مجله علوم پزشکی رازی دوره ۲۹، شماره ۹، آذر ۱۴۰۱ http://rjms.iums.ac.ir

مقاله پژوهشی

تأثیر یک دوره تمرین تناوبی و مصرف هیدرو الکلی گزنه بر پروتئین شوک گرمایی ۷۰ و القاء کننده متالوپروتئیناز ماتریکس خارج سلولی در موش‌های C57 مبتلا به سرطان ملانوما

مریم فیروزی نیاکی: دانشجوی دکتری، گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد آیت الله آملی، دانشگاه آزاد اسلامی، آمل، ایران

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

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

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

چکیده

زمینه و هدف: پیشنهاد شده است که درمان هدفمند عوامل رشد و ایمنی ممکن است منجر به مهار مؤثرتری از تکثیر و عود تومور در سرطان ملانوما شود. هدف این پژوهش بررسی تأثیر یک دوره تمرین تناوبی و مصرف هیدرو الکلی گزنه بر پروتئین شوک گرمایی ۷۰ (HSP70) و القاء کننده متالوپروتئیناز ماتریکس خارج سلولی (CD147) در موش‌های C57 مبتلا به سرطان ملانوما بود.

روش کار: در این تحقیق تجربی، ۲۰ سر موش C57 به صورت تصادفی به چهار گروه کنترل (سرطانی)، تمرین (سرطانی)، گزنه (سرطانی) و تمرین – گزنه (سرطانی) تقسیم شدند. یک هفته پس از القا سرطان ملانوما، عصاره اتانولی گیاه گزنه به میزان ۳۰ mg/kg به مدت هشت هفته مصرف کردند. برنامه تمرین تناوبی شامل دویدن روی تردمیل هر جلسه ۶۰ دقیقه با سرعت ۲۸ متر بر دقیقه، پنج روز هفته و به مدت شش هفته اجرا شد. میزان بیان ژن HSP70 و CD147 موش‌ها به روش RT-PCR اندازه‌گیری شد. داده‌ها به روش تحلیل واریانس یک‌طرفه و آزمون تعقیبی توکی در سطح معنی‌داری $P<0.05$ تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که تمرینات تناوبی، مصرف هیدرو الکلی گزنه و تمرینات تناوبی به همراه مصرف هیدرو الکلی گزنه منجر به افزایش معنی‌دار میزان HSP70 و کاهش معنی‌دار میزان CD147 در موش‌های C57 مبتلا به سرطان ملانوما شد ($P<۰/۰۰۱$).

نتیجه‌گیری: با توجه به نتایج، به نظر می‌رسد تمرینات تناوبی و مصرف هیدرو الکلی گزنه بتواند به تنظیم عوامل رشد و ایمنی در سرطان ملانوما کمک کند.

تعارض منافع: گزارش نشده است.

منبع حمایت‌کننده: حامی مالی ندارد.

کلیدواژه‌ها

سرطان ملانوما،
تمرین تناوبی،
عصاره گزنه،
پروتئین شوک گرمایی ۷۰،
القاء کننده متالوپروتئیناز
ماتریکس خارج سلولی

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۰۶/۱۹

تاریخ چاپ: ۱۴۰۱/۰۹/۱۹

شیوه استناد به این مقاله:

Firoozi M, Barari A, Abbassi Daloii A, Abednatanzi H. The Effect of Interval Training and Consumption of Urtica dioica Hydroalcoholic Extract on Heat Shock Protein 70 and Extracellular Matrix Metalloproteinase Inducer in C57 Rats with Melanoma Cancer. Razi J Med Sci. 2022;29(9):216-226.

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

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-12]

Razi Journal of Medical Sciences. 2022;29(9):216-226. http://rjms.iums.ac.ir

Original Article

The Effect of Interval Training and Consumption of Urtica dioica Hydroalcoholic Extract on Heat Shock Protein 70 and Extracellular Matrix Metalloproteinase Inducer in C57 Rats with Melanoma Cancer

Maryam Firoozi: PhD Student, Department of Exercise Physiology, Ayatollah Amoli Branch, Islamic Azad University, Amol, Iran
Alireza Barari: Associate Professor, Department of Exercise Physiology, Ayatollah Amoli Branch, Islamic Azad University, Amol, Iran (* Corresponding author) alireza54.barari@gmail.com
Asieh Abbassi Daloii: Associate Professor, Department of Exercise Physiology, Ayatollah Amoli Branch, Islamic Azad University, Amol, Iran
Hossein Abednatanzi: Assistant Professor, Department of Physical Education and sport science, Sciences and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

Abstract

Background & Aims: Melanoma, caused by gene mutations of melanocytes, is the most aggressive skin cancer (1). The pathogenesis of melanoma is complex and involves genetic and environmental factors. The increased incidence of melanoma in developed countries is mostly due to excessive exposure to sunlight (ultraviolet light), which is the main risk factor for cutaneous melanoma (2). The interaction of melanoma cells with other cells residing in the tumor microenvironment significantly affects tumor biology such as proliferation, differentiation, and growth (3). Collective action of molecular chaperones is also necessary to maintain cellular homeostasis leading to survival (4). In human cells, stress-induced Hsp70 is expressed in the cytosol of many tumors, where it performs a wide variety of chaperone functions such as folding-unfolding and translocation of polypeptides across cell membranes, cloning and dissociation of protein complexes, and regulation of protein activity (5). High expression of Hsp70 is associated with tumor initiation, progression and survival in various types of cancer (7,8). Molecular studies show that subunits of the HSP70 protein family reduce the stability of extracellular matrix metalloproteinase-inducible protein (CD147) by increasing ubiquitin-proteasome degradation, thereby inhibiting lactate and glycolysis, and ultimately metastasis and cell migration (9). On the other hand, the tendency of melanoma cells to invade distant tissues depends on their interaction with tumor microenvironment cells and the efficiency of the immune response (10). CD147, also known as Basigin, is a highly glycosylated type I membrane protein of the large family of immunoglobulins (11). A previous study has shown that CD147 plays a key role in cell apoptosis (12).
In recent years, due to fewer side effects of herbal medicines, the use of plant-derived compounds as anti-cancer drugs has increased significantly. Clinical studies show that nettle species contain compounds that show activity against cancer cells (16,17). Exercise can also reduce the risk of cancer by changing the response of immune factors (18). Wennerberg et al. (2020) found in a breast cancer model that incorporating 30 minutes of treadmill running five days per week during the anti-PD-1/radiotherapy course reduced tumor-infiltrating myeloid-derived suppressor cells and increased the infiltration of tumor cells. becomes CD8+ T, which is more useful for the function of immune cells (19). However, in Crosby et al.'s (2021) research, there was no statistically significant change in quality of life, fatigue, physical performance, cardiorespiratory fitness, body composition, psychological distress, cognitive performance, or treatment-related side effects compared to physical activity or exercise (20). Previous reports have shown the antitumor activity of nettle in various human malignancies, such as breast, lung, and prostate cancers (17,22). However, despite the therapeutic benefits of nettle plant, the effects of nettle extract on changes in immune and growth factors in melanoma cancer are not clear. Considering the therapeutic benefits of nettle plant as well as the positive effect of exercise in reducing the effect of interval training and consumption of Urtica dioica hydroalcoholic extract on Heat shock protein 70 (HSP70) and Extracellular matrix metalloproteinase inducer (CD147) in C57 rats with melanoma cancer.
Methods: In this experimental study, 20 C57 rats were randomly divided into four groups include control (cancer), Urtica dioica (cancer), and Urtica dioica - interval training (cancer). One week

