مقاله پژوهشی، صفحات ۶۰-۷۵
DOI:10.22034/jar.2026.8809.3332

تاثیر همزمان تمرین تناوبی شدید و آنتی اکسیدان کروسین بر استرس اکسیداتیو ناشی از القاء دوکسوروبیسین در بافت کلیه موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نر

ایوب عابدی [۱]، سیده ام البنین قاسمیان [۲*]

[۱] گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد بهبهان، دانشگاه آزاد اسلامی، بهبهان، ایران

[۲] گروه کلینیکال پاتولوژی دامپزشکی، واحد بهبهان، دانشگاه آزاد اسلامی، بهبهان، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۵/۰۳/۰۹ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۵/۰۸/۳۰

چکیده

مطالعه حاضر با هدف بررسی تاثیر تمرین تناوبی شدید و کروسین بر تغییرات شاخص‌های مرتبط با استرس اکسیداتیو ناشی از داروی دوکسوروبیسین در بافت کلیه موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نر، انجام شد. پژوهش حاضر از نوع تجربی بود که روی ۵۰ موش بزرگ آزمایشگاهی نر نژاد ویستار که به ۵ گروه کنترل سالم (نرمال سالین)، دوکسوروبیسین (کنترل بیمار)، دوکسوروبیسین+ کروسین (۱۰ میلی گرم)، تمرین تناوبی (۸ هفته)+ کروسین و گروه دوکسوروبیسین + تمرین تناوبی تقسیم شدند. ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه بافت برداری کلیه انجام شد. فاکتورهای آنتی‌اکسیدانی و سطوح MDA، NGAL و کراتینین در گروه‌ها مقایسه شدند. نتایج نشان داد که القای دوکسوروبیسین منجر به افزایش BUN و HSP70 ، کراتیتین و BUN و همچنین کاهش SOD و کاتالاز در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی شد ($p<۰/۰۰۵$). بین گروه دوکسوروبیسین+ کروسین+ تمرین و گروه دوکسوروبیسین + تمرین تفاوت معنی‌داری در سطوح MDA مشاهده شد ($p<۰/۰۵$). سطوح کلیوی SOD و کاتالاز در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی دریافت کننده دوکسوروبیسین پس از هشت هفته تمرین تناوبی شدید، و ترکیب تمرین تناوبی شدید و کروسین در مقایسه با گروه دوکسوروبیسین افزایش معنی‌داری یافت ($p<۰/۰۵$). سطوح NGAL و HSP70 در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی دریافت کننده دوکسوروبیسین +تمرین و گروه دوکسوروبیسین +کروسین، در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنی‌داری داشت ($p<۰/۰۵$). تمرین تناوبی شدید، کروسین و ترکیب این دو، می‌تواند با تاثیر بر تنظیم افزایشی آنزیم‌های ضد اکسایشی و نیز خنثی کردن رادیکال‌های آزاد، عوارض ناشی از سمیت دوکسوروبیسین را کاهش داده و اثر حفاظتی خود بر بافت کلیه را اعمال نمایند.

واژه های کلیدی: دوکسوروبیسین، تمرین تناوبی شدید، کروسین، آنزیم های اکسیداتیو

* نویسنده مسئول ، پست الکترونیک: Ommolbanin.Ghasemian@iau.ac.ir

نوآوری پژوهش و پیام کلی

ترکیب مداخله غیردارویی (تمرین ورزشی تناوبی شدید) با یک مکمل طبیعی (کروسین) برای مقابله با سمیت کلیوی القاشده با دوکسوروبیسین، به همراه ارزیابی همزمان شاخص‌های نوین آسیب کلیوی(NGAL) و (HSP70) در کنار فاکتورهای کلاسیک استرس اکسیداتیو، نوآوری اصلی این مطالعه است. پیام کلی این پژوهش تأکید می‌کند که استفاده همزمان از تمرین و کروسین، تأثیری هم‌افزا در تعدیل مکانیسم‌های آسیب‌رسان و تقویت ظرفیت‌های دفاعی کلیه دارد و می‌تواند به‌عنوان یک راهکار تکمیلی، در دسترس و مقرون‌به‌صرفه برای کاهش عوارض جانبی ناشی از شیمی‌درمانی پیشنهاد گردد.

مقاله پژوهشی، صفحات ۶۰-۷۵
DOI:10.22034/jar.2026.8809.3332

مقدمه

بیماری مزمن کلیوی طیفی از فرآیندهای پاتوفیزیولوژیک مختلف را در بر می‌گیرد که با کارکرد کلیوی غیر طبیعی و افت پیشرونده در میزان فیلتراسیون گلومرولی (Glomerular filtration rate) یا GFR همراه است. مطالعات انجام شده حاکی از آن است که استرس اکسیداتیو، نقش مهمی در ایجاد آسیب در ارگان‌های مختلف بدن ایفا می‌کند و نقش آن در افرادی که دارای نارسایی کلیوی هستند بالاتر از حد نرمال است. فشار اکسایشی نقش مهمی در پیشرفت بیماری مزمن کلیوی دارد. بیماری مزمن کلیوی با افزایش درجه بندی در نشانگرهای فشار اکسایشی مرتبط است که حتی ممکن است در مراحل اولیه بیماری ظاهر شود (۴).

جهت مقابله با استرس اکسیداتیو تولید شده، سلول به خوبی به سیستم دفاع آنتی اکسیدان آنزیمی شامل SOD، گلوتاتیون پراکسیداز (GSH-PX)، و CAT که اولین سد دفاع سلول در برابر حمله انواع رادیکال های اکسیژن فعال شده می باشند، تجهیز شده است (۱۹). عوامل متعددی در افزایش شکل گیری رادیکال‌های آزاد نقش دارند. از آن جمله می‌توان به عوامل حساسیت‌زایی چون کشیدن سیگار، آلودگی هوا، استرس و فشارهای روانی، حشره کش‌ها، اشعه ماورا بنفش و دیگر تشعشعات یونی، فلزات سنگین سمی نظیر سرب و کادمیوم، فعالیت‌های بدنی، الکل و بسیاری از داروها اشاره کرد (۸).

یکی از داروهایی که می‌تواند در سلول‌های سالم بدن از جمله سلول‌های کلیوی سمیت ایجاد کند و باعث تولید گونه‌های فعال اکسیژن شود داروی دوکسوروبیسین (DOX) است. دوکسوروبیسین یک آنتی بیوتیک آنتراسیکلین ضد سرطان است که دارای فعالیتی موثر و گسترده در برابر انواع تومورهای جامد انسان مانند تخمدان، سینه، ریه، رحم و سرطان دهانه رحم، بافت نرم و سارکوم‌های اولیه استخوانی، و همچنین چندین مورد انواع سرطان‌های دیگر و بدخیمی‌های هماتولوژیک می باشد (۲۴). با این حال، استفاده از آن در شیمی درمانی عمدتا به علت سمیت‌های متنوع آن از جمله سمیت قلبی، ریوی، کبدی، کلیوی، هماتولوژی و سمیت بیضه محدود شده است (۲۱).

سازوکار مسمومیت ناشی از دوکسوروبیسین بر بافت-های مختلف کاملا مشخص نشده است. شواهد نشان داده است که مسمومیت ناشی از دوکسوروبیسین ممکن است با پراکسیداسیون لیپیدی و تولید رادیکال‌های آزاد و در نهایت القاء مرگ سلولی مرتبط با آن باشد (۱۵). فعالیت بدنی منظم نقش به سزایی در فارماکوکینتیک داروها بر عهده دارد و باعث افزایش گردش خون در بافت‌های بدن بویژه کبد شده و موجب تسریع دفع مواد و فیلتراسیون از راه کلیه می‌گردد. همچنین باعث کاهش ترکیبات استرس اکسیداتیو می‌گردد (۱۲).

