Evaluation of the Cytotoxic Effects of Silver Chloride Nanoparticles Synthesized by a Green Method and 5-Fluorouracil on Breast Cancer Cells (MCF7)

Lashani M[1], Ahmadi R[2], Javid A[3*], Rezaei Zarchi S[4]

1. MSc, Department of Genetics, Faculty of Basic Sciences, University of Sciences and Arts, Yazd, Iran

2. Associate Professor, Department of Biology, Avicenna International College, Budapest, Hungary

3. Assistant Professor, Department of Biology, Faculty of Engineering and Sciences, Yazd University of Sciences and Arts, Yazd, Iran, javid@sau.ac.ir

4. Assistant Professor, Department of Biophysics, Payam Noor University, Taft Center, Yazd, Iran

Received: *2025/1/11* Accepted: *2025/12/18*

Abstract

Background: Silver nanoparticles have recently gained significant interest in cancer therapy. Meanwhile, the chemotherapeutic drug 5-fluorouracil (5FU), despite its efficacy, faces limitations such as drug resistance. This study aims to investigate and compare the cytotoxic effects of green-synthesized silver chloride nanoparticles and 5FU on MCF7 breast cancer cells.

Materials and Methods: Silver chloride nanoparticles were synthesized using *Onopordum acanthium* extract through a green synthesis method and characterized to confirm their properties. MCF7 cells were cultured under standard conditions and divided into the following groups: control (untreated), treated with different concentrations of AgCl nanoparticles, 5FU, or both. After 24 hours of treatment, cell viability was assessed using the MTT assay. Data were analyzed using one-way ANOVA.

Results: SEM, EDS, and XRD analyses confirmed the nanoscale nature of the synthesized AgCl particles. Treatment of MCF7 cells with AgCl concentrations above 6.25 µg/mL, 5FU above 15.62 µg/mL, and their combination resulted in a significant decrease in cell viability ($P<0.05$, $P<0.01$, and $P<0.001$, respectively). The IC_{50} values for 5FU, AgCl, and the AgCl+5FU combination were estimated at 3.98, 13.2, and 0.708 µg/mL, respectively.

Conclusion: Green-synthesized silver chloride nanoparticles, particularly in combination with 5FU, exhibit strong cytotoxic potential against MCF7 breast cancer cells. These results indicate a promising route for developing novel, targeted therapeutic strategies for breast cancer treatment.

Keywords: 5-Fluorouracil (5FU), Cytotoxicity, Green Synthesis, MCF7 Cancer Cells, Silver Chloride Nanoparticles.

Citation: Lashani M, Ahmadi R, Javid A, Rezaei Zarchi S. Evaluation of the Cytotoxic Effects of Silver Chloride Nanoparticles Synthesized by a Green Method and 5-Fluorouracil on Breast Cancer Cells (MCF7). Yafte. 2026; 27(4):27-40.

***Correspondence Address: Department of Biology, Faculty of Engineering and Sciences, Yazd University of Sciences and Arts, Yazd**
Email: javid@sau.ac.ir

بررسی اثرات سمیت سلولی نانوذره کلرید نقره سنتز شده به روش سبز و داروی ۵–فلوروواوراسیل برسلول‌های سرطانی سینه (MCF7)

مژده لشنی[۱]، رحیم احمدی[۲]، آمنه جاوید[۳*]، سعید رضایی زارچی[۴]

۱- کارشناس ارشد، گروه ژنتیک، دانشکده علوم پایه، دانشگاه علم و هنر، یزد، ایران

۲- دانشیار، گروه بیولوژی، کالج بین‌المللی اویسینا، بوداپست، مجارستان

۳- استادیار، گروه زیست شناسی، دانشکده فنی مهندسی و علوم، دانشگاه علم و هنر یزد ، یزد، ایران

۴- استادیار، گروه بیوفیزیک ،دانشگاه پیام نور مرکز تفت ، یزد، ایران

یافته / دوره ۲۷ / شماره ۴ / زمستان ۱۴۰۴ / مسلسل ۱۰۶

چکیده

دریافت مقاله: ۱۴۰۴/۱۰/۲۱ پذیرش مقاله: ۱۴۰۴/۹/۲۷

مقدمه: نانوذرات نقره در سال‌های اخیر توجه زیادی در درمان سرطان به خود جلب کرده‌اند. از سویی، داروی شیمی‌درمانی ۵-فلوئوروواوراسیل (5FU) با وجود اثربخشی، محدودیت‌هایی مانند مقاومت دارویی دارد. این پژوهش به بررسی و مقایسه اثرات سیتوتوکسیک آن‌ها بر سلول‌های سرطانی پستان (MCF7) می‌پردازد.

مواد و روش‌ها: نانوذرات کلرید نقره با استفاده از عصاره گیاه خارپنبه به روش سبز سنتز و تعیین ماهیت شدند. سلول‌های MCF7 در شرایط استاندارد کشت داده شده و به گروه‌های مختلف شامل کنترل (بدون تیمار)، تیمار با نانوذرات کلرید نقره در غلظت‌های مختلف، داروی 5FU و ترکیب هم‌زمان آن‌ها تقسیم شدند. ۲۴پس از ساعت تیمار، میزان زنده‌مانی سلولی با استفاده از سنجش MTT اندازه‌گیری گردید. داده‌های حاصل با آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه تحلیل شدند.

یافته‌ها: بررسی‌های میکروسکوپ الکترونی روبشی، طیف‌سنجی EDS و الگوی پراش اشعه ایکس نشان داد که نانوذرات کلرید نقره سنتز شده به روش سبز دارای ماهیت نانوذره‌ای هستند تیمار سلول‌های MCF7 با غلظت‌های بالاتر از ۶/۲۵ میکروگرم بر میلی‌لیتر از نانوذرات AgCl، ۱۵/۶۲ میکروگرم بر میلی‌لیتر از داروی FU۵ و ترکیب این دو، منجر به کاهش معنی‌دار زنده‌مانی سلولی شد (به نرتیب P<۰/۰۵، P<۰/۰۱، P<۰/۰۰۱). مقادیر IC_{50} برای 5FU، AgCl و ترکیب 5FU+AgCl به‌ترتیب برابر با ۳/۹۸، ۱۳/۲ و ۸/۷۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر برآورد گردید.

بحث و نتیجه‌گیری: نانوذرات کلرید نقره سنتز شده به روش سبز، به‌ویژه در ترکیب با 5FU، توان بالقوه‌ای در القای سمیت سلولی در سلول‌های سرطانی پستان MCF7 دارند. این نتایج می‌توانند چشم‌انداز جدیدی در توسعه روش‌های درمانی نوین و هدفمند در درمان سرطان پستان ارائه دهند.

واژه‌های کلیدی: نانوذرات کلرید نقره، سنتز سبز، ۵-فلوئوروواوراسیل (5FU)، سلول‌های سرطانی MCF7، سمیت سلولی.

*آدرس مکاتبه: یزد، دانشگاه علوم و هنر، دانشکده فنی مهندسی و علوم، گروه زیست شناسی.

