

Потенциальные возможности использования N-ацетилцистеина при респираторной патологии

В.Н.Антонов, Г.Л.Игнатова, М.С.Бельснер

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 454092, Россия, Челябинск, Воровского, 64

Резюме

Несмотря на накопленный в научной и реальной клинической практике опыт использования N-ацетилцистеина (НАС), в настоящее время остается достаточно много вопросов о его потенциале и дальнейших перспективах применения. **Целью** работы явилось обобщение новых данных об использовании НАС у пациентов с различными патологиями на основании отечественных и зарубежных публикаций. **Результаты.** Представлен обзор отечественных и зарубежных публикаций, посвященных применению НАС в пульмонологической практике. Обобщен опыт применения НАС при хроническом бронхите (ХБ), хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), бронхиальной астме, внебольничной пневмонии, идиопатическом легочном фиброзе (ИЛФ), постинфекционных бронхоэктазах, остром респираторном дистресс-синдроме на фоне новой коронавирусной инфекции COVID-19 (*COroNaVirus Disease 2019*). При муковисцидозе НАС оказывает муколитическое и противовоспалительное действие. Также рассматриваются не только аспекты дозозависимых клинических эффектов и долгосрочного назначения НАС при ХБ и ХОБЛ, но и спорные и противоречивые данные о возможности назначения НАС при ИЛФ. **Заключение.** НАС — препарат широкого спектра действия. Благодаря своим антиоксидантным и противовоспалительным свойствам, незначительным побочным эффектам даже при высоких дозах по сравнению с другими противовоспалительными препаратами, а также низкой стоимости, спектр назначения НАС распространяется на многие респираторные заболевания. Несмотря на более чем полувековой период использования НАС, интерес к практическому использованию в сфере клинических исследований на сегодняшний день не ослабевает.

Ключевые слова: N-ацетилцистеин (НАС), муколитическая терапия, антиоксидантная активность.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Исследование проведено при поддержке компании *Zambon Pharma*.

© Антонов В.Н. и соавт., 2024

Для цитирования: Антонов В.Н., Игнатова Г.Л., Бельснер М.С. Потенциальные возможности использования N-ацетилцистеина при респираторной патологии. *Пульмонология*. 2024; 34 (1): 105–113. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-1-105-113

The potential use of N-acetylcysteine in respiratory conditions

Vladimir N. Antonov, Galina L. Ignatova, Mariya S. Belsner

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “South-Ural State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation: ul. Vorovskogo 64, Chelyabinsk, 454092, Russia

Abstract

Currently, despite the accumulated experience with the use of N-acetylcysteine (NAC) in scientific and real clinical practice, there are a number of questions about its potential and the future prospects for its use. **The aim** of this work was to summarize new data on the use of NAC in patients with various conditions, based on publications in domestic and foreign medical journals. **Results.** The article presents an overview of publications in domestic and foreign medical journals devoted to the use of N-acetylcysteine (NAC) in pulmonology practice. The experience with the use of NAC in chronic bronchitis (CB), chronic obstructive pulmonary disease (COPD), bronchial asthma, community-acquired pneumonia, idiopathic pulmonary fibrosis, postinfectious bronchiectasis, and acute respiratory distress syndrome associated with COVID-19 (*COroNaVirus Disease 2019*) is summarized. The aspects of dose-dependent clinical effects and long-term administration of NAC in CB and COPD are analyzed. In addition, there are controversial and contradictory data on the possibility of prescribing NAC for idiopathic pulmonary fibrosis. **Conclusion.** NAC is a drug with a broad spectrum of action. Due to its antioxidant and anti-inflammatory properties, minor side effects compared to other anti-inflammatory drugs even at high doses, and low price, NAC can be prescribed for many respiratory diseases. Although it has been used for more than half a century, interest in both its practical application and clinical research has not waned to this day.

Key words: N-acetylcysteine (NAC), mucolytic therapy, antioxidant activity.

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

Funding. The study was conducted with the support of *Zambon Pharma*.

