

© Мокроносова М.А., Желтикова Т.М., 2019

Мокроносова М.А., Желтикова Т.М.

## Эффективность препарата Аква Марис Эктоин у пациентов с аллергическим ринитом и сенсibilизацией к пыльцевым аллергенам

ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», 105064, г. Москва, Россия

**Цель работы** – оценить эффективность препарата Аква Марис Эктоин® у больных аллергическим ринитом (АР) и сенсibilизацией к пыльцевым аллергенам.

**Материал и методы.** В мае 2018 г. проведено открытое пилотное исследование эффективности назального спрея Аква Марис Эктоин® у 30 пациентов с АР.

**Результаты.** У всех пациентов (кроме одного) отмечали снижение интенсивности всех основных симптомов аллергического интермиттирующего ринита. После недельного использования назального спрея Аква Марис Эктоин® диапазон эозинофилов в риноцитогамме не изменился. Однако среднее количество эозинофилов имело тенденцию (статистически недостоверную) к уменьшению: от  $29 \pm 9$  до  $22 \pm 10\%$ . Из 30 пациентов у 5 (16%) количество эозинофилов в назальном секрете увеличилось, у 8 (27%) картина не изменилась, а у 57% (17) наблюдали снижение эозинофилов.

**Заключение.** Общая тенденция к положительной клинической динамике позволяет рекомендовать назначение назального спрея Аква Марис Эктоин® в качестве средства, влияющего на улучшение барьерной функции слизистой назальной полости.

**Ключевые слова:** аллергический ринит; аэроаллергены; пыльца; эктоин

Статья поступила 21.01.2019. Принята в печать 16.02.2019.

**Для цитирования:** Мокроносова М.А., Желтикова Т.М. Эффективность препарата Аква Марис Эктоин у пациентов с аллергическим ринитом и сенсibilизацией к пыльцевым аллергенам. Иммунология. 2019; 40 (2): 0-0. doi: 10.24411/0206-4952-2019-12006.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Mokronosova M.A., Zheltikova T.M.

## The effectiveness of Aqua Maris Ectoin in patients with allergic rhinitis and sensitization to pollen allergens

Federal State Budgetary Institution Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera, 105064, Moscow, Russia

**The aim** of the work is to evaluate the effectiveness of Aqua Maris Ectoin® in patients with AR and sensitization to pollen allergens.

**Material and methods.** In May of 2018, an open, pilot study of the effectiveness of the nasal spray Aqua Maris Ectoin® was conducted in 30 patients with allergic rhinitis (AR).

**Results.** All patients (except one) showed a decrease in the intensity of all clinical symptoms of AR. After a week of use of nasal spray Aqua Maris Ectoin® range of eosinophils in the rhinocytogram has not changed. However, the average number of eosinophils tended (statistically unreliable) to decrease: from  $29 \pm 9$  to  $22 \pm 10\%$ . Among of the 30 patients, 16% (5 out of 30) had an increase in the number of eosinophils in the nasal secretion, 27% (8 out of 30) had no change in the picture, and 57% (17 out of 30) had a decrease in eosinophils.

**Conclusion.** The general trend towards positive clinical dynamics allows us to recommend the appointment of nasal spray Aqua Maris Ectoin® for improving the barrier function of the nasal mucosa.

**Keywords:** allergic rhinitis; aeroallergens; pollen; ectoin

Received 21.01.2019. Accepted 16.02.2019.

**For citation:** Mokronosova M.A., Zheltikova T.M. The effectiveness of Aqua Maris Ectoin in patients with allergic rhinitis and sensitization to pollen allergens. Immunologiya. 2019; 40(1): 0-0. doi: 10.24411/0206-4952-2019-12006. (in Russian)

**Acknowledgments.** The study had no sponsorship.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Для корреспонденции  
Желтикова Татьяна Михайловна –  
доктор биологических наук,  
заведующая лабораторией  
ФГБНУ «НИИ вакцин  
и сывороток им. И.И. Мечникова»,  
г. Москва, Россия  
E-mail: t-zheltikova@yandex.ru  
<https://orcid.org/0000-0001-5394-7132>

