

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/258817114>

Пидотимод: механизм действия и эффективность при респираторных инфекциях

Article · August 2008

CITATIONS

0

READS

342

1 author:



Alexander Viktor Karaulov

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

166 PUBLICATIONS 118 CITATIONS

SEE PROFILE

Some of the authors of this publication are also working on these related projects:



Immunodeficiency [View project](#)



Mucosal immunity [View project](#)

А.В. Караулов

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова

Комментарий к статье А.В. Караулова, Д.В. Кокушкова «Пидотимод: механизм действия и эффективность при респираторных инфекциях»



Ведущий рубрики:

Караулов Александр Викторович, чл.-корр. РАМН, заведующий кафедрой клинической иммунологии и аллергологии факультета послевузовского профессионального образования (врачей) Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова
Адрес: 119992, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, тел. (495) 395-64-97

ризованы основные клинические исследования пидотимода, которые были проведены в ряде стран и убедительно показали эффективность и безопасность данного препарата у детей, начиная с 3 лет.

Прошло несколько месяцев, мы начали наблюдения, у нас появился собственный клинический опыт применения препарата, появились и новые вопросы по особенностям его действия на систему иммунитета, что заставило нас не только приступить к собственным исследованиям, но и уточнить механизмы его действия. Очевидно, что успех иммунотерапии пидотимодом основан на его физиологическом действии в отношении ключевых параметров врожденного и адаптивного иммунитета, что позволяет использовать его как для профилактики, так и для терапии респираторных инфекций. К сожалению, многие врачи не совсем ясно представляют возможности современной иммунодиагностики и иммунотерапии, ориентированы на традиционные представления о недостаточной эффективности иммунотерапии и значительной опасности, которая возникает при использовании иммуностимуляторов.

2008 год ознаменовался появлением в России нового иммуномодулятора, применяемого преимущественно для профилактики и лечения респираторных инфекций у детей. В рамках XII Конгресса педиатров России состоялся симпозиум «Иммунитет и рецидивирующие респираторные инфекции у детей», на котором впервые были представлены данные по новому иммуномодулятору — пидотимоду (Иммунорикс). Профессор Л.С. Намазова представила основные принципы и методы доказательной медицины в педиатрии и отметила, что лишь для немногих иммуномодуляторов доказана эффективность при их применении при респираторных инфекциях у детей. В последующих докладах были охарактеризованы основные клинические исследования пидотимода, которые были проведены в ряде стран и убедительно показали эффективность и безопасность данного препарата у детей, начиная с 3 лет.

Во многом это объясняется традиционными представлениями о том, что большинство изменений в иммунном статусе ребенка отражают лишь этапы становления иммунной системы, а частые респираторные инфекции неизбежны и их можно предотвратить закаливанием, улучшением экологии и другими методами диспозиционной профилактики. Между тем, высокую частоту респираторных болезней нельзя рассматривать как онтогенетическую целесообразность. Тем более, что достаточно четко установлено — часто болеющие дети отличаются от здоровых по ключевым параметрам врожденного и адаптивного иммунитета.

Вызывает тревогу другая проблема — проблема выбора иммуномодулятора. В России уже зарегистрировано 468 препаратов из 26 стран, из которых около 100 иммуномодуляторов достаточно активно применяются у детей и взрослых. Многие из этих препаратов назначаются с целью «коррекции иммунного статуса». К сожалению, такой односторонний подход активно представлен не только в публикациях, но и в некоторых книгах, изданных в этом году. Это неминуемо приводит к дискредитации идеи иммунотерапии, когда препараты с недоказанной эффективностью используются необоснованно, а применение иммуномодуляторов с доказанной эффективностью сужается рамками коррекции отдельных иммунологических показателей.

