



Original Article

Separate and Combined Effects of Aerobic Exercise and Vitamin D Supplementation on Changes in Malondialdehyde and Total Antioxidant Capacity of Prostate Tissue in Rats with Prostate Cancer

Farzaneh Hosseini¹, Dariush Sheikholeslami- Vatani^{*2}

1. Ph.D. Student in Exercise Physiology, Department of Sport Sciences, University of Kurdistan, Sanandaj, Iran

2. Professor of Exercise Physiology, Department of Sport Sciences, University of Kurdistan, Sanandaj, Iran

Received: 05/02/2025, Accepted: 16/07/2025, Online Published: 16/07/2025

*Corresponding Author: Dariush Sheikholeslami-Vatani, E-mail: d.vatani@uok.ac.ir

How to Cite: Hosseini, F; Sheikholeslami-Vatani, D. (2025) Separate and combined effects of aerobic exercise and vitamin D supplementation on changes in malondialdehyde and total antioxidant capacity of prostate tissue in rats with prostate cancer. *Sport Physiology*, 16(64): 110-124. (In Persian).

Extended Abstract

Background and Purpose

Prostate cancer (PCa) is one of the most common cancers among men. Data indicate that prostate adenocarcinoma is the most prevalent type of PCa. Factors such as age, lifestyle, genetic history, metabolic syndrome, obesity, and environmental influences appear to contribute to the development of this disease.

Regular physical activity is associated with reduced mortality from uterine and ovarian cancers, decreased mortality from PCa, and even slowing the progression of these diseases. Exercise can increase antioxidants, modulate redox balance, and regulate the expression of metabolic genes. Besides physical activity, it is believed that the use of natural antioxidants and a proper diet can have beneficial effects on some chronic diseases. One of these antioxidants is vitamin D (VD); VD is one of the most well-known nutrients with a crucial role in vital cellular mechanisms. Evidence shows that VD acts as an antioxidant by directly neutralizing free radicals and may serve as a suitable complementary agent in cancer therapies.

Systematic reviews confirm that aerobic exercise induces an adaptive antioxidant response and increases levels of SOD, CAT, and GPx, while initially raising oxidative biomarkers such as MDA in an exercise-dependent manner—but subsequently decreasing them. This hormonal effect creates an enhanced redox balance in target tissues, including the prostate. Although both vitamin D and aerobic exercise independently reduce oxidative damage in prostate tissue, their combined effects on MDA and TAC have not been fully investigated. The convergence of their mechanisms—suppressing ROS production, enhancing antioxidant enzyme systems, and reducing lipid peroxidation—indicates a potential synergistic advantage in prostate cancer.



Copyright: © 2023 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY-NC-ND: No Derivatives) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Evaluating their joint impact could reveal additive or even synergistic improvements in oxidative balance and provide insight into novel complementary interventions for prostate disease.

Materials and Methods

In this experimental study, 48 male Wistar rats were obtained from the breeding and laboratory animal center of Beitaran Laboratory. The samples were selected purposefully and based on availability. Male rats aged between 10 to 12 months and weighing between 280 to 300 grams were considered for the study. Forty rats with induced prostate cancer were randomly divided into five groups: (1) diseased control group (PCa), (2) sham group (vitamin D solvent/sesame oil, Sh), (3) vitamin D supplementation group (VD), (4) exercise group (T), and (5) exercise plus vitamin D group (T+VD). Additionally, to examine the effect of prostate cancer induction on the study variables, eight healthy rats were assigned to the healthy control group (HC).

To induce prostate cancer in the rats, LNCaP and TSP-1-EnSCs cell lines were first ordered from the Pasteur Institute of Iran under standard conditions and appropriate culture media containing all necessary nutrients for cell viability. The cells were cultured and maintained in RPMI 1640 medium supplemented with 5% fetal bovine serum (FBS) from Life Technologies, Canada. For preparing the injectable solution to the prostate gland, a suspension containing 1×10^6 LNCaP cells in 75 microliters of RPMI 1640 with 5% FBS and 75 microliters of Matrigel was prepared. The rats were anesthetized using a combination of ketamine and xylazine. A transverse incision was made in the lower abdominal cavity, and after cutting through the superficial and deep muscles, the abdominal muscles were incised, and the bladder and seminal vesicles were freed through the incision to expose the dorsal lobe of the prostate.

The prostate cancer-induced rats were familiarized with a special rotating wheel for rats and exercise protocols for one week. Subsequently, the rats ran daily for 60 minutes at a speed of 15 meters per minute on a 15-degree incline.

Vitamin D used in this study was purchased from Sigma Aldrich, USA. Due to its insolubility in non-fatty substances, vitamin D was dissolved in sesame oil and administered intraperitoneally at a dose of 1000 IU/kg daily. Malondialdehyde (MDA) and total antioxidant capacity (TAC) levels were measured using ZellBio kits from Germany.

To analyze differences between groups, paired t-tests and one-way ANOVA were applied. When significant differences were found, Tukey's post hoc test was used to determine the location of the differences. Data analysis was performed using SPSS software version 19, and a significance level of $p \leq 0.05$ was considered for all analyses.

Results

The results of the one-way ANOVA test showed significant differences in the levels of total antioxidant capacity (TAC) ($P = 0.001$, $F = 44.41$) and malondialdehyde (MDA) ($P = 0.001$, $F = 66.87$) among the study groups. Tukey's post hoc test revealed that TAC in the prostate tissue of the prostate cancer group (PCa) was significantly lower than that of the healthy control group (HC) ($P = 0.008$). Although no significant differences in TAC levels were observed between the PCa group and the vitamin D supplementation group (VD) ($P = 0.26$) or the exercise group (T) ($P = 0.12$), TAC levels in the combined exercise and vitamin D group (T+VD) ($P = 0.001$) and the sham group (Sham) ($P = 0.001$) were significantly higher compared to the PCa group. Furthermore, TAC in the T+VD group was significantly higher than in the T ($P = 0.001$), VD ($P = 0.001$), and Sham ($P = 0.001$) groups.

Regarding MDA levels, the PCa ($P = 0.001$) and Sham ($P = 0.001$) groups exhibited significantly higher values compared to the HC group. Conversely, MDA levels in the VD ($P = 0.001$), T ($P = 0.001$), and T+VD ($P = 0.001$) groups were significantly lower than those in the PCa group. Additionally, the T ($P = 0.003$) and T+VD ($P = 0.001$) groups showed significantly lower MDA

levels compared to the VD group. Moreover, MDA levels in the T+VD group were significantly lower than those in the T group ($P = 0.001$).

Conclusion

It appears that although exercise and vitamin D individually have a limited effect on reducing malondialdehyde (MDA) levels in the prostate tissue of rats with prostate cancer, their combination can enhance these effects by significantly improving antioxidant capacity and further decreasing MDA. This suggests a synergistic interaction between aerobic exercise and vitamin D supplementation, which may offer a more effective strategy to mitigate oxidative stress and lipid peroxidation associated with prostate cancer progression. Integrating both interventions could therefore provide a promising complementary approach in managing oxidative damage in prostate cancer.

