

Efecto antimicrobiano de un extracto de la raíz de *Salvia munzii* contra microorganismos de importancia odontológica.

Antimicrobial effect of an extract from the root of *Salvia munzii* against microorganisms of dental importance.

Javier González-Padilla¹, Juan Gamaliel Aceves-Franco¹, Iván Córdova-Guerrero², Laura Díaz-Rubio², Adriana Hernández-Gómez³, *Mario Alberto Isiordia-Espinoza^{1,4}

¹ Especialidad de Endodoncia, Departamento de Clínicas, Centro Universitario de los Altos, Universidad de Guadalajara. Tapatitlán de Morelos, Jalisco, México, ² Facultad de Ciencias Químicas e Ingeniería, Universidad Autónoma de Baja California, Tijuana, México. ³ Departamento de Ciencias de la Salud, División de Ciencias Biomédicas, Centro Universitario de los Altos, Universidad de Guadalajara. Tapatitlán de Morelos, Jalisco, México. ⁴ Departamento de Clínicas, División de Ciencias Biomédicas, Centro Universitario de los Altos, Universidad de Guadalajara. Tapatitlán de Morelos, Jalisco, México.

Correo electrónico: *mario.isiordia162@yahoo.com

Resumen

El objetivo de este estudio fue evaluar el efecto antimicrobiano de un extracto de la raíz de la planta *Salvia munzii* contra microorganismos de importancia odontológica. Utilizando un rotavapor Büchi R-215 se elaboró un extracto hexánico de la raíz de *Salvia munzii*. Posteriormente, se probaron diferentes concentraciones (22, 11 y 5,5 mg/ml) de este extracto frente a *Enterococcus faecalis* (ATCC 51575), *Streptococcus mitis* (NCIMB 13770), *Streptococcus mutans* (ATCC 35668), *Candida glabrata* (ATCC 15126), y *Candida krusei* (ATCC 14243). A continuación, se determinó la concentración mínima inhibitoria para cada microorganismo utilizando diluciones subsecuentes. Para analizar los datos se utilizó el análisis de varianza seguido por una post-prueba de Dunnett. Se consideró diferencia estadística cuando $p < 0.05$. El extracto de la raíz de *Salvia munzii* inhibió el crecimiento de todos los microorganismos utilizados en los experimentos de este estudio. El mayor efecto antibacteriano de *Salvia munzii* fue de $30,67 \pm 0,66$ mm observado contra el *Streptococcus mutans*; mientras que la mayor acción antifúngica fue de $17,83 \pm 0,16$ frente *Candida glabrata*. Las concentraciones mínimas inhibitorias confirmaron que el microorganismo más sensible al extracto fue el *Streptococcus mutans* (0,34 mg/ml). El extracto de la raíz de *Salvia munzii* mostró actividad antibacteriana y antifúngica contra todos los microorganismos de importancia clínica evaluados en este ensayo de laboratorio mediante la técnica de difusión de pozos.

Palabras Clave: *Salvia munzii*, efecto antibacteriano, acción antifúngica, microorganismos bucales, *Enterococcus faecalis*, y *Streptococcus mitis*.

Abstract

The objective of this study was to evaluate the antimicrobial effect of an extract of the root of the *Salvia munzii* plant against microorganisms of dental importance. Using a Büchi R-215 rotary evaporator, a hexane extract of the *Salvia munzii* root was made. Subsequently, different concentrations (22, 11, and 5.5 mg/ml) of this *Salvia munzii* extract were tested against *Enterococcus faecalis* (ATCC 51575), *Streptococcus mitis* (NCIMB 13770), *Streptococcus mutans* (ATCC 35668), *Candida glabrata* (ATCC 15126), and *Candida krusei* (ATCC 14243). Next, the Minimum Inhibitory Concentration for each microorganism was determined using subsequent dilutions of the lowest concentration used above. Analysis of variance followed by Dunnett's post-test were used to assess the data. A statistical difference was considered when $p < .05$. The *Salvia munzii* root extract inhibited the growth of all microorganisms used in the experiments. The greatest antibacterial effect of *Salvia munzii* was 30.67 ± 0.66 mm observed versus *Streptococcus mutans*; while the highest antifungal action was 17.83 ± 0.16 against *Candida glabrata*. The Minimal Inhibitory Concentration confirmed that the most sensitive microorganism to the extract was *Streptococcus mutans* (0.34 mg/ml). The *Salvia munzii* root extract showed antibacterial and antifungal activity against all microorganisms of clinical importance evaluated in this test through the well diffusion technique.

