

Original Article

In Vitro Investigation of Synergistic Effects of Sophoraflavanone G Extracted from *Sophora pachycarpa* in Combination with Cisplatin/Docetaxel on Oral Squamous Cell CarcinomaManouchehr Teymouri^{1,2#} , Negar Abdolazadeh^{3#} , Saied Mahmoodi⁴ , Fatemeh Didari Meymand⁴ , Milad Iranshahy⁵ , Javid Rasekhi⁴ , Mahla Abdari⁶ , Alireza Afshari-Safavi⁷ , Javad Hashemi⁸ , Fahimeh Khaghani^{4*} , Samaneh Mollazadeh^{1,9*} 

1. Natural Products and Medicinal Plants Research Center, North Khorasan University of Medical Sciences, Bojnurd, Iran
2. Department of Medical Nanotechnology, School of Medicine, North Khorasan University of Sciences, Bojnurd, Iran
3. Department of Advanced Technologies, School of Medicine, North Khorasan University of Medical Sciences, Bojnurd, Iran
4. School of Dentistry, North Khorasan University of Medical Sciences, Bojnurd, Iran
5. Department of Pharmacognosy, School of Pharmacy, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran
6. Comprehensive Research Laboratory, North Khorasan University of Medical Sciences, Bojnurd, Iran
7. Department of Biostatistics and Epidemiology, School of Health, North Khorasan University of Medical Sciences, Bojnurd, Iran
8. Department of Clinical Biochemistry, School of Medicine, North Khorasan University of Medical Sciences, Bojnurd, Iran
9. Department of Medical Biotechnology, School of Medicine, North Khorasan University of Sciences, Bojnurd, Iran

Article history:

Received: May 28, 2024

Revised: October 1, 2025

Accepted: January 13, 2026

e-Published: September 06, 2026

***Corresponding author(s):** Fahimeh Khaghani, School of Dentistry, North Khorasan University of Medical Sciences, Bojnurd, Iran**E-mail:** f.khaghani@nkums.ac.ir****Samaneh Mollazadeh**, Department of Medical Biotechnology, School of Medicine, North Khorasan University of Medical Sciences, Bojnurd, Iran**E-mail:** samanehmollazadeh@yahoo.com**#Co-First author(s):** Manouchehr Teymouri, Department of Medical Nanotechnology, School of Medicine, North Khorasan University of Medical Sciences, Bojnurd, Iran**## Negar Abdolazadeh**, Department of Advanced Technologies, School of Medicine, North Khorasan University of Medical Sciences, Bojnurd, Iran

Abstract

Background and Aim: Oral squamous cell carcinoma is the most common neoplasm in the oral cavity, accounting for 90% of all oral cavity cancers. Natural compounds have been shown to exert significant anticancer effects on malignant cells. Amongst *Sophora* species, *Sophora pachycarpa*, a source of flavonoid compounds such as sophoraflavanone G (SG), possesses a wide range of biological properties, including anticancer effects. Therefore, this study investigated the cytotoxic effects of SG extracted from *S. pachycarpa*, in combination with cisplatin or docetaxel, on oral squamous cell carcinoma cells.**Materials and Methods:** SG was extracted from *S. pachycarpa* with more than 95% purity. The MTT assay was used to determine the cytotoxic effects of the drugs. To investigate the combinatorial effects of SG and drugs on KB cells, the combination index (CI) was evaluated using CompuSyn software.**Results:** SG exhibited considerable cytotoxic effects on KB cells compared with HEK-293 cells. Unlike normal cells, this compound enhanced the anticancer activity of cisplatin/docetaxel against KB cells. The combination index showed that SG and cisplatin/docetaxel at low combination concentrations produced synergistic cytotoxic effects on KB cells, with values between 0.3 and 0.4. Alongside, SG+cisPt/DTX caused noticeable morphological changes that could be considered an apoptotic indicator.**Conclusion:** These results suggest the potential of SG to enhance the anticancer activity of cisplatin/docetaxel against KB cell lines. It also reduces the cytotoxic effects of cisPt/DTX on HEK-29 cells. Therefore, SG could be a promising candidate for the targeted treatment of oral cancer.**Keywords:** Cell Cytotoxicity, Cisplatin, Combinational Effects, Docetaxel, KB Cell Line, Sophoraflavanone G, *Sophora pachycarpa*, Squamous Cell Carcinoma**Please cite this article as follows:** Teymouri M, Abdolazadeh N, Mahmoodi S, Didari Meymand F, Iranshahy M, Rasekhi J, Abdari M, Afshari-Safavi A, Hashemi J, Khaghani F, Mollazadeh S. In Vitro Investigation of Synergistic Effects of Sophoraflavanone G Extracted from *Sophora pachycarpa* in Combination with Cisplatin/Docetaxel on Oral Squamous Cell Carcinoma. SJ KUMS. 2026;31(3):204-214.

مقاله پژوهشی اصیل

بررسی آزمایشگاهی اثرات سمیت سینرژیک Sophoraflavanone G استخراج شده از *Sophora pachycarpa* و داروی سیسپلاتین و دوستاکسل بر کارسینومای سلول سنگفرشی حفره دهان

منوچهر تیموری^{۱،۲}، نگار عبداللهزاده^۳، سعید محمودی^۴، فاطمه دیداری میمند^۴، میلاد ایرانشاهی^۵، جاوید راسخی^۴، مهلا آبداری^۶، علیرضا افشاری صفوی^۷، جواد هاشمی^۸، فهیمه خاقانی^۴، سمانه ملازاده^{۱،۹}

۱. مرکز تحقیقات فرآورده های طبیعی و گیاهان دارویی، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران
۲. گروه نانوتکنولوژی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران
۳. گروه فناوری های نوین، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران
۴. دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران
۵. گروه فارماکولوژی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
۶. آزمایشگاه جامع تحقیقات، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران
۷. گروه آمار زیستی و اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران
۸. گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران
۹. گروه بیوتکنولوژی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران

چکیده

تاریخچه مقاله:

زمینه و هدف: کارسینوم سلول سنگفرشی حفره دهان شایع ترین نئوپلاسم سرطان های سر و گردن است که بیش از ۹۰ درصد از تمام سرطان های حفره دهان را شامل می شود. نشان داده شده است که ترکیبات طبیعی اثرات ضدسرطانی قابل توجهی روی سلول های بدخیم دارند. از این میان، *Sophora pachycarpa* یکی از منابع ترکیبات فلاونوئیدی مانند *sophoraflavanone G* (SG) است که دارای طیف وسیعی از خواص بیولوژیکی از جمله اثرات ضدسرطانی است. بنابراین، این مطالعه به منظور بررسی اثرات سیتوتوکسیک SG استخراج شده از *S. pachycarpa* در ترکیب با داروی سیسپلاتین و یا دوستاکسل روی سلول های کارسینومای سلول سنگفرشی حفره دهان (سلول های KB) در شرایط برون تنی طراحی و انجام شد.

مواد و روش ها: SG از *S. pachycarpa* با خلوص بیش از ۹۵ درصد استخراج شد. برای تعیین اثرات سیتوتوکسیک داروها از روش MTT استفاده شد. برای بررسی اثرات ترکیبی SG و سیسپلاتین و یا دوستاکسل روی سلول های KB، شاخص ترکیبی (CI) داروها از طریق نرم افزار CompuSyn مورد ارزیابی قرار گرفت.

یافته ها: نتایج نشان داد SG اثرات سیتوتوکسیک قابل توجهی روی سلول های KB در مقایسه با HEK-293 دارد. برخلاف سلول های نرمال، این ترکیب فعالیت ضدسرطانی سیسپلاتین/دوستاکسل را در برابر سلول های KB افزایش داد. SG و سیسپلاتین/دوستاکسل در غلظت های ترکیبی پایین، اثرات هم افزایی قابل قبولی بر سلول های KB با شاخص ترکیبی بین ۰/۴۳-۰/۳۳ ایجاد کردند. در کنار آن، ترکیب دارو و ماده تغییرات مورفولوژیکی قابل توجهی ایجاد کرد که احتمالا می توان آن را به عنوان شاخص آپوپتوز در نظر گرفت.

نتیجه گیری: در مجموع، SG می تواند کاندید مناسبی برای درمان هدفمند سرطان دهان معرفی شود.

واژگان کلیدی: *Sophoraflavanone G*، *Sophora pachycarpa*، سیسپلاتین، دوستاکسل، کارسینوم سلول سنگفرشی حفره دهان، رده سلولی KB، سمیت سلولی، اثرات ترکیبی

دریافت: ۱۴۰۳/۰۳/۰۸
ویرایش: ۱۴۰۴/۰۷/۰۹
پذیرش: ۱۴۰۴/۱۰/۲۳
انتشار: ۱۴۰۵/۰۶/۱۵

تمامی حقوق نشر برای دانشگاه علوم پزشکی کردستان محفوظ است.

