DOR: 20.1001.1.23832738.1400.34.4.12.5

# اثرات اسانس مریم گلی (*Salvia officinalis*) بر القاء آپوپتوز در سلول های سرطان تخمدان رده ی SKOV3

زهرا عادلی[۱]، مجید رجبیان[۱]، حمید سبحانیان[۱] و زهرا زمانی[۲*]

[۱] ایران، تهران، دانشگاه پیام نور، گروه زیست شناسی

[۲] ایران، تهران، انستیتو پاستورایران، بخش بیوشیمی

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۰۱/۱۶ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۰۸/۳۰

## چکیده

سرطان تخمدان هفتمین سرطان تشخیص داده شده در بین زنان جهان است. مریم گلی(*Salvia officinalis*) یکی از مهم‌ترین جنس‌های تیره نعناعیان است که اغلب گونه‌های این جنس دارای خواص دارویی بوده و در طب سنتی کاربردهای فراوانی دارند. هدف از مطالعه کنونی، ارزیابی اسانس مریم گلی بر میزان مهار رشد و آپوپتوز سلول های سرطانی تخمدان رده SKOV3 می باشد. گیاه مریم گلی از مرکز ملی ذخایر ژنتیکی و زیستی ایران تهیه و توسط دستگاه کولنجر اسانس گیری و اجزاء با گازکروماتوگرافی مشخص شد. سپس غلظت‌های(۱۰۰، ۲۰۰، ۳۰۰، ۴۰۰، ۵۰۰، ۶۰۰ میکروگرم بر میلیلیتر) بر روی سلول های سرطانی تخمدان رده SKOV3 اثر داده شد و توانایی زیستی سلول ها با روش جذب تریپان بلو (رنگ سنجی)، MTT در سه بازه زمانی ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت بررسی گردید. میزان القای آپوپتوز سلولی به روش فلوسایتومتری مورد ارزیابی قرار گرفت. بیشترین تاثیر اسانس مربوط به غلظت در زمان ۷۲ ساعت با غلظت ۶۰۰ میکروگرم بر میلیلیتر بود. میزان IC50 اسانس مریم گلی در مدت زمان ۴۸ ساعت برابر با ۳۰۰ میکروگرم برمیلیلیتر تعیین شد. القای آپوپتوز هم وابسته به دوز بود و غلظت تیمار با دوز ۶۰۰ اسانس سبب افزایش معنا دار شاخص آپوپتوز شد. بر اساس نتایج حاصله مشاهده می شود که اسانس مریم گلی می تواند سبب کاهش توانایی زیستی و افزایش آپوپتوز سلول های سرطانی تخمدان رده SKOV3 شود.

**واژه های کلیدی:** سرطان تخمدان، سلول های SKOV3، گیاه مریم گلی، *Salvia officinalis* .

* نویسنده مسئول، تلفن: ۶۶۴۰۲۷۷۰- ۰۲۱ ، پست الکترونیکی: zamani@pasteur.ac.ir

## مقدمه

سرطان تخمدان هفتمین سرطان شایع در زنان و دومین علت شایع مرگ ناشی از بدخیمی های زنان در سراسر جهان است (۲۲). از جمله عواملی که درایجاد سرطان تخمدان مؤثر هستند عبارتند از: نازایی، چاقی، مصرف زیاد چربی های اشباع شده حیوانی و افزایش سن که موجب افزایش خطر بروز این سرطان می شوند. عواملی که خطر ابتلا به این نوع سرطان را کاهش می دهند از جمله: زایمان های متعدد، مصرف قرص های ضد بارداری که گفته می شود مصرف بیش از5 سال آن خطر ابتلا به سرطان تخمدان را به میزان ۵۰ درصد کاهش می دهد که هر بارداری خطر بروز این سرطان را به میزان ۱۳ تا ۱۹ درصد کاهش می دهد و اثر محافظتی در برابر این سرطان ایجاد می کند (۷). روش های متعددی برای درمان سرطان تخمدان به کار گرفته می شود، از جمله واکسن های درمانی و آنتی بادی های مونوکلونال. اکثر این درمان ها هنوز در فاز اولیه آزمایش (مرحله I و II) برای سرطان تخمدان هستند، اما داده های اولیه در سرطان تخمدان و استفاده موفق در سایر انواع سرطان ها نشان می دهد.

DOR: 20.1001.1.23832738.1400.34.4.12.5

برخی از این روش ها در نهایت برای سرطان تخمدان نیز مفید خواهد بود (۶و۲۳). اگر چه شیمی درمانی اکثر سلول های سرطانی تخمدان را می کشد، با این حال تعداد کمی از سلول های سرطانی به شیمی درمانی مقاومت نشان می دهند این سلول ها دارای ظرفیت تومورزایی هستند و امکان رشد مجدد تومور را فراهم می کنند (۲۳و۵). بنابراین مقاومت دارویی مانع عمده ای برای درمان های بالینی می باشد (۳۸). سلول های سرطانی تخمدان به راحتی در برابر دارو، از جمله سیس پلاتین مقاومت ایجاد می کنند. این بیماران معمولا از گزینه های دارویی موجود با دوزهای بالا نیاز دارند. دوزهای زیاد معمولا عوارض جانبی سمی شدیدی از قبیل ناراحتی دستگاه گوارش، عوارض قلبی عروقی، عوارض کلیوی و عصبی ایجاد می کنند. این عوارض جانبی معمولا نیاز به قطع دارو دارند و بنابراین اثر درمانی دارو محدود می شود (۱۹و۲۴).

با توجه به مواد مکمل غذایی و گیاهان دارویی که قابلیت کاهش میزان بروز تعدادی از تومورها را دارا می باشند به صورت روز افزون رو به افزایش است و از این میان مشتقات غذایی از این نظر که تقریبا غیر سمی هستند مورد توجه خاصی قرار دارند، اما شواهد علمی محدودی که در رابطه با مکانیسم عمل این مشتقات وجود دارد از ورود آن ها به مسیر اصلی مراقبت ها و درمان های پزشکی جلوگیری می کند. با وجود پیشرفت های قابل توجه در علم پزشکی، گیاهان دارویی در درمان بسیاری از بیماری ها از جمله سرطان کمک شایانی کرده است (۲۵). اثر ضد سرطانی حدود ۷۵ درصد از داروهای گیاهی به تایید جهانی رسیده است (۸).

