Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 22:49 +0330 on Saturday November 18th 2017

ORIGINAL ARTICLE

Protective Effects of Trigonella foenum graecum L. Extract Against Cytotoxicity Induced by Cyclophosphamide on Ovarian Cancer (SKOV3) and Normal Cell Lines

Mohammad Shokrzadeh[1],
Emran Habibi[2],
Niloofar Pourfoladchi[3],
Hamidreza Mohammadi[4]

[1] Associate Professor, Pharmaceutical Research Center, Department of Toxicology and Pharmacology, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[2] Assistant Professor, Department of Pharmacognosy, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[3] Pharmacy Student, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Ramsar International Unit, Sari, Iran
[4]Assistant Professor, Pharmaceutical Research Center, Department of Toxicology and Pharmacology, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received November 12, 2016 Accepted August 5, 2017)

Abstract

Background and purpose: Today, medicinal plants are of great importance in treatment of different cancers. *Trigonella foenum graecum L.* (fenugreek) is a herbaceous plant with phenolic compounds that has received attention in cytotoxicity studies. The aim of this study was to evaluate the protective effects of *Trigonella foenum graecum L.* (TFG) against cytotoxicity induced by cyclophosphamide on ovarian cancer (SKOV3) and normal cell lines.

Materials and methods: We conducted an experimental study in which TFG aqueous extract was prepared by percolation method. Ovarian cancer cells (SKOV3) and normal cell lines (rats) were treated with cyclophosphamide and TFG aqueous extract in different concentrations (1, 10, 50, 100, 200 µg/ml) for 72 hr. Cells viability were then evaluated using MTT assay. Data analysis was done applying ANOVA.

Results: In this study, inhibitory concentration (IC50) of the extract and cyclophosphamide on SKOV3 and normal cell lines were determined 5.992±0.013 and 30.66±0.032 µg/ml, respectively. The IC50 values in cell lines treated with cyclophosphamide alone were 1.839±0.003 and 7.332±0.011 µg/ml, respectively.

Conclusion: Compared with cyclophosphamide alone, the IC50 values from TFG aqueous extract and cyclophosphamide on SKOV3 and normal cell lines were increased which could be due to high antioxidant activity caused by bioactive components such as flavonoids and alkaloids of the TFG aqueous extract.

Keywords: *Trigonella foenum graecum* L., fenugreek, cancer cell lines, IC50, cytotoxicity

J Mazandaran Univ Med Sci 2017; 27 (152): 31- 39 (Persian).

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 22:49 +0330 on Saturday November 18th 2017

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره بیست و هفتم شماره 152 شهریور سال 1396 (39 -31)

بررسی اثر محافظتی عصاره آبی گیاه شنبلیله (Trigonella foenum-graecum L.) بر سمیت سلولی القایی ناشی از سیکلوفسفامید در رده سلول های سرطانی تخمدان انسانی (SKOV3) و نرمال

محمد شکرزاده[1]
عمران حبیبی[2]
نیلوفر پورفولادچی[3]
حمید رضا محمدی[4]

چکیده

سابقه و هدف: امروزه استفاده از گیاهان دارویی در درمان سرطان از اهمیت فوق العاده‌ای برخوردار است. گیاه شنبلیله به‌دلیل دارا بودن ترکیبات فنلی برای مطالعات سمیت سلولی با اهمیت می‌باشد. هدف از این مطالعه، بررسی اثر محافظتی عصاره آبی گیاه شنبلیله بر سمیت سلولی ناشی از داروی سیکلوفسفامید بر روی رده سلول‌های سرطانی انسانی (SKOV3) و نرمال می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی، ابتدا عصاره آبی گیاه به روش پرکولاسیون تهیه شد. بعد از مواجهه رده سلول سرطانی تخمدان انسانی (SKOV3) و رده سلولی نرمال فیبروبلاست جنین موش با غلظت‌های مختلف از عصاره گیاه و داروی سیکلوفسفامید به مدت 72 ساعت، میزان مرگ و میر سلول‌ها باروش MTT مورد بررسی قرار گرفت. محاسبات آماری و مقایسه داده‌ها با روش آنالیز واریانس (ANOVA) انجام گرفت.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که میزان غلظت مهاری (IC50) عصاره گیاه و داروی سیکلوفسفامید بر رده‌های سرطانی تخمدان انسانی (SKOV3) و رده سلولی نرمال فیبروبلاست جنین موش به ترتیب برابر با 0/013 ±5/992 و 0/032 ± 30/66 میکروگرم بر میلی‌لیتر و میزان IC50 داروی سیکلوفسفامید بر این رده‌های سلولی به ترتیب برابر با 0/003±1/839 و 0/011 ±7/332 میکروگرم بر میلی‌لیتر است.

