

علوم زیستی ورزشی - زمستان ۱۳۹۶
دوره ۹، شماره ۴، ص: ۴۹۹ - ۴۸۹
تاریخ دریافت: ۱۸ / ۱۱ / ۹۵
تاریخ پذیرش: ۰۶ / ۰۵ / ۹۶

اثر پیش‌درمان فعالیت بدنی اختیاری بر آسیب قلبی ناشی از القای مقادیر تجمعی دوکسوروبیسین در رت‌های مدل سالمندی: مطالعه هیستوپاتولوژی بافت قلب

احمد پارسایی فر^۱ - زهره مظاهری^۲ - ولی الله دبیدی روشن^{۳*}

۱. دکتری تخصصی گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه مازندران، بابلسر، ایران ۲. استادیار علوم تشریح، مرکز تحقیقات علوم پایه پزشکی، شرکت فن آواران بافت و ژن، تهران، ایران ۳. استاد گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه مازندران، بابلسر، ایران

چکیده

کاهش تأثیر مسمومیت قلبی ناشی از درمان با آنتراسایکلین‌ها، راهبرد مؤثری برای بقای بیشتر مبتلایان به انواع سرطان است. هدف پژوهش حاضر، بررسی اثر پیش‌درمان فعالیت بدنی اختیاری بر آسیب قلبی ناشی از القای مقادیر تجمعی دوکسوروبیسین در رت‌های مدل سالمندی بود. ۲۴ سر رت نر نژاد ویستار ۱۲ هفته‌ای به صورت تصادفی به سه گروه سالی (S)، دوکسوروبیسین (D) و فعالیت بدنی اختیاری (DWR) تقسیم شدند. سالمندی به مدت ۹ هفته و به وسیله تزریق روزانه دی گالاتوز (۱۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) القا شد. شش هفته فعالیت بدنی اختیاری بر روی چرخ دوار اجرا شد. در پانزده روز پایانی فعالیت بدنی و تزریق دی گالاتوز، داروی دوکسوروبیسین با دوز تجمعی ۱۵ میلی‌گرم/کیلوگرم (روزانه یک میلی‌گرم) تزریق شد. ۴۸ ساعت پس از پایان فعالیت بدنی و تزریق دوکسوروبیسین، حیوانات کشته شدند و بطن چپ قلب به منظور ارزیابی‌های هیستولوژیکی جدا شد. نتایج نشان داد که تزریق دوکسوروبیسین به افزایش غیرمعتاد شاخص آپوپتوزی و نسبت وزن قلب/وزن بدن و از طرفی کاهش معنادار نسبت فیبر/فضای بینابینی منجر شد ($P \leq 0.05$). همچنین در بررسی‌های کیفی بافت قلب، واکوتله شدن، تکه‌تکه شدن هسته سلول‌ها، بهم‌ریختگی ساختار بافت و از بین رفتن فیبرهای قلبی مشاهده شد. در مقابل فعالیت بدنی اختیاری قبل و در حین تزریق دوکسوروبیسین به کاهش این تغییرات منجر شد. فعالیت بدنی اختیاری در ترکیب با دوکسوروبیسین، راهبرد مؤثری برای کاهش آسیب قلبی ناشی از القای دوکسوروبیسین است.

واژه‌های کلیدی

تغییرات هیستوپاتولوژیک، دوکسوروبیسین، فعالیت بدنی اختیاری، مسمومیت قلبی.

