

## اثرات اسانس مریم‌گلی (*Salvia officinalis*) بر القاء آپوپتوز در سلول‌های سرطان تخمدان رده ی SKOV3

زهرا عادل<sup>۱</sup>، مجید رجبیان<sup>۱</sup>، حمید سبحانیان<sup>۱</sup> و زهرا زمانی<sup>۲\*</sup>

<sup>۱</sup> ایران، تهران، دانشگاه پیام نور، گروه زیست‌شناسی

<sup>۲</sup> ایران، تهران، انستیتو پاستور ایران، 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. مریم‌گلی (*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 مریم‌گلی بر میزان مهار رشد و آپوپتوز سلول‌های سرطانی تخمدان رده SKOV3 می‌باشد. گیاه مریم‌گلی از مرکز ملی ذخایر ژنتیکی و زیستی ایران تهیه و توسط دستگاه کولنجر اسانس‌گیری و اجزاء با گازکروماتوگرافی مشخص شد. سپس غلظت‌های (۱۰۰، ۲۰۰، ۳۰۰، ۴۰۰، ۵۰۰، ۶۰۰ میکروگرم بر میلیلیتر) بر روی سلول‌های سرطانی تخمدان رده SKOV3 اثر داده شد و توانایی زیستی سلول‌ها با روش جذب تریپان بلو (رنگ‌سنجی)، 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 مریم‌گلی در مدت زمان ۴۸ ساعت برابر با ۳۰۰ میکروگرم بر میلیلیتر 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 می‌شود که اسانس مریم‌گلی می‌تواند سبب کاهش توانایی زیستی و افزایش آپوپتوز سلول‌های سرطانی تخمدان رده SKOV3 شود.

واژه‌های کلیدی: سرطان تخمدان، سلول‌های SKOV3، گیاه مریم‌گلی، *Salvia officinalis*.

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

### مقدمه

تخمدان را به میزان ۵۰ درصد کاهش می‌دهد که هر بارداری خطر بروز این سرطان را به میزان ۱۳ تا ۱۹ درصد کاهش می‌دهد و اثر محافظتی در برابر این سرطان ایجاد می‌کند (۷). روش‌های متعددی برای درمان سرطان تخمدان به کار گرفته می‌شود، از جمله واکسن‌های درمانی و آنتی‌بادی‌های مونوکلونال. اکثر این درمان‌ها هنوز در فاز اولیه آزمایش (مرحله I و II) برای سرطان تخمدان هستند، اما داده‌های اولیه در سرطان تخمدان و استفاده موفق در سایر انواع سرطان‌ها نشان می‌دهد.

سرطان تخمدان هفتمین سرطان شایع در زنان و دومین علت شایع مرگ ناشی از بدخیمی‌های زنان در سراسر جهان است (۲۲). از جمله عواملی که در ایجاد سرطان تخمدان مؤثر هستند عبارتند از: نازایی، چاقی، مصرف زیاد چربی‌های اشباع شده حیوانی و افزایش سن که موجب افزایش خطر بروز این سرطان می‌شوند. عواملی که خطر ابتلا به این نوع سرطان را کاهش می‌دهند از جمله: زایمان‌های متعدد، مصرف قرص‌های ضد بارداری که گفته می‌شود مصرف بیش از ۵ سال آن خطر ابتلا به سرطان

آفریقا است و ندرتا به صورت خودرو یافت می‌شوند و در سراسر اروپا در باغ‌ها و باغچه‌ها کاشته می‌شوند، در ایران نیز به صورت کاشته شده وجود دارد (۱۸). در طب سنتی مریم‌گلی به عنوان داروی قابض، ضد اسهال، همچنین در درمان سرماخوردگی، ناراحتی‌های گوارشی و ضد برونشیت استفاده می‌شود. از آنجا که این گیاه خواص ضد میکروبی (ضد عفونی‌کننده) و ضد نفخ دارد، و نیز در رفع خستگی ذهنی، سرگیجه‌های عصبی، آرامش اعصاب و افزایش قدرت تمرکز موثر تشخیص داده شده است، کاهش‌دهنده تعریق و کاهنده قند خون است، احتمالا اثرات ضد سرطانی دارد (۲۷ و ۲۶). طبق مطالعات انجام شده گیاه مریم‌گلی، غنی از آنتی‌اکسیدان است (۲). به علت ترکیبات دی‌ترپن‌های فنولی موجود در برگ‌های این گیاه خاصیت آنتی‌اکسیدانی دارد. خاصیت آنتی‌اکسیدانی این ترکیبات دارای اثرات محافظتی در آسیب‌های اکسیداتیو مغز و کبد است (۳۵).