For correspondence  
Zheltikova Tatyana M. –  
Dr. Sci. Biol., Head of the laboratory  
of Federal State Budgetary Institution  
“Mechnikov Research Institute  
for Vaccines and Sera”  
E-mail: t-zheltikova@yandex.ru  
<https://orcid.org/0000-0001-5394-7132>

Аллергический ринит (АР) – заболевание слизистой оболочки носа, характеризующееся заложенностью носа, ринореей, чиханием и зудом крыльев носа. В основе воспаления слизистой оболочки верхних дыхательных путей (ВДП) лежит гиперреактивность, обусловленная IgE-опосредованным иммунным ответом на аллергены и характеризующаяся двумя фазами: ранней (сразу после контакта аллергена с эпителием ВДП) и поздней (спустя 24 ч после экспозиции аэроаллергена) [1]. При присоединении ОРВИ отмечается более тяжелое течение заболевания, значительно возрастает риск развития бронхиальной астмы (БА) [2]. Среди многих причин, влияющих на запуск и хронизацию АР, наиболее важное место занимает дефект эпителия слизистой оболочки ВДП, как генетически обусловленный, так и развившийся под влиянием экологических и инфекционных факторов. При этом повышается проницаемость молекул с высоким молекулярным весом в подэпителиальный слой и включаются первичные иммунные ответы на антигенные раздражители. Стабильность слизистых оболочек ВДП обеспечивается прежде всего гидратацией.

Руководство по лечению АР, принятое в нормативном документе ARIA, рекомендует ступенчатый терапевтический подход как оптимальный. Среди наиболее эффективных предпочтение отдается H<sub>1</sub>-антигистаминным препаратам, как топическим, так и системным, относящимся ко второму поколению. При обструкции носового дыхания наиболее эффективными считают топические кортикостероидные препараты и деконгестанты [1, 3–5]. Однако клинический опыт последних лет свидетельствует о хороших терапевтических результатах при использовании методики вымывания аллергенов и инфекционных агентов из полости носа с помощью солевых растворов или препаратов на основе морской воды.

Одним из современных препаратов, используемых для элиминации аэроаллергенов, в том числе пыльцевых зерен ветроопыляемых растений, из полости носа и гидратации ее слизистой оболочки, является препарат Аква Марис® [6]. В последнюю модификацию этого препарата в качестве основного действующего компонента введен эктоин – вещество природного происхождения, обладающее высокой гидрофильностью. Благодаря высокому сродству с молекулами воды эктоин способен стабилизировать структуру белков, нуклеиновых кислот и т. д., а также защищать кожный покров и слизистые оболочки от УФ-излучения, высыхания, воздействия аллергенов.

**Цель работы** – оценить эффективность препарата Аква Марис Эктоин® у больных с аллергическим ринитом и сенсибилизацией к пыльцевым аллергенам.

## Материал и методы

### Пациенты

Обследование проводили с период цветения раннецветущих лиственных деревьев – с 17 апреля по 24 мая 2018 г. в Москве. Под наблюдением находились 30 пациентов в возрасте от 20 до 45 лет с диагнозом «Аллергический интермиттирующий ринит» (АИР). Согласно

общепринятым стандартам диагностики, обследование включало данные анамнеза, анкетирование, кожные пробы с основным набором ингаляционных аллергенов, определение IgE-антител в сыворотке крови к пыльцевым аллергенам, цитологический анализ назального секрета.

**Критерии включения пациентов в исследование:** сенсибилизация к пыльце деревьев, подтвержденная клиническими проявлениями аллергического риноконъюнктивита в весеннее время; положительные кожные тесты с аллергенами пыльцы деревьев и березы; положительный анализ на IgE-антител к пыльце березы.

**Критерии исключения:** АИР тяжелой степени; пациенты моложе 18 и старше 60 лет; острый воспалительный процесс любой локализации; психическое заболевание, не позволяющее пациенту участвовать в исследовании; некомплайентность пациента; искривления перегородки носа со значительным затруднением носового дыхания; операции в полости носа менее 1 мес назад; использование топических и системных противоаллергических препаратов.