مقدمه

امروزه به دلیل شیوه‌های زندگی استرس‌زا، عادات غذایی و عدم فعالیت بدنی مزمن، شیوع بیماری‌های مرتبط با سالمندی افزایش یافته است (۱۲). یکی از این بیماری‌های مهلک که شیوع آن با بالا رفتن سن، افزایش می‌یابد، سرطان است (۲۳). آنتراسایکلین‌ها و اغلب دوکسوروبیسین (DOX)، از جمله داروهای ضدسرطانی بسیار مؤثر در درمان بسیاری از انواع سرطان هستند (۱۶). متأسفانه استفاده بالینی از DOX، به دلیل آثار جانبی مخربی که زندگی بیماران را تهدید می‌کند، محدود می‌شود (۱۰). در واقع DOX، هم بر سلول‌های توموری و هم سلول‌های قلبی تأثیر می‌گذارد (۱). درمان با DOX، به دلیل مسمومیت شدید قلبی وابسته به دوز تجمعی آن (۱۰)، می‌تواند موجب گسترش کاردیومیوپاتی، اختلال عملکرد قلبی و در نهایت نارسایی قلبی و حتی مرگ شود (۱۹). نتایج حاصل از مطالعات گذشته نیز همگی حاکی از آثار مخرب ناشی از القای DOX بر بافت عضله قلبی‌اند (۱۷، ۹، ۴، ۳). در این میان نیز برخی مطالعات، تأثیرات مخرب ناشی از القای DOX را به روش مطالعه هیستولوژی بافت قلب بررسی کردند و نشان دادند که القای DOX، به تغییرات هیستولوژیک بافت قلبی مانند واکنش شدن، به هم‌ریختگی سلول‌های قلبی (۵، ۲، ۱) و از بین رفتن سلول‌های میوکاردی منجر می‌شود (۲۰). شایان ذکر است که نتایج بررسی‌های هیستولوژیکی حاصل از این مطالعات، اغلب از حیوانات جوان یا بعضاً بزرگسال به دست آمده است، این در حالی است که مقوله سالمندی و مشکلات خاص ناشی از آن در زمینه درمان با DOX، اغلب نادیده گرفته شده است و از این رو احتمال دارد که آسیب قلبی ناشی از DOX در حیوانات سالمند در مقایسه با حیوانات جوان متفاوت باشد. سازوکارهای متعددی در مسمومیت قلبی ناشی از DOX دخیل‌اند. گزارش شده است که کاردیومیوپاتی ناشی از DOX، قویاً با افزایش استرس اکسایشی قلبی ارتباط دارد (۱۶). علاوه بر این، آپوپتوز و اختلال تنظیم کلسیم درون سلولی نیز از جمله سازوکارهای احتمالی مرتبط با مسمومیت قلبی ناشی از DOX هستند (۱۶). با وجود تأثیرات مسمومیت قلبی ناشی از DOX، استفاده بالینی از آن هرچند با محدودیت، اما به دلیل تأثیرات سیتوتوکسیک مؤثر این دارو بر سلول‌های سرطانی همچنان ادامه دارد؛ بنابراین بهترین راه، استفاده از روش‌هایی است که علاوه بر حفظ تأثیرات درمانی داروی DOX، آسیب قلبی ناشی از آن را به حداقل برساند.

یکی از راهبردهایی که در سال‌های اخیر، به منظور مقابله با آثار مخرب DOX، مورد توجه محققان قرار گرفته، استفاده از فعالیت‌های ورزشی است. براساس نتایج مطالعات گذشته فعالیت ورزشی می‌تواند

به‌عنوان یک درمان غیردارویی برای به حداقل رساندن آسیب قلبی ناشی از DOX به‌کار رود (۴-۲، ۱۷، ۱۰). در واقع استفاده از تمرینات ورزشی، به‌عنوان یک راهبرد مؤثر و ایمن، مزایای سلامتی زیادی مانند آمادگی قلبی ریوی، بهبود قدرت عضلانی و کاهش خستگی، اضطراب، افسردگی و درد ناشی از درمان سرطان، برای بیماران مبتلا به سرطان دارد (۲۲، ۱۳). مطالعات قبلی از آزمایشگاه ما نیز نشان داده‌اند که در مدل‌های حیوانی جوان، استفاده از تمرین نوار گردان استقامتی اجباری، موجب بهبود سیستم آنتی‌اکسیدانی قلب در مقابل تأثیرات حاد DOX می‌شود (۱۸، ۴، ۳)؛ اما باید توجه داشت که چون در این نوع تمرین ورزشی، معمولاً شدت و مدت تمرین به‌طور فزاینده افزایش می‌یابد و بنابراین نمی‌تواند متناسب با شرایط بدنی حیوانات تحت درمان به‌ویژه حیوانات سالمند، در نظر گرفته شود، یک رویکرد پیشنهادی مناسب، استفاده از چرخ گردان اختیاری است که به حیوانات سالمند این امکان را می‌دهد تا براساس توانایی و به‌دلخواه خود فعالیت بدنی اختیاری داشته باشند. در این زمینه نیز نشان داده شده است که فعالیت بدنی اختیاری در به حداقل رساندن اختلال عملکرد قلبی (۷) و کاهش جابه‌جایی ایزوفرم‌های زنجیره‌سنگین میوزین قلبی ناشی از DOX در حیوانات جوان (۸) و سالمند (۱۷) مؤثر است. بر همین اساس هدف پژوهش حاضر بررسی اثر پیش‌درمان فعالیت بدنی اختیاری بر تغییرات هیستولوژیک بافت قلبی متعاقب القای مقادیر تجمعی DOX در رت‌های مدل سالمندی بود. در این پژوهش فرض شد که القای مقادیر تجمعی DOX به آسیب قلبی منجر می‌شود، درحالی‌که پیش‌درمان فعالیت بدنی اختیاری اثر حفاظت قلبی در این زمینه دارد.

