

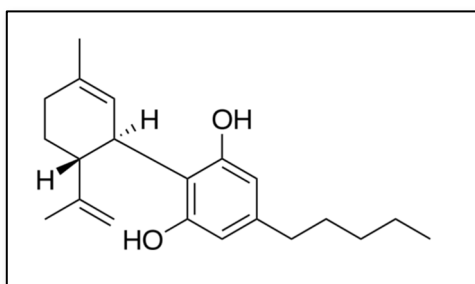
Каннабидиол как новая терапия для иммунной модуляции.

Краткий обзор: Иммуносупрессивный эффект каннабидиола (КБД) объясняется его способностью модулировать основные иммунологические сигнальные пути и рецепторы. Понимание механизма фармакологического действия КБД позволяет выделить его в качестве новейшего иммунного модулятора с высоким терапевтическим потенциалом. Во время проводимых исследований было отмечено реверсивное действие антагонистов CB₁- и CB₂- рецепторов и ванилоидного рецептора (TRPV1) по отношению к иммуномодулирующему действию КБД. КБД показал ингибирующее действие на критические активаторы сигнального пути янус-киназы и сигнального преобразователя и активатора транскрипции, а также на сигнальные пути нуклеотид-связывающих олигомеризирующих домен-подобных рецепторов, уменьшая выработку провоспалительного цитокина. Более того, КБД показал свои защитные функции от повреждения клеток, которое может возникнуть в результате иммунного ответа, путем модуляции сигнализации аденозина. Таким образом, многочисленные данные с лихвой подтверждают иммуносупрессивное действие КБД. Данный обзор обращает внимание на перспективное развитие направления по применению КБД как эффективного иммуномодулирующего терапевтического средства.

Каннабидиол (КБД)

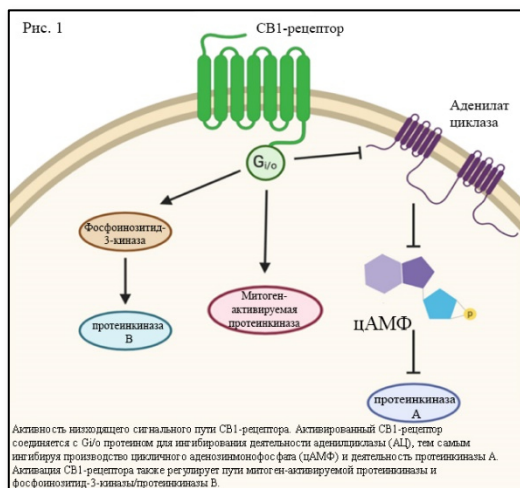
Каннабидиол является одним из биохимических веществ, относящихся к каннабиноидам, получаемый из растения Каннабис Сатива (см. рис.1). КБД является вторым наиболее известным каннабиноидом, входящим в состав растения, и его содержание в нем достигает 40%. В последние годы КБД стал одним из самых изучаемых каннабиноидов в мире благодаря своим противовоспалительным и иммуномодулирующим свойствам. Данные фармакологические свойства КБД создали прецедент использования данного природного вещества в лечении аутоиммунных заболеваний, таких как рассеянный склероз, сахарный диабет 1 типа и ревматоидный артрит. До сих пор, однако, управление по контролю за продуктами и лекарствами (США) одобрило лишь одно лекарство, произведенное на основе КБД – Epidiolex, для лечения двух редких, тяжелых и резистентных к лекарствам форм эпилепсии – Синдрома Дравэ и Синдрома Леннокс-Гасто. Обзор вначале затрагивает основные рецепторы и сигнальные пути, далее следует критический обзор действий КБД по модуляции рецепторов и иммунологических сигнальных каскадов. Полученные результаты дают все основания полагать, что КБД должен быть внедрен в практику в качестве передовой иммуномодулирующей терапии.

Рис.1 Каннабидиол (КБД)



CB₁- и CB₂ – рецепторы.

CB₁- и CB₂ – рецепторы входят в состав группы G-протеин рецепторов и кодируются *CNR1* и *CNR2* генами соответственно. CB₁-рецепторы присутствуют в основном в центральной нервной системе (ЦНС), в то время как CB₂ -рецепторы более локализованы в иммунных клетках. Активация CB₁-рецепторов инициирует нисходящую модуляцию трех основных сигнальных путей (см. Рис. 2).