Пациентов обследовали дважды: на первом визите, который выполняли в конце апреля, перед началом цветения березы, и на втором – в середине мая. В момент обращения и при обследовании пациенты не получали лекарственную противоаллергическую терапию. Все пациенты заполняли регистрационную карту.

**Риноцитогамма.** Назальный секрет собирали из обеих половин носа на предметное стекло. Препарат окрашивали отдельным методом красителями эозином и азуром. Подсчитывали не менее 200 клеточных элементов и определяли процентное содержание нейтрофильных и эозинофильных лейкоцитов, эпителиальных клеток, наличие гранул. Больных исследовали дважды: до курса терапии и после использования препарата Аква Марис Эктоин®.

**Препарат Аква Марис Эктоин®** (спрей для носа) – натуральный продукт, который содержит комбинацию эктоина и изотонического раствора морской соли. Благодаря высокой гидрофильности эктоина препарат образует на поверхности слизистой оболочки носа прочные соединения с молекулами воды, формируя своеобразный водный щит (Эктоин Гидрокомплекс), препятствующий адгезии аллергенов и других инородных частиц. Входящая в состав препарата морская соль (вспомогательный ингредиент) способствует регенерации слизистой оболочки, поврежденной под воздействием аллергенов, и механическому удалению аллергенов.

Пациентам назначали Аква Марис Эктоин по следующей схеме: по 1–2 впрыскиваниям в каждую половину носа 3–4 раза в день в течение недели. При необходимости препарат разрешалось использовать так часто, как это было необходимо.

**Статистические методы исследования.** Статистическую обработку количественных данных выполняли с помощью статистических формул программы Microsoft Office Excel 2010 и Statistika 6.0.

## Результаты и обсуждение

Исследование эффективности назального спрея Аква Марис Эктоин® у больных с АИР и сенсibilизацией к пыльцевым аллергенам проводили как открытый пилотный эксперимент. Время исследования выбрано в период максимально высокой концентрации пыльцы в атмосфере Москвы: конец апреля – первая декада мая 2018 г.

Пациенты заполняли анкету перед использованием и через неделю после начала использования назального спрея Аква Марис Эктоин®. Стандартный опросник включал оценку пяти основных симптомов: заложенность носа, чихание, зуд крыльев носа, ринорея, зуд и гиперемия склер.

Как видно из рис. 1, у всех пациентов наблюдали снижение интенсивности проявлений АИР. Надо отметить, что начало использования спрея пришлось на дни с высокой концентрацией пыльцы в атмосфере, а окончание исследование проходило на фоне меньшей концентрации пыльцы в воздухе. Однако пациенты отмечали, что в дни с особенно выраженными симптомами АИР частое (до 5–10 раз в день) использование назального спрея Аква Марис Эктоин® значительно облегчало их состояние и самочувствие.

Состояние не ухудшилось ни у одного пациента. Только 1 (3%) пациент из 30 не отмечал изменений в проявлениях АИР. Использование назального спрея Аква Марис Эктоин® не вызывало неприятных ощущений или раздражения при использовании. В течение 1–2 ч после впрыскивания спрея состояние оставалось стабильным. Пациенты отмечали, что для более выраженного и продолжительного эффекта необходимо как можно дальше ввести в полость носового хода наконечник и в момент впрыскивания препарата сильно втянуть в себя воздух. При неправильном введении препарата эффективность его была ниже и менее продолжительной.

Одним из наиболее значимых биомаркеров, коррелирующих с тяжестью проявлений АИР, является содержание эозинофилов (в %) в назальном секрете, определяемое эксфолиативным цитологическим методом. В периоды высокой экспозиции аэроаллергенов про-

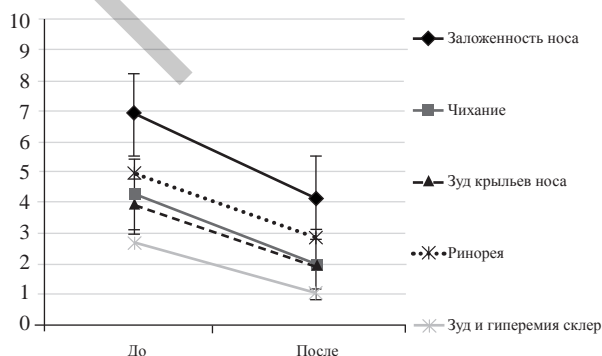


Рис. 1. Динамика симптомов у пациентов с аллергическим интермиттирующим ринитом ( $n = 30$ ) до и после применения Аква Марис Эктоин®

центное соотношение эозинофилов относительно всех гранулоцитов значительно выше, чем при отсутствии контакта слизистой оболочки носа с ингаляционными аллергенами.

