

Effects of Six Weeks of Continuous Training With and Without Nanocurcumin Supplementation on Doxorubicin-induced Hepatotoxicity in an Aging Rat Model

Amir Hossein Javid¹, Valiollah Dabidi Roshan^{2*}

1- M.Sc. Student, Department of Sport Physiology, College of Physical Education and Sport Sciences, Mazandaran University, Babolsar, Iran

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

*Corresponding Address: Postal Code: 13534-47416, Department of Sport Physiology, College of Physical Education and Sport Sciences, Mazandaran University, Babolsar, Iran
Email: vdabidiroshan@yahoo.com

Received: 14/Sep/2016, Accepted: 08/Feb/2017

Abstract

Objective: There are numerous strategies to prevent hepatotoxicity caused by doxorubicin therapy. These strategies include exercise as well as herbal antioxidants such as curcumin to reduce the toxic effects of doxorubicin. This study aims to evaluate the effects of six weeks of continuous training with and without nanocurcumin supplementation on doxorubicin-induced hepatotoxicity in an aging rat model.

Methods: We randomly divided 42 Wistar male rats into 7 groups: control saline, control doxorubicin, nanocurcumin + doxorubicin, nanocurcumin + saline, continuous training + doxorubicin, continuous training + saline, and continuous training + nanocurcumin + doxorubicin. The rats received intraperitoneal injections of D-galactose (100 mg/kg) to induce ageing. The training groups ran on a treadmill for six weeks, five days per week with a gradual increase from 25 min/day to 54 min/day at a velocity of 15 m/min to 20 m/min. In the last fifteenth days, rats scheduled to receive doxorubicin had a cumulative dose of 15 mg/kg of body weight (daily: 1 ml/kg). Nanocurcumin supplement (daily: 100 mg/kg body weight) was administered to the respective groups. Assessment and analysis were conducted after homogenization of the liver tissue biopsy.

Results: Doxorubicin caused a significant decrease in glutathione peroxidase and a slight increase in malondialdehyde in the liver. On the other hand, continuous training with doxorubicin treatment prevented the decrease of glutathione peroxidase and increase in malondialdehyde in the liver that was caused by doxorubicin. Also, six weeks of continuous training with nanocurcumin supplementation caused a significant decrease in malondialdehyde and increased glutathione peroxidase in the liver compared to the control doxorubicin group.

Conclusion: Based on the results, the combination of nanocurcumin supplementation and continuous training in the doxorubicin-induced aging rat model have led to a precautionary effect and up-regulation of antioxidant defense. Continuous training appeared to have more beneficial effects than nanocurcumin supplementation in reducing doxorubicin-induced hepatotoxicity.

Keywords: Nanocurcumin, Training, Aging, Hepatotoxicity, Doxorubicin

Pathobiology Research, Vol. 19 (2016-2017), No.4, Pages: 1-12

اثر شش هفته تمرین تداومی با و بدون مکمل نانوکورکومین بر سمیت کبدی متعاقب القای دوکسوروبیسین در موش‌های آزمایشگاهی بزرگ مدل سالمندی

امیرحسین جاوید^۱، ولی الله دیدی روشن^{۲*}

۱- کارشناسی ارشد، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه مازندران، بابلسر، ایران

۲- استاد گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی، دانشگاه مازندران، بابلسر، ایران

*آدرس نویسنده مسئول: ایران، بابلسر، کدپستی: ۱۳۵۳۴-۴۷۴۱۶، دانشگاه مازندران، دانشکده تربیت بدنی، گروه فیزیولوژی ورزشی

Email: vdabidiroshan@yahoo.com

پذیرش مقاله: ۹۵/۱۱/۲۰

دریافت مقاله: ۹۵/۰۶/۲۴

چکیده

هدف: برای پیشگیری از سمیت کبدی ناشی از درمان با دوکسوروبیسین راه کارهای زیادی پیشنهاد شده است؛ برخی از محققین از تمرینات ورزشی و برخی دیگر استفاده از آنتی اکسیدانت‌های گیاهی نظری کورکومین را در کاهش آثار سمی دوکسوروبیسین به کار برده‌اند. هدف از مطالعه حاضر، بررسی اثر شش هفته تمرین تداومی با و بدون مکمل نانوکورکومین بر سمیت کبدی متعاقب القای دوکسوروبیسین در موش‌های آزمایشگاهی بزرگ مدل سالمندی بود.

مواد و روش‌ها: ۴۲ سر موش آزمایشگاهی بزرگ نر، به طور تصادفی به ۷ گروه: کنترل سالمین، کنترل دوکسوروبیسین، نانوکورکومین+دوکسوروبیسین، نانوکورکومین+سالمین، تمرین تداومی+دوکسوروبیسین، تمرین تداومی+سالمین و تمرین تداومی+نانوکورکومین+دوکسوروبیسین تقسیم شدند. سالمندسازی به وسیله تزریق درون صفاتی محلول دی گالاکتوز (۱۰۰ میلی گرم/کیلوگرم) ایجاد شد. گروه‌های تمرین به مدت شش هفته، پنج جلسه در هفته به صورت پیشرونده به مدت ۵۴-۲۵ دقیقه در روز با سرعت ۲۰-۱۵ متر در دقیقه، روی نوارگردان دویدند. در ۱۵ روز انتهایی برنامه تمرین، دوز تجمعی ۱۵ میلی لیتر به ازای هر کیلوگرم وزن بدن دوکسوروبیسین (هر روز ۱ میلی لیتر/کیلوگرم) تزریق و مکمل نانوکورکومین (۱ میلی گرم روزانه به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) به گروه‌های مربوطه خورانده شد. سنجش شاخص‌های تحقیق پس از بافت‌برداری و پودر کردن بافت کبد انجام شد.

نتایج: دوکسوروبیسین موجب کاهش معنی دار گلوتاتیون پراکسیداز بافت کبد و افزایش جزئی مالون دی‌آلدیید شد. از طرفی انجام تمرین تداومی به همراه درمان دوکسوروبیسین، از کاهش گلوتاتیون پراکسیداز و افزایش مالون دی‌آلدیید بافت کبد ناشی از تزریق دوکسوروبیسین پیشگیری کرد. همچنین شش هفته تمرین تداومی به همراه مکمل نانوکورکومین موجب کاهش مالون دی‌آلدیید و افزایش معنی دار گلوتاتیون پراکسیداز بافت کبد نسبت به گروه دوکسوروبیسین شد.

