

## С. В. Зайков, А. Є. Богомолів, Л. В. Міхей ЦИТОПРОТЕКТОРНА ТЕРАПІЯ ПАЦІЄНТІВ З РЕСПІРАТОРНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ: ВЛАСТИВОСТІ ЕКТОЇНУ

Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика  
Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова

### ЦИТОПРОТЕКТОРНАЯ ТЕРАПИЯ ПАЦИЕНТОВ С РЕСПИРАТОРНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ: СВОЙСТВА ЭКТОИНА

С. В. Зайков, А. Е. Богомолів, Л. В. Міхей

Резюме

В свете часто нерационального использования антибиотиков, дальнейшего роста проблемы антибиотикорезистентности возбудителей респираторных инфекций и определенного несовершенства стратегий ведения пациентов с острым и хроническим риносинуситом, острым и хроническим бронхитом, обострениями хронического обструктивного заболевания легких всегда существует необходимость поиска новых (неантибактериальных) методов лечения, способных повысить эффективность терапии указанных категорий пациентов. Вероятно, таким методом может оказаться и цитопротекция.

С целью анализа результаты использования эктоина в качестве респираторного цитопротектора проведен обзор научных публикаций о применении эктоина в медицинской практике.

Эктоин представляет собой природную молекулу экстремолита, усиливающую связи и количество соседних молекул воды, организующую воду из хаотической жидкости в структурированный Ectoin® Hydro Complex, который окружает клетки слизистых защитным слоем воды и приводит к барьерной защите слизистой. Натуральная молекула эктоина обладает противовоспалительными, мембраностабилизирующими и цитопротекторными свойствами. Эктоин применяется для барьерной защиты и восстановления слизистой респираторного тракта при острых и хронических заболеваниях верхних и нижних дыхательных путей. Эффективность и безопасность эктоина, в том числе при продолжительном его использовании, доказаны результатами доклинических и клинических исследований.

**Ключевые слова:** цитопротекторная терапия, эктоин, респираторная патология

Укр. пульмонолог. журнал. 2021;29(4):48–56.

Зайков Сергій Вікторович

Національний університет охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика

професор кафедри фізіології і пульмонології

д-р мед. наук, професор,

9, вул. Дорогожичська, м. Київ, 04112, Україна.

тел.: 38 044 2755711; zaikov1960@gmail.com

### CYTOPROTECTIVE THERAPY FOR PATIENTS WITH RESPIRATORY PATHOLOGY: PROPERTIES OF EKTOIN

S. V. Zaikov, A. E. Bogomolov, L. V. Mikhei

Abstract

In light of the often irrational use of antibiotics, the growing problem of antibiotic resistance of respiratory pathogens and certain imperfections in the management of patients with acute and chronic rhinosinusitis, acute and chronic bronchitis, exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease, there is always a need to seek for a new (non-antibacterial) methods of treatment to increase the effectiveness of therapy in these categories of patients. Probably, cytoprotection may also become one of these methods.

**Aim** — to analyze the results of ectoine use as a respiratory cytoprotector.

**Material and methods.** Analysis of available scientific publications on the use of ectoine in medical practice has been done.

**Conclusions.** Ectoin is a natural molecule of extremolyte that strengthens the bonds and the number of neighboring water molecules, organizes water from a chaotic fluid into a structured Ectoin® Hydro Complex, which surrounds mucous cells with a protective layer of water and leads to barrier protection of the mucous membrane. The natural molecule of ectoine has anti-inflammatory, membrane-stabilizing and cytoprotective properties. Ectoin is used for barrier protection and recovery of the mucous membrane of the respiratory tract in acute and chronic diseases of the upper and lower respiratory tract. Efficacy and safety of ectoine, including its long-term use, were proved by the results of preclinical and clinical studies.

**Key words:** cytoprotective therapy, ectoine, respiratory pathology

Ukr. Pulmonol. J. 2021;29(4):48–56.

Sergii V. Zaikov

Shupyk National university of healthcare of Ukraine

Professor of the department of physiology and pulmonology

Doctor of medicine, professor,

9, Dorohozhytska st., Kyiv, 04112, Ukraine.

tel.: 38 044 2755711; zaikov1960@gmail.com

У світлі часто нерационального використання антибіотиків, подальшого зростання проблеми антибиотикорезистентності збудників респираторних інфекцій та певної недосконалості стратегій ведення пацієнтів з гострим та хронічним риносинуситом, гострим та хронічним бронхитом, загостреннями хронічного обструктивного захворювання легень завжди існує необхідність пошуку нових (неантибактеріальних) методів лікування, які були б здатні підвищити ефективність терапії вказаних категорій пацієнтів. Імовірно, таким методом може стати й цитопротекція.

### Походження та основні властивості молекули ектоїну (Ectoin)

Цитопротектори — це речовини (препарати), які захищають слизову оболонку, а також стабілізують

захисні властивості слизової за рахунок підвищення чинників захисту. Дані, які існують на сьогодні, демонструють запобігання реакцій клітинного стресу в дихальних шляхах за допомогою речовини під назвою ектоїн. Він добре переноситься клітинами навіть у високих концентраціях. При цьому ектоїн може бути перспективною речовиною для лікування пацієнтів із захворюваннями респираторної системи, особливо пов'язаними з хронічним нейтрофілічним запаленням легень [1–3].

Ектоїн — це речовина, яка виробляється мікроорганізмами, що живуть у суворих умовах навколишнього середовища, таких як екстремальна солоність або сухість [14, 20, 25]. У тих мікроорганізмах, він діє як природний захисник клітин. Галофільні мікроорганізми, що живуть у місцях з високим вмістом іонів солі можуть впоратися з таким гіперосмотичним стресом шляхами зміни складу мембранних ліпідів і регуляції внутрішньоклітинної концентрації низькомолекулярних розчинених речовин, наприклад, за рахунок ектоїну. В результаті цього клітини здатні підтримувати належну рівновагу осмотичності

© Зайков С. В., Богомолів А. Є., Міхей Л. В., 2021

www.search.crossref.org

DOI: 10.31215/2306-4927-2021-29-4-48-56

в умовах гіперосмотичного стресу, оскільки клітинам важливо запобігти витоку води з них, а отже, уникнути необоротного плазмолізу і зневоднення, а також згенерувати тургорний тиск у межах, необхідних для росту клітин [4, 32].

Отже, ектоїн — це екстремоліт, що представляє собою природну молекулу, яка утворюється усередині екстремофільних мікроорганізмів. Відомо, що еволюція мікроорганізмів на Землі відбувалася в достатньо жорстких умовах екстремального оточення. Одним з механізмів адаптації живих організмів до сурових умов середовища, наприклад, до зневоднення і підвищеної солоності, був синтез низькомолекулярних сполук, відомих як «сумісні розчини», або «сумісні розчинники» (осмоліти, осмопротектори). Ці речовини дозволяли організмам зберігати життєздатність в екстремальних природних умовах (гейзери, пустелі, солоні озера, льодяники, радіація). За походженням осмопротектанти є вторинними метаболітами, які запобігають згубному зневодненню клітин без небажаного модулювання базового клітинного метаболізму. Вихідним матеріалом для осмолітів є первинні метаболіти, які зазнали скоординованої конфігурації. Більшість вторинних метаболітів є складними органічними молекулами, внутрішньоклітинний синтез яких вимагає великого числа специфічних ферментативних процесів. Прості метаболіти цієї групи, як і складні, можуть володіти вираженою біологічною активністю, в тому числі і осмопротекторною. Саме до простих другорядних метаболітів, що володіють вираженою активністю, відноситься продукт мікробного синтезу ектоїн [10].

