

DOI: <https://doi.org/10.23649/JAE.2024.41.13>

**ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА ИНТЕРФЕРОНА ЛЯМБДА НА БЕЛКОВОСИНТЕТИЧЕСКУЮ ФУНКЦИЮ ПЕЧЕНИ КРЫС В УСЛОВИЯХ ИНДУЦИРОВАННОЙ ИММУНОСУПРЕССИИ**

Научная статья

**Хохлова Н.А.<sup>1,\*</sup>, Шабанов Д.И.<sup>2</sup>, Жуков М.С.<sup>3</sup>, Востроилова Г.А.<sup>4</sup>, Корчагина А.А.<sup>5</sup>, Некрасов А.В.<sup>6</sup>**

<sup>1</sup>ORCID : 0000-0001-6861-2554;

<sup>2</sup>ORCID : 0000-0002-1574-1317;

<sup>3</sup>ORCID : 0000-0002-9317-7344;

<sup>4</sup>ORCID : 0000-0002-2960-038X;

<sup>5</sup>ORCID : 0000-0002-8561-417X;

<sup>6</sup>ORCID : 0000-0002-5957-1583;

<sup>1, 2, 3, 4, 5, 6</sup> Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии, Воронеж, Российская Федерация

\* Корреспондирующий автор (nina\_xoxlova[at]mail.ru)

**Аннотация**

Коррекция иммунных дисфункций сельскохозяйственных животных остаётся актуальной задачей ветеринарии. Изменения состояния иммунной системы находятся в тесной связи с системами гомеостаза организма, и, в частности, с метаболизмом белков. Поэтому в данном исследовании нами было изучено влияние рекомбинантного интерферона лямбда на белковый обмен крыс с циклофосфамидиндуцированной иммуносупрессией. Были сформированы три группы белых беспородных крыс по n=10 в каждой. Первая и вторая группы получали внутривентрально инъекции циклофосфамида в курсовой дозе 210 мг/кг. Крысам второй группы на 5-е сутки после завершения введения циклофосфамида внутримышечно вводили препарат интерферона лямбда в дозе 0,1 мл/кг в объеме 0,2 мл двукратно с интервалом 48 ч. Крысы третьей группы выступали в качестве негативного контроля. Используя общепринятые методики в плазме крови крыс изучали некоторые биохимические параметры (содержание общего белка, мочевины, креатинина, активность аспартат- и аланинаминотрансфераз), а также количество общих иммуноглобулинов и белковые фракции. В результате экспериментов у животных с иммуносупрессией наблюдалось угнетение белкового обмена, однако введение интерферона-лямбда приводило к менее выраженным изменениям. Так, в группе II наблюдалось меньшее снижение общего белка на 4% и креатинина на 70% относительно крыс группы I. Также в группе II, в отличие от группы I, не выявлено значимого повышения альфа- и бета- глобулинов относительно показателей контрольной группы. Кроме того количество иммуноглобулинов у крыс из группы II было на 15,4% выше, чем у животных из группы I. Таким образом, применение препарата рекомбинантного интерферона лямбда подопытным крысам показало его иммунопротективные и гепатопротективные свойства в условиях циклофосфамидиндуцированной иммуносупрессии. Препарат интерферона лямбда оказывал корректирующее действие на фракционный состав белка и уровень общих иммуноглобулинов.

**Ключевые слова:** рекомбинантный интерферон лямбда, иммуносупрессия, циклофосфамид, лабораторные крысы, биохимия крови, белковый обмен.

**INFLUENCE OF INTERFERON LAMBDA DRUG ON PROTEIN-SYNTHETIC FUNCTION OF RAT LIVER UNDER CONDITIONS OF INDUCED IMMUNOSUPPRESSION**

Research article

**Khokhlova N.A.<sup>1,\*</sup>, Shabanov D.I.<sup>2</sup>, Zhukov M.S.<sup>3</sup>, Vostroilova G.A.<sup>4</sup>, Korchagina A.A.<sup>5</sup>, Nekrasov A.V.<sup>6</sup>**

<sup>1</sup>ORCID : 0000-0001-6861-2554;

<sup>2</sup>ORCID : 0000-0002-1574-1317;