مطالعات متعددی نشان داده‌اند که تمرینات هوازی با افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی و کاهش استرس اکسیداتیو، می‌توانند شدت آسیب ناشی از دوکسوروبیسین را در بافت‌های مختلف از جمله قلب، کبد و کلیه کاهش دهند. در این راستا، مطالعه Hussain و همکاران (۲۰۲۱) نشان داد که تجویز کروسین در موش‌های دریافت‌کننده دوکسوروبیسین، با کاهش استرس اکسیداتیو و التهاب، افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی (مانند SOD) و بهبود آسیب‌های بافتی، از نفروتوکسیسیته ناشی از دوکسوروبیسین محافظت می‌کند (۱۳). مطالعه Altinoz و همکاران (۲۰۲۴) نیز گزارش کرد که کروسین با کاهش استرس اکسیداتیو، التهاب و فیبروز و

مقاله پژوهشی، صفحات ۶۰-۷۵
DOI:10.22034/jar.2026.8809.3332

بهبود ساختمان و عملکرد کلیه، اثر محافظتی قابل‌توجهی در برابر آسیب کلیوی ناشی از دوکسوروبیسین دارد (۵). همچنین، نتایج مطالعه داوودی و همکاران (۲۰۲۱) در مدل سمیت بیضه ناشی از دوکسوروبیسین حاکی از آن بود که تمرین تناوبی شدید، کروسین و به‌ویژه تجویز همزمان آن‌ها موجب افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی (TAC و GPx) و کاهش شاخص‌های استرس اکسیداتیو می‌گردد (۹) هرچند این مطالعه روی بافت بیضه انجام شده است، اما نشان می‌دهد که این دو مداخله می‌توانند در شرایط مسمومیت با دوکسوروبیسین مسیرهای اکسیداتیو را تعدیل کنند.

همچنین، استفاده از گیاهان دارویی با خواص بیولوژیکی مختلف به دلیل عوارض جانبی کمتر و تقلیل هزینه‌های درمان همراه با فعالیت بدنی منظم توصیه شده است. در این راستا، اثرات آنتی اکسیدانی زعفران که حاوی کروسین است مورد توجه قرار گرفته است. اثرات آنتی اکسیدانی این ماده قوی‌تر از ویتامین E ارزیابی شده است (۱). با این حال، شواهد موجود درباره اثر این مداخلات بر آسیب کلیوی القاشده توسط دوکسوروبیسین محدود بوده و نتایج مطالعات، به‌ویژه در خصوص شدت‌های مختلف تمرین و نقش کروسین، یکسان نیست. علاوه بر این، اطلاعات اندکی درباره تأثیر هم‌زمان این دو مداخله بر شاخص‌های آسیب کلیوی در این مدل وجود دارد.

از آنجا که استرس اکسیداتیو یکی از مهم‌ترین مکانیسم‌های ایجاد آسیب کلیوی ناشی از دوکسوروبیسین محسوب می‌شود، شناسایی مداخلات در دسترس و کم‌عارضه که بتوانند ظرفیت دفاع آنتی‌اکسیدانی را تقویت کرده و از شدت آسیب کلیوی بکاهند، از اهمیت بالایی برخوردار است. بنابراین، مطالعه حاضر با هدف بررسی تأثیر تمرین تناوبی شدید و کروسین بر شاخص‌های آسیب کلیوی و استرس اکسیداتیو در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی مبتلا به نفروتوکسیسیته القاشده با دوکسوروبیسین انجام شد.

مواد و روش‌ها

پژوهش حاضر از نوع تجربی بود و بر روی ۵۰ سر موش بزرگ آزمایشگاهی نر نژاد ویستار تهیه‌شده از مرکز پژوهش و تکثیر حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز انجام شد. این مطالعه پس از اخذ تأییدیه کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه آزاد اسلامی واحد بهبهان با شناسه اخلاق IR.IAU.BEHBAHAN.REC.1405.015 اجرا شد. تمامی مراحل پژوهش مطابق دستورالعمل‌های اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی و با هدف به حداقل رساندن درد، استرس و رنج حیوانات انجام گرفت.

نمونه منتخب، گروه بندی و شرایط نگهداری

نمونه‌های مورد مطالعه شامل ۵۰ سر موش بزرگ آزمایشگاهی نر نژاد ویستار با میانگین سنی ۸ هفته و میانگین وزن اولیه ۲۲۰-۲۰۰ گرم بود. حیوانات به مدت دو هفته برای سازگاری با شرایط آزمایشگاه نگهداری شدند. در این مدت، موش‌های بزرگ آزمایشگاهی در قفس‌های پلی‌کربنات شفاف با ابعاد ۳۰×۱۵×۱۵ سانتی‌متر (شرکت رازی‌راد)، تحت چرخه روشنایی–تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت، دمای ۲۲±۲ درجه سانتی‌گراد، رطوبت نسبی ۵۰±۱۰ درصد و تهویه مناسب نگهداری شدند. غذای استاندارد (شرکت خوراک دام بهپرور کرج) روزانه به میزان ۱۰ گرم به ازای هر ۱۰۰ گرم وزن بدن در اختیار حیوانات قرار گرفت و آب آشامیدنی نیز به‌صورت آزاد در بطری‌های مخصوص حیوانات آزمایشگاهی فراهم شد.

نمونه‌ها، گروه‌بندی و شرایط نگه‌داری

مقاله پژوهشی، صفحات ۶۰-۷۵
DOI:10.22034/jar.2026.8809.3332

پس از دوره سازگاری و آشنایی با نوار گردان، حیوانات به‌صورت تصادفی در پنج گروه (۱۰ سر در هر گروه) شامل: گروه کنترل سالم (نرمال سالین)، گروه کنترل- دوکسوروبیسین (کنترل بیمار)، گروه دوکسوروبیسین + کروسین (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم)، گروه دوکسوروبیسین + تمرین تناوبی و گروه دوکسوروبیسین + تمرین تناوبی + کروسین (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) تقسیم شدند.

پروتکل تمرینی

موش‌های بزرگ آزمایشگاهی گروه‌های تمرینی پیش از آغاز مداخله اصلی، به‌منظور آشنایی با نوار گردان، طی ۱۰ جلسه با سرعت ۸ تا ۱۰ متر در دقیقه، شیب صفر درصد و به مدت ۵ تا ۱۰ دقیقه تمرین سبک انجام دادند. سپس برای تعیین سرعت بیشینه، آزمون فزاینده اجرا شد؛ به‌طوری که پس از ۱۰ دقیقه گرم کردن با شدت ۴۰ تا ۵۰ درصد VO_2max، حیوانات با سرعت ۱۵ متر در دقیقه به مدت ۲ دقیقه روی نوار گردان دویدند و سرعت دستگاه هر دو دقیقه یک‌بار به میزان ۰۳/۰ متر بر ثانیه (حدود ۸/۱ تا ۲ متر در دقیقه) افزایش یافت تا زمانی که حیوان دیگر قادر به ادامه دویدن نبود. ملاک دستیابی به VO_2max، عدم افزایش مصرف اکسیژن با وجود افزایش سرعت بود که با غلظت لاکتات بیش از ۶ میلی‌مول در لیتر و نسبت VCO_2/VO_2 برابر با ۰۵/۱ تأیید شد.

در طول دوره تمرینی، هر جلسه با ۵ دقیقه گرم کردن در شدت ۴۰ تا ۵۰ درصد سرعت بیشینه آغاز شد، سپس تمرین تناوبی با شدت‌های تعیین‌شده اجرا و در پایان، ۵ دقیقه سرد کردن با همان شدت انجام گرفت. جزئیات برنامه تمرینی در جدول ۱ ارائه شده است. این پروتکل بر اساس مطالعه رضایی و همکاران (۱۳۹۷) (۲۵) طراحی و با توجه به عوارض ناشی از تجویز دوکسوروبیسین تعدیل شد. از آنجا که دوکسوروبیسین موجب کاهش توان عملکردی حیوانات می‌شد، سرعت بیشینه در ابتدای هر هفته مجدداً اندازه‌گیری و شدت تمرین بر اساس مقدار جدید تنظیم شد.

