش‌ها به دویدن استفاده نشود.

جدول ۲: سرعت، مدت و شیب مورد استفاده در پروتکل تمرینی

هفته	سرعت (m/min)	مدت (Min)	شیب
اول	۱۴	۳۰	۰
دوم	۱۴	۳۰	۰
سوم	۱۶	۳۰	۰
چهارم	۱۶	۳۰	۰
پنجم	۱۸	۳۰	۰
ششم	۱۸	۳۰	۰

طرح آزمایشی: برای سازگاری حیوانات به محیط، آن‌ها به مدت یک هفته در محیط آزمایشگاه و درون قفس نگهداری شدند. در این مدت، حیوانات برای آشنایی، روی نوارگردان ویژه‌ی جوندگان با سرعت ۸ متر در دقیقه به مدت ۱۰ دقیقه در روز و به مدت ۵ روز در هفته راه رفتند. پس از این دوره، حیوانات به صورت تصادفی در یکی از ۴ گروه به طور مساوی به ترتیب در جدول ۱ قرار گرفتند.

۱- گروه بیمار + مصرف دوکسوروبیسین: در این گروه حیوانات پس از سرطانی شدن (۲mg/Kg/day)، به مدت ۶ هفته به صورت زیرصفافی و در روزهای ۲۸، ۲۱، ۱۴، ۷، ۱ و ۳۵ داروی دوکسوروبیسین (۵۰ mg/ml Doxorubicin) Ebedoxo ساخت شرکت (AUSTRIA) EBewe Pharma را دریافت نمودند.

۲- گروه بیمار دوکسوروبیسین + تمرین: در این گروه حیوانات پس از سرطانی شدن و دریافت داروی دوکسوروبیسین برنامه‌ی تمرین ورزشی را به مدت ۶ هفته روی نوار گردان ویژه جوندگان (ساخت گروه تجهیز گستر امید: ایران) اجرا کردند.

۳- گروه بیمار دوکسوروبیسین + مکمل نانوکورکومین: در این گروه حیوانات پس از سرطانی شدن و دریافت داروی دوکسوروبیسین، مکمل نانو کورکومین ساخت شرکت اکسیرنانوسینا (ایران) را به مدت ۶ هفته به صورت دهانی (گاواژ) روزانه به مقدار (۱۰۰ mg/Kg/day) دریافت کردند.

۴- گروه بیمار دوکسوروبیسین + تمرین + مکمل نانو کورکومین: در این گروه حیوانات پس از سرطانی شدن و دریافت داروی دوکسوروبیسین به مدت ۶ هفته تمرین کردند و همزمان با تمرین روزانه به مقدار (۱۰۰ mg/Kg/day) مکمل نانو کورکومین به صورت دهانی (گاواژ) دریافت کردند.

شیوه‌ی سرطانی کردن حیوانات: جهت القای سرطان پستان از رده‌ی سلولی 4T1 که از بانک سلولی انستیتو پاستور ایران خریداری شده بود استفاده شد. سلول‌ها در محیط DMEM F12 حاوی ۱۰ درصد سرم جنین گاو، ۵ درصد اسیدهای آمینه‌ی غیرضروری و آنتی‌بیوتیک‌های پنسیلین و استرپتومایسین در انکوباتور

سنتر cDNA، به منظور تکثیر قطعه‌ی مورد نظر و ارزیابی کمی بیان ژن‌ها، Real-time PCR انجام گرفت. میزان بیان ژن‌ها و ژن GAPDH به عنوان کنترل داخلی با استفاده از دستگاه real-time PCR و رنگ SYBR green تعیین شد. واکنش PCR در حجم نهایی ۱۰ میکرولیتر و بر اساس مقادیر نشان داده شده انجام گردید.

تجزیه و تحلیل آماری: داده‌های جمع‌آوری شده توسط نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۴ (version 24, IBM Corporation, Armonk, NY) مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. میزان فعالیت BAX، BCL2 و غلظت MDA به صورت «تعداد، حداقل، حداکثر، میانگین، انحراف معیار، میان» گزارش شد. به منظور ارزیابی «اثر تمرین هوازی، اثر مکمل کورکومین و اثر متقابل تمرین هوازی و مکمل کورکومین»، بر میزان فعالیت و بیان ژن‌های مورد بررسی در بعد از مداخله، از آنالیز واریانس دوطرفه (Two-way ANOVA)، استفاده گردید.

نرمال بودن توزیع فراوانی میزان فعالیت و بیان ژن‌های مورد بررسی در هر یک از گروه‌های مورد مطالعه، با محاسبه‌ی شاخص‌های چولگی (Skewness) و کشیدگی (Kurtosis)، و همچنین با استفاده از آزمون Shapiro-Wilk مورد ارزیابی قرار گرفت. آزمون Leven نیز به منظور ارزیابی همگنی واریانس میزان فعالیت و بیان ژن‌های مورد بررسی در گروه‌های مورد مطالعه مورد استفاده قرار گرفت. سطح معنی‌داری در آزمون‌ها ۰/۰۵ در نظر گرفته شد. مطالعه‌ی حاضر از نوع کاربردی و از لحاظ کنترل متغیرها به صورت تجربی و از حیث مکان اجرا، آزمایشگاهی بود. با عنایت به اینکه از لحاظ محدودیت‌های مکانی، اخلاقی و زمانی دسترسی به آزمودنی‌های انسان مقدور نبود، لذا از آزمودنی‌های حیوان (موش نژاد بلبسی) استفاده شد. در ابتدا مجوزهای لازم کسب شد و سپس مطابق با دستورالعمل انجمن ایرانیان حمایت از حیوانات آزمایشگاهی، موش‌ها در قفس‌هایی به صورت جداگانه در شرایط استاندارد ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی نگهداری شدند و دسترسی آزاد به آب و غذا داشتند. اصول اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی بر اساس پروتکل مصوب دانشگاه آزاد اسلامی واحد پرند و تحت نظارت کمیته‌ی اخلاق در پژوهش دانشگاه (کد اخلاق IR.IAU.PIAU.REC.1400.005) انجام شد. در تمام مراحل آزمایش تلاش شد کم‌ترین استرس و درد به حیوانات اعمال شود.

