

А.В. Караулов

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

Какие иммуномодуляторы необходимы часто болеющим детям? От понимания механизмов действия препарата к клинической эффективности

Contacts:

Karaulov Aleksandr Viktorovich, PhD, professor, RAMS cor. member, Head of the Department of Clinical Immunology and Allergology of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Address: Trubeckaja Street, 8, building 2, Moscow, Russian Federation, 119992, **Tel.:** (495) 395-64-97, **e-mail:** drkaraulov@mail.ru

Article received: 09.01.2014, **Accepted for publication:** 30.01.2014

В статье проанализированы современные представления о механизмах действия пидотимода — иммуномодулятора, исследования которого расширяют представления о возможностях регуляции иммунного ответа. Пидотимод представляет собой безопасный иммуномодулятор, эффективный как при профилактическом применении, так и в качестве лечебного средства, что подтверждено результатами контролируемых исследований с участием большого числа пациентов. Разработка новых методов исследования в клинической иммунологии позволила понять механизмы действия препарата in vivo, что в свою очередь стимулировало дальнейшее применение пидотимода в педиатрической практике.

Ключевые слова: пидотимод, иммуномодулятор, острые респираторные инфекции, механизмы действия.

(Вопросы современной педиатрии. 2014; 13 (1): 119–123)

119

Проблема профилактики и лечения частых острых респираторных инфекций продолжает оставаться актуальной. Помимо уже известных традиционных средств укрепления здоровья, в практику активно внедряют иммунологические методы коррекции [1, 2]. Принципы и методы иммунотерапии и иммунореабилитации, возможности сочетания иммунокоррекции с антибактериальной, противовоспалительной и пробиотической терапией сформулированы еще в начале 80-х гг., однако не могли быть реализованы из-за отсутствия безопасных и эффективных иммуномодуляторов и пробиотиков [3, 4]. Последующие 30 лет исследований существенно изменили представления о системе защиты органов дыхания, разрушили существовавшие теории об иммунодефиците как одной из ведущих причин частых респираторных инфекций и основном критерии для назначения ком-

плексной иммунотропной терапии [5, 6]. С одной стороны, расширились показания для применения некоторых иммуномодуляторов, с другой — появились убедительные доказательства их эффективности, в т. ч. при применении на начальных этапах развития инфекции. Благодаря серии блестящих клинических исследований по их использованию в качестве средств иммунопрофилактики и иммунореабилитации показана возможность снижения частоты и степени тяжести острых респираторных инфекций [6–8]. Анализ международных и отечественных исследований, проведенных с позиций доказательной медицины, также помогает преодолеть определенный скептицизм относительно этого перспективного направления медицины [8, 9].

Наиболее часто иммуномодулирующую терапию получают часто болеющие дети (ЧБД). ЧБД — это гетерогенная

A.V. Karaulov

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation

Which Immunomodulators Are Indicated to Frequently Ill Children? From Understanding of Mechanisms of Action to Clinical Efficacy

The article contains analysis of immunomodulators mechanisms of action. Research focused on one of these agents — pidotimod. Pidotimod is a safe immunomodulator, which is both efficient as prophylactic and therapeutical drug; that was confirmed in controlled trials with participation of a large number of patients. The drug is capable to intensify functions of immune cells both in vivo and in vitro. The improvement of research methodology and acquired knowledge of clinical immunology should be the starting point for new research on pidotimod that stimulate further clinical application for the prevention of acute respiratory tract infection in pediatric practice.

Key words: pidotimod, immunomodulator, acute respiratory tract infections, mechanisms of action.

(Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2014; 13 (1): 119–123)

группа детей, у которых не всегда удается выявить существенные изменения при исследовании системного и мукозального иммунитета [7, 8]. Это приводит к обоснованной дискуссии по поводу использования иммуномодуляторов. Одни специалисты рекомендуют проводить иммунокорригирующую терапию с учетом ведущей причины предрасположенности к инфекции и «точек приложения» иммунных препаратов. Другие считают, что прицельный подбор иммуномодуляторов на основе клинико-иммунологического обследования детей, как правило, малореалистичен, а иммунологическое обследование в таких случаях малоинформативно [8, 9]. Анализ международных клинических исследований иммуномодуляторов у детей с позиций доказательной медицины убедительно доказывает возможность эффективного использования иммунопрофилактических препаратов, но лишь для бактериальных лизатов и единичных иммуномодуляторов другого происхождения [10, 11]. Применение других иммуномодуляторов при респираторных инфекциях у детей требует тщательного обоснования, которое должно основываться как на анализе механизмов их действия, так и на доказательстве их эффективности и безопасности. Следует также внимательно изучить международный опыт, рекомендации экспертов Всемирной организации здравоохранения и с осторожностью применять у детей цитокины, индукторы интерферонов и некоторые другие группы иммуномодулирующих препаратов [11, 12]. С целью профилактики и лечения респираторных инфекций у детей в классификации одного из комитетов экспертов Всемирной организации здравоохранения отмечен пидотимод (Имунорикс) [13].

