

بررسی اثر عصاره اتانولیک زنجبیل بر وزن بدن و رشد تومور در سرطان پستان موش ماده BALB/C

نسرین حیدریه و مریم فرجی*

قم، دانشگاه آزاد اسلامی واحد قم، دانشکده علوم پایه، گروه زیست‌شناسی

تاریخ پذیرش: ۹۲/۸/۱

تاریخ دریافت: ۹۲/۲/۵

چکیده

سرطان سینه یکی از سرطان‌های شایع در زنان است. علی‌رغم وجود روش‌های درمانی جدید به علت عوارض جانبی داروهای شیمیایی، برای درمان آن به گیاهان دارویی روی آورده شده است. زنجبیل به عنوان ادویه مصرف‌گسترده‌ای در رژیم غذایی سراسر جهان دارد. این گیاه به دلیل دارا بودن ترکیبات پلی فنولیک از خاصیت آنتی‌اکسیدانی، ضد التهابی و ضد دردی قوی‌ای برخوردار است. با توجه به اثرات مذکور، هدف از مطالعه حاضر بررسی اثر عصاره اتانولی زنجبیل‌روغن بدن و روند رشد تومور در سرطان پستان موش BALB/c می‌باشد. در این تحقیق موشهای ماده BALB/c ۶ تا ۸ هفته‌ای (۱۶-۲۳gr) در ۴ گروه (n=5) تقسیم شدند. که عبارتند از گروه سرطانی دریافت‌کننده نرمال سالین، گروه‌های سرطانی دریافت‌کننده دوزهای مختلف عصاره اتانولیک زنجبیل (۲۰، ۵۰، ۱۰۰ mg/kg). توموری نمودن به این ترتیب بود که تحت شرایط استریل تومورها از یک موش با سرطان خود به خودی سینه جدا و به قطعات تقریباً پنج میلیمتری تقسیم شدند. ابتدا موش‌ها بی‌هوش شده و از طریق جراحی قطعات توموری در زیر پوست ناحیه پهلوئی راست آنها پیوند زده و با کلیس مخصوص بخیه شد. تمامی گروه‌ها به مدت ۲۱ روز به صورت درون صفاقی تحت تیمار قرار گرفتند و بعد از این مدت موش‌ها را بی‌هوش نموده، تومور را جدا کرده اندازه و وزن آن نیز تعیین شد. پس از ثبت تمامی داده‌ها، آنالیز آماری بر مبنای مقایسه میانگین‌ها و آزمون آنالیز واریانس یکطرفه و تست توکی انجام گرفت. یافته‌ها نشان می‌دهند که اختلاف وزن بدن ثانویه از اولیه در موشهای دریافت‌کننده دوز ۱۰۰ mg/kg نسبت به موش‌های سرطانی دریافت‌کننده سالین افزایش معنی‌داری ($P < 0.05$) دارد. اما اندازه تومور در دوز ۵۰ mg/kg و وزن تومور در دوز‌های ۲۰ و ۵۰ mg/kg نسبت به گروه سرطانی دریافت‌کننده سالین کاهش معنی‌داری یافته بود ($P < 0.05$). احتمالاً این اثرات ناشی از خواص آنتی‌اکسیدانی و حاصل از افزایش اشتهای عصاره اتانولی زنجبیل می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: سرطان پستان، عصاره اتانولی زنجبیل، وزن بدن موش، رشد تومور، موش BALB/C

* نویسنده مسئول، تلفن: ۰۲۵۱-۳۲۶۱۱۳۸۲-۰۲۵۱، پست الکترونیکی: augustf1983@gmail.com

مقدمه

سلولهای سرطانی می‌باشد، متأسفانه باید گفت که جراحی و رادیوتراپی تنها در درمان سرطان‌های موضعی کاربرد دارند و در مورد متاستازهای سرطانی کارایی ندارند. در چنین مواردی روش درمان اغلب بر پایه شیمی درمانی استوار است. البته کارایی این روش هم به خاطر اثرات جانبی سمی که در دوزهای بالا دارد عملاً محدود می‌باشد، اما به خوبی معلوم شده است که این نوع از

سرطان پستان شایع‌ترین سرطان در زنان است و علت اصلی مرگ در اثر بدخیمی، در زنان ۴۰ تا ۴۴ ساله را تشکیل می‌دهد. این سرطان مسئول ۳۳ درصد تمام سرطان‌های زنان و ۲۰ درصد مرگ ناشی از سرطان می‌باشد (۲۷). امروزه درمان‌های متداول سرطان شامل جراحی، شیمی درمانی و رادیوتراپی می‌باشد، با اینکه در اغلب سرطانها مشکل اصلی شکست درمان متاستاز

انستیتوپاستور تهران خریداری شدند و در شرایط استاندارد نگهداری حیوانات آزمایشگاهی (۱۲/۱۲ روش‌نایی / تاریکی، غذای پلت استاندارد، دمای ۲۴ درجه و رطوبت ۵۲) نگهداری شدند. ضمناً موشها پس از انتقال به حیوان‌خانه بمدت یک هفته به منظور تطبیق با شرایط محیط جدید نگهداری شدند و پس از آن مطالعه بر روی آنها شروع شد.

گروه‌ها: در مرحله عملی تحقیق، تعداد ۲۰ سرموش به صورت تصادفی به ۴ گروه (n=۵) تقسیم شدند شامل سرطانی دریافت‌کننده نرمال سالین و ۳ گروه سرطانی دریافت‌کننده دوزهای عصاره اتانولیک زنجبیل (20mg/kg, 50mg/kg و 100mg/kg)، قرار گرفتند.

عصاره‌گیری: ۵۰۰ گرم ریزوم تازه‌ی زنجبیل از عطاری تهیه و بعد از شستشو، مقدار مشخصی از آن پوست گرفته شد، سپس به تکه‌های نازک بریده می‌شود، آنگاه به مدت ۱ روز در محیط مناسب، بدون نور قرار داده و پس از خشک شدن پودر شد، سپس توسط حلال خود یعنی اتانول ۹۶ درصد، به مدت ۶ ساعت سوکسله شد و بعد از قرارگرفتن در روتاری با دور ۵۰ در زمان ۴۵-۵۰ دقیقه و دمای ۴۵ درجه سانتی‌گراد در نهایت عصاره عسلی و تیره رنگ اتانولی زنجبیل، به دست آمد که آن را به یک ظرف با پوشش آلومینیومی منتقل کرده و سپس جهت تبخیر حلال عصاره به مدت ۲۴ ساعت در دستگاه دسیکاتور با پمپ خلاء قرار گرفت و پودر حاصله جهت جلوگیری از آلودگی و برای ادامه آزمایش، در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد.