پست الکترونیک: javid@sau.ac.ir

مقدمه

سرطان سینه دومین عامل مرگ‌ومیر ناشی از سرطان در زنان جهان است و یک‌سوم زنان در طول زندگی خود با خطر ابتلا به آن مواجه‌اند، که آن را به اصلی‌ترین سرطان جهانی تبدیل کرده است (۱). این روند بیشتر ناشی از سبک زندگی غربی شامل رژیم غذایی نامناسب، مصرف نیکوتین، استرس بالا و فعالیت بدنی کم است (۲). عوامل خطر اصلی شامل سن بالا، جنسیت زن، قاعدگی زودرس، یائسگی دیررس، عدم زایمان، شیردهی ناکافی، سابقه خانوادگی، بافت متراکم پستان، هورمون‌درمانی و پرتودرمانی قفسه سینه می‌باشند (۳). جراحی، شیمی‌درمانی، پرتودرمانی و هورمون‌درمانی از رویکردهای رایج برای مدیریت سرطان هستند. در سال‌های اخیر، فناوری نانو با ارائه ویژگی‌هایی نظیر اندازه کوچک، هدف‌گیری خاص و انتشار کنترل‌شده، پتانسیل قابل‌توجهی در بهبود تشخیص و درمان سرطان نشان داده است (۴، ۵). نانوحامل‌هایی مانند نانوذرات پلیمری، فلزی و لیپیدی در انتقال دارو و درمان سرطان، از جمله سرطان پستان سه‌گانه منفی، نتایج امیدوارکننده‌ای ارائه کرده‌اند (۶). همچنین، ترکیب نانوذرات با آنتی‌بادی‌ها برای درمان هدفمند، به دلیل کاهش اثرات نامطلوب بر بافت‌های سالم، به‌عنوان یک رویکرد نوین مطرح شده است (۷). نانوذرات نقره به دلیل خواص متنوع خود در سیستم‌های دارورسانی و درمان سرطان ارزشمند هستند. این نانوذرات با اثرات بازدارنده رشد بر سلول‌های سرطان سینه و روده بزرگ و نیز نقش دوگانه به‌عنوان عامل ضدسرطان و حامل دارو، اثربخشی بالایی نشان داده‌اند (۸). روش‌های سنتز نانوذرات شامل روش‌های فیزیکی، شیمیایی و بیولوژیکی هستند، که انتخاب روشی با بازده بالا و تأثیر کم بر سلامت و محیط زیست اهمیت دارد (۹). به‌کارگیری همزمان 5FU و نانوذرات طلا در درمان سرطان سینه، نرخ مهار سلولی بیشتری نسبت به 5FU به تنهایی داشته است (۱۰، ۱۱). خواص ضدسرطانی ذاتی نانوذرات نقره از طریق القای استرس اکسیداتیو، برهمکنش با پروتئین‌ها و DNA سلول‌های سرطانی حاصل می‌شود که منجر به آسیب DNA، نفوذپذیری غشا و لیز سلولی می‌گردد (۱۲، ۱۳). نانوذرات نقره سنتز شده به روش سبز، با ویژگی‌های منحصربه‌فرد، سمیت سلولی و پتانسیل ضدسرطانی قابل‌توجهی نشان داده‌اند و در کنترل تومور نقش اساسی دارند (۱۴، ۱۵). این نانوذرات، به‌ویژه آن‌هایی که با استفاده از گیاهانی که دارای ترکیبات آنتی‌اکسیدانی بالا هستند، مانند گیاه خارپنبه، سنتز شده‌اند، پتانسیل بالایی در کاربردهای دارویی و صنعتی دارند. این نانوذرات خواص ضدقارچ و ضدتوموری از خود نشان داده‌اند و رشد رده سلولی سرطان پستان MCF7 را به‌صورت وابسته به غلظت مهار می‌کنند (۱۶).

درمان سرطان پستان به دلیل چالش‌های مرتبط با توسعه داروهای موثر، همچنان پیچیده و نیازمند پژوهش‌های بیشتر است (۱۸، ۱۷). داروهای ضدسرطان موجود، به‌واسطه دوزهای بالا، علاوه بر سمیت سلولی، عوارض قابل‌توجهی بر سلول‌ها و بافت‌های طبیعی ایجاد می‌کنند (۲۲-۱۹). از سویی، با توجه به پتانسیل بالای نانوذرات، به ویژه نانوذرات نقره سنتز شده به روش سبز، در درمان سرطان، تحقیقات انجام شده در زمینه اثرات ترکیبی این نانوذرات با داروهای شیمیایی مانند 5FU هنوز محدود و ناقص است. این محدودیت مطالعاتی شکاف مهمی در فهم کامل توانمندی‌های درمانی ترکیبی نانوذرات و داروهای شیمیایی ایجاد کرده است. از این رو، ضرورت انجام پژوهش‌هایی در این حوزه برای بررسی دقیق‌تر اثرات سینرژیک و بهبود عملکرد درمانی احساس می‌شود. این پژوهش با هدف بررسی اثرات سیتوتوکسیک نانوذره کلرید نقره سنتز شده با عصاره گیاهی خارپنبه همراه با 5FU بر سلول‌های سرطانی پستان MCF7 انجام گرفت. نتایج این مطالعه می‌تواند به توسعه روش‌های درمانی نوین و مؤثرتر در حوزه سرطان منجر شود و کاربردهای بالقوه‌ای در درمان‌های دارویی و بیوتکنولوژی سرطان داشته باشد.

مواد و روش‌ها

در این پژوهش که یک تحقیق تجربی آزمایشگاهی بود، مجوز کمیته اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی از طرف انجمن بین‌المللی دانشمندان (IAS) با شناسه IASSP.21.1CLدریافت شد. همچنین در تمام مراحل انجام پژوهش، استانداردهای رعایت اخلاق در پژوهش به‌طور کامل رعایت گردید.

عصاره گیری و سنتز سبز نانوذره

در این پژوهش، به منظور سنتز نانوذرات نقره زیستی با خلوص بالا، از روش رسوب‌گذاری با احیای یون‌های نقره ($AgNO_3$)استفاده شد. نیترات نقره ($AgNO_3$) از شرکت Merck آلمان تهیه گردید و به کمک عصاره گیاه خارپنبه (Onopordum acanthium) سنتز انجام گرفت. برای آماده‌سازی عصاره گیاهی، ۵۰ میلی‌گرم عصاره خشک‌شده وزن شده و در ۱۰ میلی‌لیتر آب داخل لوله فالکون ریخته شد. سپس ۵۴/۷ میلی‌گرم KCl به محلول عصاره اضافه و با ورتکس به خوبی هم‌زده شد تا کاملاً حل شود. محلول آبی عصاره گیاهی به آرامی و به صورت قطره‌قطره با سرنگ به محلول نیترات نقره افزوده شد. سپس ظرف محلول با فویل پوشانده و به مدت ۲۴ ساعت در حالت شیک قرار گرفت. تغییر رنگ محلول به بنفش نشان‌دهنده سنتز نانوذرات کلرید نقره بود. برای شستشو و خالص‌سازی نانوذرات، محلول حاصل سه بار با آب مقطر شسته شده و هر بار به مدت ۲۰ دقیقه در سرعت ۱۰۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ گردید.

تایید ساختار نانوذرات

به منظور مشخصه‌یابی نانوذرات نقره، از تکنیک‌های SEM، XRD و EDS استفاده شد. تصاویر میکروسکوپی الکترونی روبشی (SEM) برای بررسی مورفولوژی و اندازه نانوذرات به‌کار رفت. الگوی پراش اشعه ایکس (XRD) برای تعیین ساختار بلوری نمونه‌ها ثبت گردید. همچنین، طیف‌سنجی انرژی پراکنده اشعه ایکس (EDS) برای شناسایی عناصر موجود در ترکیب نانوذرات انجام شد. از این روش‌ها برای تأیید نانوذره بودن، بررسی یکنواختی، ساختار و خلوص نمونه‌ها استفاده گردید.

