

# مطالعه تجربی اثرات مهارى پالپ گوجه فرنگى بر استرس اکسیداتیو در سرطان پوست القاء شده توسط دی‌متیل بنزانتراسن در موش سورى

## داریوش مهاجرى\*

### چکیده

سرطان پوست رشد بدخیم بافت اپیدرم می‌باشد. شایع‌ترین نوع سرطان پوست، کارسینوم سلول‌های پایه و کارسینوم سلول‌های سنگفرشی هستند. شیمی‌درمانی عبارت از مصرف مواد طبیعی، صنایع یا بیولوژیک برای درمان یا جلوگیری از پیشرفت سرطان می‌باشد. گوجه‌فرنگی به دلیل وجود لیکوپن و بیوفلاونوئیدها دارای خواص ضدسرطانی می‌باشد. بدین منظور، ۵۰ سر موش سورى نر به طور تصادفی به ۵ گروه مساوی: شاهد سالم، شاهد کارسینوژنیک، گروه‌های تیمار با گوجه فرنگی (۱۰، ۲۰ و ۴۰ ml/kg) تقسیم شدند. موش‌های گروه‌های تیمار با گوجه‌فرنگی و شاهد کارسینوژن ۱۲۷-دی‌متیل بنزانتراسن را به طور موضعی در پوست تراشیده شده ناحیه پشتی بدن دریافت کردند و تیمار توسط روغن کرچک تا ۱۲ هفته ادامه یافت. موش‌های گروه شاهد فقط استون را به طور موضعی به عنوان حامل دارو دریافت کردند. همزمان پالپ گوجه‌فرنگی با دزهای ۱۰، ۲۰ و ۴۰ ml/kg به گروه‌های تیمار با گوجه‌فرنگی گاوژ شد. در پایان، فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی سوپراکسید دیسموتاز، کاتالاز، گلوتاتیون پراکسیداز و گلوتاتیون ردوکتاز در بافت کبد تمام گروه‌ها اندازه‌گیری شد. موش‌های تیمار شده با دی‌متیل بنزانتراسن کاهش معنی‌داری در فعالیت آنتی‌اکسیدان‌ها و افزایش مالون‌دی‌آلدئید کبد نشان دادند ( $p < 0.05$ ). درمان با پالپ گوجه‌فرنگی به طور معنی‌داری میزان مالون‌دی‌آلدئید را کاهش داد و فعالیت آنتی‌اکسیدان‌های کبد را به صورت وابسته به دز بهبود بخشید ( $p < 0.05$ ). نتایج مطالعه نشان داد، گوجه‌فرنگی احتمالاً به دلیل تحریک سیستم تدافعی آنتی‌اکسیدانی سلول‌ها از سرطان پوست القا شده توسط دی‌متیل بنزانتراسن جلوگیری می‌کند.

**واژگان کلیدی:** گوجه فرنگی، استرس اکسیداتیو، سرطان پوست، دی‌متیل بنزانتراسن، موش سورى

تاریخ دریافت: ۹۲/۷/۱۱ تاریخ پذیرش: ۹۲/۸/۱۹

### مقدمه

پوست یکی از اعضاء مهم و اولین سد دفاعی بدن است که نه تنها اعضاء بدن را در برمی‌گیرد و به عنوان پوشش عمل می‌کند بلکه وظایف دیگری نیز به عهده دارد که برخی از آنها عبارتند از کنترل و ثابت نگه داشتن دمای بدن (مثلاً با عرق کردن گرمای بدن دفع می‌شود)، دفع مواد زائد از طریق عرق

کردن، دفاع از بدن در برابر عوامل بیماری‌زا، جذب اشعه ماوراء بنفش و سنتز ویتامین D و غیره. با توجه به اینکه پوست روزانه در معرض تماس مواد مختلف قرار دارد، لذا امکان بروز آسیب‌های مختلف پوست از جمله سرطان پوست وجود دارد. سرطان اصطلاحی است که در مورد بیماری‌های بدخیم بکار می‌رود و توسط تکثیر سریع و کنترل نشده و غیرطبیعی سلول‌ها مشخص می‌شود و تا جایی پیش می‌رود که باعث مرگ می‌شود. در سال‌های اخیر، سرطان پوست به یک عامل تهدید کننده حیات انسان تبدیل شده است. احتمال می‌دهند این عامل با از بین رفتن لایه ازون و افزایش تشعشعات خورشیدی در ارتباط باشد (۶). امروزه شیمی‌درمانی از راهکارهای اصلی درمانی در این زمینه به حساب می‌آید اما این روش درمانی عوارضی از جمله تهوع و استفراخ، ریزش مو، خستگی، ضعف سیستم ایمنی و هجوم عوامل عفونی و درگیری سیستمیک دارد (۲۵). بنابراین یافتن راهکاری مناسب با حداقل عوارض جانبی حائز اهمیت می‌باشد. در این راستا استفاده از ترکیبات گیاهی بخصوص عصاره گیاهانی که خاصیت ضد سرطانی دارند مفید می‌باشد. گیاهان دارویی مهم‌ترین منشأ داروهای محافظ حیات برای جمعیت کثیری از مردم جهان به شمار می‌روند. گیاهان دارویی به طور گسترده چندین نسل برای مداوای سستی بیماری‌ها مورد استفاده قرار گرفته‌اند. تعامل بین طب سنتی و ابزار بیوتکنولوژیک مدرن منجر به توسعه داروهای جدید گردیده است. شواهد و مدارک علمی قابل توجهی وجود دارند تا بتوان به کمک آنها مدعی شد که مواد غذایی و غیر مغذی گیاهی می‌توانند جلوی روند سرطانی را به طور موثر

بنابراین، تحقیق حاضر برای اولین بار جهت ارزیابی اثرات ساپرسیو عصاره گوجه فرنگی بر استرس اکسیداتیو سرطان پوست ایجاد شده توسط دی متیل بنزانتراسن در موش سوری طراحی گردیده است.

### مواد و روش کار

این مطالعه تجربی مداخله‌گر آزمایشگاهی در سال ۱۳۹۲، در مرکز تحقیقات دانشگاه آزاد اسلامی تبریز انجام گرفت و کلیه ملاحظات اخلاقی و پروتکل‌های کار روی حیوانات آزمایشگاهی مورد تأیید کمیته نظارت بر حقوق حیوانات آزمایشگاهی این مرکز بود.

**مواد شیمیایی:** مواد شیمیایی مورد استفاده شامل دی متیل بنزانتراسن (7,12 dimethylbenz[a]anthracene; DMBA)، روغن کرچک (Croton oil) و کلیه مواد لازم برای سنجش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی مورد مطالعه و میزان MDA از شرکت سیگما (Sigm Chemicals Co., St. Louis, USA) و استون نیز از شرکت مرک آلمان (Merck, Germany) تهیه شد.

**تهیه پالپ گوجه‌فرنگی:** برای تهیه پالپ گوجه فرنگی، میوه رسیده و تازه گوجه فرنگی هر بار به مقدار ۵۰۰ گرم پس از شستشو و جداسازی دانه‌های آن توسط مخلوط کن هموژنیزه شد. هموژنات تهیه شده جهت استفاده در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد یخچال نگهداری شد (۴۲).

