

The effect of swimming and doxorubicin administration on certain inflammatory markers (TNF- α and NF- κ B) in the lung tissue of male Wistar rats

Ehsan Forutan¹   , Saeed Shakeryan^{2*}   , Rouhollah Ranjbar³   ,
Gholamhasan Jafarzadeh⁴   

1. PhD student, Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran
2. Professor, Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran
3. Assistant Professor, Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran
4. Assistant Professor of Behbahan Khatam Alanbia University of Technology, Behbahan, Behbahan, Iran

Received: 2025/12/14

Accepted: 2026/06/16

Abstract

Background and Objective: Despite its widespread use in cancer treatment, doxorubicin induces lung inflammation and tissue damage by increasing TNF- α levels and activating NF- κ B. On the other hand, swimming has been shown to reduce inflammation and improve tissue condition. This study aimed to investigate the effect of swimming exercise on TNF- α and NF- κ B levels in the lung tissue of male Wistar rats treated with doxorubicin.

Materials and Methods: In this experimental study, 24 adult male Wistar rats weighing 230 to 280 grams were randomly assigned into four groups of six: Group 1: resting control (C), Group 2: swimming control (SC), Group 3: doxorubicin resting (DR), and Group 4: doxorubicin swimming (DS). Doxorubicin (EBEWE Pharma, Austria, purity > 98%) was administered intraperitoneally once weekly for 6 weeks (total of 6 injections) at a dose of 5 mg/kg body weight. All swimming sessions were performed 24 hours after injection. The swimming training protocol lasted 6 weeks, 5 sessions per week. Water temperature was $35 \pm 1^\circ\text{C}$, water depth 40 cm, and ambient temperature $23 \pm 1^\circ\text{C}$. After each session, animals were dried at room temperature for 15 minutes. The last training session was performed 48 hours before tissue sampling, and the last injection was performed 72 hours before tissue sampling. SPSS-22 was used for statistical analysis using one-way ANOVA and Tukey's post hoc test.

Results: NF- κ B levels in Group 4 (doxorubicin + swimming - DS) were significantly lower than those in Group 1 (resting control - C), Group 3 (doxorubicin resting - DR), and Group 2 (swimming control - SC) ($p < 0.01$). Also, TNF- α levels in Group 4 (DS) were significantly lower than those in Groups 1 (C), 3 (DR), and 2 (SC) ($p < 0.01$).

Conclusion: Swimming exercise combined with doxorubicin administration has a significant effect on reducing inflammatory factors (TNF- α and NF- κ B). Therefore, exercise is recommended as an anti-inflammatory intervention.

***Corresponding Author: Dr. Saeed Shakeryan**

Address: Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran.

Tel: +9809163143363

E-mail: S.shakeryan@scu.ac.ir

Keywords Doxorubicin, Swimming, Inflammation, TNF- α , NF- κ B, Lung Tissue, Wistar Rat.

How to cite this article: Forutan E, Shakeryan S, Ranjbar R, Jafarzadeh Gh., The effect of swimming and doxorubicin administration on certain inflammatory markers (TNF- α and NF- κ B) in the lung tissue of male Wistar rats, Journal of Sabzevar University of Medical Sciences, 2026; 33(3):1095-1107. DOI: 10.30468/jsums.2026.8357.3388.

INTRODUCTION

Doxorubicin, as an effective drug in the chemotherapy of various cancers, despite its high efficacy, faces limitations in clinical use due to the induction of inflammation and tissue damage in organs such as the lungs. This drug increases the production of reactive oxygen species and activates inflammatory pathways, including nuclear factor kappa B (NF- κ B) and tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), leading to inflammatory responses and apoptosis in healthy tissues. On the other hand, regular physical activity, especially swimming, due to its anti-inflammatory and antioxidant effects, can be effective in reducing the side effects caused by chemotherapy drugs. Given the lack of studies investigating the concurrent effect of swimming exercise on doxorubicin-induced pulmonary inflammation, this study aimed to determine the effect of swimming training on the levels of TNF- α and NF- κ B in the lung tissue of male Wistar rats treated with doxorubicin.

METHODOLOGY

In this experimental study, 24 adult male Wistar rats weighing 230-280 grams were randomly divided into four groups of six: Group 1: Resting Control (C); Group 2: Swimming Control (SC); Group 3: Doxorubicin Resting (DR); and Group 4: Doxorubicin Swimming (DS). Doxorubicin (EBEWE Pharma, Austria, purity > 98%) was administered once a week for 6 weeks (a total of 6 injections) at a dose of 5 mg/kg body weight via intraperitoneal injection. All swimming training sessions were performed 24 hours after the injection. The swimming training protocol lasted 6 weeks, with 5 sessions per week, with a gradual increase in duration from 30 minutes in the second week to 60 minutes in the fifth and sixth weeks. The water temperature was $35 \pm 1^\circ\text{C}$, water depth was 40 cm, and ambient temperature was $23 \pm 1^\circ\text{C}$. The last training session was performed 48 hours before tissue collection, and the last injection was performed 72 hours before tissue collection. NF- κ B levels were measured using

the Western blot method, and TNF- α levels were measured using the ELISA method. Statistical analysis was performed using SPSS-22 software and one-way ANOVA followed by Tukey's post hoc test. The significance level was set at $p < 0.05$.

RESULTS

The results showed that NF- κ B levels in group 4 (Doxorubicin + Swimming - DS) were significantly lower than in group 1 (Resting Control - C), group 3 (Doxorubicin Resting - DR), and group 2 (Swimming Control - SC) ($p < 0.01$). Also, TNF- α levels in the DS group were significantly reduced compared to all three groups C, DR, and SC ($p < 0.01$). The NF- κ B level in the DS group was 0.151 ± 2 ng/mL, showing a significant decrease compared to group C (0.115 ± 6.103), group DR (0.127 ± 5.173), and group SC (0.151 ± 3.246). Furthermore, the TNF- α level in the DS group (0.335 ± 3.771 ng/mL) was significantly lower than in group C (0.769 ± 9.473), group DR (0.337 ± 5.823), and group SC (0.221 ± 4.336). Groups receiving either doxorubicin or swimming alone also showed a significant decrease in both inflammatory markers compared to the control group ($p < 0.01$).

DISCUSSION and CONCLUSIONS

The findings of this study demonstrated that swimming training combined with doxorubicin administration effectively reduces the levels of TNF- α and NF- κ B in the lung tissue of Wistar rats. This reducing effect was more pronounced when compared to groups receiving either doxorubicin or swimming alone. Possible mechanisms of this protective effect include increasing the antioxidant capacity of cells, improving mitochondrial function, inhibiting phosphorylation and nuclear translocation of NF- κ B, and consequently reducing the expression of pro-inflammatory cytokines such as TNF- α . These results are consistent with the findings of previous studies that have confirmed the anti-inflammatory effects of

regular exercise. Since doxorubicin-induced pulmonary inflammation is one of the limiting complications of this drug, swimming exercise appears to be an effective and safe non-pharmacological strategy to reduce the inflammatory side effects of chemotherapy. However, there are limitations, including a small sample size, short intervention duration, lack of investigation of other inflammatory factors, and the study being conducted on an animal model, which necessitates caution in generalizing the results to human beings. It is recommended that future studies be conducted with larger sample sizes, longer intervention periods, a broader range of inflammatory and apoptotic markers, and subsequently in human

models. In general, combining regular exercise with drug therapy could be a valuable complementary strategy to improve the inflammatory status and reduce doxorubicin-induced tissue toxicity.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors express their gratitude to the reviewers and editors of the journal for helping publish this article.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