Keywords
Melanoma, Intermittent exercise, Urtica dioica hydroalcoholic, Heat shock protein 70, Extracellular matrix metalloproteinase inducer

Received: 10/09/2022
Published: 10/12/2022

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-12]

after the induction of melanoma cancer, the experimental group consumed 30 mg/kg/day nettle ethanol extract orally for 8 weeks. The interval exercise program included running on a treadmill 60 minutes at a speed of 28 meters per minute, five days a week for six weeks. The HSP70 and CD147 ranks were measured by Real time PCR. The data were analyzed and analyzed by One -way variance analysis and the Toky's test at the $p<0.05$.

Results: The results showed that interval training, Urtica dioica hydroalcoholic extract and interval training with Urtica dioica hydroalcoholic extract consumption led to significant increase in the amount of HSP70 and significant decrease in the amount of CD147 in C57 rats with melanoma cancer ($P<0.001$).

Conclusion: The findings of the present research show that interval training led to a significant increase in the level of heat shock protein 70 and a significant decrease in the level of extracellular matrix metalloproteinase inducer in C57 mice with melanoma cancer. The findings of the present research are consistent with some results of previous studies (19,25). HSP70 induction depends on exercise intensity. High-intensity exercise has a greater effect on stimulating heat shock reactions (26). It seems that one of the effective mechanisms of exercise training on the levels of heat shock proteins is the increase in body temperature and the occurrence of oxidative stress during physical activity, which can be the reason for the increase of these markers after exercise. One of the important mechanisms of CD147 effect in promoting cancer metastasis is the metabolic regulation of the tumor microenvironment through interaction with specific MCTs, such as MCT4, which helps to facilitate lactate transport and tumor glycolysis (29,30). Little is known about the regulation of heat shock proteins in CD147 expression. In one study, it was shown that the reduction of the HSP70 protein family was associated with the increase of CD147 protein expression in human cancer cell tumors, suggesting that the negative regulation of the HSP70 protein family maybe It can increase the migration of cancer cells by upregulating CD147. This hypothesis is supported by findings that the HSP70 protein family negatively regulates the abundance and membrane expression of CD147 protein in cancer cells (9). Also, the results of our study show that nettle hydroalcoholic consumption led to a significant increase in the level of heat shock protein 70 and a significant decrease in the level of extracellular matrix metalloproteinase inducer in C57 mice with melanoma cancer. Stinging nettle extract may exert biological anticancer activities through various mechanisms, including antioxidant and antimutagenic properties, induction or inhibition of key processes in cellular metabolism, and the ability to activate apoptotic pathways (17). The most likely explanation for the significant anticancer effect of nettle is its content of flavonoids and other known molecules and/or as yet unknown substances. In addition, the findings of our study show that interval training with the consumption of nettle hydroalcoholic significantly led to a further decrease in the level of extracellular matrix metalloproteinase inducer in C57 mice with melanoma cancer. Therefore, it is possible that intermittent exercises in combination with nettle hydroalcoholic consumption may lead to a more effective regulation of immune factors in melanoma cancer, but a definitive statement requires more research in this field. The main strength of the present study is to compare the effectiveness of several interventions to identify the best intervention. The current approach results in more informed decisions. There were also limitations in the present research, among which we can point out the small number of samples in the present research, therefore, a similar study with the measurement of these indicators in a high number of samples is suggested. It is also suggested that similar research be done by measuring immune growth factors following other exercise protocols. The results of the present study showed that interval training, nettle hydroalcoholic consumption and interval training combined with nettle hydroalcoholic consumption were associated with a significant increase in heat shock protein 70 and a significant decrease in extracellular matrix metalloproteinase inducer in C57 mice with melanoma cancer. Therefore, it seems that intermittent exercises and nettle hydroalcoholic consumption can help regulate growth and immune factors in melanoma cancer.

Conflicts of interest: None
Funding: None

Cite this article as:

Firoozi M, Barari A, Abbassi Daloii A, Abednatanzi H. The Effect of Interval Training and Consumption of Urtica dioica Hydroalcoholic Extract on Heat Shock Protein 70 and Extracellular Matrix Metalloproteinase Inducer in C57 Rats with Melanoma Cancer. Razi J Med Sci. 2022;29(9):216-226.

