**تأثير تمرین استقامتی بر شاخص**

**محمد پرستش2،1، زهرا یوسف وند3\*، بهزاد آریا4، مجید مردانیان قهفرخی 5، جمیله احمدی6**

1- دانشیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه اراک، اراک، ایران.

2- پژوهشکده مطالعات کاربردی در علوم ورزشی، دانشگاه اراک، اراک، ایران.

3- دکتری فیزیولوژی ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه اراک، اراک، ایران.

4- استادیار، دانشکده روانشناسی و علوم تربیتی، بخش تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه یزد، یزد، ایران.

5- استادیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه اراک، اراک، ایران.

6- کارشناس ارشد فیزیولوژی ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه اراک، اراک، ایران.

\*نویسنده مسئول: زهرا یوسف وند، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه اراک، اراک، ایران.

. zahra13699631@gmail.com

**The Effect of Endurance Training on Oxidative Stress Markers in the Brain Tissue of Rats Under Cisplatin**

Mohammad Parstesh 1,2, Zahra Yousefvand 3\*, Behzad Aria 4, Majid Mardaniyan Ghahfarrokhi5, Jamileh Ahmadi6

|  |
| --- |
| 1. Associate Professor, Department of Exercise Physiology, Faculty of Sports Sciences, Arak University, Arak, Iran. M-Parasteah@Araku.ac.ir2. Research Institute of Applied Studies of Sports Sciences, Arak University, Arak, Iran.3. PhD. Department of Exercise Physiology, Faculty of Sports Sciences, Arak University, Arak, Iran. Zahra13699631@gmail.com4. Assistant Professor, Psychology and Educational Sciences Dept - Physical Education and Sports Science. Yazd University, Yazd, Iran. B-Aria@Yazd.ac.ir5. Assistant Professor, Department of Exercise Physiology, Faculty of Sports Sciences, Arak University, Arak, Iran. M-Mardani@Araku.ac.ir6- MS. Department of Exercise Physiology, Faculty of Sports Sciences, Arak University, Arak, Iran\*Corresponding author: Zahra Yousefvand, Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, Arak University, Arak, Iran. |

**چکیده**

**مقدمه و هدف:** سیس‌پلاتین، یک عامل شیمی درمانی است که به‎صورت گسترده مورد استفاده قرار گرفته و مزایای درمانی را برای درمان سرطان ارائه می‎دهد، اما اغلب منجر به اثرات نامطلوب بر نوروژنز و استرس اکسیداتیو می‎شود. از طرفی، فعالیت بدنی به‌عنوان یک استراتژی بالقوه برای مقابله با این عوارض جانبی پیشنهاد شده است، از این رو هدف از پژوهش حاضر بررسی یک دوره تمرین استقامتی بر شاخص

**واژگان کلیدی:** تمرین استقامتی، سیس­پلاتین، مالون دی آلدئید، ظرفیت تام آنتی اکسیدانی، بافت مغز

**Abstract**

**Background and Aim:** Cisplatin, a widely used chemotherapy agent, offers therapeutic benefits for cancer treatment but often leads to adverse effects on neurogenesis and oxidative stress. On the other hand, physical activity has been proposed as a potential strategy to counteract these side effects. Therefore, the aim of the present study was to investigate the effect of an endurance training period on oxidative stress markers in the brain tissue of rats induced with cisplatin. **Materials and Methods:** In this study, 32 male rats with an average weight of 220 grams were divided into four groups: healthy control, cisplatin-injected control, endurance training, and cisplatin + endurance training. After 8 weeks of endurance training, the rats were dissected, and blood serum was separated to measure oxidant and antioxidant factors. Additionally, the brain was removed under sterile conditions for the examination of the desired markers. Data were analyzed using one-way ANOVA in SPSS software. **Ethical considerations:** The present study was conducted in full compliance with the provisions of the Research Ethics Committee, No. 1402.021.REC.ARAKMU.IR. **Findings:** The results showed that cisplatin significantly decreased MDA and significantly increased TAC and CAT in the cisplatin-receiving control group. On the other hand, 8 weeks of endurance training significantly decreased MDA and significantly increased TAC and CAT. Moreover, no significant change was observed in serum SOD levels. In brain tissue, MDA levels significantly increased, and TAC, CAT, and SOD levels significantly decreased in the cisplatin-receiving group. Conversely, 8 weeks of endurance training reduced MDA levels and increased TAC, CAT, and SOD levels. **Conclusion:** Based on the findings of the present study, it appears that physical exercise has protective effects against cisplatin-induced oxidative stress in the brain, which may be attributed to its antioxidant capabilities.