روش‌شناسی

در این مطالعه تجربی - مداخله‌ای، ۲۴ سررت نر نژاد ویستار ۱۲ هفته‌ای از مرکز انستیتو پاستور تهیه شد. موش‌ها پس از انتقال به آزمایشگاه، به‌منظور سازگاری با شرایط و محیط جدید، به مدت یک هفته در قفس‌های مخصوص نگهداری حیوانات، در محیطی با دمای ۲۰ تا ۲۴ درجه سانتی‌گراد، رطوبت ۴۵ تا ۵۵ درصد و چرخه تاریکی - روشنایی ۱۲ ساعته نگهداری شدند. در تمام مدت پژوهش حیوانات به آب و غذا (پلت) دسترسی آزاد داشتند. شایان ذکر است که طرح تحقیق براساس دستورالعمل‌های نگهداری و استفاده حیوانات آزمایشگاهی آکادمی ملی علوم اجرا شد (۶). پس از سازگاری اولیه با محیط آزمایشگاه، موش‌ها به‌صورت تصادفی در سه گروه هشت‌تایی شامل گروه سالیین (S)، گروه DOX (D) و گروه چرخ گردان (DWR) قرار گرفتند. حیوانات گروه سالیین (S) در تمام مدت پژوهش در هیچ‌گونه

فعالیت بدنی شرکت نکردند و تنها در پانزده روز پایانی روزانه یک میلی‌گرم/کیلوگرم سالیین دریافت کردند. حیوانات گروه DOX (D) نیز مانند گروه سالیین هیچ‌گونه فعالیتی در طول پژوهش نداشتند و در پانزده روز پایانی روزانه یک میلی‌گرم/کیلوگرم داروی دوکسوروبیسین (دوز جمعی ۱۵ میلی‌گرم/کیلوگرم) دریافت کردند. حیوانات گروه چرخ گردان + DOX (DWR) به مدت شش هفته فعالیت بدنی اختیاری انجام دادند و در پانزده روز آخر و همزمان با فعالیت بدنی، روزانه یک میلی‌گرم/کیلوگرم داروی دوکسوروبیسین دریافت کردند.

پروتکل مدل سالمندی و برنامه فعالیت بدنی

پس از دسته‌بندی حیوانات در گروه‌های مختلف، کلیه موش‌ها به مدت ۹ هفته تحت پروتکل سالمندسازی قرار گرفتند؛ به این صورت که روزانه ۱۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، دی‌گالاکتوز محلول در نرمال سالیین، به‌صورت درون‌صفاقی به هر یک از موش‌ها تزریق شد (۱۴). از هفته چهارم سالمندسازی برنامه فعالیت بدنی بر روی چرخ گردان به مدت شش هفته اجرا شد. موش‌های گروه DWR به مدت شش هفته، به‌صورت انفرادی در قفس‌های مجهز به چرخ گردان قرار گرفتند. هر دور این چرخ برابر با یک متر بود و مقدار مسافتی که هر یک از موش‌ها در بازه زمانی ۲۴ ساعته طی می‌کرد، به‌وسیله شمارشگری که بر روی چرخ دوار نصب شده بود، محاسبه و توسط محقق ثبت می‌شد. به‌طور متوسط میانگین مسافت طی‌شده توسط گروه DWR در هر هفته، حدود ۱۵ کیلومتر بود.