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

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-12]

مقدمه

ملانوما، ناشی از جهش های ژنی ملانوسیت ها، تهاجمی‌ترین سرطان پوست است (۱). پاتوژنز ملانوم پیچیده است و عوامل ژنتیکی و محیطی را شامل می شود. افزایش بروز ملانوم در کشورهای تو سعه‌یافته بیشتر به دلیل قرار گرفتن بیش‌از حد در معرض نور خور شید (نور ماوراء بنفش) ا ست که عامل خطر ا صلی برای ملانوم پوستی است (۲). با وجود نتایج امیدوار کننده بالینی درمان‌های جدید، پیش‌آگهی ضعیف است و تا حدی به الگو های فیزیکی ضایعه اولیه ازجمله ضخامت، درگیری غدد لنفاوی و تمایل سلول‌های بدخیم به کلونیزه کردن بافت‌های دور بستگی دارد. تعامل سلول‌های ملانوما با سایر سلول‌های ساکن در ریزمحیط تومور به طور قابل‌توجهی بر بیولوژی تومور به عنوان تکثیر، تمایز و رشد تأثیر می‌گذارد (۳). عملکرد جمعی چپرون های مولکولی نیز برای حفظ هموستاز سلولی که منجر به بقا می شود ضروری ا ست (۴). در سلول‌های انسانی، Hsp70 القاء شده ناشی از استرس در سیتوزول بسیاری از تومورها بیان می‌شود که در آن انواع زیادی از عملکردهای چاپرون مانند تاخوردگی- باز شدن و انتقال پلی پپتیدها در غشاهای سلولی، شبیه‌سازی و جداسازی کمپلکس‌های پروتئینی و تنظیم فعالیت پروتئین را انجام می‌دهد. همچنین فرآیندهای ترمیم سلولی مرتبط با استرس را انجام می‌دهد، مانند جلوگیری از تجمع پروتئین تا زدن مجدد پروتئین‌های اشتباه تا شده و حل شدن پروتئین‌های انباشته شده و با سیستم تخریب سلولی برای پاکسازی پروتئین‌های آسیب‌دیده همکاری می‌کند (۵). علاوه بر این، تومورهای بسیار تهاجمی Hsp70 را بر روی غشای پلاسمایی خود به عنوان یک نشانگر زیستی خاص تومور نشان می‌دهند (۶). بیان بالای Hsp70 با شروع، پیشرفت و بقای تومور در انواع مختلف سرطان مرتبط ا ست (۷ و ۸). مطالعات مولکولی نشان داد که HSP70 ثبات CD147 را کاهش می‌دهد و در نتیجه لاکتات و گلیکولیز را مهار می‌کند و در نهایت مهاجرت سلول‌های سرطانی را سرکوب می‌کند (۹). از سوی دیگر، تمایل سلول‌های ملانوما برای حمله به بافت‌های دورد ست به تعامل آن‌ها با سلول‌های ریزمحیط تومور و کارایی پاسخ ایمنی بستگی دارد. ویژگی‌های لنفوسیت‌های نفوذکننده تومور اطراف سلول های ملانو ما بر پیش‌آگهی تأثیر می‌گذارند؛ درحالی‌که محلی‌سازی، ترکیب و تراکم آن‌ها با بقا و کاهش خطر متاستاز ارتباط مثبت دارد (۱۰). CD147 که با نام Basigin نیز شناخته می‌شود، یک پروتئین غشایی بسیار گلیکوزیله نوع I از خانواده بزرگ ایمونوگلوبولین‌ها است (۱۱). یک مطالعه قبلی نشان داده است که CD147 نقش کلیدی در آپوپتوز سلولی دارد. مهار بیان CD147 باعث افزایش حساسیت شیمیایی سلول‌های سرطانی به‌ویژه یک رده سلولی مقاوم به چند دارو، با تنظیم کاهشی بیان ژن مهارکننده مرتبط با X آپوپتوز می‌شود (۱۲).

در سال های اخیر به دلیل عوارض کمتر داروهای گیاهی، استفاده از ترکیبات مشتق شده گیاهان به عنوان داروهای ضد سرطانی به طور چشمگیری افزایش یافته است. گزنه یکی از پرمصرف‌ترین گیاهان دارویی در جهان است که به دلیل خواص مفیدی که دارد، برای سلامتی مفید است. این گیاه متعلق به خانواده Urticaceae است که در مناطق مختلف جهان ازجمله ایران یافت می‌شود (۱۳). نشان داده شده است که گزنه در مقایسه با سایر گیاهان وحشی از نظر پلی فنول‌های منفرد غنی‌تر است (۱۴). گیاهان غنی از فلاونوئید موجب تقویت سیستم ایمنی و تولید آنتی بادی می‌شوند (۱۵). مطالعات بالینی نشان می‌دهند که گونه‌های گزنه حاوی ترکیباتی است که فعالیت خود را در برابر سلول‌های سرطانی نشان می‌دهد (۱۶ و ۱۷). علاوه بر تغییرات رژیم غذایی که می‌تواند خطر سرطان را از طریق تغییرات در سیستم ایمنی تغییر دهد، ورزش نیز می‌تواند خطر ابتلا به سرطان را با تغییر پاسخ عوامل ایمنی کاهش دهد. برخی از محققان پیشنهاد کرده‌اند که تمرینات ورزشی می‌توانند باعث افزایش فعالیت متابولیک، فعالیت آنزیم لیزوزومی، فعالیت فاگوسیتیک ماکروفاژ و همچنین افزایش ظرفیت سیتوتوکسیک طبیعی شوند (۱۸). تحقیقات ونربرگ و همکاران نشان داد که انجام ۳۰ دقیقه دویدن روی تردمیل به مدت پنج روز در هفته باعث کاهش سلول‌های سرکوبگر و همچنین افزایش نفوذ سلول‌های CD8+ T گردید که برای عملکرد سلول‌های ایمنی مفید ا ست (۱۹). با این حال، کراسبای و همکاران در تحقیقی نشان دادند که اثرات فعالیت بدنی و ورزش در طول درمان ملانوما تأثیر

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-12]

نامطلوبی بر بیماران/ نداشت (۲۰).

