

ИММУНОЛОГИЯ

Обзорная статья

УДК 57.085.23

ZFEQZA

doi: 10.17072/1994-9952-2024-2-231-247.



Клеточная линия MCF-7: характеристика и взаимодействие с наноматериалами разной структуры

Мария Денисовна Долгих^{1✉}, Светлана Анатольевна Заморина^{2, 3}

^{1, 2} Пермский государственный национальный исследовательский университет, Пермь, Россия

³ Институт экологии и генетики микроорганизмов ПФИЦ УрО РАН, Пермь, Россия, zamorina.sa@gmail.com

^{1✉} d019ikhmary@yandex.ru

Аннотация. Приведена обобщённая информация о клеточной линии рака молочной железы MCF-7, которая представляет собой эпителиоподобную адгезивную клеточную линию, выделенную из аденокарциномы протоков молочной железы 69-летней женщины в одном из штатов США. Рассмотрена история получения клеточной линии и трудности, с которыми столкнулись учёные; её морфология; экспрессируемые внутриклеточные и поверхностные маркеры; генетические характеристики; применение в биомедицинских исследованиях: тестирование лекарственных препаратов, изучение биологии клеток и воздействующие на них факторы, разработка новых способов борьбы с раком молочной железы. В целом, клетки линии MCF-7 являются адекватной моделью для изучения множества параметров, таких как цитотоксичность; функциональная, пролиферативная и секреторная активности при взаимодействии с наночастицами разной структуры (в том числе металлическими, неметаллическими, органическими и их возможными комбинациями). В частности, более подробно проанализирована информация о взаимодействии углеродных наноматериалов с клетками MCF-7. Информация для статьи была взята из поисковых систем по научным публикациям: Google Академия, КиберЛенинка, PubMed; а также из официальных сайтов: NCBI, ATCC, сайт Российской коллекции клеточных культур позвоночных, Cytion. Глубина поиска с 1973 по март 2024 гг.

Ключевые слова: MCF-7, адгезивная клеточная линия, аденокарцинома молочной железы, биомедицина, наночастицы, углеродные наноматериалы

Для цитирования: Долгих М. Д., Заморина С. А. Клеточная линия MCF-7: характеристика и взаимодействие с наноматериалами разной структуры // Вестник Пермского университета. Сер. Биология. 2024. Вып. 2. С. 231–247. <http://dx.doi.org/10.17072/1994-9952-2024-2-231-247>.

Благодарности: статья написана в рамках НИОКТР «Изучение механизмов регуляции клеток иммунной системы и разработка методов их оценки в норме и патологии», Рег. номер: 124020500027-7 («ИЭГМ УрО РАН»).

IMMUNOLOGY

Review article

The MCF-7 cell line: characteristics and interaction with nanomaterials of different structures

Maria D. Dolgikh^{1✉}, Svetlana A. Zamorina^{2, 3}

^{1, 2} Perm State University, Perm, Russia

³ Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms PFRC of the Ural Branch RAS, Perm, Russia,

zamorina.sa@gmail.com

^{1✉} d019ikhmary@yandex.ru

Abstract. This article provides a comprehensive overview of the MCF-7 breast cancer cell line, an epithelial-like adhesive cell line derived from the adenocarcinoma of breast ducts of a 69-year-old woman in the United States. It explores the historical context of its acquisition, the challenges encountered by researchers, its morphological characteristics, expression of intracellular and surface markers, genetic traits, and its wide-ranging applications in biomedical research, including drug testing, elucidation of cell biology, exploration of factors influencing cellular behavior, and the development of novel strategies for combating breast cancer. The MCF-7 cell

line serves as a robust model for investigating various parameters such as cytotoxicity, functional dynamics, proliferation rates, and secretion activities when interacting with nanoparticles of diverse compositions, including metallic, non-metallic, organic, and their potential combinations. Notably, this article offers an in-depth analysis of the interactions between carbon nanomaterials and MCF-7 cells. Information for this article was gathered from scientific publication databases such as Google Scholar, CyberLeninka, PubMed, as well as from authoritative sources including NCBI, ATCC, the Russian Collection of Vertebrate Cell Cultures, and Cytion. The search encompassed publications issued from 1973 to March 2024.

Keywords: MCF-7, adherent cell line, breast adenocarcinoma, biomedicine, nanoparticles, carbon nanomaterials

For citation: Dolgikh M. D., Zamorina S. A. [The MCF-7 cell line: characteristics and interaction with nanomaterials of different structures]. *Bulletin of Perm University. Biology*. Iss. 2 (2024): pp. 231-247. (In Russ.). <http://dx.doi.org/10.17072/1994-9952-2024-2-231-247>.

Acknowledgments: the review article was written within the framework of the R&D "Study of the mechanisms of regulation of immune system cells and development of methods for their evaluation in norm and pathology", Reg. number: 124020500027-7 ("IEGM Ural RAS").

Введение

Объектом биологических исследований являются живые организмы, в частности человек, однако работа непосредственно с ними затруднена по ряду очевидных, прежде всего, этических причин. В связи с этим ещё с конца XIX в. стали использовать клетки или ткани, выделенные из организма, и изучать изменение условий для роста и развития *in vitro*. Методики культивирования клеточных культур и клеточных линий очень важны, поскольку играют важную роль в изучении физиологии, биохимии, генетики клеток; исследовании влияния гормонов, факторов роста, метаболитов, токсичных веществ, мутагенов, температуры, давления, изменения pH на клетки; создании искусственных тканей для трансплантации или клеточной терапии. Таким образом, в течение последних десятилетий клеточные линии являются доступной моделью в биомедицине.

Одной из таких важных клеточных линий является линия аденокарциномы молочной железы MCF-7. Согласно статистическим данным, рак молочной железы (РМЖ) – самое распространённое и часто диагностируемое опухолевое заболевание среди женщин, обнаруженное у 2.3 млн людей в мире, а также являющееся важнейшей причиной смерти женщин в мире [Комарова, Мельникова, Балдов, 2021; Suiçmez, Namalir, Özdi, 2023]. В связи с этим его тщательное исследование и поиски оптимального лечения являются актуальным вопросом современной биомедицины. Таким образом, клеточная линия MCF-7 – универсальный объект скрининговых исследований для поиска новых противоопухолевых веществ и материалов, в том числе наночастиц разной природы.

История получения клеточной линии

В 1973 г. в Мичиганском раковом фонде доктором Соулом и его коллегами была получена клеточная линия рака молочной железы MCF-7. Культура была выделена из плеврального выпота 69-летней женщины, которая перенесла мастэктомию по причине злокачественной аденокарциномы [Comşa, Cîmrean, Raica, 2015]. Удалось выделить клетки только на седьмой раз, поскольку предыдущие попытки не были удачными: пробы зарастали фибробластами [Lee, Oesterreich, Davidson, 2015], быстро погибали или не переживали дальнейшее субкультивирование [Soule et al., 1973]. Изначально образцу плеврального выпота был присвоен номер 734В, и это обозначение сохранилось за первичным образцом и первыми 25 пассажами. После года субкультивирования стабильной клеточной линией стала MCF-7 [Soule et al., 1973].

Характеристика клеточной линии

MCF-7 (Michigan Cancer Foundation-7) представляет собой гормонально-чувствительную клеточную линию рака молочной железы и выглядит как слабо прикрепленные трехмерные кластеры с некоторым количеством плавающих жизнеспособных клеток (рис. 1, а). Клетки могут образовывать форму сфероидов или же колонии, которые соединены прочными связями, образованными белком Е-кадгерином [Ляпун, 2021]. В начале культивирования MCF-7 следует рассматривать как смешанную линию адгезивных и суспензионных клеток. Через несколько дней инкубации клетки вновь соединяются друг с другом, формируя монослой, который затем может преобразовываться в агрегаты. Размер клеток варьирует от 19.9 до 33.9 мкм [Cytion].

Клетки MCF-7 способны образовывать «купола» (маммосферы), состоящие из сплошного слоя эпителиальных клеток, приподнятых над монослоем (рис. 1, б). Туморогенность, т.е. способность клеточного

субстрата образовывать опухоли при введении чувствительным животным, характерна только для мышей nude [American Type ...].

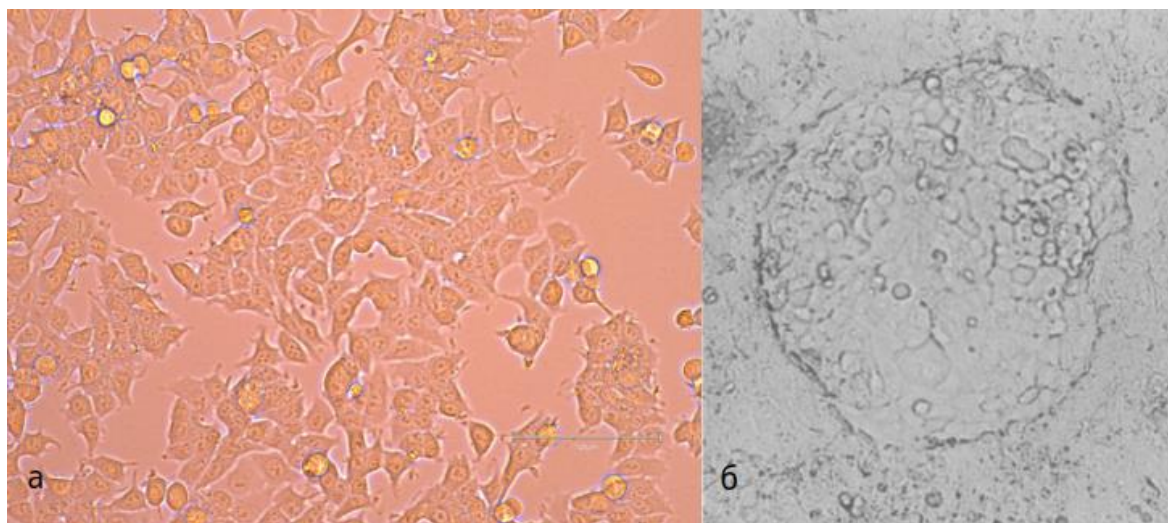


Рис. 1. а – клеточная линия MCF-7, приобретённая от фирмы-производителя ПраймБиоМед. Фото получено на приборе EVOS M5000 при увеличении объектива 40×. Культивирование осуществлялось в 48-луночной планшете 72 ч. (фото авторов). б – образование «купола» (маммосферы) клетками MCF-7; заимствовано из Soule et al. [1973]

[(a) MCF-7 cell line obtained from PrimeBioMed. The photo was captured on an EVOS M5000 instrument at 40x lens magnification. Cultivation was carried out in a 48-well plate for 72 hours (photos taken by the authors). (b) Formation of a "dome" (mammosphere) by MCF-7 cells. Borrowed from [Soule et al., 1973]]

Поскольку опухолевая линия MCF-7 адгезивная, то рост клеток осуществляется на подложке, обработанной поли-L-лизинном, поли-D-лизинном, полистиролом для лучшей адгезии, или же во фласке, имеющем специальный фидерный слой, который состоит из фидерных клеток. Эти клетки обработаны антимитогеном (митомицином С) или облучены УФ, не способны делиться, но сохранили способность к метаболизму; они продуцируют в культуральную среду метаболиты и ростовые факторы, необходимые для поддержания роста культивируемых клеток [Llames et al., 2015; Hart et al., 2021].

