

Protective Effect of Moderate-Intensity Continuous Training and High-Intensity Interval Training on Serum Levels of Oxidative Stress Parameters in Rats Treated with Cisplatin

Mohammad Parastesh¹,
Yusef Abbasi²,
Mohammad Reza Bayatiani³,
Zahra Nadi⁴

¹ Associate Professor, Department of Sports Physiology, Faculty of Sports Sciences, Research Institute of Applied Studies of Sports Sciences, Arak University, Arak, Iran

² Assistant Professor, Department of Anatomy, Faculty of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

³ Associate Professor, Department of Radiotherapy and Medical Physics, Faculty of Paramedicine, Khansari Hospital, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

⁴ MSc in Anatomy, Faculty of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

(Received August 20, 2022 ; Accepted December 21, 2022)

Abstract

Background and purpose: Considering the antioxidant properties of physical activity, the aim of the present study was to investigate the effect of moderate-intensity continuous training (MICT) and high-intensity intermittent training (HIIT) on oxidative stress and total antioxidant capacity in rats treated with cisplatin.

Materials and methods: In this experimental study, 24 male laboratory rats were randomly divided into four groups (control, control cisplatin, cisplatin + MICT, and cisplatin + HIIT). In cisplatin groups, 5.5mg/kg cisplatin was injected intraperitoneally. The training programs continued for 10 weeks. Twenty four hours after last training session, blood serum of rats was collected to examine the study variables. Data were analyzed using one-way analysis of variance.

Results: In this study, cisplatin caused significant increase in malondialdehyde (MDA) ($P=0.019$), significant decrease in total antioxidant capacity (TAC) ($P=0.014$), and significant decrease in catalase (CAT) ($P=0.001$) in the control group compared to the cisplatin control group. MDA showed significant reduction in cisplatin+ MICT group ($P=0.001$) and cisplatin + HIIT group ($P=0.001$) compared to the cisplatin control group. Findings showed no significant difference in TAC between cisplatin + HIIT group and healthy controls ($P=0.66$). CAT in cisplatin + MICT group ($P=0.12$) and in cisplatin + HIIT group ($P=0.177$) was not found to be significantly different with that of the control group.

Conclusion: It seems that exercise at different intensities can be effective in reducing oxidative stress caused by cisplatin in rats.

Keywords: exercise, cisplatin, oxidative stress, malondialdehyde

J Mazandaran Univ Med Sci 2023; 32 (217): 32-45 (Persian).

Corresponding Author: Yusef Abbasi - Faculty of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.
(E-mail: Yusef6542@gmail.com)

اثر تمرینات تداومی با شدت متوسط (MICT) و تناوبی با شدت زیاد (HIIT) بر سطح پارامترهای استرس اکسیداتیو سرمی در موش‌های صحرایی تیمار شده با داروی سیس‌پلاتین

محمد پرستش¹
یوسف عباسی²
محمد رضا بیاتیان³
زهرا نادی⁴

چکیده

سابقه و هدف: با توجه به خواص آنتی‌اکسیدانی فعالیت بدنی، هدف مطالعه‌ی حاضر بررسی تأثیر تمرینات ورزشی با شدت مختلف بر استرس اکسیداتیو و ظرفیت کل آنتی‌اکسیدانی در موش صحرایی تیمار شده با داروی سیس‌پلاتین بود. **مواد و روش‌ها:** در این مطالعه تجربی 24 سر موش بزرگ آزمایشگاهی نر به طور تصادفی به 4 گروه (کنترل، کنترل سیس‌پلاتین، سیس‌پلاتین به همراه MICT و سیس‌پلاتین به همراه HIIT) تقسیم شدند. در گروه‌های سیس‌پلاتین 5/5 میلی‌گرم/کیلوگرم داروی سیس‌پلاتین در داخل صفاقی تزریق گردید. گروه‌های تمرینی نیز تمرینات را به مدت 10 هفته اجرا کردند. 24 ساعت پس از آخرین جلسه تمرین، سرم خون موش‌های صحرایی جهت بررسی متغیرهای مورد نظر جمع‌آوری شد. داده‌ها با استفاده از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه در سطح معناداری $P \leq 0/05$ بررسی شدند. **یافته‌ها:** در این پژوهش تزریق سیس‌پلاتین موجب افزایش معنادار مالون‌دی‌آلدئید (MDA) ($P=0/019$)، کاهش معنادار ظرفیت کل آنتی‌اکسیدانی (TAC) ($P=0/014$) و کاهش معنادار کاتالاز (CAT) ($P=0/001$) در گروه کنترل نسبت به کنترل سیس‌پلاتین شد. هم‌چنین مالون‌دی‌آلدئید (MDA) در گروه‌ها سیس‌پلاتین به همراه MICT ($P=0/001$) و گروه‌ها سیس‌پلاتین به همراه HIIT ($P=0/001$) نسبت به گروه کنترل سیس‌پلاتین کاهش معنادار مشاهده شد. علاوه بر این کل آنتی‌اکسیدانی (TAC) در گروه سیس‌پلاتین به همراه HIIT ($P=0/66$) نسبت به گروه کنترل سالم تفاوت معنادار مشاهده نشد. هم‌چنین کاتالاز (CAT) در گروه‌ها سیس‌پلاتین به همراه MICT ($P=0/12$) و گروه‌ها سیس‌پلاتین به همراه HIIT ($P=0/177$) نسبت به گروه کنترل تفاوت معناداری مشاهده نشد. **استنتاج:** به نظر می‌رسد تمرین ورزشی با شدت مختلف می‌تواند بر کاهش شرایط استرس اکسیداتیو ناشی از داروی سیس‌پلاتین در موش‌های صحرایی مؤثر باشد.

واژه‌های کلیدی: تمرینات ورزشی، سیس‌پلاتین، استرس اکسیداتیو، مالون‌دی‌آلدئید

مقدمه

سرطان بیماری است که در آن سلول‌های بدن به‌طور غیرعادی و مهار نشده تقسیم و تکثیر شده و به بافت‌های

سالم منتشر می‌شوند. در کشورهای پیشرفته، سرطان دومین عامل مرگ و میر و در کشور ایران به عنوان

E-mail: Yusef6542@gmail.com

مؤلف مسئول: یوسف عباسی - اراک: دانشگاه علوم پزشکی اراک، دانشکده پزشکی

1. دانشیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، پژوهشکده مطالعات کاربردی علوم ورزشی، دانشگاه اراک، اراک، ایران
2. استادیار، گروه آناتومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران
3. دانشیار، گروه رادیوتراپی و فیزیک پزشکی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک و بیمارستان خوانساری، اراک، ایران
4. کارشناس ارشد آناتومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

تاریخ دریافت: 1401/5/29 تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: 1401/8/15 تاریخ تصویب: 1401/9/30

سومین عامل مرگ و میر بعد از بیماری‌های قلبی - عروقی و سوانح و تصادفات در نظر گرفته می‌شود (1). جراحی، پرتو درمانی، سرما درمانی، هورمون درمانی، ژن درمانی، شیمی درمانی و ایمنی درمانی جز روش‌های درمانی سرطان بشمار می‌روند (2). شیمی درمانی یکی از مؤثرترین روش‌های درمان سرطان یا کاهش موقت آن با استفاده از برخی داروهای خاص است. اکثر داروهای مورد استفاده در شیمی درمانی نمی‌تواند به صورت انتخابی سلول‌های سرطانی را از بین ببرد و متأسفانه با آسیب به بافت‌های سالم همراه هستند. آثار جانبی ناشی از شیمی درمانی به دوز داروی مصرفی بستگی دارد (3).