تزریق داروی دوکسوروبیسین، سالیین و نحوه بافت‌برداری

داروی DOX به‌صورت دوز جمعی ۱۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن تزریق شد. برای رسیدن به این دوز جمعی، در پانزده روز آخر که همزمان با دو هفته پایانی برنامه فعالیت بدنی و مدلسازی سالمندی بود، روزانه یک میلی‌گرم داروی DOX (دوکسوروبیسین هیدروکلراید، ساخت استرالیا) و سالیین به‌صورت درون‌صفاقی به موش‌های دریافت‌کننده DOX و سالیین تزریق شد (۷). ۴۸ ساعت پس از آخرین تزریق داروی DOX و سالیین، موش‌ها با کتامین و زایلازین (نسبت ۵ به ۲) بی‌هوش شدند. سپس از طریق باز کردن قفسه سینه، بافت قلبی به‌طور کامل جدا و قسمتی از بطن چپ برش داده شد و به‌منظور اندازه‌گیری‌های بعدی در محلول فرمالین با غلظت ۱۰ درصد قرار گرفت.

اندازه‌گیری هیستوپاتولوژی

برای ارزیابی تغییرات هیستوپاتولوژی، ابتدا قطعاتی از بطن چپ به فاصله یکسانی از ناحیه رأس قلب به صورت برش عرضی در درون فرمالین ۱۰ درصد قرار گرفت و فیکس شد. سپس مراحل پاساژ بافتی انجام گرفت و بلوک‌های پارافینی تهیه شد. در مرحله بعد، با استفاده از دستگاه میکروتوم، برش‌های ۵ میکرونی تهیه و با روش هماتوکسیلین-ائوزین رنگ‌آمیزی شدند. سپس نمونه‌های بافتی تحت بررسی‌های میکروسکوپی و هیستوپاتولوژیکی قرار گرفتند. در هر گروه مورد بررسی ۸ بلوک بافتی تهیه و از هر بلوک به منظور بررسی مورفومتریک، ۵ برش تهیه شد. برش‌های تهیه‌شده با درشت‌نمایی ۴۰۰ در ۵ فیلد به صورت تصادفی مورد بررسی‌های پاتولوژیکی قرار گرفت. نتایج بررسی‌ها سپس با روش‌های آماری ارزیابی شدند. به منظور ارزیابی شاخص‌های پاتولوژیک از چهار معیار استفاده شد و پس از رتبه‌بندی برای هر شاخصه که از ۰ تا ۴ ارزش‌گذاری شدند، گروه‌ها با هم مقایسه شدند. در این خصوص میزان قطعه‌قطعه شدن هسته سلول‌ها، میزان حضور واکوئل در داخل سیتوپلاسم، حفظ غشای سلول و تمامیت تک‌تک سلول‌ها و در نهایت انسجام کل بافت به‌عنوان شاخص ۴ در نظر گرفته شد. بر این اساس میزانی از بافت که این شاخصه‌ها را نشان داد، از ۰ تا ۴ ارزش‌گذاری شد و در نهایت عدد ۱: ۲۵٪، عدد ۲: ۵۰٪، عدد ۳: ۷۵٪، عدد ۴: ۱۰۰٪ در نظر گرفته شد.

روش آماری

ابتدا طبیعی بودن توزیع داده‌های خام از طریق آزمون کولموگروف-اسمیرنوف بررسی و تأیید شد. آزمون آنالیز واریانس یکطرفه و آزمون تعقیبی توکی نیز برای بررسی تفاوت‌های بین‌گروهی استفاده شد. سطح معناداری نیز $P \leq 0/05$ در نظر گرفته شد. نتایج در هر مورد به صورت میانگین به همراه انحراف معیار گزارش شده است.

یافته‌ها

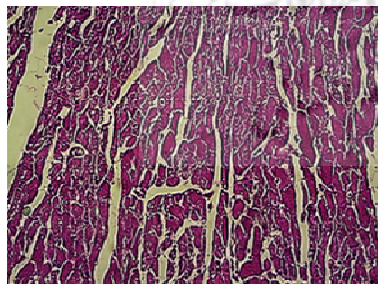
همان‌گونه که در جدول ۱ نشان داده شده، نسبت فیبر به فضای بینابینی در گروه D نسبت به گروه S و DWR کاهش معناداری یافت ($P \leq 0/05$). از طرفی پیش‌درمان فعالیت بدنی اختیاری از کاهش این نسبت جلوگیری کرد، به‌گونه‌ای که تفاوتی بین گروه DWR با گروه S وجود نداشت. بر این اساس مشخص شد که با انجام فعالیت بدنی اختیاری، تحلیل تارهای عضلانی کمتر و نسبت جایگزینی کلاژن