Особенности работы с клеточной линией MCF-7

Условия криоконсервации. Клеточная линия хранится в жидком азоте, в сосуде Дьюара, при температуре -195°C и нормальном атмосферном давлении 101.325 кПа [Cytion]; предварительно клетки помещают в холодильник при температуре -80°C для постепенного замораживания более, чем на 24 ч.

Для криоконсервации используются следующие реагенты: эмбриональная телячья сыворотка (ЭТС) с добавлением 10% ДМСО для 10^6 кл/мл, который предотвращает повреждение клеток при заморозке.

Особенности культивирования. Стартовая плотность посева должна находиться в пределах 8.0×10^4 – 1.5×10^5 жизнеспособных клеток/см² [American Type ...]. Проверять жизнеспособность следует с помощью таких красителей, как трипановый синий, эритрозин.

Полная питательная среда (ППС) включает в себя все необходимые вещества для нормального роста и функционирования клеток. Авторы рекомендуют использовать для её приготовления среду с высоким содержанием глюкозы DMEM (Dulbecco's Modified Eagle's Medium), 2 mM L-глутамина, 10% ЭТС, 1% антибиотика. Обновление среды осуществляется 2–3 раза в неделю и, соответственно, время удвоения популяции составляет около 24–29 ч.

Продукты, экспрессируемые клеточной линией MCF-7

Цитокины

Факторы роста. Kern с соавторами установили, что MCF-7 способна к экспрессии факторов роста фибробластов (FGF), которые влияют на процессы, лежащие в основе развития гиперплазии, неоплазии и метастазирования [Kern et al., 1994], а митогенами, то есть белками, способствующими клеточному делению, для опухолевых клеток MCF-7 являются гепаринсвязывающие факторы роста: эпидермальный фак-

тор роста (EGF); фактор роста эндотелиальных клеток, полученный из тромбоцитов (PDGF); фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и нейропилин-1 [Kern et al., 1994; Siddiqui et al., 2024].

Клеточная линия способна экспрессировать трансформирующий фактор роста-альфа (TGF- α) — пептид, взаимодействующий с EGFR и являющийся митогенным фактором роста для опухолевых клеток молочной железы человека. Предполагается, что он участвует в злокачественной трансформации [Siddiqui et al., 2024].

MCF-7 экспрессирует инсулиноподобный фактор роста, связывающий белок: IGFBP-2, IGFBP-3, IGFBP-7 [National Center ...]. Важно отметить, что сами инсулиноподобные факторы роста (IGFs) являются фундаментальными клеточными регуляторами, синхронизирующими рост, развитие и функционирование тканей, синтез которых контролируется эстрогенами [Vella et al., 2020].

Интерлейкины. Интерлейкины — группа белковых молекул, которая способна передавать сигналы между различными клетками. Для клеточной линии характерна секреция таких интерлейкинов, как IL-6, IL-8 [Mirabdollahi, Haghjooy Javanmard, Sadeghi-Aliabadi, 2019], а также IL-1b, IL-18 [National Center ...].

Интерфероны. Интерфероны — белки, выделяемые клетками в ответ на вирусное или бактериальное проникновение и некоторые низкомолекулярные химические соединения. По данным NCBI клеточная линия MCF-7 содержит в себе гены, которые кодируют следующие интерфероны: IFNB1 (интерферон бета 1) и IFNG (интерферон гамма) [National Center ...].

Хемокины. Для клеточной линии MCF-7 характерна экспрессия следующих хемокинов: CXCR4 [Comşa, Cîmpean, Raica, 2015], CCL2 [Yoshimura, Li, Matsukawa, 2023].

Рецепторы

Клетки MCF-7 способны презентовать рецепторы таких гормонов, как эстроген (ER), прогестерон (PGR) [Ляпун, 2021], инсулин (IR), тиреотропный гормон (TTGr) [National Center ...], пролактин (PRLR) [Standing et al., 2023], а также рецепторы глюкокортикоидов (GR) [Межевова, Ситковская, Кит, 2020] и андрогенов (AR) [Tsai et al., 2023].

Важно отметить, что к поверхности клеток MCF-7 прикреплен HER-2 (рецептор эпидермального фактора роста человека-2) — мембранный белок, который является тирозиновой протеинкиназой [Комарова, Мельникова, Балдов, 2021].

Проапоптотические и антиапоптотические белки

MCF-7 способна синтезировать белки Bax, Bak, Bcl, Bad, Bid, Bik, Bim, Bcl-XS, Crk, Mtd, Bcl-B, Nip3, Noxa, которые являются проапоптотическими белками. Они расположены в цитозоле или цитоскелете. Например, белок Bax отвечает за проницаемость мембраны в результате повреждающего клеточного стресса [Simstein et al., 2003].

В то же время клетки MCF-7 экспрессируют белки Bcl-2, Mcl-1, Bcl-G, Bcl-W, Bcl-XL, Bfl-1/A1, которые являются антиапоптотическими и расположены в мембранах митохондрий, эндоплазматического ретикулума (ЭПР), ядерной оболочки. Например, белок Bcl-2 связывается с внешней мембраной митохондрий и предотвращает высвобождение цитохрома-с [Simstein et al., 2003].

Ферменты

Клетки аденокарциномы молочной железы синтезируют, как и любые клетки, различные ферменты, необходимые им для нормальной жизнедеятельности. При изучении клеточной линии MCF-7 особое внимание уделяется таким ферментам, как Акт — серин-треониновая протеинкиназа, которая вовлечена в регуляцию пролиферации, роста и выживания клеток [Meacham et al., 2009]; каспаза-3, каспаза-8 и каспаза-9, которые играют роль в антипролиферативном действии и индукции апоптоза [Yu et al., 2019].

Кластеры дифференцировки

В процессе развития клеток на их мембранах появляются различные кластеры дифференциации (CD). По данным сайта NCBI [National Center ...], для клеточной линии MCF-7 характерны следующие CD*¹: CD24, CD25 (IL2RA — субъединица альфа рецептора интерлейкина 2), CD29, CD44, CD49e, CD54 (ICAM1 — молекула межклеточной адгезии 1), CD59, CD66a, CD87, CD91, CD120a (TNFRSF1A — рецептор суперсемейства TNF номер 1A), CD147 (BSG — базигин), CD156B, CD166, CD184, CD220 (INSR — рецептор инсулина), CD221 (IGF1R — рецептор инсулиноподобного фактора роста 1), CD227 (MUC1 — муцин 1, ассоциированный с клеточной поверхностью; CA 15-3) — специфический онкоген для рака молочной железы, CD243, CD253 (TNFSF10 — член семейства TNF номер 10), CD254 (TNFSF11 — член семейства TNF номер 11), CD261 (TNFRSF10A — рецептор суперсемейства TNF номер 10a), CD262 (TNFRSF10B — рецептор суперсемейства TNF номер 10b), CD295 (LEPR — рецептор лептина), CD309

¹ * в круглых скобках обозначены другие названия кластеров дифференциации.

(KDR – рецептор с киназным вставным доменом), CD321, CD324 (CDH1 – кадгерин 1), CD338, CD339, CD340 (ERBB2 – erb-b2 рецептор тирозиновой киназы 2), CD363 (S1PR1 – сфингозин-1-фосфатный рецептор 1), CD951 (FAS – Fas поверхностный рецептор клеточной смерти). Обобщающая информация о поверхностных и внутриклеточных маркерах, экспрессируемых клеточной линией MCF-7 представлена на рис. 2.

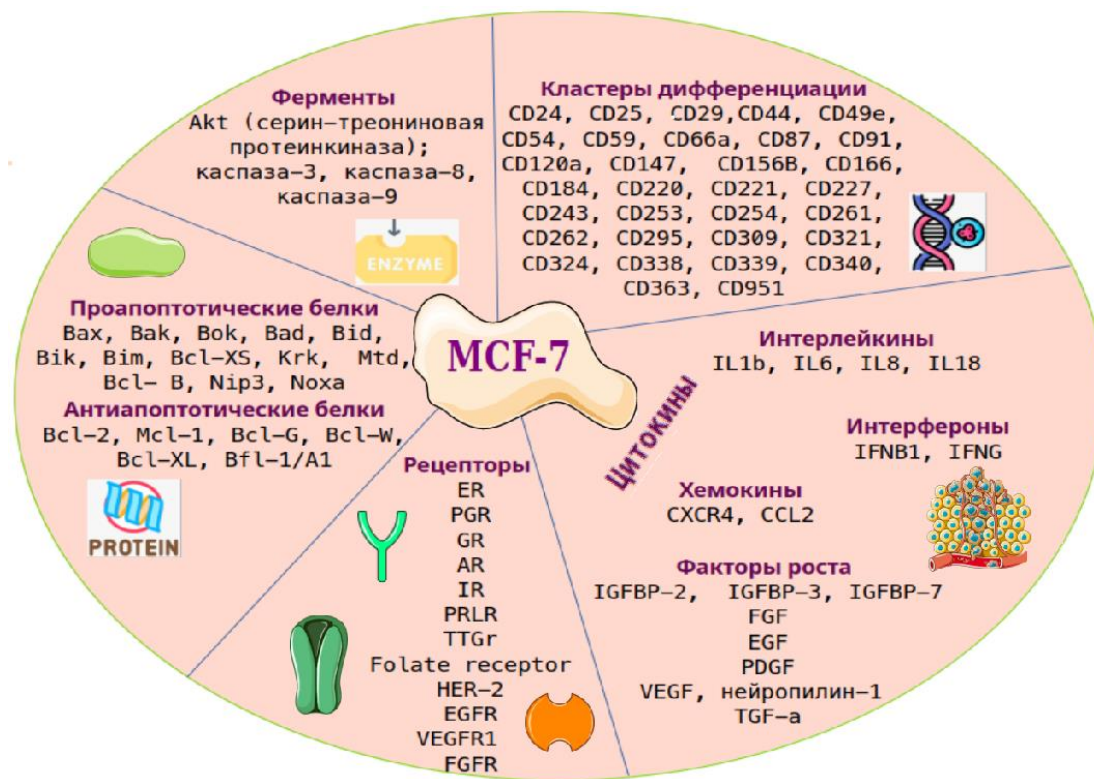


Рис. 2. Поверхностные и внутриклеточные вещества, синтезируемые клеточной линией MCF-7

[Surface and intracellular agents synthesized by MCF-7 cell line]

Гены, экспрессируемые клеточной линией MCF-7

Клеточная линия имеет несколько разных индивидуальных фенотипов, которые различаются профилем экспрессии генов, рецепторов, а также сигнальным путём. Для MCF-7 характерно явление анеуплоидии с вариациями числа хромосом от 60 до 140, при этом наблюдается большая генетическая нестабильность [Ляпун, 2021]. Это может быть связано с тем, что клетки содержат часть стволовых клеток, которые могут создавать клональную изменчивость, что приводит к гетерогенности линии MCF-7, а также самого рака молочной железы [Ляпун, 2021].