*نویسندگان مسئول: فهیمه خاقانی، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران
ایمیل: jafar.salimian@gmail.com

**سمانه ملازاده، گروه بیوتکنولوژی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران
ایمیل: samanehmollazadeh@yahoo.com

#نویسندگان اول مشترک: منوچهر تیموری، گروه نانوتکنولوژی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران

##نگار عبداللهزاده، گروه فناوری های نوین، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران

استناد: تیموری، منوچهر؛ عبداللهزاده، نگار؛ محمودی، سعید؛ دیداری میمند، فاطمه؛ ایرانشاهی، میلاد؛ راسخی، جاوید؛ آبداری، مهلا؛ افشاری صفوی، علیرضا؛ هاشمی، جواد؛ خاقانی، فهیمه؛ ملازاده، سمانه. بررسی آزمایشگاهی اثرات سمیت سینرژیک *Sophoraflavanone G* استخراج شده از *Sophora pachycarpa* و داروی سیسپلاتین و دوستاکسل بر کارسینومای سلول سنگفرشی حفره دهان. مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی کردستان، بهار ۱۴۰۵، ۳۱(۳):۲۰۴-۲۱۴.

مقدمه

سرطان دهان یکی از شایع ترین سرطان ها و یکی از ده علت اول مرگومیر در سراسر جهان است. این سرطان سالانه باعث

روش کار

استخراج و خالص سازی ترکیب

گیاه *Sophora pachycarpa* (منطقه کلات، خراسان رضوی) جمع آوری شده و با شماره هرباریومی ۱۳۲۷۵ در هرباریوم دانشکده داروسازی مشهد شناسایی شد. سپس، عصاره الکی ریشه گیاه تهیه شد. در ادامه، برای جداسازی ترکیب سوفورا فلاوانون جی از روش کروماتوگرافی استفاده گردید. برای تعیین ساختمان ترکیب از روش Nuclear magnetic resonance (NMR) (Bruker AV 300، آلمان) یک بعدی، به نام Proton nuclear magnetic resonance (¹H-NMR) استفاده شد. فایل ارسال شده به کمک نرم افزار MestrelNova نسخه ۱۴ مورد بررسی قرار گرفت و تعیین ساختمان ماده خالص شده از طریق تفسیر طیف و مقایسه با مطالعات پیشین انجام شد.

ارزیابی سمیت سلولی سوفورا فلاوانون جی در ترکیب با داروهای شیمی درمانی

در این مطالعه، دو رده سلولی HEK-293 و KB (انستیتو پاستور تهران، ایران) مورد استفاده قرار گرفتند. HEK-293 رده سلولی نامیرا مشتق از سلول های جنینی کلیه انسان است و در این مطالعه به عنوان سلول نرمال از آن استفاده شد. سلول های KB مربوط به مدل اسکواموس سل کارسینومای حفره دهان هستند. این سلول ها جزو رده سلولی انسانی و اپی تلیالی شکل هستند. این رده سلولی در محیط کشت Dulbeccos modified eagle medium – high glucose (DMEM-HG)، سرم جنینی گاوی ۱۰٪، پنی سیلین به میزان ۱۰۰ unit/ml، استرپتومایسین به میزان ۱۰۰ µg/ml در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد و فشار CO₂ پنج درصد کشت داده شدند. شایان ذکر است تمامی مواد لازم برای کشت سلول از شرکت گیبکو آمریکا خریداری شدند.

تیمار سلول ها

در این مرحله، به هر چاهک پلیت کشت ۹۶ خانه ای (SPL، کره جنوبی) حاوی سلول غلظت های مختلفی از ماده سوفورا فلاوانون جی (۵، ۱۰، ۲۰، ۴۰، ۸۰ و ۱۶۰ میکروگرم در میلی لیتر) [۱۰] و یا داروی سیس پلاتین و یا دوستاکسل (۵، ۱۰، ۲۰، ۴۰ و ۸۰ میکروگرم در میلی لیتر) [۱۱] اضافه شد و نمونه های تیمار شده به مدت ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت انکوبه شدند. از آنجاکه DMSO که اثرات سیتوتوکسیک دارد، حلال ماده سوفورا فلاوانون جی است، حذف اثرات سمی DMSO برای اطمینان از اثر ماده روی سلول ها ضروری است. بدین جهت، به ازای هر غلظت از سوفورا فلاوانون جی غلظت DMSO مشابه آن به عنوان کنترل منفی تهیه و بر سلول ها اثر داده شد. همچنین، گروهی از سلول ها در محیط کشت ساده به عنوان گروه کنترل (بدون تیمار) کشت داده شدند.

ابتلای ۵۳ هزار نفر و مرگ ۱۰۷۵۰ نفر می شود [۱]. در بین انواع سرطان های دهان، کارسینوم سلول سنگفرشی (oral squamous cell carcinoma، OSCC) بالاترین شیوع و میزان بقای کمی دارد، به طوری که اگر این نوع سرطان به غدد لنفاوی گسترش یابد، میزان بقا در ۵۰٪ بیماران به کمتر از پنج سال کاهش می یابد. با توجه به آمار بالای ابتلای سالانه به سرطان های سر و گردن، عوارض نامطلوب داروهای شیمی درمانی در بیماران و مقاومت دارویی نسبت به برخی داروها [۲، ۳]، تحقیقات در خصوص یافتن داروهای ضدسرطانی جدید ضروری است.

طی سالیان اخیر، مطالعات متعددی جهت ارزیابی اثر ترکیبات گیاهی مختلف روی سلول های سرطانی حفره دهان صورت گرفته است. گیاهان و متابولیت های ثانویه متنوع آنها، منابع جالبی برای مطالعه و تولید داروهای ضدسرطانی هستند. جنس *Sophora* از خانواده Fabaceae شامل ۵۲ گونه است که اغلب آنها از جمله *S. pachycarpa* (تلخ بیان) در آسیا یافت می شوند [۴]. تلخ بیان ترکیبات شیمیایی مختلفی از جمله آلکالوئیدهای کوئینولیزیدین، فلاونوئیدها و گلوکوزیدهای استروئیدی دارد [۵]. این جنس منبع غنی از فلاونوئیدهای پرنیله از جمله سوفورا فلاوانون جی (sophoraflavanone G) است [۶]. پرنیلاسیون باعث افزایش لیپوفیلیسیته ساختار فلاونوئیدها شده و تمایل ترکیب را به دیواره های سلولی افزایش داده و در نتیجه، باعث افزایش اثرات بیولوژیک ترکیبات فلاونوئید پرنیله نسبت به انواع بدون استخلاف پرنیله می شود [۷]. اگرچه، پرنیلاسیون باعث کاهش جذب پلاسمایی این ترکیبات می شود، اما این ترکیبات با سرعت کمتری از سلول خارج می شوند و به همین دلیل تجمع بالاتری در بافت ها داشته و به همین دلیل اثرات بیولوژیک قوی تری از خود نشان می دهند [۸]. این ترکیب اثرات فارماکولوژی متنوعی از جمله توانایی مهار سلول های سرطانی از جمله ریه، پستان و لوکمی را دارد، که این اثر ضدسرطانی از طریق اهداف، مسیرها و مکانیسم های متعددی اعمال می شود [۶]. از جمله این مسیرها می توان به مهار رشد و متاستاز سلول های سرطانی از طریق کاهش بیان EGFR که منجر به سرکوب مسیر PI3K/Akt می شود اشاره نمود [۹].

باوجود اینکه برخی مطالعات اثرات مهاری سوفورا فلاوانون جی (SG) را علیه پیشروی سلول های سرطانی مختلف نشان داده اند، تا به امروز هیچ مطالعه ای به ارزیابی سوفورا فلاوانون جی در ترکیب با داروهای شیمی درمانی روی کارسینومای سلول های سنگفرشی حفره دهان نپرداخته است. بنابراین، این مطالعه با هدف ارزیابی اثر سمیت سلولی سوفورا فلاوانون جی استخراج شده از *S. pachycarpa* در ترکیب با داروی سیس پلاتین و یا دوستاکسل روی کارسینومای سلول های سنگفرشی حفره دهان در شرایط برون تنی طراحی شده است.

داروی مورد نظر، میانگین جذب نوری سلول‌های تیمار شده با غلظت مورد نظر بر میانگین جذب نوری حاصل از سلول‌های تیمار شده با میزان مشابه از حلال مورد نظر تقسیم شد و عدد به‌دست‌آمده در ۱۰۰ ضرب شد.

غلظت مؤثر داروها، توسط کمیتی به‌نام IC50 معرفی می‌شود. در این غلظت، تنها نیمی از سلول‌ها زنده هستند. در این مطالعه IC50 با استفاده از نرم‌افزار آماری GraphPad Prism 7.04 محاسبه شد. پس از تعیین IC50 داروها و ماده، به بررسی اثرات سینرژیسم آنها پرداخته شد.