**Keywords:** Endurance training, Cisplatin, Malondialdehyde, Total antioxidant capacity, Brain tissue

**زمینه و هدف:**

يكـي از روش‌های درمـان سرطان يا تخفيف موقت آن استفاده از برخي داروهاي خاص است كه در اصـطلاح پزشـكي بـه آنهـا شـيمي درمـاني گفتـه مي‎شود (1). بيشتر داروهاي ضد سرطان به‌كار رفته در شيمي درماني به‎صورت گزينشي نمي‎تواند سلول‌هاي سرطاني را از بين ببـرد و متأسفانه به بـافـت‌هاي سالم اطراف نيز آسيب جدي وارد مـي‎كـند (2). سيس‎پلاتين (سيس- دي آمين دي كلرو پلاتينيوم) يكی از داروهاي ضد توموري پر مصرف و قوي می‎باشد که به‌صورت وسيع در درمان انواع سرطان‌ها از جمله سرطان بيضه، تخمدان، سرويكس، مثانه، سينه و ريه مورد استفاده قرار می‌گيرد (3). مكانيسم اصلی و مهم اين دارو براي از بين بردن سلول‎هاي سرطانی از طريق اتصال به مولكول DNA می‌باشد (4). سيس‌پلاتين از طريق انتشار وارد سلول شده، سپس اتم‌هاي كلر آن با آب جايگزين شده و بار آن مثبت می‎شود. اين كمپلكس حاوي بار مثبت، می‌تواند با DNA دو رشته‌اي واكنش داده و منجر به مهار تقسيمات ميتوزي، مهار همانندسازي DNAو القاء آپوپتوز و در نتيجه جلوگيري از پيشرفت سرطان شود (5). در مكانيسم ثانويه عملكرد سيس‎پلاتين، راديكال‌هاي آزاد افزايش يافته كه موجب از بين رفتن سلول‌هاي سرطانی خواهد شد. توليد راديكال‌هاي آزاد به‌عنوان بخشی از متابوليسم طبيعی سلول می‌باشد كه نقش مهمی در هومئوستاز سلول دارد. با اين وجود افزايش راديكال‌هاي آزاد، تعادل بين تشكيل راديكال‌هاي آزاد و سيستم آنتی اكسيدانی را از بين برده و منجر به ايجاد استرس اكسيداتيو می‌شود. استرس اكسيداتيو، موجب بروز تغييرات ساختاري متنوع و متعدد در سطح ماكرومولكول‌هاي سلول (6)، كاهش فعاليت آنزيم‌هاي آنتی اكسيدانی و اختلال در عملكرد بيولوژيک سلول می‎شود كه نهايتا، باعث مرگ سلول خواهد شد (5). در این راستا، مارولو و همکاران مشاهده کردند، سیس‎پلاتین در نهایت آزادسازی سیتوکروم c را بدنبال دارد که به آپوپتوز کمک می‌کند (3). علاوه بر این مطالعات نشان می‌دهد، عدم تعادل ردوکس ناشی از سیس پلاتین باعث اختلال در عملکرد عروقی، پاسخ التهابی شدید و آپوپتوز در بافت‌ها و مغز می‌شود (7, 8). یافته‌های دیگری نیز وجود دارد که نشان می‎دهد، سیس‌پلاتین باعث القای آپوپتوز عصبی یعنی کاهش نوروژنز می‌شود (9). مقالات بسیاری حاکی از وجود ارتباط بین تولید رادیکال‌های آزاد و اختلالات تحلیل برنده‌ی عصبی می‌باشند (10, 11). گزارش شده است، سیس‌پلاتین سطوح سرمی BDNF و همچنین انشعاب دندریتیک و نوروژنز را در هیپوکامپ موش‌ها کاهش می‌دهد (12). همچنین بر اساس مطالعات صورت گرفته، سیس‎پلاتین منجر به افزایش قابل توجهی در سطوح مالون دی آلدئید[[1]](#footnote-1) (MDA)، کاهش فعالیت آنزیم کاتالاز[[2]](#footnote-2) (CAT) و سطوح گلوتاتیون[[3]](#footnote-3) (GSH) در مغز می‌شود که تایید کننده القا پراکسیداسیون لیپیدی در بافت مغز است (13). بنابراین، مشابه سایر داروهای ضد سرطان، درمان سیس پلاتین با سمیت عصبی همراه است (14). با این حال، سمیت نفروتوکسیسیتی و عصبی، عوارض جانبی اصلی درمان سیس پلاتین است که مانع استفاده از آن می‌شود (15). از این رو اگرچه سیس پلاتین به‌طور موثر، انواع خاصی از سرطان را درمان می‌کند، اما استفاده از آن در عمل بالینی، محدود است.

بنابراین، استراتژی‌های مؤثر برای کاهش شدت آسیب عصبی به‌دنبال شیمی‌درمانی به‌شدت در حال جستجو هستند. در حال حاضر، هیچ درمان دارویی خاصی برای جلوگیری از آسیب عصبی ناشی از سیس‎پلاتین وجود ندارد و برخی از روش‌های آزمایش شده برای مقابله با آسیب‌های ناشی از سیس‎پلاتین، معایبی مانند کاهش اثرات ضد تومور دارو یا ایجاد اختلالات فیزیولوژیک دیگر را به‎همراه داشته‌اند (16). بنابراین، با توجه به شناسایی استراتژی‌های جدید، مطالعه‎ای اثر محافظتی تمرینات ورزشی بر سمیت کلیوی، کبدی و عصبی را در حیوانات آزمایشگاهی بررسی کرده است (17). مطالعات نشان می‌دهد، تمرین استقامتی منجر به محافظت در برابر آسیب‎های ناشی از سیس‎پلاتین می‌شود (18). مطالعات انجام شده، تمرین بدنی منظم را یک مداخله غیردارویی امیدوارکننده برای بهبود دفاع آنتی اکسیدانی و کاهش سمیت ناشی از سیس پلاتین، معرفی می‎کنند. در این زمینه، گزارش شده است، فعالیت ورزشی نوروژنز را تحریک می‌کند و استرس اکسیداتیو را کاهش می‌دهد (19). همچنین، افزایش فعالیت آنزیم آنتی اکسیدانی در اندام‌هایی مانند مغز، قلب، کبد و کلیه‌ها پس از تمرین ورزشی نیز گزارش شده است (19). در تایید این مطالب مشخص شده است، تمرین هوازی با شدت‌های مختلف منجر به بهبود ظرفیت آنتی اکسیدانتی و استرس اکسیداتیو در خون و کبد موش‏های صحرایی چاق می‏شود (20). از این رو فعالیت ورزشی می‌تواند منجر به کاهش عوامل التهابی و آپوپتوز شود که بیانگر نقش محافظتی ورزش در برابر مرگ سلولی ناشی از سیس‌پلاتین می‌باشد (15).