Key Words: Exercise training, Vitamin D, Total antioxidant capacity, Prostate cancer

Article message

The combination of aerobic exercise and vitamin D supplementation can more effectively enhance the antioxidant capacity and reduce malondialdehyde (MDA) levels in the prostate tissue of rats with prostate cancer compared to either intervention alone; therefore, simultaneous application of these two interventions represents a more effective strategy for improving oxidative status in prostate cancer.

Ethical Considerations

This study was approved by the Ethics Committee of the University of Kurdistan under the code IR.UOK.REC.1403.049.

Authors' Contributions

All authors contributed to the design, implementation, and writing of all parts of the present study.

Conflict of Interest

The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments

We thank all those who helped us in this study.



فیزیولوژی ورزشی

وبگاه نشریه: <https://spj.ssric.ac.ir>



نوع مقاله: پژوهشی

آثار جداگانه و توامان تمرینات هوازی و مکمل ویتامین D بر تغییرات مالون دی آلدئید و ظرفیت آنتی اکسیدانی تام بافت پروستات موش های مبتلا به سرطان پروستات

فرزانه حسینی^۱ , داریوش شیخ الاسلامی وطنی^۲ 

۱. دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، گروه علوم ورزشی، دانشگاه کردستان، سنندج، ایران

۲. استاد فیزیولوژی ورزشی، گروه علوم ورزشی، دانشگاه کردستان، سنندج، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۱۱/۱۷، تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۴/۲۵، تاریخ انتشار آنلاین: ۱۴۰۴/۰۴/۲۵

*نویسنده مسئول: داریوش شیخ الاسلامی وطنی، ایمیل: d.vatani@uok.ac.ir

نحوه ارجاع دهی: حسینی، فرزانه، شیخ الاسلامی وطنی، داریوش. (۱۴۰۳). آثار جداگانه و توامان تمرینات هوازی و مکمل ویتامین D بر تغییرات مالون دی آلدئید و ظرفیت آنتی اکسیدانی تام بافت پروستات موش های مبتلا به سرطان پروستات. فیزیولوژی ورزشی، ۱۶(۶۴): ۱۱۰-۱۲۴.

چکیده

هدف: اگرچه نقش مطلوب تمرین و ویتامین D (VD) بر سیستم اکسیدان-آنتی اکسیدانی گزارش شده است، اما اثرات جداگانه یا همزمان این مداخلات در بیماری سرطان پروستات (PCa) به خوبی معلوم نیست. بنابراین مطالعه حاضر به بررسی اثر هشت هفته تمرین هوازی (T) همراه با مکمل VD بر ظرفیت آنتی اکسیدانی تام (TAC) و مالون دی آلدئید (MDA) در بافت پروستات موش های صحرایی مبتلا به PCa پرداخت. روش شناسی: ۴۰ موش صحرایی نر مبتلا شده به سرطان پروستات با رده سلولی LNCaP به صورت تصادفی در گروه های زیر قرار گرفتند: (۱) کنترل بیمار (PCa)، (۲) شم (حلال ویتامین D / روغن کنجد (Sh)، (۳) VD، (۴) T (تمرین هوازی) و (۵) T+VD. همچنین برای بررسی اثر القا سرطان پروستات بر متغیرهای تحقیق ۸ سر موش صحرایی سالم در گروه کنترل سالم (HC) قرار داده شدند. یافته ها: آزمون توکی نشان داد TAC در بافت پروستات گروه PCa به طور معنی داری کمتر از گروه HC بود ($P=0/008$). مقادیر MDA در گروه های T و VD کمتر از گروه PCa بود ($P\leq 0/05$). همچنین در گروه T+VD، مقادیر MDA و TAC به ترتیب کمتر و بیشتر از گروه PCa بود ($P\leq 0/05$). علاوه بر این، تغییرات مشاهده شده در گروه T+VD نسبت به گروه هایی که مداخلات T و VD را به تنهایی دریافت کرده بودند، بهتر بود ($P\leq 0/05$). نتیجه گیری: هر چند تمرینات منظم هوازی و ویتامین D - هر دو - بر کاهش MDA در بافت پروستات موش های صحرایی مبتلا به سرطان پروستات اثرگذارند؛ ولی ترکیب این مداخلات می تواند بر کاهش MDA و افزایش TAC اثرات سینرژیک داشته باشد.

واژگان کلیدی: تمرین، ویتامین D، ظرفیت آنتی اکسیدانی تام، سرطان پروستات



مقدمه

بیماری سرطان پروستات (PCa) یکی از شایع‌ترین سرطان‌های مردان در ۱۱۲ کشور از جهان بوده که ۱۵ درصد از کل موارد سرطان‌ها در جهان را شامل می‌شود. پیش‌بینی می‌شود که تعداد این بیماران از ۱/۴ میلیون نفر در سال ۲۰۲۰ به ۲/۹ میلیون نفر در سال ۲۰۴۰ برسد (۱). اطلاعات نشان می‌دهد که آدنوکارسینومای پروستات شایع‌ترین نوع ابتلا به PCa است. همچنین به نظر می‌رسد عواملی مانند سن، سبک زندگی، سابقه ژنتیکی، سندروم متابولیک، چاقی و عوامل محیطی از علل ابتلا به این بیماری هستند (۲). در وهله اول استرس اکسیداتیو که در نتیجه عدم تعادل بین اکسیدان‌ها و آنتی‌اکسیدان‌ها ایجاد می‌شود، به عنوان یکی از دلایل فیزیولوژیک پیشرفت بیماری سرطان در اندام تناسلی به حساب می‌آید؛ به عبارتی افزایش گونه‌های فعال اکسیژن در درون سلول منجر به آسیب به ساختار سلول، افزایش پراکسیداسیون لیپیدی، افزایش مالون دی‌آلدئید (MDA)، کاهش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام (TAC) و آسیب به اسیدهای نوکلئیک می‌گردد و در انتها پروتئین‌های فعال‌کننده آنکوژنی را فعال می‌سازند (۲). به گونه‌ای که در مطالعات نشان داده شده است که سطوح عوامل التهابی مانند اینترلوکین ۱ بتا ($IL-1\beta$)، عامل نکروز دهنده تومور آلفا ($TNF-\alpha$)، اینترلوکین ۶ ($IL-6$)، شاخص استرس اکسیداتیو در بیماران مبتلا به PCa با پیشرفت بیماری ارتباط مستقیم داشت (۳).