По данным Национального Центра по Биотехнологической Информации (NCBI) [National Center ...] клеточная линия MCF-7 способна экспрессировать 533 гена. Некоторые из них представлены в таблице.

Гены, экспрессируемые клеточной линией MCF-7

[Genes expressed by the MCF-7 cell line]

Ген	Описание	Локализация (номер хромосомы)
<i>JUN</i>	Протоонкоген Jun, субъединица фактора транскрипции AP-1	1
<i>PIK3CA</i>	Кодирует фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат-3-киназную каталитическую субъединицу альфа	3
<i>CDKN1A</i>	Кодирует ингибитор циклинзависимой киназы 1A	6
<i>ESR1</i>	Кодирует эстрогеновый рецептор 1	6
<i>TNF</i>	Кодирует фактор некроза опухоли	6
<i>PTEN</i>	Кодирует фосфатазный и тензиноподобный белок	10
<i>CCND1</i>	Ген-регулятор цикла клетки, циклин D1	11
<i>RBI</i>	Транскрипционный корепрессор	13
<i>MRP1</i>	Ген, индуцирующий пролиферацию клеток, ингибирующий апоптоз и играющий роль в лекарственной устойчивости раковых клеток	16

Ген	Описание	Локализация (номер хромосомы)
<i>CDH1</i>	Кодирует кадгерин 1	16
<i>MAPK3</i>	Кодирует митоген-активируемую протеинкиназу 3	16
<i>BRCA1</i>	Кодирует белок, связанный с восстановлением ДНК	17
<i>ERBB2</i>	Кодирует erb-b2 рецептор тирозиновой киназы 2	17
<i>STAT3</i>	Сигнальный трансдуктор и активатор транскрипции 3	17
<i>TP53</i>	Ген-супрессор опухоли, кодирует опухолевый белок p53	17

Использование клеточной линии MCF-7 в биомедицине

Изучение биологии и экспрессии генов рака молочной железы

Клеточная линия MCF-7 является моделью для изучения экспрессии генов и биологии рака молочной железы. Исследования аденокарциномы осуществляются с помощью таких способов, как метод внедрения векторов [Khan et al., 2021] и специфических моноклональных антител [Desai, Shende, 2020], метод флуоресцентной кДНК [Perou et al., 2000], а также метод ПЦР, Вестерн блоттинг, проточная цитометрия.

Изучение лекарственной устойчивости, разработка новых эффективных препаратов и методов для борьбы с опухолью

Развитие лекарственной устойчивости является серьезной проблемой в лечении онкологических заболеваний. Для более тщательного изучения этой проблемы используется клеточная линия MCF-7.

На сегодняшний день для лечения аденокарциномы молочной железы применяется химиотерапия. Например, широко используется препарат доксорубин, который подавляет синтез ДНК и РНК путём встраивания между азотистыми основаниями. В целом, химиотерапия является эффективным методом лечения злокачественных опухолей, однако токсичность и побочные действия трудно переносятся. Поэтому поиск более эффективных препаратов является одной из основных задач при разработке противораковых лекарств. Наиболее перспективным способом считается комбинированная терапия, поскольку она минимизирует возможные побочные действия, лекарственную устойчивость, рецидивы и токсические эффекты [Suiçmez et al., 2023].

На клеточной линии MCF-7 тестируются влияния различных веществ, которые оказывают воздействие на развитие и терапию рака молочной железы; методы генной инженерии; гормональная и мультигормональная терапия; изучаются свойства, которые приобретают клетки, устойчивые к антигормонам [Ляпун, 2021]. Например, было установлено, что глюкокортикоиды и родственные им соединения могут быть использованы в качестве антиэстрогеновых и антипрогестероновых агентов в мультигормональной терапии рака молочной железы [Nagde et al., 2016].

Взаимодействие клеточной линии MCF-7 с наночастицами разной структуры

Нанобиотехнология — быстро развивающаяся наука. Не так давно стали исследовать, синтезировать и применять недорогие наночастицы для лечения различных опухолей. Сейчас они широко применяются в биологических и медицинских областях, включая клиническую диагностику, разработку терапевтических средств и доставку лекарств. Наночастицы привлекают исследователей тем, что являются безопасными, имеют низкую стоимость и повышенную реакционную способность, а также могут быть многофункциональными. Ниже приведены примеры взаимодействия клеточной линии MCF-7 с наночастицами разной структуры.

Металлические наночастицы

Золото. Известно, что наночастицы золота способны вызывать апоптоз и ингибировать пролиферацию в условиях *in vitro* у клеток MCF-7. Они оказывают концентрационно-зависимую цитотоксичность и значительное повышение экспрессии маркеров апоптоза p53, Bax, каспазы-3 и каспазы-9, в то время как экспрессия антиапоптотического маркера Bcl-2 понижается. Это направление перспективно, поскольку адресная доставка лекарств с помощью наночастиц позволяет значительно снижать дозировку противораковых препаратов с лучшей специфичностью, повышенной эффективностью и меньшей токсичностью, а также использоваться для преодоления лекарственной устойчивости при опухоли [Selim, Hendi, 2012].

Более сложным вариантом синтеза являются наночастицы золота, покрытые бычьим сывороточным альбумином (БСА) и используемые для доставки противоракового препарата метотрексата. После 72-часового культивирования клеток MCF-7 с наночастицами БСА-золото-метотрексат жизнеспособность снижалась до 50%. Это происходит благодаря остановке клеточного цикла в фазе G1-S, фрагментации ДНК и индукции апоптоза [Murawala et al., 2014]. Sindhu с коллегами синтезировали наночастицы золота

размером 20 нм, восстановленные с помощью органического вещества морина. Они поглощались клетками MCF-7 и вызывали их апоптоз, при этом оказались биосовместимы с нормальными эпителиальными клетками молочной железы (клеточная линия HBL-100). При концентрации наночастиц 78.8 мкг/мл жизнеспособность снижается до 30 % при 72-часовом культивировании [Sindhu et al., 2014].

Серебро. При поисках способов лечения от рака молочной железы используют коллоидное серебро (суспензию субмикроскопических частиц металлического серебра размером около 0,001 мкм), которое является антимикробным, дезинфицирующим средством, которое ранее применяли для профилактики и лечения заболеваний. При проведении эксперимента его воздействие индуцировало апоптоз только опухолевых клеток, увеличивало активность супероксиддисмутазы (фермент, защищающий организм от высокотоксичных кислородных радикалов; при увеличении активности происходит нарушение окислительно-восстановительного баланса, увеличение содержания H_2O_2 , который, в свою очередь, способствует апоптозу), снижало активность лактатдегидрогеназы (фермент, который способствует образованию пирувата в лактат; уменьшение активности фермента приводит к уменьшению NADH/NAD⁺, что, в свою очередь, вызывает гибель клеток вследствие снижения мембранного потенциала митохондрий) [Franc-Molina et al., 2010].

В 2016 г. синтезированы серебряные наночастицы с добавлением цветочного экстракта вида *Lonicera hypoglauca* (жимолость), которые также были токсичны для раковых клеток молочной железы MCF-7, при этом не влияли на здоровые клетки-макрофаги. Жизнеспособность опухолевых клеток оказалась менее 20% [Jang et al., 2016].

Наночастицы с оболочкой из хитозана, включающие антиоксиданты (витамин Е и С, катехол) и наночастицы серебра, полученные из экстрактов лепестков вида *Hibiscus rosa-sinensis* (гибискус китайский), были синтезированы для адресной доставки лекарства. Результаты данного исследования показали, что приблизительная концентрация полумаксимального ингибирования составляет для наночастиц: хитозан-витамин С-глюкоза – 53.36 мкг/мл; хитозан-витамин Е – 55.28 мкг/мл; хитозан-катехол – 63.72 мкг/мл; хитозан-серебро – 58.53 мкг/мл. Все они показали дозозависимую токсичность к клеткам MCF-7, однако большей эффективностью обладали наночастицы хитозана-витамина С-глюкозы [Nayak et al., 2016].

Платина. С использованием растений, а именно экстракта вида *Punica granatum* (граната обыкновенного), синтезированы платиновые наночастицы ($PtCl_4$) с большой площадью поверхности. При концентрации 50 мкг/мл наночастицы снижали жизнеспособность клеток более, чем на 80% при 72-часовом культивировании. Использование растений для синтеза наночастиц является недорогим, экологичным, нетоксичным, простым методом, который получает всё большую популярность [Şahin et al., 2018].

Ранее другими учёными были синтезированы наночастицы платины (Pt) со средним размером 34 нм и протестированы на клеточной линии MCF-7. Они способны подавлять репликацию ДНК и митоз за счёт присоединения частиц к нити ДНК. Так, после 24-часового культивирования жизнеспособность клеток при концентрации 8 мг/мл снижалась на 53.5% [Mohammadi et al., 2013].

Железо. В 1987 г. было исследовано влияние суперпарамагнитных сферических наночастиц оксида железа (Fe_3O_4) на опухолевую линию MCF-7 с помощью контролируемого нагрева магнитного наноматериала (до 43°). Он избирательно уничтожает опухолевые и не травмирует здоровые клетки, являясь нетоксичным соединением [Osborne et al., 1987].

Установлено, что сферические гладкие наночастицы феррита меди ($CuFe_2O_4$) со средним диаметром 15 нм (благодаря чему могут легко поглощаться клетками) вызывают повреждение мембраны, снижение жизнеспособности, цитотоксичность и окислительный стресс у клеток MCF-7, также активируются гены каспазы-3 и каспазы-9. При 72-часовом культивировании жизнеспособность клеток снизилась до 31% при концентрации наночастиц 100 мкг/мл [Ahamed et al., 2016].

Цинк. Снижение жизнеспособности было обнаружено у наночастиц оксида цинка ZnO, размер которых составляет около 13 нм. При концентрации 100 мкг/мл они способны снижать жизнеспособность до 3% через 48 ч. Это достигается за счёт того, что наночастицы способны повышать экспрессию маркеров апоптоза p53, Вах, каспазы-3. Наночастицы оксида цинка в клетках способны образовывать реактивные формы кислорода, вследствие чего разрушается клеточное содержимое и клетка погибает. Также эти наночастицы обладают антибактериальной активностью, поскольку имеют небольшой размер и могут проникать в клетку бактерий, накапливаться там и уничтожать их [Wahab et al., 2014].