سیس دی آمینو دی کلرو پلاتینوم

(Cis-Diamminedichloroplatinum: Cisplatin)

سیس پلاتین یک کمپلکس ترکیبی از فلز پلاتین و لیگاند‌های آمین و کلر است که اغلب در شیمی درمانی سرطان به کار می‌رود (4). سیس پلاتین با الکیله کردن دی‌اکسی‌ریبونوکلئیک اسید (DNA) ژنومی موجب آسیب به سلول می‌شود. اتصال سیس پلاتین به DNA موجب مهار مکانیسم‌های رونویسی و همانندسازی DNA می‌گردد (5). استفاده از این دارو علاوه بر خواص درمانی ضد سرطانی قوی با عوارض جانبی نیز همراه است. نوتروپنی، ترمبوسیتوپنی، سمیت کلیوی، افزایش اسید اوریک خون، اشکال شنوایی، از دست دادن حس چشایی، کاهش غلظت کلسیم و منیزیم خون از عوارض جانبی است که در بیماران تحت درمان سیس پلاتین در دراز مدت مشاهده شده است (6). اثرات سمی سلولی ناشی از بازجذب سیس پلاتین به علت افزایش گونه‌های فعال اکسیژن صورت می‌گیرد که منجر به فعال شدن مسیرهای آپوپتوزی داخلی، خارجی، تخریب DNA و تولید لپیدهای پراکسیده می‌شود (7). از طرفی سلول‌های سرطانی معمولاً گونه‌های واکنش‌پذیر اکسیژن (Reactive oxygen species: ROS) بیش‌تری نسبت به سلول‌های طبیعی تولید می‌کنند (8). استرس اکسیداتیو وضعیت سلولی است که در نتیجه عدم تعادل فیزیولوژیکی

بین سطح آنتی‌اکسیدان‌ها و اکسیدان‌ها (گونه‌های واکنش‌پذیر اکسیژن) به نفع اکسیدان‌ها ایجاد می‌شود (9). نتایج تحقیقات نشان می‌دهند که استرس‌های اکسیداتیو از طریق تولید ROS، کاهش عملکرد سیستم تدافعی آنتی‌اکسیدانی شامل آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان و مولکول غیر آنزیمی گلوکاتیون احیاء موجب سمیت سیس پلاتین می‌گردد (10-12). یکی از معیارهای بررسی سیستم اکسیداتیو و تعادل آن در بدن ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی است که در ارتباط با آن، مطالعات بسیاری انجام شده است. تحقیقات نشان داده‌اند که ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی در پلاسمای بیماران مبتلا به انواع سرطان، بسیار پایین‌تر از سطح آن در پلاسمای افراد گروه کنترل است (13). یکی از مهم‌ترین اثرات تخریبی رادیکال‌های آزاد، شروع پراکسیداسیون لیپیدها می‌باشد که به تخریب غشاهای سلولی منجر می‌گردد. در این فرآیند، رادیکال‌های آزاد، الکترون‌ها را از زنجیره هیدروکربنی غیر اشباع لیپیدها بیرون کشیده، باعث تخریب لیپید، تولید ترکیبات فعال و در نهایت آسیب سلول می‌شوند. مالون دی‌آلدئید (Malondialdehyde: MDA) یک نشانگر زیستی حاصل از پراکسیداسیون لیپیدها جهت ارزیابی استرس اکسیداتیو است (14). عدم فعالیت جسمانی از طریق افزایش التهاب سیستمیک مزمن و استرس اکسیداتیو، ضعف عضلانی، خستگی و مرگ و میر ناشی از سرطان را تشدید می‌کند (15). ورزش به عنوان یک روش درمانی غیر دارویی می‌تواند بلافاصله پس از تشخیص سرطان و در طول دوره درمان موثر واقع گردد (16). متخصصین و پژوهشگران بیماری‌های سرطانی بر انجام فعالیت‌های ورزشی حتی بعد از درمان بیماری نیز تأکید کرده‌اند (17). ورزش هم چنین می‌تواند عوارض جانبی نامطلوب را در بیمارانی که تحت شیمی درمانی قرار گرفته‌اند، کاهش دهد (18). پاسخ ورزش به استرس اکسیداتیو می‌تواند تحت تأثیر عواملی از قبیل وضعیت سلامتی فرد، سن، جنس، ژنتیک، نژاد، میزان آمادگی جسمانی، تفاوت‌های فردی، تارهای عضلانی متفاوت

باشد. شدت، مدت و نوع تمرین ورزشی در تعادل بین رادیکال‌های آزاد و آنتی‌اکسیدان‌ها موثر می‌باشد (19). مطالعات نشان می‌دهند که ورزش شدید سطح استرس اکسیداتیو را افزایش می‌دهد، اما فعالیت منظم ورزشی نه تنها از افزایش سطح رادیکال‌های آزاد در حالت پایه و در طول ورزش ممانعت به عمل می‌آورد بلکه سطح آن را نسبت به افراد کم تحرک کاهش می‌دهد (20). تحقیقات متعددی پیرامون اثر برخی ترکیبات به عنوان کموپروتکتور (Chemo protector) جهت کاهش اثرات سوء و توکسیک سیس پلاتین در پروتکل‌های درمانی انجام گردیده است که نشان می‌دهند این ترکیبات باعث کاهش اثرات ضد سرطانی آن می‌گردند و برخی دیگر تنها بخشی از اثرات توکسیک این دارو را برطرف می‌کنند (13). از این رو بهره‌مندی از روش‌های کم هزینه و بدون عوارض جانبی همچون فعالیت بدنی مناسب می‌تواند جهت کاهش عوارض ناشی از شیمی درمانی مفید واقع گردد. امروزه شاهد تنوع فعالیت‌های ورزشی در جامعه هستیم، از این رو جهت تعیین میزان اثر بخشی پروتکل‌های مختلف ورزشی نیاز به بررسی بیش تر هر یک از فعالیت‌های ورزشی می‌باشد. در مطالعه حاضر، به بررسی دو نوع تمرین هوازی، تمرین تداومی با شدت متوسط (MICT)¹ و تمرین تناوبی با شدت زیاد (HIIT)² در موش‌های صحرایی تحت تزریق داروی سیس پلاتین، پرداخته شد. بر این اساس جهت تعیین تأثیر بخشی نوع و شدت تمرین ورزشی در گروه‌های مورد مطالعه شاخص‌های سطح سرمی MDA به عنوان شاخص اکسیدانی و ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی به عنوان شاخص دفاع آنتی‌اکسیدانی اندازه گیری شد.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه تجربی، 24 سر موش بزرگ آزمایشگاهی بالغ نر از نژاد اسپراگ داوولی (Sprague Dawley) با

میانگین وزنی 220 ± 20 گرم در خانه حیوانات دانشگاه علوم پزشکی اراک در شرایط استاندارد (دمای 23 درجه سانتی گراد و نور محیطی با شرایط 12 ساعت روشنایی و 12 ساعت تاریکی) با دسترسی آزاد به آب و غذا طبق کد اخلاق به شماره IR.ARAKMU.REC.1401.014 به مدت یک هفته به منظور سازگاری با محیط نگهداری شدند تا استرس احتمالی ناشی از تغییر مکان زندگی از بین رفته و به شرایط جدید عادت کنند. سپس موش‌ها به طور تصادفی به چهار گروه 6 تایی که شامل گروه کنترل سالم، گروه کنترل سیس پلاتین، گروه سیس پلاتین به همراه تمرین تداومی با شدت متوسط (MICT) و گروه سیس پلاتین به همراه تمرین تناوبی با شدت زیاد (HIIT) تقسیم شدند.

نحوه تزریق سیس پلاتین

جهت ایجاد سمیت ناشی از سیس پلاتین بعد از 12 ساعت ناشتا بودن موش‌های صحرایی مورد نظر از محلول سیس پلاتین (ساخت شرکت داروسازی سبحان انکولوژی، ایران) با دوز 5 میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن (mg/kg) محلول شده در نرمال سالین به صورت تک دوز و درون صفاقی تزریق شد (21). یک هفته پس از تزریق محلول سیس پلاتین، پروتکل‌های تمرین ورزشی شروع و اجرا شدند.