Keywords: *Salvia munzii*, antibacterial effect, antifungal action, buccal microorganisms, *Enterococcus faecalis*, y *Streptococcus mitis*.

Introducción

La caries dental es la enfermedad más común de la boca y el *Streptococcus mutans* juega un papel muy importante en el establecimiento y desarrollo de esta enfermedad (Krzyściak et al., 2014). Como complicación de lo anterior, esta enfermedad es el principal motivo de infección de la pulpa dental (Rouhani et al., 2022). Cuando esto ha sucedido, el tratamiento de endodoncia es el procedimiento indicado para aliviar el dolor y controlar la infección (Iaculli et al., 2022).

La tasa de éxito de una endodoncia dental es superior al 80%. Sin embargo, en presencia de una infección, la tasa de éxito de una endodoncia podría verse seriamente afectada (Rouhani et al., 2022). Por lo anterior, diversos estudios han determinado los microorganismos patógenos implicados en las infecciones endodónticas, así como los microorganismos más comunes en la reinfección del conducto radicular (Anderson et al., 2013; Hong et al., 2013; Tzanetakis et al., 2015).

Por otro lado, se pueden utilizar diferentes irrigantes para controlar a los microorganismos durante el tratamiento de conductos. Cuando se necesitan múltiples citas para realizar un tratamiento de endodoncia, se recomienda el uso de un medicamento intracanal, como el hidróxido de calcio. Sin embargo, estos agentes antimicrobianos podrían fallar en el control de los microorganismos y la infección podría producir una pérdida dental e incluso complicarse más allá de una simple pérdida dental (Rouhani et al., 2022).

El reino vegetal es reconocido como una buena fuente que ha proporcionado moléculas biológicamente activas que se han convertido en fármacos importantes en la terapéutica humana (Rosales-López et al., 2019; Martel et al., 2019; Acquaviva et al., 2021). Algunos ejemplos de estas moléculas que actualmente se comercializan como medicamentos son el taxol, un fármaco anticancerígeno procedente de la planta *Taxus brevifolia* (Verweij et al., 1994; Weaver, 2014), la morfina, un analgésico opioide procedente del *Papaver somniferum* (Wicks et al., 2021) y la salicina (que se convierte en el cuerpo humano al ácido

acetilsalicílico), un analgésico antiinflamatorio no esteroideo descubierto en la corteza interna de *Salix alba* (Shara y Stohs, 2015).

En este sentido, las plantas del género *Salvia* se encuentran ampliamente distribuidas en México (Adame-Miranda et al., 2013; Villa Ruano et al., 2013) y el mundo (Cvetkovikj et al., 2013; Lucchetti et al., 2019, Wang et al., 2017; Will y Claßen-Bockhoff, 2017; Lim Ah Toek et al., 2020). Muchas de estas plantas han mostrado efectos antibacterianos y antifúngicos (Fahed et al., 2016; Annemer et al., 2022; Bisio et al., 2017), concentrando la mayor cantidad de biomoléculas en las raíces (Ngo et al., 2017; Tung et al., 2017; Córdova-Guerrero et al., 2016). Por este motivo, nuestro grupo de investigación realizó un ensayo de laboratorio para determinar la actividad antimicrobiana de un extracto de raíz de la planta *Salvia munzii* frente a microbios de importancia odontológica.

Materiales y métodos

Extracto de la raíz de *Salvia munzii*

La raíz de *Salvia munzii* fue colectada en el Cerro El Vigía, Ensenada, Baja California, México, a una altitud de 100 metros sobre el nivel del mar y con las coordenadas 31 °86 '29 "N y 116 °63 '65 "O. La planta fue identificada taxonómicamente por un experto botánico.

El material vegetal se secó a temperatura ambiente, se trituró y maceró en etanol, y luego se eliminó el solvente a presión reducida con un rotavapor Büchi R-215, obteniendo 20 gramos de extracto crudo, el cual, posteriormente, se sometió a un proceso de partición utilizando solventes de polaridad creciente, generándose tres extractos: n-hexano, acetato de etilo y etanol-agua. Esta investigación se llevó a cabo a partir del extracto hexánico.