نتیجه گیری: بر اساس نتایج، ترکیب مکمل نانوکورکومین و تمرین تداومی در موش‌های سالمند درمان شده با دوکسوروبیسین، منجر به اثر پیشگیرانه و تنظیم افزایشی دفاع آنتی اکسیدانتی می‌شود. همچنین نتایج تحقیق حاضر نشان دهنده آثار مفیدتر تمرین تداومی نسبت به مصرف مکمل نانوکورکومین در کاهش سمیت کبدی ناشی از القای داروی دوکسوروبیسین است.

کلیدواژگان: نانوکورکومین، تمرین تداومی، سالمندی، سمیت کبدی، دوکسوروبیسین

پژوهش‌های آسیب‌شناسی زیستی، دوره ۱۹، شماره ۴، زمستان ۱۳۹۵، صفحات: ۱۲-۱

اثر تمرین ورزشی و نانوکورکومین بر سمیت کبدی

دسترسی زیست محیطی کورکومین، فرمول های مختلف نانوذرات برای افزایش پتانسیل حلالت کورکومین فراهم شده است [۸-۹]. در مطالعه حاضر نیز برای اولین بار از مکمل نانوکورکومین (Nanocurcumin) به همراه برنامه تمرین تداومی بر سمیت کبدی متعاقب القای دوکسوروپیسین در موش های مدل سالموندی استفاده شده است.

گلوتاتیون پراکسیداز (Glutathione peroxidase) آنزیمی وابسته به سلنیوم (Selenium) بوده که در غشای چربی و هموگلوبین و اریتروسیت ها (Erythrocytes) وجود دارد. گلوتاتیون پراکسیداز، پراکسید هیدروژن را به آب و اکسیژن تبدیل می کند و برای این واکنش از گلوتاتیون به عنوان دهنده الکترون استفاده می کند. این آنزیم نقش مهمی در مهار پراکسیداسیون لیپید و جلوگیری از آسیب به DNA و RNA ایفا می کند [۱۰]. مالوندی‌آلدهید (Malondialdehyde: MDA) رایج‌ترین روش برای مشخص کردن آسیب اکسیداتیو است و مطالعات بی شماری افزایش در MDA را به دنبال ورزش گزارش کرده است [۱۱، ۱۲]. در مقابل برخی از مطالعات یک افزایش در فعالیت آنتی اکسیدانتی را پس از یک برنامه تمرینات استقامتی تعیین کرده است [۱۳، ۱۴]. از آنجایی که بیشتر تحقیقات روی آزمودنی های جوان انجام شده و با توجه به این که افزایش عدم تعادل اکسیدان/آنتی اکسیدانی می تواند با افزایش سن رخداد، این عامل می تواند در زمینه تعادل استرس اکسایشی به عنوان یک عامل با اهمیت در نظر گرفته شود [۱۵]. بنابراین با توجه به این که تاکنون مطالعه ای در مورد تأثیر فعالیت ورزشی به همراه مکمل آنتی اکسیدانی نانوکورکومین، در موش های مدل سالموندی انجام نشده است؛ هدف این مطالعه بررسی اثر پیشگیرانه ۶ هفته تمرین تداومی با و بدون مکمل نانوکورکومین بر سمیت کبدی متعاقب القای دوکسوروپیسین در موش های آزمایشگاهی بزرگ مدل سالموندی بود.

مقدمه

دوکسوروپیسین (Doxorubicin) یکی از مؤثرترین آنتراسایکلین های رایج است که به عنوان داروی ضد توموری در درمان انواع سرطان استفاده می شود. با این وجود استفاده از آن موجب مضرات جانبی از جمله سمیت کبدی می شود. با توجه به این که متابولیزه شدن و دریافت غلظت بالای دوکسوروپیسین توسط کبد انجام می شود، این بافت را در برابر آسیب مستعد می کند [۱]. استراتژی های متعددی با هدف پیشگیری از سمیت کبدی ناشی از درمان با دوکسوروپیسین توسعه یافته است؛ از این بین، بسیاری از مطالعات اخیر توجه خود را بر آثار درمانی تمرینات استقامتی، به عنوان استراتژی غیر دارویی در کاهش سمیت دوکسوروپیسین معطوف ساخته است [۲-۳]. از سوی دیگر، در سال های اخیر در کنار فعالیت های ورزشی، استفاده از آنتی اکسیدان های گیاهی برای درمان های غیر دارویی مورد توجه بسیاری از محققین قرار گرفته است که از این بین می توان به کورکومین (Curcumin) عامل اصلی زرد رنگ تشکیل دهنده چاشنی زرد چوبی اشاره کرد که به گونه ای خالص از گیاه کورکوما لونگا (Curcuma longa) استخراج می شود [۴] بسیاری از محققان به آثار سودمند درمانی آنتی اکسیدانی [۵]، ضد التهابی [۶] و فعالیت های ضد سرطانی کورکومین [۷] اشاره کرده اند. همچنین نشان داده شده است که کورکومین دارای خواص کاهشی در مقابله با رادیکال سوپراکسید (Superoxide radical)، رادیکال هیدروکسیل (Hydroxyl radical) و اکسیژن تکی است [۵]. با این وجود، متابولیسم، جذب و دسترسی زیست محیطی ضعیف کورکومین به عنوان مشکل اساسی بر سر راه استفاده از کورکومین شناخته شده است. برخی مطالعات نشان داده اند که نانوذرات کورکومین بارگیری شده در سرم آلبومین انسانی (HAS) بدون تحريك اثر سمیت، آثار درمانی بیشتری نسبت به کورکومین دارند و به همین دلیل در راستای افزایش

سرعت مورد نظر به ازای هر دقیقه ۲ متر بر دقیقه به سرعت نوارگردان افزوده شد. برای سرد کردن بدن در انتهای هر جلسه تمرینی نیز سرعت نوارگردان به طور معکوس کاهش یافت تا این که به سرعت اولیه برسد.

