فصلنامه علمی پژوهشی فیزیولوژی و تکوین جانوری
شماره پیاپی ۳۱، جلد ۸، شماره ۴، پائیز ۹۴، صفحه ۱ تا ۱۰

بررسی اثر پیش تغذیه با روغن سیاهدانه بر شاخص های بافتی بافت تومور در موش های Balb/c مبتلا به سرطان سینه

پریسا صادق زاده ایرانی[۱]، **محمدرضا بیگدلی**[۲]، فاطمه شاهی[۱]
۱- گروه زیست شناسی، دانشگاه پیام نور- شرق تهران، تهران. ایران.
۲- گروه فیزیولوژی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه شهید بهشتی، تهران. ایران. **bigdelimohammadreza@yahoo.com**

تاریخ دریافت:۹۳/۵/۲۸ تاریخ پذیرش:۹۴/۸/۲۵

چکیده

مقدمه و هدف: سرطان سینـــه دومین عامل شایع مرگ و میر در بین زنان جهان می باشد. هدف از این مطالعه بررسی اثر پیش تغذیه با روغن سیاهدانه بر روی شاخص های بافتی تومور در موش های Balb/c مبتلا به سرطان سینه می باشد.

روش کار: چهار گروه ۵ تایی موش Balb/C به یک گروه کنترل و سه گروه تیمار تقسیم شدند. تیمار در گروه کنترل آب مقطر و در سه گروه دیگر روغن سیاهدانه به ترتیب با دوزهای ۱، ۲ و ٤ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن به مدت چهار ماه از راه دهانی صورت گرفت، پس از این مدت موش ها قطعات تومور را با جراحی و به صورت زیر جلدی دریافت نمودند، حجم تومور با فرمول V=(LW)/۲ هر دو هفته یک بار بررسی و ابعاد توسط کولیس دیجیتالی اندازه گیری و شاخص های بافتی بر روی تومورها در پایان ۲۱ روز از القائ بررسی گردید.

یافته‌ها: نتایج این مطالعه نشان داد میانگین حجم تومورهای موش‌های تیمار شده با ٤ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن تفاوت معنی داری نسبت به گروه تیمار داشته و میزان تراکم عروق در موش های تیمار شده با ٤ میلی گرم روغن سیاهدانه بر وزن بدن کاهش معنی‌داری نشان می دهد.

نتیجه‌گیری: روغن سیاهدانه با کاهش تراکم عروق و کاهش تکثیر سلول ها و افزایش آپوپتوز در برابر سلول‌های سرطانی اثر محافظتی دارد.

واژه‌های کلیدی: روغن سیاهدانه، تومور، میتوز، آپوپتوز.

مقدمه

تغییرات سلول طی رشد، تغییراتی سازشی و برگشت پذیر است، اما سرطان نتیجه‌ی تکثیر غیر طبیعی انواع سلول های بدن است که منجر به تشکیل توده سلول های غیرطبیعی نئوپلاسم، به معنای رشد جدید یا تومور می‌شود. در مورد تعریف سرطان، رشدغیرعادی و بیش از حد سلول های بافت، تومور و در تعریف دیگر رشد بی‌رویه و خارج از کنترل تعدادی از سلول ها سرطان نامیده می‌گردد(۲۴). سرطان یک بیماری کشنده است که شامل اختلالات وسیع، از لوسمی تا تومورهای ریه، پستان و دیگر اندام‌ها می‌باشد(۲۳). سرطان نتیجه واکنش گروهی از اتفاقات مولکولی است که عملکرد طبیعی سلول ها را تغییر می‌دهد و سیستم کنترل چرخه‌ی تکثیر سلولی و چسبندگی سلول ها به یک دیگر و ماتریکس خارج سلولی را بر هم می‌زند و توده ای سلولی را ایجاد می‌نماید که در برخی موارد توانایی جدا شدن و مهاجرت را نیز دارد. بیشتر سلول-های طبیعی بدن در پاسخ به تحریکاتی که از داخل و یا خارج به آن ها وارد می‌شوند، رشد و تکثیر پیدا کرده و یا دچار مرگ می‌گردند(۲۱). چنان چه این فرآیند در مسیر تعادل و صحیح خود اتفاق بیفتد، سلول ها عملکرد طبیعی خود را حفظ و فرد سالم می‌ماند، اما زمانی که در ژن‌هایی از یک سلول طبیعی جهش رخ