در مجموع با توجه به عدم بررسی همزمان تمرین استقامتی و تزریق داروی سیس‌پلاتین بر شاخص‌های مورد نظر در پژوهش‌های پیشین در پژوهش حاضر به­دنبال پاسخ به این سوال هستیم که آیا یک دوره تمرین استقامتی بر شاخص

 ‬‬

**مواد و روش‌ها**

در این مطالعه تجربی، 32 سر موش بزرگ آزمایشگاهی بالغ نـر از نـژاد اسـپراگ داولـی با میانگین وزنی20 ±220 گرم در خانه حیوانـات دانشـگاه علوم پزشکی اراك در شرایط اسـتاندارد (دمـاي23 درجـه سانتیگراد و نور محیطی با شرایط 12 ساعت روشنایی و 12 ساعت تاریکی) با دسترسی آزاد به آب و غـذا طبـق کد اخلاق به شـماره .1402.021REC.ARAKMU.IR به‎‌مدت یک هفته به‌منظور سازگاري با محیط نگهداري شدند تا استرس احتمالی ناشی از تغییر مکان از بین رفته و به شرایط جدید عادت کنند. سپس حیوانات بصورت تصادفی به چهار گروه 8 تایی که کنترل سالم، گروه کنترل تحت تزریق سیس‎پلاتین، گروه سیس‌پلاتین + تمرین استقامتی و گروه تمرین استقامتی، تقسیم شدند. علاوه بر این معیارهای ورود به تحقیق شامل سلامتی کامل رت‎ها، سن شش هفته در ابتدای تحقیق و دامنه وزنی 200 تا 220 گرمی حیوانات بود.

**نحوه تزریق سیس‌پلاتین**

جهت ایجاد سمیت ناشی از سیس‌پلاتین بعد از 12 سـاعت ناشـتا بـودن مـوش‌هـاي صـحرایی مـورد نظـر از محلول سیس‌پلاتین (ساخت شرکت داروسازي سـبحان انکولــوژي، ایــران) بــا دوز 5 میلــی‌گــرم بــه ازاي هــر کیلــوگرم وزن بــدن ((kg/mg محلــول شــده در نرمــال ســالین بــه‌صــورت تــک دوز و درون صــفاقی تزریــق شد (16).

 **برنامه تمرین استقامتی**

تمرینی استقامتی شامل دویدن روی نوار گردان ۵ کاناله ساخت ایران بود. بعد از تزریق داروی سیس‌پلاتین، موش‌ها به‌مدت یک هفته با نحوه انجام فعالیت روی نوار گردان آشنا شدند. برنامه آشنا سازی شامل ۵ جلسه راه رفتن با سرعت ۸ تا ۱۰ متر در دقیقه به‌مدت ۵ تا ۱۰ دقیقه در هفته بود. پروتکل اصلی شامل دویدن روی نوار گردان با شیب صفر درجه با سرعت ثابت ۱۲ متر در دقیقه به‌مدت ۲۸ دقیقه در جلسه اول و تا ٦٤ دقیقه در جلسه‌های پایانی ادامه یافت. برای گرم کردن در ابتدای هر جلسه و سرد کردن در پایان هر جلسه، راه رفتن به‎مدت ۵ دقیقه با سرعت ۸ متر در دقیقه انجام شد (21).

**اندازه‌گیري‌هاي بیوشیمیایی**

تمامی موش‌هـا، 24 سـاعت پـس از آخـرین جلسـه تمرین با استفاده از یک پنبه آغشته به اتر بیهــوش، تشـریح، نمونــه‌گیــري (شکل1) و برای دسترسی به بافت مغز، سر حیوانات توسط فرد خبره و با گیوتین جدا و مغز بطور کامل از جمجه جدا شد (شکل 2). سپس با نرمالین سالین 9/0 شستشو داده شد تا خون اضافی روی بافت تمیز شود. سپس بخش قشر خاکستری مغز موش‌های صحرایی به‌دقت جدا گردید. بافت‌های مغز بلافاصله پس از استخراج در کرایوتیوپ‌های ویژه نگهداری بافت قرار داده و سپس به دمای 70 -منتقل شدند. هموژنه بافتی با استفاده از دستگاه هموژنایزر تهیه شد. برای تهیه هموژنه بافتی ابتدا بافت توزین شده و سپس متناسب با وزن آن به‌صورت جداگانه نرمال سالین 9/0 درصد اضافه و به‌مدت دو دقیقه با دستگاه هموژنایزر با دور ۵۰۰۰ در دقیقه هموژنیزه گردید. آنگاه محلول هموژنیزه توسط سانتریفوژ یخچال دار با دور ۳۰۰۰ در دقیقه و به مدت ۵ دقیقه سانتریفوژ شد. برای جلوگیری از تخریب آنزیم‌ها و پروتئین‌ها تمامی مراحل بالا در دمای ٤ درجه سانتی‌گراد صورت گرفت. پس از انجام سانتریفوژ محلول رویی شفاف از بقیه محتویات جدا و درون میکروتیوب دو سی‌سی جمع آوری شد و در روز آزمایش از این محلول برای سنجش فعالیتMDA ، ظرفیت تام آنتی­اکسیدانی[[4]](#footnote-4) (TAC)، CAT و سوپراکسید دیسموتاز [[5]](#footnote-5)(SOD)، استفاده گردید. علاوه بر این، نمونه‌هاي خونی (5 سی سی) بعد از لخته شـدن در سانتریفیوژ قرار گرفتند و با دور 3500 به مدت 10 دقیقـه سرم آنها استخراج و جهت اندازه‌گیـري در دمـاي70- درجه‌ي سانتی‌گراد نگهداري شدند. سپس با اسـتفاده از کیت‌هاي شـرکت طـب پژوهـان رازي (سـاخت کشـور ایران) سطح سرمی MDA در محـدوده اندازه‌گیري 50-1 میکرومول، TAC در محدوده اندازه‎گیـري 45-420 میکرومـول و آنزیم TAC در محـدوده انـدازه‌گیـري 90-1 میکرومول اندازه‌گیري شدند. مطابق بـا دسـتور شـرکت سازنده کیت، رقت‌هاي محلول استاندارد آمـاده و بـراي رسم منحنی استاندارد استفاده شد. هر نمونه دو بـار تهیـه شد و در دستگاه الایزا ریدر در طـول مـوج 530 نـانومتر خوانده شد. از میـانگین دو بـار خـوانش دسـتگاه الایـزا ریدر به‌عنوان جذب نوري بـراي محاسـبه مقـدار نهـایی استفاده شد (22).