Cepas microbiológicas y medios de cultivo.

El *Enterococcus faecalis* (ATCC 51575), *Streptococcus mitis* (NCIMB 13770) y *Streptococcus mutans* (ATCC 35668); y hongos patógenos — *Candida glabrata* (ATCC

15126) y *Candida krusei* (ATCC 14243) — fueron comprados a PROQUIFA. El agar nutritivo marca BIOXON fue comprado a Becton Dickinson México.

Experimentos sobre efecto antimicrobiano.

El extracto de la raíz de *Salvia munzii* fue diluido en solución salina estéril y fueron preparadas tres concentraciones de este extracto: 22, 11 y 5,5 mg/ml. Los cultivos microbiológicos masivos se realizaron en cajas de Petri con agar nutritivo en una campana de flujo laminar. Luego, se realizaron cuatro pozos en el agar nutritivo utilizando un sacabocados. Posteriormente, las tres concentraciones del extracto de la raíz de *Salvia munzii* se colocaron individualmente en tres de los cuatro pozos, siguiendo las manecillas de un reloj. La solución salina (vehículo) se colocó en el pozo restante. El área de inhibición microbiológica en cada caja de Petri se midió con un pie de Rey después de 24 h de incubación a 37°C (27).

Una vez terminados los experimentos anteriores, se realizaron diluciones posteriores del extracto de la raíz de *Salvia munzii* (2.75, 1.37, 0.68, 0.34, 0.17 y 0.08 mg/ml) y se llevaron a cabo más experimentos antimicrobiológicos empleando la misma técnica de antibiogramas para determinar las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) del extracto de la raíz de *Salvia munzii* contra cada uno de los microorganismos.

Análisis estadístico

Los datos se presentan como medias y sus correspondientes errores estándar empleando gráficas de columnas. El análisis de varianza (ANOVA) y la prueba de Dunnett se utilizaron para detectar diferencias estadísticas comparando las concentraciones del extracto de *Salvia munzii* con las del grupo control. Un valor de $P < 0.05$ se consideró diferencia estadística.

Resultados

El extracto de la raíz de *Salvia munzii* inhibió el crecimiento de todos los microorganismos. El mayor efecto antibacteriano de *Salvia munzii*

fue $30,67 \pm 0,66$ mm contra *Streptococcus mutans* (Figura 1), mientras que la mayor acción antifúngica fue $17,83 \pm 0,16$ contra *Candida glabrata* (Figura 2).

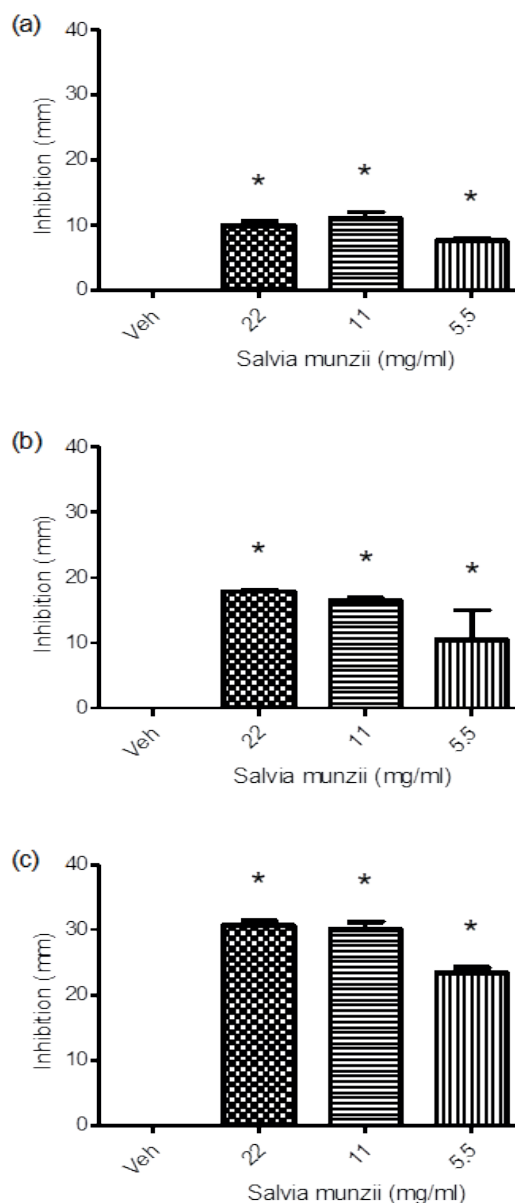


Figura 1. Efecto antibacteriano del extracto de raíz de *Salvia munzii* contra *Enterococcus faecalis* (a), *Streptococcus mitis* (b) y *Streptococcus mutans* (c). Las barras muestran medias y errores estándar. * $P < 0.05$.

