

МЕДИЦИНА НИЗКИХ ДОЗ

Новая Парадигма

Инновационные методы лечения в дерматологии





GUNA S.p.a.

Виа Пальманова, 71 - Милан

Телефон +39 02 280181

Факс +39 02 28018340

www.guna.it info@guna.it

Научный отдел

Телефон +39 02 28018345

Факс +39 02 2822234

dipartimentoscientifico@guna.it

МЕДИЦИНА НИЗКИХ ДОЗ

Новая Парадигма

Инновационные методы лечения в дерматологии

A. Пиццоккаро

GUNA S.p.a. - Расширенные методы лечения. Введение о компании1

A. Перра

Новая парадигма в медицине: медицина низких доз. Научные, методологические основы, доклинические и клинические исследования2



GUNA S.p.a.
Расширенные методы лечения.

Введение компании

Уважаемые врачи,

Через параграфы нашего "Манифеста", я рад отправиться с Вами в короткое путешествие по нашей истории, я покажу нашу корпоративную философию, нашу приверженность исследованиям, наши успехи, наши цели и мета-цели, которые мы достигли за эти 30 лет с момента создания компании GUNA. Кроме того, я хотел бы с Вами поделиться, какие цели и мета-целей мы планируем достичь в будущем.

Встречи с известными персонами глобальной дерматологии в последние годы стимулировали нас вкладывать значительные ресурсы в поиск новых фармакологических решений для сложных заболеваний, таких как псориаз, витилиго и атопический дерматит, для которых медицина не предлагает однозначных терапевтических методов лечения и миллионы людей в мире несут на своих плечах бремя физического, психологического и социального страдания, вызванного этими заболеваниями.

Сегодня мы представляем вам не только нашу Компанию, но результаты наших доклинических и клинических исследований. Мы отдаем себе отчет, что находимся только в начале долгого пути; однако, что более важно, мы также осознаем, что мы на правильном пути и с нетерпением и большим энтузиазмом ждем встречи с тем, что ждет впереди- способность создавать положительный результат и устойчивые изменения в жизни миллионов людей по всему земному шару.

В этой брошюре, наряду с презентацией нашей компании, вы найдете главу, посвященную основам Медицины Низких Доз и исследованиям в этой области.

Спасибо за ваше время, внимание и преданность делу,



Алессандро Пиццоккарро
Президент и основатель GUNA S.p.a.

МАНИФЕСТ

Видение ~ Миссия ~ Ценности

Фармацевтическая
Компания

Руководствуется
этическими принципами

Предана
научным исследованиям

Сосредоточена на
образовании и научной информации для врачей и фармацевтов

Направленная на продвижение
биологических лекарственных средств:
- Уникальных - Эффективных - Инновационных - Без побочных эффектов

Призвана подтвердить ценности и модель
Медицины ориентированной на Человека
в гармонии с природой

Делает свой вклад, для того чтобы сделать мир
лучшим местом для жизни

Фармацевтическая компания

GUNA: инновационная терапия

Из мечты о Медицине, ориентированной на человека в гармонии с природой, из современной и прозрачной идеи о эффективных препаратах без побочных эффектов, из проекта компании, основанной на твердых этических принципах и посвященной исследованиям, в Милане в 1983 году была основана GUNA S.p.a. Сегодня, здесь работает более 260 сотрудников (производство, логистика, управление, маркетинг, экспорт, научные исследования и разработки, медико-научная информация). Продукция представлена в более чем 30 странах на 4 континентах. GUNA является одной из самых интригующих компаний в мире в области Биологических Фармацевтических препаратов, Нутрицевтики и Космецевтики.



GUNA S.p.a. является лидером Италии в сегменте биофармацевтики.

1983	GUNA была основана в Милане
1983	Основан журнал «Биологическая медицина»
1989	Строительство первой производственной площадки
1993	Начало производства цитокинов, гормонов, нейропептидов и факторов роста в активированных низких дозах
1996	Основание Академии Биологической медицины
2001	Развивается международное сотрудничество с восточной Европой
2003	Формируется международное сотрудничество с Центральной и Южной Америкой
2005	Компания GUNA открыта в США
2006	Более 70 продуктов прошли проверку FDA
2006	GUNA получает сертификат качества UNI EN ISO 9001:2001
2008	Открыта новая производственная площадка в Милане
2009	Публикация работы Gariboldi «Оральное назначение Низких Доз цитокинов для лечения аллергической астмы». (Легочная Фармакология & Терапевтика 22 (2009) 497-510). Публикация выдвигает для научного сообщества на первый план возможности для лечения заболеваний низкими дозами активированных цитокинов.
2012	Миланский университет основал CREBION - Межведомственный научно-исследовательский центр по изучению биологических эффектов нано-концентраций, где GUNA является официальным партнером.
2013	GUNA начинает исследования в области воздействия низких доз цитокинов и факторов роста при лечении кожных заболеваний.

Производство

30 лет качества, технологии и инноваций

Технологические инновации - принцип, которым компания GUNA вдохновляется с самого начала. Новая производственная площадка, открытая в 2008 году, занимает площадь 65000 квадратных футов на четырех уровнях и представляет собой футуристические технологические и фармацевтические решения.

GUNA лаборатории авторизированы в соответствии с международными требованиями надлежащей производственной практики (GMP) и все процедуры производства утверждены в соответствии с ISO 9001: 2008 и ISO 13485: 2012 Правила для медицинского оборудования.

Широкий ассортимент GUNA включает более 800 продуктов:

- ✓ Медикаменты
- ✓ Пищевые добавки
- ✓ Продукты медицинского назначения
- ✓ Косметика

С 2006 года более 70 продуктов получили сертификат FDA

GUNA МЕДИКАМЕНТЫ

30 лет Эффективности, Безопасности и Научного прогресса



GUNA лаборатории известны во всем мире своими лекарствами. Препараты эффективны и не имеют побочных эффектов. Исследования в молекулярной биологии и биохимии, которые применяются к лекарственным растениям и биологическим молекулам (нейропептиды, цитокины, гормоны и факторы роста), привели GUNA к открытию чрезвычайных терапевтических возможностей активации ингредиентов, используемых в производстве. Применение низких доз - точка опоры, на которой вращается фармакология GUNA. Эффективность без побочных эффектов является

результатом смешивания низких доз активных ингредиентов и инновационной фармацевтической технологии, называемой SKA (SKA) (Последовательная Кинетическая активация), разработана и стандартизирована GUNA Лабораториями.

Технология SKA позволяет использовать более низкие дозы биологических молекул (чем минимальная фармакологически активная доза), но дает эффективность, сравнимую с дозами, которые обычно используются в фармакологии.

Руководствуется этическими принципами

Важно не только ЧТО мы делаем, точно так же важно, КАК мы это делаем.

Мы отдаем себе отчет, что прибыль является целью компании, и мы признаем этот аспект нашей работы без каких-либо лицемерных попыток рассуждать иначе, но мы также убеждены, что поиск выгоды не может и не должен быть отделен от этики и мета-социальных целей, и что бизнес может иметь человеческое лицо.

Мы считаем, что можно сделать модель бизнеса, где интересы акционеров и интересы общества могут сосуществовать, потому что как сообщество развивается и улучшает качество жизни для своего народа, точно так же динамично развивающаяся компания улучшает свои позиции и расширяет свою деятельность.

Как компания, мы знаем, у нас есть много обязанностей: мы должны вкладывать средства в научные исследования, в сферу занятости, в технологические инновации, в благополучие наших сотрудников, а также в улучшение земли, где мы живем; мы знаем, что должны работать каждый день с интенсивностью, мастерством и страстью, чтобы улучшить здоровье людей, живущих в странах где мы работаем, и, в целом, способствовать более осознанному подходу к здоровью и болезни.

Мы хотим, чтобы наши лекарства были доступны для всех. Доступ к здоровью становится одним из основных прав человека, признанных во всем мире: поэтому мы решили сделать доступными наши ноу-хау для всех. GUNA является нелицензированной (не патентует свои разработки) и Копилефт компанией: на самом деле, мы думаем, что распространение идей и информации является двигателям прогресса.

Глобальное Удовлетворение Клиента: мы хотим быть уверены, что наш клиент всегда доволен качеством услуг, которые мы предлагаем, начиная от производственного процесса до терапевтических результатов для каждого отдельного пациента.

Предана научным исследованиям

Мы хотим быть уверены в эффективности наших продуктов



Научные исследования и клинические испытания - одна из наиболее важных основ, обеспечивающих успех GUNA в глобальном фармацевтическом мире.

Ежегодно GUNA инвестирует обильное количество капитала в фундаментальные и клинические исследования.

Научно-исследовательский центр GUNA S.p.a. сотрудничает с самыми престижными итальянскими и зарубежными университетами, поддерживая исследования по биологической активности малых доз и вносит свой вклад в создание новой фармакологической парадигмы.