Ектоїн є низькомолекулярним циклічним тетрагідропіримідиновим органічним осмолітом, який уперше був ідентифікований у галофільній бактерії *Ectothiorhodospira halochloris*, але відтоді його знаходили в інших екстремофільних мікроорганізмах (здебільшого аеробних), хемогетеротрофних і галофільних бактеріях, таких як  $\alpha$ - $\gamma$ -протеобактерії та *Actinobacteridae*, в яких він стабілізує клітинні мембрани, ферменти, нуклеїнові кислоти при екстремальних температурах або високих концентраціях солі [9].

Багато галофільних (мікроорганізми, які вимагають для свого існування високих концентрацій солі) та гало-

толерантних (мікроорганізми, які стійкі до присутності високих концентрацій солі, але для росту надають перевагу безсолевим умовам) мікроорганізмів накопичують низькомолекулярні внутрішньоклітинні розчини для забезпечення осмотичного балансу з позаклітинним гіперсолевим оточенням. Деякі з осмолітів синтезуються за допомогою біотехнологічного виробництва і мають комерційне застосування. До них відносяться, наприклад, гліцин, бетаїн, сахароза, трегалоза, різноманітні поліоли, різноманітні амінокислоти і їх похідні. Ектоїн, екстремоліт (осмоліт) у галофільних і галотолерантних прокариот, один з найбільш розповсюджених осмотичних продуктів бактеріального походження, поліфункціональний біопротектор. На сьогодні відомо, що первинна активність ектоїну полягає в здатності стабілізувати білкові молекули і клітинні мембрани на базі космотропного ефекту, який передбачає посилення фізичної структури води [10].

Назва речовини «ектоїн» співзвучна з попередньою назвою галоалкаліфільних сірчаних пурпурних бактерій виду *Ectothiorhodospira halochloris*, у яких і був вперше виділений цей метаболіт. На сьогодні зазначені мікроорганізми відносять до бактеріального виду *Halorhodospira halophila*. Зазначені мікроорганізми виробляють і накопичують внутрішньоклітинні ектоїни для забезпечення осмотичного балансу з надлишковою солоністю навколишнього середовища. Отже, організми виключають сіль з цитоплазми, скасовуючи необхідність адаптації своїх внутрішньоклітинних білків до наявності високих концентрацій солі. Ектоїни здатні захистити велику кількість нестабільних ферментів, а також нуклеїнові кислоти від згубного впливу високої солоності, термічної денатурації, висихання та заморожування [3]. Отже, ектоїн є циклічною амінокислотою, яка сприяє стабілізації і структуруванню молекул води. Вона покриває клітинні респіраторного тракту «гідрокомплексом» і захищає їх. Ця невелика молекула є з хімічної точки зору похідним амінокислоти, що має космотропні властивості (сприяє посиленню водневих зв'язків), що в свою чергу сприяє стабілізації та структуруванню взаємодії вода-вода. Основні властивості молекули ектоїну наведені на рис. 1.

Цитопротективні властивості ектоїну реалізуються



Рис. 1. Основні властивості молекули ектоїну

завдяки такому фізичному механізму, як селективне, або привілейоване, виключення (англ. preferential exclusion) [4]. Цей механізм базується на трьох основних принципах: виключенні захисної молекули з поверхні протеїну, підвищенні поверхневого натягу води та селективній 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, Ектоїн® 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) [42] і Т. Arakawa та співавт. (1985) [4], 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 ектоїн, не зв'язуються з білками, а виключаються з гідратаційного шару білка (молекул води, що прилягають до поверхні білка). Внаслідок цього процесу білки краще зберігають свою структуру, завдяки чому пептидний ланцюг менше піддається термодинамічно несприятливому зв'язуванню.

Крім зволожувальних властивостей, було показано, що ектоїн 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, Ектоїн® сприяв зменшенню нейтрофільного запалення [39]. Точні механізми такого ефекту досі не відомі, однак існують припущення, що ця

молекула відіграє стабілізуючу роль у рецепторних структурах, ефективно запобігаючи активації сигнального каскаду [34].

Таким чином, ектоїн посилює зв'язки і кількість сусідніх молекул води, організовує її з хаотичної рідини в структурований Ectoin® Hydro Complex, який оточує клітини слизових захисним шаром води, що призводить до бар'єрного захисту слизової оболонки.

### Механізм дії ектоїну (Ectoin)

Хоча механізм дії ектоїну поки що остаточно не з'ясований, існує декілька гіпотез, що пояснюють біофізичні принципи, за якими він діє [3]. Найбільш загальноприйнятою гіпотезою є модель преференційного виключення (або пільгового зволоження), згідно з якою осмопротектори не взаємодіють безпосередньо з макромолекулою у водному розчині, а лише з молекулами води, що прилягають до поверхні білка, збільшуючи гідратацію макромолекули, внаслідок чого спостерігається відштовхування білка, який складається компактніше, краще зберігає свою структуру, менше зазнає термодинамічного зв'язування. Вказаний механізм дії ектоїну наведений на рис. 2. Отже, ектоїн має стабілізуювальну роль у рецепторних структурах [9].

Остаточно не з'ясовано, чи ектоїн, який зовнішньо застосовується, діє ззовні, чи поглинається, оскільки здійснює ефективний захист від осмотичного стресу [28]. Ектоїн змушує молекули води взаємодіяти, що також стабілізує міжмолекулярні взаємодії в біомолекулах, таких як білки. Перенесений у біологічну систему, це означає, що Ectoin® оточує себе, а також сусідні білки або клітинні мембрани водним шаром. Ця структура отримала назву «Ectoin® Hydro Complex».

Синтез ектоїну з його попередника (L-аспартат-β-семіальдегіду) каталізується ферментами, включаючи