**طرح آزمایش:** برای انجام این مطالعه، تعداد ۵۰ سر موش سوری نر که در محدوده سنی ۷-۶ هفته بوده و ۲۸-۲۶ گرم وزن داشتند، از انستیتو پاستور تهیه شد. شرایط تغذیه و نگهداری برای تمام گروه‌ها یکسان و به صورت ۱۲ ساعت روشنایی/تاریکی و دمای  $21 \pm 2$  درجه سانتی‌گراد بود. جیره غذایی یکسان و آب نیز به‌طور آزاد در دسترس قرار گرفت و پس از یک هفته عادت به شرایط جدید، آزمایش شروع شد. همه تیمارها بین ساعات ۱ تا ۶ بعد از ظهر فاز تاریکی از

بگیرند (۱). رادیکال‌های آزاد و گونه‌های واکنشگر مرتبط به آن، در چندین روند پاتولوژیک و فیزیولوژیک شامل حملات صرعی، سرطان، مرگ سلولی، التهاب و درد به شدت دخالت دارند (۴۳ و ۳۷، ۱۵، ۱۴). گوجه فرنگی (*Solanum lycopersicum*) یکی از سبزیجات اصلی در سراسر جهان با گستره وسیع می‌باشد به طوری که میزان تولید آن در سال ۲۰۰۵ به ۱۲۶ میلیون تن رسید (۱۱). گوجه فرنگی منبع بسیار خوب بسیاری از مغذی‌ها و متابولیت‌های ثانویه مهم برای سلامتی انسان مثل: آب معدنی، ویتامین C، لیکوپن، فلاونوئیدها، فنولیک‌ها و کلروفیل می‌باشد (۱۸). علاوه بر این، مطالعات زیادی در مورد اثرات ضدسرطانی، ضد نقرسی و آنتی‌اکسیدانی (لیکوپن) گوجه فرنگی انجام شده است (۱۰). به هر حال، گوجه فرنگی (*Solanum lycopersicum*) که به عنوان خوش‌طعم کننده در غذاها و نوشیدنی‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرد، به صورت درمانی جایگزین نیز برای مداوای سرطان، برونشیت، آلرژی‌ها و نقرس نیز به کار می‌رود (۲۴). مطالعه انجام شده توسط Zheng و همکارانش در چین نشان داد که مصرف زیاد گوجه فرنگی میزان ابتلا به سرطان دهان را تا نصف کاهش می‌دهد (۴۴). نتایج مشابهی در مورد میزان ابتلا به سرطان دهان و حلق و ارتباط آن با مصرف گوجه فرنگی، توسط مطالعه Franceschi و همکارانش در کشور ایتالیا به دست آمد (۱۳). تنها در یک مطالعه تجربی اثرات ضد سرطانی عصاره گوجه فرنگی بر کارسینوم پوست تجربی القا شده توسط 7,12-dimethyl-benz[a]anthracene در موش C57 Bl و خرگوش سفید (Swiss albino and C57 Bl mice) مورد مطالعه قرار گرفته است (۲).

با توجه به اثرات آنتی‌اکسیدانی گیاه گوجه فرنگی، گمان می‌رود این گیاه بتواند پوست را در مقابل اثرات سرطانزایی مواد شیمیایی مختلف نیز محافظت کند. در هر صورت با توجه به بررسی منابع، مطالعه‌ای در رابطه با اثرات سرکون کننده عصاره گوجه فرنگی بر استرس اکسیداتیو در سرطان پوست تجربی ایجاد شده توسط دی متیل بنزانتراسن در موش وجود ندارد.

(dislocation) به راحتی کشته شدند. کبد موش‌ها سریعاً خارج و در سالین بسیار سرد شستشو و هموژنات ۱۰٪ در ۱/۱۵ (w/v) کلورور پتاسیم تهیه شد. هموژنات با سرعت ۷۰۰۰ دور در دقیقه و به مدت ۱۰ دقیقه در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد سانتریفیوژ شده و محلول رویی جهت سنجش میزان پراکسیداسیون لیپیدی از طریق اندازه‌گیری مقدار مالون‌دی‌آلدئید (Malondialdehyde ; MDA) و همچنین برای اندازه‌گیری فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی سوپراکسید دیسموتاز (SOD)، کاتالاز (CAT)، گلوکاتایون پراکسیداز (GPX) و گلوکاتایون ردوکتاز (GR) مورد استفاده قرار گرفت.

پراکسیداسیون چربی در کبد با روش رنگ سنجی (colorimetrically) به وسیله اندازه‌گیری TBARS (thiobarbituric acid reacting substances) طبق روش Fraga و همکاران (۱۹۸۸) انجام شد (۱۲). به طور خلاصه، ۰/۱ میلی لیتر هموژنات بافتی با ۲ میلی لیتر معرف (Thiobarbituric acid)TBA-( trichloroacetic acid)TCA-Hcl (۳۷٪ TBA، ۰/۲۵ مول HCL و ۱۵٪ TCA، به نسبت ۱:۱:۱) مخلوط و پس از ۱۵ دقیقه قرارگیری در بن ماری جوش، خنک گردید و در ۳۵۰۰ g به مدت ۱۰ دقیقه در دمای اتاق سانتریفیوژ شد. شدت جذب محلول رویی شفاف در ۵۳۵ nm در مقابل بلانک اندازه‌گیری گردید. مقادیر به صورت نانومول بر ۱۰۰ گرم بافت بیان شدند.

فعالیت سوپراکسید دیسموتاز توسط روش Nishikimi و همکاران تعیین گردید (۲۹). در حدود ۵ میکروگرم از پروتئین‌های تام هر یک از هموژنات‌های کبدی با بافر پیروفسفات سدیم، فنازین متوسولفات (PMT; phenazine methosulfate) و نیترو - بلو ترازولیوم (Nitro-blue Tertazolium; NBT) مخلوط گردید. واکنش با افزودن نیکوتین‌آمید - آدنین دی‌نوکلئوتید (Nicotinamide-adenine dinucleotide; NADH) آغاز شد. مخلوط واکنش در دمای ۳۰ درجه سانتی‌گراد به مدت ۹۰ ثانیه انکوبه و با افزودن ۱

سیکل روشنایی اجرا گردید. طول مدت آزمایش نیز بر اساس مطالعه Das و همکاران در سال ۲۰۱۰، دوازده هفته تنظیم گردید (۹). موش‌ها به‌طور تصادفی به ۵ گروه مساوی به شرح زیر تقسیم شدند:

۱- گروه شاهد سالم که در طول مدت آزمایش با غذای آماده استاندارد و آب به‌طور آزاد مورد تغذیه قرار گرفتند. تمام حیوانات این گروه با استون (به عنوان حامل) به جای DMBA (دی متیل بنزانتراسن) به عنوان آغازگر سرطان و روغن کرچک (Croton oil) به‌عنوان پروموتور یا پیش‌برنده بدخیمی، به صورت موضعی و به میزان ۱۰۰ میکرولیتر در محل پوست تراشیده شده دو بار در هفته تا پایان ۱۲ هفته تیمار شدند.

۲- گروه شاهد کارسینوژن که ۱۰۰ نانومول DMBA (دی متیل بنزانتراسن) را به عنوان آغازگر، در ۱۰۰ میکرومول استون، به طور موضعی در محل پوست تراشیده شده، در سه مرحله به صورت مالیدنی دریافت کرد و تیمار توسط ۱۰۰ میکرولیتر روغن کرچک ۱ درصد در استون به عنوان پروموتور، دو بار در هفته به مدت ۱۲ هفته ادامه یافت.

۳ تا ۵- گروه‌های SI ۱۰ (Solanum lycopersicum)، SI ۲۰ و SI ۴۰ که علاوه بر تیمار مشابه با گروه شاهد کاسینوژن (دریافت دی متیل بنزانتراسن و روغن کرچک)، پالپ گوجه فرنگی را نیز به میزان ۱۰، ۲۰ و ۴۰ میلی‌لیتر بر کیلوگرم به صورت گاوژ و روزانه قبل از تیمار با روغن کرچک تا پایان ۱۲ هفته دریافت کردند.

وزن موش‌ها در ابتدا و انتهای آزمایش اندازه‌گیری گردید و در طی دوره آزمایش، به طور هفتگی موهای ناحیه مورد مطالعه موش‌ها جهت سهولت برای تیمار موضعی و همچنین مشاهده آسیب، تراشیده شد و مشاهدات هفتگی جهت ثبت وقوع تومورهای پوست به دقت انجام شد.