بررسی اثر سینرژیستی ترکیب سوفورافلاوانون جی و داروها
پس از تعیین محدوده غلظت مؤثر دارو و ماده سوفورافلاوانون جی روی سلول‌های سرطانی و به‌دست‌آوردن IC50، اثر سمیت سینرژیسم ماده+دارو از طریق تیمار توأم براساس جدول ۱ بررسی شد. سپس، میزان زنده‌مانی سلول‌ها در غلظت‌های توأم طی سه بازه زمانی (۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت) بررسی شد. در ادامه، اثر ماده سوفورافلاوانون جی بر میزان افزایش سمیت سلولی داروها مورد ارزیابی قرار گرفت. برای بررسی میزان اثرات سینرژیسم دارو+ماده از شاخصی به‌نام Combination Index (CI) و از نرم‌افزار CompuSyn استفاده شد. شایان ذکر است که برای حذف اثرات سمی DMSO، سلول‌ها در معرض DMSO به‌صورت توأم با دارو قرار گرفتند (DMSO+دارو).

تعیین اثر مهارى با روش MTT

از تست MTT برای ارزیابی درصد زنده‌مانی سلول‌ها تحت‌تأثیر مواد مختلف از جمله عصاره‌ها و ترکیبات گیاهی استفاده می‌شود که سبب دستیابی سریع به مقدار سمیت مواد و نیمه حداکثر غلظت بازدارندگی (IC50) (غلظتی که در آن نصف سلول‌ها از بین می‌روند) می‌شود. در این روش از نمک تترازولیوم با نام اختصاری MTT که اسم کامل آن نمک ۳-(۴،۵-2-2-dimethylthiazol-5-yl)-2,5-diphenyltetrazoliumbromide است، استفاده می‌شود. برای آماده‌سازی محلول MTT، ۵ mg از پودر MTT (Alfa aesar، چین) در ۱ ml محلول PBS حل شد و پس از به‌پایان‌رسیدن زمان تیمار سلول‌ها، ۲۰ µl از محلول MTT آماده شده به هر چاهک اضافه شد و پلیت به‌مدت ۳-۴ ساعت انکوبه شد. پس از اتمام انکوباسیون، محتویات چاهک‌های هر پلیت تخلیه شد و به هر یک ۱۰۰ µl DMSO اضافه شد تا کریستال‌های به‌وجودآمده در آن حل شوند. شدت رنگ ایجادشده با بهره‌گیری از دستگاه خوانشگر ELISA (BioTek، آلمان) در طول موج ۵۷۰ nm خوانده شد. این شدت به‌عنوان مقیاسی برای تعیین سمیت سلولی به‌کار گرفته می‌شود.

درصد زنده‌مانی سلول‌ها و تعیین غلظت مؤثر داروها

برای اندازه‌گیری درصد سلول‌های زنده در هر غلظت از ماده یا

جدول ۱. نسبت‌های ترکیبی غلظت‌های دارو+ ماده مورد استفاده در مطالعه

نام دارو	غلظت ۱	غلظت ۲	غلظت ۳	غلظت ۴	غلظت ۵
سیس‌پلاتین (CDDP) یا دوستاکسل (DTX)	¼ IC50	½ IC50	IC50	2 IC50	4 IC50
Sophoraflavanone G (SG)	¼ IC50	½ IC50	IC50	2 IC50	4 IC50
CDDP+SG یا DTX+SG	غلظت ۱+۱	غلظت ۲+۲	غلظت ۳+۳	غلظت ۴+۴	غلظت ۵+۵

نتایج

تعیین ساختار سوفورافلاوانون جی

خلوص سوفورافلاوانون جی استخراج‌شده بیش از ۹۵٪ بود و ساختار شیمیایی آن با ¹H-NMR تأیید شد (شکل ۱).

تعیین IC50 ماده سوفورافلاوانون جی و دارو روی رده سلولی KB

میزان IC50 ماده و دارو پس از انکوباسیون ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعته مورد بررسی قرار گرفت. با توجه به IC50 ماده (۱۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر) و داروی سیس‌پلاتین (۵۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر) و یا دوستاکسل (۷۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر)، غلظت‌های ترکیبی براساس جدول ۱ تعیین شدند.

اثر سمیت سلولی دارو+ماده روی رده سلولی KB

سلول‌ها (سرطانی و غیرسرطانی) در معرض غلظت‌های مختلف

بررسی تغییرات مورفولوژیکی سلول‌های تیمار شده

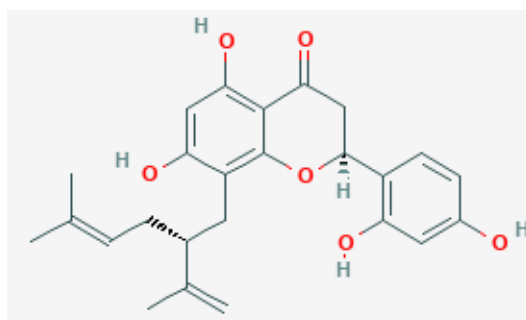
تغییرات مورفولوژیکی ایجادشده در سلول‌های سرطانی تیمار شده با دارو، ماده و ترکیب دارو+ماده در غلظت و زمان بهینه نسبت به سلول‌های سالم تیمار شده با دارو، ماده و ترکیب دارو+ماده و سلول‌های تیمار نشده به‌کمک میکروسکوپ نوری (Olympus، ژاپن) بررسی و ثبت شد.

تحلیل آماری

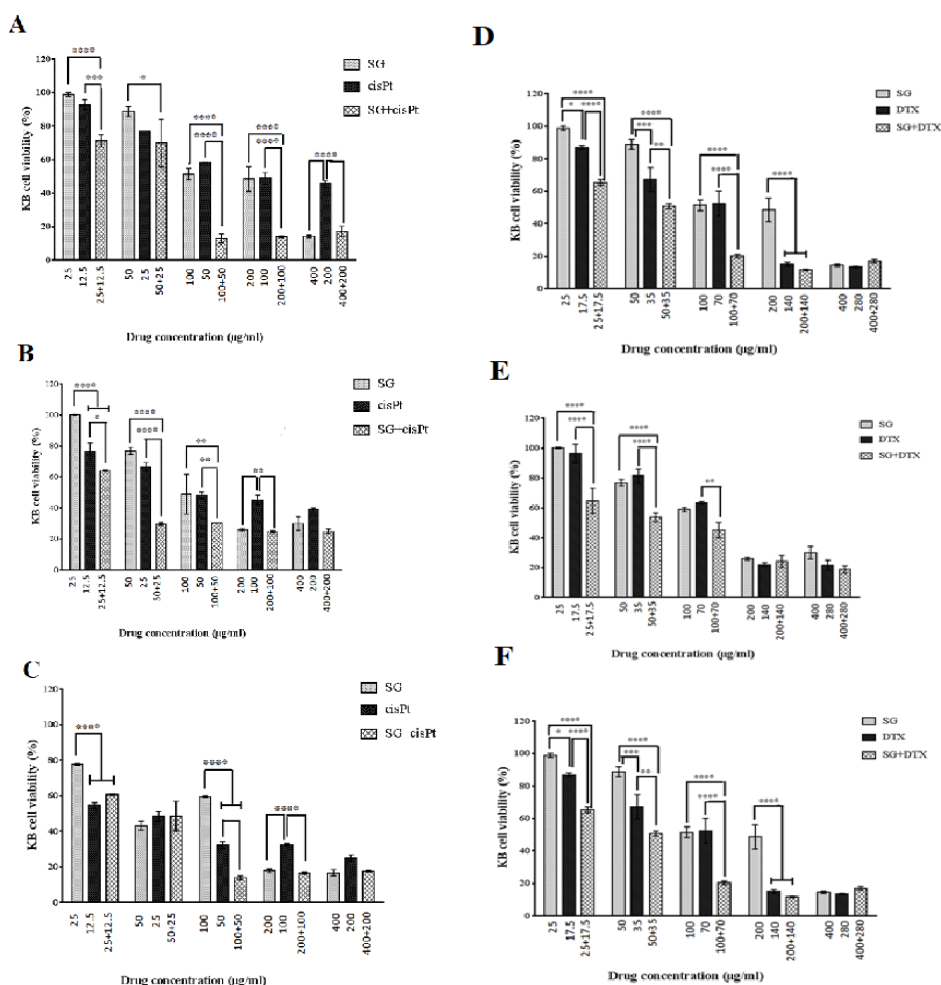
میانگین زنده‌مانی سلول‌ها در غلظت‌ها و زمان‌های مختلف با استفاده از آزمون تحلیل واریانس (ANOVA) تحلیل شد. اختلاف بین گروه‌ها با آزمون Tukey بررسی شد. نتایج به‌صورت Mean±SD ارائه گردیده و P≤۰/۰۵ معنادار در نظر گرفته شد. از نرم‌افزار آماری Prism GraphPad نسخه ۷/۰۴ برای تحلیل داده‌ها استفاده شد.

