 © Авторы статьи / Authors of the article

ФАРМАКОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ/PHARMACOLOGY, CLINICAL PHARMACOLOGY

DOI: https://doi.org/10.60797/IRJ.2026.173.95 EDN: ORTIKU

ИММУНОРЕГУЛЯТОРНЫЕ СВОЙСТВА НОВЫХ ДЕРИВАТОВ ЦИАНОТИОАЦЕТАМИДА В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ МОДЕЛЯХ САХАРНОГО ДИАБЕТА И МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ

Научная статья

Кутенец А.С.[1], Бибик И.В.[2,] *, Бибик Е.Ю.[3], Горохова Е.С.[4], Кривоколыско С.Г.[5]

[2] ORCID : 0000-0003-4053-1431;

[3] ORCID : 0000-0001-7470-608X;

[4] ORCID : 0000-0002-4595-8103;

[5] ORCID : 0000-0001-9879-9217;

[1, 2, 3, 4, 5] Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки, Луганск, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (dr.bibik.i.v[at]yandex.ru)

Предложена: 04.08.2026; Принята: 29.09.2026; Опубликована: 17.11.2026

Аннотация

Несмотря на большое количество иммунотропных препаратов в практической медицине, видится актуальность в моделировании in vivo метаболических нарушений и изучении на данных моделях состояния иммунной системы и новых эффективных средств с высоким профилем безопасности из числа производных цианотиоацетамида, обладающих иммунорегуляторной активностью. *Цель исследования:* изучение иммунотропных свойств новых дериватов цианотиоацетамида при моделировании сахарного диабета и метаболических нарушений с помощью высококалорийной нагрузки и комбинированной пищевой и дексаметазоновой нагрузок путем исследования плотности макрофагов М2 в поджелудочной железе подопытных крыс Wistar.

Материалы и методы. Исследование проводилось на 72 половозрелых крысах-самцах Wistar. В контрольной группе №1 моделировали метаболические нарушения с помощью длительной нагрузки избыточным количеством пальмового масла из расчета 30 г/кг массы тела крыс в дополнение к стандартному суточному питанию + питьевая вода была заменена на 20%-й раствор фруктозы. В контрольной группе №2 была модель пищевой (высокожировой и высокоуглеводной) нагрузки и последующего внутрибрюшинного введения дексаметазона 0,125 мг/кг ежедневно на протяжении 13 дней. Крысам опытных групп осуществляли фармакокоррекцию смоделированных нарушений новыми производными цианотиоацетамида с шифрами AZ-383 и mar-014 из расчета 1,5 мг/кг внутрижелудочно в течение 14 дней. В группах сравнения применялись метформин, атровастатин, имунофан. При выводе крыс из эксперимента выполняли забор поджелудочной железы и иммуногистохимическую детекцию ее гистопрепаратов к CD-163.\

Результаты и их обсуждение. Установлено, что у животных опытных групп под влиянием новых производных цианотиоацетамида с шифрами AZ-383 и mar-014, применяемых в качестве фармакокоррекции смоделированных нарушений, происходило возрастание на 5-25% плотности макрофагов М2 по сравнению с соответствующими контрольными группами крыс. Это может говорить о восстановлении иммунного дисбаланса и подавлении провоспалительных факторов под влиянием изучаемых соединений, что обоснуется предположительными биомишенями соединений, выявленными in silico. *Заключение.* Синтезированные нами производные цианотиоацетамида способны оказывать иммунорегуляторные свойства при моделировании метаболических нарушений, что представляет интерес для дальнейших исследований.

Ключевые слова: иммунитет, иммунотропные свойства, сахарный диабет, метаболические нарушения, пищевая нагрузка, дексаметазон, новые дериваты цианотиоацетамида.

IMMUNOMODULATORY PROPERTIES OF NEW CYANOTHIOACETAMIDE DERIVATIVES IN EXPERIMENTAL MODELS OF DIABETES MELLITUS AND METABOLIC DISORDERS

Research article

Kutenets A.S.[1], Bibik I.V.[2,] *, Bibik Y.Y.[3], Gorokhova E.S.[4], Krivokolisko S.G.[5]

[2] ORCID : 0000-0003-4053-1431;

[3] ORCID : 0000-0001-7470-608X;

[4] ORCID : 0000-0002-4595-8103;

[5] ORCID : 0000-0001-9879-9217;

[1, 2, 3, 4, 5] Lugansk State Medical University named after Saint Luka, Lugansk, Russian Federation