© Antonov V.N. et al., 2024

For citation: Antonov V.N., Ignatova G.L., Belsner M.S. The potential use of N-acetylcysteine in respiratory conditions. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (1): 105–113 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-1-105-113

N-ацетилцистеин (НАС) применяется в клинической практике уже несколько десятилетий, начиная с 1965 г., когда впервые был представлен препарат Флуимуцил компании *Zambon* [1]. НАС используется в качестве муколитического средства и для лечения многочисленных заболеваний, таких как интоксикация ацетаминофеном (парацетамолом), кардиотоксичность, вызванная доксорубицином, стабильная стенокардия, реперфузионное повреждение сердца, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), бронхит, токсичность, вызванная химиотерапией, вирус иммунодефицита человека / синдром приобретенного иммунодефицита, радиоcontrastная нефропатия, токсичность тяжелых металлов и психические расстройства, включая шизофрению, биполярные расстройства и многие другие состояния [2]. При распространении новой коронавирусной инфекции COVID-19 (*CoronaVirus Disease 2019*), вызванной вирусом SARS-CoV-2, применению НАС посвящено достаточно публикаций как в зарубежных, так и отечественных медицинских изданиях [3, 4], однако основной интерес использование НАС представляет все же в пульмонологической практике.

Хронический бронхит

Опубликованные на сегодняшний день клинические исследования и систематические обзоры, касающиеся применения НАС у пациентов с хроническим бронхитом (ХБ), посвящены, прежде всего, изучению двух аспектов — влиянию НАС на предотвращение обострений и выбору оптимальной дозировки для длительного применения [5].

По результатам метаанализа *M. Cazzola et al.* (13 исследований ($n = 4\,155$); группы получавших НАС ($n = 1\,933$); плацебо или контроль ($n = 2\,222$)) показано, что у пациентов с ХОБЛ, получавших НАС, значительно меньше обострений ХБ (относительный риск (ОР) — 0,75; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) — 0,66–0,84; $p < 0,01$), хотя этот защитный эффект был более очевиден у пациентов без признаков обструкции дыхательных путей (ДП). Высокие дозы НАС (> 600 мг) также были эффективны у пациентов, страдающих ХБ, диагностированным с использованием спирометрических критериев (ОР — 0,75; 95%-ный ДИ — 0,68–0,82; $p = 0,04$). НАС хорошо переносился пациентами, а риск побочных реакций не зависел от дозы (низкие дозы: ОР — 0,93; 95%-ный ДИ — 0,89–0,97; $p = 0,40$; высокие дозы: ОР — 1,11; 95%-ный ДИ — 0,89–1,39; $p = 0,58$) [6].

Длительный прием перорального НАС предотвращает обострение ХБ, что подтвердилось по данным метаанализа *E.M. Grandjean et al.* (2000) и количественного систематического обзора [7]. Однако ни в одном из анализов, опубликованных в 2000 г., нет доказательств какого-либо влияния кумулятивного дозирования НАС на эффективность при долгосрочном применении. Тем не менее по данным более позднего метаанализа показано, что при длительном лечении НАС в высоких дозах снижалась частота обострений ХБ, хотя эффект лечения НАС в низких дозах оставался неопределенным.

C. Stey et al. в систематическом обзоре (1976–1994) [8] рассмотрены 11 рандомизированных контролируемых исследований с участием пациентов ($n = 2\,540$), получавших НАС или плацебо. Для оценки эффективности НАС при обострении были проанализированы данные о пациентах за 2011 г., получающих пероральный НАС 400–600 мг в день ($n = 996$) и плацебо ($n = 1\,015$). В целом 10,2 % пациентов, получавших НАС, сообщили о диспепсии, диарее или изжоге в течение периода исследования по сравнению с 10,9 % пациентов контрольной группы, при этом сделан вывод о том, что вред от НАС при лечении ХБ был не больше, чем от плацебо.

Проведен метаанализ 7 опубликованных двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований ХБ (1980–1995), где НАС вводился перорально в суточной дозе от 400 мг (1 исследование; $n = 203$) до 1 200 мг (1 исследование; $n = 129$). Минимальная продолжительность лечения составила 3–6 мес. (7 исследований). При анализе эффективности показано, что при длительном назначении перорального НАС предотвращались обострения, а с точки зрения безопасности оно хорошо переносилось. Побочные эффекты обычно были легкими, в основном желудочно-кишечного характера, прерывания лечения не требовалось. Существенных различий между группами получавших лечение и плацебо не отмечено [7].

