

# ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ СУТОЧНЫХ РЕЖИМОВ ВВЕДЕНИЯ ГАММА-ИНТЕРФЕРОНА НА КЛЕТочНЫЙ СОСТАВ ЛИМФОИДНЫХ ОРГАНОВ САМОК КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ ХРОНИЧЕСКИМ ВОСПАЛЕНИЕМ ВНУТРЕННИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ

Анна Вениаминовна ШУРЛЫГИНА<sup>1</sup>, Татьяна Ивановна ДЕРГАЧЕВА<sup>1</sup>, Игорь Геннадьевич КОВШИК<sup>2</sup>, Елена Владимировна СТАРКОВА<sup>1</sup>, Наталья Григорьевна ПАНТЕЛЕЕВА<sup>1</sup>, Арзу Мирзоевна АБДАЛОВА<sup>3</sup>, Валерий Алексеевич ТРУФАКИН<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ГУ НИИ клинической и экспериментальной лимфологии  
630117, г. Новосибирск, ул. Академика Тимакова, 2

<sup>2</sup>ООО «МедБиоСфера»  
633004, г. Бердск, ул. Химзаводская, 9/2

<sup>3</sup>МСЧ 25  
630091, г. Новосибирск, ул. Александра Невского

<sup>4</sup>ГУ НИИ физиологии СО РАМН  
630117, г. Новосибирск, ул. Академика Тимакова, 4

Проведено исследование хроноэффективности гамма-интерферона ( $\gamma$ -IFN) на модели экспериментального хронического воспаления внутренних половых органов у самок крыс. Обнаружено, что после утреннего введения  $\gamma$ -IFN в паховом и парааортальном лимфоузлах снижается количество нейтрофилов. В подвздошном (регионарном) лимфоузле количество нейтрофилов увеличивается, уменьшается процент CD25+ лимфоцитов, моноцитов/макрофагов. В селезенке снижается содержание CD8+ эффекторов, в тимусе — количество CD25+ и CD8+ клеток. После вечернего введения  $\gamma$ -IFN во всех исследованных органах повышается процент активированных CD25+ клеток. Во всех лимфоузлах снижается количество нейтрофилов, увеличивается процент плазматических и моноцитов/макрофагов. Таким образом, эффективность  $\gamma$ -IFN зависит от времени его введения. Вечерние инъекции цитокина, соответствующие нормальному суточному ритму его эндогенной продукции, оказывают более выраженное противовоспалительное и иммуностимулирующее действие, что приводит к более благоприятному исходу воспаления.

**Ключевые слова:** гамма-интерферон, воспаление, лимфоидные органы, лимфоциты, суточный ритм.

Хронические неспецифические воспалительные гинекологические заболевания (ХНВГЗ) занимают ведущее место в структуре гинекологической патологии [1, 2]. Установлено, что при ХНВГЗ наблюдается изменение иммунной реактивности, изменены показатели как Т-, так и В-звена иммунитета, снижена фагоцитарная и микробицидная активность макрофагов [2, 3], что способствует развитию рецидивов воспалительного процесса и его устойчивости к стандартной антибактериальной и противовоспалительной терапии. В свою очередь развитие иммунопатологического состояния снижает сопротивляемость организма больных и может явиться причиной персистирующего течения воспалительного процесса. Периферические органы иммунной системы (лимфатические узлы, селезенка и лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми оболочками) явля-

ются местом встречи антигена с иммунокомпетентными клетками, распознавания антигена и развития специфического иммунного ответа.

Тип иммунного реагирования и эффективность иммунологических реакций зависят от баланса цитокинов — регуляторных молекул, продуцируемых активированными иммунокомпетентными клетками. Одну из ведущих ролей в механизмах развития воспаления играет гамма-интерферон ( $\gamma$ -IFN), который вырабатывается активированными Т-хелперами 1 типа [4]. При развитии бактериальных инфекций повышенная активность Т-хелперов 1 типа и продукция ими  $\gamma$ -IFN, интерлейкина 2 коррелирует с формированием иммунитета и благоприятным течением заболевания [5]. Введение  $\gamma$ -IFN подавляет воспалительную и аллергическую реакции [6], отменяет иммуносупрессивное состояние, которое возникает при хронической инфек-