گیاه مریم گلی (*Salvia officinalis*)، گیاهی است بوته‌ای به ارتفاع حدود ۶۰ سانتیمتر با ریشه چوبی پایا، ساقه افراشته، انشعابات متعدد، پوشیده از کرک های کوتاه پیچیده، برگ های ساده، دارای پهنک مستطیلی شکل و دارای دم برگ است. این گیاه بومی مناطق مدیترانه و شمال آفریقا است و ندرتا به صورت خودرو یافت می شوند و در سراسر اروپا در باغ ها و باغچه ها کاشته می شوند، در ایران نیز به صورت کاشته شده وجود دارد (۱۸). در طب سنتی مریم گلی به عنوان داروی قابض، ضد اسهال، همچنین در درمان سرماخوردگی، ناراحتی های گوارشی و ضد برونشیت استفاده می شود. از آنجا که این گیاه خواص ضد میکروبی (ضد عفونی کننده) و ضد نفخ دارد، و نیز در رفع خستگی ذهنی، سرگیجه های عصبی، آرامش اعصاب و افزایش قدرت تمرکز موثر تشخیص داده شده است، کاهش دهنده تعریق و کاهنده قند خون است، احتمالا اثرات ضد سرطانی دارد (۲۷و۲۶). طبق مطالعات انجام شده گیاه مریم گلی، غنی از آنتی اکسیدان است (۲). به علت ترکیبات دی ترپن های فنولی موجود در برگ های این گیاه خاصیت آنتی اکسیدانی دارد. خاصیت آنتی اکسیدانی این ترکیبات دارای اثرات محافظتی در آسیب های اکسیداتیو مغز و کبد است (۳۵).

اثرات ضد تومور مریم گلی بر روی چندین رده سلول های سرطانی از جمله: سلول های سرطان پستان **رده**MCF-7، سلول های سرطان تخمدان رده Hela، سلول های سرطان روده رده HT29، سلول های سرطان کبد رده Hep-2، سلولی سرطان ریه رده A549 و رده های سلولی سرطان ملانوما B16 مطالعه شده است. بعلاوه این گیاه اثرات ضد مهاجرت سلولی و ضد رگ زایی نیز از خود نشان داده است. عصارهٔ مریم گلی موجب تقویت TNF-α و تولید نیتریک اکسید از ماکروفاژها شده و بنابراین اثر سایتوتوکسیک آنها را افزایش می دهد (۱۲). یکی از ساز و کارهای داروهای سرطانی القاء آپوپتوز است که موجب مرگ برنامه ریزی شده سلول سرطانی می شود (۲۰).

هدف از این مطالعه بررسی اثر اسانس مریم گلی بر میزان توانایی زیستی و القاء آپوپتوز در سلول های سرطانی رده SKOV3 است. که در شرایط in vitro بررسی شد.

DOR: 20.1001.1.23832738.1400.34.4.12.5

## مواد و روشها

گیاه مریم گلی با کد هرباریوم herbarium No.1471 از مرکز ذخایر ژنتیکی و زیستی ایران تهیه و توسط دستگاه کولنجر اسانس گیری شد. در این روش ۲۰۰ گرم برگ و سرشاخه های گیاه مریم گلی در شرایط معلولی خشک و آسیاب شدند. سپس به روش تقطیر با بخار آب در ۱۰۰۰ میلی لیتر آب مقطر توسط دستگاه کلونجر به مدت ۳ ساعت اسانس گیری شد. و سپس توسط سولفات سدیم آبگیری انجام و برای انجام مراحل بعدی در ظرف دربسته و در دمای ۴ درجه سانتی گراد نگهداری شدند. سپس جهت آنالیز و تعیین مواد فیتوشیمیایی اسانس، از دستگاه کروماتوگرافی گازی متصل شده به طیف سنج جرمی GC/MS و (مدل Agilent7890، ساخت کشور آمریکا دارای دتکتور جرمی ۵۹۷۵C) استفاده گردید. ستون این دستگاه (HP-5MS) با طول ۳۰ متر و قطر داخلی ۰/۲۵ میکرون می باشد. همچنین برنامه حرارتی دستگاه مذکور از ۸ به ۲۰۰ درجه سانتیگراد شروع و تا ۴۰ به ۲۹۰ درجه سانتیگراد ادامه داشت و به مدت ۳ دقیقه در این دما نگهداری شد. ولتاژ دتکتور ۱/۶۶۵ کیلو ولت بود. همچنین دستگاه با سرعت ۲/۸۶ اسکن در ثانیه داشت.

**آماده سازی رقت های مختلف اسانس مریم گلی:** برای تهیهٔ رقت های استوک اسانس مریم گلی از حلال DMSO و آب مقطر دیونیزه استفاده شد. اسانس تهیه شده با ترازویی با دقت ۰,۰۱ میلی گرم وزن شد سپس رقت های ۰، ۱۰۰۰، ۲۰۰۰، ۳۰۰۰، ۴۰۰۰ و ۵۰۰۰ میکروگرم بر میلیلیتر تهیه و به عنوان استوک استفاده شد. برای انجام تست MTT تعداد سلول های در نظر گرفته شده برای هر چاهک در ۹۰ میکرولیتر محیط کشت رشد داده شد و برای تیمار سلول ها از ۱۰ میکرولیتر رقت های استوک آماده شده استفاده شد، بنابراین رقت های استوک تهیه شده به نسبت ۱/۱۰ با محیط کشت رقیق می شوند و در نهایت سری رقت ها ۰، ۱۰۰، ۲۰۰، ۳۰۰، ۴۰۰ و ۵۰۰ میکروگرم بر میلیلیتر برای تیمار سلول ها بکار گرفته شده است.

کشت سلولی: سلول های SKOV3 با کد C209 از بانک سلولی انستیتو پاستور ایران تهیه شد. سلول های SKOV3 در فلاسک های ۲۵ میلی لیتری و در محیط کشت RPMI 1640 از شرکت (Gibco)، حاوی ۱۰ درصد سرم جنین گاوی و ۱ درصد آنتی بیوتیک پنیسیلین و استرپتومایسین تکثیر شدند.

بررسی میزان توان زیستی بر اساس سنجش تریپان بلو: محیط کشت حاوی سلول‌ها کشت شده از فلاسک‌ها در لوله‌های فالکون ۱۵ میلی لیتر استریل تخلیه شد و برای جدا سازی سلول‌ها که به دلیل چسبندگی به کف فلاسک ها چسبیده‌اند، از تریپسین حاوی EDTA از شرکت Sigma-Aldrich به میزان تقریبی ۱ تا ۲ میلی لیتر استفاده شد. تریپسین موجب هضم شبکه های پروتئینی و در نتیجه باعث چسبیدن سلول ها به بستر ظرف کشت می شود و EDTA از ایجاد مجدد شبکه های پروتئینی جلوگیری خواهد کرد. لوله ها به مدت ۵ دقیقه با سرعت حدود ۱۱۰۰ دور در دقیقه سانتریفوژ شد و پس از تخلیه محیط کشت رویی با افزودن ۱ میلی لیتر محیط کشت تازه حاوی PBS (phosphate buffer saline) سوسپانسیون سلولی تهیه شد و سپس شمارش سلول های رنگ آمیزی شده با تریپان بلو ۰/۲۵ درصد بوسیله ی لام نئوبار انجام شد. در این روش سلول های رنگ نگرفته زنده و در زیر میکروسکوپ دارای غشاء صاف هستند و سلول های دارای غشاء چروکیده و رنگ گرفته سلول های مرده هستند. تعداد کل سلول ها در حجم 1 میلی لیتر شمارش شد و درصد سلول های زنده از فرمول زیر محاسبه می شود: تعداد کل سلولها / ۱۰۰ × تعداد سلول های زنده = درصد سلول های زنده زمانی که تعداد سلول های زنده حدوداً به ۸۵ درصد رسید سوسپانسیونی از سلول‌ها تهیه شد که برای استفاده در تست MTT بکار رفت.

