بررسی متابولیت‌ها و اثرات دارویی گیاه *Salvia rhytidea Benth.*

شهرزاد فولادی (نویسنده مسئول) [*]

[*] دانشجوی دکتری، گروه بیوشیمی، دانشگاه پیام نور، تهران، ایران، shahrzadfld@gmail.com

تاریخ دریافت: شهریور ۱۴۰۰ تاریخ پذیرش: آذر ۱۴۰۰

Investigation of metabolits and pharmacological effects of medicinal plant *Salvia rhytidea Benth.*

Shahrzad Fouladi (Corresponding author) [*]

* Ph.D student, Department of Biochemistry, University of Payame noor, Tehran, Iran, shahrzadfld@gmail.com

Received: September 2021 Accepted: November 2021

چکیده

گونه‌های مختلف جنس Salvia از خانواده نعنائیان در طب سنتی به عنوان گیاهان دارویی در مناطق متفاوتی از جهان استفاده می شوند. همین امر موجب شده که پژوهشگران به کاوش در زمینه مواد موثره این گیاهان بپردازند. یکی از گونه‌های این جنس گیاه *Salvia rhytidea Benth.* است که از گونه‌های بومی مناطق شرقی ایران است و در این مناطق به صورت وحشی می‌روید. این گیاه سابقه استفاده در طب سنتی را داشته و هم اکنون هم به عنوان محرک جریان خون، برطرف کننده لخته خون، پایین آورنده قند خون و آنتی‌اکسیدان استفاده می‌شود. اخیراً محققان تحقیقاتی را در زمینه کشف متابولیت‌ها و خواص دارویی این گیاه انجام داده‌اند. تحقیقات پژوهشگران در این زمینه تا به امروز حاکی از وجود فلاونوئیدها، تانن‌ها و ترکیب فنولی رزمارینیک اسید در عصاره متانولی سرشاخه‌های گلدار و وجود دیترپنوئیدهای متفاوت در عصاره اتری ریشه این گیاه می‌باشد. از عصاره متانولی سرشاخه‌های گلدار این گیاه خاصیت ضدقارچی به اثبات رسیده است. بعلاوه از عصاره متانولی اندام‌های هوایی این گونه شامل سرشاخه‌های گلدار و برگ‌ها و ساقه‌های جوان خاصیت پایین آورندگی قند خون و خاصیت مهارکنندگی آنزیم آلفاگلوکزیداز گزارش شده است. قابل ذکر است که خواص دارویی متعددی از جمله خاصیت ضدباکتریایی، ضدپروتوزوایی، ضدقارچی، ضدانگل مولد بیماری سالک، ضدمیکروارگانیزم‌های مولد بیماری مالاریا و بیماری خواب، ضدتوموری، ضدسرطانی، مهارکنندگی آنزیمی، آنتی‌اکسیدانی، سیتوتوکسیک، پایین آورندگی فشار خون، آنتی‌کولین استرازی و آفت‌کشی از ریشه این گیاه به اثبات رسیده است.

کلمات کلیدی: اثرات دارویی، گیاه دارویی، تانن‌ها، متابولیت.

Abstract

Different Salvia species have been used as medicinal plants in different parts of the world and therefore attracted the attention of researchers for exploring their chemical constituents. Salvia rhytidea Benth. is one of the endemic species that grows widely in the eastern parts of Iran. In traditional medicine *Salvia rhytidea Benth*. is known for promoting blood flow and resolving blood stasis and for its antidiabetic and antioxidant properties. Recently researchers have discovered new and potentially bioactive secondary metabolites from this plant.The results of phytochemical screening of different fractions of the methanolic extract of *Salvia rhytidea Benth*. aerial parts(flowered browse) showed different levels of flavonoids ,tannins and rosmarinic acid. In addition the researchers investigated the petroleum ether extract of the root of this plant.They reported the isolation of different diterpenoids. Results showed that *Salvia rhytidea Benth*. exhibited a strong antifungal effect against some Candida isolates, hypoglycaemic effect and inhibitory action of alphaglucosidase. Wide range of medicinal properties such as antibacterial, antifungal, antileishmanial, ant-iprotozoal activity against Plasmodium falciparum and Trypanosoma bruceirhodesiense(two micro-organisms responsible for malaria and sleeping diseases, antitumor, anticancer, enzyme inhibition, antioxidant, cytotoxic, antihypertensive, anticholinesterase, insecticideal are reported from different compounds of the roots of *Salvia rhytidea Benth*.

Keywords: Medicinal effects, Medicinal plant, Metabolites, Tannins.