استنتاج: میزان غلظت مهاری (IC50)عصاره گیاه شنبلیله و سیکلوفسفامید بر روی رده‌های سلول سرطانی تخمدان انسانی (SKOV3) و رده سلولی نرمال در مقایسه با داروی ضد سرطان سیکلوفسفامید افزایش نشان داد که می‌تواند ناشی از خاصیت آنتی‌اکسیدانی عصاره به‌دلیل داشتن ترکیبات مختلف فلاونوئیدی و آلکالوئیدی باشد.

واژه های کلیدی: شنبلیله، *Trigonella foenum-graecum* L، رده‌سلولی سرطانی، IC50، سمیت سلولی

مقدمه

سرطان یکی از بارزترین علل مرگ و میر دنیای امروزی است و جمعیتی میلیونی را تحت تأثیر مستقیم یا غیرمستقیم خود دارد. روش‌های درمان متفاوتی برای سرطان‌ها وجود دارد که می‌توان به‌جراحی، شیمی درمانی، رادیوتراپی، هورمون درمانی، ایمنوتراپی و... اشاره داشت(1). در خصوص سرطان‌های کبد، ریه و

مولف مسئول: حمیدرضا محمدی - ساری، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، گروه سم شناسی و فارماکولوژی Email: hmohammadi@farabi.tums.ac.ir
1. استادیار، گروه سم شناسی و فارماکولوژی، مرکز تحقیقات علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
2. استادیار، گروه فارماکوگنوزی، مرکز تحقیقات علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
3. دانشجوی دکتری داروسازی، دانشکده داروسازی پردیس خودگردان رامسر، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ایران
4. استادیار، گروه سم شناسی و فارماکولوژی، مرکز تحقیقات علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
تاریخ دریافت : 1395/8/22 تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : 1395/11/12 تاریخ تصویب : 1396/5/14

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 22:49 +0330 on Saturday November 18th 2017

تخمدان (از نوع بدخیم) نیز از روش‌های متفاوت استفاده می‌شود که شیمی‌درمانی سیستمیک یکی از این روش‌ها می‌باشد(1). شیمی‌درمانی به‌دلیل عدم وجود سمیت انتخابی سلولی اغلب منجر به بروز عوارض جانبی غیرقابل تحمل می‌گردد. غیر از روش‌های رایج ذکر شده، امروزه استفاده از گیاهان دارویی (خصوصاً گیاهان بومی) در درمان سرطان از اهمیت فوق العاده‌ای برخوردار است(2، 3). از طرف دیگر استفاده از کشت سلولی در علم سم‌شناسی و فارماکولوژی به‌منظور سنجش سمیت سلولی مواد شیمیایی، دارویی، آفت‌کش‌ها و بررسی سمیت برون تنی تمامی ترکیبات طبیعی و سنتتیک و... پیشرفت شگرفی را پیدا کرده است(4).

شنبلیله گیاهی است علفی و یکساله که از گیاهان خانواده Leguminosae محسوب می‌شود. این گیاه از ایران و غرب آسیا به سایر کشورها منتقل شده است و اکنون در بیش‌تر نقاط دنیا کشت می‌شود. نام علمی آن *Trigonella foenum-graecum*. L و در کتب طب سنتی به اسم حلبه معروف می‌باشد. نام انگلیسی شنبلیله، Fenugreck بوده و در فرانسه به آن Trigonelle می‌گویند(5).

برخی از ترکیبات اصلی جدا و شناسایی شده موجود در دانه شنبلیله عبارتند از آلکالوئیدهای تری گونلین ((Trigonelline، جنتیانین (Gentianine) و کارپائین (Carpaine)، فلاونوئیدهای اورینتین((Orientin، لوتئولین ((Luteolin و ویسنتین (Vicentin)، استروئیدهای ساپونینو ویتامین‌های A و C و املاح آهن و کلسیم(6، 7).

