فصلنامه (علمی – پژوهشی)

زیست شناسی تکوینی

سال دهم، شماره ۳، تابستان ۱۳۹۷

مقایسه اثر عصاره هیدروالکلی زنجبیل (*Zingiber officinale*) بر بقای سلول‌های سرطانی ریه و سلول‌های فیبروبلاست جنینی موش

الهام حویزی [۲و۱]، طیبه محمدی [۲و۱*]

[۱] گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران

[۲] مرکز تحقیقات سلول‌های بنیادی و فناوری ترانسژنیک دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران

[*] Email:t.mohammadi@scu.ac.ir

تاریخ دریافت: ۹۶/۱۱/۲۳ تاریخ پذیرش: ۹۷/۰۴/۲۰

چکیده

سرطان ریه عامل بیشترین مرگ و میر ناشی از سرطان است. زنجبیل گیاهی خوراکی و دارویی است که دارای خواص مهم درمانی از جمله خاصیت ضد سرطانی است. هدف این مطالعه، بررسی و مقایسه اثر عصاره هیدروالکلی این گیاه روی سلول‌های سرطانی ریه و سلول‌های فیبروبلاست جنینی طبیعی موش است. سلول‌های سرطانی ریه رده A459 و سلول‌های فیبروبلاست جنینی طبیعی موش در آزمایشگاه کشت شدند و با غلظت‌های مختلف عصاره زنجبیل به مدت ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت تیمار شدند. برای سنجش میزان بقاء سلول‌ها از روش MTT (۳،۴،۵ دی متیل تیازول۲ یل ۲،۵ دی فنیل تترازولیوم) استفاده گردید. زنجبیل در غلظت‌های ۱۸۰۰ و ۲۰۰۰ میکروگرم بر میلی لیتر و زمان ۷۲ ساعت اثر کشندگی بیشتری روی هر دو نوع سلول داشت و باعث تغییرات مورفولوژیکی در سلول‌ها شد که در سلول‌های سرطانی مشهودتر بود. اثر کشندگی زنجبیل روی سلول‌های سرطانی در غلظت‌های ۱۰۰۰، ۱۲۰۰، ۱۴۰۰، ۱۸۰۰ و ۲۰۰۰ میکروگرم بر میلی لیتر به صورت معنی داری بیشتر از اثر کشندگی آن روی سلول‌های جنینی بود($P < ۰/۰۵$). اثر سمیت سلولی عصاره هیدروالکلی زنجبیل روی سلول‌های سرطانی ریه بیشتر از سلول‌های فیبروبلاست جنینی طبیعی موش است و می‌تواند به عنوان یک داروی ضد سرطان ایمن مورد توجه قرار گیرد.

کلیدواژه‌ها: سلول سرطانی ریه، سمیت سلولی ، عصاره هیدروالکلی زنجبیل، فیبروبلاست جنینی.

مقدمه

سرطان به رشد و تکثیر کنترل نشده سلول‌های غیر طبیعی در نتیجه جهش در DNA گفته می‌شود. نتیجه جهش‌های ایجاد شده در DNA، تبدیل پروتوانکوژن‌ها به انکوژن‌ها و تغییر بیان آنهاست که به افزایش تکثیر سلولی و تبدیل سلول طبیعی به سلول بدخیم تکثیرشونده منجر می‌شود[۷]. ممانعت مهار تماسی، مقاومت به مرگ سلولی و عدم حساسیت به سیگنال‌های متوقف کننده رشد سلولی از جمله مهمترین ویژگی‌های سلول‌های سرطانی است[٦]. در

حال حاضر سرطان یکی از مهمترین معضلات سلامتی و از علل اصلی مرگ ومیر در سراسر جهان می‌باشد که مشکلات روانی و اقتصادی زیادی را به مردم تحمیل می‌کند. از این رو، پیشگیری و درمان سرطان در سراسر دنیا چالشی بزرگ محسوب می‌شود.