<sup>3</sup>ORCID : 0000-0002-9317-7344;

<sup>4</sup>ORCID : 0000-0002-2960-038X;

<sup>5</sup>ORCID : 0000-0002-8561-417X;

<sup>6</sup>ORCID : 0000-0002-5957-1583;

<sup>1, 2, 3, 4, 5, 6</sup> All-Russian Scientific Research Veterinary Institute of Pathology, Pharmacology and Therapy, Voronezh, Russian Federation

\* Corresponding author (nina\_xoxlova[at]mail.ru)

**Abstract**

Correction of immune dysfunctions in farm animals remains an urgent task of veterinary medicine. Changes in the state of the immune system are in close connection with the homeostasis systems of the organism, and, in particular, with protein metabolism. Therefore, in this study, we have examined the effect of recombinant interferon lambda on protein metabolism of rats with cyclophosphamide-induced immunosuppression. Three groups of white mongrel rats, n=10 in each group, were formed. The first and second groups received intraperitoneal injections of cyclophosphamide at a course dose of 210 mg/kg. The rats of the second group received intramuscular injection of interferon lambda at a dose of 0.1 ml/kg in a volume of 0.2 ml twice at an interval of 48 h on the 5th day after completion of cyclophosphamide administration. Rats of the third group acted

as negative controls. Using generally accepted methods, some biochemical parameters (content of total protein, urea, creatinine, aspartate and alanine aminotransferase activity), as well as the amount of total immunoglobulins and protein fractions were studied in the blood plasma of rats. As a result of the experiments in immunosuppressed animals, depressed protein metabolism was observed, but the administration of interferon-lambda resulted in less pronounced changes. Thus, in group II there was a smaller decrease in total protein by 4% and creatinine by 70% relative to group I rats. Also in group II, unlike group I, no significant increase in alpha- and beta-globulins was found relative to the control group. In addition, the amount of immunoglobulins in rats from group II was 15.4% higher than in animals from group I. Thus, application of recombinant interferon lambda preparation to experimental rats showed its immunoprotective and hepatoprotective properties under conditions of cyclophosphamide-induced immunosuppression. The drug interferon lambda had a corrective effect on the protein fractional composition and the level of total immunoglobulins.

**Keywords:** recombinant interferon lambda, immunosuppression, cyclophosphamide, laboratory rats, blood biochemistry, protein metabolism.

### Введение

Дисфункции иммунных органов, как у человека, так и у животных, обусловлены многофакторными причинами природного и антропогенного происхождения, а также инфекционными заболеваниями различной этиологии [1].

Современные реалии интенсивного ведения животноводства ставят перед ветеринарной фармакологией задачу поиска, разработки и апробации безопасных и эффективных препаратов для оптимизации иммунологического профиля животных. В качестве таких средств рассматриваются препараты на основе рекомбинантных интерферонов, корригирующих иммунные дисфункции посредством нивелирования дефицита эндогенных регуляторных молекул и воспроизведения их эффектов [2], [3], [4].

Система интерферона представляет собой семейство секретируемых белков, она не имеет ни специализированных клеток, ни органов, и существует в каждой клетке и влияют на широкий спектр физиологических процессов, регулирующих врожденный и адаптивный иммунитет. Интерфероны всех типов образуют тесные прямые и обратные связи с различными компонентами иммунной системы, при этом многообразие их функций свидетельствует о контрольно-регуляторной роли в поддержании гомеостаза [5], [6], [7].

В рамках доклинических фармакологических исследований в качестве экспериментальной модели на лабораторных животных используют вторичный иммунодефицит, индуцированный высокими дозами циклофосфамида [8], [9]. Это позволяет воспроизвести иммуносупрессию и оценить эффекты изучаемых препаратов, как в направлении иммунного ответа, так и сдвигов метаболических процессов в организме в целом.

Целью работы являлось изучение влияния препарата рекомбинантного интерферона лямбда на показатели белкового обмена у лабораторных крыс в условиях индуцированной циклофосфамидом иммуносупрессии в эксперименте.

