

Обзор

Эктоин – микробный метаболит с уникальными биотерапевтическими свойствами

В.И.Кочеровец✉

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова».
119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2✉kftif@mail.ru**Аннотация**

Объективно оценить практическое значение клинико-фармакологических и фармацевтических характеристик изделий и препаратов на основе эктоина невозможно без глубокого анализа всех обстоятельств, при которых происходит реализация терапевтического эффекта этого микробного метаболита. Следовательно, с одной стороны, необходимо уделить должное внимание коже и слизистым оболочкам как особым биологическим мишеням для молекул эктоина. С другой стороны, нельзя недооценить уникальность эктоинсодержащих протективных средств, направленных на предупреждение и купирование проявлений патологических процессов и симптомов при различных состояниях и заболеваниях респираторной системы, желудочно-кишечного тракта и кожи. Вместе с тем применение разнообразных коммерческих продуктов в медицине и косметологии по-прежнему происходит в условиях, когда механизм действия эктоина не до конца понятен. При указанных обстоятельствах необходимую ясность могут внести результаты новых клинико-экспериментальных исследований метаболитов группы эктоина. Эти данные должны усилить позицию эктоина и его производных как эффективных и безопасных терапевтических средств для медицинского и косметического применения.

Ключевые слова: терапевтические средства для местного применения, микробные метаболиты, эктоин, формы выпуска.

Для цитирования: Кочеровец В.И. Эктоин – микробный метаболит с уникальными биотерапевтическими свойствами. Педиатрия. Consilium Medicum. 2019; 1: 108–115. DOI: 10.26442/26586630.2019.1.190314

Review

Ectoine – a microbial metabolite with unique biotherapeutic properties

Vladimir I. Kocherovets✉

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation.

8, 2 Trubetskaia str., Moscow, 119991, Russian Federation

✉kftif@mail.ru**Abstract**

Objectively assess the practical importance of the clinical, pharmacological and pharmaceutical characteristics of products and preparations based on ectoine is impossible without a deep analysis of all the circumstances in which the therapeutic effect of this microbial metabolite occurs. Therefore, on the one hand, it is necessary to pay due attention to the skin and mucous membranes as special biological targets for ectoin molecules. On the other hand, one cannot underestimate the uniqueness of ectoin-containing protective agents aimed at preventing and arresting the manifestations of pathological processes and symptoms in various conditions and diseases of the respiratory system, gastrointestinal tract and skin. At the same time, the use of various commercial products in medicine and cosmetology still occurs under conditions when the mechanism of action of ectoine is not fully understood. Under these circumstances, the necessary clarity can be brought out by the results of new clinical and experimental studies of metabolites of the group of ectoine. These data should strengthen the position of ectoine and its derivatives as effective and safe therapeutic agents for medical and cosmetic use.

Key words: therapeutic agents for local use, microbial metabolites, ectoine, release forms.

For citation: Kocherovets V.I. Ectoine – a microbial metabolite with unique biotherapeutic properties. Pediatrics. Consilium Medicum. 2019; 1: 108–115.

DOI: 10.26442/26586630.2019.1.190314

Вступление

Эволюция микроорганизмов на Земле происходила в жестких условиях экстремального окружения [1]. Одним из механизмов адаптации живых организмов к суровым условиям среды, например, к обезвоживанию и повышенной солености, был синтез низкомолекулярных соединений, известных как «совместимые растворы», или «совместимые растворители» (осмолиты, осмопротекторы) [2]. Эти вещества позволяли организмам сохранять жизнеспособность в экстремальных природных условиях [3]. По происхождению осмопротектанты являются вторичными метаболитами, предотвращающими губительное обезвоживание клеток без нежелательного модулирования базового клеточного метаболизма. Исходным материалом для осмолитов являются первичные метаболиты, претерпевшие скоординированную конфигурацию.

Большинство вторичных метаболитов – это сложные органические молекулы, внутриклеточный синтез которых требует большого числа специфических ферментативных процессов [4]. Простые метаболиты этой группы, как и сложные, могут обладать выраженной биологической активностью, в том числе и осмопротекторной. К простым вторичным метаболитам, обладающим выраженной активностью, относится продукт микробного синтеза эктоин [5].

Многие галофильные* и галотолерантные** микроорганизмы накапливают низкомолекулярные внутриклеточные растворы для обеспечения осмотического баланса с внеклеточным гиперсолевым окружением [6]. Некоторые из осмолитов синтезируются с помощью биотехнологического производства и имеют коммерческое применение [7, 8]. К ним относятся, например, глицин, бетаин, сахароза, трегалоза, различ-

*Микроорганизмы, которые требуют для своего существования высоких концентраций соли.

**Микроорганизмы, которые устойчивы к присутствию высоких концентраций соли, но предпочитают для роста бессолевые условия [3].

ные полиолы, разнообразные аминокислоты и их производные [9, 10].

Эктоин, или 1,4,5,6-тетрагидро-2-метил-4-пиримидинкарбоновая кислота, – осмолит у галофильных и галотолерантных прокариот, один из наиболее распространенных осмотических продуктов бактериального происхождения, полифункциональный биопротектор [5, 11]. На сегодня известно, что первичная активность эктоина заключается в способности стабилизировать белковые молекулы и клеточные мембраны на базе космотропного эффекта, который предусматривает усиление физической структуры воды.

Название продукта «эктоин» созвучно прежнему названию галоалкалифильных серных пурпурных бактерий вида *Ectothiorhodospira halochloris*, у которых и был впервые выделен этот метаболит [5, 11]. В настоящее время указанные микроорганизмы относят к бактериальному виду *Halorhodospira halophila* [14]. Актуализированная история открытия уникального метаболита официально имеет отношение к экстремальному галофилу *Halorhodospira halochloris*, фототрофа, растущего в присутствии 5M NaCl [5]. Позже было установлено, что многие галофильные и галотолерантные бактерии, в том числе и представители *Actinobacteria*, *Firmicutes* и *Proteobacteria*, синтезируют эктоин в сочетании с 5-гидроксипроизводным [15, 16].

Указанные микроорганизмы производят и накапливают внутриклеточные эктоины для обеспечения осмотического баланса с избыточной соленостью окружающей среды [17, 18]. Следовательно, организмы исключают соль из цитоплазмы, отменяя необходимость адаптации своих внутриклеточных белков к наличию высоких концентраций соли. В последние годы было выявлено и охарактеризовано значительное число таких «совместимых растворов» микробного происхождения [19]. Эктоины способны защитить многие нестабильные ферменты, а также нуклеиновые кислоты от пагубного воздействия высокой солености, термической денатурации, высыхания и замораживания, тем самым увеличивая срок хранения и активность ферментных препаратов [19–22]. Например, эктоин способен модифицировать различные процессы, связанные с конверсией, катализом и стабилизацией активности трипсина и химотрипсина [23]. Такие совместимые растворенные вещества иногда называют «молекулярными шаперонами».