توموری نمودن موشها: پس از تایید موش توموری مدل سرطان خودبه‌خودی (Spontaneous) پستان توسط دکتر زهیر محمد حسن (مبتکر این روش و استاد ایمونولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه تربیت مدرس)، موش سرطانی را نخاعی نموده و تومور بصورت استریل از بدن آن خارج و در نرمال سالین استریل با اسکالپل و تیغ جراحی به قطعات تقریباً ۵ میلی‌متر مکعبی تقسیم شد، سپس هر کدام از

درمان حتی بیشتر از خود سرطان باعث تضعیف و از بین بردن سیستم دفاعی بدن، بی‌اشتهایی، تهوع و کاهش وزن می‌شوند. لذا به دلیل اثرات جانبی بالای داروهای شیمیایی و کمتر بودن این اثرات در گیاهان دارویی گرایش محققین به سمت این گیاهان و استفاده از ترکیبات فعال آن در درمان سرطانها افزایش یافته است. در طی سالهای اخیر گیاهان متعددی در درمان سرطان مورد بررسی قرارگرفتند و اثرات آنتی‌اکسیدانی بسیاری از این ترکیبات گیاهی به اثبات رسیده است. گیاه زنجبیل به عنوان دارو، ادویه و خوراک لذیذ در دنیا استفاده می‌گردد (۳۸). ترکیبات زنجبیل شامل منوترین‌ها، آلدییدها، سیترال (Citral) و سزکوئین‌ترین (Sesquiterpenes) های هیدروکربنه (عامل بو و عطر زنجبیل) فارنسن و مشتقات اکسیژنه آن که شامل زینجبرن (Zingiberene)، آر- کورکومین (A-R-Curcumene)، بتاسزکوئین فلاندرن (B-Bisabolene) و بتا- بیزابولن (B-bisabolene) پیروگالول ها (Pyrogalloles) جینجرول ها (gingerols) و شوگائول ها (shogaols)، پارادول، زینجرون و روغن‌های فراری است که ۳ درصد وزن زنجبیل تازه را تشکیل می‌دهند (۸،۱۳). دیگر ترکیبات برگرفته از ریشه‌ی زنجبیل، ژرمانیوم آلی (Ge-132) یا ۲-کربوکسی اتیل ژرمانیوم سکویی اکسید و کوئرستین ۱۲ است که نقش مهمی در تأثیرات داروشناختی گیاهان بازی می‌کنند (۲۲). زنجبیل اثرات آنتی‌اکسیدان داشته و همچنین دارای خاصیت ضد دردی، ضد باکتریایی، مسکن، تب‌بر و کاهنده کلسترول خون می‌باشد (۲۳، ۲۸ و ۳۸). لذا هدف از مطالعه حاضر بررسی اثرعصاره اتانولی زنجبیل بر وزن بدن و روند رشد تومور در سرطان پستان موش BALB/c می‌باشد.

مواد و روشها

حیوانات آزمایشگاهی: تعداد ۲۰ عدد موش ماده BALB/c با سن تقریباً ۶ تا ۸ هفته و وزن تقریبی ۲۳-۱۶ گرم از

اندازه‌گیری وزن موشها: قبل از تزریق و در طی ۲۱ روز، موشها مورد اندازه‌گیری وزن قرار گرفتند. در مدت آزمایش آب و غذای کافی در اختیار موشها قرار گرفت.

اندازه‌گیری رشد تومور: طول و عرض تومور در طی ۲۱ روز و همچنین بعد از خارج کردن تومور از بدن بوسیله کولیس ورنیه اندازه‌گیری شد. اندازه تومور با فرمول زیر بدست آمد:

$$\times 0/5 \times (\text{عرض}) \times (\text{طول}) = \text{اندازه تومور}$$

اندازه‌گیری وزن تومور: بعد از بیهوش کردن موشها با اتر تومور از بدن خارج و وزن آنها تعیین گردید.

موشهای مورد آزمایش با تزریق داخل صفاقی کتامین (با دوز ۱۰mg/kg) بیهوش شده و قطعات تقسیم شده تومور با روش جراحی در زیر پوست ناحیه پهلوئی راست آنها پیوند زده شد و جای جراحی با کلیپس مخصوص بخیه زده شد. حدود یک هفته بعد از پیوند، رشد تومورها با چشم قابل دیدن بود.

تزریق دوزهای مختلف زنجبیل (50mg/kg, 20mg/kg و 100mg/kg)، در نهایت رعایت اصول اخلاقی برای هر گروه به مدت ۲۱ روز، هر روز یک بار از طریق داخل صفاقی انجام گرفت. گروه کنترل در این مدت سالیان دریافت نمود. لازم به ذکر است که دوز مرگ این عصاره بصورت خوراکی ۱۰۰۰mg/kg و به صورت تزریقی ۴۵۸mg/ml می‌باشد.



شکل ۲- اندازه‌گیری رشد تومور



شکل ۱- اندازه‌گیری وزن موشها



شکل ۳- اندازه‌گیری وزن تومور

شد.