Шурлыгина А.В. — д.м.н., профессор, главн.н.с., e-mail: anna\_v\_s@mail.ru

Дергачева Т.И. — д.м.н., профессор, вед.н.с., e-mail: dr-tanja@yandex.ru

Ковшик И.Г. — канд.м.н., директор, e-mail: newbag@ngs.ru

Старкова Е.В. — канд.м.н., зав.лаб., e-mail: starlena2000@mail.ru

Пантелеева Н.Г. — н.с., e-mail: N.G.Panteleeva@iph.ma.nsc.ru

Абдалова А.М. — врач акушер-гинеколог

Труфакин В.А. — академик РАМН, директор НИИ физиологии СО РАМН

ции [7]. В связи с этим в комплексную терапию хронических воспалительных процессов включают иммунокорректирующие препараты.

Ранее нами было показано, что существуют различия в эффективности препаратов тимуса в зависимости от времени суток, когда они применяются [8]. Однако неизвестно, существует ли подобная закономерность для гамма-интерферона. Ответ на этот вопрос способствовал бы оптимизации лечебных схем с использованием интерферонов и их индукторов.

Таким образом, целью настоящего исследования является выяснение хроноэффективности интерферона-гамма при коррекции хронического воспалительного процесса и иммунного статуса в модели экспериментального хронического воспаления внутренних половых органов у самок крыс.

#### Материал и методы

В эксперименте были использованы крысы-самки Вистар весом 150–200 г. У животных была создана модель экспериментального эндометрита, разработанная Старковой Е.В. с соавт. [9].

Крысинный рекомбинантный  $\gamma$ -IFN (Sigma) вводили внутривентрально в дозе 0,1 мкг на 100 г веса животного, начиная с 13-х суток после индукции воспалительного процесса в течение 3-х дней, одной группе животных в 10.00 ч, а другой — в 20.00 ч. В качестве активного контроля использовались крысы, которым вводили растворитель цитокина — 0,95% раствор NaCl (физиологический раствор) — в те же часы суток. В качестве пассивного контроля использовались крысы с воспалением без воздействия. На 16-е сутки (срок перехода воспаления в хроническую фазу) крыс забивали декапитацией под этиловым наркозом и брали для исследования кровь, тимус, селезенку, паховые, почечные и парааортальные лимфоузлы. Кроме того, часть животных была забита на 21-е сутки после начала индукции воспаления для оценки отдаленных результатов (исход воспалительного процесса). Из лимфоидных органов готовили клеточную суспензию при помощи стеклянного гомогенизатора. В крови и суспензии из лимфоидных органов подсчитывали общее количество ядросодержащих клеток в камере Горяева. В мазках, окрашенных по методу Романовского-Гимза, определяли процентное содержание различных клеточных форм. Часть мазков из суспензии лимфоидных органов использовалась для выявления субпопуляций CD8+ и CD25+ при помощи иммуногистохимического метода с применением соответству-

ющих моноклональных антител (BIOSOURCE) и авидин-биотинового набора с пероксидазной меткой (EXTRA-2, Sigma). Реакция проводилась согласно протоколу фирмы-изготовителя реагентов.

Статистическая обработка результатов производилась с помощью программы STATISTICA 5. Достоверность различий между экспериментальными группами оценивали по критерию Манна-Уитни.

Эксперимент выполнен с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директиве Европейского сообщества (86/609/EC).

#### Результаты

После утреннего введения  $\gamma$ -IFN в тимусе происходит резкое снижение общего количества клеток (**табл. 1**). Процент CD8+ и CD25+ тимоцитов сразу после окончания инъекций цитокина (16 сутки воспаления) повышается с последующим снижением к 21 суткам (**табл. 2**). Снижение содержания этих субпопуляций к 21 суткам позволяет предположить их миграцию на периферию и снижение активации клеток центрального органа иммунитета по окончании воспалительного процесса как отдаленный результат действия  $\gamma$ -IFN.

В селезенке процент CD8+ и CD25+ клеток повысился на 16 сутки. К 21 суткам содержание CD8+ спленоцитов снизилось, а процент CD25+ клеток остался повышенным (**табл. 2**).