تمرین تناوبی به وهله های تکراری با فعالیت های تناوبی به نسبت کوتاه با شدت تمام یا شدتی نزدیک به شدتی که $VO2_{peak}$ به دست می‌آید (of $VO2_{peak} \geq$ 90%)، نسبت داده می شود. با توجه به شدت تمرینات، یک تلاش تناوبی ممکن است از چند ثانیه تا چندین دقیقه طول بکشد که وهله‌های گوناگون به وسیله‌ی چند دقیقه ا ستراحت یا فعالیت با شدت کم از هم جدا می‌شوند (۲۱). با این وجود، نتایج تمرینات تناوبی بر فاکتور های ایمنی و رشد در آزمودنی های مبتلا به سرطان ملانوما بررسی نشده است. همچنین گزارش‌های قبلی فعالیت ضد توموری گز نه را در بدخیمی های مختلف انسانی، مانند سرطان‌های سینه، ریه و پروستات نشان داده‌اند (۱۷ و ۲۲). با این وجود علی‌رغم مزایای در مانی گ یاه گز نه، اثرات عصاره گز نه بر تغییرات فاکتورهای ایمنی و رشد در سرطان ملانوما مشخص نیست. با توجه با مزایای درمانی گیاه گزنه و همچنین اثر مثبت تمرین در کاهش عوارض متعدد سرطان‌ها، این پژوهش ق صد دارد به برر سی تأثیر یک دوره تمرین تناوبی و مصرف هیدرو الکلی گزنه بر پروتئین شوک گرمایی ۷۰ و القاء کننده متالوپروتئیناز ماتریکس خارج سلولی در موش‌های C57 مبتلا به سرطان ملانوما بپردازد.

روش کار

پژوهش حاضر، یک مطالعه تجربی است. نمونه‌های پژوهش حاضر شامل ۲۰ سر موش C57 بود که از مرکز پژوهش و تکثیر حیوانات آزمایشگاهی شهر کرج تهیه گردید. حجم نمونه مطالعه حاضر بر اساس نتایج تحقیقات پیشین، در سطح معنی‌داری ۵ درصد (خطای نوع اول) و توان آ ماری ۹۵٪ (خ طای نوع دوم) و با استفاده از نرم‌افزار Medcalc 18.2.1 (۵ سر در هر گروه) تعیین شد. حیوا نات پس از ورود به محیط پژوهش و آشنایی دوهفته‌ای با محیط جدید و نحوه فعالیت روی نوارگردان، به صورت تصادفی به چهار گروه کنترل (سرطانی)، تمرین (سرطانی)، گزنه (سرطانی) و تمرین – گزنه (سرطانی) تقسیم شد. حیوانات مورد آزمایش در این پژوهش در طی دوره آشنایی با محیط جدید و آشنایی با نوارگردان و همچنین دوره اجرای پروتکل در قالب گروه‌های ۵ سر موش در قفس‌های پلی کربنات شفاف با ابعاد ۱۵ × ۱۵ × ۳۰ سانتی‌متر ساخت شرکت رازی راد و در دمای محیطی با ۱/۴±۲۲ درجه سانتی‌گراد و چرخه روشنایی به تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت و رطوبت هوا ۴±۵۵ در صد نگهداری شد. در این تحقیق اصول اخلاقی در مورد نحوه کار با حیوانات آزمایشگاهی ازجمله در دسترس بودن آب و غذا، شرایط نگه داری مناسب و عدم اجبار در تمرینات رعایت شد. همه آزمایش‌ها بر اساس خط‌مشی‌های قرارداد هلسینکی اجرا شد. آزمودنی‌ها شامل موش‌های نر بودند که دامنه وزنی محدودتری داشتند. موش‌های آسیب‌دیده که قادر به انجام برنامه تمرینی نبودند نیز از مطالعه خارج شدند.

برای القاء سرطان ملانوما، سلول‌های B16F10 از انیستیتو پاستور تهران خریداری گردید و سپس سلول‌ها در محیط کشت M199 کشت داده شد. سلول‌ها پس از افزایش تراکم سلولی به ۸۰ درصد به موش‌ها تزریق گردید. البته تعداد سلول‌های زنده، قبل از تزریق با رنگ‌آمیزی تریپان بلو شمارش گردید. سلول‌های سرطانی به موش‌های موردنظر به صورت زیر جلدی در پهلوی چپ تزریق گردید. پس از حدود دو هفته از ورود سلول‌های سرطانی به بدن ۲ یا ۳ سر موش، توده سرطانی در نقطه موردنظر افزایش حجم پیدا کرد. پس از خارج کردن توده ایجاد شده از بدن موش‌ها و تقسیم کردن آن به بخش‌های برابر در سرم فیزیولوژیک، هر بخش از بافت در قسمت زیرپوستی پهلوی چپ موش‌های دیگر قرار گرفت (۲۳).

نحوه م صرف مکمل گزنه: مقداری از ساقه و برگ گیاه گزنه را پس از برش به قطعات کوچک جمع‌آوری و ش ست شو داده، سپس در هوای آزاد خ شک کرده و با دستگاه به صورت پودر درآورده. سپس ۶۰ گرم پودر گیاه گزنه را داخل یک بشر ۲/۵ لیتری قرار داده و ۲ لیتر آب مقطر را به آن اضافه کرده و بشر روی هیتر مخصوص (مدل MR3001 K، شرکت Heidolphl آلمان) با حرارت ملایم قرار داده شد. پس از جو شاندن با کاغذ صافی جوشانده موردنظر تصفیه شد. عصاره

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-12]

گیری داخل دستگاه تقطیر در خلأ دوار روتاری (Laboratory 4003 ساخت شرکت Heiodolf آلمان) با دمای ۴۵ درجه سانتی‌گراد و فشار خلأ ۶۵mbar و دور ۲۰ rpm قرار داده شد. برای تهیه محلول، عصاره آبی گیاه گزنه را در آب مقطر حل کرده و برای آنکه کاملاً حل شود و محلولی رقیق و صاف به دست آید، آن را داخل لوله فالکون و روی ورتکس قرار داده شد به نحوی که محلول به دست آمده به‌راحتی از سرنگ انسولین عبور کند. برای تهیه عصاره موردنظر مراحل بالا چندین بار تکرار شد. گروه‌های تجربی عصاره گزنه را به مدت ۸ هفته و به مقدار ۳۰ میلی‌گرم روزانه به ازای هر کیلوگرم وزن بدن دریافت کردند (۲۵،۲۴).