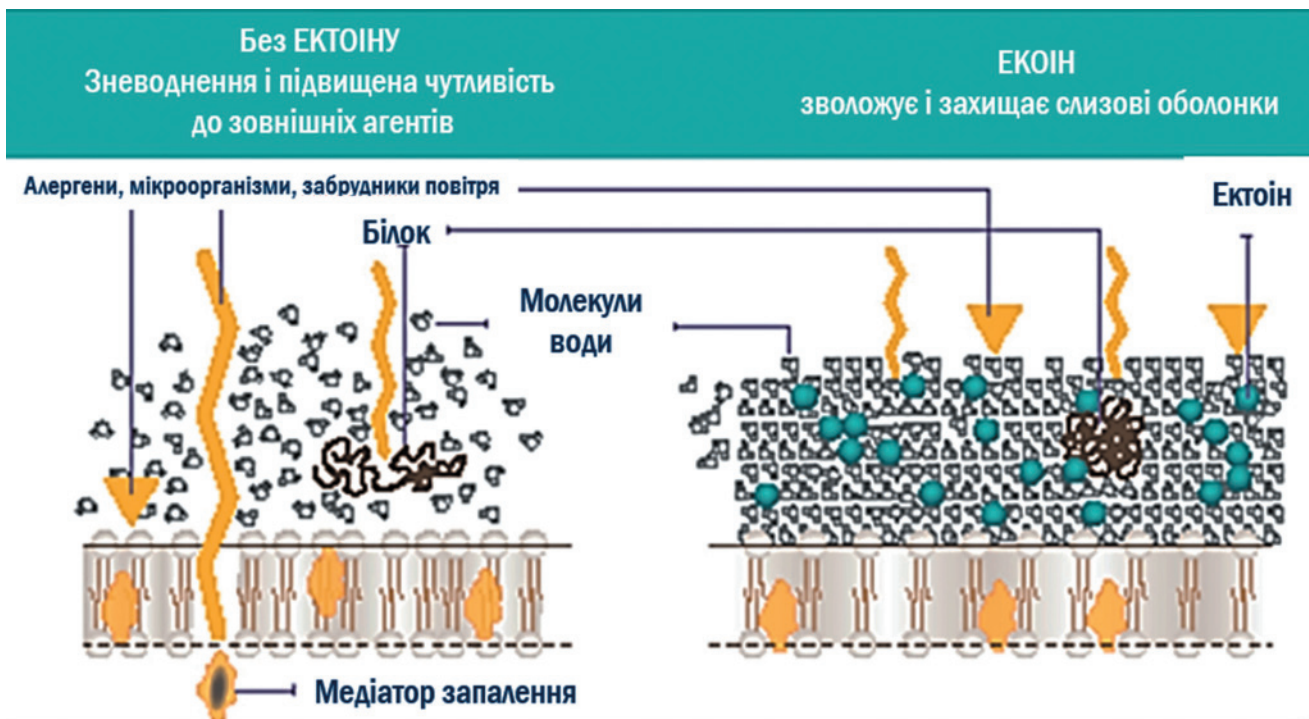


Рис. 2. Механізми дії молекули ектоїну

ацетилтрансферазу діаміноасляної кислоти (DABA) (ectA), аминотрансферазу DABA (ectB) і синтазу ектоїну (ectC). Гени, що кодують ці ферменти, організовані в оперонах ectABC або ectABC-ask [9].

Ектоїн посилює зв'язки між сусідніми молекулами води та збільшує їхню кількість, перетворюючи воду з хаотичної рідини в структурований гідрокомплекс, що оточує клітини слизових оболонок захисним шаром, забезпечуючи бар'єрний захист слизових оболонок. За результатами низки біофізичних досліджень встановлено, що ектоїн зв'язує молекули води краще за деякі інші осмопротектори (як-от гліцерин), зберігає потужні гідратаційні властивості навіть при високих концентраціях хлориду натрію, добре переноситься людьми, тваринами та різними культурами клітин [9], зокрема, може запобігти старінню шкіри [31].

Останніми роками проведено багато експериментальних досліджень з вивчення цитопротекторної дії ектоїну. Встановлено, що ектоїн (але не гідроксиектоїн або бетаїн) за токсичності, спричиненої поліглютаміном, зменшував чисельність великих цитоплазматичних включень та збільшував частоту ядерних включень. Незважаючи на наявність ядерних включень, після застосування ектоїну рідше спостерігалися апоптотичні зміни клітин [28]. Ектоїн та гідроксиектоїн в експериментальному дослідженні продемонстрували здатність покращувати стан сурфактантної системи легень тварин [17].

Ектоїн ефективно зменшував нейтрофільне запалення легень щурів, зумовлене вуглецевими наночастинками, через пригнічення прозапальної сигналізації [34]; водночас він пом'якшував у мишей запальні реакції в епітеліальних клітинах легень після вдихання вуглецевих наночастинок, в т.ч. при алергічному запаленні [19]. Однак цей ефект не спостерігався при запаленні, індукованому бактеріальним ліпополісахаридом [34, 41]. Встановлено, що інгаляційний вплив наночастинок вуглецю спричиняв накопичення керамідів у ліпідних плотах клітинних мембран, активацію рецептора епідермального фактора росту (EGFR) і запалення легень [26]. Однак у тварин, які додатково отримували ектоїн, спостерігалися менш виразні алергічні реакції, оскільки ектоїн пригнічував опосередковане керамідом фосфорилування EGFR. Знижений рівень інтерлейкіну IL-6 у сироватці крові свідчив про вплив ектоїну щодо попередження системного запалення [26].

Крім того, доведено профілактичний ефект ектоїну на індукцію антиапоптотичної сигналізації. Нейтрофільне запалення легень, спричинене одноразовим або багаторазовим впливом на тварин токсичних наночастинок, було суттєво зменшено після введення ектоїну. Аналіз кількості нейтрофілів бронхоальвеолярного змиву свідчить про те, що ефект *in vivo* обумовлений попередженням апоптозу нейтрофілів [26].

Вказані висновки були підтверджені та розширені в експериментах з культивованими клітинами бронхіального епітелію людини, в яких ектоїн пригнічував сигналізацію клітин, зумовлену наночастинками, а також індукцію інтерлейкіну IL-8 [34, 41].

Таким чином, Ectoin® Hydro Complex захищає клітинну мембрану від дії численних негативних факторів. При цьому вона не ушкоджується, медіатори запалення не вивільнюються, тому процес запалення припиняється або зменшується. Якщо клітина вже уражена запальним процесом, то ектоїн сприяє процесам її самовідновлення. Все це дозволяє стверджувати, що ектоїн має наступні ефекти: 1) протизапальний; 2) мембраностабілізуючий; 3) регенеруючий; 4) зволожуючий; 5) захисний. При цьому сам ектоїн не взаємодіє з білками та не потрапляє в клітини, але завдяки утворенню цих структуруючих шарів води, він здатний стабілізувати клітинні мембрани та захистити епітелій людини від дії алергенів та інших шкідливих речовин: вірусів, бактерій, алергенів, хімічних агентів тощо [15, 16, 34, 35].

### Вплив ектоїну на нейтрофільне запалення *in vitro* та *in vivo*

В ряді досліджень були розглянуті і протестовані кілька терапевтичних підходів, спрямованих на усунення нейтрофільного запалення шляхом модулювання тривалості життя нейтрофілів [34, 38]. Дослідження *in vivo* [34] продемонструвало, що нейтрофіли в присутності ектоїну захищені від апоптозу під впливом факторів забруднення навколишнього середовища та від дії таких прозапальних медіаторів, як GM-CSF і LTБ4. Молекулярні явища, що лежать в основі цього ефекту, були вивчені в декількох дослідженнях *in vivo* і *in vitro*, які продемонстрували, що механізм дії ектоїну заснований на стабілізації мембран клітин [34, 35, 38].

У дослідженнях на тваринах, в яких нейтрофільне запалення легень було викликано одноразовим або повторним застосуванням шкідливих факторів навколишнього середовища, спостерігалось помірне, але значне зниження запальної реакції в присутності ектоїну, що можна пояснити прискоренням зменшення запалення через зменшення тривалості життя нейтрофілів [35, 38]. Отже, в цьому дослідженні було продемонстровано, що інгаляційний ектоїн зменшував кількість нейтрофілів у промивних водах бронхів за експериментального запалення легень у щурів, індукованого наночастинками вуглецю, та запобігав вивільненню прозапальних цитокінів.

Аналогічний результат було отримано й у дослідженні культури ендотеліальних клітин людини. Підтверджено також, що ектоїн знижує вміст одного з головних цитокінів запалення – інтерлейкіну IL-6 [38]. Слід зауважити, що саме цей інтерлейкін є провідним учасником цитокінового шторму при COVID-19.

У вищенаведених дослідженнях *ex vivo* [26, 35] їх автори змогли продемонструвати, що нейтрофіли в присутності ектоїну захищені від антиапоптотичних подразників, що надходять не тільки від забруднення навколишнього середовища, але й від прозапальних медіаторів, таких як GM-CSF і LTБ4. Ця стратегія запобігала поширенню тривалості життя нейтрофілів, яка виникає в умовах триваючого запалення. Також в них стрес-залежна активація мембранних рецепторів була спеціально попереджена за допомогою ектоїну. Згодом активація сигнальних шляхів для конкретних патогенних факторів,

включаючи запалення, була зменшена [27].