شکل(1) خون­گیری و تهیه­ی سرم



شکل(2) جراحی حیوان وجداسازی بافت مغز

**تجزیه وتحلیل آماري**

 نتــایج بــه‌صــورت میــانگین و انحــراف اســتاندارد (انحراف معیار ± میانگین) براي متغیر وزن و بـه‌صـورت میــانگین و خطــاي معیــار میــانگین در نمودارهــا بــراي SOD، CAT، TAC وMDA، بیان شد. جهت بررسـی نرمال بودن داده‎هـا از آزمـون شـاپیرو- ویلیـک و بـراي بررسی فرض برابري واریانس‌ها از آزمـون لـون اسـتفاده شد. پس از مشخص شدن نرمال بودن داده‌ها و برقـراري فرض برابري واریانس‌ها، به‌منظور تجزیه و تحلیـل آمـاري داده‌ها و مقایسه بین گروه‌ها از آزمـون تحلیـل واریـانس یک طرفه و در صورت همگـن بودن واریانس داده‌ها از آزمون تعقیبی تـوکی در سطح معنی‌داري 05/0 P ≤ استفاده شد. تمام محاسبات آماري بـا اسـتفاده از نـرم افـزار آمـاري SPSS نسـخه 22 صورت گرفت. همچنین براي رسم نمودارها از نرم افزار گراف پد پریسم[[6]](#footnote-6)، استفاده شد.

**یافته‎ها**

آزمون تحلیـل واریـانس نشـان داد، بین وزن بدن موش‌هاي صحرایی در پیش آزمون گروه‌هاي مورد مطالعه تفاوت معنـی‌داري وجـود نـدارد (942/0p=) و (16/0F=). امــا بــین وزن بــدن مــوش‌هــاي صحرایی در پس آزمون گروه‌هاي مورد مطالعـه تفـاوت معنـاداري مشـاهده شـد (741/0p=) و (03/5F=).

نمودار 1 نتایج مربوط به فعالیت SOD، CAT و TAC در سطح سرمی گروه‌های مختلف را نشان می‌دهد. همچنین نمودار 2 مربوط به نتایج سطح سرمی MDA گروه‌های مختلف می‌باشد. تحلیل واریـانس یـک طرفـه نشــان داد، تفــاوت معنــی‌داري در ســطح ســرمی مالون دي آلدئید (MDA) (004/0p=) و (43/25F=)، ظرفیـت کل آنتی اکسیدانی ((TAC (001/0p= ) و (92/25F= ) و کاتـالاز (CAT)(012/0p= ) و (13/19F=)، بین گروه‎هاي مختلـف وجـود دارد. از طرفی تحلیل واریـانس یـک طرفـه نشــان داد، تفــاوت معنــی‌داري در ســطح ســرمی سوپراکسید دیسموتاز (SOD) (548/0p= ) و (13/0F= )، بین گروه‎هاي مختلـف وجـود ندارد. نتـــایج آزمون تعقیبی تـوکی نشـان داد سـطح سـرمی MDA در گروه کنتـرل سـیس‌پلاتـین نسبت به گروه کنترل سالم افــزایش معنــی‌داري را به‌همراه داشــت (022/0p=). علاوه بر این در سطح سرمی MDA گروه سـیس‎پلاتـین بـه‎همـراه تمـرین استقامتی نسـبت گـروه کنتـرل سـیس‎پلاتـین کـاهش معنـی‌داري مشـاهده شـد(001/0p=). همچنین، نتایج آزمـون تعقیبی توکی نشـان داد، سـطوح سـرمی TAC (021/0p=) و CAT (001/0p=) در گروه کنترل سیس‌پلاتین نسـبت بـه گروه کنترل سالم کاهش معناداری را به همراه داشت. علاوه بر این، سـطوح سـرمی TAC (003/0p=) و CAT (014/0p=) در گروه سـیس‌پلاتـین بـه‌همـراه تمـرین استقامتی نسبت به کنتـرل سیس‌پلاتین افزایش معناداري را نشان داد. لازم به ذکر است که سـطوح سـرمی TAC (922/0p=) و CAT (852/0p=) در گروه سـیس‌پلاتـین بـه‌همـراه تمـرین استقامتی نسـبت بـه کنتـرل سـالم تفـاوت معنـاداري مشاهده نشد.