Сохраняется другая тенденция упрощения иммунотерапии, когда малоизученные препараты начинают бесконтрольно применяться с целью коррекции неких мифических транзиторных изменений иммунитета, которые могут возвращаться к норме при последующих исследованиях без применения каких-либо препаратов. В то время как лишь несколько иммуномодуляторов обладают доказанной эффективностью и могут применяться у детей при респираторных инфекциях. В связи с этим можно поддержать тех врачей, которые считают иммуномодуляторы препаратами второй линии в плане лечения респираторных инфекций, успех применения которых в комплексном лечении данной группы болезней обусловлен восстановлением ключевых механизмов иммунного ответа, определяющих выздоровление ребенка. Безусловно, профилактическая направленность действия иммуномодуляторов достаточно шире, но и данный вид профилактики должен основываться на клинических данных. Поэтому наша статья наряду с анализом лучших работ по клиническим испытаниям пидотимода представляет результаты фундаментальных исследований механизмов действия препарата и его место среди других эффективных препаратов в профилактике и терапии респираторных инфекций.

А.В. Караулов, Д.В. Кокушков

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова

Пидотимод: механизм действия и эффективность при респираторных инфекциях

ПРОВЕДЕН АНАЛИЗ ИССЛЕДОВАНИЙ МЕХАНИЗМА ДЕЙСТВИЯ НОВОГО ИММУНОМОДУЛЯТОРА — ПИДОТИМОДА (ИММУНОРИКСА). ПОКАЗАНО РАЗНОНАПРАВЛЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ ИММУНОМОДУЛЯТОРА В ОТНОШЕНИИ ВРОЖДЕННОГО И АДАПТИВНОГО ИММУНИТЕТА. НА ОСНОВЕ РАНЕЕ ПРОВЕДЕННЫХ ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПРЕДЛОЖЕНА НОВАЯ КОНЦЕПЦИЯ МОЛЕКУЛЯРНЫХ И КЛЕТОЧНЫХ МЕХАНИЗМОВ ДЕЙСТВИЯ ПИДОТИМОДА. ПРЕДСТАВЛЕНЫ РЕЗУЛЬТАТЫ МЕЖДУНАРОДНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПИДОТИМОДА У ДЕТЕЙ С РЕКУРРЕНТНЫМИ РЕСПИРАТОРНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ИММУНОМОДУЛЯТОРЫ, ПИДОТИМОД, ОСТРЫЕ РЕСПИРАТОРНЫЕ ИНФЕКЦИИ, ДЕТИ.

Контактная информация:

Караулов Александр Викторович,
чл.-корр. РАМН,
заведующий кафедрой клинической
иммунологии и аллергологии
факультета послевузовского
профессионального образования
(врачей) Московской медицинской
академии им. И.М. Сеченова,
заведующий отделом физиологии
и патологии иммунной системы
Международного Университета «Дубна»
Адрес: 119992, Москва,
ул. Трубцкая, д. 8, стр. 2,
тел. (495) 395-64-97
Статья поступила 05.04.2008 г.,
принята к печати 14.08.2008 г.

Иммуномодуляторы широко применяют при респираторных инфекциях в ряде стран, в том числе и в России. Многие исследователи рассматривают использование препаратов этой группы как один из самых перспективных способов предотвращения респираторных инфекций, снижения тяжести их течения и профилактики возможных осложнений [1–3]. Основные принципы иммунотерапии, возможности ее сочетания с антибактериальной и противовоспалительной терапией были сформулированы еще в начале 1980-х гг., однако их практическая реализация была затруднительной вследствие отсутствия безопасных и эффективных иммуномодуляторов [4]. В последующие годы были разработаны многие новые иммуностроительные средства с различными химическим строением и механизмом действия; в ряде рандомизированных и нерандомизированных клинических исследований были установлены клиническая эффективность и малая частота побочных эффектов некоторых из этих препаратов, что послужило основанием для их широкого внедрения в педиатрическую практику [5–7]. В то же время анализ международных клинических исследований, посвященных использованию иммуномодуляторов у детей, с позиций доказательной медицины убедительно демонстрирует, что только небольшая часть этих препаратов может быть отнесена к средствам выбора для иммунопрофилактики острых респираторных инфекций. В частности, к таким препаратам следует отнести топические бактериальные лизаты [8]. Клиническая эффективность препаратов этой группы обусловлена их влиянием на ключевые показатели местного иммунитета [9]. Применение других иммуномодуляторов при респираторных инфекциях у детей требует тщательного обоснования, которое должно основываться как на

анализе механизмов их действия, так и на доказательствах их эффективности и безопасности. Следует внимательно изучить международный опыт, рекомендации экспертов ВОЗ и с осторожностью применять у детей цитокины, индукторы интерферонов и некоторые другие группы иммуномодулирующих препаратов [10]. Для профилактики и лечения респираторных инфекций в современной классификации ВОЗ указан лишь один препарат — пидотимод, анализ механизмов действия которого, наряду с обзором ряда международных клинических исследований, представлен в настоящей статье [11].