بافتی در اثر آتروفی عضله به حجم عضلانی بافت، کاهش معناداری را نسبت به گروه D نشان داد ($P \leq 0/05$). همچنین نتایج حاصل از آنالیز واریانس نشان داد که اندازه فیبر بین هر سه گروه تفاوت معناداری نداشت. داده‌های جدول ۱ حاکی از افزایش غیرمعنادار آپوتوز در حیوانات گروه D نسبت به گروه S است. درحالی‌که در حیوانات گروه DWR که به مدت شش هفته فعالیت بدنی داشتند، القای آپوتوز ناشی از DOX مهار شده است، به‌گونه‌ای که حتی از گروه S نیز کمتر شده است. همچنین بررسی‌های هیستولوژی بافت قلب نشان داد که در گروه D نسبت به گروه S، از بین رفتن سلول‌های قلبی، واکوئله شدن و به‌هم‌ریختگی ساختار بافت قلبی خیلی شدیدتر رخ داد. درحالی‌که در گروه DWR، سلول‌های قلبی کمتری از بین رفتند و واکوئله شدن و بی‌نظمی‌های ساختار عضله قلبی به نسبت گروه D کمتر بود (شکل‌های ۱، ۲ و ۳).

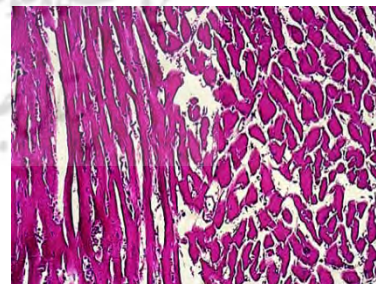
جدول ۱. شاخص‌های هیستولوژیک اندازه‌گیری شده در سه گروه

گروه	نسبت وزن قلب / وزن بدن	سایز فیبر (میکرومتر)	نسبت فیبر به فضای بینابینی	شاخص آپوتوزی
S	۰/۳۵	$23/31 \pm 0/16$	$2/77 \pm 0/03$	$50 \pm 8/33$
D	۰/۳۸	$23/31 \pm 0/55$	$1/65 \pm 0/04^*$	$58/33 \pm 8/33$
DWR	۰/۳۳	$23/63 \pm 0/32$	$2/62 \pm 0/12$	$41/66 \pm 8/33$

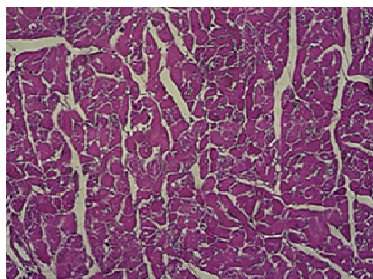
*کاهش معنادار ($P \leq 0/05$) نسبت به گروه S و DWR



شکل ۲



شکل ۱



شکل ۳

شکل ۱. بافت قلبی حیوانات گروه سالمند+ سالین تکه‌تکه شدن هسته برخی سلول‌ها و واکوتله شدن سلول‌ها را نشان می‌دهد. شکل ۲. در حیوانات گروه سالمند+ دوکسوروبیسین هسته بیشتر سلول‌ها در حال از بین رفتن بوده و ضمن از بین رفتن برخی از فیبرهای قلبی، واکوتله شدن بیشتر سلول‌ها نمایان است. همچنین یکپارچگی و ساختار بافت تقریباً تخریب شده است (شکل ۳). در حیوانات گروه سالمند+ دوکسوروبیسین+ چرخ گردان نسبت به گروه سالمند+ دوکسوروبیسین، فعالیت بدنی به کاهش تکه‌تکه شدن هسته سلول‌ها و نیز کاهش سلول‌های واکوتل‌دار منجر شده است. همچنین ساختار بافت نسبت به گروه سالمند+ دوکسوروبیسین وضعیت بهتری دارد (بزرگ‌نمایی واقعی تصویر ۴۰۰).