www.SID.ir

دهد به گونه ای که رشد و تکثیر آن سلول را مختل نماید، سلول طبیعی به یک سلول سرطانی تبدیل می-گردد. به رشد و تکثیر بی رویه و خارج از کنترل سلول‌های بدن سرطان گفته می شود. سرطان یک بیماری منفرد نیست، بلکه بسیاری از انواع بیماری‌ها را شامل می‌شود. در حقیت امروزه انواع مختلف سرطان شناخته شده که در هر قسمتی از بدن می‌توانند تظاهر پیدا کنند. سرطان یک بیماری صددرصد ژنتیکی است ولی صددرصد ارثی نیست و می تواند اکتسابی باشد(۱۴). سرطان یک فرآیند پویا است که توسط متغیرهای مستقل متعددی موجب تغییرات مولکولی و تداخل در سیستم تکثیر سلولی می‌شود. سرطان از بروز تغییر، در یک سلول آغاز می گردد که این تغییر می-تواند توسط عوامل خارجی و یا فاکتورهای ژنتیکی غیر ارثی اعمال شود(۱۴). در سرطان سلول ها توانایی تقسیم و رشد عادی خود را از دست می‌دهند که همین موضوع منجر به تخریب بافت های سالم می‌گردد. تومور می تواند خوش‌خیم و یا بدخیم باشد. در تومورهای خوش‌خیم تعداد اندکی از خصوصیات سلول اولیه تغییر پیداکرده و سلول‌های توموری هنوز تا حدی شبیه به سلول اولیه هستند که از آن منشأ گرفته-اند، اما در تومورهای بدخیم و یا سرطانی که به آن ها نئوپلاسم گفته می‌شود، به دلیل بروز جهش بیشتر و اساسی تر، خصوصیات سلول اولیه بسیار تغییر پیدا نموده و این سلول ها پروتئین‌هایی را بیان می کنند که در حالت عادی در سلول های طبیعی بیان نمی-شوند(۱۶). سرطان سینــه دومین عامل شایع مرگ و میر در بین زنان جهان می باشد. موارد مختلفی از جمله سن بالای باروری و شیردهی، در معرض اشعه قرار گرفتن، مصرف سیگار، الکل و بسیاری از عوامل دیگر ریسک ابتلا به این بیماری را در زنان بالامی‌برد. این سرطان نیز مثل سایر سرطان‌ها در حقیقت به دلیل تقسیم کنترل نشده‌ی سلول ها رخ می دهد. این واژه در واقع توصیف کننده‌ی تومور بدخیمی است که از سلول های بافت سینه مشتق شده است. این بیماری می‌تواند از لوبول های سینه، مجاری سینه و یا از بافت استرومای سینه که شامل بافت چربی و همبند سینه می باشد، ایجاد گردد. سرطان سینه یک بیماری هتروژنی می‌باشد که بر اساس مارکرهای ایمنوهیستوشیمی آن را می توان به لومینال دارای گیرنده‌ی استروژن نوع اول، لومینال دارای گیرنده‌ی استروژن نوع دوم، لومینال دارای گیرنده‌ی فاکتور رشد اپیدرم، شبه بازالی تقسیم نمود(۲۰). سلول های توموری برای بقا و رشد خود نیاز به منبع غذایی و اکسیژن دارند که از طریق تولید رگ-های خونی این نیاز را بر طرف می‌کنند. بنابر این تجویز مهار کننده تولید رگ یکی از شیوه های موثر درمانی خواهد بود. رشد عروق خونی توسط فاکتورهای متعدد و متنوع در سلول های طبیعی و سرطانی تحریک می-شود، درحالی که داروها فقط یک فاکتور را مورد هدف قرار می‌دهند، سایر فاکتورها به تحریک رشد عروق خونی ادامه می دهند. روش های معمول در درمان سرطان، بر سلول های طبیعی در حال تقسیم نیز اثر کرده و آن ها را می کشند ویا تقسیم سلولی را مهار می‌نمایند. از سوی دیگر نکروز به عنوان مدل مرگ سلولی معمول که در اثر ازدست دادن سریع هوموستاز سلولی اتفاق می‌افتد در نظر گرفته می‌شود(۱۱،۱۵). در مدل نکروز، سلول‌ها به دلیل مواجه شدن با شرایطی که سبب از دست رفتن تمامیت غشاء، تورم وتخریب آن‌ها می شود، دچار مرگ سلولی می‌گردند. طی نکروز، محتویات سلولی به صورت کنترل نشده در داخل محیط سلولی رها می شوند که منجر به تخریب سلول-های اطراف و ایجاد پاسخ التهابی قوی در بافت مربوطه می شود(۱). آپوپتوز مکانیسمی است که سلول ها به منظور کنترل تکثیر و یا در پاسخ به آسیب DNA که با

Archive of SID

www.SID.ir

موفقیت ترمیم نشده است، متحمل می شوند(۲). آپوپتوز هم چنین درکنترل تعداد سلول ها و تکثیر آن ها به عنوان بخشی از فرآیند تکوین طبیعی نقش دارد. از ویژگی شاخص بیوشیمیایی آپوپتوز تجزیه DNA به وسیله آنزیم های DNAase می باشد که نواحی بین نوکلئوزوم ها را برش می‌زنند و قطعات DNA دو رشته‌ای با طول ۱۸۰ تا ۲۰۰ جفت باز را ایجاد می کنند. مطالعات ژنتیکی و بیوشیمیایی مختلف نشان داده اند که فعال شدن کاسپازها برای رویداد فنوتیپ آپوپتوزی مرگ سلولی ضروری می باشد(۴،۵). گیاهان دارویی در درمان سرطان از اهمیت فوق العاده ای برخوردار هستند. هدف از این مطالعه بررسی اثر پیش تغذیه با روغن سیاهدانه بر شاخص های بافتی بافت توموردر موش های Balb/c مبتلا به سرطان سینه می‌باشد.