از طرفی اعتقاد بر این است که فعالیت‌های منظم ورزشی اثرات مطلوبی بر بیماری‌های مزمن از جمله بیماری سرطان دارد. فعالیت‌های منظم ورزشی با کاهش مرگ و میر ناشی از بیماری سرطان رحم و تخمدان، کاهش مرگ و میر ناشی از PCa و حتی پیشرفت این بیماری‌ها در ارتباط است (۴). در واقع ورزش می‌تواند با افزایش آنتی‌اکسیدان‌ها، تعدیل ردوکس و تعدیل بیان ژن‌های متابولیکی شود (۵). اطلاعات نشان می‌دهند که ورزش منظم می‌تواند با کاهش استرس اکسیداتیو منجر به حفظ هموستاز در بافت پروستات شود (۶). در واقع ورزش با مکانیسم بهبود میوکاین‌های ضد سرطانی مانند آپریزین، کاهش پراکسیداسیون لیپیدی می‌تواند در بهبود بیماری سرطان نقش داشته باشد (۴). در یک کار آزمایشی بالینی گزارش شد که تمرین تناوبی شدید با شدت ۹۵ درصد اوج اکسیژن مصرفی منجر به بهبود نیمرخ چربی، بهبود شاخص‌های قندی، تعدیل هورمون رشد شبه انسولین ۱ ($IGF-1$)، و پروتئین متصل به IGF گردد، در حالی که تاثیری بر آدیپونکتین و لپتین مردان مبتلا به سرطان پروستات نداشت (۷). در مطالعه‌ای دیگر تمرینات ترکیبی استقامتی و مقاومتی منجر به بهبود سطوح استروژن و بهبود کیفیت زندگی در مردان مبتلا به PCa گردید (۸). در مطالعه دیگری نشان داد پس از شش ماه پیاده روی، مقادیر MDA و GPx در زنان مبتلا به سرطان سینه افزایش یافت در حالی که اکسیداسیون پروتئین کاهش یافت (۹).

علاوه بر فعالیت بدنی، اعتقاد بر این است که استفاده از آنتی‌اکسیدان‌های طبیعی و رژیم غذایی مناسب می‌تواند اثرات مطلوبی بر برخی از بیماری‌های مزمن داشته باشد. یکی از این آنتی‌اکسیدان‌ها ویتامین D (VD) است؛ VD یکی از معروف‌ترین مواد تغذیه‌ای است که نقش بسیار مهمی در مکانیسم‌های حیاتی سلول دارد. اطلاعات نشان می‌دهند که VD به عنوان یک آنتی‌اکسیدان به طور مستقیم رادیکال‌های آزاد را خنثی می‌کند و می‌تواند در روش‌های درمانی سرطان مکمل مناسبی باشد (۱۰). در مطالعه‌ای نتایج نشان داد که سطوح سرمی VD ارتباط معنی‌داری با کاهش میزان مرگ و میر بیماران مبتلا به سرطان دارد (۱۱). در یک مطالعه فراتحلیل که در برگیرنده ۱۳ کارآزمایی

بالینی بود، نشان داده شد که مصرف VD موجب افزایش TAC، GSH، کاهش MDA می‌گردد (۱۳). همچنین در پژوهش دیگری چنین اظهار شد که دریافت VD می‌تواند منجر به افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی و کاهش استرس اکسیداتیو در سلول‌های اپی‌تلیال بافت پروستات مشتق شده از مردان گردد (۱۳).

ویتامین D، به ویژه شکل فعال آن کلسیتریول (۱،۲۵-دی‌هیدروکسی ویتامین D₃)، اثرات آنتی‌اکسیدانی و ضد التهابی را در بافت‌ها - از جمله پروستات - از طریق گیرنده‌های ویتامین D (VDR) که به صورت موضعی بیان می‌شوند، اعمال می‌کند (۱۴). از نظر مکانیسمی، ویتامین D با کاهش تنظیم NADPH اکسیداز و تثبیت عملکرد میتوکندری، تولید ROS را کاهش می‌دهد و در نتیجه نشانگرهای پراکسیداسیون لیپیدی مانند MDA را کاهش می‌دهد. همچنین سیستم‌های آنتی‌اکسیدانی درون‌زا (مانند سوپراکسید دیسموتاز، کاتالاز، گلوکاتایون پراکسیداز را تقویت می‌کند و منجر به افزایش TAC می‌شود) (۱۵). در زمینه‌های خاص پروستات، مدل‌های پیش‌بالینی نشان داده‌اند که کمبود ویتامین D رشد سرطان پروستات و آسیب اکسیداتیو را افزایش می‌دهد، در حالی که مکمل‌ها آسیب اکسیداتیو و سیگنالینگ التهابی را کاهش می‌دهند. متآنالیزهای بالینی از تعدیل مفید ویتامین D بر نشانگرهای زیستی سرطان پروستات، از جمله کاهش بیان PSA و VDR، پشتیبانی می‌کنند، اگرچه اثرات آن بر MDA و TAC در انسان هنوز ناشناخته مانده است (۱۶).

ورزش هوازی به طور فزاینده‌ای به دلیل فواید آنتی‌اکسیدانی خود در بیماری پروستات شناخته شده است. نشان داده شده است که تمرین با تردمیل در مدل‌های تومور پروستات جوندگان، MDA و کربونیل‌اسیون پروتئین را کاهش می‌دهد، در حالی که آنتی‌اکسیدان‌های آنزیمی را در بافت پروستات، پلازما و خون کامل افزایش می‌دهد. تأثیر آنتی‌اکسیدانی با کاهش التهاب و افزایش واسطه‌های ضد التهابی همراه است (۵). ورزش هوازی همچنین مسیرهای سیگنالینگ دخیل در بیماری پروستات را تعدیل می‌کند، که همزمان با کاهش نشانگرهای استرس اکسیداتیو است (۱۷).

بررسی‌های سیستماتیک تأیید می‌کنند که ورزش هوازی باعث ایجاد یک پاسخ آنتی‌اکسیدانی تطبیقی می‌شود و سطح SOD، CAT و GPx را افزایش می‌دهد، در حالی که در ابتدا نشانگرهای زیستی اکسیداتیو مانند MDA را به روشی وابسته به تمرین افزایش می‌دهد - اما متعاقباً کاهش می‌دهد. این اثر هورمونی، تعادل ردوکس تقویت‌شده‌ای را در بافت‌های هدف، از جمله پروستات، ایجاد می‌کند. اگرچه ویتامین D و ورزش هوازی هر دو به صورت جداگانه آسیب اکسیداتیو را در بافت پروستات کاهش می‌دهند (۱۸). اما اثرات ترکیبی آنها بر MDA و TAC به طور کامل بررسی نشده است. همگرایی مکانیسم‌های آنها - سرکوب تولید ROS، افزایش سیستم‌های آنزیم آنتی‌اکسیدانی و کاهش پراکسیداسیون لیپید - نشان‌دهنده یک مزیت هم‌افزایی بالقوه در زمینه سرطان پروستات است. ارزیابی تأثیر مشترک آنها می‌تواند بهبودهای افزایشی یا حتی هم‌افزایی در تعادل اکسیداتیو را آشکار کند و بینشی در مورد مداخلات مکمل جدید برای بیماری پروستات ارائه دهد.

روش پژوهش

تهیه و نگهداری حیوانات

در این مطالعه تجربی ابتدا ۴۸ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار از مرکز پرورش و تکثیر حیوانات آزمایشگاهی آزمایشگاه بیطاران تهیه شد. انتخاب نمونه‌ها به طور هدفمند و در دسترس بود. به گونه‌ای که موش‌های صحرایی نر در محدوده

سنی ۱۰ الی ۱۲ ماه و محدوده وزنی ۲۸۰ الی ۳۰۰ گرم وزن مدنظر قرار گرفتند. در ادامه این حیوانات برای طی سازگاری با محیط به مدت یک هفته در محیط آزمایشگاه فیزیولوژی ورزشی حیوانی این واحد آزمایشگاهی نگهداری شدند. تمام موارد اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی در این تحقیق بر اساس معاهده هلسینکی انجام شد. طی دوره تحقیق، حیوانات در شرایط استاندارد چرخه روشنایی به تاریکی، دمای ۲۲ تا ۲۴ درجه سانتی گراد، رطوبت نسبی ۵۵ تا ۶۰ درصد، و در قفس های پلی کربنات شفاف با قابلیت شست و شو با دسترسی آزاد به آب و غذای ویژه موش های صحرایی نگهداری شدند.