تأثیر شنا و مصرف دوکسوروبیوسین بر برخی شاخص‌های التهابی ($TNF-\alpha$ و $NF-\kappa B$) بافت ریه رت‌های نر نژاد ویستار

احسان فروتن^۱، سعید شاکریان^{۲*}، روح اله رنجبر^۳، غلامحسین جعفرزاده^۴

۱. دانشجوی دکتری، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران
۲. استاد، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران
۳. استادیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران
۴. استادیار، دانشگاه صنعتی خاتم الانبیاء (ص) بهبهان، بهبهان، ایران

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۵/۰۳/۲۶

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۹/۲۳

چکیده

زمینه و هدف: دوکسوروبیوسین، با وجود کاربرد گسترده در درمان سرطان، از طریق افزایش سطح $TNF-\alpha$ و فعال‌سازی مسیر $NF-\kappa B$ ، باعث ایجاد التهاب و آسیب ریوی می‌شود. در مقابل، تمرین شنا می‌تواند با کاهش التهاب و بهبود وضعیت بافتی، اثرات محافظتی در برابر این آسیب‌ها ایفا کند. این مطالعه با هدف بررسی تأثیر تمرین شنا بر سطوح $TNF-\alpha$ و $NF-\kappa B$ در بافت ریه رت‌های نر ویستار تحت درمان با دوکسوروبیوسین انجام شد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی، آزمایش‌ها روی ۲۴ سر موش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار با وزن ۲۳۰ تا ۲۸۰ گرم انجام شد. موش‌ها به‌طور تصادفی به ۴ گروه ۶ تایی شامل: گروه کنترل استراحت، گروه کنترل شنا، گروه دوکسوروبیوسین استراحت و گروه دوکسوروبیوسین شنا تقسیم شدند. دوکسوروبیوسین با خلوص ۹۸٪ به صورت یک‌بار در هفته و به مدت ۶ هفته با دوز ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن از طریق تزریق داخل صفاقی تجویز شد. جلسات تمرین شنا، ۲۴ ساعت پس از تزریق انجام شد. برنامه تمرین شنا به مدت ۶ هفته، هر هفته ۵ جلسه بود. دمای آب 35 ± 1 درجه سانتی‌گراد، عمق آب ۴۰ سانتی‌متر و دمای محیط 23 ± 1 درجه سانتی‌گراد بود. پس از هر جلسه، حیوانات به مدت ۱۵ دقیقه در دمای اتاق، خشک شدند. آخرین جلسه تمرین، ۴۸ ساعت پیش از بافت‌برداری و آخرین تزریق، ۷۲ ساعت پیش از بافت‌برداری انجام شد. برای تحلیل آماری از نرم‌افزار SPSS-22 و آزمون‌های ANOVA یک‌طرفه و توکی استفاده شد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد سطوح $NF-\kappa B$ در گروه دوکسوروبیوسین + شنا نسبت به گروه کنترل استراحت، گروه دوکسوروبیوسین استراحت و گروه کنترل شنا به‌طور معناداری پایین‌تر بود. همچنین سطوح $TNF-\alpha$ در گروه دوکسوروبیوسین شنا نسبت به سه گروه دیگر به‌طور معناداری پایین‌تر بود ($P < 0.01$).

نتیجه‌گیری: ورزش شنا همراه با مصرف دوکسوروبیوسین در کاهش فاکتورهای التهابی $TNF-\alpha$ و $NF-\kappa B$ اثر مؤثری دارد و بنابراین توصیه می‌گردد ورزش به‌عنوان یک عامل ضد التهابی مورد توجه قرار گیرد.

* نویسنده مسئول: سعید شاکریان

نشانی: گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران
تلفن: ۹۸۰۹۱۶۳۱۴۳۳۶۳+
رایانامه:

S.shakeryan@scu.ac.ir

شناسه ORCID:

0000-0002-0880-9942

شناسه نویسنده

اول:

0000-0003-0531-6154

DOI:

10.30468/jsums.2026.83

57.3388

کلیدواژه‌ها:

دوکسوروبیوسین، شنا، التهاب، $TNF-\alpha$ ، $NF-\kappa B$ ، بافت ریه، موش نژاد ویستار.

۱. مقدمه

سرطان یکی از بزرگ‌ترین چالش‌های نظام‌های سلامت در سطح جهان است و با وجود پیشرفت‌های قابل‌توجه در روش‌های درمانی، همچنان پیامدهای اقتصادی و اجتماعی و مرگ‌ومیر را بر جوامع تحمیل می‌کند (۱). شیمی‌درمانی یکی از پایه‌های اصلی مقابله با سرطان به‌شمار می‌رود و در درمان سرطان‌های منتشر و متاستاتیک، نقش تعیین‌کننده‌ای دارد. در میان داروهای شیمی‌درمانی، دوکسوروبیسین به دلیل کارایی و اثرگذاری بالا بر طیف وسیعی از تومورها، جایگاه برجسته‌ای در درمان‌های بالینی یافته است. با این وجود، اثرات سمی شدید دوکسوروبیسین، به‌ویژه در قلب و ریه، یکی از موانع اصلی در استفاده بالینی گسترده از این دارو محسوب می‌شود (۲).

آنتی‌بیوتیک‌های گروه تتراسیکلین که منشأ میکروبی دارند، در شیمی‌درمانی نیز مورد استفاده قرار می‌گیرند. دوکسوروبیسین (آدریامایسین) به‌عنوان یکی از قوی‌ترین ترکیبات این دسته، در درمان طیف وسیعی از بدخیمی‌ها از جمله کارسینوم‌ها، لنفوم‌ها و سارکوم‌ها کاربرد دارد. با این حال، بروز کاردیوتوکسیسیته حاد و مزمن وابسته به دوز، از مهم‌ترین عوامل محدودکننده مصرف آن به‌شمار می‌رود (۳).

آسیب حاد معمولاً بلافاصله پس از تجویز دارو بروز می‌کند و می‌تواند به ایجاد آریتمی‌های گذرا، پریکاردیت و اختلال موقت در عملکرد بطن چپ منجر شود. در مقابل، آسیب مزمن معمولاً طی ۴ تا ۲۰ سال پس از مصرف دارو ظاهر می‌شود و اغلب با بروز کاردیومیوپاتی همراه است (۴، ۵). مکانیسم ضدتوموری دوکسوروبیسین عمدتاً از طریق مهار آنزیم‌های توپوایزومراز II و DNA سنتتاز انجام می‌شود؛ مکانیسمی که به‌طور کامل از مسیرهای ایجاد کاردیوتوکسیسیته این دارو متمایز است (۶).

دوکسوروبیسین با القای تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن، موجب آسیب به غشای میتوکندری شده و آزادسازی سیتوکروم C را به‌دنبال دارد؛ فرایندی که در نهایت به فعال‌سازی مسیرهای آپوپتوز و مرگ برنامه‌ریزی‌شده کاردیومیوسیت‌ها منجر می‌شود (۷).