### Методы и принципы исследования

Исследования были проведены в ФГБНУ «ВНИВИПФиТ» на базе отделов экспериментальной фармакологии и функционирования живых систем, отдела клинико-лабораторных исследований и вивария. Дизайн эксперимента соответствовал требованиям действующих международных и российских законодательных актов и был одобрен биоэтической комиссией организации. Объектом исследования выступал препарат видоспецифичного для крупного рогатого скота рекомбинантного интерферона лямбда с активностью не менее 10000 МЕ/мл (ООО «НПЦ «ПроБиоТех», Республика Беларусь). На основании ранее проведенных экспериментов в рамках доклинических исследований нами была подобрана условно-терапевтическая доза данного препарата, составляющая 0,1 мл/кг.

Биологической тест-системой служили белые беспородные лабораторные крысы разведения вивария ФГБНУ «ВНИВИПФиТ», массой тела 220,0  $\pm$  10%, на которых воспроизводили вторичную иммуносупрессию. Для её моделирования белым лабораторным крысам внутрибрюшинно вводили циклофосфамид («Эндоксан® 200 мг», «Вахтер Oncology GmbH», Германия) в дозе 70 мг/кг, который содержался в растворе объемом 0,5 мл. Указанную дозу вводили трехкратно с интервалом 48 часов (курсовая доза составила 210 мг/кг). Данная доза была выбрана на основании изученных литературных данных открытого доступа и проведенной нами серии экспериментов по отработке модели.

В соответствии с дизайном эксперимента были сформированы 3 группы самок белых лабораторных крыс по 10 животных в каждой:

I группа – иммуносупрессированные крысы;

II группа – иммуносупрессированные крысы, которым на 5-е сутки после третьей инъекции циклофосфамида внутримышечно вводили препарат интерферона лямбда в дозе 0,1 мл/кг в объеме 0,2 мл двукратно с интервалом 48 ч;

III группа – группа контроля, которым вводили изотонический раствор натрия хлорида внутримышечно и внутримышечно аналогично группе II в эквивалентных объемах.

На 24 день эксперимента все задействованные в исследовании животные были подвергнуты эвтаназии, которая осуществлялась посредством передозировки углекислого газа. Далее проводили отбор проб крови из полостей сердца путем его пункции в пробирки с этилендиаминтетрауксусной кислотой. Полученные образцы центрифугировали при температуре +4 °С, со скоростью вращения 2000 об/мин в течение 20 минут для получения плазмы крови.

В плазме крови определяли количество общего белка, мочевины, креатинина, активность ферментов аспартат- и аланинаминотрансфераз (АСТ и АЛТ) – наборами фирмы «Витал» (Санкт-Петербург, РФ). Помимо вышеуказанных показателей, также определяли количество общих иммуноглобулинов и белковые фракции по общепринятым методикам [10].

Для статистической обработки полученных данных использовали пакет программ Statistica v10 (STATsoft, USA) с расчетом средней арифметической (M) и ошибки средней (SE). Сравнение групп проводили с помощью U-теста Майна-Уитни. Статистическая гипотеза считалась достоверной при  $p < 0,05$ .

### Основные результаты

В ходе проведенного эксперимента было установлено, что в группах иммуносупрессированных крыс наблюдалось достоверное снижение содержания общего белка в крови: на 17,3% ( $p < 0,005$ ) (группа I) и 13,9% ( $p < 0,05$ ) (группа II) относительно животных группы контроля (III) (таблица 1). Достоверной разницы между группами иммуносупрессированных крыс установлено не было, различия составляли 4,0%.

Таблица 1 - Показатели белкового обмена у лабораторных крыс в условиях эксперимента

DOI: <https://doi.org/10.23649/JAE.2024.41.13.1>

Показатели	Группы животных		
	I	II	III
Общий белок, г/л	62,3±3,43**	64,8±3,25*	73,5±1,44
Альбумины, г/л	27,2±2,04*	27,7±1,23**	36,5±2,45
Альфа-глобулины, г/л	10,8±0,95*	9,16±0,64	8,09±0,62
Бета-глобулины, г/л	16,1±0,99*	12,9±1,16	13,4±0,95
Гамма-глобулины, г/л	10,7±0,12**	12,5±1,04*	15,6±1,10
АЛТ, Е/л	31,2±3,49**	38,6±1,26** <sup>Δ</sup>	51,0±3,49
АСТ, Е/л	68,1±4,71*	72,8±5,43	81,6±4,71
Креатинин, мкМ/л	13,7±1,33*** <sup>ΔΔΔ</sup>	23,3±0,79***	36,4±2,20
Мочевина, мМ/л	6,68±0,47*	6,10±0,42	5,60±0,18