مطالعه اثرات آنتی‌اکسیدانی: در پایان دوره آزمایش، هم‌زمان همه موش‌ها با ایجاد دررفتگی در مهره‌های گردن (Cervical

و ۰/۱ میلی لیتر DTNB ۰/۰۴ درصد به محلول شناور افزوده شد و بلافاصله رنگ حاصله در ۴۲۰nm اندازه گیری شد. فعالیت گلوتاتیون پراکسیداز به صورت میلی گرم پروتئین/ دقیقه/ میکرومول گلوتاتیون اکسید بیان گردید. فعالیت گلوتاتیون ردوکتاز با استفاده از روش Mohandas و همکاران (۲۷) بر اساس واکنش ذیل مورد سنجش قرار گرفت.



در حضور گلوتاتیون ردوکتاز، گلوتاتیون اکسیده، احیاء گردیده و هم زمان، NADPH به  $\text{NADP}^+$  اکسیده می شود. فعالیت آنزیم در دمای اتاق و با ناپدید شدن میزان NADPH در دقیقه با اندازه گیری اسپکتروفتومتری کاهش جذب نوری در ۳۴۰nm، تعیین گردید.

#### مطالعات میکروسکوپیکی:

از پوست موضع درگیر نمونه بافتی اخذ گردیده و از نمونه های فوق با استفاده از شیوه های رایج پاساژ بافت و تهیه مقاطع هیستوپاتولوژی، برش هایی با ضخامت ۵ میکرون و با روش رنگ آمیزی هماتوکسیلین - ائوزین تهیه شد.

#### تحلیل آماری داده ها:

داده های به دست آمده، به صورت  $\text{mean} \pm \text{SD}$  ارائه و اختلاف معنی دار بین گروه ها توسط آزمون ANOVA و آزمون تعقیبی Tukey در سطح معنی داری  $p < 0/05$  توسط نرم افزار آماری SPSS مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

## نتایج

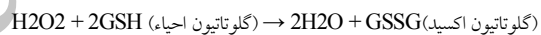
### تغییرات وزن بدن موش ها در گروه های مورد مطالعه

تغییرات ایجاد شده در وزن بدن موش ها در گروه های مورد مطالعه در جدول ارائه شده است. موش های ۱ (گروه شاهد سالم) افزایشی در متوسط وزن بدن داشتند ولی در مقایسه، افزایش متوسط وزن بدن موش های گروه ۲ (گروه شاهد کارسینوژن) کمتر بود. وزن سایر گروه ها در محدوده اوزان

میلی لیتر اسید استیک گلاسیال متوقف گردید. شدت جذب مخلوط رنگزای تشکیل شده در ۵۶۰nm اندازه گیری شد. هر واحد از فعالیت سوپراکسید دیسموتاز به صورت غلظت آنزیم مورد نیاز برای ممانعت از تولید رنگ تا ۵۰ درصد در ۱ دقیقه، تحت شرایط مطالعه، تعیین گردید.

فعالیت کاتالاز توسط روش Claiborne و بر اساس تجزیه پراکسید هیدروژن در ۲۴۰nm، مورد سنجش قرار گرفت (۸). به طور خلاصه، مخلوط مورد سنجش متشکل از ۱/۹۵ میلی لیتر بافر فسفات (۰/۰۱۹ M) و ۰/۰۵ میلی لیتر پرکسید هیدروژن (۰/۱۰٪) PMS (در حجم نهایی ۳ میلی لیتر بود. تغییرات در جذب، در ۲۴۰nm اندازه گیری شد. در نهایت نتیجه به شکل "فعالیت کاتالاز در دقیقه" محاسبه گردید.

فعالیت گلوتاتیون پراکسیداز با استفاده از روش Rotruck و همکاران (۳۶) و بر اساس واکنش ذیل مورد سنجش قرار گرفت.



گلوتاتیون پراکسیداز، در هموژنات بافتی، گلوتاتیون را اکسیده کرده که به طور هم زمان پراکسید هیدروژن به آب احیاء می گردد. این واکنش پس از ۱۰ دقیقه توسط تری کلرواستیک اسید متوقف و گلوتاتیون باقیمانده توسط محلول دی تیوبیس نیتروبنزوئیک اسید (Dithiobis nitrobenzoic acid; DTNB) مجدداً فعال گردیده و منجر به تشکیل ترکیب رنگی می گردد که با اسپکتروفتومتر در ۴۲۰nm اندازه گیری می شود. مخلوط واکنشگر متشکل از ۰/۲ میلی لیتر اتیلن دی آمین تتر-استیک اسید (ethylenediamine tetra-acetic acid; EDTA) ۰/۸mM، ۰/۱ میلی لیتر آزید سدیم (sodium azide) ۱۰mM، ۰/۱ میلی لیتر پراکسید هیدروژن ۲/۵mM و ۰/۲ میلی لیتر هموژنات بود که در ۳۷ درجه سانتی گراد به مدت ۱۰ دقیقه انکوبه گردید. واکنش با افزودن ۰/۵ میلی لیتر تری کلرواستیک اسید ۱۰٪ متوقف و لوله ها با ۲۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۱۵ دقیقه سانتریفیوژ شدند. ۳ میلی لیتر دی سدیم هیدروژن ۰/۸ mM

جدول ۲- مقایسه تغییرات مورفولوژیک پوست موش‌ها در گروه‌های مورد آزمایش

گروه‌های مورد مطالعه	تعداد موش‌ها در طول مدت آزمایش	درصد موش‌های مبتلا به پاپیلوم بعد از ۱۲ هفته
شاهد سالم	۱۰	۰
شاهد کارسینوژن	۱۰	۹۳/۲۵±۳/۵
SI ۱۰	۱۰	۶۸/۷۵±۲/۴ <sup>a</sup>
SI ۲۰	۱۰	۴۱/۲۵±۲/۲ <sup>b</sup>
SI ۴۰	۱۰	۲۶/۵۰±۱/۵ <sup>c</sup>

مقادیر به صورت میانگین ± انحراف معیار (mean±SD) برای ۱۰ سر موش صحرائی در هر گروه ارائه شده است.  
 a:  $p < 0.05$ ; b:  $p < 0.01$  و c:  $p < 0.001$ . در مقایسه با گروه شاهد کارسینوژن.

#### آسیب‌شناسی بافتی در گروه‌های مورد مطالعه

در مشاهدات ریزینی، موش‌های گروه شاهد سالم دارای ساختار بافتی طبیعی در پوست خود بودند (نگاره ۱). مقاطع بافتی پوست موش‌های گروه شاهد کارسینوژن پس از ۱۲ هفته تیمار با دی متیل بنزانتراسن و روغن کرچک حاکی از وقوع پاپیلوم در آنها بود. پاپیلوم‌ها علائم هیپرکراتوز، پاراکراتوز و آکانتوز را نشان دادند (نگاره ۲). در برخی قسمت‌ها ارتشاح سلول‌های آماسی، اتساع و پرخونی عروق در زیر جلد نواحی مبتلا نیز مشهود بود. در بعضی از موارد، وقوع دیسپلازی و کارسینوم سلول‌های سنگفرشی نیز دیده می‌شد به طوری که، تغییرات مشخص آتیپی، درجات مختلف عدم تمایز و تهاجم به داخل استروما با تخریب لایه بازال و کیست‌های شاخی در قسمت‌های مختلف جلب توجه می‌کرد (نگاره ۳). در برخی از موش‌ها فقط تغییرات دیسپلاستیک سلول‌های سنگفرشی دیده می‌شد و لایه بازال سالم بود. موش‌های گروه ۳ (SI ۱۰) بهبود قابل توجهی در ساختار بافتی پوستشان از خود نشان ندادند ولی تا حدودی اثرات مفید پالپ گوجه فرنگی را در مقایسه با گروه ۲ (شاهد کارسینوژن) از خود بروز دادند. مقاطع بافتی تهیه شده از پوست این موش‌ها علائم هیپرپلازی متوسط همراه با هیپرکراتوز، پاراکراتوز، آکانتوز و پاپیلوماتوز را از خود نشان

بین گروه‌های شاهد سالم و شاهد کارسینوژن بود طوری که، وزن موش‌های گروه‌های ۳ (SI ۱۰) اندکی بیشتر از گروه شاهد کارسینوژن بود و وزن موش‌های گروه ۵ (SI ۴۰) نزدیک به وزن موش‌های گروه شاهد سالم بود (جدول ۱).