گروه بندی حیوانات

۴۰ موش صحرایی مبتلا به سرطان پروستات به طور تصادفی به گروه های (۱) کنترل بیمار (PCa)، (۲) گروه شم (حلال ویتامین D/روغن کنجد (Sh)، (۳) مکمل ویتامین D (VD)، (۴) تمرین (T) (۵) تمرین + ویتامین D (T+VD) تقسیم شدند. همچنین برای بررسی اثر القا سرطان پروستات بر متغیر های تحقیق تعداد ۸ سر موش صحرایی سالم در گروه کنترل سالم (HC) قرار گرفتند.

روش القا سرطان پروستات

برای القا سرطان پروستات در موش های صحرایی ابتدا رده سلولی LNCaP و TSP-1-EnSCs تحت شرایط استاندارد و محیط کشت مناسب که دارای تمام مواد مغذی برای حیات سلول بود از مرکز انستیتو پاستور ایران سفارش داده شد. در ادامه سلول ها در RPMI ۱۶۴۰ مکمل با ۵ درصد FBS ساخت Life Technologies کشور کانادا تکثیر و نگهداری شد. سپس برای آماده سازی محلول قابل تزریق به غده پروستات، مقدار 1×10^6 سلول LNCaP در ۷۵ میکرولیتر RPMI ۱۶۴۰، ۵ درصد FBS و ۷۵ میکرولیتر ماتریژل (Collaborative Biomedical Products)، مدفورد، ماساچوست) سوسپانسیون تهیه شد. در ادامه موش های صحرایی با استفاده از ترکیب کتامین و زایلوزین بی هوش شدند. در ادامه، یک برش عرضی در پایین حفره شکمی ایجاد شد، و پس از برش عضلات سطحی و عمقی، عضلات ناحیه شکم بریده شده و مثانه و سیسمنال وزیکول ها از طریق برش آزاد شده تا لوب پشتی پروستات نمایان گردید. در ادامه سوسپانسیون تهیه شده با دقت از طریق یک سوزن همیلتون ۲۷ گیج، به داخل فضای زیرپوستی سمت راست پروستات تزریق شد (۱۹). سپس برای بستن جای زخم از نخ بخیه ۴-۰ قابل جذب ساخت شرکت سوپا کشور ایران استفاده شد. همچنین در طی دوره تحقیق و پس از جراحی از محلول OTC برای ضد عفونی کردن جای بخیه استفاده شد. پژوهش حاضر به تایید کمیته اخلاق دانشگاه کردستان با کد IR.UOK.REC.1403.049 رسید.

پروتکل تمرین

ابتدا موش های صحرایی مبتلا به سرطان پروستات به مدت یک هفته با نوار گردان ویژه موش های صحرایی و تمرینات ورزشی آشنا شدند. آشنا سازی بدین صورت بود که موش های صحرایی در مدت زمان یک هفته، روزانه ۱۰ دقیقه با سرعت ۸ متر بر دقیقه بر روی نوارگردان بدون شیب دویدند. در ادامه بر اساس مطالعه ی مک کالو^۱ و همکاران (۲۰۱۳) موش های صحرایی مبتلا به سرطان پروستات روزانه ۶۰ دقیقه با سرعت ۱۵ متر بر دقیقه در شیب ۱۵ درجه دویدند. این نکته قابل ذکر است که تمرینات برای مدت هشت هفته و هفته ای پنج جلسه انجام شد. همچنین برای رعایت اصل

1 McCullough

اضافه بار تمرینات در هفته اول تا چهارم ۳۰ دقیقه بود و از هفته چهارم تا هشتم زمان به ۶۰ دقیقه رسید (۲۰). بنا بر الزام رعایت اصول اخلاقی در صورت امتناع از انجام تمرین در آن جلسه موش های صحرایی از آن جلسه تمرینی کنار گذاشته می شدند و به قفس هایشان بازگردانده می شدند.

مکمل دهی ویتامین D

در این تحقیق ابتدا ویتامین D از شرکت سیگما آلد ریچ آمریکا تهیه شد؛ در ادامه ویتامین D تهیه شده به دلیل عدم انحلال پذیری در مواد غیر چربی، با روغن کنجد حل شد؛ و روزانه ۱۰۰۰ IU/kg ویتامین D به صورت صفاقی به موش های صحرایی تزریق شد (۲۱، ۲۲).

تشریح و نمونه برداری

این نکته قابل ذکر است که برای کنترل تغییرات ویتامین D سرمی به عنوان عامل اصلی تحقیق در ابتدای پروتکل تحقیق موش های صحرایی در حالت ۱۲ ساعت ناشتایی با استفاده از کتامین و زایلازین بیهوش شدند و مقدار ۲ میلی لیتر خون به صورت مستقیم از بافت قلب آنها گرفته شد. در انتها ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی و در حالت ۱۲ ساعت ناشتایی موش های صحرایی با استفاده از ترکیب کتامین (۵۵ میلی گرم بر کیلوگرم) و زایلازین (۲۵ میلی گرم بر کیلوگرم) بی هوش شدند؛ جهت اطمینان از بی هوشی و بی دردی از آزمون های تشخیص درد مانند فشردن دم، اندام عقبی و ضربه ملایم به شکم موش های صحرایی استفاده شد. عدم واکنش به این آزمون ها به نشانه بی دردی کامل و بی هوشی در نظر گرفته شد. پس از آن ابتدا برای بررسی تغییرات ویتامین D در سرم موش های صحرایی، با استفاده از سرنگ ۵ سی سی سوپا ساخت کشور ایران مقدار ۵ میلی لیتر خون به طور مستقیم از بافت قلب آنها گرفته شد. در ادامه حفره شکمی موش های صحرایی با تیغ جراحی سایز ۲۰ شکافته شد و پس از کنار زدن بافت های دیگر و بافت های همبند بافت پروستات موش های صحرایی به دقت استخراج شد؛ سپس بافت پروستات بلافاصله در میکروتیوپ های ویژه نگهداری بافت قرار داده شد و برای مدت ۱۰ تا ۱۵ دقیقه در تانک ازت غوطه ور شد. همچنین پس از غوطه وری در تانک ازت بافت ها به دمای ۸۰- منتقل شدند.

روش اندازه گیری MDA و TAC

در این مطالعه مقادیر MDA با استفاده از کیت ZellBio ساخت کشور آلمان با کد اقتصادی-ZB-MDA-CAT No. 96A با حساسیت ۱ میکرومولار اندازه گیری شد. مقادیر TAC نیز با استفاده از کیت ZellBio ساخت کشور آلمان با کد اقتصادی CAT No. ZB-TAC-96A با حساسیت 100µmol/L در بافت پروستات اندازه گیری شد.