کشت سلول

سلول‌های سرطانی سینه MCF7 از بانک سلولی-مولکولی انستیتو پاستور ایران تهیه و در تانک‌های ازت مایع تحت شرایط استریل و استاندارد نگهداری شدند. نمونه‌های سلولی از تانک ازت خارج و به لوله فالکون حاوی محیط کشت، سرم جنینی گاوی (FBS) و محلول حاوی ۲۵/۰ درصد تریپسین منتقل و سانتریفیوژ شدند. سپس پلت سلولی به فلاسک‌های کشت حاوی محیط DMEMاضافه گردید و در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد و در اتمسفر مرطوب با ۵ درصد CO_2 انکوبه شدند. حداقل سه پاساژ سلولی برای تثبیت رشد انجام گرفت. مورفولوژی و سلامت سلول‌ها با استفاده از میکروسکوپ اینورت بررسی شد. پس از رسیدن سلول‌ها به حدود ۷۰ درصد تراکم، با تریپسین ۰۵/۰ درصد از کف فلاسک جدا گردیدند. سپس سوسپانسیون سلولی به لوله فالکون استریل ۱۵ میلی‌لیتری منتقل و به مدت ۵ دقیقه در سرعت ۱۵۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ شد. از رسوب حاصل، محلول سوسپانسیون سلولی تهیه گردید. برای بررسی میزان زنده‌مانی سلول‌ها، از لام‌های هموسیتومتر نئوبار یا نئوبار اصلاح‌شده استفاده شد. برای رنگ‌آمیزی و تمایز سلول‌های زنده از مرده، محلول تریپان بلو ۴/۰ درصد در ۱۰۰ میلی‌لیتر سرم فیزیولوژی به‌کار گرفته شد و شمارش سلولی با میکروسکوپ نوری انجام گرفت. در شرایط ایده‌آل، بیش از ۹۵ درصد سلول‌ها زنده بودند. پس از اطمینان از سلامت و عدم آلودگی، سلول‌ها برای انجام آزمایش‌ها مورد استفاده قرار گرفتند.

بررسی میزان سمیت سلولی

آزمایش MTT که روشی رنگ‌سنجی بر اساس احیای آنزیم سوکسینات دهیدروژناز و تبدیل نمک‌های زرد رنگ

به کریستال‌های آبی نامحلول بود، برای ارزیابی زنده‌مانی سلولی به‌کار گرفته شد. ابتدا تعداد مناسبی از سلول‌های MCF7(ترجیحاً ۵۰۰۰ سلول در هر چاهک) در چاهک‌های ۹۶ خانه کشت داده شدند تا سلول‌ها به کف پلیت چسبیده و به حالت پایدار برسند. سپس رده سلولی سرطانی سینه MCF7 به دو گروه تقسیم شد: گروه شاهد (عدم مواجهه با دارو) و گروه‌های درمانی که نانوذرات کلرید نقره سنتز شده با عصاره گیاهی همراه با 5FU را دریافت کردند. گروه شاهد هیچ تیماری دریافت نکرد. سلول‌های گروه درمانی با دوزهای مختلف نانوذرات (۳/۹۰، ۷/۸، ۱۵/۶، ۳۱/۲۵، ۶۲/۵، ۱۲۵، ۲۵۰ و ۵۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر) مواجه شدند. در آزمایش‌های مربوط به تیمار ترکیبی، 5FU و AgCl با نسبت ثابت جرمی ۱:۱ (w/w) مورد استفاده قرار گرفتند؛ به‌گونه‌ای که در هر دوز ترکیبی، غلظت 5FU و AgCl برابر بوده و مجموع غلظت گزارش‌شده بیانگر جمع غلظت دو ترکیب است. این نسبت در تمام دوزهای مورد بررسی ثابت نگه داشته شد. این دوزها بر اساس تجربیات پیشین محققین و نتایج مطالعات پایلوت انتخاب شده بودند تا محدوده مؤثر و ایمن درمان به دقت تعیین گردد. پس از افزودن داروی مورد نظر به چاهک‌ها، نمونه‌ها برای مدت زمان لازم انکوبه شدند تا تأثیر ماده مورد نظر مشاهده شود. این فرآیند طی ۲۴ ساعت و در سه تکرار مستقل انجام شد.

پس از اتمام زمان انکوباسیون، محیط کشت رویی دور ریخته شد و به هر چاهک ۲۰۰ میکرولیتر محیط کشت حاوی نیم میلی‌گرم در میلی‌لیتر محلول MTT اضافه گردید. سپس نمونه‌ها به مدت ۲ تا ۴ ساعت در انکوباتور ۲CO در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد قرار گرفتند. طی این زمان، MTTتوسط سیستم سوکسینات دهیدروژناز که یکی از آنزیم‌های چرخه تنفسی میتوکندری است، احیا شد. احیا و شکستن حلقه MTT منجر به تولید کریستال‌های آبی‌رنگ فورمازان شد که به‌راحتی زیر میکروسکوپ قابل تشخیص بودند. میزان رنگ تولید شده رابطه مستقیمی با تعداد سلول‌های متابولیکاً فعال داشت. کریستال‌های فورمازان در آب نامحلول بودند و لازم بود قبل از اندازه‌گیری رنگ‌سنجی، توسط ماده حلالی مانند DMSOبه حالت محلول درآیند. در نهایت، جذب نوری محلول به‌دست‌آمده با استفاده از دستگاه میکروپلیت‌ریدر در طول موج ۵۷۰ نانومتر قرائت شد. درصد تکثیر سلولی به صورت نسبت جذب نوری نمونه به جذب نوری کنترل ضربدر ۱۰۰ محاسبه گردید و مقدار غلظت مهاری ۵۰ درصد (IC50) به عنوان معیار اثر دارو تعیین شد. رسم منحنی دوز-پاسخ برای تعیین IC50 با استفاده از نرم‌افزار GraphPad Prismانجام شد. در این نمودار، درصد تکثیر سلولی بر حسب غلظت دارو نمایش داده شد و مقدار غلظتی که در آن رشد سلولی به ۵۰ درصد کاهش می‌یابد (IC50) تعیین گردید.

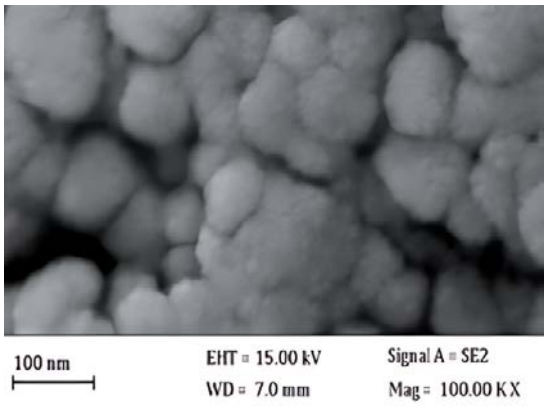
آنالیز آماری داده‌ها

ابتدا نرمال بودن داده‌ها با آزمون کولموگروف-اسمیرنوف بررسی شد. پس از تأیید توزیع نرمال، تحلیل داده‌ها با استفاده از آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه (One-way ANOVA)همراه با آزمون تعقیبی توکی (Tukey's post hoc test)توسط نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۵ انجام گرفت. سطح معنی‌داری ۰،۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