اثرات ضد تومور مریم‌گلی بر روی چندین رده سلول‌های سرطانی از جمله: سلول‌های سرطان پستان رده MCF-7، سلول‌های سرطان تخمدان رده Hela، سلول‌های سرطان روده رده HT29، سلول‌های سرطان کبد رده Hep-2، سلولی سرطان ریه رده A549 و رده‌های سلولی سرطان ملانوما B16 مطالعه شده است. بعلاوه این گیاه اثرات ضد مهاجرت سلولی و ضد رگ‌زایی نیز از خود نشان داده است. عصاره مریم‌گلی موجب تقویت TNF- $\alpha$  و تولید نیتریک اکسید از ماکروفاژها شده و بنابراین اثر سایتوتوکسیک آنها را افزایش می‌دهد (۱۲). یکی از ساز و کارهای داروهای سرطانی القاء آپوپتوز است که موجب مرگ برنامه‌ریزی شده سلول سرطانی می‌شود (۲۰).

هدف از این مطالعه بررسی اثر اسانس مریم‌گلی بر میزان توانایی زیستی و القاء آپوپتوز در سلول‌های سرطانی رده SKOV3 است. که در شرایط *in vitro* بررسی شد.

برخی از این روش‌ها در نهایت برای سرطان تخمدان نیز مفید خواهد بود (۲۳ و ۲۶). اگر چه شیمی‌درمانی اکثر سلول‌های سرطانی تخمدان را می‌کشد، با این حال تعداد کمی از سلول‌های سرطانی به شیمی‌درمانی مقاومت نشان می‌دهند این سلول‌ها دارای ظرفیت تومورزایی هستند و امکان رشد مجدد تومور را فراهم می‌کنند (۲۳ و ۲۵). بنابراین مقاومت دارویی مانع عمده‌ای برای درمان‌های بالینی می‌باشد (۳۸). سلول‌های سرطانی تخمدان به راحتی در برابر دارو، از جمله سیس‌پلاتین مقاومت ایجاد می‌کنند. این بیماران معمولا از گزینه‌های 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 می‌کنند. این عوارض جانبی معمولا نیاز به قطع دارو دارند و بنابراین اثر درمانی دارو محدود می‌شود (۱۹ و ۲۴).

با توجه به مواد مکمل غذایی و گیاهان دارویی که قابلیت کاهش میزان بروز تعدادی از تومورها را دارا می‌باشند 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 آن‌ها به مسیر اصلی مراقبت‌ها و درمان‌های پزشکی جلوگیری می‌کند. با وجود پیشرفت‌های قابل توجه در علم پزشکی، گیاهان دارویی در درمان بسیاری از بیماری‌ها از جمله سرطان کمک‌شایانی کرده است (۲۵). اثر ضد سرطانی حدود ۷۵ درصد از داروهای گیاهی به تایید جهانی رسیده است (۸).

گیاه مریم‌گلی (*Salvia officinalis*)، گیاهی است بوته‌ای به ارتفاع حدود ۶۰ سانتیمتر با ریشه چوبی پایا، ساقه افراشته، انشعابات متعدد، پوشیده از کرک‌های کوتاه پیچیده، برگ‌های ساده، دارای پهنک مستطیلی شکل و دارای دم‌برگ است. این گیاه بومی مناطق مدیترانه و شمال

## مواد و روشها

سری رقت‌ها ۰، ۱۰۰، ۲۰۰، ۳۰۰، ۴۰۰ و ۵۰۰ میکروگرم بر میلیلیتر برای تیمار سلول‌ها بکار گرفته شده است.

کشت سلولی: سلول‌های SKOV3 با کد C209 از بانک سلولی انستیتو پاستور ایران تهیه شد. سلول‌های SKOV3 در فلاسک‌های ۲۵ میلی‌لیتری و در محیط کشت RPMI 1640 از شرکت (Gibco)، حاوی ۱۰ درصد سرم جنین گاوی و ۱ درصد آنتی‌بیوتیک پنیسیلین و استرپتومايسين تکثیر شدند.