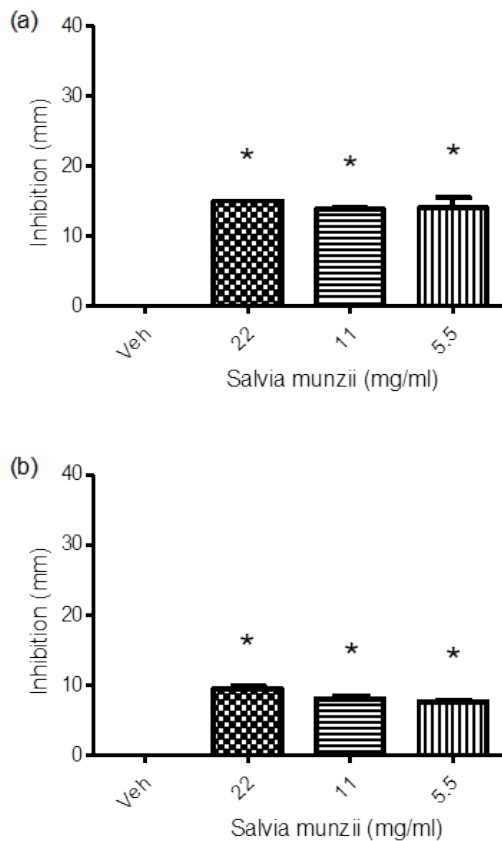


Figura 2. Efecto antifúngico del extracto de la raíz de *Salvia munzii* contra *Candida glabrata* (a) y *Candida krusei* (b). Las barras muestran medias y errores estándar. *P<0.05.

Los microorganismos evaluados mostraron diferente sensibilidad al ser expuestos al extracto de raíz de *Salvia munzii*. Las CMI para cada uno de los microorganismos se muestra en la Tabla 1.

Microorganismo	mg/ml
<i>Enterococo faecalis</i>	0,34
<i>Streptococo mitis</i>	0,68
<i>Streptococo mutans</i>	0,34
<i>Candida glabrata</i>	1.37
<i>Candida krusei</i>	0,34

Tabla 1. CMI del extracto de raíz de *Salvia munzii* para cada microorganismo.

Discusión

Este es el primer ensayo de laboratorio que informa el efecto antibacteriano y antifúngico de un extracto de la raíz de *Salvia munzii* contra microorganismos de importancia clíni-

ca dental.

El *Streptococcus mutans* fue altamente sensible al extracto de *Salvia munzii*, presentando los mayores halos de inhibición en las cajas de Petri. Tanto el *Streptococcus mutans*, el *Enterococcus faecalis* y la *Candida krusei* presentaron inhibición del crecimiento microbológico con la concentración más baja utilizada en las pruebas para la determinación de la CMI. Para el *Enterococcus faecalis* y la *Candida krusei*, la concentración de 0.17 mg/ml del extracto de *Salvia munzii* produjo inhibición en una de las tres cajas de Petri ensayadas. Por lo anterior, consideramos que la CMI para ambos microorganismos sería de 0.34 mg/ml, debido a que esta concentración produjo inhibición en las tres cajas de Petri.

