

Молекулярно-биологические проблемы создания лекарственных средств и изучение механизма их действия

© Коллектив авторов, 2007

Т. А. Федотчева¹, Н. Л. Шимановский¹, А. И. Сендерович¹, Н. С. Чермных¹,
А. В. Семейкин¹, В. М. Ржезников³, Л. Е. Голубовская³, Г. С. Гриненко²,
В. В. Банин¹, П. В. Сергеев¹

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ГОРМОНАЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ КЛАССОВ ГЕСТАГЕНОВ, АНТИЭСТРОГЕНЦИТОСТАТИКОВ И АНДРОСТЕНОВ НА ЖИЗНЕСПОСОБНОСТЬ ОПУХОЛЕВЫХ И НОРМАЛЬНЫХ КЛЕТОК

¹ Российский Государственный Медицинский университет, Москва;

² ЦХЛС-ВНИХФИ, Москва;

³ Эндокринологический Научный Центр РАМН, Москва

Целью работы было выявление гормонального соединения с наибольшей цитостатической активностью в отношении опухолевых клеток и наименьшей в отношении нормальных клеток. В работе исследовано влияние гормональных соединений разных групп — гестагенов, андростенов, антиэстрогенцитостатиков на жизнеспособность опухолевых клеток линий МСF-7 (рак молочной железы человека, РМЖ) и нормальных клеток (фибробласты кожи крыс). Показано, что антиэстрогенцитостатики и андростены обладают наибольшим цитостатическим действием в отношении опухолевых клеток, а на фибробласты в наименьшей степени влияют гестагены и антиэстрогенцитостатики. При изучении влияния гормональных соединений в комбинации с доксорубицином на жизнеспособность клеток линий МСF-7 и фибробласты кожи крыс было установлено, что все исследуемые соединения за исключением дегидроэпиандростерона (ДГЭА) усиливают цитостатическое действие доксорубицина на опухолевые клетки, причем в наибольшей степени — антиэстрогенцитостатики. В отношении нормальных клеток выявлен защитный, химиопротективный эффект андростенов.

В последние годы, несмотря на все усилия исследователей и клиницистов, не удается стандартизовать схемы лечения опухолевых заболеваний. По-видимому, это связано с тем, что каждая опухоль имеет свой рецепторный статус, индивидуальный генетический профиль и по-разному отвечает на тот или иной вид терапии. Агонисты или антагонисты различных стероидных рецепторов оказались в ряде случаев весьма эффективными в лечении гормонозависимых новообразований. В зависимости от возраста пациентки (репродуктивный или менопаузальный период) в составе гормонотерапии РМЖ могут использоваться различные сочетания препаратов — антиэстрогены, прогестины и даже андрогены [1]. В данной работе проведен скрининг новых синтетических отечественных соединений, относящихся к классам гестагенов, антиэстрогенцитостатиков и андростенов в сравнении с существующими в клинической практике препаратами на моделях опухолевых и нормальных клеток. Существующие в клинической практике препараты имеют ряд побочных эффектов и ограничений (феномен мультилекарственной резистентности, побочное глюкокортикоидное, минералокортикоидное, андрогенное действие средств гормонотерапии), поэтому ведется непрерывный поиск новых более эффективных и более безопасных средств. В настоящее время синтезирован ряд но-

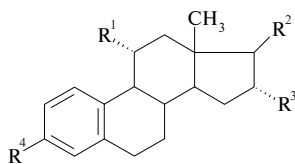
вых стероидных соединений. В работе изучены следующие из них:

1) Соединение 17 α -ацетокси-3 β -бутаноилокси-6-метилпрегна-4,6-диен-20-он (АБМП), относящееся к классу гестагенов, не содержащее Δ^4 -3-кетогруппировки, по структуре сходное с прогестероном, но в отличие от него способное хорошо всасываться при пероральном приеме [2]. В качестве препаратов сравнения — прогестерон (П), медроксипрогестерона ацетат (МПА).

