BRIEF REPORT

Cytotoxic Effects of a Hydroalcoholic Leaf Extract of Elderberry (Sambucus ebulus L.) and Associated Changes in Redox Markers in A431 Skin Cancer Cells

Seyed Amirhossein Latifi,[1]
Akram Moradi Farahani[1]
Heidar Farahani[2]
Maral Ramezani[1,3]

[1] Associate Professor, Traditional and Complementary Medicine Research Center, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran
[2] Associate Professor, Department of Clinical Biochemistry and Genetics, Faculty of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran
[3] Assistant Professor, Arak University of Medical Sciences Faculty of Medicine, Department of Pharmacology, Arak, Iran

(Received April 29, 2026; Accepted September 18, 2026)

Abstract

Background and purpose: Elderberry (Sambucus ebulus L.) is a medicinal plant traditionally used for various purposes and contains a range of phenolic and flavonoid compounds. Its antioxidant and cytotoxic properties have been reported in previous studies. The present study aimed to evaluate the cytotoxic effects of a hydroalcoholic extract of elderberry leaves on the A431 human skin cancer cell line, compare its effects with those observed in normal human dermal fibroblast (HDF) cells, and assess selected markers of cellular redox status.

Materials and methods: Elderberry leaves were extracted using 50% ethanol. A431 and HDF cells were treated with the extract at concentrations of 10, 50, 100, 500, and 1000 µg/mL for 48 hours. Cell viability was assessed using the MTT assay, and the half-maximal inhibitory concentration (IC_{50}) and selectivity index (SI) were determined. Malondialdehyde (MDA) and reduced glutathione (GSH) levels were also measured in A431 cells.

Results: The total phenolic content of the extract was 69.6 ± 13.6 mg gallic acid equivalents per gram of dried extract. Treatment with the extract resulted in a concentration-dependent decrease in A431 cell viability, with an IC_{50} of 145 µg/mL. In HDF cells, the IC_{50} was 545 µg/mL, yielding a selectivity index of 3.76. MDA levels increased significantly at all concentrations tested ($P < 0.0001$), whereas GSH levels decreased significantly only at the highest concentration tested (1000 µg/mL) ($P = 0.0428$).

Conclusion: The hydroalcoholic leaf extract of elderberry exhibited greater cytotoxic activity against A431 cells than against normal HDF cells, suggesting a degree of selectivity toward cancer cells. Exposure to the extract was also associated with alterations in cellular redox status, as reflected by changes in MDA and GSH levels. However, these findings alone are insufficient to establish a causal role for oxidative stress in extract-induced cell death.

Keywords: elderberry, Sambucus ebulus, A431 cells, cytotoxicity, selectivity index

J Mazandaran Univ Med Sci 2026; 36 (Supple 1): 185-191 (Persian).

Corresponding Author: Maral Ramezani - Traditional and Complementary Medicine Research Center, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran (E-mail: m.ramezani@arakmu.ac.ir)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-16]

گزارش کوتاه

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره سی و ششم شماره ویژه نامه آبان سال ۱۴۰۵ (۱۹۱-۱۸۵)

بررسی اثر سمیت سلولی عصاره هیدروالکلی برگ پلم [*Sambucus ebulus* L.] و تغییرات شاخص‌های ردوکس در رده سلولی A431 سرطان پوست

سید امیرحسین لطیفی[1]
اکرم مرادی فراهانی [1]
حیدر فراهانی [2]
مارال رمضانی،[3،1]

چکیده

سابقه و هدف: پلم (*Sambucus ebulus* L.) از گیاهان دارویی مورد استفاده در طب سنتی است که حاوی ترکیبات فنولی و فلاونوئیدی متعددی است و فعالیت‌های آنتی‌اکسیدانی و سمیت سلولی آن در مطالعات پیشین گزارش شده است. مطالعه حاضر با هدف بررسی اثر سمیت سلولی عصاره هیدروالکلی برگ پلم بر رده سلولی A431 سرطان پوست، مقایسه آن با سلول‌های طبیعی فیبروبلاست پوست انسان (HDF) و بررسی برخی شاخص‌های ردوکس، انجام پذیرفت.