روش دریافت مکمل نانو کورکومین: با توجه به اینکه متابولیسم، جذب و دسترسی زیست‌محیطی ضعیف کورکومین به عنوان مشکل اساسی بر سر استفاده از کورکومین شناخته شده است، در این مطالعه بر خلاف تحقیقات قبلی، جهت جذب و حلالیت بهتر و کاهش عوارض جانبی از مکمل نانو کورکومین (Nano curcumin) استفاده شد.

SinaCurcumin به صورت کپسول ژلاتینی حاوی ۴۰ میلی‌گرم نانو کورکومین در هر کپسول ساخت شرکت اکسیرنانوسینا (ایران) خریداری شد که به موش‌های گروه‌های G3 و G4 روزانه ساعت ۱۶ بعدازظهر به مدت ۶ هفته پی در پی، ۱۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن از مایع داخل کپسول را به وسیله‌ی گاوژ دریافت کردند (۱۲، ۱۳).

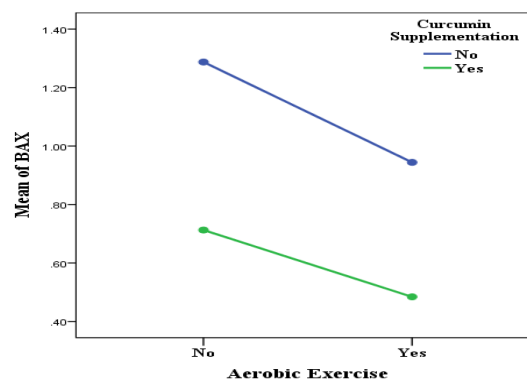
تزییق داروی دوکسوروبیسین: داروی دوکسوروبیسین ۵۰ mg/ml Ebedoxo (Doxorubicin) ساخت شرکت EBWE Pharma (AUSTRIA) خریداری شد و سپس برای تهیه‌ی دوز مورد نظر (۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) با آب مقطر رقیق شد و به صورت زیرصفافی بر اساس تحقیق Shalzar و همکاران (۱۶) و Saalu و همکاران (۱۷) به تعداد ۶ مرتبه و در روزهای ۱، ۷، ۱۴، ۲۱، ۲۸ و ۳۵ به موش‌ها تزریق شد. همچنین با توجه به اثرات احتمالی ناشی از تزریق در گروه‌های دریافت‌کننده‌ی دوکسوروبیسین و برای جلوگیری از تأثیر آهنگ شبانه‌روزی تمام تزریقات همگن و در ساعت ۱۲ ظهر در هفته تزریق شد.

روش‌های اندازه‌گیری آزمایشگاهی شاخص‌ها: پس از اتمام شش هفته مداخله، ۲۴ ساعت پس از آخرین جلسه‌ی تمرین و نگهداری، حیوانات به وسیله‌ی گاز CO₂ بیهوش شدند و سپس بافت قلب برداشته و بلافاصله در دمای ۸۰- درجه‌ی سانتی‌گراد منجمد و تا زمان آزمون‌های بیوشیمیایی نگهداری شد و سپس میزان فعالیت BAX، BCL2 و غلظت MDA در بافت قلب موش‌های مبتلا به سرطان پستان در طی درمان با دوکسوروبیسین اندازه‌گیری شد.

استخراج RNA: جهت بررسی تغییرات بیان ژن‌ها در سطح mRNA بافت قلب، لازم بود که RNA تمام از نمونه‌ها استخراج شود تا در مراحل بعدی cDNA از روی این mRNAها سنتر و برای بررسی تغییرات بیان ژن توسط Real-time PCR آماده شوند. پس از انجام واکنش

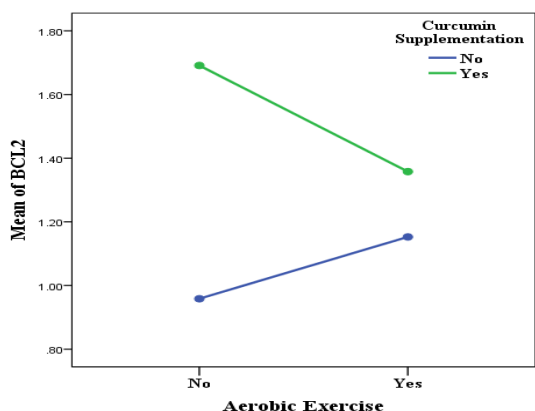
یافته‌ها

اثر اصلی تمرین هوازی بر میزان فعالیت BAX در موش‌های ماده Balb/C بعد از القاء سرطان پستان و تحت درمان دوکسوروبیسین، از نظر آماری معنی‌دار بود به عبارت دیگر، صرف‌نظر از مکمل کورکومین، تمرین هوازی به تنهایی منجر به کاهش میزان فعالیت BAX شده است (نمودار ۱). اثر اصلی مکمل کورکومین بر میزان فعالیت BAX در موش‌های ماده Balb/C بعد از القاء سرطان پستان و تحت درمان دوکسوروبیسین، از نظر آماری معنی‌دار بود ($p \text{ value} < 0/001$) (نمودار ۲). به عبارت دیگر، صرف‌نظر از تمرین هوازی، مصرف مکمل کورکومین به تنهایی منجر به کاهش میزان فعالیت BAX شده است. اما اثر متقابل تمرین هوازی و مکمل کورکومین بر میزان فعالیت BAX در موش‌های ماده Balb/C بعد از القاء سرطان پستان و تحت درمان دوکسوروبیسین، از نظر آماری معنی‌دار نبود ($p \text{ value} = 0/086$). به عبارت دیگر، اثر تعاملی تمرین هوازی و مکمل کورکومین بر میزان فعالیت BAX بی‌تأثیر بوده است.