* Corresponding author (dr.bibik.i.v[at]yandex.ru)

Suggested: 04.08.2026; Accepted: 29.09.2026; Published: 17.11.2026

Abstract

Despite the large number of immunotropic drugs in clinical practice, there is a clear need to model metabolic disorders in vivo and to use these models to study the state of the immune system and to identify new, effective agents with a high safety profile from among the cyanothioacetamide derivatives that possess immunoregulatory activity. *Research objective:* to examine the immunotropic properties of new cyanothioacetamide derivatives in models of diabetes mellitus and metabolic

 © Авторы статьи / Authors of the article

disorders induced by a high-calorie diet and a combined dietary and dexamethasone regimen, by analysing the density of M2 macrophages in the pancreas of Wistar rats.

Materials and methods. The research was conducted on 72 sexually mature male Wistar rats. In control group No. 1, metabolic disorders were modelled using a prolonged load of excess palm oil at a rate of 30 g/kg body weight, in addition to the standard daily diet; drinking water was replaced with a 20% fructose solution. In control group No. 2, a dietary (high-fat and high-carbohydrate) load was modelled, followed by intraperitoneal administration of dexamethasone at 0.125 mg/kg daily for 13 days. In the experimental groups, pharmacological correction of the simulated disorders was carried out using new cyano-thioacetamide derivatives, designated AZ-383 and mar-014, at a dose of 1.5 mg/kg administered intragastrically for 14 days. In the control groups, Metformin, Atorvastatin and Immunofan were administered. Upon withdrawal of the rats from the experiment, the pancreas was removed and immunohistochemical detection of CD-163 was performed on the histological sections.

Results and discussion. It was found that in animals from the experimental groups, under the influence of new cyano-thioacetamide derivatives designated AZ-383 and mar-014—used as pharmacological correction for the modelled disorders—there was a 5–25% increase in the density of M2 macrophages compared with the corresponding control groups of rats. This may indicate the restoration of immune imbalance and the suppression of pro-inflammatory factors under the influence of the compounds under study, which is supported by the putative biological targets of the compounds identified in silico. *Conclusion.* The cyano-thioacetamide derivatives we have synthesised are capable of exerting immunoregulatory effects in models of metabolic disorders, which is of interest for further research.

Keywords: immunity, immunotropic properties, diabetes mellitus, metabolic disorders, dietary load, dexamethasone, new cyanothioacetamide derivatives.

Введение

Иммунная система человека включает в себя органы, функцией которых является сохранение генетической индивидуальности организма и его защита от внешних влияний и от внутренних патологических изменений клеток [1]. Иммунная система является сложно организованной и работает во взаимодействии Т-, В-клеток, естественных киллеров, макрофагов и медиаторов (интерфероны, интерлейкины) [1], [2].

Провоспалительные М1-поляризованные макрофаги активируются липополисахаридом и цитокинами Т-хелперов (ТХ-1) — гамма-интерфероном и гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором. М1 макрофаги вырабатывают и секретируют высокий уровень провоспалительных цитокинов, включая фактор некроза опухоли альфа, ИЛ-1α, ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-18, ИЛ-23, низкий уровень противовоспалительного цитокина ИЛ-10 и циклооксигеназу 2 типа. М1 макрофаги также продуцируют оксид азота (NO), реактивные производные кислорода и экспрессируют хемокиновые рецепторы. Благодаря высокой экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости II класса, вспомогательных молекул CD80, CD86 и ИЛ-12 М1-поляризованные макрофаги участвуют в представлении антигена Т-лимфоцитам, способствуют смещению Т-клеточного ответа на ТХ-1- и ТХ-17-типы. М1 макрофаги также экспрессируют ТХ-1-аттрактивные хемокины CXCL9 и CXCL10. Они обладают мощной противомикробной и противоопухолевой активностью, а при переходе в хроническую фазу воспалительного ответа они опосредуют разрушение тканей и нарушение регенерации и заживления ран. Защитой против такого развития событий являются деактивация провоспалительной функции М1 макрофагов и подавление ответа с помощью регуляторных механизмов, обеспечиваемых в том числе альтернативно активированными противовоспалительными М2-поляризованными макрофагами [3], [4].