Благодаря фундаментальным исследованиям на изолированных клеточных линиях и моделях животных GUNA проложила путь к пониманию механизмов действия активированных нано концентраций, показала эффективность и безопасность. Кроме того, в течение последних восьми лет был дан большой толчок клиническим исследованиям для окончательного подтверждения терапевтического действия на пациентов.

Благодаря тесному сотрудничеству с несколькими самыми престижными итальянскими научно-исследовательскими институтами и некоторыми

университетами Италии (Istituto Superiore di Studi Sanitari, Рим; Больница "Fatebenefrateili", Рим; "Policlinic Institute", Милан; университет "Sapienza", Рим, больница «City of Health and Science» Турин и т.д.) в 2010 году GUNA запустила Клинический научно-исследовательский проект, инициируя многочисленные исследования по целому ряду заболеваний высокой распространенности и разработала передовые терапевтические подходы для лечения. На сегодняшний день опубликованы многочисленные клинические научные исследования в авторитетных международных журналах.

Благодаря таким усилиям в научной работе, досье компании в 2015 году включает множество клинических исследовательских проектов. Некоторые проекты только на начальном этапе, а несколько практически завершены, в том числе исследования по болезни Крона, ревматоидному артриту, Витилиго, фибромиалгии, вращательному синдрому, остеоартрозу коленного сустава и рецидивирующих инфекций дыхательных путей (ИОС) в педиатрии.

GUNA является официальным партнером C.R.E.V.I.O.N. (Межведомственный Научно-исследовательский центр по изучению биологических эффектов нано-концентраций) Университета Милана.

Сосредоточена на образовании и научной информации для врачей и фармацевтов

Мы работаем, чтобы подготовить врачей-экспертов и сознательных пациентов



С момента своего основания, GUNA выделяла стратегическую задачу, а именно подготовка врачей и провизоров, а также информация для пациентов.

Самостоятельно или при поддержке медицинских ассоциаций, GUNA ежегодно организует, только в одной только Италии более 600 учебных дней, в виде семинаров или ежегодных/многолетних курсов. Такое стремление к образованию было и по-прежнему является необходимым условием для обеспечения адекватных знаний о медицине низких доз, помимо высших учебных заведений. Пока еще этот курс не включен в университетские программы, но интересует врачей, фармацевтов и пациентов все больше и больше.

В последние годы из-за востребования и множественных научных достижений в области низких доз, наблюдается интерес со стороны академических институтов относительно Медицины низких доз. С 2011 года несколько итальянских университетов, в том числе Парма, "Сапьенса" Рим, Сиена, Новара, "Гульельмо Маркони" в Риме, установили курсы в программу для аспирантов и магистров.

Параллельно за пределами Италии терапевтический успех лекарственных средств GUNA, их новаторский дух и результаты исследований привели Медицину низких доз в аудитории некоторых и наиболее важных университетов мира: Лойола Университет Чикаго, Университет штата Висконсин, Мэдисон, Медицинская школа Миллера в Майами, Государственный университет Аризоны в Фениксе и Королевское общество медицины в Лондоне. Каждый год тысячи врачей во всем мире посещают семинары, которые спонсируются Гуной и ее партнерами.

Страсть, знания, педагогический опыт, наряду с мобильностью, которая ориентирована на практический стиль обучения, делают курсы GUNA эталоном мастерства в сфере медицинского образования и повышения квалификации.

Соответственно была создана сеть лечебно- научных представителей и фармацевтов- консультантов, которые благодаря профессионализму и опыту усиливают научную основу Медицины низких доз и развивают клинические возможности применения.

**Направлена на продвижение
биологических лекарственных средств:
- Уникальных - Эффективных - Инновационных - Без побочных
эффектов**

Оригинальные препараты, инновационные технологии

Инновационные исследования, эксперименты, эффективность и отсутствие побочных эффектов являются характеристиками, которые утвердили место продуктов GUNA в мире.

GUNA разработала и продолжает исследования инновационных лекарственных средств для широкого спектра заболеваний в многочисленных терапевтических областях.

Мы производим только натуральные и эффективные лекарства без побочных эффектов, которые способны физиологически стимулировать биологические процессы, лежащие в основе функционирования или восстановления гомеостаза и берегут здоровье каждого человека.

По этой причине дорога для продукта, чтобы стать "GUNA продуктом" очень длинная:

Только одна идея из 1000 становится «продуктом GUNA».

Терапевтические области:

- ✓ Аллергология
- ✓ Анти-Старение и регенеративная медицина
- ✓ Дерматология
- ✓ Гастроэнтерология
- ✓ Клиническая иммунология
- ✓ Эстетическая медицина
- ✓ Профилактическая медицина
- ✓ Офтальмология
- ✓ Онкология
- ✓ Педиатрия
- ✓ Ревматология

**Призвана подтвердить ценности и модель
Медицины ориентированной на Человека
в гармонии с природой**

Улучшение жизни пациентов - создает благополучие

- Мы считаем, что каждый пациент прежде всего человек, который страдает.
- Мы считаем, что здоровье является не только отсутствием болезней.
- Мы считаем, что человек есть ум, тело и дух.
- Мы считаем, что можно воздействовать на причины и симптомы болезни комплексно.
- Мы считаем, что могут существовать лекарства без побочных эффектов.
- Мы считаем, что природа является самой необыкновенной "Фармацевтической индустрией".
- Мы считаем, что Медицина, которая понимает интимные механизмы биологии и физиологии человека способна разработать новое поколение лекарственных средств: биологических, эффективных, толерантных к человеку и в гармонии с природой.

... Мы считаем, что эти Лекарства уже существуют

НОВАЯ ПАРАДИГМА В МЕДИЦИНЕ МЕДИЦИНА НИЗКИХ ДОЗ

Научные основы, основы методологии, доклинические и клинические
исследования

Алессандро Перра
Научный руководитель - GUNA S.p.a.

Per minima ad maxima

Начиная с 1994 года GUNA S.p.a. инвестирует значительные финансовые и интеллектуальные ресурсы, прежде всего, в изучение новой терапевтической концепции, в научные исследования и разработки фармакологических принципов, которые являются игроками нового видения Медицины. Результаты доклинических и клинических исследований, новые терапевтические сценарии поставили GUNA S.p.a. в центр внимания итальянского¹ и международного² научного сообщества, ускорили глобальное расширение компании. Из идеи GUNA о Медицине, ориентированной на человека в гармонии с природой, родилась Медицина Низких Доз (Low Dose Medicine - МНД).

¹ С.Р.Е.В.І.О.Н. (Межведомственный Научно-исследовательский центр по изучению биологических эффектов нано-концентраций) Университета Милана. Парма, "Сапьенса" Рим, Сиена, Новара, "Гульельмо Маркони" в Риме.

² Лойола Университет Чикаго, Университет штата Висконсин, Мэдисон, Медицинская школа Миллера в Майами, Государственный университет Аризоны в Фениксе и Королевское общество медицины в Лондоне.

Медицина Низких Доз

Медицина Низких Доз (ЛДМ) родилась из слияния молекулярной биологии и Психо-нейроэндокринной иммунологии (ПНЭИ) и была разработана с учетом результатов исследований в области фармакологии низких доз.

Медицина Низких Доз ориентирована на человека и основана на трех руководящих принципах:

- *лечить человека, а не только болезнь;*
- *воздействовать на причины, а не только симптомы;*
- *рассматривать человека в целом: разум и тело, его индивидуальность.*

Медицина Низких Доз начинается с оригинальной идеи в области медицины: вернуть организм больного в исходное физиологическое состояние за счет использования биологических молекул, которые обычно присутствуют в организме и в здоровых условиях контролируют и направляют функции тела.

На самом деле, многие из этих молекул известны и изучены молекулярной биологией, и не удивительно, что их выделяют как молекулы-сигналы (мессенджер), а именно вещества, которые способны транспортировать к различным клеткам в организме "правильные инструкции" для надлежащего функционирования.

Эти молекулы являются нейропептидами, гормонами и цитокинами, а также факторами роста, основными регуляторными и стимулирующими молекулами и тканями.

Сигнальные молекулы в П.Н.Э.И. сети

С 1970-х годов, научные исследования в области физиологии и молекулярной биологии приводят все больше доказательств решающей роли сигнальных молекул во всех физиологических и патологических процессах.

Следует признать, что эти вещества играют решающую роль в определении состояния здоровья или болезни. В настоящее время установлено, что каждое заболевание является выражением мутировавших концентраций - избыток или недостаток этих веществ; все медицинские исследования движутся к изучению сигнальных молекул, которые определяют изменения в положительном (исцеление) или отрицательном (прогрессии) пути многочисленных патологических состояний, а также возможности их применения в терапевтических целях.