DOR: 20.1001.1.23832738.1400.34.4.12.5

تعیین درصد زنده مانی بر اساس تست MTT: جهت تعیین درصد زنده مانی، تعداد ۴۰۰۰۰ سلول در حجم ۱۰۰ میکرولیتر محیط کشت در هر چاهک پلیت ۹۶ تایی مخصوص، کشت داده شد و با رقت های مختلف اسانس مریم گلی (۱۰۰، ۲۰۰، ۳۰۰، ۴۰۰، ۵۰۰، ۶۰۰ میکروگرم بر میلیلیتر) به هر یک از چاهک ها افزوده به ترتیب در بازه های زمانی ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت در انکوباتور در شرایط کشت سلولی انکوبه شدند. سپس محیط کشت حاوی اسانس تخلیه و سلول ها با بافر نمکی فسفات (PBS) شستشو داده شدند. ۵۰ میکرولیتر محلول MTT به ۱۰۰ میکرولیتر محیط کشت در هر چاهک اضافه شد و پلیت ها به مدت ۴ ساعت در دمای ۳۷ درجه و $CO_2$ ٪۵ انکوبه شدند. تست MTT با استفاده از نمک تترازولیم، از شرکت Sigma-Aldrich انجام شد. پس از انکوباسیون محتوی چاهک ها بیرون ریخته شد و به هر چاهک ۱۰۰ میکرولیتر DMSO اضافه شد سپس توسط دستگاه الایزا ریدر جذب نوری نمونه ها اندازه گیری شد. برای هر رقت از اسانس مریم گلی سه چاهک در نظر گرفته شد و در نهایت از میانگین جذب نوری در طول موج 570 nm استفاده شد. همچنین برای حذف جذب نوری زمینه از طول موج 630nm نیز بعنوان فیلتر دوم استفاده شد. در بررسی های آماری نیز $p\text{-value} < 0.05$ در نظر گرفته شده است.

بررسی مرگ سلولی توسط سنجش آپوپتوز: جهت بررسی مرگ سلولی و تشخیص آپوپتوز از رنگ آمیزی دوگانه سلول ها با رنگ های PI و AnnexinV-FLUOS شرکت Roche آلمان و بر طبق دستور کیت انکسین/پروپیدیوم یدید انجام گرفت. سلول ها در پلیت های ۶ خانه ای کشت و با غلظت های انتخابی (۱۰۰، ۲۰۰ و ۳۰۰ میکروگرم بر میلیلیتر) اسانس مریم گلی در مدت ۴۸ ساعت تیمار شدند. سپس محیط کشت رویی خارج، سلول ها تریپسینه و سپس به مدت ۵ دقیقه با سرعت rpm ۱۱۰۰ سانترفیوژ گردید. به رسوب حاصل از هر نمونه سلولی، ۱۰۰ میکرولیتر از محلول نشانگر حاوی PI و AnnexinV-FLUOS اضافه و به مدت 20 دقیقه در دمای اتاق در تاریکی انکوبه گردید. سپس با استفاده از دستگاه فلوسیتومتر داده ها تجزیه و تحلیل شدند.

## نتایج

نتایج گازکروماتوگرافی: در مطالعه حاضر اسانس حاصله با استفاده از دستگاه گاز کرماتوگرافی متصل شده به طیف سنجی جرمی (GC/MS) مورد شناسایی کمی و کیفی قرار گرفت. در اسانس برگ گیاه مریم گلی ۳۷ عدد ترکیب، شناسایی شد. سیس-توژن (۳۲/۲۳ درصد) و کامفور (۲۳/۷۸ درصد) و ۱ – ۸، سینئول (۱۱/۸۶ درصد) بالاترین ترکیبات متشکل اسانس می باشند. از دیگر ترکیبات مهم شناسایی شده ترانس توژون (۷/۰۳ درصد) و آلفا ترپینائول (۰/۱۱ درصد) و بتا پینن (۰/۸۲ درصد) و نهایتا درصد کلی اسانس ۹۷/۴ می باشد. جدول شماره ۱ ترکیبات تشکیل دهنده اسانس مریم گلی را نشان داده شد است.

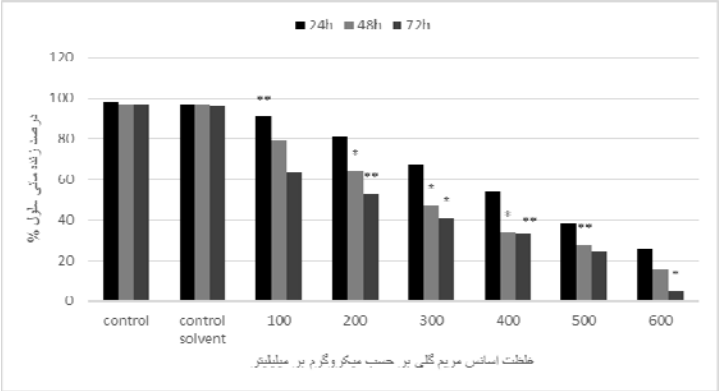
ارزیابی میزان زنده مانی و سمیت سلولی : برای بررسی میزان سمّیت سلولی اسانس با استفاده از روش MTT از غلظت‌های (۱۰۰، ۲۰۰، ۳۰۰، ۴۰۰، ۵۰۰، ۶۰۰ میکروگرم بر میلیلیتر) بر روی رده سلولی SKOV3 انجام گرفت. نتایج حاصل از مقایسه تست سمّیت سلولی بین غلظت های مختلف اسانس در زمان های ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت بر روی این رده سلولی نشان داد که اسانس در مدت زمان ۷۲ ساعت و غلظت ۶۰۰ میکروگرم بر میلیلیتر، بیشترین تأثیر سمّیت سلولی را داشته و در مقابل، در مدت زمان ۲۴ ساعت و غلظت ۱۰۰ میکرو گرم، کمترین تأثیر را بر روی سلول ها داشته است. همچنین میزان IC50 این اسانس در مدت زمان ۴۸ ساعت برابر با ۳۰۰ میکروگرم برمیلیلیتر بود (نمودار شماره ۱).