Позитивний ефект ектоїну на зниження виразності нейтрофільного запалення легень при інгаляційному способі його введення також був продемонстрований в рандомізованому контрольованому дослідженні за участю людей літнього віку [39]. Так, щоденне застосування інгаляцій ектоїну призвело до позитивного впливу на параметри запального мокротиння у добровольців літнього віку. У них також спостерігалось значне зниження вмісту оксидів азоту (нітратів і нітритів) у мокротинні та тривале зменшення ознак нейтрофільного запалення під дією ектоїну. Важливо, що вказані ефекти підтримувалися під час повторних курсів інгаляцій ектоїну.

### Ефективність ектоїну при респіраторних захворюваннях

Останніми роками була продемонстрована ефективність та безпечність використання ектоїну при алергічних та інфекційних захворюваннях органів дихання. Відомо, що головна мета лікування хронічного (алергічного та неалергічного) риніту полягає у полегшенні симптомів хвороби та відновленні якості життя пацієнтів. У терапії пацієнтів з ринітом застосовуються  $H_1$ -гістаміноблокатори II покоління та їхні активні метаболіти, інтраназальні глюкокортикоїди, антагоністи лейкотрієнових рецепторів, назальні кромони, назальні деконгестанти, елімінаційні зволожувальні засоби тощо. Нерідко, на жаль, найпоширенішими препаратами для лікування пацієнтів з ринітами стають назальні деконгестанти, яким притаманна низка системних та місцевих побічних ефектів: сухість слизових оболонок, гіпертензія, збудження, порушення ритму серця, синдром рикошету та можливість отруєння дітей раннього віку. Слизова оболонка порожнини носа є найважливішим бар'єром, який перешкоджає потраплянню мікроорганізмів до дихальних шляхів. При хронічному риніті у пацієнтів, особливо дитячого віку, розвиваються стійка інфільтрація та дегенерація слизової оболонки. Для ефективного лікування ринітів різної етіології доцільно забезпечити цитопротекцію слизової оболонки дихальних шляхів. Із цією метою перспективне застосування ектоїну, який створює захисний гідробар'єр на слизовій оболонці, зменшуючи вірусне, бактеріальне та алергенне навантаження. У клінічних дослідженнях ектоїн продемонстрував здатність зменшувати вираженість запалення та симптомів застуди й синуситу [13, 34]. Виражений зволожувальний ефект робить ектоїн хорошим доповненням до лікування в разі потреби в деконгестантах, оскільки вже за 7 днів він зменшує сухість слизової оболонки носа на 32 %. Включення ектоїну до комплексної терапії ринітів є перспективним напрямом у лікуванні, адже він перешкоджає адгезії патогенів до слизової оболонки, зменшує симптоми риніту (закладення носа, нежить, погіршення нюху), запобігає розвитку сухості слизової оболонки носа.

Також опубліковані результати клінічних досліджень з оцінки ефективності та безпечності застосування ектоїну як допоміжного засобу при лікуванні алергічних захворювань верхніх дихальних шляхів, зокрема алер-

гічного риніту. Метааналіз даних щодо ефективності застосування ектоїну в пацієнтів з алергічним ринітом виявив суттєве зниження закладеності носа, а також зменшення вираженості таких симптомів риніту, як ринорея, свербіж у носі та чхання. Ефективність ектоїну як засобу монотерапії осіб з алергічним ринітом легкого ступеня виявилася еквівалентною інтраназальному азеластину, левокабастину/беклометазону та кромоглікату [40]. За результатами подвійного сліпого рандомізованого плацебо-контрольованого перехресного дослідження 46 пацієнтів з алергічним ринокон'юнктивітом очні краплі та назальний спрей, що містили ектоїн, суттєво зменшували такі специфічні для цього захворювання симптоми, як чхання, сльозотеча, свербіж очей ( $p \leq 0,021$ ), а також «свербіж вуха / піднебіння» ( $p = 0,036$ ). Водночас було продемонстровано й високий профіль безпеки ектоїну [23, 34]. При цьому ектоїн продемонстрував також високий ступінь переносимості та комплаєнтності пацієнтів. Так, у пацієнтів з алергічним ринітом при порівнянні ефективності топічних засобів зі вмістом ектоїну (назальний спрей, очні краплі) з ефектом аналогічних лікарських форм на основі азеластину та кромогліцинової кислоти виявлено високу ефективність та безпечність саме ектоїну [30, 34]. Ефективність та безпечність ектоїну при лікуванні пацієнтів з алергічним ринокон'юнктивітом була доведена і в інших дослідженнях [6, 8, 23, 30, 37].

Ектоїн також продемонстрував свою ефективність та безпечність у відкритому рандомізованому дослідженні при лікуванні дітей 3-17-річного віку з сезонним алергічним ринітом [22]. В ньому усі учасники отримували пероральний антигістамінний препарат, а діти групи лікування додатково ектоїн назальний спрей. Симптоми захворювання та обсяг додаткової медикаментозної терапії аналізували на 1-й 10-й та 21-й дні лікування. Результати дослідження виявилися наступними: група пацієнтів, які отримували назальний спрей з ектоїном ( $n = 24$ ), показали більш значне, порівняно з контрольною групою ( $n = 18$ ), зниження виразності всіх симптомів риніту: закладеності носа з 14-го дня лікування ( $p = 0,010$ ), виділення з носа з 15-го дня лікування ( $p = 0,036$ ), подразнення носа та чхання від 17-го дня лікування ( $p = 0,020$ ), а також симптомів алергічного кон'юнктивіту, таких як свербіж очей — з 18-го дня лікування ( $p = 0,020$ ) та гіперемії кон'юнктиви — з 19-го дня лікування ( $p = 0,040$ ). Застосування назального спрею ектоїну супроводжувалося також зниженням частоти призначення препаратів для додаткового лікування риніту. Дослідниками був зроблений такий висновок: ектоїн назальний спрей у поєднанні з антигістамінними препаратами викликає більш швидкий розвиток полегшення основних симптомів сезонного алергічного риніту та алергічного кон'юнктивіту у дітей, а також зменшує потребу в додатковому медикаментозному лікуванні захворювання.

Метааналіз А. Eichel та співавт. (2014) [12] також показав, що застосування місцевого засобу із вмістом ектоїну зменшує симптоми алергічного ринокон'юнктивіту без побічних ефектів.

Цікаві результати щодо використання ектоїну були продемонстровані у неінтервенційному відкритому

обсерваційному дослідженні Sonnemann U. et al. (2014), в якому порівнювалися ефективність та безпека класичного протизапального назального спрею з беклометазоном та назального спрею з ектоїном для лікування алергічного риніту. В цьому дослідженні протягом 14 днів пацієнтів просили щодня задокументувати виразність симптомів свого захворювання. Ефективність і переносимість лікування оцінювали як лікарі, так і пацієнти. В результаті цього дослідження було встановлено, що обидва режими лікування призвели до значного зниження значення показників TNSS, які традиційно використовуються для оцінки лікування пацієнтів з алергічним ринітом. Хоча помітне зменшення симптомів риніту було досягнуто за допомогою назального спрею з ектоїном, все ж таки оцінка ефективності лікування показала певні переваги для групи пацієнтів, що отримували назальний спрей з беклометазоном. Але важливо те, що результати переносимості режимів лікування були порівняно хорошими в обох групах. Слід також відзначити, що обидва режими лікування призвели до явного покращення якості життя осіб з алергічним ринітом. На підставі отриманих даних автори дослідження зробили висновок про ефективність і безпеку як назального спрею з беклометазоном, так і з ектоїном [33].

