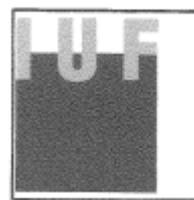


/Печать: 24 февраля 2011/



IUF, п/я 10 30 45, D-40021 Дюссельдорф  
Г-н  
Д-р Андреас Бильштайн  
Руководитель отдела разработки медицинских  
изделий  
битоп АГ  
Штокумер штрассе 28  
58453 Виттен

IUF - Исследовательский институт  
экологической медицины Лейбница

Уважаемый г-н д-р Бильштайн,  
Направляю вам в трех экземплярах перевод  
моего экспертного мнения о принципе действия  
Эктоина (сравнение с мочевиной).

С уважением,

/Подпись/

Профессор университета, д-р медицины Жан  
Крутманн

Приложение

Адрес:  
IUF,  
Директор по научной деятельности  
Проф., д-р мед. Жан Крутманн  
Хеннекамп 50  
40225 Дюссельдорф

Тел.: 0211 3389224  
Факс: 0211 3389226

krutmann@rz.uni-duesseldorf.de  
www.iuf.uni-duesseldorf.de

Наш код: kr/bg  
Ваш код:  
Дата: 17 Февраля 2011

Коммерческий директор  
Д-р Александр Бокамп

Районный суд г. Дюссельдорф, торг. реестр,  
часть В: 41214

Банковские реквизиты  
Районная сберегательная касса г. Дюссельдорф  
Счет: 1088665  
БИК: 301 50200  
IBAN: DE05 3015 0200 0001 0886 65  
Ид. номер плательщика НДС: DE 222304528

# Принцип действия Эктоина (сравнение с мочевиной)

## Научная оценка

Автор:

**Профессор университета, доктор медицины Жан Крутманн, директор в Исследовательском институте экологической медицины Лейбница**

### Базовая информация:

Нейродерматит представляет собой хроническое воспалительное заболевание кожи, характеризующееся зудом иммунологической природы. Воспалительные Т-лимфоциты, проникая в кожу и производя там воспалительные вещества, обуславливают изменения кожи (экзему) (Грив М и соавт., 1998) Как следствие, либо независимо от описанных событий, у некоторых пациентов наблюдается нарушение защитной функции кожного покрова. В настоящее время достоверно неизвестно что является первичным фактором нейродерматита: нарушение защитной функции кожного покрова или образование воспалительного инфильтрата иммунологической природы. На практике, фактически, это не имеет большого значения, поскольку эффективная терапия нейродерматита всегда предполагает в первую очередь противовоспалительное воздействие, а меры по уходу за кожей, например, обработка кожи увлажняющими веществами для улучшения защитной функции, носят вспомогательный характер. Таким образом, терапия нейродерматита не является строго стандартизированной. Терапия определяется тяжестью заболевания, поэтому при бессимптомном течении, как правило, применяют только средства по уходу за кожей. Однако с появлением экзематозных изменения кожи ключевым фактором терапии становятся противовоспалительные средства.

В качестве средств для ухода за кожей применяют, например, увлажняющие кремы, т.е. средства, которые повышают содержание влаги в коже пациента (которая при нейродерматите, как правило, является сухой). Одним из примеров является мочевина. Как составной элемент естественного фактора увлажнения кожи человека, мочевина эффективно повышает содержание влаги в коже (гл. 68 в работе Браун-Фалько, стр. 1520). Сказанное выше верно для здоровой кожи, но не для кожи с атопическими изменениями. Некоторые пациенты с нейродерматитом хорошо переносят терапию мочевиной, но примерно у половины пациентов с нейродерматитом терапия мочевиной приводит к ухудшению симптомов заболевания (Лоден М и соавт., 2001; Андерсон АС и соавт. 1999; Серап 1992; Лоден М 2005).

Существует множество методов противовоспалительной терапии, включая, в числе прочего, местные глюкокортикостероиды, облучение ультрафиолетом, местные иммуномодуляторы вроде Такролимуса или Пимекролимуса.

