مجله علوم پزشکی رازی دوره ۳۰، شماره ۶، شهریور ۱۴۰۲ http://rjms.iums.ac.ir

مقاله پژوهشی

تاثیر تمرینات استقامتی و عصاره گزنه بر بیان ژن IL-8 و حجم تومور در موش‌های مبتلا به سرطان ملانوما

وحید ذوالقدری: دانشجوی دکتری، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد آیت الله آملی، آمل، ایران

علیرضا براری: دانشیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد آیت الله آملی، آمل، ایران (* نویسنده مسئول) alireza54.barari@gmail.com

آسیه عباسی دلویی: دانشیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد آیت الله آملی، آمل، ایران

حسین عابد نطنزی: استادیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران

چکیده

زمینه و هدف: سرطان ملانوما یکی از شایع‌ترین انواع سرطان‌های پوست است. در این سرطان سلول‌های پوست به صورت کنترل نشده‌ای رشد و به سرعت تقسیم می شوند. هدف از تحقیق حاضر بررسی تاثیر تمرینات استقامتی و عصاره گزنه بر بیان ژن IL-8 و حجم تومور در موش‌های مبتلا به سرطان ملانوما بود.

روش کار: در این تحقیق تجربی ۲۰ سر موش صحرایی نر بالغ شش هفته‌ای بادامنه وزنی ۳۰۰ الی ۳۵۰ گرم به صورت تصادفی به ۴ گروه شامل گروه‌های: کنترل، تمرین، عصاره و تمرین+عصاره تقسیم شدند. برنامه تمرین شامل ۳۰ دقیقه دویدن روی تردمیل بدون شیب و با سرعت ۱۶ متر در دقیقه برای هفته اول بود و هر هفته یک متر بر دقیقه اضافه شد تا در هفته هشتم به ۲۲ متر بر دقیقه رسید. یک هفته پس از القا سرطان ملانوما و از طریق کاشت تومور در زیر پوست، گروه تجربی میزان ۳۰ میلی گرم/کیلوگرم در روز عصاره اتانولی گیاه گزنه را به روش خوراکی و به مدت ۸ هفته مصرف کردند. برای اندازه گیری میزان بیان ژن IL-8 از روش RT PCR استفاده شد.

یافته‌ها: نتایج تحقیق حاضر نشان داد که مصرف عصاره گزنه و تمرینات هوازی موجب کاهش غیرمعنادار بیان اینترلوکین ۸ در گروه‌های تجربی در مقایسه با گروه کنترل شد (به ترتیب p=۰/۱۲۵، p=۰/۲۷۸، p=۰/۱۷۴). همچنین نتایج نشان داد که حجم تومور کاهش معناداری در بین گروه‌های تجربی در مقایسه با گروه کنترل داشت (به ترتیب p=۰/۰۲۱، p=۰/۱۳۶، p=۰/۰۴۷).

نتیجه‌گیری: داده‌های پژوهش حاضر نشان می‌دهد فعالیت منظم و مصرف عصاره گزنه از طریق کاهش بیان اینترلوکین۸ و حجم تومور، می‌تواند نقش درمانی در سرطان ملانوما داشته باشد.

تعارض منافع: گزارش نشده است.

منبع حمایت‌کننده: حامی مالی ندارد.

کلیدواژه‌ها

تمرین استقامتی،
عصاره گزنه،
سایتوکاین،
حجم تومور،
سرطان ملانوما

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۴/۱۷
تاریخ چاپ: ۱۴۰۲/۰۶/۱۸

شیوه استناد به این مقاله:

Zolghadri V, Barari A, Abbasi Daloii A, Abed Natanzi H. The Effect of Aerobic Training and Nettle Extract on the Gene Expression of IL-8 and Tumor Volume in Mice with Melanoma Cancer. Razi J Med Sci. 2023;30(6): 1-12.

*انتشار این مقاله به‌صورت دسترسی آزاد مطابق با CC BY-NC-SA 3.0 صورت گرفته است.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-01-28]

Razi Journal of Medical Sciences. 2023;30(6):1-12. http://rjms.iums.ac.ir

Original Article

The Effect of Aerobic Training and Nettle Extract on the Gene Expression of IL-8 and Tumor Volume in Mice with Melanoma Cancer

Vahid Zolghadri: PhD Student, Department of Sport Physiology, Ayatollah Amoli Branch, Islamic Azad University, Iran
Alireza Barari: Associate Professor, Department of Sport Physiology, Ayatollah Amoli Branch, Islamic Azad University, Iran (* Corresponding author) alireza54.barari@gmail.com
Asieh Abbasi Daloii: Associate Professor, Department of Sport Physiology, Ayatollah Amoli Branch, Islamic Azad University, Iran
Hosin Abed Natanzi: Assistant Professor, Department of Sport Physiology, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

Abstract

Background & Aims: Melanoma cancer is one of the most common types of skin cancer. In this cancer, skin cells grow uncontrollably and divide rapidly. Cytokines play an important role in regulating immune function. Cytokines also play an important role in the onset and proliferation of various cancers. Cytokines, especially interleukin-8, play an important role in tumor growth. Interleukin-8 also plays a role in angiogenesis, tumor volume growth. On the other hand, the use of medicinal plants for the prevention and treatment of diseases is considered by traditional medicine experts. Various studies have shown that nettle extract is involved in several biological and biochemical activities, which have the potential to treat various disorders that affect the skin, gastrointestinal tract, joints, genitourinary system and benign prostatic hyperplasia. In recent years, endurance exercise has been introduced as a safe intervention in preventing and improving the quality of life of people with cancer. However, the therapeutic aspects of exercise training and the mechanisms of effect of this type of exercise on effective indicators and cancerous tumors, especially melanoma, are still debated and less research has been done to identify the effective mechanisms. The aim of this study was to evaluate the effect of nettle extract consumption and aerobic exercise on IL-8 and Tumor volume gene expression in mice with melanoma.

Methods: In this experimental study, 20 adult male rats with weighing 300 to 350 g were randomly divided into 4 groups, including groups of: control, exercise, extract and exercise + extract. This research, which is the result of a working group, was approved by the code of ethics No. IR.IAU.M.REC.1399.008 in the Islamic Azad University, Marvdasht Branch. Humidity of 55 5 5% and light cycle were maintained at 12:12 with proper ventilation. Animal feed and water were freely available until the end of the protocol. B16F10 cells were purchased from the Pasteur Institute of Iran. These cells were selected because the cell type was the same as the studied mouse species. The cells were cultured in M199 medium and when the cell density reached 80%, they were prepared for injection into mice.

Exercise training was performed on a treadmill for six weeks and 5 sessions per week. Mice were trained for 10 to 15 minutes at a speed of 10 meters per minute for 5 days in order to get acquainted with the treadmill for a week. From the second week, the overload phase was performed for three weeks until the end of the fourth week. In the next steps and every day of training, 3 minutes of activity time and one meter per minute were added to the treadmill speed. At the end of the fourth week, the speed of the treadmill reached 28 meters per minute for 60 minutes of activity.