DOR: 20.1001.1.23832738.1400.34.4.12.5

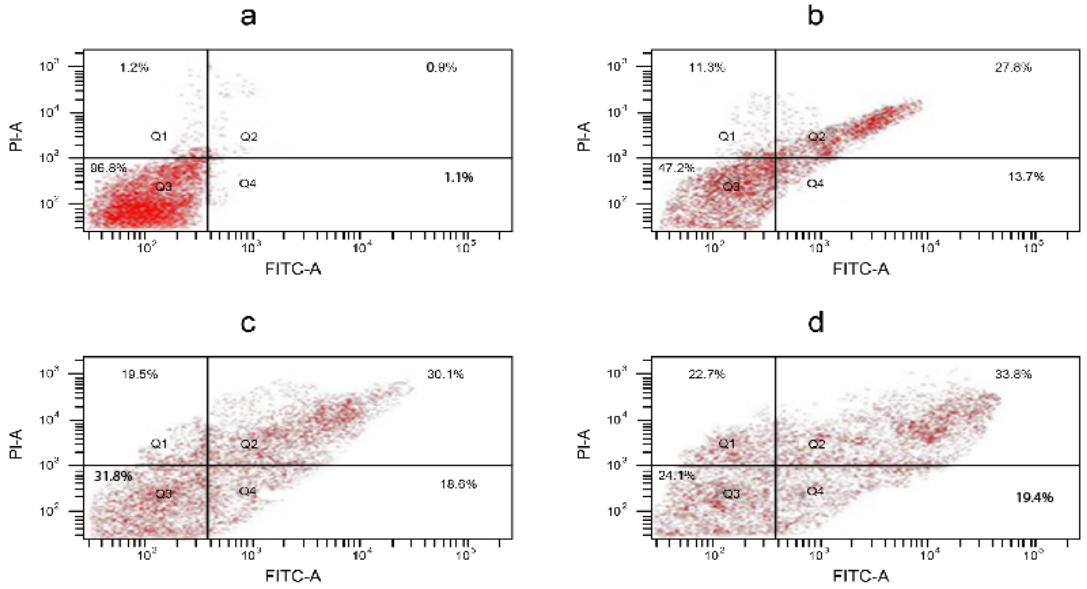
جدول۱- ترکیبات شیمیایی و مقادیر آن در اسانس مریم گلی

| ردیف | RI | %میزان ترکیب | نام ترکیب |
|---|---|---|---|
| ۱ | ۸۶۷ | ۰/۱۱ | cis-Salvene |
| ۲ | ۹۳۲ | ۰/۰۴ | Tricyclene |
| ۳ | ۹۳۶ | ۰/۰۶ | α-Thujene |
| ۴ | ۹۴۴ | ۰/۳۹ | α-Pinene |
| ۵ | ۹۵۹ | ۰/۷۲ | Camphene |
| ۶ | ۹۸۳ | ۰/۰۹ | Sabinene |
| ۷ | ۹۸۶ | ۰/۸۲ | β-Pinene |
| ۸ | ۹۹۹ | ۰/۱۹ | β-Myrcene |
| ۹ | ۱۰۲۶ | ۰/۰۹ | α-Phellandrene |
| ۱۰ | ۱۰۳۴ | ۰/۲۳ | p-Cymene |
| ۱۱ | ۱۰۴۲ | ۱۱/۸۶ | Cineole<1,8-> |
| ۱۲ | ۱۰۶۷ | ۰/۲۰ | γ-Terpinene |
| ۱۳ | ۱۰۹۷ | ۰/۱۱ | α-Terpinolene |
| ۱۴ | ۱۱۱۱ | ۰/۳۴ | Linalool |
| ۱۵ | ۱۱۲۰ | ۳۲/۲۳ | (-)-Thujone |
| ۱۶ | ۱۱۲۸ | ۷/۰۳ | (+)-Thujone |
| ۱۷ | ۱۱۴۶ | ۰/۱۷ | Isothujol |
| ۱۸ | ۱۱۵۹ | ۲۳/۷۸ | Camphor |
| ۱۹ | ۱۱۷۶ | ۱/۹۶ | Borneol |
| ۲۰ | ۱۱۸۶ | ۰/۸۱ | 4-Terpineol |
| ۲۱ | ۱۱۹۸ | ۰/۲۰ | α-Terpineol |
| ۲۲ | ۱۲۰۵ | ۰/۲۰ | Myrtenol |
| ۲۳ | ۱۲۹۳ | ۱/۲۵ | Bornyl acetate |
| ۲۴ | ۱۲۹۷ | ۰/۳۸ | Myrtenyl acetate |
| ۲۵ | ۱۳۰۴ | ۰/۲۲ | Thymol |
| ۲۶ | ۱۴۳۲ | ۱/۴۰ | trans-Caryophyllene |
| ۲۷ | ۱۴۵۰ | ۰/۰۱ | Aromadendrene |
| ۲۸ | ۱۴۶۶ | ۱/۸۰ | α-Humulene |
| ۲۹ | ۱۵۰۶ | ۰/۰۶ | Ledene |
| ۳۰ | ۱۵۳۲ | ۰/۰۴ | δ-Cadinene |
| ۳۱ | ۱۵۸۹ | ۰/۱۷ | Spathulenol |
| ۳۲ | ۱۵۹۶ | ۱/۲۷ | Caryophyllene oxide |
| ۳۳ | ۱۶۰۵ | ۳/۶۲ | Ledol |
| ۳۴ | ۱۶۲۲ | ۱/۴۱ | Humulene epoxide II |
| ۳۵ | ۱۶۶۶ | ۰/۱۳ | Isoaromadendrene epoxide |
| ۳۶ | ۱۸۴۳ | ۰/۰۲ | Hexahydrofarnesyl acetone |
| ۳۷ | ۲۰۶۶ | ۲/۵۲ | Epimanool |
| | | ۹۷/۴ | |

DOR: 20.1001.1.23832738.1400.34.4.12.5




نمودار۱- توان بقاء سلول های SKOV3 تحت تیمار با غلظت های مختلف اسانس مریم گلی در زمان های ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت و در مقایسه با گروه کنترل. با افزایش مقدار دوز اسانس و زمان تیمار، میزان مهار تکثیر سلولی نیز افزایش می یابد .بنابراین مهار تکثیرسلولی به صورت وابسته به دوز و زمان می باشد .تمام تست ها با سه تکرار انجام شده است. (* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$)




شکل ۱- شکل فلوسایتومتری برای سلول های SKOV3 تیمار شده با اسانس مریم گلی با غلظت ۳۰۰ میکروگرم بر میلیلیتر در بازه های زمانی صفر، ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت، a_ ۰ ساعت، b_ ۲۴ ساعت، c_ ۴۸ ساعت و d_ ۷۲ ساعت که با استفاده از کیت Annexin V-FITC/PI و توسط دستگاه فلوسیتومتری میزان آپوپتوز و نکروز سلولی (سلول نکروزیQ۱ , آپوپتوز تاخیریQ۲ , سلول زندهQ۳ , آپوپتوز ابتدایی Q۴) مورد ارزیابی قرار گرفت.