پروتکل تمرین تناوبی: 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 به‌منظور آشنا سازی با تردمیل یک هفته به مدت ۱۰ تا ۱۵ دقیقه با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه به مدت ۵ روز ورزش کردند. از هفته دوم مرحله اضافه بار به مدت سه هفته تا پایان هفته چهارم اعمال شد. مرحله اضافه بار بدین گونه بود که در هر روز تمرینی ۳ دقیقه به زمان فعالیت و یک متر بر دقیقه به بر سرعت تردمیل افزوده شد 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 تثبیت با سرعت ۲۸ متر بر دقیقه و به مدت یک ساعت ادامه یافت.

۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی (۱۰ تا ۱۲ ساعت ناشتا)، موش‌های مورد مطالعه در هر گروه با تزریق درون صفاقی کتامین (۷۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و زایلازین (۵-۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم(بیهوش شدند و به‌منظور خون‌گیری از محفظه خارج و به روی میز جراحی انتقال داده شدند. بافت‌های موردنظر برداشته شده و در تانک اذت ۸۰- درجه سانتی‌گراد فریز شد. سپس بافت‌ها برای نگهداری به آزمایشگاه انتقال داده شد و تا زمان اجرای پروتکل آزمایشگاهی موردنظر نگهداری شد. برای برر سی بیان ژن‌ها از تکنیک Real time PCR توسط دستگاه Rotor Gene 6000 (Corbett Research, Australia) با تعداد ۴۰ سیکل استفاده شد. 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 ویال 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.

برای اطمینان از طبیعی بودن توزیع متغیرها، از آزمون شاپیرو ویلک استفاده شد. بعد از این که طبیعی بودن توزیع داده ها مشخص گردید، جهت بررسی مقایسه میانگین تغییرات متغیرهای تحقیق از آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه و برای بررسی تفاوت بین گروه‌ها از آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. سطح معنی‌داری در همه موارد ($\alpha \leq ۰/۰۵$) در نظر گرفته شد. کلیه عملیات آماری با نرم‌افزارهای SPSS با ویراست ۲۶ و Excel به اجرا در آمد.

یافته‌ها

نتایج مربوط به میانگین متغیرهای تحقیق در گروه‌های مختلف در جدول ۱ آمده است. نتایج نشان داد توزیع داده‌ها در تمام گروه‌ها نرمال می‌باشد؛ بنابراین از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه جهت مقایسه متغیرها در گروه‌های مختلف استفاده شد.

نتایج نشان داد بین اثر تمرینات تناوبی و مصرف هیدرو الکلی گزنه بر *CD147* تفاوت معنی‌داری وجود دارد ($F=۱۹/۵۱۰$ و $P=۰/۰۰۱$). نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد بین گروه کنترل با گروه‌های تمرین، تمرین و گزنه و گزنه از یک طرف و بین گروه گزنه با گروه تمرین و گزنه تفاوت معناداری وجود دارد، اما بین گروه گزنه با گروه تمرین و گروه تمرین و گزنه با گروه تمرین تفاوت معناداری وجود ندارد (جدول ۲).

یافته دیگر تحقیق نشان داد بین اثر تمرینات تناوبی و مصرف هیدرو الکلی گزنه بر *CD147* تفاوت معنی‌داری وجود دارد ($F=۸۱/۱۳۳$ و $P=۰/۰۰۱$). نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد بین گروه کنترل با گروه‌های تمرین، تمرین و گزنه و گزنه از یک طرف و بین گروه

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-12]

جدول ۱- میانگین CD147 و HSP70 در گروه‌های مختلف تحقیق

متغیر	گروه	میانگین
CD147	گزنه	۲۱/۴ ± ۰/۴۶
	کنترل	۲۲/۹ ± ۰/۶۲
	گزنه و تمرین	۱۹/۸ ± ۰/۹۶
	تمرین	۲۰/۸ ± ۰/۷۰
HSP70	گزنه	۲۱/۰ ± ۰/۵۷
	کنترل	۱۸/۵ ± ۰/۰۵
	گزنه و تمرین	۲۰/۹ ± ۰/۵۴
	تمرین	۲۸/۰ ± ۲/۰۷

جدول ۲- مقایسه میزان CD147 بین گروه‌های مختلف

گروه	اختلاف میانگین‌ها	سطح معنی‌داری
گزنه–کنترل	-۱/۵۳	۰/۰۰۷
گزنه–تمرین و گزنه	۱/۵۳	۰/۰۰۷
گزنه–تمرین	۰/۵۹	۰/۴۸۶
کنترل–تمرین و گزنه	۳/۰۶	۰/۰۰۱
کنترل–تمرین	۲/۱۳	۰/۰۰۱
تمرین و گزنه– تمرین	-۰/۹۳	۰/۱۳۸

جدول ۳- مقایسه میزان HSP70 بین گروه‌های مختلف

گروه	اختلاف میانگین‌ها	سطح معنی‌داری
گزنه–کنترل	۲/۴۹	۰/۰۰۱
گزنه–تمرین و گزنه	۰/۱۲	۰/۹۷۸
گزنه–تمرین	-۶/۹۷	۰/۰۰۱
کنترل–تمرین و گزنه	-۲/۳۶	۰/۰۰۱
کنترل–تمرین	-۹/۴۶	۰/۰۰۱
تمرین و گزنه– تمرین	-۷/۱۰	۰/۰۰۱

گزنه با گروه تمرین از طرف دیگر تفاوت معناداری وجود دارد، اما بین گروه گزنه با گروه تمرین و گروه تمرین تفاوت معناداری وجود ندارد (جدول ۳).

بحث

یافته‌های تحقیق حاضر نشان می‌دهد تمرینات تناوبی منجر به افزایش معنی‌دار سطح پروتئین شوک گرمایی ۷۰ و کاهش معنی‌دار سطح القاء کننده متالوپروتئیناز ماتریکس خارج سلولی در موش های *C57* مبتلا به سرطان ملانوما شد.