جی در ۷۲ ساعت بیشتر از ۲۴ و ۴۸ ساعت است، که نشان‌دهنده اثر وابسته به زمان این ماده است. در مقایسه با دارو و ماده به تنهایی، تیمار ترکیبی دارو+ماده درصد زیست‌پذیری سلول‌های KB را به‌طور معنادار و قابل‌توجهی کاهش داد (شکل ۲). بررسی تیمار سلول‌ها با غلظت‌های متفاوت DMSO به‌تنهایی و در ترکیب با دارو (DMSO + دارو) نشان‌دهنده عدم سمیت DMSO روی سلول‌های مورد بررسی در محدوده غلظتی به‌کاررفته است (داده‌ها نشان داده نشده است).

سوفورافلاوانون جی، غلظت‌های متفاوتی از دارو و غلظت‌های ترکیبی مختلف سوفورافلاوانون جی + سیس پلاتین یا دوستاکسل قرار گرفتند (شکل ۲). سپس، میزان زنده‌مانی سلول‌ها پس از انکوباسیون ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعته با تست MTT مورد بررسی قرار گرفت. همان‌طور که در شکل ۲ نشان داده شده است، به‌طور کلی با افزایش غلظت سوفورافلاوانون جی درصد زنده‌مانی سلول‌های KB نیز کاهش قابل‌ملاحظه‌ای می‌یابد که نشان‌دهنده اثر وابسته به دوز این ترکیب است. از طرفی، نتایج حاصل از انکوباسیون ۲۴ و ۴۸ و ۷۲ ساعته نشان داد عملکرد غلظت‌های مشابه سوفورافلاوانون



شکل ۱. ساختار شیمیایی سوفورافلاوانون جی استخراج شده از *S. pachycarpa*



شکل ۲. درصد زنده‌مانی سلول‌های KB. سمیت سلولی غلظت‌های مختلف SG+cisPt، cisPt و SG (A)، ۲۴ (B)، ۴۸ (C) و ۷۲ (D) ساعت انکوباسیون و غلظت‌های مختلف SG، DTX و SG+DTX بعد از ۲۴ (D)، ۴۸ (E) و ۷۲ (F) ساعت انکوباسیون. *، **، *** و **** تفاوت معنادار (به ترتیب $p < 0.05$).

از سه آزمایش مستقل است. #میزان زنده مانی سلول‌ها در گروه کنترل ۱۰۰ درصد به‌دست آمد. ($P < 0.001$, $P < 0.001$, $P < 0.01$) را بین گروه‌های مختلف نشان می‌دهد. درصد زنده‌مانی سلول‌های تیمار شده به‌صورت میانگین $\pm$ انحراف معیار (SD) حاصل

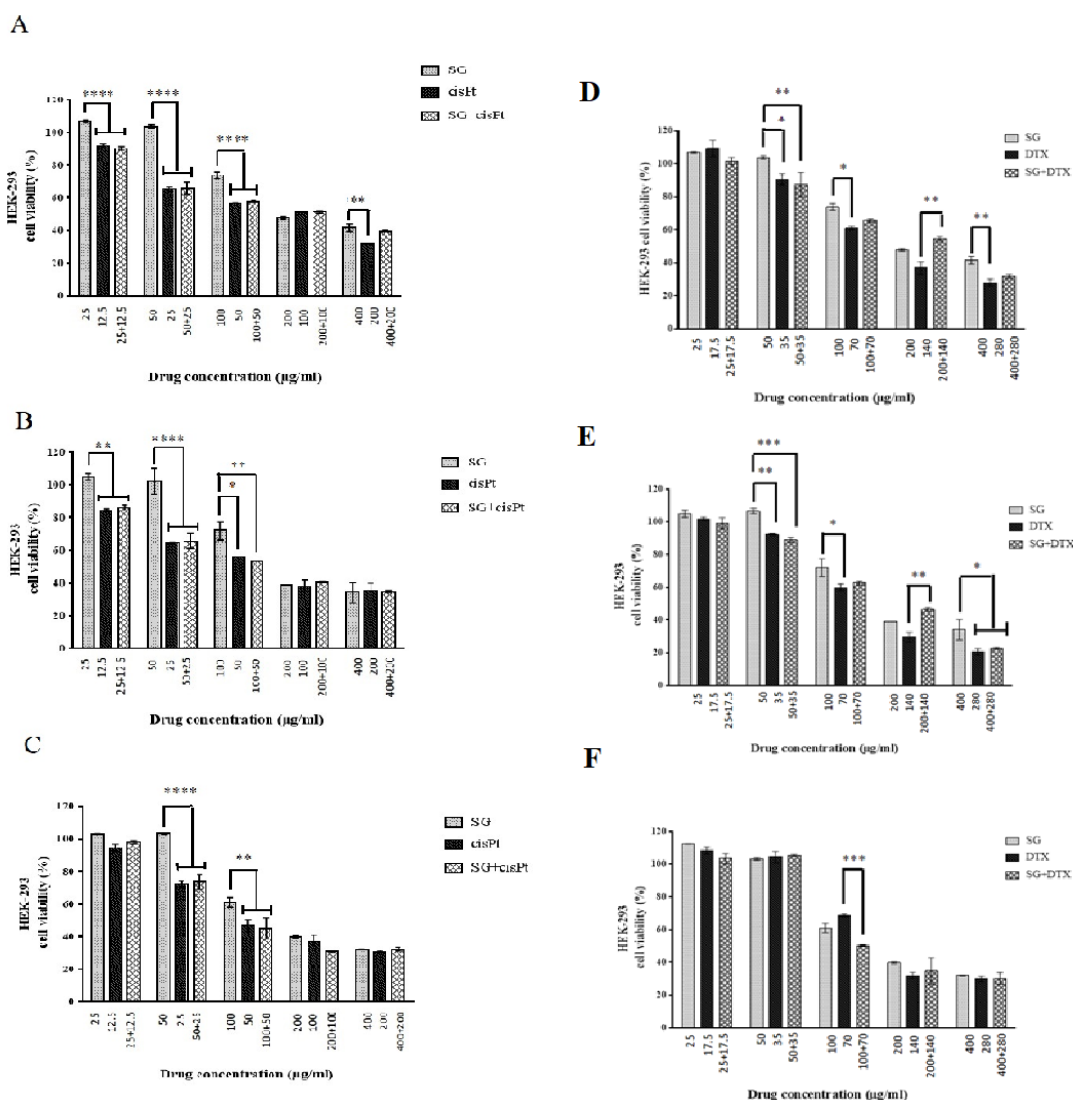
اثر غلظت‌های متفاوت سوفورافلاوانون جی روی سمیت سلولی داروها

بررسی تأثیر توأم غلظت‌های متفاوت سوفورافلاوانون جی با غلظت‌های متفاوت دارو روی سلول‌های KB نشان‌دهندهٔ افزایش سمیت سلولی دارو در حضور سوفورافلاوانون جی بود، به‌طوری‌که غلظت ۱۰۰ مادهٔ سوفورافلاوانون جی سمیت غلظت ۵۰ داروی سیس‌پلاتین را در حدود ۴۵٪ بعد از ۲۴ ساعت افزایش داد ($P < 0.001$) (شکل ۲، جدول ۲).

در گسترهٔ غلظت‌های مختلف داروها، بیشترین افزایش اثر داروی دوستاکسل در غلظت ترکیبی پس از ۲۴ ساعت در غلظت ۱۰۰ مادهٔ سوفورافلاوانون جی و همچنین در زمان ۴۸ ساعت در غلظت ۲۵ مادهٔ سوفورافلاوانون جی مشاهده گردید ($P < 0.001$) (شکل ۲، جدول ۳).

اثر سمیت سلولی دارو+ماده روی ردهٔ سلولی HEK-293

نتایج سمیت سلولی سوفورافلاوانون جی، دارو و دارو+ سوفورافلاوانون جی حاکی از آن بود که ماده و دارو در محدوده غلظتی به‌کار رفته تا حدودی اثرات سمیت سلولی معناداری روی سلول‌های نرمال دارند. با این وجود، در مقایسه با غلظت‌های مشابه به‌کاررفته روی سلول‌های KB این اثرات به‌مراتب کمتر است. همچنین، تأثیر توأم ماده+دارو روی سلول‌های نرمال مشابه اثر دارو بود، که نشان می‌دهد سمیت سلولی در غلظت‌های ترکیبی مربوط به اثر دارو است. به‌عبارت دیگر، اثرات سینرژیسم در تأثیر توأم دارو+ماده روی سلول‌های نرمال مشاهده نشد که نشان‌دهندهٔ اثرات حفاظتی سوفورافلاوانون جی در مقابل داروهای شیمی‌درمانی به‌کاررفته روی سلول نرمال مورد استفاده است (شکل ۳).



شکل ۳. درصد زنده‌مانی سلول‌های HEK-293. سمیت سلولی غلظت‌های مختلف SG، cisPt و SG+cisPt بعد از ۲۴ (A)، ۴۸ (B) و ۷۲ (C) ساعت انکوباسیون و غلظت‌های مختلف SG، DTX و SG+DTX بعد از ۲۴ (D)، ۴۸ (E) و ۷۲ (F) ساعت انکوباسیون. *, **, ***, **** تفاوت معنادار (به‌ترتیب

$P<0.01$, $P<0.001$, $P<0.001$ را بین گروه‌های مختلف نشان می‌دهد. درصد زنده‌مانی سلول‌های تیمار شده به صورت میانگین $\pm$ انحراف معیار (SD) حاصل از سه آزمایش مستقل است. #میزان زنده‌مانی سلول‌ها در گروه کنترل ۱۰۰ درصد به دست آمد.

