

اثر سینرژیستی تمرین هوازی و مکمل دهی کورکومین بر تغییرات برخی نشانگرهای متیلاسیون DNA در بافت پروستات موش‌های صحرایی مبتلا به سرطان پروستات

ابراهیم آریایی^۱، هما شیخانی شاهین^{۲*}، اسکندر رحیمی^۳، زهرا عباس زاده^۱

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۲/۲۰

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۴/۲۶

چکیده

هدف: بررسی تغییرات نشانگرهای متیلاسیون DNA در بافت پروستات حوزه تحقیقاتی جدیدی برای توسعه استراتژی‌های درمانی اپی ژنتیک در سرطان پروستات ارائه می‌دهد. هدف از تحقیق حاضر بررسی اثر سینرژیستی تمرین هوازی و مکمل دهی کورکومین بر تغییرات برخی نشانگرهای متیلاسیون DNA در بافت پروستات موش‌های صحرایی مبتلا به سرطان پروستات است.

روش شناسی: نمونه آماری تحقیق حاضر ۴۲ سر موش صحرایی نژاد ویستار بود که ۳۵ سر از آنها پس از اطمینان از القا سرطان پروستات، به گروه‌های (۱) کنترل-بیمار، (۲) مکمل کورکومین-بیمار، (۳) تمرین هوازی-بیمار و (۴) مکمل کورکومین + تمرین هوازی - بیمار و (۵) شم تقسیم شدند. همچنین برای بررسی اثرات القا سرطان بر متغیرهای تحقیق تعداد ۷ سر موش صحرایی به عنوان گروه کنترل سالم در نظر گرفته شد. گروه تمرین به مدت هشت هفته تمرینات هوازی را انجام دادند. مکمل کورکومین به مقدار ۱۶۰ میکرو لیتر به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن به موشها خوراندند. میزان 8-OHdG از روش الایزا 8-OHdG و بیان ژن ۶O-متیل گوانین DNA متیل ترانسفراز (MGMT) در بافت پروستات از روش Real-time PCR اندازه گیری شد.

یافته ها: بیان ژن ۶O-متیل گوانین DNA و متیل ترانسفراز (MGMT)؛ در گروه تمرین+مکمل نسبت به کنترل-بیمار ($p=0/045$) و مکمل کورکومین-بیمار ($p=0/047$) به طور معنی داری بالاتر بود. از لحاظ میزان ۸-هیدروکسی-۲-دئوکسی گوانوزین (OHdG-۸) تفاوت معناداری در میان گروه‌های مورد مطالعه مشاهده نشد ($P=0/25$).

نتیجه گیری: مداخله ترکیبی مکمل+تمرین دارای تاثیر بیشتری بر کاهش استرس اکسیداتیو در بیماری سرطان پروستات نسبت به هر یک از تداخلات تمرین ورزشی یا مصرف مکمل کورکومین دارد.

واژگان کلیدی: تمرینات هوازی، کورکومین، سرطان پروستات، نشانگرهای متیلاسیون DNA

- ۱- گروه علوم ورزشی، موسسه آموزش عالی زند شیراز، شیراز، ایران.
- ۲- گروه علوم ورزشی، موسسه آموزش عالی زند شیراز، شیراز، ایران.
- ۳- گروه علوم ورزشی، موسسه آموزش عالی زند شیراز، شیراز، ایران.

✉ نویسنده مسئول:

hsheikhani@yahoo.com

ISSN: ۲۹۸۰-۸۹۶۰

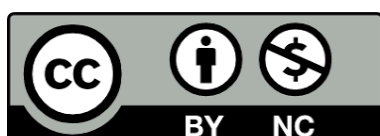
تمامی حقوق این مقاله برای نویسندگان محفوظ است.

صاحب امتیاز و ناشر: دانشگاه کردستان

شاپای الکترونیکی: ۲۹۸۰-۸۹۶۰

نوع دسترسی: آزاد

DOI: <https://doi.org/10.22034/ren.2025.143663.1094>



Copyright ©The authors

ارجاع دهی:

Ariaei E, Sheikhani Shahin H, Rahimi E, Abbaszadeh Z. Synergistic effect of aerobic exercise and curcumin supplementation on changes in some DNA methylation markers in prostate tissue of rats with prostate cancer. *Research in Exercise Nutrition*. 2025;4(1):49-60. Doi: <https://doi.org/10.22034/ren.2025.143663.1094>

Synergistic effect of aerobic exercise and curcumin supplementation on changes in some DNA methylation markers in prostate tissue of rats with prostate cancer

Ebrahim Ariaei¹, Homa Sheikhan Shahin^{2✉}, Eskandar Rahimi³, Zahra Abbaszadeh¹

Received: 2025/05/10

Accepted: 2025/07/17

Abstract

Aim: The study of changes in DNA methylation markers in prostate tissue offers a new research area for the development of epigenetic therapeutic strategies in prostate cancer. The aim of the present study was to investigate the synergistic effect of aerobic exercise and curcumin supplementation on changes in some DNA methylation markers in prostate tissue of rats with prostate cancer.

Method: The statistical sample of the present study was 42 Wistar rats, of which 35 were divided into groups after ensuring the induction of prostate cancer, (1) control-patient, (2) curcumin supplement-patient, (3) aerobic exercise-patient, and (4) curcumin supplement + aerobic exercise-patient, and (5) sham. Also, to investigate the effects of cancer induction on the research variables, 7 rats were considered as a healthy control group. The exercise group performed aerobic exercise for eight weeks. Curcumin supplement was administered to rats at a dose of 160 µL/kg body weight. 8-OHdG levels were measured by 8-OHdG ELISA and O6-methylguanine DNA methyltransferase (MGMT) gene expression was measured by Real-time PCR.

Results: O-6-methylguanine DNA methyltransferase (MGMT) gene expression was significantly increased in the exercise + curcumin supplement -patient group compared to control-patient ($P=0.045$) and curcumin supplement -patient ($P=0.047$). No significant difference was observed among the study groups in terms of 8-hydroxy-2-deoxyguanosine (8-OHdG) levels ($P=0.25$).

Conclusion: The combined supplement + exercise intervention has a greater effect on reducing oxidative stress in prostate cancer than either exercise training or curcumin supplementation.

Keywords: Aerobic exercise, curcumin, prostate cancer, DNA methylation markers.

1 - Master of Sports Nutrition, Shiraz Zand Institute of Higher Education, Shiraz, Iran.

2- Assistant Professor of Exercise Physiology, Department of Exercise Sciences, Shiraz Zand Institute of Higher Education, Shiraz, Iran.

3- Associate Professor of Exercise Physiology, Department of Exercise Sciences, Shiraz Zand Institute of Higher Education, Shiraz, Iran.