رایج‌ترین روش درمان سرطان، شیمی درمانی است که کارایی آن به خاطر اثرات جانبی داروها بویژه در دوزهای بالا، محدود است و امروزه مشخص شده است که شیمی درمانی حتی بیشتر ازخود سرطان باعث تضعیف سیستم ایمنی بدن و عوارضی چون بی اشتهایی، تهوع و کاهش وزن بیمار می‌شود. از سوی دیگر داروهای شیمیایی که به عنوان ضد سرطان استفاده می‌شوند علاوه بر اثرات سمی روی سلول‌های سرطانی، روی سلول‌های سالم بدن بیمار هم اثرات سمی دارند که یک اثر منفی مهم برای این داروها به حساب می‌آید [۱٤]. به دنبال یافتن راهکاری برای غلبه بر این عوارض، توجه محققین به سمت استفاده از گیاهان دارویی و ترکیبات فعال آنها به سبب عوارض جانبی اندکی که دارند در درمان سرطان‌ها افزایش یافته است. طی سال‌های اخیر، عصاره گیاهان زیادی در درمان سرطان مورد بررسی قرارگرفته‌اند و اثرات آنتی اکسیدانی آنها به اثبات رسیده است [۱۵].

گیاه زنجبیل با نام علمی *Zingiber officinale* یکی از گیاهان خوراکی است که در دنیا استفاده دارویی زیادی دارد. منوترپن‌ها، آلدئیدها، سیترال، سزکوئیترپن‌های هیدروکربنه، فارنسن و مشتقات اکسیژنه آن شامل زینجبرن، آر- کورکومن، بتاسزکویی، فلاندرن و بتا- بیزابولن، پیروگالول‌ها، جینجرول‌ها و شوگال‌ها، پارادول، زینجرون و روغن‌های فراری است که ۳ درصد وزن زنجبیل تازه را تشکیل می‌دهند. ترکیبات دیگر جداشده از زنجبیل، ژرمانیوم آلی (Ge۱۳۲)- یا ۲-کربوکسی اتیل ژرمانیوم سکویی اکسید و کوئرستین ۱۲ است که نقش مهمی در فارماکوکینتیک گیاهان دارند. زنجبیل دارای اثرآنتی اکسیدانی است و دارای خواص ضد دردی، ضد باکتریایی، مسکن، تب بر و کاهنده کلسترول خون نیز می‌باشد [۵, ۱۳]. از آنجایی که اغلب داروهای شیمی درمانی علاوه بر اثر کشندگی روی سلول‌های سرطانی روی سلول‌های سالم نیز اثرات سوء دارند، داروهایی که قادر باشند علیرغم اثر کشندگی روی سلول‌های سرطانی، روی سلول‌های سالم اثر کشندگی نداشته باشند برای درمان سرطان ایده آل هستند. از این رو، در مطالعه حاضر اثرات عصاره هیدروالکلی زنجبیل روی سلول‌های سرطانی ریه رده A459 و سلول‌های فیبروبلاست جنینی سالم موش بررسی و مقایسه شد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه از نوع تجربی است و طی مراحل زیر انجام شد.

تهیه عصاره هیدروالکلی زنجبیل

ریزوم گیاه زنجبیل تهیه و تا جایی که امکان داشت با آسیاب پودر شد. سپس ۱۰۰ گرم از پودر به نسبت ۱ به ۱ با اتانول ۷۰ درصد مخلوط و به مدت ۷۲ ساعت بر روی شیکر در دمای آزمایشگاه قرار داده شد. سپس به وسیله پارچه نخی و بعد از آن کاغذ صافی، صاف شد. مایع صاف شده در روتاری تغلیظ و سپس در آون یک شب قرار داده شد تا خشک شود. برای تهیه غلظت‌های مورد آزمایش، مقدار لازم از عصاره وزن و در سرم فیزیولوژی بافر فسفاته[1] حل شد و سپس با محیط کشت به حجم مناسب رسانده

[1] Phosphate-buffered saline(PBS)

شد. فیلتراسیون محلول عصاره به کمک فیلتر سرسرنگی انجام شد و محلول تا زمان استفاده در یخچال نگهداری شد.