جدول ۲. میزان افزایش سمیت سلولی داروی سیس پلاتین (%) در حضور غلظت‌های متفاوت سوفورافلاوانون جی

Time (h)	درصد افزایش سمیت سلولی داروی سیس پلاتین				
	Cis +SG (12.5+25)	Cis +SG (25+50)	Cis +SG (50+100)	Cis +SG (100+200)	Cis +SG (200+400)
۲۴	۲۱/۵۷±۲/۹۸	۷/۰۵±۰/۰	۴۴/۸۵±۰/۴۹	۳۴/۷۵±۳/۶	۲۸/۲۵±۲/۱۲
۴۸	۱۲/۱۵±۵/۵۷	۳۶/۵۷±۲/۵	۱۷/۸۵±۲/۱۲	۲۰/۳۴±۳/۲۷	۱۴/۱۶±۰/۹۸
۷۲	-۶/۲۵±۱/۶۱	-۰/۱±۲/۷۶	۱۷/۳۷±۱/۹۱	۱۶/۲۳±۰/۶۵	۷/۵۷±۱/۸۴

غلظت دارو و ماده بر حسب میکروگرم در میلی‌لیتر است. داده‌ها میانگین $\pm$ SD حاصل از سه تکرار است.

جدول ۳. میزان افزایش سمیت سلولی داروی دوستاکسل (%) در حضور غلظت‌های متفاوت سوفورافلاوانون جی

Time (h)	درصد افزایش سمیت سلولی داروی دوستاکسل				
	SG+DTX (۱۷/۵+۲۵)	SG+DTX (۳۵+۵۰)	SG+DTX (۷۰+۱۰۰)	SG+DTX (۱۴۰+۲۰۰)	SG+DTX (۲۸۰+۴۰۰)
۲۴	۲۱/۶۵±۱/۳۱۲	۱۶/۵±۷/۴۲	۳۲/۰۸±۷/۶۴	۳/۳±۱/۲۵	-۳/۶۸±۰/۳۵
۴۸	۳۲/۰۳±۶/۰۰	۲۷/۷±۴/۷۸	۱۸/۱۵±۵/۸	۲/۰۳±۱/۳۲	-۲/۰۵±۳/۷۸
۷۲	۱۰/۸۳±۳/۲۷	۷/۲۶±۱/۴۸	۱۰/۸±۶/۲۶	۰/۰۲±۱/۱۲	-۴/۰۵±۱/۹۵

غلظت دارو و ماده بر حسب میکروگرم در میلی‌لیتر است. داده‌ها میانگین $\pm$ SD حاصل از سه تکرار است.

تغییرات مورفولوژیکی

تغییرات ایجاد شده در سلول‌های سرطانی تیمار شده با دارو، ماده و دارو+ ماده در غلظت و زمان بهینه نسبت به سلول‌های تیمار شده با حلال DMSO (غلظت و زمان مشابه) به کمک میکروسکوپ نوری بررسی و ثبت گردید. نتایج نشان داد سلول‌های کنترل تاحدودی مشخصات مورفولوژیک طبیعی خود را حفظ کردند. مطالعه سلول‌های KB تیمار شده با ترکیب مورد نظر یا دارو در غلظت بهینه منجر به درجات مختلفی از تغییرات مورفولوژیکی از جمله از دست دادن چسبندگی سلولی، گرد شدن سلول، چروکیدگی سلولی، گرانوله شدن، واکوئل شدن سیتوپلاسم و تکه تکه شدن سلول را نشان داد. از طرفی، تغییرات منجر به مرگ و میر سلولی در سلول‌های تیمار شده با دارو+ ماده به مراتب بیشتر بود (شکل ۴).

بررسی اثرات سینرژیک دارو و ماده روی سلول‌های KB

نتایج CI برای غلظت‌های ترکیبی مختلف SG+داروی سیس پلاتین در زمان‌های مختلف تیمار در جدول ۴ نشان داده شده است. همان‌طور که در جدول مشخص شده است، پس از تیمار ۲۴ ساعته با سیس پلاتین، بهترین CI (۰/۳۳) در غلظت ترکیبی IC50 دارو+ ماده به دست آمده است. برای دوستاکسل (جدول ۵) بهترین CI (۰/۴۳) در غلظت ترکیبی IC50^{1/4} ماده و دارو پس از ۴۸ ساعت به دست آمد و می‌توان نتیجه گرفت که قوی‌ترین اثر سینرژیک در این تیمار نمایان شده است. همچنین، مشخص شد که اثر هم‌افزایی با افزایش زمان انکوباسیون و افزایش غلظت ترکیبی تناسب ندارد و در غلظت‌های پایین و زمان انکوباسیون کمتر اثر هم‌افزایی بیشتری وجود دارد.

جدول ۴. میزان شاخص CI برای غلظت‌های ترکیبی مختلف ماده+سیس پلاتین در زمان‌های مختلف تیمار

Cis +SG ($\mu\text{g/ml}$)	Total Dose ($\mu\text{g/ml}$)	24 h	48 h	72 h
		CI Value	CI Value	CI Value
۱۲/۵+۲۵	۳۷/۵	۰/۵۲۱۵۲	۰/۶۵۳۳۷	۲/۲۴۳۵۸
۲۵+۵۰	۷۵/۰	۱/۰۰۵۳۵	۰/۳۰۳۰۵	۲/۴۲۶۷۸
۵۰+۱۰۰	۱۵۰/۰	۰/۳۲۷۰۳	۰/۶۰۶۱۱	۰/۵۴۵۸۰
۱۰۰+۲۰۰	۳۰۰/۰	۰/۶۸۷۰۸	۱/۰۱۵۹۷	۱/۴۴۰۷۶
۲۰۰+۴۰۰	۶۰۰/۰	۱/۵۷۱۱۲	۲/۰۳۱۹۴	۲/۸۸۱۵۲

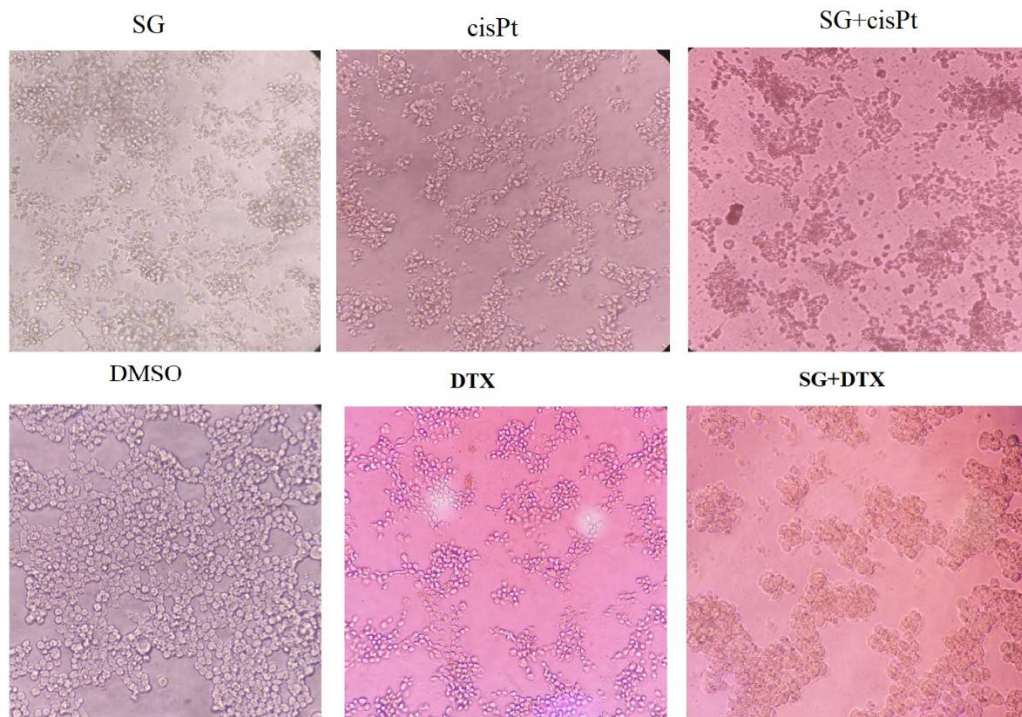
$CI<1$ اثر داروی ترکیبی به صورت سینرژیک است، $CI=1$ اثر داروی ترکیبی به صورت افزودنی است، $CI>1$ اثر داروی ترکیبی به صورت آنتاگونیسم است.