Примечание: При \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,005$ , \*\*\* $p < 0,0005$  относительно группы контроля (группа III); при <sup>Δ</sup> $p < 0,05$ , <sup>ΔΔΔ</sup> $p < 0,0005$  относительно животных группы I (ЦФ)

Помимо снижения общего белка у животных в иммуносупрессированных группах происходит достоверное снижение уровня альбуминов на 24,1 – 25,5% относительно такого в группе контроля. При этом значения альфа-глобулинов и бета-глобулинов в группе I были выше в 1,3 раза и на 20,1%, соответственно. Необходимо отметить, что в группе II подобные изменения отсутствовали. Однако при этом количество гамма-глобулинов в обеих группах было достоверно снижено относительно контроля на 19,9-31,4%. Разница по данному показателю между группами I и II составляла 14,4% в пользу второй группы, но была статистически недостоверна. Однако, при определении уровня общих иммуноглобулинов (рис. 1), было зафиксировано, что в группе II их значения были достоверно выше группы I на 15,4% ( $p < 0,005$ ), что указывает на корригирующее влияние препарата интерферона лямбда. При сравнении данных показателей со значениями контрольной группы отмечали их уменьшение на 25,9% в группе I и на 12,4% в группе II.

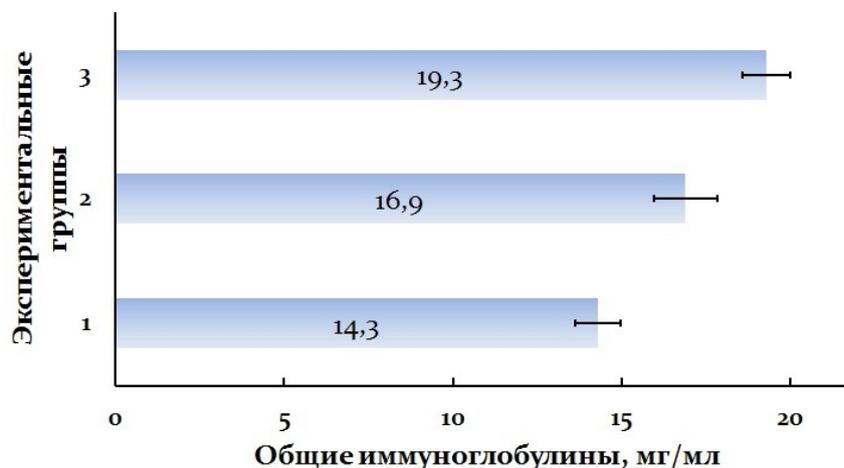


Рисунок 1 - Уровень общих иммуноглобулинов в крови подопытных крыс

DOI: <https://doi.org/10.23649/JAE.2024.41.13.2>

Вместе с вышеуказанными результатами в организме иммуносупрессированных крыс групп I и II было зафиксировано статистически значимое снижение активности аланинаминотрансферазы и аспаргатаминотрансферазы.

В группе I их значения были ниже уровня контроля на 38,8 и 16,5%, а в группе II – на 24,3 и 10,8%, соответственно. При этом различие между этими группами по уровню АСТ и АЛТ составляло 6,5 и 23,7%, соответственно. Количество мочевины при этом в группе I было достоверно повышено на 19,3%, а креатинина – понижено на 62,4% относительно группы контроля. Изменения в группе II были менее выражены и характеризовались увеличением уровня мочевины на 8,2% и снижением креатинина на 36,0%. Эти изменения соотносятся с зафиксированной в эксперименте потерей массы тела у иммуносупрессированных крыс (рис. 2). Измерение массы тела подопытных крыс показало, что в группах I и II отмечали ее снижение к 24 дню эксперимента на 31,0% и 26,5%, соответственно, относительно исходных данных. Разница между этими группами составила 16,9%.