В настоящее время ключевой задачей является дальнейшее изучение механизмов действия иммуномодуляторов и их клинического применения, что помогает снять многие вопросы и принять решение, кому необходимо применять тот или иной иммуномодулятор, когда и зачем [1, 6]. Несмотря на значительное число плацебоконтролируемых исследований и очевидную профилактическую и лечебную эффективность пидотимода, до настоящего времени отсутствует ясное представление о механизме его действия. Новый цикл исследований, заверченный в прошлом году, значительно продвинул нас в понимании действия не только пидотимода, но и механизма действия иммуномодуляторов в целом. Эти исследования особенно важны в свете данных об эффективности препарата при хронических воспалительных заболеваниях респираторного тракта и бронхиальной астмы и поиска новых иммунологических маркеров, имеющих диагностическое значение в формировании группы риска повышенной заболеваемости респираторными инфекциями [14, 15].

Ранее уже была показана эффективность препарата в отношении восстановления мукоцилиарного клиренса, что сопровождалось не только коррекцией функции эпителия, но и клиническим профилактическим эффектом на протяжении 6 мес [16]. Последующие исследования доказали важность коррекции функции эпителия без усиления вос-

палительной реакции, которая не имеет направленного действия на конкретный патоген, но сопровождается выраженным повреждающим действием на окружающие ткани. На эпителиоцитах обнаружены рецепторы врожденного иммунитета, которые отвечают за распознавание патогена, активация которых в процессе контакта с патогенным запускает сигнальные внутриклеточные пути и инициирует продукцию цито- и хемокинов, обеспечивая при этом запуск иммунного ответа на патоген. В ответ на хемокины в область внедрения патогена привлекаются дендритные клетки, обеспечивающие индукцию реакций адаптивного иммунного ответа. Параллельно с инициацией иммунного ответа эпителиоцит начинает продукцию антимикробных пептидов, которые оказывают свое действие в сдерживании распространения инфекции. Непосредственно вслед за эпителиальными клетками в борьбу с инфекцией вступают естественные киллеры, которые обеспечивают уничтожение зараженных клеток, тем самым также в значительной мере ограничивая распространение инфекции. Во взрослом здоровом организме, имеющем зрелую иммунную систему, эти процессы реализуются достаточно успешно, поэтому зачастую человек переносит инфекцию, даже не замечая этого. Другая ситуация имеет место у детей. В последнее время отмечают изменение скорости созревания иммунной системы, чаще выявляют «поздно стартовых» детей, в связи с чем продолжаются дискуссии относительно возможности и необходимости использования иммуномодулирующей терапии. Очевидно, что проблема ЧБД может быть решена и с позиций коррекции врожденного иммунитета. Для этого в первую очередь необходимо, чтобы эпителиальные клетки несли достаточное число рецепторов врожденного иммунитета. Кроме того, проведение внутриклеточного сигнала в активированном эпителиоците должно иметь направленный характер, сфокусированный на инициацию противоинфекционного иммунного ответа, а не на развитие аллергического воспаления или аутоиммунного процесса, и, конечно же, этот процесс не должен приводить к анергии. В последнем случае патогены получают возможность быстрого размножения и распространения в организме, что приводит к развитию тяжелых симптомов болезни, затяжному течению и развитию осложнений. Впрочем, это может возникнуть и при избыточной воспалительной реакции, поэтому основные трудности при выборе препарата связаны с необходимостью активации направленного иммунного ответа без усиления воспалительной реакции [6, 15].

Именно таким действием обладает пидотимод. Как известно, его действующим веществом является синтетический дипептид, который легко всасывается в желудочно-кишечном тракте. Максимальная концентрация в крови достигается уже через 2 ч при условии приема препарата вне приема пищи (за 2 ч до и 2 ч после еды) [17]. Попадая в слизистые оболочки, пидотимод взаимодействует как с иммунными клетками, так и, что особенно важно, с факультативными иммуоцита-

ми — эпителиальными клетками респираторного тракта [18]. Как показывают исследования, первые эффекты на уровне клетки начинают проявляться уже через 5 мин после взаимодействия с ней.