ملاحظات اخلاقی

تمام موارد اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی در این تحقیق بر اساس معاهده هلسینکی انجام شد. طی دوره تحقیق، حیوانات در شرایط استاندارد چرخه روشنایی به تاریکی، دمای ۲۲ تا ۲۴ درجه سانتی گراد، رطوبت نسبی ۵۵ تا ۶۰ درصد، و در قفس های پلی کربنات شفاف با قابلیت شست و شو با دسترسی آزاد به آب و غذای ویژه موش های صحرایی نگهداری شدند. در مراحل القای سرطان و همچنین تشریح و نمونه برداری موش های صحرایی با استفاده از ترکیب کتامین (۵۵ میلی گرم بر کیلوگرم) و زایلازین (۲۵ میلی گرم بر کیلوگرم) بی هوش شدند؛ جهت اطمینان از بی هوشی و بی دردی از آزمون های تشخیص درد مانند فشردن دم، اندام عقبی و ضربه ملایم به شکم موش های صحرایی استفاده

شد. عدم واکنش به این آزمون ها به نشانه بی دردی کامل و بی هوشی در نظر گرفته شد. پژوهش حاضر به تایید کمیته اخلاق دانشگاه کردستان با کد IR.UOK.REC.1403.049 رسید.

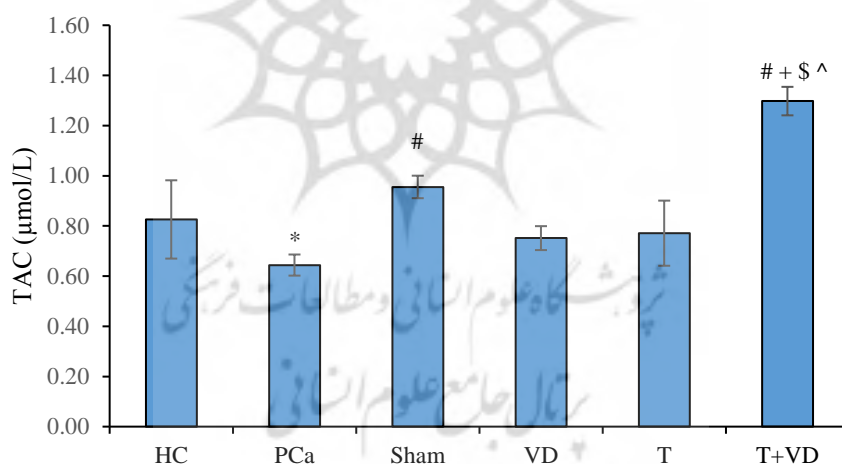
روش تجزیه و تحلیل آماری

در این مطالعه داده ها بر اساس میانگین و انحراف استاندارد ارائه شده اند. برای بررسی نرمال بوده داده ها از آزمون شاپیرو-ویلک استفاده شده است. در ادامه برای بررسی تفاوت بین گروهی از آزمون های t وابسته و آنالیز واریانس یک راهه استفاده شده است. در صورت معنی دار بودن برای تعیین محل تفاوت بین گروه ها از آزمون تعقیبی توکی استفاده گردید. داده های این مطالعه در نرم افزار SPSS نسخه ۱۹ تجزیه و تحلیل شدند و سطح معنی داری برای تمام تحلیل ها ($P \leq 0.05$) در نظر گرفته شد.

یافته ها

نتایج آزمون آنالیز واریانس یک راهه نشان داد تفاوت معنی داری در مقادیر TAC ($P=0.001$ و $F=44/41$) و MDA ($P=0.001$ و $F=66/87$) در گروه های تحقیق وجود دارد.

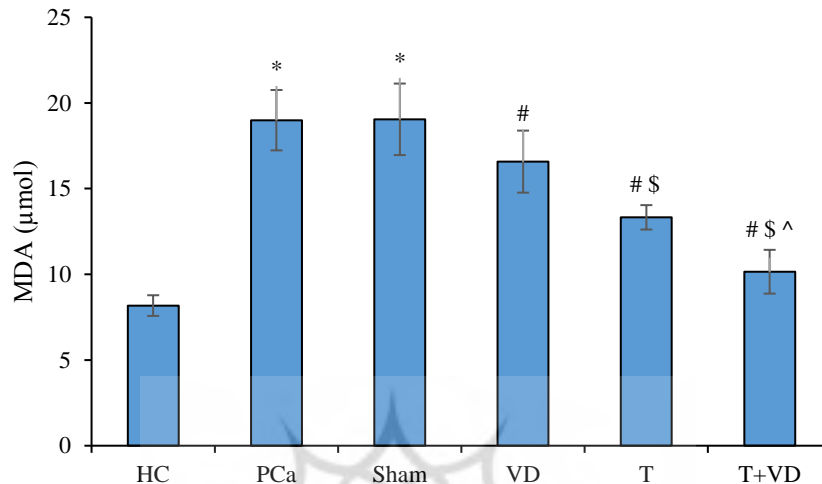
نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد TAC در بافت پروستات گروه PCa به طور معنی داری کمتر از گروه HC بود ($P=0.008$). اگرچه تفاوت معنی داری در مقادیر TAC در گروه های VD ($P=0.26$) و T ($P=0.12$) در مقایسه با گروه PCa مشاهده نشد؛ اما در گروه T+VD ($P=0.001$) و Sham ($P=0.001$) به طور معنی داری بیشتر از گروه PCa بود. همچنین در گروه T+VD بیشتر از گروه های T ($P=0.001$)، VD ($P=0.001$) و Sham ($P=0.001$) بود (شکل ۱).



شکل ۱- مقادیر TAC در بافت پروستات موش های صحرایی در گروه های تحقیق. * کاهش معنی دار نسبت به گروه HC ($P=0.01$)؛ # افزایش معنی دار نسبت به گروه PCa ($P=0.001$)؛ + افزایش معنی دار نسبت به گروه Sham ($P=0.001$)؛ \$ افزایش معنی دار نسبت به گروه VD ($P=0.001$)؛ ^ افزایش معنی دار نسبت به گروه T ($P=0.001$).

Figure 1- TAC values in prostate tissue of rats in research groups. * Significant decrease compared to HC group ($P=0.01$); # Significant increase compared to PCa group ($P=0.001$); + Significant increase compared to Sham group ($P=0.001$); \$ Significant increase compared to VD group ($P=0.001$); ^ Significant increase compared to T group ($P=0.001$).

مقادیر MDA در گروه PCa ($P=0/001$) و Sham ($P=0/001$) بیشتر از گروه HC بود. اما در گروه VD ($P=0/001$)، T ($P=0/001$) و T+VD ($P=0/001$) کمتر از گروه PCa بود. علاوه بر این در گروه های T ($P=0/003$) و T+VD ($P=0/001$) کمتر از گروه VD بود. همچنین در گروه T+VD به طور معنی داری کمتر از گروه T بود ($P=0/001$) (شکل ۲).