نتایج

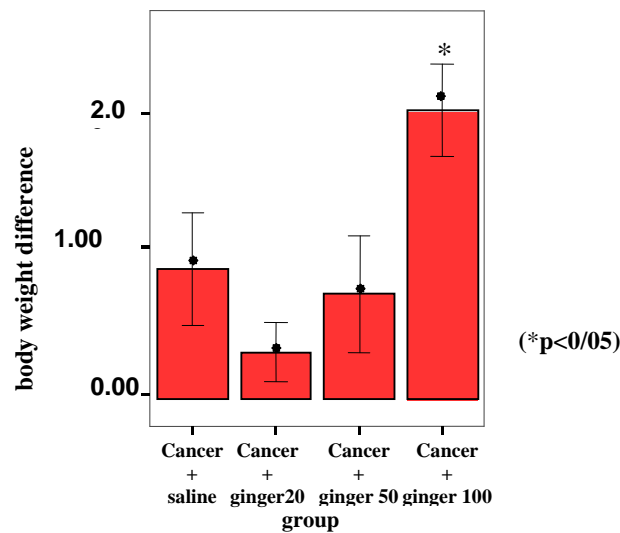
در این تحقیق اثر عصاره اتانولیک زنجبیل بر وزن بدن

آنالیز آماری داده‌ها: داده‌ها با آزمون آنالیز واریانس یکطرفه (ony-wayANOVA) و تست Tukey مورد تجزیه قرار گرفتند و سطح معنی‌دار بودن $p < 0/05$ در نظر گرفته

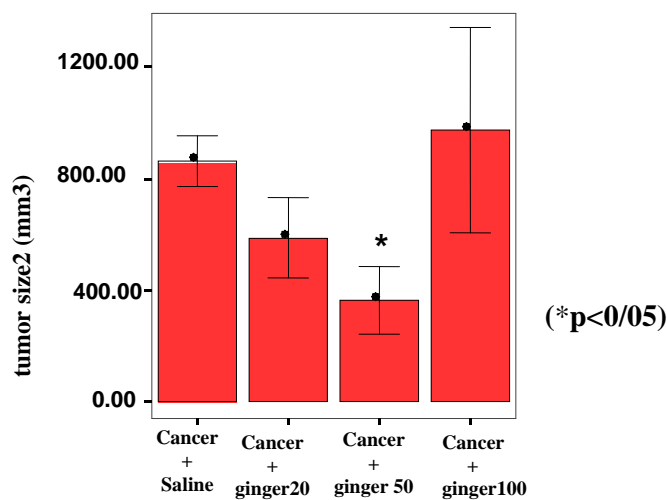
معنی داری مشاهده نگردید، اما افزایش معنی دار در اختلاف وزن ثانویه از اولیه بین گروه سرطانی دریافت کننده دوز ۱۰۰ mg/kg زنجبیل با گروه سرطانی دریافت کننده سالیین وجود داشت ($P < 0.05^*$) (نمودار ۱). موش‌های ماده و سرطانی Balb/c در ۲۱ روز دوزهای مختلف ۱۰۰ mg/kg و ۲۰، ۵۰، زنجبیل را به صورت درون صفاقی دریافت کردند. وزن بدن در طی این مدت ثبت گردید. نمودارها نشان دهنده میانگین \pm انحراف معیار از میانگین (Mean \pm SEM) می‌باشند (n=۵).

موش و رشد تومور که شامل پارامترهای چون اندازه تومور، وزن تومور است، در سرطان پستان موش ماده Balb/c مورد بررسی قرار گرفت که نتایج آن بدین شرح می‌باشد.

بررسی اثر عصاره زنجبیل بر وزن بدن موش‌ها: موش-های سرطانی دریافت کننده سالیین و سرطانی دریافت کننده دوزهای ۱۰۰ mg/kg و ۵۰، ۲۰ در طول ۲۱ روز وزن گیری شدند. نتایج نشان می‌دهند در مقایسه وزن بدن بین گروه‌های سرطانی دریافت کننده دوزهای ۵۰ mg/kg و ۲۰ زنجبیل و گروه سرطانی دریافت کننده سالیین تفاوت



نمودار ۱- اثر دوزهای مختلف زنجبیل بر وزن بدن موش‌های سرطانی



نمودار ۲- اثر دوزهای مختلف زنجبیل بر اندازه تومور سرطانی

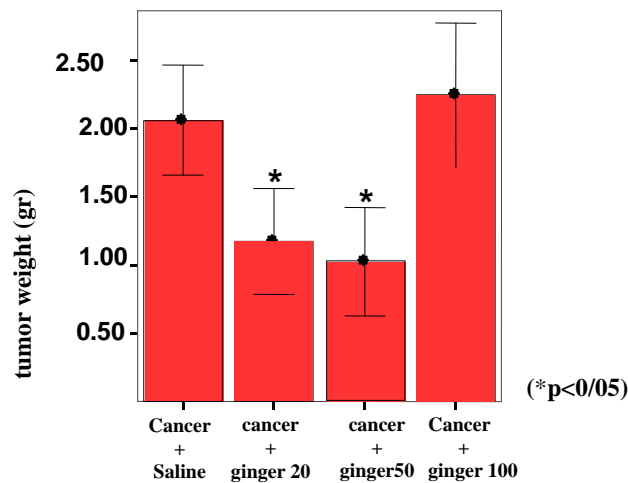
نشان دهنده میانگین \pm انحراف معیار از میانگین (Mean \pm SEM) می‌باشند (n=5).

بررسی اثر عصاره زنجبیل بر وزن تومور: موش‌های سرطانی دریافت‌کننده دوز ۱۰۰ mg/kg زنجبیل، از نظر وزن تومور افزایش و کاهش معنی‌داری نسبت به گروه سرطانی دریافت‌کننده سالین نشان ندادند اما موش‌های سرطانی دریافت‌کننده دوز ۲۰،۵۰ mg/kg زنجبیل از نظر وزن تومور، کاهش معنی‌داری نسبت به گروه سرطانی دریافت‌کننده سالین نشان دادند (نمودار ۳) (*p<0/05, n=5).

موش‌های ماده و سرطانی Balb/c در ۲۱ روز دوزهای مختلف ۱۰۰ mg/kg و ۲۰،۵۰ mg/kg زنجبیل را دریافت کردند. در انتها تومور خارج شده و وزن آن‌ها تعیین گردید. نمودارها نشان دهنده میانگین \pm انحراف معیار از میانگین (Mean \pm SEM) می‌باشند (n=5).