СТРУКТУРА И МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ПИДОТИМОДА

Пидотимод (Имунорикс) — синтетический пептидный иммуномодулятор. Препарат обладает высокой биодоступностью при пероральном использовании: пик его концентрации в плазме крови достигается через 1,5 ч после приема, биодоступность составляет 43–45% независимо от дозы. Период полураспада — 4 ч, с мочой выводится 95% вещества. Кумуляция или самоиндукции для препарата не характерны. **Данные экспериментальных исследований подтверждают истинный иммуномодулирующий эффект пидотимода, то есть влияние только на нарушенные функции иммунной системы. Пидотимод существенно повышает активность фагоцитов, в том числе макрофагов и нейтрофилов, а также естественных киллеров (NK-клеток), которые обеспечивают противовирусный и противоопухолевый иммунитет [12–15].**

Протективный эффект препарата проявляется уже на 5-е сутки после начала введения, причем выраженность защитного действия против бактериальных инфекций сопоставима или превышает таковую у многих других иммуномодулирующих средств; также следует отметить наличие у препарата синергизма с антибиотиками из группы β-лактамов [16, 17].

In vivo пидотимод оказывает более сложное действие на иммунную систему. Любой специфический иммунный ответ индуцируют антиген-презентирующие клетки, в первую очередь макрофаги, причем выделяемые ими цитокины оказывают влияние на многие клетки. Следовательно, повышение пидотимодом функциональной активности макрофагов на уровне целостного организма приводит к усилению как клеточного, так и гуморального иммунитета: нормализуются содержание В и Т лимфоцитов, их ответ на митогены, реакция гиперчувствительности замедленного типа и др. [18].

В экспериментах на крысах разного возраста установлено, что пидотимод восстанавливал активность Т лимфоцитов и продукцию интерлейкина 2 (ИЛ 2) только у старых животных, не изменяя нормальные параметры иммунитета, то есть проявлял истинный иммуномодулирующий эффект [19]. Кроме того, препарат усиливает образование важнейшего противовирусного цитокина — γ-интерферона.

Пидотимод *in vitro* уменьшает экспрессию CD 30 [20]. Фенотип CD 30 напрямую связан с Th2-клетками, активность которых повышена у больных атопической бронхиальной астмой, следовательно, препарат способен изменять дифференцировку Th1-/Th2-клеток в сторону первых [3]. Указанное предположение подтверждает и тот факт, что препарат увеличивает продукцию γ-интерферона и снижает образование ИЛ 4.

Молекулярный механизм действия пидотимода пока изучен недостаточно, тем не менее, некоторые сведения уже получены. На экспериментальной модели установлено, что физиологический процесс старения сопровождается снижением экспрессии генов ряда цитокинов (ИЛ 2 и др.).

Существуют данные, что эти процессы имеют место при старении и у человека. Пидотимод усиливал экспрессию генов ИЛ 2 и фактора некроза опухоли α (ФНО α) в клетках селезенки старых крыс во время экспериментального токсического шока [19]. Это протективное усиление экспрессии может быть связано как с модификацией скорости транскрипции гена, так и с посттранскрипционной стабилизацией уровня матричной РНК. Также наблюдали нормализующее действие пидотимода на уровень матричной РНК ФНО α у старых животных вне зависимости от инфицирования, что также подтверждает протективный эффект препарата. В другом исследовании изучены эффекты препарата *in vitro* на функциональную активность эффекторов противоопухолевого иммунитета [21]. Препарат стимулировал пролиферативную активность Т-клеток в ответ на митогены. Усиление пролиферативного ответа можно объяснить презентацией дипептида пидотимода вместе с антигенами главного комплекса гистосовместимости антигенпрезентирующими клетками, что стимулирует ответ Т-клеток на поликлональные антигены. Данный эффект отсутствует при высоких концентрациях препарата, в отличие от усиления экспрессии ИЛ 2, которое наблюдали при всех тестируемых дозах препарата. Важно отметить, что изученные параметры не достигают нормальных значений вследствие наличия дефектов на уровне передачи сигналов, отмеченных в Т клетках онкологических больных [22]. Наконец, при исследовании иммуномодулирующей активности пидотимода было показано, что пидотимод предотвращает апоптоз тимоцитов, вызываемый биологическими и химическими агентами [15].