مطالعات انجام شده در خصوص اثرات محافظتی عصاره گیاه شنبلیله بر ارگان‌های مختلف بسیار کم می‌باشد. بر اساس دانسته‌های ما و پس از جستجوی وسیع در منابع علمی مختلف در خصوص اثرات محافظتی عصاره این گیاه بر سلول‌های سرطانی مورد خاصی یافت نگردید. هدف از این مطالعه بررسی اثر محافظتی عصاره آبی گیاه شنبلیله بر سمیت سلولی القایی ناشی از سیکلوفسفامید در رده سلول‌های سرطانی تخمدان انسانی (SKOV3) و نرمال می‌باشد.

مواد و روش ها

الف) نحوه عصاره گیری

گیاه شنبلیله با نام علمی *Trigonella foenum-graecum*. L از اطراف روستای کردخیل شهرستان ساری استان مازندران جمع‌آوری و توسط متخصص گیاه‌شناس شناسایی و تائید گردید. گیاهان جمع‌آوری شده در سایه و به دور از نور مستقیم خورشید خشک و سپس به کمک آسیاب دستی به قطعات کوچک‌تر خرد گردید. 200 گرم اندام هوایی خشک شده‌ی گیاه به اندازه‌ی ذره‌ای با مش 100 توسط آسیاب معمولی خورد گردید. 100 گرم نمونه‌ی خشک شده‌ی پودر شده داخل کاغذ صافی نازک قرار داده شده و در قسمت B دستگاه سوکسله تعبیه گردید و توسط 1000 میلی لیتر آب مقطر دیونیزه شده و دو بار تقطیر شده به مدت 6 ساعت با استفاده از دستگاه سوکسله عصاره مورد نظر تهیه گردید. عصاره‌ی آبی توسط دستگاه روتاری اواپوراتور در دمای 45 درجه سانتی‌گراد تغلیظ شده و عصاره‌ی حاصل ترجیحا توسط فریز درایر خشک و به‌صورت پودر تهیه گردید. در نهایت عصاره خشک در ظرف شیشه‌ای در بسته و درون یخچال به دور از گرما و نور نگه‌داری شد(8).

ب) نگهداری و کشت سلولی

در این مطالعه از رده‌های سلولی سرطانی تخمدان انسانی (SKOV3) و رده سلولی نرمال فیبروبلاست جنین موش که از بانک سلولی انیستیتو پاستور تهران خریداری شده بودند، استفاده گردید. از پاساژهای سلولی بین 26 تا 31 در محیط کشت DMEM با 10 درصد سرم جنین گاوی(FBS) ، سدیم پیرووات 100 میلی‌گرم، 1/5 گرم بر لیترسدیم بیکربنات و 1 درصد آنتی بیوتیک پنی سیلین استرپتومایسن، در انکوباتون

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 22:49 +0330 on Saturday November 18th 2017

(USA,BINDER)در دمای 37 درجه سانتی‌گراد و رطوبت کافی و میزان 5 درصد دی اکسید کربن، استفاده شد. برای انجام آزمایش‌های مختلف، زمانی که سلول‌های حداقل به 70 درصد رشد سلولی رسیدند، توسط تریپسین - اتیلن دی امین تترا استیک اسید (EDTA) از ته فلاسک جدا شده و در 1500 rpm به مدت 5 دقیقه سانتریفیوژ شدند. رسوب سلولی در یک میلی‌لیتر محیط کشت به حالت سوسپانسیون تهیه شد. درصد زنده بودن سلول‌های موجود در سوسپانسیون سلولی با مخلوط شدن نسبت مساوی از تریپان بلو با استفاده از لام هموسایتومتر و بررسی با میکروسکوپ نوری تعیین شد. پس از حصول اطمینان از عدم آلودگی سلول‌ها، از سلول‌های با درصد زنده بودن بالای 90 درصد برای انجام تست استفاده شد(9).