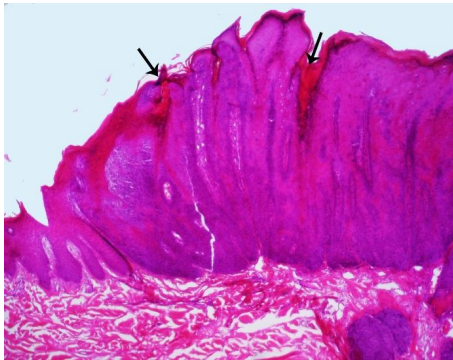
جدول ۱- مقایسه تغییرات متوسط وزن بدن موش‌ها در گروه‌های مورد آزمایش

گروه‌های مورد مطالعه	متوسط وزن اولیه در آغاز مطالعه	متوسط وزن نهایی در پایان مطالعه
شاهد سالم	۲۷/۶۸±۲/۲۵	۳۹/۶۳±۲/۴۹
شاهد کارسینوژن	۲۷/۸۵±۲/۴۹	۲۹/۳۴±۱/۳۵
SI ۱۰	۲۸/۱۲±۳/۱۵	۳۳/۱۶±۳/۵۲ <sup>a</sup>
SI ۲۰	۲۶/۹۷±۱/۶۴	۳۶/۷۵±۲/۴۵ <sup>b</sup>
SI ۴۰	۲۷/۳۶±۲/۴۸	۳۸/۹۴±۳/۸۲ <sup>c</sup>

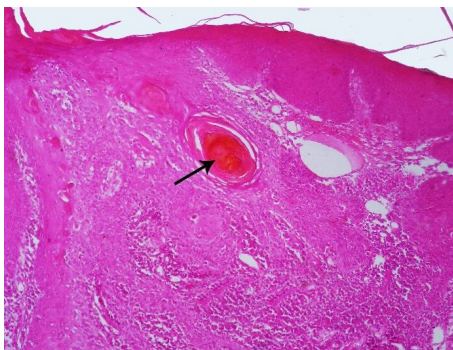
مقادیر به صورت میانگین ± انحراف معیار (mean±SD) برای ۱۰ سر موش صحرائی در هر گروه ارائه شده است.  
 a:  $p < 0.05$ ; b:  $p < 0.01$  و c:  $p < 0.001$ . در مقایسه با گروه شاهد کارسینوژن.

#### تغییرات مورفولوژیک پوست در گروه‌های مورد مطالعه

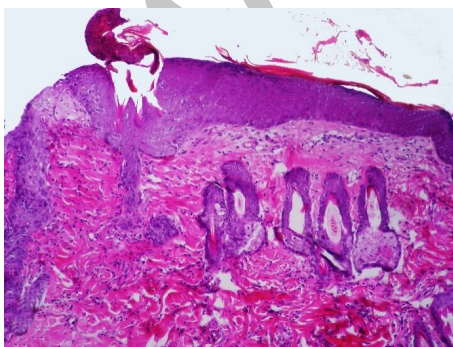
پس از ۱۲ هفته تیمار، در پوست موش‌های گروه ۱ (گروه شاهد سالم) هیچگونه رشد پاپیلومایی در اثر تیمار با استون ایجاد نشد. این در حالی است که، اغلب موش‌های گروه ۲ (گروه شاهد کارسینوژن)، رشدهای پاپیلومایی را در پوست خود نشان دادند. تیمار با پالپ گوجه فرنگی در گروه‌های ۳ (SI ۱۰) و ۴ (SI ۲۰) میزان ابتلا به پاپیلوم را به صورت وابسته به دز و به طور معنی‌دار کاهش داد (به ترتیب  $p < 0.05$  و  $p < 0.01$ ). موش‌های گروه ۵ (SI ۴۰) کاهش شدید و معنی‌داری ( $p < 0.001$ ) را در میزان ابتلا به پاپیلوم در مقایسه با گروه ۲ (گروه شاهد کارسینوژن) نشان دادند. (جدول ۲).



نگاره ۲- نمای ریزبینی از پوست یک موش از گروه ۲ (گروه شاهد کارسینوژن) که وجود پاپیلوم با علائم هیپرکراتوز (پیکان‌ها)، پاراکراتوز و آکانتوز را نشان می‌دهد (H&E، ۲۵۰×).



نگاره ۳- نمای ریزبینی از پوست یک موش از گروه ۲ (گروه شاهد کارسینوژن) که وقوع دیسپلازی و کارسینوم سلول‌های سنگفرشی را با تغییرات مشخص آتپیک، درجات مختلف عدم تمایز و تهاجم به داخل استروما با تخریب لایه بازال و کیست‌های شاخی (پیکان) را نشان می‌دهد (H&E، ۲۵۰×).



نگاره ۴- نمای ریزبینی از پوست یک موش از گروه ۳ (گروه تیمار با دی متیل بنزانتراسن و دز ۱۰ میلی‌لیتر بر کیلوگرم پالپ گوجه‌فرنگی) که علائم هیپرپلازی متوسط همراه با هیپرکراتوز، آکانتوز و پاپیلوماتوز خفیف را از خود نشان می‌دهد (H&E، ۲۵۰×).

دادند (نگاره ۴). موش‌های گروه ۴ (SI ۲۰) نیز تغییرات هیپرپلازی و هیپرکراتوز متوسط، پاراکراتوز و آکانتوز را از خود نشان دادند (نگاره ۵). موش‌های گروه ۵ (SI ۴۰)، هیپرپلازی و هیپرکراتوز خیلی ملایم و آکانتوز جزعی را در پوستشان نشان دادند و در مجموع دارای ساختار بافتی نزدیک به طبیعی بودند (نگاره ۶).

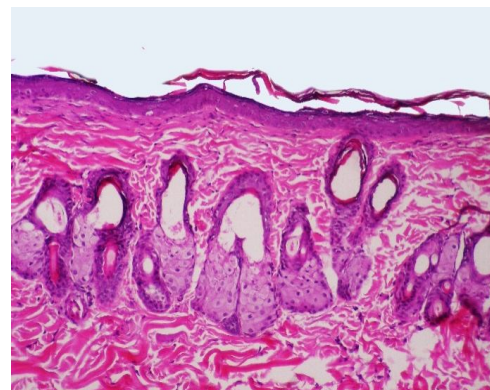
تغییرات ایجاد شده در ضخامت لایه شاخی به دلیل هیپرکراتوز بین گروه‌های مختلف در جدول ۳ ارائه گردیده است.

جدول ۲- مقایسه تغییرات ضخامت لایه شاخی پوست موش‌ها پس از ۱۲ هفته تیمار در گروه‌های مورد آزمایش

گروه‌های مورد مطالعه	تعداد موش‌ها در طول مدت آزمایش	ضخامت لایه شاخی پوست بعد از ۱۲ هفته (میکرون)
شاهد سالم	۱۰	۶۷۵۲±۰/۳۳ <sup>c</sup>
شاهد کارسینوژن	۱۰	۱۸۷۴±۰/۷۵
SI ۱۰	۱۰	۱۵/۸۲±۰/۶۳ <sup>a</sup>
SI ۲۰	۱۰	۱۱/۳۵±۰/۵۹ <sup>b</sup>
SI ۴۰	۱۰	۷/۲۵±۰/۴۵ <sup>c</sup>

مقادیر به صورت میانگین ± انحراف معیار (mean±SD) برای ۱۰ سر موش صحرایی در هر گروه ارائه شده است.