В подвздошных (регионарных к очагу воспаления) лимфоузлах на 16 сутки снижается процент нейтрофилов, плазмоцитов (**табл. 3**) и CD8+ лимфоцитов, но повышается содержание CD25+ клеток. К 21 суткам содержание CD8+ клеток повышается, количество активированных лимфоцитов (CD25+) также остается повышенным (**табл. 2**).

В паховых лимфоузлах происходит повышение содержания плазмоцитов, нейтрофилов, но снижение процента моноцитов (**табл. 3**). Количество CD8+ эффекторов увеличивается с последующим снижением к 21 суткам. Содержание активированных (CD25+) лимфоцитов уменьшается и остается сниженным в исходе воспалительного процесса (21 сутки) (**табл. 2**).

В парааортальных лимфоузлах возрастает процент лимфоцитов, незрелых плазмоцитов, но снижается содержание моноцитов, нейтрофилов, эозинофилов (**табл. 3**). Процент CD8+ эффекторов повышается с последующим снижением к 21 суткам. Количество активированных лимфоцитов (CD25+), наоборот, уменьшается на 16-е сутки с повышением к 21 суткам (**табл. 2**).

Таблица 1

Общее количество клеток ( $X 10^6$ ) в лимфоидных органах самок крыс с хроническим экспериментальным воспалением внутренних половых органов после введения гамма-интерферона — в разное время суток ( $M \pm SE$ )

Органы	Введение физиологического раствора		Введение интерферона-гамма	
	10.00 ч	20.00 ч	10.00 ч	20.00 ч
Тимус	3175,05±803,54	1828,31±162,99	1104,5±452,2 *	1452,9±324,3 *
Селезенка	1321,65±199,80	1862,42±704,37	1476,53±222,91	1130,97±243,61
Подвздошный лимфоузел	80,44±7,2	50,07±8,94	49,72±13,82	56,27±10,58
Паховый лимфоузел	16,6±1,92	11,55±3,77	11,07±3,44	11,27±2,93
Парааортальный лимфоузел	29,82±8,60	37,13±8,79	49,51±10,18	27,31±7,11

Примечания: \* — значение достоверно ( $p < 0,05$ ) отличается от соответствующего активного контроля (введение физиологического раствора NaCl).

Таблица 2

Процентное содержание CD25+ и CD8+ клеток в лимфоидных органах самок крыс с хроническим экспериментальным воспалением внутренних половых органов после введения интерферона-гамма в разное время суток ( $M \pm SE$ )

Орган	ФР в 10.00 ч		ФР в 20.00 ч		$\gamma$ -IFN в 10.00 ч		$\gamma$ -IFN в 20.00 ч	
	CD25	CD25	CD25	CD8	CD25	CD8	CD25	CD8
16-е сутки воспаления								
Т	32,5±0,04	57,9±0,01	53,1±0,19	54,6±0,001	42,1±0,04*	59,4±0,007*	64,5±0,03*	50,1±0,08*
С	29,6±0,16	43,6±0,02	38,5±0,68	40,3±0,08	34,4±0,02*	46,5±0,03*	56,7±0,38*	47,6±0,03*
л/у1	49,4±0,58	64,3±0,81	70,1±1,02	48,6±0,07	52,6±0,74*	54,7±0,07*	71,9±0,96	38,7±0,35*
л/у2	64,5±0,93	41,9±0,38	72,5±0,51	46,5±0,25	48,3±0,37*	44,6±0,44*	61,5±0,48*	34,5±0,76*
л/у3	47,2±0,54	38,7±0,54	32,1±0,39	42,4±0,94	31,8±0,05*	42,8±0,06*	54,0±0,91*	44,6±0,58*
21-е сутки воспаления								
Т	57,3±0,07	62,4±0,005	43,1±0,01	62,4±0,005	42,7±0,04*	51,7±0,02*	51,2±0,01*	57,8±0,01*
С	42,3±0,04	39,8±0,12	44,5±0,02	39,8±0,12	54,8±0,41*	35,7±0,38*	58,6±0,07*	44,9±0,06*
л/у1	41,8±0,31	40,1±0,56	54,61±0,51	40,1±0,56	56,9±0,64*	46,4±0,09*	72,5±1,01*	52,6±0,98*
л/у2	60,4±0,82	51,6±0,08	46,1±0,05	51,6±0,08	48,5±0,59*	50,7±0,32*	54,3±0,98*	37,4±0,02*
л/у3	43,5±0,75	48,4±0,57	41,2±0,16	48,4±0,57	50,3±0,38*	40,2±0,96*	57,8±1,07*	41,5±0,72*