One week after induction of melanoma cancer and through implantation of the tumor under the skin. To prepare the extract of nettle, some stems and leaves of nettle were collected and washed in small pieces, then dried in the open air and powdered. Then aqueous extract of nettle was prepared. the experimental group consumed 30 mg / kg / day of nettle ethanol extract orally for 8 weeks. Sampling was performed 48 hours after the last session of endurance

Keywords
Endurance training,
Nettle extract,
Cytokine,
Tumor volume,
Melanoma cancer

Received: 08/07/2023
Published: 09/09/2023

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-01-28]

activity. RT PCR was used to measure the expression of IL-8gene . Shapiro-Wilk test was used to determine the normality of data distribution and Levin test was used to examine the homogeneity of variance. Also, to investigate the significant changes in each of the research variables, one-way analysis of variance was used between different groups and if a statistically significant difference was observed, Tukey post hoc test in ANOVA program was used to determine the location of intergroup differences.

Results: The results of the present study showed that consumption of nettle extract and aerobic exercise significantly reduced the expression of interleukin 8 in the experimental groups compared with the control group ($p = 0.125$, $p = 0.278$, $= 0.174$, respectively. p). IL-8 gene expression decreased in experimental groups compared to control group; But it did not reach a significant level. These results showed that physical exercise reduced the expression of IL8 gene and also these values were reduced in the extract group and the extract and exercise (combined) group, but the relevant values were not significant.

The results also showed that tumor volume was significantly reduced among the experimental groups compared to the control group ($p = 0.021$, $p = 0.136$, $p = 0.047$, respectively). The results also showed that tumor volume in the experimental groups was significantly reduced compared to the control group ($p = 0.003$). The results of this study showed that exercise and exercise and extract (combined) could cause a significant reduction in tumor volume, but the reduction in the extract group was not significant compared to the control group.

Conclusion: The data of the present study show that endurance training combined with nettle extract has an effective role in reducing the expression of cytokine interleukin 8 in mice with melanoma and since the reduction of this cytokine is associated with a decrease in tumor volume. Overall, it can be concluded that endurance training can modulate the levels of angiogenic cytokines within the tumor and also regulate inflammatory cytokines. Also in tumor tissue, cytokines are produced by tumor cells. In mice, treatment with nettle extract is likely to be enhanced due to increased antioxidant mechanisms. The activity of catalase (CAT) and superoxide dismutase (SOD) enzymes and glutathione content (GSH) were also increased. One of the prominent symptoms of cancer is resistance to apoptosis, which indicates that the induction of apoptosis in cancer cells is an important anti-cancer mechanism. In addition, patoltin inhibits proliferation by an apoptotic activity in several tumor cell lines. Its role in inhibiting the proliferation of cancer cell lines occurs by activating apoptotic pathways. Nettle extract contains other compounds such as gallic acid, chlorogenic acid and homovanilic acid, all of which are associated with anti-cancer properties.

These activities may also be attributed to the flavonoid content of nettle. According to the results of this study and some similar studies, it can be concluded that physical activity and consumption of nettle extract can play an effective role in controlling the progression of melanoma cancer, reducing tumor volume, prevention and even treatment of melanoma cancer.

Conflicts of interest: None
Funding: None

Cite this article as:

Zolghadri V, Barari A, Abbasi Daloii A, Abed Natanzi H. The Effect of Aerobic Training and Nettle Extract on the Gene Expression of IL-8 and Tumor Volume in Mice with Melanoma Cancer. Razi J Med Sci. 2023;30(6): 1-12.

*This work is published under CC BY-NC-SA 3.0 licence.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-01-28]

مقدمه

ملانوم تنها حدود ۷ درصد از سرطان‌های پوست را تشکیل می‌دهد، اما تقریباً ۹۰ درصد از مرگ و میرها را باعث می‌شود. شیوع ملانوما به طور مداوم در حال افزایش است. در مورد میزان بروز ملانوما و موارد جدید برآورد شده است که در ایالات متحده تعداد بیماران در سال‌های ۳۱-۲۰۲۶ به ۱۱۶۰۰۰ نفر خواهد رسید (۱). ملانوما عمدتاً به دلیل آسیب DNA ملانوسیت‌ها در پاسخ به نور UV است، سلول‌هایی که به طور معمول در لایه پایه پوستی-اپیدرمی قرار دارند و مسئول تولید رنگدانه ملانین هستند (۲). مرحله متاستاتیک که تا حد زیادی علت اصلی مرگ و میر در ملانوما باقی می‌ماند، نتیجه ارتباط بین تومور و سایر فنوتیپ‌های سلولی است (۳). اگر ملانوما در مراحل اولیه از طریق جراحی برداشته شود، میزان بهبودی بالایی حاصل می شود. با وجود شناسایی اهداف دارویی در ملانوم در سال های اخیر، مراحل پیشرفته ملانوم عمدتاً غیر قابل درمان است. در واقع ملانوم بدخیم شایع ترین علت مرگ ناشی از یک بیماری پوستی است (۴).

سایتوکاین ها نقش موثری در تنظیم عملکرد ایمنی بدن دارند. همچنین انواع سایتوکین‌ها نقش موثری در شروع و تکثیر انواع سرطان‌ها دارند. سایتوکین ها و به ویژه اینترلوکین ۸ نقش مهمی در رگ زایی تومور داردو می تواند به رشد تومور کمک کند، البته بیان اینترلوکین ۸ در بیشتر انواع سرطان ها نیز افزایش می یابد. اینترلوکین ۸ در رگ زایی, افزایش حجم تومور و تهاجم سلولی نقش دارد و با متاستاز نیز در ارتباط است. همچنین این اینترلوکین به لیگاند ۸ کموکاین تغییر نام داده است و گیرنده‌های آلفا و بتا آن به ترتیب CXCR1 و CXCR2 هستند. در حال حاضر این سایتوکین برای سادگی به عنوان IL-8 و گیرنده های آن به عنوان IL-8Rs شناخته می‌شوند (۵). رونویسی ژن IL-8 به واسطه های پیش التهابی پاسخ می دهد و تنظیم کننده‌های آن برای سلول‌های بدن اختصاصی است. IL-8 یک هدف دیگر برای فاکتور هسته‌ای سلول T فعال شده (NFAT1، NFATC2) (Nuclear factor of T cell activated) می‌باشد که نقش مهمی در پاسخ‌های ایمنی انطباقی و ذاتی و همچنین در پیشرفت ملانوم و متاستاز دارد. NFAT1 به طور مثبت بیان IL-8 را از طریق اتصال به IL-8 تنظیم می‌کند. این رو یداد رونویسی IL-8 را افزایش می‌دهد و در نتیجه به رشد ملانوم و متاستاز کمک می‌کند (۱). این یک مجموعه پروتئینی است که رونویسی DNA، بقای سلولی، تولید CK و پاسخ های ایمنی را نیز کنترل می کند. بنابراین NF-kB یک پیوند کاملاً شناخته شده بین ایمنی و تومورزایی است. در مدل‌های موش ملانوما، فعالیت NF-kB با رشد تومور، نئوواسکولاریزاسیون و متاستاز مرتبط است. NF-kB برای بیان IL-8 ضروری است، زیرا جهش در محل اتصال آن به طور کامل فعالیت IL-8 را لغو می‌کند (۶).

البته افرادی که فعالیت فیزیکی متوسط یا شدید انجام می‌دهند، نسبت به افراد غیر فعال، احتمال خطر ابتلا به سرطان سینه، کولون، ... کمتری دارند. تحقیقات مختلف نشان می‌دهد که فعالیت بدنی و ورزش از اضافه وزن جلوگیری می‌کند و خطر انواع سرطان‌ها را نیز کم می کند و البته از بیماری‌های قلب وعروق نیز جلوگیری کرده و سلامت عمومی اندام ها را بهبود می‌بخشد (۶ و ۷).

