

## تأثیر مصرف عصاره مریم‌گلی بر سطوح سرمی کاسپاز ۳ به دنبال یک جلسه دویدن در سراسیبی

حسن فرجی<sup>۱</sup>، تریفه بابایی<sup>۲</sup>

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۱۱/۱۶

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۱۰/۱۸

### چکیده

**هدف:** هدف از تحقیق حاضر بررسی تأثیر مصرف عصاره مریم‌گلی بر سطوح سرمی کاسپاز ۳ به دنبال یک جلسه دویدن در سراسیبی بود.

**روش شناسی:** ۱۲ مرد سالم (سن:  $24/38 \pm 2/75$ ، وزن:  $75/57 \pm 5/48$ ، BMI:  $24/1 \pm 69/70$ ) به صورت تصادفی در دو گروه مکمل مریم‌گلی و دارونما به صورت متقاطع قرار گرفتند. آزمودنی‌ها به مدت دو هفته کپسول‌های ۱۰۰ میلی‌گرمی عصاره مریم‌گلی (روزانه دو عدد) یا دارونما را مصرف کردند. پس از ۲ هفته، در پانزدهمین روز، یک جلسه فعالیت ورزشی نوار گردان با شیب منفی را انجام دادند. پروتکل ورزشی شامل یک جلسه فعالیت ورزشی با شیب منفی ۱۲ درصد با شدت ۷۰ درصد ضربان قلب بیشینه تا خستگی ارادی (میانگین خستگی ارادی آزمودنی‌ها ۳۰ دقیقه بود). خون‌گیری در دو مرحله قبل و بلافاصله بعد از جلسه ورزش انجام گرفت.

**یافته‌ها:** بین گروه مکمل و گروه دارونما در سطوح سرمی کاسپاز ۳ تفاوت معنی‌داری در پیش‌آزمون مشاهده نشد ( $p=0/134$ ). نتایج آزمون تعقیبی بونفرونی نشان داد که در گروه مکمل تغییرات سطوح کاسپاز در پس‌آزمون نسبت به پیش‌آزمون از لحاظ آماری معنی‌دار نبود ( $p=0/650$ ). در گروه دارونما سطوح کاسپاز ۳ در پس‌آزمون نسبت به پیش‌آزمون به صورت معنی‌داری بالاتر بود ( $p=0/01$ ).

**نتیجه‌گیری:** نتایج تحقیق حاضر نشان داد که دویدن در سراسیبی به‌عنوان انقباضات اکستریک ممکن است از طریق افزایش سطوح کاسپاز ۳ به آپوپتوز سلولی منجر شود، اما مصرف کوتاه‌مدت مکمل مریم‌گلی به‌احتمال زیاد منجر به مهار مرگ سلولی ناشی از ورزش می‌شود. اگرچه نتایج حاضر هنوز نیاز به مطالعات بیشتری دارد اما می‌تواند برای استفاده افراد درگیر در فعالیت‌های بدنی شدید مفید باشد.

**واژگان کلیدی:** آپوپتوز، سراسیبی، کاسپاز ۳، مریم‌گلی.

۱- استادیار فیزیولوژی ورزشی، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد میروان، میروان، ایران.

✉ نویسنده مسئول:

[faraji.hassan@iau.ac.ir](mailto:faraji.hassan@iau.ac.ir)

۲- کارشناسی ارشد فیزیولوژی ورزشی، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد میروان، میروان، ایران.

ISSN: ۲۹۸۰-۸۹۶۰

تمامی حقوق این مقاله برای نویسندگان محفوظ است.

صاحب امتیاز و ناشر: دانشگاه کردستان

شاپای الکترونیکی: ۲۹۸۰-۸۹۶۰

نوع دسترسی: آزاد

DOI: <https://doi.org/10.22034/ren.2025.142916.1069>



Copyright © The authors

ارجاع دهی:

Faraji H, Babaie T. The Effect of Salvia Consumption on Serum Levels of Caspase-3 Following One Session Downhill Running. *Research in Exercise Nutrition* 2024;3(1):37-46. <https://doi.org/10.22034/ren.2025.142916.1069>



## The Effect of *Salvia officinalis* Consumption on Serum Levels of Caspase-3 Following One Session Downhill Running

Hassan Faraji<sup>1</sup>✉, Tarifa Babaie<sup>2</sup>

Received: 2025/01/07

Accepted: 2025/02/04

### Abstract

**Aim:** The purpose of this study was to investigate the effect of *Salvia officinalis* extract on the serum levels of caspase 3 after a downhill running session.

**Method:** 12 healthy men (age:  $24.38 \pm 2.75$ , weight:  $75.57 \pm 5.48$ , BMI:  $24.69 \pm 1.70$ ) were randomly assigned to two groups of sage supplement and placebo in a crossover manner. Subjects consumed 100 mg capsules of sage extract (two per day) or placebo for two weeks. After 2 weeks, they performed one session of exercise on a treadmill with a negative slope on one day. The exercise protocol included one session of exercise with a negative slope of 12% at an intensity of 70% of maximum heart rate until voluntary fatigue (the average voluntary fatigue of the subjects was 30 minutes). Blood sampling was performed in two stages before and immediately after the exercise session.

**Results:** There was no significant difference in serum caspase 3 levels between the supplement group and the placebo group in the pre-test ( $p=0.134$ ). The results of the Bonferroni post-hoc test showed that in the supplement group, the changes in caspase levels in the post-test compared to the pre-test were not statistically significant ( $p=0.650$ ). In the placebo group, the levels of caspase 3 in the post-test compared to the pre-test were significantly higher ( $p=0.01$ ).

**Conclusion:** The results of the present study showed that running downhill as eccentric contractions may lead to cell apoptosis through increasing caspase 3 levels, but short-term consumption of *Salvia officinalis* supplement is likely to inhibit exercise-induced cell death. Although the present results still require further studies, they can be useful for people involved in intense exercise.

**Key words:** Apoptosis, Downhill, Salvia, Caspase 3.

<sup>1</sup>. Assistant Professor of Exercise Physiology, department of physical education and sport sciences, Marivan branch, Islamic Azad University, Marivan, Iran.

✉ **Corresponding author:**  
[farajienator@gmail.com](mailto:farajienator@gmail.com)

<sup>2</sup>. MSc in Exercise Physiology, Department of Physical Education and Sport Sciences, Islamic Azad University, Marivan Branch, Marivan, Iran.

ISSN:2980-8960

All rights of this article are reserved for authors.

