

Ектоін® — новий інструмент у веденні пацієнтів із захворюваннями дихальних шляхів

Сьогодні лікарі все частіше надають перевагу застосуванню місцевої терапії при різних захворюваннях, зокрема патології дихальних шляхів, яка дозволяє досягти максимальної концентрації діючої речовини у вогнищі запалення. На український фармацевтичний ринок вперше вийшов респіраторний цитопротектор ЕКТОБРИС (ТОВ «Юрія-фарм»), до складу якого входить молекула Ектоін®, що має протизапальні та мембраностабілізуючі властивості.

Походження ектоїну

Ектоін® — це низькомолекулярний циклічний тетрагідропіримідиновий осмоліт органічного походження, який вперше був ідентифікований Galinski та співавт. (1995) у галофільної бактерії *Ectothiorhodospira halochloris*, що живе в соловому середовищі. З того часу його знаходили й в інших мікроорганізмах, здатних синтезувати ряд захисних молекул (у тому числі Ектоін®) у відповідь на дію різних стресових чинників (екстремальної температури, високої концентрації солі у навколишньому середовищі, ультрафіолетового випромінювання).

За винятком деяких представників облігатних галофільних протистів (група еукаріотичних організмів) та археїв, Ектоін® зазвичай синтезується бактеріями, у геномі яких присутні гени *ectABC* (відповідає за синтез ектоїну) та *ectD* (відповідає за синтез 5-гідроксиектоїну). Ектоін® синтезується з L-аспартат-β-семіальдегіду — основного субстрату для синтезу амінокислот, за допомогою ферментів 2,4-діамінобутирату (ДАБ) — аміотрансферази (EctB), ДАБ-ацетилтрансферази (EctA) та ектоінсинтази (EctC). 5-гідроксиектоін синтезується з ектоїну за допомогою ферменту ектоінгідроксилази (EctD). У порівнянні з ектоїном ця хімічна модифікація наділяє 5-гідроксиектоїн посиленням, або додатковим, клітинним захистом проти дії деяких екологічних факторів (наприклад, спеки). Високу експресію генів ектоїну/5-гідроксиектоїну, як правило, спричиняють висока зовнішня осмолярність, а іноді — висока або низька температура середовища (L. Czech, A. Norppner et al., 2019).

Виробництво ектоїну

Ектоін® є стабілізатором макромолекул, що володіє цитопротективними та протизапальними властивостями. Це зумовило чималий інтерес до цього органічного продукту та призвело до виробництва сполуки у промислових масштабах.

Принцип і спосіб отримання ектоїну з використанням штаму-продуцента *Halomonas elongata* ATCC 33173 був запатентований у 1994 р. німецькою біотехнологічною компанією Bitop AG (J.A. Jwin et al., 2018). Сьогодні існують й інші стратегії виробництва органічної сполуки. Найбільш відома технологія — екстракція сполуки з галофільних бактерій. У промисловості для виробництва ектоїну та гідроксиектоїну використовують штами *Halomonas elongata* ATCC 33173 та *Marinococcus M52*. Процедура отримання сполуки базується на принципі «бактеріального доїння» (T. Sauer et al., 1998; E. Frings et al., 1995). Зокрема, T. Sauer та співавт. (1998) розробили виробничий біотехнологічний процес, при якому як продуцент ектоїну використовують *H. elongata*. У гіперсольовому середовищі бактерії вирощують до отримання високої клітинної концентрації, де, відповідно, буде міститися велика кількість

внутрішньоклітинного ектоїну. Після цього застосовується принцип «осмотичного удару», при якому бактерії переміщують із гіперсольового середовища у гіпосольове. При цьому продуценти звільняються від власного ектоїну та інших розчинів для підтримки необхідного осмотичного балансу; бактерії реагують таким чином, що у навколишнє середовище виділяється значна частина ектоїну, який у подальшому збирається за допомогою фільтрації та очищується. Після цього в культуральне середовище додають сіль, що повторно стимулює синтез ектоїну. Цей процес можна повторювати багато разів, відповідно, отримувати метаболіт у промислових масштабах. Компанія Bitop AG — єдиний виробник сертифікованого ектоїну, який відповідає усім вимогам ISO 13485.