После определения сигнальных молекул, в последние годы в медицинской сфере мы стали свидетелями постепенного отказа от сепаратистских и скотомизированных концепций биологических функций организма, и переход к более унифицированному пути согласно принципов Психо-нейроэндокринной иммунологии (ПНЭИ) [1-4].

P.N.E.I. подход представляет собой новый сдвиг парадигмы в медицине: от строго биомедицинского и специализированного взгляда на здоровье и болезнь к *одному глубокому междисциплинарному*. Основным объединяющим P.N.E.I. элементом идентифицируется «cross-talk» = «обмен информацией» Психо-нейро-эндокринной системой (Рисунок 1).

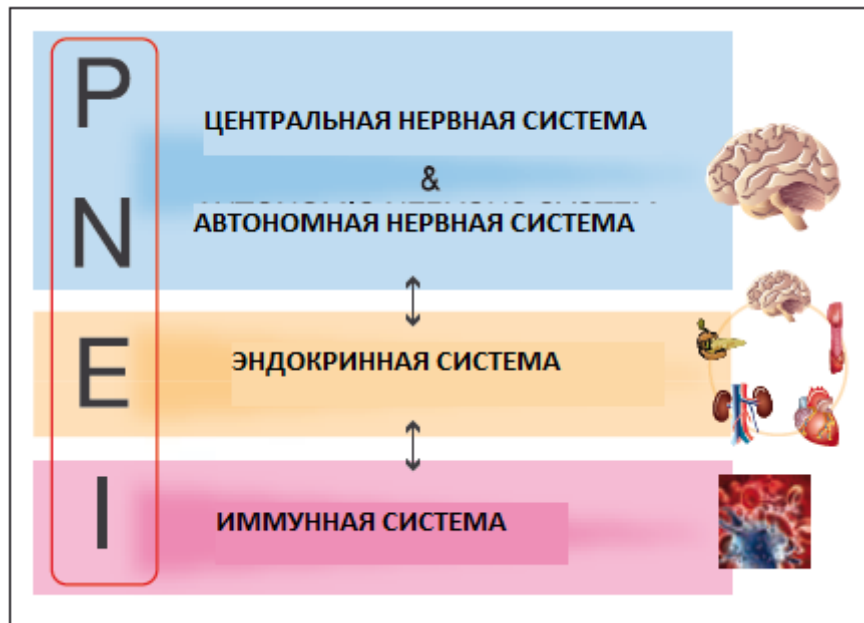


Рисунок 1. Сеть ПНЭИ и би-направленных cross-talk между системами.

Этот сложный cross-talk опосредован сложной сетью сигнальных молекул (цитокины, гормоны, нейропептиды и факторы роста), которые являются носителями биологической информации, необходимой для комплексного и эффективного регулирования клеточных реакций на раздражители. Измененный cross-talk из-за дисбаланса между специфическими сигнальными молекулами имеет фундаментальное значение, например при воспалительных, аллергических и аутоиммунных заболеваниях, начало процесса [5-7]; восстановление физиологической концентрации сигнальных молекул является ключевым моментом для восстановления гомеостатического равновесия.

В гомеостатических условиях (что соответствует здоровому состоянию), концентрации этих молекул во внеклеточном матриксе (ECM) [8; 9] состоят в определенном физиологическом диапазоне (от нанограмм / мл до пикограмм / мл) и заболевания можно рассматривать как выражения и последствия измененных концентраций этих основных веществ [10-13] (рис 2).



Рисунок 2 - Диапазон физиологической концентрации сигнальных молекул на уровне внеклеточного матрикса.

Использование биологических молекул, которые контролируют и управляют функциями клеток, с целью восстановить первоначальное гомеостатическое физиологическое состояние - это основа Медицины Низких Доз.

Для глубокого понимания Медицины Низких Доз, необходимо рассмотреть некоторые ключевые моменты, связанные с перекрестным обменом «cross-talk» между системами P.N.E.I. сети (и между клетками) с помощью сигнальных молекул:

1. «cross-talk» между клетками, органами и системами всегда двунаправленный, также как эффект изменения самого cross-talk [14-16];
2. межклеточная сигнализация происходит за счет диффузии сигнальных молекул внеклеточного матрикса (ECM): состояния патологического изменения в ECM приводят к ухудшению качества связи между клетками и, в целом, между органами и системами [17, 18];
3. Взаимодействие лигандов-рецепторов имеет решающее значение для эффективности трансдукции сигнала с точки зрения качества и потенци: концентрация субстрата и связывающие свойства, такие как сродство и насыщение являются ключевыми параметрами [19, 20].

Сигнальные молекулы, используемые в МНД вводятся перорально, и их влияние носит системный характер (работает на сложных сигнальных путях клеток). В научной литературе сообщается, что пероральный прием цитокинов эффективен в модуляции иммунного ответа [21-23] и возможный механизм действия включает в себя М клетки на уровне эпителия кишечника. Сигнальные молекулы принимаются М-клетками из просвета кишечника и доставляются иммунным Т-клеткам в пейеровых бляшках лимфатических узлов [24] вызывая соответствующий иммунный ответ (Рисунок 3).

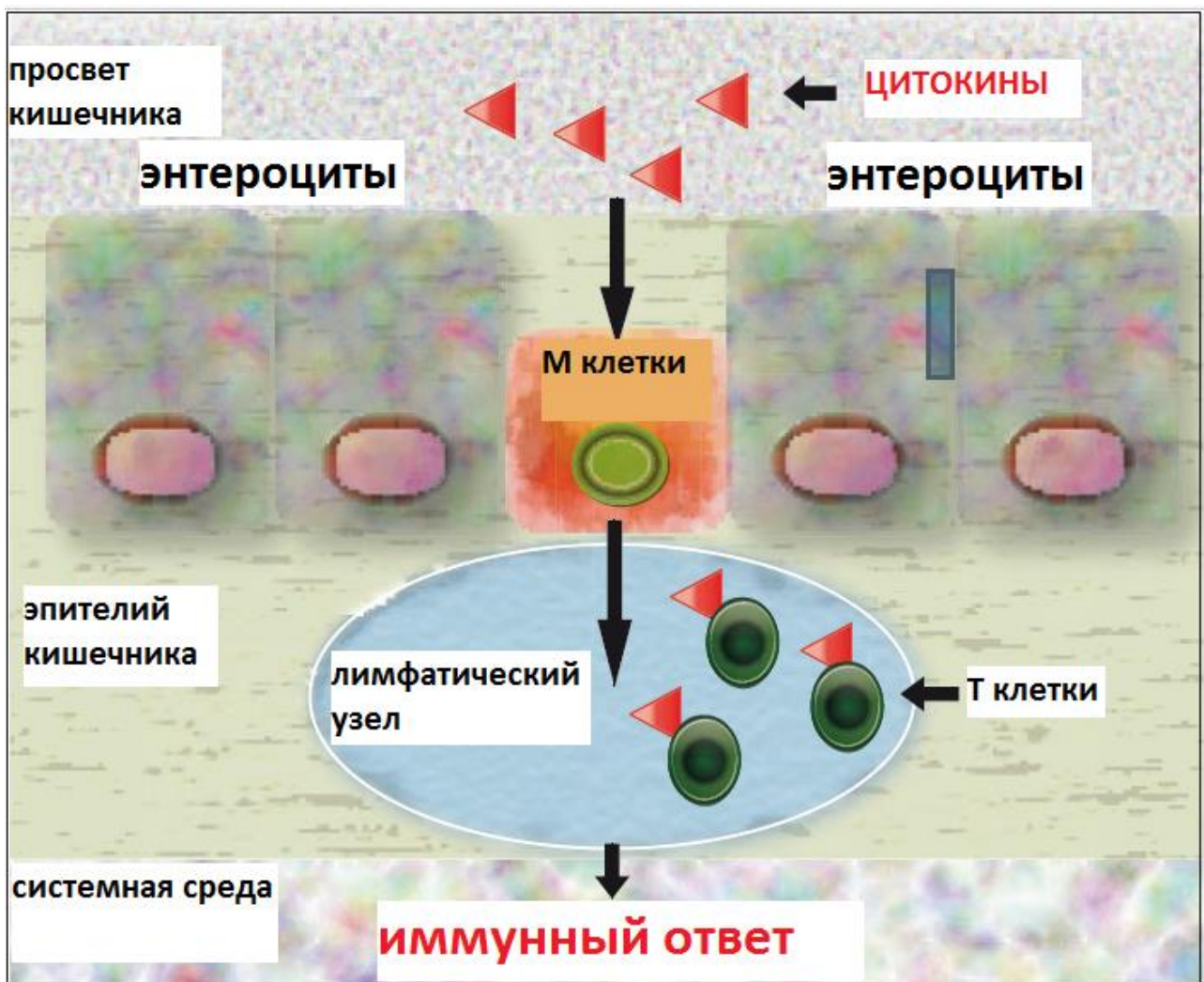


Рисунок 3 - Роль М-клеток в процессах поглощения сигнальных молекул на уровне просвета кишечника.