ج) بررسی سمیت سلولی گیاه شنبلیله و سیکلوفسفامید با روش MTT assay بر رده‌های سرطانی تخمدان انسانی (SKOV3) و رده سلولی نرمال

به منظور بررسی اثر عصاره گیاه شنبلیله بر رشد و تکثیر سلول‌های سرطانی و نرمال از روش رنگ سنجی MTTاستفاده شد. این روش یک تست متابولیک رقابتی میتوکندریایی است و بر اساس شکستن نمک تترازولیوم توسط آنزیم سوکسینات دهیدروژناز میتوکندریایی سلول‌های زنده استوار است. در این روش میزان 100 میکرولیتر محیط کشت حاوی تعداد 104 عدد سلول در هر چاهک پلیت 96 خانه قرار داده شد. پس از 24 ساعت انکوباسیون، غلظت های 1، 10، 25، 50، 100 میکروگرم بر میلی‌لیتر از عصاره گیاه شنبلیله و سیکلوفسفامید به سلول‌های سرطانی و غلظت‌های 1، 10، 50، 100، 200 میکروگرم بر میلی‌لیتر از عصاره گیاه شنبلیله و سیکلوفسفامید به سلول‌های نرمال اضافه شد و طی 72 ساعت انکوبه شد. پس از طی زمان مذکور به هر چاهک پلیت، 20 میکرولیتر محلول MTT (از شرکت سیگما با غلظت 5 میلی گرم بر میلی‌لیتر) اضافه شد و به مدت 4 ساعت دیگر در دمای 37 درجه سانتی‌گراد انکوبه شد. پس از طی زمان لازم، محیط کشت حاوی MTT به دقت خارج شد و به هر خانه پلیت میزان 50 میکرولیتر محلول DMSO رقیق شده جهت حل کردن فورمازان ارغوانی رنگ اضافه شد. بعد از 15 دقیقه انکوباسیون در دمای اتاق، جذب نوری هر چاهک با استفاده از دستگاه الایزا در طول موج 490 و 630 نانومتر قرائت شد(7). نتایج حاصل به صورت درصد بقای سلولی مطابق روش زیر محاسبه شد:

میزان بقای سلولی = (جذب نوری تست / جذب نوری کنترل)×100

تحلیل آماری داده ها با استفاده از نرم افزار SPSS و آنالیز واریانس یک طرفه ANOVA و Tukey Post test انجام شد.

یافته ها

مقدار غلظت مهاری (IC50) عصاره گیاه شنبلیله و سیکلوفسفامید بر روی سلول‌های سرطانی تخمدان انسانی (SKOV3) با میانگین ± انحراف معیار 5/992±0/013 و سیکلوفسفامید به تنهایی 1/839±0/003 میکروگرم بر میلی‌لیتر بود. هم‌چنین مقدار غلظت مهاری (IC50)عصاره گیاه شنبلیله و سیکلوفسفامید بر روی سلول‌های نرمال 30/66±0/022 و سیکلوفسفامید تنها 7/332±0/011 میکروگرم بر میلی‌لیتر بود.

مقایسه داده‌های غلظت مهاری (IC50)عصاره گیاهی و داروی سیکلوفسفامید بر روی رده‌های سلول‌های سرطانی تخمدان انسانی و نرمال نشان داد که تفاوت معناداری بین تمامی داده‌ها وجود دارد. نتایج نشان داد که داروی سیکلوفسفامید به‌طور معنی‌داری، غلظت مهاری (IC50)بسیار کم‌تر از عصاره گیاه و سیکلوفسفامید می‌باشد (جدول شماره 1).

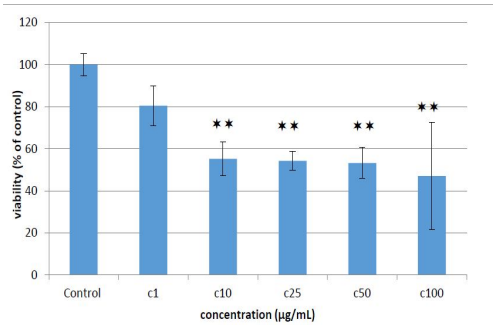
Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 22:49 +0330 on Saturday November 18th 2017

جدول شماره 1: میزان غلظت مهاری (IC50) محاسبه شده عصاره گیاه شنبلیله و داروی سیکلوفسفامایدبر خطوط سلول سرطانی و نرمال بر حسب میکروگرم بر میلی لیتر(µg/mL).:

** (P< 0.05) :معنی داری نسبت به گروه سیکلوفسفامایدد

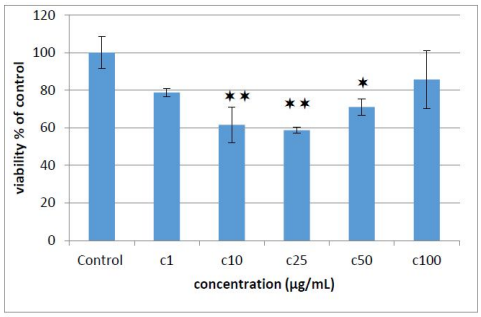
رده سلولی / عصاره گیاهی و دارو	میزان IC_{50} بر روی رده سلول سرطانی و نرمال فیبروبلاست	
	SKOV3 (µg/mL)	NORMAL CELL (µg/mL)
Trigonella foenum-graecum L+ Cyclophosphamaid	5/992± 0/ 013 **	30/66±0/022 **
Cyclophosphamaid	1/839± 0/003	7/332 ±0/011

با استفاده از میزان جذب‌های خوانده شده در رده‌های سلول‌های سرطانی تخمدان انسانی و نرمال، میزان درصد زنده ماندن سلول ها(viability٪) پس از مواجهه با عصاره گیاه شنبلیله و اتمام تستMTT انجام گردید (نمودارهای شماره 1 و 2 و 3 و 4).



نمودار شماره 1: میزان بقای سلولی (درصد) رده سلولی SKOV3 در مواجهه با داروی سیکلوفسفامایدد طی زمان 72 ساعت انکوباسیون در مقایسه با گروه کنترل (P<0.01):معنی داری نسبت به گروه کنترل

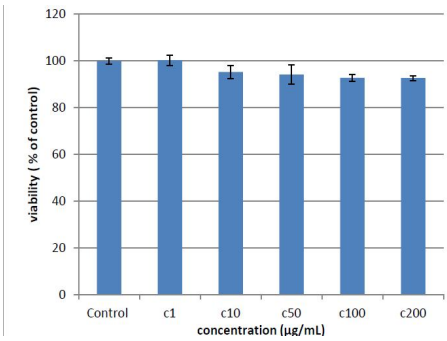
(P<0.01): معنی‌داری نسبت به گروه کنترل



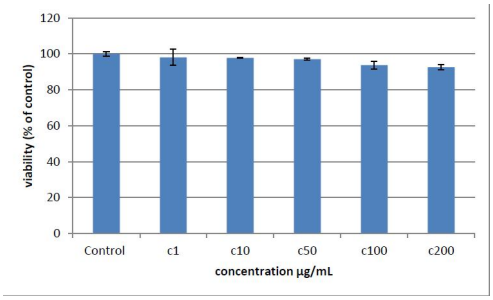
نمودار شماره 2: میزان بقای سلولی (درصد) رده سلولی SKOV3 در مواجهه با داروی سیکلوفسفامید +عصاره شنبلیله طی زمان 72 ساعت انکوباسیون در مقایسه با گروه کنترل

(P<0.05):معنی داری نسبت به گروه کنترل

(P<0.01):معنی داری نسبت به گروه کنترل



نمودار شماره 3: میزان بقای سلولی (درصد) رده سلولی نرمال فیبروبلاست مواجهه یافته با داروی سیکلوفسفامایدد طی زمان 72 ساعت انکوباسیون



نمودار شماره 4: میزان بقای سلولی (درصد) رده نرمال فیبروبلاست مواجهه یافته با داروی سیکلوفسفامید +عصاره شنبلیله طی زمان 72 ساعت انکوباسیون

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 22:49 +0330 on Saturday November 18th 2017