بررسی میزان توان زیستی بر اساس سنجش تریپان بلو: محیط کشت حاوی سلول‌ها کشت شده از فلاسک‌ها در لوله‌های فالكون ۱۵ میلی‌لیتر استریل تخلیه شد و برای جدا سازی سلول‌ها که به دلیل چسبندگی به کف فلاسک‌ها چسبیده‌اند، از تریپسین حاوی EDTA از شرکت Sigma-Aldrich به میزان تقریبی ۱ تا ۲ میلی‌لیتر استفاده شد. تریپسین موجب هضم شبکه‌های پروتئینی و در نتیجه باعث چسبیدن سلول‌ها به بستر ظرف کشت می‌شود و EDTA از ایجاد مجدد شبکه‌های پروتئینی جلوگیری خواهد کرد. لوله‌ها به مدت ۵ دقیقه با سرعت حدود ۱۱۰۰ دور در دقیقه سانتریفوژ شد و پس از تخلیه محیط کشت رویی با افزودن ۱ میلی‌لیتر محیط کشت تازه حاوی PBS (phosphate buffer saline) سوسپانسیون سلولی تهیه شد و سپس شمارش سلول‌های رنگ‌آمیزی شده با تریپان بلو ۰/۲۵ درصد بوسیله ی لام نئوبار انجام شد. در این روش سلول‌های رنگ‌نگرفته زنده و در زیر میکروسکوپ دارای غشاء صاف هستند و سلول‌های دارای غشاء چروکیده و رنگ‌گرفته سلول‌های مرده هستند. تعداد کل سلول‌ها در حجم 1 میلی‌لیتر شمارش شد و درصد سلول‌های زنده از فرمول زیر محاسبه می‌شود:  $\text{تعداد کل سلولها} / 100 \times \text{تعداد سلول های زنده} =$  درصد سلول‌های زنده زمانی که تعداد سلول‌های زنده حدوداً به ۸۵ درصد رسید سوسپانسیونی از سلول‌ها تهیه شد که برای استفاده در تست MTT بکار رفت.

گیاه مریم‌گلی با کد هرباریوم herbarium No.1471 از مرکز ذخایر ژنتیکی و زیستی ایران تهیه و توسط دستگاه کولنجر اسانس‌گیری شد. در این روش ۲۰۰ گرم برگ و سرشاخه‌های گیاه مریم‌گلی در شرایط معلولی خشک و آسیاب شدند. سپس به روش تقطیر با بخار آب در ۱۰۰۰ میلی‌لیتر آب مقطر توسط دستگاه کولنجر به مدت ۳ ساعت اسانس‌گیری شد. و سپس توسط سولفات سدیم آگیری انجام و برای انجام مراحل بعدی در ظرف در بسته و در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. سپس جهت آنالیز و تعیین مواد فیتوشیمیایی اسانس، از دستگاه کروماتوگرافی گازی متصل شده به طیف‌سنج جرمی GC/MS (مدل Agilent7890، ساخت کشور آمریکا دارای دکتور جرمی ۵۹۷۵C) استفاده گردید. ستون این دستگاه (HP-5MS) با طول ۳۰ متر و قطر داخلی ۰/۲۵ میکرون می‌باشد. 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 دکتور ۱/۶۶۵ کیلوولت بود. همچنین دستگاه با سرعت ۲/۸۶ اسکن در ثانیه داشت.

آماده سازی رقت‌های مختلف اسانس مریم‌گلی: برای تهیه رقت‌های استوک اسانس مریم‌گلی از حلال DMSO و آب مقطر دیونیزه استفاده شد. اسانس تهیه شده با ترازیوی با دقت ۰،۰۱ میلی‌گرم وزن شد سپس رقت‌های ۰، ۱۰۰۰، ۲۰۰۰، ۳۰۰۰، ۴۰۰۰ و ۵۰۰۰ میکروگرم بر میلیلیتر تهیه و به عنوان استوک استفاده شد. برای انجام تست MTT تعداد سلول‌های در نظر گرفته شده برای هر چاهک در ۹۰ میکرولیتر محیط کشت رشد داده شد و برای تیمار سلول‌ها از ۱۰ میکرولیتر رقت‌های استوک آماده شده استفاده شد، بنابراین رقت‌های استوک تهیه شده به نسبت ۱/۱۰ با محیط کشت رقیق می‌شوند و در نهایت

۱۱۰۰ سانترفیوژ گردید. به رسوب حاصل از هر نمونه سلولی، ۱۰۰ میکرولیتر از محلول نشانگر حاوی PI و AnnexinV-FLUOS اضافه و به مدت ۲۰ دقیقه در دمای اتاق در تاریکی انکوبه گردید. سپس با استفاده از دستگاه فلوسیتومتر داده‌ها تجزیه و تحلیل شدند.