Активированный CB₁-рецептор соединяется с G_{i/o}-белками и ингибирует деятельность аденилатциклазы, что приводит к ингибированию формирования циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). В результате сдерживается внутриклеточная трансдукция и активность протеинкиназы А. Сигнальная трансдукция цАМФ и протеинкиназы А является критичной для многих молекулярных реакций, включая активацию энзима и генной экспрессии. Исследования также показали, что активация CB₁-рецептора также приводит к регулированию митоген-активируемых протеинкиназ (MAPKs), которые критичны для реагирования на воспаление и иммунной клеточной реакции, включая внутриклеточную сигнал-регулирующую протеинкиназу 1/2 (ERK1/2), p38 и c-jun терминальную киназу (JNK). Фосфоинозитид-3-киназа (PI3K/протеинкиназа В (Akt) является третьим сигнальным путем, который вовлечен в процесс роста клетки и ее выживания и может быть активирован CB₁-рецепторов. Схожим образом, агонизм CB₂-рецептора модулирует и ингибирует аденилатциклазу приводя к инактивации протеинкиназы А путем соединения с G_{i/o} белком.

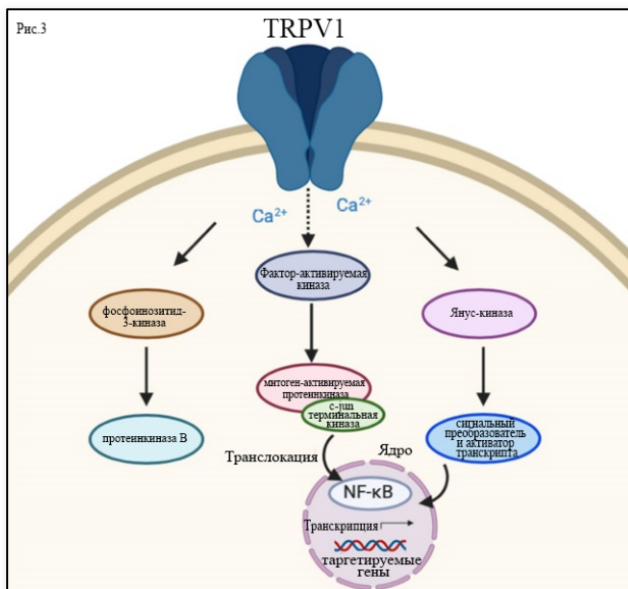
КБД, CB₁-рецептор и CB₂-рецептор.

Слабое сродство КБД с CB₁- и CB₂-рецепторами (K_i>200 nM) говорит о независимости фармакодинамики КБД от этих рецепторов. Например, КБД подавляет производство цитокинов у мышей с измененными (*CNR1*^{-/-}/*CNR2*^{-/-}) генами, что свидетельствует о независимом от CB₁- и CB₂-рецепторов действии. А именно, количество интерлейкина-2 (IL-2) – цитокина, полученного из Т-клетки, было значительно снижено в спленоцитах у мышей с измененными (*CNR1*^{-/-}/*CNR2*^{-/-}) генами после их лечения с применением КБД (1μM). КБД (10μM) также значительно снизил адаптивный иммунный ответ на генерацию цитокина интерферона гамма (IFN-γ). Однако, КБД также проявил себя в качестве инверсивного агониста CB₁- и CB₂-рецепторов и может антагонизировать эффекты агонистов CB₁- и CB₂-рецепторов. Использование антагонистов CB₁- и CB₂-рецепторов реверсирует противовоспалительный и иммуноподавляющий эффект КБД. На пример, в то время как лечение с КБД (10 мг/кг) показало снижение моторики пищеварительного тракта в модели сепсиса бактериального липополисахарида (LPS) у мышей, действие было реверсировано лечением антагониста CB₁-рецептора, AM251 (1 мг/кг).

Схожий реверс вызванных КБД нейрозащитных действий наблюдался в модели гипоксической ишемической травмы головного мозга у новорожденных свиней. В этой модели КБД в дозе 1 мг/кг ингибировал выработку воспалительного цитокина интерлейкина-1 (IL-1) у данных свиней и совместный прием антагониста СВ₂-рецептора, АМ630 (1 мг/кг), реверсировал вызванный КБД нейрозащитный эффект. Таким образом, иммунозащитное действие КБД фармакологически доказано и не зависит от СВ₁- и СВ₂-рецепторов как и их инверсивного агонизма.