Varios extractos de las raíces de estas plantas — *Salvia forskahlei* (Ulubelen et al., 1996), *Salvia blepharochlaena* (Ulubelen et al., 2001b), *Salvia caespitosa* (Ulubelen et al., 2001a), *Salvia ceratophylla* (Gören et al., 2002), *Salvia prionitis*. (Chen et al., 2002), *Salvia jaminiana* (Kabouche et al., 2005), *Salvia esclarea* (Kuźma et al., 2007), *Salvia austriaca* (Kuźma et al., 2012), *Salvia deserta* (Búfalo et al., 2016), *Salvia apiana* (Córdova-Guerrero et al., 2016) y *Salvia officinalis* (Ghorbanpour et al., 2016) — han mostrado biomoléculas con efectos antimicrobianos, como diterpenos y fenoles (Ulubelen et al., 1996, 2001a, 2001b; Gören et al., 2002; Chen et al., 2002; Kabouche et al., 2005; Kuźma et al., 2007, 2012; Búfalo et al., 2016; Ghorbanpour et al., 2016).

Anteriormente, se había informado que otros extractos de las raíces de estas plantas producen inhibición del crecimiento microbológico del *Staphylococcus aureus* (Córdova-Guerrero et al., 2016; Ulubelen et al., 1996, 2001a, 2001b; Gören et al., 2002; Chen et al., 2002; Kabouche et al., 2005; Kuźma et al., 2007, 2012; Búfalo et al., 2016; Ghorbanpour et al., 2016), *Streptococcus pyogenes* (Córdova-Guerrero et al., 2016; Ulubelen et al., 1996, 2001a, 2001b; Gören et al., 2002; Chen et al., 2002; Kabouche et al., 2005) y *Candida albicans* (Córdova-Guerrero et al., 2016; Ulubelen et al., 1996, 2001a, 2001b; Gören et al., 2002). Sin embargo, no encon-

tramos información sobre la inhibición de *Streptococcus mitis* y *Candida krusei* por un extracto de raíz de alguna planta del género *Salvia*.

Hablar sobre el mecanismo de acción antimicrobiano de estas plantas es complejo, pues cada extracto contiene un sinfín de biomoléculas que podrían estar actuando individualmente o en conjunto, para complementar tal efecto. Un estudio realizado por Chen et al., (2002) demostró que una planta de este mismo género, *Salvia prionitis*, inhibe la enzima topoisomerasa I.

Conclusión

El extracto de *Salvia munzii* mostró actividad antibacteriana y antifúngica frente a todos los microorganismos evaluados en este estudio de laboratorio. Podría ser interesante preparar otro tipo de extractos de la raíz de *Salvia munzii* utilizando diferentes medios de extracción y posteriormente, evaluar su efecto antimicrobiano. Finalmente, nos gustaría mencionar que los resultados de este estudio in vitro están respaldados por la acción antimicrobiana observada utilizando otros extractos del género *Salvia* que han presentado actividad contra varios microbios.

Conflicto de intereses: Los autores no tenían ningún conflicto de intereses que declarar.

Financiamiento: Este estudio fue financiado por el Programa de Apoyo a la Mejora en las Condiciones de Producción de los Miembros del SIN y SNCA-PROSNI de la Universidad de Guadalajara.

Referencias bibliográficas

Acquaviva R, Malfa GA, Di Giacomo C. Plant-Based Bioactive Molecules in Improving Health and Preventing Lifestyle Diseases. *Int J Mol Sci*. 2021;22(6):2991.

Adame-Miranda SJ, Granados-Guzmán G, Silva-Mares DA, Acevedo-Fernández JJ, Waksman-Minsky N, Salazar-Aranda R. Evaluation of antihyperglycemic activity of plants

in northeast Mexico. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2021;67(1):212-218.

Anderson AC, Al-Ahmad A, Elamin F, Jonas D, Mirghani Y, Schilhabel M, Karygianni L, Hellwig E, Rehman A. Comparison of the bacterial composition and structure in symptomatic and asymptomatic endodontic infections associated with root-filled teeth using pyrosequencing. *PLoS One*. 2013;8(12):e84960.

Annemer S, Farah A, Stambouli H, Assouguem A, Almutairi MH, Sayed AA, Peluso I, Bouayoun T, Talaat Nouh NA, El Ouali Lalami A, Ez Zoubi Y. Chemometric Investigation and Antimicrobial Activity of *Salvia rosmarinus* Spenn Essential Oils. *Molecules*. 2022;27(9):2914.

Bisio A, De Mieri M, Milella L, Schito AM, Parricchi A, Russo D, Alfei S, Lapillo M, Tuccinardi T, Hamburger M, De Tommasi N. Antibacterial and Hypoglycemic Diterpenoids from *Salvia chamaedryoides*. *J Nat Prod*. 2017;80(2):503-514.