ISSN: 2980-8960

All rights of this article are reserved for Authors.

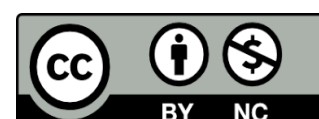
Owner and Publisher: University of Kurdistan

Journal ISSN (online): 2980-8960

Copyright ©The authors

Access Type: Open Access

DOI: <https://doi.org/10.22034/ren.2025.143663.1094>



Citation:

Ariaei E, Sheikhan Shahin H, Rahimi E, Abbaszadeh Z. Synergistic effect of aerobic exercise and curcumin supplementation on changes in some DNA methylation markers in prostate tissue of rats with prostate cancer. *Research in Exercise Nutrition*. 2025;4(1):49-60. Doi: <https://doi.org/10.22034/ren.2025.143663.1094>

Extended abstract

Problem Statement

Prostate cancer is the second most common cancer in men and causes many deaths annually. Research indicates that changes in DNA methylation in prostate tissue can be utilized as diagnostic and prognostic markers. The MGMT protein, which plays a role in DNA damage repair, sees its deficiency increase cancer risk. Furthermore, oxidative stress affects DNA structure. Environmental factors, lifestyle, dietary habits, and physical activities influence DNA methylation in the prostate. Numerous studies have investigated the effect of curcumin and aerobic exercises on slowing down cancer progression, but the simultaneous effect of both on prostate cancer has not yet been studied. This research can investigate the effect of exercise training and curcumin consumption on DNA methylation changes in prostate tissue and provide novel prevention and treatment strategies. Examining DNA methylation plays a significant role in diagnostic strategies and epigenetic therapies in this field.

Methodology

This basic experimental research was conducted to investigate the combined effects of interval training and curcumin supplementation on prostate cancer in rats. The study design was a post-test only with a control group. In this research, 60 female Wistar rats, weighing approximately 300 to 340 grams and aged 8 to 10 months, were procured from the Pasteur Institute of Iran. After confirming the successful induction of prostate cancer in the rats, 50 diseased rats were randomly divided into five groups: Disease Control, Sham (injection of cell culture medium), Curcumin Supplementation Group, Interval Training Group, and Combination Group (Interval Training and Curcumin Supplementation). To assess the effects of cancer induction, 10 healthy rats were placed in the Healthy Control group. The exercise protocol consisted of 60 minutes of daily treadmill running (speed: 15 m/min, incline: 15 degrees) for 8 weeks (5 sessions per week). The exercise intensity was gradually increased from 30 minutes (Week 1) to 60 minutes (Week 8). Curcumin supplementation (160 µg/kg body weight) was administered separately. Forty-eight hours after the last training session and following a 12-hour fast, the rats were anesthetized with ketamine and xylazine. The prostate tissue, after extraction, was preserved and transferred to the laboratory for pathological analyses and variable measurement. The data were analyzed using SPSS 26 and appropriate statistical tests.

Results

After eight weeks of aerobic exercise and curcumin supplementation; A significant increase in the expression of O-6-methylguanine DNA methyltransferase (MGMT) was observed in the training group + curcumin supplement compared to the control-patient ($P=0.045$) and curcumin supplement ($P=0.047$). Also, there was no significant difference in the expression of 8-OHdG between the groups ($P=0.245$).

Practical Implications

Based on the results of this experimental study on a rat model of prostate cancer, the primary application of these findings lies in the field of supportive and genetic modulating therapies. It was observed that the combination of eight weeks of interval training and curcumin supplementation led to a significant increase in the expression of the DNA repair enzyme, MGMT, in the combination group compared to the other groups. This suggests an enhancement of the prostate cells' capacity against alkylating damage and a potential for

antimutation effects. However, the lack of a significant difference in the general DNA oxidative damage marker, 8-OHdG, indicates that this positive effect on DNA repair was achieved through the activation of repair pathways rather than a direct reduction in overall oxidative stress. This finding underscores the importance of combining these two interventions in therapeutic protocols to improve genomic stability in cancer patients.

Conclusions and Recommendations

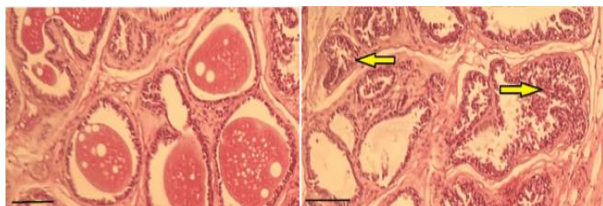
This study was conducted with the aim of investigating changes in certain DNA methylation markers in the prostate tissue of rats with cancer following eight weeks of aerobic exercise and curcumin supplementation. The findings demonstrated a significant increase in prostate tissue MGMT expression in the Supplementation + Exercise group compared to the Disease Control and Supplementation-only groups. Furthermore, a non-significant decrease in 8-OHdG expression was observed in the aforementioned group compared to the Disease Control group. This strong distinction in MGMT versus 8-OHdG indicates a prioritization of reparative effects over the direct antioxidant effects of the combined intervention in this protocol. Based on the present research findings, it can be concluded that the combined Supplementation + Exercise intervention has a greater effect on reducing oxidative stress and consequently apoptosis in prostate cancer than either intervention alone (exercise activity or curcumin consumption). Nevertheless, to achieve stronger clinical effects, the optimization of the exercise protocol and curcumin dosage appears essential to simultaneously stimulate DNA repair pathways and reduce oxidative stress. However, the oxidative stress findings suggested that the prescription of the exercise protocol—in terms of duration, intensity, and volume—should be commensurate with the severity of prostate cancer to allow the intended intervention to induce significant adaptations in reducing oxidative stress in prostate cancer. Therefore, future studies should focus on clarifying the role of MGMT in the mechanism of cell survival in the absence of a strong reduction in oxidative stress, and the direct evaluation of cellular signaling pathways modulated by curcumin/exercise is also necessary to better understand the restorative findings. Furthermore, it is proposed that the direct correlation between the magnitude of MGMT increase and changes in the expression of apoptotic genes (such as Bax/Bcl-2) be assessed; implementing a factorial study with different levels of curcumin dose and exercise intensity is suggested to find the synergistic threshold for 8-OHdG reduction; the clinical potential of MGMT upregulation should be evaluated by investigating the resistance of human prostate cells to common chemotherapeutic agents; and finally, analyzing the profile of miRNAs that influence MGMT expression could elucidate the primary signaling pathways.