Транзиторный рецепторный потенциал ванилоид 1 (TRPV1)

Транзиторный рецепторный потенциал ванилоид 1 (TRPV1) является гомотетраммерным мембранным белком и является хорошо изученным неселективным ионным каналом транзиторного рецепторного потенциала катионовой группы. TRPV1 распространен в различных иммунных клетках, включая лимфоциты, микроглии и астроциты, а также участвует в патофизиологическом ответе иммунной системы. Различные экзогенные и эндогенные стимулы активируют TRPV1 при помощи капсаicina, самого известного агониста. TRPV1 отвечает за обнаружение сигналов и поддержание и регулирование клеточного гомеостаза, стимулируя приток Ca²⁺ как вторичного мессенджера для индукции воспалительных цитокинов и хемокинов. Как и СВ₁- и СВ₂-рецепторы TRPV1 может сигнализировать вниз по потоку два сигнальных пути: фосфоинозитид-3-киназа/ протеинкиназа В и ERK1/2 сигнальные пути (рис. 3).



TRPV1 может также привести к каскаду фактор-активируемой киназы (ФАК-1), янус киназы/c-jun терминальной киназы, что в свою очередь ведет к провоспалительной активации транскрипционного фактора (NF-κB). Сигнальный путь янус-киназы и сигнального преобразователя и активатора транскрипции может быть также активирован вниз по потоку от TRPV1, приводя к повышенной экспрессии провоспалительных цитокинов.

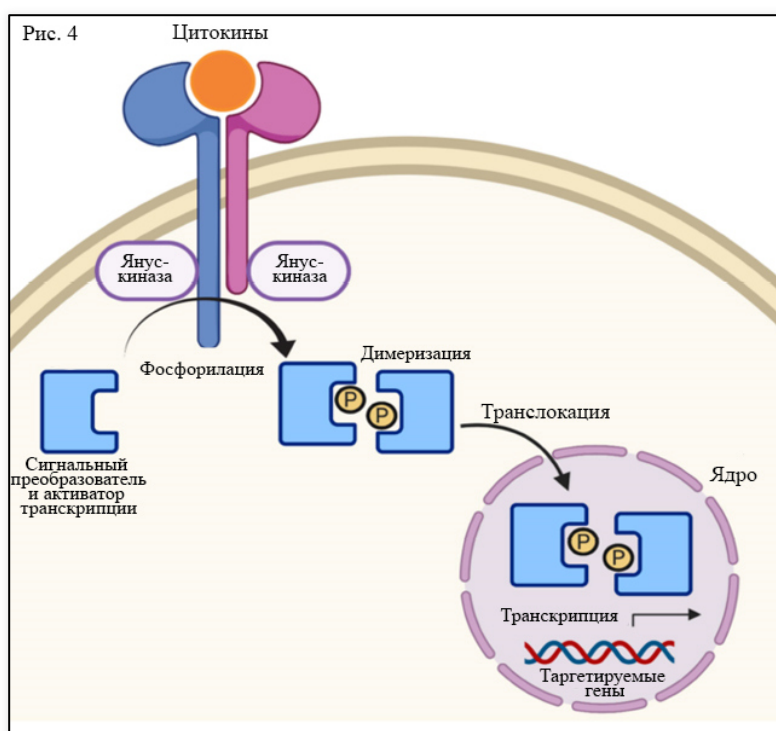
КБД и TRPV1

В то время, как активация TRPV1 индуцирует провоспалительные и иммунные медиаторы, TRPV1 каналы становятся потенциальными целями для новой иммунной моделирующей терапии. У мышей с модифицированным ванилоидным рецептором (TRPV1 ^{-/-}), принимавших КБД в дозах от 5/мг/кг до 50 мг/кг, ингибировалась индукция супрессорных клеток миелоидного происхождения. Наличие такого эффекта позволило предположить, что TRPV1 рецепторы играют критическую роль в индукции каннабидиолом миелоидных клеток. В моделях с термальной гиперальгезией, которая ассоциируется с иммунной активацией, у грызунов принимавших КБД в дозах 10 мг/кг показал эффективное терапевтическое действие.

