

**ИНСТИТУТ КЛИНИЧЕСКОЙ ИММУНОЛОГИИ
СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ РАМН**

НАУЧНЫЙ ОТЧЕТ 1996

ANNUAL REPORT 1996

**INSTITUTE OF CLINICAL IMMUNOLOGY
SIBERIAN BRANCH OF RUSSIAN ACADEMY
OF MEDICAL SCIENCES**

NOVOSIBIRSK 1997

ИЗУЧЕНИЕ ЦИКЛОСПЕЦИФИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА НОВОГО ПРОИЗВОДНОГО ИНДОЛИЛ-3-АЦЕТАТА В СРАВНЕНИИ С ИНДОМЕТАЦИНОМ И ЦИКЛОСПОРИНОМ А

Тузова М. Н.

При изучении эффектов нового препарата в культуре очищенных и неочищенных мышинных спленоцитов, стимулированных ConA, выявлено: при добавлении данного вещества одновременно с митогеном (в 0 час) подавление перехода клеток из фазы G0 в фазу G1 имеет-ся только для T-клеток, пролиферирующих при оптимальной дозе митогена. Пролиферативный ответ спленоцитов на оптимальную дозу митогена через 24 часа достоверно стимулируется данным веществом, что косвенно указывает на тропность к клеткам T-хелперной природы. Влияние связано, скорее всего, с воздействием на экспрессию рецептора к IL-2 в позднюю, постмитотическую, G1 фазу. Пролиферация T-клеток в очищенной популяции подтверждает общую картину преимущественного влияния вещества на раннюю и позднюю G1 фазы клеточного цикла. Сравнение проводилось с индометацином и циклоспорином А. В присутствии макрофагов индометацин усиливает пролиферативный ответ на РНА *in vitro*, причем его влияние особенно выражено при оптимальной и субоптимальной дозах митогена (Kingston A. E., 1984), что согласуется с нашими данными. Эффект другого иммуномодулятора — циклоспорина А — реализуется только при внесении в 0 час к пролиферирующим клеткам, через 24 часа он уменьшается наполовину, а через 48 часов становится недостоверным относительно контроля. Это связано с торможением циклоспорином А вступления клетки в клеточный цикл, что обусловлено блокадой специфического рецептора — циклофилина (Kimball P. K., 1991, Harding M. W., 1989).

Вывод: Механизм действия изучаемого соединения является простагландин-независимым и не связан с индукцией вступления клеток в митотический цикл: он отличается от такового у веществ известного механизма действия — индометацина и циклоспорина А. Воздействие препарата на пролиферирующие *in vitro* клетки реализуется как в начале вступления клетки в митотический цикл, так и через 24 часа от начала деления, и не зависит от выработки белка-циклофилина для перехода из фазы G0 в фазу G1.

STUDY OF THE CYCLOSPECIFIC EFFECT OF NEW INDOLILE-3-ACETATIS DERIVATIVE IN COMPARING WITH INDOMETHACIN AND CYCLOSPORINE A

Tuzova M. N.

While studying the effect of a new preparation in culture of the unseparated and separated mice spleen cells, stimulated with different doses of ConA, we have established the following: when the drug was added to cells simultaneously with mitogen (0 hrs), the optimal-dose proliferation of T-cells was decreased, but when the drug was added 24 hours later than mitogen, the T-cell proliferation was stimulated. The influence might depend upon cells of T-helper nature, and, among their number, on the expression of IL-2 receptor at G1 postmitotic phase. The results obtained in separated spleen cell culture also confirmed this preposition. The comparison was provided with indomethacin and Cyclosporine A. Indomethacin increased the level of proliferation on ConA in unseparated cell culture, and the greatest effect was observed at optimal and suboptimal doses of mitogen (Kingston A. E., 1984). These data were in close correlation with our results. Another immunomodulator — Cyclosporine A — was effective when added simultaneously with mitogen. When it was added 24 hours later than mitogen, there was only a half of primary effect, and 48 hours later its effect became insignificant. It is connected with inhibition the cell entry in cell-dividing cycle by blocking specific receptor — cyclophilline (Kimball P. K., 1991, Harding M. W., 1989).

Resume: Mechanism of hypothetical action of this new indolile-3-acetatis derivative is prostaglandine-independent and it is not linked with entry in cell-dividing cycle, so the mechanism is different from indomethacin. The drug action on in vitro proliferating cells is realized at the beginning of cell cycle and 24 hours later. The mechanism of this new drug is not connected with cyclophylline production for entering G1 phase, so it is different from Cyclosporine A too.