و جدول مربوط به شکل فوق بصورت زیر درست خواهد بود:

جدول ۲- درصد سلول های متأثر از Annexin V که با فلوسایتومتری بررسی شده است.

| | ساعت ۰ | ساعت ۲۴ | ساعت ۴۸ | ساعت ۷۲ |
|---|---|---|---|---|
| سلول های زنده Q3 | ۹۶/۸ | ۴۷/۲ | ۳۱/۸ | ۲۴/۱ |
| آپوپتوز ابتدایی Q4 | ۱/۱ | ۱۳/۷ | ۱۸/۶ | ۱۹/۴ |
| آپوپتوز تاخیری Q2 | ۰/۹ | ۲۷/۸ | ۳۰/۱ | ۳۳/۸ |
| سلول های نکروزی Q1 | ۱/۲ | ۱۱/۳ | ۱۹/۵ | ۲۲/۷ |

DOR: 20.1001.1.23832738.1400.34.4.12.5

همان طور که در نمودار شماره ۱ نشان داده شده است، تاثیر غلظتهای IC50 در سه بازه زمانی ۲۴ و ۴۸ و ۷۲ در مقایسه با گروه کنترل نشان داد که میزان آپوپتوز سلولی وابسته به دوز و غلظت و زمان بود. ولی با افزایش زمان همان نسبت میزان نکروز سلولی هم افزایش یافت است.

## بحث

سرطان تخمدان یکی از علل اصلی مرگ و میر در زنان است. این بیماری بیشتر موارد فقط در مرحله پیشرفته بیماری، تشخیص داده می‌شود و از این رو باعث کاهش میزان بقاء می باشد در سال های اخیر با افزایش آمار سرطان، شمار تحقیقات بر روی سرطان تخمدان و روش های جدید درمان آن افزایش یافته است (۴۱ و۳) که یکی از این روش ها استفاده از گیاهان دارویی در درمان بیماری سرطان بوده است (۲۵).

گیاه *Salvia officinalis* گیاهی است که در سراسر جهان یافت می شود. این گیاه درختچه ای دائمی و همیشه سبز با ساقه های چوبی، برگ های خاکستری و آبی با گل های ارغوانی است یکی از گونه های گیاهان معطر و دارویی از خانواده نعنایان (*Lamiaceae*) می باشد، که با بیش از ۹۰۰ گونه در جهان شناخته شده است (۳۵). بررسی های مختلف اثرات آنتی اکسیدانی، ضد میکروب، سرطان، تومور، استرس، اضطراب و افسردگی، آلزایمر و بیماری های قلبی عروقی و بهبود حافظه را تایید کرده و همچنین در درمان بی خوابی و سوهاضمه نیز مفید اعلام کرده است (۲۸).

در این مطالعه ۳۷ ترکیب از اسانس گیاه مریم گلی شناسایی شد. که توژن با ۳۲/۲۳ درصد، کامفور با ۲۳/۷۸ درصد و ۱ – ۸،سینئول با ۱۱/۸۶ درصد، بالاترین میزان ترکیبات تشکیل دهنده اسانس مریم گلی می باشند. تحقیقات فراوانی نیز در مورد تجزیه و تحلیل اسانس گونه های مختلف این گیاه انجام شده است که در همه این تحقیقات اجزای اصلی این گیاه کامفور، توژن، آلفا–همولن، آلفا–کاریوفیلن گزارش شده است. اما درصد این ترکیبات بسته به عوامل محیطی از جمله ارتفاع و در دسترس بودن آب و شرایط اقلیمی متفاوت گزارش شده است (۲۹و۳۰). بنابراین با توجه به نتایج حاصل از بررسی های مختلف گیاه مریم گلی در مقایسه با نتیجه حاصل از این پژوهش می توان نتیجه گرفت که درصد ترکیبات اسانس مریم گلی وابسته به عوامل محیطی، ازجمله ارتفاع، در دسترس بودن آب و شرایط اقلیمی می باشد. همچنین خصوصیات بیولوژیکی اسانس مریم گلی را می توان به اجزای اسانس این گیاه نسبت داد.

آپوپتوز به عنوان یک مکانیسم اصلی هموستاتیک در بدن، نقش مهمی در دفاع از سلول های آسیب دیده یا تغییر یافته ایفا می کند. تغییر در تکثیر سلول یا مرگ سلول می تواند به از دست رفتن کنترل رشد منجر شود. بنابراین نقش مهمی را در روند ایجاد تومور بازی می کند. نقص مسیر آپوپتوز روی مقاومت دارو تاثیر می گذارد شاید به دلیل همین نقص ها شیمی درمانی اغلب از کار می افتد (۳۷).

فعالیت ضد سرطانی اسانس مریم گلی در مطالعات مختلفی تایید شده است. از جمله این موارد تاثیر اسانس گیاه مریم گلی بر مهار رشد و تکثیر سلول های سرطانی کلورکتال بوده است. نتایج نشان داده است که کل اجزای عصاره مریم گلی باعث بروز آپوپتوز در رده سلول سرطان روده با IC50 ۵۰ میکروگرم بر میلیلیتر می شود (۳۷). همچنین اسانس این گیاه قادر به القاء آپوپتوز در سلول های سرطان کبدی رده HepG2 با IC50 تا ۲۰۰ میکروگرم بر میلیلیتر بوده است (۱۰). بررسی دیگری که روی فعالیت مهاری و آپوپتوتیک گیاه مریم گلی بر سلول های لنفوم و لوسمی انسانی، رده هایHUVEC, KG-1, Raji U937 به ترتیب با IC50 های HUVEC, (214.377 µg/ml) KG-1A (IC50>800 µg/ml) , (229.312 µg/ml) U937 و Raji (239.692 µg/ml) انجام شد. نتایج نشان داد که گیاه مریم

DOR: 20.1001.1.23832738.1400.34.4.12.5

گلی وابسته به دوز و زمان، تکثیر لنفوم و سلول های لوسمیک را مهار می‌کند (۳۶). اثر عصاره مریم گلی القاء آپوپتوز در سلول های لوسمی L1210 را نیز نشان داده است (۱۱). نتایج حاصل از این پژوهش که در نمودار شماره ۱ آورده شده است و انکوباسیون ۴۸ ساعته سلول ها در مجاورت غلظت ۳۰۰ میکروگرم بر میلیلیتر از اسانس گیاه مریم گلی، زیست پذیری را تا ۵۳ درصد کاهش داد. همچنین در پژوهشی که اثر گیاه مریم گلی بر سلول های سالم تخمدان در شرایط آزمایشگاهی در موش بررسی شد. نتایج نشان داد، غلظت ۵۰۰ و ۱۰۰۰ میکروگرم بر میلیلیتر مریم گلی برای سلول های نرمال تخمدان سمی است.