مواد و روش ها: در این مطالعه تجربی – آزمایشگاهی، برگ پلم با اتانول ۵۰ درصد استخراج شد. سلول‌های A431 و HDF با غلظت‌های ۱۰، ۵۰، ۱۰۰، ۵۰۰ و ۱۰۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر عصاره به مدت ۴۸ ساعت تیمار شدند. زنده‌مانی سلولی با آزمون MTT بررسی و مقادیر IC50 و شاخص انتخابی (SI) محاسبه شد. میزان مالون‌دی‌آلدئید (MDA) و گلوتاتیون احیا شده (GSH) نیز در سلول‌های A431 اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: میزان فنول تام عصاره ۶/۶۹±۱۳/۶ میلی‌گرم معادل اسید گالیک در هر گرم عصاره خشک بود. عصاره موجب کاهش وابسته به غلظت زنده‌مانی A431 شد و IC50 آن ۱۴۵ میکروگرم بر میلی‌لیتر به دست آمد. IC50 در HDF برابر ۵۴۵ میکروگرم بر میلی‌لیتر و SI برابر ۳/۷۶ بود. میزان MDA در تمام غلظت‌های مورد بررسی افزایش معنی‌دار داشت (P <۰/۰۰۰۱)، در حالی که کاهش GSH تنها در غلظت ۱۰۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر معنی‌دار بود (P =۰/۴۲۸).

استنتاج: عصاره هیدروالکلی برگ پلم نسبت به سلول‌های طبیعیHDF، سمیت سلولی بیش‌تری بر A431 دارد، بنابراین تغییرات MDA و GSH نشان دهنده همراهی مواجهه با عصاره با تغییر در وضعیت ردوکس سلول است، با این حال، یافته‌های مطالعه حاضر برای اثبات نقش علّی استرس اکسیداتیو در مرگ سلولی کافی نیستند.

واژه های کلیدی: پلم، *Sambucus ebulus*، سلولA431، سمیت سلولی، شاخص انتخابی

مولف مسئول: مارال رمضانی اراک، مرکز تحقیقات طب سنتی و مکمل، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران **Email:** m.ramezani@arakmu.ac.ir
۱.دانشیار ، مرکز تحقیقات طب سنتی و مکمل، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران
۲. دانشیار، گروه بیوشیمی بالینی و ژنتیک، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران
۳. داستادیار، انشکده پزشکی، گروه فارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران
تاریخ دریافت : ۱۴۰۵/۲/۹ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۱۴۰۵/۲/۲۱ تاریخ تصویب : ۱۴۰۵/۶/۲۹

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-16]

مقدمه

سرطان پوست از شایع‌ترین بدخیمی‌ها محسوب می‌شود و مقاومت به درمان و عوارض درمان‌های موجود، شناسایی ترکیبات طبیعی جدید با اثرات ضدسرطانی را مورد توجه قرار داده است(۱، ۲). ترکیبات پلی‌فنولی گیاهی به دلیل دارا بودن فعالیت‌های زیستی متنوع، از جمله اثرات آنتی‌اکسیدانی، ضدالتهابی و ضدتکثیری، از مهم‌ترین گروه‌های مورد مطالعه در این زمینه هستند(۵-۳).