مقدمه و کلیات

جنس سالویا (*Salvia* sp.) بزرگترین جنس در خانواده نعنائیان (Lamiaceae) می‌باشد که شامل قریب به ۹۰۰ گونه است که۶۱ تا از این گونه‌ها در ایران یافت می‌شوند و از این میان ۱۷ گونه بومی است (Mahmoudi and Ahmadi, 2013). گونه‌های موجود در این جنس با عنوان سالویا و یا ساج (Sage) و در زبان فارسی با عنوان مریم گلی نیز شناخته می شوند. این گیاهان در شرایط آب و هوایی معتدل رشد نموده و دارای ترکیبات اروماتیک و طعمی بسیار تند و تلخ می باشند. این گونه‌ها به عنوان گیاهان دارویی در طب سنتی استفاده می‌شوند. از این گیاهان به صورت سنتی در درمان عوارض ناشی از نیش حشرات، برونشیت، سرماخوردگی، بیماری سل، برطرف کردن کمبود شیر مادران شیرده (این مورد مصرف در اروپا رایج است)، بیماری آلزایمر و اختلال هضم، برطرف کردن درد و نفخ، درمان التهاب حلق و گلو، درمان التهاب مخاط دهان و لثه در ایران استفاده می‌شود (de Mel *et al*., 2012, Salimpour *et al*., 2014). از گونه‌های این جنس خواص ضد باکتریایی (Mosafa *et al*., 2014)، سیتوتوکسیک (Abd-Elmageed and Hussein, 2008)، ضد قارچی (Jirovetz *et al*., 2007, Badiee *et al*., 2012, Mahmoudi and Ahmadi, 2013)، آنتی اکسیدانی (Arab *et al*., 2014, Haghjoo and Tadjalli, 2015)، جلوگیری کننده از فساد (Baricevic *et al*., 2001, Dal Pra *et al*., 2011, de Melo *et al*., 2012)، مسهل هضم (Dellavalle *et al*., 2011)، ضد تکثیر (Janicsák, Zupkó *et al*., 2011) و خاصیت ضد توموری (Fiore *et al*., 2012)، خاصیت ضد آلرژی، ضد ویروسی، حشره کشی (Janicsák *et al*., 2011, Arabi *et al*., 2014) گزارش شده است. گونه‌های جنس مذکور منبع غنی از ترپنوئیدهای متفاوت هستند (Kintzios, 2000, Moridi Farimani *et al*., 2013). از میان ترپنوئیدهای موجود در گونه‌های جنس سالویا تعداد زیادی دارای خواص دارویی متفاوتی از جمله خاصیت ضد توموری، ضد قارچی، ضد میکروبی، ضد انگل مولد بیماری سالک می‌باشند (Tan *et al*., 2002, Ulubelen, 2003, Jassbi *et al*., 2006, Ebrahimi *et al*., 2013, Moridi Farimani *et al*., 2013, Farimani and Miran, 2014, Akaberi *et al*., 2015). عمده ترین دی ترپنوئیدها در این جنس Abietane و Rearrange abietane هستند (Wu *et al*., 2012). بعلاوه ریشه‌های گیاهان این جنس به غیر از دیترپنوئیدهای Bietane، دیترپنوئیدهای Tanshinone نیز دارند. از این دیترپنوئیدها خواص سیتوتوکسیک، ضدمیکروبی و ضد پروتوزوائی علیه گونه‌های مختلف پاتوژنیک باکتریایی، قارچی و پروتوزوائی گزارش شده است (Bonito, Cicala *et al*., 2011, Jassbi, Zare *et al*., 2016). در بعضی از اقوام در مناطق متفاوت استان کرمان از عصاره گونه‌های گیاهی سالویا به عنوان چای استفاده می شود، ضمنا قابل ذکر است که از این عصاره به منظور ضدعفونی کردن علیه آلودگی‌های قارچی و باکتریایی هم استفاده می‌شود (Salari *et al*., 2016). یکی از گونه‌های این جنس گونه *Salvia rhytidea Benth*. است که بومی ایران است و بصورت گسترده‌ای در

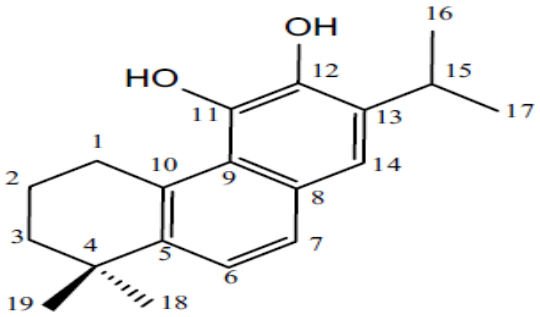
مناطق شرقی ایران رشد می کند (Rechinger *et al*., 1982). در این گونه وجود متابولیتهای ثانویه با پتانسیل فعالیت‌های زیستی گزارش شده است (Moghddam *et al*., 2008, Farimani *et al*., 2012, Ebrahimi *et al*., 2014, Farimani and Mazarei, 2014, Bahadori *et al*., 2015). وجود متابولیت-1 deoxo aurocadiol به عنوان یک دی ترپنوئید -20 nor-abietane در این گیاه برای اولین بار گزارش شده است (Eghtesadi *et al*., 2016). اسانس این گیاه یک منبع غنی از مونوترپنوئیدها است (Rustaiyan *et al*., 2005, Sajjadi and Ghannadi, 2005, Habibi *et al*., 2008). در طب سنتی این گونه به عنوان یک داروی محرک جریان خون، برطرف کننده بندآمدگی خون، آنتی‌اکسیدان و آنتی‌دیابتیک استفاده می‌شود (Ansari *et al*., 2014).

شکل ۱- گونه *Salvia rhytidea Benth*.

Figure 1- *Salvia rhytidea Benth*. species

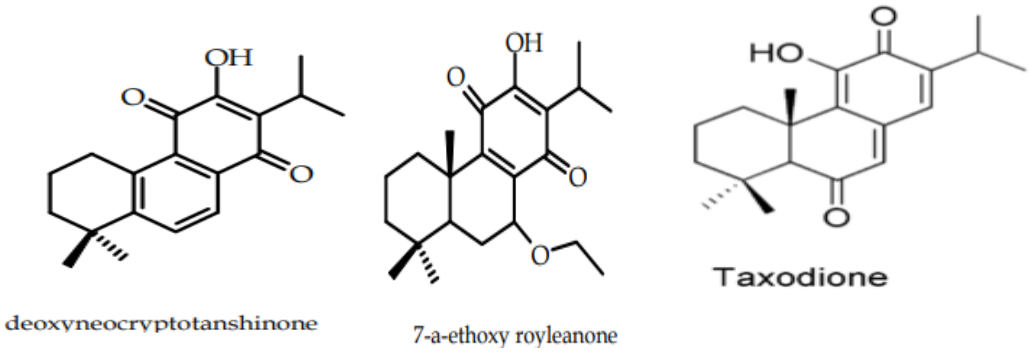
ترکیبات شیمیایی با منبع گیاهی جداسازی شده از گونه *Salvia rhytidea Benth.* تا به امروز با تحقیقات روی عصاره اتری ریشه *Salvia rhytidea Benth.* متابولیت‌هایی شامل 1-deoxo-aurocadiol (به عنوان یک دی ترپنوئید جدید 20-nor-abietane معرفی شده است) و دیترپنوئیدهای Abietane شامل ferruginol، taxodione، arucadiol، deoxyneocryptotanshinone، 7α-Ethoxyroyleanone و دیترپنوئیدهای Rearrange abietane شامل 12-microstegiol hydroxysapriparaquinone دیترپنوئیدهای Sahandinone، miltirone، همچنین deoxysalvipison، 7α-acetoxyroyleanone و labda-7,14-dien-13-ol جداسازی شده‌اند (Rustaiyan, Akhgar *et al*., 2005, Sajjadi and Ghannadi, 2005, Habibi, Yousefi *et al*., 2008, Ansari *et al*., 2014, Eghtesadi *et al*., 2016, Jassbi *et al*., 2017). از عصاره متانولی سرشاخه‌های گلدار این گیاه مقادیر زیادی از فلاونوئیدها و تانن‌ها جداسازی شده است.ضمنا