Примечания: ФР — введение физиологического р-ра NaCl;  $\gamma$ -IFN — введение  $\gamma$ -IFN; Т — тимус, С — селезенка, л/у1 — подвздошный лимфоузел, л/у2 — паховый лимфоузел, л/у3 — парааортальный лимфоузел; \* — значение достоверно ( $p < 0,05$ ) отличается от соответствующего активного контроля (введение физиологического раствора NaCl).

Эту динамику можно интерпретировать как стихание нейтрофильной фазы воспаления и переход к иммунному воспалению [4].

Таким образом, периферические эффекты утреннего введения  $\gamma$ -IFN в хронической фазе воспаления заключаются в стимуляции клеточных и гуморальных иммунных реакций в лимфоузлах и частичном снижении активности нейтрофильной фазы воспаления, которое, однако, не прекращается, а даже усиливается в паховом лимфоузле. В этом же органе отмечено стойкое снижение содержания активированных лимфоцитов и на 16, и на 21 сутки, сопровождающееся падением количества моноцитов/макрофагов и лимфоцитов. В органе системных

иммунных реакций — селезенке — уменьшается содержание эффекторов, но поддерживается активированное состояние спленоцитов. В тимусе — центральном органе иммунопоэза — под влиянием цитокина сначала происходит резкий выброс клеток на периферию, а в исходе воспаления снижается и активация, и генерация эффекторов, то есть тимус «выключается» из поддержания иммунных реакций на периферии.

После вечернего введения  $\gamma$ -IFN в тимусе не меняется количество клеток. Происходит сначала повышение, а к 21 суткам снижение субпопуляции CD8+, так же, как и при утреннем введении цитокина. Количество CD25+ тимо-

Таблица 3

Клеточный состав лимфатических узлов самок крыс на 16-е сутки экспериментального воспаления внутренних половых органов после введения интерферона-гамма ( $M \pm SE$ )

Клетки, %	Введение физиологического раствора		Введение интерферона-гамма	
	10.00 ч	20.00 ч	10.00 ч	20.00 ч
<b>Подвздошный лимфатический узел</b>				
Незрелые плазматические клетки	2,6±0,04	1,3±0,02	0	0
Зрелые плазматические клетки	14,5±0,96	10,3±1,77	4,7±0,95*	16,3±1,54*
Моноциты / макрофаги	5,7±0,07	6,3±0,95	6,9±0,88	9,6±0,91*
Нейтрофилы	0	0	0	1,1±0,02
Эозинофилы	0	0	0	0
<b>Паховый лимфатический узел</b>				
Незрелые плазматические клетки	1,5±0,12	0	2,1±0,75	2,9±0,98
Зрелые плазматические клетки	4,5±1,05	5,6±0,71	8,7±0,54*	12,1±2,07*
Моноциты / макрофаги	6,9±1,11	7,1±0,57	4,4±0,03*	7,7±0,08
Нейтрофилы	0	4,2±0,73	2,1±0,02	0
Эозинофилы	0	2,2±0,05	1,1±0,02	0
<b>Параортальный лимфатический узел</b>				
Незрелые плазматические клетки	5,3±0,95	7,2±1,47	7,7±1,54	5,3±0,95
Зрелые плазматические клетки	12,7±1,54	10,3±1,45	6,2±1,05	18,1±2,95
Моноциты / макрофаги	2,2±0,12	2,7±0,03	0	0
Нейтрофилы	0	0	0	0
Эозинофилы	0	0	0	0

Примечания: \* — значение достоверно ( $p < 0,05$ ) отличается от соответствующего активного контроля (введение физиологического раствора NaCl).

цитов возрастает и остается повышенным до 21 суток (**табл. 2**).

В селезенке динамика CD8+ субпопуляции аналогична таковой в тимусе и при утреннем введении  $\gamma$ -IFN: повышение сразу после окончания инъекций и снижение к 21 суткам воспаления. Процент CD25+ клеток сначала уменьшается, а к 21 суткам увеличивается (**табл. 2**).