На сколько «низкой» должна быть низкая доза (чтобы быть эффективной и безопасной)?

Критическая точка сигнальных молекул (и пептиды в целом) для орального введения представлена их низкой биодоступностью (как правило, менее 1-2%); требуется эффективная система доставки лекарственного средства для того, чтобы улучшить этот ключевой параметр. Использование физиологических низких доз (нанограмм-пикограмм) (рисунок 2) перорально в МНД стало возможным благодаря применению технологии SKA (Последовательная Кинетическая активация), особенно сложная система доставки лекарственного средства, основанная на принципах квантовой физики ("Выброс активности": способность основного вещества освобождать свою активность в водной среде) [25], которая позволяет наноконцентрациям быть активными, даже ниже принятой минимальной эффективной дозы, и получать терапевтические результаты, сравнимые с высокими концентрациями. Механизм действия SKA низкодозовых цитокинов, гормонов, нейропептидов и факторов роста состоит в сенсбилизации или активации некоторых единиц клеточной связи (или плазматических) рецепторов в силу их высокой степени разбавления, [практически в их физиологической рабочем диапазоне между 10^{-6} моляра (микрограмм) для гормонов [8], и 10^{-12} моляра (пикограмм) для других сигнальных молекул [9] (рис 4)]. Эти рецепторы сенсбилизации запускают спусковой механизм цепных реакций (комплексные системы) и перезапускают биологические функции всей ПНЭИ сети. SKA молекулы в низкой дозировке работают путем привлечения системной информации, способной активировать механизмы ауторегуляции.

До 10^{-3} М	Токсическая концентрация mg/ml	Токсический эффект
Терапевтическая эффективность	Фармакологическая концентрация mcg-ng /ml	Побочные эффекты
10^{-5} М	Минимальная фармакологическая доза	
$10^{-6} - 10^{-12}$ М <u>С применением SKA активации:</u> Терапевтический эффект без побочных эффектов	Физиологическая концентрация ng-pcg-fg/ml	<u>Без SKA активации:</u> без терапевтического эффекта
10^{-15} М	Минимальная физиологическая эффективная доза	

Рисунок 4. Связь между концентрациями сигнальных молекул и их эффектом.

С учетом этих особенностей, с клинической точки зрения, терапевтические подходы таковы:

1. Для того, чтобы восстановить (повысить) гомеостаз патологически низкого регулируемого клеточного пути, назначается такой же цитокин, гормон, нейропептид или фактор роста (низкая доза SKA), который участвует в физиологической клеточной сигнализации;

2. Использование антагонистических молекул (низкая доза SKA), с целью понизить патологически повышенную регуляцию, восстанавливая их гомеостатическую концентрацию с помощью механизма отрицательной обратной связи, в соответствии с принципом «противоположных» молекул.

Способность корректировать, например, изменения иммунной системы с использованием цитокинов или эндокринных расстройств с использованием гормонов, представляет собой одну из самых захватывающих и инновационных областей исследований в области молекулярной биологии, применяемой к медицине; к сожалению, клиническое применение этих знаний всегда останавливал высокий риск побочных эффектов, которые эти вещества вызывают при использовании в больших дозах, но они обычно используются до сих пор.

Биотехнологии и низкие дозы

Последние знания в области биотехнологического производства рекомбинантных белков человека позволили GUNA S.p.a. реализовать лекарства высочайшего качества и эффективности. Благодаря вышеупомянутой фармацевтической технологии, называемой SKA (Последовательная Кинетическая активация), обнаруженной, кодифицированной и стандартизированной GUNA Laboratories, теперь можно использовать низкие дозы гормонов, нейропептидов, цитокинов и факторов роста, с терапевтическими результатами, сравнимыми с высокими концентрациями, но без побочных эффектов.

GUNA Метод SKA открывает новую эру в возможностях клинического применения сигнальных молекул; "Научная мечта", использования биологических молекул, таких как цитокины, гормоны, нейропептиды или факторы роста при низких дозировках (единственно возможных, не вызывая побочных эффектов) сегодня возможна благодаря специальной фармацевтической процедуре, используемой GUNA в производстве этих молекул.

Пройден новый рубеж в области фармацевтической промышленности и молекулярной биологии, и он развивается во всем мире; Итальянские исследователи и итальянская промышленность является передовой в этой области.

Исследования

Фундаментальные и клинические исследования подкрепили тезисы Медицины Низких Доз в ноябре 2009 года. Журнал Пульмонологическая фармакология и терапия опубликовал первую статью о влиянии низкодозовых SKA цитокинов в животной модели аллергической астмы (Gariboldi и др. Пероральное введение Низких доз цитокинов для лечения аллергической астмы. «Пульмонологическая фармакология и терапия» 22 (2009) 497-510) [26].

С 2009 года последовали новые публикации [26-30] после статьи, опубликованной Gariboldi и коллегами (таблица I)

Год	Автор	Журнал	Тип исследования	Название	Тестируемые молекулы
2009	Gariboldi S.	Пульмонологическая фармакология и терапия	В естественных условиях фундаментальное исследование	Пероральное введение Низких доз цитокинов для лечения аллергической астмы.	IL-12 IFN- γ
2012	D'amico L.	Журнал о лечении рака	Экс виво фундаментальное исследование	Низкая доза IL-12 стимулирует Т-клеточный ответ в культурах PBMCs, полученных из клеток легкого большого немелкоклеточным раком.	IL-12

Медицина Низких Доз – Новая парадигма

2013	Cardani D.	Гастроэнтерологическое исследование	В естественных условиях фундаментальное исследование	Пероральное введение Интерлейкин-10 и анти-IL-1 облегчает экспериментальное воспаление кишечника.	IL-10 Anti IL-1
2014	Radice E.	Международная Иммунофармакология	Экс виво фундаментальное исследование	Низкие дозы последовательно кинетически активированного гамма -интерферона увеличивает в естественных условиях цитотоксичность клеток-киллеров периферической крови у пациентов с колоректальным раком на ранней стадии. Предварительное исследование.	IFN-γ
2014	Roberti ML.	Журнал биологических регуляторов & гомеостатических агентов	клиническое исследование	Иммуномодулирующее Лечение псориаза низкими дозами интерлейкина-4, интерлейкина-10 и интерлейкина-11	IL-4 IL-10 IL-11
2015	Luchetti P.	Minerva Medica Oftalmologica	клиническое исследование	Увеличение зрительной функции у пациентов с атрофией сетчатки, после применения препаратов Медицины низких доз. Моноцентрическое ретроспективное обсервационное исследование.	NT3 NT4 NGF
2015	Galli E.	Отправлено	клиническое исследование	Клинико-иммунологическая оценка длительной терапии МНД в педиатрии пациентов страдающих хроническим atopическим дерматитом. Экспериментальное рандомизированное двойное слепое клиническое испытание в две стадии.	IL-12 IFN-γ
2015	Fiorito F.	Отправлено	клиническое исследование (ветеринарное)	Клиническое улучшение состояния при герпесвирусах-1 инфицированных кошек Оральное применение низких доз интерлейкина-12 и интерферона-гамма.	IL-12 IFN-γ
2015	Barygina V.	Отправлено	in vitro (в лабораторных условиях) фундаментальное исследование	Роль IL-4, IL-10, b-FGF, и б-эндорфина в модуляции внутриклеточного состояния окислительно-восстановительного потенциала и скорости пролиферации при кератиноцитах кожи человека, спровоцированного окислительным стрессом.	IL-4, IL-10, b-FGF б-эндорфин

Таблица 1. Основные опубликованные работы по Медицине Низких Доз с 2009 года

Фундаментальные научные исследования по низкодозовым SKA цитокинам с стимулирующим действием реакции иммунных клеток

В работах, опубликованных Д`Амиго и коллегами, и Рэдис предложен и проверен подход Медицины Низких Доз на двух моделях в пробирке / естественных условиях на основе стимуляции различных субпопуляций иммунных клеток, собранных у онкологических больных.

Обе работы предназначены для оценки влияния конкретных низкодозовых SKA цитокинов (участвующих в дифференцировке и стимуляции клеток иммунной системы), способного стимулировать иммунный ответ при наличии опухолевого заболевания.