Протизапальні та гідратаційні властивості ектоїну зумовлюють серйозний інтерес до цієї молекули, яка може бути корисною при захворюваннях, де протекція клітинної мембрани має важливе значення. Сьогодні ектоїн широко застосовується також й у дерматології і наразі немає повідомлень про наявність у нього протипоказань чи небажаних лікарських взаємодій. Так, у рандомізованому клінічному дослідженні А. Marini 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 [21].

Таким чином, вищенаведені, а також інші дані [7, 12, 13, 18, 29, 43.] переконливо вказують на можливість більш широкого використання різних лікарських форм (креми, назальні спреї, очні краплі, розчини) ектоїну для лікування риносинуситів алергічного та неалергічного генезу, atopічного дерматиту.

Ектоїн знайшов своє місце в якості допоміжного засобу у лікуванні запальних захворювань верхніх та нижніх дихальних шляхів. Ефективність та переносимість топічного засобу із вмістом ектоїну вивчена при гострому фарингіті та/або ларингіті в порівнянні з сольовими пастилками. Це дослідження було проведено в Німеччині як проспективне контрольоване нерандомізоване обсерваційне багатоцентрове. Досліджувана популяція складалася з 95 пацієнтів. Протягом періоду лікування (до 10 днів) на 3 візитах пацієнтів до лікаря (перед початком лікування, проміжному та остаточному) оцінювалися суб'єктивні (охриплість та утруднене ковтання) та об'єктивні (набряк піднебінних мигдаликів, шийних лімфатичних вузлів, наявність лихоманки, кашлю) симптоми. Оцінка ефективності лікування в обох групах обстежених проводилася за 4-бальною шкалою, де 3 бали — це дуже добре, 2 бали — добре, 1 бал — задовільно, 0 балів — погано. За оцін-

кою дослідників, пацієнти, які застосовували засіб з ектоїном, мали вищі показники ефективності ( $1,95 \pm 0,81$ ) балів порівняно з тими, хто застосовував сольові пастилки ( $1,68 \pm 0,67$ ) балів. Слід зазначити, що у хворих, які отримували ектоїн, спостерігалася краща редукція набряку шийних лімфатичних вузлів. В обох випадках переносимість засобів оцінювалася як добра та дуже добра [24].

У проспективному контрольованому клінічному дослідженні [11] порівнювали пастилки, що містять ектоїн, природний екстремоліт, з льодяниками з гіалуроновою кислотою та гіпертонічним сольовим розчином для полоскання горла для симптоматичного лікування гострого вірусного фарингіту. У ньому було залучено 90 пацієнтів із симптомами фарингіту від середнього та тяжкого ступеня, які отримували ектоїн ( $n = 35$ ), гіалуронову кислоту ( $n = 35$ ) або фізіологічний розчин для полоскання горла ( $n = 20$ ). Пацієнти застосовували 7-денний режим лікування. Дослідники та пацієнти оцінювали виразність симптомів фарингіту, загальний стан здоров'я, ефективність і переносимість лікування. Результати лікування виявилися такими: загальна оцінка трьох основних симптомів (більш при ковтанні, позиви до кашлю та захриплість голосу) зменшилась на 79,5 % (ектоїн), 72,2 % (гіалуронова кислота) і 44,8 % (полоскання горла сольовим розчином). Ефективність обох перших режимів лікування значно перевершувала полоскання горла сольовим розчином ( $P < 0,05$ ). Щодо загального поліпшення стану здоров'я, то ектоїн значно перевершував полоскання горла сольовим розчином ( $72,5$  % проти  $45,2$  %,  $p < 0,05$ ), але не гіалуронову кислоту ( $63,3$  %). В кінці лікування 65,7 % пацієнтів, які отримували ектоїн, повідомили про «дуже добрий» загальний стан здоров'я, проти 48,6 % пацієнтів, які отримували гіалуронову кислоту, і 20,0 % пацієнтів, які полоскали горло сольовим розчином. Ектоїн значно перевершував ( $p < 0,05$ ) як гіалуронову кислоту, так і фізіологічний розчин для полоскання горла за показниками переносимості та прихильності пацієнтів до лікування. Жоден пацієнт, який приймав ектоїн, не відзначав неприємних відчуттів під час лікування, тоді як майже половина пацієнтів, які застосовували пастилки з гіалуроновою кислотою та сольові полоскання горла, повідомляли про неприємні відчуття. Авторами дослідження був зроблений висновок про те, що лікування пастилками ектоїну значно полегшує симптоми гострого вірусного фарингіту середнього та тяжкого ступеня і є більш ефективним і краще переносимим, ніж лікування льодяниками з гіалуроновою кислотою та гіпертонічним сольовим розчином для полоскання горла.

Отже, у вищевказаних дослідженнях спрей та пастилки з ектоїном показали високу ефективність та безпечність при лікуванні гострого фарингіту та/або ларингіту.

Ефективність інгаляційного введення ектоїну була продемонстрована також при гострому бронхіті в рандомізованому клінічному доослідженні Tran B-H. et al. [36]. В ньому з метою оцінки ефективності застосування ектоїну при лікуванні гострого бронхіту до клінічного дослідження було залучено 135 пацієнтів (79 отримували інгаляційний розчин ектоїну, а 56 осіб застосовували

сольовий розчин хлориду натрію). Після лікування прояви симптомів захворювання суттєво зменшилися в обох групах ( $p < 0,05$ ), але ефект у групі ектоїну був більшим і спостерігався раніше, ніж у групі фізіологічного розчину. Так, значне покращення стану після 7-ми днів терапії в групі ектоїну в порівнянні з використанням хлориду натрію спостерігалось в більш короткі терміни, а стійкий лікувальний ефект зберігався мінімум 3 тижні після лікування. Відмінності в площі під кривою симптомів задишки та результатів аускультативної були на користь ектоїну ( $p < 0,05$ ). Застосування ектоїну сприяло більш швидкому усуненню усіх клінічних симптомів гострого бронхіту, а саме: кашлю, болі в грудях, виділення мокротиння, задишки. Крім того, ектоїн ефективніше зменшував сухість і біль у горлі, захриплість, біль при ковтанні, надсадний кашель і відчуття першіння, ніж метод порівняння – полоскання горла гіпертонічним розчином. Важливо, що після лікування більша кількість пацієнтів з групи ектоїну і лікарів оцінювали стан обстежених як «повністю відновлений» або «значно покращений» (порівняно із групою фізіологічного розчину). Також майже всі хворі та лікарі оцінювали переносимість обох способів лікування як «хорошу» або «дуже хорошу». На підставі отриманих даних авторами був зроблений висновок про те, що інгаляційний розчин ектоїну є ефективнішим за сольовий розчин при лікуванні гострого бронхіту.

Цікавим є також досвід використання ектоїну при хронічних захворюваннях органів дихання, що знайшло підтвердження в результатах популяційного рандомізованого інтервенційного дослідження EFECT [5]. Метою даного дослідження було перевірити, чи може застосування ектоїну зменшувати маркери запалення у пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень. Після аналізу отриманих даних автори дійшли висновку про те, що щоденне вдихання ектоїну протягом 28 днів у порівнянні з фізіологічним розчином в якості плацебо, призводить до зниження рівня нейтрофільних клітин та інтерлейкіну IL-8 у мокротинні. Крім того, лікування ектоїном пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень не супроводжувалося розвитком побічних ефектів.