ترکیب فنولی رزمارینیک اسید (Rosmarinic acid) که به صورت گسترده‌ای در سایر گونه‌های خانواده نعنائیان وجود دارد. از این گونه گیاهی هم با مقدار تخمینی g/g ۱۶/۲٪ جداسازی و گزارش شده است (Swarup *et al*., 2007, Salari *et al*., 2016).



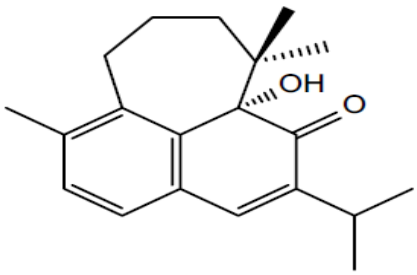
شکل۲- **1-deoxo aurocadiol** در عصاره اتری ریشه ***Salvia rhytidea Benth*** برای اولین بار گزارش شده است.

Figure 2- 1-deoxo aurocadiol first reported in ether extract of *Salvia rhytidea Benth* root



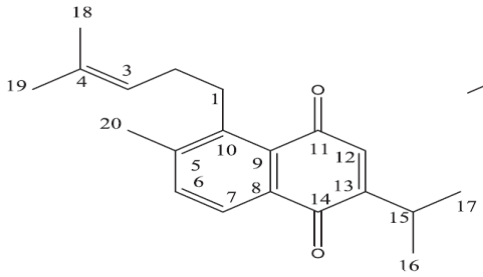
شکل۳ – دیترپنوئیدهای**abietane** درعصاره اتری ریشه ***Salvia rhytidea Benth***

Figure 3- Abietane deterpenoids in the ethereal extract of *Salvia rhytidea Benth* root

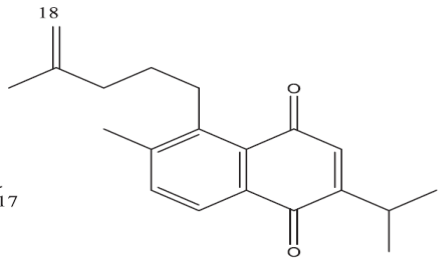


شکل٤ – دیترپنوئید **Microstegiol** تاکنون منحصرا از جنس سالویا جداسازی شده است.

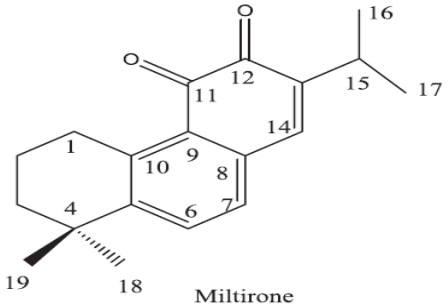
Figure 4- The microstegiol deterpenoid has so far been isolated exclusively from the genus Salvia.



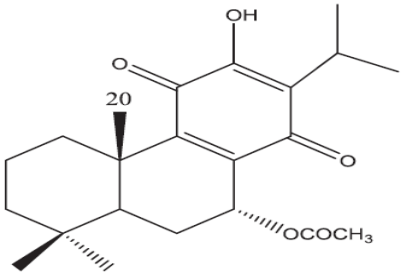
Sahandinone



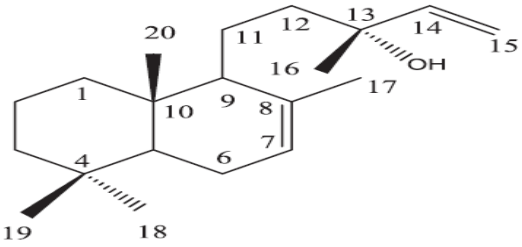
12-Deoxysalvipisone



Miltirone



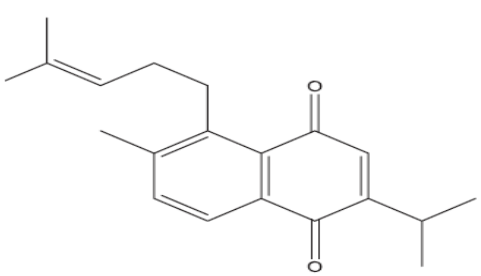
7α-Acetoxyroyleanone



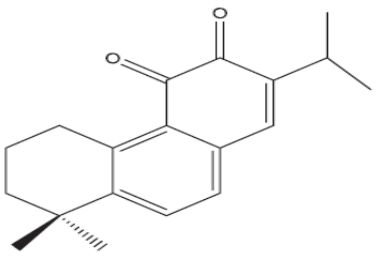
Labda-7,14-dien-13-ol

شکل۵- دیترپنوئیدهای **rearrange abietane** درعصاره اتری ریشه ***Salvia rhytidea Benth***