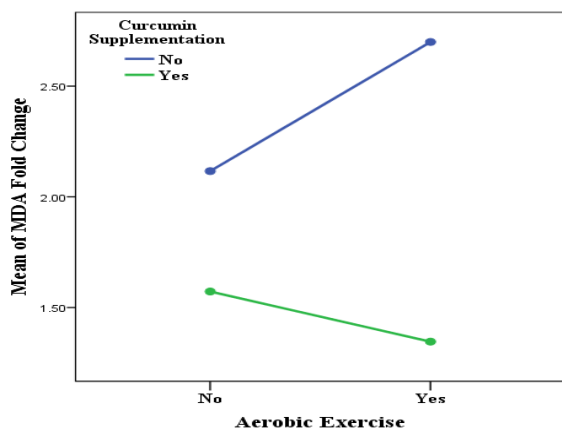
نمودار ۱: اثر تمرین هوازی و مکمل کورکومین بر میزان فعالیت BAX در موش‌های ماده Balb/C بعد از القاء سرطان پستان و تحت درمان دوکسوروبیسین

همچنین اثر اصلی تمرین هوازی بر میزان فعالیت BCL2 در موش‌های ماده Balb/C بعد از القاء سرطان پستان و تحت درمان دوکسوروبیسین، از نظر آماری معنی‌دار نبود ($p \text{ value} = 0/347$) (نمودار ۳). به عبارت دیگر، اثر تمرین هوازی به تنهایی بر روی میزان فعالیت BCL2 بی‌تأثیر بوده است. اما اثر اصلی مکمل کورکومین بر میزان فعالیت BCL2 در موش‌های ماده Balb/C بعد از القاء سرطان پستان و تحت درمان دوکسوروبیسین، از نظر آماری معنی‌دار بود ($p \text{ value} < 0/001$).



نمودار ۲: اثر تمرین هوازی و مکمل کورکومین بر میزان فعالیت BCL2 در موش‌های ماده Balb/C بعد از القاء سرطان پستان و تحت درمان دوکسوروبیسین

به عبارت دیگر، صرف‌نظر از تمرین هوازی، مصرف مکمل کورکومین به تنهایی منجر به افزایش میزان فعالیت BCL2 شده است و نیز اثر متقابل تمرین هوازی و مکمل کورکومین بر میزان فعالیت BCL2 در موش‌های ماده Balb/C بعد از القاء سرطان پستان و تحت درمان دوکسوروبیسین، از نظر آماری معنی‌دار بود ($p \text{ value} = 0/002$). به عبارت دیگر، در موش‌هایی که مکمل کورکومین مصرف کردند، بعد از تمرین هوازی، میزان فعالیت BCL2 کاهش پیدا کرده، در حالی که در موش‌هایی که مکمل کورکومین مصرف نمی‌کردند، بعد از تمرین هوازی، میزان فعالیت BCL2 افزایش نشان داده است.



نمودار ۳: اثر تمرین هوازی و مکمل کورکومین بر بیان ژن MDA (Fold Change) در موش‌های ماده Balb/C بعد از القاء سرطان پستان و تحت درمان دوکسوروبیسین

همچنین نتایج نشان داد که اثر اصلی تمرین هوازی بر غلظت MDA در موش‌های ماده Balb/C بعد از القاء سرطان پستان و تحت درمان دوکسوروبیسین، از نظر آماری معنی‌دار نبود ($p \text{ value} = 0/697$).

جدول ۳: ویژگی‌های توصیفی بیان ژن‌های مورد بررسی در گروه شاهد (بیمار تحت درمان دوکسوروبیسین (G1) و گروه شاهد (بیمار تحت درمان دوکسوروبیسین + تمرین هوازی (G2)

شاخص	تعداد	میانگین \pm انحراف معیار (G2)	میانگین \pm انحراف معیار (G1)
MDA	۶	۲/۶۹۹۳ \pm ۰/۹۳۰۷	۲/۱۱۶۱ \pm ۱/۵۷۴۶
BAX	۶	۲/۳۸۰۰ \pm ۱/۲۵۱۱	۱/۵۶۲۸ \pm ۱/۱۵۹۲
BCL2	۶	۰/۶۶۸۹ \pm ۰/۴۷۰۳	۰/۳۶۳۴ \pm ۰/۱۱۲۶

نرمال بودن توزیع فراوانی میزان فعالیت BAX، BCL2 و غلظت MDA در هر یک از گروه‌های مورد بررسی، با محاسبه‌ی شاخص‌های چولگی (Skewness) و کشیدگی (Kurtosis) مورد ارزیابی قرار گرفت. مقدار چولگی (کجی) شاخص‌های مورد بررسی در محدوده‌ی $-۱/۷۳۵$ تا $+۱/۹۵۲$ و کشیدگی شاخص‌های مورد بررسی در محدوده‌ی $-۱/۹۴۱$ تا $+۱/۹۹۸$ قرار داشت. از آنجایی که مقدار چولگی (کجی) و کشیدگی در محدوده‌ی -۲ تا $+۲$ نشان‌دهنده‌ی نرمال بودن توزیع یک متغیر است، لذا میزان فعالیت و بیان ژن‌های مورد بررسی از توزیع نرمال برخوردار بودند. همچنین آزمون Shapiro-Wilk نشان داد که میزان فعالیت شاخص‌های مورد بررسی از توزیع نرمال برخوردار بودند ($p \text{ value} > ۰/۰۵$).