Таким образом, проведенные исследования позволяют отнести пидотимод к иммуномодуляторам, реализующим свои эффекты на разных этапах иммунного ответа, что обосновывает его применение как в острой фазе болезни, так и для профилактики частых респираторных инфекций.

ОПЫТ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

В последние два десятилетия проведено более полусотни контролируемых клинических исследований, посвященных оценке эффективности пидотимода, причем у многих из них одновременно изучали влияние препарата на многие показатели иммунной системы. **Эффективность препарата в педиатрии исследована более чем у 3200 пациентов с острыми и рецидивирующими респираторными инфекциями.**

В одном из первых двойных слепых плацебо контролируемых исследований оценена эффективность и переносимость препарата у больных с частыми фаринготонзиллярными инфекциями [23]. В исследовании участвовали 416 детей 3–14 лет (55% мальчиков, 45% девочек). Доза пидотимода составляла 400 мг в сут перорально, длительность курса — 2 мес. После окончания приема препарата или плацебо пациентов наблюдали еще в течение 3 мес для оценки эффективности терапии (частота и продолжительность рецидивов инфекций). Установлено, что пидотимод значительно снижал количество рецидивов инфекции, как во время лечения (186 случаев vs. 278 в группе плацебо, $p < 0,01$), так и в период наблюдения (129 vs. 276, $p < 0,01$) (рис. 1). Также отмечено значительное сокращение количества дней с лихорадкой (рис. 2). Переносимость препарата была хорошей, побочные эффекты были незначительными и быстро проходили. Кроме того, установлено, что иммунотерапия пидотимодом уменьшала финансовые затраты семьи на лечение эпизодов острых респираторных инфекций.

ВАРИАНТОВ МНОГО ...

Рис. 1. Общее количество случаев болезни в течение периода лечения и периода наблюдения

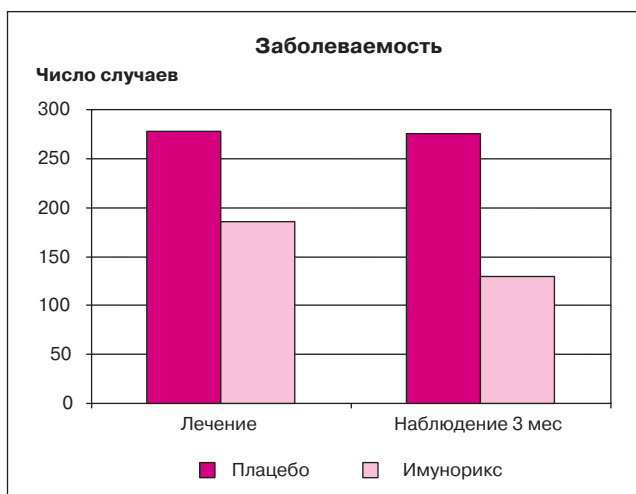
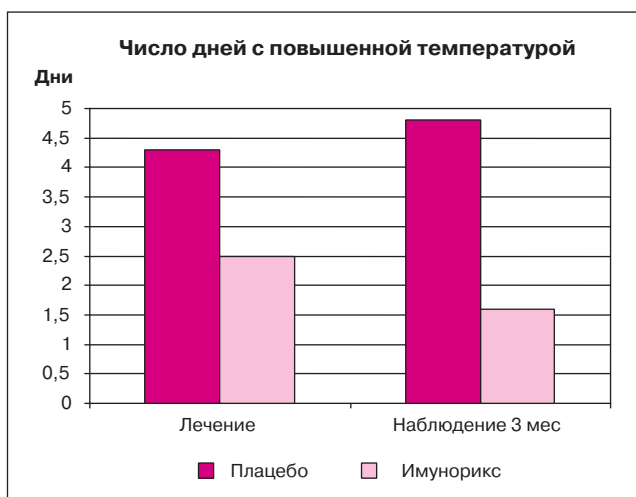