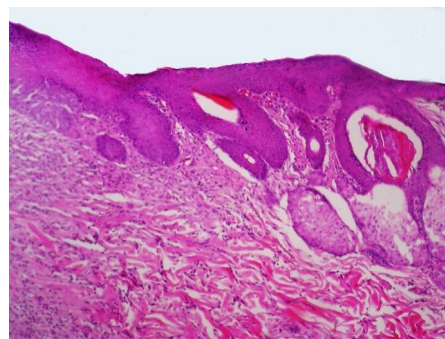
a:  $p < 0/05$ ; b:  $p < 0/01$ ; c:  $p < 0/001$ . در مقایسه با گروه شاهد کارسینوژن.



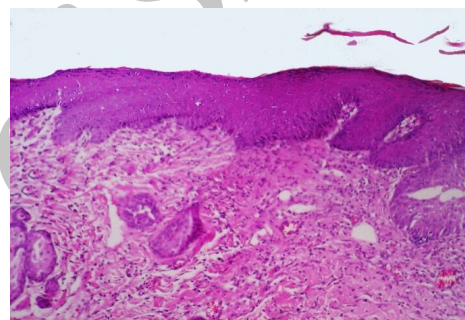
نگاره ۱- نمای ریزبینی از پوست یک موش از گروه ۱ (گروه شاهد سالم) که دارای ساختار بافتی طبیعی است (H&E، ۲۵۰×).

**تغییرات فعالیت آنتی اکسیدانی در گروه‌های مورد مطالعه**

نتایج سنجش فراسنجه‌های بیوشیمیایی آنتی‌اکسیدانی بافت کبد موش‌های مورد آزمایش در گروه‌های مختلف در جدول ۴ ارائه شده است. در موش‌های گروه ۲ (شاهد کارسینوزن) میزان پراکسیداسیون لیپیدی (Lipid peroxidation; LPO)، افزایش و به طور همزمان میزان فعالیت آنزیم‌های آنتی-اکسیدانی سوپراکسید دیسموتاز (SOD)، کاتالاز (CAT)، گلوتاتیون پراکسیداز (GPx) و گلوتاتیون ردوکتاز (GR) نسبت به گروه شاهد سالم کاهش یافته بود. در تمامی گروه‌های تیمار با پالپ گوجه فرنگی (گروه‌های ۳، ۴ و ۵) به درجات مختلف میزان پراکسیداسیون لیپیدی، کاهش و میزان فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی سوپراکسید دیسموتاز، کاتالاز و گلوتاتیون پراکسیداز در مقایسه با گروه شاهد کارسینوزن افزایش یافته بود. تغییرات ایجاد شده در میزان پراکسیداسیون لیپیدی و میزان فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی سوپراکسید دیسموتاز، کاتالاز و گلوتاتیون پراکسیداز در گروه ۳ (SI ۱۰) نسبتاً ضعیف و غیر معنی‌دار بود ( $p > 0.05$ ) و در گروه‌های ۴ و ۵ (SI ۴۰)، این تغییرات قابل توجه و معنی‌دار ( $p < 0.05$ ) بود.



نگاره ۵- نمای ریزبینی از پوست یک موش از گروه ۴ (گروه تیمار با دی متیل بنزانتراسن و دز ۲۰ میلی‌لیتر بر کیلوگرم پالپ گوجه‌فرنگی) که تغییرات هیپرپلازی متوسط و آکانتوز را از خود نشان می‌دهد (H&E x250).



نگاره ۶- نمای ریزبینی از پوست یک موش از گروه ۵ (گروه تیمار با دی متیل بنزانتراسن و دز ۴۰ میلی‌لیتر بر کیلوگرم پالپ گوجه‌فرنگی) که هیپرپلازی و هیپرکراتوز خیلی ملایم و آکانتوز جزعی را از خود نشان می‌دهد (H&E x250).

جدول ۴- مقایسه فعالیت آنتی‌اکسیدانی در بافت کبد موش‌ها در گروه‌های مورد آزمایش

گروه‌ها	پارامترها	گروه‌ها			
مالون‌دی‌آلدئید (nmol/g protein)	سوپراکسید دیسموتاز (U/mg protein)	کاتالاز (U/mg protein)			
گلوکاتاتیون پراکسیداز (U/mg protein)	گلوکاتاتیون ردوکتاز (U/mg protein)				
شاهد سالم	۳/۵۶±۰/۱۵ <sup>bcd</sup>	۱۳/۶۶±۰/۵۳ <sup>bcd</sup>	۶۴/۶۴±۲/۱۱ <sup>bcd</sup>	۲۲/۸۱±۱/۶۳ <sup>bcd</sup>	۱۲۱/۴۲±۵/۶۳ <sup>bcd</sup>
شاهد کارسینوزن	۵/۲۰±۰/۲۱ <sup>ade</sup>	۹/۱۵±۰/۳۱ <sup>ade</sup>	۴۱/۷۲±۱/۱۳ <sup>ade</sup>	۱۷/۴۶±۰/۸۰ <sup>ade</sup>	۸۶/۹۰±۳/۵۲ <sup>ade</sup>
SI ۱۰	۵/۱۷±۰/۲۵ <sup>ae</sup>	۹/۳۵±۰/۶۲ <sup>ae</sup>	۴۳/۱۱±۱/۱۴ <sup>ae</sup>	۱۸/۱۰±۰/۹۱ <sup>ae</sup>	۸۸/۳۱±۳/۶۹ <sup>ae</sup>
SI ۲۰	۴/۸۸±۰/۲۷ <sup>ab</sup>	۱۰/۷۶±۰/۴۶ <sup>ab</sup>	۵۲/۱۲±۱/۸۳ <sup>ab</sup>	۱۹/۱۰±۱/۱۲ <sup>ab</sup>	۱۰۴/۶۲±۳/۱۴ <sup>ab</sup>
SI ۴۰	۳/۶۴±۰/۱۸ <sup>bc</sup>	۱۲/۹۷±۰/۵۲ <sup>bc</sup>	۶۲/۱۰±۱/۷۹ <sup>bc</sup>	۲۰/۳۲±۱/۳۱ <sup>bc</sup>	۱۱۶/۳۷±۴/۱۲ <sup>bc</sup>

a: اختلاف معنی‌دار با گروه ۱، b: اختلاف معنی‌دار با گروه ۲، c: اختلاف معنی‌دار با گروه ۳، d: اختلاف معنی‌دار با گروه ۴، e: اختلاف معنی‌دار با گروه ۵، f: اختلاف معنی‌دار با گروه ۶ ( $p < 0.05$ ).



## بحث

در مدت ۱۲ هفته آزمایش، افزایش تدریجی وزن بدن در تمامی گروه‌های مورد مطالعه وجود داشت. کاهش وزن ایجاد شده در وزن بدن موش‌های گروه شاهد کارسینوژن احتمالاً به دلیل رشد تومور و کاهش مصرف غذا بود. افزایش وزن بدن موش‌های تحت تیمار با پالپ گوجه فرنگی نشانگر اثرات مفید گوجه فرنگی در کنترل عوارض جانبی ناشی از القا سرطان پوست و بهبود وضعیت عمومی حیوانات بصورت وابسته به دز می‌باشد. در بررسی ما تیمار پوست موش‌ها با دی متیل بنزانتراسن و روغن کرچک باعث ایجاد تغییرات سرطانی در پوست گردید. کاربرد موضعی دی متیل بنزانتراسن و روغن کرچک، باعث آسیب DNA سلول‌ها در اثر التهاب و استرس اکسیداتیو در پوست می‌شود که ممکن است به پاپیلومای پوست منجر گردد. دی متیل بنزانتراسن ترکیب اضافی با DNA ژنومی ایجاد می‌کند (۲۸) و باعث جهش ژن‌های RAS و p53 می‌شود (۴۱ و ۲۶) که ممکن است نقش مهمی را در ایجاد و پیشرفت سرطان پوست، از طریق القا تکثیر سلولی و رگزایی بر عهده داشته باشد (۱۶). دی متیل بنزانتراسن در منطقه آسیب دیده پوست باعث استرس اکسیداتیو شده و در نهایت منجر به سرطان می‌شود.