آزمون Leven نشان داد که واریانس میزان فعالیت شاخص‌های مورد بررسی در گروه‌های مورد مطالعه همگن می‌باشند، به طوری که مقدار P آزمون Leven برای میزان فعالیت شاخص‌های مورد بررسی در محدوده‌ی $۰/۰۵۱$ تا $۰/۷۱۶$ قرار داشت و از آنجایی که $p \text{ value} > ۰/۰۵$ نشان‌دهنده‌ی همگنی واریانس میزان فعالیت شاخص‌های مورد بررسی در گروه‌های مورد مطالعه می‌باشد، لذا این پیش‌فرض نیز در داده‌ها برقرار بود.

به منظور ارزیابی اثر تمرین هوازی، اثر مکمل کورکومین و اثر متقابل تمرین هوازی و مکمل کورکومین، بر میزان فعالیت شاخص‌های مورد بررسی در بعد از مداخله، از آنالیز واریانس دوطرفه (Two-way ANOVA)، استفاده گردید (جدول ۵).

به عبارت دیگر، اثر تمرین هوازی به تنهایی بر روی بیان ژن MDA بی‌تأثیر بوده است. اما اثر اصلی مکمل کورکومین بر غلظت MDA در موش‌های ماده Balb/C بعد از القاء سرطان پستان و تحت درمان دوکسوروبیسین، از نظر آماری معنی‌دار بود ($p \text{ value} = ۰/۰۴۹$). به عبارت دیگر، صرف‌نظر از تمرین هوازی، مصرف مکمل کورکومین به تنهایی منجر به کاهش غلظت MDA شده است. بنابراین اثر متقابل تمرین هوازی و مکمل کورکومین بر غلظت MDA در موش‌های ماده Balb/C بعد از القاء سرطان پستان و تحت درمان دوکسوروبیسین، از نظر آماری معنی‌دار نبود ($p \text{ value} = ۰/۳۸۱$). به عبارت دیگر، اثر تعاملی تمرین هوازی و مکمل کورکومین بر غلظت MDA بی‌تأثیر بوده است. اما صرف‌نظر از تمرین هوازی، مصرف مکمل کورکومین به تنهایی منجر به کاهش غلظت MDA شده بود.

لذا می‌توان اذعان داشت با توجه به نتایج بدست آمده، تمرین هوازی و مکمل نانوکورکومین چه به شکل مجزا و یا به تنهایی به خصوص مکمل نانو میسل کورکومین می‌تواند در طی درمان با داروی دوکسوروبیسین در موش‌های ماده‌ی بالبسی مبتلا به سرطان پستان، به‌طور مؤثری سبب پیشگیری از مسمومیت سلول‌های قلبی شود.

یافته‌های توصیفی: جامعه‌ی آماری این پژوهش شامل موش نژاد Balb C با وزن ۲۰ ± ۲ گرم، با سن تقریبی ۶-۸ هفته که تعداد ۳۶ سر از انستیتو پاستور ایران خریداری شده بود (جدول ۳، ۴).

جدول ۴: ویژگی‌های توصیفی میزان فعالیت و بیان ژن‌های مورد بررسی در گروه شاهد (بیمار تحت درمان دوکسوروبیسین + مکمل کورکومین (G5) و گروه شاهد (بیمار تحت درمان دوکسوروبیسین + تمرین هوازی + مکمل کورکومین (G6)

شاخص	تعداد	میانگین \pm انحراف معیار (G2)	میانگین \pm انحراف معیار (G1)
MDA	۶	۱/۳۴۵۶ \pm ۰/۹۹۰۶	۱/۵۷۲۱ \pm ۰/۷۶۰۱
BAX	۶	۲/۰۵۶۷ \pm ۰/۶۷۹۵	۲/۲۷۰۳ \pm ۱/۴۷۷۲
BCL2	۶	۰/۵۸۱۴ \pm ۰/۳۷۳۹	۰/۳۰۷۷ \pm ۰/۱۴۱۷

جدول ۵: اثرات اصلی و متقابل تمرین هوازی و مکمل کورکومین بر میزان فعالیت شاخص‌های مورد بررسی در موش‌های ماده Balb/C بعد از القاء سرطان پستان و تحت درمان دوکسوروبیسین

شاخص	اثر تمرین هوازی	اثر مکمل کورکومین	اثر متقابل تمرین هوازی و مکمل کورکومین
BAX	F = ۸۱/۱۰۵ df = ۱ p value < ۰/۰۰۱*	F = ۲۶۵/۵۹۹ df = ۱ p value < ۰/۰۰۱*	F = ۳/۲۶۷ df = ۱ p value = ۰/۰۸۶
BCL2	F = ۰/۹۲۷ df = ۱ p value = ۰/۳۴۷	F = ۴۲/۱۰۸ df = ۱ p value < ۰/۰۰۱*	F = ۱۳/۳۲۲ df = ۱ p value = ۰/۰۰۲*
MDA	F = ۰/۱۵۶ df = ۱ p value = ۰/۶۹۷	F = ۴/۴۰۵ df = ۱ p value = ۰/۰۴۹*	F = ۰/۸۰۲ df = ۱ p value = ۰/۳۸۱

*: نشان دهنده‌ی اثر معنی‌دار می‌باشد.