بحث

این مطالعه برای اولین بار، اثر فعالیت بدنی اختیاری را پیش و حین درمان با مقادیر تجمعی DOX، بر تغییرات هیستولوژیک بافت قلب رت‌های سالمندشده با دی‌گالاکتوز بررسی کرد. نتایج این مطالعه، نقش پیشگیرانه این نوع فعالیت بدنی را در مقابل آسیب قلبی ناشی از القای DOX نشان داد. همان‌گونه که در جدول ۱ مشاهده می‌شود، نسبت وزن قلب/وزن بدن در حیوانات گروه D نسبت به گروه‌های S و DWR افزایش داشته، اما این افزایش معنادار نبوده است؛ این یافته مشابه با مطالعات قبلی در این زمینه است (۲۱، ۲۰، ۱۱). این نتیجه ممکن است به سبب بزرگ شدن، اتساع یا هیپرتروفی قلب (۲۰) یا کاهش وزن بدن ناشی از القای DOX باشد. با وجود این نسبت وزن قلب/وزن بدن در گروه حیوانات DWR در مقایسه با دو گروه دیگر در پایین‌ترین حد بود که این نتیجه ممکن است به دلیل تأثیرات مثبت فعالیت بدنی بر بافت قلب باشد. از طرفی نیز نسبت فیبر به فضای بینابینی در گروه D به‌طور معناداری پایین‌تر از گروه‌های S و DWR بود (جدول ۱) که نشان‌دهنده افزایش فضای بین سلول‌های قلبی است. علاوه بر این نتایج آنالیز واریانس نشان داد که حیوانات گروه دریافت‌کننده DOX شاخص آپوپتوزی بیشتری نسبت به گروه DWR و S داشتند (جدول ۱). این

نتیجه به نقش مخرب DOX در ایجاد آپوپتوز قلبی و در مقابل تأثیرات مفید فعالیت بدنی در کاهش آپوپتوز قلبی ناشی از DOX اشاره دارد. این یافته با نتایج مطالعات گذشته همسوست (۹، ۲). اطلاعات شکل ۲ نشان می‌دهد که تزریق مقادیر تجمعی DOX به تکه‌تکه شدن هسته سلول‌ها و واکنش شدن اکثریت سلول‌های قلبی منجر شده است. همچنین بیشتر فیبرهای میوکاری از بین رفته و بافت قلب تقریباً ساختار منظم و یکپارچه خود را از دست داده است. این یافته نتایج مطالعات پیشین را تأیید می‌کند (۲۱، ۲۰، ۱۵). از نظر هیستولوژیکی واکنش شدن سیتوپلاسمی ممکن است به دلیل اتساع سارکوتوبول‌ها و از بین رفتن میوفیبریل‌ها باشد که نشان‌دهنده کارئومیوپاتی ناشی از DOX است (۱). آسیب‌های قلبی ناشی از DOX ممکن است سازوکارهای متعددی داشته باشد. از بین سازوکارهای پیشنهادی برای مسمومیت قلبی ناشی از DOX، می‌توان به تولید رادیکال‌های آزاد (۲۰)، تخریب متابولیسم میتوکندریایی، اختلال متابولیسم کلسیم و آسیب مستقیم DNA اشاره کرد (۵). گزارش شده است که پذیرفته‌ترین سازوکار برای ایجاد مسمومیت قلبی ناشی از DOX تولید رادیکال‌های آزاد است (۱۵) که می‌تواند از طریق پراکسیداسیون چربی، به سلول‌های قلبی آسیب برساند (۲۰). رادیکال‌های آزاد و پراکسیداسیون چربی ناشی از DOX و نیز توانایی DOX برای پیوند با چربی‌های میتوکندریایی عوامل اصلی مسمومیت DOX در بافت قلب هستند (۱۵). از طرفی تزریق DOX از طریق مکانیزم وابسته به گونه‌های اکسیژن فعال (ROS) به القای آپوپتوز منجر می‌شود (۵) و در این زمینه بیان شده است که آپوپتوز می‌تواند یکی از سازوکارهای شایع از بین رفتن سلول‌های قلبی باشد (۱).