جدول ۱: پروتکل تمرین تناوبی

مراحل تمرین / مؤلفه تمرین	گرم کردن	بدنه اصلی تمرین				سرد کردن
		هفته اول	هفته دوم	هفته سوم	ابتدای هفته چهارم به بعد	
شدت تمرین	۴۰ تا ۵۰ درصد سرعت بیشینه (۱۵ تا ۲۰متر)	۸۰ درصد سرعت بیشینه (۲۸متر در دقیقه)	۸۵ درصد سرعت بیشینه (۳۰ متر در دقیقه)	۹۰ درصد سرعت بیشینه (۳۲ متر در دقیقه)	۹۰ درصد سرعت بیشینه (۳۲ متر در دقیقه)	۴۰ تا ۵۰ درصد سرعت بیشینه
مدت تمرین	۵ دقیقه	۲ تکرار ۲ دقیقه ای با شدت بالا- یک تکرار شدت ۴۰ درصد ۱۶ دقیقه	۴ تکرار ۲ دقیقه ای با شدت بالا- ۳ تکرار شدت ۴۰ درصد ۲۴ دقیقه	۶ تکرار ۲ دقیقه ای با شدت بالا- ۵ تکرار شدت ۴۰ درصد ۳۲ دقیقه	۸ تکرار ۲ دقیقه ای با شدت بالا- ۷ تکرار شدت ۳۰ درصد ۴۰ دقیقه	۵ دقیقه

نحوه تهیه و مصرف کروسین

کروسین به‌صورت پودر با خلوص ۹۸ درصد (Sigma، آمریکا) در ویال‌های یک و پنج گرمی تهیه شد. در

مقاله پژوهشی، صفحات ۶۰-۷۵
DOI:10.22034/jar.2026.8809.3332

گروه‌های دریافت‌کننده کروسین و گروه دریافت‌کننده همزمان تمرین و کروسین، این ترکیب با دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن در حجم ۱۰ میلی‌لیتر بر کیلوگرم نرمال سالین حل و به مدت ۸ هفته، در روزهای تمرین، از طریق گاواژ خوراکی تجویز شد. به‌منظور یکسان‌سازی شرایط آزمایش، گروه‌های کنترل سالم و کنترل-دوکسوروبیسین نیز حجم معادل نرمال سالین را به روش گاواژ دریافت کردند (۲۸).

تهیه و تزریق دوکسوروبیسین و سالین

دوکسوروبیسین (Ebewe، بلژیک) برای القای آسیب کلیوی مورد استفاده قرار گرفت. حیوانات گروه‌های دریافت‌کننده دوکسوروبیسین، هفت دوز ۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم (دوز تجمعی ۱۴ میلی‌گرم بر کیلوگرم) را به‌صورت تزریق داخل صفاقی دریافت کردند. تزریق‌ها از پایان هفته اول تا پایان هفته هفتم، هر هفته یک بار، ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین و ۲۴ ساعت پیش از جلسه تمرینی بعدی انجام شد. برای یکسان‌سازی شرایط آزمایش، سایر گروه‌ها نیز در همان زمان و به همان حجم، سالین ۰/۹ درصد دریافت کردند. به‌منظور حذف اثر ریتم شبانه‌روزی، تمامی تزریق‌ها در ساعت ثابت (حدود ساعت ۱۰ صبح) انجام شد (۱۸).

بافت‌برداری و آنالیزهای بیوشیمیایی

چهل و هشت ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی و پس از ۱۰ تا ۱۲ ساعت ناشتایی، حیوانات با تزریق داخل صفاقی کتامین (۹۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) و زایلازین (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) بیهوش شدند. سپس با شکافتن حفره شکمی، کلیه‌ها به‌دقت خارج، شستشو و توزین شدند. بخشی از بافت کلیه بلافاصله در دمای ۷۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد تا برای اندازه‌گیری مالون‌دی‌آلدئید (MDA)، سوپراکسید دیسموتاز (SOD) و کاتالاز (CAT) مورد استفاده قرار گیرد. به‌منظور کاهش اثرات ریتم شبانه‌روزی، نمونه‌گیری بین ساعت ۸ تا ۱۱:۳۰ صبح انجام شد. اندازه‌گیری MDA، SOD و CAT با استفاده از کیت‌های اختصاصی و به روش الایزا (ساخت آلمان) انجام گرفت.

برای سنجش پروتئین شوک حرارتی ۷۰ (HSP70) و لیپوکالین وابسته به ژلاتیناز نوتروفیل (NGAL)، کلیه چپ پس از جداسازی، شستشو و توزین، به‌طور کامل همگن شد و حدود ۵۰ تا ۱۰۰ میلی‌گرم از بافت کلیه چپ برای آنالیز برداشت گردید. نمونه‌ها با استفاده از بافر لیز حاوی مهارکننده‌های پروتئازی همگن‌سازی شده و سپس به مدت ۱۰ تا ۱۵ دقیقه در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد و با سرعت ۱۰۰۰۰×g سانتریفیوژ شدند. سوپرناتانت حاصل تا زمان انجام آزمون در دمای ۷۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. غلظت HSP70 و NGAL با استفاده از کیت‌های الایزای ساندویچی اختصاصی (Elabscience، چین) و مطابق دستورالعمل شرکت سازنده اندازه‌گیری و جذب نوری نمونه‌ها در طول موج ۴۵۰ نانومتر توسط دستگاه الایزا ریدر ثبت شد.

غلظت سرمی نیتروژن اوره خون (BUN) و کراتینین با استفاده از کیت‌های تجاری و دستگاه Cobas c311 (Roche Diagnostics، آلمان) اندازه‌گیری شد.

روش‌های آماری

تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۷ انجام شد و نمودارها در نرم‌افزار Microsoft

مقاله پژوهشی، صفحات ۶۰-۷۵
DOI:10.22034/jar.2026.8809.3332

Excel ترسیم شدند. برای توصیف داده‌ها از آمار توصیفی شامل میانگین و انحراف معیار استفاده شد. پس از بررسی پیش‌فرض‌های آماری، مقایسه گروه‌ها با استفاده از آزمون تحلیل واریانس یک راهه (One-way ANOVA) انجام گرفت و در صورت معنی‌دار بودن نتایج، از آزمون تعقیبی توکی برای مقایسه‌های زوجی استفاده شد. سطح معنی‌داری آماری در تمامی آزمون‌ها کمتر از۰/۰۵ (P<۰/۰۵) در نظر گرفته شد.

نتایج

میانگین و انحراف معیار سطوح کلیوی شاخص‌های آنتی اکسیدانی، کراتینین و BUN در گروه‌های مختلف در جدول ۲ نشان داده شده است.