مواد وروش‌ها

۲۰ سر موش Balb/C خریداری شده از انستیتو پاستور به مدت یک هفته برای سازگاری با محیط جدید نگهداری و به چهار گروه تقسیم شدند. گروه اول، دوم و سوم به ترتیب با دوزهای ۱، ۲ و۴میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن و گروه کنترل با آب مقطر در بین ساعات ۱۰ الی۱۲ صبح توسط سوزن مخصوص گاواژ و به مدت ۴ماه تیمار شدند(۱۳). تومور(SMMT) Spontaneous mouse mammary tumor که نوعی آدنوکارسینومای تهاجمی می‌باشد، از موش ماده‌ی مبتلا جدا و به قطعات کوچک تر از ۰/۵ سانتی متر مکعب تقسیم و پس از جدا کردن بافت نکروز آن قطعات با سایزهای تقریباً برابر به پهلوی راست موش های آزمایشی به صورت زیر جلدی پیوند زده شدند. جهت القای تومور پستان در موش‌ها، از پروتوکل رایج در دانشگاه تربیت مدرس و انستیتو کانسر ایران استفاده شد(۱۶). سپس ۲ بار در هفته ابعاد تومور توسط کولیس دیجیتالی اندازه گیری و حجم تومورها با استفاده از ابعاد به‌دست آمده و با فرمول ذیل محاسبه گردید: V=(LW)/۲ در فرمول مذکور V بیان‌گر حجم تومور، L و W به ترتیب نشان دهنده ی طول و عرض تومور می باشند. پس از ۲۱ روز اندازه گیری، موش ها با تزریق درون صفاقی ماده بیهوشی کتامین زایلزین کشته و تومورها برداشته شده توزین گردیدند. سپس مطالعات بافتی آسیب های بافتی(پاتولوژیکی) با استفاده از رنگ آمیزی غیراختصاصی(H&E) بررسی شد. از شاخص های هیستوپاتولوژیک، تعداد میتوز، ضریب آپوپتوز، تراکم عروق بررسی گردید که میتوز با محاسبه میانگین تعداد میتوزهای مشاهده شده در ۱۰ فیلد میکروسکوپی با بزرگ‌نمایی ۱۰۰۰ ارزیابی شد(۱۴). ضریب آپوپتوز با استفاده از سلول های آپوپتوزی به کمک ویژگی های مورفولوژیکی ویژه ی آپوپتوز بررسی و شناسایی گردیدند(۳،۱۳). به گونه ای که هر فیلد را که دارای ابعاد ۱۱۰×۱۸۰ میکرومتر می-باشد را به ۶ مستطیل مساوی به ابعاد ۵۵×۶۰ میکرومتر تقسیم و سلول های غیر آپوپتوزی توموری درمستطیل اول خوانده شد(n_{sub}).

$$AI_2 = (A_{tot} \times 100)/[(n_{sub} \times R) + A_{tot}]$$

R: تعداد مستطیل ها در فیلد(۳)، هم چنین تراکم عروق خونی با محاسبه میانگین تعداد عروق موجود در ۵ فیلد میکروسکوپی با بزرگنمایی ۴۰۰ در لام ها بررسی شد(۱۴). آنالیز ترکیبات روغن توسط تکنیک GC-MS در پژوهشکده گیاهان دارویی دانشگاه شهید بهشتی مورد بررسی قرار گرفت. به طوری که ۱۰۰ گرم از روغن به ۵۰۰ سی سی آب اضافه کرده و سپس به یک بالن دو لیتری انتقال داده شد و برای مدت ۴ ساعت در دستگاهClevenger قرار گرفت.