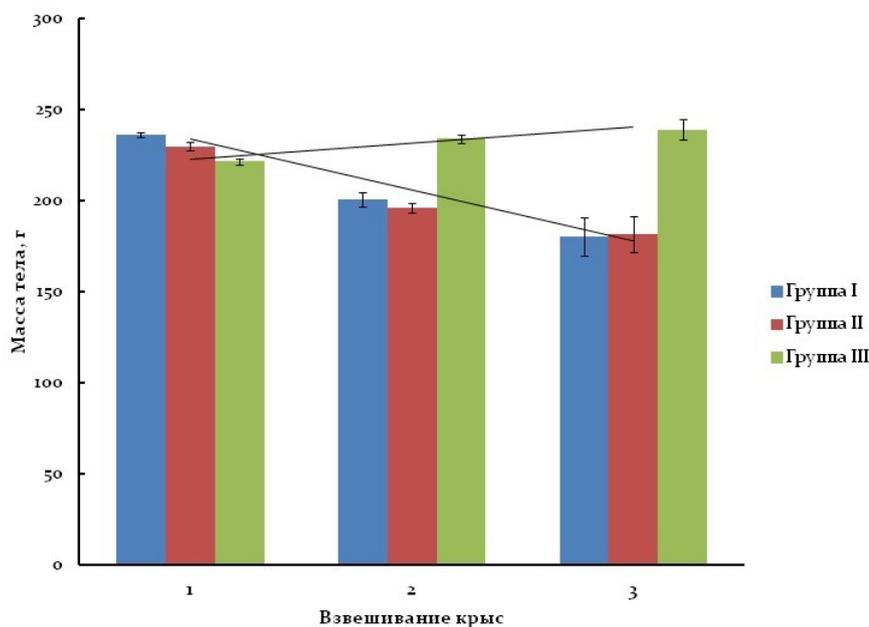


Рисунок 2 - Динамика массы тела подопытных крыс в эксперименте  
DOI: <https://doi.org/10.23649/JAE.2024.41.13.3>

### Обсуждение

Изменение общей иммунореактивности организма под воздействием различных неблагоприятных факторов отражается на фракционном составе плазмы крови. Приоритетным и выполняющим координирующую функцию в метаболизме веществ считается обмен белков. Известно, что применение циклофосфида вызывает нарушение функциональной активности печени и почек, проявляющееся в изменении белково-синтетической активности этих органов, что связано с особенностями взаимодействия алкилирующих веществ с ДНК, нарушающих ее стабильность, вязкость и впоследствии целостность в клетках [11], [12]. В результате моделирования иммуносупрессии циклофосфамидом у крыс происходило угнетение гуморального иммунитета, что подтверждается данными, полученными при определении содержания общих иммуноглобулинов. Однако, помимо иммунологических сдвигов, в организме крыс происходили изменения белкового обмена, которые характеризовались снижением общего белка, фракции альбуминов, креатинина и увеличением уровня мочевины. Мочевина и креатинин представляют собой продукты белкового метаболизма и характеризуют заключительную стадию белкового обмена, то есть распада белка. Выявленные изменения их уровня свидетельствуют об усилении катаболических процессов, сопровождающихся повышенным распадом белка и снижением их синтеза в организме, что сопровождается потерей массы тела. Уменьшение белково-синтетической способности печени в сочетании со снижением активности трансаминаз косвенно указывает на возникновение гепатодепрессивного синдрома. Данные изменения также связаны с непосредственным побочным действием циклофосфида – гепатотоксичностью, нарушением структуры гепатоцитов и функциональной активности органа [13], [14], [15]. Также необходимо отметить, что на фоне применения циклофосфида происходило увеличение альфа- и бета-глобулиновых фракций белка, указывающих на развитие воспалительной реакции, однако применение препарата интерферона лямбда препятствовало возникновению данного процесса. Установлено, что его введение частично нивелировало побочные действия циклофосфида, что выразилось в снижении иммуносупрессивного и гепатотоксического действия и выраженности катаболического эффекта.