جدول ۲: میانگین سطوح کلیوی شاخص های آنتی اکسیدانی، کراتینین و BUN در گروه‌های مختلف

متغیرها	کنترل سالم (۱۰ سر)	کنترل- دوکسوروبیسین (۱۰ سر)	دوکسوروبیسین +تمرین (۱۰ سر)	دوکسوروبیسین + کروسین (۱۰ سر)	دوکسوروبیسین + کروسین +تمرین (۱۰ سر)
MDA (nmol/mg)	۶۷/۲ ± ۳/۳۲	۸۶/۵۶ ± ۳/۷۵	۶۸/۶۵ ± ۲/۷۴	۷۶/۵۴ ± ۲/۴۸	۶۶/۰۳ ± ۳/۲۸
SOD (U/mg)	۱۴۲/۳۲ ± ۶/۸	۷۲/۶۳ ± ۴/۶۱	۱۰۱/۰۳ ± ۴/۵۱	۸۱/۰۵ ± ۶/۳۱	۱۰۵/۸۶ ± ۵/۱۱
CAT (nmol/g)	۶۸/۳۸ ± ۳/۶۷	۳۹/۲۱ ± ۳/۳۶	۵۱/۲۱ ± ۳/۰۷	۴۰/۴۷ ± ۳/۸۵	۵۴/۲۶ ± ۵/۴۲
NGAL (ng/mg)	۱۱/۴۴ ± ۱/۵۹	۱۸/۴۳ ± ۱/۸۷	۱۵/۵ ± ۲/۷۴	۱۶/۴۸ ± ۲/۷	۱۲/۶۶ ± ۱/۳۹
HSP70 (ng/mg)	۵/۲۱ ± ۱/۵	۱۲/۲ ± ۱/۷۸	۸/۲۸ ± ۱/۴۹	۸/۷۹ ± ۱/۵۸	۶/۷۱ ± ۰/۹۱
BUN (mg/dl)	۱۵/۰۵ ± ۰/۸۸	۱۸/۳ ± ۱/۶۲	۱۶/۶ ± ۱/۲۳	۱۶/۴۵ ± ۱/۰۵	۱۵/۳۱ ± ۲/۲۷
کراتینین (mg/dl)	۰/۲۴ ± ۰/۰۶	۰/۳۶ ± ۰/۱۱	۰/۳ ± ۰/۰۵	۰/۲۸ ± ۰/۰۶	۰/۲۶ ± ۰/۰۶

داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار (Mean±SD) برای ۱۰ سر موش در هر گروه گزارش شده است. تحلیل آماری با استفاده از آزمون ANOVA یک‌طرفه و تست تعقیبی توکی (Tukey) انجام گردید.

MDA: مالون‌دی‌آلدئید؛ SOD: سوپراکسید دیسموتاز؛ CAT: کاتالاز؛ NGAL: لیپوکالین وابسته به ژلاتیناز نوتروفیل؛ HSP70: پروتئین شوک حرارتی ۷۰؛ BUN: نیتروژن اوره خون.

نتایج تحلیل واریانس یک راهه سطوح MDA، SOD، CAT، NGAL، HSP70، BUN و کراتینین در گروه‌های مختلف در جدول شماره ۲ نمایش داده شده است.

جدول ۲. تحلیل واریانس یک طرفه شاخص های آنتی اکسیدانی، کراتینین و BUN درگروه‌های مختلف

پارامترها	مجموع مربعات	درجات آزادی	میانگین مربعات	F	p
MDA	۲۹۰۰/۵	۴	۷۲۵/۱	۲۴/۲	<۰/۰۰۵*
SOD	۲۹۵۲۴/۹	۴	۷۳۸۱/۲	۲۶۶/۸	<۰/۰۰۵*
CAT	۵۸۷۰/۷	۴	۱۴۶۷/۶	۱۳/۶	<۰/۰۰۵*

مقاله پژوهشی، صفحات ۶۰-۷۵
DOI:10.22034/jar.2026.8809.3332

NGAL	۳۲۲/۹	۴	۸۰/۷	۱۷/۶	<۰/۰۰۵*
HSP70	۲۷۴/۸	۴	۶۸/۷	۲۹/۴	<۰/۰۰۵*
BUN	۶۶/۴۴	۴	۱۶/۶	۷/۳	<۰/۰۰۵*
کراتینین	۰/۰۸	۴	۰/۰۲	۳/۷	۰/۰۱*

آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه (One-way ANOVA)

*مقادیر P<۰/۰۵ از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شدند.

MDA: مالون‌دی‌آلدئید؛ SOD: سوپراکسید دیسموتاز؛ CAT: کاتالاز؛ NGAL: لیپوکالین وابسته به ژلاتیناز نوتروفیل؛ HSP70: پروتئین شوک حرارتی ۷۰؛ BUN: نیتروژن اوره خون.

شاخص‌های استرس اکسیداتیو

نتایج تحلیل واریانس یک‌طرفه نشان داد که بین گروه‌های مورد مطالعه از نظر سطوح MDA تفاوت آماری معنی‌داری وجود داشت (F (۴و۴۵)=۲۴/۲۸۱، P<۰/۰۰۵، η^2=۰/۶۸۳). نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد که سطح MDA در گروه کنترل- دوکسوروبیسین نسبت به گروه کنترل سالم به‌طور معنی‌داری افزایش یافته بود (P<۰/۰۰۵). همچنین، سطح MDA در گروه‌های دوکسوروبیسین + تمرین تناوبی شدید (P=۰/۰۲۰) و دوکسوروبیسین + کروسین (P<۰/۰۰۵) در مقایسه با گروه کنترل- دوکسوروبیسین به‌طور معنی‌داری کاهش یافت. علاوه بر این، گروه دوکسوروبیسین + تمرین تناوبی شدید + کروسین نیز در مقایسه با گروه کنترل- دوکسوروبیسین کاهش معنی‌داری در سطح MDA نشان داد (P<۰/۰۰۵). با این حال، بین گروه دوکسوروبیسین + تمرین تناوبی شدید و گروه دوکسوروبیسین + تمرین تناوبی شدید + کروسین تفاوت آماری معنی‌داری مشاهده نشد (P=۰/۷۵۰)

بین گروه‌های مورد مطالعه از نظر سطوح کلیوی SOD تفاوت آماری معنی‌داری وجود داشت (F (۴و۴۵)=۲۶۶/۸۷۰، P<۰/۰۰۵، η^2=۰/۹۶۰). نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد که سطح SOD در گروه کنترل-دوکسوروبیسین نسبت به گروه کنترل سالم به‌طور معنی‌داری کاهش یافته بود (P<۰/۰۰۵). همچنین، سطوح SOD در گروه دریافت‌کننده دوکسوروبیسین + تمرین تناوبی شدید (P<۰/۰۰۵) و گروه دریافت‌کننده دوکسوروبیسین + تمرین تناوبی شدید + کروسین(P<۰/۰۰۵)در مقایسه با گروه دوکسوروبیسین به‌طور معنی‌داری افزایش یافت. با این حال، تجویز کروسین به‌تنهایی تغییر معنی‌داری در سطح SOD نسبت به گروه دوکسوروبیسین ایجاد نکرد (P=۰/۸۵۰). همچنین، بین گروه دوکسوروبیسین + کروسین و گروه دوکسوروبیسین + تمرین تناوبی شدید + کروسین از نظر سطح SOD تفاوت آماری معنی‌داری مشاهده نشد (P=۰/۴۵۰)

بین گروه‌های مورد مطالعه از نظر سطوح کلیوی کاتالاز تفاوت آماری معنی‌داری وجود داشت (F (۴و۴۵)=۱۳/۶۰۱، P<۰/۰۰۵، η^2=۰/۵۴۷). نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد که سطح CAT در گروه دوکسوروبیسین نسبت به گروه کنترل سالم به‌طور معنی‌داری کاهش یافته بود (P<۰/۰۰۵). با این حال، هیچ‌یک از سایر مقایسه‌های زوجی بین گروه‌ها از نظر آماری معنی‌دار نبود (P>۰/۰۵).

شاخص‌های عملکرد کلیه

مقاله پژوهشی، صفحات ۶۰-۷۵
DOI:10.22034/jar.2026.8809.3332

نتایج تحلیل واریانس یک‌طرفه نشان داد که بین گروه‌های مورد مطالعه از نظر سطوح کلیوی NGAL تفاوت آماری معنی‌داری وجود داشت (۱۷/۶۷۳=(۴و۴۵) F، P<۰/۰۰۵، η^2=۰/۶۱۱). نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد که سطح NGAL در گروه دوکسوروبیسین نسبت به گروه کنترل سالم به‌طور معنی‌داری کاهش یافته بود (P<۰/۰۰۵). همچنین، سطوح NGAL در گروه‌های دوکسوروبیسین + تمرین تناوبی شدید(P<۰/۰۰۵) و دوکسوروبیسین + کروسین (P<۰/۰۰۵) همچنان در مقایسه با گروه کنترل سالم به‌طور معنی‌داری پایین‌تر بود. با این حال، بین گروه دوکسوروبیسین + تمرین تناوبی شدید + کروسین و گروه کنترل سالم تفاوت آماری معنی‌داری مشاهده نشد (P=۰/۷۰۷). همچنین، سطح NGAL در گروه دوکسوروبیسین + تمرین تناوبی شدید + کروسین در مقایسه با گروه دوکسوروبیسین به‌طور معنی‌داری بیشتر بود (P<۰/۰۰۵).