Отже, обнадійливі дані, отримані дотепер, демонструють попередження розвитку реакцій клітинного стресу в дихальних шляхах за допомогою ектоїну і те, що він добре переноситься клітинами навіть у високих концентраціях, тому ця сполука може бути використана для лікування осіб, які страждають на респіраторні захворювання, в т.ч. пов'язані з алергічним та/або хронічним нейтрофільним запаленням органів дихання [42].

Таким чином, ектоїн належить до органічних осмолітів, які широко синтезуються деякими бактеріями у відповідь на високу солоність / осмолярність та/або екстремальне підвищення температури. Перенесений до біологічних систем ектоїн через формування «ектоїн-гідрокомплексу» оточує себе (як і сусідні білки та клітинні мембрани) водним шаром, протидіючи інтенсивним впливам на клітину несприятливих факторів зовнішнього середовища (попереджуючи некроз). Окрім зволожу-

вальних властивостей, ектоїн обмежує каскад запальних реакцій на мембранному рівні (попереджає регульовану загибель клітин), зокрема в клітинах епітелію дихальних шляхів. Ектоїн — перспективний препарат для лікування гіперреактивності бронхів і хвороб, за яких спостерігається цей патогенетичний механізм (поствірусна гіперреактивність, гострий бронхіт, бронхіальна астма).

### Респіраторний цитопротектор Ектобріс на основі ектоїну

Респіраторний цитопротектор Ектобріс (ТОВ «Юрія-Фарм») являє собою перший в Україні інгаляційний ектоїн, який сприяє покращенню бар'єрної функції епітелію дихальних шляхів, зменшуючи алергенні впливи й обмежуючи каскад запальних реакцій. Ектобріс можна застосовувати на різних етапах хвороби. За появи перших симптомів АР ектоїн утворює захисний гідрошар, який запобігає прикріпленню патогенів і сприяє зміцненню клітинних мембран. При симптоматичному лікуванні маніфестної хвороби ектоїн захищає запалені клітини від подальшого ушкодження, стабілізує клітинні мембрани, запобігає вивільненню прозапальних медіаторів. На стадії регенерації ектоїн пришвидшує відновлення слизової оболонки органів дихання. Ця натуральна молекула є оригінальною німецькою розробкою в сфері біотехнологій; виробляється компанією Bitop AG Germany з 1993 р.

Молекула ектоїну, як вказувалося вище, не взаємодіє з білками, а завдяки утворенню структурованого гідрокомплексу здатна захищати клітини від алергенів, вірусів, бактерій та хімічних агентів. Препарат ектоїну Ектобріс застосовується інгаляційно через небулайзер (ЮлайзерТМ, ТОВ «Юрія-Фарм») у дітей із народження та дорослих у дозі 1-2 контейнери 2 р/добу при ринітах, фарингіті, гострому та хронічному бронхіті, хронічному обструктивному захворюванні легень, бронхіальній астмі. Застосування Ектобрісу сприяє зменшенню запалення, стабілізації мембран клітин слизових оболонок дихальних шляхів, відновленню стану цих слизових оболонок. Все це дозволяє віднести його до респіраторних цитопротекторів.

### Висновки

1. Ектоїн представляє собою природну молекулу екстремоліту, що підсилює зв'язки і кількість сусідніх молекул води, організовує воду з хаотичної рідини в структурований Ectoін® Hydro Complex, який оточує клітини слизових захисним шаром води та призводить до бар'єрного захисту слизової оболонки.

2. Натуральна молекула ектоїну володіє протизапальними, мембраностабілізуючими та цитопротекторними властивостями.

3. Ектоїн застосовується для бар'єрного захисту та відновлення слизової оболонки респіраторного тракту при гострих та хронічних захворюваннях верхніх і нижніх дихальних шляхів.

4. Ефективність та безпечність ектоїну, в т.ч. при тривалому його використанні, доведені результатами доклінічних та клінічних досліджень.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Речкіна ОО, Зайков СВ, Охотнікова ОМ. Респіраторна цитопротекція – перспектива майбутнього чи вже наявна можливість? Здоров'я України. 2021;7(500):21–23.
2. Уманець ТР. Ектоін® – новий інструмент у веденні пацієнтів із захворюваннями дихальних шляхів. Здоров'я України. Тематичний номер «Педіатрія». 2021;1(57):27.
3. Хайтович МВ. Ектоін: механізми респіраторної цитопротекції. Здоров'я України. 2021;16(509):52–53.
4. Arakawa T, Timasheff SN. The stabilization of proteins by osmolytes. Biophysical Journal. 1985;47(3):411–414.
5. Berndt R, Sydlik U, Bilstein A, et al. Safety and efficacy of ectoine inhalation solution in patients with inflammation and airway obstruction: The EFECT study. Eur Resp J. 2021:SUPhan.
6. Bilstein A, Heinrich A, Rybachuk A, et al. Ectoine in the Treatment of Irritations and Inflammations of the Eye Surface. Biomed Res Int. 2021:8885032.
7. Bilstein A, Sonnemann U. Nasal spray and eye drops containing ectoine, a novel natural, non-drug anti-allergic substance are not less effective than azelastine nasal spray and eye drops in improving the symptoms of allergic rhinitis and conjunctivitis. In Proceedings of the 30th Congress of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI '11). 2011.
8. Bilstein A, Werkhäuser N, Rybachuk A, et al. The Effectiveness of the Bacteria Derived Extremolyte Ectoine for the Treatment of Allergic Rhinitis. Biomed Res Int. 2021:5562623.
9. Bownik A, Stepniowska Z. Ectoine as a promising protective agent in humans and animals. Arh Hig Rada Toksikol. 2016;67:260–265.
10. Casale M, Moffa A, Carbone S, et al. Topical Ectoine: A Promising Molecule in the Upper Airways Inflammation-A Systematic Review. Hindawi Biomed Res Int. 2019;7150942.
11. Dao VA, Overhagen S, Bilstein A, et al. Ectoine lozenges in the treatment of acute viral pharyngitis: a prospective, active-controlled clinical study. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2019;276(3):775–783.
12. Eichel A, Bilstein A, Werkhäuser N, et al. Meta-Analysis of the Efficacy of Ectoine Nasal Spray in Patients with Allergic Rhinoconjunctivitis. Hindawi Publishing Corporation Journal of Allergy. 2014;292545.
13. Eichel A, Wittig J, Sha-Hosseini K, et al. Prospective, controlled study of SNS01 (ectoine nasal spray) compared to BNO-101 (phytotherapeutic dragees) in patients with acute rhinosinusitis. CMRO Description. 2013;29(7):739–746.
14. Galinski EA, Oren A. Isolation and structure determination of a novel compatible solute from the moderately halophilic purple sulfur bacterium *ectothiorhodospira marisortui*. European Journal of Biochemistry. 1991;198(30):593–598.
15. Graf R, Anzali S, Buenger J, et al. The multifunctional role of ectoine as a natural cell protectant. Clinics in Dermatology. 2008;26(4):326–333.
16. Grether-Beck S, Timmer A, Felsner I, et al. Ultraviolet A-induced signaling involves a ceramide-mediated autocrine loop leading to ceramide de novo synthesis. Journal of Investigative Dermatology. 2005;125(3):545–553.
17. Harishchandra RK, et al. Compatible solutes: Ectoine and hydroxyectoine improve functional nanostructures in artificial lung surfactants. Biochim Biophys Acta. 2011;1808:2830–2840.
18. Kolp S, Pietsch M, Galinski EA, et al. Compatible solutes as protectants for zymogens against proteolysis. Biochimica et Biophysica Acta, Proteins and Proteomics. 2006;1764(7):1234–1242.
19. Kroker M, Sydlik U, Autengruber A, et al. Preventing carbon nanoparticle-induced lung inflammation reduces antigen-specific sensitization and subsequent allergic reactions in a mouse model. Part Fibre Toxicol. 2015;12:20.
20. Lippertand K, Galinski EA. Enzyme stabilization by ectoine type compatible solutes: protection against heating, freezing and drying. Applied Microbiology and Biotechnology. 1992;37(1):61–65.
21. Marini A, Reinelt K, Krutmann J, et al. 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.
22. Minaeva NV, Shiryayeva DM. Comparative Evaluation of the Efficacy in Treating Children with Seasonal Allergic Rhinitis Using Antihistamine Combined with Ectoine Nasal Spray and Antihistamine Monotherapy: Results of an Open Randomized Study. Current Pediatrics. 2015;14(4):483–488.
23. Mrukwa-kominek E, Janiszewska-Salamon J, Luboń W. Ectoine in the treatment of ocular allergy. Ophthalmol J. 2016;1(1):1–3.
24. Muller D, Lindemann T, Shah-Hosseini K, et al. Efficacy and tolerability of an ectoine mouth and throat spray compared with those of saline lozenges in the treatment of acute pharyngitis and/or laryngitis: a prospective, controlled, observational clinical trial. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2016;273:2591–2597.
25. Pastor JM, Salvador M, Argandona M, et al. Ectoines in cell stress protection: Uses and biotechnological production. Biotechnology Advances. 2010;28(6):782–801.
26. Peuschel H, Sydlik U, Grether-Beck S, et al. Carbon nanoparticles induce ceramide- and lipid raft-dependent signalling in lung epithelial cells: a target for a preventive strategy against environmentally-induced lung inflammation. Particle and Fibre Toxicology. 2012;9(article 48).
27. Peuschel H, Sydlik U, Haendeler J, et al. c-Src-mediated activation of Erk1/2 is a reaction of epithelial cells to carbon nanoparticle treatment and may be a target for a molecular preventive strategy. Biol Chem. 2010;391(11):1327–1332.
28. Rieckmann T, et al. The inflammation-reducing compatible solute ectoine does not impair the cytotoxic effect of ionizing radiation on head and neck cancer cells. Scientific Reports. 2019;9:6594.
29. Salapatek A, Bates M, Bilstein A, et al. Ectoin, a novel, non-drug, extremophile-based device, relieves allergic rhinoconjunctivitis symptoms in patients in an environmental exposure chamber model. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2011;127(2).
30. Salapatek AM, Werkhäuser N, Mail B, et al. Effects of ectoine containing nasal spray and eye drops on symptoms of seasonal allergic rhinoconjunctivitis. Clin Transl Allergy. 2021;11:e12006.
31. Singh OV, Gabani P. Extremophiles: radiation resistance microbial reserves and therapeutic implications. Journal of Applied Microbiology. 2011;110: 851–861.
32. Smiatek J, Harishchandra RK, Rubner O, et al. Properties of compatible solutes in aqueous solution. Biophysical Chemistry. 2012;160(1):62–68.
33. Sonnemann U, Möller M, Bilstein A. Noninterventional Open-Label Trial Investigating the Efficacy and Safety of Ectoine Containing Nasal Spray in Comparison with Beclomethasone