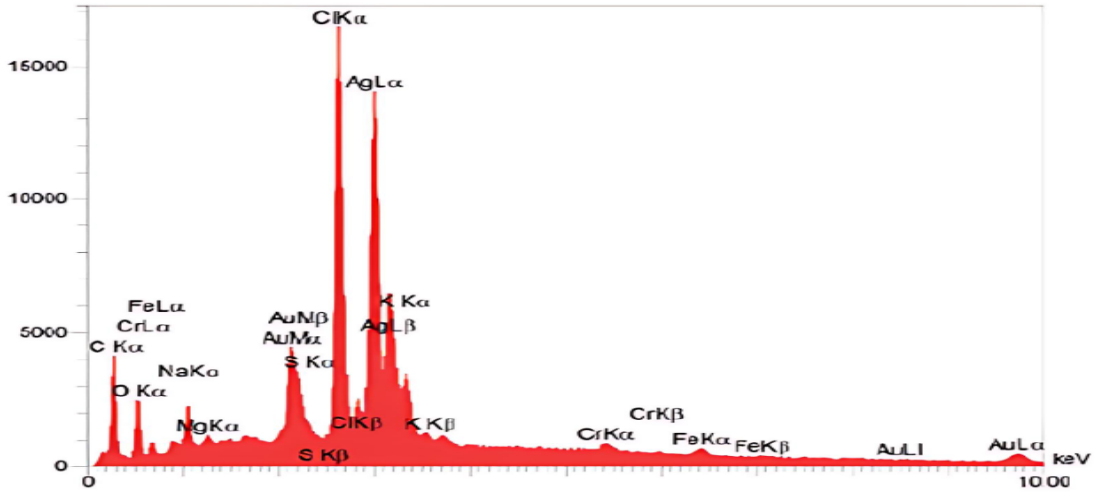
نتایج حاصل از تصویر میکروسکوپ الکترونی روبشی (شکل ۱) نشان می‌دهد که نانوذرات کلرید نقره سنتز شده به روش سبز دارای ساختاری کروی شکل و یکنواخت با اندازه متوسط حدود ۱۳/۴ نانومتر می‌باشند. پراکندگی نانوذرات روی سطح نمونه نسبتاً مطلوب بوده و خوشه بندی آنها قابل کنترل است، که این امر موفقیت روش سبز در تولید ذرات با اندازه نانومتری و توزیع یکنواخت را تأیید می‌کند. بزرگنمایی ۱۰۰،۰۰۰ برابر تصویر، جزئیات

ساختاری و سطحی نانوذرات را به وضوح نمایان ساخته است، که اهمیت آن را در کاربردهای دارویی، محیط زیستی و علمی افزایش می‌دهد. همچنین پارامترهای عملیاتی میکروسکوپ الکترونی روبشی، از جمله ولتاژ ۱۵ کیلوولت و فاصله کاری ۷ میلی‌متر، بهینه انتخاب شده‌اند تا تصویری با وضوح و کنتراست مناسب از ساختار نانوذرات فراهم گردد. این نتایج نشان‌دهنده کیفیت بالای نانوذرات سنتز شده و اثربخشی روش سبز در تولید آنها است.



شکل۱. تصویر میکروسکوپ الکترونی روبشی از نانوذرات کلرید نقره سنتز شده به روش سبز، نشان‌دهنده تجمع‌های کروی شکل یکنواخت می‌باشد.

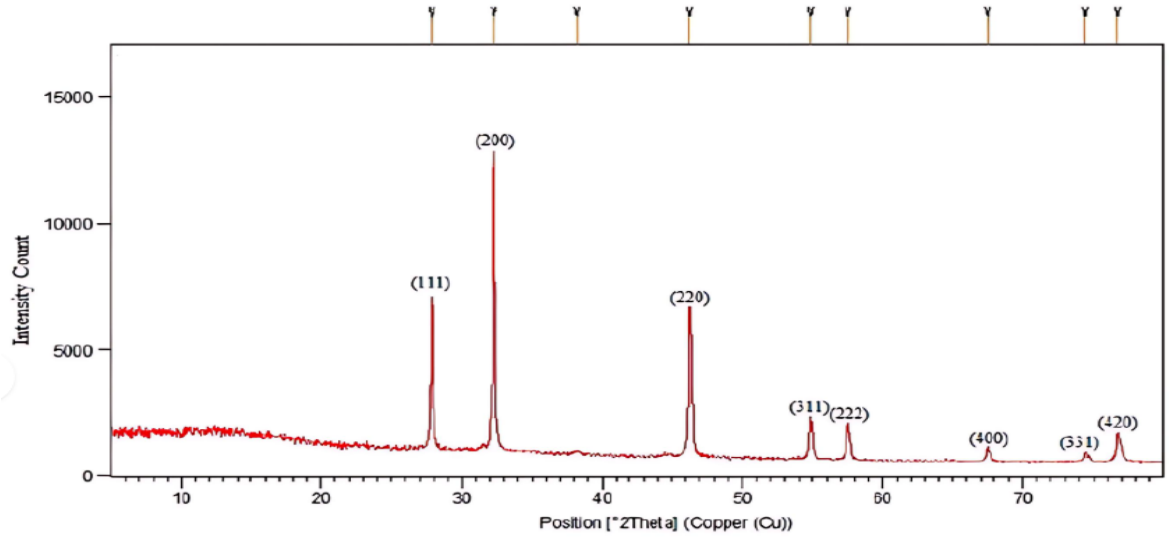
نتایج طیف‌سنجی پراکندگی انرژی (EDS) نانوذرات کلرید نقره سنتز شده به روش سبز نشان می‌دهد که ترکیب شیمیایی نمونه به‌خوبی تعیین شده است. در این نمودار، پیک‌های اصلی مربوط به عناصر کلر (Cl) و نقره (Ag)با بیشترین شدت مشاهده می‌شوند که نشان‌دهنده حضور کلرید نقره به عنوان ماده اصلی نانوذرات است. همچنین، پیک‌های کربن (C) و اکسیژن (O) که به احتمال زیاد ناشی از عوامل زیستی یا زیست‌محیطی مورد استفاده در روش سنتز سبز هستند، به عنوان عوامل کاهنده یا تثبیت‌کننده در فرآیند حضور دارند. عناصر فرعی مانند سدیم(Na) ، پتاسیم (K) و آهن (Fe) نیز به مقادیر جزئی دیده می‌شوند که ممکن است از محیط سنتز یا ناخالصی‌های مواد اولیه ناشی شده باشند. این نتایج تأییدکننده ترکیب موفق و خلوص نسبی نانوذرات کلرید نقره سنتز شده به روش سبز بوده و کیفیت بالای سنتز را به‌خوبی نشان می‌دهد.



شکل ۲. طیف‌سنجی پراکندگی انرژی (EDS) نانوذرات کلرید نقره سنتز شده به روش سبز، نشان‌دهنده پیک‌های اصلی عناصر کلر (Cl) و نقره (Ag)به عنوان ترکیب اصلی نمونه است. حضور عناصر کربن (C) و اکسیژن (O) ناشی از عوامل زیستی یا زیست‌محیطی روش سنتز بوده و عناصر فرعی سدیم(Na) ، پتاسیم (K) و آهن (Fe) به مقادیر جزئی در نمونه مشاهده می‌شوند.

