

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 metabolites 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

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 α -glucosidase. Wide range of medicinal properties such as antibacterial, antifungal, antileishmanial, anti-protozoal activity against *Plasmodium falciparum* and *Trypanosoma brucei rhodesiense* (two micro-organisms responsible for malaria and sleeping diseases), antitumor, anticancer, enzyme inhibition, antioxidant, cytotoxic, antihypertensive, anticholinesterase, insecticidal are reported from different compounds of the roots of *Salvia rhytidea Benth.*

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

چکیده

گونه‌های مختلف جنس *Salvia* از خانواده نعنائیان در طب سنتی به عنوان گیاهان دارویی در مناطق متفاوتی از جهان استفاده می‌شوند. 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 هم‌اکنون 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، ضد میکروارگانیزم‌های 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.

مقدمه و کلیات

جنس سالویا (*Salvia* sp.) بزرگترین جنس در خانواده نعنائیان (Lamiaceae) می باشد که شامل قریب به ۹۰۰ گونه است که ۶۱ تا از این گونه ها در ایران یافت می شوند و از این میان ۱۷ گونه بومی است (Mahmoudi and Ahmadi, 2013). گونه های 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 گونه ها به عنوان گیاهان دارویی در طب سنتی استفاده می شوند. 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 لته در ایران استفاده می شود (de Mel et al., 2012, Salimpour et al., 2014). از گونه های 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 Arab et al., 2013)، آنتی اکسیدانی (Ahmadi, 2013)، جلوگیری کننده از فساد (Baricevic et al., 2001, Dal Pra et al., 2014, Haghjoo and Tadjalli, 2015)، مسهل هضم (de Melo et al., 2011, al., 2012)، ضد تکثیر (Dellavalle et al., 2011)،

(Zupkó et al., 2011) و خاصیت ضد توموری (Fiore et al., 2012)، خاصیت ضد آلرژی، ضد ویروسی، حشره کشی (Janicsák et al., 2011)، گزارش شده است. گونه های جنس مذکور منبع غنی از ترپنوئیدهای متفاوت هستند (Kintzios, 2000, Moridi Farimani et al., 2013). از میان ترپنوئیدهای موجود در گونه های جنس سالویا تعداد زیادی دارای خواص دارویی متفاوتی از جمله خاصیت ضد توموری، ضد قارچی، ضد میکروبی، ضد انگل مولد بیماری سالک می باشند (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 ریشه های گیاهان این جنس به غیر از دیترپنوئیدهای Bietane، دیترپنوئیدهای Tanshinone نیز دارند. از این دیترپنوئیدها خواص سیتوتوکسیک، ضد میکروبی و ضد پروتوزوایی علیه گونه های مختلف پاتوژنیک باکتریایی، قارچی و پروتوزوایی گزارش شده است (Bonito, Cicala et al., 2011, Jassbi, Zare et al., 2016). در بعضی از اقوام در مناطق متفاوت استان کرمان از عصاره گونه های گیاهی سالویا به عنوان چای استفاده می شود، ضمناً قابل ذکر است که از این عصاره به منظور ضد عفونی کردن علیه آلودگی های قارچی و باکتریایی هم استفاده می شود (Salari et al., 2016). یکی از گونه های این جنس گونه *Salvia rhytidea Benth.* است که بومی ایران است و بصورت گسترده ای در

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

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).

مناطق شرقی ایران رشد می‌کند (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 دی‌ترپنوئید-20-nor-abietane در این گیاه برای اولین بار گزارش



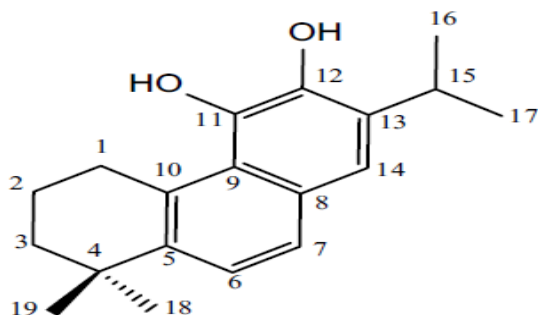
شکل ۱- گونه *Salvia rhytidea Benth.*
Figure 1- *Salvia rhytidea Benth.* species