فاکتور نکروزدهنده تومور آلفا (TNF- α)، یک سایتوکین پیش‌التهابی است که توسط سلول‌های مختلفی از جمله ماکروفاژها، لنفوسیت‌های T و B، نوتروفیل‌ها، سلول‌های

کشنده طبیعی، آستروسیت‌ها، سلول‌های اندوتلیال و عضله صاف تولید می‌شود. با این حال، ماکروفاژهای فعال‌شده نقش اصلی در سنتز آن را دارند. TNF- α در تنظیم فرایندهای مهمی مانند تکثیر و تمایز سلولی، التهاب، مرگ برنامه‌ریزی‌شده سلول‌ها و پاسخ ایمنی نقش اساسی ایفا می‌کند. سطح طبیعی این سایتوکین برای عملکرد مناسب سیستم ایمنی، ضروری است؛ اما تولید مداوم یا بیش از حد آن می‌تواند موجب بروز اختلالات التهابی یا بیماری‌های خودایمنی شود. از این رو، مهار TNF- α یا بلوکه کردن گیرنده‌های آن، به‌عنوان یک استراتژی درمانی بالقوه برای مدیریت این بیماری‌ها مطرح است. روش‌های مختلف مهار TNF- α شامل آنتی‌بادی‌های انسانی یا کایمیریک، گیرنده‌های محلول TNF- α ، مولکول‌های کوچک که سنتز یا پیام‌رسانی TNF- α را مختل می‌کنند و همچنین مداخلات در ترجمه یا پردازش پس از ترجمه آن هستند. این رویکردها می‌توانند تعامل TNF- α با گیرنده‌هایش را محدود کرده و پاسخ التهابی غیرطبیعی را کنترل کنند (۸).

بدن انسان از لحظه تولد تا زمان مرگ، همواره در معرض عوامل خطرزای متعددی قرار دارد که با ایجاد آسیب‌های سلولی و مولکولی می‌توانند عملکرد اندام‌ها و سیستم‌های مختلف بدن را مختل کرده و به بروز بیماری منجر شوند. تحقیقات اخیر نشان داده‌اند که فعالیت‌های ورزشی نه‌تنها به حفظ سلامت بدن کمک می‌کنند، بلکه به‌عنوان یک راهکار مؤثر در پیشگیری و کاهش ریسک ابتلا به بسیاری از بیماری‌ها عمل می‌کنند (۹). ریه یکی از حیاتی‌ترین بافت‌های بدن محسوب می‌شود که به دلیل فعالیت پیوسته و ارتباط مستقیم با محیط بیرونی، همواره در معرض عوامل آسیب‌زا قرار دارد (۱۰). بر اساس آمار سازمان بهداشت جهانی، شیوع بیماری‌های ریوی و مرگ‌ومیر ناشی از آن‌ها در سطح جهان در حال افزایش است. یکی از مکانیسم‌های اصلی اختلال عملکرد سلولی و پاتوژنز این بیماری‌ها، اختلال در هومئوستاز اکسیدانی-آنتی‌اکسیدانی است. با وجود اهمیت این موضوع، شواهد اندکی درباره تأثیر فعالیت‌های ورزشی بر هومئوستاز اکسیدانی-آنتی‌اکسیدانی و عوامل تنظیم‌کننده آن در بافت ریه موجود است (۱۱).

داروی دوکسوروبیسین به‌عنوان یکی از داروهای شیمی‌درمانی مؤثر در درمان انواع سرطان‌ها شناخته می‌شود، اما مصرف آن با عوارض جانبی جدی از جمله آسیب بافت‌های

تزریق از ۰/۵ میلی‌لیتر بیشتر نشود. تزریق یک‌بار در هفته و به مدت ۶ هفته (مجموعاً ۶ تزریق) با دوز ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن به صورت داخل صفاقی انجام شد. تمامی جلسات تمرین شنا، ۲۴ ساعت پس از تزریق انجام شد (۱۲).

پروتکل تمرین:

تمرینات شنا در یک مخزن شیشه‌ای با ابعاد ۵۰ × ۷۰ × ۱۰۰ سانتی‌متر انجام شد که تا ارتفاع ۴۰ سانتی‌متر با آب ۳۵ ± ۱ درجه سانتی‌گراد پر شده بود. دمای محیط ۲۳ ± ۱ درجه سانتی‌گراد بود. برای جلوگیری از خستگی مفرط و غرق‌شدگی، از روش تحریک ملایم با میله پلاستیکی (هر ۳ دقیقه یک‌بار) استفاده شد. هیچ وزنه‌ای به بدن حیوانات بسته نشد. پیش از شروع برنامه اصلی، حیوانات به مدت یک هفته تحت مرحله سازگاری قرار گرفتند. برنامه تمرینی، شامل پنج روز در هفته و به مدت شش هفته بود. برنامه افزایش تدریجی زمان شنا به صورت زیر بود: هفته اول به سازگاری (۳ جلسه) اختصاص یافت. از هفته دوم، تمرین با ۳۰ دقیقه آغاز شد و هر هفته ۱۰ دقیقه به زمان آن افزوده گردید تا به ۶۰ دقیقه (۱ ساعت) رسید؛ این مدت در دو هفته پایانی ثابت نگه داشته شد. کل دوره تمرینی به مدت ۶ هفته ادامه یافت (جدول ۱)

جدول ۱. پروتکل تمرین شنا

هفته	تعداد جلسات	زمان تمرین
هفته اول	۳	سازگاری
هفته دوم	۵	۳۰
هفته سوم	۵	۴۰
هفته چهارم	۵	۵۰
هفته پنجم	۵	۶۰
هفته ششم	۵	۶۰

دوره بازیابی: پس از هر جلسه شنا، حیوانات به مدت ۱۵ دقیقه در دمای اتاق (۲۵ درجه سانتی‌گراد) روی حوله استریل قرار داده شدند تا کاملاً خشک شوند و سپس به قفس اصلی بازگردانده شدند.

زمان بافت‌برداری: آخرین جلسه تمرین شنا، ۴۸ ساعت پیش از بافت‌برداری انجام شد. آخرین تزریق دکسوروبیسین نیز ۷۲ ساعت پیش از بافت‌برداری صورت گرفت تا اثر حاد دارو و ورزش بر بیان ژن‌ها تعدیل شود (۱۳).

روش بافت‌برداری: موش‌ها ابتدا با تزریق ترکیبی از

سالم و التهاب ریوی همراه است. افزایش شاخص‌های التهابی مانند TNF- α و NF- κ B در بافت ریه، می‌تواند منجر به تخریب سلولی، اختلال عملکرد ریوی و کاهش کیفیت زندگی شود. در مقابل، ورزش‌های هوازی منظم به‌ویژه شنا، می‌تواند باعث کاهش استرس اکسیداتیو و پاسخ‌های التهابی و نیز افزایش توانایی محافظت از بافت‌های مختلف بدن در برابر آسیب‌های دارویی شود. با توجه به خلأ پژوهشی در زمینه بررسی همزمان تأثیر ورزش و دوکسوروبیسین بر نشانگرهای التهابی بافت ریه، مطالعه حاضر از اهمیت بسزایی برخوردار است. این پژوهش می‌تواند به شناخت بهتر مکانیسم‌های محافظتی ورزش در مواجهه با استرس دارویی کمک کرده و راهکارهای غیردارویی کارآمدی برای کاهش عوارض شیمی‌درمانی معرفی نماید. علاوه بر این، یافته‌های آن می‌تواند مبنایی برای پژوهش‌های بالینی انسانی فراهم آورده و به بهبود سلامت و کیفیت زندگی بیماران تحت درمان با دوکسوروبیسین بینجامد. هدف اصلی این مطالعه، ارزیابی تأثیر تمرین شنا همراه با مصرف دوکسوروبیسین بر سطوح TNF- α و NF- κ B در بافت ریه رت‌های نر نژاد ویستار است. این تحقیق در پی آن است که نقش ورزش هوازی منظم را در تعدیل التهاب ناشی از شیمی‌درمانی شناسایی کرده و مکانیسم‌های حفاظتی احتمالی آن بر بافت ریوی را تبیین نماید.