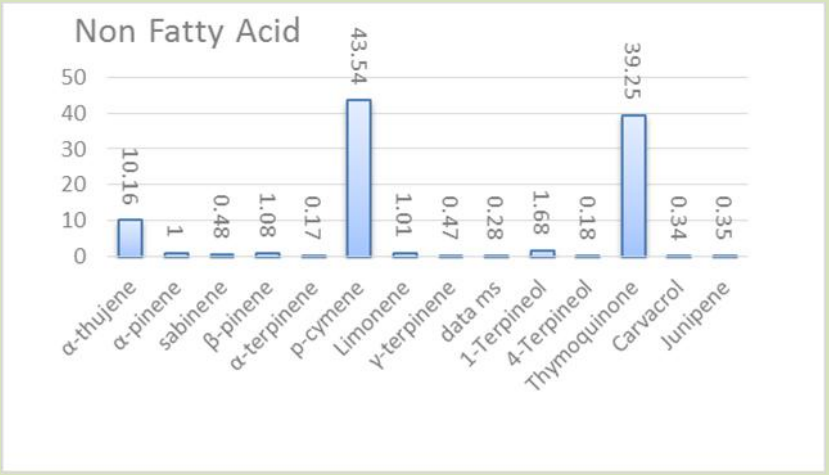
نتایج

ترکیبات موجود در گیاه سیاهدانه

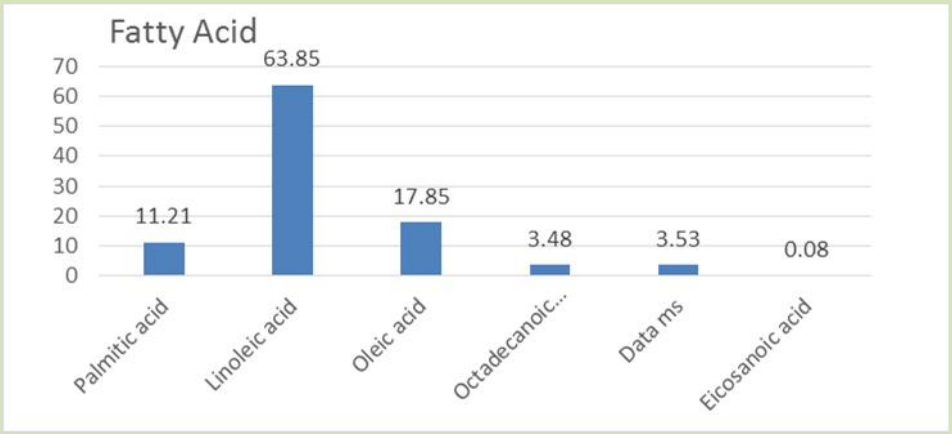
Archive of SID

www.SID.ir

نمودار۱ و ۲ مربوط به ترکیبات اسانس استخراج شده از روغن سیاهدانه می باشد. بیشترین غیر اسید چرب مربوط به p-cymene و Thymoquinone و ترکیب اسید چرب، لینولئیک اسید است.



نمودار۱- ترکیبات غیر اسید چرب موجود در روغن سیاهدانه



نمودار۲-انواع اسیدهای چرب اشباع شده موجود در روغن سیاهدانه

اثر سیاهدانه بر حجم تومور

حجم تومور گروه کنترل ۸۴۲ /۹۷ میلی متر مکعب اندازه گیری شد در حالی که حجم تومور گروه تیمار شده با ۱میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن ۱۰۱۷/۵۷میلی متر مکعب، میانگین حجم تومور در گروه ۴میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن برابر با۶۳۱/۴۲ میلی متر مکعب و میانگین حجم تومور در گروه ۲ میلی گرم بر کیلوگرم ۸۶۶/۷۲ میلی متر مکعب بود.آنالیز داده ها نشان داد که تیمار با عصاره ۴ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن موش کاهش معنی داری در حجم تومورها نسبت به گروه کنترل داشته است($p = ۰/۰۰۰$)، هم چنین تفاوت معنی داری در بین تیمار عصاره ۱ و ۴ میلی گرم بر کیلوگرم مشاهده شد($p = ۰/۰۰۰$)(نمودار۳).

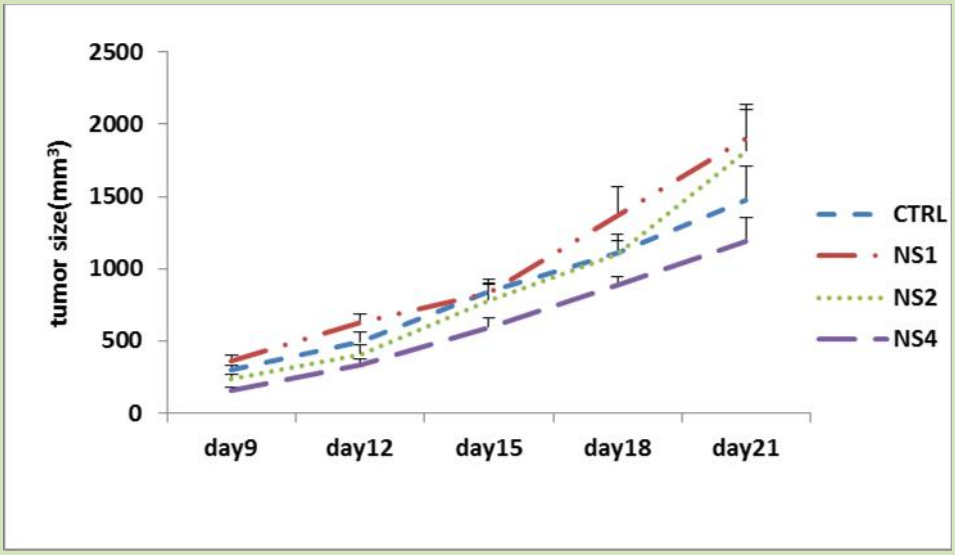
اثر بر شاخص های هیستولوژیک

میتوز

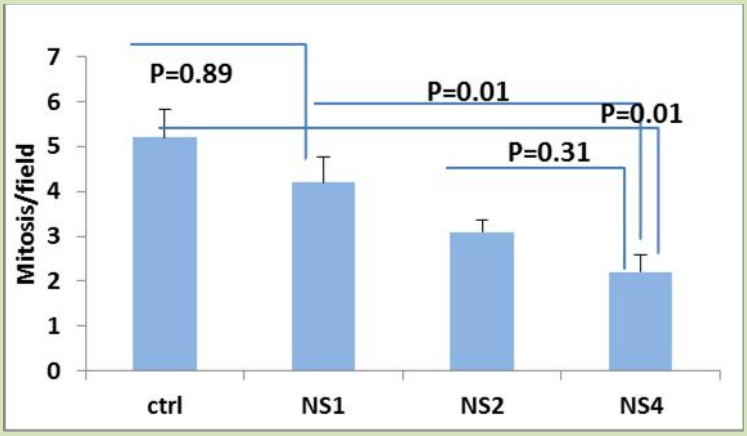
میتوز سلول های تومور در ۱۰ فیلد میکروسکوپی با بزرگ نمایی ۱۰۰۰ بررسی گردید. اختلاف معنی‌داری در میانگین سلول های بافت تومور تیمار شده با ۴ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن موش نسبت به گروه کنترل مشاهده شد، هم چنین در بین گروه های تیمار شده، تفاوت آشکاری در این گروه با گروه ۱ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن دیده شد. میانگین گروه کنترل۰/۶۲

www.SID.ir

±۵/۲ بود در حالی که در گروه تیمار شده با ۱میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن۰/۵۵ ±۴/۲، گروه تیمار شده با ۲ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن۰/۲۷±۳/۱ و گروه تیمار شده با ۴ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن ۰/۳۹±۳/۲ بود(نمودار۴)(شکل۱).