В подвздошных лимфоузлах повышается процент моноцитов/макрофагов (**табл. 3**), падает содержание CD8+ эффекторов, которое остается сниженным до 21 суток. Процент активированных CD25+ клеток сначала уменьшается, а к 21 суткам возрастает (**табл. 2**). Такая динамика дает основание предполагать ускорение перехода воспаления в заключительную макрофагальную стадию, снижение активности клеточных иммунных реакций, но сохранение активированного состояния лимфоцитов, что необходимо для нормального протекания репарации [4].

В паховых лимфоузлах полностью исчезают нейтрофилы и эозинофилы, но увеличивается содержание плазмоцитов (**табл. 3**). Процент

CD8+ клеток сначала возрастает, а к 21 суткам резко снижается. Процент активированных CD25+ клеток сначала уменьшается, а к 21 суткам возрастает (**табл. 2**).

В параортальных лимфоузлах на 16 сутки повышается количество моноцитов, плазмоцитов, CD8+ и CD25+ клеток. Полностью исчезают нейтрофилы и эозинофилы (**табл. 2, 3**).

#### Обсуждение

В настоящее время развивается перспективное направление современной фармакологии — хронофармакология, изучающая роль фактора времени в действии лекарственных средств. Хронофармакологический подход позволяет оптимизировать традиционную терапию [10, 11]. Установлено, что окончательный эффект лекарственного вещества представляет интегральную величину хронэстезии (чувствительности ткани органа или мишени в зависимости от времени воздействия) и хронэргии (физиологической реакции исполнительных образований клеток и тканей) с концентрацией вещества на плазматической мембране и внутри клетки. Поэтому при одной и той же стандарт-



ной дозе вещества в зависимости от фазы биоритма (то есть времени применения в течение суток) при его введении могут быть получены разные результаты.

Настоящее исследование показало, что противовоспалительная и иммуностимулирующая эффективность  $\gamma$ -IFN зависит от времени его введения. Вечерние инъекции цитокина приводят к полному прекращению нейтрофильной фазы воспаления и повышению количества моноцитов/макрофагов во всех исследованных лимфоузлах к 21 суткам. Это, во-первых, способствует стимуляции клеточных и гуморальных иммунных реакций, а во-вторых — необходимо для нормального протекания репаративных процессов [4]. К 21 суткам в исходе воспаления снижается выраженность клеточного иммунитета (уменьшается процент CD8+ лимфоцитов-эффекторов), но во всех исследованных органах поддерживается повышенное количество лимфоцитов, экспрессирующих рецепторы к интерлейкину 2 (CD25+), что свидетельствует об активной продукции данного цитокина и также необходимо для регенерации тканей, поврежденных в результате воспаления [12]. В целом исход можно считать более благоприятным, чем после утреннего введения  $\gamma$ -IFN, когда воспаление снижается, но не полностью ликвидируется, клеточные иммунные реакции в регионарных лимфоузлах остаются повышенными, а процессы активации лимфоцитов наблюдаются не во всех исследованных органах. Возможно, что вклад в различия эффектов разных суточных режимов введения цитокина вносит его хронозависимое действие на макрофагальное звено иммунитета. После вечернего применения  $\gamma$ -IFN происходит повышение количества моноцитов/макрофагов в лимфоузлах. Утреннее же воздействие или не влияет на процент моноцитов, или снижает его (паховые и парааортальные лимфоузлы). Это можно объяснить совпадением времени введения цитокина с акрофазой его эндогенного суточного ритма [13], которая у крыс и мышей приходится на вечерне-ночные часы. В результате конечная концентрация  $\gamma$ -IFN в организме оказывается выше, чем при его утреннем применении. Кроме того, при данном режиме воздействия моделируется «нормальный» циркадианный паттерн цитокинового спектра. Действие вечернего введения  $\gamma$ -IFN может также потенцироваться повышенной ночной продукцией мелатонина [14]. И, наконец, более выраженное иммуностимулирующее действие вечернего введения  $\gamma$ -IFN может быть связано

с суточными колебаниями активности макрофагов — его основных клеток-мишеней. У крыс максимум фагоцитарной и микробицидной активности данных клеток приходится на ночные часы [15]. Возможно, активированные в вечернее время макрофаги сильнее реагируют на  $\gamma$ -IFN повышением презентационной функции и продукции интерлейкина 1, что приводит к более выраженной стимуляции каскада иммунных реакций. Так или иначе, вечернее введение  $\gamma$ -IFN в хронической фазе экспериментального воспаления обладает большим иммуностимулирующим и противовоспалительным эффектом, что благоприятно сказывается на исходе воспалительного процесса.