امروزه فعالیت بدنی به عنوان ابزاری ساده و کم هزینه برای پیشگیری از بیماری‌های التهابی مزمن مورد بحث قرار می گیرد و احتمال دارد اثرات مثبت فعالیت بدنی منظم به تولید سایتوکاین‌ها، کاهش در صد چربی بدن، تقویت سیستم ایمنی و افت التهاب سیستمیک برمی‌گردد (۷). مطالعات زیادی نشان دادند که فعالیت بدنی منظم می تواند خطر انواع متفاوت سرطان‌های بدخیم مانند سرطان روده، پستان، پروستات، رحم و ریه را کاهش دهد. در بسیاری از پژوهش ها کاهش حجم تومور به دنبال فعالیت منظم گزارش شده است، اما تاکنون ساز و کارهای دقیق آن مشخص نشده است. مورفی و همکاران کاهش حجم تومور و بازداری از رشد تومور با ورزش را به افت التهاب سیستمی نسبت دادند (۸). رگ زایی درون تومور اساس رشد تومور می باشد و هدف قرار دادن آن می تواند از رشد تومور بازداری کند. اینترلوکین ۸ نقش بارزی در رگ زایی درون تومور دارد و به رشد تومور کمک می کند؛ به گونه ای که بیان و رهایی اینترلوکین ۸ در سرطان‌های ریه، گردن و پستان افزایش می یابد (۹). سطح اینترلوکین ۸ سرمی در بیماران مبتلا به سرطان پستان پیشرفته در مقایسه با

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-01-28]

افراد سالم بالاتر بود. افزایش بیان اینترلوکین ۸ و گیرندهی آن در سلول‌های سرطانی، سلول های اندوتلیال و ماکروفاژهای همراه تومور رخ می‌دهد که پیشنهاد می نماید اینترلوکین ۸ عاملی تنظیمی در ریزمحیط تومور است. اینترلوکین ۸ تولید عامل رشد اندوتلیوم عروق از دیواره عروق در ریزمحیط تومور را تحریک می کند و به سبب تسهیل تردد لکوسیت ها در رشد تومور نقش دارد (۱۰).

از طرفی استفاده از گیاهان دارویی برای پیشگیری و درمان بیماری ها مورد توجه متخصصان طب سنتی قرار داشته و تا ابتدای قرن شانزدهم معتبرترین روش برای درمان بیماری ها به شمار می آید. برای پیشگیری و افزایش کیفیت زندگی مبتلایان به سرطان می‌توان از فعالیت بدنی و گیاهان دارویی به عنوان مداخلاتی بی‌خطر استفاده کرد (۱۱).گیاه گزنه دارای برگ‌های گوشتی، افتاده، دندانه دار و تقریباً قلبی شکل است و برگ ها و ساقه آن با کرک های گزنده کوچک و راست پوشیده شده است. این موهای نیش دار حاوی غلظت بالایی از اسید فرمیک و هیستامین هستند (۱۲). نشان داده شده است که عصاره گزنه در فعالیت های بیولوژیکی و بیوشیمیایی متعددی نقش دارد که پتانسیل آن را در درمان اختلالات مختلف که بر پوست، دستگاه گوارش، مفاصل، دستگاه تناسلی- ادراری و هیپرپلازی خوش خیم پروستات تأثیر

می گذارد، توضیح می دهد (۱۳). گیاه گزنه غنی از اسیدهای آمینه ضروری، چندین ماده معدنی مانند کلسیم، آهن، منیزیم و فسفر؛ و ویتامین هایی مانند C، B و K است (۱۴). علاوه بر این، حاوی فلاونوئیدها است که علاوه بر فعالیت ضد التهابی پلی ساکاریدهای آن، فعالیت آنتی اکسیدانی از خود نشان می‌دهند (۱۵). علی‌رغم تمام این اثرات مطالعه شده عصاره گزنه، داده‌هایی که شواهد بالینی را برای اثر ضد سرطانی آن نشان می‌دهند، کمیاب و محدود به چند مطالعه آزمایشگاهی بر روی رده‌های سلولی سرطان سینه، پروستات و اخیراً، علاوه بر برخی مدل‌های حیوانی است (۱۶). به عنوان مثال، مطالعه ای که توسط محمدی و همکاران انجام شد نشان داد که عصاره دی کلرومتان برگ های گزنه رشد و تکثیر سلول های سرطانی پروستات انسانی (PC3) را پس از ۴۸ ساعت درمان مهار می‌کند (۱۷).

نقش فعالیت بدنی در پیشگیری و درمان انواع سرطان ها، در دهه های اخیر توجه بسیاری از پژوهشگران را به خود جلب کرده است. پژوهش‌های اولیه در این زمینه به بررسی ارتباط فعالیت بدنی و عوامل خطرزادر انواع شایع سرطان پرداختند. مطالعات اخیر نشان دادند که فعالیت بدنی نقش موثری نیز در کنترل سرطان ملانوما دارد. در سال های اخیر فعالیت استقامتی به عنوان یک مداخله بی خطر در پیشگیری و بهبود کیفیت زندگی افراد مبتلا به سرطان معرفی شده است (۱۸و۱۹). با این حال، جنبه درمانی تمرینات ورزشی و مکانیسم های تأثیرگذاری این نوع ورزش بر شاخص های مؤثر و تومورهای سرطانی خصوصاً سرطان ملانوما هنوز مورد بحث بوده و تحقیقات کمتری به شناسایی مکانیسم های تأثیرگذار پرداخته است.

باتوجه به اینکه سرطان پوست از موارد شایع در کشور می باشد، بررسی تأثیرگذاری مداخله های بی خطر و کم هزینه، ازجمله فعالیت ورزشی منظم و استفاده از مکمل های گیاهی می تواند تأثیرات فیزیولوژیک این مداخله‌ها را به عنوان یک روش مقرون به صرفه مشخص تر کند. همچنین آیا ارتباطی بین حجم تومور و مداخلات مورد استفاده در پژوهش حاضر وجود دارد؛ به عبارتی دیگر آیا استفاده از فعالیت بدنی منظم و عصاره گیاه گزنه می تواند از طریق تعدیل سایتوکاین‌های موثر در رگ زایی در کاهش حجم تومور موثر باشد. لذا، در این تحقیق این سوال مطرح می گردد که آیا تمرینات استقامتی و عصاره گزنه بر بیان ژن IL-8 و حجم تومور در موش های مبتلا به سرطان ملانوما موثر است؟

روش کار

در این تحقیق تجربی ۲۰ سر موش صحرایی نر بالغ با میانگین وزن اولیه ۳۵۰-۳۰۰ گرم و در سن شش هفته‌ای از انستیتو پاستور خریداری و به مرکز پرورش و نگهداری حیوانات آزمایشگاهی انتقال داده شدند. این تحقیق که نتیجه کارگروهی می باشد با کد اخلاق

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-01-28]