بین گروه‌های مورد مطالعه از نظر سطوح HSP70 تفاوت آماری معنی‌داری وجود داشت (۲۹/۴۹۹=(۴و۴۵) F، P<۰/۰۰۵، η^2=۰/۷۲۴). نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد که سطح HSP70 در گروه دوکسوروبیسین نسبت به گروه کنترل سالم به‌طور معنی‌داری کاهش یافته بود (P<۰/۰۰۱). همچنین، سطوح HSP70 در گروه‌های دوکسوروبیسین + تمرین تناوبی شدید (P<۰/۰۰۵) و دوکسوروبیسین + تمرین تناوبی شدید + کروسین (P<۰/۰۰۵) در مقایسه با گروه دوکسوروبیسین به‌طور معنی‌داری افزایش یافت. علاوه بر این، سطح HSP70 در گروه دوکسوروبیسین + تمرین تناوبی شدید + کروسین در مقایسه با گروه دوکسوروبیسین + کروسین نیز به‌طور معنی‌داری بیشتر بود (P=۰/۰۳۰).

بین گروه‌های مورد مطالعه از نظر سطوح BUN تفاوت آماری معنی‌داری وجود داشت (۷/۳۹۷=(۴و۴۵) F، P<۰/۰۰۵، η^2=۰/۳۹۷). آزمون تعقیبی نشان داد که سطح BUN در گروه دوکسوروبیسین نسبت به گروه کنترل سالم به‌طور معنی‌داری افزایش یافته بود (P<۰/۰۰۵). همچنین، سطح BUN در گروه دوکسوروبیسین + تمرین تناوبی شدید + کروسین در مقایسه با گروه دوکسوروبیسین به‌طور معنی‌داری کاهش یافت (P=۰/۰۰۱). با این حال، بین گروه دوکسوروبیسین و گروه‌های دوکسوروبیسین + تمرین تناوبی شدید (P=۰/۱۰۳).و دوکسوروبیسین + کروسین (P=۰/۰۶۰) تفاوت آماری معنی‌داری مشاهده نشد.

بین گروه‌های مورد مطالعه از نظر غلظت کراتینین تفاوت آماری معنی‌داری مشاهده شد (۳/۷۳۷=(۴و۴۵) F، P=۰/۰۱۰، η^2=۰/۲۴۹). نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد که غلظت کراتینین در گروه دوکسوروبیسین نسبت به گروه کنترل سالم به‌طور معنی‌داری افزایش یافته بود (P=۰/۰۰۸). همچنین، گروه دوکسوروبیسین + تمرین تناوبی شدید + کروسین در مقایسه با گروه کنترل-دوکسوروبیسین کاهش معنی‌داری در غلظت کراتینین نشان داد (P=۰/۰۳۰) سایر مقایسه‌های زوجی از نظر آماری معنی‌دار نبودند (P>۰/۰۵).

بحث

یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد که القای دوکسوروبیسین منجر به افزایش معنی‌دار سطوح کلیوی MDA نسبت به گروه کنترل سالم در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی شد. در مقابل انجام ۸ هفته تمرین تناوبی، مصرف کروسین و ترکیبی از این دو توانست به طور معناداری این نتایج را معکوس کند. این نتایج با یافته-های دیگر مطالعات هم‌خوانی دارد (۱, ۱۳). اکسید

مقاله پژوهشی، صفحات ۶۰-۷۵
DOI:10.22034/jar.2026.8809.3332

نیتریک (NO) یک رادیکال آزاد گازی است که به عنوان یک عامل سمی عمل می‌کند. نقش احتمالی دوکسوروبیسین در متابولیسم NOS از طریق تحریک مستقیم یا غیر مستقیم تولید NO در نتیجه افزایش تولید رادیکال‌های آزاد، می‌باشد. احتمالا استفاده از کروسین و تمرین تناوبی منظم از طریق تنظیم افزایشی تولید پروتئین‌های ضداکسایشی باعث خنثی سازی رادیکال‌های آزاد ناشی از دوکسوروبیسین می‌گردد (۱۰). تاثیرات حمایتی تمرینات تناوبی شدید در برابر مسمومیت کلیوی ناشی از دوکسوروبیسین احتمالا در نتیجه کنترل مکانیسم اصلی مسمومیت کلیوی ناشی از دوکسوروبیسین یعنی افزایش تولید اکسیدان‌ها توسط میتوکندری است. به‌نظر می‌رسد تمرین میزان اکسیژن مصرفی را ۱۰ تا ۲۰ برابر افزایش می دهد و فعالیت SOD و CAT کلیوی را به دنبال دارد. تمرین تناوبی سیستم آنتی اکسیدان کلیه و عملکرد میتوکندریایی را با هدف کاهش تشکیل محصولات جانبی پراکسیداسیون لیپید و افزایش حفاظت آنتی اکسیدان‌ها مثل SOD و CAT و پروتئین های شوک گرمایی بعد از محرک‌های اختصاصی استرس اکسیداتیو تنظیم می‌کند. افزایش معنادار فعالیت SOD و CAT در اثر تمرین‌های منظم هوازی ممکن است منجر به فعالسازی فعالیت آنزیم از طریق پروتئین سنتاز حاصل از دوکسوروبیسین شود (۵). مکانیسم احتمالی دیگر آن است که تمرین و کروسین سبب افزایش سایتوکین‌های ضدالتهابی مانند اینتر لوکین ۱۰ (IL-10) می‌شود. در این راستا، نشان داده شده است که گیرنده‌های IL-10 روی قشر کلیه قرار دارد. با فعال شدن گیرنده‌های آن از طریق فعال شدن فاکتور نسخه برداری Nrf2، میزان بیان ژنSOD افزایش یافته و از این طریق منجر به افزایش ظرفیت دفاعی آنتی اکسیدانی در بافت کلیه می‌شود (۲, ۱۷).

همچنین، فعالیت بدنی منظم از طریق کاهش TNF-α و NFκB مانع از تولید بیشتر رادیکال‌های آزاد در بافت کلیه می‌گردد (۳۱).

دیگر یافته‌ها نشان داد که القای دوکسوروبیسین منجر به کاهش معنی‌دار سطوح کلیوی SOD و کاتالاز نسبت به گروه کنترل سالم در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی و در نتیجه موجب سمیت کلیوی شد. در مطالعه Samarghandian همکاران (۲۰۱۶)، کاهش شاخص MDA و افزایش SOD و CAT کلیوی متعاقب تجویز دکسوروبیسین که تحت درمان با کروسین (۳۰ میلی گرم در کیلوگرم) قرار گرفتند، شد (۲۶). این یافته توسط دیگر مطالعات نیز تایید شد (۱۴, ۲۲, ۲۷, ۲۹). این امر ممکن است در نتیجه کاهش سرعت فیلتراسیون گلومرولی (GFR) و افزایش میزان لیپیدپراکسیداسیون، هیدروژن پراکسیداز و کاهش میزان آنزیم‌های آنتی اکسیدان باشد. در مقابل ۸ هفته مصرف کروسین به تنهایی نتوانست باعث افزایش معنی‌دار سطوح کلیوی سوپراکسیددیسموتاز و کاتالاز در گروه‌های تجربی دریافت کننده دوکسوروبیسین شود که این نتایج با نتایج مطالعه نقی زاده و همکاران (۲۰۱۰) مغایر بود. اختلاف احتمالا به دلیل تفاوت در میزان کروسین باشد. با این حال، در مطالعه حاضر، هنگامی کروسین که با تمرین تناوبی شدید ترکیب شد، کاهش معناداری در شاخص MDA و افزایش معناداری در آنزیم‌های آنتی اکسیدانتی مشاهده شد. در مطالعه Hussain و همکاران (۲۰۲۱) تزریق دوکسوروبیسین با دوز ۳/۵ میلی گرم در کیلوگرم و مصرف کروسین با دوز ۱۰۰ میلی گرم در کیلوگرم به مدت سه هفته، تاثیر محافظتی کلیوی را با افزایش معنی‌دار فعالیت کلیه با کاهش بیان مارکرهای MDA و واسطه‌های التهابی از قبیل NF-TNFαوκB, iNOS, COX2 نشان داد (۱۳). به نظر