بررسی اثر عصاره زنجبیل بر اندازه تومور: موش‌های سرطانی دریافت‌کننده دوز ۲۰ mg/kg زنجبیل از نظر اندازه تومور نسبت به گروه سرطانی دریافت‌کننده سالین کاهش داشت اما معنی‌دار نبود. موش‌های سرطانی دریافت‌کننده دوز ۱۰۰ mg/kg زنجبیل از نظر اندازه تومور، نسبت به گروه سرطانی دریافت‌کننده سالین افزایش اندکی داشت که البته معنی‌دار نبود. تنها موش‌های سرطانی دریافت‌کننده دوز ۵۰ mg/kg زنجبیل از نظر اندازه تومور، کاهش معنی‌داری نسبت به گروه سرطانی دریافت‌کننده سالین نشان دادند (نمودار ۲) (*p<0.05, n=5).

موش‌های ماده و سرطانی Balb/c در ۲۱ روز دوزهای مختلف ۱۰۰ mg/kg و ۲۰،۵۰ mg/kg زنجبیل را دریافت کردند. در انتها تومور خارج شده و اندازه آن تعیین گردید. نمودارها



نمودار ۳- اثر دوزهای مختلف زنجبیل بر وزن تومور سرطانی

می‌باشد (۲۷). با توجه به این که پیشرفت تومور ارتباط بسیار نزدیکی با التهاب و استرس اکسیداتیو دارد، ترکیبی که خواص ضدالتهابی یا آنتی‌اکسیدانی داشته باشد، می‌تواند یک عامل آنتی‌کارسینوژن باشد. بسیاری از گیاهان و ادویه‌جات دارای خاصیت فارماکولوژیک و بیوشیمیایی

بحث

سرطان پستان بعنوان یکی از شایعترین بدخیمی‌های زنان در سراسر جهان بسیار مورد توجه می‌باشد (۴۳). متأسفانه این نوع سرطان در بین زنان ایرانی نیز در حال پیشرفت

برمی‌انگیزد و از تومورزایی جلوگیری می‌کند (۳۴). همچنین گزارش شده است که گل گلرنگ نیز غنی از ترکیبات فلاونوئیدی نظیر کوئرستین است که بیشترین اثر را در کاهش کلسترول دارد (۴). مطالعه دیگری در سال ۱۳۸۹ توسط دکتر افشاری و همکارانش، نقش عصاره الکلی زنجبیل تازه بر مهار سلول‌های سرطان پستان به صورت *invitro* (برون تنی) به اثبات رسیده است ولی تاکنون در محیط *invivo* این امر انجام نشده است، لذا هد فاز تحقیق حاضر به منظور بررسی اثر عصاره اتانولیک زنجبیل بر وزن بدن و رشد تومور در سرطان پستان موش ماده نژاد Balb/c انجام گرفت. در بررسی تأثیر عصاره اتانولی زنجبیل بر وزن بدن، نتایج از این قرار است که در مقایسه وزن بدن بین گروه‌های سرطانی دریافت‌کننده دوزهای ۵۰ و ۲۰۰ mg/kg زنجبیل و گروه سرطانی دریافت‌کننده سالیین تفاوت معنی‌داری مشاهده نگردید، اما افزایش معنی‌دار در اختلاف وزن ثانویه از اولیه بین گروه سرطانی دریافت‌کننده دوز ۱۰۰ mg/kg زنجبیل با گروه سرطانی دریافت‌کننده سالیین وجود داشت. ($P < 0.05$) بر طبق تحقیقات انجام شده gingerols از جمله ترکیبات زنجبیل است که علاوه بر خاصیت تحریک و تولید بزاق و در نتیجه عمل بلع آسان (۲۸)، بهبود سوء هاضمه و افزایش حرکات دودی لوله گوارش (۲۸) در درمان کاهش اشتها نیز کاربرد فراوان دارد (۱۶). زنجبیل به علت دارا بودن سزکویی‌ترین‌ها و به علت خاصیت آنتی‌اکسیدانی، علاوه بر حذف رادیکال‌های آزاد، موجب حذف متابولیت‌های فعال در بدن می‌گردد (۱۹ و ۳۰). همان‌طور که قبلاً ذکر شده gingerols موجود در زنجبیل با خاصیت آنتی‌سروتونرژیک خود می‌توانند گیرنده نوع ۳ سروتونین را مهار کنند (۳۲ و ۳۶) پژوهشگران معتقد هستند مصرف طولانی مدت مهارکننده‌های اختصاصی باز جذب سروتونین، باعث افزایش وزن بدن می‌شوند (۳۲). یافته‌ها نشان می‌دهند مهارکننده‌های اختصاصی باز جذب سروتونین در طولانی مدت از طریق فعال کردن گیرنده‌های

شامل، خاصیت آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهاب می‌باشند که به نظر می‌رسد در فعالیت‌های آنتی‌کارسینوژنیک و آنتی-موتاژنیک دخالت دارند (۳۷)، و همچنین از سوی تحقیقات در زمینه دستیابی به ترکیبات ضدسرطان از منابع گیاهی هر روزه ابعاد گسترده‌ای پیدا می‌کند (۲۵). در مطالعه‌های مختلف تأثیر مواد حاصل از عصاره زنجبیل بر ممانعت از تکثیر سلول‌های سرطان انسانی از مسیر آپوپتوزیس به اثبات رسیده است (۲۰، ۳۷)، از دیگر اثرات زنجبیل بر بدن می‌توان به آنتی‌تومور (۳۰، ۲۹)، تحریک قاعدگی و رفع بی‌نظمی عادت ماهیانه (۴۶، ۲۶)، مؤثر در اسپرماتوژنز (۲۶) و افزایش میل جنسی، اشاره نمود (۴۶). همچنین اثر آنتی‌اکسیدان داشته و توانایی مهارکردن ترکیبات التهابی را دارد که به علت وجود جینجرول در آن است، بنابراین در آرتریت روماتوئید و استئوآرتریت بکار رفته است (۱۸ و ۲۸). هم‌چنین طی تحقیقاتی که در محیط *invivo* مشخص شد، ^{132}Ge -۲-کربوکسی اتیل ژرمانیوم سکویی اکسید، ترکیب ژرمانیوم آلی می‌باشد که از رشد تومور و متاستاز با برانگیختن ماکروفاژهای سم سلولی، جلوگیری می‌کند و فعالیتهای ضد ویروسی در حیوانات و انسانها نشان می‌دهد (۴۱). خصوصیات پیشگیرانه سرطان در زنجبیل علاوه بر دارا بودن پلی‌فنولیک‌ها مربوط به فلاونوئیدهای موجود در آن نیز می‌باشد (۳۷). طی گزارشات رسیده سیر نیز به مانند زنجبیل به عنوان یک عنصر ضد التهاب و ضد سرطان دارای اهمیت ویژه‌ای بوده و اثرات آنتی‌اکسیدانی‌اش معروف است و مشابه زنجبیل کاهنده کلسترول خون است، همچنین دارای سطوح بالای از ویتامین‌های A و C و سطوح اندکی از خانواده ویتامین‌های B می‌باشد (۳). کوئرستین به عنوان یکی از فلاونوئیدهای موجود در زنجبیل، به دلیل فعالیت آنتی‌اکسیدانی قوی نقش ایمنی سلولی در برابر استرس اکسیداتیو دارد به نظر می‌رسد این ترکیب نه تنها سلول‌ها را از آسیب رادیکال آزاد با توجه به تأثیر آنتی‌اکسیدانی خود حفظ می‌کند، بلکه مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده از طریق فعالیت اکسایشی را