Властивості ектоїну

Цитопротективні властивості ектоїну реалізуються завдяки такому фізичному механізму, як селективне, або привілейоване, виключення (англ. preferential exclusion) (T. Arakawa, 1987). Цей механізм базується на трьох основних принципах: виключенні захисної молекули з поверхні протеїну, підвищенні поверхневого натягу води та селективний гідратації протеїну за рахунок солефобного ефекту. Результатом цього процесу є утворення кластерів з молекул води, які оточують білок та захищають його від дії негативних чинників. Таким чином, Ектоін® стабілізує молекули білків, але не утворює з ними сполук.

Мембраностабілізуючий ефект ектоїну пов'язаний з властивостями утвореного комплексу ектоїну з водою та посиленням гідрофільних взаємодій.

За даними Р.Н. Yancey (2005) і T. Arakawa та співавт. (1985), іони солі та сечовина зазвичай зв'язуються з білковими молекулами, що призводить до їх розгортання та вивільнення груп, які піддаються термодинамічному зв'язуванню із дестабілізуючими молекулами. Однак стрес-захисні молекули, до яких належить Ектоін®, не зв'язуються з білками, а виключаються з гідратаційного шару білка (молекули води, що прилягають до поверхні білка). Внаслідок цього процесу білки краще зберігають свою структуру, завдяки чому пептидний ланцюг менше піддається термодинамічному несприятливому зв'язуванню (рис.).

Крім зволожувальних властивостей, було показано, що Ектоін® обмежує каскад запальних реакцій на мембранному рівні у клітинах слизового епітелію дихальних шляхів та шкіри. Зокрема, у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень, яке розвинулося через негативний вплив навколишнього середовища та дію професійних чинників, таких як наночастинки вуглецю, Ектоін® сприяв зменшенню нейтрофільного запалення (K. Unfried et al., 2016). Точні механізми такого ефекту достеменно не відомі,

однак існують припущення, що ця молекула відіграє стабілізуючу роль у рецепторних структурах, ефективно запобігаючи активації сигнального каскаду (U. Sydlík et al., 2009).

Сфери застосування ектоїну

Протизапальні та гідратаційні властивості ектоїну зумовлюють інтерес до цієї молекули, яка може бути корисною при деяких захворюваннях, де протекція клітинної мембрани має важливе значення. Сьогодні Ектоін® широко застосовується у дерматології і наразі немає повідомлень про наявність протипоказань чи небажаних лікарських взаємодій. У дослідженні A. Magini та співавт. (2014) було показано, що місцеве застосування засобу із вмістом ектоїну у пацієнтів із atopічним дерматитом легкої та середньої тяжкості зменшує клінічні прояви захворювання. Нещодавно Ектоін® почали використовувати в якості допоміжного засобу у лікуванні запальних захворювань верхніх дихальних шляхів. Зокрема, метааналіз A. Eichel та співавт. (2014) показав, що застосування місцевого засобу із вмістом ектоїну зменшує симптоми алергічного ринокон'юнктивіту без побічних ефектів.

Алергічний риніт — це поширене захворювання, яке має тенденцію до зростання кількості хворих. Часто ефективність існуючих методів лікування цього захворювання незадовільна, зокрема через побічні ефекти, що зумовлює зацікавленість пацієнтів та лікарів у застосуванні альтернативних методів. Враховуючи протизапальний потенціал ектоїну, у неінтервенційних дослідженнях N. Werkhauser та співавт. (2014) порівнювали ефективність та безпечність топічних засобів із вмістом ектоїну із засобами на основі азеластину та кромогліцинової кислоти. В обох дослідженнях засоби із вмістом ектоїну суттєво зменшували назальні та очні симптоми у пацієнтів із алергічним ринітом, а також мали кращий профіль безпеки порівняно із засобами на основі азеластину та кромогліцинової кислоти.

Ефективність та переносимість топічного засобу із вмістом ектоїну вивчали також при гострому фарингіті та/або ларингіті і порівнювали його з сольовими пастилками. Протягом періоду лікування (до 10 днів) за 3 візити пацієнта до лікаря (перед початком лікування, проміжному та остаточному) оцінювалися суб'єктивні симптоми, такі як охриплість та утруднене ковтання. Також оцінювалися додаткові симптоми: набряк піднебінних мигдаликів, шийних лімфатичних вузлів, наявність лихоманки, кашлю. Оцінка ефективності проводилася за 4-бальною шкалою, де 3 — це дуже добре, 2 — добре, 1 — задовільно, 0 — погано. За оцінкою дослідників, пацієнти, які застосовували засіб з ектоїном, мали вищі показники ефективності ($1,95 \pm 0,81$) порівняно з тими, хто застосовував пастилки ($1,68 \pm 0,67$). Слід зазначити, що у хворих, які отримували Ектоін®, спостерігалася краща редукція набряку шийних лімфатичних вузлів. В обох випадках переносимість засобів оцінювалася як добра та дуже добра (D. Muller et al., 2016).

