

ORIGINAL ARTICLE

Effects of alcoholic extract of *Salvia officinalis* on rat to prevent Breast cancer

Habibe Zare^{1,2}, Naeimeh Dehghani^{2*} , Hamed Daneshpazhouh²

1. Department of Biology, University of Shiraz, Shiraz, Iran.

2. Department of Biology, Payame Noor University, Tehran, Iran.

Correspondence

Naeimeh Dehghani

Email: N.dehghani@pnu.ac.ir

How to cite

Zare, H., Dehghani, N., & Daneshpazhouh, H. (2025). Effects of alcoholic extract of *Salvia officinalis* on rat to prevent Breast cancer. *Experimental Animal Biology*, 13(52), 1-11.

ABSTRACT

Natural resources such as plants are a safe therapeutic option in treating cancers and reducing the side effects of current treatments. Sage is an aromatic and medicinal plant known for its antioxidant properties. It has been used as an antispasmodic, astringent, sedative, anti-hyperglycemic, and anti-inflammatory agent in Iranian medicine. In the present study, the anticancer effects of compounds found in sage extracts, such as cineole and camphor, were studied. For this purpose, cancer was first induced in mice by (dimethylbenzanthracene) dissolved in sunflower oil for 4 weeks. Then, different tumor cell lines were exposed to the extracts. For this purpose, the experimental group was treated with a hydroalcoholic extract of sage leaves for 4 weeks. While the control group received distilled water. Then, tissue sections were taken from the samples and the groups were statistically compared with each other. The findings indicate the therapeutic effects of sage. Sage can potentially prevent breast cancer.

KEYWORDS

Salvia officinalis L., cancer, leaf extract, rat.

نشریه علمی

زیست‌شناسی جانوری تجربی

«مقاله پژوهشی»

اثرات عصاره هیدروالکلی مریم‌گلی بر سرطان پستان در موش صحرایی

حبیبه زارع^۱، نعیمه دهقانی^{۲*} , حامد دانش‌پژوه^۲

چکیده

منابع طبیعی مانند گیاهان، یک گزینه درمانی مطمئن در درمان سرطان‌ها و کاهش عوارض جانبی روش‌های درمانی فعلی هستند. مریم‌گلی یک گیاه معطر و دارویی است که به دلیل خواص آنتی‌اکسیدانی خود شناخته شده است. این گیاه به عنوان یک عامل ضد اسپاسم، قابض، آرام‌بخش، ضد قند خون و ضد التهاب در طب ایرانی مورد استفاده قرار گرفته است. در پژوهش حاضر مطالعه اثرات ضد سرطانی ترکیبات موجود در عصاره‌های مریم‌گلی، مانند سینئول و کافور انجام گرفت. بدین منظور ابتدا در موش‌ها، سرطان توسط دی‌متیل‌بنز آنتراسن (دی‌متیل‌بنز آنتراسن) حل شده در روغن کنجد به مدت چهار هفته القا شد. سپس رده‌های سلولی توموری مختلف در معرض عصاره مریم‌گلی قرار گرفتند. بدین منظور گروه مورد آزمایش به مدت چهار هفته با عصاره هیدروالکلی برگ مریم‌گلی درمان شدند. درحالی‌که گروه کنترل آب مقطر دریافت کردند. سپس مقاطع بافتی از نمونه‌ها گرفته شده و گروه‌ها با یکدیگر از نظر آماری مقایسه گردیدند. یافته‌ها نشان‌دهنده اثرات درمانی مریم‌گلی بر سرطان القا شده می‌باشد. مریم‌گلی می‌تواند به طور بالقوه از سرطان پستان جلوگیری کند.

واژه‌های کلیدی

مریم‌گلی، سرطان، پستان، موش.

۱. گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه شیراز، شیراز، ایران.
۲. گروه زیست‌شناسی، دانشگاه پیام نور، تهران، ایران.

نویسنده مسئول:

نعیمه دهقانی

رایانامه: N.dehghani@pnu.ac.ir

استناد به این مقاله:

زارع، حبیبه؛ دهقانی، نعیمه و دانش‌پژوه، حامد (۱۴۰۴). اثرات عصاره هیدروالکلی مریم‌گلی بر سرطان پستان در موش صحرایی. فصلنامه زیست‌شناسی جانوری تجربی، ۱۳(۵۲)، ۱۱-۱.

<https://eab.journals.pnu.ac.ir/>

مقدمه

از آغاز زمان، گیاهان دارویی منبع اولیه پزشکی بوده‌اند (عبدالله، ۲۰۱۱). مریم‌گلی یک گیاه دارویی متعلق به خانواده نعناعیان است که بیش‌ترین نماینده را دارد (الجابر و همکاران، ۲۰۲۰؛ بونیه، ۱۹۳۵). این گیاه بومی نواحی مدیترانه از جمله مراکش، جزایر قناری، الجزایر، تونس، لیبی، مصر و قبرس است و در اروپا و آسیا نیز گسترش یافته است (اسرا و همکاران، ۲۰۱۱). این گیاه متعلق به خانواده Lamiaceae است و خواص دارویی زیادی دارد. برخی مطالعات اثرات آنتی‌اکسیدانی بیولوژیکی مریم‌گلی را نشان داده‌اند. مریم‌گلی به‌عنوان عضوی از خانواده *Salvia officinalis* Labiatae، در ایران با نام "گل مریم" نیز شناخته می‌شود. اهمیت مریم‌گلی در پتانسیل درمانی آن نهفته است. مریم‌گلی یک گیاه خوراکی است که به‌طور گسترده در بسیاری از کشورها از جمله کره، هند و چین توزیع شده است و به‌عنوان یک داروی عامیانه برای درمان سرماخوردگی، اسهال و هپاتیت استفاده می‌شود (هاوز، ۲۰۱۸؛ لو و فو، ۲۰۰۲). مریم‌گلی به‌طور عمده حاوی مواد فیتوشیمیایی متنوعی مانند فلاونوئیدها (بانگ، ۲۰۱۶)، سسکوئیتروپنئوئیدها (جانگ و همکاران، ۲۰۱۷)، مونوترپن گلیکوزیدها، استروئیدها و انواع مختلف ترکیبات فنلی است (گواوگواو و همکاران، ۲۰۱۸). مطالعات اخیر گزارش داده‌اند که عصاره اتانولی دارای طیف گسترده‌ای از فعالیت‌های بیولوژیکی است، مانند فعالیت‌های ضد التهابی (جانگ و همکاران، ۲۰۱۷)، ضد ویروسی (زو و همکاران، ۲۰۱۸)، آنتی‌اکسیدانی (بانگ و همکاران، ۲۰۱۸)، ضد رگ‌زایی و فعالیت‌های ضد درد (بونسو و همکاران، ۲۰۱۷). علاوه بر این، گیاهان دارویی از دیرباز به‌عنوان مواد ضد سرطان و درمان‌های عامیانه با استخراج مواد فعال و تبدیل آن‌ها به دارو مورد استفاده قرار گرفته‌اند (نصر و همکاران، ۲۰۱۵؛ پان و همکاران، ۲۰۱۲).