- Д`Амиго и коллеги [Д`Амиго Л, Руффини Е., Феррачини Р., Роато И. (2012) Низкие дозы IL-12 стимулируют Т-клеточный ответ в культурах МНПК, полученных из клеток легкого больных немелкоклеточным раком. Журнал Терапии рака 3: 337-342] провели исследование на МНПК условиях *ex vivo*, полученных из периферической крови пациентов не мелкоклеточным раком легких (НМРЛ). Цель данного исследования была в том, чтобы оценить иммуностимулирующую и иммуномодулирующую активность низких доз SKA IL-12 (0,01 пг / мл) на субпопуляцию Т-лимфоцитов. Низкая доза SKA IL-12 доказала, способность стимулировать CD4 + и CD8 + Т-лимфоциты и, в частности, увеличивать CD4 + Т-клетки, экспрессирующие INF- γ одновременно наблюдалось увеличение цитотоксичности CD8 + Т-лимфоцитов. Также было установлено, что действие IL-12 также проявляется в понижении Treg клеток, что особенно важно из-за увеличения этих субпопуляций у онкологических пациентов. В работе также показано значительное увеличение литической активности CD8 + лимфоцитов против H373 клеток. Д`Амиго и его коллеги также обозначили концентрацию 0,01 пг / мл, как более активную.

Е. Рэдис и его коллеги [Рэдис Е, Миранда В. Беллоне Г. (2014) Низкие дозы последовательно- кинетически активированного гамма-интерферона *ex vivo* повышают цитотоксичность периферических кровяных клеток-киллеров у пациентов с колоректальным раком на ранней стадии. Предварительное исследование Intern. Immunopharm 19 (1): 66-73] провели исследование *ex vivo* на естественных клетках-киллерах полученных из периферической крови больных с ранней стадией колоректального рака (CRC) - с наличием или отсутствием метастазов и от здоровых доноров. Целью данного исследования является оценка иммуностимулирующей и иммуномодулирующей активности низких доз INF- γ на клетках PB-NK. В частности измерялась литическая способность клеток PB-NK соответствующим образом простимулированных INF- γ в соответствующей дозировке (1 нг / мл) или с низкой дозой SKA INF- γ (0,25 фг / мл) .

Активность клеток PB-NK снижается в прогрессии по отношению к стадии развития опухоли; введение INF- γ в обычной дозировке 1 нг / мл и SKA INF- γ в малых дозах (0,25 фг / мл), усиливает цитотоксичность ПБ-киллеров у здоровых добровольцев и у пациентов, на ранней стадии CRC, демонстрируя полноценность лечения МНД.

Исследование	Тип	Цитокины	Позитивный контроль	Плацебо контроль	Результат
D'Amico L. и др. Низкая доза IL-12 стимулирует Т-клеточный ответ в культурах PBMCs, полученных из легких пациентов больных немелкоклеточным раком легких.	Экс виво фундаментальное исследование	SKA низкие дозы IL-12 (1/0.01 pg/ml)	IL-12 (10 ng/ml)	(проводник)	<ul style="list-style-type: none"> • Стимуляция CD4 + и CD8 + Т-клеток. • Увеличение числа CD4 + Т-клеток, секретирующих IFN-γ. • Повышение литической активности CD8 + Т-клеток. • Трег подавление
Низкие дозы последовательно кинетически активированного гамма-интерферона увеличивают в Экс виво условиях цитотоксичность клеток-киллеров периферической крови у пациентов с колоректальным раком на ранней стадии. Предварительное исследование.	Экс виво фундаментальное исследование	SKA низкие дозы INF-γ (0.25 fg/ml)	INF-γ 1 ng/ml)	-	<ul style="list-style-type: none"> - снижение цитотоксичности PB-NK клеток, связанной со стадией прогрессирования опухоли. - Низкая доза SKA INF-γ активирует клетки PB-NK в ранней стадии CRC. - Низкие и высокие дозы INF-γ показывают ту же самую активность на клетках PB-NK

Таблица 2. Сводка ключевых моментов при изучении фундаментальных исследований по использованию низкодозовых SKA цитокинов со стимулирующим действием на реакцию иммунных клеток.

Наиболее актуальные темы этих двух работ показано в таблице 2.

Из исследований Д`Амико и Е. Рэдиса ясно, что использование низких доз SKA цитокинов очень эффективно в предлагаемых моделях. В обоих случаях представленные исследования дают сравнение с внутренним положительным контролем, наличием контрольной группы, которая принимала лечение теми же цитокинами, но в обычных дозах. В обоих случаях продемонстрирована *не полноценность* лечения низкими дозами SKA по сравнению общепринятыми дозами; Кроме того, в работе Д`Амико и коллег лечение высокими дозами IL-12 (10 нг / мл) приводит к сопутствующей регуляции понижения CD4 + клеток и, в частности Th 1 лимфоцитов, эта реакция еще не была заявлена в протоколах лечения в низкими дозами.

Таким образом, оба эти исследования указывают на эффективность и безопасность Медицины Низких Доз, отмечено отсутствие негативных эффектов, обычно приписываемых тестируемому цитокину (когда назначены в высоких дозах) [31,32]

Основные исследования и клинические испытания SKA низких доз цитокинов с балансирующей активностью Th1 / Th2.

Многочисленные патологии с важным воспалительным компонентом характеризуются наличием сдвига в иммунологическом балансе, который в основном отражается как дисбаланс между цитокинами, а именно двумя основными субпопуляциями: Th1 и Th2.

В зависимости от доминирования иммунного ответа, соотносимого к одному из двух типов лимфоцитов, цитокин профили будут соответствующим образом изменены. Преобладание Th2 ответа классически связано с аллергическими заболеваниями и выраженным воспалительным компонентом (например, бронхиальная астма), в то время как распространенность реакции Th1 связана с аутоиммунными воспалительными заболеваниями, например псориазом или хроническим воспалительным синдромом таким как болезнь Крона.

В этом контексте, проводилось 6 исследований (3 фундаментальных исследований и 3 клинических испытания) с целью проверить потенциал терапевтического подхода, основанного на Медицине Низких Доз и балансе иммунного ответа.

- Gariboldi и др. [Gariboldi S, M Palazzo, Zanobbio L, Dusio GF, Mauro V, и др (2009) Пероральное введение Низких доз цитокинов для лечения аллергической астмы. *Pulm Pharmacol Ther* 22 (6): 497-510] изучали иммунологические механизмы аллергической бронхиальной астмы на соответствующей модели животных с целью проверки эффективности использования низких доз SKA цитокинов (IL-12 и IFN- γ 0,1 фг / мл), и восстановления баланса ответа Th1 / Th2.

В данной работе некоторые основные иммунологические параметры были изменены из-за наличия бронхиальной аллергической астмы и оценивались в естественных условиях:

1. количественный / качественный состав иммунной панели клеток (эозинофилов, нейтрофилов и одноядерных клеток) оценивали в БАЛЖ (бронхоальвеолярная лаважная жидкость) животных;
2. выражение типичной панели цитокинов (IL-4, IL-5, IL-13, IL-17) и специфических антител (IgE-OVA) оценивали в БАЛЖ и плазме.

Собранные данные показали эффективность применения низких доз SKA цитокинов для Th1 / Th2 модуляции. Большое значение было признано фундаментальной роли, которую играет Последовательная кинетическая активация исследуемых цитокинов: на самом деле никакого биологического эффекта не может быть у этих цитокинов при отсутствии процедуры SKA.

Кроме того, в исследовании четко показано синергический эффект комбинированного использования IL-12 и IFN- γ , по сравнению с использованием отдельных цитокинов.

Исследование также включает в себя подробный дозо-скрининг ответ, направленный на определение минимальной эффективной концентрации для исследуемых цитокинов. Также было показано другой интригующий эффект низких доз цитокинов- низкие дозы SKA IL-12 и IFN- γ (0,1 фг / мл), способны индуцировать секрецию тех же самых цитокинов спленocyтaми и клетками CD 11+ DC (только IL-12) в пробирке с концентрацией в нанограммах.

Эти данные четко описывают иммуномодулирующий эффект низкодозовых молекул мессенджеров, оказываемый через прямую стимуляцию клеток иммунной системы с конечным балансирующим действием на выработку Th1 / Th2 цитокинов.

Д. Cardani и его коллеги [Cardani D, Dusio GF, Luchini P, Sciarabba M, Solimene U, и др (2013) Пероральное введение Интерлейкин-10 и анти-IL-1 облегчает экспериментальное воспаление кишечника. *Гастроэнтерологические исследования* 6(4): 124-133] исследовали в проверенных в естественных условиях на мышинной модели иммунологические механизмы, лежащие в основе воспалительных заболеваний кишечника (IBDs, болезни Крона, например). Анализ панели Th1 / Th17 цитокинов отобранных для исследования (TNF- α , INF- γ , IL-12, KC и IL-17) ясно показывает, что в модели заболевания существует заметное возрастание этих провоспалительных цитокинов. Применение низкой дозы SKA IL-10 и анти IL-1 моноклонального антитела (оба в концентрации 0,01 мкг / мл), в состоянии значительно снизить экспрессию всех маркеров воспаления и увеличить эндогенную продукцию IL-10, типичного Th2 противовоспалительного интерлейкина, вызывая ребаланс переключения Th1 / Th2. Другие физиологические и гистологические параметры в исследовании значительно улучшились после применения SKA низких доз.