## نتایج

نتایج گازکروماتوگرافی: در مطالعه حاضر اسانس حاصله با استفاده از دستگاه گاز کروماتوگرافی متصل شده به طیف‌سنجی جرمی (GC/MS) مورد شناسایی کمی و کیفی قرار گرفت. در اسانس برگ گیاه مریم‌گلی ۳۷ عدد ترکیب، شناسایی شد. سپس-توژن (۳۲/۲۳ درصد) و کامفور (۲۳/۷۸ درصد) و ۱-۸، سینئول (۱۱/۸۶ درصد) بالاترین ترکیبات متشکل اسانس می‌باشند. از دیگر ترکیبات مهم شناسایی شده ترانس توژون (۷/۰۳ درصد) و آلفا ترپینائول (۰/۱۱ درصد) و بتا پینن (۰/۸۲ درصد) و نهایتاً درصد کلی اسانس ۹۷/۴ می‌باشد. جدول شماره ۱ ترکیبات تشکیل‌دهنده اسانس مریم‌گلی را نشان داده شد است.

ارزیابی میزان زنده‌مانی و سمیت سلولی: برای بررسی میزان سمیت 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 سمیت سلولی بین غلظت‌های مختلف اسانس در زمان‌های 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 سمیت سلولی را داشته و در مقابل، در مدت زمان ۲۴ ساعت و غلظت ۱۰۰ میکروگرم، کمترین تأثیر را بر روی سلول‌ها داشته است. همچنین میزان IC50 این اسانس در مدت زمان ۴۸ ساعت برابر با ۳۰۰ میکروگرم بر میلیلیتر بود (نمودار شماره ۱).

تعیین درصد زنده‌مانی بر اساس تست MTT: جهت تعیین درصد زنده‌مانی، تعداد ۴۰۰۰۰ سلول در حجم ۱۰۰ میکرولیتر محیط کشت در هر چاهک پلیت ۹۶ تایی مخصوص، کشت داده شد و با رقت‌های مختلف اسانس مریم‌گلی (۱۰۰، ۲۰۰، ۳۰۰، ۴۰۰، ۵۰۰، ۶۰۰ میکروگرم بر میلیلیتر) به هر یک از چاهک‌ها افزوده به ترتیب در بازه‌های زمانی ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت در انکوباتور در شرایط کشت سلولی انکوبه شدند. سپس محیط کشت حاوی اسانس تخلیه و سلول‌ها با بافر نمکی فسفات (PBS) شستشو داده شدند. ۵۰ میکرولیتر محلول MTT به ۱۰۰ میکرولیتر محیط کشت در هر چاهک اضافه شد و پلیت‌ها به مدت ۴ ساعت در دمای ۳۷ درجه و CO<sub>2</sub> ۵٪ انکوبه شدند. تست MTT با استفاده از نمک تترازولیم، از شرکت Sigma-Aldrich انجام شد. پس از انکوباسیون محتوی چاهک‌ها بیرون ریخته شد و به هر چاهک ۱۰۰ میکرولیتر DMSO اضافه شد سپس توسط دستگاه الیزا ریدر جذب نوری نمونه‌ها اندازه‌گیری شد. برای هر رقت از اسانس مریم‌گلی سه چاهک در نظر گرفته شد و در نهایت از میانگین جذب نوری در طول موج ۵۷۰ nm استفاده شد. همچنین برای حذف جذب نوری زمینه از طول موج ۶۳۰nm نیز بعنوان فیلتر دوم استفاده شد. در بررسی‌های آماری نیز  $p\text{-value} < 0.05$  در نظر گرفته شده است.