۲. مواد و روش‌ها

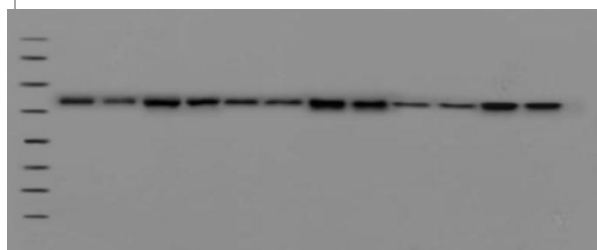
این مطالعه در شرایط آزمایشگاهی بر روی ۲۴ سر موش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار با دامنه وزنی ۲۳۰ تا ۲۸۰ گرم انجام شد. حیوانات در محیط استاندارد با چرخه نوری ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی و دمای ۲۳ ± ۱ درجه سانتی‌گراد نگهداری شده و دسترسی آزاد به آب و غذا داشتند. نمونه‌ها به‌صورت تصادفی در چهار گروه شش‌تایی تقسیم شدند: گروه ۱: کنترل + استراحت (C)، گروه ۲: کنترل + شنا (SC)، گروه ۳: دوکسوروبیسین + استراحت (DR) و گروه ۴: دوکسوروبیسین + شنا (DS).

تجویز دارو: دوکسوروبیسین (Doxorubicin Hydrochloride, EBEWE Pharma, Austria، خلوص >۹۸٪) در سرم فیزیولوژی استریل حل و بلافاصله پس از آماده‌سازی، تزریق شد. غلظت نهایی محلول به‌گونه‌ای تنظیم شد که حجم

آنتی‌بادی اولیه و جایگزینی با بافر بلوکی‌نگ انجام شد که در این حالت، هیچ‌گونه باندی مشاهده نشد.

آشکارسازی و آنالیز تصویر: آشکارسازی با کروموژن DAB و آنالیز دانسیته باندها، با نرم‌افزار ImageJ (نسخه ۱/۵۳ t NIH, USA) انجام شد. ناحیه مورد نظر (ROI) به صورت دستی و با اندازه یکسان برای همه باندها انتخاب گردید. شدت باندهای هدف به شدت باند GAPDH در همان لاین نرمالایز شد و نتایج به صورت نسبت دانسیته نوری هدف به کنترل داخلی گزارش گردید (۱۵). همچنین، مقادیر $TNF-\alpha$ با استفاده از کیت ELISA اختصاصی گونه و در نمونه‌های سرمی با کیت شرکت Diaclone Co، Besançon، فرانسه تعیین شد. حساسیت این آزمایش ۸ پیکوگرم بر میلی‌لیتر و ضریب تغییر درون‌آزمونی ۴/۶ درصد گزارش شد. در این روش، سیتوکین مورد نظر به صورت ساندویچ، بین دو آنتی‌بادی قرار می‌گرفت؛ یکی از آنتی‌بادی‌ها به دیواره چاهک متصل شده و آنتی‌بادی دیگر به آنزیم پراکسیداز کانژوگه شد. بنابراین، میزان آنزیم متصل به سیتوکین با مقدار $TNF-\alpha$ نمونه، متناسب بود و بر اساس منحنی استاندارد محلول‌های مرجع، غلظت آن تعیین گردید (۱۶).

روش تجزیه و تحلیل داده‌ها: برای تحلیل آماری داده‌ها از نرم‌افزار SPSS-22 استفاده شد. پیش از اجرای ANOVA یک‌طرفه، پیش‌فرض نرمال‌بودن توزیع داده‌ها با آزمون شاپیرو-ویلک ($P > 0.05$) برای همه گروه‌ها و پیش‌فرض همگنی واریانس‌ها با آزمون لوین ($P > 0.05$) تأیید شد. برای مقایسه بین گروه‌ها از آزمون توکی استفاده شد. سطح معناداری ($P < 0.05$) در نظر گرفته شد.



شکل ۱. نمودار ستونی مقایسه سطح NF-kB در چهار گروه مطالعه

کتامین و زایلازین، به ترتیب با دوز ۱۰۰ و ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، بی‌هوش شدند. پس از آن، بافت ریه استخراج شده و فوراً در نیتروژن مایع قرار گرفت. پیش از انجماد، سلامت ماکروسکوپی بافت ریه توسط پاتولوژیست تأیید شد. سپس نمونه‌های منجمد در فریزر تخصصی با دمای -80°C درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند.

هموژنیزاسیون: هموژنیزاسیون بافت ریه با استفاده از هموژنایزر دستی پلی‌ترون (Polytron PT 2100, Switzerland) با سرعت ۱۰,۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۳۰ ثانیه درون بافر RIPA سرد (4°C درجه سانتی‌گراد) انجام شد. تمامی مراحل روی یخ انجام گرفت. بافر RIPA حاوی مهارکننده‌های پروتئاز (PMSF 1mM) و فسفاتاز (Na_3VO_4 1mM) بود. نمونه‌های دارای لیز شدید یا هموگلوبین قابل‌مشاهده حذف شدند (۱۴).

اندازه‌گیری مقادیر بافتی روش وسترن بلات: غلظت پروتئین نمونه‌ها با روش برادفورد سنجیده شد. الکتروفورز SDS-PAGE به‌طور معمول و با ژل ۱۰ درصد انجام شد. پس از جداسازی، پروتئین‌ها به کاغذ نیتروسولوز منتقل شدند. کاغذهای مورد نظر، ۲ ساعت پیش از مرحله انتقال، در بافر انتقال آماده‌سازی شدند. پس از انتقال، مراحل شستشو و مسدودسازی با استفاده از شیر خشک ۵ درصد انجام گرفت. آنتی‌بادی‌ها: آنتی‌بادی اولیه پلی‌کلونال خرگوش ضد-NF- $\text{p}65$ شماره کاتالوگ #۸۲۴۲، Cell Signaling Technology, USA با رقت ۱:۲۰۰ و آنتی‌بادی اولیه موشی ضد GAPDH شماره کاتالوگ #۹۷۱۶۶، Cell Signaling Technology با رقت ۱:۱۰۰۰ استفاده شد. آنتی‌بادی ثانویه ضد IgG خرگوش کانژوگه با HRP شماره کاتالوگ #۷۰۷۴، Cell Signaling با رقت ۱:۵۰۰۰ به کار گرفته شد.

شرایط انکوباسیون: انکوباسیون با آنتی‌بادی اولیه به مدت یک شب (۱۶ ساعت) در دمای 4°C درجه سانتی‌گراد روی شیکر ملایم انجام شد. آنتی‌بادی ثانویه به مدت ۱ ساعت در دمای اتاق (25°C درجه سانتی‌گراد) انکوبه گردید. هر مرحله با سه بار شستشوی ۱۰ دقیقه‌ای با TBST همراه بود.