در تحقیق حاضر در ۱۵ روز انتهایی برنامه تمرین، از تزریق روزانه دوز تجمعی ۱ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن (۱۵ میلی گرم/کیلوگرم) دوکسوروویسین (Pfizer استرالیا) به صورت زیر صفاقی به گروههای دوکسوروویسین انجام شد. همچنین با توجه به آثار احتمالی تزریق زیر صفاقی دوکسوروویسین بر شاخصهای اکسایشی و در نتیجه تأثیر احتمالی بر نتایج پژوهش، به گروههای دیگر نیز ۱ واحد انسولینی سالین (سدیم کلراید ۰/۹ درصد) به ازای هر ۱۰۰ گرم وزن بدنشان به صورت زیر صفاقی تزریق شد. همزمان با تزریق دوکسوروویسین به گروههای نانوکورکومین، مکمل خوراکی نانوکورکومین (نانو اکسیر سینا، ایران) به وسیله روش گاواز به میزان ۱ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به موشها خورانده شد. در انتها تمام گروهها در شرایط استراحتی [۲ روز پس از آخرین جلسه تمرینی، تزریق یا گاواز (Gavage)] و ناشتاپی [۱۷]، با کتامین (Ketamine) (۵۰-۳۰ میلی گرم/کیلوگرم وزن بدن) و زیلازین (Xylazine) (۵-۳ میلی گرم/کیلوگرم وزن بدن) بیهوش و پس از تست بیهوشی از طریق پانچ کف دست و کف پا، محفظه سینه شکافته شد و پس از جدا کردن بافت کبد وزن کشی شد (جدول ۱) و بلا فاصله پس از شستشو توسط آب دیونیزه در مایع نیتروژن قرار داده شد و در دمای ۸۰-۸۰ درجه سانتی گراد نگهداری شد.

برای اندازه گیری شاخصهای استرس اکسایشی MDA و گلوتاتیون پراکسیداز، ابتدا بافت کبد با استفاده از مایع نیتروژن پودر شد و سپس ۱۰۰ میلی گرم از پودر ساخته شده با ۱ میلی لیتر بافر فسفات سالین حاوی ۸ گرم NaCl ۲۰ میلی مول Tris-HCL (pH=۸/۰)، ۱ درصد ۱۰ NP40

مواد و روش‌ها

۴۲ سرموش آزمایشگاهی بزرگ نر نژاد ویستار (Wistar) ۱۲ هفته‌ای با میانگین وزنی (260 ± 10 گرم) از انستیتو پاستور خریداری و در آزمایشگاه جانوری در قفسهای پلی کربنات شفاف و در اتاقی با ویژگی‌های اتمسفری (دما ۲۱-۲۲ درجه سانتی گراد، ۵۰-۶۰ درصد رطوبت) و با چرخه تاریکی - روشنایی ۱۲ ساعته نگهداری شدند. حیوانات دسترسی آزاد به آب و غذای استاندارد پلت ساخت شرکت بهپور (ایران) داشتند. آزمودنی‌ها پس از توزین و آشنازی یک هفته‌ای با محیط جدید به طور تصادفی به ۷ گروه ۶ تایی: سالین، دوکسوروویسین، نانوکورکومین + دوکسوروویسین، نانوکورکومین + سالین، تمرین تداومی + دوکسوروویسین، تمرین تداومی + سالین و تمرین تداومی + نانوکورکومین + دوکسوروویسین تقسیم شدند. در پژوهش حاضر، کلیه اصول اخلاقی کار با حیوانات مطابق با رهنمودهای انجمن فیزیولوژی آمریکا که مصوب کمیته اخلاق دانشگاه مازندران است، رعایت شد.

برای ایجاد مدل سالمندی، از روش القای زیر صفاقی محلول دی گالاکتونز (Sigma آلمان) محلول در نرمال سالین ۰/۹ درصد [۱۵]، به مدت ۹ هفته و به گونه‌ای که پس از وزن کشی هفتگی و محاسبه میانگین وزنی، القای روزانه ۱۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن انجام شد.

در هفته چهارم برای سازگار شدن با نحوه انجام برنامه، آزمودنی‌های گروههای تمرین تداومی برنامه ۵ جلسه راه رفتن و دویلن با سرعت ۵ تا ۸ متر در دقیقه، شب صفر درصد و به مدت ۵ تا ۱۰ دقیقه را انجام دادند. سپس برنامه تمرین هوایی تداومی ۶ هفته‌ای با رعایت اصل اضافه بار به صورت پیش رونده بین ۵۴-۲۵ دقیقه، با سرعت بین ۱۵-۲۰ متر در دقیقه و ۵ جلسه در هفته اجرا شد [۱۶]. برای گرم کردن نیز آزمودنی‌ها در ابتدای هر جلسه تمرینی به مدت ۳ دقیقه با سرعت ۷ متر در دقیقه دویله و سپس برای رسیدن به

اثر تمرين ورزشی و نانوکورکومین بر سمیت کبدی

با سرعت ۹۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ شد و مایع به دست آمده برای سنجش شاخص‌های مورد نظر با استفاده از یخ خشک به آزمایشگاه منتقل شد. برای تعیین مقادیر MDA و Enzyme-linked گلوتاتیون پراکسیداز از روش الیزا (Immunosorbent Assay: ELISA) استفاده شد [۱۸].