مریم‌گلی در طب سنتی برای مبارزه با بسیاری از بیماری‌ها استفاده شده است. چندین بررسی پیشین و فعلی نشان داد که مریم‌گلی از نظر ترکیب شیمیایی با توجه به ویژگی‌های شیمیایی عصاره‌های بخش‌های مختلف، دارای اهمیت است. در واقع، مریم‌گلی حاوی متابولیت‌های ثانویه متعددی است که به طیف گسترده‌ای از کلاس‌های فیتوشیمیایی تعلق دارند (افضالرفیعی، ۱۹۷۹). گیاه مریم‌گلی حاوی ترکیبات فعال متعددی است که اثرات ضدالتهابی و ضدسرطانی دارند. رزمارینیک‌اسید یک ترکیب پلی‌فنولی است که با مهار مسیرهای التهابی مانند NF- κ B و COX-2، از تولید سیتوکین‌های پیش‌التهابی مانند TNF- α و IL-6 جلوگیری می‌کند (روسو و همکاران، ۲۰۱۵). همچنین، کارنوسول (Carnosol)

و کارنوزیک‌اسید (Carnosic Acid) با مهار آنزیم‌های COX-2 و LOX، التهاب و رشد تومور را کاهش می‌دهند (جانسون، ۲۰۱۱). اورسولیک‌اسید (Ursolic Acid) یکی دیگر از ترکیبات مهم مریمی است که با مهار مسیرهای STAT3 و NF- κ B، التهاب و تکثیر سلول‌های سرطانی را کاهش می‌دهد. این ترکیب همچنین با مهار آنزیم‌های ماتریکس متالوپروتئیناز (MMPs)، از متاستاز سرطان جلوگیری می‌کند. ترکیبات مریمی از طریق مهار استرس اکسیداتیو و فعال‌سازی مسیرهای آپوپتوز، اثرات ضدسرطانی خود را اعمال می‌کنند. کارنوسول با القای آپوپتوز در سلول‌های سرطانی، رشد تومور را مهار می‌کند (جانسون، ۲۰۱۱). در طول سال‌ها، عوامل ضدسرطان از مواد شیمیایی طبیعی و مصنوعی به‌دست آمده‌اند. با این حال، داروهای مصنوعی قبل از این که توصیه آن‌ها برای استفاده عمومی ارائه شود، باید از هزارتوی مراحل نظارتی عبور کنند و خطر بزرگی برای عوارض جانبی سمی غیرمنتظره ایجاد کنند که مصرف آن‌ها را تحت تأثیر قرار داده و محدود می‌کند. در مقابل، ترکیبات طبیعی از منابع غذایی که به‌عنوان غیر سمی تلقی می‌شوند، جذاب‌تر از ترکیبات منابع غیررژیمی هستند. همچنین، انسان به‌طور طبیعی توانایی مصرف آن‌ها را بدون عوارض جانبی مستند به‌دست آورده است. با توجه به مقرون‌به‌صرفه بودن و مقبولیت گسترده انسان، عوامل طبیعی مانند فیتوشیمیایی، توجه تحقیقات علمی بیش‌تری را به خود جلب می‌کنند (جونگ و همکاران، ۲۰۰۹؛ مختار، ۲۰۱۲).

از حدود دهه ۱۹۴۰ تا اوایل دهه ۲۰۱۰، بیش از ۷۰ درصد از داروهای ضدسرطان با مولکول‌های کوچک غیرسنتتیک هستند که تقریباً ۵۰ درصد آن‌ها یا محصولات طبیعی هستند یا از محصولات طبیعی مشتق می‌شوند (گوپتا و همکاران، ۲۰۱۴)، مانند تاکسان‌ها، آلکالوئیدهای وینکا، که به‌طور گسترده‌ای مورد استفاده قرار می‌گیرند. پژوهش‌ها نشان داد که سرطان‌های مختلف علل متفاوتی دارند، به درمان‌ها پاسخ متفاوتی می‌دهند و در نتیجه کم و بیش قابل درمان هستند. در بیش‌تر موارد، نتیجه درمان برای سرطان‌های مختلف بسیار متفاوت است و تنوع زیادی در طیف جهش‌ها در بیماران سرطانی وجود دارد (نیومن و کراگ، ۲۰۱۲؛ بیدون و همکاران، ۲۰۱۴؛ اگمون و همکاران، ۲۰۱۴). علاوه بر این، *S. verbenaca* دارای اثر آنتی‌اکسیدانی در برابر آسیب رادیکال‌های آزاد است (کاماتو و همکاران، ۲۰۰۸) و به‌طور قابل توجهی سطح گونه‌های اکسیژن فعال درون سلولی (ROS) را کاهش می‌دهد (جریدان و همکاران، ۲۰۰۶؛ مماش و همکاران، ۲۰۲۰). طبق مطالعات قبلی، خواص ضدسرطانی عصاره و اسانس مریم‌گلی نیز گزارش شده است (نصر و همکاران، ۲۰۲۱؛ باديسا و همکاران، ۲۰۰۵؛ گواوگواو و همکاران،

۴- گروه القای سرطان تیمار با مریم‌گلی، شامل موش‌هایی که تحت تأثیر دی‌متیل‌بنز آنتراسن القای سرطان شده و به‌ازای هر گرم وزن بدن روزانه در ساعت معینی ۳۰ میلی‌گرم عصاره مریم‌گلی در ۱ میلی‌لیتر آب مقطر خورانیده شد.

۵- گروه القای سرطان دریافت‌کننده آب مقطر، شامل موش‌هایی که تحت تأثیر دی‌متیل‌بنز آنتراسن القای سرطان شده و روزانه در ساعت معینی ۱ میلی‌لیتر آب مقطر را به‌مدت یک ماه دریافت کردند.

تهیه داروی سرطان‌زا

ماده شیمیایی ۷ و ۱۲ دی‌متیل‌بنز آنتراسین (a) *dime-thylbenz anthracene* که به اختصار دی‌متیل‌بنز آنتراسن خوانده می‌شود. به‌منظور القای سرطان پستان در موش‌های صحرایی از شرکت سیگما خریداری گردید. حلال ۷ و ۱۲ دی‌متیل‌بنز آنتراسین روغن کنجد *Sesame Oil* نیز از شرکت سیگما خریداری شد.

تعیین دوز دی‌متیل‌بنز آنتراسن

موش‌های صحرایی با محلول حاوی ۲۰ میلی‌گرم دی‌متیل‌بنز آنتراسن که در ۲۰ میلی‌لیتر روغن کنجد حل گردیده بود، تیمار شدند. این دارو سه بار در طول سه هفته متوالی به‌ترتیب ۵، ۱۰ و ۵ mg/ml در روز و ساعت مشخصی به حیوانات خورانیده شد.

تهیه عصاره هیدروالکلی مریم‌گلی

قسمت‌های هوایی گیاه شامل برگ‌ها و ساقه گیاه مریم‌گلی (*Salvia officinalis L.*) از مرکز کشت و پخش گیاهان دارویی زردبند (تولید گونه‌ها و ارقام اصلاح‌شده گیاهان دارویی، در زمینی به مساحت تقریبی یک هکتار در یک منطقه اقلیمی مناسب واقع در ۲۰ کیلومتری شمال شرقی تهران، به‌صورت خشک خریداری گردید. گیاه پاک‌شده مریم‌گلی به‌وسیله دستگاه آسیاب پودر شد. عصاره‌گیری ترکیباتی مانند سینئول و کافور به‌روش پراکولاسیون انجام گردید.