2) Соединения Ро715, Ро716, антиэстрогенцитостатики, представляющие собой трансформированные по кольцу С эстрогены с бис- β -хлорэтиламиносодержащим фрагментом (рис. 1) [3, 4].

В работе представлены 11 α производные этинилэстрадиола с бис- β -хлорэтиламиновым остатком, присоединенным в положении 3.

3) Соединения дегидроэпиандростерона нитрат (ДГЭАН), андростендиола нитрат (АЕДН); андростендиола динитрат (АЕДДН), представляющие собой нитропроизводные эндогенных андростенов дегидроэпиандростерона и андростендиола соответственно. В качестве препаратов сравнения — андростендиол (АЕД) и ДГЭА [5].



Соединение	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
Рo-715 (11α)	HCOO	CH ₃ COO	C≡CH	CytO*
Рo-716 (11α)	CH ₃ COO	CH ₃ COO	C≡CH	CytO*

* CytO – COXN(CH₂CH₂Cl)₂
X = CH₂C₆H₄

Рис. 1. Общая формула и расположение радикалов бис-β-хлорэтиламинных производных трансформированных эстрогенов, изученных в работе.

Методика исследования

Эксперименты проводили на 2 клеточных культурах — монослойной культуре клеток линий MCF-7 рака молочной железы человека и фибробластов кожи крыс, полученных от новорожденных белых крыс. Культивирование клеток осуществлялось на стандартной среде DMEM (“Sigma”, США) с добавлением 10 % термоинактивированной эмбриональной телячьей сыворотки (“Sigma”, США) и гентамицина 40 мкг/мл (“Ферейн”, Россия) при 37 °С в условиях атмосферного воздуха и 5 % CO₂. Для изучения цитостатической активности соединений клетки инкубировали с исследуемыми гормональными соединениями, доксорубицином или их комбинациями в конечных концентрациях 10⁻⁵, 10⁻⁶, 10⁻⁷ М в течение 3 и 6 суток. Контролем служили пробы без добавления веществ. Цитостатическую активность соединений оценивали методом МТТ [6]. С помощью МТТ-теста определяли количество живых клеток в образцах, инкубируемых в присутствии и в отсутствие исследуемых соединений.

Процесс накопления и выброса нормальными и опухолевыми клетками цитостатика доксорубицина был исследован методом конфокальной лазерной микроскопии с помощью микроскопа LSM-5 Pascal [7]. В качестве объекта исследования использовали опухолевые клетки MCF-7. Доксорубицин (Лэнс-Фарма, Россия) вносили в среду инкубации до достижения концентрации 5 · 10⁻⁶ М.

Данная серия экспериментов проводилась на конфокальном микроскопе LSM5 Pascal Carl Zeiss, Герма-

ния, оборудованном He-Ne-лазером. Интенсивность флуоресценции (*I*_{фл}) доксорубицина во внутриклеточном матриксе в клетках в отсутствие какого-либо соединения принимали за 100 %. Для расчетов анализировали 5 – 6 клеток в поле зрения.

Суспензию клеток (10000 в 1 мл) высевали на покровное стекло, расположенное в чашке Петри объемом 3 мл. За 1 сутки до эксперимента в чашки Петри добавляли исследуемые соединения до конечной концентрации 10⁻⁶ м. После завершения инкубации в чашки Петри добавляли доксорубицин до достижения концентрации 5 · 10⁻⁶ М. Клетки с доксорубицином инкубировали в течение 15 мин при 37 °С. После слива инкубационной среды покровное стекло промывают 5 мл раствора Хенкса 5 – 7 раз.

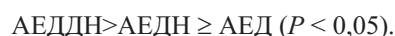
Покровное стекло размещают на предметный столик конфокального микроскопа и начинают анализ накопления доксорубицина. Увеличение объектива × 20. Длина волны возбуждения доксорубицина — 480 нм, длина волны эмиссии 560 – 590 нм. Проходящий свет отсекался через 546 нм-фильтр. Изображения анализировались с помощью пакета программ LSM5 Pascal Software.