نمودار۳-اثر دوزهای مختلف سیاهدانه بر حجم تومور



نمودار٤-تاثیرعصاره سیاهدانه برضریب میتوزسلول های توموری نسبت به گروه کنترل

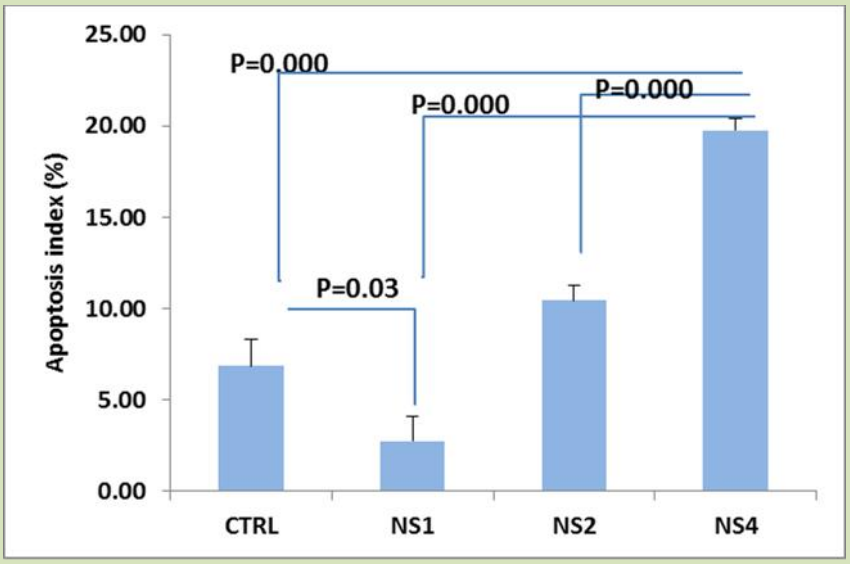
آپوپتوز

این شاخص در ۱۰ فیلد میکروسکوپی در تمام گروه های آزمایشی با بزرگ نمایی۱۰۰۰ با استناد به روش Kelly و همکاران بررسی شد(۱۳). آنالیز داده ها تفاوت معنی داری در میانگین شاخص آپوپتوز در بین گروه کنترل با گروه های ۱ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن و ۴ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن نشان داد. در بین هر سه گروه تیمار شده نیز اختلاف معنی داری مشاهده شد. داده های حاصل از بررسی در میانگین گروه کنترل ۱/۴۲±۶/۸۶، گروه تیمار شده با ۱میلی گرم برکیلوگرم وزن بدن ۱/۳۲±۲/۷۵، میانگین گروه تیمار شده با ۲ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن ۰/۷۹±۱۰/۴۵، میانگین گروه تیمار شده با ۴میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن ۰/۶۵±۱۹/۷۵ مشاهده شد(نمودار۵)(شکل ۱).

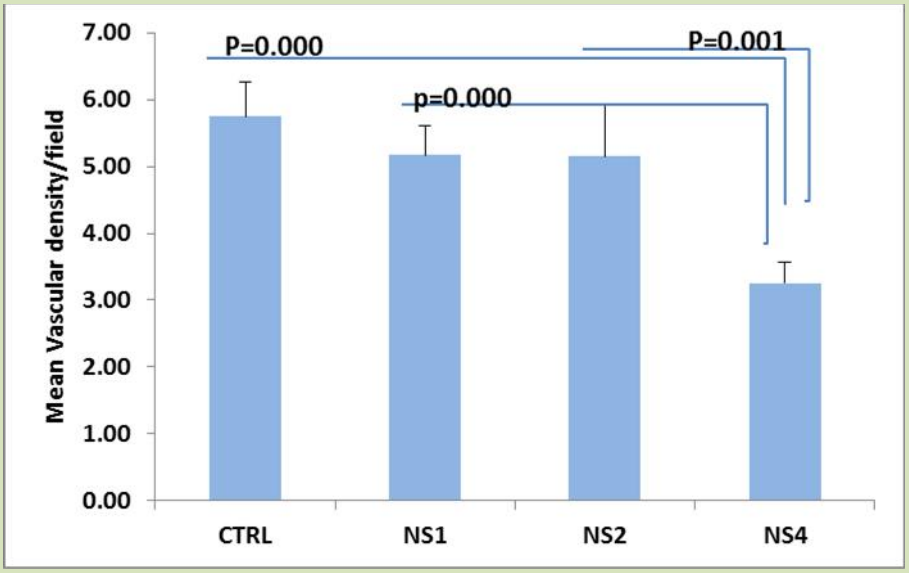
www.SID.ir

تراکم عروق

در هر چهار گروه آزمایشی تراکم عروق خونی در ۶ فیلد میکروسکوپی با بزرگنمایی ۴۰۰ بررسی شد. داده‌های حاصل از بررسی میانگین گروه کنترل ۵/۷۵±۰/۵۰، گروه تیمار شده با ۱میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن ۵/۱۷±۰/۴۴، میانگین گروه تیمار شده با ۲ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن ۵/۱۵±۰/۷۸، میانگین گروه تیمار شده با ۴ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن ۳/۲۵±۰/۳۱ محاسبه شد. آنالیز داده ها نشان دهنده این است که تراکم عروق کاهش معنی داری در گروه تیمار شده با ۴ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن مشاهده شد($p \leq ۰/۰۰۵$)(نمودار۶)(شکل۱).