Эктоин также применяется местно, но, в отличие от мочевины, способен подавлять воспалительные процессы. Противовоспалительное действие эктоина/гидроксиэктоина основано на способности данных молекул снижать восприимчивость клеточной мембраны кератиноцитов к внешним раздражителям и нагрузкам, включая воспалительные. Длительный воспалительный ответ в клетке кожи невозможен без повышенной концентрации внутриклеточной адгезионной молекулы 1 (ICAM-1) (Крутманн Ж, Трефцер У 1992). В здоровой клетке данная молекула отсутствует на поверхности кератиноцитов, появляясь только при воспалительном процессе. При воспалении ICAM-1 служит основой для способных связываться с ней воспалительных Т-клеток. Таким образом в коже формируется воспалительный инфильтрат, а воспалительный процесс переходит в хроническую стадию. У пациентов с нейродерматитом описанные процессы проявляются в виде лихенификации кожи. Эктоин/гидроксиэктоин блокирует описанные воспалительные механизмы, что приводит к повышению экспрессии ICAM-1 в кератиноцитах (Гретер-Бек и соавт., 2008). Данная особенность эктоина обусловлена его способностью стабилизировать определенные компоненты клеточной мембраны (т.н. липидные рафты) таким образом, что внешние раздражители не проникают в клетку и не приводят к формированию адгезионной молекулы.

Для достижения противовоспалительного эффекта требуются более высокие концентрации эктоина/гидроксиэктоина, чем для достижения увлажняющего эффекта. Для достижения

противовоспалительного эффекта концентрация должна быть сопоставимой с таковой при местной терапии гидрокортизоном (битоп 2010-1, битоп 2004). Все пациенты с нейродерматитом очень хорошо переносят эктоин и гидроксиэктоин, в отличие от мочевины (битоп 2009, битоп 2010-1, битоп 2010-2, Лоден и соавт., 1999). Необходимо отметить, что оба вещества дополнительно обладают характеристиками средств ухода за кожей. Поскольку эктоин не является составным элементом естественного фактора увлажнения кожи, его принцип действия отличается от такового мочевины. Важно отметить, что как мочевина, так и эктоин/гидроксиэктоин являются осмотически активными веществами, т.е. являются осмолитами в широком смысле. При концентрациях мочевины, при которых проявляются ее свойства как средства ухода за кожей, гиперосмолярный эффект отсутствует, т.е. принцип действия мочевины не основан на осмолитических свойствах вещества, которые проявляются только при высоких концентрациях. Какой принцип лежит в основе свойств эктоина как средства ухода за кожей, в данный момент достоверно неизвестно. Поскольку эктоин, как уже было сказано выше, не является компонентом естественного фактора увлажнения, возможно, он улучшает характеристики присутствующих в роговом слое жиров, стабилизируя их структуру.

### **Проблема:**

Местное применение увлажняющих молекул (увлажнителей) оказывает благоприятный эффект на кожу пациентов с нейродерматитом. Известно, что и мочевина, и эктоин могут оказывать увлажняющее действие на кожу человека.

### **Вопрос:**

Обуславливается ли благоприятный терапевтический эффект эктоина/гидроксиэктоина его способностью оказывать увлажняющее действие? Сопоставим ли эффект эктоина/гидроксиэктоина с эффектом мочевины?

### **Ответ:**

Принимая во внимание сказанное выше, очевидно, что помимо свойств средства увлажнения и ухода за кожей, эктоин/гидроксиэктоин обладает также и противовоспалительным эффектом, который является критически важным фактором терапии нейродерматита.

Несмотря на то, что эктоин/гидроксиэктоин действительно способен увлажнять кожу, первичный механизм действия эктоина при нейродерматите имеет другую природу. Также стоит отметить, что мочевина, как средство для увлажнения кожи хорошо переносится только определенной долей пациентов с нейродерматитом. Эктоин/гидроксиэктоин, в отличие от мочевины, хорошо переносится всеми пациентами с нейродерматитом. Эктоин/гидроксиэктоин дополнительно обладает противовоспалительным действием и, следовательно, может сравниваться с другими средствами, обладающими противовоспалительными свойствами (например, глюкокортикостероидами или местными иммуномодуляторами). В частности, эктоин/гидроксиэктоин ингибирует экспрессию ICAM-1 в кератиноцитах за счет стабилизации липидных рафтов. Данный противовоспалительный эффект эктоина/гидроксиэктоина не ограничивается нейродерматитами и может проявляться и при терапии других воспалительных заболеваний кожи, например, псориаза.