Рис. 2. Количество дней с повышенной температурой тела во время периодов лечения и последующего наблюдения



В других исследованиях изучены такие практически важные показатели как длительность эпизодов заболевания в целом и лихорадочного периода в частности, потребность в назначении антибиотиков и/или антипиретиков. На фоне приема пидотимода отмечено снижение на 20% частоты рецидивов, по сравнению с группой плацебо. Была обнаружена значительная разница между группами по длительности лихорадочного состояния (1,8–2,8 дня на фоне приема пидотимода и 2,8–3,2 дня при приеме плацебо, $p < 0,01$) [24]. Активация защитных реакций организма под воздействием пидотимода позволила значительно уменьшить время пропусков в школе, а также время, проведенное в медицинских учреждениях. Доказана высокая безопасность препарата: контроль за параметрами биохимического анализа крови не выявил значительных изменений. Безопасность препарата оценена «хорошей» либо «отличной» у 94,3% детей [24]. Профилактический эффект пидотимода сохранялся и после окончания лечения (рис. 3). В процессе наблюдения никаких признаков инфекции не было отмечено у 71% детей из основной группы и только у 41% пациентов, получавших плацебо ($p < 0,01$). Время от окончания лечения до первого эпизода респираторной инфекции составило



КОД к здоровому иммунитету ОДИН

ИМУНОРИКС



**SOLVAY
PHARMA**

119334, г. Москва, ул. Вавилова, 24, этаж 5
Тел.: (495) 411-6911. Факс: (495) 411-6910
E-mail: info@solvay-pharma.ru
<http://www.solvay-pharma.ru>

«Произведено компанией Полихим С.А., Люксембург.
Эксклюзивные права на маркетинг и распространение в странах СНГ принадлежат компании Солвей Фарма.»

65 дней в основной группе и 19 дней в группе плацебо ($p < 0,01$) (рис. 4). Наконец, применение пидотимода позволило существенно уменьшить частоту назначения антибиотиков и/или антипиретиков при лечении острых респираторных инфекций, возникших во время периодов лечения и наблюдения (рис. 5) [25].

Весьма значимым с клинической точки зрения представляется сравнительный анализ эффективности пидотимода и лиофилизата из 8 бактерий, проведенный в ходе открытого контролируемого исследования у 40 пациентов (взрослых и детей) с повторными (5 раз в год и чаще) эпизодами фарингита и/или тонзиллита, сопровождавшимися высокой лихорадкой [26]. Пидотимод назначали в дозе 800 (взрослым) или 400 мг в сут (детям) в течение 60 дней; капсулированный лиофилизат 8 бактерий — по 1 капсуле в день (7 мг взрослым или 3,5 мг детям) в течение 10 дней в месяц, на протяжении 3 мес. Контрольные осмотры проводили в первый день исследования и через 3 мес. Для оценки иммунологических характеристик применяли тест Multitest-IMC, предназначенный для выявления недостаточности Т-клеточного звена иммунитета. Тест предусматривал подкожное введение 7 антигенов с последующим определением количества и диаметра подкожных уплотнений через 48 ч (реакция положительна при наличии уплотнения диаметром 2 мм и более; сумма диаметров всех положительных ответов отражает степень выраженности иммунитета; также вычисляют соотношение между суммой диаметров и количеством положительных ответов). В исследовании оценивали относительное изменение параметров Мультитеста по сравнению с начальными значениями в обеих группах.

В группе пидотимода выявлена значительная динамика иммунных реакций, чего не наблюдали в группе, принимавшей капсулированный лизат бактерий. У пациентов, получавших пидотимод, количество и интенсивность положительных ответов увеличилось на 137 и 155% соответственно, а в группе сравнения — только на 14 и 28% (рис. 6). Обнаружены и существенные клинические различия: у 65% пациентов, принимавших пидотимод, не зарегистрировано ни одного случая рецидива инфекции в течение 3 мес наблюдения, а в группе, получавшей капсулированный лиофилизат бактерий, указанный показатель составил только 25% ($p = 0,026$) (рис. 7). Таким образом, выявлена корреляция между активностью иммунной системы и частыми респираторными инфекциями: лучшему иммунному ответу в Мультитесте соответствовало наиболее благоприятное течение заболевания.