Биосинтез эктоина из аспартата, циклической аминокислоты, осуществляется с участием специфических ферментов: 2,4-диаминобутират (ДАБ)-аминотрансферазы (EctB), ДАБ-ацетилтрансферазы (EctA) и эктоинсинтазы (EctC) [12]. Путь биосинтеза эктоина – ответвление в пути синтеза аминокислот аспартатного семейства. В последние годы предпринимаются попытки детального изучения свойств ферментов и генов этого биохимического пути, что обусловлено практическими задачами получения перспективного биопротектора эктоина, используемого в медицине и косметике, а также в научной практике в качестве водоудерживающего средства и стабилизатора биомолекул и целых клеток [13]. Помимо эктоина галофилы продуцируют и его производное 5-гидроксиэктоин, также биоактивное соединение. Биосинтез гидроксиэктоина осуществляется непосредственным гидроксилированием эктоина эктоингидроксилазой (EctD) [13].

История получения эктоина

Принцип и способ получения эктоина с использованием штамма-продуцента *Halomonas elongata* ATCC 33173 был запатентован в 1994 г. немецкой биотехнологической компанией Vitor AG (Германия) [7]. В литературе представлены и другие варианты стратегий для производства эктоинов [24–26]. Наиболее известная технология получения эктоина предусматривает экстракцию соединения из галофильных бактерий.

Промышленные процессы для массового производства эктоина и гидроксиэктоина были разработаны с использованием штаммов-продуцентов *Halomonas elongata* ATCC 33173 и *Marinococcus M52* соответственно. Процедура основана на феномене «бактериального доения» [27, 28]. В 1998 г. T.Sauer и E.Galinski [27] разработали этот производственный биотехнологический процесс, используя *H. elongata* в качестве эктоинпродуцирующего источника. При «бактериальном доении» штамм-продуцент выращивается до высокой клеточной концентрации в гиперсоленой среде. Это ведет к накоплению большого количества внутриклеточных эктоинов. Затем применяется осмотический понижающий удар, т.е. микроб из условий гиперсоленой среды перемещается в среду с низкой соленостью. Продукты освобождаются от собственного эктоина и других совместимых растворов для поддержания необходимого осмотического равновесия. Бактерии реагируют, выделяя большую часть эктоина в окружающую среду, из которой соединение может быть собрано методами фильтрации и очищено. Затем в культуральную среду вновь добавляется соль до уровня высокой солености, что стимулирует синтез новой порции метаболита. Указанный процесс можно неоднократно повторить, попеременно манипулируя культуральными средами с высокой и низкой соленостью, таким образом обеспечивая промышленные объемы продукта. Многолетние исследования по разработке, изучению и производству эктоина позволили компании Vitor AG стать единственным промышленным производителем этого продукта, сертифицированным в соответствии с требованиями ISO 13485 [29].

Области применения эктоина

В настоящее время очевидна востребованность эктоина в сфере фармацевтического применения и других прикладных областях деятельности человека [8, 9]. Однако только промышленный формат получения метаболита может обеспечить успешный выход коммерческих продуктов на современный потребительский рынок, особенно в форме фармацевтических препаратов и изделий для медицинского и косметического применения [7, 8, 16].

Применение эктоина по медицинским показаниям определяет необходимость оценки степени изученности этого вещества как терапевтического средства. В последние годы заметен рост числа работ по изучению у эктоинов различных свойств лечебно-профилактической направленности для использования в медицине и косметологии [7–9].

A.Roychoudhry и соавт. [30] показали, что эктоин, подобно другим совместимым растворам, усиливает внутримолекулярное взаимодействие, необходимое для стабильности белка. Он уменьшает денатурацию ферментов, индуцированных температурными колебаниями, и продлевает активность лактатдегидрогеназы (LDH) и фосфофруктокиназы, ферментов, которые обычно чувствительны к замораживанию-оттаиванию, нагреванию и криогенной сушке [31]. Эктоин также повышает стабильность фитазы, рибонуклеазы А и полимеразы двухцепочечной ДНК при повышенной температуре [32, 33]. S.Tappe и соавт. [34] обнаружили, что производное эктоина, 5-гидроксиэктоин, превосходит эктоин по степени защиты от повышенных температур.

Особый интерес вызывает способность эктоина защитить макромолекулы от действия протеолитических агентов. Например, зимогены химотрипсिनогена и трипсиногена были устойчивы к протеолизу энтеропептидазами [23]. Эктоин может ингибировать репликацию ВИЧ [33], а также стабилизировать ретровирусные векторы для генной терапии, что может быть полезным свойством, поскольку эти векторы обычно теряют инфекционность при длительном хранении и транспортировке [35].

Лечение аллергических ринитов и риноконъюнктивитов

В настоящее время наиболее популярной сферой терапевтического применения эктоина является лечение аллергических процессов, при которых в патологический процесс вовлекаются слизистые оболочки глаз, носа и дыхательных путей [36]. Серия клинических исследований с элементами метаанализа, проведенная компанией Bitor AG в период с 2010 по 2014 г., существенно укрепила исходную информационную базу производителя по применению эктоинсодержащих средств при аллергических ринитах (АР) и риноконъюнктивитах у детей и взрослых [37, 38]. Результаты международных исследований свидетельствовали о том, что эктоин оказывал значительно более выраженный эффект на динамику назальных и глазных симптомов по сравнению с плацебо. В группе пациентов, получавших эктоин, регресс назальных симптомов аллергии (насморк, зуд в полости носа, заложенность носа, чиханье) составил 19,6%, что было существенно выше по сравнению с группой пациентов, применявших плацебо. Положительная динамика глазных симптомов (зуд в глазах, покраснение глаз, слезящиеся глаза) была еще больше: в группе пациентов, применявших эктоин, уменьшение глазных симптомов составило 24,4%, в то время как в группе плацебо этот показатель составил всего 15,8%. Указанные различия показали высокую статистическую достоверность ($p=0,023$). Раствор эктоина не уступал по эффективности и целевым лекарственным средствам (беклометазону,azelастину и кромоглициевой кислоте) в форме спрея [39].

В настоящее время эктоинсодержащие продукты, предназначенные для медицинского применения при АР и риноконъюнктивите, доступны во многих странах мира. В частности, в Австрии, Германии, Израиле, Иордании, Италии, Кувейте, Ливане, Лихтенштейне, Объединенных Арабских Эмиратах, Польше, Саудовской Аравии, Словении, Украине, Хорватии, Чехии, Швейцарии и др. [46]. В России единственным средством с эктоином, предназначенным для клинического применения при АР, является медицинское изделие спрей назальный Аква Марис® Эктоин (ООО «Ядран», Хорватия).

Препарат **спрей назальный Аква Марис® Эктоин** – натуральный продукт, который содержит комбинацию эктоина и изотонического раствора морской соли. Благодаря высокой гидрофильности эктоин, входящий в состав препарата, формирует на поверхности слизистой оболочки полости носа своеобразный «водный щит» (эктоин гидрокомплекс). Такая «водная оболочка» препятствует адгезии аллергенов и других инородных частиц. При этом аллергены фиксируются на поверхности гидрокомплекса и могут быть эффективно удалены из полости носа при промывании или высмаркивании. Входящая в состав препарата морская соль способствует регенерации слизистой оболочки, поврежденной под воздействием аллергенов. Эктоин гидрокомплекс обладает мощным мембраностабилизирующим эффектом и благодаря этому снижает выраженность воспалительной реакции. Таким образом, спрей назальный Аква Марис® Эктоин защищает от возникновения аллергической реакции и снижает выраженность проявлений АР [43–45].