جداسازی و کشت سلول‌های فیبروبلاست جنینی موش

بدین منظور یک موش سوری باردار ۱۳روزه نژاد Balbc آسان‌کشی شد. جنین‌ها تا حد امکان در شرایط استریل از رحم خارج شدند و پس از شستشو با PBS، سر، دست‌ها و پاها و کبد آنها جدا شد و تنه جنین قطعه قطعه شد و پس از چندین بار شستشو با PBS، حدود ده میلی‌لیتر محلول Trypsin/ EDTA (Gibco,USA) به قطعات اضافه شد و ۲۰ دقیقه انکوبه‌شدند. سپس با فیلترهای ۷۰ میکرومتری قطعات درشت جنینی جدا شـد و سوسپانسیون بافتی پس از اضافه کردن محیط کشت، با دور rpm۱۰۰۰ به مدت ۵ دقیقه سانتریفیوژ شد. سپس مایع رویی دور ریخته شد و به پلت سلولی تشکیل شده ۵ میلی‌لیتر محیط-کشت (Dulbecco's modified Eagle's medium) DMEM(Gibco, USA) حاوی ۱۰٪ FBS و پنیسیلین و استرپتومایسین ۱٪، اضافه شد و به عنوان کشت سلول اولیه در فلاسک کشت در شرایط CO_2 ۵٪، ۹۵ ٪ رطوبت و دمای ۳۷ انکوبه شدند. بعد از اینکه سلول‌های فیبروبلاست کف فلاسک را پـر کردنـد پاساژ داده شدند.

کشت و پاساژ سلولی

این آزمایش بر روی سلول‌های سرطانی ریه A459(C137) خریداری شده از مؤسسه پاستور تهران و فیبروبلاست‌های جنینی موش سوری پاساژ دوم انجام شد. سلول‌ها در محیط کشت DMEM (Gibco, USA) حاوی ۱۰٪ FBS (Gibco, USA) کشت و در انکوباتور (شرکت سینا،ایران) با ۵٪ CO_2، ۹۵٪ رطوبت و دمای ۳۷ °C نگهداری شدند. پس از اینکه حدود ۸۰٪ کف فلاسک توسط سلول‌ها پر شد، سلول‌ها پاساژ داده شدند و با تعداد حدود 1×10^4 cells/cm^2 در پلیت۹۶ چاهکی حاوی محیط‌کشت مرسوم کشت شدند. ۲٤ ساعت بعد، سلول‌ها با غلظت‌های ٤۰۰، ۸۰۰، ۱۰۰۰، ۱۲۰۰، ۱٤۰۰، ۱۸۰۰ و ۲۰۰۰ میکروگرم بر میلی لیتر زنجبیل به مدت ۲٤، ٤۸ و ۷۲ ساعت تیمار شدند.

آزمون MTT

برای سنجش میزان بقای دو نوع سلول تیمار شده با غلظت‌های مختلف زنجبیل، از روش MTT (3-(4 , 5 Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-Diphenyltertrazolium Bromide) استفاده شد. در این آزمون MTT (Sigma, USA) با غلظت ۵ mg/ml به صورت زیر استفاده شد.

سلول‌های سرطانی A459 و سلول‌های فیبروبلاست جنینی در پلیت‌های جداگانه تحت تاثیر غلظت‌های مختلف زنجبیل به عنوان گروه آزمایش قرار گرفتند و برای هر کدام یک گروه کنترل هم در نظر گرفته شد که تیمارنشدند. در زمان‌های ۲٤، ٤۸ و ۷۲ ساعت بعد از تیمار، آزمون MTT انجام شد، به این صورت که در زمان‌های مورد نظر، محیط کشت از چاهک‌های حاوی سلول خارج و به هر خانه حدود ۱۰۰µl محیط تازه حاوی ۱۰ µl محلول MTT اضافه شد، سلول‌ها به مدت ۳ ساعت در دمای ۳۷ °C انکوبه شدند و سپس محلول MTT خارج و به هر چاهک ۱۰۰ µl DMSO (Merck, USA, 100%) اضافه شد و جذب نوری نمونه‌ها در طول موج ۵۷۰ نانومتر با استفاده از دستگاه میکروپلیت ریدر (Biotek،

آلمان) اندازه گیری شد.