بحث

استفاده از روش‌های کشت سلولی یکی از روش‌های بررسی سریع تأثیر داروهای مختلف بر روی سلول‌های سرطانی و نرمال می‌باشد. در این مطالعه از داروی سیکلوفسفامید جهت القای سمیت سلولی به‌عنوان مدل و عصاره گیاه شنبلیله به عنوان یک ترکیب محافظت کننده سلولی در مقابل آسیب‌های ایجاد شده بر سلول‌ها در فضای کنترل شده استفاده گردید. روش کشت سلولی می‌تواند به شناسایی دقیق‌تر مکانیسم‌ها و اثرات بیولوژیکی ترکیبات مختلف و هم‌چنین اثرات آن‌ها بر فاکتورهای متفاوت داخل سلولی کمک نماید. این امکانات شناسایی هر چه بهتر فرایندها و فعل و انفعالات داخل سلولی طی دوره دارو درمانی سرطان را ممکن می‌سازد که می‌تواند به ارتقاء روش‌های درمانی منجر گردد(9، 10). به‌هرحال یکی از مهم‌ترین کاندیدای سنتز داروهای ضد سرطان به‌منظور مصرف در شیمی درمانی سرطان‌ها، ترکیبات دارای اثرات سمی و خصوصاً سمیت سلولی هستند که امروزه سمیت سلولی آن‌ها با استفاده از روش‌های سنجش سمیت بر روی کشت سلولی و بافتی قابل اندازه‌گیری می‌باشد. از سوی دیگر، امروزه ترکیبات با منشأ طبیعی (گیاهی، حیوانی، معدنی) به‌علت فراوانی، عوارض جانبی و تداخلات دارویی کم‌تر، ارزان بودن و...، کانون توجه داروسازان و پزشکان به منظور سنتز داروهای نوین و درمان بیماری‌ها (خصوصاً بیماری‌هایی که درمان و رژیم دارویی قطعی با اثربخشی کافی برای آن‌ها وجود ندارد) می‌باشد.

در این مطالعه، اثر سمیت سلولی و اثر محافظتی عصاره گیاه شنبلیله بر رده‌های سلولی سرطانی SKOV3 و نرمال مورد بررسی قرار گرفت. با توجه به نتایج حاصله (جداول و نمودارها) میزان اثر مهاری سلولی (IC50)در گروه دریافت کننده سیکلوفسفامید نسبت به گروه دریافت کننده سیکلوفسفامید و شنبلیله مربوط به رده سلولی SKOV3 به طور معنی‌داری کم‌تر می‌باشد که بیان‌گر اثر محافظتی عصاره شنبلیله بر سمیت ایجاد شده توسط داروی سمی سیکلوفسفامید می‌باشد. هم‌چنین میزان IC50 درگروه دریافت کننده سیکلوفسفامید نسبت به گروه دریافت کننده سیکلوفسفامید و شنبلیله مربوط به رده سلولی نرمال نیز به طور معنی داری کاهش داشت که نشان‌دهنده اثر محافظتی عصاره شنبلیله بر سمیت ایجاد شده در این رده سلولی نیز می‌باشد.

داروی سیکلوفسفامید به‌عنوان دارویی پذیرفته شده است که به‌طور وسیعی در درمان سرطان‌های کولون، کبد، سر و گردن، بیضه، رحم و ... به‌کار می‌رود. مکانیسم سمیت این دارو بر روی سلول‌ها به‌دلیل ایجاد عامل آلکیله‌کنندگی می‌باشد(11). ایجاد رادیکال‌های آزاد به دنبال متابولیزه شدن این ترکیب نیز علاوه بر عوامل آلکیله کننده وجود دارد که می‌تواند منجر به ایجاد استرس اکسیداتیو در سلول و مرگ آن شود(12).

گیاهان دارویی به‌دلیل عوارض جانبی کم‌تر، دسترسی آسان، قیمت ارزان و اثرات سمی‌اندک به عنوان جایگزین بسیار مناسب برای داروهای شیمیایی می‌باشند. گیاه شنبلیله به سبب اثرات درمانی گسترده و مطالعات بسیار کم در زمینه تاثیر این گیاه بر سمیت‌های القایی، مورد توجه محققان می‌باشد. بر اساس تحقیقات انجام شده این گیاه دارای ترکیبات مختلف شامل آلکالوئیدهای تری گونلین(Trigonelline) ، جنتیانین (Gentianine) و کارپائین(Carpaine)، فلاونوئیدهای اورینتین(Orientin) ، لوتئولین (Luteolin) و ویسنتین (Vicentin)، استروئیدهای ساپونین و ویتامین‌های A و C و املاح آهن و کلسیم می‌باشد(6، 7). اثرات محافظتی ترکیبات فوق بر کاهش التهاب و کاهش میزان رادیکال‌های آزاد و آپوپتوز سلولی مشخص شده است(13). تحقیقات انجام گرفته هم‌چنین اثرات ضد دیابتی و کاهندگی میزان چربی خون توسط ترکیبات فوق را به اثبات رسانده است(14، 17). با توجه

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 22:49 +0330 on Saturday November 18th 2017