Пидотимод влияет на процесс фосфорилирования ERK1/2 в эпителиоцитах, ограничивая продукцию интерлейкина (ИЛ) 8 [18]. Последнее имеет решающее значение для профилактики обострений аллергических заболеваний, вызываемых вирусной инфекцией. Предполагается, что одной из причин обострения может служить способность риновируса инициировать продукцию ИЛ 8 — одного из ключевых провоспалительных цитокинов при бронхиальной астме [15, 19]. Пидотимод ограничивает синтез ИЛ 8, что особенно важно для детей с аллергическими заболеваниями, и в первую очередь для детей с бронхиальной астмой [15]. Известно также, что сигнальный путь ERK1/2 в т.ч. ответственен и за хемотаксис эозинофилов в область воспаления, что также имеет значение при риновирусной инфекции у детей с бронхиальной астмой [20]. Как упомянуто выше, риновирус является триггером развития обострения бронхиальной астмы, и механизм этого процесса, как предполагают, связан с вирусиндуцированной гиперпродукцией ИЛ 8 [21, 22]. Возможно, с этим связана эффективность применения пидотимода при лечении вирусных инфекций у детей с бронхиальной астмой [23, 24].

Исследования, проведенные *in vitro*, также помогают понять возможную роль пидотимода в оптимизации функции эпителиальных клеток как на стадии распознавания в условиях низких доз патогена, так и в более поздние сроки, делая его более эффективным. Важно заметить (доказано в исследовании), что в условиях высокой экспрессии рецепторов врожденного иммунитета, что может наблюдаться в присутствии уже развившейся инфекции, добавление пидотимода не приводит к дополнительному усилению экспрессии, т.е. к гиперэкспрессии [25]. Одновременно с ограничением сигнального пути через ERK1/2 пидотимод запускает (возможно, через активацию одного из рецепторов к фактору некроза опухоли α , TNFRSF1A) сигнальный путь, приводящий к активации NF- κ B — ключевого фактора быстрого иммунного ответа [25]. Тем самым препарат оптимизирует эпителиальные клетки на иммунный противоинфекционный ответ. Компонент NF- κ B p65 мигрирует в ядро и связывается с промоторными участками генов, обеспечивающих синтез цитокинов (интерферона γ , ИЛ 12 и др.), молекул адгезии (CCL2), бактерицидных пептидов (лактоферрин, кателицидин), ферментов, рецепторных белков, в т.ч. рецепторов врожденного иммунитета (в частности, TLR2, TLR4) [25, 26]. Новые данные указывают также на то, что в условиях длительного применения пидотимода нет необходимости проводить исследование как показателей исходного уровня экспрессии рецепторов врожденного иммунитета, так и контролировать их изменение при динамическом наблюдении. Очевидно, что повышение под действием пидотимода экспрессии TLR2 также может при-

водить к более эффективной инициации иммунного ответа на патогены, что способствует более быстрому купированию симптомов воспаления и выздоровлению пациентов (особенно с вирусной инфекцией), что и было отмечено в исследованиях у пациентов на фоне приема препарата [13]. Рецепторы врожденного иммунитета играют важную роль не только в процессах развития иммунного ответа, но и в процессах его купирования. Показано, что активация стафилококком TLR2-рецепторов приводит к рекрутингу макрофагов 2-го типа, которые являются продуцентами противовоспалительных цитокинов и обеспечивают поддержание гомеостаза и ограничение воспалительных реакций вплоть до их купирования [27, 28]. Участие же TLR2 в инициации завершения воспалительного процесса с привлечением макрофагов 2-го типа может объяснить наблюдаемые клинические эффекты при применении препарата, включая ускорение выздоровления с завершением воспалительного процесса на фоне элиминации патогена, т.е. купирование воспаления на фоне полноценного эффективного иммунного ответа, что ранее было зарегистрировано в многочисленных экспериментальных исследованиях [29, 30].

Продолжающиеся исследования также доказывают иммуномодулирующую активность Имунорикса в отношении цитотоксической активности NK-клеток, в т.ч. подавленную циклофосфамидом [31]. Благодаря этому естественные киллеры разрушают зараженные вирусом клетки организма на ранних этапах инфекции, в то время когда адаптивный иммунитет еще не эффективен. Особенно это важно у пациентов с незрелым (у детей) или подавленным (например, у детей и взрослых с вирусной инфекцией или пациентов, находящихся на лечении с применением длительных курсов противоопухолевых препаратов — цитостатиков) иммунитетом [32, 33]. Активация транскрипционного фактора NF- κ B, как уже было указано выше, запускает синтез хемокина CCL2, который также обеспечивает привлечение в зону проникновения патогена моноцитов, Т-клеток памяти и дендритных клеток [25].