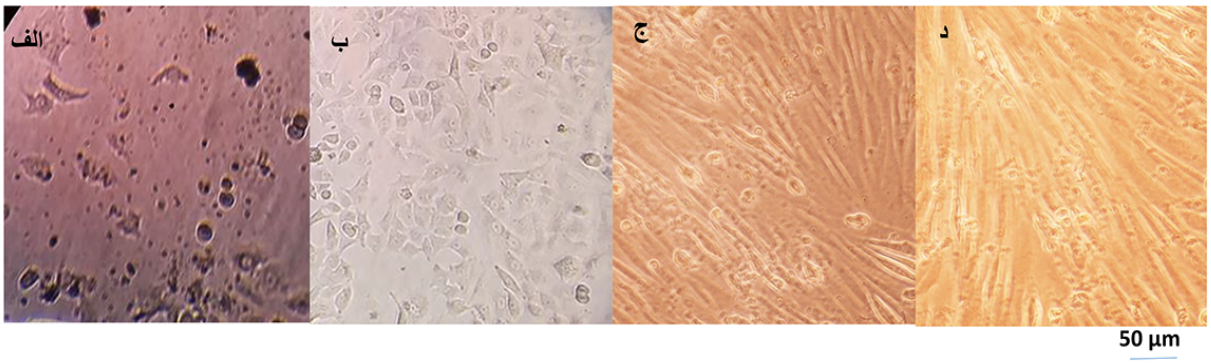
بررسی آماری

داده‌های حاصل از آزمون MTT ، با کمک نسخه ۱۸ نرم‌افزار SPSS (IBM SPSS, Armonk, NY, USA) و آزمون آماری (ANOVA) تجزیه و تحلیل شدند. نمودارهای لازم با کمک نرم افزار Microsoft Excel 2013 (Microsoft Corp., Redmond, WA, USA) رسم و تفاوت‌ها در سطح P<۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

مورفولوژی سلولی

گروه‌های تیمار و کنترل هر دو نوع سلول با میکروسکوپ اینورت مشاهده شدند و بررسی مورفولوژی سلول‌ها نشان داد که در غلظت‌های ۱۰۰۰، ۱۲۰۰، ۱٤۰۰، ۱۸۰۰ و ۲۰۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر زنجبیل، مورفولوژی سلول‌های سرطانی تیمار شده در مقایسه با گروه کنترل تغییراتی را نشان داد که به‌صورت کوچک شدن، کروی شدن، چروکیده شدن و دانه‌دار شدن سلول‌ها و چروکیده و خرد شدن هسته سلول‌ها قابل تشخیص بود. این تغییرات در دوزهای ۱٤۰۰، ۱۸۰۰ و ۲۰۰۰ میکروگرم بر میلی لیتر و زمان ۷۲ ساعت در تعداد بیشتری از سلول‌ها مشاهده شد به طوری که در غلظت ۲۰۰۰ میکروگرم بر میلی لیتر حدود نیمی از سلول‌ها مورفولوژی غیر طبیعی داشتند. در فیبروبلاست‌های جنینی تیمار شده با عصاره در مقایسه با گروه کنترل، تغییرات مورفولوژی ۷۲ ساعت پس از تیمار و در غلظت‌های ۱٤۰۰، ۱۸۰۰ و ۲۰۰۰ میکروگرم بر میلی لیتر قابل توجه بود. با این حال در مقایسه با سلول‌های سرطانی میزان تغییرات مورفولوژی مشاهده شده در این سلول‌ها کمتر بود (تصویر ۱).