مقدمه

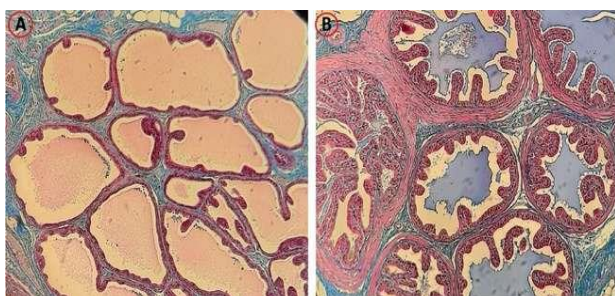
بافت‌های غیرهدف داشته باشند. لذا در حال حاضر متخصصان روش‌های جایگزین مانند اصلاح تغذیه و تمرین‌های جسمانی را توصیه می‌کنند (۱۳). در حال حاضر کورکومین موجود در زردچوبه به عنوان یک مکمل دارویی شناخته شده است که می‌تواند اثرات ضد اکسایشی در غیرفعال کردن رادیکال‌های آزاد داشته باشد (۱۴). کورکومین به عنوان یک آنتی اکسیدان طبیعی می‌تواند باعث کاهش شاخص‌های استرس اکسیداتیو مانند $8-OHdG$ گردد (۱۵). از سوی دیگر محققان در رویکردهای جدید به نقش فعالیت‌های ترکیبی کوتاه مدت اشاره کرده‌اند که می‌تواند سبب افزایش در پروتئین‌های سرکوبگر تومور گردند و پیشرفت تومورهای سرطانی پروستات از نوع آدنوکارسینوما را کاهش می‌دهد (۱۶). همچنین نتایج حاصل از مطالعات حاکی از آن است که فعالیت بدنی از طریق کاهش جریان خون به بافت سرطانی باعث کوچک شدن توده سرطانی می‌شود. در واقع فعالیت‌های بدنی به طور مستقیم بر روی مسیرهای التهابی و حجم تومور تاثیر گذاشته و بسیاری از این مسیرها را مهار کرده و از توسعه و پیشرفت سرطان جلوگیری می‌کند. همچنین فعالیت بدنی از طریق ایجاد اثرات مثبت فیزیولوژیک در قسمت‌های مختلف بدن، باعث بهبود شرایط بیمار سرطانی می‌شود (۱۷). بدین ترتیب با توجه به این که پژوهش‌های زیادی اثر مصرف مکمل کورکومین و فعالیت‌های هوازی را به طور جداگانه و یا همراه با یکدیگر را بر روی انواع سرطان‌ها بررسی نموده‌اند و نتایج نشان داده است که کورکومین و فعالیت هوازی هر کدام به تنهایی و یا همراه با یکدیگر اثرات مثبتی در روند کاهش پیشرفت سرطان داشته‌اند. اما تاکنون پژوهشی اثر توأم کورکومین و فعالیت هوازی را بر روی سرطان پروستات بررسی نکرده است. این پژوهش می‌تواند اثر تمرینات ورزشی و مکمل‌دهی کورکومین بر تغییرات نشانگرهای متیلاسیون DNA در بافت پروستات افراد مبتلا به سرطان پروستات را بررسی کرده و راه کارهای بهتری برای بهبود سلامتی پروستات ارائه دهد. بدین ترتیب بررسی تغییرات نشانگرهای متیلاسیون DNA در بافت پروستات افراد مبتلا به سرطان پروستات، به عنوان یک روش پیشرفته و غیرتهاجمی برای تشخیص و بررسی پیشرفت سرطان پروستات به همراه در نظر گرفتن عواملی مانند عادت‌های غذایی عمدتاً با توجه به تفاوت‌های مشاهده شده در رژیم غذایی افراد سراسر جهان می‌تواند حوزه تحقیقاتی منحصر به فردی را برای توسعه استراتژی‌های درمانی اپی ژنتیک جدید برای سرطان پروستات ارائه دهد که بررسی این امر برای درمان بیماری سرطان پروستات ضروری به نظر می‌رسد و محقق سعی دارد در تحقیق حاضر به بررسی اثر سینرژیستی تمرین هوازی و مکمل‌دهی کورکومین بر تغییرات

سرطان پروستات به عنوان دومین بدخیمی رایج در مردان در سال ۲۰۱۸ گزارش شده است (۱، ۲) که محققان احتمال افزایش دو برابری سرطان پروستات را در دهه‌های آینده پیش بینی نموده‌اند (۳). محققان بیان می‌دارند که سرطان از بیان نا بهنجار یا فعال‌سازی تنظیم کننده‌های مثبت چرخه سلولی و همچنین سرکوب عملکردی تنظیم گره‌های منفی نشأت می‌گیرد. تنها تغییر اپی ژنتیکی که ثابت شده می‌تواند مستقیماً DNA را تحت تاثیر قرار دهد، متیلاسیون DNA می‌باشد. به طور کلی تغییرات در روند متیلاسیون می‌تواند منجر به تومورزایی گردد (۴، ۵). مطالعات اخیر نشان داده که الگوی غیرطبیعی متیلاسیون که می‌تواند به صورت افزایشی و یا کاهش‌ی صورت گیرد سبب توموری شدن سلول‌های بدن می‌گردد (۶). به طوریکه افزایش متیلاسیون در نواحی تنظیمی ژن‌های سرکوب‌کننده تومور و ترمیم کننده DNA منجر به خاموش شدن این ژن‌ها و در نهایت ایجاد و پیشرفت سرطان می‌شود. از طرف دیگر نیز کاهش متیلاسیون در نواحی تنظیمی انکوژن‌ها سبب افزایش بیان آنها و در نهایت هدایت سلول‌ها به سمت توموری شدن می‌شود (۷). جهت بازسازی DNA آسیب دیده در بدن پروتئینی به نام (MGMT) که ضایعات آلکیل شده را بازسازی می‌کند، وجود دارد که بیان و فعالیت MGMT بوسیله مکانیسم‌های اپی ژنتیک مانند متیلاسیون DNA در ناحیه پروموتور کنترل می‌گردد (۸). مطالعات نشان داده‌اند که متیلاسیون MGMT در ناحیه پروموتوری در سلول‌های طبیعی که به زودی تبدیل به سلول سرطانی می‌شوند، انجام می‌پذیرد (۹، ۱۰). یکی از عواملی دیگری که می‌تواند در روند ابتلا به سرطان‌ها خصوصاً سرطان پروستات تاثیرات زیادی داشته باشد، فرایند استرس اکسیداتیو می‌باشد. براساس مطالعات انجام شده، ارتباط نزدیکی بین تولید گونه اکسیژن فعال و تحلیل سیستم آنتی اکسیدانی وجود دارد. اکسیژن فعال می‌تواند بر روی ساختار DNA اثرگذار باشد. از این رو، یکی از عوامل بررسی شده در سال‌های اخیر ۸-هیدروکسی ۲-دیاکسی گوانوزین ($8-OHdG$) است که نشانه‌ای از اکسیداسیون DNA به حساب می‌آید (۱۱). استرس اکسیداتیو عامل اصلی آسیب اندوتلیال عروقی است. در پروستات، ایسکمی سطح گونه‌های فعال اکسیژن، فاکتورهای رشد و سیتوکین‌ها را افزایش می‌دهد و باعث ایجاد رگ‌زایی و در نتیجه پیشرفت سرطان می‌گردد (۱۲). با توجه به عوامل مختلف ایجاد کننده سرطان، برای درمان سرطان‌ها از داروهای شیمیایی زیادی استفاده می‌گردد که در بعضی موارد با مقاومت دارویی در بیمار مواجهه می‌شوند و گاهی اوقات نیز می‌تواند اثرات جانبی بر