Figure 5- Rearrange abietane deterpenoids in the etheric extract of *Salvia rhytidea Benth* root



Sahandinone



Miltirone

شکل٦- دو متابولیت**rearrange abietane** با پتانسیل بسیار زیاد برای خاصیت ضد سرطانی

Figure 6- Two metabolites of rearrange abietane with great potential for anti-cancer properties

خواص دارویی گونه گیاهی *Salvia rhytidea Benth.*: متابولیت Ferruginol که از گونه‌های متفاوت جنس سالویا از جمله *S. syriaca* و *S. sclarea* جداسازی شده است (Ulubelen *et al*., 1999)، از گونه *Salvia rhytidea Benth.* هم جداسازی شده است (Eghtesadi, Farimani *et al*., 2016). از این متابولیت خاصیتهای آنتی اکسیدانی (Saijo *et al*., 2015) ضد لیشمانیای (Tan, Kaloga *et al*., 2002) ضدمیکروبی (Ulubelen *et al*., 1999, Ulubelen *et al*., 1999) سیتوتوکسیک (Moujir *et al*., 1996, Fronza *et al*., 2011) پایین آورندگی فشارخون (Ulubelen *et al*., 2000) و آنتی‌کولین استرازی (Topcu *et al*., 2013) گزارش شده است. جداسازی متابولیت Taxodione از جنسهای گیاهی متفاوتی از جمله جنس Taxudium، Clerodendrumو Salvia گزارش شده است (Kolak *et al*., 2009, Kusumoto *et al*., 2009, Topcu *et al*., 2013). خواص بیولوژیکی متفاوتی برای این متابولیت از جمله خاصیت آنتی‌کولین استرازی (Topcu *et al*., 2013)، آنتی‌اکسیدانی (Kolak *et al*., 2009)، ضد موریانه (Kusumoto *et al*., 2009)، خاصیت آنتی باکتریایی (Yang *et al*., 2001)، آفت‌کشی با مکانیزم جلوگیری کنندگی از تغذیه کردن افت (Acosta *et al*., 2008, Pascual Villalobos *et al*., 2008)، ضدقارچی (Topcu and Gören, 2007) گزارش شده است. به علاوه خاصیت سیتوتوکسیک و بازدارندگی از رشد توموراین ماده نیز مورد بررسی قرارگرفته است (Kupchan *et al*., 1969, Ulubelen *et al*., 1999, Ulubelen *et al*., 1999, Abou Dahab *et al*., 2007). مکانیزم فعالیت این ماده برای خاصیت سیتوتوکسیک در بسیاری از مقالات مورد بررسی قرارگرفته است و این خاصیت را با تمرکز روی قدرت این متابولیت بر اتصال به DNA و نابودسازی DNA (Zaghloul, Gohar *et al*., 2008) و فعالیت مهارکنندگی آنزیمی این متابولیت (Hanson *et al*., 1970) شرح داده‌اند. متابولیت arucadiol (Miltiodiol) قبلاً با عصاره گیری ازگونه های *S. argentea, S. miltiorrhiza S.prionitis, S.apiana* (Michavila *et al*., 1985) و (Ginda *et al*., 1988, González *et al*., 1992) جداسازی شده است. خاصیت سیتوتوکسیک متابولیت مذکور گزارش شده است (Fronza *et al*., 2011). متابولیت deoxyneocryptotanshinoneجداسازی شده از این گونه گیاهی نیز دارای خاصیت سیتوتوکسیک است که از گونه گیاهی *S. miltiorrhiza* نیز جداسازی شده است (Ikeshiro *et al*., 1991). از متابولیت 7α-Ethoxyroyleanone خاصیت سیتوتوکسیک و آنتی اکسیدانی گزارش شده است و از گونه‌های دیگری از جنس سالویا ازجمله *S.lavandulaefolia*، *S.lanigra* و جنس Peltodon langipes نیز این متابولیت جداسازی شده است (Michavila *et al*., 1985, Fronza *et al*., 2011, Shaheen *et al*., 2011, Burmistrova *et al*., 2013). متابولیت Microstegiol تاکنون منحصرا از جنس سالویا جداسازی شده است (Ulubelen *et al*., 1992, Topcu *et al*., 2013). این متابولیت دارای خاصیت خفیف آنتی باکتریایی می باشد (Topcu and Gören,

2007). جداسازی متابولیت 12hydroxysapriparaquinone از *S.limbata* هم گزارش شده است قابل ذکر است که تاکنون خاصیت دارویی برای این ماده گزارش نشده است (Topcu *et al*., 1996). متابولیتهای Sahandinone و Miltirone که از این گونه جداسازی شده اند، دو متابولیت با پتانسیل بسیار زیاد برای خاصیت ضد سرطانی می باشند. این متابولیت ها به مقدار بسیار زیادی از ریشه این گونه جداسازی شده اند (Jassbi *et al*., 2016). به علاوه خاصیت سیتوتوکسیک این دو متابولیت بر علیه سل لاین سرطانی پانکراس انسان گزارش شده است (Fronza *et al*., 2011). از متابولیت Miltirone خاصیت سیتوتوکسیک بر علیه سل لاین های انسانی CEM/ ADR5000 leukaemia مقاومگزارش شده است (Efferth *et al*., 2008). متابولیت 7α-acetoxyroyleanone دارای بیشترین خاصیت ضد سرطانی بر علیه سل لاین های سرطانی MIAPaCa-2 و Melanoma(MV3) است (Fronza *et al*., 2011). از این متابولیت همچنین خاصیت سیتوتوکسیک برعلیه بیشترازپنج سل لاین های سرطانی انسانی شامل سل لاین پستان MCF-7، murine skin (B16)،leukaemia(CEM and Hl-60) و سرطان کولون(HCT-8) گزارش شده است(da Cruz Araújo *et al*., 2006). از دیترپنوئید 12-deoxysalvipison،Sahandinone و 7α-acetoxyroyleanone خاصیت ضد پروتوزوایی بر علیه *Plasmodium falciparum* و *Trypanosoma bruceirhodesiense* و دو میکروارگانیزم مولد بیماری مالاریا و بیماری خواب نیز به اثبات رسیده است (Ebrahimi *et al*., 2013). تمامی دیترپنوئیدهای labdane جداسازی شده از گیاهان جنس سالویا از جمله گونه مورد بحث به عنوان مواد آنتی باکتریال محسوب می‌شوند (Jassbi *et al*., 2016). قابل ذکر است که از عصاره متانولی بخش‌های هوایی این گونه گیاهی خاصیت پایین اورندگی قند خون و مهارکنندگی انزیم الفا گلوکزیداز نیز اثبات شده است (Fooladi *et al*., 2016). از عصاره متانولی سرشاخه های گلدار *Salvia rhytidea Benth*. ترکیب فنولی رزمارینیک اسید با فعالیت‌های بیولوژیکی متفاوت از جمله آنتی اکسیدانی و جلوگیری کنندگی از فساد نیز گزارش شده است (Swarup *et al*., 2007, Salari *et al*., 2016). عصاره متانولی سرشاخه‌های گلدار گونه گیاهی مذکورسرشار از فلاونوئیدها و تانن ها است. از این عصاره خاصیت ضد قارچی بسیار قوی بر علیه برخی از ایزوله های قارچ Candida به خصوص ایزوله‌های قارچی *C.tropicalis*، *C.krusei* و *C.albicans* به اثبات رسیده است (Salari *et al*., 2016).