В настоящее время необходимым опытом применения назального спрея Аква Марис® Эктоин располагают многие отечественные педиатры, ЛОР-специалисты, аллергологи-иммунологи и врачи общей практики [40–42]. Широкое внедрение в клиническую практику назального спрея Аква Марис® Эктоин открыло инновационное направление по эффективному предупреждению и купированию патологических проявлений АР у детей и взрослых. В качестве практического подтверждения клинической эффективности применения спрея Аква Марис® Эктоин в педиатрической практике можно рассматривать исследования С.И.Бардени-

ковой и соавт., 2016 г. [43]. Приступая к исследованию, авторы учли особенности уникальной формулы препарата Аква Марис® Эктоин, которая включает комбинацию из эктоина и изотонического раствора морской соли – эктоин гидрокомплекс, препятствующий контакту аллергенов с клетками слизистой.

В процессе своей работы исследователи установили, что имеет место снижение общего индекса назальных симптомов (Total Nasal Symptom Score – TNSS). Это подтверждает эффективность локальной барьерной терапии в различных схемах лечения и реабилитации АР независимо от применения ее в составе моно- или комплексной терапии с топическими ингаляционными глюкокортикостероидами. Барьерная терапия назальным спреем, содержащим эктоин, ускоряет и поддерживает лечебный эффект, особенно в случаях, когда контакт с аллергенами устранить полностью невозможно (домашняя пыль, эпидермальные аллергены). Полученные авторами клинические результаты позволили определить место назального спрея, содержащего эктоин, в алгоритме лечения детей с круглогодичным АР [43].

Не менее убедительными являются материалы клинических исследований, проведенных А.В.Камаевым и О.В.Трусовой, 2015 г. [44], которые по результатам проведенной работы рекомендуют включить в терапевтические схемы «барьерных» препаратов Аква Марис® Эктоин на основе эктоина. Это позволит снизить частоту обострений АР, уменьшить выраженность ежедневных симптомов и существенно улучшить самочувствие пациентов. В своей статье авторы подробно охарактеризовали эктоин (1,4,5,6-тетрагидро-2-метил-4-пиримидинкарбоновая кислота) как соединение, продуцируемое в природе бактериями, которые вынуждены проживать в экстремальных условиях существования, включающих высокие температуры, воздействие повышенной «солёности», ультрафиолетового излучения. Эктоин микробных клеток способствует образованию защитной и стабилизирующей «водной капсулы» на поверхности белка, защищая молекулы от структурных изменений и потери воды. Кроме того, повышаются стабильность и текучесть клеточных мембран. Подобная стабилизация мембран эпителиоцитов слизистой оболочки носа и глаз у человека предотвращает потенциальную потерю воды и защищает от проникновения в слизистую оболочку аллергенных молекул. Сегодня эктоин широко используется в составе средств ухода за кожей при атопическом дерматите; кроме того, в мировой клинической практике активно внедряются в практику назальные спреи и глазные капли с эктоином. Токсикологические исследования и изучение переносимости показали чрезвычайно благоприятный профиль безопасности средств, в состав которых включен эктоин. В заключение своей работы А.В.Камаев и О.В.Трусова отметили, что по результатам открытого проспективного контролируемого несравнительного исследования препарата Аква Марис® Эктоин в терапии персистирующего АР разной степени тяжести у детей и подростков подтверждена его клиническая эффективность и хорошая переносимость. Полученные результаты позволяют рекомендовать использование препарата Аква Марис® Эктоин при персистирующем АР у детей, как в плановом режиме, так и в качестве средства экстренной профилактики непосредственно перед контактом с причинным аллергеном. Эти рекомендации соответствуют сложившейся клинической практике и положениям международных руководств по ведению АР у детей и подростков [44].

Особый интерес представляют исследования, проведенные М.А.Мокроносковой и соавт., [45] в Московском регионе, где была изучена эффективность монотерапии препаратом Аква Марис® Эктоин у больных с интермиттирующим АР. Авторы указали на важную роль защиты слизистой оболочки дыхательных путей путем нанесения на нее «барьерных» препаратов, препят-

ствующих проникновению аллергенов в организм человека. Они, образуя пленку на поверхности слизистой оболочки, «разобщают» аллерген и организм человека и выполняют барьерную роль. Таким образом, использование монотерапии препаратом Аква Марис® Эктоин на ранних этапах развития аллергического сезонного воспаления в верхних дыхательных путях позволяет существенно снизить антигенную нагрузку на слизистую оболочку полости носа сенсibilизированного организма. В связи с этим включение препарата Аква Марис® Эктоин в стандарт лечения АР в качестве «барьерного средства» представляется актуальным [45].

Приведенные клинические результаты отечественных исследователей подтверждают выводы зарубежных коллег [38], сделанные на основании метаанализа эффективности назального спрея с эктоином у пациентов с различными проявлениями АР (аллергическим риноконъюнктивитом и ринитом). Таким образом, на протяжении длительного времени известно, что назальный спрей и глазные капли, содержащие эктоин, эффективно борются с симптомами АР, риноконъюнктивита и сухого ринита. Данный препарат для лечения носа и глаз, являющийся весьма легким в применении, хорошо переносимым и содержащим натуральные ингредиенты, не имеющий неприятного привкуса и практически не имеющий побочных эффектов, существенно снижает развитие симптомов АР и представляет собой перспективную альтернативу для пациентов, страдающих риноконъюнктивитом. Кроме того, средства, содержащие эктоин, могут считаться не менее эффективными при лечении симптомов ринита, чем локальные антигистаминные препараты, интраназальный глюкокортикостероид беклометазон или назальные стабилизаторы тучных клеток. Существенным достоинством этих средств является высокий профиль безопасности (возможность применения у детей с 2 лет, а также беременных и кормящих женщин).

Коррекция патологических состояний кожи

«Сухая кожа» – чрезвычайно распространенная проблема. Такое состояние возникает при содержании влаги меньше 10% и сопутствующем нарушении целостности рогового слоя. Причины этого явления могут быть как экзогенными, так и эндогенными. В первую причинную группу входят экстремальные климатические факторы (холод, жара, ветер, засуха), действие химических агентов (детергентов и растворителей), стирка, топические лекарственные средства (ретиноиды), ультрафиолетовые лучи, механическое воздействие. К эндогенным причинам относятся анатомические аномалии, дефекты десквамации, нежная и старческая кожа, ихтиоз, хроническая экзема, псориаз, атопический дерматит [55].