Последующие исследования, проведенные в различных странах, подтвердили высокую эффективность пидотимода [27, 28].

Недавнее исследование, проведенное у детей 2–16 лет с аллергическими болезнями (аллергический ринит, атопическая бронхиальная астма), подтвердило значительное снижение частоты и продолжительности респираторных инфекций у данного контингента пациентов. После курса лечения средняя частота инфекций (за 6 мес наблюдения) снизилась с 5,7 до 4,04 ($p < 0,005$), а средняя продолжительность эпизода инфекции — с 6,1 до 4,21 ($p < 0,01$) [29].

Таким образом, пидотимод — новый безопасный иммуномодулятор, эффективный как при профилактическом применении (монотерапия), так и в качестве лечебного средства. Препарат способен усиливать действие антибиотиков и других лекарственных препаратов, что подтверждено результатами контролируемых исследований с участием большого количества пациентов. Пидотимод способствует более быстрому исчезновению симптомов

Рис. 3. Профилактический эффект пидотимода: отсутствие признаков инфекции и снижение количества эпизодов острых респираторных инфекций в течение 3 мес после терапии

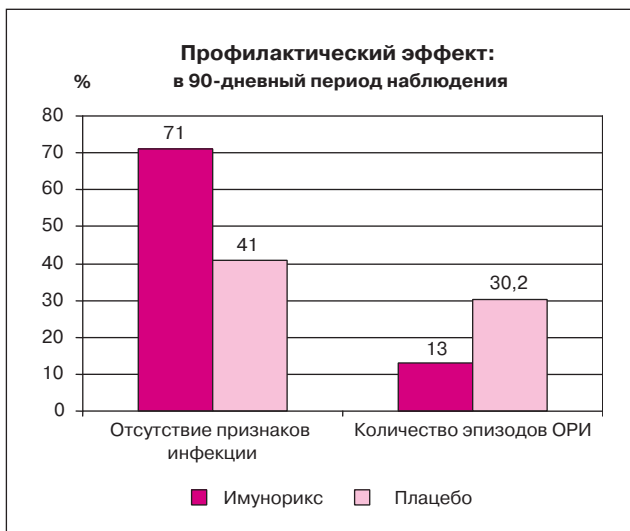


Рис. 4. Профилактический эффект пидотимода: время от окончания лечения до первого эпизода инфекции

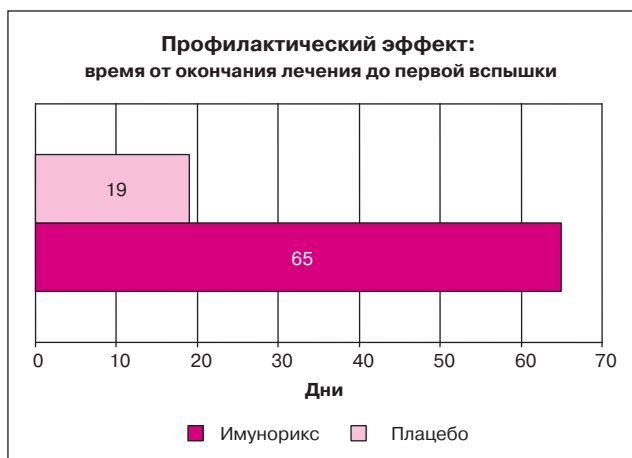


Рис. 5. Потребность в назначении антибиотиков и антипиретиков во время лечения и периода наблюдения