### **Заключение:**

Принимая во внимание сказанное выше, очевидно, что терапевтический эффект эктоина/гидроксиэктоина не может объясняться исключительно способностью эктоина/гидроксиэктоина увлажнять кожу. В этом отношении эктоин/гидроксиэктоин по принципу действия отличается от других средств увлажнения кожи, например, мочевины.

**Дюссельдорф, сегодня, 06 декабря 2010 г.**

/Подпись/

Жан Крутманн, д-р мед.

## **Библиография:**

- Грив М, Брунцель-Кумен САФМ, Щопф Е, Тепен Т, Лангевельд-Вильдшут АГ, Руцика Т, Крутманн Ж (1998) Роль клеток Th1 и Th2 в патогенезе атопического дерматита иммунологической природы. Иммунол Тудей 19: 359-361.
- Местная терапия кожи (1996) в Дерматологи унд Венерологи (под. ред. О Браун-Фалько, Г Плевиг, ХХ Вольфф) изд-во Шпрингер Ферлаг Хейдельберг, Берлин, Нью-Йорк, гл. 68, стр. 1520
- Лоден М, Андерссон АК, Андерсон К и соавт. (2001) Эффект глицерина и мочевины на сухую кожу при атопическом дерматите: результаты измерений и заключение дерматолога. Скин Рез Технол 7: 209-213.
- Андерссон АК, Линдберг М, Лоден М (1999) Влияние двух кремов, содержащих мочевины, на сухую экзематозную кожу у пациентов с атопией. I. Результаты измерений, экспертное заключение, мнение пациентов. Дж Дерматол Трит 10: 165-169.
- Серап Дж (1992) Двойное-слепое сравнительное исследование двух кремов, содержащих мочевины в качестве активного вещества. Оценка эффективности и побочного действия неинвазивных методов, клинический алгоритм подсчета. Акта Дерм Венерол доп. 177: 34-43.
- Лоден М (2005) Благоприятный клинический эффект увлажнителей. Дж Евр Акад Дерматол Венерол 19: 672-688.
- Крутманн Ж, Трефер У (1992) Регуляция экспрессии ICAM-1 в кератиноцитах УФ-излучением. В: Спрингерские семинары по иммунопатологии: иммунодерматология (под. ред. Хаузер К), Нью-Йорк, J3, 333-344.
- Гретер-Бек С, Салашор-Фард М, Тиммер А, Бренден Х, Фельснер И, Валли Р, Фюллеркруг Й, Крутманн Ж (2008) Взаимосвязь цианидных и рафтовых сигналов при УФА-индуцированной экспрессии генов. Онкоген 27: 4769-4778.
- Битоп АГ (2004) Исследование эффективности четырех средств (покраснение и ТЭПВ), внутренний отчет об исследовании
- Битоп АГ (2010-1) Эффективность и безопасность эктоин-содержащего крема при терапии атопического дерматита легкой-средней тяжести. Идентификатор Clinicaltrials.gov: NCT01079897
- Битоп АГ (2010-2) Влияние различных местных эктоин-содержащих средств на клинический вид кожи и трансэпидермальную потерю влаги после воздействия лаурилсульфата натрия, отчет о клинических испытаниях
- Битоп АГ (2009) Экспертное заключение врача-дерматолога о применении дерматологического средства в клинических условиях в течение 4 недель, внутренний отчет об исследовании
- Лоден М, Андерссон АК, Линдберг М. Влияние двух кремов, содержащих мочевины, на сухую экзематозную кожу у пациентов с атопией. II. Нежелательные явления. Дж Дерматол Трит 1999; 10 (3): 171-175.