С другой стороны, прием КБД (10 мг/кг) вместе с капазепином (CPZ), антагонистом TRPV1, частично реверсировал оказываемый КБД эффект анти-гиперальгезии. Лечение при помощи CPZ (10 мг/кг) полностью реверсировало эффект гиперальгезии, свидетельствуя о том, что КБД модулирует TRPV1 для иммунной супрессии. Схожим образом, прием КБД (10µM) прекратил насыщенный фагоцитоз, что стало результатом модуляции TRPV1. Роль TRPV1 в иммуномодулирующем эффекте КБД была также очевидна в апоптозе внутриматочных раковых клеток. Апоптотическое воздействие КБД (5µM) на внутриматочные раковые клетки было реверсировано после принятия антагониста TRPV1 – iRTX (20 µM), тем самым доказывая, что КБД может претендовать на роль потенциального иммуномодулятора TRPV1.

Янус-киназа (Я-К) и сигнальный преобразователь и активатор транскрипции 3 (СПАТ3).

Сигнальный путь Я-К/СПАТ3 является сохраненным эволюцией каскадом, являющимся фундаментальным для адаптивного опосредованного т-клетками иммунного ответа. В широком смысле, цитокины или факторы роста активируют свои соответствующие трансмембранные рецепторы, активируя тем самым связанные с рецепторами янус-киназы (рис.4).



Активированные янус-киназы (Я-К1, Я-К2, Я-К3) продолжают фосфорилировать скрытые СПАТ3 мономеры (СПАТ1, СПАТ3, СПАТ4, СПАТ4, СПАТ5а, СПАТ5б, СПАТ 6), приводя к димеризации СПАТ, транслокации ядра, связывая определенную секвенцию ДНК промотора и, в конечном счете, приводя к транскрипции таргетированного гена. Сигнальный преобразователь и активатор транскрипции 3 (СПАТ3) является одним из 7 СПАТ белков, вовлеченных в регулирование важной молекулярной генной транскрипции, включая дифференциацию, пролифериацию, метастаз и иммунный ответ. Значительная активация сигнализации Я-К-СПАТ3 является основой для развития и прогрессии многих раковых заболеваний. Таким образом не удивительно, что Я-К-СПАТ3 является основной целью при лечении рака. Однако, в то время как СПАТ является транскрипционным фактором, ограниченным в основном границами ядра, способность существующих препаратов влиять на СПАТ3 низка, что остается серьезным вызовом для ученых.

КБД, янус-киназа(Я-К)/сигнальный преобразователь и активатор транскрипции 3 (СПАТ3)

Использование КБД для модулирования Я-К/СПАТ является одним из новейших подходов к иммуносупрессии. Транскриптомический профиль десневых мезенхимных стволовых клеток, на которые КБД способен оказать воздействие, открыл нисходящее регулирование Я-К/СПАТ путей, в частности полное нисходящее регулирование интерлейкина-6 (IL-6), эффективного, но не единственного активатора сигнала Я-К/СПАТ3. Схожим образом КБД (в дозах от 0,5 μ M до 20 μ M) показал способность значительно ингибировать генерацию интерлейкинов IL-2 и интерферона гамма (IFN- γ) в мышинных спленocyтocyтocyтах. IL-2 и IFN- γ являются активаторами Я-К/СПАТ. IL-2 также является стимулятором сигнальных каскадов фосфоинозитид-3-киназы, протеинкиназы B и митоген-активируемой киназы, играющих важнейшую роль в регулировании пролиферации лимфоцитов. КБД также ингибирует другой противовоспалительный и иммунорегулирующий цитокин, вовлеченный в процесс модуляции Я-К/СПАТ, интерлейкина-10 (IL-10) в человеческих лейкоцитарных Т-клетках.