طبق بررسی که سال ۲۰۱۹ در سیسیل (ایتالیا) بر روی عملکرد ضد تکثیر سه جزء اصلی اسانس گیاه مریم گلی ( α -thujone، 1،8 -cineole و کافور) روی رده های سلولی سرطانی وابسته به هورمون همچون سلول های LNCaP (سرطان پروستات)، سلول های MCF7 (سرطان پستان) و سلول های HeLa (سرطان دهانه رحم) مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان داد، مخلوطی از سه جزء اصلی اسانس به صورت همزمان در دوزهای ۱۰۰ میکروگرم بر میلی لیتر و ۲۰۰ میکروگرم بر میلی لیتر، باعث کاهش قابل توجه زنده ماندن سلول در رده های سلولی MCF7، LNCaP و HeLa پس از انکوباسیون ۴۸ ساعته شد (۲۱).

آلفا توژن یک ماده طبیعی که عمدتا در مریم گلی یافت می شود. مطالعات قبلی نشان داده بود که توژن دارای اثرات دارویی مختلفی از جمله ضد تومور، ضد درد است. طبق مطالعه ای در سال ۲۰۱۶ که به بررسی اثرات و مکانیسم آلفا توژن روی تکثیر و سمیت سلولی، رده های سلولی سرطان CD3AK پرداخت. این مطالعه نشان داد که آلفا توژن می تواند بیان ژن های p-ERK1/2 و p-Akt را افزایش دهد. در یک کلام، آلفا توژن از طریق بهبود بیان ژن های CD107a، p-Akt و p-ERK1/2، تکثیر و سمیت سلولی CD3AK را افزایش می دهد. پس یک ترکیب ضد سرطان محسوب می شود (۴۰).

در مطالعاتی که به بررسی اثر کافور در مرگ سلول های سرطانی (MDA-MB-231، RPMI-8226، A549) از طریق یک مسیر آپوپتوز میتوکندریایی با واسطه ROS، به روش MTS انجام شد. نتایج افزایش قابل توجهی در بیان پروتئین های طرفدار آپوپتوز Bax، سیتوکروم C و کاسپاز -۳ همچنین تنظیم نامناسب پروتئین ضد آپوپتوز Bcl-2 تأیید شد (۳۹). یا در یکی دیگر از مطالعاتی که اثر کامفور بر سلول های سرطان پستان را بررسی کرد، نتایج نشان داد که مقدار IC50 از کامفور سبب توقف چرخه سلولی در فاز G1 و ایجاد آپوپتوز تا ۲۴ ساعت در هر دو سلول توموری می شود، درمان با غلظت IC50 این ترکیب باعث اتوفاژی در هر دو خط تومور شد (۳۲). همچنین در مطالعات مشابه که بر رویه فعالیت ضد تکثیر و مهاری کامفور در سلول های سرطان پستان رده ی MCF-7 و سرویکس HeLa ارزیابی شد. نتایج مهار رشد سلولی و جذب سلولی نشان داد، کامفور دارای اثر سمیت سلولی بر روی هر دو رده سلولی آزمایش شده است. این یافته ها نشان می دهد که کامفور دارای فعالیت ضد سرطانی بالقوه است (۱).

یکی از ترکیبات اصلی این اسانس، ترکیب ۱و۸-سینئول می باشد که پیش از این تاثیرات آپوپتوتیک آن بر سلول های سرطانی مختلف بررسی و تایید شده است. یکی از این مطالعات که اثرات ضد سرطانی ۱و۸-سینئول را با استفاده از روش طیف سنجی جرمی (GC/MS) بررسی کرده است. نشان داد که ترکیب ۱و۸-سینئول فعالیت ضد سرطانی بالقوه ی خود را از طریق القاء آپوپتوز نشان می دهد (۳۱). همچنین نتایج دیگر نشان داد که این ماده با غیرفعال کردن مسیر AKT/PI3- Kinase می تواند به عنوان یک گذینه برای درمان ضایعات کبدی باشد (۱۷). این

DOR: 20.1001.1.23832738.1400.34.4.12.5

ترکیب همراه با اتانول می تواند در پوست نفوذ کرده و به صورت جلدی به عنوان یک سیستم ضد سرطان سینه عمل کند (۹). این ماده با هدف قرار دادن ژن AhR, باعث مهار بیان ژن COX-2 شده در نتیجه باعث سرکوب سلول های سرطانی پوست ناشی از UVB می شود (۱۶). بررسی ها نشان داده که این ماده باعث القاء آپوپتوز از مسیر های میتوکندریایی و MAPKs در سلول های KB بوده است (۴). همچنین آلفا-کاریوفیلن، یکی دیگر از ترکیبات شناسایی شده در اسانس این گیاه می باشد که دارای فعالیت ضد تکثیری علیه سلول های K562 بوده است (۱۳). ترکیب دیگر بیا-یلمن، به عنوان یک عامل ضد توموری معرفی شده است که نشان داده که این ترکیب، اثر سمیت سلولی را افزایش می دهد (۱۴). و علاوه بر آن قادر به القاء آپوپتوز در سلول های سرطان ریه، رده A549 است (۱۵). آلفا-همولن، در برابر سلول های سرطانی پروستات رده LNCap اثرات مهاری نشان داده است (۳۴). یا بر اساس گزارش های فراوان به عنوان ترکیب فعال زیستی مهم در اسانس مریم گلی معرفی شده است که پتانسیل ضد سرطانی در سلول های سرطانی ملانوم A375 را داشته است (۳۳).

## نتیجه گیری

در مجموع با بیان این مطلب که اسانس مریم گلی، با هدف قرار دادن سلول های سرطانی و با القاء مرگ سلولی باعث پیشگیری از فعالیت های تومورزایی در سلول های سرطانی می شود. بنابراین هدف انجام این تحقیق بررسی اثر آپوپتوز مهار رشد سلولی، اسانس مریم گلی به بر روی سلول های سرطان تخمدان رده SKOV3، در شرایط آزمایشگاهی و نیز تایید اینکه آیا استفاده از این اسانس با مهار رشد و آپوپتوز مرتبط است، انجام شد. البته نیاز به تحقیقات بیشتری در مورد این اسانس روی سلول های سرطانی تخمدان بیرون تنی و درون تنی می باشد که به عنوان داروی مکمل برای درمان سرطان استفاده شود.