همچنین شکل ۲، رنگ آمیزی ماسون تری کروم بافت پروستات را نشان می‌دهد. سلول‌های عضله صاف پروستات (SM) به رنگ قرمز، فیبرهای کلاژن به رنگ آبی و سلول‌های اپیتلیال به رنگ نارنجی رنگ‌آمیزی شده‌اند. در قسمت A، پروستات طبیعی موش صحرایی و در قسمت B، هیپرپلازی خوش خیم پروستات (BPH) موش صحرایی مشاهده می‌شود.



شکل ۱: هیستوپاتولوژی پروستات - پروستات طبیعی (سمت چپ) و سرطان پروستات (سمت راست) موش صحرایی. فلش‌های زرد؛ بسیاری از شکل‌های میتوزی و نزدیک به سلول‌های سرطانی را نشان می‌دهند.



شکل ۲: رنگ آمیزی ماسون تری کروم بافت پروستات. سلول‌های عضله صاف پروستات (SM) قرمز رنگ، فیبرهای کلاژن آبی و سلول‌های اپیتلیال به رنگ نارنجی رنگ‌آمیزی شدند. (A) پروستات طبیعی موش صحرایی. (B) هیپرپلازی خوش خیم پروستات (BPH) پروستات موش صحرایی (بزرگنمایی $\times 100$).

در ادامه ۳۵ سر موش‌های صحرایی مبتلا به سرطان پروستات به طور تصادفی به گروه‌های (۱) کنترل بیمار (۷ سر)، (۲) شم (صرفاً تزریق محیط کشت سلولی) (۷ سر)، (۳) مکمل کورکومین (۷ سر)، (۴) تمرین هوازی (۷ سر)، (۵) تمرین هوازی + مکمل کورکومین (۷ سر) تقسیم شدند و ۷ سر موش صحرایی سالم به عنوان گروه کنترل سالم قرار داده شد (شکل ۳).

برخی نشانگرهای متیلاسیون DNA در بافت پروستات موش‌های صحرایی مبتلا به سرطان پروستات پردازد.

روش‌شناسی

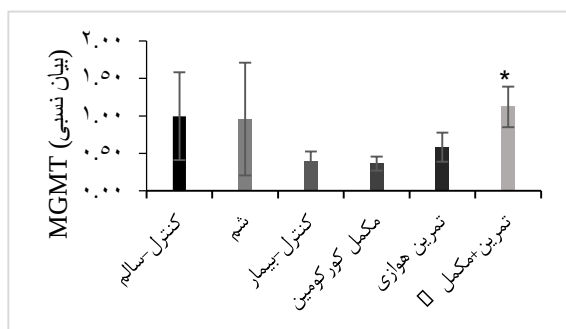
در این مطالعه تجربی و از نوع بنیادی بود. اصول اخلاقی (کد اخلاق: IR-KHU.KRC.1000.172) مطالعه مطابق با اصول کار با حیوانات آزمایشگاهی مصوب پژوهشکده علوم حرکتی انجام شد. ابتدا تعداد ۴۲ سر موش صحرایی نژاد ویستار از مرکز پرورش و تکثیر حیوانات آزمایشگاهی انستیتو پاستور ایران خریداری شد و به آزمایشگاه بیطاران شیراز منتقل گردید. موش‌های صحرایی در شرایط استاندارد از نظر نور، دما (22 ± 2 درجه سانتی‌گراد)، رطوبت نسبی (55 ± 10 درصد)، چرخه روشنایی-تاریکی (۱۲:۱۲ ساعت)، در قفس‌های پلی‌کربنات شفاف در گروه‌های ۵ تایی نگهداری شدند. آب و غذا به صورت آزادانه در اختیار موش صحرایی قرار داده شد. در ادامه برای القا سرطان پروستات در موش‌های صحرایی ابتدا رده سلولی LNCaP و 1-EnSCs TSP- از مرکز انستیتو پاستور ایران تهیه گردید و بعد از 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 ماتیژل (Collaborative Biomedical Products، بدفورد، ماساچوست) سوسپانسیون تهیه شد. سپس یک برش عرضی در پایین حفره شکمی ایجاد شد و سوسپانسیون تهیه شده به داخل فضای زیرپوستی سمت راست پروستات تزریق گردید. جهت اثبات بیماری سرطان پروستات از روش هیستوپاتولوژی استفاده گردید. همان گونه که در شکل ۱ نشان داده شده است؛ در تصویر سمت راست، سرطان پروستات موش-های صحرایی، برخی از غدد پروستات بزرگ شده با تغییرات دیسپلاستیک اپیتلیوم پوششی، الگوی کریبریفورم هیپرپلازی، هسته‌های مختط با هیپرکرومازی و برخی شکل‌های میتوزی را نشان می‌دهند. ناهایی با بزرگنمایی بالا از نوع تومور (اسکل بار، ۵۰ میکرومتر) هستند که حضور بسیاری از شکل‌های میتوزی (فلش زرد) و نزدیک به سلول‌های سرطانی را نشان می‌دهند که مورفولوژی سارکوماتوئید را مشخص می‌نمایند. رنگ آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین (H&E) و بزرگنمایی $\times 400$.

روش آماری

جهت تجزیه و تحلیل با استفاده از نرم افزار SPSS ۲۱ انجام شده است. بعد از تایید طبیعی بودن توزیع داده ها از طریق آزمون شاپیرو ویلک، از آزمون تحلیل واریانس یک راهه برای بررسی تفاوت میان گروه ها و برای تعیین محل دقیق تفاوت میان گروه ها (به صورت دوجه دو) از آزمون تعقیبی بونفرونی استفاده گردید. همچنین سطح معنی داری برای تمام تجزیه و تحلیل ها $P \leq 0.05$ در نظر گرفته شد.