پلم (*Sambucus ebulus* L) گیاهی علفی از خانواده Adoxaceaeاست که در بخش‌هایی از اروپا و آسیا از جمله ایران پراکنش دارد و بخش‌های مختلف آن در طب سنتی مورد استفاده قرار گرفته‌اند(۶، ۷). مطالعات فیتوشیمیایی نشان داده‌اند که *S. ebulus* حاوی ترکیبات فنولی، فلاونوئیدی، آنتوسیانینی و سایر متابولیت‌های ثانویه است(۹-۷). در مطالعه‌ای با استفاده از LC-MS/MS ، در فرآورده تهیه شده از میوه *S. ebulus* تعداد ۳۳ ترکیب پلی‌فنولی شناسایی شد که شامل اسیدهای هیدروکسی سینامیک، گلیکوزیدهای فلاونولی، کاتچین، اپی‌کاتچین و پروآنتوسیانیدین‌ها بودند(۹). بنابراین، وجود ترکیبات پلی‌فنولی می‌تواند یکی از عوامل مؤثر بر فعالیت‌های زیستی این گیاه باشد، اگر چه ترکیب دقیق عصاره برگ مورد استفاده در مطالعه حاضر به‌صورت کروماتوگرافی تعیین نشده است.

مطالعات آزمایشگاهی مختلف، فعالیت آنتی‌اکسیدانی و سمیت سلولی *S. ebulus* را گزارش کرده‌اند(۱۲-۸). در مطالعه‌ای بر روی عصاره‌های *S. ebulus*، اثرات سمیت سلولی بر برخی رده‌های سرطانی گزارش شد(۱۰). همچنین، مطالعه جدید Kaska و همکاران نشان داد که عصاره‌های بخش‌های هوایی *S. ebulus* دارای فعالیت آنتی‌اکسیدانی و سیتوتوکسیک بوده و برخی ترکیبات فنولی از جمله اسید کافئیک و اپی‌کاتچین در آن شناسایی شدند(۱۲).

با وجود گزارش فعالیت آنتی‌اکسیدانی، پاسخ پلی‌فنول‌ها می‌تواند به غلظت، نوع سلول و شرایط ردوکس محیط وابسته باشد و برخی پلی‌فنول‌ها در شرایط خاص رفتار پروکسیدانی نیز نشان دهند(۱۵-۱۳). بنابراین، وجود فعالیت آنتی‌اکسیدانی در یک عصاره لزوماً مانع از مشاهده تغییرات اکسیداتیو در سلول‌های سرطانی نمی‌شود.

بر این اساس، مطالعه حاضر با هدف بررسی اثر عصاره هیدروالکلی برگ *S. ebulus* بر زنده‌مانی رده سلولی A431 و مقایسه آن با سلول طبیعی HDF انجام شد. همچنین، MDA و GSH در A431 به‌عنوان دو شاخص مرتبط با وضعیت اکسیداتیو و دفاع آنتی‌اکسیدانی اندازه‌گیری شدند.

مواد و روش ها

مطالعه به‌صورت تجربی - آزمایشگاهی انجام شد و پروتکل پژوهش به تأیید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اراک رسید (IR.ARAKMU.REC.1401.341). برگ‌های *S. ebulus* از استان مازندران جمع‌آوری و پس از تأیید هویت گیاه‌شناسی، در هرباریوم ثبت شدند.

پنجاه گرم پودر برگ خشک شده با ۵۰۰ میلی‌لیتر اتانول ۵۰ درصد به مدت یک ساعت تحت رفلاکس و هم‌زدن مداوم استخراج شد. پس از صاف کردن، عصاره تحت فشار کاهش یافته تغلیظ و تا زمان استفاده در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. میزان فنول تام با روش فولین-سیوکالتیو و بر اساس معادل اسید گالیک تعیین شد.

سلول‌های A431 و HDF در محیط DMEM حاوی ۱۰ درصد FBS و یک درصد پنی‌سیلین/استرپتومایسین در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد و ۵ درصد CO_2 کشت داده شدند. سلول‌ها با تراکم ۵×۱۰^3 سلول در هر چاهک کشت و پس از ۲۴ ساعت با غلظت‌های ۱۰، ۵۰، ۱۰۰، ۵۰۰ و ۱۰۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر عصاره به مدت ۴۸ ساعت تیمار شدند. سلول‌های تیمار نشده به‌عنوان گروه کنترل در نظر گرفته شدند.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-16]