آرشی‌دونیک که خود سبب تجمع پلاکت‌ها و تشکیل ترومبوکسان B2 و پروستاگلاندین D₂ که از عوامل سرطان‌زا هستند، می‌شدند (۳۹، ۱۲). Blessy همکارانش 2009 در بررسی عصاره اتانولیک ریزوم زنجبیل بر کیست‌های ناشی از DMBA در موش‌های سوری نتایج نشان داده این عصاره علاوه برداشتن توانایی لپیدپراکسیداتیو، با خاصیت آنتی‌اکسیدانی خود منجر به تغییر شکل نئوپلاستی شده و از تشکیل تومور جلوگیری می‌کند (۹). افشاری و همکاران (۱۳۸۹) در بررسی اثر سیتوتوکسیسیته عصاره الکلی زنجبیل تازه بر سلول‌های سرطانی پستان و سرطان کبد دریافتند عصاره الکلی ریزوم تازه زنجبیل بر روی سلول‌های نرمال پستان و کبد (HPEG2) اثر سمی ندارد، ولی بر روی سلول‌های سرطانی با توجه به دوز ماده وزن تاثیر، اثرکشدگی و سیتوتوکسیته نشان می‌دهد، و تغییرات مورفولوژی مشاهده شده بیانگر القای مرگ برنامه‌ریزی شده سلول (آپوپتوزیس) در سلول‌های سرطانی تیمار شده با زنجبیل می‌شود (۱، ۲). Suzuki در سال (۱۹۹۷) طی بررسی بر روی gingerol حاصله از زنجبیل بر رشد تومور دریافتند این ترکیب تاثیر آنتی‌آنژیوژنیک بوده و مانع از رشد تومور و متاستاز آن می‌گردد (۴۱). Yoshikawa و همکارانش در سال (۱۹۹۴) در بررسی آنتی‌اکسیدانی زنجبیل دریافتند که زنجبیل، فعالیت‌های ضداکسیداسیونی ضد التهابی و ضد توموری دارد (۴۵). Choudhari و دیگر محققانش در بررسی عصاره آبی زنجبیل بر روی سلول‌های سرطانی، نتایج نشان داد این عصاره دارای ترکیبات پلی-فنولیک است که به طور مستقیم بر میکروتوبول‌های سلول سرطانی اثر گذاشته و ساختمان آنها را شکاف می‌دهد و منجر به تغییرات مورفولوژیکی شده و ویژگی ساختمانی و عملکردی توبولین و میکروتوبول را از بین برده و باعث آپوپتوزیس سلول‌های سرطانی می‌شود (۱۰). طی گزارشات به دست آمده از سال ۲۰۰۶، زنجبیل در سلول‌های Hep₂ یا سلول‌های سرطانی کبد نیز، از طریق افزایش تولید اکسیژن فعال، سبب آپوپتوزیس می‌گردد (۳۱)، که این

5HT_{2A} باعث افزایش ترشح پرولاکتین می‌شود (۳۲)، بنابراین از طریق افزایش ذخیره چربی در بدن و افزایش رشد، وزن بدن را افزایش می‌دهد. بر طبق بررسی‌های دیگر که قبلاً اشاره شد مشخص شده است که زنجبیل دارای ویتامین A نیز می‌باشد (۳۵). ویتامین A یکی از عوامل رشد حیوانات است و فقدان تجربی این ویتامین دو موش موجب توقف رشد حیوان می‌گردد. ویتامین A به رتینوئید تبدیل شده که موجب ذخیره چربی به صورت تری‌گلیسرید در بدن شده و موجب افزایش وزن بدن می‌گردد (۳۳). احتمالاً ویتامین A موجود در زنجبیل می‌تواند موجب افزایش وزن بدن و جبران کاهش وزن از دست رفته شود. با توجه به مطالعات گذشته که در قسمت‌های دیگر ذکر شد، زنجبیل با دارا بودن ویتامین B6 هم به عنوان ضدتهوع عمل می‌کند و هم موجب افزایش وزن بدن می‌شود (۱۴). بنابراین نتایج مطالعات گذشته با یافته‌های پژوهش حاضر مطابقت دارد. در بررسی اثر عصاره اتانولی زنجبیل بر سایز تومور و وزن تومور گروه سرطانی دریافت‌کننده دوزهای مختلف عصاره اتانولی در مقایسه با گروه سرطانی دریافت‌کننده سالین (کنترل)، نتایج حاکی از کاهش معنی‌دار در اندازه تومور و وزن تومور می‌باشد. شوگائول و ترکیبات ساختمانی مشابه آنها در زنجبیل دارای خاصیت ضد التهابی بوده و این پروسه را از طریق مهار مسیرهای سیلکواکسیژناز و ۵ لپوکسیژناز، از بیوسنتز لوکوترین‌ها و پروستاگلاندین‌ها که جزء مواد التهابی هستند جلوگیری می‌نمایند (۱۲). که این مطلب با تحقیقات Felip و همکارانش هماهنگی دارد توسط آنها فعالیت آنتی‌اکسیدانی و مهار پرواکسیداسیون لپید به وسیله عصاره‌های آبی و الکلی زنجبیل مشخص شد همچنین دریافتند که این گیاه به عنوان یک مهارکننده دوگانه‌ی سیکلواکسیژناز و ۵ لپوکسیژناز عمل می‌کند که مهار پروستاگلاندین (E₂) را در برداشته و نسبت به داروهای ضد التهابی غیراستروئیدی مزیت درمانی بهتر و اثرات جانبی کمتر دارد (۱۱) و هم چنین مانع از متابولیسم اسید