دی‌ترپنوئیدهای hydroxysapriparaquinone، Sahandinone، miltirone، همچنین 7 α -acetoxyroyleanone، deoxysalvipison 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. ضمناً

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 دی‌ترپنوئید جدید 20-nor-abietane معرفی شده است) و دی‌ترپنوئیدهای Abietane شامل arucadiol، taxodione، ferruginol، 7 α -deoxyneocryptotanshinone، Ethoxyroyleanone و دی‌ترپنوئیدهای Rearrange abietane شامل 12- microstegiol

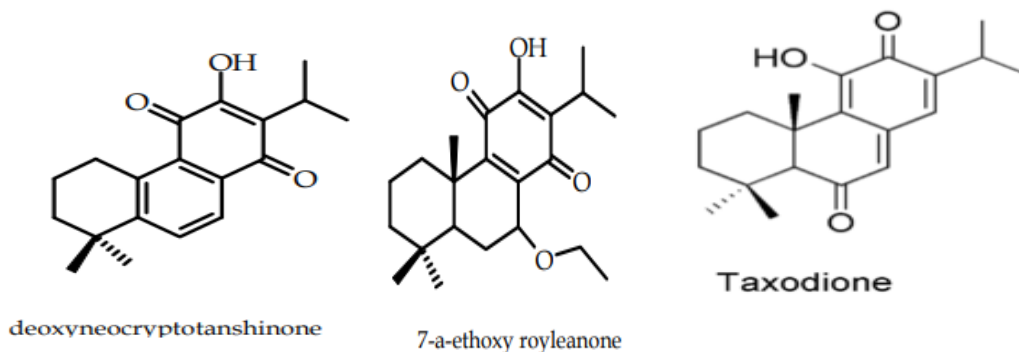
تخمینی $1.6/2$ g/g جداسازی و گزارش شده است
(Swarup *et al.*, 2007, Salari *et al.*, 2016).

ترکیب فنولی رزمارینیک اسید (Rosmarinic acid) که به صورت گسترده‌ای در سایر گونه‌های خانواده نعنائیان وجود دارد. از این گونه گیاهی هم با مقدار



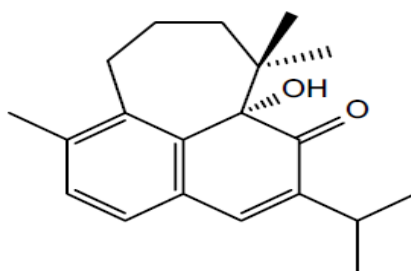
شکل ۲- 1-deoxy aurocadiol در عصاره اتری ریشه *Salvia rhytidea Benth* برای اولین بار گزارش شده است.