یافته‌های تحقیق حاضر با برخی نتایج مطالعات قبلی همخوان می‌باشد (۱۹ و ۲۵). القای HSP70 به شدت ورزش بستگی دارد. ورزش با شدت بالا تأثیر بیشتری بر تحریک واکنش‌های شوک گرمایی دارد (۲۶). به نظر می‌رسد که ازجمله مکانیسم‌های اثرگذار تمرین‌های ورزشی بر سطوح پروتئین‌های شوک گرمایی افزایش درجه حرارت بدن و بروز استرس اکسایشی در طول اجرای فعالیت‌های بدنی با شد که می‌تواند عامل افزایش این نشانگرها به دنبال تمرین‌های ورزشی باشد. در حقیقت به دلیل اینکه تمرین با شدت بالا به عنوان یک و ضعیت ا سترس‌زا در نظر گرفته می شود، پروتئین‌های شوک حرارتی فعال و میزان بیان آن‌ها افزایش می‌یابد که این امر نقش حیاتی این پروتئین‌های اساسی را در از بین بردن یا تضعیف استرس نشان می‌دهد (۲۷ و

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-12]

۲۸). از طرفی، مکانیسم تغییرات CD147 به خوبی مشخص نیست، شواهد نشان می‌دهد که CD147 بیش‌ازحد در داخل سلول‌های سرطانی بیان می شود و از طریق مکانیسم‌های مختلف در افزایش متاستاز سلول‌های سرطانی نقش دارد. یکی از مکانیسم‌های مهم اثر CD147 در پیشبرد متاستاز سرطان تنظیم متابولیک ریزمحیط تومور از طریق تعامل با MCT های خاص، مانند MCT4 است که به تسهیل انتقال لاکتات و گلیکولیز تومور کمک می‌کند (۲۹ و ۳۰). اطلاعات کمی در مورد تنظیم پروتئین های شوک گرمایی در بیان CD147 وجود دارد. در یک مطالعه نشان داده شده است که کاهش خانواده پروتئین HSP70 با افزایش بیان پروتئین CD147 در تومورهای سلول‌های سرطانی انسانی همراه است که حاکی از آن است که تنظیم منفی خانواده پروتئین HSP70 ممکن است مهاجرت سلول‌های سرطانی را با تنظیم مثبت CD147 افزایش دهد. این فرضیه با یافته‌هایی که خانواده پروتئین HSP70 فراوانی و بیان غشایی پروتئین CD147 را در سلول های سرطانی تنظیم منفی می‌کند، حمایت می شود (۹). نشان داده شده است که تخریب CD147 از طریق سیستم یوبیکوئیتین-پروتئازوم و HRD1 یک لیگاز E3 است که در یوبیکوئیتینا سیون CD147 نقش دارد (۳۱). مطالعه قبلی نشان داده است که HRD1 یک یوبیکوئیتین لیگاز مرتبط با شبکه آندوپلاسمی در تخریب CD147 در سلول‌های کار سینوم کبدی انسان نقش دارد (۳۲). می‌توان تصور کرد که تمرینات تناوبی ممکن است از طریق مکانیسم‌های فوق به تنظیم CD147 در موش های C57 مبتلا به سرطان ملانوما کمک کند. مخالف با نتایج مطالعه حاضر، آقاعلی نژاد و همکاران در تحقیقی تحت عنوان تأثیر تمرینات استقامتی بر میزان HSP70 دریافتند که فعالیت ورزشی استقامتی با شدت متوسط سبب کاهش میزان این پروتئین می‌گردد (۳۳). در مطالعه دیگری، صالحیان و همکاران روی موش‌های مبتلا به سرطان سینه مشاهده کردند که HSP70 در گروه تمرین تناوبی پس از هفت هفته کاهش یافت اما این کاهش معنی‌دار نبود. شدت تمرین در این پروتکل در هفته اول ۲۰٪ حداکثر اکسیژن مصرفی و در هفته آخر به ۷۵ در صد حداکثر اکسیژن مصرفی رسید (۳۴). تفاوت در میزان پروتئین شوک گرمایی در مطالعات مختلف می‌تواند ناشی از تفاوت‌های مربوط به سطوح پایه این نشانگرها و انواع مختلف سرطان و همچنین شدت و مدت تمرین باشد.

همچنین نتایج مطالعه حاضر نشان می‌دهد که مصرف هیدرو الکلی گزنه منجر به افزایش معنی‌دار سطح پروتئین شوک گرمایی ۷۰ و کاهش معنی‌دار سطح القاء کننده متالوپروتئیناز ماتریکس خارج سلولی در موش‌های C57 مبتلا به سرطان ملانوما شد. گزنه مواد مغذی و اجزای زیست فعال را برای حیوانات فراهم می‌کند که از فعالیت ضد میکروبی، تقویت سیستم ایمنی و کاهش استرس حمایت می‌کند. با این حال، ترکیب فیتوشیمیایی پیچیده است و نحوه عمل نامشخص است (۳۵). شاندرو و همکارانش خاطرنشان کردند که عصاره الکلی U. dioica پتانسیل ایمنی ذاتی سلولی را افزایش می‌دهد. عصاره الکلی گیاه گزنه به طور قابل‌توجهی تعداد کل لکوسیت‌ها را افزایش داد (۳۶). به طور مشابه، تیمار عصاره گزنه به طور قابل‌توجهی ظرفیت عملکردی فاگوسیت‌ها را در شرایط آزمایشگاهی افزایش داد. این امر می‌تواند منجر به مقاومت بالاتر در برابر بیماری‌ها شود (۳۷). عصاره گیاه گزنه ممکن است فعالیت‌های ضد سرطانی بیولوژیکی را از طریق مکانیسم‌های مختلف ازجمله خواص آنتی‌اکسیدانی و ضد جهش‌زایی، القا یا مهار فرآیندهای کلیدی در متابولیسم سلولی و توانایی فعال کردن مسیرهای آپوپتوز اعمال کند. اکثر داروهای ضد سرطان آپوپتوز را به عنوان یک مکانیسم اولیه برای مهار تکثیر سلولی القا می‌کنند. عصاره گیاه گزنه حاوی مولکول‌های فعال زیستی متنوع است که به دلیل ترکیبات زیست فعالی که رشد تومور را مهار کرده و مسیر آپوپتوز را القا می‌کنند، قادر به درمان سرطان می‌باشد. ترکیبات اصلی گیاه گزنه در بخش‌های چربی‌دوست (به عنوان مثال، عصاره‌های دی کلرومتان) یافت می شود و نشان می‌دهد که ترکیبات چربی‌دوست عمدتاً مسئول اثرات ضد سرطانی هستند (۱۷). محتمل‌ترین توضیح برای اثر ضد سرطانی قابل‌توجه گیاه گزنه محتوای فلاونوئیدها و