شکل ۲- مقادیر MDA در بافت پروستات موش های صحرایی در گروه های تحقیق. * افزایش معنی دار نسبت به گروه HC ($P=0/001$)؛ # کاهش معنی دار نسبت به گروه PCa ($P=0/001$)؛ \$ کاهش معنی دار نسبت به گروه VD ($P=0/001$)؛ ^ کاهش معنی دار نسبت به گروه T ($P=0/001$).

Figure 2- MDA values in the prostate tissue of rats in research groups. * Significant increase compared to HC group ($P=0.001$); # Significant decrease compared to PCa group ($P=0.001$); \$ Significant decrease compared to VD group ($P=0.001$); ^ Significant decrease compared to T group ($P=0.001$).

بحث و نتیجه گیری

نتایج مطالعه حاضر نشان داد مقادیر MDA در گروه تمرین هوازی کمتر از گروه سرطان بود. اما تفاوت در مقادیر TAC در گروه تمرین و سرطان مشاهده نشد. همانگونه که بیان شد افزایش استرس اکسیداتیو می تواند منجر به آسیب به ساختار DNA شود؛ این اتفاق می تواند به اختلال در ژن های کنترل کننده حیات سلول منجر شود (۲). در این زمینه محققین نشان دادند که در شرایط ابتلا به PCa سطوح MDA، $IL-1\beta$ ، $TNF-\alpha$ ، $IL-6$ به طور معنی داری بالاتر و TAC به طور معنی داری کمتر از افراد سالم بود (۳). در مطالعه ای نیز محققین اشاره نمودند که افزایش استرس اکسیداتیو می تواند به فعال سازی مسیر $PI3K/AKT$ منجر شود و سپس فسفریلاسیون عامل هسته ای رونویسی متصل به اریترئوئید ۱ و ۲ ($NRF1/2$) را به دنبال دارد. همچنین در این زمان با فعال سازی عامل هسته ای کاپا B ($NF-kB$)، $TNF-\alpha$ رونویسی می شود و عملاً سلول های سالم را به سمت تشکیل توده های متراکم سلولی سوق می دهد (۲۳). اما در ارتباط با تاثیر فعالیت های ورزشی، همسو با مطالعه حاضر محققین نشان دادند که هشت هفته تمرین هوازی منجر به افزایش آنزیم های آنتی اکسیدانی، TAC، کاهش شاخص آسیب DNA ($8-OHd$) در مردان مبتلا به سرطان سر و گردن پس از شیمی درمانی گردید (۲۴). همچنین در یک مطالعه دیگر محققین شرایط درون تنی و برون تنی و تاثیر ورزش بر استرس اکسیداتیو را مورد بررسی قرار دادند. نتایج آنها نشان داد تمرینات ورزشی منجر به افزایش ظرفیت

آنتی اکسیدانی و مهار پراکسیداسیون لیپیدی شده و در نهایت مسیر منتهی به سرطان را مهار می‌کند (۲۵). در مطالعه ای دیگر نتایج نشان داد هشت هفته تمرین تناوبی موجب افزایش کاتالاز و SOD در بافت قلب موش های صحرائی مبتلا به سرطان کولون گردید (۲۶). در مجموع مطالعه حاضر نیز تایید کننده نتایج مطالعات پیشین بوده و بر اثرات کاهنده استرس اکسیداتیو ورزش متعاقب ابتلا به سرطان تاکید دارد. اما در ارتباط با معنی دار نبودن افزایش TAC می توان این اتفاق را به شدت تمرینات ورزشی برای فسفریلاسیون PI3K برای فعال سازی مسیر NRF2 عنوان نمود. به گونه ای که در یک مطالعه مروری به نقش خستگی و شدت ورزش همراه با دوره ریکاوری مناسب بر بهبود فعالیت آنزیم های آنتی اکسیدانی تاکید شد. به عبارتی این محققین بیان نمودند که تمرینات ورزشی منظم با رعایت اصل اضافه بار و دوره ریکاوری مناسب، فعالیت آنزیم های آنتی اکسیدانی را بهبود می بخشد (۲۷). این در حالی است که به نظر می رسد فعالیت های ورزشی منظم می توانند به افزایش ظرفیت آنتی اکسیدانی، کاهش عوامل التهابی در ارگان ها و تنظیم چرخه حیات طول کمک کند (۲۵)؛ اعتقاد بر این است که فعالیت ورزشی منظم می تواند منجر به افزایش اندوژن آنتی اکسیدان ها برای مقابله با استرس اکسیداتیو شود. لذا ورزش با مهار استرس اکسیداتیو از آسیب DNA جلوگیری می نماید. همچنین ورزش می تواند به مهار برخی از پروتئین های خانواده RAS مانند RAN، RAB14 و RAB8A منجر می شود. اما به خوبی نشان داده شده است که فعالیت ورزشی می تواند با مکانیسم فسفریلاسیون PI3K/Akt منجر به فعال سازی NRF2 شود؛ NRF2 نیز با اتصال به عنصر پاسخگر آنتی اکسیدانی^۱ (ARE) در هسته متصل شود و از SOD، کاتالاز و GPx رونویسی کند. با افزایش این آنتی اکسیدان ها پراکسیداسیون لیپیدی کاهش یافته و در نتیجه TAC افزایش می یابد (۲۸).

مقادیر MDA در گروه VD به طور معنی داری کمتر از گروه PCa بود. اما تفاوت معنی داری در مقادیر TAC در گروه VD و PCa مشاهده نشد. در این زمینه مشاهده شده که مصرف VD منجر به افزایش TAC، کاتالاز، SOD-1 و کاهش MDA در افراد مبتلا به سرطان دهان و حلق می گردد (۲۹). در مطالعه ای دیگر اگرچه محققین ارتباط بین کاهش نشانگر های متابولیک استخوان مانند AD، اسکروستون و dickkopf-1 با بروز سرطان سینه نشان دادند؛ اما این محققین نشان دادند که افزایش سطح سرمی VD با افزایش SOD و GPx ارتباط بسیار نزدیکی در زنان مبتلا به سرطان سینه دارد (۳۰). علاوه بر این تحقیقاتی نیز بر روی سلول های سرطان سینه در محیط کشت سلولی انجام شد و نتایج یک تحقیق نشان داد که VD می تواند موجب افزایش پراکساید هیدروژن در رده سلولی MCF-7 گردد. با این حال تغییر معنی داری در مقادیر GSH و TAC گزارش نمودند (۳۱). به نظر می رسد VD به دلیل دارا بودن خاصیت آنتی اکسیدانی غیر آنزیمی مستقیماً به خنثی سازی رادیکال های آزاد منجر شود. در تایید این نکته محققین بیان نمودند که VD اثرات ضد سرطانی خود را از طریق القا تمایز و پرولیفراسیون سلولی و با مهار و تنظیم رشد، تنظیم آپوپتوز سلولی اعمال می کند؛ این اثرات ضد سرطانی به وسیله کوله کلسی فرول موجود در VD اعمال می شود، به گونه ای که با اتصال به گیرنده VD متصل می شود، در ادامه تاثیرات خود را بر تنظیم و تعدیل سایکلین ها می گذارد (۳۲).