Дендритные клетки мигрируют в область внедрения патогена незрелыми, но способными к фагоцитозу бактерий и грибов, а также к взаимодействию с вирусами и токсинами. Дендритная клетка является ключевой клеткой иммунного ответа. Она специализируется на распознавании патогена и инициации адаптивного иммунного ответа. Однако, для того чтобы выполнить свою миссию, дендритная клетка должна созреть. В процессе созревания она теряет способность к фагоцитозу, но приобретает способность взаимодействовать с наивными Т-клетками (CD8+ и CD4+) и презентировать им антиген. Для успешности презентации антигена дендритная клетка должна экспрессировать на своей поверхности не только молекулы гистосовместимости (МНС) I и II класса, несущие антигенную детерминанту, но и костимулирующие молекулы (CD40, CD80/86, ICAM-1) [34]. При недостаточности этих молекул и молекул гистосовместимости иммунный ответ будет либо

слабым, либо не разовьется совсем. Для созревания дендритной клетки требуется определенное окружение и стимулы, которые обеспечиваются различными хемокинами, цитокинами и другими факторами. Неполное созревание дендритных клеток клинически характеризуется недостаточностью CD4⁺ клеток, снижением соотношения CD4⁺/CD8⁺ или недостаточностью T_{H1}-ответа, что нередко наблюдается у ЧБД. Клиническая эффективность пидотимода у таких детей, доказанная в плацебоконтролируемых исследованиях, объясняется влиянием препарата на процессы созревания дендритных клеток. В лабораторных исследованиях доказано, что пидотимод обеспечивает их созревание: это подтверждается микроскопически появлением морфологически зрелых внутриклеточных структур и повышением интенсивности экспрессии молекул гистосовместимости I и II класса и костимулирующих молекул (CD40, CD80/86, ICAM-1). Пидотимод регулирует созревание дендритных клеток как прямо, так и опосредованно, через макрофаги, которые могут синтезировать ИЛ 12, и NK, синтезирующие интерферон γ . Прямой эффект пидотимода на дендритные клетки выражается в повышении уровня экспрессии рецепторов врожденного иммунитета (в частности, TLR4), молекул HLA I, HLA II, на которых презентруется антиген, и костимулирующих молекул CD40, CD80/86, без которых презентация антигена неэффективна, и может развиться анергия к патогену, а также в усилении продукции ИЛ 12, интерферона γ и цитокинов, которые крайне важны для межклеточных взаимодействий [33].

Новый цикл исследований по изучению механизма действия был проведен группой А. Карузо [34]. По существу, он касался влияния пидотимода на мукозальный иммунитет, и впервые было установлено, что пидотимод стимулирует созревание мукозальных дендритных клеток, индуцируя их созревание, увеличивая экспрессию HLA-DR-антигена, усиливая коэкспрессию костимуляторных молекул CD83 и CD86, что является важнейшим фактором для изменения дифференцировки Т-клеток в сторону T_{H1}-ответа. Этот процесс сопровождается повышением интенсивности секреции дендритными клетками провоспалительных молекул MCP-1 и фактора некроза опухоли α , имеющих большое значение для активации адаптивного иммунного ответа. Открытие эффекта стимуляции клеточного и гуморального ответа при интраназальном введении с модельным антигеном *in vivo* позволило получить патент на адъювантное использование препарата.

Пидотимод *in vitro* уменьшает экспрессию CD30 [34]. Фенотип CD30 напрямую связан с T_{H2}-клетками, актив-