نتایج الگوی پراش اشعه ایکس (XRD) نانوذرات کلرید نقره سنتز شده به روش سبز نشان‌دهنده ساختار کریستالی با بلورینگی بالا می‌باشد. پیک‌های مشخصه در مقادیر دو تتا (θ۲) حدود بیست و هفت ممیز نه درجه،

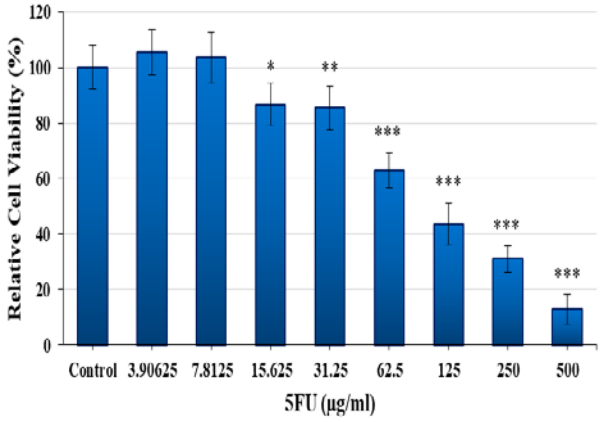
سی و دو ممیز سه درجه، چهل و شش ممیز سه درجه، پنجاه و چهار ممیز هشت درجه، پنجاه و هفت ممیز نه درجه، هفتاد و سه ممیز چهار درجه، هفتاد و شش ممیز هفت درجه و هفتاد و نه ممیز چهار درجه به ترتیب مربوط به نماهای کریستالی (۱۱۱)، (۲۰۰)، (۲۲۰)، (۳۱۱)، (۲۲۲)، (۴۰۰)، (۳۳۱) و (۴۲۰) است که ساختار بلوری کلوئریتی کلرید نقره (AgCl) را تأیید می‌کند. عدم وجود پیک‌های اضافی یا زمینه گسترده در الگو نشان‌دهنده خلوص بالای نمونه و یکنواختی فاز سنتز شده است. این نتایج موفقیت سنتز نانوذرات کلرید نقره با ویژگی‌های بلوری مناسب و اندازه نانومتری را تأیید کرده و کاربرد آن‌ها را در حوزه‌های دارویی، زیستی و کاتالیستی تضمین می‌کند.



شکل ۳. الگوی پراش اشعه ایکس (XRD) نانوذرات کلرید نقره سنتز شده به روش سبز که پیک‌های مشخصه مربوط به نماهای کریستالی مختلف AgClرا نشان می‌دهد. نبود پیک‌های اضافی بیانگر خلوص بالا و یکنواختی فاز نمونه است.

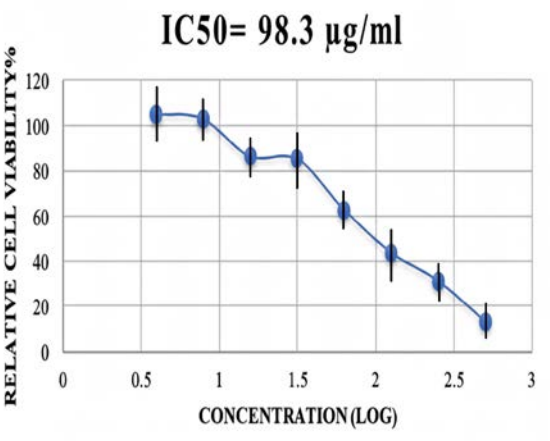
تجزیه و تحلیل آماری زنده ماندن سلول‌های MCF7

نتایج بررسی زنده ماندن رده سلولی MCF7 نشان داد که در گروه‌های تیمار شده با غلظت‌های ۳/۹۰۶۲۵ و ۷/۸۱۲۵ میکروگرم بر میلی‌لیتر 5FU، تفاوت معنی‌داری نسبت به گروه کنترل مشاهده نشد. با این حال، زنده ماندن رده سلولی MCF7 در گروههای تیمار شده با غلظت‌های ۱۵/۶۲۵، ۳۱/۲۵، ۶۲/۵، ۱۲۵، ۲۵۰ و ۵۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر 5FU نسبت به گروه کنترل به طور معنی‌داری کاهش یافت (به ترتیب: P<۰/۰۵، P<۰/۰۱، P<۰/۰۰۱). (نمودار ۱)



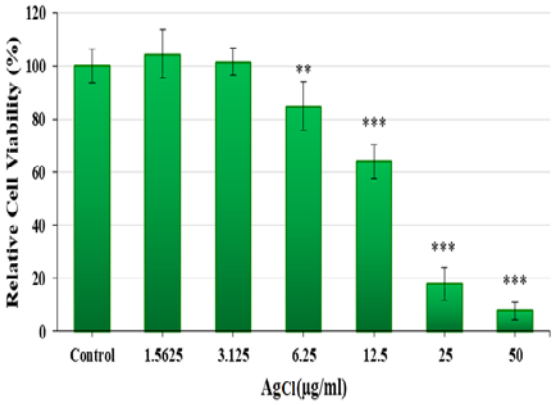
شکل ۱. درصد زنده ماندن سلول‌های MCF-7 پس از تیمار با دوزهای مختلف 5FU (میکروگرم بر میلی‌لیتر). داده‌ها به‌صورت میانگین ± انحراف معیار (SD) حاصل از سه تکرار مستقل ارائه شده‌اند. میله‌های خطا (Error bars) نشان‌دهنده میزان انحراف معیار بین تکرارها هستند. علامت * نشان‌دهنده تفاوت معنادار نسبت به گروه کنترل است (*: P<۰/۰۵، **: P<۰/۰۱، ***: P<۰/۰۰۱).

مطابق با محاسبات به روش ترسیم منحنی، IC50 داروی 5FU علیه سلول‌های سرطانی MCF7 دارای مقدار ۳/۹۸ میکروگرم بر میلی‌لیتر بوده است. (نمودار ۲)



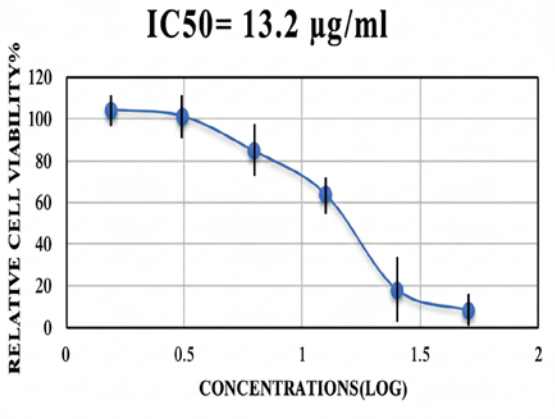
نمودار ۲. غلظت IC50 محاسبه شده داروی 5FU در مواجهه با سلول‌های سرطانی MCF7.

نتایج آزمون MTT نشان داد که زنده ماندن در رده سلولی MCF7 در گروه‌های تیمار شده با غلظت‌های ۱/۵۶۲۵ و ۳/۱۲۵ میکروگرم بر میلی‌لیتر AgCl نسبت به گروه کنترل تفاوت معنی‌داری نداشت. با این حال، زنده ماندن در رده‌ی سلولی MCF7 در گروههای تیمار شده با غلظت‌های ۶/۲۵، ۱۲/۵، ۲۵ و ۵۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر AgCl نسبت به گروه کنترل به‌طور معنی‌داری کاهش یافت (به ترتیب: P<۰/۰۱ ، P<۰/۰۰۱). (نمودار ۳)



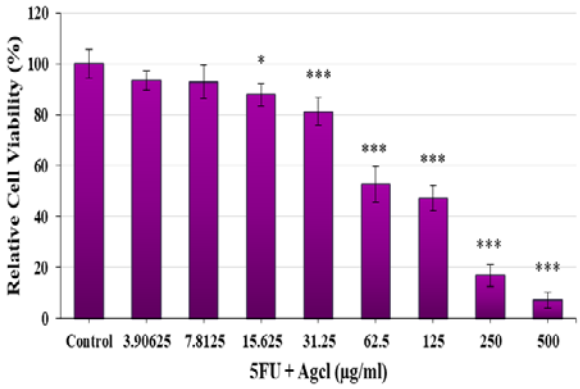
نمودار ۳. زنده ماندن سلول‌های MCF7 در معرض دوزهای مختلف نانوذره AgCl (میکروگرم بر میلی‌لیتر). * تفاوت معنی‌داری در مقایسه با گروه کنترل (*:P<۰/۰۱، **:P<۰/۰۰۱). میله‌های خطا (Error bars)نشان‌دهنده میزان انحراف معیار بین تکرارها هستند.