Кальций. В 2012 г. были получены наночастицы гидроксиапатита $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$, который является основной неорганической частью человеческой кости, и протестированы на клеточной линии MCF-7. Обнаружено, что они подавляют рост клеток и индуцируют их апоптоз за счёт выработки реактивных форм кислорода, которые активируют сверхэкспрессию p53 и повреждают ДНК. Наибольший антипро-

лиферативный эффект показали наночастицы в концентрации 250 мг/л при культивировании в течение 48 ч. [Meena et al., 2012].

Титан. Предложены для борьбы с раком молочной железы противоречивые сферические наночастицы оксида титана (TiO₂), поскольку этот металл обладает токсическим действием на живые организмы в целом. В связи с этим было установлено, что они оказывают антибактериальное воздействие, а при концентрации 100 мкг/мл подавляют пролиферацию опухолевых клеток до 20% [Murugan et al., 2016].

Биметаллические наночастицы

Протестированы на опухолевых клетках молочной железы биметаллические наночастицы CuO/ZnO с различной формой: от сферической до стержневой и полиэдрической, которые обладают каталитическим, антибактериальным, противогрибковым, апоптотическим действием. Они синтезированы с помощью растительного экстракта вида *Lonicera caprifolium* (жимолость) и при концентрации 600 мкг/мл подавляли пролиферацию клеток на 100% [Zadeh et al., 2022].

Неметаллические наночастицы

Кремний. Сферические наночастицы оксида кремния (SiO₂) со средним размером 84 нм, конъюгированные с кверцетином, лекарственным препаратом, были синтезированы для подавления роста раковых клеток молочной железы. При воздействии на клетки 100 мМ наночастиц в течение 72 ч. их жизнеспособность составляла около 2%. Это происходит благодаря тому, что такие наночастицы способны вызывать апоптоз MCF-7 и останавливать клеточный цикл путём увеличения Вах, активации каспазы и уменьшения уровня Bcl-2 [Agharour et al., 2018].

Селен. Сферические наночастицы селена размером 70 нм, модифицированные (защищённые) фолиевой кислотой, которые также были предложены для борьбы с раком молочной железы, воздействовали на органеллы клетки и приводили к её дисфункции и разрушению. Они попадали в клетку с помощью явления эндоцитоза (образование везикул путём впячивания плазмолеммы), который впоследствии сопровождался окислительным стрессом, нарушением функций и повреждением митохондрий, остановкой клеточного цикла (при попадании в ядро клетки), дезорганизацией цитоскелета и изменением морфологии мембраны клеток. Наблюдался дозозависимый эффект и при концентрации 10 мкг/мл жизнеспособность снижалась до 20% спустя 48 ч. после культивирования [Jiang et al., 2013].

Углерод. Наночастицы восстановленного оксида графена размером 200 нм при концентрации 6.25 мкг/мл подавляют пролиферацию клеток на 80%. Это происходит благодаря потере мембранного потенциала митохондрий, увеличению уровня Вах и уменьшению экспрессии Bcl-2 [Alsaedi et al., 2019].

Органические наночастицы

Хитозан-альгинатные наночастицы. Органические хитозан-альгинатные наночастицы размером около 100 нм синтезировали для доставки лекарственного препарата, доксорубина, который применяется в качестве химиотерапии для лечения рака молочной железы. Полисахариды, хитозан и альгинат являются противоположно заряженными, благодаря чему могут притягиваться друг к другу; нетоксичными; гидрофильными, а также имеют низкую стоимость. Эти наночастицы эффективно доставляют лекарство в клетку, в которой он быстро высвобождается, накапливается и начинает вызывать её апоптоз [Katuwawila et al., 2016].

Гидрофильные полимеры и липиды. Сферические наночастицы размером 184 нм на основе гидрофильных полимеров и липидов были синтезированы для доставки гидрофобного, липофильного лекарства, которое вводят внутривенно. Лекарство вместе с наночастицами показало лучшую апоптотическую активность вследствие лучшего поглощения и большего его накопления внутри опухолевых клеток. При 48-часовом культивировании жизнеспособность клеток снижается на 77.3% при концентрации наночастиц 50 мкг/мл [Kumar et al., 2014].

Фосфатидилхолин. Наночастицы фосфатидилхолина увеличивают пролиферацию клеток рака молочной железы MCF-7. При 48-часовом культивировании без сыворотки увеличивалась жизнеспособность клеток примерно на 50%, однако при этом увеличивается количество EGFR и изменяется их локализация [Gándola et al., 2014].

Обобщённые данные об изученном влиянии различных наночастиц на клеточную линию MCF-7 представлены на рис. 3.

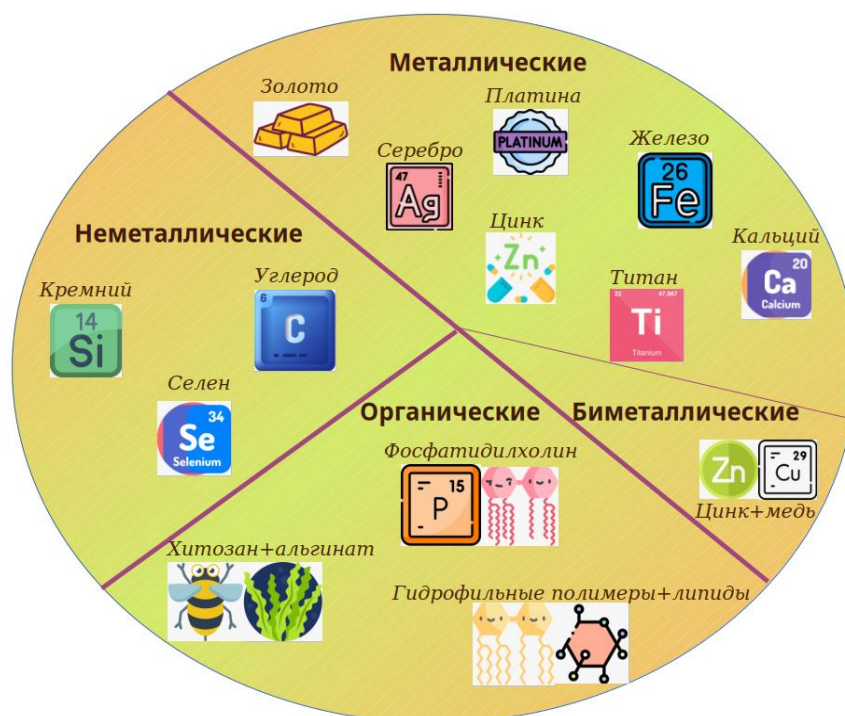


Рис. 3. Разнообразие наночастиц, которые исследовали на клетках аденокарциномы молочной железы MCF-7

[The diversity of nanoparticles studied on MCF-7 breast adenocarcinoma cells]

Взаимодействие углеродных наноматериалов с клеточной линией MCF-7

Авторам были интересны углеродные наноматериалы (рис. 4), обладающие большой площадью поверхности и способные накапливаться в опухолях, а также прикрепляться к мембране клеток.

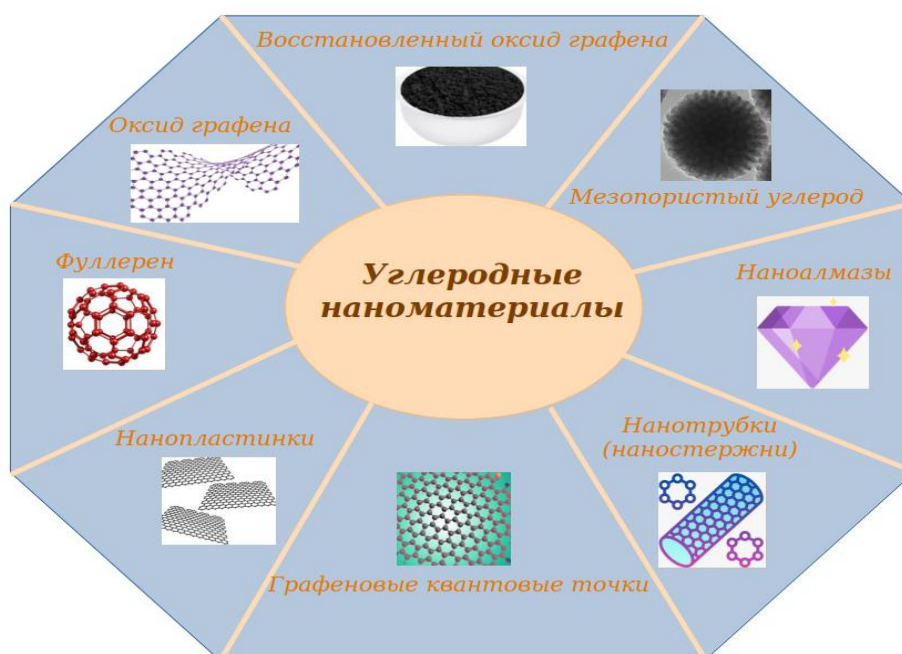


Рис. 4. Виды исследованных углеродных наноматериалов, влияющих на клеточную линию MCF-7

[Types of studied carbon nanomaterials influence that affect MCF-7 cell line]

Garriga с коллегами изучали доставку лекарственных препаратов с помощью углеродных наностержней, нанотрубок, нанопластинок, оксида графена, восстановленного оксида графена и наноалмазов. В ходе исследования обнаружили, что наименьшая жизнеспособность была у клеток, на которые воздей-

ствовали углеродные нанопластины совместно с лекарственным препаратом. Снижение жизнеспособности связано со значительным увеличением уровня реактивных видов кислорода (ROS) [Garriga et al., 2020]. Ранее, в 2017 г., исследовали влияние суспензии углеродных наночастиц с лекарственным препаратом эпирубицином на клетки MCF-7. Через 24 ч. культивирования при концентрации частиц 5 мкг/мл наблюдали изменения в морфологии клеток: клетки становятся округлыми и слабо прикрепленными, многие из них – в стадии апоптоза; также был замечен кариопикноз (сморщивание клеточного ядра) [Zhang et al., 2017]. Jinlou с соавторами использовали гидрофильные наночастицы мезопористого углерода размером менее 200 нм для доставки гидрофобного препарата камптотецина, который подавлял рост клеток MCF-7 [Gu et al., 2011]. Предложены наночастицы мезопористого кремния, покрытые оксидом графена, внутри которых препараты доксорубин и циннамальдегид. Они способны вызывать апоптоз в клетках MCF-7 [Dong et al., 2020]. Использовалась комбинация 5% графен-золото с лекарственным препаратом 5-фторурацилом, которая оказалась способна оказывать более сильное противоопухолевое действие [Sanad et al., 2019]. Этот же препарат исследовали для доставки внутрь клеток MCF-7 с помощью наноматериала – хитозан/серебро/многостенная углеродная нанотрубка [Nivethaa et al., 2016].

Кроме лекарственных препаратов с помощью углеродных наноматериалов доставляют мелиттин – компонент пчелиного яда, обладающий литическими свойствами. Наибольший эффект был достигнут с помощью комплекса мелиттина с оксидом нанографена [Daniluk et al., 2019]. Доставляют куркумин с помощью оксида графена и графеновых квантовых точек [Jafarinejad-Farsangi et al., 2021].