مقاله پژوهشی، صفحات ۶۰-۷۵
DOI:10.22034/jar.2026.8809.3332

می‌رسد که کروسین، در سلول‌های بافت‌های مختلف بدن با رادیکال‌های آزاد و احتمالا با مواد حدواسط اکسیدان واکنش می‌دهد و به این ترتیب غشاهای سلولی را با متوقف کردن واکنش زنجیرهای رادیکال آزاد حفظ می‌کند.

دیگر یافته مطالعه حاضر، حاکی از اثر بخشی محافظتی تمرین تناوبی با شدت بالا و کروسین بر HSP70 و NGAL بود. در همین راستا، مطالعه Bozorgi و همکاران (۲۰۲۳) رابطه بین HSP70 ، اینترلوکین-۶ (IL-6) و فاکتور نکروز تومور-α (TNFα) در یک جلسه فعالیت بدنی شدید با و بدون مکمل زعفران ارزیابی کردند. غلظت TNFα و HSP70 پس از فعالیت بدنی، هم قبل و هم بعد از مکمل زعفران، کاهش یافت و افزایش آن‌ها با یکدیگر همبستگی مثبت داشت. در نهایت، مکمل زعفران ده روزه، تأثیرات مثبتی بر پاسخ‌های ایمنی ذکر شده پس از فعالیت بدنی نشان داد (۷). نتایج در خصوص تاثیر فعالیت بدنی منظم بر تغییرات متابولیکی و تولید HSP70 نشان داده است که افزایش شدت تمرین می‌تواند سطح این پروتئین را افزایش دهد (۲۰, ۲۳, ۳۰).

یافته‌های مطالعه Bakal و همکاران (۲۰۱۹) نتایج نشان داد که مقادیر NGAL ادرار و خون می‌توانند به عنوان نشانگرهای غیرتهاجمی ترومای غیرنافذ کلیه مورد استفاده قرار گیرند. آزمایش‌های NGAL در تشخیص آسیب کلیوی که ثانویه به ایسکمی یا سایر بیماری‌ها ایجاد می‌شود و در پایش این بیماری‌ها مهم هستند. NGAL عضو شناخته شده‌ای از خانواده لیپوکالین است (۶).

مطالعه Gad و همکاران (۲۰۲۵) نشان داد که تجویز دوکسوروبیسین (DOX) موجب افزایش معنی‌دار سطح NGAL در کلیه موش‌ها در مقایسه با گروه کنترل شد. برعکس، درمان با فلاونوئیدها باعث کاهش معنی‌دار این پارامتر گردید. این یافته، نتیجه مطالعه حاضر را تایید می‌کند (۱۱). NGAL پروتئین اجزای ضروری گلومرول‌ها و عملکرد توبول‌های کلیوی می‌باشد و نشانگرهای آسیب توبولی را نشان می‌دهد (۱۶). تا کنون مطالعات بسیار کمی در خصوص اثر محافظتی کلیوی فلاونوئیدها در برابر آسیب توبولی کلیوی ناشی از DOX انجام شده است. کاهش سطح NGAL ممکن است به اثر محافظتی فلاونوئیدها بر گلومرول و بهبود فیلتراسیون کلیوی نسبت داده شود. تحقیقات تجربی قبلی، مزایای محافظتی کلیوی فلاونوئیدها را در برابر انواع شرایط آسیب کلیوی مضر، از جمله نفرکتومی یک طرفه و بیماری لش-نیهان در مدل موش نشان داده است. بنابراین، NGAL ممکن است با تعدیل ساختار و عملکرد تغییر یافته گلومرول و لوله‌های کلیوی ناشی از DOX، اثرات محافظتی کلیوی اعمال کند (۳).

دیگر یافته مطالعه حاضر حاکی از تاثیر کروسین به‌همراه تمرین بر شاخص‌های نیتروژن اوره خون و کراتینین بود. در ان راستا مطالعه Hussain و همکاران (۲۰۲۱) که با هدف بررسی اثرات محافظتی احتمالی کروسین در برابر نفروتوکسیسیتی ناشی از دوکسوروبیسین انجام شد، نشان داد که درمان با کروسین اثرات محافظتی کلیوی دارد که با بهبود قابل توجه عملکرد کلیه و همچنین کاهش سطوح نیتروژن اوره خون و کراتینین در موش-های تحت درمان با کروسین همراه بود (۱۳).

مطالعه حاضر اثر محافظتی درمان کروسین را بر مشکلات کلیوی ناشی از تجویز دوکسوروبیسین تایید کرد. تجویز دوکسوروبیسین باعث وخامت قابل توجه عملکرد کلیه شد. همچنین مکمل کروسین و تمرین

مقاله پژوهشی، صفحات ۶۰-۷۵
DOI:10.22034/jar.2026.8809.3332

وضعیت اکسیدان/آنتی اکسیدان کلیه را بهبود می بخشد. اثر ضد التهابی کروسین بر اساس خواص آنتی اکسیدانی و مهار رادیکال‌های آزاد صورت می‌گیرد. در مجموع، مصرف آنتی اکسیدان‌ها از جمله کروسین، جهت بهبود بیماری مزمن کلیوی مفید و سودمند است. نتایج به دست آمده این پتانسیل را دارد که به طور قابل توجهی مدیریت سنتی بیماری کلیوی مزمن را تحت تأثیر قرار دهد. بر این اساس، توان‌بخشی کلیوی باید به عنوان یک جزء اصلی یا ابتدایی در درمان CKD بنا نهاده شود.

نتیجه گیری

یافته‌های پژوهش حاضر بیانگر اثرات پاتولوژیکی دوکسوروبیسین، بر بافت کلیوی موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نر از طریق بهبود سطوح MDA ، SOD، کاتالاز، HSP70 و NGAL، کراتینین و اوره بافت کلیه بود. اجرای هرکدام از روش‌های درمانی تمرینات تناوبی شدید، مکمل سازی با آنتی اکسیدان کروسین و ترکیبی از دو روش درمانی فوق به مدت ۸ هفته، منجر به حمایت در برابر مرگ سلولی ناشی از تیمار با دوکسوروبیسین شد. بنابراین، استفاده از مکمل آنتی اکسیدان کروسین و تمرین تناوبی با شدت بالا و ترکیب آن می‌تواند به‌عنوان روش مؤثر، جهت کاهش آسیب کلیوی و حمایت بافت کلیه در مقابل آسیب‌های ناشی از در معرض قرار گرفتن داروهای شیمیایی و بیماری های مزمن بکار رود.

پیام مقاله

این پژوهش نشان داد که تمرین تناوبی شدید و کروسین هر یک با بهبود شاخص‌های آسیب کلیوی، احتمالا از طریق کاهش استرس اکسیداتیو و تقویت دفاع آنتی‌اکسیدانی، می‌توانند بخشی از آسیب کلیوی القاشده توسط دوکسوروبیسین را تعدیل کنند. همچنین، گروه دریافت‌کننده همزمان تمرین و کروسین نیز بهبود این شاخص‌ها را نشان داد. ازاین‌رو، این مداخلات می‌توانند به‌عنوان راهبردهای حمایتی و مکمل برای کاهش عوارض کلیوی مرتبط با شیمی‌درمانی، در کنار درمان اصلی، مطرح شوند.