یافته ها

در جدول ۱ داده های توصیفی مربوط به متغیرهای تحقیق در گروه های مورد مطالعه آورده شده است. نتایج آزمون واریانس یک راهه نشان داد که تفاوت معنی داری در بیان ژن 6-O-متیل گوانین DNA متیل ترانسفراز (MGMT)؛ در گروه های مورد مطالعه وجود دارد ($P=0.01$). همچنین نتایج آزمون تعقیبی بونفرونی نشان داد MGMT در گروه تمرین+مکمل کورکومین نسبت به کنترل-بیمار ($P=0.045$) و مکمل کورکومین ($P=0.047$) به طور معنی داری بالاتر بود (نمودار ۱).



نمودار ۱: بیان ژن MGMT در گروه های آزمایش - *
افزایش معنی دار گروه تمرین+مکمل کورکومین نسبت به کنترل-بیمار ($P=0.045$) و مکمل کورکومین ($P=0.047$).

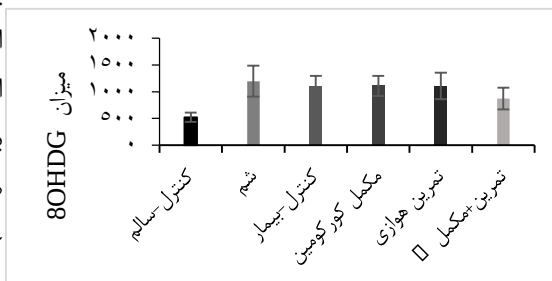
به علاوه نتایج حاصل از تحلیل واریانس یک راهه در ارتباط با میزان ۸-هیدروکسی-۲-دئوکسی گوانوزین (8-OHdG) نشان



شکل ۳: طرح تحقیق و نحوه تقسیم بندی گروه ها در کل دوره تحقیق

جهت اجرای برنامه تمرینی گروه تمرین هوازی و تمرین هوازی+مکمل کورکومین به مدت هشت هفته و هر هفته، پنج جلسه به تمرین پرداختند. برنامه تمرینی شامل یک هفته آشنایی با نوار گردان بود که موش های صحرایی در مدت زمان این یک هفته، روزانه ۱۰ دقیقه با سرعت ۸ متر بر دقیقه بر روی نوارگردان بدون شیب دویدند. در ادامه بر اساس مطالعه ام سی کلوق 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 اضافه بار تمرینات در هفته اول ۳۰ دقیقه بود و تا هشتم زمان به ۶۰ دقیقه رسید (۱۸). همچنین جهت مکمل دهی، ابتدا کورکومین از شرکت سیگما آلدریج آمریکا تهیه شد؛ سپس به گروه های مکمل کورکومین و تمرین هوازی+مکمل کورکومین به مقدار ۱۶۰ میکرو لیتر به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن در بطری ویژه به هر موش به طور جداگانه خوراندن شد (۱۹). در انتها ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی، موش های صحرایی با استفاده از ترکیب کتامین (۵۵ میلی گرم بر کیلوگرم) و زایلازین (۲۵ میلی گرم بر کیلوگرم) بی هوش شدند؛ سپس بافت همبند پروستات به دقت استخراج گردید و در میکروتیوپ های ویژه بافت پروستات در محلول فرمالین ۱۰ درصد قرار داده شد. برای اندازه گیری میزان 8-OHdG از کیت الایزا 8-OHdG متعلق به شرکت Zellbio GmbH (Germany) با شماره کاتالوگ ZX-55100-96 استفاده شد. همچنین بررسی بیان ژن 6-O-متیل گوانین DNA متیل ترانسفراز (MGMT) از روش Real-time PCR صورت گرفت.

داد که تفاوت معناداری در میان گروه‌های مورد مطالعه وجود ندارد ($P=0/25$) (نمودار ۲).



نمودار ۲: میزان 8-OHdG در گروه‌های آزمایش - میان گروه‌ها تفاوت معنادار وجود نداشت ($P=0/25$).

بحث

تحقیق حاضر با هدف بررسی اثر سینرژستی تمرین هوازی و مکمل دهی کورکومین بر تغییرات برخی نشانگرهای میتوکندری و DNA در بافت پروستات موش‌های صحرایی مبتلا به سرطان پروستات انجام شد. یافته‌های تحقیق حاضر نشان داد که در بیان ژن - 6-O-Methylguanine DNA متیل ترانسفراز (MGMT)؛ افزایش معنی‌داری در گروه تمرین + مکمل کورکومین نسبت به کنترل - بیمار ($P=0/045$) و مکمل کورکومین - بیمار ($P=0/047$) در بافت پروستات موش‌های صحرایی مبتلا به سرطان پروستات وجود دارد. هم‌چنین در میزان 8-OHdG میان گروه‌ها تفاوت معنی‌دار مشاهده نشد ($P=0/25$). در تبیین این موضوع می‌توان گفت بیان آنزیم‌های ترمیم DNA مانند MGMT تحت تاثیر عواملی مانند استرس اکسیداتیو و میزان فعالیت آن‌ها قرار می‌گیرد. در تحقیق حاضر میزان 8-OHdG در گروه تمرین + مکمل کاهش غیرمعنی‌داری را نسبت به گروه شم و کنترل - بیمار نشان داد؛ در حالی که افزایش معنی‌داری در بیان ژن MGMT در گروه تمرین + مکمل کورکومین نسبت به گروه کنترل - بیمار و مکمل کورکومین مشاهده گردید. این نتایج نشان می‌دهد که ترکیب تمرین هوازی + مصرف مکمل کورکومین به عنوان یک آنتی اکسیدان می‌تواند باعث کاهش بیشتر در عوامل موثر در استرس اکسیداتیو از جمله 8-OHdG شوند و در نتیجه بیان آنزیم‌های ترمیم‌کننده DNA از جمله MGMT را افزایش دهند. به طور کلی می‌توان گفت که صدمات سلولی ناشی از استرس اکسیداتیو در بیماری سرطان پروستات کاهش