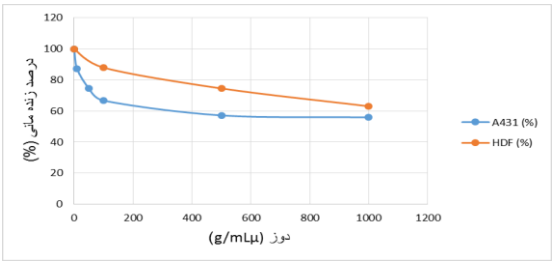
زنده‌مانی سلولی با آزمون MTT بررسی شد. محلول کاری MTT با غلظت ۵ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر تهیه و ۱۰ میکرولیتر از آن به هر چاهک افزوده شد. پس از چهار ساعت، کریستال‌های فورمازان با DMSO حل و جذب در ۵۷۰ نانومتر اندازه‌گیری شد. IC50 با GraphPad Prism 9محاسبه و شاخص انتخابی از نسبت IC50 در HDF به IC50 در A431 به دست آمد. MDA و GSH در سلول‌های A431 با استفاده از کیت‌های تجاری اندازه‌گیری شدند. نرمال بودن داده‌ها با آزمون شاپیرو–ویلک بررسی و مقایسه گروه‌ها با ANOVAیک‌طرفه و آزمون Tukey انجام شد. نتایج به‌صورت میانگین±انحراف معیار گزارش شدند و P <۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها و بحث

میزان فنول تام عصاره ۶/۶۹±۱۳/۶ میلی‌گرم معادل اسید گالیک در هر گرم عصاره خشک بود. وجود ترکیبات فنولی متعدد در *S.ebulus* با مطالعات فیتوشیمیایی قبلی مطابقت دارد(۸، ۹، ۱۲). با این حال، باید توجه داشت که مطالعه LC-MS/MS که ۳۳ ترکیب پلی‌فنولی را شناسایی کرده است بر میوه گیاه انجام شده و نمی‌توان ترکیب کمی مشابهی را برای عصاره برگ مطالعه حاضر فرض کرد(۹).

عصاره هیدروالکلی برگ پلم موجب کاهش وابسته به غلظت زنده‌مانی سلول‌های A431 شد. در غلظت ۱۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر کاهش معنی‌دار مشاهده شد و این اثر در غلظت‌های ۵۰۰ و ۱۰۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر شدت بیش‌تری داشت. IC50 عصاره برای A431 برابر ۱۴۵ میکروگرم بر میلی‌لیتر بود (تصویر شماره ۱).

در سلول‌های طبیعی HDF، IC50 برابر ۵۴۵ میکروگرم بر میلی‌لیتر و SI برابر ۳,۷۶ به دست آمد. بنابراین، A431 در شرایط این مطالعه حساسیت بیش‌تری نسبت به عصاره نشان داد. گزارش‌های قبلی نیز اثرات سمیت سلولی *S. ebulus* را در رده‌های مختلف سرطانی نشان داده‌اند(۱۷ -۱۰). در مطالعه‌ای جدید، عصاره بخش‌های هوایی *S. ebulus* اثرات سیتوتوکسیک و آپوپتوتیک بر سلول‌های سرطان پستان نشان داد (تصویر شماره ۱)(۱۲).

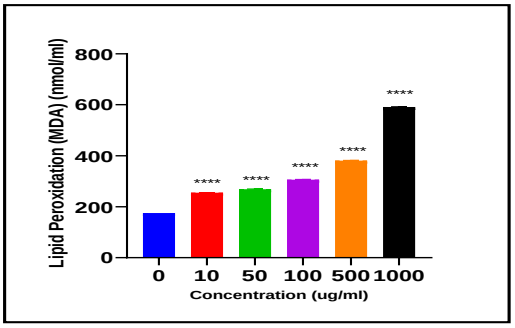


تصویر شماره ۱: منحنی دوز–پاسخ اثر عصاره پلم بر سلول های A431 سرطان پوست و سلول‌های نرمال فیبروبلاست پوست انسان (HDF). سمیت سلولی با سنجش MTT بررسی شد. هر ستون بیانگر میانگین نرمالایز شده در نمونه ها می باشد.