**Owner and Publisher:** University of Kurdistan.

**Journal ISSN (online):** 2980-8960

**Access Type:** Open Access

**DOI:** <https://doi.org/10.22034/ren.2025.143094.10>



Copyright ©The authors

### Citation:

Faraji H, Babaie T. The Effect of *Salvia* Consumption on Serum Levels of Caspase-3 Following One Session Downhill Running. *Research in Exercise Nutrition* 2024;3(1):37-46.  
<https://doi.org/10.22034/ren.2025.142916.1069>

## مقدمه

آپوپتوز یک برنامه فیزیولوژیکی و بسیار محافظت‌شده مرگ سلولی است که برای توسعه طبیعی و هوموستاز بافت حیاتی است. آپوپتوز نقش مهم فیزیولوژیکی طی رشد جنین و در کنترل تعداد سلول‌ها در بافت‌های قابل تکثیر دارد. آپوپتوز با متراکم شدن هسته، تجزیه DNA و آزادسازی سیتوکروم C میتوکندریایی به سیتوپلاسم مشخص می‌شود. برنامه آپوپتوزی توسط یک آبشار از کاسپازهای بسیار ویژه اجرا می‌شود (۱).

آبشارهای سیگنالینگ آپوپتوزی از طریق چندین مسیر آغاز می‌شوند. مسیر میتوکندریایی می‌تواند از طریق آسیب‌های داخل سلولی یا سیگنال‌های استرسی آغاز شود که باعث آزاد شدن سیتوکروم c از میتوکندری به داخل سیتوزول، تشکیل آپوپتوزوم و فعال‌سازی کاسپاز-۹ می‌گردد (۲). مسیر استرسی شبکه آندوپلاسمی (ER) می‌تواند با انباشت پروتئین‌های ناقص و یا انقباضی در ER آغاز شود که می‌تواند منجر به ایجاد استرس ER، انتشار  $Ca^{2+}$ ، فعال‌سازی کالپاین و فعال شدن کاسپاز ۱۲ و کاسپاز ۹ شود (۳). هنگامی که  $Ca^{2+}$  افزایش می‌یابد، فعال شدن کاسپاز ۱۲ وابسته به m-کالپاین (یا کاسپاز ۷) سبب آپوپتوز می‌گردد. به‌طور موازی افزایش سطوح  $Ca^{2+}$  منجر به فعال شدن وابسته به کالپاین پروتئین‌های دخیل در نفوذپذیری غشاء میتوکندریایی (پروتئین تعاملی Bid) Bcl-2، پروتئین مرتبط با پروتئین X (Bax) می‌شود (۱).

کاسپازها، پروتئازهای هستند که به‌عنوان آغازکننده‌ها و افکتورهای ضروری فرآیند آپوپتوزی عمل می‌کنند. آبشار کاسپازی توسط فعال‌سازی کاسپازهای آغازگر به‌واسطه اتوپروتئولیز آغاز می‌شود. کاسپازهای آغازگر به‌نوبه خود، کاسپازهای افکتور (کاسپازهای ۳، ۶، ۷) را فعال می‌کنند که به فرآیند آپوپتوز منجر می‌گردد (۴). کاسپاز ۳ یکی از مهم‌ترین پروتئازهای افکتور در مسیر آپوپتوز می‌باشد. کاسپاز ۳ تا زمانی که کاسپازهای آغازگر به‌وسیله پروتئولیز مستقیم فعال می‌کنند، به‌صورت خاموش باقی می‌ماند. کاسپاز ۳ فعال‌شده، مهارکننده DNAas فعال‌کننده کاسپاز را می‌شکند و به مرگ سلولی منجر می‌شود (۵). از سوی دیگر، مشخص شده است که گونه‌های اکسیژن واکنش‌پذیر (ROS) و استرس اکسایشی محرک‌های قوی برای القای آپوپتوز هستند. ROS منجر به کاهش Bcl-2 می‌شود و لایه خارجی غشای میتوکندری را دپلاریزه می‌کند. ROS یکی از عوامل افزایش استرس میتوکندریایی است و سبب افزایش نفوذپذیری غشا میتوکندری می‌گردد و در نتیجه منجر به افزایش پروتئین BAX و در نهایت افزایش کاسپازها می‌شود (۶).

مسیرهای سیگنالی آپوپتوز در پستانداران به محیط ردوکس درون سلولی حساس است و بنابراین می‌تواند با استرس اکسایشی فعال یا غیرفعال شوند. بنابراین، مسیرهای سیگنالی سلولی آپوپتوز می‌تواند به‌طور مستقیم یا غیرمستقیم از طریق اختلال تعادل ردوکس تحت تأثیر ورزش قرار بگیرد (۷). نشان داده شده است که ورزش منظم منجر به کاهش آپوپتوز و تجزیه DNA در عضله اسکلتی می‌شود که اثرات آن می‌تواند توسط چندین مکانیسم بالقوه، از جمله تغییر بیان ژن و پروتئین چندین پروتئین آپوپتوزی مانند Bax، Bcl-2 و کاسپازها واسطه‌گری شود. در مقابل، به‌طور کلی پذیرفته شده است که ورزش حاد با افزایش تکه‌تکه شدن DNA و توسعه آپوپتوز مرتبط است (۸، ۹).

برای کسب سازگاری تمرین در بسیاری از ورزشکاران، ورزش حاد و پیش‌رونده اجتناب‌ناپذیر است. ورزش شدید یک نوع استرس فیزیولوژیکی است که باعث تغییرات شدید هموستازی در بدن می‌شود که به‌نوبه خود موجب اختلال در عملکرد ایمنی می‌شود (۶). قبلاً تصور می‌شد که این اختلالات به‌طور عمده به علت فرآیندهای التهابی و نکروزی هستند، اما مطالعات اخیر نشان داده‌اند که آپوپتوز نقش مهمی در انواع مختلف بافت‌ها دارد (۱۰). اختلال در تنظیم آپوپتوز به‌عنوان یک مکانیسم اساسی در آسیب‌های متعدد شناخته شده است (۶). ورزش شدید باعث افزایش تولید ROS و سیتوکین‌های التهابی می‌شود که می‌تواند سیگنالینگ آپوپتوزی را تحت تأثیر قرار دهد (۱۰).

مطالعات اندکی اثر ورزش حاد اکستریک بر نشانگرهای آپوپتوزی را در انواع مختلف سلول یا گردش خون بررسی کرده‌اند. در یک مطالعه انسانی، ورزش مقاومتی حاد منجر به افزایش سطوح سرمی کاسپاز ۹ در افراد تمرین کرده شد (۱۱). به‌طور مشابه، سطوح سرمی کاسپاز ۹، p53، و کاسپاز ۳ به‌طور معنی‌داری پس از ورزش مقاومتی حاد با ۸۰ درصد یک تکرار بیشینه در مردان تمرین نکرده جوان افزایش یافت (۱۲، ۱۳).

اکثر مطالعات پروتکل‌های اکستریک را به شکل دویدن روی تردمیل با شیب منفی مورد استفاده قرار داده‌اند. دویدن در سراسی، یک بخش اکستریک بزرگ دارد که موجب آسیب بیشتر سلولی نسبت به دویدن در سربالایی و یا سطح صاف می‌شود (۱۴). بنابراین، دویدن در سراسی می‌تواند سبب آسیب معنی‌دار مکانیکی و واکنش التهابی آن شود که منجر به آپوپتوز در حیوانات و انسان‌ها می‌شود (۱۵، ۱۶). یک مطالعه نشان داد که دویدن با شیب منفی منجر به افزایش غلظت Bax در سلول‌های ایمنی پس از ۴۰ دقیقه دویدن با ۷۰٪  $VO_{2max}$  می‌شود (۱۷).