می‌یابد و احتمالاً بیماری رو به بهبود حرکت می‌کند. با این وجود در تحقیق حاضر نشان داده شد که اثرات انجام ورزش به تنهایی یا مصرف مکمل کورکومین به تنهایی نمی‌تواند به اندازه ترکیب این دو عامل (تمرین + مکمل) در کاهش استرس اکسیداتیو و افزایش MGMT در بیماری سرطان پروستات موثر باشد. همسو با یافته‌های تحقیق حاضر می‌توان به تحقیق بهراموش شمس و همکاران (۱۴۰۲) اشاره کرد. آن‌ها با هدف تاثیر تمرین هوازی و عصاره اتانولی دانه خرفه بر نشانگرهای استرس اکسیداتیو و آسیب DNA در بافت ریه موش‌های صحرایی مسموم با پراکسید هیدروژن، سطح بیان برخی از عوامل استرس اکسیداتیو و MGMT را مورد سنجش قرار دادند و به این نتیجه رسیدند که عوامل استرس اکسیداتیو در بافت ریه در گروه کنترل - بیمار نسبت به کنترل - سالم افزایش یافته بود. با این حال میزان غلظت MGMT در گروه‌های تداخل (مکمل، تمرین و مکمل + تمرین) افزایش و استرس اکسیداتیو کاهش یافته بود (۲۰). به علاوه براساس یافته‌های حاصل از تحقیق حاضر می‌توان گفت که انجام تمرین هوازی به همراه مصرف مکمل می‌تواند اثر بسیار موثر و مثبتی در روند بهبودی سرطان پروستات داشته باشد؛ با این حال می‌بایست این نوع تداخل در مدل‌های سرطان پروستات پیشرفته‌تر نیز مورد آزمایش قرار گیرد تا بتوان به طور قطعی این نتیجه‌گیری را انجام داد. نشان داده شده است که فعالیت بدنی منظم باعث افزایش پراکسیداسیون لیپیدی و مقاومت پروتئین اکسیداسیون ناشی از استرس اکسیداتیو می‌شود (۲۱). در این زمینه مردانی و همکاران (۲۰۲۱) نشان دادند که پس از هشت هفته تمرین هوازی و مکمل یاری گیشنیز، کاهش معنی‌دار در MGMT و عوامل وابسته به استرس اکسیداتیو در بافت قلب رخ داد (۲۲). از جمله دلایل ناهمسوایی یافته‌های تحقیق حاضر با تحقیق مردانی و همکاران (۲۰۲۱) می‌توان به نوع مدل بیماری (بیماری سرطان پروستات در برابر بیماری قلبی)، بافت مورد هدف (بافت پروستات در برابر بافت قلب)، تفاوت در نوع پروتکل تمرینی و نوع مکمل استفاده شده اشاره کرد. از سوی دیگر محققان بیان می‌دارند که تمرین منظم و طولانی مدت می‌تواند بیان آنتی-اکسیدان‌های سلولی را افزایش دهد و این در حالی است که مطالعات موجود حاکی از آن است که فعالیت ورزشی حاد باعث افزایش استرس اکسیداتیو در موش‌ها می‌شود و اثرات مفید تمرین استقامتی بر مکانیسم‌های دفاع آنتی اکسیدانی بافت‌های مختلف در موش‌ها ثابت شده است (۲۳). همچنین نشان داده شده است که

بالا بوده است و احتمالاً نیازمند دوره تمرینی و مصرف مکمل در بازه زمانی بیشتر بوده است تا بتواند گروه مکمل+تمرین کاهش معنی‌دار استرس اکسیداتیو را تجربه کند. از دیگر مکانیسم‌های بالقوه‌ای که باعث کاهش OHdG-8 و در نتیجه کاهش غیرمعنی‌دار استرس اکسیداتیو در گروه کنترل+بیمار نسبت به شم شود، می‌توان به افزایش فعالیت‌های آنتی‌اکسیدانی مصرف مکمل کورکومین و همچنین افزایش سازگاری آنتی‌اکسیدان‌ها نسبت به فعالیت ورزشی دانست که همه این‌ها بر افزایش فعالیت کاسپاز-۳ که از عوامل اصلی آپتوز سلولی است، تأثیر گذارد و باعث افزایش آپتوز سلول‌های سرطانی شود و از تکثیر و متاستاز آنها جلوگیری کند. به عبارتی با کاهش استرس اکسیداتیو ناشی از مصرف کورکومین+انجام فعالیت ورزشی هوازی، فعالیت کاسپاز-۳ احتمالاً افزایش داشته است و به دنبال افزایش آپتوز سلولی، عوامل مرتبط با استرس اکسیداتیو از جمله OHdG-8 نیز کاهش می‌یابند (۲۹). از طرفی در یک مطالعه اخیر گزارش شده است که عصاره کورکومین دارای خاصیت آنتی‌اکسیدانی است و می‌تواند نشانگرهای آپتوز مانند سطح کاسپاز-۳ را افزایش دهد (۳۰). از سوی دیگر برخی از محققان دریافتند که ورزش با شدت متوسط به طور قابل توجهی بیان آنزیم MGMT را در سلول‌های پستانداران افزایش می‌دهد (۲۲). علاوه بر این، ژنگ و همکاران (۲۰۲۳)، گزارش دادند که کورکومین دارای ترکیبات فلاونوئیدی است که می‌تواند رادیکال‌های آزاد را از بین ببرد و آسیب مولکول‌های DNA را کاهش دهد (۳۱). بنابراین به نظر می‌رسد عدم دسترسی به روش‌های سنجش مرگ سلولی یکی از محدودیت‌های پژوهش حاضر باشد و پیشنهاد می‌شود که در مطالعات آتی تأثیر تمرین هوازی با شدت‌های مختلف همراه با مصرف کورکومین بر استرس اکسیداتیو و نشانگرهای عملکرد میتوکندری و همچنین استفاده از تکنیک‌های هماتوکسیلین ائوزین ($\text{H\&E}$) و تونلی بررسی شود. با وجود این محدودیت‌ها و یافته‌های تحقیق حاضر می‌توان گفت؛ تداخل به کار رفته در تحقیق حاضر که شامل ترکیبی از تمرین هوازی و مکمل کورکومین بود می‌تواند اثرات مثبت زیادی بر ترمیم DNA سلولی ناشی از آسیب‌های افزایش استرس اکسیداتیو ناشی از پیشرفت سرطان داشته باشد و احتمالاً می‌تواند به بهبود این بیماری کمک کند؛ با این حال برای بیان خطوط راهنمای قطعی در این مقوله می‌بایست تحقیقات بیشتری انجام گیرد.