## منابع


1- AlMotwaa, S.M., Alkhatib, M.H. and Alkreathy, H.M., 2019. Nanoemulsion-based camphor oil carrying ifosfamide: Preparation, characterization, and in vitro evaluation in cancer cells. *Int J Pharm Sci Res*, *10*(4), pp.2018-26.

2- Boivin, M., Lane, D., Piché, A. and Rancourt, C., 2009. CA125 (MUC16) tumor antigen selectively modulates the sensitivity of ovarian cancer cells to genotoxic drug-induced apoptosis. *Gynecologic oncology*, *115*(3), pp.407-413.

3- Biemar, F. and Foti, M., 2013. Global progress against cancer—challenges and opportunities. *Cancer biology & medicine*, *10*(4), p.183.

4- Cha, J.D., Kim, Y.H. and Kim, J.Y., 2010. Essential oil and 1, 8-cineole from Artemisia lavandulaefolia induces apoptosis in KB cells via mitochondrial stress and caspase activation. *Food Science and Biotechnology*, *19*(1), pp.185-191.

5- Dean, M., Fojo, T. and Bates, S., 2005. Tumour stem cells and drug resistance. *Nature Reviews Cancer*, *5*(4), pp.275-284.

6- Eltabbakh, G.H. and Awtrey, C.S., 2001. Current treatment for ovarian cancer. *Expert opinion on pharmacotherapy*, *2*(1), pp.109-124.

7- Edwards, B.K., Brown, M.L., Wingo, P.A., Howe, H.L., Ward, E., Ries, L.A., Schrag, D., Jamison, P.M., Jemal, A., Wu, X.C. and Friedman, C., 2005. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975–2002, featuring population-based trends in cancer treatment. *Journal of the National Cancer Institute*, *97*(19), pp.1407-1427.

8- Gh, H., 2016. Evaluation of anti-proliferative activity of a semi-synthetic derivative of artemisinin-artesunate in MCF-7 human breast cancer cell line. *Journal of Cell & Tissue*, *7*(1), pp.45-57.

9- Ho, S., Calder, R.J., Thomas, C.P. and Heard, C.M., 2004. In□vitro transcutaneous delivery of tamoxifen and γ□linolenic acid from borage oil containing ethanol and 1, 8□cineole. *Journal of*

DOR: 20.1001.1.23832738.1400.34.4.12.5

*pharmacy and pharmacology*, *56*(11), pp.1357-1364.

10- Jiang, Y., Zhang, L. and Rupasinghe, H.V., 2017. Antiproliferative effects of extracts from Salvia officinalis L. and Saliva miltiorrhiza Bunge on hepatocellular carcinoma cells. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, *85*, pp.57-67.

11- Jantová, S., Hudec, R., Sekretár, S., Kučerák, J. and Melušová, M., 2014. Salvia officinalis L. extract and its new food antioxidant formulations induce apoptosis through mitochondrial/caspase pathway in leukemia L1210 cells. *Interdisciplinary toxicology*, *7*(3), pp.146-153.

12- Kamatou, G.P., Makunga, N.P., Ramogola, W.P.N. and Viljoen, A.M., 2008. South African Salvia species: a review of biological activities and phytochemistry. *Journal of ethnopharmacology*, *119*(3), pp.664-672.

13- Lampronti, I., Saab, A.M. and Gambari, R., 2006. Antiproliferative activity of essential oils derived from plants belonging to the Magnoliophyta division. *International journal of oncology*, *29*(4), pp.989-995.

14- Li, L.J., Zhong, L.F., Jiang, L.P., Geng, C.Y. and Zou, L.J., 2011. β- Elemene radiosensitizes lung cancer A549 cells by enhancing DNA damage and inhibiting DNA repair. *Phytotherapy research*, *25*(7), pp.1095-1097.

15- Lim, H., Son, K.H., Chang, H.W., Kang, S.S. and Kim, H.P., 2006. Effects of anti-inflammatory biflavonoid, ginkgetin, on chronic skin inflammation. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, *29*(5), pp.1046-1049.

16- Lee, J., Ha, S.J., Park, J., Kim, Y.H., Lee, N.H., Kim, Y.E., Kim, Y., Song, K.M. and Jung, S.K., 2017. 1, 8-cineole prevents UVB-induced skin carcinogenesis by targeting the aryl hydrocarbon receptor. *Oncotarget*, *8*(62), p.105995.

17- Murata, S., Ogawa, K., Matsuzaka, T., Chiba, M., Nakayama, K., Iwasaki, K., Kurokawa, T., Sano, N., Tanoi, T. and Ohkohchi, N., 2015. 1, 8-Cineole ameliorates steatosis of Pten liver specific KO mice via Akt inactivation. *International journal of molecular sciences*, *16*(6), pp.12051-12063.

18- Mossi, A.J., Cansian, R.L., Paroul, N., Toniazzo, G., Oliveira, J.V., Pierozan, M.K., Pauletti, G., Rota, L., Santos, A.C.A. and Serafini, L.A., 2011. Morphological characterisation and agronomical parameters of different species of Salvia sp.(Lamiaceae). *Brazilian Journal of Biology*, *71*(1), pp.121-129.

19- Perez, R.P., 1998. Cellular and molecular determinants of cisplatin resistance. *European Journal of Cancer*, *34*(10), pp.1535-1542.

20- Park, E.J. and Pezzuto, J.M., 2002. Botanicals in cancer chemoprevention. *Cancer and Metastasis Reviews*, *21*(3-4), pp.231-255.

21- Privitera, G., Luca, T., Castorina, S., Passanisi, R., Ruberto, G. and Napoli, E., 2019. Anticancer activity of Salvia officinalis essential oil and its principal constituents against hormone-dependent tumour cells. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, *9*(1), p.24.

22- Reid, B.M., Permuth, J.B. and Sellers, T.A., 2017. Epidemiology of ovarian cancer: a review. *Cancer biology & medicine*, *14*(1), p.9.

23- Rebillard, A., Lagadic-Gossmann, D. and Dimanche-Boitrel, M.T., 2008. Cisplatin cytotoxicity: DNA and plasma membrane targets. *Current medicinal chemistry*, *15*(26), pp.2656-2663.

24- Rossi, A., Maione, P. and Gridelli, C., 2005. Safety profile of platinum-based chemotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer in elderly patients. *Expert opinion on drug safety*, *4*(6), pp.1051-1067.

25- Shokri, A., Baharara, J. and Amini, E., 2016. Evaluation the antioxidant effect of crocin on neonate Balb/C mouse spermatogonial stem cells. *Journal of Cell & Tissue*, *7*(3), pp.219-229.