Ектоін® в Україні

На фармацевтичному ринку України з'явився перший інгаляційний Ектоін® — респіраторний цитопротектор ЕКТОБРИС (ECTOBREATH), вироблений у Німеччині компанією Bitop AG (уповноваженим представником в Україні є ТОВ «Юрія-фарм»). Засіб випускається в одноразових контейнерах по 2,5 мл. Розчин для інгаляцій ЕКТОБРИС вводиться за допомогою небулайзера, завдяки чому досягається висока концентрація діючої речовини у зоні запалення. ЕКТОБРИС рекомендований як допоміжний засіб для зменшення запалення і полегшення симптомів захворювань дихальних шляхів, у разі алергічної або неалергічної бронхообструкції, бронхіту або хронічного обструктивного захворювання легень. Ектоін® у складі розчину захищає і зволожує слизову оболонку дихальних

шляхів, наприклад, при впливі твердих частинок, квіткового пилку, пилу або сухого повітря в опалювальних або кондиціонованих приміщеннях. ЕКТОБРИС запобігає симптомам алергічних реакцій дихальної системи при алергічній астмі, що викликана, наприклад, домашнім пилом або квітковим пилом. Використання розчину для інгаляцій як допоміжного засобу при лікуванні і для профілактики симптомів бронхіту запобігає висиханню слизових оболонок, розріджує в'язкий слиз, полегшуючи його відкашлювання.

Отже, нині все більше постає питання розробки нових молекул та сполук органічного походження, які дозволять покращити результати лікування захворювань дихальних шляхів та не будуть мати побічних ефектів. Ектоін® — це відносно новий продукт на фармацевтичному ринку, котрий уже показав свою позитивну дію у лікуванні ряду захворювань.

Підготувала Ілона Цюпа

Коментар експерта



Тетяна Рудольфівна Уманець, доктор медичних наук, головний науковий співробітник відділення захворювань органів дихання та респіраторних алергозів у дітей ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» (м. Київ):

— Слизова оболонка верхніх дихальних шляхів є основним місцем контакту із зовнішнім середовищем та першою лінією захисту організму проти різних чужорідних агентів: алергенів, токсинів, вірусів, бактерій тощо. Значення слизової оболонки в імунному захисті організму не обмежується лише його бар'єрними властивостями. Місцевий імунітет слизової оболонки дихальних шляхів, як і у випадку цілої імунної системи організму, поділяється на неспецифічний (вродений) та специфічний (набутий, адаптивний) і представлений гуморальною ланкою (бар'єрні білки-муцини, дефензини, кателіцидини, лектини, лізоцим, лактоферин, інгібітори протеаз, цитокіни, імуноглобуліни) та клітинною (нейтрофільні гранулоцити, опасисті клітини, еозинофільні гранулоцити, натуральні кілери) ланкою (М. Якобска, 2004; Г.Н. Дранник, 2010). Крім того, важливу роль у захисті дихальних шляхів від патогенів відіграє мукоциліарний кліренс.

Як відомо, гострі респіраторні захворювання супроводжуються руйнуванням клітин слизового епітелію, порушенням його функції. Більш того, для дітей раннього віку характерна фізіологічна незрілість імунної системи, яка робить цю категорію хворих більш чутливими до респіраторної інфекції. Також варто згадати про особливу групу пацієнтів, з якими часто мають справу педіатри, — дітей з рекурентними респіраторними інфекціями. Деякі дослідження вказують на порушення нормального функціонування місцевого імунітету у цих дітей. Таким чином, підтримка природного захисту та нормальної функції слизової оболонки дихальних шляхів є важливим напрямком лікування та профілактики запальних захворювань різних відділів респіраторного тракту.