У пациентов в начале исследования количество эозинофилов в назальном секрете варьировало от 0 до 86% (среднее  $29 \pm 9\%$ ) (рис. 2). Это свидетельствует о значительном аллергическом воспалении слизистой полости носа в поздней фазе. Снижение эозинофильной инфильтрации слизистых ВДП обычно коррелирует с облегчением клинических симптомов АИР. После недельного использования назального спрея Аква Марис Эктоин диапазон эозинофилов в риноцитогамме не изменился и варьировал от 0 до 85%. Однако среднее количество эозинофилов имело тенденцию (статистически недостоверную) к уменьшению –  $22 \pm 10\%$  (см. рис. 2). У 5 (16%) из 30 пациентов количество эозинофилов в назальном секрете увеличилось, у 8 (27%) картина не изменилась, а у 17 (57%) наблюдали снижение эозинофилов (рис. 3). Это может быть как следствием снижения концентрации пыльцы во вдыхаемом воздухе, так и уменьшением экспозиции пыльцы в полости носа, что связано с созданием гидрофильной пленки на слизистой оболочке и вымыванием пыльцевых зерен с помощью назального спрея Аква Марис Эктоин®.

Эктоин (2-метил-1,4,5,6-тетрагидропиримидин-4-карбоновая кислота) – водорастворимая циклическая аминокислота, относится к классу бетаинов. Он продуцируется галофильными микроорганизмами. Его естественная биологическая функция состоит в обеспечении резистентности бактерий к неблагоприятным факторам внешней среды (экстремальные температуры, засоление, УФ-излучение). Впервые эктоин выделен в 1977 г. из галофильных бактерий *Halorhodospira halochloris* (старое название *Ectothiorhodospira halochloris*, отсюда и название «эктоин»), обитающих в соленом озере в Вади-Эль-Натрун, Египет (Скитская пустыня) [7].

Механизм действия эктоина хорошо изучен. Молекула эктоина способна образовывать большое количество водородных связей, поэтому может удерживать вокруг себя 4–5 молекул воды, образуя своего рода водяной

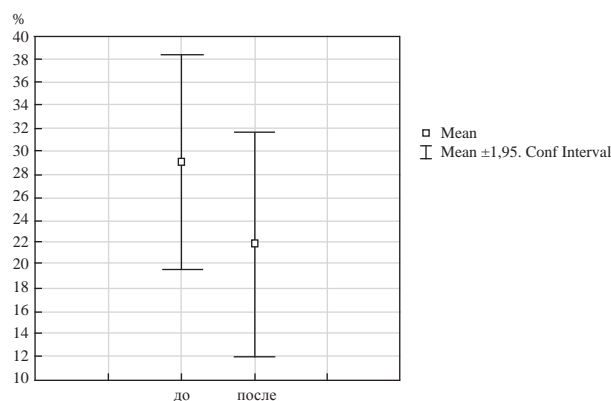


Рис. 2. Средний уровень эозинофилов (%) в назальном секрете пациентов с аллергическим интермиттирующим ринитом до и после 1 нед использования препарата Аква Марис Эктоин®

кокон [8]. Многочисленные исследования доказали, что этот водяной кокон очень стабилен. Благодаря образованию слоя воды эктоин стабилизирует клеточные мембраны, улучшая их устойчивость к воздействию стрессовых факторов. Сам эктоин не вступает в соединения с протеинами и липидами и не может проникать в клетки. Доказано, что эктоин может оказывать гидропротективное действие на слизистую оболочку полости носа, ослабляя инфицирование и уменьшая воспалительные процессы [7]. Все эти свойства эктоина использовали для создания формулы лекарственного препарата, в котором эктоин применяется для ингибирования дегидратации клеток эпителия слизистой оболочки ВДП и повышения стабильности липидных мембран [9–11]. Проведенные ранее исследования, в том числе метаанализ, продемонстрировали позитивный эффект у пациентов с АР в ответ на применение назального спрея и глазных капель с содержанием эктоина [7, 12]. Описанные свойства обуславливают возможность применения эктоина в качестве компонента, препятствующего адгезии аллергенов на слизистой оболочке при АР.