В ряде работ отдельно были изучены углеродные нанотрубки [Li et al., 2013; Siddiqui et al., 2024] и фуллерен [Kerinska, Kizek, Milnerowicz, 2018], воздействующие на клеточную линию MCF-7. Установлено, что они способны вызывать цитотоксичность в клетках путём генерации реактивных форм кислорода (ROS).

Получена суспензия наночастиц оксида меди с углеродными наночастицами, которая воздействует не только на клетки рака молочной железы, вызывая антипролиферативный эффект, но и способствует гибели бактерий [Mohammed et al., 2022].

Синтезированы наночастицы активированного угля, на поверхности которых прикреплено серебро. Они показали высокий цитотоксический эффект для клеток MCF-7, при этом являются низко токсичными для нормальных клеточных линий [Kavitha et al., 2022]. Наночастицы золото+оксид графена способны вызывать усиленный апоптоз клеточной линии рака молочной железы [Adil et al., 2021]. Получены углеродные нанопластины, по периферии которых присоединены наночастицы оксида цинка (ZnO) с чешуйчатой структурой [Arasu et al., 2019]. Применяют углеродные наноточки, модифицированные фолевой кислотой, для повышения возможности проникнуть внутрь клетки благодаря наличию фолатных рецепторов на поверхности MCF-7 [Aiyer et al., 2016]; углеродные наноточки соединяют с мезопористым диоксидом кремния с целью флуоресцентной визуализации, а также подавления жизнеспособности клеток [Kajani et al., 2023]; помимо этого, их гибридируют с нанокристаллами целлюлозы [Chekini et al., 2020].

Исследуется комплекс углеродных наночастиц-ДНК нового поколения для генной терапии рака молочной железы [Misra et al., 2015]. Похожий метод – внедрение флуоресцентных конъюгатов малых интерферирующих РНК на основе углеродных наночастиц, внутри которых находится хитозан, благодаря чему подавляется жизнеспособность и деление клеток MCF-7 [Zhang et al., 2016]. С помощью углеродных нанотрубок, покрытых хитозаном и фолевой кислотой, доставляют плазмидную ДНК зелёного флуоресцентного белка (pEGFP-N1) в клетки MCF-7, внутри которых происходит экспрессия гена *GFP* [Liu et al., 2013].

Относительно недавно изобретённой методикой является фототермическая терапия: углеродные наночастицы с полиэтиленгликолем (ПЭГ) культивируют с MCF-7, затем на них воздействуют инфракрасным излучением, вследствие чего клетки гибнут [Tu et al., 2014]; стоит отметить, что такую же методику применяют и для других наночастиц, например, платиновых [Abed et al., 2022]. Используются одностенные углеродные нанотрубки, модифицированные фосфолипидами ПЭГ, которые доставляют препарат доксорубин; после чего на клетки воздействуют инфракрасным излучением с длиной волны 808 нм, что способствует интенсивной гибели клеток [Pai et al., 2016]. Другой метод воздействия – влияние радиочастотной энергии на EGF-железоуглеродные наночастицы, культивируемые с клеточной линией MCF-7. Результаты эксперимента показали, что 92.8% клеток погибают в течение 10 мин. после обработки [Karmakar et al., 2011].

Заключение

В данной статье были рассмотрены особенности клеточной линии MCF-7 и применение её в биомедицине. Стоит заметить, что клеточная линия аденокарциномы молочной железы достаточно широко исследуется в настоящее время. Проводятся различные эксперименты, в ходе которых в более подробном ключе рассматриваются механизмы взаимодействия различных веществ (в том числе гормонов,

наноматериалов разной структуры, лекарственных препаратов) с этими клетками; механизмов взаимодействия клеток друг с другом и с окружающими их в организме клетками. Применяются методы цитологии и генетики для исследования этих нестабильных клеток.

Особое внимание уделяется способам борьбы непосредственно с опухолевыми клетками без какого-либо вмешательства в жизнедеятельность окружающих здоровых клеток. Для этого предприняты попытки использовать различные соединения, в частности металлические, неметаллические, органические наноматериалы и их возможные комбинации. Более подробно мы проанализировали углеродные наноматериалы, которые способны принимать на себя инфракрасное излучение и, будучи внутри клетки, вызывать её гибель.

В целом, клетки линии MCF-7 являются адекватной моделью для изучения множества параметров, таких как цитотоксичность, функциональная, пролиферативная активность и секреторная активность при взаимодействии с наночастицами разной структуры. Именно разнообразие изучаемых наночастиц позволит в итоге найти оптимальные способы деструкции этих клеток в ситуации *in vivo*. Нет сомнений в том, что направление адресной направленной гибели раковых клеток будет развиваться и в будущем.

Список источников

1. Комарова Л.Н., Мельникова А.А., Балдов Д.А. Исследование комбинированного действия ионизирующего излучения и доксорубина на клетках аденокарциномы молочной железы человека линии MCF-7 // Научные междисциплинарные исследования: материалы XIII Междунар. науч.-практ. конф. / под ред. Н.В. Емельянова. М.: КДУ, Добросвет, 2021. С. 14–21.
2. Ляпун И.Н. Биологические аспекты безопасности клеточных культур *in vitro* // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2021. Т. 39, № 3. С. 3–9.
3. Межевова И.В., Ситковская А.О., Кит О.И. Первичные культуры опухолевых клеток: современные методы получения и поддержания *in vitro*// Южно-Российский онкологический журнал. 2020. Т. 1, № 3. С. 36–49.
4. Abed A.S., Mishaal Mohammed A., Khalaf Y.H. Novel photothermal therapy using platinum nanoparticles in synergy with near-infrared radiation (NIR) against human breast cancer MCF-7 cell line // Results Chem. 2022. Vol. 4, № 1-2. Art. 100591.
5. Adil S.F. et al. Enhanced Apoptosis by Functionalized Highly Reduced Graphene Oxide and Gold Nanocomposites in MCF-7 Breast Cancer Cells // ACS Omega. 2021. Vol. 6, № 23. P. 15147–15155.
6. Aghapour F. et al. Quercetin conjugated with silica nanoparticles inhibits tumor growth in MCF-7 breast cancer cell lines // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2018. Vol. 500, № 4. P. 860–865.
7. Ahamed M. et al. Copper ferrite nanoparticle-induced cytotoxicity and oxidative stress in human breast cancer MCF-7 cells // Colloids Surf. B Biointerfaces. 2016. Vol. 142. P. 46–54.
8. Aiyer S., et al. Fluorescent carbon nanodots for targeted *in vitro* cancer cell imaging // Appl. Mater. Today. 2016. Vol. 4. P. 71–77.
9. Alsaedi I.I.J. et al. Graphene nanoparticles induces apoptosis in MCF-7 cells through mitochondrial damage and NF-KB pathway // Mater. Res. Express. 2019. Vol. 6, № 9. Art. 095413.
10. American Type Culture Collection [Электронный ресурс]. URL: <https://www.atcc.org/products/htb-22> (дата обращения: 15.11.2023).
11. Arasu M.V. et al. Synthesis and characterization of ZnO nanoflakes anchored carbon nanoplates for antioxidant and anticancer activity in MCF7 cell lines // Mater. Sci. & Eng. C. Synthesized on Cellulose Nanocrystals // Adv. Opt. Mater. 2019. Vol. 8, № 4. P. 536–540. doi: 10.1016/j.msec.2019.04.068.
12. Chekini M. et al. Chiral Carbon Dots Synthesized on Cellulose Nanocrystals // Adv. Opt. Mater. 2019. Vol. 8, № 4. Art. 1901911.
13. Comşa Ş., Cîmpean A.M., Raica M. The Story of MCF-7 Breast Cancer Cell Line: 40 years of Experience in Research // Anticancer Res. 2015. P. 3147–3154.
14. Cytion: human and animal cell bank [Электронный ресурс]. URL: <https://cytion.com/Knowledge-Hub/Cell-Line-Insights/mcf-7-cells/> (дата обращения: 18.12.2023).
15. Daniluk K. et al. Use of Selected Carbon Nanoparticles as Melittin Carriers for MCF-7 and MDA-MB-231 Human Breast Cancer Cells // Materials. 2019. Vol. 13. № 1. Art. 90.
16. Desai D., Shende P. Strategic Aspects of NPY-Based Monoclonal Antibodies for Diagnosis and Treatment of Breast Cancer // Curr. Protein Pept. Sci. 2020. Vol. 21, № 11. P. 1097–1102.
17. Dong K. et al. Cinnamaldehyde and Doxorubicin Co-Loaded Graphene Oxide Wrapped Mesoporous Silica Nanoparticles for Enhanced MCF-7 Cell Apoptosis // Int. J. Nanomedicine. 2020. Vol. 15. P. 10285–10304.
18. Franco-Molina M.A. et al. Antitumor activity of colloidal silver on MCF-7 human breast cancer cells // J. Exp. Clin. Cancer Res. 2010. Vol. 29, № 1. Art. 148.