از سویی دیگر، شواهد نشان می‌دهد مصرف برخی از داروهای گیاهی در کاهش آپوپتوز نقش دارد. تحقیقات اخیر بر روی

محققان می‌توانند پیامدهای انتخاب‌های گیاهان دارویی بر سلامت سلولی و پیشگیری از مرگ آنها تحت شرایط سخت بدنی را بهتر درک کنند. بنابراین هدف از تحقیق حاضر تأثیر مصرف عصاره مریم‌گلی بر سطوح سرمی کاسپاز ۳ به دنبال یک جلسه دویدن درسراسایی در افراد جوان غیر ورزشکار می‌باشد. ما فرض کردیم که مصرف کوتاه‌مدت عصاره مریم‌گلی منجر به کاهش سطوح کاسپاز ۳ ناشی از ورزش می‌گردد.

### روش‌شناسی

پژوهش حاضر از نوع نیمه تجربی و با نمونه‌های انسانی بوده که می‌تواند دارای جنبه کاربردی نیز باشد. این تحقیق با استفاده از یک طرح تصادفی متقاطع با یک دوره پاک‌سازی (واش‌اوت) ۲ هفته‌ای انجام شد، بنابراین هر آزمودنی به‌عنوان کنترل خود کاربرد دارد. جامعه آماری پژوهش حاضر را مردان جوان با دامنه سنی ۲۰-۲۷ سال تشکیل می‌دادند. روش نمونه‌گیری به‌صورت در دسترس و داوطلبانه بود و از بین داوطلبان که شرایط لازم برای شرکت در پژوهش را داشتند، ۱۲ نفر به صورت تصادفی انتخاب شدند. شرایط ورود به این پژوهش شامل عدم اعتیاد به الکل، سیگار، مواد مخدر، عدم فعالیت ورزشی منظم در ۶ ماه گذشته، عدم آسیب عضلانی-اسکلتی، نداشتن سابقه بیماری مزمن و مشکل ارتوپدی بود. همچنین از آزمودنی‌ها خواسته شد که از مصرف مکمل‌های دیگر طی دوره تحقیق پرهیز نمایند. شرایط خروج شامل ناراحتی گوارشی، عدم شرکت منظم در اجرای پژوهش و آسیب‌های جسمانی بود. در جلسه اول پس از توضیحات اولیه در خصوص نحوه اجرای آزمون و خطرات احتمالی آن، آزمودنی‌ها فرم اطلاعات فردی و پزشکی و رضایت‌نامه را به‌دقت مطالعه کرده و تکمیل کردند. سپس آزمودنی‌ها به‌صورت تصادفی در یکی از دو گروه مکمل و دارونما قرار گرفتند. آزمودنی‌ها به مدت ۲ هفته عصاره مریم‌گلی یا دارونما را مصرف کردند. در پانزدهمین روز یک جلسه فعالیت ورزشی ترمیم با شیب منفی را انجام دادند. خونگیری در دو مرحله قبل و بلافاصله بعد از جلسه ورزش انجام گرفت.

### پروتکل فعالیت ورزشی

آزمودنی‌ها در روز آزمون پس از تعویض لباس‌ها و پوشیدن لباس ورزشی، به مدت ۱۰ دقیقه استراحت غیر فعال داشتند. پس از ۱۰ دقیقه استراحت نمونه خونی اول گرفته شده و آزمودنی‌ها قبل از اجرای فعالیت ورزشی، به منظور گرم کردن پنج دقیقه حرکات کششی و نرمش بدنی انجام دادند و سپس روی نوار گردان با شیب صفر درجه، پنج دقیقه با سرعت ۱/۵ کیلومتر در ساعت شروع به گرم کردن کردند. پس از آن در مدت دو دقیقه با افزایش سرعت نوار گردان، آزمودنی‌ها با شیب منفی ۱۲ درصد به ضربان

آنتی‌اکسیدان‌های پلی فنولی موجود در برخی از ادویه‌ها و گیاهان مانند مریم‌گلی، زرماری و آویشن تمرکز کرده‌اند (۱۸). جایگزینی آنتی‌اکسیدان‌های مصنوعی با ترکیبات طبیعی در صورت اثربخش بودن ممکن است تأثیر مثبتی بر درمان آسیب‌های مختلف انسان داشته باشد (۱۹).

گیاه مریم‌گلی یکی از بزرگ‌ترین انواع خانواده نعنائیان است که بیش از ۹۰۰ گونه در جهان دارد و بالغ‌بر ۱۷ گونه آن از ایران گزارش شده است (۲۰، ۲۱). مریم‌گلی دارای چندین ترکیب فعال نظیر توپون، سینئول، بورنتول، پینن، فلاونوئید، ساپونین، گلیکوزید، رزین، ویتامین C ویتامین E، تانن، مواد صمغی و دیتیرین می‌باشد (۲۲). مریم‌گلی به‌طور گسترده‌ای در طب سنتی در سراسر جهان استفاده می‌شود. مریم‌گلی به علت فعالیت‌های بیولوژیکی آن، از جمله ضد باکتریایی، ضد اسپاسم، هموستاتیک، سیتوتوکسیک و ضد سرطانی به‌طور گسترده‌ای در طب سنتی در سراسر جهان مورد استفاده قرار می‌گیرد (۲۳). از زمان‌های قدیم مریم‌گلی در درمان اختلالات مختلف مانند سل، پسوریازیس و اگزما مورد استفاده قرار گرفته است (۱۸).