- Барыгина В. и др [Роль IL-4, IL-10, B-FGF, и б-эндорфина в модуляции внутриклеточного состояния окислительно-восстановительного потенциала и скорость пролиферации при кератиноцитах кожи человека, спровоцированного окислительным стрессом (утверждено)] оценивали влияние низкой дозы SKA IL-4, IL-10, B-FGF Бета-эндорфин и Анти-IL-1 в модуляции внутри- и внеклеточного окислительного стресса и пролиферации человеческих кератиноцитов. Окислительный стресс индуцировали на кератиноциты человека иммортализованных клеток линии (HaCaT) путем инкубации с 2,2'-азобис (2-аминопропан) дигидрохлорид (AAPH).

Затем Клетки HaCaT обрабатывали 10 fg/ml IL-4 SKA, SKA IL-10, B-FGF SKA Б-эндорфина SKA или анти-IL-1 SKA в течение 24 часов, измерялся индекс пролиферации и внутри- и внеклеточный окислительный статус с помощью теста флуориметрии и проточной цитофлуориметрии в сочетании с флуоресцентным красителем H2DCFDA (DCF), соответственно.

Предварительные результаты (представленные на мастер-классе по Витилиго и пигментных расстройствах - Амритсар, Индия 28 по 30 ноября 2014) показали значительное снижение внутриклеточного окислительного стресса, в частности, с применением низких доз IL-4 SKA, SKA IL-10, B-FGF SKA из $18 \pm 4\%$, $31 \pm 3\%$ и $26 \pm 2\%$, соответственно, а внеклеточного окислительного стресса, в частности с низкими дозами IL-4 SKA и b- FGF $28 \pm 4\%$ и $37 \pm 5\%$, соответственно, а также увеличение индекса пролиферации, в частности, с низкой дозой SKA B-FGF и анти IL-1 антителом, соответственно от $23 + 4\%$ и $22 + 3\%$ сравнивая с контролем.

- Роберти и др [Roberti ML, Ricottini L, Capponi A, Sclauzero E, Vicenti P и др.

(2014 Иммуномодулирующее Лечение псориаза низкими дозами интерлейкина-4, интерлейкина-10 и интерлейкина-11 J Biol regul Homeost Agents 28 (1): 133-9] исследовали возможность использования конкретных низкодозовых SKA цитокинов (IL-4, IL-10, IL-1 I, в концентрации 10 fg / ml) для терапии типичного аутоиммунного заболевания с четким воспалительным компонентом - псориазом. Эффективность лечения низкими дозами цитокинов оценивали, точки зрения улучшения состояния псориазических поражений и качества жизни через многоцентровое дважды слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование с участием значительного числа пациентов, которое проводится с использованием международной валидированной рейтинговой шкалы PASI (Psoriasis Area Severity Index) и DLQI (дерматологический индекс качества жизни) для оценки степени повреждений и определения качества жизни соответственно. Клинические испытания показали, что три SKA цитокина (10 фг / мл) способны значительно улучшить счет PASI (тест Фридмана: $p = 0,00960$) и счет DLQI (тест Фридмана, $p = 0,00007$) от базовой линии и после 3 месяцев, а также от исходного значения и через 6 месяцев.

Полученные результаты позволили авторам выявить некоторые ключевые моменты активности исследуемых цитокинов на псориаз: они эффективны и безопасны с терапевтической точки зрения, а также имеют долгосрочное действие, которое проявляется в первые месяцы после окончания лечения. Эта особенность может иметь решающее значение в лечении хронических заболеваний.

- Galli E. и др [Клинико-иммунологическая оценка длительной терапии МНД в педиатрии пациентов страдающих хроническим атопическим дерматитом. Экспериментальное рандомизированное двойное слепое клиническое испытание в две стадии. (утверждено)] изучали эффективность метода лечения с низкими дозами SKA цитокинов (IL-12 10 фг / мл и IFN- γ 10 фг / мл) и препарата низкой дозировки дренажного действия (Galium-Heef® - Баден-Баден, Германия) в педиатрии, для лечения пациентов, страдающих хроническим атопическим дерматитом.

Экспериментальное, рандомизированное контролируемое исследование, дважды слепое в 2 этапа. Включены дети с атопическим легким/мягким дерматитом (оценивается по индексу SCORAD - SCOring атопического дерматита, значения не должны превышать значение 40, минимальное значение 6), с числом рецидивов заболевания > 4 / год с появлением кожных поражений в течение по крайней мере шести месяцев после вступления в исследование.

Все дети должны были находиться в острой фазе заболевания в момент регистрации. Включались в исследование дети с обоими вариантами болезни: с атопическим дерматитом IgE опосредованным (специфические in vivo и/ или in vitro тесты позитивны) и не IgE опосредованные (специфические in vivo и/ или in vitro тесты с отрицательными результатами. В качестве основного результата оценивали снижение тяжести атопического дерматита по индексу SCORAD с ожидаемым процентом улучшения 30%, как вторичный результат оценивались следующие параметры: длина периода "без признаков

заболевания ", переносимость и соответствие лечения, контроль побочных эффектов, Prick Тест кожи на основные ингаляционные аллергены и продукты питания, Патч тест кожи к основным пищевым аллергенам, клещи и никель, общий и специфический IgE против основных ингаляционных и пищевых аллергенов, характеристика субпопуляции лимфоцитов по цитофлуорометрии с моноклональными антителами, клеточное и серологическое исследование про-и противовоспалительных цитокинов (IL-10, IL-13, IL-12 и IFN- γ).

Предварительные результаты (представленные на XXVI Национальный конгресс S.i.p.s. - Итальянское сообщество профилактической и социальной педиатрии - Верона, 21-29 ноября 2014) показывают, что группа, получавшая низкие дозы цитокинов имеет пониженные показатели SCORAD между T0 и T8 на 54%, а снижение, которое сохраняется в последующем достигает 64%. В то же время, обработанная группа показала значительное уменьшение использования симптоматических препаратов (антигистаминные и актуальные кортикостероиды). Также Исследование показало, прогрессивное улучшение качества жизни (зуд и ночные беспокойства) пациентов, которые получали низкодозовые SKA цитокины.

- Fiorito F и др [Клиническое улучшение состояния при герпесвирусах-1 инфицированных кошек Оральное применение низких доз интерлейкина-12 и интерферона-гамма. (Утвержден)] оценивалась эффективность низких доз SKA цитокина против инфекции герпесвируса-1 (FHV-V) у кошек, частый возбудитель у кошек, который вызывает риниты, конъюнктивиты и роговичные язвы. До сих пор было замечено, что обычные противовирусные препараты, а также высокие дозы цитокинов мало эффективны против FHV-I инфекции.

В исследование были включены - 31 не вакцинированных кошек с положительным FHV-I (полимеразная цепная реакция, показана тестом-ПЦР). 16 кошек принимали перорально в течение 6 месяцев низкие дозы SKA IL-12 и INF- γ (10 фг / мл) и 15 кошек лечили с помощью антибактериальной терапии. Через 2, 6 и 12 месяцев после окончания лечения брали мазки: назальный, ротоглотки и конъюнктивы.

Также оценивались панель анализов крови и общего клинического состояния.

При последующем наблюдении в группе, обработанной низкой дозой SKA цитокинов тест ПЦР был отрицательным у 13/16 кошек (81,25%, $p < 0,001$) со значительным улучшением как общих, так и специфических клинических симптомов, за исключением 3/16 кошек (18,75%), которые показали FHV-I ПЦР положительный результат. Тем не менее, в контрольной группе, 15/15 кошек были ПЦР-положительными, с малым или без улучшением клинических симптомов.

Эти результаты показывают, что терапия низкими дозами SKA цитокинов представляет собой инновационный подход для лечения FHV-I инфекций у кошек и предполагает возможность расширения этих методов лечения и для других видов животных.

Клинические испытания SKA низко дозовых факторов роста для стимуляции активности тропности тканей

Факторы роста, используемые в SKA физиологических низких дозах работают в направлении усиления биологического действия того же фактора роста через регуляцию трансмембранных рецепторов, присутствующих на поверхности клеток-мишеней. Логическое обоснование клинического применения сконфигурировано в условиях лечения гипотрофии и атрофии.

- Luchetti P. [Улучшение зрительной функции у пациентов с атрофией сетчатки, после применения препаратов Медицины низких доз. Моноцентрическое ретроспективное обсервационное исследование. (В печати в журнале Minerva Medica Oftalmologica)] изучалась эффективность перорального введения SKA низких доз факторов роста NT3, NT4 и NGF (0,01 пг / мл), в сочетании с низкой дозой парентеральных препаратов сосудистой стимуляции для повышении зрительной функции у людей с заболеваниями сетчатки глаза.

Наблюдались и оценивались 29 пациентов в возрасте от 18 до 70 лет с тяжелой формой атрофии центральной или периферической сетчатки подтвержденной ОКТ (оптическая компьютерная томография).