تمرین تداومی با شدت متوسط (MICT)

برنامه تمرین استقامتی روی تردمیل 5 کاناله (مدل TRD19 شرکت پیشرو اندیشه صنعت، ایران) به دلیل کنترل آسان تر سرعت و مدت زمان دویدن اجرا شد. موش‌های صحرایی در گروه تمرین به مدت 8 هفته، هر هفته 6 روز تمرین کردند. کل دوره تمرین به 3 مرحله آشنایی، اضافه بار، حفظ و تثبیت شدت کار تقسیم شد. در مرحله آشنایی (هفته اول) موش‌ها هر روز به مدت 10-15 دقیقه با سرعت 8 متر بر دقیقه بر روی نوارگردان راه رفتند. در مرحله اضافه بار (هفته دوم تا چهارم)

1. Moderate-Intensity Continuous Training (MICT)

2. High-Intensity Intermittent Training (HIIT)

جدول شماره 1: مختصات پروتکل تمرین تداومی با شدت متوسط (MICT) و تمرین تناوبی با شدت زیاد (HIIT) طی 10 هفته روی

تریدمیل		تمرین تناوبی شدت زیاد (HIIT)		تمرین تداومی با شدت متوسط (MICT)
هفته	روز	روز های زوج	روز های فرد	موسم
هفته 1	شنبه	30 تا، 54 متر/دقیقه، 3 تناوبی		20 دقیقه، 27 متر/دقیقه
	یکشنبه		3 دقیقه، 40 متر/دقیقه، 2 تناوبی	22 دقیقه، 27 متر/دقیقه
	دوشنبه	30 تا، 54 متر/دقیقه، 5 تناوبی		24 دقیقه، 27 متر/دقیقه
	سه شنبه		استراحت	
	چهارشنبه	30 تا، 54 متر/دقیقه، 7 تناوبی	3 دقیقه، 40 متر/دقیقه، 2 تناوبی	26 دقیقه، 27 متر/دقیقه
هفته 2	پنجشنبه	30 تا، 54 متر/دقیقه، 7 تناوبی		28 دقیقه، 27 متر/دقیقه
	جمعه		استراحت	
		و هله های استراحت بین تاوب ها 1 دقیقه با سرعت 27 متر/دقیقه		
	شنبه	30 تا، 54 متر/دقیقه، 9 تناوبی	3 دقیقه، 40 متر/دقیقه، 3 تناوبی	30 دقیقه، 27 متر/دقیقه
	یکشنبه		3 دقیقه، 40 متر/دقیقه، 3 تناوبی	32 دقیقه، 27 متر/دقیقه
هفته 3	دوشنبه	30 تا، 54 متر/دقیقه، 11 تناوبی		34 دقیقه، 27 متر/دقیقه
	سه شنبه		استراحت	
	چهارشنبه	30 تا، 54 متر/دقیقه، 11 تناوبی	3 دقیقه، 40 متر/دقیقه، 4 تناوبی	36 دقیقه، 27 متر/دقیقه
	پنجشنبه	30 تا، 54 متر/دقیقه، 11 تناوبی		38 دقیقه، 27 متر/دقیقه
	جمعه		استراحت	
هفته 4		و هله های استراحت بین تاوب ها 1 دقیقه با سرعت 27 متر/دقیقه		
	شنبه	30 تا، 54 متر/دقیقه، 13 تناوبی	3 دقیقه، 40 متر/دقیقه، 4 تناوبی	40 دقیقه، 27 متر/دقیقه
	یکشنبه		3 دقیقه، 40 متر/دقیقه، 4 تناوبی	42 دقیقه، 27 متر/دقیقه
	دوشنبه	30 تا، 54 متر/دقیقه، 15 تناوبی		44 دقیقه، 27 متر/دقیقه
	سه شنبه		استراحت	
هفته 5	چهارشنبه	30 تا، 54 متر/دقیقه، 17 تناوبی	3 دقیقه، 40 متر/دقیقه، 5 تناوبی	46 دقیقه، 27 متر/دقیقه
	پنجشنبه	30 تا، 54 متر/دقیقه، 17 تناوبی		48 دقیقه، 27 متر/دقیقه
	جمعه		استراحت	
		و هله های استراحت بین تاوب ها 1 دقیقه با سرعت 27 متر/دقیقه		
	شنبه	30 تا، 54 متر/دقیقه، 19 تناوبی	3 دقیقه، 40 متر/دقیقه، 5 تناوبی	50 دقیقه، 27 متر/دقیقه
هفته 6	یکشنبه		3 دقیقه، 40 متر/دقیقه، 5 تناوبی	52 دقیقه، 27 متر/دقیقه
	دوشنبه	30 تا، 54 متر/دقیقه، 20 تناوبی		54 دقیقه، 27 متر/دقیقه
	سه شنبه		استراحت	
	چهارشنبه	30 تا، 54 متر/دقیقه، 20 تناوبی	3 دقیقه، 40 متر/دقیقه، 6 تناوبی	56 دقیقه، 27 متر/دقیقه
	پنجشنبه	30 تا، 54 متر/دقیقه، 20 تناوبی		58 دقیقه، 27 متر/دقیقه
هفته 7	جمعه		استراحت	
		و هله های استراحت بین تاوب ها 1 دقیقه با سرعت 27 متر/دقیقه		
	شنبه	30 تا، 54 متر/دقیقه، 22 تناوبی	3 دقیقه، 40 متر/دقیقه، 6 تناوبی	60 دقیقه، 27 متر/دقیقه
	یکشنبه		3 دقیقه، 40 متر/دقیقه، 6 تناوبی	62 دقیقه، 27 متر/دقیقه
	دوشنبه	30 تا، 54 متر/دقیقه، 24 تناوبی		64 دقیقه، 27 متر/دقیقه
هفته 8	سه شنبه		استراحت	
	چهارشنبه	30 تا، 54 متر/دقیقه، 24 تناوبی	3 دقیقه، 40 متر/دقیقه، 6 تناوبی	66 دقیقه، 27 متر/دقیقه
	پنجشنبه	30 تا، 54 متر/دقیقه، 24 تناوبی		68 دقیقه، 27 متر/دقیقه
	جمعه		استراحت	
		و هله های استراحت بین تاوب ها 1 دقیقه با سرعت 27 متر/دقیقه		
هفته 9	شنبه	30 تا، 54 متر/دقیقه، 26 تناوبی	3 دقیقه، 40 متر/دقیقه، 6 تناوبی	70 دقیقه، 27 متر/دقیقه
	یکشنبه		3 دقیقه، 40 متر/دقیقه، 6 تناوبی	72 دقیقه، 27 متر/دقیقه
	دوشنبه	30 تا، 54 متر/دقیقه، 28 تناوبی		74 دقیقه، 27 متر/دقیقه
	سه شنبه		استراحت	
	چهارشنبه	30 تا، 54 متر/دقیقه، 28 تناوبی	3 دقیقه، 40 متر/دقیقه، 6 تناوبی	76 دقیقه، 27 متر/دقیقه
هفته 10	پنجشنبه	30 تا، 54 متر/دقیقه، 28 تناوبی		78 دقیقه، 27 متر/دقیقه
	جمعه		استراحت	
		و هله های استراحت بین تاوب ها 1 دقیقه با سرعت 27 متر/دقیقه		
	شنبه	30 تا، 54 متر/دقیقه، 30 تناوبی	3 دقیقه، 40 متر/دقیقه، 6 تناوبی	80 دقیقه، 27 متر/دقیقه
	یکشنبه		3 دقیقه، 40 متر/دقیقه، 6 تناوبی	82 دقیقه، 27 متر/دقیقه
هفته 11	دوشنبه	30 تا، 54 متر/دقیقه، 32 تناوبی		84 دقیقه، 27 متر/دقیقه
	سه شنبه		استراحت	
	چهارشنبه	30 تا، 54 متر/دقیقه، 32 تناوبی	3 دقیقه، 40 متر/دقیقه، 6 تناوبی	86 دقیقه، 27 متر/دقیقه
	پنجشنبه	30 تا، 54 متر/دقیقه، 32 تناوبی		88 دقیقه، 27 متر/دقیقه
	جمعه		استراحت	
هفته 12		و هله های استراحت بین تاوب ها 1 دقیقه با سرعت 27 متر/دقیقه		
	شنبه	30 تا، 54 متر/دقیقه، 34 تناوبی	3 دقیقه، 40 متر/دقیقه، 6 تناوبی	90 دقیقه، 27 متر/دقیقه
	یکشنبه		3 دقیقه، 40 متر/دقیقه، 6 تناوبی	92 دقیقه، 27 متر/دقیقه
	دوشنبه	30 تا، 54 متر/دقیقه، 36 تناوبی		94 دقیقه، 27 متر/دقیقه
	سه شنبه		استراحت	
هفته 13	چهارشنبه	30 تا، 54 متر/دقیقه، 36 تناوبی	3 دقیقه، 40 متر/دقیقه، 6 تناوبی	96 دقیقه، 27 متر/دقیقه
	پنجشنبه	30 تا، 54 متر/دقیقه، 36 تناوبی		98 دقیقه، 27 متر/دقیقه
	جمعه		استراحت	
		و هله های استراحت بین تاوب ها 1 دقیقه با سرعت 27 متر/دقیقه		
	شنبه	30 تا، 54 متر/دقیقه، 38 تناوبی	3 دقیقه، 40 متر/دقیقه، 6 تناوبی	100 دقیقه، 27 متر/دقیقه

تفاوت در تمرین تداومی با شدت متوسط (MICT) و برنامه تمرین تناوبی با شدت زیاد (HIIT) به این گونه است که MICT سیستم تولید انرژی زایی هوازی را به کار می گیرد اما HIIT سیستم انرژی زایی بی هوازی را به کار می گیرد و مطمئناً با توجه به مطالعات پیشین سازگاری های فیزیولوژیک این دو برنامه تمرینی از نظر و با کمیت و کیفیت با هم متفاوت هستند.