### Заключение

Таким образом, применение препарата рекомбинантного интерферона лямбда подопытным крысам показало его иммунопротективные и гепатопротективные свойства в условиях циклофосфамидиндуцированной иммуносупрессии. Это выразилось в нивелировании снижения уровня общих иммуноглобулинов, катаболических процессов и сохранении белкосинтетической функции печени. У иммуносупрессированных крыс препарат интерферона лямбда в условиях эксперимента оказал корригирующее действие на фракционный состав белка крови. Эти изменения можно

связать с активизацией метаболических процессов в организме и мобилизацией резервов для пластических и энергетических затрат под влиянием исследуемого препарата.

### Благодарности

Авторы выражают благодарность за помощь в проведении исследований работникам vivария и отдела клинико-лабораторных исследований ФГБНУ «ВНИВИПФит».

### Конфликт интересов

Не указан.

### Рецензия

Сообщество рецензентов Международного научно-исследовательского журнала  
DOI: <https://doi.org/10.23649/JAE.2024.41.13.4>

### Acknowledgement

The authors express their gratitude to the workers of the vivarium and clinical and laboratory research department of FSBSI "All-Union Research Institute of Non-Communicable Diseases of Animals" for their assistance in conducting the research.

### Conflict of Interest

None declared.

### Review

International Research Journal Reviewers Community  
DOI: <https://doi.org/10.23649/JAE.2024.41.13.4>

### Список литературы / References

1. Шабунин С.В. Изучение иммуотропных эффектов препарата интерферона лямбда при иммуносупрессии, индуцированной циклофосфамидом / С.В. Шабунин, Г.А. Востроилова, Н.А. Хохлова и др. // Достижения науки и техники АПК. — 2023. — Т. 37. — №8. — с. 92-97. — DOI: 10.53859/02352451\_2023\_37\_8\_92.
2. Хохлова Н.А. Токсикологическое исследование препарата интерферона лямбда при его многократном введении белым крысам / Н.А. Хохлова, Г.А. Востроилова, А.А. Корчагина и др. // Ветеринарный фармакологический вестник. — 2023. — 1 (22). — с. 31-46. — DOI: 10.17238/issn2541-8203.2023.1.31.
3. Шабунин С.В. Интерфероны- $\alpha$  и - $\gamma$  в клинической ветеринарной практике при профилактике и лечении инфекционных заболеваний у крупного рогатого скота и свиней (обзор) / С.В. Шабунин, Г.А. Востроилова, Н.А. Григорьева и др. // Аграрная наука Евро-Северо-Востока. — 2022. — 23 (1). — с. 16-35. — DOI: 10.30766/2072-9081.2022.23.1.16-35.
4. Shabunin S. Study of Mutagenic and Antitoxic Properties of Gentabiferon-B / S. Shabunin, V. Gritsyuk, G. Vostroilova et al. // Macedonian Veterinary Review. — 2022. — 45 (1). — p. 79-87. — DOI: 10.2478/macvetrev-2022-0016.
5. Вавиленкова Ю.А. Современные представления о системе интерферона / Ю.А. Вавиленкова // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. — 2012. — 2. — с. 74-82.
6. Aung T. Recent and Future Perspectives on Engineering Interferons and Other Cytokines as Therapeutics / T. Aung, W.S. Grubbe, R.J. Nusbaum et al. // Trends in Biochemical Sciences. — 2023. — 48 (1). — p. 259-273. — DOI: 10.1016/j.tibs.2022.09.005.
7. Ye L. Interferon- $\lambda$  Orchestrates Innate and Adaptive Mucosal Immune Responses / L. Ye, D. Schnepf, P. Staeheli // Nature Reviews Immunology. — 2019. — 19. — p. 614-625. — DOI: 10.1038/s41577-019-0182-z.
8. Гайдай Д.С. Разработка модели иммуносупрессии у кроликов, вызванной внутривенным введением циклофосфамида / Д.С. Гайдай, А.Е. Кательникова, К.Л. Крышень и др. // Лабораторные животные для научных исследований. — 2019. — 2. — DOI: 10.29296/2618723X-2019-02-02.\$.
9. Полюга Н.Л. Характеристика модели циклофосфамидиндуцированной иммуносупрессии у мышей линии Balb/c. Лабораторные животные для научных исследований / Н.Л. Полюга, К.Л. Крышень, Я.Г. Муразов и др. // Лабораторные животные для научных исследований. — 2023. — 1. — DOI: 10.57034/2618723X-2023.01.01.
10. Меньшиков В.В. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник / В.В. Меньшиков, Л.Н. Делекторская, Р.П. Золотницкая — Москва: Медицина, 1987. — 368 с.
11. Мелешкин Н.С. Основные характеристики циклофосфана и его применение в медицине в качестве цитостатического препарата / Н.С. Мелешкин // Международный студенческий научный вестник. — 2017. — 5.
12. Барков С.Ю. Динамика уровня общего белка и альбумина периферической крови крыс при индуцированной иммуносупрессии / С.Ю. Барков // Смоленский медицинский альманах. — 2017. — 1. — с. 26-29.
13. Лушникова Е.Л. Морфологическая характеристика печени при действии циклофосфамида / Е.Л. Лушникова, О.П. Молодых, В.И. Капустина и др. // Фундаментальные исследования. — 2015. — 2-23. — с. 5124-5128.
14. Al-Salih H.A. The Pathological Features of Cyclophosphamide Induced Multi-Organ Toxicity in Male Wister Rats / H.A. Al-Salih, N.M. Al-Sharafi, S.S. Al-Qabi et al. // Systematic Reviews in Pharmacy. — 2020. — 11 (6). — p. 45-49. — DOI: 10.31838/srp.2020.6.10.
15. Востроилова Г.А. Архитектоника паренхиматозных органов белых крыс в условиях индуцированной иммуносупрессии и применения препарата интерферона лямбда / Г.А. Востроилова, Н.А. Хохлова, Е.В. Михайлов и др. // Международный вестник ветеринарии. — 2023. — 4. — с. 161-172. — DOI: 10.52419/issn2072-2419.2023.4.145.