مطابق با محاسبات به روش ترسیم منحنی، IC50 نانوذره AgCl (میکروگرم بر میلی‌لیتر) علیه سلول‌های سرطانی MCF7 برابر ۱۳/۲ میکروگرم بر میلی‌لیتر بوده است (نمودار ۴).



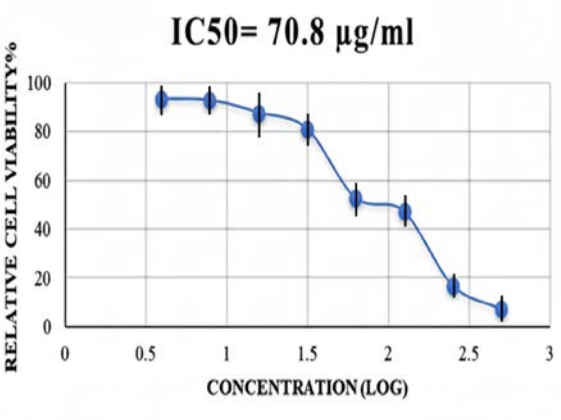
نمودار ۴. غلظت IC50 محاسبه شده نانوذره‌ی AgCl در مواجهه با سلول‌های سرطانی MCF7

نتایج بررسی زنده ماندن رده سلولی MCF7 نشان داد که در گروه‌های تیمار شده با غلظت‌های ۳/۹۰۶۲۵ و ۷/۸۱۲۵ میکروگرم بر میلی‌لیتر 5FU + AgCl تفاوت معنی‌داری نسبت به گروه کنترل مشاهده نشد. با این حال، زنده ماندن رده سلولی MCF7 در گروههای تیمار شده با غلظت‌های ۱۵/۶۲۵، ۳۱/۲۵، ۶۲/۵، ۱۲۵، ۲۵۰ و ۵۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر 5FU + AgCl نسبت به گروه کنترل به طور معنی‌داری کاهش یافت (به ترتیب: P<۰/۰۵ ، P<۰/۰۰۱). (نمودار ۵)



نمودار ۵. زنده ماندن سلول های MCF7 در معرض دوزهای 5FU + AgCl میکروگرم بر میلی‌لیتر. * تفاوت معنی داری در مقایسه با گروه کنترل (*:P<۰/۰۵، **:P<۰/۰۰۱). میله‌های خطا (Error bars)نشان‌دهنده میزان انحراف معیار بین تکرارها هستند.

مطابق محاسبات به روش ترسیم منحنی، IC50 دوزهای 5FU + AgCl میکروگرم بر میلی‌لیتر علیه سلول‌های سرطانی سینه برابر با ۷۰/۸ میکروگرم بر میلی-لیتر بوده است (نمودار ۶).



نمودار ۶. غلظت IC50 محاسبه شده 5FU + AgCl در مواجهه با سلول‌های سرطانی MCF7.

بحث و نتیجه‌گیری

یافته‌های این پژوهش نشان داد که نانوذرات کلرید نقره سنتز شده به روش سبز، دارای ساختار کروی، یکنواخت و با اندازه متوسط حدود ۱۳,۴ نانومتر بودند که با پراکندگی مناسب و بلورینگی بالا تایید شد. نتایج طیف‌سنجی EDS ترکیب شیمیایی نانوذرات شامل کلر و نقره را به همراه عناصر فرعی مرتبط با عوامل زیستی سنتز نشان داد که نشان‌دهنده موفقیت‌آمیز بودن روش سبز در تولید نانوذرات با خلوص و کیفیت مطلوب است. آزمایش‌های سیتوتوکسیسیته بر روی سلول‌های سرطانی سینه MCF7، کاهش معنی‌دار بقاء سلولی را با افزایش غلظت داروی شیمیایی 5FU، نانوذرات AgCl و ترکیب هر دو نشان دادند. مقادیر IC50 نیز برای FU۵، نانوذرات AgCl و ترکیب آن‌ها به ترتیب برابر با ۳,۹۸، ۱۳,۲ و ۷۰,۸ میکروگرم بر میلی‌لیتر تعیین شد که بیانگر اثر تقویت‌شده سیتوتوکسیک ترکیبی است. این نتایج حاکی از توانایی نانوذرات نقره سنتز شده به روش سبز در مهار رشد سلول‌های سرطانی و بهبود اثربخشی داروی 5FU می‌باشد، که می‌تواند گام مهمی در توسعه روش‌های درمانی موثرتر و هدفمندتر در سرطان پستان باشد.

مطالعات متعددی نشان داده‌اند که استفاده از فناوری نانو در سنتز نانوذرات نقره، به ویژه با اندازه کمتر از ۱۰۰ نانومتر که هر ذره شامل ۱۰،۰۰۰ تا ۱۵،۰۰۰ اتم نقره است، امکان‌پذیر و موثر است. این نانوذرات معمولاً از روش‌های فیزیکی، شیمیایی و بیولوژیکی تهیه می‌شوند که در میان آنها، روش سنتز سبز به عنوان رویکردی سازگار با محیط زیست و ایمن‌تر، توجه ویژه‌ای یافته است. در این روش، ترکیبات فعال زیستی گیاهان مانند فلاونوئیدها در شرایط ساده و معمولاً در دمای اتاق، یون‌های فلزی را به نانوذرات تبدیل می‌کنند و پارامترهایی همچون دما، pH و زمان بر کیفیت نانوذرات تأثیرگذارند (۲۳). نانوذرات نقره سنتز شده به روش سبز، به دلیل خواص منحصر به فرد زیست‌پزشکی خود، در درمان‌های ضدمیکروبی، ضدسرطان، ترمیم بافت‌ها، کمک به واکسن‌ها و حسگرهای زیستی، کاربردهای فراوانی یافته‌اند. مکانیسم اثر این نانوذرات شامل آزادسازی یون نقره، تولید گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) و تخریب غشای سلولی است، هرچند که سمیت بالقوه آنها نیز نیازمند ارزیابی دقیق است (۲۴). استفاده از عصاره‌های گیاهی در سنتز نانوذرات، به دلیل سادگی فرایند و مزایای متعدد دارویی و پزشکی، جایگزینی موفق و مناسب برای روش‌های پیچیده و پرخطر فیزیکی و شیمیایی محسوب می‌شود (۲۵). این مطالعات همسو با نتایج تحقیق حاضر، نشان‌دهنده موفقیت روش سنتز سبز در تولید نانوذرات نقره با ویژگی‌های مطلوب و کاربردی در حوزه‌های پزشکی و دارویی است.

مطالعات متعددی با یافته‌های پژوهش حاضر همسو هستند. نتایج مطالعه اکبری و همکاران نشان داد که غلظت‌های پایین 5FU، داروی شیمی‌درمانی رایج در درمان سرطان پستان، می‌تواند اثرات سمی قابل توجهی