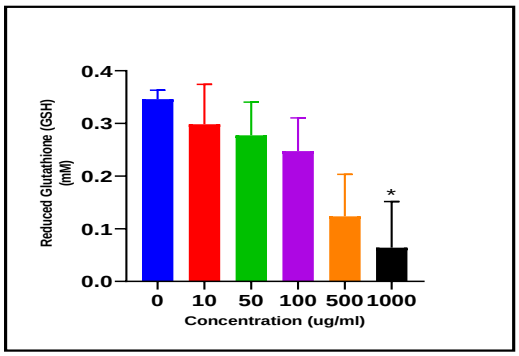
حساسیت بیش‌تر A431 نسبت به HDF ممکن است با تفاوت‌های متابولیکی، سرعت تکثیر، وضعیت ردوکس و ظرفیت دفاع آنتی‌اکسیدانی دو رده مرتبط باشد(۱۸ - ۱۶). با این حال، در مطالعه حاضر این عوامل به‌طور مستقیم بررسی نشده‌اند و بنابراین نمی‌توان مکانیسم انتخاب‌پذیری مشاهده شده را مشخص کرد. همچنین، از آنجا که MDA و GSH در HDF اندازه‌گیری نشدند، نمی‌توان تعیین کرد که آیا تفاوت سمیت میان دو رده با تفاوت در پاسخ اکسیداتیو آن‌ها همراه بوده است.

در بررسی شاخص‌های ردوکس، میزان MDA در تمام غلظت‌های مورد بررسی به‌طور معنی‌داری افزایش یافت (P <۰/۰۰۰۱) (تصویر شماره ۲). MDA یکی از محصولات پراکسیداسیون لیپیدی است و افزایش آن می‌تواند با افزایش آسیب اکسیداتیو به لیپیدهای غشایی همراه باشد(۱۹، ۲۰). در مقابل، کاهش GSH تنها در غلظت ۱۰۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر معنی‌دار بود (P =۰/۴۲۸)) (تصویر شماره ۳). GSH یکی از اجزای مهم سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی سلول است و کاهش آن می‌تواند نشان دهنده مصرف یا اختلال در ظرفیت آنتی‌اکسیدانی باشد(۲۱، ۲۲).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-16]



تصویر شماره ۲: سطح لیپید پراکسیداسیون در سلول های A431 سرطان پوست پس از مواجهه با غلظت های ۰، ۱۰، ۵۰، ۱۰۰، ۵۰۰، ۱۰۰۰ µg/ml عصاره هیدروالکلی برگ های گیاه پلم به مدت ۴۸ ساعت، هر ستون بیانگر میانگین ± خطای استاندارد در نمونه ها می باشد. ****: P≤0.0001



تصویر شماره ۳: سطح گلوتاتیون احیاء در سلول های A431 سرطان پوست پس از مواجهه با غلظت های ۰، ۱۰، ۵۰، ۱۰۰، ۵۰۰، ۱۰۰۰ µg/ml عصاره هیدروالکلی برگ های گیاه پلم به مدت ۴۸ ساعت، هر ستون بیانگر میانگین ± خطای استاندارد در نمونه ها می باشد، *: P≤0.05

با این حال، افزایش MDA را نمی‌توان به‌عنوان اثبات علت مرگ سلولی در نظر گرفت. IC50 عصاره در A431 برابر ۱۴۵ میکروگرم بر میلی‌لیتر بود، در حالی که کاهش معنی‌دار GSH تنها در غلظت ۱۰۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر مشاهده شد. بنابراین، بر اساس داده‌های حاضر مشخص نیست که تغییرات اکسیداتیو پیش از کاهش زنده‌مانی ایجاد شده‌اند یا در نتیجه آسیب سلولی رخ داده‌اند.