نتیجه‌گیری کلی

در صد سال اخیر با وجود پیشرفتهای علم شیمی در داروسازی صنعتی هنوز بیماریهای متفاوتی وجود دارد که به صورت موفقیت امیزی درمان نشده اند. عدم موفقیت در درمان مطلوب این بیماریها ناشی از نبود داروهای ایمن و موثری است که توانایی ایجاد یک درمان هیستولوژیکی، بیوشیمیایی و کلینیکی پایدار را داشته باشند و در عین حال اثرات جانبی مضر را هم نداشته باشند. در بسیاری از کشورهای

پیشرفته، طب سنتی بخصوص طب گیاهان دارویی در بعضی موارد تنها منبع قابل پیشنهاد برای درمان اینگونه از بیماری‌ها می باشد. در این کشورها این گرایش با توجه به اثرات جانبی مضر غیرقابل اجتناب داروهای شیمیایی و مدیریت و کنترل ملایم تر بیماری ها با استفاده از اثرات درمانی گیاهان دارویی حاصل شده است (Klepser and Klepser, 1999, Zhang and Organization, 2002). با توجه به دیدگاه ایجاد شده بسیاری از پژوهشگران در پی تحقیق در زمینه کشف نمودن ترکیبات موثره این گیاهان هستند که موجب بروز اثرات شفابخش در درمان بیماری‌ها شده است. در این مقاله به تاریخچه استفاده از گیاهان دارویی جنس Salvia و بالاخص گونه *Salvia rhytidea Benth*. در طب سنتی پرداخته شد و به بررسی متابولیت‌ها و خواص دارویی شناخته شده از این گونه اشاره گردید. بر اساس مطالعات انجام شده، این گیاه در طب سنتی بر اساس خواص معدودی شامل تحریک کنندگی جریان خون، برطرف کننده لخته خون، پایین آورندگی قند خون و آنتی اکسیدانی استفاده می‌شود. تحقیقات پژوهشگران در زمینه متابولیتهای این گونه تا به امروز حاکی از وجود فلاونوئیدها و تانن‌ها و ترکیب فنولی رزمارینیک اسید در عصاره متانولی سرشاخه‌های گلدار و وجود دیترپنوئیدهای متفاوت در عصاره اتری ریشه این گیاه می‌باشد. شایان ذکر است که از عصاره متانولی سرشاخه های گلدار این گیاه خاصیت ضد قارچی به اثبات رسیده است. بعلاوه از عصاره متانولی اندام‌های هوایی این گونه شامل سرشاخه‌های گلدار و برگ‌ها و ساقه های جوان خاصیت پایین اورندگی قند خون و خاصیت مهارکنندگی آنزیم الفاگلوکزیداز گزارش شده است. قابل ذکر است که خواص دارویی متعددی از جمله خاصیت ضد باکتریایی، ضد پروتوزوایی، ضد قارچی، ضد انگل مولد بیماری سالک، ضد میکروارگانیزم‌های مولد بیماری مالاریا و بیماری خواب، ضد توموری، ضد سرطانی، مهارکنندگی آنزیمی، آنتی‌اکسیدانی، سیتوتوکسیک، پایین آورندگی فشار خون، انتی کولین استرازی وافت کشی از ریشه این گیاه به اثبات رسیده است. وجود مقادیر زیادی از دیترپنوئیدهای Sahandinone و Miltirone در ریشه های این گیاه پتانسیل بسیار بالایی برای درمان سرطان با استفاده از این گیاه ایجاد نموده است.