Противовоспалительные и иммунорегуляторные макрофаги М2 поляризуются и альтернативно активируются под действием цитокинов Т-хелперов (ТХ-2) — ИЛ-4 и ИЛ-13. М2 макрофаги характеризуются низкой выработкой ИЛ-12 и высокой ИЛ-10 и трансформирующего ростового фактора. М2 макрофаги осуществляют фагоцитоз патогенов, удаление погибших клеток, участвуют в восстановлении и ремоделировании, поддержании тканевого гомеостаза, в васкулогенезе, а также в завершающей фазе воспалительного ответа. М2а-подкласс макрофагов может быть индуцирован ИЛ-4 и ИЛ-13-цитокинами, М2b — стимуляцией иммунными комплексами и агонистами Toll-подобных рецепторов, лигандами ИЛ-1-рецептора. Индукторами М2с-подкласса служат глюкокортикоиды и ИЛ-10, М2d-макрофаги индуцируют агонисты Toll-подобных рецепторов через аденозиновый рецептор. М1-/М2-поляризация макрофагов является жестко контролируемым процессом, вовлекающим эпигенетические, посттранскрипционные и метаболические механизмы с участием ряда внутриклеточных сигнальных путей [3], [5], [6].

Для коррекции работы иммунной системы применяют иммунотропные препараты, или иммуномодуляторы, которые влияют на пролиферацию и дифференцировку клеток-предшественников, определяют перемещение клеток из первичных лимфоидных органов во вторичные, из лимфоидных органов в кровяное русло, из кровяного русла в ткани [7], [8], участвуют в процессе презентации и распознавания антигена, определяют функциональную активность иммунокомпетентных клеток, продукцию и секрецию цитокинов, экспрессию их рецепторов и др. [9], [10].

Несмотря на большое количество иммунотропных препаратов в практической медицине, видится актуальность в моделировании in vivo метаболических нарушений и изучении на данных моделях состояния иммунной системы и новых эффективных средств с высоким профилем безопасности из числа производных цианотиоацетамида, обладающих иммунорегуляторной активностью.

Целью исследования было изучение иммунотропных свойств новых дериватов цианотиоацетамида при моделировании сахарного диабета и метаболических нарушений с помощью высококалорийной нагрузки и комбинированной пищевой и дексаметазоновой нагрузок путем исследования плотности макрофагов М2 в поджелудочной железе подопытных крыс Wistar.

 © Авторы статьи / Authors of the article

Методы и принципы исследования

Эксперимент был выполнен на 72 половозрелых крысах-самцах Wistar на базе НИИ экспериментальной биологии и медицины ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко» МЗ РФ. В течение всего эксперимента животные находились под наблюдением, содержались в одинаковых условиях и получали корм и воду в свободном доступе. Дизайн эксперимента был рассмотрен и одобрен на заседании Этического комитета ФГБОУ ВО «ВГМУ имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения РФ, протокол №5 от 18.10.2022 г.

Исследования выполняли по следующему дизайну проводимого нами рандомизированного контролируемого исследования (табл. 1).

Таблица 1 - Дизайн проводимого рандомизированного контролируемого исследования

DOI: https://doi.org/10.60797/IRJ.2026.173.95.1

Экспериментальная группа	Моделирование
Интактная (8 крыс)	Стандартный суточный рацион и вода в свободном доступе.
Контрольная №1 (8 крыс)	Крысы данной группы в дополнение к суточному рациону получали избыточное количество пальмового масла из расчета 30 г/кг массы тела крыс в течение 8 недель, а питьевая вода была заменена на 20%-й раствор фруктозы для формирования комплекса нарушений (модель высококалорийной нагрузки).
Контрольная №2 (8 крыс)	Крысы в дополнение к суточному рациону получали избыточное количество пальмового масла из расчета 30 г/кг массы тела в течение 8 недель + питьевая вода была заменена на 20%-й раствор фруктозы, затем им внутрибрюшинно вводили дексаметазон 0,125 мг/кг ежедневно на протяжении 13 дней (модель пищевой и дексаметазоновой нагрузок).
Опытная №1	Животным моделировали метаболические нарушения с помощью высококалорийной нагрузки, затем проводили фармакокоррекцию в течение 14 дней новым дериватом цианотиоацетамида с шифром AZ-383, вводимым внутрижелудочно в дозировке 1,5 мг/кг.
Опытная №2	Животным моделировали метаболические нарушения с помощью высококалорийной нагрузки, затем проводили фармакокоррекцию в течение 14 дней новым дериватом цианотиоацетамида с шифром mar-014, вводимым внутрижелудочно в дозировке 1,5 мг/кг.
Опытная №3	Животным моделировали метаболические нарушения с помощью последовательной пищевой и дексаметазоновой нагрузок, затем проводили фармакокоррекцию в течение 14 дней новым дериватом цианотиоацетамида с шифром AZ-383, вводимым внутрижелудочно в дозировке 1,5 мг/кг.
Опытная №4	Животным моделировали метаболические нарушения с помощью последовательной пищевой и дексаметазоновой нагрузок, затем проводили фармакокоррекцию в течение 14 дней новым дериватом цианотиоацетамида с шифром mar-014, вводимым внутрижелудочно в дозировке 1,5 мг/кг.
Группа сравнения №1	Животным моделировали метаболические нарушения с помощью высококалорийной нагрузки, затем проводили фармакокоррекцию в течение 14 дней метформином (300 мг/кг массы тела) и аторвастатином (200 мкг/кг массы тела),