### Список литературы на английском языке / References in English

1. Shabunin S.V. Izuchenie immunotropnyh effektov preparata interferona ljambda pri immunosupressii, indutsirovannoj tsiklofosfamidom [Study of the Immunotropic Effects of the Drug Interferon Lambda in Immunosuppression Induced by Cyclophosphamide] / S.V. Shabunin, G.A. Vostroilova, N.A. Hohlova et al. // Achievements of Science and Technology in Agro-industrial Complex. — 2023. — Vol. 37. — №8. — p. 92-97. — DOI: 10.53859/02352451\_2023\_37\_8\_92. [in Russian]

2. Hohlova N.A. Toksikologicheskoe issledovanie preparata interferona l'jambda pri ego mnogokratnom vvedenii belym krysam [Toxicological Study of the Interferon Lambda Preparation at Its Multiple Administration to White Rats] / N.A. Hohlova, G.A. Vostroilova, A.A. Korchagina et al. // Bulletin of Veterinary Pharmacology. — 2023. — 1 (22). — p. 31-46. — DOI: 10.17238/issn2541-8203.2023.1.31. [in Russian]
3. Shabunin S.V. Interferony- $\alpha$  i - $\gamma$  v klinicheskoy veterinarnoy praktike pri profilaktike i lechenii infektsionnyh zabolevanij u krupnogo rogatogo skota i svinej (obzor) [Interferons- $\alpha$  and - $\gamma$  In Clinical Veterinary Practice in the Prevention and Treatment of Infectious Diseases in Cattle and Pigs (a review)] / S.V. Shabunin, G.A. Vostroilova, N.A. Grigor'eva et al. // Agricultural Science of Euro-North-East. — 2022. — 23 (1). — p. 16-35. — DOI: 10.30766/2072-9081.2022.23.1.16-35. [in Russian]
4. Shabunin S. Study of Mutagenic and Antitoxic Properties of Gentabiferon-B / S. Shabunin, V. Gritsyuk, G. Vostroilova et al. // Macedonian Veterinary Review. — 2022. — 45 (1). — p. 79-87. — DOI: 10.2478/macvetrev-2022-0016.
5. Vavilenkova Ju.A. Sovremennye predstavlenija o sisteme interferona [Modern Conception of Interferon System] / Ju.A. Vavilenkova // Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. — 2012. — 2. — p. 74-82. [in Russian]
6. Aung T. Recent and Future Perspectives on Engineering Interferons and Other Cytokines as Therapeutics / T. Aung, W.S. Grubbe, R.J. Nusbaum et al. // Trends in Biochemical Sciences. — 2023. — 48 (1). — p. 259-273. — DOI: 10.1016/j.tibs.2022.09.005.
7. Ye L. Interferon- $\lambda$  Orchestrates Innate and Adaptive Mucosal Immune Responses / L. Ye, D. Schnepf, P. Staeheli // Nature Reviews Immunology. — 2019. — 19. — p. 614-625. — DOI: 10.1038/s41577-019-0182-z..