منابع

1) Abd-Elmageed, M.A. and B.A, Hussein. 2008. Cytotoxicity and antimicrobial activity of *Salvia officinalis* L. flowers. Sudan Journal of Medical Sciences. 3(2): 127-132.
2) Abou Dahab, M.A., El-Bahr, M.K., Taha, H.S., Habib, A.M., Bekheet, S.A., Gabr, A.M.M. and A, Refaat. 2007. Cytotoxic activity of *Taxodium calli* extracts on rat liver cells. J Appl Sci Res. 3(12): 1987-1996.
3) Akaberi, M., Mehri, S. and M, Iranshahi. 2015. Multiple pro-apoptotic targets of abietane diterpenoids from Salvia species. Fitoterapia. 100: 118-132.
4) Ansari, M., Sharififar, F., Arabzadeh, A.M., Mehni, F., Mirtadzadini, M., Iranmanesh, Z. and N, Nikpour. 2014. In vitro evaluation of anti-herpes simplex-1 activity of three standardized medicinal plants from Lamiaceae. Ancient science of life. 34(1): 33.
5) Arabi, S., Arshami, J. and A.R, Haghparast. 2014. Effects of Salvia Officinalis L. Extract on Biochemical Blood Parameters

13) de Melo, G.A.N., Fonseca, J.P., Farinha, T.O., do Pinho, R.J., Damiatilde, M.J., Grespan, R., da Silva, E.L., Bersani-Amado, C.A. and R.K.N, Cuman. 2012. Anti-inflammatory activity of *Salvia officinalis* L. Journal of Medicinal Plants Research. 6(35): 4934-4939.

14) Dellavalle, P.D., Cabrera, A., Alem, D., Larrañaga, P., Ferreira, F. and M, Dalla Rizza. 2011. Antifungal activity of medicinal plant extracts against phytopathogenic fungus Alternaria spp. Chilean journal of agricultural research. 71(2): 231.

15) Ebrahimi, S.N., Farimani, M.M., Mirzania, F., Soltanipoor, M.A., De Mieri, M. and M, Hamburger. 2014. Manoyloxide sesterterpenoids from *Salvia mirzayanii*. Journal of natural products. 77(4): 848-854.

16) Ebrahimi, S.N., Zimmermann, S., Zaugg, J., Smiesko, M., Brun, R. and M, Hamburger. 2013. Abietane diterpenoids from *Salvia sahendica*–antiprotozoal activity and determination of their absolute configurations. Planta medica. 29(2): 150-156.

17) Efferth, T., Kahl, S., Paulus, K., Adams, M., Rauh, R., Boechzelt, H., Hao, X., Kaina, B. and R, Bauer. 2008. Phytochemistry and pharmacogenomics of natural products derived from traditional Chinese medicine and Chinese materia medica with activity against tumor cells. Molecular Cancer Therapeutics. 7(1): 152-161.

18) Eghtesadi, F., Farimani, M.M., Hazeri, N. and J, Valizadeh. 2016. Abietane and nor-abitane diterpenoids from the roots of *Salvia rhytidea*. SpringerPlus. 5(1): 1-6.

19) Farimani, M.M. and Z, Mazarei. 2014. Sesterterpenoids and other constituents from Salvia lachnocalyx Hedge. Fitoterapia. 98: 234-240.

20) Farimani, M.M. and M, Miran. 2014. Labdane diterpenoids from Salvia reuterana. Phytochemistry, 108: 264-269.

21) Farimani, M.M., Moghaddam, F.M., Esmaeili, M.A. and G, Amin. 2012. A lupane triterpenoid and other constituents in Male Rats. J Adv Med Biomed Res. 22(94): 34-43.

6) Badiee, P., Nasirzadeh, A.R. and M, Motaffaf. 2012. Comparison of *Salvia officinalis* L. essential oil and antifungal agents against candida species. J. Pharm. Technol. Drug Res. 1(7).

7) Bahadori, M.B., Valizadeh, H., Asghari, B., Dinparast, L., Farimani, M.M. and S, Bahadori. 2015. Chemical composition and antimicrobial, cytotoxicity, antioxidant and enzyme inhibitory activities of *Salvia spinosa* L. Journal of Functional Foods. 18: 727-736.

8) Baricevic, D., Sosa, S., Della Loggia, R., Tubaro, A., Simonovska, B., Krasna, A. and A, Zupancic. 2001. Topical anti-inflammatory activity of *Salvia officinalis* L. leaves: the relevance of ursolic acid. Journal of ethnopharmacology. 75(2-3): 125-132.

9) Bonito, M.C., Cicala, C., Marcotullio, M.C., Maione, F. and N, Mascolo. 2011. Biological activity of bicyclic and tricyclic diterpenoids from Salvia species of immediate pharmacological and pharmaceutical interest. Natural product communications. 6(8). :1934578X1100600839.

10) Burmistrova, O., Simões, M.F., Rijo, P., Quintana, J., Bermejo, J. and F, Estevez. 2013. Antiproliferative activity of abietane diterpenoids against human tumor cells. Journal of natural products. 76(8): 1413-1423.

11) da Cruz Araújo, E.C., Lima, M.A.S., Montenegro, R.C., Nogueira, M., Costa-Lotufo, L.V., Pessoa, C., de Moraes, M.O. and E.R, Silveira. 2006. Cytotoxic abietane diterpenes from Hyptis martiusii Benth. Zeitschrift für Naturforschung C. 61(3-4): 177-183.

12) Dal Pra, V., Bisol, L.B., Detoni, S., Denti, M., Grando, J., Pollo, C., Pasquali, T.R., Hoffmann, A.E., Mazutti, M.A. and S.M, Macedo. 2011. Anti-inflammatory activity of fractionated extracts of *Salvia officinalis*. Journal of Applied Pharmaceutical Science. 1(7): 67.

of Salvia eremophila. Natural product research, 26(21): 2045-2049.

22) Fiore, G., Massarelli, P., Sajeva, M. and G.G, Franchi. 2012. Anti-tumor activity of the methanolic extracts of *Salvia menthifolia*. Revista Brasileira de Farmacognosia. 22: 381-387.

23) Fooladi, S., Ansari, M., Sharififar, F., Pournourmohammadi, S., Rad, B.L. and N, Mohamadi. 2016. Effect of *Salvia rhytidea Benth*. extract on serum glucose, gut alphaglucosidase in healthy and streptozotocin-induced diabetic rats. Journal of Ayurvedic and Herbal Medicine. 2(2): 40-42.