در نمودار 3 شدت فلورسانس (AFU) مربوط به میزان MDA به‌عنوان شاخص استرس اکسیداتیو، TAC به‎عنوان ظرفیت تام آنتی­اکسیدانی، CAT و SOD به‎عنوان شاخصی از دفاع آنتی اکسیدانی در بافت هموژنیزه هیپوکمپ در گروه‌های مختلف مورد مطالعه دیده می‌شود. نتایج نشان داد، سیس‎پلاتین موجب افزایش معنادار MDA (022/0p= ) و کاهش معنادار TAC (001/0p= )، CAT (318/0p= )،SOD (001/0p= ) و SOD (002/0p= )، بافت مغز در گروه کنترل دریافت کننده سیس‎پلاتین نسبت به گروه کنترل سالم، شد. دیگر نتایج نشان داد میزان MDA بافت مغز در گروه سـیس‌پلاتـین بـه‌همـراه تمـرین استقامتی نسبت به کنتـرل سیس‌پلاتین کاهش معناداري را به‌همراه داشت (041/0p=). همچنین، میزان TAC (018/0p=)، CAT (002/0p=) و SOD (001/0p=) در بافت مغز گروه سـیس‌پلاتـین بـه‌همـراه تمـرین استقامتی نسبت به کنتـرل سیس‌پلاتین افزایش معناداري را نشان داد. علاوه بر این، میزان، MDA (942/0p=)، TAC (879/0p=)، CAT (651/0p=) و SOD (918/0p=) در بافت مغز گروه سـیس‌پلاتـین بـه‌همـراه تمـرین استقامتی نسـبت بـه کنتـرل سـالم تفـاوت معنـاداري مشاهده نشد.

**بحث**

نتایج پژوهش حاضر نشان داد، سیس‎پلاتین افزایش معنادار سطح سرمی MDA و کاهش معنادار سطوح سرمی TAC و CAT در گروه کنترل دریافت کننده سیس‎پلاتین نسبت به گروه کنترل را به‌همراه داشت. اما تغییراتی در سطح سرمی SOD گروه کنترل دریافت کننده سیس‎پلاتین نسبت به گروه کنترل مشاهده نشد.

ادامه استفاده بالینی سیس پلاتین با شروع سمیت عصبی شدید محدود می‌شود (23). سمیت عصبی ناشی از سیس‌پلاتین با آسیب‌های بافتی و تغییرات رفتاری همراه است. مطالعات نشان می‌دهد، مسمومیت عصبی تقریباً در 50 درصد بیماران تحت درمان با سیس‎پلاتین، همراه است(24). احتمالاً آسیب سلولی و آپوپتوز برگشت ناپذیر، ممکن است عمدتاً از استرس اکسیداتیو ناشی شود. گونه‌هـاي فعـال اکسـیژن و نیتروژن یکی از عوامل ایجاد استرس اکسیداتیو در بـدن به‌شمار می‌روند. براساس مطالعات انجام شده، سیس‌پلاتین باعث آسیب به میتوکنـدري، توقف انتقال الکترون در زنجیره تنفسی و در نتیجه نشت الکترون‎ها از زنجیـره انتقـال الکترونـی مـی‌گـردد. ایـن الکتـرون‌هـاي آزاد بـه لایـه‌هـاي الکترونـی اکسـیژن یـا نیتروژن نفوذ کرده و گونه‌هاي فعال اکسـیژن و نیتـروژن را تشکیل می‌دهنـد(25). نتـایج پژوهش حاضر نشان داد، سـطح سـرمی MDA بـه‌طـور معنـی‌داري افـزایش یافت. که با یافته‎های، Khalil و همکاران (2023)، Gulec و همکاران (2013) و Turan و همکاران (2014) همسو است. Gulec و همکاران (2013) نشان دادند، میانگین سطح سرمی MDA گروه سیس‎پلاتین در مقایسه با گروه کنترل از نظر آماری بالاتر بود. MDA یکی از محصولات نهایی پراکسیداسیون لیپیدی و شاخص تولید ROS است. بنابراین افزایش سطح MDA نشان دهنده افزایش رادیکال‌های آزاد اکسیژن است (25). MDA به نوبه خود باعث آسیب سلولی پیشرفته‌تر می‌شود. مطالعات نشان می‌دهند، درمان با سیس‌پلاتین می‎تواند باعث آسیب اندام مشخص شود که با افزایش قابل توجه سطح MDA در مقایسه با کنترل عادی مشخص می‌شود (26, 27). به‌طور خلاصه، به‌نظر می‎رسد افزایش سطح MDA ناشی از سیس‌پلاتین بعلت پراکسیداسیون لیپیدی (تبدیل چربی به رادیکال آزاد)، باشد. از طرفی تمرین ۸ هفته تمرین استقامتی موجب کاهش معنـادار سـطح سـرمی MDA در گروه سیس‎پلاتین به‌همراه تمرین استقامتی نسـبت بـه گروه کنترل سیس‌پلاتـین شـد. همخـوان بـا نتـایج مطالعه حاضر، Kara و همکـاران (2022) مشاهده کردند، مکمل رزوراترول[[7]](#footnote-7) کـه به‌عنوان یک مکمل آنتی اکسیدانی مصرف می‌شود، می‌تواند اثر تخریبی تزریق سیس‌پلاتین را کاهش دهد (28). همخوان بودن این مطالعه با مطالعـه حاضـر در ایـن موضوع است که تمرینات منظم ورزشی به‌عنـوان یـک راهکار درجهت افزایش ظرفیت‌هاي آنتی اکسیدانتی کاربرد دارد به‌طوري کـه در بسـیاري از مطالعـات کـه بـر روي بیماران با وضعیت وخیم صورت گرفته است فعالیـت ورزشـی توانسـته سطوح سرمی آنتی اکسیدان‌هاي مختلف را افزایش دهد. در یک مطالعه همسو با پژوهش حاضر، مشخص شد که سطح MDA پلاسما در گروه تمرین استقامتی نسبت به گروه کنترل پس از 8 هفته ورزش استقامتی کاهش یافته است (29).