محدودیت‌ها

۱. تنها یک دوز کروسین (۱۰mg/kg) و یک الگوی مشخص از HIIT بررسی شد؛ بنابراین پاسخ وابسته به دوز/شدت به‌طور کامل روشن نیست.
۲. شاخص‌های مطالعه عمدتاً بیوشیمیایی بودند و ارزیابی‌های تکمیلی مانند آسیب‌شناسی بافتی یا سنجش‌های دقیق‌تر مولکولی/ژن‌بیان محدود بود.
۳. اثرات طولانی‌مدت و پایداری تغییرات پس از قطع مداخله (follow-up) بررسی نشد.
۴. کنترل دقیق برخی عوامل مداخله‌گر (مانند تفاوت‌های فردی در پاسخ به تمرین، استرس ناشی از تردمیل/گاواژ) می‌تواند محدودیت ایجاد کند.

پیشنهادات برای مطالعات آتی

۱. مقایسه پروتکل‌های مختلف تمرینی (HIIT با شدت‌های متفاوت، تمرین هوازی پیوسته، تمرین مقاومتی و پروتکل‌های ترکیبی).
۲. افزودن ارزیابی‌های آسیب‌شناسی کلیه و مسیرهای مولکولی مرتبط با استرس اکسیداتیو

مقاله پژوهشی، صفحات ۶۰-۷۵
DOI:10.22034/jar.2026.8809.3332

و التهاب (مانند مسیرهای آنتی‌اکسیدانی و پاسخ‌های سلولی به استرس).

۳. انجام مطالعات با حیوانات ماده و نیز بررسی اثرات در سنین مختلف برای افزایش قابلیت تعمیم.

۴. طراحی مطالعات کارآزمایی بالینی در بیماران دریافت‌کننده دوکسوروبیسین با ملاحظات ایمنی، پایش دقیق عملکرد کلیه، و استانداردسازی تمرین

ملاحظات اخلاقی

پژوهش حاضر با رعایت اصول اخلاق در پژوهش‌های حیوانی انجام شد و تلاش گردید حداقل رنج، استرس و آسیب به حیوانات وارد شود و تعداد نمونه‌ها در عین کفایت آماری، به حداقل لازم محدود گردد.

رعایت دستورالعمل‌های اخلاقی

این مطالعه با تأیید کمیته اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی واحد بهبهان انجام شد: IR.IAU.BEHBAHAN.REC.1405.015.

تمامی مراحل نگهداری، مداخله و نمونه‌برداری مطابق دستورالعمل‌های استاندارد کار با حیوانات آزمایشگاهی و پروتکل مصوب اجرا شد.

منابع مالی

این پژوهش حامی مالی خارجی نداشته و تمامی هزینه‌های مربوط به تهیه حیوانات، کروسین، داروی دوکسوروبیسین، تست‌های آزمایشگاهی و اجرای پروتکل تمرینی توسط نویسندگان مقاله تامین شده است.

مشارکت نویسندگان

طراحی مطالعه، ایده اولیه و نظارت علمی بر عهده نویسنده اول/مسئول بود؛ اجرای پروتکل تمرینی، مراقبت از حیوانات و نمونه‌گیری بافت کلیه توسط نویسنده دوم صورت پذیرفت؛ تحلیل‌های آزمایشگاهی (سنجش مارکرها) و تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها توسط نویسنده دوم انجام شد و نگارش اولیه، ویرایش نهایی و تایید ساختار مقاله با مشارکت و همفکری تمامی نویسندگان صورت گرفت.

تعارض در منافع

نویسندگان این مقاله تعارض در منافع ندارند.

سپاسگزاری

این تحقیق با همکاری دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز و مرودشت انجام گرفته است که بدین وسیله تشکر و قدردانی می گردد.

مقاله پژوهشی، صفحات ۶۰-۷۵
DOI:10.22034/jar.2026.8809.3332

فهرست منابع

1. Abdulkareem Aljumaily, S. A., Demir, M., Elbe, H., Yigitturk, G., Bicer, Y., & Altinoz, E. (2021). Antioxidant, anti-inflammatory, and anti-apoptotic effects of crocin against doxorubicin-induced myocardial toxicity in rats. *Environmental Science Pollution Research*, 28(46),65802-65813
2. Abreu, C. C., Cardozo, L., Stockler-Pinto, M. B., Esgalhado, M., Barboza, J. E., Frauches, R., & Mafra, D. (2017). Does resistance exercise performed during dialysis modulate Nrf2 and NF-κB in patients with chronic kidney disease? *Life Sci*, 188, 192-197
3. Akintunde, J. K., Falomo, I. M., Akinbohun, O. M., Erinoso, S. O., Ugwor, E., Folayan, A. D., & Ateate, A. D. (2024). Naringin corrects renal failure related to Lesch-Nyhan disease in a rat model via NOS-cAMP-PKA and BDNF/TrkB pathways. *J Biochem Mol Toxicol*, 38(1),e23558
4. Aklilu, A. M. (2023). Diagnosis of Chronic Kidney Disease and Assessing Glomerular Filtration Rate. *Med Clin North Am*, 107(4),641-658
5. Altinoz, E., Cetinavci, D., Abdulkareem Aljumaily, S. A., Elbe, H., Cengil, O., & Bicer, Y. (2025). Crocin, the compound of the dried stigma of Crocus sativus L (saffron), restores doxorubicin-induced disturbances in kidney functioning, oxidative stress, inflammation, renal tissue morphology and TGF-β signalling pathways. *Natural Product Research*, 39(16),4609-4622
6. Bakal, Ü., Sarac, M., Tartar, T., Kaman, D., & Kazez, A. (2019). A study of the utility of novel non-invasive urinary and serum biomarkers of blunt kidney injury in a rat model: NGAL, KIM-1, and IL-1 .۸*Cent Eur J Immunol*, 44(3),219-225
7. Bozorgi, F., Ghazalian, F., Dezhan, M., Naderali, M., & Jafari, F. (2023). The Effects of Saffron Supplementation on the Relation between Stress Proteins and Cytokines Following one Session of Strenuous Physical Activity in Male Mountain Climbers. *Human Physiology* 49,S125-S132
8. Chen, X., Sun-Waterhouse, D., Yao, W., Li, X., Zhao, M., & You, L. (2021). Free radical-mediated degradation of polysaccharides: Mechanism of free radical formation and degradation ,influence factors and product properties. *Food Chemistry*, 365, 130524
9. Davoodi, M., Zilaei Bouri, S., & Dehghan Ghahfarokhi, S. (2021). Antioxidant Effects of Aerobic Training and Crocin Consumption on Doxorubicin-Induced Testicular Toxicity in Rats. *J Family Reprod Health*, 15(1),28-37
10. Engwa, G. A., Nweke, F. N., & Nkeh-Chungag, B. N. (2022). Free radicals, oxidative stress-related diseases and antioxidant