شماره IR.IAU.M.REC.1399.008 در دانشگاه آزاد اسلامی واحد مرودشت مصوب گردید. پس از انتقال حیوانات به آزمایشگاه در قفس هایی از جنس پلی کربنات شفاف به ابعاد ۱۵ × ۲۶/۵ × ۴۲، دمای ۲ ± ۲۲ درجه سانتی گراد، رطوبت ۵ ± ۵۵ درصد و چرخه روشنایی به تاریکی ۱۲:۱۲ باتهویه مناسب نگهداری شدند. غذای حیوانات و آب به صورت آزاد و در اختیار تا پایان پروتکل در دسترس بود. حیوانات پس از ورود به محیط پژوهش و آشنایی دو هفته ای با محیط جدید و نحوه فعالیت روی نوارگردان، به صورت تصادفی به ۴ گروه: ۱.کنترل(سرطانی)، ۲-تمرین(سرطانی)، ۳- گزنه (سرطانی) و ۴- تمرین + گزنه(سرطانی) تقسیم شدند. تمرین ورزشی چهار روز بعد از شروع مکمل دهی به مدت شش هفته، هفته‌ای ۵ جلسه بر روی تردمیل انجام شد. موش‌ها در گروه تمرین به منظور آشنا سازی با تردمیل یک هفته به مدت ۱۰ تا ۱۵ دقیقه با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه به مدت ۵ روز ورزش انجام گردید. از هفته دوم مرحله اضافه بار به مدت سه هفته تا پایان هفته چهارم اعمال می شود. مرحله اضافه بار بدین گونه می باشد که در هر روز تمرینی ۳ دقیقه به زمان فعالیت و یک متر بر دقیقه به بر سرعت تردمیل افزوده می شود، تا اینکه در پایان هفته چهارم سرعت تردمیل به ۲۸ متر بر دقیقه و به مدت ۶۰ دقیقه فعالیت برسد. از هفته چهارم تا ششم به مدت سه هفته مرحله تثبت با سرعت ۲۸ متربر دقیقه و به مدت یک ساعت ادامه خواهد یافت (۸ و ۱۹).

سلول‌های B16F10 از انیستیتو پاستور ایران خریداری شدند. این سلول ها به دلیل یکسان بودن نوع سلول با گونه ی موش مورد مطالعه انتخاب شدند. سلول ها در محیط کشت M199 کشت داده شده اند و و زمانی که تراکم سلول ی به ۸۰ درصد رسید، برای تزریق به موش آماده شدند. تعداد سلول های زنده قبل از تزریق با رنگ آمیزی تریپان بلو شمارش شد. به موش‌های موردنظر در روز مطالعه، ۱۰۶سلول ملانوما به صورت زیر جلدی در پهلوی چپ تزریق شد (۲۰). دو هفته پس از تزریق سلول‌های سرطانی، تومور در ناحیه تزریق شده قابل لمس بود. پس از پیدایش تومور و تا پایان برنامه ی پژوهش، طول(L)، عرض(w) و ارتفاع (D) تومور برای محاسبه ی حجم تومور به صورت هفتگی با کولیس دیجیتالی اندازه گیری شد و با استفاده از فرمول محاسباتی حجم تومور $V = \frac{1}{6(\pi * L * W * D)}$ میزان آن تعیین شد (۲۱). سپس عدد محاسباتی روز آخر تقسیم بر روز اول شد تا میزان نهایی حجم تومور در هر موش به دست آید.

نحوه استاده از گیاه گزنه نیز بدین صورت بود که مقداری از ساقه و برگ گیاه گزنه را پس از برش به قطعات کوچک جمع آوری و شستشو داده، سپس در هوای آزاد خشک کرده و با دستگاه به صورت پودر درآمد. سپس ۶۰ گرم پودر گیاه گزنه را داخل یک بشر ۲/۵ لیتری قرار داده و ۲ لیتر آب مقطر را به ان اضافه کرده و بشر را روی هیتر مخصوص (مدل MR3001 K، شرکت Heidolphl آلمان) را حرارت ملایم قرار داده شد. پس از جوشاندن با کاغذ صافی جوشانده موردنظر تصفیه شد. عصاره گیری داخل دستگاه تقطیر در خلا دوار روتاری(Laboratory 4003 ساخت شرکت Heiodolf آلمان) با دمای ۴۵ درجه سانتی گراد و فشار خلا ۶۵ میلی بار و دور ۲۰ rpm قرار داده شد. برای تهیه محلول، عصاره آبی گیاه گزنه را در آب مقطر حل کرده و برای آن که کاملاً حل شود و محلولی رقیق و صاف بهد ست آید آن را داخل لوله فالکون و روی ورتکس قرار دادیم، به نحوی که محلول به دست آمده به راحتی از سرنگ انسولین عبور کند. برای تهیه عصاره موردنظر مراحل بالا چندین بار تکرار شد. گروه های تجربی عصاره گزنه را به مدت ۸ هفته و به مقدار ۳۰ میلی گرم روزانه به ازای هر کیلوگرم وزن بدن دریافت کردند.

۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه فعالیت استقامتی نمونه‌گیری انجام شد. موش‌ها با تزریق درون صفاقی ترکیبی از کتامین (۷۰ میلی گرم/کیلوگرم) و زایلوزین (۵,۳ گرم/کیلوگرم) بیهوش و به منظور خون گیری از محفظه خارج و به روی میز جراحی انتقال داده شدند.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-01-28]

جدول ۱- مشخصات توالی پرایمرهای مربوط به هر یک از ژن ها

Gene	Forward	Reverse
IL-8	5′-GTCCTTGTTCCACTGTGCCT-3′	5′-GCTTCCACATGTCCTCACAA-3′

جهت خون گیری آزمودنی‌ها به پشت روی میز آزمایشگاه ثابت و با استفاده از سرنگ ۵ میلی لیتر بعد از برش شکم به صورت مستقیم از بطن راست حیوانات خون گیری انجام شد. برای بررسی بیان ژن ها از تکنیک Real time PCR توسط دستگاه Rotor Gene 6000 (Corbett Research, Australia) با تعداد ۴۰ سیکل استفاده شد. پرایمرهای ۳ ژن به همراه ۱ ژن کنترل یا رفرانس GAPDH (glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase) طراحی شد و برای سنتز به شرکت سیناکلون سفارش داده شد (جدول ۱). برای PCR از 2x master mix buffer، ترکیب پرایمر forward و reverse، cDNA و آب تزریقی استفاده شد. ترکیب حاصله به میزان ۱۰ مایکرولیتر در وایال مخصوص دستگاه کوربت تهیه شد و سپس در روتر دستگاه قرار گرفت. میزان سطح mRNAs هر یک از ژن‌ها به طور نسبی در مقایسه با میزان سطح mRNAs ژن GAPDH محاسبه گردید.

توصیف کمی داده‌ها با استفاده ازشاخص‌های پراکندگی مرکزی ازقبیل میانگین و انحراف استاندارد انجام شد و جهت تعیین نرمال بودن توزیع داده ها ازآزمون شاپیرو ویلک و بررسی تجانس واریانس‌ها از آزمون لوین استفاده شد. همچنین برای بررسی تغییرات معنی داری هر یک ازمتغیر های تحقیق، بین گروه های مختلف از روش آنالیز واریانس یکطرفه و در صورت مشاهده تفاوت معنی دار آماری از آزمون تعقیبی توکی در برنامه ANOVA جهت تعیین محل اختلاف بین گروهی استفاده شد. سطح معنی داری برای تمام محاسبات $p<۰/۰۵$ در نظر گرفته شد. کلیه عملیات آماری با استفاده از نرم افزارSPSS نسخه ۲۰ انجام شد.

یافته‌ها

داده‌های حاصل از متغیرهای تحقیق برای ۴ گروه در قالب جدول ۲ به صورت توصیفی آورده شده است. میانگین و انحراف معیار مربوط به سطح بیان ژن IL-8 و حجم تومور در گروه های مختلف مورد مطالعه نشان می‌دهد که کمترین غلظت IL-8 در گروه تمرین و بیشترین سطوح آن در گروه کنترل مشاهده شد. همچنین نتایج نشان می دهد که بیشترینحجم تومور در گروه کنترل و کمترین سطوح آن در گروه ترکیبی مشاهده شد.