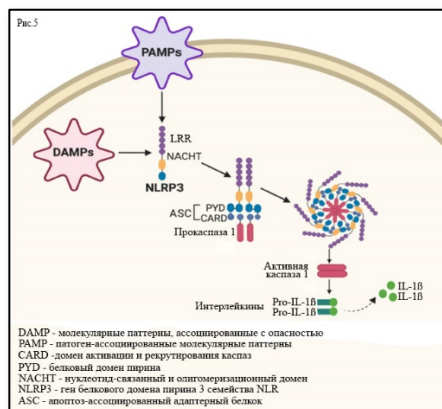
КБД также показал свою способность ингибировать активаторы Я-К/СПАТ, включая IFN- γ , воспалительный цитокин и цитокин иммунного ответа на фактор некроза опухоли в модели ревматоидного артрита. Данное исследование выявило, что КБД (5 мг/кг в день внутривнутрибрюшинно) снизил фактор некроза опухоли и выработку интерферона гамма у артротических мышей. Антиартротический и иммуносупрессивный эффекты КБД были далее подтверждены зависимым от концентрации (0-10 μ g/mL) ингибированием пролиферации лимфоцитов. КБД (5 мг/кг) также эффективен в супрессии пролиферации Т-клеток и микроглиальной активации, а также в снижении повреждения аксонов внутри спинного мозга в мышинной энцефаломиелитической модели рассеянного склероза, путем супрессии основных Я-К/СПАТ инициаторов, включая интерлейкины IL-2, ФНО α , и IFN- γ . Особенно Т-клетки экспрессируют много интерлейкиновых рецепторов, что может привести к активации Я-К/СПАТ. Таким образом, супрессия Т-клеток каннабидиолом может ингибировать активацию этих сигнальных путей. Высокая концентрация КБД (20 μ g/mL) также ослабляет экспрессию ФНО α и интерферонов- γ в кишечной лимфатической системе, что было выявлено в кишечном лимфатическом узле, в изолированных селезеночных Т-клетках и в человеческих лимфоцитах.

Иммуномодулирующий эффект КБД наблюдался при сахарном диабете 1 типа. Данное заболевание является аутоиммунным и приводит к Т-лимфоцит-опосредованному разрушению инсулин-производящей панкреатической β -клетки. Прием КБД (5 мг/кг/день внутривнутрибрюшинно) значительно предотвращал наступление аутоиммунного диабета у мышей, не предрасположенных к ожирению, по сравнению с мышами, которые не получали КБД. У таких мышей наблюдалось значительное снижение генерации Th1 воспалительных цитокинов IFN- γ и TNF- α , и увеличение в генерации Th2 цитокинов интерлейкинов IL-4 и IL-10, что свидетельствовало о иммуномодулирующем механизме КБД, приводящем к сдвигу в иммунном ответе в сторону Th1 и Th2. Экспрессия других инициаторов и активаторов Я-К/СПАТ, включая интерлейкины IL-6, ФНО α , и IL-12, была также снижена в спленocyтocyтocyтах, подвергшихся воздействию КБД у самок мышей не предрасположенных к ожирению и диабету.

Исследования показали, что КБД снижает провоспалительное сигнализирование путем модулирования IFN β /СПАТ путей таким образом, что КБД (10 μ M) снизил экспрессию интерлейкинов IL-1 β , IL-6 и IFN β в активированных липополисахаридных микроглиальных клетках. Интерлейкин IL-1 β активирует миелиоидный фактор дифференцировки 88 (MyD88)-адаптер протеин-зависимый путь, что ведет к активации NF- κ B-зависимой транскрипции. Транскрипционный путь главным образом отвечает за регуляцию экспрессии многих провоспалительных генов, включая цитокины TNF α , IL-1, и IL-6. IFN β , с другой стороны, активирует хемокины, такие как CXCL10, CCL5, и CCL2, путем их связывания с IFN рецептором, вызывая фосфорилицию янус-киназы, ведущую к активации СПАТ пути. КБД также подавляет опосредованную NF- κ B транскрипцию и усиливает противовоспалительный эффект. Этот процесс протекает через СПАТ3 путем увеличения противовоспалительной фосфорилиции СПАТ3, одновременно с уменьшением провоспалительной фосфорилиции СПАТ1.

Проведенные исследования проливают свет на фармакодинамику КБД и подчеркивают его иммуномодулирующее свойство по нисходящему регулированию сигнального каскада янус-киназы/сигнального преобразователя и активатора транскрипции. Полученные результаты свидетельствуют о том, что КБД может стать передовой иммуномодулирующей терапией.

Сигнальный путь нуклеотид-связанного, олигамеризационного домен-подобного рецептора (NLR)



NLR рецепторы служат как клеточные рецепторы, выявляющие и организующие внутреннюю защиту иммунной системы в ответ на клеточный стресс и insult, такие как патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (PAMP) и молекулярные паттерны, ассоциированные с опасностью (DAMP). Когда опасные молекулярные стимулы обнаруживаются, принадлежащий к семье NLR рецепторов ген белкового домена пирина 3 NLRP3, состоящий из центрального нуклеотид-связанного и олигомеризационного (NACHT) домена и богатого лейцином повтора (LRR), формирует инфламасомный комплекс с апоптоз-ассоциированным адаптерным белком (ASC адаптерный белок). Данный протеин состоит из N-терминального домена пирина (PYD) и C-терминального домена активации и рекрутирования каспаз и цистиновые протеазы каспазы 1 (рис.5)