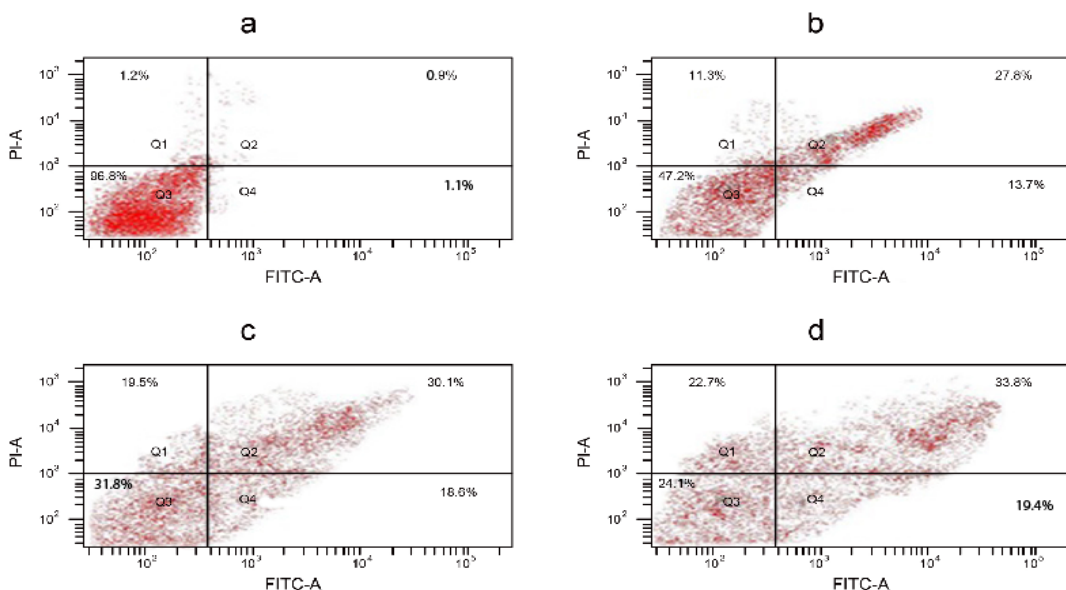
بررسی مرگ سلولی توسط سنجش آپوپتوز: جهت بررسی مرگ سلولی و تشخیص آپوپتوز از رنگ آمیزی دوگانه سلول‌ها با رنگ‌های PI و AnnexinV-FLUOS شرکت Roche آلمان و بر طبق دستور کیت انکسین/پروپیدیوم دیده انجام گرفت. سلول‌ها در پلیت‌های ۶ خانه‌ای کشت و با غلظت‌های انتخابی (۱۰۰، ۲۰۰ و ۳۰۰ میکروگرم بر میلیلیتر) اسانس مریم‌گلی در مدت ۴۸ ساعت تیمار شدند. سپس محیط کشت رویی خارج، سلول‌ها تریپسینه و سپس به مدت ۵ دقیقه با سرعت rpm

جدول ۱- ترکیبات شیمیایی و مقادیر آن در اسانس مریم‌گلی

ردیف	RI	%میزان ترکیب	نام ترکیب
۱	۸۶۷	۰/۱۱	cis-Salvene
۲	۹۳۲	۰/۰۴	Tricyclene
۳	۹۳۶	۰/۰۶	$\alpha$ -Thujene
۴	۹۴۴	۰/۳۹	$\alpha$ -Pinene
۵	۹۵۹	۰/۷۲	Camphene
۶	۹۸۳	۰/۰۹	Sabinene
۷	۹۸۶	۰/۸۲	$\beta$ -Pinene
۸	۹۹۹	۰/۱۹	$\beta$ -Myrcene
۹	۱۰۲۶	۰/۰۹	$\alpha$ -Phellandrene
۱۰	۱۰۳۴	۰/۲۳	p-Cymene
۱۱	۱۰۴۲	۱۱/۸۶	Cineole<1,8->
۱۲	۱۰۶۷	۰/۲۰	$\gamma$ -Terpinene
۱۳	۱۰۹۷	۰/۱۱	$\alpha$ -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	$\alpha$ -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	$\alpha$ -Humulene
۲۹	۱۵۰۶	۰/۰۶	Ledene
۳۰	۱۵۳۲	۰/۰۴	$\delta$ -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



نمودار ۱- توان بقاء سلول های SKOV3 تحت تیمار با غلظت های مختلف اسانس مریم گلی در زمان های ۲۴، ۴۸، 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 تکثیر سلولی 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 فلوسایتمتری برای سلول های SKOV3 تیمار شده با اسانس مریم گلی با غلظت ۳۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر در بازه های زمانی صفر، ۲۴، ۴۸، ۷۲ ساعت، ۰\_a ساعت، ۲۴\_b ساعت، ۴۸\_c ساعت، ۷۲\_d ساعت که با استفاده از کیت Annexin V-FITC/PI و توسط دستگاه فلوسایتمتری میزان آپوپتوز و نکروز سلولی (سلول نکروزی Q1، آپوپتوز تاخیری Q2، سلول زنده Q3، آپوپتوز ابتدایی Q4) 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 فلوسایتمتری 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