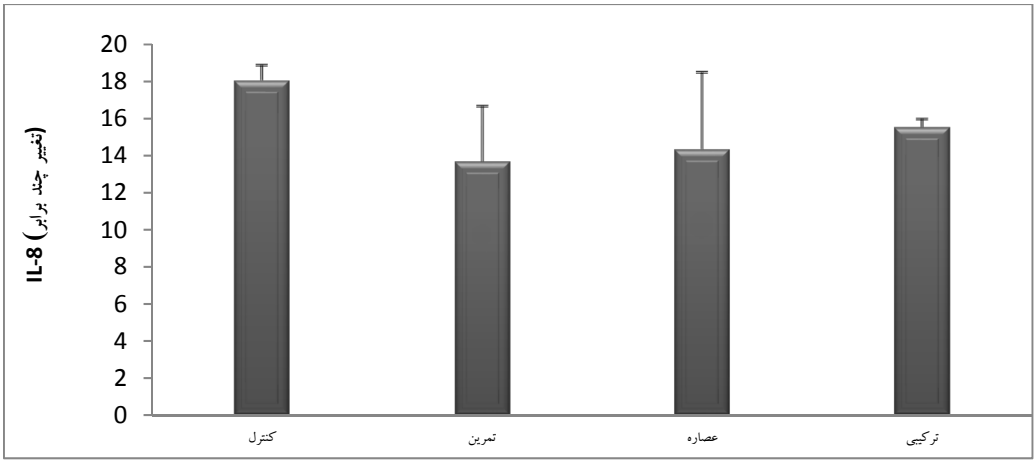
تجزیه و تحلیل داده ها با استفاده از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه نشان داد بیان ژن IL-8 در گروه های تجربی نسبت به گروه کنترل روند کاهشی داشت؛ ولی به سطح معناداری نرسید ($p=۰/۱۵۴$). این نتایج نشان دادکه تمرینات بدنی سبب کاهش مقادیر بیان ژن IL8 گردید و همچنین این مقادیر در گروه عصاره و گروه عصاره و تمرین (ترکیبی) نیز کاهش داشت، ولی مقادیر مربوطه معنی دار نبود (نمودار ۱).

همچنین نتایج نشان داد که حجم تومور در گروه های تجربی نسبت به گروه کنترل کاهش معناداری داشت

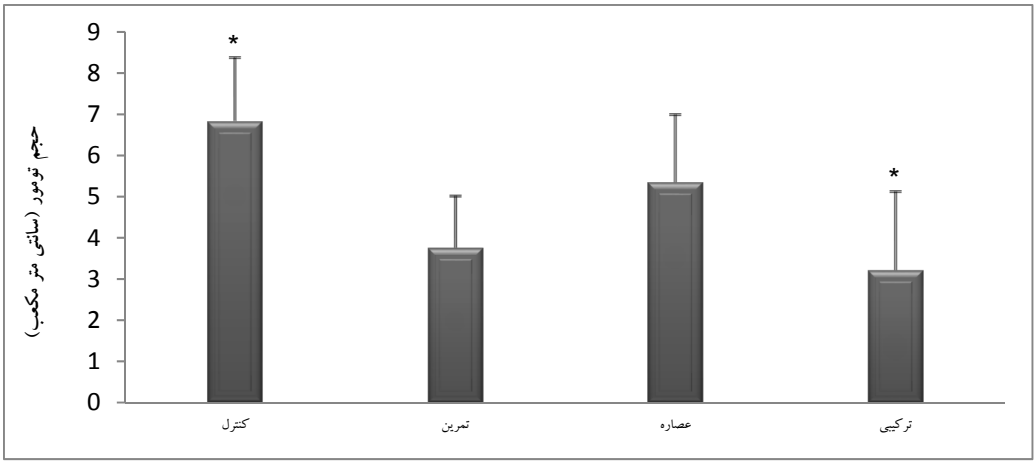
جدول ۲- میانگین و انحراف معیار مربوط به متغیرهای تحقیق

متغیر گروه	IL-8 (نغییر چند برابر)	حجم تومور (هفته ۱ / هفته ۱۲) (سانتی متر مکعب)
کنترل	۱۸/۰۲±۰/۸۱	۶/۸۳±۱/۵۴
تمرین	۱۳/۶۹±۲/۹۷	۳/۷۶±۱/۲۵
عصاره	۱۴/۳۱±۴/۱۳	۵/۳۴±۱/۶۳
ترکیبی	۱۵/۵۱±۰/۴۳	۳/۲۲±۱/۹

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-01-28]



نمودار ۱- تغییرات بیان ژن IL-8در گروههای مختلف تحقیق



* تفاوت معنادار با گروه کنترل

نمودار ۲- تغییرات بیان ژن حجم تومودر گروههای مختلف تحقیق

(p=۰/۰۰۳). نتایج این تحقیق نشـــان داد که تمرین و تمرین و ع صاره (ترکیبی) توان ست سبب کاهش معنی دار حجم تومور گردد، ولی کاهش ایجاد شـــده در گروه عصاره نسبت به گروه کنترل معنی دار نبود (نمودار ۲).

بحث

نتایج پژوهش حاضـر نشـان داد که ۱۲ هفته تمرین ا ستقامتی و مصرف عصاره گزنه موجب کاهش بیان ژن اینترلوکین ۸ در گروه های تجربی شده ا ست؛ ولی این روند کاهشی به سطح معناداری نر سید. یافته ها نشان داد که این روند کاهشـــی در گروه تمرین اســـتقامتی نسبت به سایر گروه ها محسوس تر بود. از طرفی نتایج حاکی از آن اســـت که حجم تومور در گروه تمرین ا ستقامتی، عصاره گزنه و ترکیبی نسبت به گروه کنترل کاهش یافت که این روند کاهشی در گروه های تمرین و ترکیبی معنادار بود. بنابراین این احتمال وجود دارد با توجه به همخوانی الگو در تغییرات بیان ژن اینترلوکین ۸ و حجم تومور بتوان اســـتنباط کرد کاهش ســـطح اینترلوکین ۸ یکی از ســـازوکارهای بازدارنده ی رشـــد تومور با تمرینات ورزشی باشد.

افزایش حجم تومور بـه مواد غـذایی و فـاکتورهـای تروفیک نیاز دارد. یکی از موارد مهم و پیش نیاز برای ر شد مستمر و گسترش تومور، رگ زایی ا ست. برر سی های مختلف کاهش حجم تومور را به دنبال انجام تمرینات منظم ورز شی گزارش کردند (۲۲و۲۳). مورفی و همکاران کاهش ر شد تومور را پس از ۲۰ هفته تمرین

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-01-28]

در موش های سرطانی گزارش کردند. آن ها سطح سرمی اینترلوکین ۶ و MCP-1 را اندازه گیری کردند و کاهش حجم تومور را به کاهش عوامل التهابی نسبت دادند (۸). در تحقیق حاضر نیز اجرای تمرین استقامتی در گروه تمرین و ترکیبی موجب کاهش حجم تومور شد. نکته قابل توجه در کاهش میزان حجم تومور در گروه های تمرینی، همسویی با میزان کاهش بیان ژن اینترلوکین ۸ به عنوان سایتوکاین موثر در روند رگ زایی بود. بنابراین این احتمال وجود دارد که فعالیت منظم استقامتی از طریق تعدیل ترشح سایتوکاین های التهابی و موثر در روند رگ زایی تواند سته است در روند بازداری رشد تومور در گروه های موردنظر موثر باشد. دوناتو و همکاران در پژوهشی به بررسی اثر تمرینات مقاومتی بر سطح برخی از سایتوکاین ها از قبیل اینترلوکین ۶، TNF-α و اینترلوکین ۱۰ در موش های توموری چاق پرداختند. نتایج پژوهش نشان داد که اینترلوکین ۶ و فاکتور نکروز تومور آلفا در گروه تمرین در مقایسه با گروه کنترل کاهش یافت. همچنین مقادیر اینترلوکین ۱۰ به عنوان یک سایتوکاین ضدتومور روند افزایشی نشان داد (۲۴).