24) Fronza, M., Murillo, R., Ślusarczyk, S., Adams, M., Hamburger, M., Heinzmann, B., Laufer, S. and I, Merfort. 2011. In vitro cytotoxic activity of abietane diterpenes from Peltodon longipes as well as *Salvia miltiorrhiza* and *Salvia sahendica*. Bioorganic & medicinal chemistry. 19(16): 4876-4881.

25) Ginda, H., Kusumi, T., Ishitsuka, M.O., Kakisawa, H., Weijie, Z., Jun, C. and G.Y, Tian. 1988. Salviolone, a cytotoxic bisnorditerpene with a benzotropolone chromophore from a chinese drug dan-shen (*Salvia miltiorrhiza*). Tetrahedron letters, 29(36): 4603-4606.

26) González, A.G., Aguiar, Z.E., Grillo, T.A. and J.G, Luis. 1992. Diterpenes and diterpene quinones from the roots of *Salvia apiana*. Phytochemistry. 31(5): 1691-1695.

27) Habibi, Z., Yousefi, M., Aghaie, H.R., Salehi, P., Masoudi, S. and A, Rustaiyan. 2008. Chemical composition of essential oil of *Salvia persepolitana Boiss*. and *Salvia rhytidea Benth*. from Iran. Journal of Essential Oil Research. 20(1): 1-3.

28) Haghjoo, R. and M, Tadjalli. 2015. The effect of the oral administration of *Salvia rhytidia* extract on neural cell numbers of cerebral cortex and hippocampus following ischemia-reperfusion in rat. Armaghane danesh. 20(2): 138-148.

29) Hanson, R.L., Lardy, H.A. and Kupchan, S.M., 1970. Inhibition of phosphofructokinase by quinone methide and α-methylene lactone tumor inhibitors. Science. 168(3929): 378-380.

30) Ikeshiro, Y., Hashimoto, I., Iwamoto, Y., Mase, I. and Y, Tomita. 1991. Diterpenoids from *Salvia miltiorrhiza*. Phytochemistry. 30(8): 2791-2792.

31) Janicsák, G., Zupkó, I., Nikolova, M.T., Forgo, P., Vasas, A., Máthé, I., Blunden, G. and J, Hohmann. 2011. Bioactivity-guided study of antiproliferative activities of Salvia extracts. Natural product communications. 6(5): 1934578X1100600501.

32) Jassbi, A.R., Eghtesadi, F., Hazeri, N., Ma'sumi, H., Valizadeh, J., Chandran, J.N., Schneider, B. and I.T, Baldwin. 2017. The roots of *Salvia rhytidea*: a rich source of biologically active diterpenoids. Natural product research. 31(4): 477-481.

33) Jassbi, A.R., Mehrdad, M., Eghtesadi, F., Ebrahimi, S.N. and I.T, Baldwin. 2006. Novel rearranged abietane diterpenoids from the roots of *Salvia sahendica*. Chemistry & biodiversity. 3(8): 916-922.

34) Jassbi, A.R., Zare, S., Firuzi, O. and J, Xiao. 2016. Bioactive phytochemicals from shoots and roots of Salvia species. Phytochemistry reviews. 15(5): 829-867.

35) Jirovetz, L., Wlcek, K., Buchbauer, G., Gochev, V., Girova, T., Stoyanova, A., Schmidt, E. and M, Geissler. 2007. Antifungal activities of essential oils of *Salvia lavandulifolia*, *Salvia officinalis* and *Salvia sclarea* against various pathogenic Candida species. Journal of essential Oil Bearing Plants. 10(5): 430-439.

36) Kintzios, S.E. 2000. Sage: the genus Salvia. CRC Press.

37) Klepser, T.B. and M.E, Klepser. 1999. Unsafe and potentially safe herbal therapies. American Journal of Health-System Pharmacy. 56(2): 125-138.

38) Kolak, U., Kabouche, A., Öztürk, M., Kabouche, Z., Topçu, G. and A, Ulubelen. 2009. Antioxidant diterpenoids from the roots of *Salvia barrelieri*. Phytochemical analysis. 20(4): 320-327.