جدول ۵. میزان شاخص CI برای غلظت‌های ترکیبی مختلف ماده+دوستاکسل در زمان‌های مختلف تیمار

SG+DTX ($\mu\text{g/ml}$)	Total Dose ($\mu\text{g/ml}$)	24 h	48 h	72 h
		CI Value	CI Value	CI Value
۱۷/۵+۲۵	۴۲/۵	۰/۵۸۳۲۰	۰/۴۲۹۱۰	۰/۷۹۷۳۰
۳۵+۵۰	۸۵/۰	۰/۸۳۳۵۶	۰/۶۹۳۸۸	۱/۴۹۰۴۷
۷۰+۱۰۰	۱۷۰/۰	۰/۷۴۷۱۰	۱/۱۷۴۹۸	۲/۱۴۱۸۳

۱۴۰+۲۰۰	۳۴۰/۰	۱/۰۷۳۹۵	۱/۵۲۰۳۶	۰/۹۱۸۷۱
۲۸۰+۴۰۰	۶۸۰/۰	۲/۶۷۸۹۵	۲/۶۵۶۷۸	۲/۲۷۱۳۴

CI<1 اثر داروی ترکیبی به صورت سینرژیسم است، CI=1 اثر داروی ترکیبی به صورت افزودنی است، CI>1 اثر داروی ترکیبی به صورت آنتاگونیسم است.



شکل ۴. مورفولوژی سلول‌های KB. تیمار سلول‌های KB با SG، cisPt، DTX، SG+cisPt و DTX در غلظت توکسیک پهنه در مقایسه با DMSO (بزرگ‌نمایی 200x).

ضدسرطانی قابل توجهی در تومورهای جامد دارد [۱۷].

بر این اساس، مطالعه حاضر با هدف بررسی اثر سمیت SG در ترکیب با این دو دارو روی زیست‌پذیری سلول‌های سرطانی KB طراحی و اجرا شد. اثرات سمیت توأم این داروها و SG در سلول‌های نرمال و سلول سرطانی KB با یکدیگر مقایسه و بررسی گردید. بنابر نتایج به دست آمده در این مطالعه، به نظر می‌رسد ترکیب SG با این داروها به بهبود درمان سرطان دهان منجر شود. همچنین، این ماده قادر است اثرات ضدسرطانی داروی سیس‌پلاتین و دوستاکسل را بهبود بخشد، درحالی‌که تا حدودی اثر سمیت دارو را بر رده سلولی نرمال کاهش می‌دهد. از آن جایی‌که، SG نسبت به داروها سمیت انتخابی‌تری داشت، ترکیب این ماده با این داروها می‌تواند باعث بهبود درمان شود. بررسی شاخص‌های ترکیبی (CI) نشان داد ترکیب سیس‌پلاتین و SG در غلظت‌های پایین می‌تواند اثرات ضدسرطانی همدیگر را تقویت کنند و به حذف بیشتر سلول‌های سرطانی KB منجر شوند. از طرفی، مطالعه ما بیانگر تغییرات مورفولوژیکی قابل توجه سلول‌های سرطانی KB پس از تیمار با غلظت IC₅₀ ترکیب SG+cisPt و با غلظت 1/4IC₅₀ ترکیب SG+DTX بود، که این تغییرات به احتمال زیاد وابسته به فعال شدن مسیر آپوپتوز در این سلول‌ها است.

نقش سمیت SG در سلول‌های سرطانی دیگر نیز مشاهده شده است. هم‌راستا با نتایج مطالعه حاضر، موسوی و همکاران در یک

بحث

سیس‌پلاتین خط اول درمان مقابله با سرطان‌های تومورهای جامد مثل سرطان پستان، تخمدان، مثانه، بیضه و سر و گردن است. مطالعات نشان داده‌اند سیس‌پلاتین تأثیر بسزایی در کنترل و حذف تومورهای این نوع سرطان‌ها دارند. با این حال، سیس‌پلاتین عوارض کلیوی بالایی به همراه دارد که سبب می‌شود در دوز غیرسمی و در ترکیب با داروهای دیگر به کار رود [۱۳، ۱۲]. دوستاکسل یک عامل شیمی‌درمانی ضد میتوزی قوی و از مشتقات نسل دوم تاکسان‌های نیمه‌سنتتیک است [۱۴]. با وجود استفاده گسترده از این دارو در درمان سرطان‌های مختلف، این دارو باعث اثرات جانبی جدی از جمله واکنش‌های ازدیاد حساسیت حاد، احتباس تجمع‌ی مایعات، سمیت عصبی، نوتروپنی همراه با درد عضلانی، تنگی مجرای اشکی، سستی و عوارض دیگر می‌شود [۱۵]. بنابراین، اهمیت استفاده از این داروها در دوزهای غیرسمی از اهمیت قابل توجهی برخوردار است که نه تنها اثر درمانی ضدسرطانی آن را بهبود می‌بخشد، بلکه سبب کنترل عوارض آن نیز می‌شود [۱۶].

طی سالان اخیر، مطالعات متعددی جهت ارزیابی اثر ترکیبات گیاهی مختلف روی سلول‌های سرطانی حفره دهان صورت گرفته است [۴]. سوفورافلاونون G ترکیبی فلاونوئیدی است که از گیاه تلخ‌بیان مشتق می‌شود. این ماده دارای خواص ضدالتهابی و ضدتوموری برجسته‌ای است. علاوه بر این، این ترکیب تأثیر

مطالعه به بررسی اثرات سیتوتوکسیک SG بر رده‌های مختلف سلول‌های سرطانی شامل A549, HeLa, HL-60, MCF-7, PC3 پرداختند و نشان دادند این ماده توانایی اعمال اثرات سیتوتوکسیک قوی روی رده سلول‌های سرطانی دارد و می‌تواند به‌عنوان عامل سینرژسم در کنار داروهای شیمی‌درمانی عمل کند [۴].

در تأیید نتایج مطالعه حاضر مبنی بر نقش سینرژیک ترکیب SG با داروهای شیمی‌درمانی دوستاکسل و سیس پلاتین علیه سلول سرطانی KB، مطالعات دیگر نیز نشان داده است که SG در ترکیب با سایر داروهای شیمی‌درمانی می‌تواند نقش سینرژیک در حذف سلول‌های سرطانی ایفا کند. برای مثال، مطالعات پیشین نشان داده است این ترکیب گیاهی به‌همراه داروی Sorafenib، که در درمان سرطان‌های پیشرفته کبدی به کار می‌رود، باعث اثرات سیتوتوکسیک سینرژیک علیه سلول‌های سرطان کبدی MHCC97H با خصوصیت متاستاتیک بالا می‌شود [۱۸].

همچنین، نشان داده شده است که کارایی درمانی سیس پلاتین در ترکیب با سایر ترکیبات گیاهی بهبود می‌یابد. برای مثال، نشان داده شده است که ترکیب کورکومین، ماده مؤثره زردچوبه، با سیس پلاتین نه تنها باعث افزایش فعالیت ضدسرطانی سیس پلاتین می‌شود، بلکه اثرات سمیت جانبی آن را کاهش می‌دهد [۱۹]. علاوه بر این، اثرات هم‌افزایی سیس پلاتین و پیپرین در سلول MCF-7 سبب القای آپوپتوز می‌شود [۲۰]. در مطالعات دیگر نیز اثرات هم‌افزایی سیس پلاتین با *Phyllanthus emblica* و *Terminalia bellerica* [۲۱]، *Oldenlandia diffusa*، *triptolide* [۲۲] و برخی ترکیبات گیاهی دیگر نشان داده شده است.

مشابه نتایج مطالعه حاضر، در مطالعه پینمای (Pinmai) و همکاران به بررسی اثر هم‌افزایی *Phyllanthus emblica* و *Terminalia bellerica* با داروهای دوستاکسل و سیس پلاتین روی سلول‌های رده A549 (رده سلولی کارسینومای ریه) و HepG2 (رده سلولی کارسینومای کبد) پرداختند و مشخص شد که اثر مهاری داروهای ضدسرطانی توسط عصاره‌های *Phyllanthus emblica* و *Terminalia bellerica* تقویت می‌شود. شایان ذکر است که اثر هم‌افزایی مشاهده شده در نسبت‌های مختلف متفاوت بود [۲۱].

با توجه به اینکه استفاده از درمان‌های ترکیبی سبب بهبود مقاومت سلول‌های سرطانی به پاسخ می‌شود، استفاده ترکیبی از دوستاکسل و کورکومین در سلول‌های سرطانی رده DU145 و PC3 (سرطان پروستات متاستاتیک) مورد بررسی قرار گرفته است و مشخص شده است که استفاده ترکیبی کورکومین و دوستاکسل سبب تعدیل بیان NF-kappa, phospho-AKT, PI3K, RTKs، NF-kappa، P53 و COX-2 در سلول‌های DU145 و PC3 می‌شود. بدین ترتیب، رشد و تکثیر سلول‌ها مهار و آپوپتوز در سلول‌های سرطانی القا می‌شود [۲۳]. استفاده ترکیبی داروهای شیمی‌درمانی با سایر عصاره‌های گیاهی در سایر رده‌های سرطانی نیز مورد بررسی قرار

گرفته است. به‌عنوان مثال، استفاده ترکیبی از دوستاکسل و ترکیب کورکومین روی رده سلولی سرطان ریه [۲۵، ۲۴]، سرطان تخمدان (رده سلولی A2780) [۲۶]، کارسینومای سلول‌های سنگفرشی مری و سرطان پستان [۲۷] مورد بررسی قرار گرفته است. علاوه بر کورکومین، استفاده ترکیبی دوستاکسل و Astragalus در سلول‌های سرطانی غیرکوچک ریه [۲۸]، ترکیب دوستاکسل و SH003 در سلول‌های سرطانی غیرکوچک ریه [۲۹] و سرطان پستان [۱۰] مورد بررسی قرار گرفته است.