## Заключение

Открытое и пилотное исследование эффективности назального спрея Аква Марис Эктоин® у пациентов с АИР проведено в период интенсивной палинации лиственных раннецветущих ветроопыляемых деревьев в мае 2018 г. в Москве. 30 пациентов получали в течение недели назальный спрей Аква Марис Эктоин®. У всех пациентов (кроме одного) отмечали снижение интенсивности основных симптомов АИР. Достоверное снижение эози-

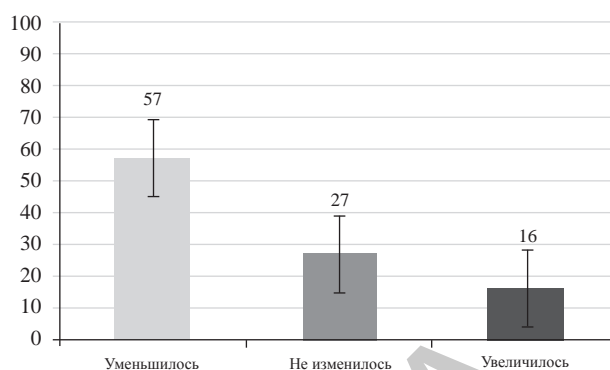


Рис. 3. Доля пациентов (%) с изменением количества эозинофилов в назальном секрете после использования препарата Аква Марис Эктоин®

нофилов в ринопаннограмме также выявлено у всех пациентов. У исследования есть определенные ограничения. Во-первых, не было группы сравнения, во-вторых, были использованы только субъективные симптомы проявления АИР, в-третьих, испытание проводили на фоне снижения естественной экспозиции пыльцы.

Тем не менее общая тенденция к положительной клинической динамике позволяет рекомендовать назначение назального спрея Аква Марис Эктоин® как средства, влияющего на улучшение барьерной функции слизистой назальной полости, так и препарата, вымывающего пыльцевые зерна из полости носа, не разрушая их.

## Литература

1. Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A.A., et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA2LEN and AllerGen). *Allergy*. 2008; 63 (86): 8–160.
2. Bocking C., Renz H., Pfefferle P.I., Pravalenz und sozioökonomische Bedeutung von Allergien in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2012; 55 (3): 303–7.
3. Angier E., Willington J., Scadding G., Holmes S., et al. Management of allergic and non-allergic rhinitis: a primary care summary of the BSACI guideline. *Prim. Care Respir. J.* 2010; 19 (3): 217–22.
4. DEGAM, Rhinosinusitis DEGAM–Leitlinie No. 10, vol. 053/012. Omikron, Düsseldorf, Germany, 2008. URL: [https://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S2-Leitlinien/053-012\\_Rhinosinusitis%20\(S2k\)/017-049\\_053-012kurzDEGAM\\_Rhinosinusitis\\_18-12-17.pdf](https://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S2-Leitlinien/053-012_Rhinosinusitis%20(S2k)/017-049_053-012kurzDEGAM_Rhinosinusitis_18-12-17.pdf).
5. Calderon M.A., Rodríguez del Rio P., Demoly P. Topical nasal corticosteroids versus oral antihistamines for allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010; CD008232.
6. Мокроносова М.А., Желтикова Т.М., Арефьева А.С., Тарасова Г.Д. Терапевтический эффект препарата Аква Марис Эктоин у больных

с аллергическим интермиттирующим ринитом. *Рос. оториноларингол.* 2017; 87 (2): 142–8.