کنترل‌های مثبت و منفی: کنترل مثبت آزمایش، لیز سلول‌های HeLa تیمار شده با $TNF-\alpha$ با غلظت ۱۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر به مدت ۳۰ دقیقه بود. کنترل منفی نیز با حذف

سایر گروه‌ها بود ($P < 0.01$). میزان NF- κ B در گروه ۴، ۲ نانوگرم بر میلی‌لیتر بود که نسبت به گروه ۱ (۶/۱) نانوگرم بر میلی‌لیتر)، گروه ۳ (۵/۱۷۳) نانوگرم بر میلی‌لیتر) و گروه ۲ (۳/۲۴۶) نانوگرم بر میلی‌لیتر) به‌طور قابل‌توجهی کمتر بود. همچنین، تجویز دوکسوروبیسین یا اجرای تمرین شنا به‌تنهایی، در مقایسه با گروه کنترل، به‌طور معنی‌داری باعث کاهش سطح TNF- α شد ($P < 0.01$). میزان TNF- α در گروه ۴ (DS)، ۳/۷۷۱ نانوگرم بر میلی‌لیتر مشاهده شد که در مقایسه با گروه ۱ (C) ۶/۱۰۳، گروه ۳ (DR) ۵/۸۲۳ و گروه ۲ (SC) ۴/۳۳۶ نانوگرم بر میلی‌لیتر، کاهش قابل‌توجهی را نشان می‌داد.



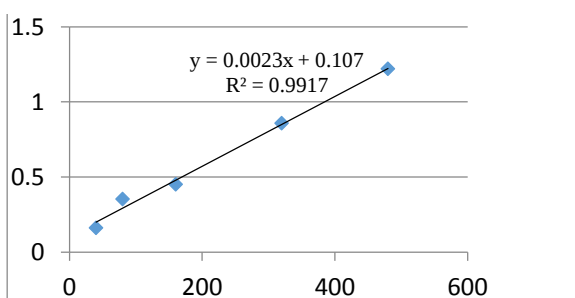
شکل ۲. نمودار ستونی مقایسه سطح TNF- α در چهار گروه مطالعه

۳. نتایج

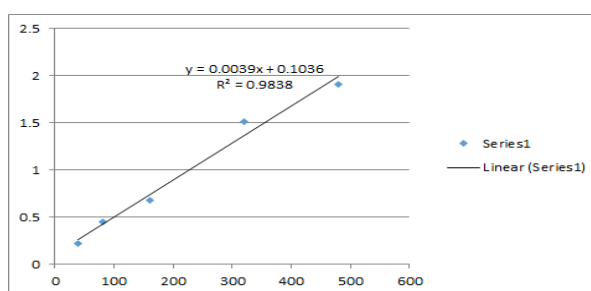
یافته‌ها نشان داد که سطوح NF- κ B در گروه ۴ (دوکسوروبیسین + شنا (DS)) به‌طور معناداری پایین‌تر از

جدول ۲. میزان NF- κ B و TNF- α در چهار گروه آزمایشی (نانوگرم بر میلی‌لیتر)

Group	NF- κ B (ng-ml)	TNF- α (ng-ml)
C (گروه ۱)	6.103 $\pm$ 0.115	9.473 $\pm$ 0.769
D (گروه ۳)	5.173 $\pm$ 0.127	5.823 $\pm$ 0.337
DS (گروه ۴)	2 $\pm$ 0.151	3.771 $\pm$ 0.335
CS (گروه ۲)	3.246 $\pm$ 0.151	4.336 $\pm$ 0.221
Sig	P<0.01	P<0.01



شکل ۴. منحنی ذوب Real-time PCR برای ژن TNF- α



شکل ۳. منحنی ذوب Real-time PCR برای ژن NF- κ B

تک قله، نشان‌دهنده اختصاصیت واکنش

۴. بحث و نتیجه‌گیری

یافته‌ها نشان داد که سطوح NF- κ B در گروه دوکسوروبیسین + شنا به‌طور معناداری پایین‌تر از گروه‌های

کنترل، دوکسوروبیسین و شنا بود. همچنین، گروه‌های دوکسوروبیسین و شنا نیز نسبت به کنترل کاهش معناداری در سطح NF- κ B نشان دادند.

آسیب‌زایی دوکسوروبیسین در بافت ریه فرایندی چندعاملی است که نتیجه برهم‌کنش میان استرس اکسیداتیو، القای آپوپتوز و یک پاسخ التهابی شدید است. یافته‌های این پژوهش نشان داد که تزریق دوز سمی DOX موجب فعال‌سازی قابل‌توجه مسیر NF- κ B و افزایش ترشح سیتوکین‌های پیش‌التهابی از جمله TNF- α در بافت ریه‌های ویستار شده است؛ به‌طوری‌که میزان این شاخص‌ها نسبت به گروه کنترل افزایش معناداری داشت. این نتایج با شواهد گسترده‌ای همخوانی دارد که سمیت ریوی ناشی از دوکسوروبیسین را از طریق فعال‌سازی مسیرهای التهابی وابسته به NF- κ B تبیین می‌کنند (۱۷).

نکته قابل‌توجه در این مطالعه، تأثیر تمرین شنا به‌تنهایی بود. افزایش سطوح NF- κ B و TNF- α در گروه شنا نسبت به گروه کنترل، ممکن است نشان‌دهنده یک پاسخ استرسی خفیف ناشی از پروتکل ورزشی باشد؛ پاسخی که در بسیاری از مدل‌های ورزشی به‌عنوان بخشی از روند سازگاری فیزیولوژیک گزارش شده است. همچنین این تغییرات می‌تواند ناشی از ویژگی‌های ذاتی مدل‌سازی در این پژوهش باشد. با این حال، تأثیر اصلی و قابل‌توجه مداخله، زمانی نمایان می‌شود که تمرین شنا در ترکیب با دوکسوروبیسین انجام گیرد. انجام ورزش، از جمله شنا، معمولاً با افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی مانند سوپراکسید دیسموتاز (SOD) و کاتالاز همراه است که می‌توانند رادیکال‌های آزاد حاصل از متابولیسم دوکسوروبیسین را خنثی کنند. علاوه بر این، ورزش شنا ممکن است موجب بهبود پایداری میتوکندری شود و از نشت سیتوکروم C و آغاز مسیرهای آپوپتوز و فرایندهای التهابی جلوگیری کند. اثرات ضدالتهابی ورزش، اغلب از طریق مهار فسفوریلاسیون و جابه‌جایی هسته‌ای NF- κ B بروز می‌کند (۱۸). مطالعه حاضر نشان داد ترکیب دوکسوروبیسین و شنا به کاهش معنی‌دار سطوح NF- κ B و TNF- α منجر می‌شود که با یافته‌های پژوهش‌هایی که اثرات ضدالتهابی ورزش را گزارش کرده‌اند، هم‌راستا است. نتایج یک مطالعه سیستماتیک درباره نقش شنا در تعدیل مسیرهای التهابی مرتبط با درد، اختلالات عصبی و