به به تحقیقات جدید بر روی این گیاه و مواد موثره موجود در آن، مشخص شده است که بسیاری از ترکیبات موجود در عصاره این گیاه مانند تری گونلین (Trigonelline) دارای اثرات مهاری رادیکال‌های آزاد بوده و از استرس اکسیداتیو جلوگیری می‌نمایند(18). بنابراین به‌نظر می‌رسد که این گیاه با مکانیسم مهاری گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) و کاهش رادیکال‌های آزاد از طریق جارو کردن آن‌ها در سلول و یا افزایش میزان آنتی‌اکسیدان‌های سلولی بتواند به سلول در کاهش سمیت القائ شده توسط سیکلوفسفامید کمک نماید. البته در این خصوص که کدام مسیر بیش‌تر می‌تواند در کاهش سمیت، موثر باشد، مطالعات بیش‌تری می‌بایست صورت پذیرد.

علت اختلاف معنادار میزان IC50 داروی سیکلوفسفامید با عصاره گیاه شنبلیله بر خطوط سلولی مورد ارزیابی، می‌تواند ناشی از وجود ترکیبات مختلف در عصاره گیاه شنبلیله باشد که توانائی وارد شدن به این فاز را دارند. وجود ترکیبات مؤثره گوناگون در گیاهان می‌تواند سبب بروز تداخل بین این ترکیبات و داروهای سنتتیک شیمیائی گردد. اتصال مستقیم ترکیبات موجود در عصاره با داروی سیکلوفسفامید و کاهش میزان سمیت این دارو، فرضیه پیشنهادی دیگری است که می‌تواند مطرح باشد، ولی نیاز به انجام تحقیقات بیش‌تر جهت اثبات آن می‌باشد.

Hannanدر سال 2006 در مطالعه ای اثرات ضددیابتی فیبرهای خوراکی محلول (Soluble Dietary Fibre)گیاه شنبلیله را مورد بررسی قرار دادند که مشخص شد میزان 50mg/kg از بخش هوایی گیاه، به‌طور معنی‌داری تحمل به گلوکز را افزایش داد و هوموستازی گلوکز در دیابت تیپ 1 و 2 را به طور معنی‌داری از طریق تاخیر در هضم و جذب کربوهیدرات بهبود می‌بخشد که می‌تواند تقلید عملکرد انسولین باشد. در مطالعه ما نیز با همین فرض، عصاره می‌تواند اثرات محافظتی بر روی سلول نرمال داشته باشد(5).

به‌طور کلی نتایج این مطالعه نشان داد که عصاره آبی شنبلیله باعث کاهش میزان سمیت القایی ناشی از داروی سیکلوفسفامید در محیط برون تنی می‌گردد. کاهش سمیت می تواند ناشی از کاهش میزان رادیکال‌های آزاد، افزایش انتقال گلوکز به داخل سلول و یا اتصال به ترکیبات واسط سمی باشد.

در این مطالعه، اثر سمیت سلولی و اثر محافظتی عصاره گیاه شنبلیله بر رده‌های سلولی سرطانی SKOV3 و نرمال مورد بررسی قرار گرفت. به طور کلی و با توجه به‌نتایج (جداول، نمودارها)، عصاره گیاه شنبلیله دارای اثرات محافظتی معنی‌داری بر روی سمیت این دو رده سلولی داشته است. این که کدام‌یک از ترکیبات موجود در عصاره دارای بیش‌ترین و یا بهترین اثر را در این مسیر دارا بوده است، نیاز به مطالعات بیش‌تری می‌باشد.

سپاسگزاری

نویسندگان مراتب تشکر خود را از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مازندران، به‌دلیل تامین هزینه این طرح (با شماره 1971) اعلام می‌دارند. این مقاله حاصل پایان‌نامه خانم نیلوفر پورفولادچی، دانشجوی دکتری داروسازی دانشکده داروسازی واحد پردیس خودگردان بوده است.

References

1. DeSantis CE, Lin CC, Mariotto AB, Siegel RL, Stein KD, Kramer JL,et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2014. CA Cancer J Clin 2014; 64(4): 252-271.
2. Carvalho M, Ferreira PJ, Mendes VS, Silva R, Pereira JA, Jerónimo C, et al. Human cancer cell antiproliferative and antioxidant activities of Juglans

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 22:49 +0330 on Saturday November 18th 2017

regia L. Food Chem Toxicol 2010; 48(1): 441-447.