Наблюдались некоторые предпосылки наследственных дегенеративных заболеваний с атрофической эволюцией в пределах наблюдаемой популяции. Для диагностики и оценки результатов использовались микропериметрия (Nidek MPI) и стандартные ISCEV электроретинограммы (Международное общество по клинической электрофизиологии зрения).

Нейротрофинов, в дополнение к их хорошо известной роли трофических факторов для выживаемости нейронов (в развитии мозга и в головном мозге взрослых) и в дополнение к их участию в нейродегенеративных процессах (во взрослом мозге и в старении мозга) оказывают многочисленные действия, связанные с синаптической активностью и пластичностью явления.

Нейротрофины традиционно считаются белками с трофическим действием для выживания и дифференцировки нейронов. Конструкция терапевтического протокола строит различные цели, а именно: активация капилляров, активация процессов удаления аморфного материала, рубцовая реактивация ферментативных процессов, регенерация специфической ткани.

Анализ результатов показывает статистическую значимость увеличения полученного ответа после периода терапии.

Основные моменты работ по активности восстановления равновесия Th1 / Th2 с помощью низких доз SKA цитокинов и стимуляции трофики тканей путем SKA низко дозовых факторов роста приведены в таблице 3

Исследование	Тип	Цитокины/антитела	Позитивный контроль	Плацебо контроль	Результаты
Gariboldi S Пероральное введение Низких доз цитокинов для лечения аллергической астмы.	В естественных условиях фундаментальное исследование	IL-12b INF-γ (100 ng; 1 ng; 10 pg; 100 fg; 1 fg; 0.01 fg; 0.0001 fg/доза)	X IL-12; inf-γ (500 ng/доза)	Контрольная группа	<ul style="list-style-type: none"> • SKA низкие дозы являются эффективными и безопасными для Th1 / Th2 балансировки. • не активированные цитокины малоэффективны. • Ассоциация цитокинов показывает синергетический эффект.
Cardani D. Пероральное введение Интерлейкин-10 и анти-IL-1 облегчает экспериментальное воспаление кишечника	В естественных условиях фундаментальное исследование	IL-10; Anti IL-1 (50 fg/kg)	-	Контрольная группа	<ul style="list-style-type: none"> • Ассоциация низкой дозой SKA IL-10 и анти IL-1 эффективна в борьбе с воспалением, связанной с IBD.
Varygina V Роль IL-4, IL-10, b-FGF, и b-эндорфина в модуляции внутриклеточного состояния окислительно-восстановительного	in vitro (в лабораторных условиях) фундаментальное исследование	IL-4, IL-10, b-FGF B-эндорфин; Anti-IL-1 (10 fg/ml)	-	Группа без лечения	IL-4, IL-10 и B-FGF, показывают значительное антиоксидантное действие. Анти-IL-1 и B-FGF,

потенциала и скорости пролиферации при кератиноцитах кожи человека, спровоцированного окислительным стрессом.					показывают значительный положительный эффект на пролиферацию клеток.
Roberti ML Иммуномодулирующее лечение псориаза низкими дозами интерлейкина-4, интерлейкина-10 и интерлейкина-11	Мультицентровое двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование	IL-4; IL-10; IL-11 (10 фг / мл) 20 капель два раза в день каждого цитокина в течение 3-х месяцев подряд	-	проводник	<ul style="list-style-type: none"> Ассоциация SKA низкой дозы IL-10, IL-11 и IL-4 эффективна при лечении псориаза. SKA низкая доза интерлейкино в показывает долгосрочное действие.
Fiorito F. Клиническое улучшение состояние при герпесвирусе у инфицированных кошек после орального введения низких доз Интерлейкина 12 и Интерферона гамма	Клиническое исследование (ветеринарное)	IL-12; IFN-γ (10 фг / мл) 10 капель в день каждого цитокина в течение 6 месяцев подряд	Прадо офлоксацин	-	Нейтрализация вирусной нагрузки у 13/16 животных. улучшение клинических симптомов по всем рассмотренным параметрам.
Luchetti P. Улучшение зрительной функции у пациентов с атрофией сетчатки, после применения препаратов Медицины низких доз.	Моноцентрическое ретроспективное наблюдательное исследование.	NT3 NT4 NGF (0,01 пг / мл) по 15 капель два раза в день каждого фактора роста в течение 6 месяцев	-	-	Статистически результаты ясно показывают, что предлагаемое лечение способно, в пределах лимитов образца, дать раннее функциональное восстановление. Данные приводят к необходимости рассмотреть вопрос о длительном и

					непрерывном применении для поддержания достигнутых результатов лечения.
Galli E Клинико-иммунологическая оценка длительной терапии МНД в педиатрии у пациентов страдающих хроническим атопическим дерматитом. Экспериментальное рандомизированное двойное слепое клиническое испытание на две стадии.	двойное слепое клиническое испытание на две стадии.	IL-12; IFN-γ (10 фг / мл) 15 капель два раза в день каждый интерлейкин 8 месяцев подряд; дети в возрасте до 5 лет: 3 раза 8 капель в день каждый интерлейкин в течение 8 месяцев	-	проводник	Группа, принимавшая низкие дозы SKA цитокинов имеет снижение SCORAD балла между T0 и T8 на 54%, снижение, в последующем периоде достигнет 64%. Исследование также показало постепенное улучшение качества жизни пациентов, получающих низкие дозы SKA цитокинов.

Таблица 3: Краткий обзор ключевых моментов фундаментальных исследований и клинических испытаний низких доз SKA цитокинов с балансом Th1 / Th2 и клинические исследования тестирования SKA низких доз факторов роста для стимуляции активности трофики тканей.

Текущие исследования

- Migliore A. и др

Ospedale San Pietro Fatebenefratelli - Рим.

Рандомизированное контролируемое исследование по работе с заболеванием низкой активности с помощью введения SKA низких доз цитокинов Интерлейкин-4 (10 фг / мл) интерлейкин-10 (10 фг / мл) анти-интерлейкин-1 (10 фг / мл), по сравнению со стандартной терапией (DMARDs), для лечения ревматоидного артрита.

Исследования источников информации

- Torta P. и др

Azienda Ospedaliero-Universitaria.

Città della Salute e della Scienza - Турин.

Фибромиалгия и хроническое низкоактивное воспаление: эффективность и безопасность SKA низких доз интерлейкина 10 (10 фг / мл). Двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное клиническое исследование.

Сводка исследований по Медицине Низких Доз

Анализируемые статьи показывают экспериментальные доказательства эффективности МНД подхода к болезням, связанным с иммунной системой. Все работы показывают способность сигнальных молекул модулировать реакции иммунных клеток с высокой селективностью моды; особенно четко описаны иммуностимулирующие и иммуномодулирующие способности исследуемых цитокинов.

Способность действовать в утонченной манере на балансе Th1 / Th2 имеет решающее значение для управления заболеванием с диаметрально противоположным цитокиновым дисбалансом, например бронхиальная аллергическая астма (которая показывает преобладание Th2) [33,34], болезнь Крона [35,36] и псориаз [37,38] (Th1-ведомые заболевания).

Одним из ключевых вопросов, возникающих в ходе проведения анализа научных работ является эффективность лечения низкими дозами молекул, несмотря на то, что они работают в более низких концентрациях, чем обычно принятые фармакологические эффективные дозы.

Применение цитокинов и других сигнальных молекул часто сталкивается с необходимостью введения в высоких дозах, но такие высокие концентрации проявляют широкий спектр побочных эффектов, в дополнение к фармакологическому действию.

Минимальная классическая активная доза находится между значениями самой низкой фармакологической (10^{-5}) и самой высокой физиологической (10^{-6}) (рисунок 4); низкая фармакологическая доза находится в диапазоне физиологических концентраций сигнальных молекул, ниже концентраций, при которых возникают побочные эффекты, но дает в равные терапевтические результаты. Лиганд-рецепторные связывающие свойства имеют решающее значение для объяснения как низкая доза SKA сигнальных молекул может быть эффективной. Сродство Рецептора с его специфическим лигандом имеет основополагающее значение для активации пострецепторного снижения вниз по течению [39, 40], по факту, насыщение лиганда, как правило вызывает замирание рецептора и / или его понижающую регуляцию. Низкие дозы молекулы способны индуцировать прямую физиологическую рецепторную стимуляцию иммунных клеток (как это описано у Gariboldi S. и соавт) модулирования реакций в пределах гомеостатического диапазона; МНД реализует одну из кардинальных точек P.N.E.I. подхода к заболеванию: восстановить физиологическую панель сигнальных молекул.