در مطالعات دیگر خصوصیات آنتی‌اکسیدانی ترکیبات جداشده از مریم‌گلی نشان داده شده است. وو و همکاران (۲۰۱۲) از روش پایداری روغن برای ارزیابی فعالیت‌های آنتی‌اکسیدانی برخی از اجزای مریم‌گلی استفاده کردند. در بین اجزای مریم‌گلی، کارنوسول، روسمانول، اپی-روسمانول، ایزوروسمانول، گالدوسول و اسید کارنوزیک، فعالیت قابل‌ملاحظه آنتی‌اکسیدانی قوی داشتند که مشابه با  $\alpha$ -توکوفرول بود. اسید روسمارینیک و کارنوسول ترکیبات اصلی تمام عصاره‌های آنتی‌اکسیدانی فنی جداشده از مریم‌گلی است (۲۴). علاوه بر این در یک مطالعه جانتوا و همکاران (۲۰۱۴) نشان دادند که عصاره مریم‌گلی در محیط کشت منجر به افزایش آپوپتوز (کاسپاز ۳، کاسپاز ۸ و کاسپاز ۹) در سلول‌های سرطانی می‌گردد (۱۸). بر اساس دانش ما، در ارتباط با تأثیر عصاره مریم‌گلی بر شاخص‌های آپوپتوزی در مطالعات انسانی به‌صورت مستقل و یا به دنبال یک جلسه فعالیت حاد تاکنون مطالعه‌ای انجام نشده است. درحقیقت مریم‌گلی حاوی ترکیباتی است که ممکن است از سلول‌ها در برابر استرس اکسیداتیو محافظت کند، که به عنوان موثر بر آپوپتوز شناخته شده است. بررسی چگونگی تأثیر مصرف مریم‌گلی بر فعالیت کاسپاز ۳ نه تنها مرتبط بلکه ضروری است. اطلاعات جدید در این زمینه علم تغذیه را با زیست‌شناسی سلولی پیوند می‌دهد و به طور بالقوه راه‌های جدیدی را برای استراتژی‌های پیشگیری از استرس سلولی و حتی استراتژی‌های درمانی در برابر بیماری‌هایی که آپوپتوز نقش مهمی ایفا می‌کند، کشف می‌کند. با توضیح این مکانیسم‌ها،

## یافته‌ها

در جدول (۱) میانگین و انحراف استاندارد ویژگی‌های توصیفی آزمودنی‌ها در هر دو گروه کنترل و تمرین هوازی ارائه شده است. نتایج آزمون آنالیز واریانس مکرر با رعایت فرض کرویت و تجانس واریانس‌ها نشان داد که اثر تعاملی گروه و زمان با  $P=0/134$ ،  $F=860/1$  معنی‌دار نبود. بنابراین بین گروه مکمل و گروه دارونما بر سطوح سرمی کاسپاز ۳ تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد. با توجه به معنی دار بودن اثر زمان  $P=0/039$ ،  $F=941/4$ ، از آزمون تعقیبی بونفرونی تعدیل شده برای مقایسه مراحل اندازه‌گیری استفاده شد. نتایج آزمون تعقیبی بونفرونی نشان داد که در گروه مکمل تغییرات سطوح کاسپاز در پس‌آزمون نسبت به پیش‌آزمون از لحاظ آماری معنی‌دار نبود ( $P=0/650$ ). در گروه دارونما سطوح کاسپاز ۳ در پس‌آزمون نسبت به پیش‌آزمون به صورت معنی‌داری افزایش یافت ( $P=0/01$ ). (شکل ۱).

### جدول ۱. میانگین و انحراف معیار ویژگی‌های توصیفی

متغیر	میانگین
سن (سال)	۲۴/۲±۳۸/۷۵
قد (متر)	۱۷۵/۳±۴۱/۳۸
وزن (کیلوگرم)	۷۵/۵±۵۷/۴۸
BMI (کیلوگرم بر مترمربع)	۲۴/۱±۶۹/۷۰

## بحث و نتیجه‌گیری

مطالعات محدودی تأثیر ورزش حاد را بر نشانگرهای آپوپتوز در انسان مورد بررسی قرار داده‌اند. فعالیت ورزشی به‌ویژه انقباضات اکستریک (که منجر به تحریک آسیب بافتی می‌گردد) یک محرک قدرتمند فیزیولوژیکی است که می‌تواند سیگنالینگ‌های متعدد خارج سلولی و درون‌سلولی در انواع سلول‌های مختلف و متعاقب آن در گردش خون تغییر دهد (۱). مکانیسم‌های اساسی تأثیر ورزش اکستریک بر آپوپتوز به‌طور کامل مشخص نشده است. با این حال، با توجه به مطالعه حاضر مشخص شد که ۴۰ دقیقه ورزش اکستریک برای تحریک سیگنالینگ داخل سلولی (افزایش سطوح کاسپاز ۳) که منجر به آپوپتوز می‌شود، کافی می‌باشد. نشان داده شده است که ورزش اکستریک منجر به افزایش کاسپاز ۳ عضلانی (۲) و غلظت Bax (۳) می‌شود. به‌طور

قلب هدف (۷۰ درصد ضربان قلب بیشینه) می‌رسیدند و فعالیت دویدن را تا خستگی ارادی که بر اساس آزمون اولیه در جلسات آشنا سازی مشخص شده بود (میانگین خستگی ارادی آزمودنی‌ها ۳۰ دقیقه بود)، ادامه می‌دادند. حداکثر ضربان قلب هر آزمودنی بر اساس معادله سن-۲۲۰ محاسبه شد. کنترل ضربان قلب آزمودنی‌ها به وسیله ضربان سنج پولار متصل به دستگاه ترمیل کنترل می‌شد.

### روش مصرف عصاره مریم‌گلی

آزمودنی‌ها به مدت دو هفته کپسول‌های ۱۰۰ میلی‌گرمی عصاره مریم‌گلی (روزانه دو عدد) یا دارونما را مصرف کردند. شرکت دارویی گل دارو محصولی از گیاه مریم‌گلی به نام سالویگل را تولید می‌کند که به‌صورت قرص روکش‌دار است و هر قرص شامل ۱۰۰ میلی‌گرم عصاره خشک سرشاخه‌های جوان گیاه مریم‌گلی در جعبه‌های ۳۰ عددی است و مواد مؤثره موجود در آن بر روی برچسب محصول قید شده است. دارونما نیز به صورت کپسول مشابه با مریم‌گلی تهیه شد.

### روش اندازه‌گیری متغیرهای تحقیق

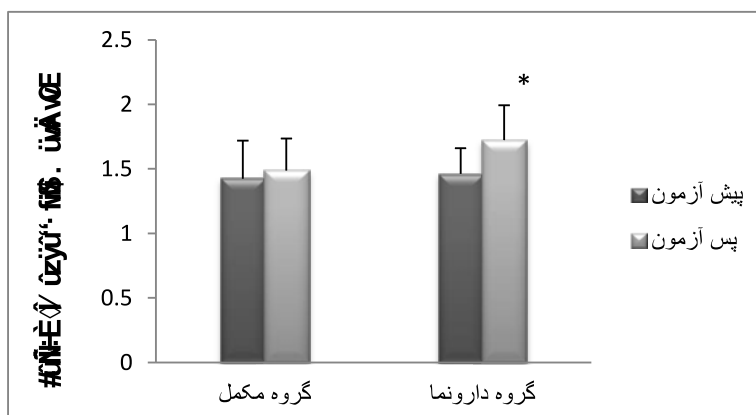
قبل از شروع فعالیت نمونه خونی اول از آزمودنی‌ها گرفته شد و بلافاصله بعد از فعالیت نمونه‌گیری خونی دوم انجام شد. از ورید بازویی آزمودنی‌ها ۱۰ سی‌سی خون گرفته شد. خون لوله‌های آزمایش به‌سرعت سانتریفیوژ (با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۲۰ دقیقه) شدند. سرم جداشده تا زمان اندازه‌گیری در فریز ۲۰- نگهداری شد. سطح کاسپاز ۳ با استفاده از کیت- انسانی ساخت کشور آلمان ( Human Elisa Kit 96t ZellBio GmbH ) (Germany) با حساسیت ۰/۰۱ تا ۰/۰۵۱ نانوگرم در میلی‌لیتر و با CV درون سنجی و برون سنجی کمتر از ۸ و ۱۰ درصد، که از طریق شرکت پادگین طب تهیه شد، با استفاده از روش الایزا مورد سنجش قرار گرفت.