## REFERENCES

1. Rechkina OO, Zaykov SV, Okhotnikova OM. Respiratorna tsytoprotektsiya – perspektyva maybutnoho chy v zhe nayavna mozhylyvist? (Respiratory cytoprotection - a prospect for the future or an existing opportunity?) Zdorovya Ukrainy. 2021;7(500):21–23.
2. Umanets TR. Ectoyn® – novyy instrument u vedenni patsiyentiv iz zakhvoruvannamy dykhalnykh shlyakhiv (Ectoyn® is a new tool in the management of patients with respiratory diseases). Zdorovya Ukrainy. Tematychnyy nomer «Pediatriya». 2021;1(57):27.
3. Khaytovych MV. Ectoyn: mekhanizmy respiratornoyi tsytoprotektsiyi (Ectoin: mechanisms of respiratory cytoprotection). Zdorovya Ukrainy. 2021;16(509):52–53.
4. Arakawa T, Timasheff SN. The stabilization of proteins by osmolytes. Biophysical Journal. 1985;47(3):411–414.
5. Berndt R, Sydlik U, Bilstein A, et al. Safety and efficacy of ectoine inhalation solution in patients with inflammation and airway obstruction: The EFECT study. Eur Resp J. 2021:SUPhan.
6. Bilstein A, Heinrich A, Rybachuk A, et al. Ectoine in the Treatment of Irritations and Inflammations of the Eye Surface. Biomed Res Int. 2021:8885032.
7. Bilstein A, Sonnemann U. Nasal spray and eye drops containing ectoine, a novel natural, non-drug anti-allergic substance are not less effective than azelastine nasal spray and eye drops in improving the symptoms of allergic rhinitis and conjunctivitis. In Proceedings of the 30th Congress of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI '11). 2011.
8. Bilstein A, Werkhäuser N, Rybachuk A, et al. The Effectiveness of the Bacteria Derived Extremolyte Ectoine for the Treatment of Allergic Rhinitis. Biomed Res Int. 2021:5562623.
9. Bownik A, Stepniowska Z. Ectoine as a promising protective agent in humans and animals. Arh Hig Rada Toksikol. 2016;67:260–265.
10. Casale M, Moffa A, Carbone S, et al. Topical Ectoine: A Promising Molecule in the Upper Airways Inflammation-A Systematic Review. Hindawi Biomed Res Int. 2019;7150942.
11. Dao VA, Overhagen S, Bilstein A, et al. Ectoine lozenges in the treatment of acute viral pharyngitis: a prospective, active-controlled clinical study. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2019;276(3):775–783.
12. Eichel A, Bilstein A, Werkhäuser N, et al. Meta-Analysis of the Efficacy of Ectoine Nasal Spray in Patients with Allergic Rhinoconjunctivitis. Hindawi Publishing Corporation Journal of Allergy. 2014;292545.
13. Eichel A, Wittig J, Sha-Hosseini K, et al. Prospective, controlled study of SNS01 (ectoine nasal spray) compared to BNO-101 (phytotherapeutic dragees) in patients with acute rhinosinusitis. CMRO Description. 2013;29(7):739–746.
14. Galinski EA, Oren A. Isolation and structure determination of a novel compatible solute from the moderately halophilic purple sulfur bacterium *ectothiorhodospira marisortui*. European Journal of Biochemistry. 1991;198(30):593–598.
15. Graf R, Anzali S, Buenger J, et al. The multifunctional role of ectoine as a natural cell protectant. Clinics in Dermatology. 2008;26(4):326–333.
16. Grether-Beck S, Timmer A, Felsner I, et al. Ultraviolet A-induced signaling involves a ceramide-mediated autocrine loop leading to ceramide de novo synthesis. Journal of Investigative Dermatology. 2005;125(3):545–553.
17. Harishchandra RK, et al. Compatible solutes: Ectoine and hydroxyectoine improve functional nanostructures in artificial lung surfactants. Biochim Biophys Acta. 2011;1808:2830–2840.
18. Kolp S, Pietsch M, Galinski EA, et al. Compatible solutes as protectants for zymogens against proteolysis. Biochimica et Biophysica Acta, Proteins and Proteomics. 2006;1764(7):1234–1242.
19. Kroker M, Sydlik U, Autengruber A, et al. Preventing carbon nanoparticle-induced lung inflammation reduces antigen-specific sensitization and subsequent allergic reactions in a mouse model. Part Fibre Toxicol. 2015;12:20.
20. Lippertand K, Galinski EA. Enzyme stabilization by ectoine type compatible solutes: protection against heating, freezing and drying. Applied Microbiology and Biotechnology. 1992;37(1):61–65.
21. Marini A, Reinelt K, Krutmann J, et al. 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.
22. Minaeva NV, Shiryayeva DM. Comparative Evaluation of the Efficacy in Treating Children with Seasonal Allergic Rhinitis Using Antihistamine Combined with Ectoine Nasal Spray and Antihistamine Monotherapy: Results of an Open Randomized Study. Current Pediatrics. 2015;14(4):483–488.
23. Mrukwa-kominek E, Janiszewska-Salamon J, Luboń W. Ectoine in the treatment of ocular allergy. Ophthalmol J. 2016;1(1):1–3.
24. Muller D, Lindemann T, Shah-Hosseini K, et al. Efficacy and tolerability of an ectoine mouth and throat spray compared with those of saline lozenges in the treatment of acute pharyngitis and/or laryngitis: a prospective, controlled, observational clinical trial. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2016;273:2591–2597.
25. Pastor JM, Salvador M, Argandona M, et al. Ectoines in cell stress protection: Uses and biotechnological production. Biotechnology Advances. 2010;28(6):782–801.
26. Peuschel H, Sydlik U, Grether-Beck S, et al. Carbon nanoparticles induce ceramide- and lipid raft-dependent signalling in lung epithelial cells: a target for a preventive strategy against environmentally-induced lung inflammation. Particle and Fibre Toxicology. 2012;9(article 48).
27. Peuschel H, Sydlik U, Haendeler J, et al. c-Src-mediated activation of Erk1/2 is a reaction of epithelial cells to carbon nanoparticle treatment and may be a target for a molecular preventive strategy. Biol Chem. 2010;391(11):1327–1332.
28. Rieckmann T, et al. The inflammation-reducing compatible solute ectoine does not impair the cytotoxic effect of ionizing radiation on head and neck cancer cells. Scientific Reports. 2019;9:6594.
29. Salapatek A, Bates M, Bilstein A, et al. Ectoin, a novel, non-drug, extremophile-based device, relieves allergic rhinoconjunctivitis symptoms in patients in an environmental exposure chamber model. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2011;127(2).
30. Salapatek AM, Werkhäuser N, Mail B, et al. Effects of ectoine containing nasal spray and eye drops on symptoms of seasonal allergic rhinoconjunctivitis. Clin Transl Allergy. 2021;11:e12006.
31. Singh OV, Gabani P. Extremophiles: radiation resistance microbial reserves and therapeutic implications. Journal of Applied Microbiology. 2011;110: 851–861.
32. Smiatek J, Harishchandra RK, Rubner O, et al. Properties of compatible solutes in aqueous solution. Biophysical Chemistry. 2012;160(1):62–68.