نتایج بررسی حاضر نشان داد که ماده کارسینوژن دی متیل بنزانتراسن منجر به کاهش فعالیت SOD، CAT، GPx و GR می‌شود. اختلال در پتانسیل آنتی‌اکسیدانی آنزیمی نشان می‌دهد که موش‌های تحت تیمار با دی متیل بنزانتراسن و روغن کرچک قادر به مهار رادیکال‌های آزاد که باعث آسیب بافت‌ها می‌شوند، نیستند. مشخص شده است که تنش‌های اکسیداتیو باعث پیشرفت آسیب به سمت سرطان می‌شود (۲۶ و ۱۶). با توجه به ارتباط بین استرس اکسیداتیو و التهاب بافت (۷)، بررسی حاضر تأیید می‌کند که آسیب ناشی از دی متیل بنزانتراسن می‌تواند باعث استرس اکسیداتیو بافت شود. القاء استرس اکسیداتیو در بافت کبد، توسط افزایش MDA به

عنوان شاخص پراکسیداسیون لیپیدی و وضعیت نابسامان آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان کبد موش‌های تیمار شده با دی متیل بنزانتراسن، مورد تأیید قرار می‌گیرد. در این مطالعه فعالیت آنتی‌اکسیدانی پالپ گوجه فرنگی با اندازه‌گیری میزان MDA کبد و فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی آن مورد ارزیابی قرار گرفت به طوری که، دی متیل بنزانتراسن باعث افزایش MDA کبد و کاهش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی در مقایسه با گروه شاهد سالم شد. در مطالعه ما، پالپ گوجه فرنگی به طور معنی‌داری وضعیت سیستم تدافعی آنتی‌اکسیدانی را در موش‌های تیمار شده با دی متیل بنزانتراسن بهبود بخشید. این نتایج نشان می‌دهد که عدم تعادل بین استرس اکسیداتیو و تشکیل آنتی‌اکسیدان‌ها می‌تواند متعاقب تیمار با دی متیل بنزانتراسن به‌عنوان آغازگر و روغن کرچک به‌عنوان پیش‌برنده سرطان ایجاد شود و اینکه عصاره پالپی گوجه فرنگی می‌تواند از این روند آسیب جلوگیری کند، اثرات درمانی و پیشگیرانه آنرا از سرطان پوست نشان می‌دهد. فعالیت آنتی‌اکسیدانی عصاره پالپی گوجه فرنگی در این مطالعه با نظرات سایر محققین نیز هماهنگ می‌باشد (۳۴ و ۳۲، ۵). یافته‌های بیوشیمیایی مطالعه حاضر، در کنار نتایج آسیب‌شناسی بافتی، نشان می‌دهد که تیمار با عصاره پالپی گوجه فرنگی شدت آسیب پوست را کاهش داده و مانع از آسیب اکسیداتیو آن می‌گردد.

ارزیابی‌های آسیب‌شناسی در بررسی حاضر نشان داد که پالپ گوجه‌فرنگی به‌صورت وابسته به دز می‌تواند تغییرات ایجاد شده در موقع بروز سرطان پوست را کنترل کرده و از رشد تومور جلوگیری کند به طوری که در ارزیابی بافت‌شناسی، پوست موش‌های گروه تیمار با دز بالای گوجه فرنگی ظاهر نزدیک به طبیعی را در مقایسه با موش‌های شاهد سالم داشتند. یافته‌های هیستوپاتولوژی به‌دست آمده از این بررسی در توافق با نشانی‌ها و شواهد با نتایج به دست آمده از ارزیابی‌های بیوشیمیایی همخوانی دارد.



یافت می‌شود، منحصر به فرد است. (۳۴ و ۵). فعالیت آنتی-اکسیدانی لیکوپن عمدتاً به خصوصیات پاکسازی اکسیژن منفرد و رادیکال‌های پراکسیل آن بستگی دارد. در کنار فعالیت آنتی‌اکسیدانی، مکانیسم‌های غیر اکسیداتیو نظیر تنظیم ارتباطات اتصالات بین سلولی، تنظیمات هورمونی و سیستم ایمنی و تنظیم مسیرهای متابولیکی زنبوبوتیک‌ها نیز برای نقش ضدسرطانی لیکوپن مورد توجه قرار گرفته‌اند (۳۴ و ۳۲، ۵). مطالعات اپیدمیولوژیک و تجربی پیشنهاد کرده‌اند که ارتباطی قوی بین مصرف لیکوپن و کاهش خطر ابتلا به انواع سرطان‌ها وجود دارد (۳۴ و ۵). از سوی دیگر، مشخص شده است که لیکوپن در شرایط درون تنی (in vivo) و برون تنی (in vitro) دارای اثرات پیشگیرانه در برابر آسیب DNA در اثر زنبوبوتیک‌ها می‌باشد (۴۰ و ۳۸، ۱۹، ۱۷). بنابراین، لیکوپن موجود در گوجه فرنگی از آسیب DNA توسط القا مسیرهای سمیت‌زدایی و یا خاصیت پاکسازی رادیکال‌های آزاد، پیشگیری می‌کند و بدین ترتیب آسیب اکسیداتیو DNA را کاهش می‌دهد (۳۳ و ۱۹، ۴). در کنار لیکوپن، مواد دیگر (گاما-توکوفرول، آلفا توکوفرول، بتا کاروتن، فیتوفلون و فیتونن) موجود در گوجه فرنگی نیز در القا اثرات ضدسرطانی گوجه فرنگی دخیل هستند (۳۵). همچنین اثرات آنتی-پرولیفراتیو لیکوپن ممکن است در خصوصیات ضد سرطانی گوجه فرنگی مشارکت داشته باشند. مطالعات متعدد آزمایشگاهی خاصیت آنتی‌پرولیفراتیو لیکوپن را در رده‌های مختلف سلول‌های سرطانی ثابت کرده‌اند. Amir و همکاران در سال ۱۹۹۹ کاهش رشد وابسته به دز سلول‌های لوسمی پرومیلوسیتی HL-60 را متعاقب تیمار با لیکوپن توضیح داده‌اند (۳). در سری دیگری از مطالعات، تحریک رشد سلول‌های سرطان پستان MCF-7 (Michigan Cancer Foundation-7) توسط فاکتور رشد شبه انسولینی (insulin-like growth factor I; IGF-I) به طور قابل ملاحظه‌ای توسط لیکوپن کاهش یافته است (۲۳). پرولیفراسیون سلول‌های LNCaP

اثرات مفید گوجه فرنگی احتمالاً به توانایی آن برای تحریک آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان در سلول مربوط می‌شود. این افزایش در فعالیت آنزیم‌ها به طور موثری باعث کاهش تولید گونه‌های فعال اکسیژن (Reactive oxygen species; ROS) و پراکسیداسیون لیپیدی (Lipid Peroxidation; LPO) در پوست شده و در نتیجه ممکن است بروز پاپیلومای پوست را در مناطق تحت درمان کاهش دهد. بنابراین، نتایج آسیب-شناسی بافتی و ارزیابی فعالیت آنتی‌اکسیدانی نشان می‌دهد که مصرف روزانه گوجه فرنگی به‌طور خوراکی می‌تواند اثرات زیست محیطی را که منجر به سرطان پوست می‌شوند، مهار کند. نتایج حاصل از مطالعه حاضر نشان می‌دهد که گوجه فرنگی می‌تواند تکثیر سلولی و همچنین هیپرپلازی، دیسپلازی و رشد پاپیلومای پوست را مهار کند. تحقیقات بیشتری برای درک مکانیسم عملکرد ترکیبات موجود در گوجه فرنگی به عنوان یک عامل موثر در درمان سرطان در سطح مولکولی مورد نیاز است.