19. Gándola Y.B. et al. Mitogenic Effects of Phosphatidylcholine Nanoparticles on MCF-7 Breast Cancer Cells // *BioMed Res. Int.* 2014. Vol. 2014. P. 1–13. doi: 10.1155/2014/687037.
20. Garriga R. et al. Toxicity of Carbon Nanomaterials and Their Potential Application as Drug Delivery Systems: In Vitro Studies in Caco-2 and MCF-7 Cell Lines // *Nanomaterials.* 2020. Vol 10, № 8. Art. 1617.
21. Gu J. et al. Hydrophilic mesoporous carbon nanoparticles as carriers for sustained release of hydrophobic anti-cancer drugs // *Chem Commun.* 2011. Vol. 47, № 7. P. 2101–2103.
22. Hart V. et al. HER2-PI9 and HER2-I12: two novel and functionally active splice variants of the oncogene HER2 in breast cancer // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2021. Vol. 147, № 10. P. 2893–2912.
23. Hegde S.M. et al. Interplay of nuclear receptors (ER, PR, and GR) and their steroid hormones in MCF-7 cells // *Mol. Cell. Biochem.* 2016. Vol. 422, № 1–2. P. 109–120.
24. Jafarinejad-Farsangi S. et al. Curcumin loaded on graphene nanosheets induced cell death in mammospheres from MCF-7 and primary breast tumor cells // *Biomed. Mater.* 2021. Vol. 16, № 4. Art. 045040.
25. Jang S.J. et al. In-vitro anticancer activity of green synthesized silver nanoparticles on MCF-7 human breast cancer cells // *Mater. Sci. Eng. C.* 2016. Vol. 68. P. 430–435.
26. Jiang P. et al. Pathway of cytotoxicity induced by folic acid modified selenium nanoparticles in MCF-7 cells // *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2013. Vol. 97, № 3. P. 1051–1062.
27. Kajani A.A. et al. Carbon dot incorporated mesoporous silica nanoparticles for targeted cancer therapy and fluorescence imaging // *RSC Adv.* 2023. Vol. 13, № 14. P. 9491–9500.
28. Karmakar A. et al. Radio-frequency induced in vitro thermal ablation of cancer cells by EGF functionalized carbon-coated magnetic nanoparticles // *J. Mater. Chem.* 2011. Vol. 21, № 34. P. 12761–12769.
29. Katuwavila N. et al. Chitosan-Alginate Nanoparticle System Efficiently Delivers Doxorubicin to MCF-7 Cells // *J. Nanomater.* 2016. Vol. 2016, № 1. P. 1–12. DOI: 10.1155/2016/3178904.
30. Kavitha G. et al. Apoptotic efficacy of biogenic argentum nanoparticles embedded by activated carbon on MCF-7 human breast cancer cell lines // *Inorg. Chem. Commun.* 2022. Vol. 144, № 5. Art. 109689.
31. Kern F.G. et al. Transfected MCF-7 cells as a model for breast cancer progression // *Breast Cancer Res. Treat.* 1994. Vol. 31, № 2–3. P. 153–165.
32. Khan M.M., Filipczak N., Torchilin V.P. Cell penetrating peptides: A versatile vector for co-delivery of drug and genes in cancer // *J. Controlled Release.* 2021. Vol. 330. P. 1220–1228.
33. Kumar S.S.D. et al. Synthesis and characterization of curcumin loaded polymer/lipid based nanoparticles and evaluation of their antitumor effects on MCF-7 cells // *Biochim. Biophys. Acta BBA - Gen. Subj.* 2014. Vol. 1840, № 6. P. 1913–1922.
34. Lee A.V., Oesterreich S., Davidson N.E. MCF-7 Cells--Changing the Course of Breast Cancer Research and Care for 45 Years // *JNCI J. Natl. Cancer Inst.* 2015. Vol. 107, № 7. Art. djv073.
35. Li J. et al. Dose-Related Alterations of Carbon Nanoparticles in Mammalian Cells Detected Using Biospectroscopy: Potential for Real-World Effects // *Environ. Sci. Technol.* 2013. Vol. 47, № 17. P. 10005–10011.
36. Liu X. et al. Biocompatible multi-walled carbon nanotube-chitosan-folic acid nanoparticle hybrids as GFP gene delivery materials // *Colloids Surf. B Biointerfaces.* 2013. Vol. 111. P. 224–231.
37. Llames S. et al. Feeder Layer Cell Actions and Applications // *Tissue Eng. Part B Rev.* 2015. Vol. 21, № 4. P. 345–353.
38. Meacham W.D. et al. Sphingolipids as Determinants of Apoptosis and Chemoresistance in the MCF-7 Cell Model System // *Exp. Biol. Med.* 2009. Vol. 234, № 11. P. 1253–1263.
39. Meena R. et al. Effects of hydroxyapatite nanoparticles on proliferation and apoptosis of human breast cancer cells (MCF-7) // *J. Nanoparticle Res.* 2012. Vol. 14, № 2. Art. 712.
40. Mirabdollahi M., Haghjooy Javanmard S., Sadeghi-Aliabadi H. In Vitro Assessment of Cytokine Expression Profile of MCF-7 Cells in Response to hWJ-MSCs Secretome // *Adv. Pharm. Bull.* 2019. Vol. 9, № 4. P. 649–654.
41. Misra S.K. et al. Next Generation Carbon Nanoparticles for Efficient Gene Therapy // *Mol. Pharm.* 2015. Vol. 12, № 2. P. 375–385.
42. Mohammadi H. et al. Evaluation of synthesized platinum nanoparticles on the MCF-7 and HepG-2 cancer cell lines // *Int. Nano Lett.* 2013. Vol. 3, № 1. Art. 28.
43. Mohammed S.A.A. et al. Copper Oxide Nanoparticle-Decorated Carbon Nanoparticle Composite Colloidal Preparation through Laser Ablation for Antimicrobial and Antiproliferative Actions against Breast Cancer Cell Line, MCF-7 // *BioMed Res. Int.* 2022. Vol. 2022. P. 1–13.
44. Murawala P. et al. In situ synthesized BSA capped gold nanoparticles: Effective carrier of anticancer drug Methotrexate to MCF-7 breast cancer cells // *Mater. Sci. Eng. C.* 2014. Vol. 34. P. 158–167.
45. Murugan K. et al. Hydrothermal synthesis of titanium dioxide nanoparticles: mosquitocidal potential and anticancer activity on human breast cancer cells (MCF-7) // *Parasitol. Res.* 2016. Vol. 115, № 3. P. 1085–1096.
46. National Center of Biotechnology Information [Электронный ресурс]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene> (дата обращения: 13.02.2024).

47. Nayak D. et al. Synergistic combination of antioxidants, silver nanoparticles and chitosan in a nanoparticle based formulation: Characterization and cytotoxic effect on MCF-7 breast cancer cell lines // *J. Colloid Interface Sci.* 2016. Vol. 470 (May). P. 142–152.
48. Nivethaa E.A.K. et al. A comparative study of 5-Fluorouracil release from chitosan/silver and chitosan/silver/MWCNT nanocomposites and their cytotoxicity towards MCF-7 // *Mater. Sci. Eng. C.* 2016. Vol. 66. P. 244–250.
49. Osborne C.K., Hobbs K., Trent J.M. Biological differences among MCF-7 human breast cancer cell lines from different laboratories // *Breast Cancer Res. Treat.* 1987. Vol. 9, № 2. P. 111–121.
50. Pai C. et al. Carbon Nanotube-Mediated Photothermal Disruption of Endosomes/Lysosomes Reverses Doxorubicin Resistance in MCF-7/ADR Cells // *J. Biomed. Nanotechnol.* 2016. Vol. 12, № 4. P. 619–629.
51. Perou C.M. et al. Molecular portraits of human breast tumours // *Nature.* 2000. Vol. 406, № 6797. P. 747–752.
52. Şahin B. et al. Cytotoxic effects of platinum nanoparticles obtained from pomegranate extract by the green synthesis method on the MCF-7 cell line // *Colloids Surf. B Biointerfaces.* 2018. Vol. 163. P. 119–124.
53. Sanad M.F. et al. A graphene gold nanocomposite-based 5-FU drug and the enhancement of the MCF-7 cell line treatment // *RSC Adv.* 2019. Vol. 9, № 53. P. 31021–31029.
54. Selim M.E., Hendi A.A. Gold Nanoparticles Induce Apoptosis in MCF-7 Human Breast Cancer Cells // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2012. Vol. 13, № 4. P. 1617–1620.
55. Siddiqui Z. et al. Cancer Stem Cells Niche Regulation Within the Tumor Microenvironment // *Curr. Tissue Microenviron. Rep.* 2024. Vol. 5. P. 25–37.
56. Simstein R. et al. Apoptosis, Chemoresistance, and Breast Cancer: Insights From the MCF-7 Cell Model System // *Exp. Biol. Med.* 2003. Vol. 228, № 9. P. 995–1003.
57. Sindhu K. et al. Synthesis and characterisation of morin reduced gold nanoparticles and its cytotoxicity in MCF-7 cells // *Chem. Biol. Interact.* 2014. Vol. 224. P. 78–88.
58. Soule H.D. et al. A Human Cell Line From a Pleural Effusion Derived From a Breast Carcinoma 2 // *JNCI J. Natl. Cancer Inst.* 1973. Vol. 51, № 5. P. 1409–1416.
59. Standing D., Dandawate P., Anant S. Prolactin receptor signaling: A novel target for cancer treatment - Exploring anti-PRLR signaling strategies // *Front. Endocrinol.* 2023. Vol. 13. P. 1–17.
60. Suiçmez M., Namalir G., Özdi L.H. In Vitro Evaluation of Cytotoxic and Antitumor Activities of The Tamoxifen and Doxorubicin Combination on MCF-7 and BT-474 Breast Cancer Cell Lines // *Iğdir Üniversitesi Fen Bilim. Enstitüsü Derg.* 2023. Vol. 13, № 4. P. 2997–3006.
61. Tsai C. et al. Integrins and Actions of Androgen in Breast Cancer // *Cells.* 2023. Vol. 12, № 17. Art. 2126.
62. Tu X. et al. PEGylated carbon nanoparticles for efficient in vitro photothermal cancer therapy // *J. Mater. Chem. B.* 2014. Vol. 2, № 15. P. 2184–2192.
63. Vella V. et al. Microenvironmental Determinants of Breast Cancer Metastasis: Focus on the Crucial Interplay Between Estrogen and Insulin/Insulin-Like Growth Factor Signaling // *Front. Cell Dev. Biol.* 2020. Vol. 8. Art. 608412.
64. Wahab R. et al. ZnO nanoparticles induced oxidative stress and apoptosis in HepG2 and MCF-7 cancer cells and their antibacterial activity // *Colloids Surf. B Biointerfaces.* 2014. Vol. 117. P. 267–276.
65. Yoshimura T., Li C., Matsukawa A. The chemokine monocyte chemoattractant protein-1/CCL2 is a promoter of breast cancer metastasis // *Cell. Mol. Immunol.* 2023. Vol. 20, № 7. P. 714–738.
66. Yu Y. et al. The anti-cancer activity and potential clinical application of rice bran extracts and fermentation products // *RSC Adv.* 2019. Vol. 9, № 31. P. 18060–18069.
67. Zadeh F.A. et al. Cytotoxicity evaluation of environmentally friendly synthesis Copper/Zinc bimetallic nanoparticles on MCF-7 cancer cells // *Rendiconti Lincei Sci. Fis. E Nat.* 2022. Vol. 33, № 2. P. 441–447.
68. Zhang L. et al. Gene regulation with carbon-based siRNA conjugates for cancer therapy // *Biomaterials.* 2016. Vol. 104. P. 269–278.
69. Zhang Y. et al. Effects of carbon nanoparticles-epirubicin suspension on cell proliferation and apoptosis in breast cancer MCF-7 cells // *Journal of Endocrine Surgery.* 2017.

References

1. Komarova L.N., Melnikova A.A., Baldov D.A. [Research of the combined effect of ionizing radiation and doxorubicin on human breast adenocarcinoma cells of the MCF-7 line]. *Naučnye mezhdisciplinarnye issledovaniya* [Scientific multidisciplinary research. Materials of the XIII International Scientific and Practical Conference]. Moscow, KDU and Dobrosvet Publ., 2021, pp. 14-21. (In Russ.).
2. Lyapun I.N. [Biological aspects of security cell culture in vitro]. *Molekuljarnaja. genetika, mikrobiologija i virusologija.* V. 39, No. 3 (2021): pp. 3-9. (In Russ.).
3. Mezhevova I.V., Sitkovskaya A.O., Kit O.I. [Primary tumor cell cultures: current methods of obtaining and subcultivation]. *Južno-Rossijskij onkologičeskij žurnal.* V. 1, No. 3 (2020): pp. 36-49. (In Russ.).