سلول‌های نکروزی Q1	۱/۲	۱۱/۳	۱۹/۵	۲۲/۷
--------------------	-----	------	------	------

تحقیقات اجزای اصلی این گیاه کامفور، توژن، آلفا-همولن، آلفا-کاریوفیلین 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 (۲۹ و ۳۰). بنابراین با توجه به نتایج حاصل از بررسی‌های مختلف گیاه مریم‌گلی در مقایسه با نتیجه حاصل از این پژوهش می‌توان نتیجه گرفت که درصد ترکیبات اسانس مریم‌گلی وابسته به عوامل محیطی، از جمله ارتفاع، در دسترس بودن آب و شرایط اقلیمی می‌باشد. همچنین خصوصیات بیولوژیکی اسانس مریم‌گلی را می‌توان به اجزای اسانس این گیاه نسبت داد.

آپوتوز به عنوان یک مکانیسم اصلی هموستاتیک در بدن، نقش مهمی در دفاع از سلول‌های آسیب‌دیده یا تغییر یافته ایفا می‌کند. تغییر در تکثیر سلول یا مرگ سلول می‌تواند به از دست رفتن کنترل رشد منجر شود. بنابراین نقش مهمی را در روند ایجاد تومور بازی می‌کند. نقص مسیر آپوتوز روی مقاومت دارو تأثیر می‌گذارد شاید به دلیل همین نقص‌ها شیمی‌درمانی اغلب از کار می‌افتد (۳۷).

فعالیت ضد سرطانی اسانس مریم‌گلی در مطالعات مختلفی تأیید شده است. از جمله این موارد تأثیر اسانس گیاه مریم‌گلی بر مهار رشد و تکثیر سلول‌های سرطانی کلورکتال بوده است. نتایج نشان داده است که کل اجزای عصاره مریم‌گلی باعث بروز آپوتوز در رده سلول سرطان روده با IC<sub>50</sub> ۵۰ میکروگرم بر میلیلیتر می‌شود (۳۷). همچنین اسانس این گیاه قادر به القاء آپوتوز در سلول‌های سرطان کبدی رده HepG2 با IC<sub>50</sub> تا ۲۰۰ میکروگرم بر میلیلیتر بوده است (۱۰). بررسی دیگری که روی فعالیت مهارتی و آپوتوتیک گیاه مریم‌گلی بر سلول‌های لنفوم و لوسمی انسانی، رده‌های HUVEC, KG-1, Raji U937 به ترتیب با IC<sub>50</sub> های HUVEC (214.377 μg/ml), KG-1A (214.377 μg/ml), Raji (IC<sub>50</sub>>800 μg/ml) و U937 (229.312 μg/ml) می‌باشد.

همان‌طور که در نمودار شماره ۱ نشان داده شده است، تأثیر غلظت‌های IC<sub>50</sub> در سه بازه زمانی ۲۴ و ۴۸ و ۷۲ در مقایسه با گروه کنترل نشان داد که میزان آپوتوز 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 بقا می‌باشد در سال‌های اخیر با افزایش آمار سرطان، شمار تحقیقات بر روی سرطان تخمدان و روش‌های جدید درمان آن افزایش یافته است (۴۱ و ۳) که یکی از این روش‌ها استفاده از گیاهان دارویی در درمان بیماری سرطان بوده است (۲۵).

گیاه *Salvia officinalis* گیاهی است که در سراسر جهان یافت می‌شود. این گیاه درختچه‌ای دائمی و همیشه سبز با ساقه‌های چوبی، برگ‌های خاکستری و آبی با گل‌های ارغوانی است یکی از گونه‌های گیاهان معطر و دارویی از خانواده نعنائیان (*Lamiaceae*) می‌باشد، که با بیش از ۹۰۰ گونه در جهان شناخته شده است (۳۵). بررسی‌های مختلف اثرات آنتی‌اکسیدانی، ضد میکروب، سرطان، تومور، استرس، اضطراب و افسردگی، آلزایمر و بیماری‌های قلبی عروقی و بهبود حافظه را تأیید کرده و همچنین در درمان بی‌خوابی و سوماضمه نیز مفید اعلام کرده است (۲۸).