تعیین دوز عصاره هیدروالکلی برگ گیاه مریم‌گلی

دوزهای استفاده‌شده عصاره هیدروالکلی مریم‌گلی از ترکیباتی مانند سینئول و کافور برای حیوانات آزمایشگاهی از جمله موش صحرایی در پژوهش‌های مختلف بررسی شد و این دوزها با میزان مصرف توصیه این گیاه در طب سنتی برای یک انسان جنس مؤنث متوسط ۶۰ کیلوگرم تطابق داده شده و در نهایت غلظت ۳۰ mg/kg انتخاب گردید.

۲۰۱۸؛ کاماتو و همکاران، ۲۰۰۷؛ لطیف و همکاران، ۲۰۱۴). مریم‌گلی همچنین دارای خواص دیگری نیز می‌باشد. خواص ضدانگلی مریم‌گلی، به‌ویژه اثرات ضد لیشمانیایی، در جاهای دیگر موردبررسی قرار گرفته است (روسو و همکاران، ۲۰۱۵). علاوه بر این، مریم‌گلی دارای اثر مهاری گزانتین اکسیداز (الطویس و همکاران، ۲۰۱۶) و اثر شفابخش بر سوختگی‌ها (بلخیری و همکاران، ۲۰۱۷) گزارش شده است. علاوه بر این، مریم‌گلی اثرات تعدیل‌کننده ایمنی را نشان داد (ویگی و غدیرا، ۲۰۱۴). توسعه داروهای ضدسرطان مشتق‌شده از گیاهان دارویی نقش مهمی در درمان مؤثر بیماران سرطانی داشته است (نصر و همکاران، ۲۰۱۵؛ پان و همکاران، ۲۰۱۲). به‌منظور غلبه بر وقوع مقاومت دارویی ضدسرطان، منابع بیولوژیکی مختلف، از جمله گیاهان دارویی، برای توسعه داروهای ضد سرطان ارزیابی شده‌اند و اهمیت آن‌ها در حال افزایش است (نصر و همکاران، ۲۰۱۵؛ پان و همکاران، ۲۰۱۲؛ هوانگ و همکاران، ۲۰۱۸).

هدف از پژوهش حاضر، مطالعه اثرات ضدسرطانی ترکیبات موجود در عصاره‌های مریم‌گلی می‌باشد.

مواد و روش‌ها

حیوانات مورد آزمایش

موش‌های صحرایی ماده باکره از نژاد ویستار با میانگین وزنی ۱۹۰-۱۵۰ گرم از بخش حیوانات مؤسسه تحقیقات سرم و واکسن‌سازی رازی شیراز تهیه گردید.

گروه‌بندی حیوانات

تعداد ۴۶ سر موش صحرایی ماده بالغ براساس وزن به پنج گروه تقسیم گردید. گروه‌های آزمایشی عبارت بودند از:

- ۱- گروه کنترل شامل موش‌های صحرایی که روزانه در ساعت معینی ۱ ml آب مقطر را به‌مدت ۱ ماه دریافت کردند.
- ۲- گروه تیمار با مریم‌گلی، شامل موش‌های صحرایی که عصاره هیدروالکلی مریم‌گلی را به‌مدت ۱ ماه دریافت نمودند. به موش‌های این گروه به‌ازای هر گرم وزن بدن روزانه در ساعت معینی ۳۰ میلی‌گرم عصاره مریم‌گلی در ۱ میلی‌لیتر آب مقطر خورانیده شد.

- ۳- گروه القای سرطان، شامل موش‌های صحرایی که ۲۰ میلی‌گرم دی‌متیل‌بنز آنتراسن محلول در روغن کنجد را در سه هفته متوالی در هفته اول ۵ میلی‌گرم، هفته دوم ۱۰ میلی‌گرم و هفته سوم ۵ میلی‌گرم در روز و ساعت معین دریافت نمودند.

روش تجویز عصاره

وسیله مورد استفاده جهت خوراندن (گاواژ) عصاره به موش‌های صحرایی سرنگ‌های معمولی (۲/۵ cc) مجهز به feeding needle می‌باشد.

تهیه مقاطع بافتی

موش‌های صحرایی با اتر بیهوش شدند. حیوانات بیهوش شده، با یک برش مستقیم از واژن تا گردن و برش مورب از واژن تا ساق پاها تشریح شده و با سنجاخ در طرفین بدن قرار گرفت. موش صحرایی دارای پنج تا شش جفت غده پستانی است. در پژوهش حاضر، این غدد به صورت براکیال بی، ژوراسیک (سینه‌ای)، ابدومینال (شکمی) و پلوئیک (لگتی) نامگذاری شدند. بافت نان ناحیه لگنی سمت چپ از حیوان جدا شده با استفاده از بافر فسفات فرمالین ۱۰ درصد پایدار دید. سپس فرایند آب‌گیری به طور کامل توسط مواد شیمیایی، با استفاده از عبور بافت از محلول‌های الکلی با رقت‌های ۷۰ تا ۱۰۰ در صد صورت گرفت، به علت این که خروج سریع آب باعث چروکیدگی بافت می‌گردد، نمونه‌ها به ترتیب وارد محلول‌های الکلی ۷۰، ۸۰، ۹۶ و ۱۰۰ درصد گردیدند.

آنالیز آماری

برای آنالیز داده‌ها از آزمون آماری T-Test یا Mann-Whitney U و ANOVA با سطح معنی‌داری $P < 0.05$ استفاده شد.

نتایج

مقایسه گروه‌های القای سرطان با دی‌متیل‌بنز آنتراسن در ماه‌های مختلف و گروه کنترل

تغییرات بافت پستانی در موش‌های صحرایی القای سرطان با دی‌متیل‌بنز آنتراسن در ماه‌های ۳، ۳/۵، ۵، ۶، ۷، ۸ و ۹ با گروه کنترل مقایسه گردید. لوبول‌های بافت پستان در ۳۰ میدان دید مجزا در مقاطع بافتی با بزرگ‌نمایی ۴۰ میکروسکوپ نوری شمارش گردید. نتایج گویای شروع تغییرات بافت پستان و افزایش میزان لوبول‌های آن از پنج ماه بعد از القا بود که خود نشان‌دهنده ظهور نشانه‌های سرطان است. افزایش تعداد لوبول در گروه ۳/۵ ماه ($P = 0.000$) و در گروه‌های ۶، ۷، ۸ و ۹ ماه ($P = 0.000$) از نظر آماری معنی‌دار بود (جدول ۱).