در این مطالعه پالپ گوجه فرنگی به طور موثری اثرات کارسینوژنی دی متیل بنزانتراسن و روغن کرچک را کاهش داد که این اثر با کاهش میزان وقوع تغییرات پیش سرطانی در پوست موش‌ها مشخص گردید. مکانیسم‌های مختلفی برای اثرات ضدسرطانی گوجه فرنگی در سرطان پوست، می‌تواند مورد توجه قرار گیرد. اگرچه پیشگیری از سرطان توسط گوجه فرنگی ممکن است توسط مکانیسم‌های متعددی انجام شود، ولی یکی از مهمترین این مکانیسم‌ها فعالیت آنتی‌اکسیدانی ترکیبات موجود در گوجه فرنگی می‌باشد. گوجه فرنگی دارای محتوای بالایی از لیکوپن و بیوفلاونوئیدها است که توانایی فوق‌العاده‌ای برای به حداقل رساندن اثرات مخرب رادیکال‌های آزاد دارند و به موجب آن در بین عوامل ضد سرطان طبقه‌بندی شده‌اند. لیکوپن که مهمترین کاروتنوئید موجود در پلاسمای انسان، بافت‌ها و غذا می‌باشد، از این لحاظ که فقط یک منبع غذایی دارد و تنها در گوجه فرنگی

مکانیسم یا مکانیسم های مؤثر در عملکرد فارماکولوژیکی آن در این مورد و همچنین تاثیر انواع مختلف عصاره با دزهای متفاوت نیاز به مطالعات آتی دارد.

#### تشکر و سپاسگزاری

این مقاله از طرح تحقیقاتی که با بودجه پژوهشی و حمایت مالی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز به انجام رسیده است، استخراج شده است. بدینوسیله از معاونت پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز تشکر و قدردانی می‌گردد.

#### REFERENCES

1. Aboul-Enein, A.M., Abu El-Ela, F., Shalaby, E.A., El-Shemy, H.A. (2012): Traditional medicinal plants research in Egypt: Studies of antioxidant and anticancer activities. *J. Med. Plant Res.* 6(5):689-703.
2. Agrawal, R.C., Jain, R., Raja, W., Ovais, M. (2009): Anticarcinogenic effects of *Solanum lycopersicum* fruit extract on Swiss albino and C57 Bl mice. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 10(3):379-382.
3. Amir, H., Karas, M., Giat, J., Danilenko, M., Levy, R., Yermiahu, T. et al. (1999): Lycopene and 1,25-dihydroxyvitamin D3 cooperate in the inhibition of cell cycle progression and induction of differentiation in HL-60 leukemic cells. *Nutr. Cancer.* 33:105-112.
4. Astorg, P., Gradelet, S., Berges, R., Suschetet, M. (1997): Dietary lycopene decreases the initiation of liver preneoplastic foci by diethylnitrosamine in the rat. *Nutr. Cancer.* 29:60-68.
5. Bhuvaneswari, V., Nagini, S. (2005): Lycopene: a review of its potential as an anticancer agent. *Curr. Med. Chem. Anticancer Agents.* 5:627-635.
6. Bleuel, K., Popp, S., Fusenig, N.E., Stanbridge, E.J., Boukamp, P. (1999): Tumor suppression in human skin carcinoma cells by chromosome 15 transfer or thrombospondin-1 overexpression through halted tumor vascularization. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 96(5):2065-2670.

(LNCaP: Lymph Node Carcinoma of the Prostate) سرطان پروستات انسان، ۶، ۲۴ و ۴۸ ساعت پس از تزریق لیکوپین تا ۳۳ درصد مهار شده است (۲۱ و ۲۰). در رده سلول Hep3B هپاتومای انسان، لیکوپین رشد سلول‌های توموری را به طور وابسته به دز مهار کرده است (۳۱). نتایج مشابهی در مورد سلول‌های SK-Hep1 هپاتومای انسان مشاهده شده است (۲۲). در کنار آزمایشات برون‌تنی، مطالعات درون‌تنی نیز مهار پرولیفراسیون سلول‌ها را در کریپت‌های کولون موش‌های صحرایی که با آب گوجه فرنگی به میزان ۲ درصد در آب آشامیدنی تیمار شده بودند، نشان داده است (۳۹). به همین ترتیب، مهار پرولیفراسیون سلولی در اپیتلیوم یوروتلیال نرمال و کارسینومای سلول‌های ترانزیشنال مثانه موش‌های صحرایی که با لیکوپین به میزان ۰/۰۰۲۵ درصد در آب آشامیدنی تیمار شده بودند، نشان داده شده است (۳۰). یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد که عصاره پالپی گوجه فرنگی از طریق کنترل تغییرات پیش‌سرطانی ایجاد شده توسط دی متیل بنزانتراسن در پوست دارای فعالیت ضد سرطانی می‌باشد که از این نظر با مطالعه تجربی Agrawal و همکاران در سال ۲۰۰۹ که اثرات ضد سرطانی عصاره گوجه فرنگی بر کارسینوم پوست تجربی القا شده توسط 7,12-dimethyl-benz[a]anthracene را در موش C57 Bl و خرگوش سفید (Swiss albino and C57 Bl mice) مورد مطالعه قرار داده بودند (۲)، همخوانی دارد.

با توجه به نتایج سایر مطالعات نیز چنین به نظر می‌رسد که این عملکرد عصاره پالپی گوجه فرنگی ممکن است عمدتاً به دلیل فعالیت آنتی‌اکسیدانی آن باشد. با توجه به نتایج این مطالعه پیشنهاد می‌شود که گوجه فرنگی می‌تواند به عنوان یک منبع قابل دسترس به صورت مکمل و افزودنی غذایی و یا از طریق صنایع داروسازی جهت پیشگیری یا بهبود سرطان پوست مورد استفاده قرار گیرد. در هر صورت، شناخت دقیق ماده یا مواد مؤثر اصلی این عصاره، تعیین دقیق مکان و