КБД и нуклеотид-связанный, олигамеризационный домен-подобный рецептор (NLR)

Альтернативный фармакологический механизм, благодаря которому КБД оказывает иммуномодулирующий эффект, заключается в ингибировании активации сигнального каскада NLR. Перспективные оследовательности и генные онтологические данные показывают, что при лечении КБД (5 μM) происходит ингибирование активации инфламасомы в мезенхимных стволовых клетках. Без КБД ингибирования не происходит. В проведенном исследовании КБД предотвратил активацию NLRP3 инфламасомного пути, путем подавления экспрессии ключевых генов, принадлежащих NLRP3-инфламасомному пути, включая NLRP3 и каспазу 1 и ингибирование выработки вниз по потоку интерлейкинов IL-18 в человеческих десневых мезенхимных стволовых клетках (hGMSCs). Нисходящая регуляция NLRP3 в hGMSCs при лечении КБД была подтверждена с использованием иммуноцитохимической и белковой экстракции. Определение профиля генной экспрессии выявило вызванную КБД нисходящую регуляцию кодирования генной принадлежности, но не ограничиваясь лишь NLRP3-инфламасомным путем, включая провоспалительные цитокины (IL6ST, IL-1β), рецепторы интерлейкинов или субъединиц (IL1R1, IL1RA, IL13RA), рецепторные адаптеры миелоидной дифференциации 88 (MYD88), интерферон гамма рецепторы (IFNGR1 и IFNGR2), митоген-активированной протеинкиназы (MAPK1, MAPK12 и MARK14), транскрипционного фактора (STAT3, STAT6), NF-κB комплекса (NFκB2, NFκB3/RELA) и матричной металлопептидазы 3 (MMP3).

КБД и сигнализирование аденозина.

КБД является конкурирующим ENT ингибитором ($K_i < 250$ nM), и поэтому оказывает противовоспалительное и иммуносупрессивное действие путем ингибирования поглощения аденозина и усиливая его сигнализирование. Полученные в лабораторных условиях данные о свойствах КБД показали схожесть со свойствами агонистов аденозин-рецептора. Так, КБД усиливает у мышей эндогенный аденозиновый сигнал и ингибирует поглощение аденозина в мышечной микроглии и макрофаге. Более того, у мышей, которых лечили КБД (1 мг/кг) снизился ФНО α в сыворотке. Однако, этот эффект был устранен в модели с мышами с модифицированными A_{2A} рецепторами и отменен при наличии антагониста аденозинового рецептора. Для того, чтобы понять вовлечен ли ENT в фармакодинамическое действие КБД, было проведено отдельное исследование по ингибированию поглощения аденозина. Было проведено сравнение ингибирования в микроглиальных клетках сетчатки у крыс, которые принимали КБД и ENT ингибитор S-(4-нитробензил)-6-тиоинозин (NBMPR). В этом исследовании при приеме отдельно КБД (0,5 μ M) было отмечено ингибирование поглощения аденозина в микроглиальных клетках сетчатки, а прием только NBMPR ингибировал поглощение аденозина в зависимости от концентрации вещества. Однако ингибирование не было усилено в тех клетках, которые лечились с помощью КБД и NBMPR совместно, что дает основания предполагать, что иммуносупрессивное действие опосредовано конкурирующей связью с ENT. Другие исследования показали, что ФНО α у мышей с липополисахаридом понизился в присутствии ингибиторов поглощения аденозина. В результате, эндогенный аденозин получил возможность связаться с A_{2A} рецептором. Для того, чтобы изучить ингибирует ли КБД ФНО α через A_{2A} рецептор, крыс лечили с помощью КБД (1 мг/кг), а также антагониста A_{2A} рецептора ZM241385 (10 мг/кг). В этих экспериментах у мышей, принимавших КБД, было отмечено существенное снижение ФНО α , в то время как у мышей, принимавших ZM241385 отдельно или совместно с КБД ингибирования интерферона гамма не произошло. Данные результаты свидетельствуют, что КБД ингибирует поглощение аденозина и снижает генерацию интерферона гамма путем модуляции A_{2A} рецепторов.