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



شکل ۳ - دیترپنوئیدهای abietane در عصاره اتری ریشه *Salvia rhytidea Benth*

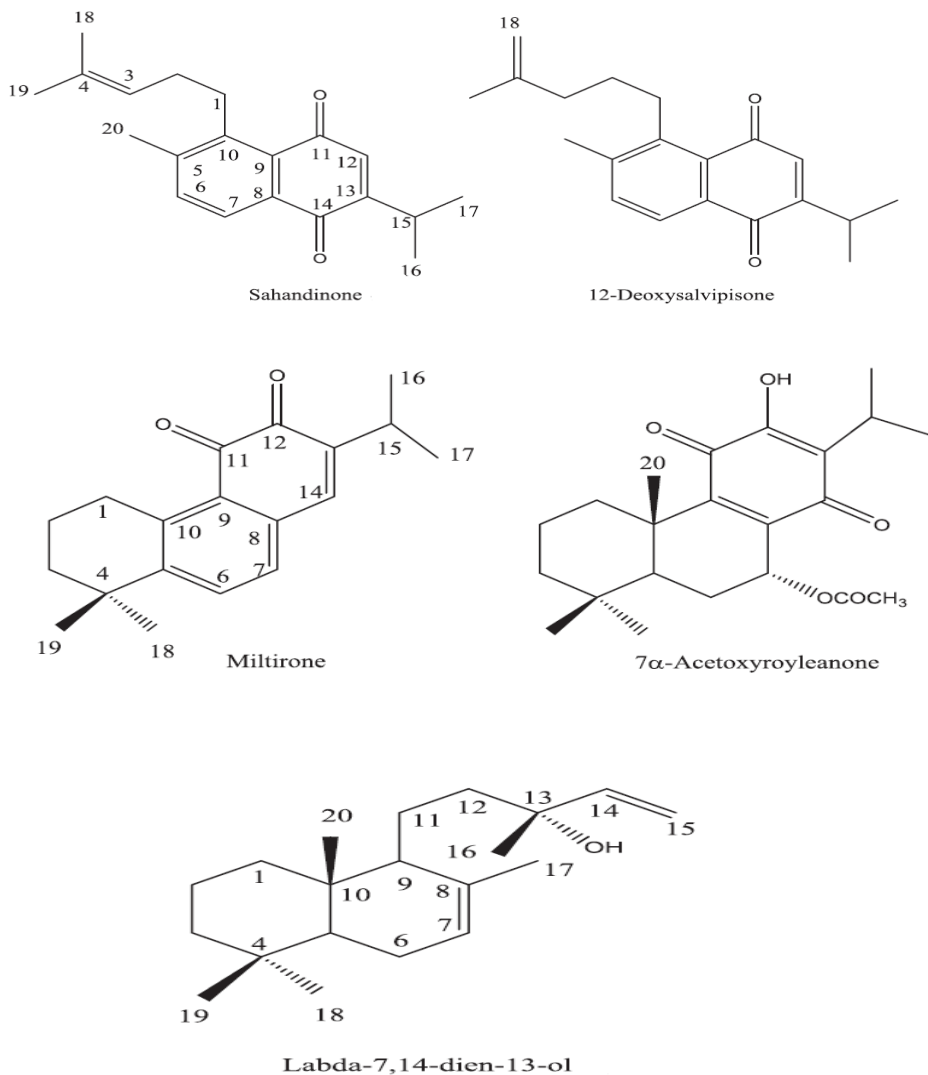
Figure 3- Abietane diterpenoids in the ethereal extract of *Salvia rhytidea Benth* root



شکل ۴ - دیترپنوئید Microstegiol تاکنون منحصرًا از جنس سالویا جداسازی شده است.

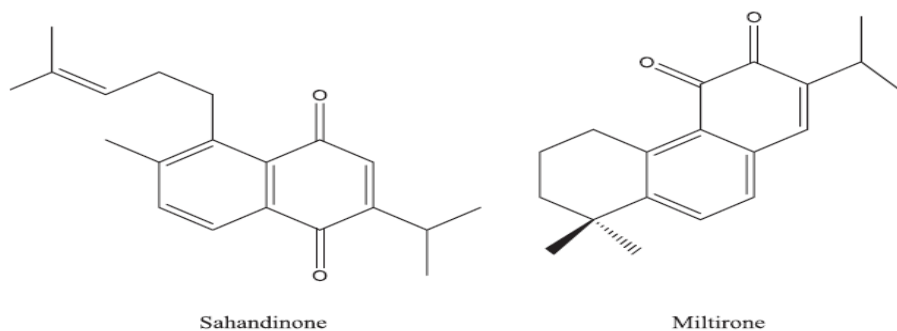
Figure 4- The microstegiol diterpenoid has so far been isolated exclusively from the genus *Salvia*.

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



شکل ۵- دیترپنوئیدهای rearrange abietane در عصاره اتري ریشه *Salvia rhytidea Benth*

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



شکل ۶- 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

مکانیزم فعالیت (1999, Abou Dahab et al., 2007). این ماده برای خاصیت سیتوتوکسیک در بسیاری از مقالات مورد بررسی قرار گرفته 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 (Miltiodiol) arucadiol قبلاً با عصاره گیری از گونه های *S. argentea*, *S. miltiorrhiza* (Michavila et al., 1985) *S. prionitis*, *S. apiana* (González et al., 1992 و *Ginda et al.*, 1988)، جداسازی شده است. خاصیت سیتوتوکسیک متابولیت مذکور گزارش شده است (Fronza et al., 2011). متابولیت *deoxyneocry* نیز دارای خاصیت جداسازی شده از این گونه گیاهی *S. miltiorrhiza* نیز جداسازی شده است (Ikeshiro et al., 1991). از متابولیت *7a-Ethoxyroyleanone* خاصیت سیتوتوکسیک و آنتی اکسیدانی گزارش شده است و از گونه‌های دیگری از جنس سالویا از جمله *S. lavandulaefolia* و *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 منحصراً 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,