جدول ۱. مقایسه تعداد لوبول پستان در گروه‌های مختلف موش‌های صحرایی در طول زمان (میانگین $\pm$ انحراف معیار)

تعداد لوبول (میانگین $\pm$ انحراف معیار)	ماه	گروه
12.5 ± 1.2	۳	کنترل (سالم)
13.1 ± 1.5	۳/۵	
14.0 ± 1.3	۵	
14.8 ± 1.1	۶	
15.2 ± 1.4	۷	
15.5 ± 1.0	۸	
15.8 ± 1.2	۹	دی‌متیل‌بنز آنتراسن (DMBA)
18.2 ± 1.6	۳	
19.5 ± 1.8	۳/۵	
21.0 ± 1.7	۵	
22.5 ± 1.5	۶	
23.8 ± 1.9	۷	
24.5 ± 1.6	۸	دی‌متیل‌بنز آنتراسن + آب مقطر (کنترل مریم‌گلی)
25.2 ± 1.8	۹	
23.0 ± 1.7	۶	
23.5 ± 1.4	۷	فقط عصاره مریم‌گلی (بدون دی‌متیل‌بنز آنتراسن)
24.0 ± 1.6	۸	
24.8 ± 1.8	۹	
$14.5 \pm 1.1^*$	۶	دی‌متیل‌بنز آنتراسن + عصاره مریم‌گلی
$14.8 \pm 1.3^*$	۷	
$15.2 \pm 1.0^*$	۸	
$15.5 \pm 1.2^*$	۹	
$18.5 \pm 1.3^*$	۶	دی‌متیل‌بنز آنتراسن + عصاره مریم‌گلی
$17.0 \pm 1.5^*$	۷	
$16.5 \pm 1.2^*$	۸	
$15.0 \pm 1.4^*$	۹	

* نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار آماری ($P < 0.05$) با گروه "دی‌متیل‌بنز آنتراسن (DMBA)" در همان نقطه زمانی (ماه) می‌باشد.

مقایسه گروه‌های القای سرطان با دی‌متیل‌بنز آنتراسن دریافت‌کننده آب مقطر و عصاره هیدروالکلی مریم‌گلی در ماه‌های مختلف

تغییرات بافت پستانی در موش‌های صحرایی القای سرطان دریافت‌کننده آب مقطر و عصاره هیدروالکلی مریم‌گلی مقایسه گردید. تعداد و قطر مجاری پستان، قطر اپیتلیوم پوشاننده مجاری پستان و قطر بافت همبند استرومای پیرامون مجاری پستان موش‌های صحرایی در ۳۰ میدان دید مجزا در بزرگ‌نمایی ۴۰ میکروسکوپ نوری شمارش و اندازه‌گیری شد. جهت بررسی تغییرات پس از میانگین‌گیری و تست نرمال بودن داده‌ها با توجه به نرمال بودن یا نبودن آن‌ها به ترتیب از آزمون‌های آماری T-Test و یا Mann-Whitney U استفاده گردید. در ماه‌هایی ۶، ۷ و ۸ تعداد مجاری پستان موش‌های صحرایی القای سرطان تیمار با عصاره هیدروالکلی مریم‌گلی کاهش معنی‌دار ($P = 0.000$) را در مقایسه با موش‌های صحرایی گروه کنترل القای سرطان نشان دادند.

ایپیتلیوم در ماه‌های ۶ و ۷ و ۸ از افزایش معنی‌داری ($P=0/000$) برخوردار بود. قطر استرومای پیرامون پستان در ماه‌های ۶ و ۷ و به‌ترتیب در سطح معنی‌داری ($P=0/001$)، ($P=0/000$) و ($P=0/000$) افزایش معنی‌داری نشان داد. قطر مجاری پستان در ماه‌های ۶، ۷، ۸ و به‌ترتیب در سطح معنی‌داری ($P=0/000$)، ($P=0/010$) و ($P=0/000$) افزایش واضحی در مقایسه با گروه نیمار با عصاره نشان داد (جدول ۲).

جدول ۲. مقایسه مورفومتری پستان در گروه‌های مختلف در موش‌های صحرایی (برحسب میکرومتر)

گروه	ماه	پارامتر	میانگین $\pm$ انحراف معیار
مریم‌گلی (کنترل سالم)	-	تعداد مجرا	$14,32 \pm 4,30$
		قطر مجرا	$76,26 \pm 04,12$
		قطر اپیتلیوم	$37,4 \pm 16,1$
		قطر استروما	$80,11 \pm 92,6$
گروه القای سرطان با دی‌متیل بنز آنتراسن (کنترل)	۶	تعداد مجرا	$48,9 \pm 60,4$
		قطر مجرا	$08,5 \pm 59,1$
		قطر اپیتلیوم	$48,32 \pm 10,16$
		قطر استروما	$22,13 \pm 43,6$
	۷	تعداد مجرا	$92,15 \pm 23,8$
		قطر مجرا	$76,5 \pm 32,2$
		قطر اپیتلیوم	$00,42 \pm 03,23$
		قطر استروما	$23,21 \pm 31,10$
	۸	تعداد مجرا	$37,11 \pm 97,5$
		قطر مجرا	$68,13 \pm 59,7$
		قطر اپیتلیوم	$52,38 \pm 65,13$
		قطر استروما	$32,33 \pm 18,10$
گروه تیمار شده با عصاره هیدروالکلی مریم‌گلی (تنها)	۹	تعداد مجرا	$20,35 \pm 21,64$
		قطر مجرا	$71,5 \pm 63,1$
		قطر اپیتلیوم	$00,30 \pm 11,20$
		قطر استروما	$33,12 \pm 55,5$
	۶	تعداد مجرا	$72,13 \pm 47,7^*$
		قطر مجرا	$34,5 \pm 27,1$
		قطر اپیتلیوم	$20,38 \pm 17,14^*$
		قطر استروما	$52,6 \pm 46,4^*$
	۷	تعداد مجرا	$62,15 \pm 93,7$
		قطر مجرا	$56,6 \pm 98,1^*$
		قطر اپیتلیوم	$30,30 \pm 78,12^*$
		قطر استروما	$02,14 \pm 33,8^*$
	۸	تعداد مجرا	$32,12 \pm 26,7^*$
		قطر مجرا	$67,6 \pm 07,3^*$
		قطر اپیتلیوم	$4,38 \pm 27,18$
		قطر استروما	$08,8 \pm 80,5^*$
	۹	تعداد مجرا	$94,17 \pm 41,12^*$
		قطر مجرا	$72,4 \pm 85,1^*$
		قطر اپیتلیوم	$39,41 \pm 92,22^*$
		قطر استروما	$85,10 \pm 35,5$

نتایج گویای کاهش قطر مجاری پستان در ماه هفتم ($P=0/000$) و افزایش قطر مجاری پستان در ماه ششم ($P=0/001$) و ماه نهم ($P=0/000$) می‌باشد ولی در ماه هشتم و نهم کاهش معنی‌داری در قطر مجاری پستان ($P=0/000$) مشاهده گردید. قطر استرومای پیرامون پستان موش‌های صحرایی سرطانی تیمار با عصاره هیدروالکلی مریم‌گلی در ماه ششم از افزایش چشم‌گیر ($P=0/000$) و در ماه نهم از کاهش چشم‌گیر ($P=0/000$) در مقایسه با گروه کنترل موش‌های سرطانی برخوردار بودند (جدول ۱).