mellifera. Phytotherapy Research. 10(2): 172-174.
47) Acosta, B., Pascual Villalobos, M.J. and B, Rodríguez. 2008. The antifeedant activity of natural plant products towards the larvae of Spodoptera littoralis.
48) Plants, I.M., The 23nd Iranian Seminar of Organic Chemistry.
49) Rechinger, K.H., Browicz, K., Persson, K. and P, Wendelbo. 1982. Flora Iranica, Akademische Druck-U. Verlagsanstalt, Graz. 150(2): 108-216.
50) Rustaiyan, A., Akhgar, M.R., Masoudi, S. and F, Nematollahi. 2005. Chemical Composition of Essential Oils of Three Salvia Species Growing Wild in Iran: *Salvia rhytidea Benth*., S. limbata CA Mey. and S. palaestina Benth. Journal of Essential Oil Research, 17(5): 522-524.
51) Saijo, H., Kofujita, H., Takahashi, K. and T, Ashitani. 2015. Antioxidant activity and mechanism of the abietane-type diterpene ferruginol. Natural product research. 29(18): 1739-1743.
52) Sajjadi, S.E. and A.L.I.R.E.Z.A, Ghannadi. 2005. Essential oil of Persian sage, Salvia rhytidea Benth. ACTA PHARMACEUTICA-ZAGREB. 55(3): 321.
53) Salari, S., Bakhshi, T., Sharififar, F., Naseri, A. and P.G.N, Almani. 2016. Evaluation of antifungal activity of standardized extract of *Salvia rhytidea Benth*.(Lamiaceae) against various Candida isolates. Journal de mycologie medicale. 26(4): 323-330.
54) Salimpour, F., Mazooji, A., Mazaher, F. and G, Barzin. 2014. Comparative study of antibacterial properties of four species of *Salvia* L. as a medicinal plant.
55) Shaheen, U.Y., Hussain, M.H. and H.A, Ammar. 2011. Cytotoxicity and antioxidant activity of new biologically active constituents from Salvia Lanigra and *Salvia Splendens*. Pharmacognosy Journal. 3(21): 36-48.
56) Swarup, V., Ghosh, J., Ghosh, S., Saxena, A. and A, Basu. 2007. Antiviral and anti-inflammatory effects of rosmarinic acid in an experimental murine model of Japanese
39) Kupchan, S.M., Karim, A. and C, Marcks. 1969. Tumor inhibitors. XLVIII. Taxodione and taxodone, two novel diterpenoid quinone methide tumor inhibitors from *Taxodium distichum*. The Journal of organic chemistry. 34(12): 3912-3918.
40) Kusumoto, N., Ashitani, T., Hayasaka, Y., Murayama, T., Ogiyama, K. and K, Takahash. 2009. Antitermitic activities of abietane-type diterpenes from *Taxodium distichum* cones. Journal of chemical ecology. 35(6): 635-642.
41) Mahmoudi, E. and A, Ahmadi. 2013. Evaluation of Salvia officinalis antifungal properties on the growth and morphogenesis of Alternaria alternata under in-vitro conditions. Technical Journal of Engineering and Applied Sciences. 3(17): 2062-2069.
42) Michavila, A., Fernández-Gadea, F. and B, Rodríguez. 1985. Abietane diterpenoids from the root of Salvia lavandulaefolia. Phytochemistry. 25(1): 266-268.
43) Moghddam, F.M., Farimani, M.M., Taheri, S., Tafazoli, M. and G, Amin. 2008. Chemical constituents from *Salvia macrosiphon*. Chemistry of natural compounds. 44(4): 518-519.
44) Moridi Farimani, M., Nejad Ebrahimi, S., Salehi, P., Bahadori, M.B., Sonboli, A., Khavasi, H.R., Zimmermann, S., Kaiser, M. and M, Hamburger. 2013. Antitrypanosomal triterpenoid with an ε-lactone E-ring from *Salvia urmiensis*. Journal of natural products. 76(9): 1806-1809.
45) Mosafa, E., Yahyaabadi, S. and M, Doudi. 2014. In-vitro antibacterial properties of sage (*Salvia officinalis*) ethanol extract against multidrug resistant Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa and Klebsiella pneumoniae. Zahedan Journal of Research in Medical Sciences. 16(10): 42-46.
46) Moujir, L., Gutiérrez-Navarro, A.M., San Andrés, L. and J.G, Luis. 1996. Bioactive diterpenoids isolated from *Salvia*

encephalitis. Antimicrobial agents and chemotherapy. 51(9): 3367-3370.
57) Tan, N., Kaloga, M., Radtke, O.A., Kiderlen, A.F., Öksüz, S., Ulubelen, A. and H, Kolodziej. 2002. Abietane diterpenoids and triterpenoic acids from *Salvia cilicica* and their antileishmanial activities. Phytochemistry, 61(8): 881-884.
58) Topcu, G., Eriş, C. and A, Ulubelen. 1996. Rearranged abietane diterpenes from Salvia limbata. Phytochemistry. 41(4): 1143-1147.
59) Topcu, G. and A.C, Gören. 2007. Biological activity of diterpenoids isolated from Anatolian Lamiaceae plants. Records of Natural Products. 1(1): 1.
60) Topcu, G., Kolak, U., Ozturk, M., Boga, M., Damla Hatipoglu, S., Bahadori, F., Culhaoglu, B. and T, Dirmenci. 2013. Investigation of anticholinesterase activity of a series of Salvia extracts and the constituents of *Salvia staminea*. The Natural Products Journal. 3(1):3-9.
61) Ulubelen, A. 2003. Cardioactive and antibacterial terpenoids from some Salvia species. Phytochemistry. 64(2): 395-399.
62) Ulubelen, A., Öksüz, S., Kolak, U., Birman, H. and W, Voelter. 2000. Cardioactive terpenoids and a new rearranged diterpene from *Salvia syriaca*. Planta medica. 66(07): 627-629.
63) Ulubelen, A., Öksüz, S., Kolak, U., Tan, N., Bozok-Johansson, C., Çelik, C., Kohlbau, H.J. and W, Voelter. 1999. Diterpenoids from the roots of *Salvia bracteata*. Phytochemistry, 52(8): 1455-1459.
64) Ulubelen, A., Topçu, G., Chai, H.B. and J.M, Pezzuto. 1999. Cytotoxic activity of diterpenoids isolated from *Salvia hypargeia*. Pharmaceutical biology. 37(2): 148-151.
65) Ulubelen, A., Topcu, G., Tan, N., Lin, L.J. and G.A, Cordell. 1992. Microstegiol, a rearranged diterpene from S*alvia microstegia*. Phytochemistry. 31(7): 2419-2421.
66) Wu, Y.B., Ni, Z.Y., Shi, Q.W., Dong, M., Kiyota, H., Gu, Y.C. and B, Cong. 2012. Constituents from Salvia species and their biological activities. Chemical reviews. 112(11): 5967-6026.
67) Yang, Z., Kitano, Y., Chiba, K., Shibata, N., Kurokawa, H., Doi, Y., Arakawa, Y. and M, Tada. 2001. Synthesis of variously oxidized abietane diterpenes and their antibacterial activities against MRSA and VRE. Bioorganic & medicinal chemistry. 9(2): 347-356.
68) Yong, Z.J.H. 1995. Two new diterpenoids, prtoketolactone and neoprionitone, from *Salvia prionitis*. Nat Prod Res Develop. 4(1).
69) Zaghloul, A.M., Gohar, A.A., Naiem, Z.A.A.M. and F.M.A, Bar. 2008. Taxodione, a DNA-binding compound from *Taxodium distichum* L.(Rich.). Zeitschrift für Naturforschung C. 63(5-6): 355-360.