Поява на українському фармацевтичному ринку респіраторного цитопротектора (засобу ЕКТОБРИС виробництва ТОВ «Юрія-фарм») відкрила нові можливості ведення пацієнтів із запальними захворюваннями дихальних шляхів. Завдяки цитопротективним властивостям основного компоненту засобу ЕКТОБРИС — ектоїну, його використання сприяє стабілізації клітинної мембрани, зменшенню запалення та відновленню клітин слизової оболонки дихальних шляхів.

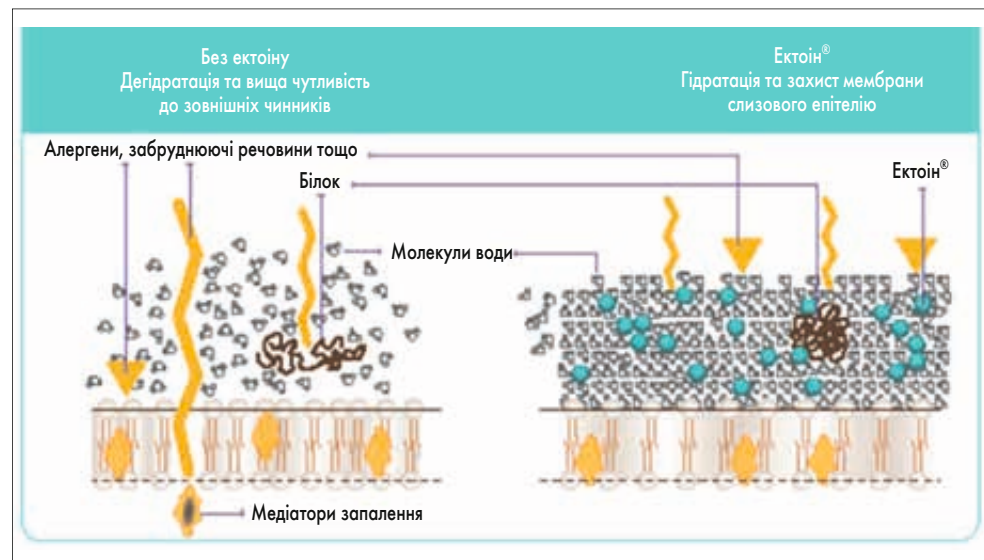


Рис. Механізм дії ектоїну. Вплив окремих молекул води (ліворуч) та водного розчину ектоїну (праворуч) на ліпідний шар

ЕКТОБРІС - РЕСПІРАТОРНИЙ ЦИТОПРОТЕКТОР

Перший в Україні
оригінальний інгаляційний Ectoin®

- Усуває запалення, утворюючи Ectoin® Hydro Complex, що служить бар'єром на поверхні слизових оболонок дихальних шляхів
- Захищає слизові оболонки від впливу вірусів, бактерій та алергенів
- Сприяє відновленню слизових оболонок дихальних шляхів



Від перших симптомів
до повного відновлення дихальних шляхів

Стисла інструкція до медичного застосування ЕКТОБРІС

Склад: Ectoin®, вода, морська сіль. **Показання до застосування:** допоміжний засіб для зменшення запалення і полегшення симптомів захворювань дихальних шляхів, у разі алергічної або неалергічної астми, бронхіту або хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ), захист і зволоження слизової оболонки дихальних шляхів, наприклад, при впливі твердих частинок, квіткового пилку, пилу або сухого повітря в опалювальних або кондиціонованих приміщеннях, запобігання симптомам алергічних реакцій дихальної системи при алергічній астмі, викликаній, наприклад, домашнім пилом або квітковим пилом, допоміжного засобу при лікуванні і для профілактики симптомів бронхіту. **Протипоказання:** підвищена чутливість до Ectoin® або будь-якого іншого компоненту виробу. **Декларація про відповідність:** №AR-037 дійсна до 26.05.2024

Цей матеріал призначений тільки для фахівців охорони здоров'я і для розповсюдження під час спеціалізованих медичних заходів. ТОВ «Юрія-Фарм» не рекомендує використовувати виріб медичного призначення з метою, яка відрізняється від зазначеної в інструкції. Перед використанням виробу медичного призначення, ознайомтеся з повною інструкцією щодо медичного застосування.



WWW.UF.UA

ЗЗ03В, м. Київ, вул. М. Амосова, 10. Тел./факс: (044) 275-01-08, 275-92-42