تمرین با شدت کم تا متوسط می‌تواند کمی محتوای استرس اکسیداتیو و گونه‌های نیتروژن فعال (RNS) سلول‌ها را افزایش دهد که ممکن است از طریق بهبود سیگنال‌دهی سلولی اثرات مفیدی بر سلامتی داشته باشد. به طور گسترده مستند شده است که تمرینات با شدت کم تا متوسط در پیشگیری و درمان سرطان نقش دارد. یکی از دلایل احتمالی این اثر مفید سلامتی ممکن است افزایش آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی باشد که منجر به کاهش استرس اکسیداتیو می‌شود (۲۴). ادبیات قبلی نشان داده است که قرار گرفتن در معرض عوامل رادیکال و اکشن‌پذیر، نشانگرهای استرس اکسیداتیو را افزایش می‌دهد. افزایش شرایط استرس اکسیداتیو برای یک دوره طولانی مدت می‌تواند سطح آندوزین تری فسفات را در سلول‌های فیبروبلاست پستانداران کاهش دهد (۲۵). استرس اکسیداتیو طولانی مدت ممکن است به آپتوز در سلول‌های زنده کمک کند. برخی از محققان سطوح سیتوکروم- C را در سلول‌های ناشی از استرس اکسیداتیو بررسی کرده‌اند و دریافته‌اند که استرس اکسیداتیو می‌تواند سیتوکروم- C را در سلول‌های ناشی از استرس اکسیداتیو در مقایسه با گروه کنترل افزایش دهد (۲۶). حال در تحقیق حاضر میزان OHdG به عنوان یک نشانگر استرس اکسیداتیو در گروه شم و کنترل+بیمار در بیماری سرطان پروستات افزایش یافته بود و احتمال می‌رود براساس مکانیسم ذکر شده، با افزایش این عامل استرس اکسیداتیوی، مسیر سیگنالینگ سیتوکروم- C فعال شده و باعث افزایش فعالیت آن و آپتوز سلولی گردد. از سوی دیگر، پارک و همکاران (۲۰۱۸)، نشان دادند که چهار هفته تمرین با شدت متوسط می‌تواند به طور قابل توجهی سطوح سیتوکروم- C را در موش‌های در معرض استرس اکسیداتیو تغییر دهد (۲۷). علاوه بر این، نشان داده شده است که عصاره کورکومین، خاصیت زدودن فلزات سنگین دارند و ممکن است به دلیل داشتن فعالیت آنتی‌اکسیدانی، نشانگرهای استرس اکسیداتیو را کاهش دهند (۲۸). در تحقیق حاضر نیز در گروه مکمل+تمرین بیشترین کاهش غیرمعنی‌دار در OHdG-8 نسبت به گروه شم و کنترل+بیمار داشت که نشان می‌دهد اثر توانمند فعالیت ورزشی و مصرف مکمل کورکومین می‌تواند استرس اکسیداتیو را به اندازه زیادی کاهش دهد. با این وجود دلیل این‌که چرا گروه مکمل+بیمار نسبت به گروه شم و کنترل+بیمار، کاهش معنی‌دار در OHdG را تجربه نکرده‌اند می‌توان احتمال داد که شدت بیماری سرطان پروستات در نمونه‌های به کار رفته در تحقیق حاضر بسیار

2020;39(2):195-207

Doi: 10.5534/wjmh.200014.

- [3] Akbari Z, Dijojin RT, Zamani Z, Hosseini RH, Arjmand M. Aromatic amino acids play a harmonizing role in prostate cancer: A metabolomics-based cross-sectional study. *International Journal of Reproductive BioMedicine*. 2021;19(8):741-750. Doi: 10.18502/ijrm.v19i8.9622
- [4] Soltani S, Hasani F, Golshani F, KoochakEntezar R. Development of a structural model of quality of life of heart patients based on the Center for Health Control and Disease Perception with the mediating role of mood dysphoria and cognitive flexibility. *Medical Journal of Mashhad university of Medical Sciences*. 2021;64(4):3465-79. Doi:10.22038/MJMS.2021.19337
- [5] Moghadaskho F, Ghaffari SH, Ghadami M, Alimoghaddam K, Ghavamzadeh A. Study of DNA methylation pattern at the tumor suppressor gene RASSF1A promoter in two breast cancer cell lines. *Iranian Journal of Breast Diseases*. 2015;8(1):25-33. <http://ijbd.ir/article-1-412-en.html>
- [6] Flores BC, Correia MP, Rodriguez JG, Henrique R, Jeronimo C. Bridging the gaps between circulating tumor cells and DNA methylation in prostate cancer. *Cancers*. 2021;13(16):4209. <https://doi.org/10.3390/cancers13164209>
- [7] Faam B, EMAM F, GHAFARI MA, AZIZI F. A review on the DNA methylation and its role in thyroid tumor genesis. 2016;22(40):108-117.
- [8] Iraj R, Arish M, Aminifard MN, Dianat T. Expression and promoter-hyper methylation analysis of MGMT gene in patients with pterygium. *Journal of Epigenetics*. 2019;1(2):1-8. DOI: 10.22111/jep.2019.28421.1009
- [9] Johannessen LE, Brandal P, Myklebust TÅ, Heim S, Micci F, Panagopoulos I. MGMT gene promoter methylation status—assessment of two pyrosequencing kits and three methylation-specific PCR methods for their predictive capacity in glioblastomas. *Cancer genomics &*

نتیجه‌گیری

براساس یافته‌های تحقیق حاضر مداخله ترکیبی مکمل+تمرین دارای تاثیر بیشتری بر کاهش استرس اکسیداتیو در بیماری سرطان پروستات نسبت به هر یک از تداخلات (فعالیت ورزشی یا مصرف مکمل کورکومین) دارد. با این وجود یافته‌های استرس اکسیداتیو نشان داد که تجویز پروتکل تمرینی از نظر مدت دوره، شدت و حجم تمرین می‌بایست متناسب با شدت بیماری سرطان پروستات باشد تا مداخله مورد نظر بتواند سازگاری‌های معنی‌دار را در کاهش استرس اکسیداتیو در بیماری سرطان پروستات به وجود آورد.

پیام مقاله

در مطالعات آتی پیشنهاد می‌شود که تاثیر این نوع پروتکل تمرینی با شدت‌های مختلف همراه با مصرف دوزهای متنوع کورکومین بر استرس اکسیداتیو و نشانگرهای عملکرد میتوکندری مورد بررسی قرار گیرد.

تشکر و قدردانی

این تحقیق نتیجه انجام پایان نامه مقطع کارشناسی ارشد در رشته فیزیولوژی ورزش گرایش تغذیه بوده است و از تمام کسانی که ما را در این عرصه یاری رساندند کمال تشکر و قدردانی را داریم.

تعارض منافع

در این پژوهش هیچ گونه تعارض منافی بین نویسندگان وجود ندارد.

منابع

- [1] Chikara S, Nagaprashantha LD, Singhal J, Horne D, Awasthi S, Singhal SS. Oxidative stress and dietary phytochemicals: Role in cancer chemoprevention and treatment. *Cancer letters*. 2018;413:122-34. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2017.11.002>
- [2] Tan BL, Norhaizan ME. Oxidative stress, diet and prostate cancer. *The world journal of men's health*.