اندازه گیری های بیوشیمیایی

تمامی موش ها، 24 ساعت پس از آخرین جلسه تمرین، به وسیله ترکیبی از داروی کتامین (16 میلی گرم/کیلوگرم) و زایلانین (26 میلی گرم/کیلوگرم) به صورت

موش ها ابتدا به مدت 20 دقیقه و با سرعت 27 متر در دقیقه روی نوارگردان دویند و به تدریج در طول مدت 3 هفته، مدت فعالیت (هر جلسه 2 دقیقه) افزایش می یابد تا به میزان نهایی، 60 دقیقه رسید، و در نهایت در مرحله حفظ و تثبیت شدت کار به مدت 3 هفته تمرین استقامتی (60 دقیقه و با سرعت 27 متر در دقیقه) را اجرا کردند. در ضمن در هر جلسه تمرینی در ابتدا 5 دقیقه برای گرم کردن (با شدت 16 متر در دقیقه) و در انتها 5 دقیقه برای سرد کردن (شدت 16 متر در دقیقه و با کاهش تدریجی شدت به کم ترین مقدار) در نظر گرفته شد (جدول شماره 1) (22).

برنامه تمرین تناوبی با شدت زیاد (HIIT)

همچنین برنامه تمرین تناوبی با شدت زیاد (HIIT) روی تردمیل 5 کاناله به دلیل کنترل آسان تر سرعت و مدت زمان دویدن اجرا شد. موش ها در گروه تمرین به مدت 10 هفته، هر هفته 6 روز تمرین کردند. کل دوره تمرین به 3 مرحله آشنایی، اضافه بار، حفظ و تثبیت شدت کار تقسیم شد، در مرحله آشنایی (هفته اول) موش ها هر روز به مدت 10-15 دقیقه با سرعت 8 متر بر دقیقه بر روی نوارگردان راه رفتند. در مرحله اضافه بار (هفته دوم تا چهارم) موش ها در روزهای فرد 2 تا 6 تناوب 3 دقیقه ای و با سرعت 40 متر در دقیقه و در روزهای زوج 3 تا 20 تناوب 30 ثانیه ای و با سرعت 54 متر در دقیقه روی نوارگردان دویند و در نهایت در مرحله حفظ و تثبیت شدت کار به مدت 6 هفته پروتکل تمرین تناوبی با شدت زیاد (HIIT) را اجرا کردند. هم چنین در بین هر تناوب 1 دقیقه جهت برگشت به حالت اولیه (ریکاوری)، استراحت فعال (با شدت 16 متر در دقیقه) وجود داشت. در ضمن در هر جلسه تمرینی موش های صحرایی در ابتدا 5 دقیقه برای گرم کردن (با شدت 16 متر در دقیقه) و در انتها 5 دقیقه برای سرد کردن (شدت 16 متر در دقیقه و با کاهش تدریجی شدت به کم ترین مقدار) فعالیت می کردند (جدول شماره 1) (22).

مواد و روش کار

نتایج آزمون تحلیل واریانس (ANOVA) نشان داد که بین وزن بدن موش‌های صحرایی در پیش آزمون گروه‌های مورد مطالعه تفاوت معنی‌داری وجود ندارد ($F=0/16$, $P=0/922$)، اما بین وزن بدن موش‌های صحرایی در پس آزمون گروه‌های مورد مطالعه تفاوت معناداری مشاهده شد ($F=5/01$, $P=0/009$). در همین راستا نتایج آزمون تعقیبی توکی (Tukey) نشان داد که وزن بدن موش‌های صحرایی در پس آزمون در گروه کنترل سالم نسبت به گروه کنترل سیس‌پلاتین ($P=0/152$)، نسبت به گروه سیس‌پلاتین به همراه تمرین تناوبی با شدت متوسط (MICT-CIS) ($P=0/868$) تفاوت معنی‌داری نداشت، اما در وزن بدن موش‌های صحرایی در پس آزمون در گروه کنترل سالم نسبت به گروه سیس‌پلاتین به همراه تمرین تناوبی با شدت زیاد (HIIT-CIS) تفاوت معناداری مشاهده شد ($P=0/009$). همچنین وزن بدن موش‌های صحرایی در پس آزمون در گروه کنترل سیس‌پلاتین با دیگر گروه‌ها تفاوت معنی‌داری نداشت ($P\geq 0/05$). از طرفی وزن بدن موش‌های صحرایی در پس آزمون در گروه سیس‌پلاتین به همراه تمرین تناوبی با شدت متوسط (MICT-CIS) نسبت به گروه سیس‌پلاتین به همراه تمرین تناوبی با شدت زیاد (HIIT-CIS) تفاوت معنی‌داری مشاهده شد ($P=0/049$) (جدول شماره 2).

جدول شماره 2: میانگین و انحراف معیار وزن قبل و بعد از مداخله در گروه‌های تحت مطالعه

وزن بدن (گرم)		
پیش آزمون	پیش آزمون	پس آزمون
(انحراف معیار $\pm$ میانگین)	(انحراف معیار $\pm$ میانگین)	(انحراف معیار $\pm$ میانگین)
کنترل سالم بی تمرین	221/52 $\pm$ 24	273/62 $\pm$ 22
کنترل سیس‌پلاتین	221/61 $\pm$ 13	309/72 $\pm$ 15
سیس‌پلاتین به همراه MICT	218/11 $\pm$ 8	286/22 $\pm$ 33
سیس‌پلاتین به همراه HIIT	219/23 $\pm$ 14	332/25 $\pm$ 37 ^a

a. اختلاف با گروه کنترل سالم بی تمرین،

b. در مقایسه با گروه سیس‌پلاتین به همراه MICT.

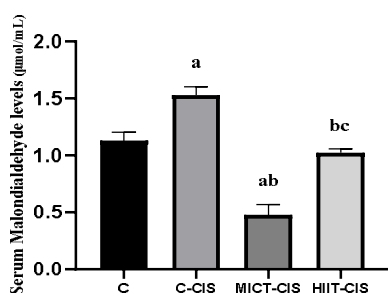
از آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون تعقیبی توکی در سطح معناداری 0/05 استفاده شد. داده‌ها در جدول فوق به صورت Mean $\pm$ SD ارائه شده‌اند. وزن پیش آزمون قبل از تزریق سیس‌پلاتین به صورت ناشتا و وزن پس آزمون 24 ساعت بعد از آخرین جلسه تمرینی به صورت ناشتا اندازه‌گیری شد.

تزریق درون صفاقی بیهوش، تشریح و نمونه‌گیری شدند. نمونه‌های خونی (5 سی‌سی) بعد از لخته شدن در ساترifiوژ قرار گرفتند و با دور 3500 به مدت 10 دقیقه سرم آن‌ها استخراج و جهت اندازه‌گیری در دمای 70- درجه‌ی سانتی‌گراد نگهداری شدند. سپس با استفاده از کیت‌های شرکت طب پژوهان رازی (ساخت کشور ایران) سطح سرمی مالون‌دی‌آلدئید (MDA) در محدوده اندازه‌گیری 1-50 میکرومول، ظرفیت تام‌آنتی‌اکسیدانتی (TAC) در محدوده اندازه‌گیری 45-420 میکرومول و آنزیم کاتالاز (CAT) در محدوده اندازه‌گیری 1-90 میکرومول اندازه‌گیری شدند. مطابق با دستور شرکت سازنده کیت، رقت‌های محلول استاندارد آماده و برای رسم منحنی استاندارد استفاده شد. هر نمونه دو بار تهیه شد و در دستگاه الیزا ریدر در طول موج 530 نانومتر خوانده شد. از میانگین دو بار خوانش دستگاه الیزا ریدر به عنوان جذب نوری برای محاسبه مقدار نهایی استفاده شد (23).