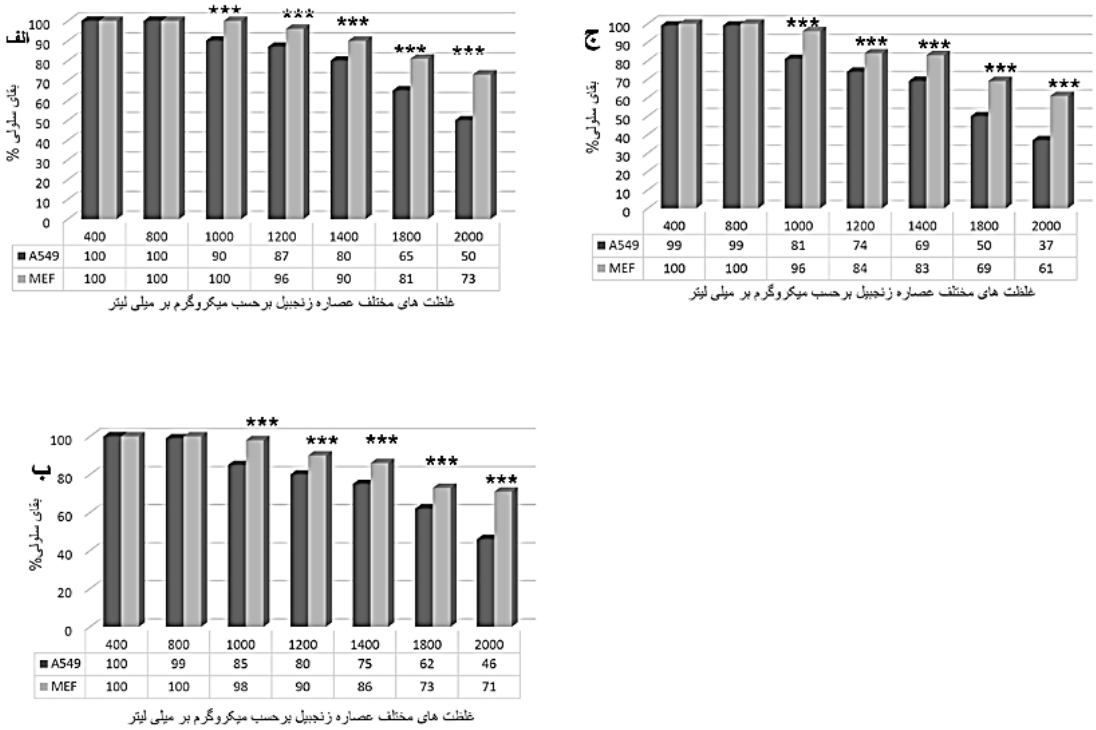
تصویر ۱- میکروگراف‌های مربوط به مورفولوژی سلول‌ها ۷۲ ساعت پس از تیمار با غلظت ۲۰۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر زنجبیل. الف) سلول-های سرطانی در حال آپوپتوز، ب) سلول‌های سرطانی گروه کنترل، ج) فیبروبلاست‌های جنینی تیمار شده و د) فیبروبلاست‌های جنینی کنترل.

سمیت سلولی

جهت تعیین اثر سمیت سلولی زنجبیل، مقایسه میزان بقاء سلول‌ها با روش MTT نشان داد که زنجبیل در دوزهای ٤۰۰ و ۸۰۰ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر در زمان ۲٤ ساعت و در دوز٤۰۰ در زمان ٤۸ ساعت روی سلول‌های سرطانی اثر کشندگی نداشت. اما در سایر دوزها در این زمان‌ها و تمام دوزها در زمان ۷۲ ساعت پس از تیمار اثر کشندگی داشت به طوری که IC50 زنجبیل در سلول‌های سرطانی در زمان ۲٤ ساعت پس از تیمار ۲۰۰۰ میکروگرم بر میلی لیتر ودر زمان ۷۲

ساعت پس از تیمار ۱۸۰۰ میکروگرم بر میلی لیتر بود.

زنجبیل در دوزهای ٤۰۰، ۸۰۰ و ۱۰۰۰ میکروگرم بر میلی لیتر در زمان ۲٤ ساعت و در دوزهای ٤۰۰ و ۸۰۰ میکروگرم بر میلی لیتر در زمان‌های ٤۸ و ۷۲ ساعت پس از تیمار روی فیبروبلاست‌های جنینی اثر کشندگی نداشت. زنجبیل در دوزهای ۱۰۰۰ به بالا در سه زمان مذکور روی سلول‌های جنینی اثر کشندگی داشت اما به صورت معنی‌داری کمتر از سلول‌های سرطانی بود (P<۰/۰۵). همچنین هیچ کدام از دوزهای استفاده شده زنجبیل در این آزمایش نتوانست ۵۰ درصد فیبروبلاست‌های جنینی را از بین ببرد (تصویر ۲).