نتایج حاصل از به‌کارگیری استراتژی فعالیت بدنی اختیاری در حیوانات گروه DWR، کاهش تغییرات هیستولوژی ناشی از DOX در بافت قلبی را نشان داد (جدول ۱ و شکل ۲). اگرچه تاکنون در تحقیقات داخلی، نقش فعالیت بدنی اختیاری بر تغییرات هیستولوژی بافت قلب ناشی از القای DOX بررسی نشده است، مطالعات قبلی از آزمایشگاه ما، همگی نقش پیشگیرانه تمرینات ورزشی اجباری و فعالیت بدنی اختیاری را در کاهش مسمومیت قلبی ناشی از القای دوزهای حاد و تجمعی DOX تأیید کرده‌اند (۱۷، ۴، ۳). گزارش شده است که پذیرفته‌ترین سازوکاری که از طریق آن، ورزش ممکن است مسمومیت قلبی ناشی از DOX را کاهش دهد، از طریق تأثیرات ضداکسایشی آن است (۱۳). همان‌گونه که گفته شد، تولید ROS از سازوکارهای اصلی مسمومیت قلبی ناشی از DOX است (۱۵). از طرفی سلول‌های قلبی ظرفیت آنتی‌اکسیدانی کمتری نسبت به سایر بافت‌ها دارند و همین موضوع سبب می‌شود تا این سلول‌ها بیشتر در معرض استرس اکسایشی قرار گیرند (۱۳). بهبود ناشی از ورزش در

ظرفیت آنتی‌اکسیدانی سلول‌های قلبی، ممکن است آسیب ناشی از ROS مرتبط با تزریق DOX را کاهش دهد (۱۳). در همین زمینه اشرفی و همکاران نشان دادند که شش هفته تمرین استقامتی به افزایش SOD و کاهش همزمان MDA در رت‌های درمان‌شده با DOX منجر شد (۴). در پژوهش حاضر، بررسی‌های هیستولوژیکی گروه DWR نشان داد رت‌هایی که از لحاظ بدنی فعال بودند، شاخص آپوپتوزی کمتر و نسبت فیبر/ فضای بینابینی بهتری در مقایسه با گروه D داشتند (جدول ۱). همچنین میزان از بین رفتن و واکنش شدن فیبرها و نیز به هم‌ریختگی ساختار بافت، کمتر از گروه D بود (شکل ۳). گزارش‌های هیستولوژیکی گروه DWR پیشنهاد می‌کنند که پیش‌درمان فعالیت بدنی، مسمومیت قلبی ناشی از DOX را تضعیف می‌کند. این نتیجه ممکن است به دلیل بهبود ظرفیت آنتی‌اکسیدانی بافت قلب در رت‌های گروه DWR باشد.

به‌طور کلی نتایج این پژوهش، اثر حفاظت قلبی فعالیت بدنی اختیاری را در مقابل آسیب قلبی ناشی از DOX نشان داد که این موضوع ممکن است با تأثیرات ضد آپوپتوزی این نوع فعالیت بدنی مرتبط باشد. براساس یافته‌های پژوهش فعالیت بدنی اختیاری می‌تواند به‌عنوان ابزاری مفید در کنار درمان با DOX، به‌منظور کاهش آسیب قلبی ناشی از این دارو به‌کار رود.

منابع و مآخذ

1. Arola OJ, Saraste A, Pulkki K, Kallajoki M, Parvinen M, and Voipio-Pulkki L-M. Acute doxorubicin cardiotoxicity involves cardiomyocyte apoptosis. *Cancer research*. 2000; 60: 1789-1792.
2. Ascensão A, Magalhães J, Soares JM, Ferreira R, Neuparth MJ, Marques F, Oliveira PJ, and Duarte JA. Moderate endurance training prevents doxorubicin-induced in vivo mitochondriopathy and reduces the development of cardiac apoptosis. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2005; 289: H722-H731.
3. Ashrafi J, and Roshan VD. Is short-term exercise a therapeutic tool for improvement of cardioprotection against DOX-induced cardiotoxicity? An experimental controlled protocol in rats. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2012; 13: 4025-4030.
4. Ashrafi J, Roshan VD, and Mahjoub S. Cardioprotective effects of aerobic regular exercise against doxorubicin-induced oxidative stress in rat. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2012; 6: 2380-2388.
5. Cove-Smith L, Woodhouse N, Hargreaves A, Kirk J, Smith S, Price SA, Galvin M, Betts CJ, Brocklehurst S, and Backen A. An integrated characterization of serological, pathological, and functional events in doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Toxicological Sciences*. 2014; 140: 3-15.