7. Bitop, Ectoin—The Natural Stress-Protection Molecule, Scientific Information. Witten, Germany, 2010. URL: [http://www.ectoin.net/data/download/bitop\\_basisbroschuere.pdf](http://www.ectoin.net/data/download/bitop_basisbroschuere.pdf).

8. Smiatek J., Harishchandra R.K., Rubner O., Galla H.-J. et al. Properties of compatible solutes in aqueous solution. *Biophys. Chem.* 2012; 160 (1): 62–8.

9. Harishchandra R.K., Sachan A.K., Kerth A., Lentzen G. et al. Compatible solutes: ectoine and hydroxyectoine improve functional nanostructures in artificial lung surfactants. *Biochim. Biophys. Acta.* 2011; 1808 (12): 2830–40.

10. Dirschka T. Ectoin—Anwendung und Perspektiven für die Dermatologie. *Aktuelle Dermatol.* 2008; 34 (4): 115–8.

11. Lentzen G., Schwarz T. Extremolytes: natural compounds from extremophiles for versatile applications. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2006; 72 (4): 623–34.

12. Eichel A., Bilstein A., Werkhäuser N., Mösges R. Meta-analysis of the efficacy of ectoine nasal spray in patients with allergic rhinoconjunctivitis. *J. Allergy (Cairo)*. 2014; 2014: 292545. doi: 10.1155/2014/292545.

## References

1. Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A.A., et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA2LEN and AllerGen). *Allergy*. 2008; 63 (86): 8–160.
2. Bocking C., Renz H., Pfefferle P.I., Pravalenz und sozioökonomische Bedeutung von Allergien in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2012; 55 (3): 303–7.

3. Angier E., Willington J., Scadding G., Holmes S., et al. Management of allergic and non-allergic rhinitis: a primary care summary of the BSACI guideline. *Prim. Care Respir. J.* 2010; 19 (3): 217–22.

4. DEGAM, Rhinosinusitis DEGAM–Leitlinie No. 10, vol. 053/012. Omikron, Düsseldorf, Germany, 2008. URL: [https://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S2-Leitlinien/053-012\\_](https://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S2-Leitlinien/053-012_)

Rhinosinusitis%20(S2k)/017-049\_053-012kurzDEGAM\_Rhinosinusitis\_18-12-17.pdf.

5. Calderon M.A., Rodriguez del Rio P., Demoly P. Topical nasal corticosteroids versus oral antihistamines for allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010: CD008232.

6. Mokronosova M.A., Zheltikova T.M., Arefyeva A.S., Tarasova G.D. Therapeutic effect of Aqua Maris ECOIN in patients with allergic intermittent rhinitis. *Rossiyskaya otorinolaringologiya.* 2017; 87 (2): 142–8. (in Russian)

7. Bitop, Ectoin—The Natural Stress-Protection Molecule, Scientific Information. Witten, Germany, 2010. URL: [http://www.ectoin.net/data/download/bitop\\_basisbroschuere.pdf](http://www.ectoin.net/data/download/bitop_basisbroschuere.pdf).

8. Smiatek J., Harishchandra R.K., Rubner O., Galla H.-J., et al. Properties of compatible solutes in aqueous solution. *Biophys. Chem.* 2012; 160 (1): 62–8.

9. Harishchandra R.K., Sachan A.K., Kerth A., Lentzen G., et al. Compatible solutes: ectoine and hydroxyectoine improve functional nanostructures in artificial lung surfactants. *Biochim. Biophys. Acta.* 2011; 1808 (12): 2830–40.

10. Dirschka T. Ectoin—Anwendung und Perspektiven für die Dermatologie. *Aktuelle Dermatol.* 2008; 34 (4): 115–8.

11. Lentzen G., Schwarz T. Extremolytes: natural compounds from extremophiles for versatile applications. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2006; 72 (4): 623–34.

12. Eichel A., Bilstein A., Werkhäuser N., Mösges R. Meta-analysis of the efficacy of ectoine nasal spray in patients with allergic rhinoconjunctivitis. *J. Allergy (Cairo).* 2014; 2014: 292545. doi: 10.1155/2014/292545.

ГЭОТАР-МЕДИА