مشکلات متابولیک، نشان داد که تمرین شنا منظم می‌تواند بیان mRNA و پروتئین فاکتورهای التهابی مانند NF- κ B، TNF- α و IL-6 را در بافت‌های مختلف کاهش دهد (۱۹). همچنین، در مطالعه‌ای روی موش‌های دیابتی، تمرینات داوطلبانه ورزشی باعث کاهش سطوح TNF- α و NF- κ B در بافت ریه شد (۱۹). بنابراین، یافته‌های مطالعه حاضر در خصوص نقش ضدالتهابی ورزش شنا و تأثیر آن بر کاهش التهاب ریوی با این شواهد سازگار است. از سوی دیگر، در زمینه آسیب‌زایی دوکسوروبیسین، اگرچه بخش عمده تحقیقات انجام شده بر روی قلب و کلیه متمرکز بوده‌اند؛ اما مسیرهای التهابی و اکسیداتیو به‌طور گسترده به‌عنوان مکانیسم‌های اصلی این سمیت شناخته شده‌اند. به‌عنوان نمونه، در پژوهش‌های مرتبط با کاردیومیوپاتی ناشی از دوکسوروبیسین، اشاره شده است که این دارو از طریق افزایش استرس اکسیداتیو، القای پاسخ‌های التهابی و فعال‌سازی مسیرهای سیگنالینگ نظیر NF- κ B و NLRP3، به آسیب بافت قلبی منجر می‌شود. در این میان، برخی مطالعات نشان داده‌اند که مداخلات ضدالتهابی یا آنتی‌اکسیدانی از جمله ترکیبات طبیعی می‌توانند شدت این آسیب را کاهش دهند (۲۰). بنابراین، نتایج این پژوهش نشان می‌دهد تمرینات شنا به‌عنوان یک ورزش کم‌فشار اما در عین حال درگیرکننده کل بدن، می‌تواند موجب کاهش سطوح NF- κ B و TNF- α پس از تجویز دوکسوروبیسین شود. این یافته از ارزش علمی قابل‌توجهی برخوردار است، چراکه می‌تواند به گسترش دانش در زمینه راهکارهای غیردارویی برای کاهش سمیت ناشی از دوکسوروبیسین کمک کند.

برزگری و همکاران، در مطالعه‌ای تأثیر یک دوره تمرین استقامتی بر برخی از شاخص‌های التهابی در مردان سیگاری را بررسی کردند. یافته‌های آن‌ها نشان داد که فعالیت بدنی استقامتی می‌تواند شاخص‌های التهابی را در این افراد کاهش دهد و احتمالاً به کاهش برخی از آسیب‌های ناشی از سیگار کمک کند. با این حال، برای تأیید این اثرات، انجام تحقیقات بیشتر در زمینه رابطه تمرینات استقامتی و التهاب ضروری است (۲۱). در مطالعه لین و همکاران، تأثیر شنا بر التهاب، استرس اکسیداتیو و آپوپتوز در موش‌های ویستار بررسی شد. در پژوهش مذکور، موش‌ها به مدت ۷ هفته و ۵ روز در هفته، برنامه تمرین شنا را با دو مدت زمان ۱ یا ۱/۵ ساعت در روز انجام دادند.

یافته‌ها نشان داد که گروه شنا به مدت ۱/۵ ساعت در روز، اثر محافظتی قوی‌تری نسبت به گروه ۱ ساعت داشت (۲۲).

دوکسوروبیسین یکی از داروهای شیمی‌درمانی پرکاربرد است، اما در عین حال اثرات ناتوان‌کننده و آسیب‌زای قابل توجهی بر بافت‌های سالم و غیرهدف برجای می‌گذارد. یکی از مکانیسم‌های اصلی سمیت این دارو، توانایی آن در نفوذ میان جفت بازهای DNA است. این دارو با قرارگرفتن بین بازهای نوکلئوتیدی، موجب بازشدگی و بی‌ثباتی ساختار دو رشته‌ای DNA می‌شود. این تغییر ساختاری، روند تکثیر DNA را مختل کرده و علاوه بر آن، سنتز RNA وابسته به DNA را مهار می‌کند. دوکسوروبیسین همچنین با مهار توپوایزومراز نوع II، که برای رفع تنش پیچشی DNA ضروری است، باعث ایجاد شکست‌های دو رشته‌ای در DNA می‌شود؛ رخدادی که در نهایت توقف چرخه سلولی و آغاز آپوپتوز را در پی دارد. علاوه بر این، این دارو از طریق تولید گسترده گونه‌های فعال اکسیژن، استرس اکسیداتیو شدیدی ایجاد می‌کند که نقش مهمی در تخریب اجزای سلولی، ایجاد اختلال در عملکرد میتوکندری و تحریک پاسخ‌های التهابی دارد. در مجموع، سمیت دوکسوروبیسین نتیجه تعامل چندین مکانیسم هم‌زمان است؛ از جمله آسیب مستقیم به DNA، اختلال در سنتز ژنتیکی، مهار سیستم‌های حفاظتی سلول و ایجاد استرس اکسیداتیو. این فرایندها در کنار یکدیگر منجر به آسیب‌های پیش‌رونده در بافت‌های سالم به‌ویژه در اندام‌هایی مانند قلب، کلیه و ریه که حساسیت بالاتری به استرس اکسیداتیو دارند، می‌گردند.

یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد که سطوح $TNF-\alpha$ در گروه دوکسوروبیسین + شنا به‌طور معناداری پایین‌تر از گروه‌های کنترل، دوکسوروبیسین و شنا بود. علاوه بر این، سطح $TNF-\alpha$ در گروه‌های دوکسوروبیسین و شنا نسبت به گروه کنترل کاهش معناداری داشت. موسوی و همکاران، تأثیر تمرینات استقامتی همراه با مصرف عصاره گزنه بر بیان ژن $TNF-\alpha$ در موش‌های مبتلا به سرطان ملانوما را بررسی کردند. نتایج مطالعه آنان نشان داد که تغییرات سطح بیان ژن $TNF-\alpha$ در گروه تمرین به همراه عصاره نسبت به گروه کنترل کاهش معناداری داشته است. به نظر می‌رسد فعالیت بدنی منظم همراه با مصرف عصاره گزنه می‌تواند از طریق کاهش عوامل التهابی، منجر به کاهش عوامل ضد آپوپتوز و تحریک آپوپتوز در

سلول‌های سرطانی شود (۲۳). در یک مطالعه دیگر خالصی و همکاران به بررسی اثر یک دوره تمرین شنا بر کاهش بیان ژن عامل نکروز تومور آلفا و عامل هسته‌ای کاپای بی در بافت ریه موش‌های صحرایی پرداختند. نتایج نشان داد که ۱۲ هفته تمرین شنا، سبب کاهش معنادار بیان این ژن‌ها شده است. عامل نکروز تومور آلفا و عامل هسته‌ای کاپای بی، نقش اصلی در رونویسی آبشاری سایتوکاین‌ها و کموکاین‌های پیش‌التهابی دارند و آغازگر پاسخ‌های التهابی هستند؛ بنابراین، کاهش این عوامل می‌تواند التهاب و خطر ابتلا به اختلالات ریوی را کاهش دهد (۲۴).