### روش آماری

به منظور اطمینان از طبیعی بودن توزیع داده‌ها از آزمون شاپیرو-ویلک استفاده شد. علاوه بر این فرض برابری واریانس‌ها نیز با استفاده از آزمون لون مورد بررسی قرار گرفت. برای مقایسه بین گروهی با استفاده از آزمون تحلیل واریانس با اندازه‌گیری تکراری با عامل بین جلسه‌ای (اثر تعاملی جلسه \* زمان) برای مقایسه بین مکمل و دارونما استفاده شد. از آزمون تعقیبی بونفرونی (تفاوت پیش‌آزمون با پس‌آزمون) برای مقایسه مراحل اندازه‌گیری در هر گروه استفاده شد. برای تجزیه و تحلیل اطلاعات از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۲۳ و برای رسم نمودارها از نرم‌افزار EXCEL نسخه ۲۰۱۳ استفاده شد. در این بررسی‌ها، مقدار  $P \geq 0/05$  به معنای رد فرض صفر می‌باشد.

(۴). علاوه بر این، کاسپاز ۹ و p53 سرم بلافاصله پس از فعالیت مقاومتی شدید در مردان جوان افزایش یافت (۵).

مشابه، یک جلسه فعالیت شدید روی تردمیل باعث افزایش سطوح سیتوزولی سیتوکروم c و کاسپاز ۳، ۸-، ۹- در موش‌ها می‌شود



شکل ۱. تغییرات سطوح کاسپاز ۳ در دو گروه مکمل و دارونما در پیش‌آزمون و پس‌آزمون \* نشان وجود تفاوت معنی‌دار با پیش‌آزمون.

ثانویه سیتوکروم C برای تغییرات در تعادل بین پروتئین‌های سلول B و در نتیجه فعال شدن کاسپاز ۳ متعاقب آن، (۳) تغییرات در هموستاز کلسیم منجر به فعال شدن پروکاسپاز ۹ و پس‌از آن فعال شدن کاسپاز ۳ (۱۰). اگرچه آسیب‌های عضلانی در تحقیق حاضر مورد بررسی قرار نگرفت، در مطالعات قبلی افزایش آسیب عضلانی ناشی از ورزش اکستریک نشان داده شده است (۱۱). در این راستا، به احتمال زیاد مکانیسمی که سطوح کاسپاز ۳ در مطالعه حاضر افزایش یافته است، مربوط به آسیب‌های عضلانی اسکلتی است که نشان داده شده است بعد از تمرینات برون‌گرا رخ می‌دهند (۱۲). آسیب عضلانی ناشی از ورزش اکستریک می‌تواند منجر به عدم تعادل کلسیم در داخل و اطراف سلول‌های عضلانی و در نتیجه فعال‌سازی کالپاین‌های وابسته به کلسیم منجر شود (۱۲). از طریق این مسیر، کاسپاز ۱۲ فعال می‌شود که باعث یک آبشار کاسپازی و در نتیجه فعال شدن کاسپاز ۳، مستقل از سیتوکروم C و Apaf-1 می‌گردد (۱۳).

با توجه به یافته‌های تحقیق حاضر اگرچه یک جلسه دویدن در سراسیمه منجر به افزایش سطوح کاسپاز ۳ شد، در مقابل، تغییرات قابل توجهی در پاسخ کاسپاز ۳ در گروه مکمل مریم‌گلی وجود نداشت. با توجه به نتایج مشاهده‌شده، کاسپاز ۳ فقط در گروه مکمل مریم‌گلی مهار شد. بر اساس دانش ما، هیچ مطالعه‌ای اثرات مکمل مریم‌گلی را بر سطوح کاسپاز ۳ پس از ورزش

همسو با تحقیق حاضر، شیخ‌الاسلامی و همکاران (۲۰۱۸) نشان دادند که غلظت کاسپاز ۹ و کاسپاز ۳ پس از یک جلسه دویدن در سراسیمه در گروه دارونما به‌طور قابل توجهی افزایش می‌یابد (۶). همچنین فرجی و همکاران (۲۰۱۶) گزارش کردند که فعالیت مقاومتی اکستریک سطوح سرمی کاسپاز ۹ را به‌صورت معنی‌داری در ورزشکاران مرد افزایش می‌دهد (۷).

فعال‌سازی کاسپاز ۸، ۹ و ۱۲ می‌تواند به‌طور مستقیم کاسپاز ۳ را فعال کند. کاسپاز ۳ یک کاسپاز اجرایی که برای مرگ سلولی کارآمد و آغاز قطعه‌قطعه شدن DNA آپوپتوزی لازم است (۸). آزمون‌های گروه دارونما در تحقیق حاضر افزایش قابل توجهی را در سطوح کاسپاز ۳ بعد از فعالیت دویدن روی تردمیل نشان دادند. یافته‌های تحقیق حاضر (افزایش سطوح کاسپاز ۳ بعد از ورزش حاد اکستریک) هم‌راستا با تحقیقات قبلی است. یک جلسه ورزش مقاومتی (۳ × ۱۰ تکرار اکستنشن زانو با ۶۵٪ IRM) منجر به افزایش بیان mRNA کاسپاز ۳ عضله شد (۹). به‌طور مشابه، یک جلسه دویدن تردمیل شدید با سرعت ۲۵ متر بر دقیقه با یک شیب ۵ درجه (۴) و ورزش اکستریک (۲) منجر به افزایش سطح کاسپاز ۳ در عضله رت‌ها شد.