- Nasal Spray in Patients with Allergic Rhinitis. Hindawi Publishing Corporation Journal of Allergy. 2014;297203;12p.
34. Sydlik U, Gallitz I, Albrecht C, et al. The compatible solute ectoine protects against nanoparticle-induced neutrophilic lung inflammation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180(1):29–35.
  35. Sydlik U, Peuschel H, Paunel-Görgülü A, et al. Recovery of neutrophil apoptosis by ectoine: a new strategy against lung inflammation. *Eur Respir J.* 2013;41(2):433–442.
  36. Tran B-H, et al. Ectoine-Containing Inhalation Solution versus Saline Inhalation Solution in the Treatment of Acute Bronchitis and Acute Respiratory Infections: A Prospective, Controlled, Observational Study. *BioMed Research International.* 2019;7945091:8.
  37. Tsai T, Mueller-Buehl AM, Satgunarajah Y, et al. Protective effect of the extremolytes ectoine and hydroxyectoine in a porcine organ culture. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2020;258(10):2185–2203.
  38. 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 (Cairo).* 2014;2014:708458.
  39. Unfried K, Krämer U, Sydlik U, et al. Reduction of neutrophilic lung inflammation by inhalation of the compatible solute ectoine: a randomized trial with elderly individuals. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016;11:2573–2583.
  40. Werkhäuser N, Bilstein A, Sonnemann U. Treatment of Allergic Rhinitis with Ectoine Containing Nasal Spray and Eye Drops in Comparison with Azelastine Containing Nasal Spray and Eye Drops or with Cromoglycic Acid Containing Nasal Spray. Hindawi Publishing Corporation Journal of Allergy. 2014;176597.
  41. Yuan X, et al. Cellular Toxicity and Immunological Effects of Carbon-based Nanomaterials Particle and Fibre Toxicology. 2019;16:18.
  42. Yancey PH. Organic osmolytes as compatible, metabolic and counteracting cytoprotectants in high osmolarity and other stresses. *J Exp Biol.* 2005;208(15):2819–2830.
  43. Yu I, Jindo Y, Nagaoka M. Microscopic understanding of preferential exclusion of compatible solute ectoine: direct interaction and hydration alteration. *Journal of Physical Chemistry B.* 2007;111(34):10231–10238.
  33. Sonnemann U, Möller M, Bilstein A. Noninterventional Open-Label Trial Investigating the Efficacy and Safety of Ectoine Containing Nasal Spray in Comparison with Beclomethasone Nasal Spray in Patients with Allergic Rhinitis. Hindawi Publishing Corporation Journal of Allergy. 2014;297203;12p.
  34. Sydlik U, Gallitz I, Albrecht C, et al. The compatible solute ectoine protects against nanoparticle-induced neutrophilic lung inflammation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180(1):29–35.
  35. Sydlik U, Peuschel H, Paunel-Görgülü A, et al. Recovery of neutrophil apoptosis by ectoine: a new strategy against lung inflammation. *Eur Respir J.* 2013;41(2):433–442.
  36. Tran B-H, et al. Ectoine-Containing Inhalation Solution versus Saline Inhalation Solution in the Treatment of Acute Bronchitis and Acute Respiratory Infections: A Prospective, Controlled, Observational Study. *BioMed Research International.* 2019;7945091:8.
  37. Tsai T, Mueller-Buehl AM, Satgunarajah Y, et al. Protective effect of the extremolytes ectoine and hydroxyectoine in a porcine organ culture. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2020;258(10):2185–2203.
  38. 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 (Cairo).* 2014;2014:708458.
  39. Unfried K, Krämer U, Sydlik U, et al. Reduction of neutrophilic lung inflammation by inhalation of the compatible solute ectoine: a randomized trial with elderly individuals. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016;11:2573–2583.
  40. Werkhäuser N, Bilstein A, Sonnemann U. Treatment of Allergic Rhinitis with Ectoine Containing Nasal Spray and Eye Drops in Comparison with Azelastine Containing Nasal Spray and Eye Drops or with Cromoglycic Acid Containing Nasal Spray. Hindawi Publishing Corporation Journal of Allergy. 2014;176597.
  41. Yuan X, et al. Cellular Toxicity and Immunological Effects of Carbon-based Nanomaterials Particle and Fibre Toxicology. 2019;16:18.
  42. Yancey PH. Organic osmolytes as compatible, metabolic and counteracting cytoprotectants in high osmolarity and other stresses. *J Exp Biol.* 2005;208(15):2819–2830.
  43. Yu I, Jindo Y, Nagaoka M. Microscopic understanding of preferential exclusion of compatible solute ectoine: direct interaction and hydration alteration. *Journal of Physical Chemistry B.* 2007;111(34):10231–10238.