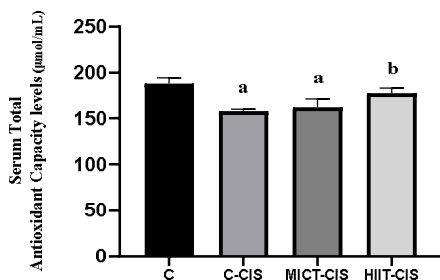
تجزیه و تحلیل آماری

نتایج به صورت میانگین و انحراف استاندارد (انحراف معیار $\pm$ میانگین) برای متغیر وزن و به صورت میانگین و خطای معیار میانگین در نمودارها برای مالون‌دی‌آلدئید (MDA)، ظرفیت تام‌آنتی‌اکسیدانتی (TAC) و آنزیم کاتالاز (CAT) بیان شد. جهت بررسی نرمال بودن داده‌ها از آزمون شاپیرو-ویلک و برای بررسی فرض برابری واریانس‌ها از آزمون لون استفاده شد. پس از مشخص شدن نرمال بودن داده‌ها و برقراری فرض برابری واریانس‌ها، به منظور تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها و مقایسه بین گروه‌ها از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه (One-way ANOVA) و در صورت همگن بودن واریانس داده‌ها از آزمون تعقیبی توکی (Tukey) در سطح معنی‌داری $P\leq 0/05$ استفاده شد. تمام محاسبات آماری با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه 22 صورت گرفت. همچنین برای رسم نمودارها از نرم‌افزار گراف پد پریم 8 (GraphPad Prism 8) استفاده شد.

سرم در گروه سیسپلاتین به همراه تمرین تناوبی با شدت متوسط (MICT-CIS) نسبت به گروه سیسپلاتین به همراه تمرین تناوبی با شدت بالا (HIIT-CIS) تفاوت معنی داری مشاهده نشد ($P=0/961$). علاوه بر این ظرفیت سطح سرمی کل آنتی اکسیدانی (TAC) در گروه سیسپلاتین به همراه تمرین تناوبی با شدت متوسط (MICT-CIS) نسبت به گروه سیسپلاتین به همراه تمرین تناوبی با شدت زیاد (HIIT-CIS) تفاوت معناداری مشاهده نشد ($P=0/326$) (نمودار شماره 2).



نمودار شماره 1: تأثیر تمرینات مختلف MICT و HIIT بر سطح سرمی مالوندی آلدئید در موش های صحرایی تیمار شده با داروی سیسپلاتین، a. در مقایسه با گروه کنترل، b. در مقایسه با گروه کنترل سیسپلاتین، c. در مقایسه با گروه سیسپلاتین به همراه تمرین تداومی با شدت متوسط، از آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون تعقیبی توکی در سطح معناداری 0/05 استفاده شد. داده ها در نمودار فوق به صورت Mean±SEM ارائه شده اند، C: گروه کنترل سالم، C-CIS: گروه کنترل سیسپلاتین، MICT-CIS: گروه سیسپلاتین به همراه تمرین تداومی با شدت متوسط، HIIT-CIS: گروه سیسپلاتین به همراه تمرین تناوبی با شدت زیاد.



نمودار شماره 2: تأثیر تمرینات مختلف MICT و HIIT بر سطح سرمی ظرفیت کل آنتی اکسیدانت در موش های صحرایی تیمار شده با داروی سیسپلاتین، a. در مقایسه با گروه کنترل، b. در مقایسه با گروه کنترل سیسپلاتین، از آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون تعقیبی توکی در سطح معناداری 0/05 استفاده شد. داده ها در نمودار فوق به صورت Mean±SEM ارائه شده اند، C: گروه کنترل سالم، C-CIS: گروه کنترل سیسپلاتین، MICT-CIS: گروه سیسپلاتین به همراه تمرین تداومی با شدت متوسط، HIIT-CIS: گروه سیسپلاتین به همراه تمرین تناوبی با شدت زیاد.

هم چنین تحلیل واریانس یک طرفه (ANOVA) نشان داد که تفاوت معنی داری در سطح سرمی مالوندی آلدئید (MDA) بین گروه های مختلف وجود دارد ($F=26/82$, $P=0/001$). در همین راستا نتایج آزمون تعقیبی توکی (Tukey) نشان داد سطح سرمی مالوندی آلدئید (MDA) در گروه کنترل سیسپلاتین نسبت به گروه کنترل سالم ($P=0/019$)، نسبت به گروه سیسپلاتین به همراه تمرین تناوبی با شدت متوسط (MICT-CIS) ($P=0/001$) افزایش معنی داری داشت. علاوه بر این سطح سرمی مالوندی آلدئید (MDA) در گروه سیسپلاتین به همراه تمرین تناوبی با شدت متوسط (MICT-CIS) ($P=0/001$) و گروه سیسپلاتین به همراه تمرین تناوبی با شدت زیاد (HIIT-CIS) ($P=0/02$) نسبت گروه کنترل سیسپلاتین کاهش معنی داری مشاهده شد. همچنین سطح سرمی مالوندی آلدئید (MDA) در گروه سیسپلاتین به همراه تمرین تناوبی با شدت متوسط (MICT-CIS) نسبت به گروه سیسپلاتین به همراه تمرین تناوبی با شدت زیاد (HIIT-CIS) تفاوت معنی داری مشاهده شد ($P=0/001$) (نمودار شماره 1).

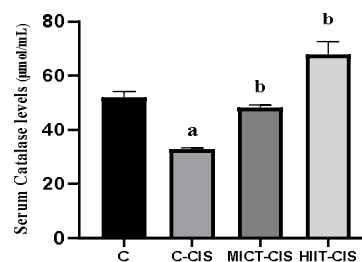
از طرفی تحلیل واریانس یک طرفه (ANOVA) نشان داد که تفاوت معنی داری در سطح سرمی ظرفیت کل آنتی اکسیدانی (TAC) بین گروه های مختلف وجود دارد ($F=4/92$, $P=0/010$). در همین راستا نتایج آزمون تعقیبی توکی (Tukey) نشان داد سطح سرمی ظرفیت کل آنتی اکسیدانی (TAC) در گروه کنترل سیسپلاتین ($P=0/014$) و گروه سیسپلاتین به همراه تمرین تناوبی با شدت متوسط (MICT-CIS) ($P=0/040$) نسبت به گروه کنترل سالم کاهش معنی داری داشت. اما در گروه سیسپلاتین به همراه تمرین تناوبی با شدت زیاد (HIIT-CIS) نسبت به کنترل سالم تفاوت معناداری مشاهده نشد ($P=0/660$). اما سطح سرمی ظرفیت کل آنتی اکسیدانی (TAC) سرم در گروه سیسپلاتین به همراه تمرین تناوبی با شدت بالا (HIIT-CIS) نسبت به کنترل سیسپلاتین افزایش معنی داری را نشان داد ($P=0/028$). هم چنین ظرفیت سطح سرمی کل آنتی اکسیدانی (TAC)

بحث

با توجه به نتایج مطالعه حاضر به نظر می‌رسد هر دو روش تمرینی MICT و HIIT موجب کاهش سطح سرمی مالون‌دی‌آلدئید (MDA) ناشی از تزریق درون صفاقی داروی سیس‌پلاتین در موش‌های صحرایی می‌شود، اما به نظر می‌رسد HIIT نسبت MICT افزایش بیش‌تر در سطح سرمی ظرفیت کل آنتی‌اکسیدانی (TAC) و کاتالاز (CAT) در موش‌های صحرایی تیمار شده با داروی سیس‌پلاتین شد. شیمی درمانی یکی از روش‌های متداول در درمان اغلب سرطان‌ها است. مطالعات نشان داده‌اند این دارو علیرغم موثر بودن در درمان سرطان، دارای عوارض جانبی متعددی است و هنوز رویکرد محافظتی مؤثری برای این آسیب‌ها در طول شیمی‌درمانی شناخته نشده است (24). بنابراین، توسعه روش‌های درمانی غیردارویی، مسئله اصلی در درمان اختلال مصرف این دارو است. با توجه به مزایای فعالیت بدنی به روش‌های مختلف، یک راه‌کار کاربردی در سراسر جهان جهت کاهش عوارض مصرف این دارو می‌تواند باشد.