با توجه به اثربخشی گسترده دوکسوروبیسین در درمان انواع تومورها و بدخیمی‌ها، مواجهه با سمیت سلولی ناشی از این دارو یکی از چالش‌های مهم بالینی محسوب می‌شود. شواهد پژوهشی نشان داده‌اند که دوکسوروبیسین می‌تواند از طریق تولید گونه‌های فعال اکسیژن در میتوکندری و ایجاد استرس اکسیداتیو، عملکرد سلولی را مختل کرده و مسیرهای آپوپتوز و التهاب را فعال کند. این فرایند منجر به آسیب بافتی در اندام‌های حیاتی نظیر قلب، کلیه و ریه می‌شود و محدودیت مهمی در استفاده طولانی‌مدت و دوزهای بالای دارو ایجاد می‌کند. با وجود تلاش‌های متعدد، تاکنون روش درمانی قطعی و بی‌خطر برای مقابله با این سمیت سلولی معرفی نشده است. در این زمینه، ورزش به‌عنوان یک مداخله غیر دارویی، پتانسیل قابل توجهی برای کاهش اثرات سمی دوکسوروبیسین دارد. فعالیت بدنی منظم می‌تواند با افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی سلول‌ها، بهبود عملکرد میتوکندری و کاهش تولید گونه‌های فعال اکسیژن، از آسیب سلولی جلوگیری کند. علاوه بر این، ورزش موجب مهار مسیرهای التهابی مانند NF- κ B و کاهش بیان سیتوکین‌های پیش‌التهابی می‌شود و اثر حفاظتی مضاعفی در برابر سمیت دارو فراهم می‌آورد. سازگاری ناشی از ورزش، فقط به سیستم‌های عضلانی و قلبی-عروقی محدود نمی‌شود؛ بلکه سیستم‌های ایمنی، متابولیک و عصبی را نیز تحت تأثیر قرار می‌دهد، که همگی در مهار استرس اکسیداتیو و التهاب نقش دارند. با توجه به چنین ظرفیت‌های محافظتی، طراحی پروتکل‌های ورزشی مناسب و منظم برای بیماران که تحت شیمی‌درمانی با دوکسوروبیسین هستند، ضروری است. این پروتکل‌ها باید شدت، مدت و نوع ورزش را به گونه‌ای تنظیم

شوند تا اثرات ترکیب ورزش و درمان دارویی به شکل کامل‌تر بررسی شود.

یافته‌های این مطالعه نشان داد که تمرین شنا به صورت همزمان با تزریق دوکسوروبیسین، باعث کاهش معنادار سطوح $\text{TNF-}\alpha$ و $\text{NF-}\kappa\text{B}$ نسبت به گروه‌های کنترل، دوکسوروبیسین و شنا شده است. این نتایج حاکی از آن است که ورزش هوازی می‌تواند پاسخ‌های التهابی ناشی از دوکسوروبیسین را کاهش دهد و اثرات ضدالتهابی دارو را تقویت کند. علاوه بر این، نتایج نشان داد که هر یک از مداخلات به‌تنهایی (شامل مصرف دوکسوروبیسین یا انجام تمرین شنا) در مقایسه با گروه کنترل، موجب کاهش معناداری در فاکتورهای التهابی شدند که نشان‌دهنده اثر مستقل هر مداخله در کاهش التهاب می‌باشد. این نتایج اهمیت ترکیب درمان دارویی و مداخلات ورزشی را در مدیریت التهاب ناشی از داروهای شیمی‌درمانی نشان می‌دهد و می‌تواند به بهبود پروفایل التهابی بیماران کمک کند. همچنین، کاهش $\text{TNF-}\alpha$ و $\text{NF-}\kappa\text{B}$ بیانگر کاهش مسیرهای التهابی کلیدی مرتبط با آسیب‌های قلبی و بافتی است که معمولاً در اثر دوکسوروبیسین ایجاد می‌شود. بنابراین، استفاده از ورزش منظم همراه با درمان دارویی می‌تواند یک استراتژی مکمل ایمن و مؤثر برای کاهش اثرات جانبی التهابی و بهبود وضعیت بیولوژیکی بیماران باشد.

تشکر و قدردانی

از مسئولان مرکز آموزشی، پژوهشی دانشگاه شهید چمران اهواز و دانشگاه خاتم الانبیاء بهبهان که تیم تحقیق را در انجام این رساله یاری دادند و همچنین معاونت پژوهش دانشگاه شهید چمران اهواز برای حمایت مالی از رساله، تشکر و قدردانی می‌گردد.

ملاحظات اخلاقی

مقاله حاضر برگرفته از پایان‌نامه دکتری دانشگاه شهید چمران اهواز است. برای انجام این مطالعه، موافقت اخلاقی از شورای پژوهشی دانشگاه شهید چمران اهواز دریافت شد (شناسه اخلاق: IR.SCU.REC.1403.045).

سهم نویسندگان

کنند که حداکثر اثر ضدالتهابی و آنتی‌اکسیدانی حاصل شود؛ بدون آنکه فشار اضافی بر بیمار وارد کند. انجام ورزش مداوم و طولانی‌مدت، علاوه بر کاهش التهاب و استرس اکسیداتیو، می‌تواند درک دقیق‌تری از مکانیزم‌های سلولی و مولکولی محافظتی فراهم کند و در نهایت به توسعه استراتژی‌های درمانی ترکیبی، شامل مداخلات دارویی و غیردارویی، برای کاهش اثرات سمی دوکسوروبیسین کمک نماید (۲۵، ۲۶).

این مطالعه با وجود یافته‌های ارزشمند، دارای محدودیت‌هایی است که باید در تفسیر نتایج مدنظر قرار گیرد. حجم نمونه در این مطالعه کم بود؛ این موضوع ممکن است قدرت آماری را کاهش دهد و تعمیم نتایج به جمعیت‌های بزرگ‌تر را دشوار کند. دوم، مدت زمان مداخله کوتاه بود و اثرات بلندمدت ترکیب تمرین شنا و دوکسوروبیسین بر مسیرهای التهابی و سلامت بافت‌ها مشخص نیست؛ بنابراین، مطالعات طولانی‌تر برای بررسی پایداری اثرات، ضروری است. سوم، این مطالعه تنها به بررسی دو شاخص التهابی کلیدی یعنی $\text{NF-}\kappa\text{B}$ و $\text{TNF-}\alpha$ محدود شد و سایر فاکتورهای التهابی، سیتوکین‌ها و مسیرهای مولکولی مرتبط مورد ارزیابی قرار نگرفتند که ممکن است تصویر کاملی از پاسخ التهابی ارائه نکنند. همچنین، اثرات عملکردی و بالینی مانند بهبود عملکرد قلبی-عروقی، ظرفیت عضلانی یا کیفیت زندگی بیماران در این مطالعه مورد بررسی قرار نگرفت؛ بنابراین ارتباط نتایج بیوشیمیایی با اثرات عملی و سلامت کلی نامشخص است. علاوه بر این، تفاوت‌های فردی در پاسخ به تمرین و دارو، شامل عوامل ژنتیکی، سبک زندگی، وضعیت تغذیه‌ای و سابقه فعالیت فیزیکی، ممکن است بر نتایج تأثیرگذار باشد و کنترل کامل آن‌ها در شرایط آزمایشگاهی دشوار است. از آنجا که این مطالعه در مدل حیوانی انجام شده است، محدودیت دیگر، قابلیت تعمیم محدود نتایج به انسان‌هاست؛ زیرا پاسخ‌های فیزیولوژیک و التهابی ممکن است بین گونه‌ها متفاوت باشد. علاوه بر این، عدم وجود گروه موش‌های مبتلا به سرطان در این مطالعه، قضاوت درباره اثربخشی بالینی مداخله را محدود می‌کند؛ لذا توصیه می‌شود در مطالعات بعدی چنین گروهی نیز لحاظ شود. با توجه به این محدودیت‌ها، پیشنهاد می‌گردد که مطالعات آینده با نمونه‌های بزرگ‌تر، دوره‌های مداخله طولانی‌تر، بررسی جامع‌تر شاخص‌های التهابی و ارزیابی اثرات بالینی و عملکردی انجام

حمایت مالی

این مطالعه با حمایت مالی دانشگاه شهید چمران اهواز انجام شده است.