القای آپوپتوز معمولاً از طریق سه مکانیسم رخ می‌دهد: (۱) از طریق اتصال لیگاند به گیرنده Fas توسط TNF $\alpha$ ، (۲) انتقال

است پتانسیل محافظت کبدی داشته باشد (۱۹). این محافظت سلول‌های کبدی در برابر استرس اکسیداتیو و آسیب DNA ناشی از پراکسید هیدروژن از طریق افزایش فعالیت گلوکوتائون پراکسیداز می‌باشد (۲۰). بیشترین ترکیبات آنتی‌اکسیدان مؤثر مریم‌گلی کارنوزول، اسید رزمارینیک و اسید کارنوسیک هستند (۲۱). علاوه بر اسید رزمارینیک، فلاونوئیدهای دیگر مریم‌گلی به‌ویژه کوئرستین و روتین فعالیت‌های آنتی‌اکسیدانی قوی دارند (۲۲). التهاب یکی از علائم اصلی است که در پاسخ به آسیب بافت رخ می‌دهد. فلاونوئیدها و ترپن ترکیباتی هستند که به احتمال زیاد در عمل ضدالتهابی این گیاه کمک می‌کنند. منصورآبادی و همکاران (۲۰۱۵) گزارش کردند که فلاونوئیدهای استخراج‌شده از مریم‌گلی التهاب در موش‌ها را کاهش می‌دهند و اثر ضد درد به شیوه وابسته به دوز دارد (۲۳). اوساکابه و همکاران (۲۰۰۴) کاربرد موضعی اسید رزمارینیک را در مهار التهاب اپیدرم نشان دادند (۲۴). مانول، کارنوزول و اسید اورسولیک از ترپن‌هایی هستند که پتانسیل ضدالتهابی دارند (۲۵). بنابراین احتمالاً اثرات ضد آپوپتوزی گیاه مریم‌گلی به دلیل اثرات آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی آن باشد. با توجه به محدود بودن مطالعات در این زمینه، تحقیقات بیشتری برای بررسی تأثیر گیاه مریم‌گلی بر نشانگرهای آپوپتوزی موردنیاز می‌باشد. اگرچه مکانیسم یا مکانیسم‌های مشخص اثر تعدیل‌کنندگی مریم‌گلی بر مسیرهای آپوپتوز سلولی تاکنون بررسی نشده است اما به نظر می‌رسد اثرات محافظتی عصاره مریم‌گلی عمدتاً به خواص آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی آنها نسبت داده می‌شود. مریم‌گلی حاوی ترکیبات فعال زیستی مختلفی است که می‌تواند استرس اکسیداتیو را کاهش دهد - که نقش مهمی در آپوپتوز در طی ورزش شدید دارد. با کاهش استرس اکسیداتیو، مریم‌گلی ممکن است به جلوگیری از فعال شدن مسیرهای آپوپتوز که توسط گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) تولید شده در طول فعالیت بدنی شدید، تحریک می‌شوند، کمک کند (۳۹).

مطالعه ما بدون محدودیت نبود و نتایج باید با احتیاط تفسیر گردد. و بکارگیری ۴ هفته دوره مکمل سازی گیاهان دارویی جهت سازگاری و اثرات مؤثر کوتاه به نظر می‌رسد و مطالعات آینده باید مدت‌های بیشتری را لحاظ کنند. ما سایر مسیرهای منتهی به

اکسنتریک مورد بررسی قرار نداده است. همان‌طور که در مطالعه حاضر مشاهده شد، مریم‌گلی می‌تواند تأثیر مثبت بر سطوح کاسپاز ۳ داشته باشد.

در رابطه با تأثیر مکمل‌ها بر نشانگرهای آپوپتوزی ناشی از ورزش حاد، یافته‌های تحقیق تاونسند و همکاران (۲۰۱۸) نشان دادند که نشانگرهای سیگنالینگ آپوپتوزی عضله اسکلتی در پاسخ به یک جلسه ورزش مقاومتی سنگین در مردان تمرین نکرده افزایش یافت. افزایش سیگنالینگ در هر دو مسیرهای سلولی آپوپتوز خارجی (FADD، کاسپاز ۸) و داخلی (JNK، Bcl-2، BAD، کاسپاز ۹، P53، کاسپاز ۳) مشاهده شد. علاوه بر این، گزارش کردند که مکمل پلی فنل منجر به کاهش فسفوریلاسیون BAD در ساعات اولیه ریکاوری در مقایسه با گروه دارونما شد. آن‌ها بیان کردند که مکمل پلی فنول چای تأثیر معنی‌داری بر آپوپتوز ناشی از کاسپاز ندارد (۱۴).

مطالعات قبلی اثرات ضد سرطان، آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی مریم‌گلی را نشان داده‌اند. عصاره گیاه مریم‌گلی اثرات ضد آپوپتوز و مهار رشد بر رده‌های سلولی سرطان را نشان داد (۱۵). عصاره مریم‌گلی آزادسازی TNF- $\alpha$  و نیتریک اکسید از ماکروفاژها را افزایش می‌دهد، بنابراین اثر سیتوتوکسیک آن را افزایش می‌دهد (۱۶). این اثرات ممکن است مربوط به وجود چندین ترکیب سیتوتوکسیک و ضد سرطان در مریم‌گلی باشد. در بین ترپنها و ترپنوئیدهای جداسازی شده از مریم‌گلی، کاریوفیلین و  $\alpha$ -هومولن نشان داده شده است که رشد سلول‌های تومور در سرطان پستان و روده بزرگ را مهار می‌کنند (۱۷). به نظر می‌رسد اثرات ضد سرطانی مریم‌گلی ناشی از مهار پروتئین کیناز فعال‌شده با میتوزن، سرکوب ROS و فاکتور رونویسی هسته ای-کاپا B (NF- $\kappa$ B) و کاهش بیان ژن ضدالتهابی سیکلوآکسیژناز ۲- می‌باشد (۱۵). همچنین چند مرحله آنژیوژنز (تکثیر، مهاجرت، چسبندگی و شکل‌گیری لوله)، در سلول‌های اندوتلیال را مهار می‌کند (۱۸). علاوه بر این شواهد مطالعات متعدد نشان می‌دهد که مریم‌گلی دارای فعالیت آنتی‌اکسیدانی قوی است. هورواتوا و همکاران (۲۰۱۶) نشان دادند که مصرف عصاره مریم‌گلی تأثیر مثبتی بر مقاومت سلول‌های کبدی رت‌ها در مقابل استرس اکسیداتیو دارد و ممکن

<sup>1</sup> Horváthová et al.