در مجموع می‌توان نتیجه گرفت که تمرینات استقامتی می تواند سطوح سایتوکاین‌های رگ زای درون تومور را تعدیل کند. سایتوکین‌ها تردد سلول‌های ایمنی در جایگاه التهاب را تنظیم می‌کنند. در ریزمحیط تومور سایتوکین ها به وسیله سلول‌های توموری و استرومای احاطه کننده تولید می‌شوند (۲۵). محیط التهابی درون ریزمحیط تومور محرک اصلی تولید کموکین ها به ویژه اینترلوکین ۸ می باشد .یکی از سازوکارهایی که اینترلوکین ۸ از آن طریق در رشد تومور نقش دارد، تحریک رگ زایی جدید درون تومور می باشد. رگ زایی درون تومور برای رشد مستمر و گسترش تومور ضروری است. اثرات بیولوژیکی اینترلوکین ۸ از راه اتصال اینترلوکین ۸ به دو گیرنده‌ی جفت شده به پروتئین G سطح سلولی که CXCR1 و CXCR2 نامیده می‌شوند، میانجگری می گردد (۲۶). اینترلوکین ۸ با اتصال به گیرنده سبب فسفریله شدن فسفوتیدیل اینوزیتول تری کیناز۳ (PI3K) و فعال شدن پروتئین Akt می شود. افزایش Akt به وسیله ی پیام دهی اینترلوکین ۸ در برخی از خطوط سلول سرطانی وابسته به استروژن دیده شده است. پروتئین Akt سبب فعال کردن بسیاری از ژن ها و مولکول های تکثیر و بقای سلولی می‌شود. عملکرد این ژن ها رشد و گسترش سلول‌های سرطانی می‌باشد (۲۷). یکی دیگر از ساز و کار های اینترلوکین ۸ تحریک مستقیم برای تولید فاکتور رشد اندوتلیال عروقی(Vascular endothelial VEGF-growth factor) از سلول های اندوتلیال می باشد (۲۶،۲۷).VEGF علاوه بر اینکه پروتئین اصلی در رگزایی درون تومور می باشد، سبب تنظیم افزایشی مولکول ضد آپوپتوزیBcl-2 می شود که در بقای سلول های سرطانی نقش بارزی دارد. همچنین بیان اینترلوکین ۸ مشتق از سلول اندوتلیال را افزایش می دهد. تمرینات استقامتی سطح سایتوکین های التهابی درون تومور مانند اینترلوکین ۶ را کاهش می دهد و کاهش سطح این سایتوکین ها موجب کاهش سطح اینترلوکین ۸ می‌شود. فعالیت بدنی توانایی سرکوب مسیر پیامدهی Akt را در ریزمحیط تومور دارد و از این راه از پیامدهی اینترلوکین ۸ نیز بازداری می‌کند (۲۷). بنابراین، می توان پیشنهاد نمود تمرینات استقامتی پتانسیل رگ زایی در تومور را کاهش می‌دهد.

از طرفی داروهای گیاهی هنوز فاقد شواهد قوی برای نقش آن در درمان سرطان و بهبود بیماران است؛ ولی استفاده از آن در بین بیماران سرطانی در سراسر جهان عمومیت پیدا کرده است. استفاده از داروهای گیاهی با شواهد زیادی از مطالعات بالینی که فواید چندین داروی گیاهی را در کاهش سمیت‌های ناشی از شیمی درمانی گزارش می‌کنند، پشتیبانی می‌شود (۲۸و۲۹). در سطح مولکولی یکی از مهم ترین علل ایجاد سرطان ها، اکسیدان ها و رادیکال های آزاد اکسیژن هستند. به همین دلیل تقویت سیستم آنتی اکسیدانی بدن یکی از مسیرهای مورد علاقه در بین پژوهشگران است (۳۰). گیاهان نیز به عنوان یکی از منابع طبیعی و غنی از ترکیبات انتی اکسیدانی به طور گسترده در درمان بیماری‌ها مورد استفاده قرار گرفته است.

مکمل های غذایی مانند گونه های گزنه یک داروی

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-01-28]

گیاهی محبوب با کاربردهای مختلف است و سال‌ها برای این اثرات در شرایط آزمایشگاهی و اخیراً از طریق مدل‌های in vivo مورد مطالعه قرار گرفته است (۳۱). عصاره گزنه تکثیر سلول های سرطان سینه را در مدل موش BALB/c مهار کرد که منجر به کاهش قابل توجه توده تومور در الگوی وابسته به دوز در مقایسه با گروه کنترل شد. علاوه بر این، عصاره گزنه رشد سلول های تومور را سرکوب کرد (۳۲). علاوه بر این، عصاره آبی برگ خشک گزنه اثرات آنتی اکسیدانی و آپوپتوزی را بر روی رده سلولی سرطان سینه پس از ۷۲ ساعت درمان اعمال کرد (۱۵). به طور مشابه، همان عصاره اثرات سیتوتوکسیک و آپوپتوز را بر روی رده سلولی LNCap سرطان پروستات پس از ۲۴ ساعت درمان با IC50 42 میکروگرم بر میلی لیتر اعمال کرد (۱۶). قائد امینی و همکاران در پژوهشی تاثیر عصاره هیدروالکلی مورینگا اولیفرا را در مدل سرطان ملانومای موش القا شده با رده سلولی B16F10 مورد ارزیابی قرار دادند. نتایج تحقیق حاکی از تاثیر مثبت مواد انتی اکسیدانی موجود در برگ مورینگا اولیفرا در کاهش معنادار در حجم تومور بود (۳۳).

در تحقیق حاضر سطوح اینترلوکین ۸ و حجم تومور در گروه عصاره و ترکیبی روند کاهشی در مقایسه با گروه کنترل داشت که این روند کاهشی در خصوص حجم تومور معنادار بود. محمدی و همکاران نشان داد که عصاره دی کلرومتان گیاه گزنه باعث توقف چرخه سلولی رده سلولی سرطان کولورکتال می‌شود (۱۷). علاوه بر این، تزریق عصاره گزنه به صورت داخل صفاقی به مدل موش مبتلا به سرطان سینه، توانست از طریق افزایش بیان کاسپاز-۳ پروآپوپتوز و کاهش پروتئین ضد آپوپتوز Bcl-2، فعال شدن مسیر آپوپتوتیک ذاتی را ایجاد کند (۳۴). فعال سازی مسیر ذاتی ناشی از عصاره گزنه نیز در مطالعه محمدی و همکاران با افزایش بیان کاسپاز ۳ و کاسپاز ۹ و کاهش بیان Bcl-2 نشان داده شد (۱۷). علاوه بر این، عصاره UD باعث القای آپوپتوز در سلول‌های سرطان سینه، عمدتاً سلول‌های MCF-7، از طریق افزایش سطح بیان Bax، یک پروتئین پروآپوپتوز شناخته‌شده درگیر در مسیرذاتی شد (۳۵).