تصویر ۲- اثرات غلظت‌های مختلف عصاره زنجبیل بر بقای سلول‌های A459 و فیبروبلاست‌های جنینی در زمان‌های ۲٤، ٤۸ و ۷۲ ساعت بعد از تیمار با روشMTT انجام شد. الف) ۲٤ ساعت بعد از تیمار ب) ٤۸ ساعت بعد از تیمار ج) ۷۲ ساعت بعد از تیمار.
***** نشان دهنده تفاوت معنی دار میزان بقای دو نوع سلول تیمار شده در سطح ۰/۰۰۱ >P است.**

بحث

استرس اکسیداتیو عامل آسیب رسان در سرطان است. استرس اکسیداتیو نتیجه عدم تعادل نسبت اکسیدان‌ها (رادیکال‌های آزاد) و آنتی اکسیدان‌هاست که طی آن میزان رادیکال‌های آزاد افزایش می‌یابد و توان سیستم دفاع آنتی اکسیدانی بدن کاهش می‌یابد و فرآیندهای سلولی مانند متابولیسم سلولی، مسیرهای تنظیم بیان ژن، تکثیر و مرگ برنامه‌ریزی شده تحت تأثیر استرس اکسیداتیو قرار می‌گیرند. افزایش رادیکال‌های آزاد موجب تغییر در ساختار و عملکرد پروتئین‌ها، لیپیدها و اسیدهای نوکلئیک می‌شود و در نهایت باعث آسیب بافتی می‌شود [۱٦]. از این رو، آنتی اکسیدان‌ها نقش مهمی در برابر آسیب‌های ناشی از استرس اکسیداتیو در سرطان دارند. در همین راستا

آنتی اکسیدان‌های با منشاء طبیعی گزینه‌ای مفید برای درمان سرطان هستند. زنجبیل یکی از ادویه‌های پرمصرف در دنیاست که تاکنون بیش از ۵۰ نوع آنتی‌اکسیدان از ریزوم آن جدا شده است. عمده‌ترین ترکیب آنتی‌اکسیدان موجود در زنجبیل جینجرول است که مزه تند زنجبیل ناشی از آن است. جینجرول روی سیستم گزانتین اکسیداز که مسئول تولید انواع اکسیژن فعال مانند آنیون‌های سوپر اکسید می باشد اثر مهاری دارد [۳].

در مطالعه‌ای اثر مهاری این ماده بر آراشیدونیک اسیدهایی که سبب تجمع پلاکت‌ها و تشکیل ترومبوکسان B2 و پروستاگلاندین D2 می‌شود به اثبات رسیده است جینجرول و شوگاول و ترکیبات ساختمانی مشابه آن‌ها در زنجبیل از بیوسنتز لوکوترپن‌ها و پروستاگلاندین‌ها با مهار کردن مسیر ۵ – لیپو اکسیژناز و پروستاگلاندین سنتتاز جلوگیری می‌کنند [۸].

در مطالعات درون تنی(In vivo) اثرضد سرطانی زنجبیل گزارش شده است به عنوان مثال عصاره‌های مختلف زنجبیل توانستند گسترش سرطان پوست در موش را مهارکنند که این اثر آن را به ترکیبات جینجرول و پارادول موجود در آن نسبت دادند [۱۷]. همچنین، بیان شده است که جینجرول موجود در زنجبیل سیستم گوارش موش صحرایی را در برابر سرطان بدخیم محافظت می‌کند [۱۸].

در مطالعات درون آزمایشگاهی صورت گرفته نیز گزارشاتی در رابطه با اثر زنجبیل در توقف رشد چندین رده سلول سرطانی چون کبد، کولون و پستان گزارش شده است. توانایی زنجبیل برای مهار کارسینوژنز به ظرفیت آنتی اکسیدان آن مربوط می‌شود که باعث کاهش استرس اکسیداتیو و القاء آپوپتوز مربوط است. به‌عنوان مثال گفته شده است که زنجبیل با افزایش تولید انواع اکسیژن فعال، باعث آپوپتوز سلول‌های Hep2 و سلول‌های سرطانی تخمدان موش می‌شود یا اینکه جینجرول از متاستاز سرطان ریه در موش جلوگیری کرده است که احتمال داده شده است این اثر از طریق تحریک سیستم ایمنی میزبان باشد [۱۲].

عبدالله و همکارن در مطالعه‌ای اعلام کردند عصاره زنجبیل باعث القاء آپوپتوز در سلول‌های سرطانی کولون انسان می‌شود و سلول‌ها را در مرحله G0/G1 چرخه سلولی متوقف می‌کند [۱].