در مطالعه ما، برخلاف سلول‌های سرطانی که اضافه کردن SG منجر به سمیت سینرژیک شد، در سلول نرمال HEK-293 ترکیب SG سمیت دوستاکسل و سیس پلاتین را به‌خصوص در غلظت‌های بالا کاهش داد و به‌عبارتی سلول‌های نرمال را در برابر سمیت این داروها حفظ کرد. نتایج مشابهی از نقش محافظتی ترکیبات گیاهی در برابر سمیت داروهای شیمی‌درمانی گزارش شده است [۳۱، ۳۰]. با این حال، نتایج دیگر مطالعات نشان می‌دهد SG همیشه اثرات حفاظتی در سلول‌های نرمال ایفا نمی‌کند و باوجود اعمال اثرات سیتوتوکسیک روی سلول‌های سرطانی ممکن است اثرات سوء نیز روی سلول‌های نرمال اعمال کند [۱۰]. نتایج روی حیوانات آزمایشگاهی نشان می‌دهد ترکیب SG سبب افزایش ترانس آمینازهای کبدی در رت و آسیب کبدی در رت می‌شود [۳۲]. بنابراین، جهت بررسی سمیت ترکیب SG ضروری است که اثر این ترکیب روی سایر سلول‌ها به‌غیر از HEK-293 مورد بررسی قرار گیرد.

ازطرفی، نتایج مطالعه تغییرات مورفولوژیکی در سلول‌های تیمار شده با SG نشان از القای تغییرات به‌نفع آپوپتوز بود. بنابراین، به‌احتمال زیاد SG از طریق القای آپوپتوز در سلول‌های سرطانی از رشد سلول‌های سرطانی جلوگیری می‌کند. با توجه به اثرات سمی ترکیب SG روی سلول‌های نرمال استفاده از این ترکیب در درمان سرطان نیازمند مطالعات بیشتری است.

مطالعات متعددی نشان می‌دهند که اثرات ضدسرطانی فلاونوئیدها از جمله SG از طریق مهار مسیر انتقال پیام PI3K/Akt است. تنظیم‌نبودن این مسیر به شروع پاسخ‌های متعددی مانند: رشد، تکثیر، بقا و تحرک سلولی و درنهایت، پیشرفت تومور منجر می‌شود. مطالعات مختلف نقش ضدسرطانی فلاونوئیدها را از طریق سرکوب فعالیت آنزیم PI3k و سپس مهار فعالیت Akt نشان می‌دهد. عدم فعالیت این مسیر به مهار سایر مسیرهای انتقال پیام از جمله مسیرهای mTOR و NF-kB منجر می‌شود. مهار فعالیت mTOR و NF-kB باعث کاهش رشد، تکثیر، تهاجم سلولی و متاستاز می‌شود. از سوی دیگر، آپوپتوز منجر به افزایش بیان پروتئین‌های پروآپوپتوتیک می‌شود. همچنین، کاهش فعالیت مسیر PI3K/Akt در سلول‌های اندوتلیال، آنژیوژن را مهار می‌کند. فلاونوئیدها به‌عنوان ترکیبات فعال ضدسرطان، از طریق تنظیم کاهشی مسیر PI3k/Akt می‌توانند در پیشگیری و درمان سرطان

دوستاکسل در نسبت مشخصی با هم به کار رفته بودند و اینکه آیا نسبت‌های دیگر این دو دارو اثر مشابه یا متفاوتی در سلول‌های مورد مطالعه دارند یا خیر، در این مطالعه بررسی نشد. ازجمله محدودیت‌های دیگر این طرح استفاده نکردن از سلول‌های طبیعی حفره دهان به علت محدودیت‌های بودجه‌ای و پیدانکردن رده سلولی مناسب بود. ازطرفی، با توجه به سمیت کلیوی داروهای شیمی‌درمانی، سلول‌های HEK-293 به عنوان رده سلولی نرمال در نظر گرفته شدند.

تشکر و قدردانی

نویسندگان لازم می‌دانند از حمایت مالی معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی کمال و تشکر و قدردانی را به عمل آورند.

ملاحظات اخلاقی

این مطالعه به صورت *in vitro* طراحی و انجام شد و در تمامی مراحل انجام این پژوهش همه اصول مطرح شده درخصوص اخلاق پژوهش رعایت شد. این مطالعه حاصل دو طرح پژوهشی مجزا (۴۰۰۱۹۳، ۴۰۰۱۹۲) با کدهای اخلاق اخذ شده از کمیته اخلاق پزشکی دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی است (IR.NKUMS.REC.1400.165)، (IR.NKUMS.REC.1400.164).

تضاد منافع

تضاد منافی وجود ندارد.

مؤثر باشند [۲۳]. مشخص شده است که ترکیب SG سبب فعال شدن کاسپاز ۳ و ۹ و کاهش بیان BCL-2 و BCL-XL در سلول‌های HL-60 می‌شود [۱۷]. این ماده با هدف قراردادن مسیر EGFR-PI3K-AKT سبب افزایش تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن، افزایش سطح malondialdehyde و کاهش فعالیت سوپراکسید دسموتاز می‌شود که این موضوع سبب افزایش القای آپوپتوز در سلول‌های سرطانی می‌شود [۲۴].

نتیجه‌گیری

در این مطالعه، SG در ترکیب با سیس‌پلاتین و یا دوستاکسل نقش درمانی داشت. ترکیب SG با سیس‌پلاتین و یا دوستاکسل در سلول سرطانی منجر به افزایش سمیت سلولی شد، درحالی‌که در سلول نرمال تاحدی سمیت سلولی را کاهش داد. کاهش سمیت SG+سیس‌پلاتین یا دوستاکسل بر سلول نرمال نشان داد که اضافه شدن SG به رژیم درمانی دارویی سمیت دارو را در سلول‌های نرمال کاهش می‌دهد، درحالی‌که باعث حذف بیشتر سلول‌های سرطانی می‌شود.

محدودیت‌های انجام طرح

در این مطالعه، تأثیر ترکیب SG با دو داروی شیمی‌درمانی تنها در یک رده سلول سرطانی حفره دهان و یک سلول نرمال بررسی شد. اینکه ترکیب این دو چه تأثیری روی سلول‌های سرطانی دیگر دارد، یا اینکه آیا همین اثر محافظتی SG در سلول‌های نرمال دیگر در مقابل اثر سمی سیس‌پلاتین و دوستاکسل مشاهده خواهد شد یا خیر، سؤالی است که با توجه به محدودیت‌های زمانی و بودجه‌ای در این مطالعه مورد بررسی قرار نگرفت. همچنین، SG و سیس‌پلاتین و