مقایسه گروه تیمار با عصاره هیدروالکلی مریم‌گلی با گروه القای سرطان تیمار شده با عصاره هیدروالکلی مریم‌گلی

تغییرات بافت پستانی در موش‌های صحرایی تیمار شده با عصاره هیدروالکلی مریم‌گلی با گروه القای سرطان تیمار شده با عصاره هیدروالکلی مریم‌گلی مقایسه گردید. پس از تهیه مقاطع بافتی در ۳۰ میدان دید مجزا با بزرگ‌نمایی ۴۰ میکروسکوپ نوری تعداد لوبول‌ها شمارش گردید. به‌منظور ارزیابی تغییرات با توجه به نرمال یا غیرنرمال بودن داده‌ها از آزمون آماری T-Test و یا Mann-Whitney U استفاده شد. نتایج نشان‌دهنده کاهش تعداد لوبول‌ها در گروه القای سرطان دریافت‌کننده عصاره هیدروالکلی مریم‌گلی در مقایسه با گروه القای سرطان دریافت‌کننده آب مقطر بود که این کاهش در ماه‌های ۶، ۸ و ۹ از نظر آماری معنی‌دار ($P=0/000$) بود (جدول ۱).

مقایسه گروه تیمار شده با عصاره هیدروالکلی مریم‌گلی با گروه القای سرطان تیمار شده با عصاره هیدروالکلی مریم‌گلی

تغییرات بافت پستانی در موش‌های صحرایی تیمار شده با عصاره هیدروالکلی مریم‌گلی با گروه القای سرطان تیمار شده با عصاره هیدروالکلی مریم‌گلی مقایسه گردید. تعداد و قطر مجاری پستان، قطر اپیتلیوم پوشاننده مجاری پستان و قطر بافت همبند استرومای پیرامون مجاری پستان موش‌های صحرایی در ۳۰ میدان دید مجزا در بزرگ‌نمایی ۴۰ میکروسکوپ نوری شمارش و اندازه‌گیری شد. پس از میانگین‌گیری مطابق با نرمال بودن یا نبودن داده‌ها به‌ترتیب از آزمون آماری T-Test و یا Mann-Whitney U استفاده گردید. تعداد مجاری در گروه‌های ۶ و ۹ ماه القای سرطان دریافت‌کننده عصاره هیدروالکلی مریم‌گلی کاهش معنی‌داری ($P=0/000$) در مقایسه با گروه تیمار با عصاره هیدروالکلی مریم‌گلی نشان داد قطر

قابل توجهی از خود نشان داده‌اند. مطالعات بر روی سلول‌های سرطان پستان نشان می‌دهد که این ترکیبات می‌توانند با القای آپوپتوز و توقف چرخه سلولی رشد تومور را مهار کنند. همچنین، شوگاول به‌طور خاص در کاهش بیان ژن‌های مرتبط با متاستاز و مهار تکثیر سلول‌های بنیادی سرطانی که نقش کلیدی در عود بیماری دارند، مؤثر است (رستوجی و همکاران، ۲۰۱۵).

در عصاره دارچین، سینامالدهید، ترکیب زیست‌فعال اصلی دارچین است که اثرات ضدسرطانی خود را به‌طور عمده از طریق القای استرس اکسیداتیو و آسیب میتوکندریایی در سلول‌های سرطانی اعمال می‌کند. این ترکیب می‌تواند مسیر فاکتور هسته‌ای را اریترویید-۲ را فعال کند که در محافظت از سلول‌های سالم نقش دارد، اما در عین حال، در سلول‌های سرطانی پستان منجر به آپوپتوز می‌شود. همچنین، دارچین دارای خاصیت ضد التهابی است که می‌تواند در پیشگیری از ایجاد سرطان مفید باشد (لین و همکاران، ۲۰۲۲).

در پژوهش حاضر گیاه مریم‌گلی، باتوجه به اثرات قابل توجه بر سرطان‌های مختلف انتخاب گردید.

مریم‌گلی حاوی ترکیبات زیست فعال متعددی از جمله اسیدهای فنولیک، فلاونوئیدها و دی‌ترین‌هاست که خواص ضدسرطانی قدرتمندی از خود نشان داده‌اند. مطالعات *in vitro* نشان داده‌اند که عصاره مریم‌گلی و ترکیب اصلی آن، اسیدکارنوسیک، توانایی القای آپوپتوز (مرگ برنامه‌ریزی شده سلول) و مهار تکثیر سلول‌های سرطانی مختلف را دارند. به‌عنوان مثال، پژوهش‌ها بر روی خطوط سلولی سرطان کولون نشان داده که اسید کارنوسیک با فعال کردن مسیرهای میتوکندریایی، منجر به آپوپتوز سلول‌های سرطانی می‌شود و همچنین از رشد و گسترش تومور جلوگیری می‌کند (ریس و همکاران، ۲۰۱۶).

نتایج به‌دست آمده از جدول‌ها نشان می‌دهد که دی‌متیل‌بنز آنتراسن شبیه به هورمون استروژن بر روی بافت پستان اثر می‌گذارد و باعث افزایش لوبول‌های سینه تعداد مجاری تعدادشعاب قطر اپیتلیوم قطر مجاری و استرومای بافت در سینه موش صحرایی می‌گردد.

آشفتگی در سلول‌های مجاری و لوبول‌های پستان در موش صحرایی القای سرطان شده با دی‌متیل‌بنز آنتراسن دیده شد، اما در موش‌های صحرایی القاشده با عصاره هیدروالکلی مریم‌گلی به این صورت نبود. افزایش تعداد لوبول‌ها و مجاری پستان تحت تأثیر مریم‌گلی در پژوهش *Asis et al.* (2010) نیز گزارش شده است.

ادامه جدول ۲. مقایسه مورفومتری پستان در گروه‌های مختلف در

موش‌های صحرایی (برحسب میکرومتر)

میانگین $\pm$ انحراف معیار	پارامتر	ماه	گروه
$6.53 \pm 46.4^*$	تعداد مجرا	۶	گروه القای سرطان با دی‌متیل‌بنز آنتراسن و تیمار شده با عصاره هیدروالکلی مریم‌گلی
$38.20 \pm 87.14^*$	قطر مجرا		
$5.34 \pm 27.1^*$	قطر اپیتلیوم		
$13.72 \pm 37.7^*$	قطر استروما		
$15.62 \pm 93.7^*$	تعداد مجرا	۷	
$6.56 \pm 98.1^*$	قطر مجرا		
$30.30 \pm 78.12^*$	قطر اپیتلیوم		
$14.02 \pm 33.8^*$	قطر استروما		
$12.32 \pm 26.7^*$	تعداد مجرا	۸	
$6.67 \pm 0.73^*$	قطر مجرا		
$38.4 \pm 27.18^*$	قطر اپیتلیوم		
$8.08 \pm 80.5^*$	قطر استروما		
$17.94 \pm 41.12^*$	تعداد مجرا	۹	
$4.72 \pm 85.1^*$	قطر مجرا		
$41.39 \pm 92.22^*$	قطر اپیتلیوم		
$10.85 \pm 35.5^*$	قطر استروما		

* نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار با گروه القای سرطان با دی‌متیل‌بنز آنتراسن (کنترل) می‌باشد. ($P < 0.05$)