ность которых повышена у больных atopической бронхиальной астмой [15], следовательно, препарат способен изменять дифференцировку T_{H1}/T_{H2}-клеток в сторону первых. Указанное предположение подтверждает и тот факт, что препарат увеличивает содержание интерферона γ и снижает образование ИЛ 4. Активация пролиферации и созревания T_{H1} также приводит к дополнительной активации макрофагального звена иммунитета, обеспечивая эффективный фагоцитоз патогенов и их элиминацию из организма. Благодаря влиянию пидотимода на созревание дендритных клеток обеспечивается полноценный иммунный ответ на патогены с последовательным вовлечением в процесс специализированных Т и В лимфоцитов; усиливается функция цитотоксических Т лимфоцитов, обеспечивающих лизис зараженных вирусом клеток. Многочисленные экспериментальные исследования, проведенные в течение последних двух десятилетий, убедительно доказывают возможность применения Имунорикса в качестве иммуномодулятора, который усиливает активность генов, участвующих в обеспечении противoinфекционного иммунного ответа: хемотаксисе, противомикробной активности и воспалении, который модулирует иммунный ответ, обеспечивая более эффективный контроль начальной фазы развития инфекции, и, наконец, который последовательно стимулирует созревание дендритных клеток до конечной стадии, на которой происходит формирование T_{H1}-ответа, что дает возможность эффективно координировать и регулировать адаптивный иммунный ответ. Значительный прогресс достигнут и в понимании возможных внутриклеточных путей действия препарата. От первоначальных гипотез о мультинаправленном действии пидотимода, опосредованном Toll-подобными рецепторами на эффекторы врожденного иммунитета и рецепторами к ИЛ 2 на Т клетки, произошел переход к более конкретным схемам, позволяющим понять механизм действия препарата.

Данные последних исследований подтверждают клиническую эффективность применения отдельных иммуномодуляторов и в тех случаях, когда факторами риска заболевания являются социально-гигиенические или другие, неиммунные, причины. Именно поэтому иммунокоррекция в педиатрии становится логичной терапевтической стратегией, призванной служить на пользу повышению эффективности общепринятого лечения [35, 36]. Выбор и реализация наиболее эффективной стратегии адекватного применения иммуномодуляторов могут явиться также одним из решений успешного оздоровления ЧБД.

REFERENCES

1. Zemskov A. M., Zemskov V. M., Karaulov A. V. *Klinicheskaja immunologija* [Clinical Immunology]. Moscow, GJeOTAR-Media, 2006. 320 p.
2. Kuznecov V. P., Karaulov A. V. *Int. J. Immunorehabilitation*. 1998; 10: 66–75.

3. Sil'vestrov V. P., Karaulov A. V. *Terapevticheskii Arkhiv — Therapeutic Archive*. 1982; 4: 3–9.
4. Sil'vestrov V. P., Karaulov A. V. *Terapevticheskii Arkhiv — Therapeutic Archive*. 1983; 3: 3–9.