درصد گلیسرول، ۱ میلی‌مول (Phenylmethane PMSF)، ۱ میکروگرم sulfonyl fluoride، ۱ میکروگرم لپتین (Leptin)، ۰/۵ میلی‌مول سدیم وانادایت (Sodium vanadate) و ۱۰۰ میلی‌گرم ۴-(2-aminoethyl)benzenesulfonyl (AEBSF) همگن شد و به مدت ۱۵ دقیقه (fluoride hydrochloride) در گروهها

جدول ۱ میانگین وزن رت‌ها در ابتدا و انتهای پژوهش، میانگین وزن کبد و نسبت وزن کبد به وزن بدن در گروه‌ها

	گروه	میانگین وزن ابتداء از انحراف معیار (گرم)	میانگین وزن انتها از انحراف معیار (گرم)	میانگین وزن کبد از انحراف معیار (گرم)	میانگین وزن کبد ابتداء از انحراف معیار (گرم)
۲۶/۸۷	(N=۶) S	۱۵/۵۳±۱/۷۴	۲۸۶/۱۳±۴۲/۴۵	۲۵۸/۸۷±۴۹/۳۵	
۲۷/۴۶	(N=۶) D	۱۱/۹۸±۳/۰۶	۳۲۹±۴۵/۷۲	۲۷۵±۳۹/۴۹	
۲۹/۸۵	(N=۶) CTD	۱۱/۲۹±۲/۰۵	۳۳۷±۲۷/۰۳	۲۷۷/۵۰±۱۹/۴۲	
۳۱/۶۰	(N=۶) CTS	۱۰/۷۸±۰/۹۶	۳۴۰/۶۶±۳۰/۲۵	۲۷۹/۱۶±۳۱/۰۵	
۲۶/۹۳	(N=۶) CTNaCD	۱۲/۸۰±۲/۷۳	۳۴۴/۶۶±۲۳/۲۹	۲۷۷/۸۳±۳۱/۸۱	
۳۱/۶۵	(N=۶) NaCD	۱۰/۸۹±۲/۰۶	۳۳۴/۶۶±۶۹/۸۸	۲۷۲±۵۳/۱۱	
۲۵/۰۸	(N=۶) NaCS	۱۴/۸۸±۳/۲۳	۳۷۳/۱۶±۷۷/۹۸	۲۷۳/۳۳±۴۷/۱۸	

S=کترل سالین، D=کترل دوکسوروبیسین، CTD=تمرين تداومی+سالين، CTS=تمرين تداومی+دوکسوروبیسین، CTNaCD=تمرين تداومی+نانوکورکومین+دوکسوروبیسین، NaCS=نانوکورکومین+دوکسوروبیسین، NaCD=نانوکورکومین+سالين

پژوهش، وزن کبد و نسبت وزن کبد به وزن بدن در جدول یک نشان داده شده است. در شروع، تفاوت قابل توجهی در میانگین وزن بدن میان گروه‌ها وجود نداشت. نتایج پژوهش حاضر نشان می‌دهد که سطوح گلوتاتیون پراکسیداز بافت کبد گروه دریافت کننده دوکسوروبیسین در مقایسه با گروه دریافت کننده سالین کاهش معنی دار ($P=0/048$) دارد (شکل ۱). از طرفی ۶ هفته تمرين تداومی به همراه درمان دوکسوروبیسین، منجر به افزایش سطوح گلوتاتیون پراکسیداز در مقایسه با گروه کترل دوکسوروبیسین (بدون تمرين) و گروه نانوکورکومین + دوکسوروبیسین شد؛ اما این افزایش از لحاظ آماری معنی دار نبود ($P>0/05$). همچنین خوراندن مکمل نانوکورکومین به همراه درمان دوکسوروبیسین، موجب افزایش سطوح گلوتاتیون پراکسیداز بافت کبد در مقایسه با

برای تحلیل داده‌ها از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۲ استفاده شد. از آزمون کولموگروف-اسمیرنوف (Kolmogorov smirnov test) برای تعیین وضعیت توزیع هریک از شاخص‌ها استفاده شد. با توجه به طبیعی بودن نحوه توزیع داده‌ها، از روش تحلیل واریانس یک طرفه (one-way ANOVA) و آزمون تعقیبی (Analysis of Variance: ANOVA) به منظور بررسی تفاوت هر یک از شاخص‌های مورد نظر بین گروه‌های مختلف پژوهش استفاده شد و مقدار $P\leq 0/05$ به عنوان مقدار معنی داری مانع شد.

نتایج

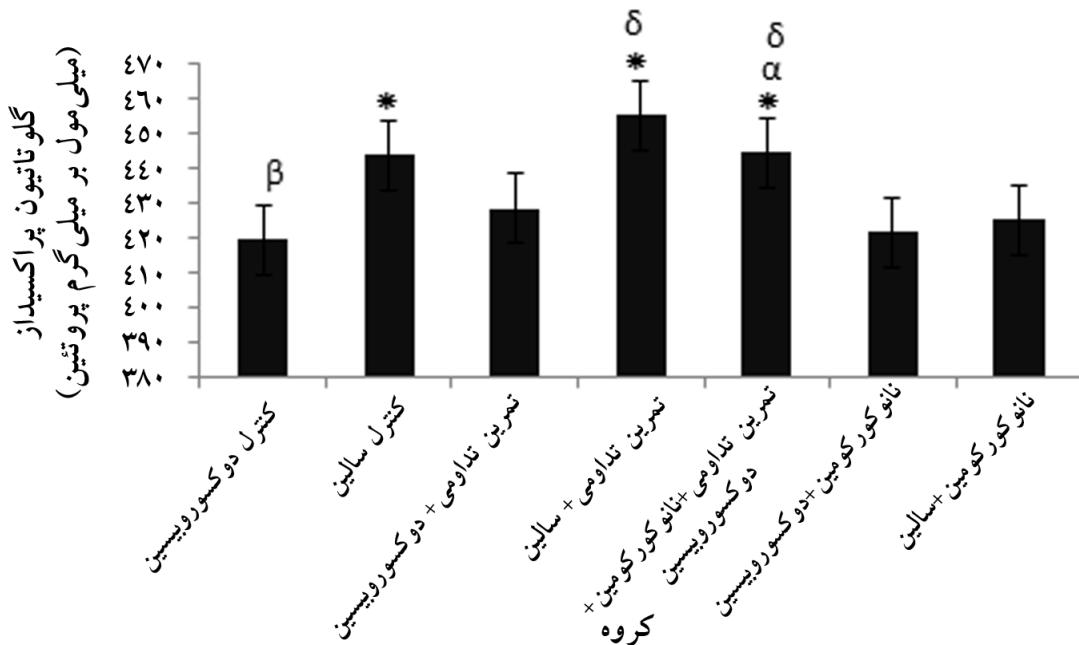
ویژگی‌های حیوانات شامل وزن بدن در ابتدا و انتهای

($P<0.05$). با توجه به نتایج به دست آمده اجرای ۶ هفته تمرین تداومی به همراه درمان دوکسورو بیسین، موجب کاهش معنی دار میانگین MDA نسبت به گروه نانوکورکومین + دوکسورو بیسین ($P=0.017$) شد و همچنین کاهش نسبت به گروه کترل دوکسورو بیسین شد که البته معنی دار نبود ($P>0.05$). همچنین مصرف مکمل نانوکورکومین به همراه درمان دوکسورو بیسین، تأثیر معنی داری در میانگین MDA نسبت به گروه کترل دوکسورو بیسین نداشت ($P>0.05$). از طرفی؛ ترکیب تمرین تداومی و نانوکورکومین منجر به کاهش میانگین MDA در مقایسه با گروه کترل دوکسورو بیسین شد؛ هر چند معنی دار نبود.