محقی و همکاران (۱۳۹۰) سلول‌های سرطانی پستان رده MCF7 و سلول‌های سالم رده L929 موش را به مدت ۲٤، ٤۸ و ۷۲ ساعت با عصاره آبی زنجبیل تازه تیمار کردند و اعلام نمودند که زنجبیل روی سلول‌های سرطانی اثر سمیت سلولی داشت ولی روی سلول‌های سالم اثر سمی نداشت [۱۱].

عصاره‌های گیاهان مختلف به سبب محتوی آنتی‌اکسیدانی که دارند دارای اثرات کشندگی روی سلول‌های سرطانی هستند و اغلب اثر کشندگی آنها روی سلول‌های سالم بدن در مقایسه با سلول‌های سرطانی کمتر است و به همین دلیل توجه محققین مختلف در زمینه درمان سرطان را به خود معطوف کرده‌اند. به‌عنوان مثال در مطالعه قبلی توسط نویسندگان این مقاله، عصاره هیدروالکلی دارچین روی سلول‌های A459 به صورت وابسته به دوز و زمان، آپوپتوز را در این سلول‌ها القا کرد به طوری که اثرات آن در دوزهای بالا با اثر سیکلوفسفامید قابل مقایسه بود. دارچین حاوی ترکیبات آنتی اکسیدان فراوانی است که مهمترین آنها سینامالدئید است که اثرات ضد تکثیری و پیش آپوپتوزی آن در مطالعات

مختلف گزارش شده است [۱۰].

همچنین گزارش شده است عصاره آبی الکلی رزماری هم به واسطه ترکیبات آنتی اکسیدانی موجود در آن به صورت وابسته به دوز و زمان روی سلول-های سرطانی سر وگردن اثر کشندگی دارد در حالی که روی سلول‌های پیش ساز عصبی موش سوری نه تنها اثر کشندگی نداشت بلکه بقا آنها را افزایش داد [۹].

در مطالعه‌ای مشابه، گو و همکاران اثر ضد سرطانی عصاره ذرت روی سلول‌های سرطانی کولون و معده انسان را بررسی کردند و اعلام نمودند که عصاره توانست مانع از تکثیر سلول‌های سرطانی شود و میزان آپوپتوز در آنها را به صورت وابسته به دوز و زمان افزایش دهد [٤]. عصاره گیاه *Scrophularia variegata* از طریق مسیر داخل کندریایی توانسته است آپوپتوز را در سلول‌های سرطانی سینه القا کند که نتیجه توقف چرخه سلولی در مرحله G2/M و افزایش کاسپاز ۳ و ۹ بوده است [۲].

در مطالعه حاضر مشخص شد که عصاره هیدروالکلی زنجبیل از یک سو توانست روی سلول‌های سرطانی ریه اثر سمی داشته باشد و باعث القاء مرگ در آنها شود که با افزایش دوز و زمان، اثر کشندگی آن افزایش یافت. از سوی دیگر زنجبیل روی سلول‌های جنینی سالم نیز اثر سمی داشت ولی در مقایسه با سلول‌های سرطانی این اثر کمتر بود به طوری که حتی با دوز ۲۰۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر در زمان ۷۲ ساعت بعد از تیمار هم نتوانست نیمی از سلول‌ها را از بین ببرد در حالی که IC50 آن برای سلول‌های سرطانی در زمان ۷۲ ساعت پس از تیمار ۱۸۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر بود. یک دلیل احتمالی تفاوت نتایج مطالعه حاضر با مطالعه محقی و همکاران می‌تواند به علت دوزهای متفاوت مورد استفاده در دو مطالعه باشد.

در مجموع چنین به نظر می‌رسد که استفاده از دوزهای مناسب زنجبیل به واسطه ترکیبات آنتی-اکسیدان فراوانی که دارد روی سلول‌های سرطانی که از نظر اکسیدانی در وضعیت غیر طبیعی هستند اثر سمی قابل توجهی دارد که در سلول‌های سالم این اثر کمتر است و این یک مزیت برای استفاده زنجبیل به عنوان داروی ضد سرطان است که با مطالعات بیشتر این امکان وجود دارد که از زنجبیل برای از بین بردن انتخابی سلول‌های سرطانی استفاده کرد.