1.1. Влияние гормональных соединений на жизнеспособность опухолевых клеток линии MCF-7

При исследовании влияния гормональных соединений — прогестинов, андростенов и антиэстрогенцикостатиков в концентрациях 10⁻⁷ – 10⁻⁵ М и временном диапазоне 3 сут не было обнаружено статистически достоверно значимого воздействия изучаемых стероидов на жизнеспособность клеток MCF-7.

При более длительной (6 сут) инкубации опухолевых клеток с исследуемыми соединениями было выявлено подавление жизнеспособности клеток в их присутствии. Данные представлены в табл. 1.

Наибольший цитостатический эффект (подавление жизнеспособности) в отношении клеток MCF-7 выявлен во всех концентрациях для антиэстрогенцикостатика Рo 716 и группы андростенов. Среди нитропроизводных АЕД ряд по эффективности выглядит так:



В некоторых работах показано, что оксид азота (NO) может оказывать цГМФ-независимый антипролиферативный эффект. Данный вид ингибирования пролиферации показан на фибробластах, лимфоцитах, эндотелиоцитах, гладкомышечных клетках сосудов, клетках нейробластомы NB69 и мастоцитомы P815.

Таблица 1
Влияние гормональных соединений на жизнеспособность клеток MCF-7, выраженное в процентах ингибирования жизнеспособности клеток в их присутствии

[C], М	П	АБМП	МПА	Рo715	Рo716	ДГЭА	ДГЭАН	АЕД	АЕДН	АЕДДН
10 ⁻⁵	33 ± 7*	49 ± 7*	44 ± 5*	46 ± 1*	76 ± 3*	50 ± 4*	45 ± 4*	40 ± 4*	40 ± 2*	46 ± 2*
10 ⁻⁶	4 ± 6,5	39 ± 10*	36 ± 12*	46 ± 1*	65 ± 2*	59 ± 5*	50 ± 1,2*	52 ± 7*	50 ± 7*	60 ± 1,5*
10 ⁻⁷	30 ± 11*	24 ± 8*	24 ± 8,5*	45 ± 2*	66 ± 2*	62 ± 4*	53 ± 5,5*	50 ± 2,5*	58 ± 4*	61 ± 3*

* Достоверное отличие от контроля при *P* < 0,05.

Влияние гормональных соединений на жизнеспособность фибробластов кожи крыс, выраженное в процентах ингибирования жизнеспособности клеток

[С], М	П	АБМП	МПА	Рo715	Рo716	ДГЭА	ДГЭАН	АЕД	АЕДН	АЕДН2
10 ⁻⁵	18 ± 10	14 ± 10	9 ± 5,5*	18 ± 19	19 ± 18	6 ± 4	5 ± 4*	+ 1 ± 4	12 ± 2	22 ± 2
10 ⁻⁶	+ 20 ± 10	+ 16 ± 4	+ 30 ± 12	+ 28 ± 12*	+ 21 ± 10	11 ± 5	21 ± 1,2*	25 ± 7*	31 ± 7*	28 ± 1,5*
10 ⁻⁷	4 ± 9	+ 13 ± 8	+ 15 ± 5	+ 16 ± 14	+ 10 ± 6	10 ± 4	11 ± 5,5	12 ± 2,5	10 ± 4	0 ± 3

* достоверное отличие от контроля при $P < 0,05$, “+” — усиление действия.

По данным [8] происходит NO-опосредованный блок перехода от фазы G1 к фазе S клеточного цикла. Однако ДГЭА оказывает более выраженное цитостатическое воздействие на клетки по сравнению с его нитропроизводным ДГЭАН ($P < 0,05$) и из ряда андростенов обладает наибольшим цитостатическим действием. Из соединений класса гестагенов наибольший цитостатический эффект выявлен у АБМП, незначительно уступает ему МПА, и наименьшее цитостатическое действие оказывал на клетки MCF-7 прогестерон.