ممانعت می‌کند (۴۴). هم‌چنین طی تحقیقات صورت گرفته بر روی 6-Shogaols مشخص شد این ترکیب فعال زنجبیل، از طریق تحریک فعالیت PMA (فریل ۱۲- میراستات و ۱۳- استات) با مهار فعالیت NF-KB از تهاجم سلولی MDA-MB₂₃₁ سرطان پستان، به طول کامل ممانعت می‌کند (۲۱). بر طبق پژوهش‌های انجام گرفته بر روی ترکیب 6-Dehydrogingerdione (DEG) حاصله از زنجبیل، محققان پی به وجود تاثیر مهاری این ماده بر روی خطوط سلول‌های MCF-7 و MDA-MB₂₃₁ در سرطان پستان بردند (۱۷). بر طبق مطالعات *invitro* انجام شده بر روی یکی از ترکیبات حاصله از زنجبیل به نام ۱- استوکسیکاویکل استات (ACA)، نتایج نشان دهنده این بود که ACA به طور واضح در مدت ۲۴ ساعت، توانایی زیستی سلول‌های سرطانی را با مهار واکنش اکسیژن در دو خط سلولی MDA-MB₂₃₁ و MCF-7 سرطان پستان، کاهش داده و از تهاجم آن جلوگیری می‌کند (۱۵). طی تحقیقات صورت گرفته آزمایشگاهی بر روی Zerumbone، یکدیگر از ترکیبات موجود در زنجبیل نتایج به این صورت بود که این ترکیب عامل کاهش در بیان پروتئین CXCR4 است که این امر منجر به توقف عملکرد القاکننده آن یعنی تیروزین کیناز دارد و در نهایت مهار فعالیت NF-KB در سلول‌های MCF7/HER-2 سرطانی پستان می‌شود (۴۰). احتمالاً عصاره اتانولی زنجبیل به دلایل فوق سبب کاهش وزن و اندازه تومور گردیده است.

تقدیر و تشکر

بخشی از این تحقیق در دانشکده پزشکی دانشگاه تربیت مدرس زیر نظر جناب آقای دکتر زهیر محمد حسن عزیز انجام شد که بدین وسیله از زحمات و حمایت‌های ایشان از این طرح تقدیر و تشکر بعمل می‌آید.

عمل تأثیری مهمی بر کاهش روند رشد تومور و در پی آن وزن تومور خواهد داشت. طی تحقیقاتی، پژوهشگران پی بردند که 6-gingerol جزء تندی زنجبیل، با فعالیت آنتی-توموری و آنتی‌باکتریای خود از تکثیر سلول‌های اندوتلیال عروقی (VEGF و FGF) ممانعت کرده و از تشکیل کانال-های یونی شکل، توسط این سلول‌ها جلوگیری کرده و باعث توقف سیکل سلولی در فاز G1 شده است و از آنژیوژنیز (رگ‌زایی) در محیط *invivo* و *invitro* جلوگیری به عمل می‌آورد (۲۴). بر طبق مطالعات انجام شده کتون‌های واینلوئید حاصله از ریشه زنجبیل به نام های 6-gingerol و 6-paradol، فعالیت ضدتخریبی قدرتمندی را بر علیه سلول‌های سرطانی پوست نشان می‌دهند و هم‌چنین با مهار تولید TNF (فاکتور نکروزکننده تومور) سلول‌های توموری را کاهش می‌دهند (۱۵). زنجبیل با وجود داشتن ترکیبی به نام کورکومین توانسته به طور مستقیم موجب مهار هورمون رشد فیبروبلاست و هورمون رشد اپیدرم شده واز این طریق موجب مهار رگ‌زایی در سلول‌های سرطانی گردد (۷)، بنابراین زنجبیل احتمالاً بتواند در روند بهبود تومورهای بدخیم دخیل باشد، که تحقیق آن‌ها بر روی تومورهای پستانی با نتایج پژوهش حاضر بر کاهش رشد و وزن تومور البته به صورت تزریق زیر صفاقی عصاره اتانولیک زنجبیل با دوزهای مختلف بر روی رشد تومور و وزن تومور یکسان بود، که این نیز به علت خاصیت آنتی توموری، آنتی‌آنژیوژنیز این عصاره می‌باشد. طی مطالعه صورت گرفته در سال ۲۰۱۰ بر روی 6-gingerol، نتیجه حاصل از این قرار بود که این ترکیب حاصله از عصاره زنجبیل، از چسبندگی سلول، حرکت، تهاجم و فعالیت پروتئین‌های MMP₂ و MMP₉ که به صورت انتخابی، در سلول‌های اندوتلیال بیان شده و موجب افزایش میتوز در خطوط سلولی سرطان پستان MDA-MB₂₃₁ می‌شوند،