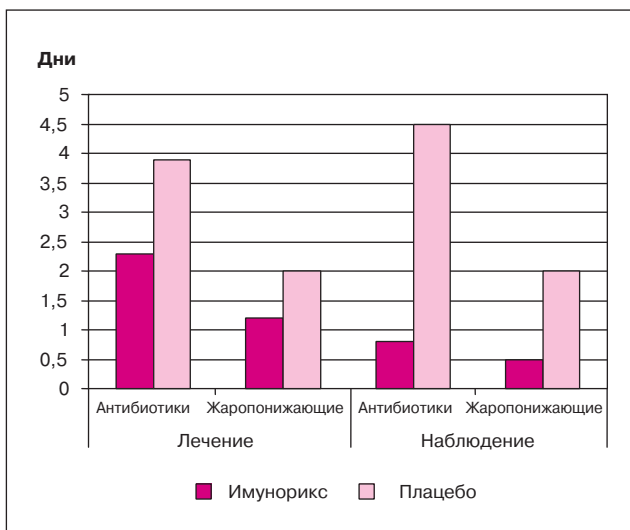
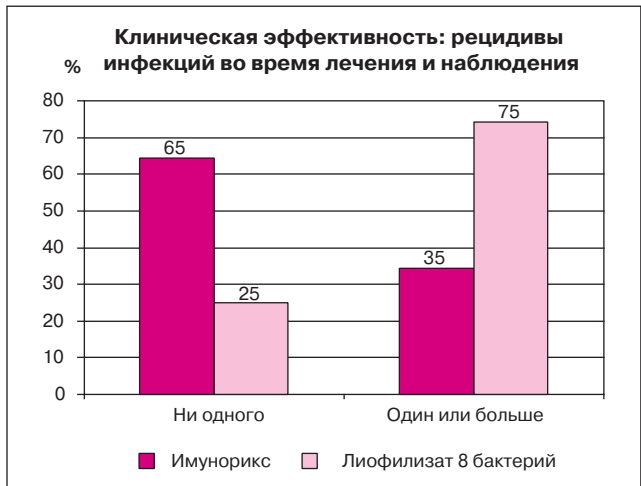


Рис. 6. Сравнительная иммунологическая оценка основных параметров Мультитеста



инфекции, обеспечивая более быстрое выздоровление и уменьшение приема сопутствующих препаратов. Механизм действия пидотимида относительно хорошо изучен

Рис. 7. Сравнительная клиническая эффективность пидотимида и капсулированного лиофилизата 8 бактерий



на клеточном и молекулярном уровне, он является единственным препаратом, рекомендованным при респираторных инфекциях ВОЗ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Иммуномодуляторы: механизм действия и клиническое применение // Иммунология. — 2003. — № 4. — С. 196–203.
- Караулов А.В., Ликов В.Ф. Иммунотерапия респираторных заболеваний. — М., 2004. — С. 33.
- Земсков А.М., Земсков В.М., Караулов А.В. Клиническая иммунология (учебник для вузов). М.: Гэотар-Медиа, 2008. — С. 426.
- Сильвестров В.П., Караулов А.В. Принципы иммунорегулирующей терапии некоторых заболеваний органов дыхания // Тер. архив. — 1982. — № 4. — С. 3–9.
- Хаитов Р.М. Иммунология. Учебник для вузов с компакт-диск. — М.: Гэотар-Медиа, 2006. — С. 311.
- Караулов А.В., Калюжин О.В. Иммунотропные препараты: принципы применения и клиническая эффективность. — М.: МЦФЭР, 2007. — С. 144.
- Намазова Л.С., Волков К.С., Торшхоева Р.М., Алексеева А.А. Новые возможности иммуномодулирующей терапии часто болеющих детей // Педиатр. фармакология. — 2008. — Т. 5, № 2. — С. 12–20.
- Clavel R., Barmel F., Boulon P. Double blind cross-matching investigation of IRS-19 efficacy // Детский доктор. — № 1 — С. 25–27.
- Караулов А.В., Климов Э.В. Клиническая эффективность бактериальных иммуномодуляторов и их влияние на гуморальные и секреторные факторы защиты часто болеющих детей / Педиатрия. — 2001. — № 4. — С. 86–89.
- Колбин А.С., Харчев А.В. Применение иммуностимуляторов при острых инфекциях дыхательных путей у детей. Зарубежный опыт — взгляд с позиций доказательной медицины // Педиатр. фармакология. — 2007. — Т. 4, № 3. — С. 27–34.
- Караулов А.В. Препарат пидотимод — новое эффективное средство в иммунопрофилактике и иммунотерапии респираторных инфекций у детей // Вопросы современной педиатрии. — 2008. — Т. 7, № 1. — С. 96–100.
- Coppi G., Manzardo S. Experimental immunological screening tests on pidotimod // Arzneimittel Forschung. — 1994. — V. 44, № 12A. — P. 1411–1416.
- Coppi G., Falcone A., Manzardo S. Protective effects of pidotimod against bacterial infections in mice // Arzneimittel Forschung. — 1994. — V. 44, № 12A. — P. 1417–1421.
- Taramelli D., Malabarba M.G., Basilio N. et al. Effects of Pidotimod on macrophage functions in methylprednisolone-treated mice // Arzneimittel Forschung. — 1994. — V. 44. — P. 1425–1430.
- Migliorati G., D'Adamio, Coppi G. et al. Pidotimod stimulates natural killers and inhibits thymocyte cell death // Immunopharmacol. Immunotoxicol. — 1992. — V. 14. — P. 737–748.
- Chiarenza A., Iurato M.P., Barbera N. et al. Modulating effects of the synthetic thymic dipeptide pidotimod on the immune system in the aging rat // Pharmacol. Toxicol. — 1994. — V. 74, № 4–5. — P. 262–266.