- <https://doi.org/10.1080/13813455.2017.1422766>
- [16] Kim J-S, Taaffe DR, Galvão DA, Clay TD, Redfern AD, Hart NH, et al. Acute effect of high-intensity interval aerobic exercise on serum myokine levels and resulting tumour-suppressive effect in trained patients with advanced prostate cancer. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*. 2023;26(4):795-801. <https://doi.org/10.1038/s41391-022-00624-4>
- [17] Emadi S, Azamian Jazi A, Hemati S. Effect of 8 weeks of low-volume high-intensity interval training on antioxidant defense and aerobic power in female survivors of breast cancer. *Medical Journal of Mashhad University of Medical Sciences*. 2018;60(6):779-91. <https://sid.ir/paper/52241/en>.
- [18] 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/japplphysiol.00949.2013>
- [19] Pan L, Baek S, Edmonds PR, Roach M, Wolkov H, Shah S, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) expression in locally advanced prostate cancer: secondary analysis of radiation therapy oncology group (RTOG) 8610. *Radiation Oncology*. 2013;8:2-11.
- [20] <http://www.royal-society.com/content/8/1/1>
- [21] Bahramvash SS, FARZANEGI P, Azarbayjany MA. Effects of Aerobic Exercise and Ethanolic Extract of Purslane Seed on Markers of Oxidative Stress and DNA Damage in lung tissue of Rats Poisoned with Hydrogen Peroxide. 2023;16(1):32-47. <https://sid.ir/paper/1066672/en>.
- [22] Soori R, Shahedi V, Akbarnejad A, Choobineh S. Biochemical changes in oxidative stress markers following endurance training and consumption of proteomics. 2018;15(6):437-46. Doi: <https://doi.org/10.21873/cgp.20102>
- [10] Arora I, Gurav M, Rumde R, Dhanavade S, Kadam V, Kurani H, et al. MGMT gene promoter methylation and its correlation with clinicopathological parameters in glioblastomas. *Neurology India*. 2018;66(4):1106-14. DOI: 10.4103/0028-3886.236974
- [11] Hejazi K, Ghahremani Moghaddam M, Darzabi T. Effects of an 8-week aerobic exercise program on some indicators of oxidative stress in elderly women. *Iranian Journal of Ageing*. 2019;13(4):506-517. DOI:10.32598/SIJA.13.4.506
- [12] Ohtake S, Kawahara T, Ishiguro Y, Takeshima T, Kuroda S, Izumi K, et al. Oxidative stress marker 8-hydroxyguanosine is more highly expressed in prostate cancer than in benign prostatic hyperplasia. *Molecular and clinical oncology*. 2018;9(3):302-04. <https://doi.org/10.3892/mco.2018.1665>
- [13] Sadeghian S, Kazemzadeh Y, Mohammad nejadpanah Kandi Y, Mirzayan Shanjani S, Sedaghati S. The effect of aerobic exercise with curcumin consumption on tissue apoptosis indices in the liver tissue of rats induced by breast cancer in the doxorubicin treatment phase: An experimental study. *Journal of Rafsanjan University of Medical Sciences*. 2022;21(4):433-48. Doi:10.52547/jrums.21.4.433
- [14] Rajaei F, Abedpour N, Salehnia M, Jahanhashemi H. The effect of vitrification on mouse oocyte apoptosis by cryotop method. *Iranian Biomedical Journal*. 2013;17(4):200-05. Doi: 10.6091/Ibj.1184.2013
- [15] Benzer F, Kandemir FM, Kucukler S, Comaklı S, Caglayan C. Chemoprotective effects of curcumin on doxorubicin-induced nephrotoxicity in wistar rats: by modulating inflammatory cytokines, apoptosis, oxidative stress and oxidative DNA damage. *Archives of physiology and biochemistry*. 2018;124(5):448-57.

- [29] Pricci M, Girardi B, Giorgio F, Losurdo G, Ierardi E, Di Leo A. Curcumin and colorectal cancer: from basic to clinical evidences. *International journal of molecular sciences*. 2020;21(7):2364. <https://doi.org/10.3390/ijms21072364>.
- [30] Nan L-P, Wang F, Ran D, Zhou S-F, Liu Y, Zhang Z, et al. Naringin alleviates H₂O₂-induced apoptosis via the PI³K/Akt pathway in rat nucleus pulposus-derived mesenchymal stem cells. *Connective Tissue Research*. 2020;61(6):554-67. <https://doi.org/10.1080/03008207.2019.1631299>
- [31] Jin S, Yang H, Jiao Y, Pang Q, Wang Y, Wang M, et al. Dietary curcumin alleviated acute ileum damage of ducks (*Anas platyrhynchos*) induced by AFB₁ through regulating Nrf2-ARE and NF- κ B signaling pathways. *Foods*. 2021;10(6):1370. <https://doi.org/10.3390/foods10061370>
- [32] Zeng Y, Luo Y, Wang L, Zhang K, Peng J, Fan G. Therapeutic effect of curcumin on metabolic diseases: Evidence from clinical studies. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(4):3323. <https://doi.org/10.3390/ijms24043323>
- purslane seed in rats with hydrogen peroxide-induced toxicity. *Sport Sciences for Health*. 2019;15:133-39. [Doi.org/10.1007/s11332-018-0501-y](https://doi.org/10.1007/s11332-018-0501-y).
- [23] Mardani Z, Hosseini SA, Matinhomae H, Rahmati-Ahmadabad S. The Effect of Aerobic Training and Coriander Seed on Oxidative Stress and Mitochondrial Function Markers in Lung Tissue of Rats Exposed to H₂O₂. *International Journal of Nutrition Sciences*. 2021;6(3):141-7. [Doi: 10.30476/IJNS.2021.91492.1139](https://doi.org/10.30476/IJNS.2021.91492.1139)
- [24] Dehghan G, Shaghghi M, Jafari A, Mohammadi M, Badalzadeh R. Effect of endurance training and cinnamon supplementation on post-exercise oxidative responses in rats. *Molecular biology research communications*. 2014;3(4):269-81. PMID: 27843990; PMCID: PMC5019312.
- [25] Da Silva Albená N, Freitas-Lima L. The Association between Physical Exercise and Reactive Oxygen Species (ROS) Production. *Journal of Sports Medicine & Doping Studies*. (Not Doi.)
- [26] Wolf C, Zimmermann R, Thaher O, Bueno D, Wüllner V, Schäfer MK, et al. The charcot-marie tooth disease mutation R⁹⁴Q in MFN¹ decreases ATP production but increases mitochondrial respiration under conditions of mild oxidative stress. *Cells*. 2019;8(10):1289. <https://doi.org/10.3390/cells8101289>
- [27] Ramzan R, Vogt S, Kadenbach B. Stress-mediated generation of deleterious ROS in healthy individuals-role of cytochrome c oxidase. *Journal of Molecular Medicine*. 2020;98(5):651-7. <https://doi.org/10.1007/s00109-020-01905-y>
- [28] Park H-S, Kim C-J, Kwak H-B, No M-H, Heo J-W, Kim T-W. Physical exercise prevents cognitive impairment by enhancing hippocampal neuroplasticity and mitochondrial function in doxorubicin-induced chemobrain. *Neuropharmacology*. 2018;413:122-34. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2017.11.002>