داشته باشد؛ به طوری که با افزایش غلظت این دارو، میزان سمیت افزایش یافته و زنده‌مانی سلول‌های سرطانی پستان به‌طور قابل‌توجهی کاهش می‌یابد. در این راستا، پژوهش‌هایی اثر وابسته به دوز 5FU بر مهار رشد رده سلولی سرطان پستان MCF7 را تایید کرده‌اند که با افزایش دوز، اثر مهاری آن قوی‌تر می‌شود (۲۶). همچنین، نانوذرات نقره بیوسنتز شده با عصاره برگ Centella asiaticaاثرات ضدتکثیری خود را از طریق فعال‌سازی مسیر آپوپتوز وابسته به کاسپازها نشان داده‌اند، به‌طوری که فعالیت کاسپازهای ۳ و ۹ در این فرآیند افزایش یافته است (۲۷). تحقیقات دیگر نیز نشان می‌دهند که نانوذرات نقره (AgNPs) می‌توانند با اختلال در فرآیندهای تنفسی سلولی که برای سلول‌های سرطانی حیاتی است، آپوپتوز را تسریع کنند و این اثر به واسطه افزایش بیان ژن‌های کاسپاز ۳ و ۹ ایجاد می‌شود (۲۸). علاوه بر این، مطالعه ماتای و همکاران (۲۰۱۵) نشان داد که ترکیب 5FU و نانوذرات کلرید نقره سنتز شده به روش سبز باعث افزایش تولید گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) و القای استرس اکسیداتیو در سلول‌های سرطانی می‌شود، به گونه‌ای که اثرات آپوپتوزی این ترکیب در سلول‌های MCF7نسبت به سلول‌های A549 برجسته‌تر بود (۲۹). در پژوهشی دیگر در سال ۲۰۲۲ مشخص شد که نانوذرات نقره بیوسنتز شده از عصاره دانه انگور (*Vitis vinifera* L.) به‌تنهایی یا در ترکیب با 5FU اثرات سیتوتوکسیک، ضدتکثیری، آپوپتوزی و اکسیداتیو قوی بر رده سلولی HT-29 دارند و ترکیب این نانوذرات با 5FU اثرات ضدسرطانی را به‌طور قابل‌توجهی افزایش می‌دهد (۳۰). همچنین، نتایج تحقیقاتی که نانوذرات نقره بیوسنتز شده و شیمی‌سنتزی را در ترکیب با 5FU بررسی کرده‌اند، حاکی از توانایی بالاتر این ترکیب در مهار رفتار مهاجم سلول‌های سرطانی معده بوده است؛ این اثرات ضدسرطانی به واسطه افزایش تولید ROS و القای آپوپتوز حاصل شده‌اند (۳۱). این یافته‌ها به خوبی با نتایج پژوهش حاضر همخوانی دارد و اهمیت استفاده از نانوذرات نقره به عنوان عوامل تقویت‌کننده اثرات دارویی 5FU را نشان می‌دهد.

از نظر مکانیسم اثرات، گزارش‌ها نشان می‌دهند که 5FU با مهار آنزیم تیمیدیلات سنتتاز و اتصال به DNAوRNA ، اثرات سمی خود را اعمال کرده و با ایجاد استرس سلولی، مسیرهای مرگ برنامه‌ریزی شده را فعال می‌کند که منجر به قطعه‌قطعه شدن DNA و مرگ سلولی می‌شود (۳۲). همچنین، نانوذرات نقره با ناپایدار کردن پتانسیل غشایی و کاهش ATP سلولی موجب مرگ سلول‌ها شده و با تخریب غشاء سلولی و واکنش با آنزیم‌های حیاتی، عملکرد سلولی را مختل می‌کنند. این مکانیزم‌ها احتمالاً در سلول‌های سرطانی پستان نیز اثر مشابهی دارند و با مهار سنتز DNA و RNA و کاهش ATP، مرگ سلولی را تقویت می‌کنند (۳۳). علاوه بر این، اثر سینرژیک نانوذرات نقره و 5FU ممکن است ناشی از افزایش تولید گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) باشد که استرس اکسیداتیو بیشتری را در سلول‌های سرطانی ایجاد کرده و مسیرهای آپوپتوز را به‌طور مؤثرتری فعال می‌کند. نانوذرات با تخریب غشای سلولی و افزایش نفوذپذیری آن، امکان ورود بهتر ۵ FUبه داخل سلول را فراهم می‌آورند و در نتیجه مهار سنتز DNA و RNA توسط 5FU تشدید می‌شود. این تعامل چندگانه موجب افزایش مرگ برنامه‌ریزی شده و کاهش مقاومت سلولی نسبت به درمان می‌گردد. ترکیب نانوذرات نقره با سایر عوامل درمانی می‌تواند اثرات ضدسرطانی مضاعفی داشته باشد که این موضوع اهمیت کاربرد نانوذرات در بهبود کارایی داروهای شیمی‌درمانی را برجسته می‌سازد.

نتایج این پژوهش نشان داد که ترکیب 5FU و نانوذرات AgClسنتز شده به روش سبز، در غلظت‌های پایین دارای اثرات سیتوتوکسیک قابل توجهی بر

سلول‌های سرطانی پستان است. نانوذرات AgCl نیز به‌عنوان عوامل مؤثر در افزایش فرآیند آپوپتوز و کاهش میزان سلول‌های زنده شناخته شدند. این یافته‌ها با مطالعات پیشین که اثرات آپوپتوزی نانوذرات نقره بر سلول‌های سرطانی پستان را تأیید کرده‌اند، همخوانی دارد. همچنین، ترکیب 5FU با AgCl منجر به افزایش چشمگیر آپوپتوز و کاهش سلول‌های زنده نسبت به گروه کنترل شد که بیانگر اثرات تقویت‌کننده سینرژیک این ترکیب است. بر این اساس، می‌توان پیشنهاد کرد که ترکیب 5FU و نانوذرات AgCl پتانسیل بالایی به عنوان یک راهکار درمانی ضدسرطانی مؤثر در درمان سرطان پستان دارد، هرچند انجام مطالعات تکمیلی برای ارزیابی دقیق‌تر و اثبات کارآمدی بالینی آن ضروری است.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از کالج بین المللی اویسینا و شبکه جهانی تحقیقات، آموزش و رخدادها (GREEN) که در اجرای این تحقیق یاریگر محققان این پژوهش بوده‌اند، تقدیر و تشکر به عمل می‌آید.

تعارض منافع

نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچگونه تعارض منافع مرتبط با این پژوهش ندارند.

حمایت مالی

این پژوهش هیچگونه حمایت مالی از نهادهای دولتی و یا خصوصی نداشته است.

مشارکت نویسندگان

طراحی مطالعه و ایده اولیه: دکتر رحیم احمدی، دکتر آمنه جاوید؛ جمع‌آوری داده‌ها: مژده لشنی؛ آنالیز آماری: مژده لشنی؛ نگارش دستنویس اولیه مقاله: مژده لشنی، دکتر رحیم احمدی، دکتر آمنه جاوید، دکتر سعید رضایی زارچی؛ تایید نسخه نهایی مقاله: تمامی نویسندگان.

ملاحظات اخلاقی

این مطالعه مورد تایید انجمن بین المللی دانشمندان قرار گرفته است (کد: IASSP.21.1CL)