Клинических исследований по применению более высоких доз НАС в медицинской литературе немного. По данным многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования эффективности НАС при ХБ *N. Hansen et al.* оценивалось качество жизни больных ХБ [9]. Пациентам назначены НАС 1 200 мг ($n = 75$) и плацебо ($n = 78$). После 22 нед. лечения серьезных побочных эффектов в обеих группах не зарегистрировано.

Таким образом, продемонстрированы значимая клиническая эффективность в отношении влияния на обострения ХБ и хорошая переносимость при долгосрочном назначении НАС без каких-либо значимых побочных явлений.

Хроническая обструктивная болезнь легких

Хотя муколитические и антиоксидантные эффекты НАС могут играть важную роль при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), заведомо благотворные эффекты НАС не были четко подтверждены данными клинических исследований, вероятно, из-за недостаточных доз, короткого периода наблюдения, инактивации НАС окислительным стрессом (ОС) и / или выбора неадекватных параметров исхода [10]. При добавлении к лечению бронходилататорами НАС в дозе 600 мг 2 раза в день при обострениях ХОБЛ влияния на результат не отмечено [6].

По результатам рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, проведенного в 50 центрах, пациенты с ХОБЛ ($n = 523$) получали 600 мг в день НАС или плацебо. Однако при наблюдении в течение 3 лет особой профилактики ухудшения функции легких или предотвращения обо-

стрений не показано [6]. По результатам другого рандомизированного контролируемого исследования (NCT00476736) при лечении НАС 1 200 мг в день улучшилась физическая работоспособность, вероятно, из-за уменьшения гиперинфляции [6], а по данным рандомизированного контролируемого исследования HACE (NCT01136239) показано, что при лечении пациентов со стабильной ХОБЛ высокой дозой НАС в течение 1 года (600 мг однократно или плацебо) наблюдались улучшение функции малых ДП и снижение частоты обострений [11].

У пациентов с ХОБЛ и ХБ, получавших 900 мг НАС 2 раза в день в течение 3 мес., продемонстрировано улучшение [1]. При анализе периферической крови пациентов с ХОБЛ в исследовании *H. Lu et al.* установлено, что при пероральном введении 400 мг НАС 3 раза в день в течение 6 мес. увеличивалась доля регуляторных Т-клеток (Treg) в CD4⁺ Т-клетках и уменьшилось соотношение Th17 / Treg, в то время как регуляция баланса Th17 / Treg была опосредована через индуцированный гипоксией фактор (HIF) 1 α -путь [12]. Антиоксидантное и противовоспалительное действие НАС показано также в моделях обострения ХОБЛ *ex vivo* [13].

Бронхиальная астма

Бронхиальная астма (БА) — гетерогенное заболевание, которое проявляется в нескольких эндотипах, установленных в соответствии с основополагающими патофизиологическими механизмами, несколькими фенотипами и определенными клиническими характеристиками. Обратимая обструкция ДП и выработка слизи, характерные для БА, сопровождаются хроническим воспалением. При БА чаще всего определяется эозинофильное, нейтрофильное или смешанное гранулоцитарное воспаление [14]. В то время как эозинофильная БА эффективно поддается лечению ингаляционными / оральными глюкокортикостероидами (ГКС), бронходилататорами, производными ксантина, генно-инженерными биологическими препаратами и т. д., нейтрофильная БА не реагирует на ГКС, поэтому макролидные антибактериальные препараты и биологические методы лечения рекомендуются вместе с бронходилататорами и производными ксантина.

Независимо от типа преобладающих воспалений, активированные клетки производят значительные части активных форм кислорода (АФК). Кроме того, окислительно-восстановительный дисбаланс при БА усугубляется снижением активности эндогенных антиоксидантов, т. е. супероксиддисмутазы (СОД), каталазы, глутатионпероксидазы, гемоксигена-1, тиоредоксина, пероксиредоксина, глутаредоксина и т. д. [5]. Эти результаты вдохновили на использование различных антиоксидантов для повышения клинического статуса пациентов с БА.