دیگر نتایج مطالعه حاضر نشان داد، سـطح سـرمی TAC و CAT در موش‌هـاي صحرایی تیمار شده با داروي سیس‌پلاتین، نسبت بـه گـروه کنتـرل سالم بـه‌طـور معنـاداري کـاهش یافـت. مشخص شده است استرس اکسیداتیو اغلب ناشی از اختلال در آنزیم‎های دفاعی آنتی اکسیدانی مانند SOD، GPX وCAT است. در این راستا و همسو با یافته‎های پژوهش حاضر، در یک مطالعه گزاش شده است میزان، TAC، tGSH و اکسید نیتریک (NO) در گروه دریافت کننده سیس‌پلاتین به‌طور قابل توجهی کاهش یافته است (15). همچنین نشان داده شده است که سیس‎پلاتین باعث مرگ سلولی می‌شود که با کاهش سطح TAC، tGSH و NO مشخص می‌شود و حاکی از تسریع فرآیندهای اکسیداتیو نه تنها در مغز، بلکه در سایر بافت‌های بدن است (27, 30-32) که با یافته‌های پژوهش حاضر همسو است. از طرفـی ۸ هفته تمرین استقامتی توانســـت موجـــب افـــزایش ســـطح ســـرمی TAC و CAT در گروه سیس‌پلاتین به‌همراه تمرین استقامتی نسبت به گروه کنترل دریافت کننده سیس‌پلاتین، شود و آن را به سـطح گـروه گـروه کنتـرل سـالم برسـاند. در یک مطالعه بــه بررسی اثـر دو روش تمـرین اسـتقامتی روي تردمیـل بـر شاخص‌هاي استرس اکسیداتیو و ظرفیت آنتی اکسیدانی خون و کبـد مـوش‌هـاي صـحرایی چـاق پرداخته شد و نتایج حاکی از آن بود کـه 8 هفتـه تمـرین تـداومی بـا شـدت متوسـط موجب کاهش پراکسیداسیون لیپیدها و افزایش معنادار ظرفیت آنتی اکسیدانیTAC، CAT و SOD مـوش صـحرایی چـاق مـی‌شـود (33). که با نتایج پژوهش حاضر هم راستا است.

در ارتباط با شاخص‌های مذکور در بافت مغز، نتایج نشان داد، سیس پلاتین موجب کاهش معنادار TAC، CAT و SOD و افزایش معنادار MDA بافت مغز در رت‏های نر صحرایی سالم می‌شود. همسو با یافته‌های پژوهش حاضر، گزارش شده است، سیس‎پلاتین سطوح پارامترهای اکسیدانی مانند MDA را در بافت مغز افزایش داده و اثرات آنتی اکسیدان‌هایی مانند GSH، CAT و SOD را سرکوب می‌کند. علاوه بر این، طی مطالعه‌ای در بررسی بافت‌شناسی و ایمونوهیستوشیمی قشر مغز در موش‌های تحت درمان با سیس‎پلاتین، افزایش نشانگر استرس اکسیداتیو بافت مغز و نشانگر پراکسیداسیون لیپیدی (MDA) و کاهش سطح GSH و فعالیت CAT، گزارش شد(34) که با یافته‌های پژوهش حاضر همخوانی دارد.

از طرفی دیگر نتایج پژوهش حاضر نشان داد، تمرین استقامتی باعث افزایش معنادار TAC، CAT و SOD و باعث کاهش معنادار MDA بافت مغز در رت‏های نر صحرایی شد. مطالعات نشان می­دهد، فعالیت ورزشی منجر به محافظت در برابر آسیب­های ناشی از سیس­پلاتین می‌شود (18). در این راستا گزارش شده است، یک دوره تمرین هوازی منجر به کاهش التهاب با بیان کمتر TNF- α در بافت و سرم‌خون گروه دریافت کننده سیس پلاتین شد. از طرفی در پاسخ به فعالیت‌های استقامتی ماهیچه­های اسکلتی سایتوکاین­هایی مانند IL-6 را آزاد می‌کنند که باعث آزادسازی سایر سایتوکاین­های ضد التهابی و مهار تولید سیتوکین­های پیش التهابی می­شود (35). از این رو فعالیت ورزشی می­تواند منجر به کاهش عوامل التهابی و آپوپتوز شود که بیانگر نقش محافظتی ورزش در برابر مرگ سلولی ناشی از سیس پلاتین می­باشد (36). در مطالعه، غیر همسو با عنوان، تاثیر تمرین تناوبی بر ظرفیت آنتی اکسیدانی بافت تومور موش مبتلا به سرطان پستان، گزارش شد که با وجود کاهش در حجم تومور، تمرين اينتروال استقامتي نتوانسته است تغييري در ظرفيت آنتي اکسيداني تام در بافت تومور ايجاد کند (37). نتایج مختلف می‌تواند ناشی از اختلاف در شدت و مدت تجویز فعالیت ورزشی، غلظت سم مورد استفاده، نژاد و گونه حیوانات و حتی دقت اندازه‎گیری باشد.

**نتیجه‎گیری**

بر اساس یافته‌های پژوهش حاضر به‌نظر می‌رسد، فعالیت ورزشی دارای اثرات محافظتی در برابر استرس اکسیداتیو ناشی از پلاتینول در مغز موش است که ممکن است به قابلیت‌های آنتی اکسیدانی آن نسبت داده شود.‬‬‬‬‬‬‬‬‬‬‬‬‬‬‬‬‬‬ بنابراین، پیشنهاد می‌شود که تمرینات منظم ورزشی به‎عنـوان یـک راهکار درجهت افزایش ظرفیت­هاي آنتی­اکسیدانی کاربرد دارد.