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-12]

سایر مولکول‌های شناخته شده و/یا مواد هنوز ناشناخته آن است. در میان مواد غذایی فعال زیستی مولکول‌های عصاره گیاه گزنه فلاونوئیدها ترکیبات پلی فنلی هستند که از طریق مکانیسم های مختلفی مانند فعالیت آنتی‌اکسیدانی، القای آپوپتوز، مهار رشد سلولی و مهاجرت سلولی قادر به القای ضد سرطان هستند. گیاه گزنه ممکن است به عنوان یک ماده غذایی مغذی زیست فعال در درمان سرطان برای پیشگیری استفاده شود یا سرطان را بدون ارائه عوارض جانبی درمان‌های ضد سرطان فعلی کاهش دهد (۱۷). با این حال، اثرات مشاهده شده می‌تواند توسط چندین مولکول و احتمالاً مولکول‌هایی ایجاد شود که هنوز شناسایی نشده‌اند. علاوه بر این، یافته‌های مطالعه حاضر نشان می‌دهد که تمرینات تناوبی همراه با مصرف هیدرو الکلی گزنه به طور معنی‌داری منجر به کاهش بیشتر سطح القاء کننده متالوپروتئیناز ماتریکس خارج سلولی در موش‌های C57 مبتلا به سرطان ملانوما شد؛ بنابراین ممکن است تمرینات تناوبی در ترکیب با مصرف هیدرو الکلی گزنه ممکن است منجر به تنظیم مؤثرتر عوامل ایمنی در سرطان ملانوما شود ولی اظهارنظر قطعی نیازمند پژوهش بیشتر در این زمینه می‌باشد. نقطه قوت اصلی مطالعه حاضر، مقایسه اثربخشی چندین مداخله برای شناسایی بهترین مداخله است. رویکرد فعلی در نتیجه منجر به تصمیم‌گیری‌های آگاهانه‌تر می‌شود. محدودیت‌هایی نیز در تحقیق حاضر وجود داشت که ازجمله می‌توان به تعداد کم نمونه‌ها در تحقیق حاضر اشاره کرد؛ لذا، مطالعه‌ای مشابه با اندازه‌گیری این شاخص‌های در تعداد نمونه‌های بالا پیشنهاد می شود. همچنین پیشنهاد می‌شود که تحقیقی مشابه با اندازه‌گیری عوامل رشد ایمنی متعاقب پروتکل های تمرینی دیگر انجام شود.

نتیجه‌گیری

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که تمرینات تناوبی، مصرف هیدرو الکلی گزنه و تمرینات تناوبی به همراه مصرف هیدرو الکلی گزنه با افزایش معنی‌دار پروتئین شوک گرمایی ۷۰ و کاهش معنی‌دار القاء کننده متالوپروتئیناز ماتریکس خارج سلولی در موش‌های C57 مبتلا به سرطان ملانوما همراه بود؛ بنابراین، به نظر می‌رسد تمرینات تناوبی و مصرف هیدرو الکلی گزنه بتواند به تنظیم عوامل رشد و ایمنی در سرطان ملانوما کمک کند.

تقدیر و تشکر

این تحقیق با تایید کمیته اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی واحد مرودشت با شماره *IR.IAU.M.REC.1399.008* انجام شد. بدین وسیله از کلیه افرادی که در انجام تحقیق حاضر همکاری داشتند، صمیمانه تشکر و قدردانی می‌شود.

References

1. Schadendorf D, Fisher DE, Garbe C, Gershenwald JE, Grob JJ, et al. Melanoma. Nat Rev Dis Primers. 2015; 1:15003.
2. Lawrence MS, Stojanov P, Polak P, Kryukov GV, Cibulskis K, et al. Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer-associated genes. Nature. 2013;499(7457):214-218.
3. Jones OT, Jurascheck LC, van Melle MA, Hickman S, Burrows NP,et al. Dermoscopy for melanoma detection and triage in primary care: a systematic review. BMJ Open. 2019;9(8): e027529
4. Jayaraj GG, Hipp MS, Hartl FU. Functional Modules of the Proteostasis Network. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2020;12(1): a033951.
5. Hipp MS, Kasturi P, Hartl FU. The proteostasis network and its decline in ageing. Nat Rev Mol Cell Biol. 2019;20(7):421-435.
6. Thorsteinsdottir J, Stangl S, Fu P, Guo K, Albrecht V, et al. Overexpression of cytosolic, plasma membrane bound and extracellular heat shock protein 70 (Hsp70) in primary glioblastomas. J Neurooncol. 2017; 135:443–52.
7. Wu J, Liu T, Rios Z, Mei Q, Lin X, Cao S. Heat Shock Proteins and Cancer. Trends Pharmacol. Sci. 2017; 38:226–256
8. Murphy M.E. The HSP70 family and cancer. Carcinogenesis. 2013; 34:1181–1188
9. Min X, Zhang X, Li Y, Cao X, Cheng H, Li Y, et al. HSPA12A unstabilizes CD147 to inhibit lactate export and migration in human renal cell carcinoma. Theranostics. 2020;10(19):8573-8590.
10. Fridman WH, Pagès F, Sautès-Fridman C, Galon J. The immune contexture in human tumours: impact

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-12]

on clinical outcome. Nat Rev Cancer. 2012; 12:298–306.