بحث و نتیجه‌گیری

اگرچه روش‌های درمانی متعارف مانند شیمی‌درمانی، پرتودرمانی و جراحی پیشرفت‌های چشم‌گیری داشته‌اند، اما اغلب با عوارض جانبی شدید و گاهی عود بیماری همراه هستند. این موضوع باعث شده است تا پژوهش‌ها بر یافتن عوامل درمانی جدید با سمیت کم‌تر متمرکز شوند، که در این میان گیاهان دارویی به‌عنوان منبعی غنی از ترکیبات ضدسرطان با مکانیسم‌های عمل متنوع موردتوجه ویژه قرار گرفته‌اند. بسیاری از این عصاره‌ها و ترکیبات مشتق شده از آن‌ها، مسیرهای سیگنالینگ سلولی مختل شده در سلول‌های سرطانی را هدف قرار می‌دهند. به‌عنوان مثال، در عصاره زردچوبه کورکومین، ماده فعال و زیستی فراوان و اصلی زردچوبه است که یکی از قوی‌ترین و مورد مطالعه‌ترین ترکیبات گیاهی با خواص ضدسرطانی است. مطالعات نشان داده‌اند که کورکومین از طریق القای آپوپتوز و اتوفاجی، مهار متاستاز و رگ‌زایی همچنین تعدیل مسیرهای سیگنالینگ مهم مانند NFkB, PI3K/Akt/mTOR در خطوط سلولی سرطان پستان عمل می‌کند (جوردانو و تومونارو، ۲۰۱۹).

همچنین ریزوم زنجبیل حاوی ترکیبات فعالی مانند ۶-جینجرول و ۶-شوگاول است که خواص ضدالتهابی و ضدسرطانی

مریم‌گلی باعث کاهش تعداد لوبول‌ها، تعداد مجاری، تعداد انشعابات مجاری قطر مجاری قطر اپیتلیوم و قطر استرومای بافت پستان در موش صحرایی القای سرطان با دی‌متیل‌بنز آنتراسن و مریم‌گلی در مقایسه با گروه موش‌های صحرایی القای سرطان با دی‌متیل‌بنز آنتراسن تیمار شده و آب مقطر شده است. اثرات مذکور را می‌توان به فیتواستروژن‌های موجود در گیاه مریم‌گلی نسبت داد.

کاهش مشاهده‌شده در گروه القای سرطان دی‌متیل‌بنز آنتراسن تیمار با عصاره هیدروالکلی مریم‌گلی را می‌توان به تمایل اتصال بیش‌تر Genistein به گیرنده بتا که فعالیت مخالف گیرنده آلفا دارد، رفتارهای دوگانه وابسته به غلظت Genistein که مشابه رفتار دوگانه استروژن در موش‌های صحرایی القاشده با دی‌متیل‌بنز آنتراسن است و خواص آنتی‌اکسیدانی Genistein و دیگر آنتی‌اکسیدان‌های موجود در مریم‌گلی که باعث ممانعت از جهش القاشده توسط دی‌متیل‌بنز آنتراسن می‌شوند نسبت داد. در پژوهش حاضر نتایج نشان داد که دی‌متیل‌بنز آنتراسن شبیه به هورمون استروژن بر روی بافت پستان اثر گذاشته و باعث افزایش لوبول‌های سینه، تعداد مجاری، تعداد انشعاب، قطر اپیتلیوم، قطر مجاری و استرومای بافت در سینه موش صحرایی می‌گردد و عصاره هیدروالکلی مریم‌گلی باعث کاهش تعداد لوبول‌ها، تعداد مجاری، تعداد انشعابات مجاری، قطر مجاری، قطر اپیتلیوم و قطر استرومای بافت پستان در موش صحرایی می‌گردد.

تشکر و قدردانی

از سرکار خانم دکتر زهرا امیر غفران، عضو هیأت علمی و بخش سرطان‌شناسی دانشگاه علوم پزشکی شیراز به‌خاطر راهنمایی‌های ارزنده فنی و کمک‌های بی‌دریغشان، تشکر و قدردانی می‌گردد.

تعارض منافع

نویسندگان اظهار می‌دارند که هیچ تضاد منافی (مالی، شخصی یا سازمانی) در رابطه با این پژوهش و انتشار نتایج آن ندارند.

فعالیت آنتی‌اکسیدانی و محافظت در برابر آسیب DNA یکی از مکانیسم‌های کلیدی در پیشگیری از سرطان، خنثی‌کردن رادیکال‌های آزاد و استرس اکسیداتیو است که به DNA سلول‌ها آسیب می‌رساند و می‌تواند منجر به جهش‌های سرطانی شود. مریم‌گلی به دلیل محتوای بالای ترکیبات فنولی مانند رزمارینیک اسید، یک آنتی‌اکسیدان بسیار قوی محسوب می‌شود. این فعالیت آنتی‌اکسیدانی نه تنها از آسیب DNA جلوگیری می‌کند، بلکه به کاهش التهاب مزمن که یکی از عوامل خطر برای پیشرفت سرطان است، کمک شایانی می‌نماید (حمید پور و همکاران، ۲۰۱۴).

اثرات ضد متاستاز و جلوگیری از گسترش سرطان متاستاز که به گسترش سلول‌های سرطانی به نقاط دیگر بدن اشاره دارد، عامل اصلی مرگ‌ومیر ناشی از سرطان است. مطالعات نشان داده‌اند که برخی ترکیبات موجود در مریم‌گلی، مانند سافیسینولید، می‌توانند با مهار آنزیم‌های خاصی مانند ماتریکس متالوپروتئینازها (MMPs)، به کاهش توانایی سلول‌های سرطانی برای تهاجم و ایجاد متاستاز کمک کنند. این ترکیبات با مختل کردن مسیرهای سیگنالینگ سلولی که حرکت و حمله سلول‌های سرطانی را کنترل می‌کنند، پتانسیل بالایی در مهار متاستاز نشان می‌دهند (جدیناک و همکاران، ۲۰۱۰).

افزایش اثربخشی شیمی‌درمانی و کاهش عوارض جانبی یکی از حوزه‌های پژوهشی امیدوارکننده، استفاده از مریم‌گلی به‌عنوان یک درمان مکمل همراه با شیمی‌درمانی‌های رایج است. پژوهش‌ها نشان می‌دهند که ترکیبات مریم‌گلی ممکن است اثرات سینرژیستیک (هم‌افزایی) با داروهای شیمی‌درمانی داشته باشند و به کاهش دوز مؤثر مورد نیاز این داروها کمک کنند که این امر می‌تواند منجر به کاهش عوارض جانبی سمی مانند تهوع و آسیب به سلول‌های سالم شود. علاوه بر این، خواص ضدالتهابی و آنتی‌اکسیدانی مریم‌گلی ممکن است به محافظت از بافت‌های طبیعی در برابر آسیب ناشی از پرتودرمانی و شیمی‌درمانی کمک کند (کشاورز و همکاران، ۲۰۲۰). در پژوهش حاضر نتایج نشان داد که عصاره هیدروالکلی