- caspase-9 forms is frequently lost in human prostate tumors. *Human pathology*. 2012;43(2):229-37, Doi: <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2011.04.024>.
- [5] Harada H, Hiraoka M, Kizaka-Kondoh S. Antitumor effect of TAT-oxygen-dependent degradation-caspase-3 fusion protein specifically stabilized and activated in hypoxic tumor cells. *Cancer research*. 2002;62(7):2013-8, Doi: <https://aacrjournals.org/cancerres/article/62/7/2013/509786/Antitumor-Effect-of-TAT-Oxygen-dependent>.
- [6] Rahimi R, Khbiri P, Faraji H. Effects of caffeine ingestion on resistance exercise-induced apoptosis in athletes: A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Progress in Nutrition*. 2018;20(4):563-9, Doi: <https://doi.org/10.23751/pn.v20i4.6442>.
- [7] Powers SK, Jackson MJ. Exercise-induced oxidative stress: cellular mechanisms and impact on muscle force production. *Physiological reviews*. 2008;88(4):1243-76, Doi: <https://doi.org/10.1152/physrev.00031.2007>.
- [8] Sudo M, Kano Y. Myofiber apoptosis occurs in the inflammation and regeneration phase following eccentric contractions in rats. *The Journal of Physiological Sciences*. 2009;59(6):405, Doi: <https://doi.org/10.1007/s12576-009-0049-3>.
- [9] Sun Y, Cui D, Zhang Z, Zhang T, Shi J, Jin H, et al. Attenuated oxidative stress following acute exhaustive swimming exercise was accompanied with modified gene expression profiles of apoptosis in the skeletal muscle of mice. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2016;2016, Doi: <https://doi.org/10.1155/2016/8381242>.
- [10] Quadriatero J, Alway SE, Dupont-Versteegden EE. Skeletal muscle apoptotic response to physical activity: potential mechanisms for protection. *Applied physiology, nutrition, and metabolism*. 2011;36(5):608-17, Doi: <https://doi.org/10.1139/h11-064>.
- [11] Faraji H, Rahimi R, Sheikholeslami Vatani D, Jafari A. Apoptosis response to different rest periods after resistance exercise in athletes. *Medicina Dello Sport*. 2016;69(2):173-83, Doi: <https://www.minervamedica.it/en/journals/medicina-dello-sport/article.php?cod=R26Y2016N02A0173>.
- آپوپتوزیس سلولی را کنترل نکردیم و اثرات مریم‌گلی بر بافت‌ها مختلف بدنی در مطالعه ما بررسی نشد.
- نتیجه‌گیری:**
- یافته‌های تحقیق حاضر نشان داد که دویدن در سرایشی به‌عنوان انقباضات اکستریک ممکن است از طریق افزایش سطوح کاسپاز ۳ به آپوپتوز سلولی منجر شود، اما مصرف کوتاه‌مدت مکمل مریم‌گلی به احتمال زیاد منجر به مهار مرگ سلولی ناشی از ورزش می‌شود. مطالعات قبلی اثرات مثبت ضدالتهابی و ضد اکسایشی عصاره مریم‌گلی را نشان داده‌اند. این یافته‌ها با نتایج این مطالعه که اثرات ضدآپوپتوزی مریم‌گلی را در افراد جوان به دنبال یک جلسه فعالیت شدید دویدن در سرایشی نشان داد، همسو می‌باشد. باین‌حال، مطالعات بیشتر برای تأیید این مزایا موردنیاز است.
- پیام مقاله:**
- مصرف کوتاه‌مدت مکمل مریم‌گلی ممکن است با تعدیل مرگ سلولی ناشی از ورزش شدید همراه باشد.
- تشکر و قدردانی:** از آزمودنی‌های مطالعه حاضر قدردانی می‌گردد.
- تعارض منافع:** نویسندگان تعارض منافی ندارند.

## منابع

- [1] Kano Y, Sonobe T, Inagaki T, Sudo M, Poole DC. Mechanisms of exercise-induced muscle damage and fatigue: Intracellular calcium accumulation. *The Journal of Physical Fitness and Sports Medicine*. 2012;1(3):505-12, Doi: <https://doi.org/10.7600/jpfsm.1.505>.
- [2] Li P, Nijhawan D, Budihardjo I, Srinivasula SM, Ahmad M, Alnemri ES, et al. Cytochrome c and dATP-dependent formation of Apaf-1/caspase-9 complex initiates an apoptotic protease cascade. *Cell*. 1997;91(4):479-89, Doi: [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)80434-1](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80434-1).
- [3] Rasheva VI, Domingos PM. Cellular responses to endoplasmic reticulum stress and apoptosis. *Apoptosis*. 2009;14(8):996-1007, Doi: <https://doi.org/10.1007/s10495-009-0341-y>.
- [4] Rodríguez-Berriguete G, Galvis L, Fraile B, de Bethencourt FR, Martínez-Onsurbe P, Olmedilla G, et al. Immunoreactivity to caspase-3, caspase-7, caspase-8, and



- the central nervous system. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*. 2006;20(6):427-37, Doi: <https://doi.org/10.1002/ptr.1898> .
- [21] Kuźma Ł, Skrzypek Z, Wysokińska H. Diterpenoids and triterpenoids in hairy roots of *Salvia sclarea*. *Plant cell, tissue and organ culture*. 2006;84(2):171-9, Doi: <https://doi.org/10.1007/s11240-005-9018-6> .
- [22] Lu Y, Foo LY. Polyphenolics of *Salvia*—a review. *Phytochemistry*. 2002;59(2):117-40, Doi: [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(01\)00415-0](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(01)00415-0) .
- [23] Tayarani-Najaran Z, Mousavi SH, Tajfard F, Asili J, Soltani S, Hatamipour M, et al. Cytotoxic and apoptogenic properties of three isolated diterpenoids from *Salvia chorassanica* through bioassay-guided fractionation. *Food and chemical toxicology*. 2013;57:346-51, Doi: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2013.03.037> .
- [24] Wu Y-B, Ni Z-Y, Shi Q-W, Dong M, Kiyota H, Gu Y-C, et al. Constituents from *Salvia* species and their biological activities. *Chemical reviews*. 2012;112(11):5967-6026, Doi: <https://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/cr200058f> .
- [25] Koçtürk S, Kayatekin B, Resmi H, Açıkgöz O, Kaynak C, Özer E. The apoptotic response to strenuous exercise of the gastrocnemius and solues muscle fibers in rats. *European journal of applied physiology*. 2008;102(5):515-24, Doi: <https://doi.org/10.1007/s00421-007-0612-7> .
- [26] Elmore S. Apoptosis: a review of programmed cell death. *Toxicologic pathology*. 2007;35(4):495-516, Doi: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1080/01926230701320337> .
- [27] Yang Y, Jemiolo B, Trappe S. Proteolytic mRNA expression in response to acute resistance exercise in human single skeletal muscle fibers. *Journal of applied physiology*. 2006;101(5):1442-50, Doi: <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00438.2006> .
- [28] Rong Y, Distelhorst CW. Bcl-2 protein family members: versatile regulators of calcium signaling in cell survival and apoptosis. *Annu Rev Physiol*. 2008;70:73-91, Doi: <https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.70.021507.105852> .
- [29] Phaneuf S, Leeuwenburgh C. Apoptosis and exercise. *Medicine and science in sports and*
- [12] Boroujerdi S, Rahimi R. The apoptotic response to resistance exercise with different intensities in athletes. *Med Sport*. 2011;64(1):31-44, Doi: <https://www.minervamedica.it/en/journals/medicina-dello-sport/article.php?cod=R26Y2011N01A0031> .
- [13] Sharafi H, Rahimi R. The effect of resistance exercise on p53, caspase-9, and caspase-3 in trained and untrained men. *The Journal of Strength & Conditioning Research*. 2012;26(4):1142-8, Doi: [10.1519/JSC.0b013e31822e58e5](https://doi.org/10.1519/JSC.0b013e31822e58e5) .
- [14] Sheikholeslami-Vatani D, Faraji H. Influence of Creatine Supplementation on Apoptosis Markers After Downhill Running in Middle-Aged Men: A Crossover Randomized, Double-Blind, and Placebo-Controlled Study. *American journal of physical medicine & rehabilitation*. 2018;97(11):825-31, Doi: [10.1097/PHM.0000000000000977](https://doi.org/10.1097/PHM.0000000000000977) .
- [15] Park K-S, Lee M-G. Effects of unaccustomed downhill running on muscle damage, oxidative stress, and leukocyte apoptosis. *Journal of exercise nutrition & biochemistry*. 2015;19(2):55, Doi: <https://doi.org/10.5717/jenb.2015.15050702> .
- [16] Park K-S, Sedlock DA, Navalta JW, Lee M-G, Kim S-H. Leukocyte apoptosis and pro-/anti-apoptotic proteins following downhill running. *European journal of applied physiology*. 2011;111(9):2349-57, Doi: <https://doi.org/10.1007/s00421-011-1907-2> .
- [17] Park K-S, Sedlock DA, Navalta JW. Exercise-induced muscle damage and apoptotic protein expression in immune cells. *Federation of American Societies for Experimental Biology*; 2007, Doi: <https://doi.org/10.1096/fasebj.21.6.A1345> .
- [18] Jantová S, Hudec R, Sekretár S, Kučerák J, Melušová M. *Salvia officinalis* L. extract and its new food antioxidant formulations induce apoptosis through mitochondrial/caspase pathway in leukemia L1210 cells. *Interdisciplinary toxicology*. 2014;7(3):146-53, Doi: [10.2478/intox-2014-0020](https://doi.org/10.2478/intox-2014-0020) .
- [19] Willcox JK, Ash SL, Catignani GL. Antioxidants and prevention of chronic disease. *Critical reviews in food science and nutrition*. 2004;44(4):275-95, Doi: <https://doi.org/10.1080/10408690490468489> .
- [20] Imanshahidi M, Hosseinzadeh H. The pharmacological effects of *Salvia* species on