1.2. Влияние гормональных соединений на жизнеспособность нормальных клеток — фибробластов кожи крыс

Одним из необходимых компонентов исследования новых лекарственных средств является оценка их безопасности и, в частности, оценка их влияния на нормальные нетрансформированные клетки. Известно, что противоопухолевые соединения имеют серьезное нежелательное побочное действие на нормальные клетки организма и в последние годы алгоритмы лечения опухолей все больше сводятся к препаратам, имеющим специфическое действие на трансформированные клетки с высокой степенью безопасности в отношении нормальных клеток [9]. В нашей работе изучено влияние новых синтетических стероидов на быстроделющиеся фибробласты кожи новорожденных крыс. Данные представлены в табл. 2.

Согласно полученным результатам из ряда исследуемых соединений в концентрациях 10⁻⁷ – 10⁻⁵ М и временном диапазоне 6 сут достоверно значимое влияние на жизнеспособность фибробластов оказывали только андростены. В концентрации 10⁻⁵ М андростены незначительно ингибировали жизнеспособность фибробластов, а в 10⁻⁶ М подавляли на 10 – 30 %. Таким образом, статистически достоверные биоэффекты гормональных соединений на фибробласты крысы были

выявлены в концентрации 10⁻⁶ М. Эта концентрация близка к константе диссоциации андростенов к андрогенным рецепторам. В частности, известно, что АЕД связывается с андрогенными рецепторами с константой диссоциации 648 ± 21 нМ [10].

2.1.1. Влияние гормональных соединений на жизнеспособность опухолевых клеток линии MCF-7 в комбинации с доксорубицином

В наших работах и работах зарубежных авторов показано, что некоторые стероидные соединения, в частности, гестагены, способны усиливать цитостатическое действие доксорубицина, то есть оказывать химиосенсибилизирующее действие на опухолевые клетки [11, 12]. С целью выявления химиосенсибилизирующего действия исследуемых соединений было изучено их влияние на жизнеспособность клеток MCF-7 в комбинации с доксорубицином. Доксорубин вводили в инкубационную среду в фиксированной концентрации 5 · 10⁻⁶ М, а исследуемые стероиды — в концентрации 10⁻⁵, 10⁻⁶, 10⁻⁷ М. Данные представлены в табл. 3.

Как видно из табл. 3, эндогенные и синтетические стероиды влияют на цитостатическую активность доксорубицина по-разному. Так, прогестерон не влияет на цитостатическое действие доксорубицина, а МПА и АБМП его усиливают; из группы андростенов ДГЭА снижает действие доксорубицина, его нитропроизводное — ДГЭАН не влияет, а АЕД и его нитропроизводные, наоборот, усиливают цитостатическое действие доксорубицина. Если сравнить эти данные с данными табл. 1, все андростены в той или иной степени подавляют жизнеспособность клеток MCF-7, а при совместной инкубации с доксорубицином обнаружилось различия в их действии. Этот факт может свидетельствовать о том, что андростены вне зависимости от химической структуры способны оказывать цитостатическое действие на опухолевые клетки, но в зависи-

Влияние гормональных соединений в комбинации с доксорубицином (5 · 10⁻⁶ М) на жизнеспособность клеток MCF-7, выраженное в процентах ингибирования жизнеспособности клеток

[С], М	Рo715+Д	Рo716+Д	П+Д	АБМП+Д	МПА+Д	ДГЭА+Д	ДГЭАН+Д	АЕД+Д	АЕДН+Д	АЕДН2+Д
10 ⁻⁵	+ 62*	+ 62*	+ 17	+ 26*	+ 32*	- 26*	0	+ 14*	+ 12*	- 3
10 ⁻⁶	+ 61*	+ 59*	0	+ 11	- 7	- 11	+ 9	+ 11	+ 12*	+ 14*
10 ⁻⁷	+ 61*	+ 57*	0	0	0	- 13	- 3	+ 7	0	+ 9

* достоверное отличие от контроля при $P < 0,05$; “-” — снижение цитостатического действия доксорубицина; “+” — усиление цитостатического действия доксорубицина.