References

- Abdallah, E. M. (2011). Plants: An alternative source for antimicrobials. *Journal of applied pharmaceutical science*, (Issue), 16-20. https://japsonline.com/abstract.php?article_id=118
- Afzal-Rafii, M. Z. (1979). Contribution à l'étude cytotoxonomique du groupe *Salvia verbenaca* L. *Bulletin de la Société Botanique de France. Lettres Botaniques*, 126(1), 79-86. <https://doi.org/10.1080/01811797.1979.10824377>
- Al-Jaber, H. I., Obeidat, S. M., Afifi, F. U., & Abu

- Zarga, M. H. (2020). Aroma profile of two populations of *Salvia verbenaca* collected from two bio-geographical zones from Jordan. *Chemistry & Biodiversity*, 17(2), e1900553. <https://doi.org/10.1002/cbdv.201900553>
- Badisa, R. B., Tzakou, O., Couladis, M., & Pilarinou, E. (2005). Cytotoxic Activities of *Salvia* of the Labiatae Family. *Pharmaceutical biology*, 42(8), 640-645. <https://doi.org/10.1080/13880200490902590>

- Bang, S., Ha, T. K. Q., Lee, C., Li, W., Oh, W. K., & Shim, S. H. (2016). Antiviral activities of compounds from aerial parts of *Salvia plebeia* R. Br. *Journal of ethnopharmacology*, 192, 398-405. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.09.030>
- Bang, S., Li, W., Ha, T. K. Q., Lee, C., Oh, W. K., & Shim, S. H. (2018). Anti-influenza effect of the major flavonoids from *Salvia plebeia* R. Br. via inhibition of influenza H1N1 virus neuraminidase. *Natural product research*, 32(10), 1224-1228. <https://doi.org/10.1080/14786419.2017.1326042>
- Belkhiri, F., Baghiani, A., Zerroug, M. M., & Arrar, L. (2017). Investigation of antihemolytic, xanthine oxidase inhibition, antioxidant and antimicrobial properties of *Salvia verbenaca* L. aerial part extracts. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*, 14(2), 273-281. <https://doi.org/10.21010/ajtcam.v14i2.29>
- Bonesi, M., Loizzo, M. R., Acquaviva, R., Malfa, G. A., Aiello, F., & Tundis, R. (2017). Anti-inflammatory and antioxidant agents from *Salvia* genus (Lamiaceae): An assessment of the current state of knowledge. *Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Inflammatory and Anti-Allergy Agents)*, 16(2), 70-86. <https://doi.org/10.2174/1871523016666170502121419>
- Bonnier, G. (1935). Flore complète illustrée en couleurs de France, Suisse et Belgique. Table Générale.
- Bydoun, M., Marcato, P., & Dellaire, G. (2014). Breast cancer genomics. In *Cancer genomics* (pp. 213-232). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-396967-5.00013-X>
- Canzoneri, M., Bruno, M., Rosselli, S., Russo, A., Cardile, V., Formisano, C., ... & Senatore, F. (2011). Chemical composition and biological activity of *Salvia verbenaca* essential oil. *Natural Product Communications*, 6(7), 1934578X1100600725. <https://doi.org/10.1177/1934578X1100600725>
- Djeridane, A., Yousfi, M., Nadjemi, B., Maamri, S., Djireb, F., & Stocker, P. (2006). Phenolic extracts from various Algerian plants as strong inhibitors of porcine liver carboxylesterase. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 21(6), 719-726. <https://doi.org/10.1080/14756360600810399>
- Eggermont, A. M., Caldas, C., Ringborg, U., Medema, R., Tabernero, J., & Wiestler, O. (2014). Cancer Core Europe: A consortium to address the cancer care-Cancer research continuum challenge. *European Journal of Cancer*, 50(16), 2745-2746. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2014.07.025>
- Esra, M., Cetin, O., Kahraman, A., Celep, F., & Dogan, M. (2011). A cytomorphological study in some taxa of the genus *Salvia* L. (Lamiaceae). *Caryologia*, 64(3), 272-287. <https://doi.org/10.1080/00087114.2011.10589793>
- Et-Touys, A., Fellah, H., Sebti, F., Mniouil, M., Aneb, M. H., Elboury, H., ... & Bakri, Y. (2016). In vitro antileishmanial activity of extracts from endemic Moroccan medicinal plant *Salvia verbenaca* (L.) Briq. ssp *verbenaca* Maire (S. *clandestina* Batt. non L.). *Eur J Med Plants*, 16(1), 1-8. <https://doi.org/10.9734/EJMP/2016/27891>
- Farhat, M. B., Sotomayor, J. A., & Jordán, M. J. (2019). *Salvia verbenaca* L. essential oil: Variation of yield and composition according to collection site and phenophase. *Biochemical Systematics and Ecology*, 82, 35-43. <https://doi.org/10.1016/j.bse.2018.12.002>
- Guaouguaou, F. E., Bebaha, M. A. A., Taghzouti, K., Bouyahya, A., Bakri, Y., Dakka, N., & Es-Safi, N.E. (2018). Cytotoxicological investigation of the essential oil and the extracts of *Cotula cinerea* and *Salvia verbenaca* from Morocco. *BioMed research international*, 2018(1), 7163961. <https://doi.org/10.1155/2018/7163961>
- Giordano, A., & Tommonaro, G. (2019). Curcumin and Cancer. *Nutrients*, 11(10), 2376. <https://doi.org/10.3390/nu11102376>
- Gupta, P., Wright, S. E., Kim, S. H., & Srivastava, S. K. (2014). Phenethyl isothiocyanate: A comprehensive review of anti-cancer mechanisms. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer*, 1846(2), 405-424. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2014.08.003>
- Jedinák, A., et al. (2010). Antioxidant and Antiprotease Activities of Sage (*Salvia officinalis* L.) Extracts. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 58(12), 7346-7352. <https://doi.org/10.1021/jf100518k>
- Howes, M. J. R. (2018). The evolution of anticancer drug discovery from plants. *The Lancet Oncology*, 19(3), 293-294. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30136-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30136-0)
- Huang, M. Y., Zhang, L. L., Ding, J., & Lu, J. J. (2018). Anticancer drug discovery from Chinese medicinal herbs. *Chinese medicine*, 13(1), 35. <https://doi.org/10.1186/s13020-018-0192-y>
- Hamidpour, M., et al. (2014). Chemistry, Pharmacology, and Medicinal Property of Sage (*Salvia*) to Prevent and Cure Illnesses such as Obesity, Diabetes, Depression, Dementia, Lupus, Autism, Heart Disease, and Cancer. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 4(2), 82-88. <https://doi.org/10.4103/2225-4110.130373>