5. Karaulov A.V., Kaljuzhin O.V. *Immunotropnye preparaty: principy primeneniya i klinicheskaja jeffektivnost'* [Biologic Response Modifier Drugs: treatment and clinical efficiency]. Moscow, MCFJeR, 2007. 144 p.
6. Karaulov A.V., Kaljuzhin O.V. *Terapevticheskii Arkhiv — Therapeutic Archive*. 2013; 11: 100–108.
7. Karaulov A.V., Likov V.F., Kokushkov D.V. *Kombinirovannaja immunokorrekcija infekcionnyh zabolevanij respiratornogo trakta* [Combined immunocorrection of infectious diseases of respiratory tract]. Moscow, 2008. 16 p.
8. Karaulov A.V., Sokurenko S.I., Klimov Je.V. *RMZh — Russian Medical Journal*. 2000; 8 (13–14): 552–553.
9. Bulgakova V.A., Balabolkin I.I., Ushakova V.V. *Pediatricheskaja farmokologija — Pediatric pharmacology*. 2007; 4 (2): 48–52.
10. Namazova L.S., Volkov K.S., Torshhoeva R.M., Alekseeva A.A. *Pediatricheskaja farmokologija — Pediatric pharmacology*. 2008; 5 (2): 12–20.
11. Karaulov A.V. *Pediatricheskaja farmokologija — Pediatric pharmacology*. 2007; 4: 6–7.
12. Karaulov A.V., Klimov Je.V. *Pediatrija — Pediatrics. CONSILIUM MEDICUM*. 2001; 4: 86–90.
13. Karaulov A.V. *Voprosi sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2008; 7 (1): 96–101.
14. Karaulov A.V. *Voprosi sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2010; 9 (6): 139–144.
15. Karaulov A.V. *Voprosi sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2011; 10 (6): 166–169.
16. Aivazis V., Hatzimichail A., Papachristou A., Valeri R., Iuga-Donca G. Clinical evaluation and changes of the respiratory epithelium function after administration of Pidotimod in Greek children with recurrent respiratory tract infections. *Minerva Pediatr*. 2002; 54: 345–349.
17. Huang J.H., Huang X.H., Wang K., Li J.C., Xie X.F., Shen C.L., Li L.J., Zheng Q.S. Bioequivalence evaluation of two formulations of pidotimod using a limited sampling strategy. *Biomed. Pharmacother*. 2013; 67 (6): 475–480.
18. Carta S., Silvestri M., Rossi G.A. Modulation of airway epithelial cell functions by Pidotimod: NF-κB cytoplasmatic expression and its nuclear translocation are associated with an increased TLR-2 expression. *Italian J. Pediatr*. 2013; 39: 29.
19. Anisimova N.Ju., Dolzhikova Ju.M., Kokushkov D.V., Borisova T.V., Chikileva I.O., Sokurenko S.I., Kiselevskij M.V., Karaulov A.V. *Sechenovskii Vestnik — Bulletin of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University*. 2011; 1 (3)–2 (4): 26–30.
20. Jarilin A.A. *Immunologija* [Immunology]. Moscow, GJeOTAR-Media, 2010. 752 p.
21. Chun Y.H., Park J.Y., Lee H., Kim H.S., Won S., Joe H.J., Chung W.J., Yoon J.-S., Kim H.H., Kim J.T., Lee J.S. Rhinovirus-infected epithelial cells produce more IL-8 and RANTES compared with other respiratory viruses allergy. *Asthma Immunol. Res*. 2013; 5 (4): 216–223.
22. Edwards M.R., Bartlett N.W., Hussell T., Openshaw P., Johnston S.L. The microbiology of asthma. *Nat. Rev. Microbiol*. 2012; 10: 459–471.
23. Ling-Xin S. et al. Influence of pidotimod on the IL-16, immunoglobulin and T cell subsets in asthmatic children. *J. Clin. Pediatr*. 2011; 29 (8).
24. Shuqin Z., Yuan Y. Efficacy of pidotimod in treatment of bronchial asthma in children. *Shandong Yiyao*. 2010; 50 (8): 74–75.
25. Carta S., Silvestri M., Rossi G.A. Modulation of airway epithelial cell functions by Pidotimod: NF-κB cytoplasmatic expression and its nuclear translocation are associated with an increased TLR-2 expression. *Italian J. Pediatr*. 2013; 39: 29.
26. Zuccotti G.V. et al. Immunomodulating activity of Pidotimod in children with Down syndrome. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents*. 2013; 27 (1): 253–258.
27. Grachev A.N. *Geterogennost' i funkcional'naja plastichnost' makrofagov vtorogo tipa aktivacii*. Avtoref. ... dis. dokt. biol. nauk [Heterogeneity and functional flexibility of the macrophagocyte of the second activation step. Author's abstract]. Moscow, 1998. 40 p.
28. Wang J., Li F., Sun R., Gao X., Wei H., Li L.-J., Tian Z. Bacterial colonization dampens influenza-mediated acute lung injury via induction of M2 alveolar macrophages. *Nat. Commun*. 2013; 3. Doi: 10.1038/3106
29. Capsoni F., Minonzio F., Ongari A.M., Girardello R., Zanussi C. Evaluation of the kinetics of the immunomodulating activity of Pidotimod on human neutrophils. *Pharmacol. Res*. 1992; 26 (Suppl. 2): 172–173.
30. Taramelli D., Malabarba M.G., Basilico N., Sala G., Mattina R., Cocuzza C. Effects of pidotimod on macrophage functions in methylprednisolone-treated mice. *Arzneimittelforschung*. 1994; 44 (12A): 1425–1430.
31. Du X.F., Jiang C.Z., Wu C.F., Won E.K., Choung S.Y. Synergistic immunostimulating activity of pidotimod and red ginseng acidic polysaccharide against cyclophosphamide-induced immunosuppression. *Arch. Pharm. Res*. 2008; 31, (9): 1153–1159.
32. Migliorati G., Nicoletti I., Riccardi C. Immunomodulating activity of pidotimod. *Arzneimittelforschung*. 1994; 44 (12A): 1421–1424.
33. Hu X. et al. The detailed analysis of the changes of murine DC induced by thymic peptide pidotimod. *Hum. Vacc. & Immunother*. 2012; 8 (9): 1250–1258.
34. Gourgliotis 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; 41 (3): 285–287.
35. Zemskov A.M., Zemskov V.M., Karaulov A.V., Novikova L.A. Voronezh, 1997. 160 p.
36. Karaulov A.V. *Jefferktivnaja farmakoterapija — Effective Pharmacotherapy*. 2013; 27 (2): 4–5.