 © Авторы статьи / Authors of the article

Экспериментальная группа	Моделирование
	вводимыми внутрижелудочно.
Группа сравнения №2	Животным моделировали метаболические нарушения с помощью последовательной пищевой и дексаметазоновой нагрузок, затем проводили фармакокоррекцию в течение 14 дней метформином (300 мг/кг массы тела) и аторвастатином (200 мкг/кг массы тела), вводимыми внутрижелудочно, а также имунофаном (внутримышечные инъекции препарата производили один раз в день по 0,7 мкг/кг на физиологическом растворе 7-кратно по схеме: на 1, 3, 5, 7, 9 сутки).

Вывод крыс из эксперимента производился путем передозировки ингаляционным наркозом Изофлуран с помощью ветеринарной наркозной станции с испарителем ТЕС-3. Незамедлительно после вывода животных из эксперимента части биоматериала поджелудочной железы были помещены для фиксации в ёмкости с 10% забуференным формалином при комнатной температуре. По истечении 48 часов биоматериал был подвергнут стандартной пробоподготовке — процессу обезвоживания, обезжиривания и пропиткой парафином в гистопроцессоре МТР-120, с последующей заливкой в парафиновые блоки на системе заливки парафином модульной Tissue-Tec-5 (Sakura). Далее изготавливали срезы толщиной 2 мкм для иммуногистохимического анализа. Иммуногистохимическая детекция проводилась к CD-163 с использованием кроличьих моноклональных антител ([EPR19518] ab182422, разведение 1:500). Микропрепараты поджелудочной железы фотографировали и оценивали на аппаратно-программном комплексе для биологических исследований с системой документирования на основе прямого исследовательского микроскопа ZEISS Axio Imager.A2. Репрезентативность выборки достигалась оценкой не менее 40 полей зрения. Количественный и морфометрический анализ результатов иммуногистохимической экспрессии проводили с помощью программы ImageJ 1.51J8.

При проведении статистической обработки полученных результатов эксперимента осуществляли проверку полученных данных на нормальность распределения по критерию Шапиро-Уилка (в онлайн-ресурсе *Shapiro-Wilk Test Calculator https://www.statskingdom.com/shapiro-wilk-test-calculator.html*), так как в каждом случае количество замеров n<50. Установлено, что почти все данные по группам имеют нормальное распределение (значение $p > \alpha$). *Поэтому обработка данных производилась методами параметрической статистики с определением среднего значения* $x_{ср,}$ медианы Me, стандартного отклонения σ (S) в указанном онлайн-ресурсе. Различия сравниваемых величин считали статистически значимыми при p<0,05.

Основные результаты

У животных интактной группы среднее количество макрофагов М2 поджелудочной железы насчитывалось как 165,27±5,4 в 1 мм^2. Плотность макрофагов М2 у животных контрольной группы №1 при моделировании пищевой нагрузки уменьшалась на 15% по сравнению с интактными крысами. При моделировании нарушений с помощью комбинированной высококалорийной и глюкокортикоидной нагрузок (контрольная группа №2) количество макрофагов М2 в 1 мм^2 возрастало на 44% по сравнению с интактными крысами (табл. 2).