گروه دوکسورو بیسین شد، هر چند به لحاظ آماری معنی دار نبود ($P>0.05$). از طرف دیگر؛ ۶ هفته تمرین تداومی به همراه مکمل خوراکی نانوکورکومین در موش های درمان شده با دوکسورو بیسین موجب افزایش معنی دار سطوح گلوتاتیون پراکسیداز بافت کبدی در مقایسه با گروه کترل دوکسورو بیسین ($P=0.042$) و گروه نانوکورکومین + دوکسورو بیسین ($P=0.015$) شد (شکل ۱).

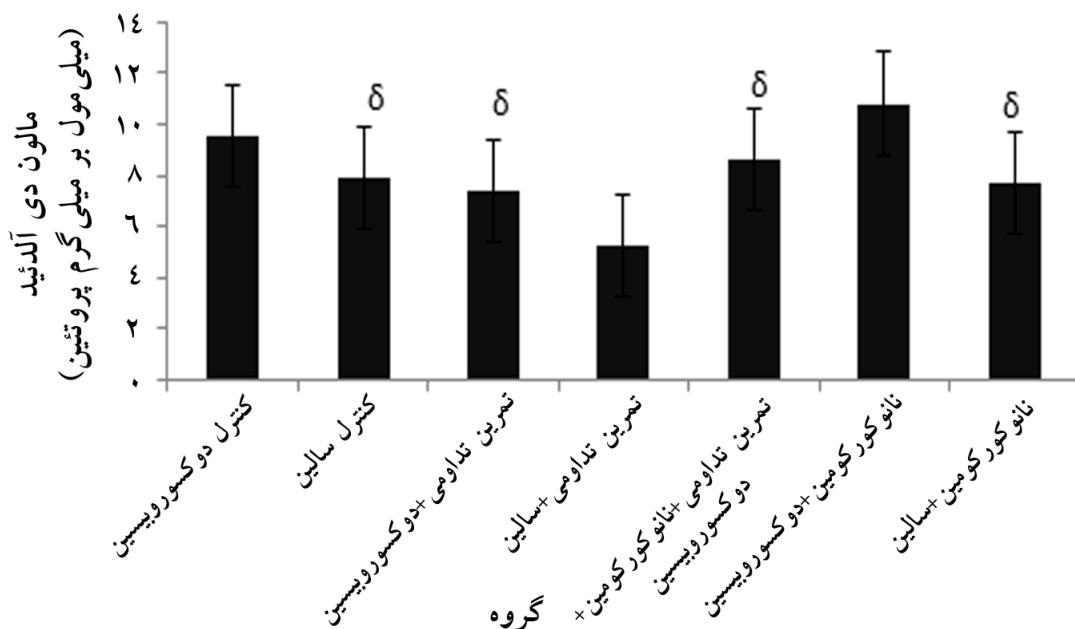
همان طور که در شکل ۲ نشان داده شده است، القای دوز تجمعی (۱۵ میلی گرم/کیلو گرم) دوکسورو بیسین در بافت کبد منجر به افزایش میانگین MDA در مقایسه با گروه دریافت کننده سالین شد؛ هر چند به لحاظ آماری معنی دار نبود.

گلوتاتیون پراکسیداز



شکل ۱ میانگین \pm انحراف معیار (SD) گلوتاتیون پراکسیداز بافت کبد گروه های مختلف مورد آزمون؛ * اختلاف معنی دار با گروه کترل دوکسورو بیسین، α اختلاف معنی دار با گروه نانوکورکومین + دوکسورو بیسین، δ اختلاف معنی دار با گروه نانوکورکومین + دوکسورو بیسین ($P<0.05$)

مالون دی آلدید



شکل ۲ میانگین \pm انحراف معیار (SD) MDA بافت کبد گروههای مختلف مورد آزمون؛ * اختلاف معنی دار با گروه تمرین تداومی + دوکسورو بیسین، β اختلاف معنی دار با گروه تمرین تداومی + نانوکورکومین + دوکسورو بیسین و δ اختلاف معنی دار با گروه نانوکورکومین + دوکسورو بیسین ($P < 0.05$)

درمان دوکسورو بیسین احتمالاً در کاهش سمیت ناشی از داروی دوکسورو بیسین در موش های مدل سالماندی نقش مفیدتری دارد. از طرفی؛ یافته دیگر این پژوهش در تأیید مطالعات پیشین [۲، ۳، ۱۶]، سمیت کبدی ناشی از داروی دوکسورو بیسین با به هم خوردن تعادل سیستم آنتی اکسیدانی / اکسیدانی به نفع استرس اکسایشی را در موش های مدل سالماندی نشان داد.