منابع

۳. بداله نژاد ا، گل ع، دبیری ش، جوادی ع، تأثیر پیشگیرانه و درمانی افشره سیر (*Allium sativum*) بر تغییرات بافتی پروستات در اثر دیابت القاء شده با استرپتوزوتوسین در موشهای صحرائی، دوره ۲۴، شماره ۶، زمستان ۱۳۹۰، صفحه ۹۰۴-۹۱۴.
۴. عسگری ص، رحیمی پ، مدنی ح، محزون پ، کبیری ن، اثر عصاره هیدروالکلی گل گلرنگ (*Carthamus tinctorius*) در پیشگیری از دیابت قندی نوع اول در رتهای نر بالغ، مجله زیست‌شناسی ایران، دوره ۲۶، شماره ۱، بهار ۱۳۹۲، صفحه ۱۴۵-۱۵۳.
5. Aggarwal Bharat B, Shishodia Shishir, Molecular targets of dietary agents for prevention and therapy of cancer. *biochemical pharmacology* (2006) 71, 1397–1421.
6. Al-Achi, Antoine. "A Current Look at Ginger Use. Retrieved 2007-08-02. Available From URL." http://www.uspharmacist.com/:oldformat.asp?url=newlook/files/Comp/ginger2.htm&pub_id=8&articleid=772.
7. Bae MK, Kim SH, Jeong JW, Lee YM, Kim HS, Kim SR, Yun I, Bae SK, Kim KW. Curcumin inhibits hypoxia-induced angiogenesis via downregulation of HIF-1. *International Journal of Oncology Reports*. 2006; 15: 1557-62.
8. Bhattaria S, Tran VH, Duke CC. The stability of gingerol and shogaol in aqueous solutions. *J Pharm Sci* 2001; 90(10):1658-64.
9. Blessy .D, Suresh .K, ManoharN .S, Vijayaanand M. Arokia and Sugunadevi .G. Evaluation of Chemopreventive Potentia of Zingiber Officinale Rosecoe Ethanolic Root Extract ON 7, 12-dimethyl Benz[a]anthracene Induced Oral Carcinogenesis. *Research Journal of Agriculture and Biological Sciences*, 2009, 5(5): 775-781.
10. Choudhuri T, Pal S, Agwarwal ML, Das T, Sa G. Curcumin induces apoptosis in human breast cancer cells through p53-dependent Bax induction. *FEBS Lett* 2002; 512(1-3): 334-40.
11. Felipe Cícero Francisco Bezerra, Fonsêca Kamyla Sales, Barbosa André Luiz dos Reis, Bezerra José Noberto Sousa, Neto Manoel Andrade, Fonteles Marta Maria de França and Viana Glauce Socorro de Barros. Alterations in behavior and memory induced by the essential oil of Zingiber officinale Roscoe (ginger) in mice are cholinergic-dependent. *Journal of Medicinal Plants Research* July, 2008, Vol. 2(7), pp. 163-170.
12. Flynn DL, Raerty Mf, Boctor AM. Inhibition of human neutrophil 5-lipoxygenase activity by gingerdione, shogaol, capsaicin and related pungent compounds. *Prostaglandin Leukot Med* 1986; 24: 195-198.
13. Gupta YK, Sharma M. Reversal of pyrogallol-induced delay in gastric emptying in rats by ginger (*Zingiber officinale*) Methods *Find. Exp Clin Pharmacol* 2001; 23: 501-3.
14. Guyton C, Hall JE. *Medical physiology*. Shadan F (translators), Tehran: Chehr Publication 1999: 1329. [persian]
15. Heather E. Kleiner, Cheryl T. Campbell and Taylor A. Robertson. Effects of the tropical ginger compound, 1'-acetoxychavicol acetate, on human breast cancer cells in vitro. *Proc Amer Assoc Cancer Res*, 2005 Vol 46: 151-60.
16. Herbal medicine expanded commission E monographs., 2000. *Ann Intern Med*. 2000; 133(6): 487.
17. Hsu YL, Chen CY, Hou MF, Jong YJ, Hung CH, Kuo PL. 6-Dehydrogingerdione, an Active Constituent of dietary ginger, induces cell cycle arrest and apoptosis through reactive Oxygen Species/c-Jun n-Terminal Kinase Pathways in human breast cancer cells. *Molecular Nutrition & Food Research Journal*. 2010 sep, 54(9): 1307-17.
18. Kim EC, Min JK, Kim TY, Lee SJ, Yang HO, Han S, et al. [6]-Gingerol, a pungent ingredient of ginger inhibits angiogenesis in vitro and in vivo. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 335, 2005, 300-308.
19. Koo KL, Ammit AJ, Tran VH, Duke CC, Roufogalis BD. Gingerols and related analogues inhibit arachidonic acid - induced human platelet serotonin release and aggregation. *Thrombosis Research Journal*. 2001; 103(5): 387-97.
20. Lee e, surh YJ. Induction of apoptosis in HL 60 cells by pungent vanilloids [6]-gingerol and [6]-paradol. *cancer Lett* 1998; 134(2): 163-168.
21. Ling H, Yang H, Tan SH, Chui WK, Chew EH. 6-shogaol, an active constituent of ginger, inhibits