در گروه T+VD مقادیر MDA به طور معنی داری کمتر و مقادیر TAC بیشتر از گروه PCa بود. همچنین در این گروه TAC به طور معنی داری بیشتر و مقادیر MDA کمتر از گروه های T و VD بود. در این زمینه مطالعه ی قبلی ما نشان داد که تمرین ورزشی و VD اثر سینرژیستی بر افزایش TAC، بهبود بیوژنز میتوکندریایی در موش های آزمایشگاهی مبتلا به سرطان سینه داشت (۱۸). اما در مطالعه ای دیگر محققین اثر ورزش بر افزایش آنتی اکسیدان ها و کاهش استرس اکسیداتیو را قوی تر از ویتامین D عنوان نمود (۳۳). به نظر می رسد فعالیت های ورزشی با مکانیسم PI3K/Akt/NRF2، افزایش بیان SOD، کاتالاز و GPx به کاهش پراکسیداسیون لیپیدی منجر می شود (۲۵). همچنین فعالیت ورزشی منجر به افزایش مقاومت سلول، افزایش TAC می شود و نتیجه این امر مهار استرس اکسیداتیو از آسیب DNA جلوگیری می نماید (۲۸). علاوه بر این VD می تواند با مکانیسم القا تمایز و پرولیفراسیون سلولی، مهار و تنظیم رشد، تنظیم آپوپتوز سلولی، تنظیم و تعدیل سایکلین ها و القا آپوپتوز و آسیب به DNA تومور ها موثر باشد (۳۲). بنابراین به نظر می رسد تاثیر ورزش بر رونویسی از آنزیم های آنتی اکسیدانی و تحریک این مسیر از دلایل احتمالی تاثیر مطلوب تر ورزش باشد. علی رغم بررسی ها اطلاعات بسیار محدودی در ارتباط با اثر همزمان تمرین و VD به طور همزمان بر نشانگر های اکسیدان-آنتی اکسیدانی در سرطان پروستات وجود دارد. بنابراین انجام مطالعات بیشتر در این زمینه برای مطالعات آتی پیشنهاد می شود. همچنین با توجه به نقش مسیر PI3K/NRF2 در تنظیم و رونویسی از آنتی اکسیدان ها عدم ارزیابی این مسیر از دیگر محدودیت های مطالعه حاضر است. از این رو پیشنهاد می گردد در مطالعات آتی این مسیر سلولی-مولکولی نیز مورد ارزیابی قرار گیرد. با توجه به نیاز به کاربرد نمودن این مطالعه، پیشنهاد می گردد در مطالعات آتی اثر این دو مداخله با رعایت اصول اخلاق و ایمنی در نمونه های انسانی انجام شود.

به نظر می رسد اگرچه تمرین و ویتامین D به طور محدود بر کاهش MDA در بافت پروستات موش های صحرایی مبتلا به سرطان پروستات اثر دارند؛ با این حال ترکیب این دو مداخله می تواند اثر آنها را در بهبود ظرفیت آنتی اکسیدانی و کاهش MDA تقویت کند.

پیام مقاله

ترکیب تمرینات هوازی و مصرف مکمل ویتامین D می تواند به شکل موثرتری نسبت به هر یک به تنهایی، ظرفیت آنتی اکسیدانی بافت پروستات را افزایش داده و سطح مالون دی آلدئید (MDA) را در موش های مبتلا به سرطان پروستات کاهش دهد؛ بنابراین استفاده همزمان از این دو مداخله، رویکردی مؤثرتر برای بهبود وضعیت اکسیداتیو بافت پروستات در شرایط بیماری است.

ملاحظات اخلاقی

پژوهش حاضر به تایید کمیته اخلاق دانشگاه کردستان با کد IR.UOK.REC.1403.049 رسید.

مشارکت نویسندگان

هر دو نویسنده در طراحی، اجرا و نگارش تمام بخش های مطالعه حاضر مشارکت داشته اند.

تعارض منافع

بنابر اظهار نویسندگان، این مقاله تعارض منافع ندارد.

تشکر و قدردانی

از همه عزیزانی که در اجرای این پژوهش ما را یاری کردند، کمال تشکر و سپاسگزاری را داریم.

منابع

1. James ND, Tannock I, N'Dow J, Feng F, Gillessen S, Ali SA, et al. The Lancet Commission on prostate cancer: planning for the surge in cases. *The Lancet*. 2024;403(10437):1683-722. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00651-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00651-2).
2. Biesiadecki M, Mołoń M, Balawender K, Kobylńska Z, Galiniak S. Shedding light on the shadows: oxidative stress and its pivotal role in prostate cancer progression. *Frontiers in Oncology*. 2024;14. <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1393078>
3. Beyaztas H, Ersoz C, Ozkan BN, Olgun I, Polat HS, Dastan AI, et al. The role of oxidative stress and inflammation biomarkers in pre-and postoperative monitoring of prostate cancer patients. *Free radical research*. 2024;58(2):98-106. <https://doi.org/10.1080/10715762.2024.2320381>.
4. Webber M, Li M, Cai C, Zou K. Effects of Exercise Training on Prostate Cancer: Current Evidence and Potential Molecular Mechanisms. *Advanced Exercise and Health Science*. 2024. <https://doi.org/10.1016/j.aehs.2024.08.003>
5. Veras ASC, Correia RR, Batista VRG, Tavares MEA, Rubira RJG, Fiais GA, et al. Aerobic physical exercise modifies the prostate tumoral environment. *Life sciences*. 2023;332:122097. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2023.122097>
6. Rebillard A, Lefeuvre-Orfila L, Gueritat J, Cillard J. Prostate cancer and physical activity: adaptive response to oxidative stress. *Free radical biology & medicine*. 2013;60:115-24. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2013.02.009>
7. Kang D-W, Field CJ, Patel D, Fahey AS, Boulé NG, Dieli-Conwright CM, et al. Effects of high-intensity interval training on cardiometabolic biomarkers in patients with prostate cancer undergoing active surveillance: a randomized controlled trial. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*. 2024;1-6. <https://doi.org/10.1038/s41391-024-00867-3>
8. McNaught E, Reale S, Bourke L, Brown JE, Collinson M, Day F, et al. Supported exercise Training for men with prostate cancer on androgen deprivation therapy (STAMINA): study protocol for a randomised controlled trial of the clinical and cost-effectiveness of the STAMINA lifestyle intervention compared with optimised usual care, including internal pilot and parallel process evaluation. *Trials*. 2024;25(1):257. <https://doi.org/10.1186/s13063-024-07989-y>
9. Delrieu L, Touillaud M, Pérol O, Morelle M, Martin A, Friedenreich CM, et al. Impact of physical activity on oxidative stress markers in patients with metastatic breast cancer. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2021;2021(1):6694594. <https://doi.org/10.1155/2021/6694594>
10. Sobhi P, Bahrami M, Mahdizadeh F, Fazaeli A, Babaei G, Rezagholizadeh L. Vitamin D and potential effects on cancers: A review. *Molecular Biology Reports*. 2024;51(1):190. <https://doi.org/10.1007/s11033-023-09111-y>
11. Bai Y, Wen Y-q, Ma X. Association between the Serum Vitamin D Concentration and All-Cause and Cancer-Specific Mortality in Individuals with Cancer. *Nutrition and Cancer*. 2024;76(1):89-97. <https://doi.org/10.1080/01635581.2023.2279233>
12. Sepidarkish M, Farsi F, Akbari-Fakhrabadi M, Namazi N, Almasi-Hashiani A, Hagiagha AM, et al. The effect of vitamin D supplementation on oxidative stress parameters: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Pharmacological research*. 2019;139:141-52. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.11.011>