بحث و نتیجه‌گیری

سرطان، به عنوان دومین علت اصلی مرگ و میر در جهان به شمار می‌رود. در حال حاضر درمان‌های رایج برای این بیماری، جراحی، پرتودرمانی و شیمی‌درمانی هستند. دوکسوروبیسین، یک آنتی‌بیوتیک آنتراسیکلین است، که در درمان طیف گسترده‌ای از سرطان‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرد. متأسفانه، استفاده‌ی بالینی از این داروی بسیار کارآمد به دلیل سمیت و عوارض جانبی غیرقابل بازگشت، محدود شده است (۱۳). در حال حاضر هیچ ایده‌ی کلی در مورد بهترین روش برای جلوگیری از سمیت وجود ندارد اما به هر حال به دلیل اثرات بالقوه‌ی داروی دوکسوروبیسین در مبارزه با طیف وسیعی از سرطان‌ها مانند سرطان سینه، تومورهای بدخیم و سرطان‌های خونی، این دارو به طور گسترده‌ای در شیمی‌درمانی مورد استفاده قرار می‌گیرد. شواهد روبه‌رشدی وجود دارد مبنی بر اینکه که این دارو می‌تواند به عنوان یک شمشیر دو لبه عمل نماید و به بافت‌های غیر هدف آسیب برساند (۱۸).

اثرات سمیتی دوکسوروبیسین از قبیل سرکوب فعالیت خون‌سازی، تهوع و استفراغ، آلوشیا و به ویژه عارضه‌ی جانبی اصلی این دارو یعنی سمیت قلبی باعث شده تا معضلی جدی در استفاده‌ی موفقیت‌آمیز این دارو در درمان سرطان‌ها ایجاد شود. علائم سمیت قلبی ناشی از دوکسوروبیسین (Cardiotoxicity) شامل کاهش قدرت انقباضی و قدرت پمپاژ قلب، نارسایی احتقانی قلب، کاردیومیوپاتی، اتساع قلب و اختلالات بدون علامت ریتم قلبی است که متأسفانه پیش‌آگهی ضعیفی داشته و کشنده می‌باشد. مکانیسم ایجاد سمیت قلبی توسط دوکسوروبیسین با مکانیسم اثرات ضد توموری آن متفاوت بوده و عمدتاً شامل

افزایش استرس اکسیداتیو در بافت قلبی است که افزایش تولید گونه‌های واکنشگر اکسیژن و افزایش پراکسیداسیون لیپیدی تأییدکننده‌ی آن می‌باشد (۱۹).

تاکنون راهبردهای زیادی در مقابل عوارض قلبی مرتبط با درمان به وسیله‌ی دوکسوروبیسین، ارائه شده است. یکی از این راهبردها، اجرای تمرینات ورزشی و فعالیت بدنی است، که به عنوان یک راهکار غیردارویی در برابر آسیب قلبی توصیه شده است. پژوهش‌های اخیر، سودمندی اثرات پیشگیرانه‌ی تمرینات استقامتی حاد، طولانی‌مدت، میان‌مدت و کوتاه‌مدت را بر سمیت قلبی ناشی از درمان با دوکسوروبیسین گزارش نموده‌اند. این نتایج تا حدودی همسو با نتایج پژوهش کنونی بود.

هرچند بر اساس دانش کنونی ما، داده‌های پژوهش راجع به اثرات تمرین ورزشی بر سمیت ناشی از دوکسوروبیسین بر بافت قلب، بسیار اندک است. با این وجود در ارتباط با پاسخ آنزیم‌های ضداکسایشی نسبت به فعالیت‌های بدنی، پژوهش‌های پیشین چنین فرضیه‌ای را مطرح کرده‌اند؛ که به احتمالاً 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. هر چند که مسیر سیگنالینگ این وقایع تا حدودی ناشناخته باقی مانده است. از این رو به نظر می‌رسد که اجرای تمرینات ورزشی احتمالاً از طریق تنظیم مثبت آنزیم‌های ضد اکسایشی از عوارض ناشی از درمان به وسیله‌ی دوکسوروبیسین، جلوگیری می‌کند (۲۰).

از سوی دیگر، پژوهشگران راهبرد استفاده از مکمل‌های گیاهی همراه با شیمی‌درمانی را توصیه

سالم قلبی شده که نتایج این یافته همسو با پژوهش Ascensão و همکاران می باشد (۲۱). آن‌ها نشان دادند که دوکسوروبیسین باعث اختلال عملکرد تنفس میتوکندریایی، آسیب اکسیداتیو و ضایعات هیستوپاتولوژیک و راه انداختن آپوپتوز می‌شود. با این وجود، تمرین استقامتی افزایش ناشی از DOX در پروتئین کربونیل، مالون دی آلدئید، Bax و فعالیت کاسپاز ۳ بافت را مهار کرد.

نتایج مطالعه‌ی Kavazis و همکاران نشان داد که تزریق DOX منجر به اختلال عملکرد میتوکندری قلب، فعال‌سازی پروتئازها و آپوپتوز می‌شود. در حالیکه تمرین ورزشی آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان قلبی و پروتئین HSP۷۲ را افزایش داد و از میوسیت‌های قلبی آسیب میتوکندری ناشی از DOX فعال‌سازی پروتئاز و آپوپتوزم محافظت کرد (۲۳)، بنابراین با نتایج این مطالعه همسو بود.

نتایج مطالعه‌ی Marques-Aleixo و همکاران نیز مانند مطالعه‌ی حاضر نشان داد که درمان DOX منجر به حساسیت افزایش یافته mPTP و سیگنالینگ آپوپتوز (کاسپازها ۳، ۹ و نسبت ۲-Bax/Bcl) می‌شود اما ۱۲ هفته تمرین استقامتی بر روی نوارگردان و تمرین اختیاری چرخ دوار از عوارض ناشی از DOX که منجر به حساسیت mPTP و سیگنالینگ آپوپتوز می‌شود جلوگیری کردند (۲۲).