گیاهان ممکن است منبع امیدوارکننده ای برای درمان ضد سرطان، به عنوان مکمل جایگزین باشند، زیرا برخی از آن ها حاوی محصولات طبیعی فعال و ترکیبات ضد سرطانی، از جمله پلی فنول ها به عنوان فلاونوئید هاو تانن هستند. بسیاری از ترکیبات فیتوشیمیایی که به طور معمول در گیاهان بیوسنتز شده و تجمع یافته اند، اقدامات پیشگیرانه شیمی درمانی را نشان داده اند و چندین داروی ضد سرطان از جمله پودوفیلوتوکسین ها، کامپتوتوکسین ها و تاکسان‌ها، از ترکیبات گیاهی به وجود می آیند و با موفقیت برای درمان ضد سرطان استفاده می شوند (۳۶). در موش‌ها درمان با عصاره گزنه، به احتمال زیاد به دلیل افزایش مکانیسم‌های دفاعی آنتی اکسیدانی افزایشی یافته است. فعالیت آنزیم های کاتالاز (Catalase-CAT) و سوپراکسید دیسموتاز (Superoxide dismutase-SOD) و محتوای گلوتاتیون (Glutathione-GSH) افزایش یافته است. این فعالیت ها ممکن است به محتوای فلاونوئیدگزنه نسبت داده شود (۳۷). یکی از علائم بارز سرطان، مقاومت در برابر آپوپتوز است که نشان می دهد القای آپوپتوز در سلول‌های سرطانییک مکانیسم مهم ضد سرطان است (۳۸). علاوه بر این، پاتولتین (patuletin) و کوئرستاژتین (quercetagetin) با یک فعالیت آپوپتوز در چندین رده سلولی تومور، تکثیر را مهار کردند. نقش آن در مهار تکثیر رده های سلولی سرطانی از طریق فعال کردن مسیرهای آپوپتوز رخ می دهد. ترکیبات دیگری نظیر اسید گالیک، اسید کلروژنیک و اسید هوموانیلیک در عصاره گزنه وجود دارند که همگی با خواص ضد سرطانی مرتبط هستند (۳۹).

در مطالعه بیچ هنگ و همکاران اثرات عصاره فنولی مورینگا را روی سلول‌های ملانوما مورد بررسی قرار دادند. در طی مطالعه آن‌ها مشخص شد که عصاره مورینگا می تواند منجر به القای اپوپتوز از مسیر وابسته به افزایش گونه های فعال اکسیژن شود. مشخص شده است که ترکیبات فنولی می‌تواند از طریق گونه‌های فعال اکسیژن موجب افزایش استرس اکسیداتیو و در نتیجه آسیب سلولی و مهار عملکرد چرخه سلولی و در

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-01-28]

نهایت اپوپتوز می شوند (۴۰). نتایج تحقیق حاضر نشان داد ترکیبات شیمیایی موجود در عصاره گزنه مانند فلاو نو ئیدها، تر پن‌ها، سسکوی تر پن‌ها (Sesquiterpenes)، اسیدهای چرب و فنولیک‌ها است که ممکن است مسئول اثر آپوپتوز و ضد تومور باشند. اثرات عصاره گزنه می‌تواند امید و چشم اندازهای جدیدی را در استفاده از داروهای گیاهی و عصاره‌های طبیعی آن‌ها برای درمان انواع مختلف سرطان ارائه دهد. نتایج بیشتر تحقیقات نشان داد که عصاره گزنه و برخی دیگر از گیاهان دارویی می‌توانند به همراه تمرینات بدنی سبب کاهش عملکرد سیتوکاین ها و کاهش حجم تورمور شوند و سبب کنترل آپوپتوز گردد.

نتیجه‌گیری

داده‌های پژوهش حاضر نشان می‌دهد که تمرین استقامتی همراه با مصرف عصاره گزنه نقش موثری در کاهش بیان سایتوکین اینترلوکین ۸ در موش‌های مبتلا به سرطان ملانوما دارد و از آنجا که کاهش این سایتوکین با کاهش حجم تومور همراه است. با توجه به نتایج این تحقیق و برخی از تحقیقات مشابه می توان جمع بندی نمود که فعالیت بدنی و مصرف عصاره گزنه می تواند نقش موثری در کنترل پیشرفت بیماری، کاهش حجم تومور، پیشگیری و حتی درمان سرطان ملانوما داشته باشد.

تقدیر و تشکر

در نهایت از زحمات دکتر عابد نطنزی که در اجرای این کار تحقیق به ما کمک نمودند و همچنین از زحمات بخش آزمایشگاه حیوانی بیمارستان خاتم النبیاء تشکر و قدردانی می نماییم و ضمناً هیچ تعارض منافعی برای کار تحقیقی مورد نظر وجود ندارد و کلیه هزینه های اجرایی این مقاله به صورت شخصی و توسط دانشجوی دکتری پرداخت گردید.

References

1. Whiteman DC و Green AC و Olsen CM. The Growing Burden of Invasive Melanoma: Projections of Incidence Rates and Numbers of New Cases in Six Susceptible Populations through 2031. J Investig Dermatol. 2016;136:1161–1171.

2. Marzagalli M, Ebelt ND, Manuel ER. Unraveling the crosstalk between melanoma and immune cells in the tumor microenvironment. Seminars in cancer biology. 2019;59:236–250.

3. Adams R, Moser B, Karagiannis SN, Lacy KE. Chemokine pathways in cutaneous melanoma: Their modulation by cancer and exploitation by the clinician. Cancers. 2021;13:5625.

4. Moon H, Kim D, Donahue LR, White AC. Phenotypic plasticity of cutaneous squamous cell carcinoma mediated by cyclooxygenase-2. J Invest Dermatol. 2020;20:30051-8.

5. Miniati A, Weng Z, Zhang B, Therianou A, Vasiadi M, Nicolaidou E, et al. Stimulated human melanocytes express and release interleukin-8, which is inhibited by luteolin: Relevance to early vitiligo. Clin Exp Dermatol. 2014;39:54–57.

6. Timani KA, Gyorffy B, Liu Y, Mohammad SK, He JJ. Tip110/SART3 regulates IL-8 expression and predicts the clinical outcomes in melanoma. Mol Cancer. 2018;17:8–13.

7. Briukhovetska D, Dörr J, Endres S, Libby P, Dinarello CA, Kobold, S. Interleukins in cancer: from biology to therapy. Nature reviews. Cancer. 2021;21(8):481–499.

8. Murphy EA, Davis JM, Barrilleaux T, McClellan J, Steiner J, Carmichael M, et al. Benefits of exercise training on breast cancer progression and inflammation in C3 (1) SV40Tag mice. Cytokine 2011;55:274-9.

9. Sparmann A, Bar-Sagi D. Ras-induced interleukin-8 expression plays a critical role in tumor growth and angiogenesis. Cancer Cell. 2004;6:447-58.

10. Waugh DJ, Wilson C. The interleukin-8 pathway in cancer. Clin Cancer Res. 2008;14:6735-41.

11. Yari Khosroshahi A, Habibi Khaniani B, Naghdibadi H. Review on taxol as the most important anticancer natural drug. JMP. 2006;2(18):1-10.