Обезвоженность приносит много неприятностей: сухость, появление мелких мимических морщин и усиление глубоких возрастных, тусклый цвет лица, неровность и шелушение, ощущение грубоватой шершавой поверхности. Сухая кожа тонкая, матовая, прозрачная. Сквозь нее иногда можно видеть сеточки кровеносных сосудов. Она легко раздражается, и тогда появляются краснота, шелушение, признаки дерматита. Для ухода за сухой кожей в косметологии используют увлажняющие кремы. Это способствует замедлению испарения влаги кожи, тем самым сохраняя гидратацию, улучшая внешний вид и тактильные свойства сухой и стареющей кожи. Природа недостаточно снабдила сухую кожу защитными средствами, и поэтому она особенно нуждается в защитных лекарственных и косметических препаратах. Ей противопоказаны все вещества, обладающие высушивающим действием. Увлажнение с помощью традиционных продуктов не является исчерпывающим компонентом эффективного ухода за кожей [49]. Здесь более уместны средства, сконструированные с учетом физиологии ее увлажнения. Естественное поступление воды для гидратации клеток рогового слоя происходит за счет ее движения вверх из

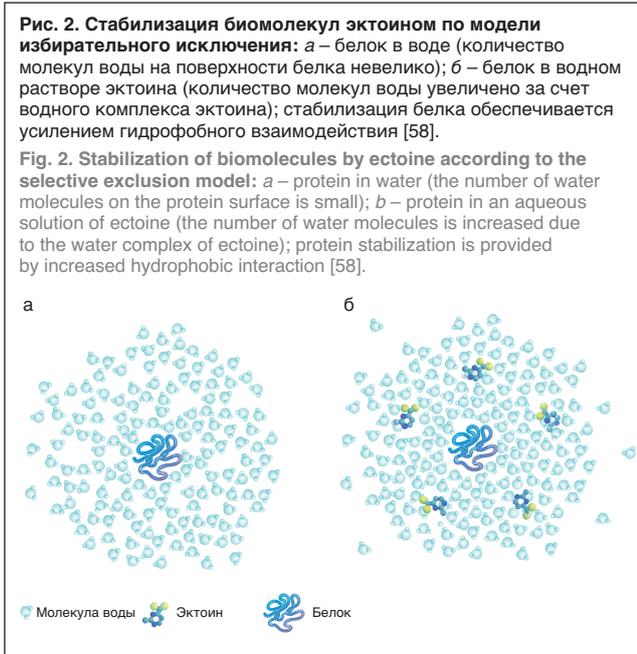
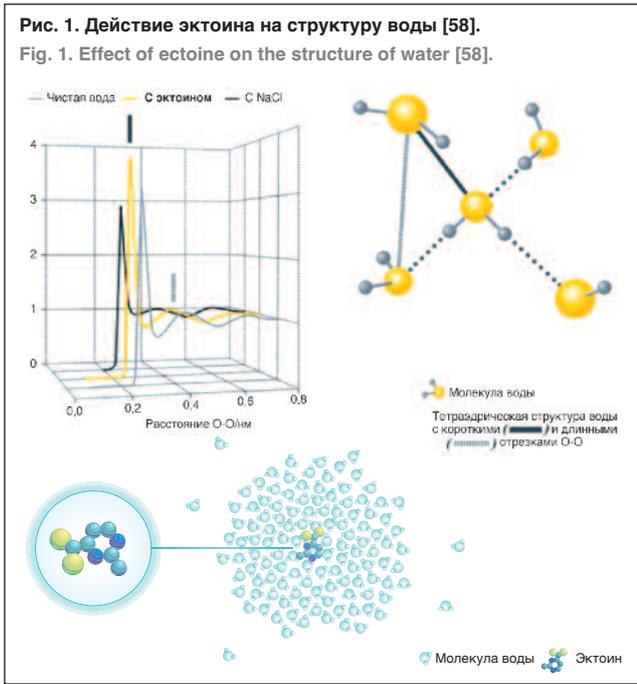
глубоких слоев эпидермиса. Затем в процессе испарения она исчезает. Важно учитывать, что увлажнение должно предупреждать трансэпидермальную потерю воды (ТЭПВ), а также обезвоживание рогового слоя. Кожа непроницаема для воды благодаря защитному действию покрывающей ее жировой пленки. Она регулирует в организме не только содержание воды, но и соли. Следовательно, задача таких средств – комплексное восстановление и поддержание полноценного состояния кожных покровов у пациента. Мягкие увлажнители способны улучшить состояние барьерной функции рогового слоя кожи и помочь купировать симптомы [49].

В процессе увлажнения значительную роль играет природный увлажняющий фактор – смесь аминокислот, лактатов, мочевины и электролитов, которые помогают удерживать воду в роговом слое. В итоге интегральный процесс увлажнения должен способствовать восстановлению кожного барьера; увеличению содержания воды; снижению ТЭПВ; восстановлению способности липидных барьеров накапливать, удерживать и распределять воду.

Число увлажнителей достаточно большое: глицерин, сорбит, мочевины, α-гидроксикислоты (т.е. молочная кислота), различные сахара. Они притягивают воду при нанесении на кожу и прогностически улучшают увлажнение рогового слоя. Однако вода, которая тянется к коже, представляет собой трансэпидермальную воду, а не атмосферную. Попытки производителей применять вышеупомянутые увлажнители в составе коммерческих препаратов не всегда приносят полезный эффект. Высокие концентрации пропиленгликоля и мочевины могут быть раздражающими. Чистые смеси аминокислот бесполезны в качестве увлажняющих средств. Чистые растворы глицерина неэффективны. Пропиленгликоль сам по себе является раздражающим веществом. В дополнение к своим увлажняющим свойствам мочевины и молочная кислота являются кератолитиками. Мочевина представляет собой увлажнитель в более низких концентрациях (10%), но в более высоких концентрациях (20–30%) она мягкий кератолитик, который нарушает водородные связи и эпидермальные белки. α-Гидроксикислоты, такие как молочная кислота или гликолевая кислота, по-видимому, усиливают сцепление слоев рогового слоя, тем самым снижая шероховатость и масштабирование. Увлажнители, содержащие коллаген, кератин, эластин и другие белки, слишком велики, чтобы проникать в дерму.

Таким образом, сложившаяся практика свидетельствует о том, что «сухая кожа» (ксероз) является основным показателем для использования увлажняющих средств. Кроме того, они могут быть назначены в процессе лечения атопического и контактного дерматита, ихтиоза и преждевременного старения кожи под действием ультрафиолетовых лучей (или фотостарения кожи). К сожалению, даже эффективные увлажнители могут вызывать ряд нежелательных побочных эффектов: фолликулит, раздражение, аллергический контактный дерматит и контактную крапивницу. Применение эктоина как натурального увлажнителя биологического происхождения практически полностью устраняет нежелательные побочные эффекты «коллег» из других групп.