11. Yin H, Shao Y, Chen X. The effects of CD147 on the cell proliferation, apoptosis, invasion, and angiogenesis in glioma. Neurol Sci. 2017; 38:129–136

12. Kuang YH, Chen X, Su J, Wu LS, Liao LQ, Li D, et al. RNA interference targeting the CD147 induces apoptosis of multi-drug resistant cancer cells related to XIAP depletion. Cancer Lett. 2009; 276:189–195.

13. Loshali A, Joshi B, Sundriyal A. Pharmacognostical and Pharmacological Review of Urtica dioica L. Research & Reviews A Journal of Pharmacognosy. 2019;6(2):23-9.

14. Augspole I, Duma M, Ozola B, Cinkmanis I. Phenolic Profile of Fresh and Frozen Nettle, Goutweed, Dandelion and Chickweed Leaves. In Proceedings of the 11th Baltic Conference on Food Science and Technology "Food Science and Technology in a Changing World", Jelgava, Latvia, 27–28 April 2017

15. Catoni CH, Schaefer HM. Peters A. Fruit for health: the effect of flavonoids on humoral immune response and food se- lection in a frugivorous bird. Functional Ecology. 2008; 22: 644- 654.

16. Koch, E. Extracts from fruits of saw palmetto (Sabal serrulata) and roots of stinging nettle (Urtica dioica): Viable alternatives in the medical treatment of benign prostatic hyperplasia and associated lower urinary tracts symptoms. Plant Med. 2001; 67, 489–500

17. Esposito S, Bianco A, Russo R, Di Maro A, Isernia C,et al. Therapeutic Perspectives of Molecules from Urtica dioica Extracts for Cancer Treatment. Molecules. 2019;24(15):2753.

18. dos Santos, CMM, Diniz VLS, Bachi ALL. Moderate physical exercise improves lymphocyte function in melanoma-bearing mice on a high-fat diet. Nutr Metab (Lond) 2019; 16: 63.

19. Wennerberg E, Lhuillier C, Rybstein MD, Dannenberg K, et al. Exercise reduces immune suppression and breast cancer progression in a preclinical model. Oncotarget 2020; 11:452–61.

20. Crosby BJ, Lopez P, Galvão DA, Newton RU, Taaffe DR, et al. Associations of Physical Activity and Exercise with Health-related Outcomes in Patients with Melanoma During and After Treatment: A Systematic Review. Integr Cancer Ther. 2021; 20:15347354211040757.

21. Cassidy S, Thoma C, Houghton D, Trenell MI. High-intensity interval training: a review of its impact on glucose control and cardiometabolic health. Diabetologia. 2017 Jan 1;60(1):7-23.

22. D'Abrosca B, Ciaramella V, Graziani V, Papaccio F, Della Corte CM. Urtica dioica L. inhibits proliferation and enhances cisplatin cytotoxicity in NSCLC cells via Endoplasmic Reticulum-stress mediated apoptosis. Sci Rep. 2019; 9, 4986.

23. Amjadi F, Javanmard SH, Zarkesh-Esfahani H, Khazaei 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.

24. Hodroj MH, Al Bast N, Taleb RI, Borjac J, Rizk S. Nettle Tea Inhibits Growth of Acute Myeloid Leukemia Cells In Vitro by Promoting Apoptosis. Nutrients, 2020; 12(9): 2629.

25. Ogata I. Prolonged exercise training induces long-term enhancement of HSP70 expression in rat plantaris muscle Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2008; 296: 1557-1563.

26. Peake JM, Suzuki K, Hordern M, Wilson G, Nosaka K. Plasma cytokine changes in relation to exercise intensity and muscle damage. European journal of applied physiology. 2005;95(5-6):514-21

27. Tehrani zadeh TFM, Darzabi T, Hejazi K, Nasery H. Effects of Aerobic Training on HSP70, Liver Enzymes and Insulin Resistance index in Elderly Women with Non-Alcoholic Fatty Liver in Bojnourd, Iran. nursing of the vulnerable journal. 2018;4(13):1-18. eng.

28. Abdollahzadeh Soreshjani S, Ashrafizadeh M. Effects of exercise on testosterone level, heat shock protein, and fertility potential. Reviews in Clinical Medicine. 2018;5(4):141-5.

29. Doherty JR, Cleveland JL. Targeting lactate metabolism for cancer therapeutics. J Clin Invest 2013; 123: 3685-92.

30. Landras A, Reger de, Moura C, Jouenne F, Lebbe C, et al. CD147 Is a Promising Target of Tumor Progression and a Prognostic Biomarker. Cancers (Basel) 2019; 11: 1803.

31. Li JH, Huang W, Lin P. N-linked glycosylation at Asn152 on CD147 affects protein folding and stability: promoting tumour metastasis in hepatocellular carcinoma. Sci Rep 2016; 6: 35210.

32. Wang WF, Yan L, Liu Z, Liu LX, Lin J. HSP70-Hrd1 axis precludes the oncorepressor potential of N-terminal misfolded Blimp-1s in lymphoma cells. Nat Commun. 2017; 8: 363.

33. Alinejad HTA, Saraf ZM,Mahdavi M,Shahrokhi S. Effect of continues training on Hsp1. levels in balb/c mice sufferd tumor breast cancer olympic journal. 1921;11019-280

34. Salehian O, Soori R, Mohammad hassan Z, Ravasi AA. The Effect of Interval Training on Tumor Volume in Mice with Breast Cancer. Knowledge & Health 2014;8(4): 144-149

35. Wang RJ, Li DF, Bourne S, Wang RJ, Li DF. Can 2000 years of herbal medicine history help us solve problems in the year 2000? Presented at the Alltech's 14th Annual Symposium on Biotechnology in the Feed Industry, Nicholasville, KY, USA, 1998; 273–292

36. Şandru CD, Niculae M, Popescu S, Paştiu AI, Páll E. Urtica dioica alcoholic extract increases the

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-12]

cell-mediated innate. Ind. Crop Prod. 2016; 88: 48–50
37. Avci G, Kupeli E, Eryavuz A, Yesilada E, Kucukkurt I. Anti hypercholesterolaemic and antioxidant activity assess ment of some plants used as remedy in Turkish folk medicine. J. Ethnopharmacol. 2006; 107, 418–423.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-12]