در مطالعه حاضر تأثیر طولانی‌ترین تمرین تداومی با شدت متوسط (MICT) و تمرین تناوبی با شدت زیاد (HIIT) بر سطوح سرمی مالون‌دی‌آلدئید، ظرفیت کل آنتی‌اکسیدانی و آنزیم کاتالاز در موش‌های صحرایی تیمار شده با داروی سیس‌پلاتین بررسی گردید. مکانیسم ایجاد این شرایط به واسطه‌ی سیس‌پلاتین هنوز شناخته شده نیست، اما اخیراً پیشرفت‌های قابل ملاحظه‌ای در این زمینه حاصل شده است. گونه‌های فعال اکسیژن و نیتروژن یکی از عوامل ایجاد استرس اکسیداتیو در بدن به‌شمار می‌روند. سیس‌پلاتین باعث آسیب به میتوکندری، توقف انتقال الکترون در زنجیره تنفسی و در نتیجه نشت الکترون‌ها از زنجیره انتقال الکترونی می‌گردد. این الکترون‌های آزاد به لایه‌های الکترونی اکسیژن یا نیتروژن نفوذ کرده و گونه‌های فعال اکسیژن و نیتروژن را تشکیل می‌دهند (25). براساس نتایج، در موش‌های صحرایی تیمار شده با داروی سیس‌پلاتین سطح سرمی

علاوه بر این تحلیل واریانس یک طرفه (ANOVA) نشان داد که تفاوت معناداری در سطح سرمی آنزیم کاتالاز (CAT) بین گروه‌های مختلف وجود دارد ($P=0/001$ ، $F=19/61$). در همین راستا نتایج آزمون تعقیبی توکی (Tukey) نشان داد سطح سرمی آنزیم کاتالاز (CAT) در گروه کنترل سیس‌پلاتین نسبت به گروه کنترل سالم کاهش معنی‌داری داشت ($P=0/001$). اما بین سطح سرمی آنزیم کاتالاز (CAT) در گروه کنترل سالم نسبت به گروه سیس‌پلاتین به همراه تمرین تناوبی با شدت متوسط (MICT-CIS) ($P=0/120$) و نسبت به گروه سیس‌پلاتین به همراه تمرین تناوبی با شدت زیاد (HIIT-CIS) ($P=0/177$) تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد. علاوه بر این سطح سرمی آنزیم کاتالاز (CAT) در گروه سیس‌پلاتین به همراه تمرین تناوبی با شدت متوسط (MICT-CIS) ($P=0/001$) و گروه سیس‌پلاتین به همراه تمرین تناوبی با شدت زیاد (HIIT-CIS) ($P=0/001$) نسبت گروه کنترل سیس‌پلاتین افزایش معنی‌داری مشاهده شد. از طرفی سطح سرمی آنزیم کاتالاز (CAT) در گروه سیس‌پلاتین به همراه تمرین تناوبی با شدت متوسط (MICT-CIS) نسبت به گروه سیس‌پلاتین به همراه تمرین تناوبی با شدت زیاد (HIIT-CIS) تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد ($P=0/996$) (نمودار شماره 3).



نمودار شماره 3: تأثیر تمرینات مختلف MICT و HIIT بر سطوح سرمی آنزیم کاتالاز در موش‌های صحرایی تیمار شده با داروی سیس‌پلاتین، در مقایسه با گروه کنترل، b. در مقایسه با گروه کنترل سیس‌پلاتین، از آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون تعقیبی توکی در سطح معناداری 0/05 استفاده شد. داده‌ها در نمودار فوق به صورت $\text{Mean} \pm \text{SEM}$ ارائه شده‌اند، C: گروه کنترل سالم، C-CIS: گروه کنترل سیس‌پلاتین، MICT-CIS: گروه سیس‌پلاتین به همراه تمرین تداومی با شدت متوسط، HIIT-CIS: گروه سیس‌پلاتین به همراه تمرین تناوبی با شدت زیاد.

مالون‌دی‌آلدئید (MDA) به‌طور معنی‌داری افزایش یافت. از طرفی تمرین تداومی با شدت متوسط (MICT) به مدت 10 هفته موجب کاهش معنی‌دار سطح سرمی مالون‌دی‌آلدئید (MDA) در گروه سیس‌پلاتین به همراه تمرین تداومی با شدت متوسط (MICT-CIS) نسبت به گروه کنترل سیس‌پلاتین (C-CIS) شد. با این وجود تفاوت معنی‌داری بین سطح سرمی مالون‌دی‌آلدئید (MDA) گروه سیس‌پلاتین به همراه تمرین تناوبی با شدت زیاد (HIIT-CIS) نسبت به گروه کنترل سیس‌پلاتین (C-CIS) مشاهده نشد همچنین تفاوت معنی‌داری نیز بین گروه سیس‌پلاتین به همراه تمرین تناوبی با شدت زیاد (HIIT-CIS) نسبت به گروه کنترل سالم (C) مشاهده نشد، که این موضوع نشان‌دهنده این است که تمرین تمرین تناوبی با شدت زیاد (HIIT) توانسته سطح سرمی مالون‌دی‌آلدئید (MDA) را کاهش دهد، اما این کاهش به اندازه‌ای نبوده که از نظر آماری بین گروه سیس‌پلاتین به همراه تمرین تناوبی با شدت زیاد (HIIT-CIS) نسبت به گروه کنترل سیس‌پلاتین (C-CIS) تفاوت معنادار ایجاد کند. همخوان با نتایج مطالعه حاضر، Kara و همکاران (2022) مشاهده کردند، مکمل رزوراتول که به‌عنوان یک مکمل آنتی‌اکسیدانت مصرف می‌شود می‌تواند اثر تخریبی تریق سیس‌پلاتین متعاقب کاهش فعالیت آنزیم‌های سوپراکسید دیسموتاز، کاتالاز، افزایش مقادیر مالون‌دی‌آلدئید و آسیب بافت کبد موش‌های صحرایی را کاهش دهد (26).

همخوان بودن این مطالعه با مطالعه حاضر در این موضوع است که تمرینات منظم ورزشی به عنوان یک راهکار در جهت افزایش ظرفیت‌های آنتی‌اکسیدانتی کاربرد دارد به طوری که در بسیاری از مطالعات که بر روی بیماران وخیم صورت گرفته است فعالیت ورزشی توانسته سطوح سرمی آنتی‌اکسیدانت‌های مختلف را افزایش دهد. هم‌چنین در مطالعه Poblete و همکاران (2015)، مخالف نتایج مطالعه حاضر مشاهده کردند که تمرین تناوبی شدید نسبت به تمرینات تداومی سبب کاهش

بیش‌تر مالون‌دی‌آلدئید (MDA) در بیماران مبتلا به دیابت نوع 2 می‌شود (27). با این وجود تفاوت در نوع شرایط استرس اکسیداتیو و نمونه‌های حیوانی نسبت به نمونه‌های انسانی را می‌توان دلیل این تفاوت دانست.

دیگر نتیجه مطالعه حاضر این بود که در موش‌های صحرایی تیمار شده با داروی سیس‌پلاتین سطح سرمی ظرفیت کل آنتی‌اکسیدانی (TAC) نسبت به گروه کنترل سالم به‌طور معنی‌داری کاهش یافت. از طرفی فقط تمرین تناوبی با شدت زیاد (HIIT-CIS) به مدت 10 هفته توانست موجب افزایش سطح سرمی ظرفیت کل آنتی‌اکسیدانی (TAC) در گروه سیس‌پلاتین به همراه تمرین تناوبی با شدت زیاد (HIIT-CIS) شود و آن را به سطح گروه کنترل سالم (C) برساند. بنابراین سیس‌پلاتین از طریق افزایش تولید گونه‌های فعال و تضعیف سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی منجر به القاء استرس اکسیداتیو می‌گردد که در مطالعه حاضر نیز به صورت افزایش پروکسیداسیون لیپیدها (افزایش MDA) و کاهش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی مشاهده شده است. از طرفی در مطالعات متعدد از خواص آنتی‌اکسیدانی برخی مواد جهت کاهش و تعدیل عوارض سیس‌پلاتین استفاده شده است. برای مثال Nasr و همکاران (2014) در مطالعه خود به مطالعه اثر حفاظتی گیاه سیر در برابر استرس اکسیداتیو ناشی از داروی سیس‌پلاتین پرداخت و کاهش MDA و افزایش TAC را در موش‌های صحرایی گزارش کرد (28).