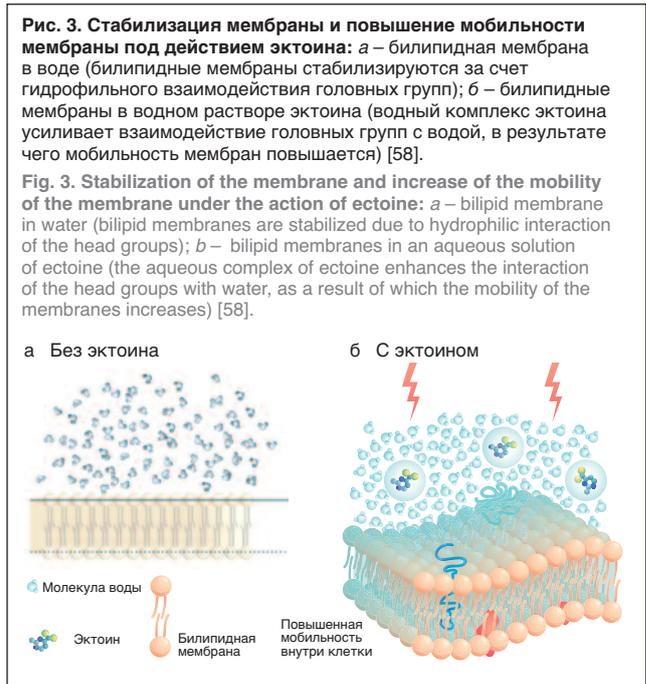
Эктоин в коррекции патологических состояний кожи. Модельное восприятие механизма активности эктоина рассматривают, преимущественно, на примере взаимодействия с клетками кожи. Утверждают, что он защищает кожу от действия ультрафиолетового излучения, агрессивных факторов внешней среды, предотвращает ускоренное старение кожи, повышает устойчивость кожи к воздействию поверхностно-активных веществ из состава косметических средств и другое, благодаря свойствам стабилизировать и защищать кожный барьер [47]. Исходя из этого, в косметической промышленности стали добавлять



эктоины в топические косметические препараты в качестве увлажняющих средств для ухода за сухой, раздраженной или пожилой кожей [48].

Особенность действия эктоина как терапевтического средства заключается в его первичной активности. Этот вид активности способен стабилизировать белковые молекулы и клеточные мембраны на базе космотропного эффекта, который предусматривает повышение физической структуры воды. Эктоин является сильным космотропом. Исследования радиального распределения кислорода в чистой воде, растворе хлорида натрия, растворе эктоина подтвердили стабилизирующее действие эктоина на структуру воды (рис. 1).

Хлорид натрия уменьшает взаимодействие между молекулами воды, разрушает структуру воды и является, таким образом, хаотропом. В растворе, содержащем эктоин, количество соседних молекул воды, напротив, увеличивается. Таким образом, эктоин улучшает взаимодействие молекул воды между собой. Он стабилизирует тетраэдрическую структуру воды.



Эти результаты также объясняют способность эктоина стабилизировать белки. Поддержание естественной формы белка поддерживается энтропией, что приводит к исключению контакта гидрофобных молекул с водой. Стабилизация структуры воды приводит к повышению гидрофобного взаимодействия и, соответственно, повышению стабильности структуры белка в целом.

Вследствие исключения эктоина из гидратной оболочки биополимеров вокруг таких биомолекул формируется защитная стабилизирующая оболочка – водный комплекс эктоина (рис. 2).

Формирование водного комплекса эктоина и обусловленное этим космотропное действие эктоина на структуру воды, описанное выше, может также способствовать стабилизации моно- и билипидных мембран, которые можно рассматривать как модель клеточных мембран (рис. 3).

Эктоин является эффективным и долговременным увлажняющим агентом, предотвращающим обезвоживание эпидермиса и превосходящим широко известный мембранный стабилизатор фосфатидилхолин. Он также купирует воспалительные процессы кожи. Это дает право рекомендовать его препараты для лечения атопического дерматита умеренной степени выраженности [50]. Кроме того, эктоин активно поглощает ультрафиолетовое излучение и защищает от разрушения ДНК различных клеток [51, 52]. Известно, что первые изделия с эктоином были использованы еще в 2000 г., в форме местных косметических средств, с целью увлажнения проблемных участков кожи [48]. Определенные термины «увлажняющее средство» в специальной литературе имеет несколько смысловых редакций. Например, «продукт, который активно увеличивает содержание воды в коже» [53] или «увлажнители – это топические средства, первичной задачей которых является предупреждение и лечение сухой кожи» [54].

Для оценки способности кремов на основе эктоина улучшать барьерную функцию кожи изучали влияние нескольких средств на основе эктоина на ТЭПВ (данные Merck KGaA, Darmstadt, Internal report: Ectoin: Added Protection and Care for the Skin). Суммарно провели 5 независимых исследований средств на основе эктоина в различных концентрациях (1–5%), в исследованиях суммарно приняли участие 70 пациентов. Применение средств на основе эктоина позволило существенно снизить ТЭПВ у людей с чувствительной и атопической кожей.

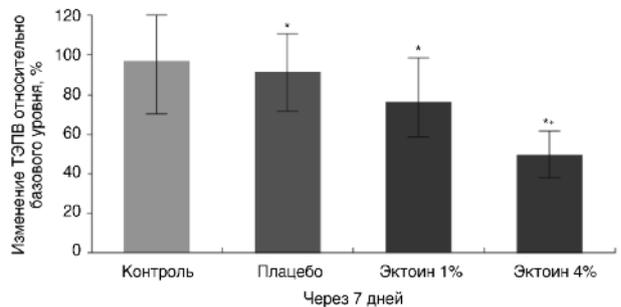
У 20 добровольцев вызвали раздражение кожи предплечья при помощи додецилсульфата натрия (SDS). Измеряли ТЭПВ при помощи Tewameter. После первого измерения (t_0) на один участок наносили испытуемые средства 2 раза в сутки в течение 7 дней в соответствии с рандомизацией, один участок не обрабатывали средствами и использовали как контроль. На рис. 4 показано изменение ТЭПВ относительно базового уровня (t_0); $p < 0,05$ при сравнении с необработанным участком; $p < 0,05$ при сравнении с плацебо.

Ряд дальнейших исследований был нацелен на изучение долгосрочного увлажняющего действия эктоина. Эктоин 0,5% и 1% наносили на предплечья добровольцев 2 раза в сутки в течение 12 дней. Степень гидратации кожи оценивали в период с 8 по 12-й дни исследования. На 12-й день исследования применение препарата прекратили и оценивали гидратацию кожи 7 дней спустя, на 19-й день исследования. Через 8 дней применения эктоина гидратация была лучше, чем после применения плацебо (улучшение до 200%), и оставалась неизменной до окончания исследования. Несмотря на то что применение эктоина прекратили на 12-й день исследования, фактический уровень гидратации сохранялся в течение 7 последующих дней, подтверждая его способность поддерживать гидратацию кожи длительный период.

Применение эктоина в составе медицинских изделий для купирования воспалительных реакций при аллергии и атопическом дерматите имеет определенную положительную практику. Современные знания по АД включают сведения о патологических изменениях иммунного, микробного, интегрального кожного барьера. При этом нарушения кожного барьера могут быть физического и химического характера, которые тесно взаимосвязаны [56].

Рис. 4. Влияние эктоина на ТЭПВ [58].

Fig. 4. Effect of ectoine on transepidermal water loss [58].