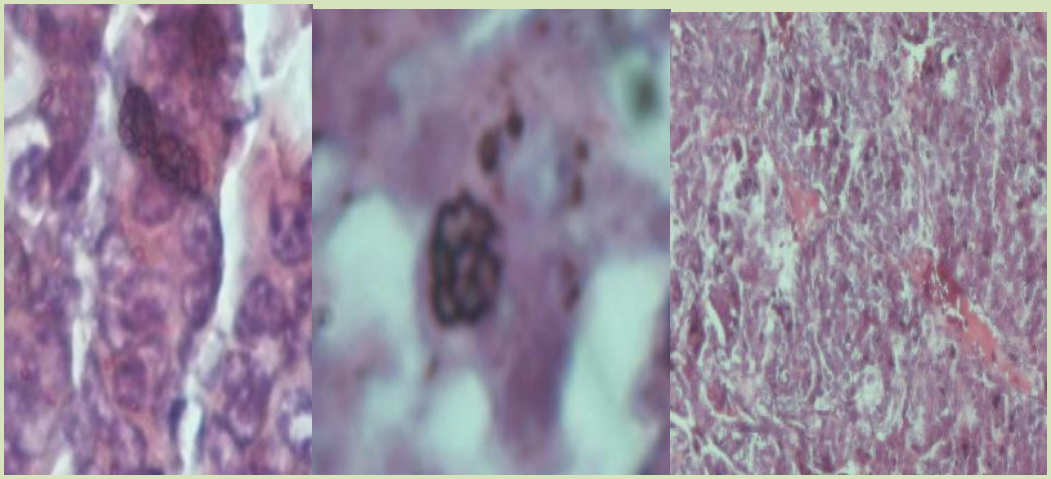


نمودار۵-تاثیرعصاره سیاهدانه برضریب آپوپتوز سلول های توموری نسبت به گروه کنترل



نمودار٦-تاثیرعصاره سیاهدانه برتراکم عروق سلول های توموری نسبت به گروه کنترل

www.SID.ir



شکل ۱-به ترتیب از راست به چپ: سطح مقطع میتوز، آپوپتوز، تراکم عروق

بحث و نتیجه گیری

سرطان یکی از تهدیدات عمده زندگی مدرن است که دومین علت مرگ پس از سکته قلبی در نظرگرفته می‌شود. میلیون ها نفر هر ساله با انواع مختلف سرطان، با وجود تلاش های فوق العاده ای برای پیدا کردن روش‌های کنترل و درمان، می‌میرند. در قرن گذشته، پیشرفت‌های زیادی در علم پزشکی مدرن برای کنترل بیماری انجام شده است. اما بسیاری از بیماری ها مانند سرطان هنوز به طور کامل قابل درمان نیست. گیاه سیاهدانه برای قرن ها برای اهداف داروئی مورد استفاده بوده است. روغن خام و تیموکینون استخراج شده از دانه و روغن، روی بسیاری از بیماری ها مانند سرطان، عوارض قلبی و عروقی، دیابت، آسم، بیماری های کلیوی و غیره اثر داشته و هم چنین در ریه، کلیه، کبد، پروستات، پستان، گردن رحم و پوست با ایمنی بسیار تاثیرگذار است(۱۹). مکانیسم های مولکولی و نقش ضد سرطانی آن هنوز به درستی مشخص نشده است، با این حال مطالعات نشان داد که تیموکینون نقش آنتی اکسیدانی دارد و باعث بهبود سیستم دفاعی بدن، القاء آپوپتوز و کنترل مسیر AKT می‌شود(۱۷). اثر عصاره آبی و الکلی گیاه سیاهدانه برروی سلول MCF-7 سرطان پستان دیده شده و همچنین در ترکیب با ملاتونین و رتینوئیک اسید اثرات سرطان زایی را در رت کاهش می دهد(۱۸، ۱۲). با توجه به این که تیموکینون جز عمده اسانس بوده و بخش عمده فعالیت‌های بیولوژیکی را در برابر بیماری‌ها بر عهده دارد این عضو عامل قوی آنتی اکسیدانی و ضد جهش-زا محسوب می‌شود. به علاوه تیموکینون ترکیب نسبتاً بی خطری است که به صورت خوراکی به حیوانات آزمایشگاهی خورانده می‌گردد.آلفا هدرین یک ترکیب جدا شده از عصاره است که اثرات ضد توموری آن مشاهده شده است(۱۲). در سال ۲۰۰۵ اثر عصاره سیاهدانه بر آپوپتوز و چرخه سلولی سلول‌های کولون و پانکراس، ریه و اپیدرم حنجره بررسی شد که اثر مشهودی بر آپوپتوز و چرخه سلول در آدنوکارسینومای کولون و کارسینومای پانکراس مشاهده نگردید(۶). در سرطان پوست روغن سیاهدانه کاهش ۳۳ درصدی سلول های سارکوم نسبت به گروه شاهد در پی داشت(۱۲). همچنین در سال ۲۰۰۸ طی مطالعه ای اثر ضد آپوپتوزی سیاه دانه به اثبات رسید(۱۰). در سال ۲۰۰۵ دانشمندان به جهت بررسی تغییرات سلولی خاص عصاره سیاهدانه و ترکیبات دیگر را به رت‌های مبتلا به سرطان سینه به مدت ۳ ماه تزریق کردند و به بررسی سایز تومورها و سطحTNF-α