مقاله پژوهشی، صفحات ۶۰-۷۵
DOI:10.22034/jar.2026.8809.3332

supplementation. *Alternative Therapies in Health Medicine*, 28(۱)
11. Gad, N. S., Shabana, S .M., Amer, M. E., Othman, A. I., & El-Missiry, M. A. (2025). Naringin mitigated doxorubicin-induced kidney injury by the reduction of oxidative stress and inflammation with a synergistic anticancer effect. *BMC Pharmacology Toxicology*, 26(1), 114-128
12. Gaytan ,S. L., Lawan, A., Chang, J., Nurunnabi, M., Bajpeyi, S., Boyle, J. B., Han, S. M., & Min, K. (2023). The beneficial role of exercise in preventing doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Frontiers in physiology*, 14(1133423
13. Hussain, M. A., Abogresha, N. M ,.AbdelKader, G., Hassan, R., Abdelaziz, E. Z., & Greish, S. M. (2021). Antioxidant and anti-inflammatory effects of crocin ameliorate doxorubicin-induced nephrotoxicity in rats. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021;1-12
14. Khanmohammadi, R ,. Azarbaijani, M., Piri, M., & Khorsandi, L. (2019). The Effect of Severe Periodic Training and Crocin on Oxidative Stress in Male Rats Subjected to Doxorubicin Induction. *Armaghane danesh*, 23(6),694-708
15. Kong, C.-Y., Guo, Z., Song, P., Zhang, X., Yuan, Y.-P., Teng, T., Yan, L., & Tang, Q.-Z. (2022). Underlying the mechanisms of doxorubicin-induced acute cardiotoxicity: oxidative stress and cell death. *International journal of biological sciences*, 18(2),760
16. Latoch, E., Konończuk, K., Taranta-Janusz, K., Muszyńska-Rosłan, K., Szymczak, E., Wasilewska, A., & Krawczuk-Rybak, M. (2020). Urine NGAL and KIM-1: tubular injury markers in acute lymphoblastic leukemia survivors. *Cancer Chemotherapy Pharmacology*, 86(6),741-749
17. Liu, H., Cheng, H., Wang, H ,. Wang, Q., & Yuan, J. (2023). Crocin improves the renal autophagy in rat experimental membranous nephropathy via regulating the SIRT1/Nrf2/HO-1 signaling pathway. *Renal failure*, 45(2), 760-770
18. Marques-Aleixo, I., Santos-Alves, E., Mariani, D., Rizo-Roca, D., Padrão, A. I., Rocha-Rodrigues, S., Viscor, G., Torrella, J. R., Ferreira, R., & Oliveira, P. J. (2015). Physical exercise prior and during treatment reduces sub-chronic doxorubicin-induced mitochondrial toxicity and oxidative stress. *Mitochondrion*, 20(22-33
19. Marwicka, J., & Zięba, A. (2021). Antioxidants as a defence against reactive oxygen species. *Aesthetic Cosmetol. Med*, 10(6),271-276
20. Mikkelsen, U., Paulsen, G., Schjerling, P., Helmark, I. C., Langberg, H., Kjær, M., & Heinemeier, K. (2013) The heat shock protein response following eccentric exercise in human skeletal muscle is unaffected by local NSAID infusion. *European journal of applied physiology*, 113(7),1883-1893

مقاله پژوهشی، صفحات ۶۰-۷۵
DOI:10.22034/jar.2026.8809.3332

21. Mohan, U. P., PB, T. P., Iqbal, S. T. A., & Arunachalam, S. (2 .(۰۲۱Mechanisms of doxorubicin-mediated reproductive toxicity–a review. *Reproductive Toxicology*, 102(80-89
22. Moradi, M., Shakerian, S, and Nikbakht, M. (2019). The effect of eight weeks high intensity interval training and crocin consumption on oxidative stress of liver tissue in male rats subjected to chronic doxorubicin injection. *Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences*, 23(5),485-494
23. Peake, J. M., Suzuki, K., Hordern, M., Wilson, G., Nosaka, K., & Coombes, J. S. (2005). Plasma cytokine changes in relation to exercise intensity and muscle damage. *European journal of applied physiology*, 95(5),514-521
24. Renu, K., Pureti, L. P., Vellingiri, B., & Valsala Gopalakrishnan, A. (2022). Toxic effects and molecular mechanism of doxorubicin on different organs–an update. *Toxin Reviews*, 41(2),650-674
25. Rezaei, R., Nasoohi, S., Haghparast, A., Khodagholi, F., Bigdeli, M. R., & Nourshahi, M. (2018). High intensity exercise preconditioning provides differential protection against brain injury following experimental stroke. *Life sciences*, 207(30-35
26. Samarghandian, S., Azimi-Nezhad, M., Borji, A., & Farkhondeh, T. (2016). Effect of crocin on aged rat kidney through inhibition of oxidative stress and proinflammatory state. *Phytotherapy research*, 30(8),1345-1353
27. Shekarriz, H., Galedari, M., Khorsandi, L., & Nikbakht, M. (2020). Protective effects of aerobic training and Crocin on Doxorubicin induced heart tissue oxidative stress in male rats. *Iranian Journal of Nutrition Sciences Food Technology*, 15(2),11-20
28. Sheng, L., Qian, Z., Zheng, S., & Xi, L. (2006). Mechanism of hypolipidemic effect of crocin in rats: crocin inhibits pancreatic lipase. *European journal of pharmacology*, 543(1-3),116-122
29. Srdjenovic, B., Milic-Torres, V., Grujic, N., Stankov, K., Djordjevic, A., & Vasovic, V. (2010). Antioxidant properties of fullerenol C60 (OH) 24 in rat kidneys, testes, and lungs treated with doxorubicin. *Toxicology Mechanisms and Methods*, 20(6),298-305
30. Touchberry, C. D., Gupte, A. A., Bomhoff, G. L., Graham, Z. A., Geiger, P. C., & Gallagher, P. M. (2012). Acute heat stress prior to downhill running may enhance skeletal muscle remodeling. *Cell Stress Chaperones*, 17(6),693-705
31. Yu, Y., Niu, R., Zhao, F., Zhao, Y., Wang, J., Wang, J., Cao, Q., Fu, R., Nateghahmadi, M. H., & Sun, Z. (2022). Moderate exercise relieves fluoride-induced liver and kidney inflammatory responses through the IKKβ/NFκB pathway. *Environmental Science Pollution Research*, 29(52),78429-78443.

مقاله پژوهشی، صفحات ۶۰-۷۵
DOI:10.22034/jar.2026.8809.3332

The simultaneous effect of intense interval training and the antioxidant crocin on oxidative stress induced by doxorubicin in the kidney tissue of male rats

Ayobe Abedi [1], Seyedeh Ommolbanin Ghasemian [2*]

[1.]Department of Sport physiology, Be.C., Islamic Azad University, Behbahan, Iran.

[2.]Department of Veterinary Clinical Pathology, Be.C., Islamic Azad University, Behbahan, Iran

*** Corresponding Author Email: Ommolbanin.Ghasemian@iau.ac.ir**

Abstract

The present study was conducted to investigate the effect of intense interval training and crocin on changes in indices related to oxidative stress induced by doxorubicin in the kidney tissue of male rats. The present study was an experimental study that was conducted on 50 Wistar male rats, which were divided into 5 groups: healthy control (normal saline), doxorubicin (patient control), doxorubicin + crocin (10 mg), interval training (8 weeks) + crocin, and doxorubicin + interval training. Kidney biopsy was performed 48 hours after the last session. Antioxidant factors, BUN and creatinine levels were compared in the groups. The results showed doxorubicin induction led to an increase in MDA, NGAL and HSP70, creatinine and BUN and a decrease in SOD and catalase in rats ($p<0.005$). A significant difference in MDA levels was observed between the doxorubicin + crocin + exercise group and the doxorubicin + exercise group ($p<0.05$). Renal SOD and catalase levels in rats receiving doxorubicin after eight weeks of high-intensity interval training, and the combination of high-intensity interval training and crocin were significantly increased compared to the doxorubicin group ($p<0.05$). NGAL and HSP70 levels in rats receiving doxorubicin + exercise and the doxorubicin + crocin group were significantly decreased compared to the control group ($p<0.05$). High-intensity interval training, crocin, and their combination may mitigate doxorubicin-induced toxicity by upregulating antioxidant enzymes and scavenging free radicals, thereby exerting a protective effect on renal tissue.

Keywords: Doxorubicin, High-Intensity Interval Training, Crocin, Oxidative Enzymes