6. Garber JC, Barbee RW, Bielitzki JT, Clayton L, Donovan J, Hendriksen C, Kohn D, Lipman N, Locke P, and Melcher J. Guide for the care and use of laboratory animals. The National Academic Press, Washington DC. 2011; 8: 220.
7. Hydock DS, Lien C-Y, Jensen BT, Parry TL, Schneider CM, and Hayward R. Rehabilitative exercise in a rat model of doxorubicin cardiotoxicity. *Experimental biology and medicine*. 2012; 237: 1483-1492.
8. Hydock DS, Wonders KY, Schneider CM, and Hayward R. Voluntary wheel running in rats receiving doxorubicin: effects on running activity and cardiac myosin heavy chain. *Anticancer research*. 2009; 29: 4401-4407.
9. Kavazis AN, Smuder AJ, Min K, Tümer N, and Powers SK. Short-term exercise training protects against doxorubicin-induced cardiac mitochondrial damage independent of HSP72. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2010; 299: H1515-H1524.
10. Kavazis AN, Smuder AJ, and Powers SK. Effects of short-term endurance exercise training on acute doxorubicin-induced FoxO transcription in cardiac and skeletal muscle. *Journal of applied physiology*. 2014; 117: 223-230.
11. Kelleni MT, Amin EF, and Abdelrahman AM. Effect of metformin and sitagliptin on doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats: impact of oxidative stress, inflammation, and apoptosis. *Journal of toxicology*. 2015; 2015: 1-8.
12. Ki Y-K, Kim G-Y, and Kim E-J. Effects of cardiac biological activities on low-intensity physical training in doxorubicin-induced cardiotoxicity rat models. *Physical Therapy Rehabilitation Science*. 2014; 3: 107-111.
13. Kirkham AA. Exercise cardio-protection from chemotherapy for breast cancer. A dissertation submitted in partial fulfilment of the requirements for the degree of doctor of philosophy. University of British Columbia. 2016; 17- 19.
14. Lee J, Cho J-Y, and Kim W-K. Anti-inflammation effect of Exercise and Korean red ginseng in aging model rats with diet-induced atherosclerosis. *Nutrition research and practice*. 2014; 8: 284-291.
15. Mohamed AA, Khalil S, Nossier NS, and Khalil MS. Protective role of alpha-Lipoic acid against doxorubicin-induced cardiotoxicity in male albino rats [a light and transmission electron microscopy study]. *Egyptian Journal of Histology [The]*. 2009; 227-234.
16. Octavia Y, Tocchetti CG, Gabrielson KL, Janssens S, Crijns HJ, and Moens AL. Doxorubicin-induced cardiomyopathy: from molecular mechanisms to therapeutic strategies. *Journal of molecular and cellular cardiology*. 2012; 52: 1213-1225.
17. Parsaeifar A, Dabidi Roshan V, and Mazaheri Z. Cardioprotective effect of voluntary physical activity on changes of doxorubicin-induced cardiac myosin heavy chain expression in aging model rats. *urmia medical journal*. 2017; 27: 893-901.
18. Shirinbayan V, Roshan VD, and Mahjoub S. The Therapeutic Effect of Endurance Training on Adriamycin-induced Cardiac Stress in Rats. *Iranian Journal of Health and Physical Activity*. 2013; 4: 8-17.

19. Smuder AJ, Kavazis AN, Min K, and Powers SK. Doxorubicin-induced markers of myocardial autophagic signaling in sedentary and exercise trained animals. *Journal of applied physiology*. 2013; 115: 176-185.
20. Swamy AV, Gulliaya S, Thippeswamy A, Koti BC, and Manjula DV. Cardioprotective effect of curcumin against doxorubicin-induced myocardial toxicity in albino rats. *Indian journal of pharmacology*. 2012; 44: 73.
21. Swamy AV, Wangikar U, Koti B, Thippeswamy A, Ronad P, and Manjula D. Cardioprotective effect of ascorbic acid on doxorubicin-induced myocardial toxicity in rats. *Indian journal of pharmacology*. 2011; 43: 507.
22. van Waart H, Stuiiver MM, van Harten WH, Geleijn E, Kieffer JM, Buffart LM, de Maaker-Berkhof M, Boven E, Schrama J, and Geenen MM. Effect of low-intensity physical activity and moderate-to high-intensity physical exercise during adjuvant chemotherapy on physical fitness, fatigue, and chemotherapy completion rates: results of the PACES randomized clinical trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2015; 33: 1918-1927.
23. White MC, Holman DM, Boehm JE, Peipins LA, Grossman M, and Henley SJ. Age and cancer risk: a potentially modifiable relationship. *American journal of preventive medicine*. 2014; 46: S7-S15.