* $p < 0,05$ при сравнении с необработанным участком;
** $p < 0,05$ при сравнении с плацебо.

Безопасность применения кремов, содержащих эктоин. Эффективность действия эктоина сочетается с высоким профилем безопасности для пациентов, в том числе и для детей. Отдельные нежелательные проявления при применении этих препаратов внимательно анализируются. В целом применение семейства коммерческих кремов с эктоином свидетельствует о безопасном способе лечения воспалительных дерматозов у детей с диагнозом атопический дерматит. Отсутствие вредных примесей (консервантов, красителей, отдушек) в составе действующего вещества и вспомогательных компонентов обеспечивает безопасное применение крема с эктоином у младенцев и детей (данные IUF, 2014 г.).

ПЕРФЭКТОИН®

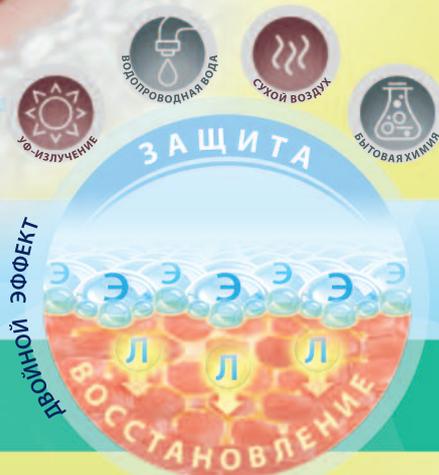
СПОКОЙНОЙ КОЖИ, МАЛЫШИ!



БЕЗ КОРТИКОСТЕРОИДОВ,
КОНСЕРВАНТОВ, ОТДУШЕК,
КРАСИТЕЛЕЙ И ЭМУЛЬГАТОРОВ

ИМЕЕТ НЕЖНУЮ ТЕКСТУРУ
И НЕЙТРАЛЬНЫЙ ЗАПАХ

1 МЕСЯЦ
с 1 ЖИЗНИ



ЭКТОИН-гидрокомплекс

- Восстанавливает барьерную функцию атопичной кожи
- Удерживает влагу
- Препятствует воздействию раздражающих факторов
- Снижает воспаление, уменьшает зуд

ЛИПООПТИМУМ-комплекс

- Восстанавливает оптимальный уровень увлажнения атопичной кожи
- Смягчает и питает

Крем Перфэктоин®. В настоящее время на российском рынке появился новый крем Перфэктоин®, основным компонентом которого является молекула эктоина в концентрации 7%. Он сочетается с любыми препаратами и может применяться в комплексной терапии атопического дерматита, экземы, нейродермита, псориаза, контактного дерматита, радиационного дерматита, ретиноидного дерматита, хейлита, сухости кожи. Благодаря способности эктоина стабилизировать и защищать кожный барьер, крем Перфэктоин® можно использовать при проактивной терапии атопического дерматита. Дополнительно в состав крема Перфэктоин® входит липооптимум комплекс, который восстанавливает оптимальный уровень увлажнения путем естественного восстановления водно-липидного баланса. Компонентами комплекса являются церамиды, сквалан, липиды натуральных масел (оливковое и масло ши), кардиоспермум халикакабский (*Cardiospermum Halicacabum*), триглицериды каприновой и каприловой кислот. Благодаря этим компонентам крем имеет нежную текстуру, даже небольшого его количества достаточно для нанесения на значительную площадь поверхности кожи.

Заключение

В процессе длительного периода изучения и применения эктоина подтверждена его биологическая безопасность и необходимая биосовместимость для человека. В настоящее время номенклатура коммерческих продуктов, содержащих эктоин, существенно расширилась. Клиническое применение этих средств предусматривает ингаляционный, сублингвальный и пероральный способ приема, а также топическое применение. В экспериментах не выявлено отрицательного влияния эктоина на процесс метаболизма биологической системы функционирующей клетки. Защитный эффект, обусловленный увлажняющим и стабилизирующим действием эктоина, обеспечил появление ряда перспективных продуктов для непосредственного нанесения на адресные участки кожи, слизистые оболочки дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта. В состав номенклатуры вошли препараты и приспособления в форме назального спрея, таблеток для рассасывания (леденцов), глазных капель, растворов для ингаляций, внутреннего приема и наружного применения. Защитное действие эктоина по отношению к эпителиальным клеткам кожи и слизистых оболочек человека выражается в физическом экранировании вредного действия различных внешних факторов стресса, например, ультрафиолетового излучения, нежелательной потери воды, загрязняющих веществ. Метаболит сохраняет состояние гидратации биологических молекул и мембран тканевых клеток, практически не изменяющихся во время стрессовых ситуаций. Инициальное взаимодействие эктоина с клеточными структурами эпителия и космотропный эффект препятствуют возможному возникновению (или развитию) воспаления под влиянием различных вредных факторов. При этом в организме человека не нарушаются другие естественные противовоспалительные механизмы. Купирование воспаления осуществляется эктоином исключительно в рамках физического защитного эффекта. Все это свидетельствует о несомненном приоритете применения эктоинсодержащих продуктов в составе комплексного лечения АР и атопического дерматита, где имеют место нарушения эпидермального барьера и гипериммунная реакция [59].