این نتایج با یافته‌های Héninger و همکاران (۲۴)، Injac و Strukelj (۲۵)، که گزارش‌هایی مبنی بر افزایش سمیت قلبی و کبدی ناشی از DOX و نقش حمایتی تمرینات استقامتی در جهت کاهش این عوارض بیان نموده‌اند، همسو بود.

مطالعات متعدد سلولی و پیش بالینی نشان داد که کورکومین با مهار رادیکال‌های آزاد و گونه‌های فعال اکسیژن، موجب مهار آسیب‌های DNA ناشی از عوامل اکسیداتیو مانند پرتوهای یونیزان می‌شود، بنابراین ممکن است به عنوان یک عامل محافظتی بالقوه در برابر آپوپتوز ناشی از DOX در بافت قلب بکار رود. همچنین به تازگی نشان داده شده است کورکومین، اثر محافظتی در مقابل سمیت قلبی ناشی از دوکسوروبیسین دارد و دارای پتانسیل درمانی برای بیماری‌های قلبی - عروقی است.

پژوهش El-Sayed و همکاران (۲۶)، Katamura و همکاران (۲۷) و Heidarzadeh و همکاران (۲۸) همسو با یافته مطالعه‌ی حاضر بودند. El-Sayed و همکاران از نتایج

کرده‌اند. پژوهش‌ها نشان دادند که مصرف کورکومین، موجب کاهش عوارض سوء شیمی‌درمانی به ویژه عوارض جانبی ناشی از درمان به وسیله‌ی دوکسوروبیسین می‌شود. با این وجود، مشکلات فارماکوکینتیک کورکومین نظیر جذب خوراکی و فراهم زیستی خیلی پایین در کنار غلظت پلاسمایی خیلی ناچیز (در حد نانوگرم یا نانومولار) و دفع سریع از طریق بافت‌هایی مانند موکوس معده و کبد (پیش از ورود به جریان خون عمومی)، به عنوان یک مانع چالش‌برانگیز در راستای استفاده‌ی دارویی از آن محسوب می‌شود (۲۱).

از این‌رو، پژوهشگران سعی کرده‌اند که با استفاده از حامل‌های پلیمری و غیر پلیمری سامانه‌های دارویی در ابعاد نانو، این مشکل را مرتفع نمایند. یکی از انواع سامانه‌های نانو که در پژوهش‌های اخیر مورد مطالعه قرار گرفته است، میسل‌ها هستند، که تاکنون توانایی آن‌ها در مورد تهیه‌ی سامانه‌ی دارورسانی بسیاری از داروها بررسی شده است. تهیه به نسبت ساده‌تر و غیر وابسته به دستگاه، انعطاف‌پذیری در طراحی پلیمرهای دوگانه دوست با در نظر گرفتن ویژگی‌های دارو و نحوه‌ی عملکرد سامانه‌ی دارورسانی از جمله ویژگی‌های این سامانه‌ها است. این سامانه‌ها سبب افزایش حضور دارو در محل اثر و همچنین افزایش حلالیت داروهای دارای حلالیت آبی پایین می‌گردند. با عنایت به نتایج پژوهش‌های پیشین، در پژوهش کنونی از نانو میسل‌های حاوی کورکومین ساخت شرکت اکسیر نانو سینا ایران، استفاده شده بود. این میسل‌ها انبوه‌هایی از مولکول‌های سورفکتانت است که دارای سر آب دوست و انتهای آبگریز بوده و قادر به محلول‌سازی کورکومین هستند. نتایج پژوهش کنونی در تأیید نتایج پیشین و همسو با آن‌ها، نشان داد که استفاده از مکمل نانو کورکومین می‌تواند تا حدودی منجر به افزایش سطوح آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی گردد (۲۲).

بنابراین ۶ هفته مصرف مکمل غذایی کورکومین در مرحله‌ی اول و تمرین ورزشی از نوع هوازی در مرحله‌ی دوم می‌تواند تا حد زیادی سبب کاهش استرس اکسیداتیو ناشی از عوارض دوکسوروبیسین در بافت قلب از طریق افزایش آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی شود. نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد، تمرین هوازی و مصرف نانو کورکومین به صورت جداگانه و یا باهم در طی درمان با داروی دوکسوروبیسین در موش‌های ماده‌ی بالبی می‌تواند، به طور مؤثری سبب پیشگیری از آپوپتوز و فیبروز سلول‌های

بود. برخی از این عوامل عبارتند از:

عدم کنترل فعالیت شبانه‌ی آزمودنی‌های پژوهش به ویژه گروه‌های بدون تمرین و تداخل احتمالی آن بر نتایج تحقیق عدم کنترل تأثیر احتمالی شوک دستگاه، بر استرس در آزمودنی‌های تمرین نوارگردان استقامتی هرچند تا حد امکان سعی شد تا از طریق شرطی‌سازی آزمودنی با صدا، استفاده از شوک الکتریکی دستگاه به حداقل برسد و همچنین بافت برداری حداقل ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی انجام شد و عدم کنترل تأثیر احتمالی ماده‌ی بیهوشی بر شاخص‌های مورد آزمون.

مطالعه‌ی حاضر نشان داد که مصرف نانوکورکومین به همراه تمرین هوازی در مدت زمان ۶ هفته ممکن است به عنوان یک کاندیدای بالقوه‌ی مفید برای محافظت سلول‌های قلب از سمیت ناشی از القای دوکسوروبیسین باشد. اما با این وجود پیشنهاد می‌شود جهت حصول نتایج واضح‌تر، در پژوهش‌های آتی، تغییراتی در مقدار مکمل‌گیری، طول دوره‌ی تمرینی و شدت وارده بر چرخ گردان اعمال شود. همچنین، از آن‌جا که شواهد پژوهشی اندکی در ارتباط با اثرات توأم این مداخلات بر سمیت ناشی از دوکسوروبیسین در بافت قلب وجود دارد، پیشنهاد می‌شود که جهت حصول نتایج واضح‌تر پژوهش‌های بیشتری در این زمینه با استفاده از دوزها و دوره‌های مختلف مکمل درمانی در کنار تمرینات ورزشی با طول دوره‌ی تمرین و شدت متفاوت، انجام شود.