در طول زمان درمان با دوکسورو بیسین، غلظت بالایی از دارو در کبد تجمع یافته و متابولیزه می شود، از این رو کبد به عنوان یکی از اندام های آسیب پذیر در معرض درمان با دوکسورو بیسین است. تقریباً ۴۰ درصد از بیماران از آسیب کبدی پس از درمان با دوکسورو بیسین رنج می برند [۱]. براساس نتایج تحقیق حاضر القای دوکسورو بیسین موجب

بحث

هدف از انجام تحقیق حاضر، بررسی اثر شش هفته تمرین تداومی با و بدون مکمل نانوکورکومین بر سمیت کبدی متعاقب القای دوکسورو بیسین در موش های آزمایشگاهی بزرگ مدل سالماندی بود. مطالعه حاضر برای اولین بار نشان داد تمرین تداومی به همراه مکمل خوراکی نانوکورکومین در موش های مدل سالماندی درمان شده با دوکسورو بیسین موجب بهبود تعادل سیستم آنتی اکسیدانی / اکسیدانی به نفع کاهش استرس اکسایشی ناشی از دوکسورو بیسین نسبت به تمرین تداومی یا مکمل خوراکی نانوکورکومین به تنهایی شد. همچنین نتایج این مطالعه برای اولین بار نشان داد تمرین تداومی به همراه درمان دوکسورو بیسین، نسبت به مکمل نانوکورکومین به همراه

بیوشیمیایی و حفظ تعادل آنتی اکسیدانی-اکسیدانی به اجرا می‌گذارد. احتمالاً کورکومین از طریق افزایش دفع متabolیت‌های سمی و قابلیت سریع و مؤثر در پاک‌کنندگی رادیکال‌های لپید پراکسیل (Lipid Peroxyl) قبل از این که این رادیکال‌ها به غشاء لیپیدی حمله کند، صدمات اکسایشی را کاهش می‌دهد [۲۶]. بر اساس مطالعات انجام شده مقدار خوراکی کورکومین می‌تواند تا ۸۰۰ میلی گرم روزانه افزایش داده شود بدون آن که اثر توکسیستی بر بدن داشته باشد [۲۷]. کورکومین در غلظت‌های پایین دارای اثر ضد فیبرینوژن (Fibrinogenes) و در غلظت‌های بالا باعث ایجاد مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده (Apoptosis) در سلول‌های ماهواره‌ای یا اقماری (Satellite) کبد موش می‌شود [۲۸]. با این حال در تحقیق حاضر استفاده از مکمل نانوکورکومین به تنهایی تغییر معنی‌داری در سمیت ناشی از داروی دوکسورویسین نداشت که نتیجه ای دور از انتظار بود. اگرچه انجام پژوهش‌های بیشتر برای تأیید احتمالی این دیدگاه ضروری به نظر می‌رسد.

یافته دیگر مطالعه حاضر نشان داد که تمرین تداومی به همراه مکمل خوراکی نانوکورکومین در موش‌های مدل سالموندی درمان شده با دوکسورویسین موجب کاهش MDA و افزایش معنی‌دار گلوتاتیون پراکسیداز نسبت به گروه دوکسورویسین به تنهایی شد که نشان‌دهنده فواید توأم تمرین تداومی و مصرف مکمل نانوکورکومین نسبت به فواید هر کدام به تنهایی در بهبود تعادل سیستم آنتی اکسیدانی/اکسیدانی به نفع کاهش استرس اکسایشی است. سمیت کبدی یا قلبی ناشی از داروی دوکسورویسین نیز اغلب با تولید رادیکال‌های آزاد رخ می‌دهد و استرس اکسایشی نقش مهمی در کاردیومیوپاتی (Cardiomyopathy) و آسیب کبدی ناشی از داروی دوکسورویسین دارد [۲۹]. احتمالاً تمرین تداومی منظم که با شدت و مدت مشخص برنامه‌ریزی شده انجام شود همراه با مصرف مکمل نانوکورکومین می‌تواند شدت و

افزایش MDA و کاهش معنی‌دار گلوتاتیون پراکسیداز نسبت به حیوانات دریافت کننده سالین شد که تأیید کننده اثر سمیت ناشی از مصرف این دارو است. این یافته همسو با نتایج اشرافی و همکاران [۱۶]; ذوالفارازاده و دبیدی روشن [۲۰]، ژاگر (Jäger) و همکاران [۱۹] و سن (Sen) و همکاران [۲۱] است که نشان دادند القا داروی دوکسورویسین موجب سمیت کبدی می‌شود. اطلاعات موجود نشان می‌دهد که دوکسورویسین از طریق اختلال کارکردهای مهم میتوکندری و کاهش فعالیت آنزیم‌های حیاتی میتوکندری با آن برهم کنش نشان می‌دهد [۲۱].

یافته دیگر این پژوهش نشان داد تمرین تداومی حین درمان دوکسورویسین، تا حدودی موجب کاهش استرس اکسایشی ناشی از القا دوکسورویسین در موش‌های مدل سالموندی شد که همسو با نتایج مطالعه ذوالفارازاده و دبیدی روشن، [۲] و اشرفی و همکاران [۱۶] بود. نتایج این محققان نشان داد، اجرای تمرینات منظم هوایی قبل از تریق دوکسورویسین، عدم تعادل آنتی اکسیدانی-اکسیدانی ناشی سمتی دارو را در بافت کبد معکوس می‌نماید و پیشنهاد کردند که تمرینات منظم هوایی می‌تواند به عنوان رویکرد درمانی برای کاهش سمیت کبدی ناشی از دوکسورویسین استفاده شود [۱۶، ۲]. همچنین آسننسائو (Ascensão) و همکارانش (۲۰۰۵)، در مطالعه‌ای عنوان کردند که چهارده هفته تمرین استقامتی موجب مهار افزایش MDA ناشی از القای دوکسورویسین شد [۲۲].

از طرفی؛ تمرین تداومی با توجه به کاهش معنی‌دار MDA و افزایش گلوتاتیون پراکسیداز نسبت به مکمل نانوکورکومین در کاهش استرس اکسایشی ناشی از القای دوکسورویسین مفیدتر است. محققان نشان دادند عصاره کورکومین آثار درمانی و حفاظتی متعددی در برابر سمیت کبدی، قلبی و کلیوی ناشی از داروی DOX دارد [۲۵-۲۳]. کورکومین اثر حفاظتی خود را توسط تعدیل آنزیم‌های

اثر تمرین ورزشی و نانوکورکومین بر سمیت کبدی

حال و نوع مدل حیوانی است؛ بنابراین پیشنهاد می‌شود مطالعات تکمیلی دیگر برای دستیابی به شناخت هر چه بهتر این موارد صورت پذیرد [۲۵]. اگرچه انجام پژوهش‌های بیشتر برای تأیید احتمالی این دیدگاه ضروری به نظر می‌رسد، اما باید اعتراف نمود یکی از محدودیت‌های پژوهش کنونی عدم وجود بررسی‌های مرتبط با پژوهش حاضر برای مقایسه دقیق یافته‌های پژوهشی است.