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Microbiology Today May 16, 2016. <https://www.microbiologysociety.org/uploads/assets/uploaded/d141da1f-b538-49f2-b4ca0b04ac5c0b73.pdf>
2. Нетрусов А.И., Котова А.Б. Общая микробиология: учеб. М.: Академия, 2007. [Netrusov A.I., Kotova A.B. Obshchaya mikrobiologiya: ucheb. Moscow: Akademiia, 2007 (in Russian).]
3. Durvasala R, Subba Rao DV. Extremophiles: nature's amazing adapters. In: Extremophiles: from biology to biotechnology. Ed. by R Durvasala, DV Subba Rao. Boca Raton: CRC Press, 2018; p. 1–17.
4. Encyclopedia of Microbiology. Ed. by M Schaechter. Vol 1. Third edition. Academic Press, 2009.
5. Galinski EA, Pfeiffer HP, Truper HG. 1,4,5,6-Tetrahydro-2-methyl-4-pyrimidinecarboxylic acid. A novel cyclic amino acid from halophilic phototrophic bacteria of the genus *Ectothiorhodospira*. Eur J Biochem 1985; 149 (1): 135–9.
6. Oren A. Life at high salt concentrations. In: Prokaryotes. A handbook on biology of bacteria. Ed. by M Dworkin, S Falkow et al. Third edition. Springer Science + Business Media, LLC, 2006; p. 263–82.
7. Jrwin JA. Medical utility of extremophiles. In: Extremophiles: from biology to biotechnology. Ed. by Durvasala R, DV Subba Rao. Boca Raton: CRC Press, 2018; p. 315–40.
8. Oren A. Industrial and environmental applications of halophilic microorganisms. Environ Technol 2010; 31: 8–9, 825–34. DOI: 10.1080/09593330903370026
9. Bownik A, Stepniewska Z. Ectoine as a promising protective agent in humans and animals. Arh Hig Rada Toksikol 2016; 67: 260–5. Mini-review DOI: 10.1515/aiht-2016-67-2837
10. Galinski EA. Osmoadaptation in bacteria. Adv Microb Physiol 1995; 37: 273–328.
11. Arakawa T, Timasheff SN. The stabilization of proteins by osmolytes. Biophys J 1985; 47 (3): 411–4.
12. Решетников А.С., Хмеленина В.Н., Троценко Ю.А. Идентификация генов синтеза эктоина у умеренно галофильной альфапротеобактерии *Methylococcus marisnigri*. Микробиология. 2010; 79 (6): 859–60. [Reshetnikov A.S., Khmelennina V.N., Trotsenko Yu.A. Identifikatsiya genov sinteza ektoina u umerenno galofil'noi al'faproteobakterii *Methylococcus marisnigri*. Mikrobiologiya. 2010; 79 (6): 859–60 (in Russian).]
13. Качаев З.М. Идентификация генов биосинтеза эктоина у метилотрофной бактерии *Methylococcus marisnigri*. Магистерская дис. Пущино, 2010. https://works.doklad.ru/view/S-k7aT8_2KQ/all.html=9.04.19 [Kachaev Z.M. Identifikatsiya genov biosinteza ektoina u metilotrofnoi bakterii *Methylococcus marisnigri*. Magisterskaia dis. Pushchino, 2010 https://works.doklad.ru/view/S-k7aT8_2KQ/all.html=9.04.19 (in Russian).]
14. Bergey's Manual of Systematic Bacteriology, Second Edition, vol. 2. The Proteobacteria Part B. The Gammaproteobacteria. Ed. by DJ Brenner, NR Krieg, JT Staley. Springer, 2005.
15. Hamed J, Mohammadipanah F, Ventosa A. Systematic and biotechnological aspects of halophilic and halotolerant actinomycetes. Extremophiles 2013; 17 (1): 1–13.
16. Pastor JM, Salvador M, Argandona M et al. Ectoines in cell stress protection: Uses and biotechnological production. Biotechnol Adv 2010; 28: 782–801.
17. Шмарева М.Н. Новые аэробные метилотрофные бактерии из соленых биотопов. Дис. ... канд. биол. наук. Пущино, 2016. <http://www.dslib.net/microbiology/novye-ajerobnye-metilotrofnye-bakterii-iz-solenyh-biotopov.html=9.04.19> [Shmareva M.N. Novey aerobnye metilotrofnye bakterii iz solenykh biotopov. Dis. ... kand. biol. nauk. Pushchino, 2016 (in Russian).]
18. Da Costa MS, Santos H, Galinsky EA. An overview of the role and diversity of compatible solutes in Bacteria and Archaea. Adv Biochem Eng Biotechnol 1998; 61: 117–53.
19. Czech L, Hermann L, Stöveken N et al. Role of the Extremolytes Ectoine and Hydroxyectoine as Stress Protectants and Nutrients: Genetics, Phylogenomics, Biochemistry, and Structural Analysis. Genes 2018; 9: 177; DOI: 10.3390/genes9040177
20. Knapp S, Ladenstein R, Galinski EA. Extrinsic protein stabilization by the naturally occurring osmolytes beta-hydroxyectoine and betaine. Extremophiles 1999; 3: 191–8.
21. Kurz M. Compatible solute influence on nucleic acids: Many questions but few answers. Saline Syst 2008; 4: 6.
22. Barth S, Huhn M, Matthey B et al. Compatible-solute-supported periplasmic expression of functional recombinant proteins under stress conditions. Appl Environ Microbiol 2000; 66: 1572–9.
23. Kolp S, Pietsch M, Galinski EA, Gütschow M. Compatible solutes as protectants for zymogens against proteolysis. Biochim Biophys Acta 2006; 1764: 1234–42. DOI: 10.1016/j.bbapap.2006.04.015
24. Bestvater T, Louis P, Galinski EA. Heterologous ectoine production in *Escherichia coli*: by-passing the metabolic bottle-neck. Saline Systems 2008; 4: 12. DOI: 10.1186/1746-1448-4-12
25. Schubert T, Maskow T, Benndorf D et al. Continuous synthesis and excretion of the compatible solute ectoine by a transgenic, nonhalophilic bacterium. Appl Environ Microbiol 2007; 73: 3343–7.