7. Chidambaram, J., Carani Venkatraman, A. (2010): *Cissus quadrangularis* stem alleviates insulin resistance, oxidative injury and fatty liver disease in rats fed high fat plus fructose diet. *Food Chem. Toxicol.* 48(8-9):2021-2029.
8. Claiborne, A. (1985): Catalase activity. In: *CRC Handbook of methods for oxygen radical research*, (ed. Boca Raton FL). CRC Press: Florida; 283-284.
9. Das, I., Das, S., Saha, T. (2010): Saffron suppresses oxidative stress in DMBA-induced skin carcinoma: A histopathological study. *Acta Histochemica.* 112:317-327.
10. Enya, J., Shinohara, H., Yoshida, S., Tsukiboshi, T., Negishi, H., Suyama, K., Tsushima, S. (2006). Culturable leaf-associated bacteria on tomato plants and their potential as biological control agents. *Microb. Ecol.* 53: 524-536.
11. FAOSTAT. (2007): FAOSTAT agricultural production database <http://faostat.fao.org/site/336/default.asp>.
12. Fraga, C.G., Leibovitz, B.E., Tappel, A.L. (1988): Lipid peroxidation measured as thiobarbituric acid-reactive substances in tissue slices: characterization and comparison with homogenates and microsomes. *Free Radic. Biol. Med.* 4(3):155-161.
13. Franceschi, S., Bidoli, E., Baron, A.E., Barra, S., Talamini, R., Serraino, D., et al. (1991): Nutrition and cancer of the oral cavity and pharynx in north-east Italy. *Int. J. Cancer.* 47:20-25.
14. Freitas, R.M. (2009): The evaluation of effects of lipoic acid on the lipid peroxidation, nitrite formation and antioxidant enzymes in the hippocampus of rats after pilocarpine-induced seizures. *Neuroscience Lett.* 455(2):140-144.
15. Freitas, R.M., Vasconcelos, S.M.M., Souza, F.C.F., Viana, G.S.B., Fonteles, M.M.F. (2005): Oxidative stress in the hippocampus after pilocarpine-induced status epilepticus in Wistar rats. *FEBS Journal.* 272(6):1307-1312.
16. Frenkel, K., Wei, L., Wei, H. (1995): 7,12-dimethylbenz[a]anthracene induces oxidative DNA modification in vivo. *Free Radic. Biol. Med.* 19:373-380.
17. Ferreira, A.L., Salvadori, D.M., Nascimento, M.C., Rocha, N.S., Correa, C.R., Pereira, E.J., et al. (2007): Tomato-oleoresin supplement prevents doxorubicin-induced cardiac myocyte oxidative DNA damage in rats. *Mutat. Res.* 631:35.
18. Giovanelli, G., Paradiso, A. (2002): Stability of dried and intermediate moisture tomato pulp during storage. *J. Agric. Food Chem.* 50:7277-7281.
19. Gradelet, S., Le Bon, A.M., Berges, R., Suschelet, M., Astorg, P. (1998): Dietary carotenoids inhibit aflatoxin B1-induced liver preneoplastic foci and DNA damage in the rat: role of the modulation of aflatoxin B1 metabolism. *Carcinogenesis.* 19:403-411.
20. Hwang, E.S., Bowen, P.E. (2004): Cell cycle arrest and induction of apoptosis by lycopene in LNCaP human prostate cancer cells. *J. Med. Food.* 7:284-289.
21. Hwang, E.S., Bowen, P.E. (2005): Effects of lycopene and tomato paste extracts on DNA and lipid oxidation in LNCaP human prostate cancer cells. *Biofactors.* 23:97-105.
22. Hwang, E.S., Lee, H.J. (2006): Inhibitory effects of lycopene on the adhesion, invasion, and migration of SK-Hep1 human hepatoma cells. *Exp. Biol. Med.* 231:322-327.
23. Karas, M., Amir, H., Fishman, D., Danilenko, M., Segal, S., Nahum, A. et al. (2000): Lycopene interferes with cell cycle progression and insulin-like growth factor I signaling in mammary cancer cells. *Nutr. Cancer.* 36:101-111.
24. Kashfi, K., Rigas, B. (2005): Non-COX-2 targets and cancer: expanding the molecular target repertoire of chemoprevention. *Biochem. Pharmacol.* 70:969-986.
25. Lehman, T.A., Modali, R., Boukamp, P., Stanek, J., Bennett, W.P., Welsh, J.A., et al. (1993): p53 mutations in human immortalized epithelial cell lines. *Carcinogenesis.* 14(5):833-839.
26. Lutz, W., Nowakowska-Swirta, E. (2002): Genep53 mutations, protein p53, and anti-p53 antibodies as biomarkers of cancer process. *Int. J. Occup. Med. Environ. Health.* 15:209-218.

27. Mohandas, J., Marshall, J.J., Duggin, G.G., Horvath, J.S., Tiller, D.J. (1984): Low activities of glutathione-related enzymes as factors in the genesis of urinary bladder cancer. *Cancer Res.* 44(11):5086-5091.
28. Moschel, R.C., Baird, W.M., Dipple, A. (1977): Metabolic activation of the carcinogen 7,12-dimethylbenz[a]anthracene for DNA binding. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 76:1092-1098.
29. Nishikimi, M., Appaji, N., Yagi, K. (1972): The occurrence of superoxide anion in the reaction of reduced phenazine methosulfate and molecular oxygen. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 46(2):849-854.
30. Okajima, E., Tsutsumi, M., Ozono, S., Akai, H., Denda, A., Nishino, H. et al. (1998): Inhibitory effect of tomato juice on rat urinary bladder carcinogenesis after N-butyl-N-(4-hydroxybutyl) nitrosamine initiation. *Jpn. J. Cancer Res.* 89:22-26.
31. Park, Y.O., Hwang, E.S., Moon, T.W. (2005): The effect of lycopene on cell growth and oxidative DNA damage of Hep3B human hepatoma cells. *Biofactors.* 23:129-139.
32. Rao, A.V., Agarwal, S. (2000): Role of antioxidant lycopene in cancer and heart disease, *J. Am. Coll. Nutr.* 19(5):563-569.
33. Rao, A.V., Agarwal, S. (1999): Role of lycopene as antioxidant carotenoid in the prevention of chronic disease. *Nutr. Res.* 19:305-323.
34. Rao, A.V., Ray, M.R., Rao, L.G. (2006): Lycopene. *Adv. Food. Nutr. Res.* 51:99-164.
35. Richelle, M., Bortlik, K., Liardet, S., Hager, C., Lambelet, P., Baur, M. et al. (2002): A food-based formulation provides lycopene with the same bioavailability to humans as that from tomato paste. *J. Nutr.* 132:404-408.
36. Rotruck, J.T., Pope, A.L., Ganther, H.E., Swanson, A.B., Hafeman, D.G., Hoekstra, W.G. (1973) Selenium: biochemical role as a component of glutathione peroxidase. *Science.* 179(73):588-590.
37. Santos, I.M.S., de Freitas, R.L.M., da Silva, E.P., et al. (2010): Effects of ubiquinone on hydroperoxide concentration and antioxidant enzymatic activities in the rat hippocampus during pilocarpine-induced seizures. *Brain Res.* 315:33-40.
38. Scolastici, C., Alves de Lima, R.O., Barbisan, L.F., Ferreira, A.L., Ribeiro, D.A., Salvadori, D.M. (2007): Lycopene activity against chemically induced DNA damage in Chinese hamster ovary cells. *Toxicol. In Vitro.* 21:840-845.
39. Sengupta, A., Ghosh, S., Das, S. (2003): Tomato and garlic modulate azomethane-induced colon carcinogenesis in rats. *Eur. J. Cancer Prev.* 12:195-200.
40. Toledo, L.P., Ong, T.P., Pinho, A.L.G., Jordão Jr, A.A., Vanucchi, H., Moreno, F.S. (2003): Inhibitory effects of lutein and lycopene on placental glutathione S-transferase positive preneoplastic lesions and DNA strand breakage induced in Wistar rats by the resistant hepatocyte model of hepatocarcinogenesis. *Nutr. Cancer.* 47:62-69.
41. Walentinsson, A., Levan, G. (2001): Ras gene mutations in 7,12-dimethylbenz[a]anthracene (DMBA)-induced rat sarcomas. *Cancer Lett.* 166:47-53.
42. Weremfo, A., Asamoah, K.A., Abassah-Oppong, S. (2011): Preliminary Study on Hepatoprotective Activity of Tomato (*Solanum lycopersicum* L.) Pulp Against Hepatic Damage in Rats. *Adv. Biol Res.* 5 (5):248-250.
43. Xavier, S.M., Barbosa, C.O., Barros, D.O., Silva, R.F., Oliveira, A.A., Freitas, R.M. (): Vitamin C antioxidant effects in hippocampus of adult Wistar rats after seizures and status epilepticus induced by pilocarpine. *Neuroscience Lett.* 420(1):76-79.
44. Zheng, T., Boyle, P., Willett, W.C., Hu, H., Dan, J., Evstifeeva, T.V., et al. (1993): A case-control study of oral cancer in Beijing, People's Republic of China. Associations with nutrient intakes, foods and food groups. *Eur. J. Cancer B. Oral. Oncol.* 29B:45-55.