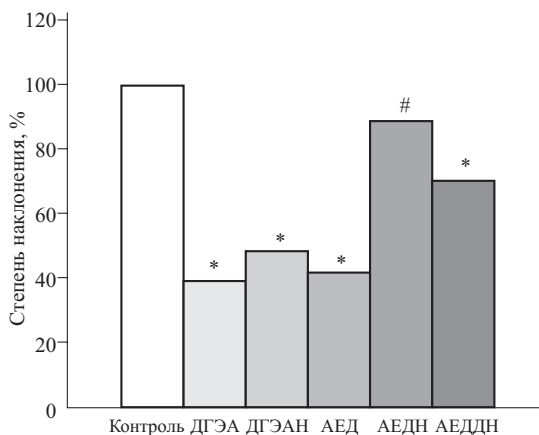


Рис. 2. Влияние андростенов в концентрации 10^{-6} М на накопление доксорубина в клетках MCF-7. Примечание: контроль — аккумуляция доксорубина в отсутствие соединений; # — достоверное отличие от контроля при $P < 0,01$. * — достоверное отличие от контроля при $P < 0,001$.

мости от наличия или отсутствия нитрогруппы по-разному влиять на транспорт доксорубина. Как показано в работе [13], NO_2 -группа блокирует способность соединения транспортироваться Р-гликопротеином. По-видимому, этим фактом можно объяснить различия в эффектах андростенов на цитостатическое действие доксорубина, так как существует корреляция между степенью резистентности опухолевых клеток и степенью накопления (аккумуляции) доксорубина [14]. Для того чтобы проверить гипотезу о том, что гормональные соединения влияют на транспорт доксорубина, и что эффект зависит от химического строения соединения, на следующем этапе мы изучили влияние андростенов на аккумуляцию доксорубина в клетках MCF-7.

2.1.2. Влияние гормональных соединений на аккумуляцию доксорубина в клетках MCF-7

Данные о влиянии андростенов на аккумуляцию доксорубина в клетках MCF-7 при их кратковременной инкубации (15 мин) с этим антибиотиком представлены на рис. 2.

Как видно, все андростены достоверно снижают накопление доксорубина в клетках MCF-7. В наибольшей степени снижает накопление доксорубина ДГЭА — на 60 % ($P < 0,001$). ДГЭА также снижает цитостатическое действие доксорубина на 11 %. Другие андростены снижают аккумуляцию доксорубина

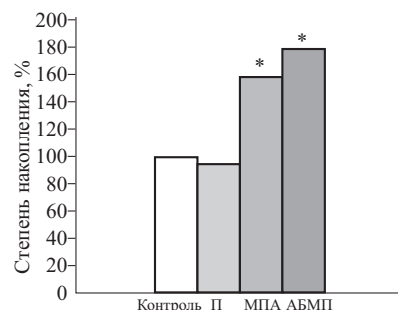


Рис. 3. Влияние прогестинов в концентрации 10^{-6} М на накопление доксорубина в клетках MCF-7. Примечание: контроль — аккумуляция доксорубина в отсутствие соединений; * — достоверное отличие от контроля при $P < 0,05$.

бицина, но либо не влияют, либо усиливают цитостатическое действие доксорубина в МТТ-тесте на жизнеспособность. Это может свидетельствовать о том, что не только процесс накопления доксорубина влияет на реализацию его цитостатического действия. Однако в аналогичном эксперименте с прогестинами выявлена четкая корреляция ($k = 0,7$ при $P < 0,05$) между степенью накопления доксорубина в клетках в присутствии прогестинов и цитостатическим действием доксорубина в МТТ-тесте в присутствии прогестинов. Данные представлены на рис. 3.

Рис. 3 демонстрирует, что синтетические прогестины в большей степени способствуют накоплению доксорубина в опухолевых клетках, чем прогестерон. И в МТТ-тесте МПА и АБМП усиливали цитостатическое действие доксорубина, а прогестерон не влиял на него.

Таким образом, гормональные соединения, изученные в работе, оказывают влияние на транспорт доксорубина в опухолевых клетках, и характер влияния зависит от строения стероидного соединения.