26. Moghaieb REA, Tanaka N, Saneoka H et al. Characterization of salt tolerance in ectoine-transformed tobacco plants (*Nicotiana tabacum*): photosynthesis, osmotic adjustment, and nitrogen partitioning. *Plant Cell Environ* 2006; 29: 173–82.
27. Sauer T, Galinski EA. Bacterial milking: a novel bioprocess for production of compatible solutes. *Biotechnol Bioengin* 1998; 57: 306–13.
28. Frings E, Sauer T, Galinski EA. Production of hydroxyectoin: High cell-density cultivation and osmotic down shocks of *Marinococcus* strain M52. *J Biotechnol* 1995; 43: 54–61.
29. <https://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=Ectoin=9.7.18>.
30. Roychoudhry A, Bieker A, Häussinger D, Oesterhelt F. Membrane protein stability depends on the concentration of compatible solutes – a single molecule force spectroscopic study. *Biol Chem* 2013; 394: 1465–74. DOI: 10.1515/hsz-2013-0173
31. Lippert K, Galinski EA. Enzyme stabilization by ectoine-type compatible solutes: protection against heating, freezing and drying. *Appl Microbiol Biotechnol* 1992; 37:61-5. DOI: 10.1007/BF00174204
32. Zhang L, Wang Y, Zhang C et al. Supplementation effect of ectoine on thermostability of phytase. *J Biosci Bioeng* 2006; 102: 560–3. DOI: 10.1263/jbb.102.560
33. Lapidot A, Ben-Asher E, Eisenstein M. Tetrahydropyrimidine derivatives inhibit binding of a Tat-like, arginine-containing peptide, to HIV TAR RNA in vitro. *FEBS Lett* 1995; 367: 33–8. DOI: 10.1016/0014-5793(95)00514-A
34. Tanne C, Golovina EA, Hoekstra FA et al. Glass-forming property of hydroxyectoine is the cause of its superior function as a desiccation protectant. *Front Microbiol* 2014; 5: 150. DOI: 0.3389/fmicb.2014.00150
35. Cruz PE, Silva AC, Roldão A et al. Screening of novel excipients for improving the stability of retroviral and adenoviral vectors. *Biotechnol Prog* 2006; 22: 568–76. DOI: 10.1021/bp050294y
36. Unfried K, Kroker M, Autengruber A et al. The compatible solute ectoine reduces the exacerbating effect of environmental model particles on the immune response of the airways. *J Allergy Volume* 2014; Article ID 708458. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/708458>
37. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01471184=1.09.18>
38. Eichel A, Bilstein A, Werkhauser N, Mosges R. Meta-Analysis of the Efficacy of Ectoine Nasal Spray in Patients with Allergic Rhinoconjunctivitis. *J Allergy* 2014; Article ID 292545. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/292545>
39. Werkhauser N, Bilstein A, Sonnemann U. Treatment of allergic rhinitis with ectoine containing nasal spray in comparison with azelastine containing nasal spray and eye drops or with cromoglycic acid containing nasal spray. *J Allergy* 2014; Article ID 176597. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/176597>
40. Рязанцев С.В. Барьерная терапия – новое направление в лечении аллергического ринита. *Рос. оториноларингология*. 2014; 2: 148–53. [Rizantsev S.V. Bar'ernaia terapiia – novoe napravlenie v lechenii allergicheskogo rinita. *Ros. otorinolaringologiya*. 2014; 2: 148–53 (in Russian).]
41. Минаева Н.В., Ширяева Д.М. Сравнительная оценка эффективности лечения детей с сезонным аллергическим ринитом антигистаминным препаратом в комбинации с назальным спреем на основе эктоина и монотерапии антигистаминным препаратом: результаты открытого рандомизированного исследования. *Вопр. современ. педиатрии*. 2015; 14 (4): 483–8. <https://doi.org/10.15690/vsp.v14i4.1387> [Minaeva N.V., Shiryaeva D.M. Sravnitel'naya otsenka effektivnosti lecheniia detei s sezonnym allergicheskim rinitom antigistaminnym preparatom v kombinatsii s nazal'nym spreem na osnove ektoina i monoterapii antigistaminnym preparatom: rezul'taty otkrytogo randomizirovannogo issledovaniia. *Vopr. sovremen. pediatrii*. 2015; 14 (4): 483–8 (in Russian).]
42. Кайб И.Д., Петрушина А.Д., Майер Е.Ю. и др. Клиническая эффективность препарата Аква Марис® Сенс у детей и подростков с аллергическим ринитом. *Педиатрия*. 2016; 95 (6): 101–4. [Kaib I.D., Petrushina A.D., Maier E.Ju. et al. Klinicheskaiia effektivnost' preparata Akva MarisR Sens u detei i podrostkov s allergicheskim rinitom. *Pediatriia*. 2016; 95 (6): 101–4 (in Russian).]
43. Барденикова С.И., Зайцева О.В., Снитко С.Ю. и др. Эффективность барьерной терапии назальным спреем Аква Марис® Сенс у детей с круглогодичным аллергическим ринитом. *Педиатрия*. 2016; 95 (2): 113–23. [Bardenikova S.I., Zaitseva O.V., Snitko S.Ju. et al. Effektivnost' bar'ernoii terapii nazal'nym spreem Akva MarisR Sens u detei s kruglogodichnym allergicheskim rinitom. *Pediatriia*. 2016; 95 (2): 113–23 (in Russian).]
44. Камаев А.В., Трусова О.В. Клиническая эффективность эктоина (ANS01) в форме назального спрея (препарат Аква Марис Сенс) в комплексной терапии персистирующего аллергического ринита у детей и подростков. *Рос. оториноларингология*. 2015; 4: 131–43. [Kamaev A.V., Trusova O.V. Klinicheskaiia effektivnost' ektoina (ANS01) v forme nazal'nogo spreia (preparat Akva Maris Sens) v kompleksnoi terapii persistiruiushchego allergicheskogo rinita u detei i podrostkov. *Ros. otorinolaringologiya*. 2015; 4: 131–43 (in Russian).]
45. Мокроносова М.А., Желтикова Т.М., Арефьева А., Тарасова Г.Д. Терапевтический эффект препарата Аква Марис Сенс у больных с аллергическим интермиттирующим ринитом. *Рос. оториноларингология*. 2017; 2: 142–8. [Mokronosova M.A., Zheltikova T.M., Arefeva A., Tarasova G.D. Terapevticheskii efekt preparata Akva Maris Sens u bol'nykh s allergicheskim intermittiruiushchim rinitom. *Ros. otorinolaringologiya*. 2017; 2: 142–8 (in Russian).]
46. <http://www.ectoin.net/index.php/EN/anwendung/=1.9.18>
47. Graf R, Anzali S, Buenger J et al. The multifunctional role of ectoine as a natural cell protectant. *Clin Dermatol* 2008; 26: 326–33. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2008.01.002
48. Beyer N, Driller H, Bünger J. Ectoine – a innovative, multi-functional active substance for the cosmetic industry. *Seifen Öle Fette Wachs* 2000; 126: 26–9.
49. Chao Yuan. Exploratory research for pathogenesis of papulopustular rosacea and skin barrier research in Besançon and Shanghai. *Dermatology. Université Bourgogne Franche-Comté*, 2017. <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01767270/document=9.04.19>
50. Marini A, Reinelt K, Krutmann J, Bilstein A. Ectoine – containing cream in the treatment of mild to moderate atopic dermatitis: a randomised, comparator-controlled, intra-individual double-blind, multi-center trial. *Skin Pharmacol Physiol* 2014; 27: 57–65. DOI: 10.1159/000351381
51. Botta C, Di Giorgio C, Sabatier AS, De Meo M. Genotoxicity of visible light (400–800 nm) and photoprotection assessment of ectoin, L-ergothioneine and mannitol and four sunscreens. *J Photochem Photobiol* 2008; 91: 24–34. DOI: 10.1016/j.jphoto.2008.01.008
52. Buenger J, Driller H. Ectoin: An effective natural substance to prevent UVA-induced premature photoaging. *Skin Pharmacol Physiol* 2004; 17: 232–7. DOI: 10.1159/000080216
53. Idson B. Moisturizers, emollients and bath oils. In: *Principles of cosmetics for the dermatologist*. Ed. by: P Frost, SN Horwitz. St.Louis, MO: CV Mosby, 1982; p. 37–40.
54. Lynde CW. Moisturizers: What They Are And How They Work. *Skin Therapy Letter* 2001; 6 N 13 December 1. <http://www.skintherapyletter.com/eczema/how-moisturizers-work/=8.10.18>
55. Hannon CW, Maibach HI. Efficacy of moisturizers assessed through bioengineering techniques. In: *Textbook of cosmetic dermatology*. Ed. by R Baran, HI Maibach. 3-ed ed. London: Taylor & Francis, 2005; p. 573–612.
56. Seite S, Bieber T. Barrier function and microbiotic dysbiosis in atopic dermatitis. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology* 2015; 8: 479–83.
57. Wollina U. Microbiome in atopic dermatitis. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology* 2017; 10: 51–6.
58. Scientific Information: Ectoin the natural stress-protecting molecule. Bitop AG, Germany. http://www.ectoin.net/data/download/bitop_basisbroschuere.pdf
59. Wang D, Beck LA. Immunologic targets in atopic dermatitis and emerging therapies: an update. *Am J Clin Dermatol* 2016; 17: 425–43. <http://dx.doi.org/10.1007/s40257-016-0205-5>

Информация об авторе / Information about the author

Кочеровец Владимир Иванович – д-р мед. наук, проф., проф. каф. фармацевтической технологии и фармакологии Института профессионального образования ФGAOY BO «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». E-mail: kftif@mail.ru

Vladimir I. Kocherovets – D. Sci. (Med.), Full Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. E-mail: kftif@mail.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 22.03.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 08.04.2019