**تشکر و قدردانی**

بدینوسـیله از همکـاري صمیمانه همه عزیزانی که ما را در انجـام ایـن مطالعـه در دانشـگاه علـوم پزشـکی اراك و دانشکده علوم ورزشی اراك یاري رساندند سپاسگزاریم.

**حامی مالی**

نویسندگان اعلام می‌دارند این پژوهش حامی مالی ندارد.

**سهم نویسندگا ن**

همه نویسندگان در طراحی مطالعه، تحلیل و تفسیر داده‌ها، تهیه پیش نویس مقاله و اصلاح نمودن آن، مشارکت داشتند.

**تعارض منافع**

موردی توسط نویسندگان گزارش نشد.

Reference

1. Juzenas P, Chen W, Sun Y-P, Coelho MAN, Generalov R, Generalova N, et al. Quantum dots and nanoparticles for photodynamic and radiation therapies of cancer. Advanced drug delivery reviews. 2008;60(15):1600-14.

2. Kelland LR. Preclinical perspectives on platinum resistance. Drugs. 2000;59(Suppl 4):1-8.

3. Marullo R, Werner E, Degtyareva N, Moore B, Altavilla G, Ramalingam SS, et al. Cisplatin induces a mitochondrial-ROS response that contributes to cytotoxicity depending on mitochondrial redox status and bioenergetic functions. PloS one. 2013;8(11):e81162.

4. Choi S, Kim S, Lee J, Lim H, Kim Y, Tian C, et al. Gingko biloba extracts protect auditory hair cells from cisplatin-induced ototoxicity by inhibiting perturbation of gap junctional intercellular communication. Neuroscience. 2013;244:49-61.

5. Florea A-M, Büsselberg D. Breast cancer and possible mechanisms of therapy resistance. Journal of Local and Global Health Science. 2013;2013(1):2.

6. Dasari S, Tchounwou PB. Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanisms of action. European journal of pharmacology. 2014;740:364-78.

7. Yang Y, Liu H, Liu F, Dong Z. Mitochondrial dysregulation and protection in cisplatin nephrotoxicity. Archives of toxicology. 2014;88:1249-56.

8. dos Santos NAG, Carvalho Rodrigues MA, Martins NM, Dos Santos AC. Cisplatin-induced nephrotoxicity and targets of nephroprotection: an update. Archives of toxicology. 2012;86:1233-50.

9. Lomeli N, Pearre D, Di K, Bota DA. NCMP-13. BDNF enhancement via ampakines as a potential treatment for chemotherapy-related cognitive impairment. Neuro-oncology. 2018;20(Suppl 6):vi196.

10. Fidèle N, Joseph B, Emmanuel T, Théophile D. Hypolipidemic, antioxidant and anti-atherosclerogenic effect of aqueous extract leaves of C assia. occidentalis Linn (Caesalpiniaceae) in diet-induced hypercholesterolemic rats. BMC Complementary and Alternative Medicine. 2017;17:1-11.

11. Salvati S, Attorri L, Di Benedetto R, Fortuna S, Di Biase A. Micronutrient-enriched rapeseed oils improve the brain oxidant/antioxidant system in rats fed a high-fat diet. Journal of agricultural and food chemistry. 2011;59(9):4483-8.

12. Bathina S, Das UN. Brain-derived neurotrophic factor and its clinical implications. Archives of medical science. 2015;11(6):1164-78.

13. A. Carozzi V, Marmiroli P, Cavaletti G. The role of oxidative stress and anti-oxidant treatment in platinum-induced peripheral neurotoxicity. Current cancer drug targets. 2010;10(7):670-82.

14. Joseph D, Dubashi B, Karthikeyan B, Jain A. Arterial occlusion precipitated by cisplatinbased chemotherapy. Current Oncology. 2010;17(6):71.

15. Gulec M, Oral E, Dursun OB, Yucel A, Hacimuftuoglu A, Akcay F, et al. Mirtazapine protects against cisplatin‐induced oxidative stress and DNA damage in the rat brain. Psychiatry and clinical neurosciences. 2013;67(1):50-8.

16. Oh G-S, Kim H-J, Choi J-H, Shen A, Choe S-K, Karna A, et al. Pharmacological activation of NQO1 increases NAD+ levels and attenuates cisplatin-mediated acute kidney injury in mice. Kidney international. 2014;85(3):547-60.

17. Faleiros CM, Francescato HD, Papoti M, Chaves L, Silva CG, Costa RS, et al. Effects of previous physical training on adriamycin nephropathy and its relationship with endothelial lesions and angiogenesis in the renal cortex. Life sciences. 2017;169:43-51.

18. Miyagi MYS, Seelaender M, Castoldi A, de Almeida DC, Bacurau AVN, Andrade-Oliveira V, et al. Long-term aerobic exercise protects against cisplatin-induced nephrotoxicity by modulating the expression of IL-6 and HO-1. PLoS One. 2014;9(10):e108543.

19. da Costa Daniele TM, de Bruin PFC, de Matos RS, de Bruin GS, Junior CMC, de Bruin VMS. Exercise effects on brain and behavior in healthy mice, Alzheimer’s disease and Parkinson’s disease model—A systematic review and meta-analysis. Behavioural brain research. 2020;383:112488.

20. Rashid M, Zadeh LR, Baradaran B, Molavi O, Ghesmati Z, Sabzichi M, et al. Up-down regulation of HIF-1α in cancer progression. Gene. 2021;798:145796.