4. Abed A.S., Mishaal Mohammed A., Khalaf Y.H. Novel photothermal therapy using platinum nanoparticles in synergy with near-infrared radiation (NIR) against human breast cancer MCF-7 cell line. *Results Chem.* V. 4, No. 1-2 (2022): 100591.
5. Adil S.F., Shaik M.R., Nasr F.A., Alqahtani A.S., Ahmed M.Z., Qamar W., Kuniyil M., Almutairi A., Alwarthan A., Siddiqui M.R.H., Hatshan M.R., Khan M. Enhanced Apoptosis by Functionalized Highly Reduced Graphene Oxide and Gold Nanocomposites in MCF-7 Breast Cancer Cells. *ACS Omega.* V. 6, No. 23 (2021): pp. 15147-15155.
6. Aghapour F., Moghadamnia A.A., Nicolini A., Mousavi Kani S.N., Barari L., Morakabati P., Rezazadeh L., Kazemi S. Quercetin conjugated with silica nanoparticles inhibits tumor growth in MCF-7 breast cancer cell lines. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* V. 500, No. 4 (2018): pp. 860-865.
7. Ahamed M., Akhtar M.J., Alhadlaq H.A., Alshamsan A. Copper ferrite nanoparticle-induced cytotoxicity and oxidative stress in human breast cancer MCF-7 cells. *Colloids Surf. B Biointerfaces.* V. 142 (2016): pp. 46-54.
8. Aiyer S., Prasad R., Kumar M., Nirvikar K., Jain B., Kushwaha O.S. Fluorescent carbon nanodots for targeted in vitro cancer cell imaging. *Appl. Mater. Today.* V. 4 (2016): pp. 71-77.
9. Alsaedi I.I.J., Taqi Z.J., Hussien A.M.A., Sulaiman G.M., Jabir M.S. Graphene nanoparticles induces apoptosis in MCF-7 cells through mitochondrial damage and NF-KB pathway. *Mater. Res. Express.* V. 6, No. 9 (2019): 095413.
10. American Type Culture Collection. Available at: <https://www.atcc.org/products/htb-22> (accessed 15.11.2023).
11. Arasu M.V., Madankumar A., Theerthagiri J., Salla S., Prabu S., Kim H.S., Al-Dhabi N.A., Arokiyaraj S., Duraipandiyan V. Synthesis and characterization of ZnO nanoflakes anchored carbon nanoplates for antioxidant and anticancer activity in MCF7 cell lines. *Mater. Sci. Eng. C. Synthesized on Cellulose Nanocrystals.* V. 102 (2019): pp. 536-540. doi: 10.1016/j.msec.2019.04.068.
12. Chekini M., Prince E., Zhao L., Mundoor H., Smalyukh I.I., Kumacheva E. Chiral Carbon Dots Synthesized on Cellulose Nanocrystals. *Adv. Opt. Mater.* V. 8, No. 4 (2020): 1901911.
13. Comşa Ş., Cîmpean A.M., Raica M. The Story of MCF-7 Breast Cancer Cell Line: 40 years of Experience in Research. *Anticancer Res.* (2015): pp. 3147-3154.
14. Cytion: human and animal cell bank. Available at: <https://cytion.com/Knowledge-Hub/Cell-Line-Insights/mcf-7-cells/> (accessed 18.12.2023).
15. Daniluk K., Kutwin M., Grodzik M., Wierzbicki M., Strojny B., Szczepaniak J., Bałaban J., Sosnowska M., Chwalibog A., Sawosz E., Jaworski S. Use of Selected Carbon Nanoparticles as Melittin Carriers for MCF-7 and MDA-MB-231 Human Breast Cancer Cells. *Materials.* V. 13, No. 1 (2019): 90.
16. Desai D., Shende P. Strategic Aspects of NPY-Based Monoclonal Antibodies for Diagnosis and Treatment of Breast Cancer. *Curr. Protein Pept. Sci.* V. 21, No. 11 (2020): pp. 1097-1102.
17. Dong K., Zhao Z., Kang J., Lin L., Chen W., Liu J., Wu X., Lu T. Cinnamaldehyde and Doxorubicin Co-Loaded Graphene Oxide Wrapped Mesoporous Silica Nanoparticles for Enhanced MCF-7 Cell Apoptosis // *Int. J. Nanomedicine.* V. 15 (2020): pp. 10285-10304.
18. Franco-Molina M.A., Mendoza-Gamboa E., Sierra-Rivera C.A., Gómez-Flores R.A., Zapata-Benavides P., Castillo-Tello P., Alcocer-González J.M., Miranda-Hernández D.F., Tamez-Guerra R.S., Rodríguez-Padilla C. Antitumor activity of colloidal silver on MCF-7 human breast cancer cells. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* V. 29, No. 1 (2010): 148.
19. Gándola Y.B., Pérez S.E., Irene P.E., Sotelo A.I., Miquet J.G., Corradi G.R., Carlucci A.M., Gonzalez L. Mitogenic Effects of Phosphatidylcholine Nanoparticles on MCF-7 Breast Cancer Cells. *BioMed Res. Int.* V. 2014 (2014): pp. 1-13. doi: 10.1155/2014/687037.
20. Garriga R., Herrero-Continento T., Palos M., Cebolla V.L., Osada J., Muñoz E., Rodríguez-Yoldi M.J. Toxicity of Carbon Nanomaterials and Their Potential Application as Drug Delivery Systems: In Vitro Studies in Caco-2 and MCF-7 Cell Lines. *Nanomaterials.* V. 10, No. 8 (2020): 1617.
21. Gu J., Su S., Li Y., He Q., Shi J. Hydrophilic mesoporous carbon nanoparticles as carriers for sustained release of hydrophobic anti-cancer drugs. *Chem Commun.* V. 47, No. 7 (2011): pp. 2101-2103.
22. Hart V., Silipo M., Satam S., Gautrey H., Kirby J., Tyson-Capper A. HER2-PI9 and HER2-I12: two novel and functionally active splice variants of the oncogene HER2 in breast cancer. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* V. 147, No. 10 (2021): pp. 2893-2912.
23. Hegde S.M., Kumar M.N., Kavya K., Kumar K.M.K., Nagesh R., Patil R.H., Babu R.L., Ramesh G.T., Sharma S.C. Interplay of nuclear receptors (ER, PR, and GR) and their steroid hormones in MCF-7 cells. *Mol. Cell. Biochem.* V. 422, No. 1-2 (2016): pp. 109-120.
24. Jafarnejad-Farsangi S., Hashemi M.S., Rouholamini S.E.Y., Gharbi S., Ansari-Asl Z., Jafari E., Dezfouli A.S., Shahrokh-Farjah M. Curcumin loaded on graphene nanosheets induced cell death in mammospheres from MCF-7 and primary breast tumor cells. *Biomed. Mater.* V. 16, No. 4 (2021): 045040.

25. Jang S.J., Yang I.J., Tettey C.O., Kim K.M., Shin H.M. In-vitro anticancer activity of green synthesized silver nanoparticles on MCF-7 human breast cancer cells. *Mater. Sci. Eng. C*. V. 68 (2016): pp. 430-435.
26. Jiang P., Hua J., Liu R.Y., Song B., Wu Q., Liu L., Jiang J.H., Yang F., Cai H.H., Cai J. Pathway of cytotoxicity induced by folic acid modified selenium nanoparticles in MCF-7 cells. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* V. 97, No. 3 (2013): pp. 1051-1062.
27. Kajani A.A., Rafiee L., Javanmard S.H., Dana N., Jandaghian S. Carbon dot incorporated mesoporous silica nanoparticles for targeted cancer therapy and fluorescence imaging. *RSC Adv.* V. 13, No. 14 (2023): pp. 9491-9500.
28. Karmakar A., Xu Y., Mahmood M.W., Zhang Y., Saeed L.M., Mustafa T., Ali S., Biris A.R., Biris A.S. Radio-frequency induced in vitro thermal ablation of cancer cells by EGF functionalized carbon-coated magnetic nanoparticles. *J. Mater. Chem.* V. 21, No. 34 (2011): pp. 12761-12769.
29. Katuwavila N.P., Chandani Perera A.D.L., Samarakoon S.R., Soysa P., Karunaratne V., Amaratunga G.A.J., Karunaratne D.N. Chitosan-Alginate Nanoparticle System Efficiently Delivers Doxorubicin to MCF-7 Cells. *J. Nanomater.* V. 2016 (2016): pp. 1-12. DOI: 10.1155/2016/3178904.
30. Kavitha G., Kumar J.V., Arulmozhi R., Abirami N. Apoptotic efficacy of biogenic argentum nanoparticles embedded by activated carbon on MCF-7 human breast cancer cell lines *Inorg. Chem. Commun.* V. 144 (2022): 109689.
31. Kern F.G., McLeskey S.W., Zhang L., Kurebayashi J., Liu Y., Ding I.Y.F., Kharbanda S., Chen D., Miller D., Cullen K., Paik S., Dickson R.B. Transfected MCF-7 cells as a model for breast cancer progression. *Breast Cancer Res. Treat.* V. 31, No. 2-3 (1994): pp. 153-165.
32. Khan M.M., Filipczak N., Torchilin V.P. Cell penetrating peptides: A versatile vector for co-delivery of drug and genes in cancer. *J. Controlled Release.* V. 330 (2021): pp. 1220-1228.
33. Kumar S.S. D., Mahesh A., Mahadevan S., Mandal A.B. Synthesis and characterization of curcumin loaded polymer/lipid based nanoparticles and evaluation of their antitumor effects on MCF-7 cells. *Biochim. Biophys. Acta BBA - Gen. Subj.* V. 1840, No. 6 (2014): pp. 1913-1922.
34. Lee A.V., Oesterreich S., Davidson N.E. MCF-7 Cells--Changing the Course of Breast Cancer Research and Care for 45 Years. *JNCI J. Natl. Cancer Inst.* V. 107, No. 7 (2015): djv073.
35. Li J., Bian W., Wan J., Zhou J., Lin Y., Wang J., Wang Z., Shen Q., Wang K. Dose-Related Alterations of Carbon Nanoparticles in Mammalian Cells Detected Using Biospectroscopy: Potential for Real-World Effects. *Environ. Sci. Technol.* V. 47, No. 17 (2013): pp. 10005-10011.
36. Liu X., Zhang Y., Ma D., Tang H., Tan L., Xie Q., Yao S. Biocompatible multi-walled carbon nanotube-chitosan-folic acid nanoparticle hybrids as GFP gene delivery materials. *Colloids Surf. B Biointerfaces.* V. 111 (2013): pp. 224-231.
37. Llames S., Garcia-Perez E., Meana A., Larcher F., Rio M. Feeder Layer Cell Actions and Applications. *Tissue Eng. Part B Rev.* V. 21, No. 4 (2015): pp. 345-353.
38. Meacham W.D., Antoon J.W., Burow M.E., Struckhoff A.P., Beckman B.S. Sphingolipids as Determinants of Apoptosis and Chemoresistance in the MCF-7 Cell Model System. *Exp. Biol. Med.* V. 234, No. 11 (2009): pp. 1253-1263.
39. Meena R., Kesari K.K., Rani M., Paulraj R. Effects of hydroxyapatite nanoparticles on proliferation and apoptosis of human breast cancer cells (MCF-7). *J. Nanoparticle Res.* V. 14, No. 2 (2012): 712.
40. Mirabdollahi M., Haghjooy Javanmard S., Sadeghi-Aliabadi H. In Vitro Assessment of Cytokine Expression Profile of MCF-7 Cells in Response to hWJ-MSCs Secretome. *Adv. Pharm. Bull.* V. 9, No. 4 (2019): pp. 649-654.
41. Misra S.K., Ohoka A., Kolmodin N.J., Pan D. Next Generation Carbon Nanoparticles for Efficient Gene Therapy. *Mol. Pharm.* V. 12, No. 2 (2015): pp. 375-385.
42. Mohammadi H., Abedi A., Akbarzadeh A., Mokhtari M.J., Shahmabadi H.E., Mehrabi M.R., Javadian S., Chiani M. Evaluation of synthesized platinum nanoparticles on the MCF-7 and HepG-2 cancer cell lines. *Int. Nano Lett.* V. 3, No. 1 (2013): 28.
43. Mohammed S.A.A., Khashan K.S., Jabir M.S., Abdulameer F.A., Sulaiman G.M., Al-Omar M.S., Mohammed H.A., Hadi A.A., Khan R.A. Copper Oxide Nanoparticle-Decorated Carbon Nanoparticle Composite Colloidal Preparation through Laser Ablation for Antimicrobial and Antiproliferative Actions against Breast Cancer Cell Line, MCF-7. *BioMed Res. Int.* V. 2022 (2022): pp. 1-13.
44. Murawala P., Tirmale A., Shiras A., Prasad B.L.V. In situ synthesized BSA capped gold nanoparticles: Effective carrier of anticancer drug Methotrexate to MCF-7 breast cancer cells. *Mater. Sci. Eng. C*. V. 34 (2014): pp. 158-167.
45. Murugan K., Dinesh D., Kavithaa K., Paulpandi M., Ponraj T., Alsalhi M.S., Devanesan S., Subramanian J., Rajaganesh R., Wei H., Kumar S., Nicoletti M., Benelli G. Hydrothermal synthesis of titanium dioxide nanoparticles: mosquitocidal potential and anticancer activity on human breast cancer cells (MCF-7). *Parasitol. Res.* V. 115, No. 3 (2016): pp. 1085-1096.