- Coppi G., Falcone A., Manzardo S. Protective effects of pidotimod against experimental bacterial infections in mice // Arzneimittel Forschung. — 1994. — V. 44, № 12A. — P. 1417–1421.
- Coppi G., Manzardo S. Experimental immunological screening tests on pidotimod // Arzneimittel Forschung. — 1994. — V. 44, № 12A. — P. 1411–1416.
- Annoni G., Arosio B., Santambrogio D. et al. Gene expression for interleukin 2 and tumor necrosis factor-alpha in the spleen of old rats under physiological condition and during septic shock. Possible pharmacological modulation // Arzneimittel Forschung. — 1994. — V. 44, № 12A. — P. 1433–1436.
- Gourgiotis D., Papandopoulos N.G., Bossios A. Immune modulator pidotimod decreases the in vitro expression of CD30 in peripheral blood mononuclear cells of atopic asthmatic and normal children // J. Asthma. — 2004. — V. 41, № 3. — P. 285–287.
- Di Renzo M., Pasqui A., Bruni F. et al. The in vitro effect of pidotimod on some immune functions in cancer patients // Immunopharmacology and immunotoxicology. — 1997. — V. 19, № 1. — P. 37–51.
- Караулов А.В. Вторичные иммунодефицитные состояния: молекулярно-биохимические механизмы развития и методы коррекции // Аллергия, астма и клиническая иммунология — 2000. — № 1. — С. 24–25.
- Passalidi D., Calearo C., Conticello S. Pidotimod in the management of recurrent pharyngotonsillar infections in childhood // Arzneimittel Forschung. — 1994 — V. 44, № 12 — P. 1511–1516.
- Caredu P., Mei V., Venturoli V. et al. Pidotimod in the treatment of recurrent respiratory infections in paediatric patients // Arzneimittel Forschung. — 1994. — V. 44. — P. 1485–1489.
- Burgio G.P., Marseglia G.L., Severi F. et al. Immunoactivation by pidotimod in children with recurrent respiratory infections // Arzneimittel Forschung. — 1994. — V. 44. — P. 1525–1529.
- Di Filippo C., Varacalli C., Sardo F. Pidotimod in treatment of recurrent pharyngotonsillitis // Actamed Drug Review. — 1995. — V. 7 — P. 324–328.
- Caramia G., Clemente E., Solli R et al. Efficacy and safety of pidotimod in the treatment of recurrent respiratory infections in children // Arzneimittel Forschung. — 1994. — V. 44. — P. 1480–1484.
- Motta G. Pidotimod: treatment and prophylaxis of recurrent tonsillitis episodes in childhood. (Results of a multicentre study group). 3rd International Conference on Pediatric Otorhinolaryngology. European Working Group on Pediatric Otorhinolaryngology, Jerusalem, Israel, 1993. — P. 206.
- Vargas Correa J.B., Espinosa Morales S., Bolanos Ancona J.C. et al. Pidotimod in recurring respiratory infection in children with allergic rhinitis, asthma, or both conditions // Rev. Alerg. Mex. — 2002. — V. 49, № 2. — P. 27–32.