تشکر و قدردانی

این مقاله بخشی از پایان‌نامه‌ی مقطع دکتری به شماره‌ی ۱۶۲۳۸۲۴۳۵ می‌باشد که با زحمات اساتید راهنما و مشاور تکمیل شده است. بدین‌وسیله از همه‌ی این عزیزان کمال تشکر و قدردانی را داریم.

References

1. El-Awady RA, Semreen MH, Saber-Ayad MM, Cyprian F, Menon V, Al-Tel TH. Modulation of DNA damage response and induction of apoptosis mediates synergism between doxorubicin and a new imidazopyridine derivative in breast and lung cancer cells. *DNA Repair (Amst)* 2016; 37: 1-11.
2. Ahmadian M, Dabidi Roshan V, Leicht AS. Age-related effect of aerobic exercise training on antioxidant and oxidative markers in the liver challenged by doxorubicin in rats. *Free Radical Res* 2018; 52(7): 775-82.
3. Xia P, Chen J, Liu Y, Fletcher M, Jensen B C, Cheng Z. Doxorubicin induces cardiomyocyte apoptosis and atrophy through cyclin-dependent kinase 2-mediated activation of forkhead box O1. *J Biol Chem* 2020; 295(13): 4265-76.
4. Alkuraishy HM, Al-Gareeb AI, Al-hussani HA. Doxorubicin-induced cardiotoxicity: Molecular mechanism and protection by conventional drugs and natural products. *Inter J Clin Onco Can Res* 2017; 2(2): 31-44.
5. Shirinbayan V, Dabidi Roshan V. Pretreatment effect of running exercise on HSP7 and DOX

مطالعه‌ی خود استنتاج کردند که استفاده‌ی همزمان عصاره‌ی زردچوبه با دوکسوروبیسین در برابر سمیت قلبی حاد ناشی از DOX از طریق بهبود آنزیم‌های قلب و تنظیم مسیرهایی که آپوپتوز قلبی را به راه می‌اندازند مانند کاهش سطح گلوکوتیون، افزایش کلسیم و تولید بیش از حد رادیکال‌های اکسیدکننده و در نهایت، طبیعی کردن آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان محافظت می‌کند (۲۶).

Katamura و همکاران گزارش کردند، کورکومین از قلب در برابر سمیت قلبی ناشی از DOX به وسیله‌ی القاء اتوفاگی و کاهش آپوپتوز کاردیومیوسیت‌ها محافظت می‌کند که منجر به کاهش آپوپتوز می‌شود (۲۷).

همچنین مطالعه‌ی Mohamad و همکاران نشان داد که عصاره‌ی زردچوبه (کورکومین) به طور مستقیم از سمیت کلی DOX محافظت می‌کند. نتایج آن‌ها نشان داد که DOX باعث کاهش معنی‌دار در میزان NO و آلبومین سرم می‌شود. در مقابل عصاره‌ی زردچوبه با فعالیت‌های درمانی متعدد اثر محافظتی و رفع مؤثر بر سمیت قلبی و کبدی ناشی از DOX و همچنین نفرز ناشی از آن دارد اثر محافظتی عصاره‌ی زردچوبه با خواص آنتی‌اکسیدانی و زدودن رادیکال آزاد آن همراه است (۲۹).

مطالعات Brunet و همکاران (۳۰)، Montalvo و همکاران (۳۱) و نیز مطالعه‌ی مروری Prados و همکاران (۳۲) با نتایج این پژوهش همسو بود. تمامی این مطالعات، اثرات ضد سمیت و مثبت فعالیت بدنی به عنوان یک عامل محافظتی را بیان داشته‌اند.

با وجود اینکه در پژوهش حاضر عوامل اثرگذار بر نتایج تحقیق از جمله: نژاد، سن، جنس، وزن، محیط نگهداری حیوانات، آب و غذا، چرخه‌ی روشنایی و تاریکی، سر و صدا، دما و رطوبت هوا کنترل شد؛ اما مطالعه‌ی حاضر با محدودیت‌هایی که از کنترل محقق خارج بودند نیز مواجه