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) ضد میکروبی (Ulubelen et al., 1999, Moujir et al., 2011, Fronza et al., 1996) پایین آورندگی فشارخون (Ulubelen et al., 2000) و آنتی کولین استرازی (Topcu et al., 2013) گزارش شده است. جداسازی متابولیت Taxodione از جنسهای گیاهی متفاوتی از جمله جنس *Taxodium*، *Clerodendrum* و *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 آنتی کولین استرازی (Topcu et al., 2013)، آنتی اکسیدانی (Kolak et al., 2009)، ضد موریانه (Kusumoto et al., 2009)، خاصیت آنتی باکتریایی (Yang et al., 2001)، آفت کشی با مکانیزم جلوگیری کنندگی از تغذیه کردن افت (Acosta et al., 2008, Pascual et al., 2008)، ضد قارچی (Topcu and Villalobos et al., 2008)، گزارش شده است. به علاوه خاصیت سیتوتوکسیک و بازدارندگی از رشد تومور این ماده نیز مورد بررسی قرار گرفته است (Kupchan et al., 1969, Ulubelen et al., 1999, Ulubelen et al.,

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 پائین‌آورندگی قند خون و مهارکنندگی آنزیم الفافولاداز نیز اثبات شده است (Fooladi et al., 2016). از عصاره متانولی سرشاخه‌های گلدار *Salvia rhytidea Benth.* ترکیب فنولی رزمارینیک اسید با فعالیت‌های بیولوژیکی متفاوت از جمله آنتی‌اکسیدانی و جلوگیری‌کنندگی از فساد نیز گزارش شده است (Swarup et al., 2007, Salari et al., 2016). عصاره متانولی سرشاخه‌های گلدار گونه گیاهی مذکور سرشار از فلاونوئیدها و تانن‌ها است. از این عصاره خاصیت ضد قارچی بسیار قوی بر علیه برخی از ایزوله‌های قارچ *Candida* به خصوص ایزوله‌های قارچی *C.krusei*, *C.tropicalis* 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 موفقیت‌آمیزی درمان نشده‌اند. 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

(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 شده‌اند، دو متابولیت با پتانسیل بسیار زیاد برای خاصیت ضد سرطانی می‌باشند. این متابولیت‌ها به مقدار بسیار زیادی از ریشه این گونه جداسازی شده‌اند (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 لاین‌های CEM/ADR5000 leukaemia انسانی مقاوم‌گزارش شده است (Effertth et al., 2008). متابولیت 7 α -acetoxyrooleanone دارای بیشترین خاصیت ضد سرطانی بر علیه سل لاین‌های سرطانی MIAPaCa-2 و Melanoma(MV3) است (Fronza et al., 2011). از این متابولیت همچنین خاصیت سیتوتوکسیک بر علیه بیشتر از پنج سل لاین‌های سرطانی انسانی شامل سل لاین پستان MCF-7، murine skin (B16).Jeukaemia(CEM and HI-60) و سرطان کولون (HCT-8) گزارش شده است (Cruz Araújo et al., 2006). از دیترپنوئید Sahandinone، 12-deoxysalvipison و 7 α -acetoxyrooleanone خاصیت ضد پروتوزوایی بر علیه *Plasmodium falciparum* و *Trypanosoma bruceirhodesiense* و دو میکروارگانیزم مولد بیماری مالاریا و بیماری خواب نیز به اثبات رسیده

جوان خاصیت پایین اورندگی قند خون و خاصیت مهارکنندگی آنزیم الفاکلوکزیداز 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، آنتی‌کولین 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

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 بیماری‌ها 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 آنتی‌اکسیدانی 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

- 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 norabietane 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.

- 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.
- of *Salvia eremophila*. *Natural product research*, 26(21): 2045-2049.
- 22) Fiore, G., Massarelli, P., Sajeve, 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 alphaglucoisidase 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

- 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 23rd 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, Marecks. 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*

- 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, prtaketolactone and neoprionitone, from *Salvia prionitis*. Nat Prod Res Develop. 4(1).
- 69) Zaghoul, 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.
- 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 *Salvia 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