Archive of SID

www.SID.ir

در بافت و سرم و فعالیت کاسپاز۳ و پراکسیداسیون و میزان NO برای بررسی آپوپتوز و اثر آنتی اکسیدان پرداختند، نتایج نشان داد عصاره سیاه دانه آثار مثبتی در جهت کاهش بروز و رشد تومور دارد(۶). در سال ۲۰۰۸ اثر سیاهدانه بر رشد تومور پروستات در موش هایی که دارای نقص ایمنی بودند بررسی شد، موش ها به مدت ۱۵ روز عصاره سیاهدانه دریافت کردند که حاصل نتایج بیان کننده کاهش حجم تومور بود. همچنین در مطالعه‌ای دیگر که در این سال بر روی سرطان کولون روی موش های زنوگرافت صورت گرفت به مدت ۱۰ هفته موش ها تیموکینون دریافت کردند و پس از قطع تیموکینون رشد تومورها به نسبت کنترل کمتر بود(۸). بررسی داده های بافتی نشان داد که گروه تیمار شده با ۴ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن باعث افزایش آپوپتوز، کاهش میتوز و کاهش تراکم عروق در بافت تومور شد که این تغییرات در دوزهای دیگر مشاهده نگردید. به دلیل افزایش بیان ژن ها و کاهش بیان ژن‌های حیاتی، ترکیبات به دست آمده از سیاهدانه مسئول آپوپتوز، مهارسیکل سلولی و اثر ضد رگزایی در بافت سرطانی می باشد. نقص در آپوپتوزعامل اصلی رشد تومور می‌باشد. در سال۲۰۰۴ اثر عصاره سیاه دانه بر پروتئین های BCL2 وP53 و نقش آپوپتوز در سرطان کولون مطرح شد(۹). همچنین در سال۲۰۰۵ اثر عصاره سیاهدانه در ۴ رده سلولی سرطان در انسان بررسی شد که سلول‌های انسان در کارسینومای پانکراس، کارسینومای ریه، کارسینومای اپیدرم حنجره، آدنوکارسینومای کولون مورد سنجش قرار گرفت که در نهایت اثر عصاره سیاهدانه مهار رشد سلول سرطانی را منجر شد.که در میان ترکیبات سیاهدانه آلفاهدرین بر کارسینومای ریه و تیموکینون اثر روی کارسینومای حنجره بیشترین اثر بخشی را دارا هستند. همچنین عصاره سیاهدانه در هر چهار گروه منجر به آپوپتوز و نکروز شد(۵،۷). در همین راستا در سال ۲۰۰۸ دانشمندان ضمن بررسی نشان دادند که سیاه دانه تراکم عروق خونی را در تومور پروستات کاهش داد و در سال ۲۰۱۰ دانشمندان مطرح کردند که دلیل آپوپتوز القا شده تحت تاثیر عصاره سیاهدانه فعال شدن مسیرهای P38وJNK می باشد(۲۵). در سال۲۰۱۱ بررسی ها نشان داد که تیموکینون با افزایش بیان ژن ها باعث توقف چرخه سلولی می شود. همچنین متاستاز سلول های سرطان پستان را مانع می شود(۲۴). درسال۲۰۱۳ دانشمندان به بررسی اثر تیموکینون بر فاکتورهای سرکوبگر رشد تومور پرداختند که مهار سایکلین ها و ژن های حیاتی طرح پیشنهادی ایشان بود (۲۲). روغن سیاهدانه به دلیل کاهش تکثیر سلول ها و افزایش آپوپتوز و نیز کاهش عروق خونی منطقه رشد تومور را مهار می کند. طی بررسی های متعدد خواص آنتی اکسیدانی، ضدسرطان، ضددرد و التهاب، ضد میکروبی و ضدانگلی، ضد تشنج و اثر بر روی سیستم قلب و عروق، گوارش، خون، سیستم ایمنی، عضلات صاف، دیابت، کلیه و کبد و سمیت حاد و مزمن برای سیاه دانه بیان شده است که در زمینه اثرات فارماکولوژیکی عصاره، اسانس و روغن سیاهدانه می توان از گیاه در درمان بیماری های مختلف استفاده نمود. نتایج این مطالعه بیانگر کاهش حجم و وزن تومور در نتیجه ی مصرف روغن سیاهدانه و در راستای مطالعات قبلی است. علت این امر می تواند ناشی از کاهش تکثیر سلول ها و افزایش آپوپتوز و نیز کاهش عروق خونی منطقه باشد که همگی رشد تومور را مهار می‌کنند. همانند مطالعات قبلی مبنی بر مصرف روغن سیاهدانه و تاثیر آن ها بر آپوپتوز و میتوز، در این مطالعه نیز تعداد سلول‌های آپوپتوز شده افزایش و تعداد سلول های در حال میتوز کاهش یافته است. علت بروز این پدیده را می توان به افزایش بیان ژن های

Archive of SID

www.SID.ir

آپوپتوز کننده و کاهش بیان فاکتورهای تقسیم نسبت داد. در نتیجه روغن سیاهدانه می تواند یک پیشنهاد مناسب به عنوان کمک دارو برای علم پزشکی در مقابله با سرطان باشد.

