Доклинические исследования по препарату «Протефлазид®»

Канцерогенность

Влияние на состояние гена C-MYK

Исследование канцерогенности Протефлазида

Тестирование на канцерогенность содержит следующие исследования:

- тест Эймса (Salmonella typhimurium — штаммы ТА 98, ТА 100) - индукция мутагенеза в индикаторной системе при метаболической активности фракции S-9 печени крыс.

Показано, что Протефлазид не увеличивает частоту генных мутаций, в то же время наблюдается тенденция к уменьшению частоты мутаций. Доказано отсутствие промутагенного влияния препарата.

- антипролиферативная активность лекарственного средства в эксперименте in vivo у белых беспородных мышей на моделях: саркомы Крокера, лимфосаркомы Плисса, лимфолейкоза L 1210, карценомы Герена.

Исследование канцерогенности Протефлазида

- Показано, что при введении per os препарат мало влияет на рост опухолей, однако при парентеральном введении наблюдается торможение роста опухоли от 10 до 40 % в зависимости от модели. При этом существенно увеличивается продолжительность жизни.
- В результате проведенных исследований доказано, что Протефлазид не индуцирует генных мутаций и хромосомных повреждений в клетках, обладает незначительной антитуморозной активностью. Таким образом, **Протефлазид отвечает существующим требованиям относительно канцерогенной безопасности.**

Влияние Протефлазида на состояние гена c-myc в культурах злокачественных лимфоидных клеток человека

- Известно, что некоторые препараты, которые используются в клинической практике для лечения опухолей и лейкозов, например, ингибиторы ДНК-топоизомеразы II, являются индукторами вторичных лейкемий. Такая индукция, вероятно, связана с сайт-специфическими перестройками некоторых генов, а именно гена MLL.
- В последнее время было показано, что некоторые биологически активные вещества, а именно флавоноиды, имеют аналогичное сайт-специфическое рекомбинантное действие, которое реализуется благодаря их влиянию на ДНК-топоизомеразу II (R. Strick et al. 2000).

Влияние Протефлазида на состояние гена c-myc в культурах злокачественных лимфоидных клеток человека

- По мнению авторов, такие эффекты некоторых флавоноидов могут вызывать индукцию первичных лейкемий у новорожденных. Таким образом, активность биофлавоноидов может быть двоякой. Поэтому анализ безопасности каких-либо препаратов, которые содержат флавоноиды, должен учитывать этот аспект проблемы.

- Кроме гена MLL существует также ряд генов, относительно которых в литературе документированы сайт-специфические перестройки, к таким генам относится и ген c-myc (J.F. Riou et al. 1987; Y. Pommier et al. 1992).

Влияние Протефлазида на состояние гена c-myc в культурах злокачественных лимфоидных клеток человека

- Дерегуляция онкогена c-myc в онкогенезе связана с пролиферацией, дифференцированием и гибелью клеток. Показано, что c-myc быстро индуцируется при стимуляции роста и является необходимым при прохождении клеточного цикла. Снижение индукции этого онкогена имеет место при остановке роста и дифференцировании клеток.

- Цель данной работы состояла в определении влияния на ген c-myc препарата Протефлазид, который содержит в своем составе флавоноидные гликозиды.

Влияние Протефлазида на состояние гена c-myc в культурах злокачественных лимфоидных клеток человека

- Данные исследования показали, что продолжительная инкубация клеток Namalwa с Протефлазидом в нетоксической дозе (1.7 мкг/мл в пересчете на кверцитин) не сопровождалась изменениями структуры гена c-myc, о чем свидетельствовала постоянность характера распределения и величины рестрикционных фрагментов при использовании рестриктазы MspI.
- Продолжительная инкубация клеток МТ-4 в присутствии тех же доз Протефлазида сопровождалась лишь незначительными изменениями интенсивности низкомолекулярных фрагментов рестрикционного полиморфизма гена c-myc при использовании той же рестриктазы. Эти изменения регистрировались лишь при первом пассаже и могут свидетельствовать о появлении клона с перестроенным геном c-myc, который в каждом случае не сохранялся в дальнейших генерациях.
- В процессе дальнейшего культивирования в среде, которая не содержала Протефлазид, такие изменения уже не регистрировались, о чём свидетельствуют характер распределения и интенсивность рестрикционых изменений исследуемого гена.

Влияние Протефлазида на состояние гена c-myc в культурах злокачественных лимфоидных клеток человека

- Следует отметить, что концентрации флавоноидов Протефлазида, используемые при проведении этих исследований были более чем на порядок меньшими, нежели в случае таких же концентраций, которые по данным литературы вызывали сайт-специфические перестройки гена MLL (R. Strick et al. 2000), а также концентраций, в которых флавоноиды вызывают торможение пролиферации и апоптоз в линиях опухолевых клеток.

- При использовании препарата в концентрациях, эффективных для проявления антивирусных эффектов и рекомендованных для терапевтического использования, не выявлено изменений гена c-myc.

- Отчет о научно-исследовательской работе «Влияние препарата «Протефлазид» на состояние гена c-myc в культурах злокачественных лимфоидных клеток человека». Институт эпидемиологии и инфекционных болезней (ИЭИБ). Киев, 2002.
- Отчет о научно-исследовательской работе «Изучение мутагенных свойств препарата Протефлазид». Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л. В. Громашевского. Киев, 2002.