3. Chevallier A. Encyclopedia of medicinal plants. Dorling kindersley pty limited, St Leonards. New South Wales. 1996.
4. Jelodar G, Mohsen M, Shahram S. Effect of walnut leaf, coriander and pomegranate on blood glucose and histopathology of pancreas of alloxan induced diabetic rats. Afr J Tradit Complement Altern Med 2007; 4(3): 299-305.
5. Hannan J, Rokeya B, Faruque O, Nahar N, Mosihuzzaman M, Khan AA, et al. Effect of soluble dietary fibre fraction of Trigonella foenum graecum on glycemic, insulinemic, lipidemic and platelet aggregation status of Type 2 diabetic model rats. Journal of ethnopharmacology 2003; 88(1): 73-77.
6. Xue WL, Li XS, Zhang J, Liu YH, Wang ZL, Zhang RJ. Effect of Trigonella foenum-graecum (fenugreek) extract on blood glucose, blood lipid and hemorheological properties in streptozotocin-induced diabetic rats. Asia Pac J Clin Nutr 2007; 16(S1): 422-426.
7. Yadav M1, Lavania A, Tomar R, Prasad GB, Jain S, Yadav H. Complementary and comparative study on hypoglycemic and antihyperglycemic activity of various extracts of Eugenia jambolana seed, Momordica charantia fruits, Gymnema sylvestre, and Trigonella foenum graecum seeds in rats. Appl Biochem Biotechnol 2010; 160(8): 2388-400.
8. Shokrzadeh M, Keshavarz-Maleki R, Haghi-Aminjan H, Masoumi S, Yazdani-Charati J. Subacute and subchronic toxicity effects of the Stachys lavandulifolia water extract in rat. J Mazandaran Univ Med Sci 2014; 23(108): 69-75(Persian).
9. Shokrzadeh M, Parvaresh A, Shahani S, Habibi E, Zalzar Z. Cytotoxic Effects of Lagenaria siceraria Standl. Extract on Cancer Cell Lin. J Mazandaran Univ Med Sci 2013;22(97):225-230(Persian).
10. Shokrzadeh M, Saeedi Saravi S, Mirzayi M. Cytotoxic effects of ethyl acetate extract of Sambucus ebulus compared with etoposide on normal and cancer cell lines. Pharmacognosy Magazine 2009; 5(20):316-319.
11. Ahmed AR, Hombal SM. Cyclophosphamide (Cytoxan): a review on relevant pharmacology and clinical uses. J Am Acad Dermatol 1984; 11(6): 1115-1126.
12. Fraiser LH, Kanekal S, Kehrer JP. Cyclophosphamide toxicity. Characterising and avoiding the problem. Drugs 1991; 42(5): 781-795.
13. Ilavenil S, Kim DH, Jeong YI, Arasu MV, Vijayakumar M, Prabhu PN, et al. T Trigonelline protects the cardiocyte from hydrogen peroxide induced apoptosis in H9c2 cells Asian Pac J Trop Med 2015; 8(4): 263-268.
14. Yoo G, Allred CD. The estrogenic effect of trigonelline and 3, 3-diindolymethane on cell growth in non-malignant colonocytes. Food Chem Toxicol 2016; 87: 23-30.

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 22:49 +0330 on Saturday November 18th 2017

15. Kamble HV, Bodhankar SL. Antihyperglycemic activity of trigonelline and sitagliptin in nicotinamide-streptozotocin induced diabetes in Wistar rats. Biomedicine & Aging Pathology 2013; 3(3): 125-130.
16. Ghule AE, Jadhav SS, Bodhankar SL. Trigonelline ameliorates diabetic hypertensive nephropathy by suppression of oxidative stress in kidney and reduction in renal cell apoptosis and fibrosis in streptozotocin induced neonatal diabetic (nSTZ) rats. Int Immunopharmacol 2012; 14(4): 740-748.
17. Ilavenil S, Arasu MV, Lee JC, Kim DH, Roh SG, Park HS, et al. Trigonelline attenuates the adipocyte differentiation and lipid accumulation in 3T3-L1 cells. Phytomedicine 2014; 21(5): 758-765.
18. Vellai RD, Chandiran S, Pillai SS. GTF-231, a Mixture of Gymnemic Acid, Trigonelline and Ferulic Acid Significantly Ameliorates Oxidative Stress in Experimental Type 2 Diabetes in Rats. Can J Diabetes 2017; 1499-2671(16)30841-3.