8. Gajdaj D.S. Razrabotka modeli immunosupressii u krolikov, vyzvannoj vnutrivennym vvedeniem tsiklofosfamida [Development of a Model of Immunosuppression in Rabbits Caused by Intravenous Administration of Cyclophosphamide] / D.S. Gajdaj, A.E. Katel'nikova, K.L. Kryshen' et al. // Laboratory Animals For Science. — 2019. — 2. — DOI: 10.29296/2618723X-2019-02-02.\$\$. [in Russian]
9. Poljuga N.L. Charakteristika modeli tsiklofosfamidindutsirovannoj immunosupressii u myshej linii Balb/c. Laboratornye zhivotnye dlja nauchnyh issledovanij [Characteristics of the Cyclophosphamide-induced Immunosuppression Model in Balb/c mice] / N.L. Poljuga, K.L. Kryshen', Ja.G. Murazov et al. // Laboratory Animals for Science. — 2023. — 1. — DOI: 10.57034/2618723X- 2023.01.01. [in Russian]
10. Men'shikov V.V. Laboratornye metody issledovanija v klinike: Spravochnik [Laboratory Research Methods in the Clinic: A reference book] / V.V. Men'shikov, L.N. Delektorskaja, R.P. Zolotnitskaja — Moskva: Meditsina, 1987. — 368 p. [in Russian]
11. Meleshkin N.S. Osnovnye karakteristiki tsiklofosfana i ego primenenie v meditsine v kachestve tsitostaticheskogo preparata [The Main Characteristics of Cyclophosphane and Its Use in Medicine as a Cytostatic Drug] / N.S. Meleshkin // International Student Scientific Bulletin. — 2017. — 5. [in Russian]
12. Barkov S.Ju. Dinamika urovnja obshchego belka i al'bmina perifericheskoy krovi krys pri indutsirovannoj immunosupressii [Dynamics of Total Protein and Albumin of Peripheral Blood in Rats under Induced Immunosuppression] / S.Ju. Barkov // Smolensk Medical Almanac. — 2017. — 1. — p. 26-29. [in Russian]
13. Lushnikova E.L. Morfologicheskaja karakteristika pečeni pri dejstvii tsiklofosfamida [Morphological Characteristics of the Liver under the Influence of Cyclophosphamide] / E.L. Lushnikova, O.P. Molodyh, V.I. Kapustina et al. // Fundamental Research. — 2015. — 2-23. — p. 5124-5128. [in Russian]
14. Al-Salih H.A. The Pathological Features of Cyclophosphamide Induced Multi-Organs Toxicity in Male Wister Rats / H.A. Al-Salih, N.M. Al-Sharafi, S.S. Al-Qabi et al. // Systematic Reviews in Pharmacy. — 2020. — 11 (6). — p. 45-49. — DOI: 10.31838/srp.2020.6.10.
15. Vostroilova G.A. Arhitektonika parenhimatoznyh organov belyh krys v uslovijah indutsirovannoj immunosupressii i primenenija preparata interferona l'jambda [Architectonics of Parenchymal Organs of White Rats under Conditions of Induced Immunosuppression and the Use of Interferon Lambda] / G.A. Vostroilova, N.A. Hohlova, E.V. Mihajlov et al. // International Journal of Veterinary Medicine. — 2023. — 4. — p. 161-172. — DOI: 10.52419/issn2072-2419.2023.4.145. [in Russian]