این موضوع اهمیت ویژه‌ای دارد، زیرا پلی‌فنول‌ها می‌توانند بسته به غلظت و محیط سلولی، رفتارهای متفاوتی نشان دهند(۱۳، ۱۵، ۲۳). اگرچه فعالیت آنتی‌اکسیدانی *S. ebulus* در مطالعات مختلف گزارش شده است، ترکیبات پلی‌فنولی در غلظت‌های بالا یا در محیط‌های خاص ممکن است با ایجاد تغییر در تعادل اکسیداسیون–احیا همراه شوند(۹، ۱۵ - ۱۲). بنابراین، افزایش MDA در مطالعه حاضر می‌تواند نشان دهنده تغییر در وضعیت ردوکس باشد، اما برای نسبت دادن آن به یک مکانیسم پروکسیدانی مشخص، اندازه‌گیری مستقیم ROS ضروری است.

از سوی دیگر، باید در تفسیر نتایج MTT نیز احتیاط کرد. آزمون MTT عمدتاً فعالیت متابولیک سلول را اندازه‌گیری می‌کند و کاهش سیگنال MTT لزوماً معادل اثبات نوع خاصی از مرگ سلولی نیست(۲۴). عوامل مختلفی از جمله تراکم سلولی، غلظت MTT ، زمان انکوباسیون و اثر مستقیم ترکیبات آزمایشی می‌توانند بر نتیجه آزمون تأثیر بگذارند(۲۴). بنابراین، در مطالعه حاضر مناسب‌تر است از عبارت (کاهش زنده‌مانی/فعالیت متابولیک سلولی) استفاده شود و درباره مکانیسم مرگ سلولی نتیجه‌گیری قطعی صورت نگیرد. یکی دیگر از محدودیت‌های مطالعه، نبود کنترل مثبت دارویی و کنترل حلال به‌عنوان گروه‌های مستقل است، بنابراین مقایسه مستقیم اثر عصاره با یک ترکیب ضدسرطان استاندارد و همچنین تعیین سهم احتمالی حلال در اثر مشاهده شده امکان پذیر نیست. همچنین اندازه‌گیری MDA و GSH تنها در A431 انجام شد. مطالعات آینده می‌توانند با افزودن کنترل‌های مناسب، اندازه‌گیری همزمان شاخص‌های ردوکس در A431 و HDF، ارزیابی ROS و استفاده از آزمون‌های اختصاصی‌تر مرگ سلولی، مکانیسم احتمالی اثر عصاره را مشخص کنند.

عصاره هیدروالکلی برگ *Sambucus ebulus* موجب کاهش وابسته به غلظت زنده‌مانی سلول‌های A431شد و در مقایسه با سلول‌های طبیعی HDF اثر مهاری بیش‌تری نشان داد. IC50 عصاره در A431 و HDF به‌ترتیب ۱۴۵ و ۵۴۵ میکروگرم بر میلی‌لیتر و SI برابر ۷۶/۳ بود. افزایش MDA در غلظت‌های مختلف و

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-16]

کاهش GSH در غلظت بالا نشان دهنده همراهی مواجهه با عصاره با تغییر در وضعیت ردوکس سلول است، با این حال، این یافته‌ها برای اثبات نقش علّی استرس اکسیداتیو در کاهش زنده‌مانی کافی نیستند..

References

1- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin 2021;71(3):209-249.

2- Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics, 2024. CA Cancer J Clin 2024;74(1):12-49.

3- Simone R, Subash CG, Madan MC, Bharat BA. Oxidative stress, inflammation, and cancer: How are they linked? Free Radical Biology and Medicine 2010;49(11):1603-1616.

4- Sies H, Jones DP. Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents. Nat Rev Mol Cell Biol 2020;21(7):363-383.

5- Hayes JD, Dinkova-Kostova AT, Tew KD. Oxidative Stress in Cancer. Cancer Cell 2020;38(2):167-97.

6- Jabbari M, Daneshfard B, Emtiazy M, Khiveh A, Hashempur MH. Biological Effects and Clinical Applications of Dwarf Elder (Sambucus ebulus L): A Review. J Evid Based Complementary Altern Med 2017;22(4):996-1001.