По данным исследований по применению НАС при БА *in vitro* показано, что в гладких мышечных клетках ДП человека НАС ингибировал индуцированную интерлейкином (IL)-1 β выработку АФК и экспрессию хемотаксического белка эотаксина и моно-

цитов (MCP)-1. Положительные эффекты НАС также наблюдались в эозинофилах человека, где при воздействии НАС наблюдались подавление генерации АФК, увеличение содержания эозинофилов при сниженной выработке глутатиона и уменьшение высвобождения эозинофильного катионного белка. В клетках ТНР-1 при воздействии НАС отмечено ингибирование выработки АФК, индуцированное тимическим стромальным лимфопоэтином, Th2-подобным цитокином, участвующим в патогенезе БА [5].

Несмотря на многообещающие результаты упомянутых доклинических исследований, клинические исследования, по данным которых оценивалось влияние НАС при БА, немногочисленны, а результаты довольно противоречивы, при этом требуется дальнейшее изучение данной проблемы.

Внебольничная пневмония

Пневмонии — группа различных по этиологии, патогенезу, морфологической характеристике острых инфекционных (преимущественно бактериальных) заболеваний, характеризующихся очаговым поражением респираторных отделов легких с обязательным наличием внутриальвеолярной экссудации [15]. Изменения в окислительном метаболизме считаются частью патогенного механизма развития и прогрессирования внебольничной пневмонии (ВБП). Показано, что респираторные агенты могут вызвать перестройку антиоксидантной системы в дыхательных путях *in vivo*, и это, вероятно, приведет к окислительному повреждению легких. У пациентов с ВБП отмечается активация ОС, который играет важную роль во врожденном иммунном ответе хозяина на вирусные и бактериальные патогены и увеличивает выработку медиаторов воспаления в дыхательной системе [16].

ОС тесно связан с воспалением. Повышенная выработка IL-8 и фактора некроза опухоли- α (TNF- α) как привлекает воспалительные клетки, так и увеличивает выработку АФК [17]. TNF- α действует на митохондрии для генерации реактивных форм АФК, которые принимают участие в активации NF- κ B и AP-1 (редокс-чувствительные факторы транскрипции). Активация NF- κ B / AP-1 приводит к координированной экспрессии антиоксидантных защитных и провоспалительных генов [18].

На животных моделях ОС антиоксиданты также были признаны эффективными в уменьшении повреждений легких и защите от повреждения других органов, таких как сердце, почки и печень [19].

По данным клинического исследования *Q. Zhang et al.* приводятся результаты сравнения влияния добавления НАС к стандартной терапии ВБП на ОС, воспалительные факторы и радиологические изменения у пациентов с ВБП [16]. В период с августа 2016 по март 2017 г. пациенты были стратифицированы в группы получающих либо не получающих НАС. Пациенты группы НАС получили стандартное лечение пневмонией и НАС 1 200 мг в день, а пациентам, не получавшим НАС, назначалась традиционная терапия. Уровень малондиальдегида (МДА), СОД, общий антиоксидантный

статус (*total antioxidant status* — TAS), TNF- α и результаты компьютерной томографии (КТ) оценивались исходно и после лечения. Первичными показателями конечной точки являлись изменения параметров ОС (МДА, TAS, СОД) и TNF- α после лечения в группе NAC по сравнению с показателями у пациентов, не получавших NAC. Вторичным показателем конечной точки была любая разница при оценке данных КТ после лечения в группе NAC по сравнению с группой, не получавших NAC. Базовые уровни МДА, TAS, СОД и TNF- α были одинаковыми у пациентов обеих групп до лечения. Уровни МДА и TNF- α в плазме снизились больше ($p < 0,05$: МДА — $p = 0,004$, TNF- α — $p < 0,001$) в группе NAC по сравнению с таковыми у пациентов, не получавших NAC, а также наблюдалось статистически значимое увеличение содержания TAS ($p = 0,005$). Существенной разницы в повышенной активности СОД плазмы между группами ($p = 0,368$) не отмечено, а у пациентов группы NAC не показано большего улучшения по сравнению с показателями КТ. Никаких побочных эффектов, связанных с NAC, не наблюдалось. Таким образом, сделан вывод о том, что при добавлении к терапии NAC у пациентов с ВБП отмечено снижение уровней МДА и TNF- α и увеличение — TAS. При лечении NAC следует ожидать уменьшения окислительного и воспалительного повреждения у пациентов с пневмонией [16].