Búfalo J, Cantrell CL, Jacob MR, Schrader KK, Tekwani BL, Kustova TS, Ali A, Boaro CS. Antimicrobial and Antileishmanial Activities of Diterpenoids Isolated from the Roots of *Salvia deserta*. *Planta Med*. 2016;82(1-2):131-7.

Chen X, Ding J, Ye YM, Zhang JS. Bioactive abietane and seco-abietane diterpenoids from *Salvia prionitis*. *J Nat Prod*. 2002;65(7):1016-20.

Córdova-Guerrero I, Aragon-Martinez OH, Díaz-Rubio L, Franco-Cabrera S, Serafin-Higuera NA, Pozos-Guillén A, Soto-Castro TA, Martínez-Morales F, Isordia-Espinoza M. Antibacterial and antifungal activity of *Salvia apiana* against clinically important microorganisms. *Rev Argent Microbiol*. 2016;48(3):217-221.

Cvetkovikj I, Stefkov G, Acevska J, Stanoeva JP, Karapandzova M, Stefova M, Dimitrovska

- A, Kulevanova S. Polyphenolic characterization and chromatographic methods for fast assessment of culinary *Salvia* species from South East Europe. *J Chromatogr A*. 2013;1282:38-45.
- Fahed L, Stien D, Ouaini N, Eparvier V, El Beyrouthy M. Chemical Diversity and Antimicrobial Activity of *Salvia multicaulis* Vahl Essential Oils. *Chem Biodivers*. 2016;13(5):591-5.
- Ghorbanpour M, Hatami M, Kariman K, Abbaszadeh Dahaji P. Phytochemical Variations and Enhanced Efficiency of Antioxidant and Antimicrobial Ingredients in *Salvia officinalis* as Inoculated with Different Rhizobacteria. *Chem Biodivers*. 2016;13(3):319-330.
- Gören AC, Topçu G, Oksüz S, Kökdil G, Voelter W, Ulubelen A. Diterpenoids from *Salvia ceratophylla*. *Nat Prod Lett*. 2002;16(1):47-52.
- Hong BY, Lee TK, Lim SM, Chang SW, Park J, Han SH, Zhu Q, Safavi KE, Fouad AF, Kum KY. Microbial analysis in primary and persistent endodontic infections by using pyrosequencing. *J - Endod*. 2013;39(9):1136-40.
- Iaculli F, Rodríguez-Lozano FJ, Briseño-Marroquín B, Wolf TG, Spagnuolo G, Rengo S. Vital Pulp Therapy of Permanent Teeth with Reversible or Irreversible Pulpitis: An Overview of the Literature. *J Clin Med*. 2022;11(14):4016.
- Kabouche A, Boutaghane N, Kabouche Z, Seguin E, Tillequin F, Benlabed K. Components and antibacterial activity of the roots of *Salvia jamaicensis*. *Fitoterapia*. 2005;76(5):450-2.
- Krzyściak W, Jurczak A, Kościelniak D, Bystrowska B, Skalniak A. The virulence of *Streptococcus mutans* and the ability to form biofilms. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014;33(4):499-515.
- Kuźma Ł, Różalski M, Walencka E, Różalska B, Wysokińska H. Antimicrobial activity of diterpenoids from hairy roots of *Salvia sclarea* L.: salvipisone as a potential anti-biofilm agent active against antibiotic resistant *Staphylococci*. *Phytomedicine*. 2007;14(1):31-5.
- Kuźma L, Wysokińska H, Różalski M, Budzyńska A, Więckowska-Szakiel M, Sadowska B, Paszkiewicz M, Kisiel W, Różalska B. Antimicrobial and anti-biofilm properties of new taxodione derivative from hairy roots of *Salvia austriaca*. *Phytomedicine*. 2012;19(14):1285-7.
- Lim Ah Tock MJ, Kamatou GPP, Combrinck S, Sandasi M, Viljoen AM. A chemometric assessment of essential oil variation of three *Salvia* species indigenous to South Africa. *Phytochemistry*. 2020;172:112249.
- Lucchetti L, Zitti S, Taffetani F. Ethnobotanical uses in the Ancona district (Marche region, Central Italy). *J Ethnobiol Ethnomed*. 2019;15(1):9.
- Martel J, Ojcius DM, Ko YF, Chang CJ, Young JD. Antiaging effects of bioactive molecules isolated from plants and fungi. *Med Res Rev*. 2019;39(5):1515-1552.
- Ngo TM, Tran PT, Hoang LS, Lee JH, Min BS, Kim JA. Diterpenoids isolated from the root of *Salvia miltiorrhiza* and their anti-inflammatory activity. *Nat Prod Res*. 2021;35(5):726-732.
- Rosales-López C, Arnáez-Serrano E, Moreira-González I, Garro-Monge G, Agüero-Hernández A, Jiménez-Quesada K, Abdellour-Esquivel A, Calvo-Castro L. Investigaciones en plantas con potencial bioactivo. *Tecnología en Marcha. Especial 2019. 25 Aniversario del Centro de Investigación en Biotecnología*. 2019;32:12-2.
- Rouhani A, Javadzadeh A, Tanhaeian A, Navabi S. A Comparison of Antibacterial Properties of Tachyplesin, Thanatin, and Enterocin P on *Enterococcus faecalis*. *Eur Endod J* 2022; 7: 67-72.
- Shara M, Stohs SJ. Efficacy and Safety of White Willow Bark (*Salix alba*) Extracts. *Phytother Res*. 2015;29(8):1112-6.
- Tung NH, Nakajima K, Uto T, Hai NT, Long