Таблица 2 - Средняя плотность макрофагов М2 в 1 мм^2 поджелудочной железы подопытных крыс различных экспериментальных групп

DOI: https://doi.org/10.60797/IRJ.2026.173.95.2

Группа	Среднее количество макрофагов М2 в 1 мм^2
Интактная	165,27±5,4
Контрольная №1 (высококалорийная нагрузка)	140,21±3,9*
Контрольная №2 (пищевая и дексаметазоновая нагрузки)	237,23±5,2*
Опытная №1	160,48±5,1
Опытная №2	172,77±4,9
Опытная №3	258,48±4,2*
Опытная №4	248,44±4,8*
Группа сравнения №1	136,83±4,2*
Группа сравнения №2	261,55±3,8

 © Авторы статьи / Authors of the article

*Примечание: * - – p<0,05 в сравнении с группой интактных животных; ± – стандартное отклонение изучаемого показателя внутри группы животных*

У животных опытных групп под влиянием новых производных цианотиоацетамида с шифрами AZ-383 и mar-014, применяемых в качестве фармакокоррекции смоделированных нарушений, происходило возрастание на 5–25% плотности макрофагов М2 по сравнению с соответствующими контрольными группами крыс (табл. 2), что может говорить о восстановлении иммунного дисбаланса и подавлении провоспалительных факторов под влиянием изучаемых соединений.

В группе сравнения №1 число макрофагов М2 в 1 мм^2 статистически не изменялось по сравнению с контрольной группой №1, что говорит об отсутствии иммунотропных эффектов у метформина и аторвастатина. В группе сравнения №4, где в дополнение к гипогликемическому и гиполипидемическому препаратам использовался имунофан, происходило возрастание числа макрофагов М2 на 10% по сравнению с аналогичным показателем у крыс интактной группы, что можно обосновать тем, что имунофан способствует поляризации и увеличению числа М2 макрофагов, снижает активность провоспалительных М1 клеток, уменьшает уровень цитокинов, которые поддерживают аутоиммунное повреждение островков Лангерганса.

Заключение

Проведенное исследование свидетельствует о возможности оригинальных производных цианотиоацетамида с лабораторными шифрами AZ-383 и mar-014 восстанавливать иммунный дисбаланс и подавлять провоспалительные факторы.

Полученные данные могут быть обусловлены результатами проведённого ранее виртуального биоскрининга. Согласно последнего AZ-383 обладает возможной тропностью к антигену-1, связанному с функцией лимфоцитов (LFA-1), танк-связывающей киназе-1 (TBK1), нерецепторной тирозинкиназе ITK, Toll-подобным рецепторам (TLR) и аденозиновым рецепторам A1, A2a, A2b.

Новое производное цианотиоацетамида с лабораторным шифром mar-014 в ряде исследований in silico показало предположительную аффинность к Ras-специфичным факторам обмена нуклеотидов, ретиноидному орфанному гамма-рецептору (RORγ), Toll-подобным рецепторам (TLR).

Установлено, что длительная высококалорийная нагрузка приводит к уменьшению плотности макрофагов М2 в поджелудочной железе подопытных крыс Wistar, а последовательная пищевая и дексаметазоновая нагрузки ассоциируются с возрастанием макрофагов М2 в поджелудочной железе.

Применение в качестве фармакокоррекции смоделированных нарушений новых дериватов цианотиоацетамида приводило к возрастанию на 5-23% количества макрофагов М2 в 1 мм^2 гистопрепаратов поджелудочной железы, что может говорить об их иммунотропных свойствах, заключающихся в восстановлении иммунного дисбаланса и подавлении провоспалительных факторов, что обоснуется предположительными биомишенями новых соединений, обнаруженными in silico.

Конфликт интересов

Не указан.

Рецензия

Ефременко Е.С., Омский государственный медицинский университет, Омск Российская Федерация
DOI: https://doi.org/10.60797/IRJ.2026.173.95.3

Conflict of Interest

None declared.

Review

Efremenko E.S., Omsk State Medical University, Omsk Russian Federation
DOI: https://doi.org/10.60797/IRJ.2026.173.95.3

Список литературы / References

1. Яглова Н.В. Морфофункциональные изменения тимуса у потомства мышей в период полового созревания и у взрослых особей после однократного иммуностимулирующего воздействия на материнский организм в ранние сроки беременности / Н.В. Яглова, С.С. Обернихин // Иммунология. — 2013. — 34(1). — С. 15–19.

2. Ярилин А.А. Возрастные изменения тимуса и Т-лимфоцитов / А.А. Ярилин // Иммунология. — 2003. — 24 (2). — С. 117.

3. Карзакова Л.М. Основы общей иммунологии / Л.М. Карзакова, С.И. Кудряшов, Т.С. Луткова. — Чебоксары: Изд-во Чуваш. ун-та, 2020. — 200 с.

4. Herman K.E. Overview of secondary immunodeficiency / K.E. Herman, K.L. Tuttle // Allergy Asthma Proc.. — 2024. — 45 (5). — P. 347–354.