С фармакологической точки зрения рассмотренные работы подчеркивают важность активации низких доз молекул в процессе доставки лекарственного средства, метод известен как SKA (Sequential Kinetic activation - Последовательная кинетическая активация): низкие доз молекул не обработанных с помощью этой процедуры активации абсолютно неэффективны, как описано Gariboldi S и др. SKA активация имеет фундаментальное значение для, преодоления концептуальной преграды, представленной минимальной фармакологически эффективной дозой для индукции эффекта: выброс активности, низкой дозы молекул путем взаимодействия с водным носителем.

Выводы по медицинским исследованиям Медицины Низких Доз

Пять лет научных исследований по Медицине Низких Доз позволили исследователям предоставлять данные различного характера, соответствующие с научной точки зрения, способные продемонстрировать:

- 1) Справедливость теоретических концепций, лежащих в основе МНД;
- 2) Центрированность фармацевтического технологического процесса, называемого SKA (Последовательная Кинетическая активация);
- 3) Экспериментальная и клиническая эффективность SKA низких доз сигнальных молекул.
- 4) иммуномодулирующая и иммуностимулирующая способность цитокинов и трофическая активность факторов роста;
- 5) Безопасность тестируемых препаратов.

Литература:

1. Ader R, Cohen N, Felten DL (1987) Brain, behavior, and immunity. *Brain Behav Immun* 1(1): 1-6.
2. Ader R, Felten D, Cohen N (1990) Interactions between the brain and the immune system. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 30: 561-602.
3. Ader R, Cohen N (1993) Psychoneuroimmunology: conditioning and stress. *Annu Rev Psychol* 44: 53-85.
4. Ader R, Cohen N, Felten D (1995) Psychoneuroimmunology: interactions between the nervous system and the immune system. *Lancet* 345(8942): 99-103.
5. Haroon E, Raison CL, Miller AH (2012) Psychoneuroimmunology meets neuropsychopharmacology: translational implications of the impact of inflammation on behavior. *Neuropsychopharmacology* 37(1): 137-62.
6. Ngoc PL, Gold DR, Tzianabos AO, Weiss ST, Celedón JC (2005) Cytokines, allergy, and asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 5(2): 161-6.
7. Lourenço EV, La Cava A (2009) Cytokines in systemic lupus erythematosus. *Curr Mol Med* 9(3): 242-54.
8. Vandenberg LN, Colborn T, Hayes TB, Heindel JJ, Jacobs DR Jr, et al. (2012) Hormones and endocrine-disrupting chemicals: low-dose effects and nonmonotonic dose responses. *Endocr Rev* 33(3): 378-455.
9. Biancotto A, Wank A, Perl S, Cook W, Olnes MJ, et al. (2013) Baseline levels and temporal stability of 27 multiplexed serum cytokine concentrations in healthy subjects. *PLoS One* 8(12):e76091.
10. Reeves R, Leonard WJ, Nissen MS (2000) Binding of HMG-I(Y) imparts architectural specificity to a positioned nucleosome on the promoter of the human interleukin-2 receptor alpha gene. *Mol Cell Biol* 20(13): 4666-79.
11. Ishihara K, Hirano T (2002) Molecular basis of the cell specificity of cytokine action. *Biochim Biophys Acta* 1592(3): 281-96.
12. Commins SP, Borish L, Steinke JW (2010) Immunologic messenger molecules: cytokines, interferons, and chemokines. *J Allergy Clin Immunol* 125(2 suppl 2): S53-72.
13. Bacchus W, Aubel D, Fussenegger M (2013) Biomedically relevant circuit-design strategies in mammalian synthetic biology. *Mol Syst Biol* 9: 691.
14. Weigent DA, Blalock JE (1995) Associations between the neuroendocrine and immune systems. *Journal of Leukocyte Biology* 58(2): 137-150.
15. Haddad JJ (2008) On the mechanisms and putative pathways involving neuroimmune interactions. *Biochem Biophys Res Commun* 370(4): 531-5.
16. De la Fuente M (2014) Editorial: crosstalk between the nervous and the immune systems in health and sickness. *Curr Pharm Des* 20(29): 4605-7.
17. Morrell NW, Adnot S, Archer SL, Dupuis J, Jones PL, et al. (2009) Cellular and molecular basis of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 54(1 Suppl): S20-31.
18. Bollyky PL, Bogdani M, Bollyky JB, Hull RL, Wight TN (2012) The role of hyaluronan and the extracellular matrix in islet inflammation and immune regulation. *Curr Diab Rep* 12(5): 471-80.
19. Borroni EM, Mantovani A, Locati M, Bonecchi R (2010) Chemokine receptors intracellular trafficking. *Pharmacol Ther* 127(1): 1-8.
20. Farrell MS, Roth BL (2013) Pharmacosynthetics: Reimagining the pharmacogenetic approach. *Brain Res* 1511: 6-20.
21. Burnett AF, Biju PG, Lui H, Hauer-Jensen M (2013) Oral interleukin II as a countermeasure to lethal total-body irradiation in a murine model. *Radiat Res* 180(6): 595-602.
22. Hanson ML, Hixon JA, Li W, Felber BK, Anver MR, et al. (2014) Delivery of IL-27 recombinant bacteria attenuates immune colitis in mice. *Gastroenterology* 146(1): 210-221.
23. Forster K, Goethel A, Chan CW, Zanella G, Streutker C, et al. (2012) An oral CD3-specific antibody suppresses T-cell-induced colitis and alters cytokine responses to T-cell activation in mice. *Gastroenterology* 143(5): 1298-307.
24. Yun Y, Cho YW, Park K (2013) Nanoparticles for oral delivery: targeted nanoparticles with peptidic ligands for oral protein delivery. *Adv Drug Deliv Rev* 65(6): 822-32.
25. O. I. Epstein - Release-Activity: A Long Way from Phenomenon to New Drugs, *Bulletin of Experimental Biology and Medicine* November 2012, Volume 154, Issue 1, pp 54-58
26. Gariboldi S, Palazzo M, Zanobbio L, Dusio GF, Mauro V, et al (2009) Low dose oral administration of cytokines for treatment of allergic asthma. *Pulm Pharmacol Ther* 22(6): 497-510.
27. D'Amico L, Ruffini E, Ferracini R, Roato I (2012) Low Dose of IL-12 stimulates T Cell response in cultures of PBMCs derived from Non Small Cell Lung Cancer Patients. *Journal of Cancer Therapy* 3: 337-342.

28. Cardani D, Dusio GF, Luchini P, Sciarabba M, Solimene U, et al (2013) Oral Administration of Interleukin-10 and Anti-IL-1 Antibody Ameliorates Experimental Intestinal Inflammation. *Gastroenterology Research* 6(4): 124-133
- Radice E, Miranda V, Bellone G (2014) Low-doses of sequential-kinetic-activated interferon-gamma enhance the ex vivo cytotoxicity of peripheral blood natural killer cells from patients with early-stage colorectal cancer. A preliminary study *Intern, Immunopharm* 19(1): 66-73,
30. Roberti ML, Ricottilli L, Capponi A, Sclauzero E, Vicenti P, et al. (2014) Immunomodulating treatment with low dose Interleukin-4, Interleukin-10 and Interleukin-11 in psoriasis vulgaris, *J Biol Regul Homeost Agents* 28(1): 133-9.
31. Barnes PJ (2002) Cytokine modulators as novel therapies for asthma. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 42: 81-98.
32. Ichinose M, Barnes PJ (2004) Cytokine-directed therapy in asthma. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 3(3):263-9.
33. Ramakrishna L, de Vries VC, Curotto de Lafaille MA (2012). Cross-roads in the lung: immune cells and tissue interactions as determinants of allergic asthma. *Immunol Res* 53(1-3): 213-28.
34. Arima M, Fukuda T (2011) Prostaglandin D2 and T(H)2 inflammation in the pathogenesis of bronchial asthma. *Korean J Intern Med* 26(1): 8-18.
35. Schulzke JD, Ploeger S, Amasheh M, Fromm A, Zeissig S, et al. (2009) Epithelial tight junctions in intestinal inflammation. *Ann N Y Acad Sci* 1165: 294-300.
36. Wallace KL, Zheng LB, Kanazawa Y, Shih DQ (2014) Immunopathology of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 20(1): 6-21.
37. Chamian F, Krueger JG (2004) Psoriasis vulgaris: an interplay of T lymphocytes, dendritic cells, and inflammatory cytokines in pathogenesis. *Curr Opin Rheumatol* 16(4): 331-7.
38. Lew W, Bowcock AM, Krueger JG (2004) Psoriasis vulgaris: cutaneous lymphoid tissue supports T-cell activation and "Type I" inflammatory gene expression. *Trends Immunol* 25(6): 295-305.
39. Davies DR, Wlodawer A (1995) Cytokines and their receptor complexes, *FASEBJ* 9(1): 50-6.
40. Sakamoto S, Caaveiro JM, Sano E, Tanaka Y, Kudou M, et al. (2009) Contributions of interfacial residues of human Interleukin15 to the specificity and affinity for its private alpha-receptor, *J Mol Biol* 389(5): 880-94