- Jang, H. J., Lee, S. J., Kim, C. Y., Hwang, J. T., Choi, J. H., Park, J. H., ... & Rho, M. C. (2017). Effect of Sunlight Radiation on the Growth and Chemical Constituents of *Salvia plebeia* R. Br. *Molecules*, 22(8), 1279. <https://doi.org/10.3390/molecules22081279>
- Jang, H. J., Lee, S., Lee, S. J., Lim, H. J., Jung, K., Kim, Y. H., ... & Rho, M. C. (2017). Anti-inflammatory activity of eudesmane-type sesquiterpenoids from *Salvia plebeia*. *Journal of natural products*, 80(10), 2666-2676. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.7b00326>
- Johnson, J. J. (2011). Carnosol: a promising anti-cancer and anti-inflammatory agent. *Cancer letters*, 305(1), 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2011.02.005>
- Jung, H. J., Song, Y. S., Lim, C. J., & Park, E. H. (2009). Anti-inflammatory, anti-angiogenic and anti-nociceptive activities of an ethanol extract of *Salvia plebeia* R. Brown. *Journal of ethnopharmacology*, 126(2), 355-360. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2009.08.031>
- Kamatou, G. P., Van Vuuren, S. F., Van Heerden, F. R., Seaman, T., & Viljoen, A. M. (2007). Antibacterial and antimycobacterial activities of South African *Salvia* species and isolated compounds from *S. chamelaeagnea*. *South African Journal of Botany*, 73(4), 552-557. <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2007.05.001>
- Kamatou, G. P., Van Zyl, R. L., Davids, H., Van Heerden, F. R., Lourens, A. C. U., & Viljoen, A. M. (2008). Antimalarial and anticancer activities of selected South African *Salvia* species and isolated compounds from *S. radula*. *South African Journal of Botany*, 74(2), 238-243. <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2007.08.001>
- Keshavarz, M., et al. (2020). Sage (*Salvia officinalis*) as a Adjuvant Therapy for Cancer: A Review of the Potential Mechanisms. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 19(1), 1-12. <https://doi.org/10.22037/ijpr.2020.1101033>
- Khouchlaa, A., Et-Touys, A., Lakhdar, F., Laasri, F. E., El Idrissi, A. E. Y., & Zaakour, F. (2021). Ethnomedicinal use, phytochemistry, pharmacology, and toxicology of *Salvia verbenaca* L.: A review. *Biointerface Research in Applied Chemistry*, 12(2), 1437-1469. <https://doi.org/10.33263/BRIAC122.14371469>
- Latif, A., Amer, H. M., Hamad, M. E., Alarifi, S. A. R., & Almajhdi, F. N. (2014). Medicinal plants from Saudi Arabia and Indonesia: In vitro cytotoxicity evaluation on Vero and Hep-2 cells. *Journal of Medicinal Plants Research*, 8(34), 1065-1073. <https://doi.org/10.5897/JMPR2014.5481>
- Lin, L. T., Uen, W. C., Choong, C. Y., & Shi, Y. C. (2022). Cinnamaldehyde Induces Apoptosis and reverses epithelial-mesenchymal transition through inhibition of Wnt/ β -catenin pathway in non-small cell lung cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(1), 462.
- Lu, Y., & Foo, L. Y. (2002). Polyphenolics of *Salvia*-a review. *Phytochemistry*, 59(2), 117-140. [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(01\)00415-0](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(01)00415-0)
- Mamache, W., Amira, S., Ben Souici, C., Laouer, H., & Benchikh, F. (2020). In vitro antioxidant, anticholinesterases, anti- α -amylase, and anti- α -glucosidase effects of Algerian *Salvia aegyptiaca* and *Salvia verbenaca*. *Journal of Food Biochemistry*, 44(11), e13472. <https://doi.org/10.1111/jfbc.13472>
- Mukhtar, H. (2012). Chemoprevention: making it a success story for controlling human cancer. *Cancer letters*, 326(2), 123-127. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2012.05.016>
- Nassar, M. E. R. Y. E. M., Zerizer, S. A. K. I. N. A., Kabouche, Z. A. H. I. A., Kabouche, A. H. M. E. D., & Bechkri, S. A. R. A. (2015). Antioxidant and the immunomodulatory activities exhibited by three plants from Lamiaceae family. *Int J Pharm Pharm Sci*, 7(9), 331-334. <https://d1wqtxts1xzle7.cloudfront.net/111176666>
- Nassar, M., Zadri, F., & Slimani, S. (2021). Assessment of Protective Effects of Methanolic Extract of *Salvia verbenaca* Roots Against Oxidative Damage Induced by Hydrogen Peroxide. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*, 18(3), 360. <https://doi.org/10.4274/tjps.galenos.2020.74555>
- Newman, D. J., & Cragg, G. M. (2012). Natural products as sources of new drugs over the 30 years from 1981 to 2010. *Journal of natural products*, 75(3), 311-335. <https://doi.org/10.1021/np200906s>
- Pan, L., Chai, H. B., & Kinghorn, A. D. (2012). Discovery of new anticancer agents from higher plants. *Frontiers in bioscience (Scholar edition)*, 4, 142. <https://doi.org/10.2741/257>
- Prasad, S., Yadav, V. R., Sung, B., Reuter, S., Kannappan, R., Deorukhkar, A., ... & Aggarwal, B. B. (2012). Ursolic acid inhibits growth and metastasis of human colorectal cancer in an orthotopic nude mouse model by targeting multiple cell signaling pathways: chemosensitization with capecitabine. *Clinical cancer research*, 18(18), 4942-4953.

- Rocha, J., et al. (2015). Anti-inflammatory and cytotoxic activities of *Salvia officinalis* L. *Journal of Ethnopharmacology*, 167, 1-6.
- Reis, F. R., et al. (2016). Carnosic Acid Induces Apoptosis and Inhibits Akt/mTOR Signaling in Human Gastric Cancer Cell Lines. *Pharmaceuticals*, 9(4), 67.
- Russo, A., Cardile, V., Graziano, A. C., Formisano, C., Rigano, D., Canzoneri, M., ... & Senatore, F. (2015). Comparison of essential oil components and *in vitro* anticancer activity in wild and cultivated *Salvia verbenaca*. *Natural Product Research*, 29(17), 1630-1640. <https://doi.org/10.1080/14786419.2014.994212>
- Rastogi, N., Duggal, S., Singh, S. K., Porwal, K., Srivastava, V. K., Maurya, R., & Bhatt, M. L. B. (2015). Proteasome inhibition mediates p53 reactivation and anti-cancer activity of 6-gingerol in breast cancer cells. *Oncotarget*, 6(41), 43310-43325. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.6383>
- Sarac, N., & Uğur, A. (2007). Antimicrobial activities and usage in folkloric medicine of some Lamiaceae species growing in Mugla, Turkey. <https://hdl.handle.net/20.500.12809/7732>
- Viegi, L., & Ghedira, K. (2014). Preliminary study of plants used in ethnoveterinary medicine in Tunisia and in Italy. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*, 11(3), 189-199. <http://dx.doi.org/10.4314/ajtcam.v11i3.27>
- Wang, X., Zhang, F., Yang, L., Mei, Y., Long, H., Zhang, X., ... & Su, X. (2011). Ursolic acid inhibits proliferation and induces apoptosis of cancer cells in vitro and in vivo. *BioMed Research International*, 2011(1), 419343. <https://doi.org/10.1155/2011/419343>
- Zou, Y. H., Zhao, L., Xu, Y. K., Bao, J. M., Liu, X., Zhang, J. S., ... & Tang, G. H. (2018). Anti-inflammatory sesquiterpenoids from the Traditional Chinese Medicine *Salvia plebeia*: Regulates pro-inflammatory mediators through inhibition of NF-κB and Erk1/2 signaling pathways in LPS-induced Raw264. 7 cells. *Journal of Ethnopharmacology*, 210, 95-106. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2017.08.034>