46. National Center of Biotechnology Information. Available at: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene_\(accessed 13.02.2024\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene_(accessed 13.02.2024)).
47. Nayak D., Minz A.P., Ashe S., Rauta P.R., Kumari M., Chopra P., Nayak B. Synergistic combination of antioxidants, silver nanoparticles and chitosan in a nanoparticle based formulation: Characterization and cytotoxic effect on MCF-7 breast cancer cell lines. *J. Colloid Interface Sci.* V. 470 (May) (2016): pp. 142-152.
48. Nivethaa E.A.K., Dhanavel S., Rebekah A., Narayanan V., Stephen A. A comparative study of 5-Fluorouracil release from chitosan/silver and chitosan/silver/MWCNT nanocomposites and their cytotoxicity towards MCF-7. *Mater. Sci. Eng. C.* V. 66 (2016): pp. 244-250.
49. Osborne C.K., Hobbs K., Trent J.M. Biological differences among MCF-7 human breast cancer cell lines from different laboratories. *Breast Cancer Res. Treat.* V. 9, No. 2 (1987): pp. 111-121.
50. Pai C., Chen Y., Hsu C., Su H., Lai P. Carbon Nanotube-Mediated Photothermal Disruption of Endosomes/Lysosomes Reverses Doxorubicin Resistance in MCF-7/ADR Cells. *J. Biomed. Nanotechnol.* V. 12, No. 4 (2016): pp. 619-629.
51. Perou C.M., Sorlie T., Eisen M.B., Rijn M., Jeffrey S.S., Rees C.A., Pollack J.R., Ross D. T., Johnsen H., Akslen L.A., Fluge Q., Pergamenschikov A., Williams C., Zhu S.X., Lonning P.E., Borresen-Dale A., Brown P.O., Botstein D. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* V. 406, No. 6797 (2000): pp. 747-752.
52. Şahin B., Aygüna A., Gündüza H., Şahina K., Demira E., Akocak S., Şena F. Cytotoxic effects of platinum nanoparticles obtained from pomegranate extract by the green synthesis method on the MCF-7 cell line. *Colloids Surf. B Biointerfaces.* V. 163 (2018): pp. 119-124.
53. Sanad M.F., Shalan A.E., Bazid S.M., Serea E.S.A., Hashem E.M., Nabih S., Ahsan M.A. A graphene gold nanocomposite-based 5-FU drug and the enhancement of the MCF-7 cell line treatment. *RSC Adv.* V. 9, No. 53 (2019): pp. 31021-31029.
54. Selim M.E., Hendi A.A. Gold Nanoparticles Induce Apoptosis in MCF-7 Human Breast Cancer Cells. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* V. 13, No. 4 (2012): pp. 1617-1620.
55. Siddiqui Z., Eqbal Z., Muhammad N., Usmani D., Sankhwar S.N., Rizvi S.N.F., Naeem A. Cancer Stem Cells Niche Regulation Within the Tumor Microenvironment. *Curr. Tissue Microenviron. Rep.* V. 5 (2024): pp. 25-37.
56. Simstein R., Burow M., Parker A., Weldon C., Beckman B. Apoptosis, Chemoresistance, and Breast Cancer: Insights From the MCF-7 Cell Model System. *Exp. Biol. Med.* V. 228, No. 9 (2003): pp. 995-1003.
57. Sindhu K., Bhuvanaree S.R., Rajaram A., Rajaram R. Synthesis and characterisation of morin reduced gold nanoparticles and its cytotoxicity in MCF-7 cells. *Chem. Biol. Interact.* V. 224 (2014): pp. 78-88.
58. Soule H.D., Vazquez J., Long A., Albert S., Brennan M. A Human Cell Line From a Pleural Effusion Derived From a Breast Carcinoma 2. *JNCI J. Natl. Cancer Inst.* V. 51, No. 5 (1973): pp. 1409-1416.
59. Standing D., Dandawate P., Anant S. Prolactin receptor signaling: A novel target for cancer treatment - Exploring anti-PRLR signaling strategies. *Front. Endocrinol.* V. 13 (2023): pp. 1-17.
60. Suiçmez M., Namalir G., Özdi L.H. In Vitro Evaluation of Cytotoxic and Antitumor Activities of The Tamoxifen and Doxorubicin Combination on MCF-7 and BT-474 Breast Cancer Cell Lines. *Iğdır Üniversitesi Fen Bilim. Enstitüsü Derg.* V. 13, No. 4 (2023): pp. 2997-3006.
61. Tsai C., Yang Y.S.H., Chen Y., Huang L., Yang Y., Lee S., Wang W., Lee H., Whang-Peng J., Lin H., Wang K. Integrins and Actions of Androgen in Breast Cancer. *Cells.* V. 12, No. 17 (2023): 2126.
62. Tu X., Ma Y., Cao Y., Huang J., Zhang M., Zhang Z. PEGylated carbon nanoparticles for efficient in vitro photothermal cancer therapy. *J. Mater. Chem. B.* V. 2, No. 15 (2014): pp. 2184-2192.
63. Vella V., Francesco E.M.D., Lappano R., Muoio M.G., Manzella L., Maggolini M., Belfiore A. Microenvironmental Determinants of Breast Cancer Metastasis: Focus on the Crucial Interplay Between Estrogen and Insulin/Insulin-Like Growth Factor Signaling. *Front. Cell Dev. Biol.* V. 8 (2020): 608412.
64. Wahab R., Siddiqui M.A., Saquib Q., Dwivedi S., Ahmad J., Musarrat J., Al-Khedhairi A.A., Shin H. ZnO nanoparticles induced oxidative stress and apoptosis in HepG2 and MCF-7 cancer cells and their antibacterial activity. *Colloids Surf. B Biointerfaces.* V. 117 (2014): pp. 267-276.
65. Yoshimura T., Li C., Matsukawa A. The chemokine monocyte chemoattractant protein-1/CCL2 is a promoter of breast cancer metastasis. *Cell. Mol. Immunol.* V. 20, No. 7 (2023): pp. 714-738.
66. Yu Y., Zhang J., Wang J., Sun B. The anti-cancer activity and potential clinical application of rice bran extracts and fermentation products. *RSC Adv.* V. 9, no. 31 (2019): pp. 18060-18069.
67. Zadeh F.A., Bokov D.O., Salahdin O.D., Abdelbasset W.K., Jawad M.A., Kadhim M.M., Qasim M.T., Kzar H.H., Al-Gazally M.E., Mustafa Y.F., Khatami M. Cytotoxicity evaluation of environmentally friendly synthesis Copper/Zinc bimetallic nanoparticles on MCF-7 cancer cells. *Rendiconti Lincei Sci. Fis. E Nat.* V. 33, No. 2 (2022): pp. 441-447.
68. Zhang L., Zheng W., Tang R., Wang N., Zhang W., Jiang X. Gene regulation with carbon-based siRNA conjugates for cancer therapy. *Biomaterials.* V. 104 (2016): pp. 269-278.

69. Zhang Y., Liang Q., Zhong L., Qi X., Zong B., Du J., Zhang Y., Fan L. Effects of carbon nanoparticles-epirubicin suspension on cell proliferation and apoptosis in breast cancer MCF-7 cells. *Journal of Endocrine Surgery*. (2017).

Статья поступила в редакцию 15.04.2024; одобрена после рецензирования 26.04.2024; принята к публикации 10.06.2024.

The article was submitted 15.04.2024; approved after reviewing 26.04.2024; accepted for publication 10.06.2024.

Информация об авторах

М. Д. Долгих – студент бакалавриата;

С. А. Заморина – д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клеточной иммунологии и нанобиотехнологии, профессор кафедры микробиологии и иммунологии.

Information about the authors

M. D. Dolgikh – Bachelor student of biology;

S. A. Zamorina – PhD, Biology doctor, leader researcher of the Laboratory of Cellular Immunology and Nanobiotechnology, professor of the Department of microbiology and immunology.

Вклад авторов:

Долгих М. Д. – написание обзорной статьи и оформление.

Заморина С. А. – концепция обзорной статьи и доработка текста.

Contribution of the authors:

Dolgikh M. D. – writing of the review and design.

Zamorina S. A. – review concept and revision of the text.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interests.