### Литература

1. Кулаков В.И., Воропаева С.Д., Анкирская А.С. Obligatnoanaerobnye mikroorganizmy pri akushersko-ginekologicheskoy patologii // Вестник РАМН. 1996. 2: 26–29.
2. Kulakov V.I., Voropaeva S.D., Ankirskaja A.S. Obligatnoanaerobnye mikroorganizms at a akusherskogynecologic pathology // The Bulletin of Russian Academy of Medical Science 1996. 2 : 26-29.
3. Матвеева Н.К., Лапик Т.Н., Сотникова Е.И. и др. Применение иммунокорректоров в комплексном лечении хронических воспалительных заболеваний внутренних половых органов женщин // Иммунология. 1995. 5: 48–50.
4. Matveeva N.K., Lapik T.N., Sotnikova E.I., et al. Application of immunocorretors in complex treatment of chronic inflammatory diseases of internal genitals of women // Immunology. 1995.5: 48–50.
5. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Оценка иммунного статуса человека в норме и при патологии // Иммунология. 2001. 4: 4–7.
6. Khaitov R.M., Pinegin B.V. Estimation of the immune status of the person in norm{rate} and at a pathology // Immunology 2001. 4: 4-7.
7. Маянский Д.Н. Хроническое воспаление. М.: Медицина, 1991. 271.
8. Majanskiy D.N. Chronic an inflammation. M.: Medicine, 1991. 271.
9. Akanmori B.D., Kurtzhals J.A., Goka B.Q. et al. Distinct patterns of cytokine regulation in discrete clinical forms of Plasmodium falciparum malaria // Eur. Cytokine Netw. 2000. 11: 113–118.
10. Akanmori B.D., Kurtzhals J.A., Goka B.Q. et al. Distinct patterns of cytokine regulation in discrete clinical forms of Plasmodium falci-parum malaria // Eur. Cytokine Nelw. 2000. 11: 113-118.
11. Huang T., MacAry P.A., Wilke T. et al. Inhibitory effects of endogenous and exogenous interferon-gamma on bronchial hyperresponsiveness, allergic inflammation and T-helper 2 cytokines in brown-norway rats // Immunology 1999. 98: 280–288.
12. Didoli G., Revelli S., Davila H. et al. Administration of interferon- $\gamma$  to pregnant rats reverses the depressed adjuvant-induced arthritis of their chronically Trypanos-

oma cruzi-infected offspring // Braz. J. Med. Biol. Res. 1999. 32: 753–760.

8. Труфакин В.А., Шурлыгина А.В. Экспериментально-теоретические предпосылки хроноиммунорекции // Бюл. СО РАМН 2001. 4: 24–26.

Trufakin V.A., Shurlygina A.V. Experimentally of the precondition of the chronoimmunocorrection // Bull. SB RAMS 2001. 4:24-26.

9. Патент № 2142163 Способ моделирования воспалительных заболеваний женских половых органов / Старкова Е.В., Дергачева Т.И., Асташов В.В. 1999 г.

The patent 2142163 Way of modelling of inflammatory diseases of female genitals / Starkova E.B., Dergacheva T.I., Astashov V.V.; 1999г.

10. Арушанян Э.Б. Новые тенденции в хронофармакологии // Экспериментальная и клиническая фармакология 1999. 62: 3–5.

Aruchanjan E.B. New tendencies in chronopharmacology. Experimental and clinical pharmacology 1999. 62:3-5.

11. Литвиненко Г.И., Шурлыгина А.В., Дергачева Т.И. и др. Хронотерапевтический режим применения ридостина в целях коррекции нарушений иммунного

статуса у пациенток с хроническими неспецифическими воспалительными гинекологическими заболеваниями // Росс. вестн. акуш. и гинекол. 2004. 6: 12–15.