13. Bao BY, Ting HJ, Hsu JW, Lee YF. Protective role of 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D3 against oxidative stress in nonmalignant human prostate epithelial cells. *International journal of cancer*. 2008;122(12):2699-706. <https://doi.org/10.1002/ijc.23460>
14. Królikowska K, Kiślak J, Orywal K, Zajkowska M. Vitamins in the Pathogenesis of Prostate Cancer: Implications for Prevention and Therapeutic Support. *International journal of molecular sciences*. 2025;26(9). <https://doi.org/10.3390/ijms26094336>
15. Mastali VP, Hoseini R, Azizi M. The effect of short-term vitamin D on the antioxidant capacity following exhaustive aerobic exercise. *African health sciences*. 2023;23(1):584-91. <https://dx.doi.org/10.4314/ahs.v23i1.61>
16. Petrou S, Mamais I, Lavranos G, I PT, Chrysostomou S. Effect of Vitamin D Supplementation in Prostate Cancer: A Systematic Review of Randomized Control Trials. *International journal for vitamin and nutrition research Internationale Zeitschrift für Vitamin- und Ernährungsforschung Journal international de vitaminologie et de nutrition*. 2018;88(1-2):100-12. <https://doi.org/10.1024/0300-9831/a000494>
17. Nian L, Shukang G, Shasha W, Xiangyun L. Aerobic exercises ameliorate benign prostatic hyperplasia via IGF-1/IGF-1R/ERK/AKT signalling pathway in prostate tissue of high-fat-diet-fed mice with insulin resistance. *Steroids*. 2021;175:108910. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2021.108910>
18. Jafari A, Sheikholeslami-Vatani D, Khosrobakhsh F, Khaledi N. Synergistic Effects of Exercise Training and Vitamin D Supplementation on Mitochondrial Function of Cardiac Tissue, Antioxidant Capacity, and Tumor Growth in Breast Cancer in Bearing-4T1 Mice. *Frontiers in physiology*. 2021;12:640237. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.640237>
19. Liu W, Zhu Y, Ye L, Zhu Y, Wang Y. Establishment of an orthotopic prostate cancer xenograft mouse model using microscope-guided orthotopic injection of LNCaP cells into the dorsal lobe of the mouse prostate. *BMC cancer*. 2022;22(1):173. <https://doi.org/10.1186/s12885-022-09266-0>
20. McCullough DJ, Nguyen LM-D, Siemann DW, Behnke BJ. Effects of exercise training on tumor hypoxia and vascular function in the rodent preclinical orthotopic prostate cancer model. *Journal of applied physiology*. 2013;115(12):1846-54. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00949.2013>
21. Fleet JC, Kovalenko PL, Li Y, Smolinski J, Spees C, Yu J-G, et al. Vitamin D signaling suppresses early prostate carcinogenesis in TgAPT121 mice. *Cancer Prevention Research*. 2019;12(6):343-56. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-18-0401>
22. Swami S, Krishnan AV, Wang JY, Jensen K, Horst R, Albertelli MA, et al. Dietary vitamin D3 and 1, 25-dihydroxyvitamin D3 (calcitriol) exhibit equivalent anticancer activity in mouse xenograft models of breast and prostate cancer. *Endocrinology*. 2012;153(6):2576-87. <https://doi.org/10.1210/en.2011-1600>
23. An X, Yu W, Liu J, Tang D, Yang L, Chen X. Oxidative cell death in cancer: Mechanisms and therapeutic opportunities. *Cell Death & Disease*. 2024;15(8):556. <https://doi.org/10.1038/s41419-024-06939-5>
24. Yen C-J, Hung C-H, Tsai W-M, Cheng H-C, Yang H-L, Lu Y-J, et al. Effect of exercise training on exercise tolerance and level of oxidative stress for head and neck cancer patients following chemotherapy. *Frontiers in oncology*. 2020;10:1536. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.01536>
25. Alves CR, das Neves W, de Almeida NR, Eichelberger EJ, Jannig PR, Voltarelli VA, et al. Exercise training reverses cancer-induced oxidative stress and decrease in muscle COPS2/TRIP15/ALIEN. *Molecular metabolism*. 2020;39:101012. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2020.101012>
26. Tezerji S, Ekhlaspoor P, Nazari F, Talaei B. Simultaneous effect of quercetin and exercises on oxidative stress induced by colon cancer in the heart tissue of rats. *Journal of Jiroft University of Medical Sciences*. 2020;7(2):384-93. <https://doi.org/10.18502/bccr.v12i1.5733>
27. Powers SK, Goldstein E, Schrager M, Ji LL. Exercise training and skeletal muscle antioxidant enzymes: An update. *Antioxidants*. 2022;12(1):39. <https://doi.org/10.3390/antiox12010039>

28. Longobucco Y, Masini A, Marini S, Barone G, Fimognari C, Bragonzoni L, et al. Exercise and oxidative stress biomarkers among adult with cancer: a systematic review. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2022;2022(1):2097318. <https://doi.org/10.1155/2022/2097318>
29. Nuskiewicz J, Czuczejko J, Maruszak M, Pawłowska M, Woźniak A, Małkowski B, et al. Parameters of oxidative stress, vitamin d, osteopontin, and melatonin in patients with lip, oral cavity, and pharyngeal cancer. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2021;2021(1):2364931. <https://doi.org/10.1155/2021/2364931>
30. El-Mahdy RI, Zakhary MM, Maximous DW, Mokhtar AA, El Dosoky MI. Circulating osteocyte-related biomarkers (vitamin D, sclerostin, dickkopf-1), hepcidin, and oxidative stress markers in early breast cancer: Their impact in disease progression and outcome. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2020;204:105773. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2020.105773>
31. Koren R, Hadari-Naor I, Zuck E, Rotem C, Liberman UA, Ravid A. Vitamin D is a prooxidant in breast cancer cells. *Cancer research*. 2001;61(4):1439-44. <https://doi.org/10.1074/jbc.M008179200>
32. Jamshidinaeini Y, Akbari ME, Abdollahi M, Ajami M, Davoodi SH. Vitamin D status and risk of breast cancer in Iranian women: a case-control study. *Journal of the American College of Nutrition*. 2016;35(7):639-46. <https://doi.org/10.1080/07315724.2015.1127786>
33. Kalvandi F, Azarbayjani MA, Azizbeigi R, Azizbeigi K. Elastic resistance training is more effective than vitamin D3 supplementation in reducing oxidative stress and strengthen antioxidant enzymes in healthy men. *European journal of clinical nutrition*. 2022;76(4):610-5. <https://www.nature.com/articles/s41430-021-01000-6>