7- Waswa EN, Li J, Mkala EM, Wanga VO, Mutinda ES, Nanjala C, etal. Ethnobotany, phytochemistry, pharmacology, and toxicology of the genus Sambucus L. (Viburnaceae). J Ethnopharmacol 2022;292:115102.

8- Păvăloiu RD, Sha'at F, Bubueanu C, Deaconu M, Neagu G, Sha'at M, etal. Polyphenolic Extract from Sambucus ebulus L. Leaves Free and Loaded into Lipid Vesicles. Nanomaterials (Basel) 2019;10(1):56.

9- Kiselova-Kaneva Y, Galunska B, Nikolova M, Dincheva I, Badjakov I. High resolution LC-MS/MS characterization of polyphenolic composition and evaluation of antioxidant activity of Sambucus ebulus fruit tea traditionally used in Bulgaria as a functional food. Food Chem 2022;367:130759 PMID: 34375888.

10- Saeedi Saravi S, Shokrzadeh M, Mirzayi M. Cytotoxic effects of ethyl acetate extract of Sambucus ebulus compared with Etoposide on normal and cancer cell lines. Planta Med 2009;75: PE72.

11- Rasouli Asl F, Barzegar A, Ebrahimzadeh MA. Evaluating Cytotoxic Potential of the Fruit and the Leaf Extracts of Sambucus ebulus (L.) on MCF7 and AGs Cell Lines. Res Mol Med 2021; 9(1):11-20.

12- Kaska A, Seçme M, Alper M, Atlı B, Mammadov R. Phytochemical profile, mineral composition, antimicrobial, antioxidant and anti-breast cancer activities of Sambucus ebulus. European Journal of Integrative Medicine 2025;78:102546.

13- Farhan M, Rizvi A. Understanding the Prooxidant Action of Plant Polyphenols in the Cellular Microenvironment of Malignant Cells: Role of Copper and

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-16]

Therapeutic Implications. Front Pharmacol 2022;13:929853.

14- Procházková D, Boušová I, Wilhelmová N. Antioxidant and prooxidant properties of flavonoids. Fitoterapia 2011;82(4):513-523.

15- Halliwell B. Are polyphenols antioxidants or pro-oxidants? What do we learn from cell culture and in vivo studies? Archives of Biochemistry and Biophysics 2008;476(2):107-112.

16- Gorrini C, Harris IS, Mak TW. Modulation of oxidative stress as an anticancer strategy. Nat Rev Drug Discov 2013;12:931-947.

17- Trachootham D, Alexandre J, Huang P. Targeting cancer cells by ROS-mediated mechanisms: a radical therapeutic approach? Nat Rev Drug Discov 2009;8(7):579-591.

18- Schieber M, Chandel NS. ROS function in redox signaling and oxidative stress. Curr Biol 2014;24(10):R453-R462 PMID: 24845678.

19- Ayala A, Muñoz MF, Argüelles S. Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. Oxid Med Cell Longev 2014;2014:360438 PMID: 24999379.

20- Del Rio D, Stewart AJ, Pellegrini N. A review of recent studies on malondialdehyde as toxic molecule and biological marker of oxidative stress. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2005;15(4):316-328.

21- Lu SC. Regulation of glutathione synthesis. Molecular Aspects of Medicine 2009;30(1-2):42-59.

22- Forman HJ, Zhang H, Rinna A. Glutathione: Overview of its protective roles, measurement, and biosynthesis. Molecular Aspects of Medicine 2009;30(1-2):1-12.

23- Halliwell B, Gutteridge JMC. Free Radicals in Biology and Medicine: Oxford University Press; 2015.

24- Ghasemi M, Turnbull T, Sebastian S, Kempson I. The MTT Assay: Utility, Limitations, Pitfalls, and Interpretation in Bulk and Single-Cell Analysis. Int J Mol Sci 2021;22(23):12827 PMID: 34884632.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-16]