Litvinenko G.I., Shurlygina A.V., Dergacheva T.I., et al. Chronotherapeutic a mode of application of ridostin with a view of correction of infringements of the immune status at patients with chronic nonspecific inflammatory gynecologic diseases // Russ. vestn. obstetr. and gynecol. 2004. 6:12-15.

12. Abdullah A., McCauley R.L., Herndon D.N. Stimulation of human dermal fibroblasts with interleukin 2 // J. Burn. Care Rehabil. 1991. 12: 23–25.

13. Arjona A., Boyadjieva N., Sarkar D.K. Circadian rhythms of granzyme B, perforin, IFN- $\gamma$ , and NK cell cytolytic activity in the spleen: Effects of chronic ethanol // J. Immunol. 2004. 172: 2811–2817.

14. Maestroni G.J.M., Conti A. Melatonin and the immune-haematopoietic system. Therapeutic and adverse pharmacological correlates // Neuroimmunomodulation. 1996. 3: 325–332.

15. Hriscu M.L. Modulatory factors of circadian phagocytic activity // Ann. N. Y. Acad. Sci. 2005. 1057: 403–430.

## INFLUENCE OF VARIOUS DAILY MODES OF INTRODUCTION GAMMA-INTERFERON ON CELLULAR STRUCTURE LYMPHOID ORGANS OF FEMALE RATS WITH AN EXPERIMENTAL CHRONIC INFLAMMATION OF INTERNAL GENITALS

Anna Veniaminovna SHURLYGINA<sup>1</sup>, Tatjana Ivanovna DERGACHEVA<sup>1</sup>, Igor Gennadjevich KOVSHIK<sup>2</sup>, Elena Vladimirovna STARKOVA<sup>1</sup>, Natalija Grigorjevna PANTELEEVA<sup>1</sup>, Arzu Mirzoevna ABDALOVA<sup>3</sup>, Valeriy Alekseevich TRUFAKIN<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Institute of clinical and experimental lymphology SB RAMS  
4, Ac. Timakova str., Novosibirsk, 630117

<sup>2</sup>ООО «MedBioSfera»  
9/23, Chimzavodskaja str., Berdsk, 633004

<sup>3</sup>МСП № 25  
1, Alexandr Nevsky str., Novosibirsk, 630091

<sup>4</sup>Institute of physiology SB RAMS  
4, Ac. Timakova str., Novosibirsk, 630117

It is carried out research gamma-interferon ( $\gamma$ -IFN) chronoefficacy on model of an experimental chronic inflammation of internal genitals at female rats. It is revealed, that after morning introduction  $\gamma$ -IFN in inguinal and paraaortal lymph nodes the quantity of neutrophils decreases. In iliac lymph node the amount of neutrophils increases, decreases percent CD25 + lymphocytes and monocytes/macrophages. In a spleen maintenance CD8 + effectors decreases. In a thymus quantity CD25+ and CD8+ cells decreases. After evening introduction  $\gamma$ -IFN in all researched organs the percent activated CD25+ cells raises. In all lymph nodes the amount of neutrophils decreases, the percent of plasmacytes and monocytes /macrophages increases. Thus, efficiency  $\gamma$ -IFN depends on time of its introduction. Evening injections of cytokine, to corresponding his normal daily rhythm of endogenous production, render more expressed anti-inflammatory and immunostimulation action that leads to more favorable outcome of an inflammation.

**Key words:** gamma-interferon, inflammation, lymphoid organs, lymphocytes, daily rhythm.

Kovshik I.G. – cand. med. sciences, director of «MedBioSfera» Ltd, e-mail: newbag@ngs.ru

Starkova E.V. – cand. med. sciences, Head of laboratory, e-mail: starlena2000@mail.ru

Shurlygina A.V. – MD, prof., senior research worker, e-mail: anna\_v\_s@mail.ru

Dergacheva T.I. – MD, prof., leading research worker, e-mail: dr-tanja@yandex.ru

Panteleeva N.G. – research worker, e-mail: N.G.Panteleeva@iph.ma.nsc.ru

Abdalova A.M. – obstetrician-gynecologist

Trufakin V.A. – academician of RAMS, director