21. Parastesh M, Heidarianpour A, Sadegh M. Investigating the effects of endurance, resistance and combined training on reproductive hormones and sperm parameters of streptozotocin-nicotinamide diabetic male rats. J Diabetes Metab Disord. 2019;18(2):273-9.

22. Mohammad P, Esfandiar KZ, Abbas S, Ahoora R. Effects of moderate-intensity continuous training and high-intensity interval training on serum levels of resistin, chemerin and liver enzymes in streptozotocin-nicotinamide induced type-2 diabetic rats. Journal of diabetes & metabolic disorders. 2019;18:379-87.

23. Cavaliere R, Schiff D. Neurologic toxicities of cancer therapies. Current Neurology and Neuroscience Reports. 2006;6(3):218-26.

24. Amptoulach S, Tsavaris N. Neurotoxicity caused by the treatment with platinum analogues. Chemotherapy research and practice. 2011;2011(1):843019.

25. Sedehi M, Mehrabi Y, Kazemnejad A, Hadaegh F. Comparison of artificial neural network, logistic regression and discriminant analysis methods in prediction of metabolic syndrome. 2010.

26. Ilbey YO, Ozbek E, Simsek A, Otunctemur A, Cekmen M, Somay A. Potential chemoprotective effect of melatonin in cyclophosphamide-and cisplatin-induced testicular damage in rats. Fertility and sterility. 2009;92(3):1124-32.

27. Sener MT, Sener E, Tok A, Polat B, Cinar I, Polat H, et al. Biochemical and histologic study of lethal cisplatin nephrotoxicity prevention by mirtazapine. Pharmacological Reports. 2012;64(3):594-602.

28. Kara Ö, Kilitci A, Dağlıoğlu G. Protective effect of resveratrol on cisplatin induced damage in rat kidney. Cukurova Medical Journal. 2022;47(3):990-5.

29. Johnsson A, Demmelmaier I, Sjövall K, Wagner P, Olsson H, Tornberg ÅB. A single exercise session improves side-effects of chemotherapy in women with breast cancer: an observational study. BMC cancer. 2019;19:1-9.

30. Altun ZS, Güneş D, Aktaş S, Erbayrktar Z, Olgun N. Protective effects of acetyl-L-carnitine on cisplatin cytotoxicity and oxidative stress in neuroblastoma. Neurochemical research. 2010;35:437-43.

31. Ilbey YO, Ozbek E, Cekmen M, Simsek A, Otunctemur A, Somay A. Protective effect of curcumin in cisplatin-induced oxidative injury in rat testis: mitogen-activated protein kinase and nuclear factor-kappa B signaling pathways. Human reproduction. 2009;24(7):1717-25.

32. Martins N, Santos NAGd, Curti C, Bianchi MdLP, Santos ACd. Cisplatin induces mitochondrial oxidative stress with resultant energetic metabolism impairment, membrane rigidification and apoptosis in rat liver. Journal of Applied Toxicology: An International Journal. 2008;28(3):337-44.

33. Delwing-de Lima D, Ulbricht ASSF, Werlang-Coelho C, Delwing-Dal Magro D, Joaquim VHA, Salamaia EM, et al. Effects of two aerobic exercise training protocols on parameters of oxidative stress in the blood and liver of obese rats. The journal of physiological sciences. 2018;68:699-706.

34. Khalil EA, Swelim H, El-Tantawi H, Abdellatif A. Sea urchin (Diadema savignyi) extract as a novel protective agent against cisplatin induced neurotoxicity in rats. BMC Pharmacology and Toxicology. 2023;24(1):11.

35. Hopps E, Canino B, Caimi G. Effects of exercise on inflammation markers in type 2 diabetic subjects. Acta diabetologica. 2011;48:183-9.

36. Estrela GR, Wasinski F, Batista RO, Hiyane MI, Felizardo RJ, Cunha F, et al. Caloric restriction is more efficient than physical exercise to protect from cisplatin nephrotoxicity via PPAR-alpha activation. Frontiers in physiology. 2017;8:116.

37. McLendon RE, Halperin EC. Is the long‐term survival of patients with intracranial glioblastoma multiforme overstated? Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society. 2003;98(8):1745-8.



 نمودار 1: تأثیر تمرین استقامتی برسطوح سـرمی MDA، TAC، CAT و SOD درموش‌هاي صحرایی تیمار شده با داروي سیس‌پلاتین .a در مقایسه با گروه کنترل b. در مقایسه با گروه کنترل سیس‌پلاتین c. در مقایسه با گروه سیس‌پلاتین به‌همراه تمرین استقامتی



نمودار 2: تأثیر تمرین استقامتی برسطوح سـرمی MDA درموش‌هاي صحرایی تیمار شده با داروي سیس‌پلاتین .a در مقایسه با گروه کنترل b. در مقایسه با گروه کنترل سیس‌پلاتین c. در مقایسه با گروه سیس‌پلاتین به‌همراه تمرین استقامتی

 نمودار 3: تأثیر تمرین استقامتی بر میانگین MDA، TAC، CAT و SOD در بافت مغز موش‌هاي صحرایی تیمار شده با داروي سیس‌پلاتین .a در مقایسه با گروه کنترل b. در مقایسه با گروه کنترل سیس‌پلاتین c. در مقایسه با گروه سیس‌پلاتین به‌همراه تمرین استقامتی

1. Malondialdehyde [↑](#footnote-ref-1)
2. Catalase [↑](#footnote-ref-2)
3. Glutathione [↑](#footnote-ref-3)
4. Total Antioxidant Capacity [↑](#footnote-ref-4)
5. Superoxide dismutase SOD [↑](#footnote-ref-5)
6. Grap pad Prism9 [↑](#footnote-ref-6)
7. Resveratro [↑](#footnote-ref-7)