12. Bourgeois C, Leclerc ÉA, Corbin C, Doussot J, Serrano V, Vanier JR, et al. Nettle (Urtica dioica L.) as a source of antioxidant and anti-aging phytochemicals for cosmetic applications. Comptes Rendus Chimie. 2016;19:1090–1100.

13. Morgia G, Privitera S. Phytotherapy in benign prostatic hyperplasia. In: Morgia G., Russo G.I., editors. Lower Urinary Tract Symptoms and Benign Prostatic Hyperplasia. Academic Press; Waltham, MA, USA: 2018. pp. 135–175. Chapter 7.

14. Joshi BC, Mukhija M, Kalia AN. Pharmacognostical review of Urtica dioica Linn. Int. J. Green Pharm. 2014;8:201–209.

15. Fattahi S, Ardekani AM, Zabihi E, Abedian Z, Mostafazadeh A, Pourbagher R, et al. Antioxidant and

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-01-28]

apoptotic effects of an aqueous extract of Urtica dioica on the MCF-7 human breast cancer cell line. Asian Pac J Cancer Prev. 2013;14(9):5317-23.

16. Levy A, Sivanesan D, Murugan R, Jornadal J. Urtica dioica Induces cytotoxicity in human prostate carcinoma LNCaP Cells: Involvement of oxidative stress, mitochondrial depolarization and apoptosis. Trop J Pharm Res. 2014;13:711–717.

17. Mohammadi A, Mansoori B, Aghapour M, Shirjang S, Nami S, Baradaran B. The Urtica dioica extract enhances sensitivity of paclitaxel drug to MDA-MB-468 breast cancer cells. Biomed Pharmacother. 2016 Oct;83:835-842.

18. Betof AS, Dewhirst MW, Jones LW. Effects and potential mechanisms of exercise training on cancer progression: a translational perspective. Brain Behav Immun. 2013;Suppl:S75-87.

19. Beaudry RI, Liang Y, Boyton ST, Tucker WJ, Brothers RM, Daniel KM, et al. Meta-analysis of Exercise Training on Vascular Endothelial Function in Cancer Survivors. Integr Cancer Ther. 2018;17(2):192-9.

20. Amjadi F, Javanmard SH, Zarkesh-Esfahani H, Khazaei M, Narimani M. Leptin promotes melanoma tumor growth in mice related to increasing circulating endothelial progenitor cells numbers and plasma NO production. J Exp Clin Cancer Res. 2011;30:21.

21. Isaneja A, Alizadeh AM, Amani Shalamzari S, Khodayari H, Khodayari S, Khori V, et al. MicroRNA-206, let-7a and microRNA-21 pathways involved in the anti-angiogenesis effects of the interval exercise training and hormone therapy in breast cancer. Life Sci. 2016;151(15):30-40.

22. Ann A, Bar-Sagi D. Ras-induced interleukin-8 expression plays a critical role in tumor growth and angiogenesis. Cancer Cell. 2004;6:447-58.

23. Jones LW, Eves ND, Courneya KS, Chiu BK, Baracos VE, Hanson J, et al. Effects of exercise training on antitumor efficacy of doxorubicin in MDA-MB-231 breast cancer xenografts. Clin Cancer Res. 2005;11:6695-8.

24. Donatto FF, Neves RX, Rosa FO, Camargo RG, Ribeiro H, Matos-Neto EM, et al. Resistance exercise modulates lipid plasma profile and cytokine content in the adipose tissue of tumour-bearing rats. Cytokine. 2013;61:426- 32.

25. Allen SJ, Crown SE, Handel TM. Chemokine: receptor structure, interactions, and antagonism. Annu Rev Immunol. 2007;25:787-820.

26. Addison CL, Daniel TO, Burdick MD, Liu H, Ehlert JE, Xue YY, et al. The CXC Chemokine Receptor 2, CXCR2, Is the Putative Receptor for ELR+ CXC chem.- okine-induced angiogenic activity. J Immunol. 2000;165:5269-77.

27. Filimon A, Preda IA, Boloca AF, Negroiu G. Interleukin-8 in Melanoma Pathogenesis, Prognosis and Therapy—An Integrated View into Other Neoplasms and Chemokine Networks. Cells. 2022;11:120.

28. Samuels N, Morag O, Maimon Y Use of herbal medicine for cancer treatment-related toxicities]. Harefuah. 2015 Jan;154(1):43-6.

29. Yin SY, Wei WC, Jian FY, Yang NS.Therapeutic applications of herbal medicines for cancer patients.Evid Based Complement Alternat Med. 2013;:302426.

30. Nagarajan J, Narayanasamy B, Balasubramanian D, Viswanathan K. Characterization and effect of Moringa Oleifera Lam. antioxidant additive on the storage stability of Jatropha biodiesel. Fuel. 2020;281:118614.

31. Telo S, Halifeoglu I, Ozercan IH. Effects of Stinging Nettle (Urtica Dioica L.,) on Antioxidant Enzyme Activities in Rat Model of Mammary Gland Cancer.Iran J Pharm Res. 2017 Winter;16(Suppl):164-170.

32. Mohammadi A, Mansoori B, Baradaran PC, Khaze V, Aghapour M, Farhadi M, Baradaran B Urtica dioica Extract Inhibits Proliferation and Induces Apoptosis and Related Gene Expression of Breast Cancer Cells In Vitro and In Vivo.Clin Breast Cancer. 2017 Oct;17(6):463-470.

33. Ghaed Amini N, Fazilati M, Habib-Allahi S, Nazem H, Hejazi S. Evaluation of the Effect of Moringa Olifera Hydroalcoholic Extract in a Model of B16F10-Induced Mouse Melanoma Cancer. Experim Anim Biol. 2022;10(3):99-111.

34. Mansoori B, Mohammadi A, Hashemzadeh S, Shirjang S, Baradaran A, Asadi M, et al. Urtica dioica extract suppresses miR-21 and metastasis-related genes in breast cancer.Biomed Pharmacother. 2017 Sep;93:95-102.

35. Zhu Q, Jin L, Casero RA, Davidson NE, Huang Y Role of ornithine decarboxylase in regulation of estrogen receptor alpha expression and growth in human breast cancer cells.Breast Cancer Res Treat. 2012 Nov;136(1):57-66.

36. Balunas MJ, Kinghorn AD. Drug discovery from medicinal plants. Life Sci. 2005;78:431–441

37. Ozkol H, Musa D, Tuluce Y, Koyuncu I, Asadi-Samani M, Rafieian-Kopaei M, et al. Ameliorative influence of Urtica dioica L against cisplatin-induced toxicity in mice bearing Ehrlich ascites carcinoma. Drug Chem. Toxicol. 2012;35:251–257

38. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell. 2011;144(5):646–674.

39. Anantharaju PG, Gowda PC, Vimalambike MG, Madhunapantula SV. An overview on the role of dietary phenolics for the treatment of cancers. Nutr J. 2016 Dec 1;15(1):99.

40. Bich Hang D, Hoang NS, Nguyen TF, Chi Ho NQ, Le TL, Doan CH. Phenolic Extraction of Moringa Oleifera Leaves Induces CaspaseDependent and Caspase-Independent Apoptosis through the Generation of Reactive Oxygen Species and the Activation of Intrinsic Mitochondrial Pathway in Human Melanoma. Cells. 2020.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-01-28]