- induced cardiotoxicity. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012; 13(11): 5849-55.
6. van Deursen VM, Damman K, Hillege HL, van Beek AP, van Veldhuisen DJ, Voors AA. Abnormal liver function in relation to hemodynamic profile in heart failure patients. *J Card Fail* 2010; 16(1): 84-90.
 7. Mohajeri M, Sahebkar A. Protective effects of curcumin against doxorubicin-induced toxicity and resistance: A review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2018; 122: 30-51.
 8. Hashemi Chashmi SZ, Dabidiroshan V. The effect of pretreatment of aerobic training on some of the pulmonary stress indices against the toxicity of doxorubicin [in Persian]. *J Isfahan Med Sch* 2020; 37(559): 1422-7.
 9. Yap MY, Lo YL, Talbot K, Ong WY. Oxidative stress reduces levels of dysbindin-1A via its PEST domain. *Neurochem Int* 2014; 79: 65-9.
 10. Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari RC, Ghafoor A, et al. Cancer statistics: American Cancer Society. *CA Cancer J Clin* 2005; 55(1): 10-30.
 11. Ataollahi MR, Sharifi J, Paknahad MR, Paknahad A. Breast cancer and associated factors: A review. *J Med Life* 2015; 8(Spec Iss 4): 6-11.
 12. Sadat-Hoseini SK, Dabidi Roshan V, Shojaei Shahrokhbabdi M. Effects of time courses of treadmill training in tissue toxicity induced by Different doses of doxorubicin in multiple organs [in Persian]. *Razi J Med Sci* 2016; 23(151): 31-42.
 13. Nagai K, Fukuno S, Oda A, Konishi H. Protective effects of taurine on doxorubicin-induced acute hepatotoxicity through suppression of oxidative stress and apoptotic responses. *Anticancer Drugs* 2016; 27(1): 17-23.
 14. Lanari C, Lüthy I, Lamb CA, Fabris V, Pagano E, Helguero LA, et al. Five novel hormone responsive cell lines derived from murine mammary ductal carcinomas: in vivo and in vitro effects of estrogens and progestins. *Cancer Res* 2001; 61(1): 293-302.
 15. Rogers LQ, Matevey C, Hopkins-Price P, Shah P, Dunnington G, Courneya KS. Exploring Social Cognitive Theory Constructs for Promoting Exercise Among Breast Cancer Patients. *Cancer Nurs* 2004; 27(6): 462-73.
 16. Shalizar Jalili A, Hasanzadeh S. Achillea millefolium inflorescence aqueous extract mitigates lipid droplet accumulation in rat testis following doxorubicin treatment: histochemical evidences. *Proceeding of the 21st International Iranian Congress of Physiology and Pharmacology*; Aug 2013; Tabriz, Iran.
 17. Saalu LC, Osinubi AA, Oguntola JA, Adeneye IO, Benebo AS. The delayed testicular morphologic effects of doxorubicin and the rejuvenating role of grapefruit seed extract. *Int J Pharmacol* 2010; 6(3): 192-99.
 18. Takemura G, Fujiwara H. Doxorubicin-induced cardiomyopathy from the cardiotoxic mechanisms to management. *Prog Cardiovasc Dis* 2007; 49(5): 330-52.
 19. Dasgupta A, Nomura M, Shuck R, Yustein J. Cancer's Achilles' heel: apoptosis and necroptosis to the rescue. *Int J Mol Sci* 2016; 18(1): 23.
 20. Bishayee A, Mandal A, Bhattacharyya P, Bhatia D. Pomegranate exerts chemoprevention of experimentally induced mammary tumorigenesis by suppression of cell proliferation and induction of apoptosis. *Nutr Cancer* 2016; 68(1): 120-30.
 21. Ascensão A, Magalhães JM, Soares JMC, Ferreira R, Neuparth MJ, Marques F, et al. Moderate endurance training prevents doxorubicin-induced in vivo mitochondrial pathology and reduces the development of cardiac apoptosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 289: H722-31.
 22. Marques-Aleixo I, Santos-Alves E, Torrella JR, Oliveira PJ, Magalhães J, Ascensão A. Exercise and doxorubicin treatment modulate cardiac mitochondrial quality control signaling. *Cardiovasc Toxicol* 2018; 18(1): 43-55.
 23. 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 Heart Circ Physiol* 2010; 299: H1515-24.
 24. Héninger E, Krueger TEG, Lang JM. Augmenting antitumor immune responses with epigenetic modifying agents. *Front Immunol* 2015; 6: 29.
 25. Injac R, Strukelj B. Recent advances in protection against doxorubicin-induced toxicity. *Technol Cancer Res Treat* 2008; 7(6): 497-516. El-Sayed EM, El-azeem ASA, Afify AA, Shabana MH, Ahmed HH. Cardioprotective effects of *Curcuma longa* L. extracts against doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats. *J Med Plants Res* 2011; 5(17): 4049-58.
 26. Katamura M, Iwai-Kanai E, Nakaoka M, Okawa Y, Ariyoshi M, Mita Y, et al. Curcumin attenuates doxorubicin-induced cardiotoxicity by inducing autophagy via the regulation of JNK Heidarzadeh phosphorylation. *J Clin Exp Cardiol* 2014; 5: 9.
 27. Heidarzadeh A, Ahadi AM, Panahi A, Sadeghizadeh M. Tumor suppressor p53 can protect normal cells against dendrosomal curcumin-induced apoptosis. *Biomacromol J* 2015; 1(2): 220-9.
 28. 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. *J Med Food* 2009; 12(2): 394-402.
 29. Brunet J, Barrett-Bernstein M, Zdravec K, Taljaard M, LeVasseur N, Srikanthan A, et al. Study protocol of the Aerobic exercise and

- CognITIVe functioning in women with breAsT cancEr (ACTIVATE) trial: a two-arm, two-centre randomized controlled trial. *BMC Cancer* 2020; 20(1): 711.
30. Montalvo RN, Doerr V, Nguyen BL, Kelley RC, Smuder AJ. Consideration of sex as a biological variable in the development of doxorubicin myotoxicity and the efficacy of exercise as a therapeutic intervention. *Antioxidants (Basel)* 2021; 10(3): 343.
31. Prados J, Melguizo C, Ortiz R, Vélez C, Alvarez PJ, Arias JL, et al. Doxorubicin-loaded nanoparticles: new advances in breast cancer therapy. *Anticancer Agents Med Chem* 2012; 12(9): 1058-70.
32. Wakefield ZR, Tanaka M, Pampo C, Lepler S, Rice L, Guingab-Cagmat J, et al. Normal tissue and tumor microenvironment adaptations to aerobic exercise enhance doxorubicin anti-tumor efficacy and ameliorate its cardiotoxicity in retired breeder mice. *Oncotarget* 2021; 12(18): 1737-48.