Постинфекционные бронхоэктазы

Бронхоэктазия (БЭ) — это хроническое заболевание легких, характеризующееся постоянным расширением бронхов и бронхиол [20]. Патофизиологически гипертрофия слизистых желез приводит к чрезмерной секреции слизи в ДП. Нормальный клиренс мукоцилиарной системы скомпрометирован у пациентов с БЭ, что приводит к скоплению слизи в ДП. Чрезмерная секреция и задержка слизи в ДП у пациентов с БЭ приводит к хроническому кашлю и непрерывному отхождению мокроты. Воспалительные реакции, повреждение бронхов, задержка слизи и респираторная инфекция или бактериальная колонизация являются 4 основными компонентами «порочного цикла», составляющего основу патогенеза БЭ [21].

Мукоактивные препараты обычно используются для активации мукоцилиарного клиренса ДП при заболеваниях, сопровождающихся гиперсекрецией мокроты слизи [22]. При назначении мукоактивных агентов, таких как гипертонический солевой раствор, значительно улучшились результаты лечения БЭ [22]. По данным систематического обзора эффективности муколитических препаратов при БЭ установлено, что уровень доказательств, подтверждающих обычное использование мукоактивных агентов при данной патологии, был низким [23], в связи с этим возникает необходимость проведения масштабных рандомизированных контролируемых исследований для получения более высокого уровня доказательств эффективности долгосрочного использования муколитических препаратов у пациентов с БЭ для снижения риска обострений.

NAC как эффективный муколитический агент не только снижает вязкость и эластичность мокроты, но и обладает противовоспалительной и антиоксидантной активностью. Биомаркеры ОС у взрослых пациентов с БЭ были значительно повышены как в клеточных, так и в плазменных экстрактах, что свидетельствует о том, что ОС играет важную роль в патофизиологических изменениях БЭ. Кроме того, *in vitro* показан защитный эффект NAC против пагубного воздействия липополисахарида. По данным испанских рекомендаций по лечению БЭ указано, что использование NAC следует рассматривать у пациентов с БЭ и ХОБЛ. Таким образом, как классический муколитический агент с антиоксидантными и противовоспалительными свойствами, NAC может быть эффективен при лечении постинфекционных БЭ [24].

Муковисцидоз

Муковисцидоз (МВ), или кистозный фиброз, — это аутосомно-рецессивное заболевание, вызванное генетической мутацией гена *CFTR*, кодирующего трансмембранный регулятор проводимости МВ. *CFTR* действует как циклический анионный канал аденозинмонофосфата (сАМР), который проводит хлорид и бикарбонат в апикальной мембране эпителиальных клеток и контролирует транспортировку воды и ионов [25]. В ДП высвобождение бикарбоната играет основную роль для правильного развертывания муцинов и местной защиты. Однако нарушение транспорта бикарбоната также способствует развитию патологий поджелудочной железы, кишечника, репродуктивных органов, слюнных желез и т. д. Производство вязкой и трудноудаляемой слизи в ДП предрасполагает к повторяющейся инфекции, которая может привести к повреждению легких и фиброзу. Кроме того, биофизические свойства слизи ухудшаются при окислении, вызванном воспалением нейтрофильных ДП или воздействием на окружающую среду, что приводит к увеличению скрепления полимерных связей муцина и жесткости гелей слизи ДП. Воспаление ДП при МВ характеризуется обильным набором нейтрофилов и дисбалансом между про- и противовоспалительными факторами. ОС из-за инфекций еще больше усугубляется нарушением поглощения антиоксидантов в кишечнике и неспособностью клеток с мутацией *CFTR* продуцировать глутатион.

При введении NAC увеличивается пул сульфгидриловых мостов, разрушающих цистеин среди гликопротеинов слизи, тем самым улучшается клиренс слизи из ДП. NAC может быть полезен в качестве донора цистеина для производства глутатиона, т. к. экзоцитоз глутатиона, вероятно, дисрегулируется из-за зависимости от канала *CFTR*. Кроме того, помимо предлагаемого косвенного воздействия на *CFTR* с помощью антиоксидантного и противовоспалительного действия, NAC может восстановить дефектную аутофагию, вызванную снижением уровня беклина-1, который участвует в образовании аутофагосом и воспалении легочной ткани при МВ.