References

1. Henriques B, Mendes F, Martins D. Immunotherapy in breast cancer: when, how, and what challenges? Biomedicines. 2021;9(11):1687. DOI: 10.3390/biomedicines9111687
2. Smolarz B, Nowak AZ, Romanowicz H. Breast cancer—epidemiology, classification, pathogenesis and treatment (review of literature). Cancers. 2022;14(10):2569. DOI: 10.3390/cancers14102569
3. Trayes KP, Cokenakes SE. Breast cancer treatment. Am Fam Physician. 2021;104(2):171-8. Link
4. Deivayanai VC, Thamarai P, Karishma S, Saravanan A, Yaashikaa PR, Vickram AS, et al. A comprehensive review on advances in nanoparticle-mediated cancer therapeutics: current research and future perspectives. Cancer Pathog Ther. 2024; 3(4):293-308. DOI: 10.1016/j.cpt.2024.11.002
5. Sharma DK. Recent advancements in nanoparticles for cancer treatment. Med Oncol. 2025;42(3):72. DOI: 10.1007/s12032-025-02609-4
6. Łukasiewicz S, Czeczelewski M, Forma A, Baj J, Sitarz R, Stanisławek A. Breast cancer—epidemiology, risk factors, classification, prognostic markers, and current treatment strategies—an updated review. Cancers. 2021;13(17):4287. DOI: 10.3390/cancers13174287
7. Jain V, Kumar H, Anod HV, Chand P, Gupta NV, Dey S, et al. A review of nanotechnology-based approaches for breast cancer and triple-negative breast cancer. J Control Release. 2020;326:628-47. DOI: 10.1016/j.jconrel.2020.07.003
8. Juan A, Cimas FJ, Bravo I, Pandiella A, Ocaña A, Alonso-Moreno C. An overview of antibody conjugated polymeric nanoparticles for breast cancer therapy. Pharmaceutics. 2020;12(9):802. DOI: 10.3390/pharmaceutics12090802
9. Lasmi F, Hamitouche H, Laribi-Habchi H, Benguerba Y, Chafai N. Silver nanoparticles (AgNPs), methods of synthesis, characterization, and their application: a review. Plasmonics. 2025:20(11):9455-88. DOI:10.1007/s11468-025-02894-9
10. Lakkakula JR, Krause RW, Divakaran D, Barage S, Srivastava R. 5-Fu inclusion complex capped gold nanoparticles for breast cancer therapy. J Mol Liq. 2021;341:117262. DOI:10.1016/j.molliq.2021.117262
11. Safwat MA, Soliman GM, Sayed D, Attia MA. Gold nanoparticles enhance 5-fluorouracil anticancer efficacy against colorectal cancer cells. Int J Pharm. 2016;513(1-2):648-58. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2016.09.076
12. Vishwanath R, Negi B. Conventional and green methods of synthesis of silver nanoparticles and their antimicrobial properties. Curr Res Green Sustainable Chem. 2021;4:100205. DOI:10.1016/j.crgsc.2021.100205
13. El-Naggar NE, Hussein MH, El-Sawah AA. Bio-fabrication of silver nanoparticles by phycocyanin,

characterization, in vitro anticancer activity against breast cancer cell line and in vivo cytotoxicity. Sci Rep. 2017;7(1):10844. DOI:10.1038/s41598-017-11121-3

14. Ratan ZA, Haidere MF, Nurunnabi MD, Shahriar SM, Ahammad AS, Shim YY, et al. Green chemistry synthesis of silver nanoparticles and their potential anticancer effects. Cancers. 2020;12(4):855. DOI: 10.3390/cancers12040855
15. Alkhulaifi MM, Alshehri JH, Alwehaibi MA, Awad MA, Al-Enazi NM, Aldosari NS, et al. Green synthesis of silver nanoparticles using Citrus limon peels and evaluation of their antibacterial and cytotoxic properties. Saudi J Biol Sci. 2020;27(12):3434-41. DOI: 10.1016/j.sjbs.2020.09.031
16. Hawar SN, Al-Shmgani HS, Al-Kubaisi ZA, Sulaiman GM, Dewir YH, Rikisahedew JJ. Green synthesis of silver nanoparticles from Alhagi graecorum leaf extract and evaluation of their cytotoxicity and antifungal activity. J Nanomater. 2022;2022(1):1058119. DOI:10.1155/2022/1058119
17. Brogna MR, Varone V, DelSesto M, Ferrara G. The role of CAFs in therapeutic resistance in triple negative breast cancer: an emerging challenge. Front Mol Biosci. 2025;12:1568865. DOI:10.3389/fmolb.2025.1568865
18. Zhan Y, Ma W, Zhang Y, Mao C, Shao X, Xie X, et al. DNA-based nanomedicine with targeting and enhancement of therapeutic efficacy of breast cancer cells. ACS Appl Mater Interfaces. 2019;11(17):15354-65. DOI:10.1021/acsami.9b00883
19. Haghi-Aminjan H, Asghari MH, Farhood B, Rahimifard M, Hashemi Goradel N, Abdollahi M. The role of melatonin on chemotherapy-induced reproductive toxicity. J Pharm Pharmacol. 2018;70(3):291-306. DOI: 10.1111/jphp.12855
20. Liu X, Meng Q, Fan W, Ning L, Ge L. The effects of intermittent fasting on anthropometric indices, glycemic profile, chemotherapy-related toxicity, and subjective perception in gynecological and breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. BMC Cancer. 2025;25(1):419. DOI: 10.1186/s12885-025-13806-9
21. Kholmatov SO, Madaminov SM, Zokirjonov DZ, Sobirova DR. A comprehensive review of radiotherapy and chemotherapy-induced morphological side effects in breast cancer treatment: strategies for management and mitigation. Sci Innov. 2024;3(6):11-24. DOI: 10.5281/zenodo.11552469
22. Nasiri A, Taleghani F, Irajpour A. Men's sexual issues after breast cancer in their wives: a qualitative study. Cancer Nurs. 2012;35(3):236-44. DOI: 10.1097/NCC.0b013e31822d48e5
23. Kavoosi S, Yaghoubi M. Green synthesis of silver nanoparticles using Origanum majorana extract and evaluation of their

antimicrobial effects. Cell Mol Res. 2017;30(2):161-73. Link
24. Xu L, Wang YY, Huang J, Chen CY, Wang ZX, Xie H. Silver nanoparticles: Synthesis, medical applications and biosafety. Theranostics. 2020;10(20):8996-9031. DOI: 10.7150/thno.45413
25. Hashemi S, Asrar Z, Pourseadi S, Deh Zeare M. Effect of biologically synthesized silver nanoparticles on growth characteristics and flavonoid contents of wheat (Triticum aestivum). Appl Field Crops Res. 2016;29(2):49-54. DOI: 10.22092/aj.2016.109591
26. Akbari R, Javar HA. Efficacy of capecitabine and 5-fluorouracil (5-FU) on the human breast cancer cell line (MCF7)–effect of concentration. Am J Res Commun. 2013;1(6):75-91. Link
27. Fard SE, Tafvizi F, Torbati MB. Silver nanoparticles biosynthesised using Centella asiatica leaf extract: apoptosis induction in MCF-7 breast cancer cell line. IET Nanobiotechnol. 2018;12(7):994-1002. DOI: 10.1049/iet-nbt.2018.5069
28. Philip D. Green synthesis of gold and silver nanoparticles using Hibiscus rosa sinensis. Physica E. 2010;42(5):1417-24. DOI:10.1016/j.physe.2009.11.081
29. Matai I, Sachdev A, Gopinath P. Multicomponent 5-fluorouracil loaded PAMAM stabilized-silver nanocomposites synergistically induce apoptosis in human cancer cells. Biomater Sci. 2015;3:457-468. DOI:10.1039/C4BM00361G
30. Salman G, Pehlivanoglu S, Aydin Acar C, Yesilot S. Anticancer effects of Vitis vinifera L. mediated biosynthesized silver nanoparticles and cotreatment with 5-fluorouracil on HT-29 cell line. Biol Trace Elem Res. 2022;200(7):3159-70. DOI: 10.1007/s12011-021-02923-8
31. Yuan J, Khan SU, Luo J, Jiang Y, Yang Y, Yan J, et al. Biosynthetic silver nanoparticles inhibit the malignant behavior of gastric cancer cells and enhance the therapeutic effect of 5-fluorouracil by promoting intracellular ROS generation and apoptosis. Pharmaceutics. 2022;14(10):2109. DOI: 10.3390/pharmaceutics14102109
32. Azwar S, Seow HF, Abdullah M, Faisal Jabar M, Mohtarrudin N. Recent updates on mechanisms of resistance to 5-fluorouracil and reversal strategies in colon cancer treatment. Biology. 2021;10(9):854. DOI:10.3390/biology10090854
33. Waktole G. Toxicity and molecular mechanisms of actions of silver nanoparticles. J Biomater Nanobiotech. 2023;14(3):53-70. DOI:10.4236/jbnb.2023.143005