در مطالعه Delwing و همکاران (2018) که به بررسی اثر دو روش تمرین استقامتی روی تردمیل بر شاخص‌های استرس اکسیداتیو و ظرفیت آنتی‌اکسیدانتی خون و کبد موش‌های صحرایی چاق پرداخته شد، دریافتند که 8 هفته تمرین تداومی با شدت متوسط موجب کاهش سطوح سرمی و کبد ترکیبات واکنش دهنده با تیوباریتوریک اسید (TBARS) به عنوان شاخص پراکسیداسیون لیپیدها و افزایش معنادار ظرفیت آنتی‌اکسیدانی (آنزیم کاتالاز (CAT) و سوپراکسیداز

دسموتاز (SOD) موش صحرایی چاق می‌شود (29). Akdemir و همکاران (2017) و مقریان و همکاران (2020) نیز در مطالعات خود به ترتیب اثرات P-کوماریک اسید و اسنیک اسید را به عنوان آنتی اکسیدان بر موش‌های صحرایی تیمار شده با داروی سیس پلاتین مورد مطالعه قرار دادند، هر دو کاهش MDA و افزایش فاکتورهای آنتی اکسیدانی را گزارش کردند (30، 31). علاوه بر این در مطالعه حاضر مشاهده شد که در موش‌های صحرایی تیمار شده با داروی سیس پلاتین سطح سرمی آنزیم کاتالاز (CAT) به طور معنی داری افزایش یافت. همخوان با این نتایج احمدی پور و همکاران (2015) که به بررسی اثر دوزهای مختلف سیس پلاتین بر آسیب کبدی در موش صحرایی پرداختند، مشاهده کردند سطوح آنزیم‌های آنتی اکسیدانی کاتالاز (CAT)، سوپراکسیداز دسموتاز (SOD) و گلوتاتیون (GSH) در کبد این موش‌ها کاهش معنی دار و سطح شاخص‌های استرس اکسیداتیو مالون دی‌آلدئید (MDA) افزایش معنی دار یافت (32). از طرفی فقط تمرین تناوبی با شدت زیاد (HIIT-CIS) به مدت 10 هفته توانست موجب افزایش سطح سرمی آنزیم کاتالاز (CAT) در گروه سیس پلاتین به همراه تمرین تناوبی با شدت زیاد (HIIT-CIS) شود و آن را به سطح گروه کنترل سالم (C) برساند. بنابراین سیس پلاتین از طریق افزایش تولید گونه های فعال و تضعیف سیستم دفاع آنتی اکسیدانی منجر به القاء استرس اکسیداتیو می‌گردد که در مطالعه حاضر نیز به صورت افزایش پروکسیداسیون لیپیدها (افزایش MDA) و کاهش ظرفیت آنتی اکسیدانی مشاهده شده است. هم چنین همخوان با نتایج مطالعه حاضر Freitas و همکاران (2018) نیز اظهار داشتند که 2 هفته تمرین تناوبی شدید سبب افزایش در آنزیم‌های آنتی اکسیدانی SOD و CAT می‌شود (33). به نظر یکی از مکانیسم‌های مؤثر بر کاهش عوارض تیمار موش‌های صحرایی با سیس پلاتین کاهش فاکتورهای التهابی باشد، به طوری که در تأیید مطلب، Basma و همکاران (2021) گزارش کردند مصرف قرص

کاپتوپریل (Captopril) موجب کاهش معنادار بیان ژن بافت کبد فاکتور نکروز توموری آلفا (TNF α)¹، اینترلوکین-1 β (IL-1 β)⁴ و متعاقب آن کاهش MDA و افزایش CAT و SOD در موش‌های صحرایی القاء شده با سیس پلاتین می‌شود (34). در تأیید این مطالب و همخوان با نتایج مطالعه حاضر Leite و همکاران (2021) به بررسی اثر تمرینات تداومی با شدت متوسط (MICT) و تناوبی با شدت زیاد (HIIT) بر نشانگرهای التهاب در موش‌های صحرایی ماده با سمیت کلیوی ناشی از سیس پلاتین پرداختند و گزارش کردند تناوبی با شدت زیاد (HIIT) تأثیر بیش تری نسبت به تمرینات تداومی با شدت متوسط (MICT) در کاهش مقادیر بافت کلیه فاکتور نکروز توموری آلفا (TNF α)، اینترلوکین-1 β (IL-1 β)، اینترلوکین-6 (IL-6) و بیان ژن در بافت کلیه پروتئین کموتاکسیک مونوسیت 1 (MCP-1)⁵، گیرنده‌های ناقوسی شکل شماره 4 (TLR4)⁶ و فاکتور رونویسی هسته ای کاپا بی (NF- κ B)⁷ دارد (35). از طرفی اما بر خلاف نتایج مطالعه حاضر پرستش و همکاران (2020) به مقایسه تأثیر تمرین تداومی با شدت متوسط (MICT) و تمرین تناوبی با شدت بالا (HIIT) بر ساختار بیضه، سطح سرمی مالون دی‌آلدئید و ظرفیت تام آنتی اکسیدانی موش‌های صحرایی نر دیابتی پرداختند و دریافتند دو روش تمرینی MICT و HIIT از طریق کاهش قندخون، شاخص مقاومت به انسولین و سطح سرمی MDA و TAC، تأثیرات مثبتی در بهبود ساختار بیضه موش‌های صحرایی دیابتی دارند (36). با این وجود بین اثر دو روش تمرین تداومی با شدت متوسط (MICT) و تمرین تناوبی با شدت بالا (HIIT) بر سطح سرمی MDA و TAC تفاوتی از نظر اثر بخشی مشاهده نشد. به هر حال دلیل این ناهمخوانی به نظر می‌رسد به دلیل تفاوت در مکانیسم‌های فیزیولوژیکی موش‌های دیابتی در مقایسه با موش‌های صحرایی تحت القاء سیس پلاتین باشد.

1. Tumor necrosis factor alpha (TNF α)
2. Interleukin 1 β (IL10)
3. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)
4. Toll-like receptor 4 (TLR4)
5. Nuclear transcription factor kappa B (NF- κ B)

می‌توان نتایج مطالعه حاضر را برای مداخلات ورزشی بالینی قبل یا در مراحل اولیه بیماری پیشنهاد کرد، هنوز مشخص نیست که آیا پروتکل‌های تمرینی مزایای مشابهی در انسان‌ها دارند یا خیر؟ موضوع دیگری که باید در نظر گرفته شود این است که آیا جمعیت‌های بالینی مایل به اجرای پروتکل HIIT به کار رفته در مطالعه حاضر هستند، زیرا اگر چه HIIT ممکن است به دلیل مزایای بیش‌تر نسبت به MICT برای بیماران جذاب باشد، اما چنین تمریناتی به تلاش و انگیزه زیادی نیاز دارد. در مجموع می‌توان نتیجه گرفت تمرینات ورزشی منظم که در مطالعه حاضر با تأکید بر تمرین تناوبی با شدت زیاد (HIIT) جهت افزایش بیش‌تر ظرفیت آنتی‌اکسیدانتی می‌تواند در ایجاد سازگاری‌ها و کاهش شاخص پراکسیداسیون لیپیدی و در پی آن کاهش استرس اکسیداتیو ایجاد شده توسط داروی شیمی درمانی سیسپلاتین مؤثر باشد.

سپاسگزاری

این پروژه در قالب طرح پژوهشی با اعتبارات دانشگاه علوم پزشکی اراک که در شورای پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی به تصویب و انجام شده است. کد اخلاق نیز به شرح (IR.ARAKMU.REC.1401.014) در کمیته اخلاق طرح‌های پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اراک اخذ گردیده است. بدین‌وسیله از همکاری صمیمانه همه عزیزانی که ما را در انجام این مطالعه در دانشکده علوم ورزشی اراک و دانشگاه علوم پزشکی اراک یاری رساندند سپاسگزاریم.

References

1. Fitzmaurice C, Allen C, Barber R, Barregard L, Bhutta Z, Brenner H, et al. A systematic analysis for the global burden of disease study. *JAMA Oncol* 2017; 3(4): 524-548.
2. Larsen ME, Rowntree J, Young AM, Pearson S, Smith J, Gibson OJ, et al. Chemotherapy

هم‌چنین بر خلاف نتایج مطالعه حاضر Kasaei و همکاران (2019) گزارش کردند که تمرین هوازی و عصاره انگور نارس به عنوان آنتی‌اکسیدان از کلیه در برابر سمیت کلیوی ناشی از سیسپلاتین محافظت نمی‌کند. هر چند علت تفاوت در نتایج این مطالعه با مطالعه حاضر به نظر می‌رسد به دلیل تفاوت در پروتکل تمرینی و دوز تزریق سیسپلاتین (2/5 میلی گرم/کیلوگرم و وزن بدن در مقابل 5 میلی گرم/کیلوگرم وزن بدن) باشد (37). به طور کلی از مکانیسم‌ها و سازوکارهای موجود که برخی از آن‌ها در بالا ذکر شد می‌توان تمرینات ورزشی را به عنوان عامل کاهش استرس اکسیداتیو در موش‌های صحرایی تیمار شده با سیسپلاتین در نظر گرفت و با توجه به این که در این مطالعه تمرین تناوبی با شدت زیاد (HIIT) نسبت به تمرین تداومی با شدت متوسط (MICT) توانسته موجب کاهش عوارض داروی سیسپلاتین در موش‌های صحرایی شود پیشنهاد می‌گردد از این روش تمرینی برای کاهش عوارض داروی سیسپلاتین در موش‌های صحرایی استفاده شود. هم‌چنین پیشنهاد می‌شود سایر روش‌های تمرینی و دوزهای سیسپلاتین مورد مطالعه قرار گیرد و حتی متدهای پیش درمانی با تمرینات ورزشی قبل از تزریق دارو نیز بررسی شود و در صورت همپوشانی نتایج در مدل‌های انسانی نیز آزمایشات صورت گیرد و به‌عنوان راهکاری جهت مقابله با عوارض سیسپلاتین در بیماران مورد استفاده قرار گیرد.