در این مطالعه ۳۷ ترکیب از اسانس گیاه مریم‌گلی شناسایی شد. که توژن با ۳۲/۲۳ درصد، کامفور با ۲۳/۷۸ درصد و ۱ - ۸، سینئول با ۱۱/۸۶ درصد، بالاترین میزان ترکیبات تشکیل‌دهنده اسانس مریم‌گلی می‌باشند. تحقیقات فراوانی نیز در مورد تجزیه و تحلیل اسانس‌گونه‌های مختلف این گیاه انجام شده است که در همه این

افزایش دهد. در یک کلام، آلفا توژن از طریق بهبود بیان ژن های p-Akt، CD107a، 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 اتوافازی در هر دو خط تومور شد (۳۲). همچنین در مطالعات مشابه که بر رویه فعالیت ضد تکثیر و مهار 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 او۸-سینئول می باشد که پیش از این تأثیرات آپوپتوتیک آن بر سلول های سرطانی مختلف بررسی و تأیید شده است. یکی از این مطالعات که اثرات ضد سرطانی او۸-سینئول را با استفاده از روش طیف سنجی جرمی (GC/MS) بررسی کرده است. نشان داد که ترکیب او۸-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

(239.692 µg/ml) انجام شد. نتایج نشان داد که گیاه مریم گلی وابسته به دوز و زمان، تکثیر لنفوم و سلول های لوسمیک را مهار می کند (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، cineole-1 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 عمدتاً 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-Akt و p-ERK1/2 را



یا بر اساس گزارش‌های فراوان به عنوان ترکیب فعال زیستی مهم در اسانس مریم‌گلی معرفی شده است که پتانسیل ضد سرطانی در سلول‌های سرطانی ملانوم A375 را داشته است (۳۳).

### نتیجه‌گیری

در مجموع با بیان این مطلب که اسانس مریم‌گلی، با هدف قرار دادن سلول‌های سرطانی و با القاء مرگ سلولی باعث پیشگیری از فعالیت‌های تومورزایی در سلول‌های سرطانی می‌شود. بنابراین هدف انجام این تحقیق بررسی اثر آپوپتوز مهار رشد سلولی، اسانس مریم‌گلی به بر روی سلول‌های 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 سلول‌های سرطانی تخمدان بیرون تنی و درون تنی می‌باشد که به عنوان داروی مکمل برای درمان سرطان استفاده شود.

یک گزینه برای درمان ضایعات کبدی باشد (۱۷). این ترکیب همراه با اتانول می‌تواند 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 سلول‌های سرطانی پوست ناشی از UVB می‌شود (۱۶). بررسی‌ها نشان داده که این ماده باعث القاء آپوپتوز از مسیرهای میتوکندریایی و MAPKs در سلول‌های KB بوده است (۴). همچنین آلفا-کاربوفیلین، یکی دیگر از ترکیبات شناسایی شده در اسانس این گیاه می‌باشد که دارای فعالیت ضد تکثیری علیه سلول‌های 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 می‌دهد (۱۴). و علاوه بر آن قادر به القاء آپوپتوز در سلول‌های سرطان ریه، رده A549 است (۱۵). آلفا-همولن، در برابر سلول‌های سرطانی پروستات رده LNCap اثرات مهاری نشان داده است (۳۴).

### منابع

- 1- AlMotwaa, S.M., Alkhatib, M.H. and Alkreaty, 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  $\gamma$ -linolenic acid from borage oil containing ethanol and 1, 8-cineole. *Journal of*

- 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 *Salvia 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.  $\beta$ -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

- 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 stibianus* Lacaita (Asteraceae) on human cancer cell lines. *Natural product research*, 23(18), pp.1707-1718.
- 35- Valiyari, S., Baradaran, B., Abdolizadeh, 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., Kubitzka, 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  $\alpha$ -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.

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

Adeli Z.<sup>1</sup>, Rajabian M.<sup>1</sup>, Sobhanian H.<sup>1</sup> and Zamani Z.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Dept. of Biology, Payame Noor University, Mailbox 3697\_19395, Tehran, I.R. of Iran.

<sup>2</sup> 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 IC<sub>50</sub> 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*.