تضاد منافع

بنابر اظهار نویسندگان مقاله، تعارض منافع وجود ندارد.

احسان فروتن: طراحی، مطالعه، انجام تمرینات عملی و

نوشتن مقاله

سعید شاکریان: اصلاح مقاله

روح اله رنجبر: اصلاح مقاله

غلام حسن جعفرزاده: انجام تمرینات عملی و اصلاح مقاله

References

- [1]. Jemal, A., et al., Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*, 2011. 61(2): p. 69-90. DOI: 10.3322/caac.20107
- [2]. Carvalho, C., et al., Doxorubicin: the good, the bad and the ugly effect. *Curr Med Chem*, 2009. 16(25): p. 3267-85 DOI: 10.2174/092986709788803312.
- [3]. Ferreira, A.L., L.S. Matsubara, and B.B. Matsubara, Anthracycline-induced cardiotoxicity. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*, 2008. 6(4): p. 278-81 DOI: 10.2174/187152508785909474.
- [4]. Emamghoreishi, M., H.-R. Bokaei, and M. Keshavarz, CYP2A6 genetic polymorphism and its relation to risk of smoking dependence in male Iranians. *Physiology and Pharmacology*, 2009. 12(4): p. 296-306.
- [5]. Rendu, F., et al., Smoking related diseases: the central role of monoamine oxidase. *Int J Environ Res Public Health*, 2011. 8(1): p. 136-47. DOI: 10.3390/ijerph8010136
- [6]. Chen, Q.M., et al., Corticosteroids inhibit cell death induced by doxorubicin in cardiomyocytes: induction of antiapoptosis, antioxidant, and detoxification genes. *Mol Pharmacol*, 2005. 67(6): p. 1861-73. DOI: 10.1124/mol.104.003814
- [7]. Frias, M.A., et al., Native and reconstituted HDL protect cardiomyocytes from doxorubicin-induced apoptosis. *Cardiovasc Res*, 2010. 85(1): p. 118-26 DOI: 10.1093/cvr/cvp289.
- [8]. Farajzadeh, D., S. Karimi-Gharigh, and S. Dastmalchi, Tumor necrosis factor-alpha and its inhibition strategies: review article. *Tehran University Medical Journal*, 2017. 75(3): p. 159-171 URL: <http://tumj.tums.ac.ir/article-1-8092-fa.html>.
- [9]. Simon, H.B., Exercise and Health: Dose and Response, Considering Both Ends of the Curve. *Am J Med*, 2015. 128(11): p. 1171-7 DOI: 10.1016/j.amjmed.2015.05.012.
- [10]. King, P.T., Inflammation in chronic obstructive pulmonary disease and its role in cardiovascular disease and lung cancer. *Clin Transl Med*, 2015. 4(1): p. 68. DOI: 10.1186/s40169-015-0068-z
- [11]. Qin, L., et al., Swimming attenuates inflammation, oxidative stress, and apoptosis in a rat model of dextran sulfate sodium-induced chronic colitis. *Oncotarget*, 2017. 8(5): p. 7391-7404. DOI: 10.18632/oncotarget.14080
- [12]. Jackson, A.S. and M.L. Pollock, Generalized equations for predicting body density of men. *Br J Nutr*, 1978. 40(3): p. 497-504. DOI: 10.1079/bjn19780152
- [13]. Calvé, A., et al., Cardiac response to doxorubicin and dexrazoxane in intact and ovariectomized young female rats at rest and after swim training. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2012. 302(10): p. H2048-57. DOI: 10.1152/ajpheart.01069.2011
- [14]. Thomas, N.E. and D.R. Williams, Inflammatory factors, physical activity, and physical fitness in young people. *Scand J Med Sci Sports*, 2008. 18(5): p. 543-56. DOI: 10.1111/j.1600-0838.2008.00824.x
- [15]. Taddei, S., et al., Physical activity prevents age-related impairment in nitric oxide availability in elderly athletes. *Circulation*, 2000. 101(25): p. 2896-901. DOI: 10.1161/01.cir.101.25.2896
- [16]. Guerassimov, A., et al., The development of emphysema in cigarette smoke-exposed mice is strain dependent. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004. 170(9): p. 974-80 DOI: 10.1164/rccm.200309-1270OC.
- [17]. Zhang, J., et al., Oxidative stress response induced by chemotherapy in leukemia treatment. *Mol Clin Oncol*, 2018. 8(3): p. 391-399 DOI: 10.3892/mco.2018.1549.
- [18]. Yang, H.L., et al., Early Moderate Intensity Aerobic Exercise Intervention Prevents Doxorubicin-Caused Cardiac Dysfunction Through Inhibition of Cardiac Fibrosis and Inflammation. *Cancers (Basel)*, 2020. 12(5): DOI: 10.3390/cancers12051102
- [19]. Kooshki, M., et al., How Swimming Modulates Inflammatory Pathways in Pain, Neurodegenerative, and Metabolic Disorders. *Brain Sciences*, 2025. 15(10): p. 1121. DOI: 10.3390/brainsci15101121
- [20]. Shi, S., et al., Role of oxidative stress and inflammation-related signaling pathways in doxorubicin-induced cardiomyopathy. *Cell Commun Signal*, 2023. 21(1): p. 61. DOI: 10.1186/s12964-023-01077-5
- [21]. barzegari, H., et al., The Effect of Endurance Training on Some Inflammatory Markers in Male Smokers. *Sport Physiology & Management Investigations*, 2018. 1: (۷)•p. 21-30. https://www.sportrc.ir/article_67067.html
- [22]. Lin, J.Y., et al., Swimming exercise stimulates IGF1/PI3K/Akt and AMPK/SIRT1/PGC1α survival signaling to suppress apoptosis and inflammation in aging hippocampus. *Aging (Albany NY)*, 2020. 12(8): p. 6852-6864. DOI: 10.18632/aging.103046
- [23]. Lila, M., et al., The effect of endurance training and consumption of nettle extract on the gene expression of BCL-2 and TNF-α in mice with melanoma. *Journal of Plasma and Biomarkers*, 2022. 15(2): p. 23-33. <https://www.sid.ir/paper/1067428/en>
- [24]. Khalesi, M., S. Mirdar, and A. Samadi, Reduction of Tumor Necrosis Factor Alpha and Nuclear Factor- Kappa B Gene Expression in Lung Tissue of Rats After a Period of

- Swimming Training. *Sport Physiology*, 2018. 10(37): p. 153-166. DOI: 10.22089/spj.2018.1153
- [25]. Kadoglou, N.P., et al., The anti-inflammatory effects of exercise training in patients with type 2 diabetes mellitus.

- Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2007. 14(6): p. 837-43. DOI: 10.1097/HJR.0b013e3282efaf50.
- [26]. Nicklas, B.J., et al., Exercise training and plasma C-reactive protein and interleukin-6 in elderly people. *J Am Geriatr Soc*, 2008. 56(11): p. 2045-52. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2008.01994.x