- DD, Ohta T, Oiso S, Kariyazono H, Shoyama Y. Bioactive Triterpenes from the Root of *Salvia miltiorrhiza* Bunge. *Phytother Res.* 2017;31(9):1457-1460.
- Tzanetakis GN, Azcarate-Peril MA, Zachaki S, Panopoulos P, Kontakiotis EG, Madianos PN, Divaris K. Comparison of Bacterial Community Composition of Primary and Persistent Endodontic Infections Using Pyrosequencing. *J Endod.* 2015;41(8):1226-33.
- Ulubelen A, Sönmez U, Topcu G, Bozok Johansson C. An abietane diterpene and two phenolics from *Salvia forskahlei*. *Phytochemistry.* 1996;42(1):145-7.
- Ulubelen A, Oksüz S, Topcu G, Gören AC, Bozok-Johansson C, Celik C, Kökdil G, Voelter W. A new antibacterial diterpene from the roots of *Salvia caespitosa*. *Nat Prod Lett.* 2001a;15(5):307-14.
- Ulubelen A, Oksüz S, Topcu G, Gören AC, Voelter W. Antibacterial diterpenes from the roots of *Salvia blepharochlaena*. *J Nat Prod.* 2001b;64(4):549-51.
- Verweij J, Clavel M, Chevalier B. Paclitaxel (Taxol) and docetaxel (Taxotere): not simply two of a kind. *Ann Oncol.* 1994;5(6):495-505
- Villa-Ruano N, Zurita-Vásquez GG, Pacheco-Hernández Y, Betancourt-Jiménez MG, Cruz-Durán R, Duque-Bautista H. Anti-lipase and antioxidant properties of 30 medicinal plants used in Oaxaca, México. *Biol Res.* 2013;46(2):153-60.
- Wang L, Ma R, Liu C, Liu H, Zhu R, Guo S, Tang M, Li Y, Niu J, Fu M, Gao S, Zhang D. *Salvia miltiorrhiza*: A Potential Red Light to the Development of Cardiovascular Diseases. *Curr Pharm Des.* 2017;23(7):1077-1097.
- Weaver BA. How Taxol/paclitaxel kills cancer cells. *Mol Biol Cell.* 2014;25(18):2677-2681.
- Wicks C, Hudlicky T, Rinner U. Morphine alkaloids: History, biology, and synthesis. *Alkaloids Chem Biol.* 2021;86:145-342.
- Will M, Claßen-Bockhoff R. Time to split *Salvia* s.l. (Lamiaceae) - New insights from Old World *Salvia* phylogeny. *Mol Phylogenet Evol.* 2017;109:33-58.
- Zupkó I, Hohmann J, Rédei D, Falkay G, Janicsák G, Máthé I. Antioxidant activity of leaves of *Salvia* species in enzyme-dependent and enzyme-independent systems of lipid peroxidation and their phenolic constituents. *Planta Med.* 2001;67(4):366-8.