تقدیر و تشکر

نویسندگان مقاله بدین وسیله از سرکار خانم کیانی دهکردی کارشناس محترم آزمایشگاه فارماکولوژی بـه سبب راهنمایی و مسـاعدت در تهیـه عصـاره زنجبیـل قدردانی می‌نمایند.

References

[1] Abdullah S, Z.S., Murad NA, Makpol S, Ngah ZW, Yusof YAM. 2010 Ginger extract (*Zingiber officinale*) triggers apoptosis and G0/G1 cells arrest in HCT 116 and HT 29 colon cancer cell lines African journal of biochemistry research. 4(4): 134-142.

[2] Azadmehr A, Hajiaghaee A, Baradaran B, Haghdoost-Yazdi H. Apoptosis Cell Death Effect of Scrophularia Variegata on Breast Cancer Cells via Mitochondrial Intrinsic Pathway. Adv Pharm Bull 2015. 5(3):443-446

[3] Chang W S, C.Y.H., Lu F J, Chiang H C. 1994. Inhibitory effects of phenolics on xanthine oxidase. Antican Res. 14: 501-506.

[4] Guo H, Guan H, Yang W, Liu H, Hou H, Chen X et al. Pro-apoptotic and anti-

proliferative effects of corn silk extract on human colon cancer cell lines. ONCOLOGY LETTERS 2017. 13: 973-978.

[5] Ghayur MN, G.A. 2005. Pharmacological basis for the medicinal use of ginger in gastrointestinal disorders. Dig Dis Sci. 50(10): 1889-1897.

[6] Housman G, B.S., Heerboth S, Lapinska K, Longacre M etal. 2014. Drug Resistance in Cancer: An Overview Cancers (Basel). 3(6): 1769–1792.

[7] Luijsterbur MS, A.H. 2011. Chromatin and the DNA damage response: The cancer connection. Molecular Oncology. 5(4): 349-367.

[8] Marx W, M.D., McCarthy AL, Bird R, Ried K, Chan A, Isenring L. 2015. The Effect of Ginger (Zingiber officinale) on Platelet Aggregation: A Systematic Literature Review PLoS One. 10(10): e0141119.

[9] Mohammadi T, Hoveizi E. 2017. comparison of the effect of rosemary hydroalcoholic extract on head and neck cancer cells(HN5) and murine neural progenitor cells viability. developmental biology. 9(3): 13-22.

[10] Mohammadi T, Hoveizi E.2018. Comparison of anti proliferative effect of cinnamon (Cinnamomumzeylanicum) hydroalcoholic extract with cyclophosphamide medicine on A459 Cancer Cells. Razi Journal of Medical Sciences. 25(167): 22-29.

[11] Moheghi N, T.a.J, Brook A. 2011. The Cytotoxic Effect of Zingiber Afficinale in Breast Cancer (MCF7) Cell Line. Ofogh-e-Danesh. 17(4): 18-33.

[12] Nagasawa H, W.K., Inatomi H. 2002. Effects of bitter melon (Momordica charantia l) or ginger rhizome (Zingiber offifinale rosc) on spontaneous mammary tumorigenesis in SHN mice. Ame J Chin Med. 30: 195-205.

[13] Rahmani AH, A.s.F., Aly SM. 2014. Active ingredients of ginger as potential candidates in the prevention and treatment of diseases via modulation of biological activities. Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol. 6(2): 125–136.

[14] Remesh A. 2012. Toxicities of anticancer drugs and its management. International Journal of Basic & Clinical Pharmacology. 1(1): 2-12.

[15] Safarzadeh E, S.S., Baradaran B. 2014. Herbal medicine as inducers of apoptosis in cancer treatment. Adv Pharm Bull. 4: 421–427.

[16] Sosa V, M.T., Somoza R, Paciucci R, Kondoh H, Leonart ME. 2013. Oxidative stress and cancer: An overview. Ageing Research Reviews. 12(1): 376-390.

[17] Surh Y.1999. Molecular mechanisms of chemopreventive effects of selected dietary and medicinal phenolic substances. Mutation Res. 428: 305-327.

[18] Yoshimi N, W.A., Morishita Y, Tanaka T, Sugie S, Yamahara J, Mori H. 1999. Modifying effects of fungal and herb metabolites on azoxymethane-induced intestinal carcinogenesis in rats. Jap J Cancer Res. 83(2): 1273-1278.