- 2004;18(4):457-65, Doi: <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2004.01.001> .
- [38] Horváthová E, Srančíková A, Regendová-Sedláčková E, Melušová M, Meluš V, Netrová J, et al. Enriching the drinking water of rats with extracts of *Salvia officinalis* and *Thymus vulgaris* increases their resistance to oxidative stress. *Mutagenesis*. 2015;31(1):51-9, Doi: <https://doi.org/10.1093/mutage/gev056> .
- [39] Kozics K, Klusová V, Srančíková A, Mučaji P, Slameňová D, Hunáková L, et al. Effects of *Salvia officinalis* and *Thymus vulgaris* on oxidant-induced DNA damage and antioxidant status in HepG2 cells. *Food chemistry*. 2013;141(3):2198-206, Doi: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2013.04.089> .
- [40] Cuvelier ME, Richard H, Berset C. Antioxidative activity and phenolic composition of pilot-plant and commercial extracts of sage and rosemary. *Journal of the American Oil Chemists' Society*. 1996;73(5):645-52, Doi: <https://doi.org/10.1007/BF02518121> .
- [41] Azevedo MI, Pereira AF, Nogueira RB, Rolim FE, Brito GA, Wong DVT, et al. The antioxidant effects of the flavonoids rutin and quercetin inhibit oxaliplatin-induced chronic painful peripheral neuropathy. *Molecular pain*. 2013;9(1):53. Doi: <https://doi.org/10.1186/1744-8069-9-53> .
- [42] Mansourabadi AH, Sadeghi HM, Razavi N, Rezvani E. Anti-inflammatory and analgesic properties of Salvigenin, *Salvia officinalis* flavonoid extracted. *Advanced Herbal Medicine*. 2015;1(3):31-41, Doi: <https://fnp.skums.ac.ir/Article/fnp-23> .
- [43] Osakabe N, Yasuda A, Natsume M, Yoshikawa T. Rosmarinic acid inhibits epidermal inflammatory responses: anticarcinogenic effect of *Perilla frutescens* extract in the murine two-stage skin model. *Carcinogenesis*. 2004;25(4):549-57, Doi: <https://doi.org/10.1093/carcin/bgh034> .
- [44] Baricevic D, Sosa S, Della Loggia R, Tubaro A, Simonovska B, Krasna A, et al. Topical anti-inflammatory activity of *Salvia officinalis* L. leaves: the relevance of ursolic acid. *Journal of ethnopharmacology*. 2001;75(2-3):125-32, Doi: [https://doi.org/10.1016/S0378-8741\(00\)00396-2](https://doi.org/10.1016/S0378-8741(00)00396-2) .
- exercise. 2001;33(3):393-6, Doi: <https://doi.org/10.1097/00005768-200103000-00010> .
- [30] Warren GL, Ingalls CP, Lowe DA, Armstrong R. What mechanisms contribute to the strength loss that occurs during and in the recovery from skeletal muscle injury? *Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy*. 2002;32(2):58-64, Doi: <https://www.jospt.org/doi/10.2519/jospt.2002.32.2.58> .
- [31] Gissel H. The role of Ca<sup>2+</sup> in muscle cell damage. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2006;1066(1):166-80, Doi: <https://doi.org/10.1196/annals.1363.013> .
- [32] Nakagawa T, Yuan J. Cross-talk between two cysteine protease families: activation of caspase-12 by calpain in apoptosis. *The Journal of cell biology*. 2000;150(4):887-94, Doi: <https://doi.org/10.1083/jcb.150.4.887> .
- [33] Townsend JR, Stout JR, Jajtner AR, Church DD, Beyer KS, Riffe JJ, et al. Polyphenol supplementation alters intramuscular apoptotic signaling following acute resistance exercise. *Physiological reports*. 2018;6(2), Doi: <https://doi.org/10.14814/phy2.13552> .
- [34] Ghorbani A, Esmaeilzadeh M. Pharmacological properties of *Salvia officinalis* and its components. *Journal of traditional and complementary medicine*. 2017;7(4):433-40, Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2016.12.014> .
- [35] Kontogianni VG, Tomic G, Nikolic I, Nerantzaki AA, Sayyad N, Stosic-Grujicic S, et al. Phytochemical profile of *Rosmarinus officinalis* and *Salvia officinalis* extracts and correlation to their antioxidant and anti-proliferative activity. *Food Chemistry*. 2013;136(1):120-9, Doi: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2012.07.091> .
- [36] El Hadri A, del Rio MG, Sanz J, Coloma AG, Idaomar M, Ozonas BR, et al. Cytotoxic activity of  $\alpha$ -humulene and transcaryophyllene from *Salvia officinalis* in animal and human tumor cells. *An R Acad Nac Farm*. 2010;76(3):343-56, Doi: <https://core.ac.uk/download/pdf/230311668.pdf> .
- [37] Lima CF, Carvalho F, Fernandes E, Bastos MdL, Santos-Gomes P, Fernandes-Ferreira M, et al. Evaluation of toxic/protective effects of the essential oil of *Salvia officinalis* on freshly isolated rat hepatocytes. *Toxicology in vitro*.