2.2. Влияние андростенов на жизнеспособность фибробластов кожи крыс в комбинации с доксорубином

Влияние андростенов на жизнеспособность фибробластов было изучено также в комбинации с доксорубином, так как известно, что некоторые стероиды, относящиеся к классу андростенов, могут оказывать химиопротективное действие на нормальные клетки, то есть защищать клетки от токсических соединений и радиации [15, 16].

Как и в предыдущих экспериментах, доксорубин вводили в концентрации $5 \cdot 10^{-6}$ М (доксорубин в этой концентрации подавляет жизнеспособность фибробластов на 29 %). Данные представлены в табл. 4.

Как видно, андростены во всех исследуемых концентрациях либо не влияли, либо снижали цитостатическое действие доксорубина на фибробласты. В наибольшей степени эффект подавления цитостатического действия доксорубина выявлен для нитропроизводных андростенов, что может свидетельствовать о том, что в реализации химиопротективного действия исследуемых андростенов ключевую роль играет NO -группа.

Таблица 4
Влияние андростенов в комбинации с доксорубином на жизнеспособность фибробластов кожи крыс, выраженное в процентах ингибирования жизнеспособности клеток

[С], М	ДГЭА	ДГЭАН	АЕД	АЕДН	АЕДДН
10^{-5}	0	-9	-17*	-9	-11*
10^{-6}	-6	-19*	-9	-11*	-19*
10^{-7}	-10	-13	-19	-31*	-18*

* достоверное отличие от контроля при $P < 0,05$; “-” — снижение цитостатического действия доксорубина.

Результаты и их обсуждение

Сравнительный анализ влияния гормональных соединений классов гестагенов, антиэстрогенцитостатиков и андростенов на жизнеспособность клеток рака молочной железы MCF-7 показал, что все исследуемые соединения обладают цитостатической активностью. Концентрационная зависимость выявлена для гестагенов, а наибольший цитостатический эффект выявлен для антиэстрогенцитостатика Ро716 и группы андростенов. Однако андростены обладают цитостатической активностью и в отношении нормальных клеток, тогда как антиэстрогенцитостатики и гестагены не влияют на жизнеспособность нормальных клеток. Этот факт свидетельствует о том, что точки приложения действия исследуемых соединений различны и биоэффект зависит как от типа клеток, так и от структуры соединения. Так, например, рецепторная система, узнающая андростены, точно не определена, так как метаболиты андростенов — эстрогены и андрогены связываются с соответствующими рецепторами, а какой путь метаболизма осуществится быстрее — в каждом конкретном случае или в каждой конкретной клетке — неизвестно [17], и это является предметом дальнейших исследований.

При исследовании влияния гормональных соединений на цитостатический эффект антибиотика доксорубина показано, что все исследуемые соединения за исключением ДГЭА усиливают цитостатическое действие доксорубина на опухолевые клетки MCF-7, причем в наибольшей степени — антиэстрогенцитостатики. В отношении нормальных клеток выявлен защитный, химиопротективный эффект андростенов.

Таким образом, анализ влияния гормональных соединений классов гестагенов, антиэстрогенцитостатиков и андростенов на жизнеспособность опухолевых и нормальных клеток выявил соединения с наибольшим цитостатическим действием в отношении опухолевых клеток — антиэстрогенцитостатики и андростены — и соединения, наиболее безопасные в отношении нормаль-

ных клеток — гестагены и антиэстрогенцитостатики. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности дальнейшего изучения антиэстрогенцитостатика Ро716 как избирательного противоопухолевого средства, а АЕДДН и АЕДН как перспективных химиопротективных средств для химиотерапии с использованием препаратов, подобных доксорубину.