REFERENCES

- Xing R, Zhang Y, Li C, Sun L, Yang L, Zhao J, et al. Interleukin-21 promotes osteoclastogenesis in RAW264.7 cells through the PI3K/AKT signaling pathway independently of RANKL. *Int J Mol Med*. 2016;38(4):1125-1134. [DOI:10.3892/ijmm.2016.2722.]
- Mousavi SM, Gouya MM, Ramazani R, Davanlou M, Hajsadeghi N, Seddighi Z. Cancer incidence and mortality in Iran. *Ann Oncol*. 2009;20(3):556-563. [DOI:10.1093/annonc/mdn642.]
- Rodriguez T, Altieri A, Chatenoud L, Gallus S, Bosetti C, Negri E, et al. Risk factors for oral and pharyngeal cancer in young adults. *Oral Oncol*. 2004;40(2):207-213. [DOI:10.1016/j.oraloncology.2003.08.014.]
- Mousavi SH, Motaez M, Zamiri-Akhlaghi A, Emami SA, Tayarani-Najaran Z. In-vitro evaluation of cytotoxic and apoptogenic properties of *Sophora pachycarpa*. *Iran J Pharm Res*. 2014;13(2):665-673. [Link]
- Banan Khojasteh SM, Javanmard Khameneh R, Houresfand M, Dehghan G, Heidari R, Iranshahi M. Investigation in protective effects of *Sophora pachycarpa* extracts on serum levels of sex hormones, urea and uric acid in carbon tetrachloride-intoxicated male rats. *J Med Plants*. 2016;15(60):94-100. [Link]
- Gao Y, Sun J, Li W, Deng W, Wang Y, Li X, et al. Sophoraflavanone G: A review of the phytochemistry and pharmacology. *Fitoterapia*. 2024;177:106080. [DOI:10.1016/j.fitote.2024.106080.]
- van de Schans MGM, Bovee TFH, Stoopen GM, Lorist M, Gruppen H, Vincken JP. Prenylation and backbone structure of flavonoids and isoflavonoids from licorice and hop influence their phase I and II metabolism. *J Agric Food Chem*. 2015;63(49):10628-10640. [DOI:10.1021/acs.jafc.5b04703.]
- Jung HA, Jin SE, Choi RJ, Manh HT, Kim YS, Min BS, et al. Anti-tumorigenic activity of sophoraflavescenol against Lewis lung carcinoma in vitro and in vivo. *Arch Pharm Res*. 2011;34(12):2087-2099. [DOI:10.1007/s12272-011-1212-y.]
- Jamshidi S, Eghbalian A, Shojaei S, Taherkhani A, Feizi-Dehnavy M. Flavonoids as promising Akt1 inhibitors in cancer medicine: insights from molecular docking, dynamics, DFT calculations, and in vitro validation. *Cancer Rep (Hoboken)*. 2025;8(8):e70315. [DOI:10.1002/cnr2.70315.]
- Huang WC, Gu PY, Fang LW, Huang YL, Lin CF, Liou CJ. Sophoraflavanone G from *Sophora flavescens* induces apoptosis in triple-negative breast cancer cells. *Phytomedicine*. 2019;61:152852. [DOI:10.1016/j.phymed.2019.152852.]
- Shao Z, Pu F, Chen F, Chen S, Zhang Z, Wang B, et al. The synergistic anticancer effect of cisplatin combined with *Oldenlandia diffusa* in osteosarcoma MG-63 cell line in vitro. *Oncotargets Ther*. 2016;9:255-263. [DOI:10.2147/OTT.S90707.]
- Aldossary SA. Review on pharmacology of cisplatin: clinical use, toxicity and mechanism of resistance of cisplatin. *Biomed Pharmacol J*. 2019;12(1):7-15.

13. [Pompella A, Corti A, Visvikis A, Paolicchi L. Redox mechanisms in cisplatin resistance of cancer cells: the twofold role of gamma-glutamyltransferase 1 \(GGT1\). Front Oncol. 2022;12:920316. \[DOI:10.3389/fonc.2022.920316.\]](#)
14. Couteau C, Chouaki N, Leyvraz S, Oulid-Aissa D, Lebecq A, Domenge C, et al. A phase II study of docetaxel in patients with metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. Br J Cancer. 1999;81(3):457-462. [\[DOI:10.1038/sj.bjc.6690715.\]](#)
15. Baker J, Ajani J, Scotté F, Winther D, Martin M, Aapro MS, et al. Docetaxel-related side effects and their management. Eur J Oncol Nurs. 2009;13(1):49-59. [\[DOI:10.1016/j.ejon.2008.10.003.\]](#)
16. Oh GS, Kim HJ, Shen A, Lee SB, Khadka D, Pandit A, et al. Cisplatin-induced kidney dysfunction and perspectives on improving treatment strategies. Electrolyte Blood Press. 2014;12(2):55-65. [\[DOI:10.5049/EBP.2014.12.2.55.\]](#)
17. Li ZY, Huang WC, Tu RS, Gu PY, Lin CF, Liou CJ. Sophoraflavanone G induces apoptosis in human leukemia cells and blocks MAPK activation. Am J Chin Med. 2016;44(1):165-176. [\[DOI:10.1142/S0192415X16500117.\]](#)
18. Zhu XF, Sun ZL, Ma J, Hu B, Yu MC, Liu XJ, et al. Synergistic anticancer effect of flavonoids from Sophora alopecuroides with sorafenib against hepatocellular carcinoma. Phytother Res. 2023;37(2):903-919. [\[DOI:10.1002/ptr.7637.\]](#)
19. Sun CY, Zhang QY, Zheng GJ, Feng B. Phytochemicals: current strategy to sensitize cancer cells to cisplatin. Biomed Pharmacother. 2019;110:518-527. [\[DOI:10.1016/j.biopha.2018.12.010.\]](#)
20. Fattah A, Morovati A, Niknam Z, Mashouri L, Asadi A, Rizi ST, et al. The synergistic combination of cisplatin and piperine induces apoptosis in the MCF-7 cell line. Iran J Public Health. 2021;50(5):1037-1047. [\[DOI:10.18502/ijph.v50i5.6121.\]](#)
21. Pinmai K, Chunlaratthanabhorn S, Ngamkitidechakul C, Soonthornchareon N, Hahnvajjanawong C. Synergistic growth inhibitory effects of Phyllanthus emblica and Terminalia bellerica extracts with conventional cytotoxic agents: doxorubicin and cisplatin against human hepatocellular carcinoma and lung cancer cells. World J Gastroenterol. 2008;14(10):1491-1497. [\[DOI:10.3748/wjg.14.1491.\]](#)
22. Li CJ, Chu CY, Huang LH, Wang MH, Sheu LF, Yeh JI, et al. Synergistic anticancer activity of triptolide combined with cisplatin enhances apoptosis in gastric cancer in vitro and in vivo. Cancer Lett. 2012;319(2):203-213. [\[DOI:10.1016/j.canlet.2012.01.006.\]](#)
23. Banerjee S, Singh SK, Chowdhury I, Lillard JW Jr, Singh R. Combinatorial effect of curcumin with docetaxel modulates apoptotic and cell survival molecules in prostate cancer. Front Biosci (Elite Ed). 2017;9:235-245. [\[Link\]](#)
24. Zhu X, Yu Z, Feng L, Deng L, Fang Z, Liu Z, et al. Chitosan-based nanoparticle co-delivery of docetaxel and curcumin ameliorates anti-tumor chemioimmunotherapy in lung cancer. Carbohydr Polym. 2021;268:118237. [\[DOI:10.1016/j.carbpol.2021.118237.\]](#)
25. Yin H, Guo R, Xu Y, Zheng Y, Hou Z, Dai X, et al. Synergistic antitumor efficiency of docetaxel and curcumin against lung cancer. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai). 2012;44(2):147-153. [\[DOI:10.1093/abbs/qmr106.\]](#)
26. Hu Y, Ran M, Wang B, Lin Y, Cheng Y, Zheng S. Co-delivery of docetaxel and curcumin via nanomicelles for enhancing anti-ovarian cancer treatment. Int J Nanomedicine. 2020;15:9703-9715. [\[DOI:10.2147/IJN.S274083.\]](#)
27. Ye X, Chen X, He R, Meng W, Chen W, Wang F, et al. Enhanced anti-breast cancer efficacy of co-delivery liposomes of docetaxel and curcumin. Front Pharmacol. 2022;13:969611. [\[DOI:10.3389/fphar.2022.969611.\]](#)
28. Cassileth BR, Rizvi N, Deng G, Yeung KS, Vickers A, Guillen S, et al. Safety and pharmacokinetic trial of docetaxel plus an Astragalus-based herbal formula for non-small cell lung cancer patients. Cancer Chemother Pharmacol. 2009;65(1):67-71. [\[DOI:10.1007/s00280-009-1003-z.\]](#)
29. Jeong MS, Lee KW, Choi YJ, Kim YG, Hwang HH, Lee SY, et al. Synergistic antitumor activity of SH003 and docetaxel via EGFR signaling inhibition in non-small cell lung cancer. Int J Mol Sci. 2021;22(16):8405. [\[DOI:10.3390/ijms22168405.\]](#)
30. Zheng Z, Ma Y, Wang L, Deng H, Wang Z, Li J, et al. Chinese herbal medicine Feiyanning cooperates with cisplatin to enhance cytotoxicity to non-small-cell lung cancer by inhibiting protective autophagy. J Ethnopharmacol. 2021;276:114196. [\[DOI:10.1016/j.jep.2021.114196.\]](#)
31. Huang C, Yu Y. Synergistic cytotoxicity of β -elemene and cisplatin in gingival squamous cell carcinoma by inhibition of STAT3 signaling pathway. Med Sci Monit. 2017;23:1507-1513. [\[DOI: 10.12659/MSM.903783.\]](#)
32. You Q, Cheng N, Ni X. Identifying 2 prenylflavonones as potential hepatotoxic compounds in the ethanol extract of Sophora flavescens. J Food Sci. 2013;78(11):T1830-T1834. [\[DOI:10.1111/1750-3841.12275.\]](#)
33. Kopustinskiene DM, Jakstas V, Savickas A, Bernatoniene J. Flavonoids as anticancer agents. Nutrients. 2020;12(2):457. [\[DOI:10.3390/nu12020457.\]](#)
34. Cheng W, Liu D, Guo M, Li H, Wang Q. Sophoraflavanone G suppresses the progression of triple-negative breast cancer via the inactivation of EGFR-PI3K-AKT signaling. Drug Dev Res. 2022;83(5):1138-1151. [\[DOI:10.1002/ddr.21938.\]](#)