شناخت محدودیت‌های این مطالعه، به ویژه در مورد استفاده از موش‌ها صحرایی برای آزمایش تأثیرات پروتکل‌های مختلف تمرین ورزشی مهم است. اگرچه

- side-effect management using mobile phones, 2008 30th. Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc 2008; 5152-5152.
3. 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. *Adv Drug Deliv Rev* 2008; 60(15): 1600-1614.
4. Cepeda V, Fuertes MA, Castilla J, Alonso C, Quevedo C, Pérez JM. Biochemical mechanisms of cisplatin cytotoxicity. *Anticancer Agents Med Chem* 2007; 7(1): 3-18.
 5. Gonzalez VM, Fuertes MA, Alonso C, Perez JM. Is cisplatin-induced cell death always produced by apoptosis? *Mol Pharm* 2001; 59(4): 657-653.
 6. Kelland LR. Preclinical perspectives on platinum resistance. *Drugs* 2000; 59(4): 37-38.
 7. Brozovic A, Ambriović-Ristov A, Osmak M. The relationship between cisplatin-induced reactive oxygen species, glutathione, and BCL-2 and resistance to cisplatin. *Crit Rev Toxicol* 2010; 40(4): 347-359.
 8. Szatrowski TP, Nathan CF. Production of large amounts of hydrogen peroxide by human tumor cells. *Cancer Res* 1991; 51(3): 794-798.
 9. Knight JA. Free radicals: their history and current status in aging and disease. *Ann Clin Lab Sci* 1998; 28(6): 331-346.
 10. Leaf-nosed bat. *Encyclopædia Britannica: Encyclopædia Britannica Online*; 2009.
 11. Sadzuka Y, Shoji T, Takino Y. Effect of cisplatin on the activities of enzymes which protect against lipid peroxidation. *Biochem pharmacol* 1992; 43(8): 1872-1875.
 12. Jin-Gang Z, Lindup WE. Role of mitochondria in cisplatin-induced oxidative damage exhibited by rat renal cortical slices. *Biochem pharmacol* 1993; 45(11): 2215-2222.
 13. Rahimi A, Asadi F, Rezaghi M, Kazemi S, Soorani F, Memariani Z. Natural products against cisplatin-induced male reproductive toxicity: A comprehensive review. *J Biochem Mol Toxicol* 2022; 36(3): e22970.
 14. Singh Z, Karthigesu IP, Singh P, Rupinder K. Use of malondialdehyde as a biomarker for assessing oxidative stress in different disease pathologies: a review. *Iranian J Pub Health* 2014; 43(Suppl 3): 7-16.
 15. Chambers MA, Moylan JS, Reid MB. Physical inactivity and muscle weakness in the critically ill. *Crit Care Med* 2009; 37(10): S337-S346.
 16. Ashcraft KA, Warner AB, Jones LW, Dewhirst MW. Exercise as adjunct therapy in cancer. *Semin Radiat Oncol* 2019.
 17. Kay Washington M. Colorectal carcinoma: selected issues in pathologic examination and staging and determination of prognostic factors. *Arch pathol lab Med* 2008; 132(10): 1600-1607.
 18. 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): 1073.
 19. Chevion S, Moran DS, Heled Y, Shani Y, Regev G, Abbou B, et al. Plasma antioxidant status and cell injury after severe physical exercise. *Proc Nat Acad Sci USA* 2003; 100(9): 5119-5123.
 20. Parolini M, Iacobuzio R, De Felice B, Bassano B, Pennati R, Saino N. Age-and sex-dependent variation in the activity of antioxidant enzymes in the brown trout (*Salmo trutta*). *Fish physiol Biochem* 2019; 45(1): 145-154.
 21. Usefzay O, Yari S, Amiri P, Hasanein P. Evaluation of protective effects of methylene blue on cisplatin-induced nephrotoxicity. *Biomed Pharmacother* 2022; 150: 113023.
 22. 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): 273-279.
23. 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. *J Diabetes Metab Disord* 2019; 18(2): 379-387.
 24. Olszewska A, Borkowska A, Granica M, Karolczak J, Zglinicki B, Kieda C, et al. Escape From Cisplatin-Induced Senescence of Hypoxic Lung Cancer Cells Can Be Overcome by Hydroxychloroquine. *Front Oncol* 2022; 11: 738385.
 25. Tang C, Livingston MJ, Safirstein R, Dong Z. Cisplatin nephrotoxicity: new insights and therapeutic implications. *Nat Rev Nephrol* 2023; 19(1): 53-72.
 26. Kara O, Kilitci A, Dağlioğlu . The Protective Effect of Resveratrol on Cisplatin Induced Damage in Rat Liver. *Cukurova Med J* 2022; 47(3): 990-995.
 27. Poblete Aro CE, Russell Guzmán JA, Soto Muñoz ME, Villegas González BE. Effects of high intensity interval training versus moderate intensity continuous training on the reduction of oxidative stress in type 2 diabetic adult patients: CAT. *Medwave* 2015; 15: e6212.
 28. Nasr AY. Protective effect of aged garlic extract against the oxidative stress induced by cisplatin on blood cells parameters and hepatic antioxidant enzymes in rats. *Toxicol Rep* 2014; 1: 682-691.
 29. 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. *J Physiol Sci* 2018; 68(5): 699-706.
 30. Ekinci Akdemir FN, Albayrak M, Çalik M, Bayir Y, Gülçin İ. The protective effects of p-coumaric acid on acute liver and kidney damages induced by cisplatin. *Biomedicines* 2017; 5(2): 18.
 31. Mogharabian N, Khaksari M, Eslami T, Ahmadian Chashmi N, Khastar H. Evaluation of Protective Effects of Usmic Acid in Cisplatin Induced Nephrotoxicity in Rats. *J Knowledge Health Basic Med Sci* 2020; 15(2): 10-15 (Persian).
 32. Ahmadipour A, Sharififar F, Nakhaipour F, Samanian M, Karami-Mohajeri S. Hepatoprotective effect of Zataria multiflora Boisson cisplatin-induced oxidative stress in male rat. *J Med Life* 2015; 8(4): 275-281.
 33. Freitas DA, Rocha-Vieira E, Soares BA, Nonato LF, Fonseca SR, Martins JB, et al. High intensity interval training modulates hippocampal oxidative stress, BDNF and inflammatory mediators in rats. *Physiol Behav* 2018; 184: 6-11.
 34. Eid BG, El-Shitany NA. Captopril downregulates expression of Bax/cytochrome C/caspase-3 apoptotic pathway, reduces inflammation, and oxidative stress in cisplatin-induced acute hepatic injury. *Biomed Pharmacother* 2021; 139: 111670.
 35. Leite AB, Lima HN, de Oliveira Flores C, Oliveira CA, Cunha LEC, Neves JL, et al. High-intensity interval training is more effective than continuous training to reduce inflammation markers in female rats with cisplatin nephrotoxicity. *Life Sci* 2021; 2661: 18880.

36. Parastesh M, Yousefvand Z, Moghadasi S. Comparison of the effect of moderate-intensity interval training (MICT) and high-intensity interval training (HIIT) on testicular structure, serum level of malondialdehyde and total antioxidant capacity of male diabetic rats. *Daneshvar Medicine* 2020; 27(2): 27-40.
37. Kasaei S, Keshavarz S, Mazaheri B, Zolfaghari B, Talebi A, Nematbakhsh M. Aerobic exercise and unripe grape extract as antioxidant do not protect the kidney against cisplatin induced nephrotoxicity. *J Nephropathol* 2019; 8(1): e04.