به طور خلاصه، پژوهش حاضر نشان داد که انجام تمرینات منظم تداومی به مدت شش هفته احتمالاً می‌تواند با افزایش سطوح گلوتاتیون پراکسیداز و کاهش شاخص اکسایشی MDA منجر به بهبود تعادل آنتی‌اکسیدانی / اکسیدانی شود و سمیت ناشی از القای داروی دوکسوروپیسین را کاهش دهد. به علاوه؛ مصرف مکمل نانوکورکومین به عنوان ماده آنتی‌اکسیدان به همراه تمرین تداومی موجب اثربخشی بیشتر نسبت به تمرین تداومی یا مکمل خوراکی نانوکورکومین به تنهایی در بهبود تعادل سیستم آنتی‌اکسیدانی / اکسیدانی به نفع کاهش استرس اکسایشی ناشی از دوکسوروپیسین شد. بنابراین می‌توان چنین نتیجه گیری کرد که انجام تمرینات تداومی منظم و مصرف همزمان مکمل نانوکورکومین می‌تواند به عنوان یک راهکار پیشگیرانه طی درمان با دوکسوروپیسین برای کاهش سمیت کبدی ناشی از دوکسوروپیسین استفاده شود. همچنین نتایج تحقیق حاضر نشان‌دهنده آثار مفیدتر تمرین تداومی نسبت به مصرف مکمل نانوکورکومین در کاهش سمیت کبدی ناشی از القای داروی دوکسوروپیسین است.

تشکر و قدردانی

از جامعه علمی دانشکده علوم ورزشی دانشگاه مازندران که محققان حاضر را در انجام این پژوهش یاری نمودند صمیمانه سپاسگزاری می‌شود.

آستانه لازم را برای فعال کردن سیستم آنتی‌اکسیدانی بدن تأمین کند. کورکومین با جمع آوری و خشی‌سازی رادیکال‌های آزاد، مهار آنزیم‌های اکسیداتیو مانند سیتوکروم P-450 تعامل با آبشارهای اکسیداتیو از بروز خواص اکسیداتیو آن‌ها ممانعت می‌کند [۲۵]. در این مطالعه سعی شده است که برای بهبود دسترسی زیست بافتی محلول کورکومین، به عنوان اولین بار از مکمل نانوکورکومین به همراه تمرینات منظم ورزشی استفاده شود.

از طرفی؛ کاهش MDA و افزایش معنی دار گلوتاتیون پراکسیداز در گروه تمرین تداومی همراه با مصرف مکمل نانوکورکومین نسبت به گروه تمرین تداومی + دوکسوروپیسین می‌تواند احتمالاً نشان‌دهنده این نکته باشد که اضافه شدن مکمل نانوکورکومین به تمرین تداومی می‌تواند اثربخشی بیشتری در افزایش سیستم آنتی‌اکسیدانی نسبت به کاهش شاخص اکسایشی داشته باشد که البته در نهایت بهبود سیستم آنتی‌اکسیدانی باعث کاهش فشار اکسایشی و کاهش سمیت ناشی از القای داروی دوکسوروپیسین می‌شود. با توجه به شواهد گوناگون در راستای مزایای تمرینات منظم [۲، ۱۵، ۳۰] و همچنین مکمل کوروکومین [۳۱] در مقابله با استرس اکسایشی ناشی از القای دوکسوروپیسین احتمالاً انجام تمرینات منظم روی نوارگردان به همراه مکمل نانوکورکومین که محدودیت‌های دسترسی بافتی کورکومین را برطرف می‌کند، منجر به افزایش بیشتر سطوح فعالیت گلوتاتیون پراکسیداز می‌شود و می‌تواند تعادل اکسیدانی / آنتی‌اکسیدانی را به نفع سطوح آنتی‌اکسیدان و مهار اکسایش تغییر دهد و می‌توان به عنوان راهکار مناسبی برای پیشبرد اهداف پیشگیرانه و حفاظتی در مقابل استرس اکسایشی و سمیت کبدی ناشی از القای دوکسوروپیسین پیشنهاد شود. نتایج متناقض در بررسی‌های انجام یافته، نشان‌دهنده پیچیدگی مسیرهای متابولیسمی ایجاد سمیت از نظر نحوه، زمان و دوز تجویز دارو و آنتی‌اکسیدان به کار گرفته از نظر درصد خلوص، نوع

منابع

- [1] Carvalho C, Santos RX, Cardoso S, Correia S, Oliveira PJ, Santos MS, Moreira PI. Doxorubicin: the good, the bad and the ugly effect. *Curr Med Chem* 2009; 16(25): 3267-85.
- [2] Zolfagharpour 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.
- [3] Alishahi A, Roshan VD, Hedayati M. Pretreatment effects of regular aerobic training on the IGF system and hepatotoxicity induced by doxorubicin in rats. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013; 14(12): 7427-31.
- [4] Zhang X, Zhao Q, Qiu L. Reduction-Responsive Curcumin-Conjugated Micelles for Triggered Intracellular Drug Delivery. *Nanomedicine and Nanobiology* 2014; 1(1):70-7.
- [5] Sreejayan, Rao MN. Nitric oxide scavenging by curcuminoids. *J Pharm Pharmacol* 1997; 49(1): 105-7.
- [6] Wang Y, Yu C, Pan Y, Yang X, Huang Y, Feng Z, Li X, Yang S, Liang G. A novel synthetic mono-carbonyl analogue of curcumin, A13, exhibits anti-inflammatory effects in vivo by inhibition of inflammatory mediators. *Inflammation* 2012; 35(2): 594-604.
- [7] Rao CV, Rivenson A, Simi B, Reddy BS. Chemoprevention of colon carcinogenesis by dietary curcumin, a naturally occurring plant phenolic compound. *Cancer Res* 1995; 55(2): 259-66.
- [8] Flora G, Gupta D, Tiwari A. Preventive efficacy of bulk and nanocurcumin against lead-induced oxidative stress in mice. *Biol Trace Elem Res* 2013; 152(1): 31-40.
- [9] Nehra S, Bhardwaj V, Kalra N, Ganju L, Bansal A, Saxena S, Saraswat D. Nanocurcumin protects cardiomyoblasts H9c2 from hypoxia-induced hypertrophy and apoptosis by improving oxidative balance. *J Physiol Biochem* 2015; 71(2): 239-51.
- [10] Lima FD, Stamm DN, Della-Pace ID, Dobrachinski F, de Carvalho NR, Royes LF, Soares FA, Rocha JB, González-Gallego J, Bresciani G. Swimming training induces liver mitochondrial adaptations to oxidative stress in rats submitted to repeated exhaustive swimming bouts. *PLoS One* 2013; 8(2): e55668.
- [11] Singh Z, Karthigesu IP, Singh P, Kaur R. Use of Malondialdehyde as a Biomarker for Assessing Oxidative Stress in Different Disease Pathologies: a Review. *Iranian Journal of Public Health* 2014; 43(3): 7-16.
- [12] de Souza Jr. TP, de Oliveira PR, Pereira B. Physical exercise and oxidative stress. Effect of intense physical exercise on the urinary chemiluminescence and plasmatic malondialdehyde. *Rev Bras Med Esporte* 2005; 11(1): 97-101.
- [13] Shadab M, Islam N, Khan Z, Khan F, Mobarak Hossain M. Oxidative Stress in Sports Persons after a bout of Intense Exercise: A Cross Sectional Study. *Biomed Res- India* 2014; 25(3): 387-90.
- [14] Li XD, Sun GF, Zhu WB, Wang YH.