Иммуносупрессивное действие КБД путем ингибирования поглощения аденозина и регуляции A_{2A} рецептора также было оценено в моделях с мышами с рассеянным склерозом. Для проведения оценки, мышей инфицировали РНК с вирусом энцефаломиелита Тейлера (TVEV), чтобы вызвать воспаление головного и спинного мозга. После чего мышам стали давать КБД. Лечение с КБД (5 мг/кг ввнутрибрюшинно) привело к ингибированию генерации VCAM-1, медиатора адгезии лимфоцита и инфильтрации лейкоцита, вырабатываемых в ответ на воспаление. Также выяснилось, что КБД снижает экспрессию CCL2 и CCL5 хемокинов и провоспалительных цитокинов ФНО α и IL-1 β . CCL2 и CCL5 ассоциируются с макрофагом, т-клетками и рекрутированием лейкоцитов во время воспаления. Также наблюдалось, что эти фармакологические свойства КБД зависят от посредничества A_{2A} рецептора. После того как инфицированные вирусом энцефаломиелита мыши принимали ZM241385, им начали давать каннабидиол. КБД ослабил экспрессию вируса и инфильтрацию иммунных клеток. Однако такой же эффект не наблюдался у мышей, которые принимали лишь ZM241385 без КБД, что дает повод предположить вовлечение рецептора A_{2A} в процесс лечения с помощью каннабидиола. Данные исследования лишь подтверждают в очередной раз иммуносупрессивные свойства КБД и связывают их с ингибированием поглощения аденозина и усилением сигнализирования аденозина.

Заключение.

Понимание механизма действия фундаментальных фармакологических путей и рецепторов, а также результаты исследований, данные аналитических обзоров и многообещающих работ о КБД в контексте вышеупомянутых рецепторов и сигнальных каскадов, подтверждают, что КБД может быть перспективным иммуномодулирующим агентом. КБД проявляет свои иммуномодулирующие свойства у мышей с модифицированными CB_1 - и CB_2 – рецепторами. Однако рецепторы антагонисты CB_1 - и CB_2 – рецепторов реверсируют иммуномодулирующее действие КБД, указывая тем самым на то, что КБД также является инверсивным агонистом CB_1 - и CB_2 – рецепторов.

Совместный прием КБД с антагонистом TRPV1 реверсировало ингибирующее действие КБД на иммунную активацию, что свидетельствует об участии TRPV1 в иммуномодулирующем действии КБД. Более того, КБД регулирует вниз по потоку Я-К/СПАТ сигнализирование, путем ингибирования иммунорегулирующих цитокинов, таких как TNF- α и IFN- γ , которые играют роль в модуляции Я-К/СПАТ. КБД также предотвратил активацию NLRP3-инфламасомного пути, а также подавил генную экспрессию белков вниз по потоку NLRP3-инфламасомного пути. Подобные иммуносупрессивные действия КБД приводят к снижению выработки провоспалительных цитокинов, включая IL-1 β и IL-18. Было выявлено, что КБД ингибирует клеточное поглощение аденозина, приводя к усилению сигнализирования аденозина и защите от повреждения тканей в процессе воспаления и иммунного ответа. Ингибирование аденозин рецептора A_{2A} антагонистом рецептора у рецептор-модифицированных мышей показало реверсирование иммуномодулирующего действия КБД. В итоге, результаты изысканий выделяют иммуносупрессивные свойства КБД и свидетельствуют о высоком потенциале его применения в качестве терапевтического средства в иммуномодулирующей терапии.

Однако, для укрепления позиции КБД в качестве терапевтической опции, необходимо провести дополнительные исследования механизма действия КБД при аутоиммунных заболеваниях, с использованием различных иммунных моделей и стимулов. Это необходимо для выработки новых знаний в области иммуномодулирующих свойств КБД. Необходимо также провести длительные исследования для определения терапевтической эффективности КБД при хронических иммунных заболеваниях. В рамках таких исследований должны быть оценены безопасность и токсичность КБД, чтобы определить границы использования КБД как рекуррентного иммунного модулятора. Более того, поскольку КБД является высокогидрофобной молекулой и подвержен пресистемному метаболизму, его дозировка сравнительно высока. Поэтому существуют ограничения по тому, как различные дозы вещества влияют на иммуномодулирующие свойства КБД. И в заключении стоит сказать, что должны быть проведены дальнейшие исследования для получения всеобъемлющего понимания фармакокинетики и дозировки, необходимых для эффективной иммунной модуляции с конечной целью продвижения КБД как новейшей иммуномодулирующей терапии.