- breast cancer cell invasion by reducing matrix metalloproteinase-9 expression blockade of nuclear factor-kB activation. U.S National Library of Medicine National Institutes of Health, 2010 Aug 13;4:225-233.
22. Lu MS. Anti-cancer effect of tonic traditional Chinese medicine and organic germanium. *Trace Elements Science*. 1998; 5: 57-59.
 23. Masada Y, Inoue T, Hashimoto K, Fujioka M, Shiraki K. Studies on the pungent principles of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) by GC-MS. *Yakugaku Zasshi - Journal Of The Pharmaceutical Society Of Japan*. 1973;93:318-21.
 24. Mates, J.M., Effects of antioxidant enzymes, in the molecular control of oxygen species toxicology. *Toxicology* 2000,153:83-104.
 25. Meyer BN, Ferrigni NR, Putnam JE, Jacobsen, LB, Nicholas DE and Mclaughlin JL. Brine shrimp: A convenient general bioassay for active plant constituents. *Planta Med*. 1982; 45: 31 - 4.
 26. Mir Heidar H. Herbal knowledge: Usage of herbs in prevention and treatment of diseases, with latest research around the world. Tehran: Daftare Nashre Farhange Eslami; 1997, Vol(11): 21-118. [persian]
 27. Mousavi SM, Montazeri A, Mohagheghi MA, Jarahi AM, Harirchi I, Naghafi M, et al. Breast cancer in iran: an epidemiological review. *Breast J* 2007 ;13(4):383-91.
 28. O' Hara M, Kiefer D, Farrell K, Kemper K. A review of 12 commonly used medicinal herbs. *Arch Fam Med* 1998; 7 (7): 523-536.
 29. Pan MH, Hsieh MC, Kuo JM, Lai CS, Wu H, Sang S, Ho CT. 6-Shogaol induces apoptosis in human colorectal carcinoma cells via ROS production, caspase activation, and GADD 153 expression. *Mol Nutr Food Res* 2008;52(5):527-37.
 30. Prasanna K, Kalpagam P, Nirmala K. Alterations in antioxidant status of rats following intake of ginger through diet. *Food chemistry* 2007;106:991-6.
 31. Rhode JM, Huang J, Fogoros S, Tan L, Zick S, Liu JR. Ginger induces apoptosis and autophagocytosis in ovarian cancer cells. *Proc Am Assoc Cancer Res* 2006; 47.
 32. Riyazi A, Hensel A, Bauer K, Geissler N, Schaaf S, Verspohl EJ. The effect of the volatile oil from ginger rhizomes (*Zingiber officinale*), its fractions and isolated compounds on the 5-HT₃ receptor complex and the serotonergic system of the rat ileum. *Plantas Medicinales Journal*. 2007 Apr;73(4):355-62.
 33. Shahbazi P, Maleknia N. *General Biochemistry*. Vol. 2. Tehran Tehran University Press:1380:71. [persian]
 34. Shahedur Rahman, Faizus Salehin and Asif Iqbal. In vitro antioxidant and anticancer activity of young *Zingiber officinale* against human breast carcinoma cell lines. *BMC Complementary and Alternative Medicine journal abbreviation*. 2011,11:76.
 35. Shariat H Samsam. *Selected Herbal Medicine*. Tehran: Mani 2004:187. [persian]
 36. Sharma SS, Gupta YK. Reversal of cis platin induced delay in gastric emptying in rats by ginger (*Zingiber officinale*). *Ethnopharmacology* 1998; 62:19-55.
 37. Shukla Yogeshwer, Singh Madhulika. Cancer preventive properties of ginger: a brief review. *Food and Chemical Toxicology* (2007).45:683-690.
 38. Spices: Exotic Flavours & Medicines: Ginger. Retrieved 2007-08-08. Available From: Spice Exhib [URL: http://unitproj.library.ucla.edu/biomed/spice/index.cfm](http://unitproj.library.ucla.edu/biomed/spice/index.cfm). *Journal of Cancer Research and Therapeutics*.
 39. Srivastava KC and Mustafa T. Ginger (*Zingiber officinale*) in rheumatism and musculoskeletal disorders. *Medical journals . Hypotheses* 1992; 8: 339 - 42.
 40. Sung Bokyoung, Jhurani Sonia, Seok Ahn Kwang, Mastuo Yoichi, Yi Tingfang, Guha Sushovan, Liu Mingyao, And Aggarwal Bharat B. Zerumbone Down-regulates Chemokine Receptor CXCR4 Expression Learning to Inhibition of CXCL12-Induced Invasion of Breast and Pancreatic Tumor Cells. *Cancer Research Journal*. 2008; 68: (12). 8938-8944.
 41. Suzuki F, Kobayashi M, Komatsu Y, Kato A, Pollard RB. Keishi-ka-kei-to, a traditional Chinese herbal medicine, inhibits pulmonary metastasis of B16 melanoma. *Anticancer research Journal's*. 1997; 17: 873-878.
 42. Suzuki F., Pollard RB. Prevention of suppressed interferon gamma production in thermally injured mice by administration of a novel organogermanium compound, Ge-132. *J Interferon Research Journal*. 1984; 3: 223-33.
 43. Willett W. The search for the causes of breast and colon cancer. *Nature Journal*. 1989; 338(6214): 389-94.

44. Xiao Wang, Zhenjia Zheng, Xingfeng Guo, Jinpeng Yuan, Chengchao Zheng Preparative separation of gingerols from *Zingiber officinale* by high-speed counter-current chromatography using stepwise elution. *Food Chemistry* xxx (2010) xxx-xxx, 1-5.
45. Yoshikawa M, Yamaguchi S, Kunimi K, Matsuda H, et al. Stomachic principles in ginger III. An anti-ulcer principle, 6-gingsulfonic acid, and three monoacyldigalactosylglycerols, gingersglycolipids A, B, and C, from *Zingiberis Rhizoma* originating in Taiwan. *Chem Pharm Bull gingesulfonic*. *Chem Pharm* (1994) 42: 1226-30.
46. Zargari A. *Medicinal Plants*. Vol. 4. Tehran: Tehran University Press 1999, 319-329. [persian]

Ginger Ethanolic effects on body weight and breast cancer tumor growth in mice, female *BALB /C*

Heydarieh N. and Faraji M.

Biology Dept., Faculty of Science, Islamic Azad University, Qom, I.R. of Iran

Abstract

The breast cancer is one of the common cancers in women, hence for the treatment of attention has been directed towards the Herb. Ginger is widely used as a spice in the diet throughout the world. This plant due to the polyphenols compounds has antioxidant properties, anti-inflammatory and strong analgesic. Due to these effects, The aim of present study investigated to be the Ginger Ethanolic effects on body weight and breast cancer tumor growth in mice, female *BALB /C*. In this study, female mice *Balb/c* 6 to 8 weeks (gr23-16) in the 4 groups (n=5) groups. These include cancer group received normal saline, cancer receiving different doses of ethanolic ginger (20,50,100mg/kg). The tumor under sterile conditions, so that spontaneous tumors of mice with breast cancer Almost five millimeters apart and divided into pieces. Initially, mice were anesthetized and surgically implanted devices tumor in the right flank skin was sutured with special clips. All groups were treated intraperitoneally for 21 days and after this period, mice were anesthetized and the tumor removed the size and weight was determined. After recording the all data, statistical analysis and comparison based on one-way ANOVA and Tukey's test was performed. The findings suggest that differences in initial body weight of the mice receiving the second dose mg /kg 100 compared to mice receiving saline breast cancer increased significantly ($P < 0.05$ *). But tumor size in a dose 50 mg /kg and tumor weight at doses of 20 and mg/kg 50 cancer group receiving saline was significantly lower ($P < 0.05$ *). This is probably due to antioxidant effects of ethanol extract of ginger is caused by increased appetites.

Key words: breast cancer, Ethanolic extract of ginger, body weight of mice, tumor growth, *BALB/C*mic.