26- Shaw, T.J., Senterman, M.K., Dawson, K., Crane, C.A. and Vanderhyden, B.C., 2004. Characterization of intraperitoneal, orthotopic, and metastatic xenograft models of human ovarian cancer. *Molecular therapy*, *10*(6), pp.1032-1042.

27- Suh, K.S., Park, S.W., Castro, A., Patel, H., Blake, P., Liang, M. and Goy, A., 2010. Ovarian cancer biomarkers for molecular biosensors and translational medicine. *Expert review of molecular diagnostics*, *10*(8), pp.1069-1083.

28- Stojanović-Radić, Z., Pejčić, M., Stojanović, N., Sharifi-Rad, J. and Stanković, N., 2016. Potential of Ocimum basilicum L. and Salvia officinalis L. essential oils against biofilms of P. aeruginosa clinical isolates. *Cellular and Molecular Biology*, *62*(9), pp.27-33.

29- Said-Al Ahl, H., Hussein, M.S., Gendy, A.S. and Tkachenko, K.G., 2015. Quality of sage (Salvia officinalis L.) essential oil grown in

DOR: 20.1001.1.23832738.1400.34.4.12.5

Egypt. *International Journal of Plant Science and Ecology*, *1*(4), pp.119-123.

30- Stešević, D., Ristić, M., Nikolić, V., Nedović, M., Caković, D. and Šatović, Z., 2014. Chemotype diversity of indigenous Dalmatian sage (Salvia officinalis L.) populations in Montenegro. *Chemistry & biodiversity*, *11*(1), pp.101-114.

31- Sampath, S., Veeramani, V., Krishnakumar, G.S., Sivalingam, U., Madurai, S.L. and Chellan, R., 2017. Evaluation of in vitro anticancer activity of 1, 8-Cineole–containing n-hexane extract of Callistemon citrinus (Curtis) Skeels plant and its apoptotic potential. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, *93*, pp.296-307.

32- Schröder, M., Yusein-Myashkova, S., Petrova, M., Dobrikov, G., Kamenova-Nacheva, M., Todorova, J., Pasheva, E. and Ugrinova, I., 2019. The Effect of a Ferrocene Containing Camphor Sulfonamide DK-164 on Breast Cancer Cell Lines. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents)*, *19*(15), pp.1874-1886.

33- Sylvestre, M., Pichette, A., Longtin, A., Nagau, F. and Legault, J., 2006. Essential oil analysis and anticancer activity of leaf essential oil of Croton flavens L. from Guadeloupe. *Journal of Ethnopharmacology*, *103*(1), pp.99-102.

34- Tundis, R., Loizzo, M.R., Bonesi, M., Menichini, F., Dodaro, D., Passalacqua, N.G., Statti, G. and Menichini, F., 2009. In vitro cytotoxic effects of Senecio stabianus Lacaita (Asteraceae) on human cancer cell lines. *Natural product research*, *23*(18), pp.1707-1718.

35- Valiyari, S., Baradaran, B., Abdolalizadeh, J., Bandehagh, A., Azadmehr, A. and Hajiaghaee, R., 2013. Inhibitory and cytotoxic activities of Salvia officinalis L. extract on human lymphoma and leukemia cells by induction of apoptosis. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, *3*(1), p.51.

36- Walker, J.B. and Sytsma, K.J., 2007. Staminal evolution in the genus Salvia (Lamiaceae): molecular phylogenetic evidence for multiple origins of the staminal lever.¬*Annals of Botany*, *100*(2), pp.375-391.

37- Xavier, C.P., Lima, C.F., Fernandes-Ferreira, M. and Pereira-Wilson, C., 2009. Salvia fruticosa, Salvia officinalis, and rosmarinic acid induce apoptosis and inhibit proliferation of human colorectal cell lines: the role in MAPK/ERK pathway. *Nutrition and cancer*, *61*(4), pp.564-571.

38- Yagüe, E., Arance, A., Kubitza, L., O'Hare, M., Jat, P., Ogilvie, C.M., Hart, I.R., Higgins, C.F. and Raguz, S., 2007. Ability to acquire drug resistance arises early during the tumorigenesis process. *Cancer research*, *67*(3), pp.1130-1137.

39- Zhang, Y., Wang, Y., Zhao, Y., Gu, W., Zhu, Y. and Wang, S., 2019. Novel camphor-based pyrimidine derivatives induced cancer cell death through a ROS-mediated mitochondrial apoptosis pathway. *RSC advances*, *9*(51), pp.29711-29720.

40- Zhou, Y., Liu, J.Q., Zhou, Z.H., Lv, X.T., Chen, Y.Q., Sun, L.Q. and Chen, F.X., 2016. Enhancement of CD3AK cell proliferation and killing ability by α-thujone. *International immunopharmacology*, *30*, pp.57-61.

41- Zugazagoitia, J., Guedes, C., Ponce, S., Ferrer, I., Molina-Pinelo, S. and Paz-Ares, L., 2016. Current challenges in cancer treatment. *Clinical therapeutics*, *38*(7), pp.1551-1566.

DOR: 20.1001.1.23832738.1400.34.4.12.5

# Inhibitory effects of *Salvia* essential oil on the growth of SKOV3 cancer cells in ovarian cancer

**Adeli Z.[1], Rajabian M.[1], Sobhanian H.[1] and Zamani Z.[2]**

**[1] Dept. of Biology, Payame Noor University, Mailbox 3697_19395, Tehran, I.R. of Iran.**

**[2] Dept. of Biochemistry, Pasteur Institute of Iran, Tehran, I.R. of Iran**.

## Abstract

Ovarian cancer is the seventh most common cancer in women and the fifth most common type of cancer in Iranian women. Salvia is one of the most important genus of dark mint, most species of which have medicinal properties and are widely used in traditional medicine. The aim of the present study was to evaluate the essential oil of salvia on the rate of proliferation and apoptosis of ovarian cancer cells. The *salvia* plant was prepared from the Iranian Biological Research Center and the oil obtained by Clevenger apparatus and its components identified by gas chromatography. Ovarian cancer cells of SKOV3 type were treated with different concentrations of (100, 200, 300, 400, 500 and 600 µg/ml) and their viability assessed by trypan blue absorption and MTT at three time periods of 24, 48 and 72 hours and the rate of induction of cellular apoptosis was assessed by flow cytometry. Cell survival decreased with increasing concentration of essential oils in a dose-dependent manner. The IC50 level of *Salvia* essential oil for 48 hours was 300 µg/ml. Induction of apoptosis was also dose-dependent, and apoptosis index increased significantly at a dose of 600 µg / ml. Based on the results, it can be concluded that Salvia essential oils can reduce the biological ability and increase the apoptosis of SKOV3 ovarian cancer cell cancer.

**Key words:** ovarian cancer, SKOV3 cells*, Salvia officinalis*.