اثر تمرین ورزشی و نانوکورکومین بر سمیت کبدی

- Effects of high intensity exhaustive exercise on SOD, MDA, and NO levels in rats with knee osteoarthritis. *Genet Mol Res* 2015; 14(4): 12367-76.
- [15] Song X, Bao M, Li D, Li YM. Advanced glycation in D-galactose induced mouse aging model. *Mech Ageing Dev* 1999; 108(3): 239-51.
- [16] Ashrafi J, Dabidi Roshan V, Mahjoub S. Cardioprotective effects of aerobic regular exercise against doxorubicin-induced oxidative stress in rat. *Afr J Pharm Pharmacol* 2012; 22; 6(31):2380-8.
- [17] Farzanegi P, Saberi S, Fakharian A, Rasaii M, Dabidi Roshan V. Combined Effects of Curcuma longa and Exercise Training on Kidney and Spleen Tissue Levels of Glutathione Peroxidase and Protein Carbonyl in Rats Exposed to Lead. *Modares Journal of Medical Sciences: Pathobiology* 2011; 15(3): 49-62. (Persian)
- [18] Mohamad RH, El-Bastawesy AM, Zekry ZK, Al-Mehdar HA, Al-Said MG, Aly SS, Sharawy SM, El-Merzbani MM. The role of Curcuma longa against doxorubicin (adriamycin)-induced toxicity in rats. *J Med Food* 2009; 12(2): 394-402.
- [19] Jäger R, Lowery RP, Calvanese AV, Joy JM, Purpura M, Wilson JM. Comparative absorption of curcumin formulations. *Nutr J* 2014; 13: 11.
- [20] Sen C, Packer L, Hänninen O. *Handbook of Oxidants and Antioxidants in Exercise*. 1st Edition, Netherlands: Elsevier Science 2000.
- [21] Cecen E, Dost T, Culhaci N, Karul A, Ergur B, Birincioglu M. Protective effects of silymarin against doxorubicin-induced toxicity. *Asian Pac J Cancer Prev* 2011; 12(10): 2697-704.
- [22] Ascensão A, Magalhães J, Soares JM, Ferreira R, Neuparth MJ, Marques F, Oliveira PJ, Duarte JA. Moderate endurance training prevents doxorubicin-induced *in vivo* mitochondrialopathy and reduces the development of cardiac apoptosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 289(2): H722-31.
- [23] Swamy AV, Gulliaya S, Thippeswamy A, Koti BC, Manjula DV. Cardioprotective effect of curcumin against doxorubicin-induced myocardial toxicity in albino rats. *Indian J Pharmacol* 2012; 44(1): 73-7.
- [24] Prasad S, Tyagi AK, Aggarwal BB. Recent developments in delivery, bioavailability, absorption and metabolism of curcumin: the golden pigment from golden spice. *Cancer Res Treat* 2014; 46(1): 2-18.
- [25] Zargari M, Ahmadi S, Shabani S, Mehrrouz A. Protective effect Superoxide dismutase and catalase activity of curcumin on rat kidney exposed to acetaminophen. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2013; 22(97): 74-83. (Persian)
- [26] El-Demerdash FM, Yousef MI, Radwan FM. Ameliorating effect of curcumin on sodium arsenite-induced oxidative damage and lipid peroxidation in different rat organs. *Food Chem Toxicol* 2009; 47(1): 249-54.
- [27] Aggarwal BB, Sundaram C, Malani N, Ichikawa H. Curcumin: the Indian solid gold. *Adv Exp Med Biol* 2007; 595: 1-75.
- [28] Deilami E, Tajbakha S, Zandi K. Antibacterial effect of curcumin (curcumin) and its components. *Medical professional thesis Ph.D.*, 2009. (Persian)
- [29] Clemons DR. Modifying IGF1 activity: an

- approach to treat endocrine disorders, atherosclerosis and cancer. *Nat Rev Drug Discov* 2007; 6(10): 821-33.
- [30] Marques-Aleixo I, Santos-Alves E, Mariani D, Rizo-Roca D, Padrão AI, Rocha-Rodrigues S, Viscor G, Torrella JR, Ferreira R, Oliveira PJ, Magalhães J, Ascensão A. Physical exercise prior and during treatment reduces sub-chronic doxorubicin-induced mitochondrial toxicity and oxidative stress. *Mitochondrion* 2015; 20: 22-33.
- [31] Nehra S, Bhardwaj V, Kalra N, Ganju L, Bansal A, Saxena S, Saraswat D. Nanocurcumin protects cardiomyoblasts H9c2 from hypoxia-induced hypertrophy and apoptosis by improving oxidative balance. *J Physiol Biochem* 2015; 71(2): 239-51.