Работа поддержана грантами МК-1173.2005.7, НШ-2933.2006.7

ЛИТЕРАТУРА

1. R. P. Ghatge, B. M. Jacobsen, S. A. Schittone, et al., *Breast Cancer Res.*, **7**(6), 1036 – 1050 (2005).
2. Г. С. Гриненко, В. М. Ржезников, Л. И. Голубовская и др., Патент России 2292209, *Бюл. изобрет.*, № 3 (2007).
3. В. М. Ржезников, Л. И. Голубовская, О. Н. Минайлова и др., Патент России 2139292, *Бюл. изобрет.*, № 28 (1999).
4. Л. Е. Голубовская, З. С. Смирнова, В. Н. Толкачев, В. М. Ржезников, *Биоорганическая химия*, **32**(2), 221 – 223 (2006).
5. В. М. Ржезников, О. Н. Минайлова, Г. В. Шмарина, А. Л. Пухальский, *Мат. VII конгресса “Человек и лекарство”*, (2001), с. 425.
6. T. Kasukabe, J. Okabe-Kado, N. Kato, et al., *Breast Cancer Res.*, **7**(6), R1097 – R1110 (2005).
7. J. L. Weaver, P. S. Pine, A. Aszalos, et al., *Exp. Cell Res.*, **196**(2), 323 – 329 (1991).
8. A. Villalobo, *FEBS J.*, **273**(11), 2329 – 2344 (2006).
9. A. M. Burger, *Cancer Lett.*, **245**(1 – 2), 11 – 21 (2007).
10. Y. Jiang, T. Miyazaki, A. Hondal, et al., *J. Gastroenterol.*, **40**, 490 – 497 (2005).
11. П. В. Сергеев, А. В. Семейкин, Т. А. Федотчева и др., *Бюл. эксперим. биол. мед.*, **136**(11), 519 – 522 (2003).
12. F. Munoz-Martinez, C. P. Reyes, A. L. Perez-Lomas, et al., *Biochim. Biophys. Acta*, **1758**(1), 98 – 110 (2006).
13. M. Salerno, T. Przewloka, I. Fokt, et al., *Biochem. Pharmacol.*, **63**(8), 1471 – 1479 (2002).
14. C. Marbeuf-Gueye, D. Etori, W. Priebe, et al., *Biochim. Biophys. Acta*, **1450**(3), 374 – 384 (1999).
15. K. V. N. Rao, W. Johnson, M. Bosland, et al., *Cancer Res.*, **59**, 3084 – 3089 (1999).
16. R. M. Loria, *Steroids*, **67**, 953 – 966 (2002).
17. S. Ando, F. De Amicis, V. Rago, et al., *Mol. Cell. Endocrinol.*, **193**(1 – 2), 121 – 128 (2002).

Поступила 16.10.06

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE EFFECT OF GESTAGENS, ANTIESTROGENCYTOSTATICS, AND ANDROSTENES ON THE VIABILITY OF TUMOR AND NORMAL CELLS

T. A. Fedotcheva¹, N. L. Shimanovskii¹, Senderovich¹, N. S. Chermhykh¹, A. V. Semeikin¹, V. M. Rzheznikov², L. E. Golubovskaya³, G. S. Grinenko³, V. V. Banin, and P. V. Sergeev¹

¹ State Medical University, Moscow, Russia;

² Center for Drug Chemistry – All-Russia Research Institute of Pharmaceutical Chemistry, Moscow, Russia

³ Scientific Endocrinological Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia;

This study was aimed at the screening of a hormonal agent possessing the maximum cytostatic activity with respect to cancer (MCF-7 breast cancer) cells and the minimum cytostatic activity with respect to normal cells (rat skin fibroblasts). The investigated hormonal substances included gestagens, androstenes and antiestrogencytostatics. It is established that androstenes and antiestrogencytostatics are the most active cytostatics agents against MCF-7 cells. Gestagens and antiestrogencytostatics did not produce any cytostatic action upon fibroblasts. The influence of the hormone substances on cell viability was studied in combination with the cytostatic drug doxorubicin. It has been found that all hormonal substances except dehydroepiandrosterone potentiated the cytostatic action of doxorubicin, antiestrogencytostatics showing the most pronounced effect. Androstenes exhibited a protective effect toward fibroblast by decreasing the cytostatic action of doxorubicin.