5. Усенова О.П. Первичные иммунодефициты: клинико-генетические особенности болезней иммунной дисрегуляции / О.П. Усенова, М.А. Моренко, Е.Ф. Ковзель. // Вестник Казахского Национального медицинского университета; — 2. — Алматы: Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, 2019. — С. 284–288.

6. Ястребова С.А. NSE-позитивные клетки тимуса при введении иммуномодуляторов тактивина и галавита / С.А. Ястребова, С.В. Карымова, В.Е. Сергеева // Acta medica Eurasica. — 2020. — 1. — С. 37–43.

7. Оковитый С.В. Клиническая фармакология иммунодепрессантов / С.В. Оковитый // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. — 2003. — 2 (2). — С. 2–34.

8. Косимов З.О. Иммунотропные препараты / З.О. Косимов, А.Н. Халилов // Экономика и социум. — 2022. — 12(103)-1. — С. 662–665.

 © Авторы статьи / Authors of the article

9. Маркова Т.П. Иммунотропные препараты и адаптогены / Т.П. Маркова // Русский Медицинский Журнал. — 2019. — 8 (I). — С. 60–64.

10. Carrock S. European consensus proposal for immunoglobulin therapies / S. Carrock, J. Kerr, M. Behr-Gross // Eur. J. Immunol.. — 2014. — 44 (8). — P. 2207–14.

Список литературы на английском языке / References in English

1. Yaglova N.V. Morfofunkcional'ny'e izmeneniya timusa u potomstva my'shej v period polovogo sozrevaniya i u vzrosly'x osobej posle odnokratnogo immunostimuliruyushhego vozdejstviya na materinskij organizm v rannie sroki beremennosti [Morphofunctional changes in the thymus of mouse offspring during puberty and in adulthood following a single immunostimulatory exposure of the mother during early pregnancy.] / N.V. Yaglova, S.S. Obernixin // Immunology. — 2013. — 34(1). — P. 15–19. [in Russian]

2. Yarilin A.A. Vozrastny'e izmeneniya timusa i T-limfocitov [Age-related changes in the thymus and T-lymphocytes] / A.A. Yarilin // Immunology. — 2003. — 24 (2). — P. 117. [in Russian]

3. Karzakova L.M. Osnovy' obshhej immunologii [Fundamentals of General Immunology] / L.M. Karzakova, S.I. Kudryashov, T.S. Lutkova. — Cheboksary': Izd-vo Chuvash. un-ta, 2020. — 200 p. [in Russian]

4. Herman K.E. Overview of secondary immunodeficiency / K.E. Herman, K.L. Tuttle // Allergy Asthma Proc.. — 2024. — 45 (5). — P. 347–354.

5. Usenova O.P. Pervichny'e immunodeficity': kliniko-geneticheskie osobennosti boleznej immunnoj disregulyacii [Primary Immunodeficiencies: Clinical and Genetic Features of Immune Dysregulation Disorders] / O.P. Usenova, M.A. Morenko, E.F. Kovzel'. // Bulletin of the Kazakh National Medical University; — 2. — Almaty': Kazaxskij nacional'ny'j medicinskij universitet imeni S.D. Asfendiyarova, 2019. — P. 284–288. [in Russian]

6. Yastrebova S.A. NSE-pozitivny'e kletki timusa pri vvedenii immunomodulyatorov taktivina i galavita [NSE-positive thymic cells following administration of the immunomodulators Tactivin and Galavit] / S.A. Yastrebova, S.V. Kary'mova, V.E. Sergeeva // Acta medica Eurasica. — 2020. — 1. — P. 37–43. [in Russian]

7. Okovity'j S.V. Klinicheskaya farmakologiya immunodepressantov [Clinical Pharmacology of Immunosuppressants] / S.V. Okovity'j // Reviews in Clinical Pharmacology and Drug Therapy. — 2003. — 2 (2). — P. 2–34. [in Russian]

8. Kosimov Z.O. Immunotropny'e preparaty' [Immunotropic drugs] / Z.O. Kosimov, A.N. Xalilov // Economy and Society. — 2022. — 12(103)-1. — P. 662–665. [in Russian]

9. Markova T.P. Immunotropny'e preparaty' i adaptogeny' [Immunotropic drugs and adaptogens] / T.P. Markova // Russian Medical Journal. — 2019. — 8 (I). — P. 60–64. [in Russian]

10. Carrock S. European consensus proposal for immunoglobulin therapies / S. Carrock, J. Kerr, M. Behr-Gross // Eur. J. Immunol.. — 2014. — 44 (8). — P. 2207–14.