منابع

1.Baeshen, N. A., Elkady, A. I. (2012). Potential anticancer activity of the medicinal herb, Rhazya stricta, against human breast cancer. African Journal of Biotechnology, 11(37); 8960-8972.

2.Barni, S., Mandala, M. (2005). Chemo therapy for metastatic breast cancer. Ann Oncol, 16; 23-27.

3.Bishop, E. F., Badve, S. (2007). Apoptosis in spermatocytic and usual seminomas: a light microscopic and immunohistochemical study. Modern Pathology, 20(10); 1036-1044.

4. Bruce, A., Bray, D. (2008). Essential Cell Biology. Garland Publishing, Inc.pp.572-79.

5. Brunet, C. L., Gunby, R. H. (1998). Commitment to cell death measured by loss of clonogenicity is separable from the appearance of apoptotic markers. Cell Death And Differentiation, 5(1); 107-115.

6.El-Aziz, M. A. A., Hassan, H. A. (2005). The biochemical and morphological alterations following administration of melatonin, retinoic acid and *Nigella sativa* in mammary carcinoma: an animal model. International Journal of Experimental Pathology, 86(6); 383-396.

7.El-Mahdy, M. A., Zhu, Q. (2005). Thymoquinone induces apoptosis through activation of caspase-8 and mitochondrial events in p53-null myeloblastic leukemia HL-60 cells. International Journal of Cancer, 117(3); 409-417.

8.Gali-Muhtasib, H., Ocker, M. (2008). Thymoquinone reduces mouse colon tumor cell invasion and inhibitstumor growth in murine colon cancer models. Journal of Cellular and Molecular Medicine, 12(1); 330-342.

9.Halagali-Muhtasib, M.-A., Boltze, C. (2004). Thymoquinone extracted from black seed triggers apoptotic cell death in human colorectal cancer cells via a p53-dependent mechanism. International Journal of Oncology, 25; 857-866.

10. Ibrahim, Z. S., Ishizuka, M. (2008). Protection by *Nigella sativa* against carbon tetrachloride-induced down regulation of hepatic cytochrome P450 isozymes in rats. Japanese Journal of Veterinary Research, 56(3); 119-128.

11. Itokawa, H., Wang, X. (2005). Homoharringtonine and related compounds. Anticancer agents from natural products. Boca Raton, Florida, Brunner-Routledge Psychology Press, Taylor & Francis Group: 47-70.

12. Khan, A., Chen, H. (2011). Anticancer activities of *Nigella sativa* (black cumin). African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines, 8;5S.

13. Kelly, J., Hamilton, P. (1998). Validation of a rapid method to quantify apoptosis in superficial bladder cancer. The Journal of Urology, 160(2); 617.

14. Messam, C. A., Pittman, R. N. (1998). Asynchrony and commitment to die during apoptosis." Experimental Cell Research, 238(2); 389-398.

15. Merina, N., Chandra, K.J., Jibon, K. (2012). Medicinal plants with potential anticancer activities: A review. International Research Journal of Pharmacy, 3(6); 26-30.

16. Noori, S., Taghikhani, M. (2010). Tehranolide molecule modulates theimmune response, reduce regulatory T cell and inhibits tumor growth. Molecular Immunology, 47(7); 1579-1584.

17. Randhawa, M. A., Alghamdi, M. S. (2011). Anticancer activity of *Nigella sativa* (black seed)—A review. The American journal of Chinese Medicine, 39(06); 1075-1091.

18. Rooney, S., Ryan, M. (2005). Effects of alpha-hederin and thymoquinone, constituents of *Nigella sativa*, on human cancer cell lines. Anticancer Research, 25(3B); 2199-2204.

19. Schneider-Stock, R., Fakhoury, I. H. (2014). Thymoquinone: fifty years of success in the battle against cancer models. Drug Discovery Today, 19(1); 18-30.

20. Smolarek, A. K., Suh, N. (2011). Chemopreventive activity of vitamin E in breast cancer: A focus on γ-and δ-Tocopherol. Nutrients, 3(11); 962-986.

21. Souza, M. C. (2012). Thalidomide attenuates mammary cancer associated-

Archive of SID

www.SID.ir

inflammation, angiogenesis and tumor growth in mice. Biomedicine &Pharmacotherapy, 491-498.
22. Torres, M. P., Ponnusamy, M. P. (2010). Effects of thymoquinone in the expression of mucin 4 in pancreatic cancer cells: implications for the development of novel cancer therapies. Molecular Cancer Therapeutics, 9(5); 1419-1431.
23. Wang, X., Ge, J. (2006). Evaluation of MTT assay for measurement of emodin-induced cytotoxicity. Assay and Drug Development Technologies, 4(2); 203-207.
24. Warnakulasuriya, S. (2009). Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. Oral Oncology, 45(4); 309-316.
25. Woo, C. C., Loo, S .Y. (2011). Anticancer activity of thymoquinone in breast cancer cells: possible involvement of PPAR-γ pathway. Biochemical Pharmacology, 82(5); 464-475.

Archive of SID

www.SID.ir