В дополнение к НАС при лечении МВ используется другая лекарственная терапия, включая модуляторы *CFTR*, такие как ивакафтор, обширная физиотерапия и нутритивная поддержка.

У пациентов с МВ при приеме НАС уменьшалась миграция нейтрофилов в легкие, высвобождение богатых эластазой гранул и выработка IL-8 нейтрофилами ДП. По данным клинического исследования II фазы при оценке безопасности и эффективности пероральной низкой (700 мг в день) и высокой (2 800 мг в день) дозы в течение 12 нед. терапии выявлено, что высокие дозы НАС хорошо переносились. Отмечена также хорошая переносимость аэрозольного НАС, при этом снижение вязкости мокроты было дозозависимым [26].

Идиопатический легочный фиброз

ОС принимает участие в патогенезе заболеваний, приводящих к прогрессирующему фиброзу легочной ткани, таких как идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) [27], при этих заболеваниях может быть полезным восстановление окислительно-восстановительного баланса. В исследованиях *in vitro* при приеме НАС показано уменьшение альвеолярного эпителиально-мезенхимального перехода и / или выработки маркеров фиброза, таких как коллаген, α -гладкий мышечный актин (SMA) или фибронектин [28].

Заслуживает внимания исследование по оценке клинической эффективности терапии и качества жизни пациентов с ИЛФ ($n = 114$) при сочетанном применении НАС и пирфенидона. При воздействии НАС в сочетании с пирфенидоном наблюдалось уменьшение побочных реакций и улучшение качества жизни и выживаемости пациентов [29].

В то же время по данным 48-недельного рандомизированного открытого многоцентрового исследования III фазы по сравнению эффективности и переносимости комбинированной терапии пирфенидоном и ингаляционным НАС 352,4 мг 2 раза в день достоверных различий среди пациентов исследуемых групп не показано [30].

Национальными клиническими рекомендациями «Идиопатический легочный фиброз» (2021) установлено, что назначать монотерапию НАС всем больным ИЛФ в рутинном порядке не следует [31]. Терапия НАС может быть эффективной у пациентов с ИЛФ с определенными генетическими полиморфизмами (например, *TT*-генотипом *TOLLIP*), а также у больных интерстициальной пневмонией с аутоиммунными проявлениями (при наличии КТ- или гистологического паттерна обычной интерстициальной пневмонии и положительных антинуклеарных антител — АНА) [31].

Острый респираторный дистресс-синдром при COVID-19

ОРДС — это воспалительная диффузная форма повреждения легких, при которой наблюдаются увеличение проницаемости легочных сосудов, секреция

интерстициальных жидкостей в альвеолярном пространстве и их коллапс, что делает обмен кислородом затрудненным или невозможным [32]. Среди прочего этиология ОРДС включает в себя тяжелые травмы и сепсис, а недавней заметной причиной стала инфекция SARS-CoV-2 (COVID-19) [3]. У пациентов с ОРДС наблюдается гипоксемия и существующая терапия в основном является поддерживающей, но не лечебной, а смертность превышает 40 % [33]. Как правило, выделяются 3 патологические стадии прогрессирования ОРДС:

- ранняя экссудативная;
- фибропролиферативная;
- фибротическая.

Липополисахариды, вырабатываемые бактериями и вирусами, стимулируют экссудативную стадию, которая включает в себя неспецифическую реакцию на повреждение легких (интерстициальный отек), сопровождающуюся острым и хроническим воспалением [3].

Воспаление при ОРДС включает в себя активацию многочисленных типов иммунных клеток, включая нейтрофилы и макрофаги, в то время как нейтрофилы выполняют экстравазацию к пораженному месту путем дегрануляции и фагоцитоза, провоспалительные макрофаги производят цитокины, такие как TNF- α , IL-1 β и IL-6 в ответ на бактериальные компоненты, такие как липополисахаридные комплексы. Кроме того, в ответ на такие стимулы макрофаги выделяют реактивные формы кислорода и производят оксид азота (NO), который регулирует воспалительные клетки и защищает организм от потенциальных опасностей. Уровни NO использовались в качестве дополнительного параметра для активации макрофагов *in vitro*. Обнаружение цитокинов в бронхоальвеолярном лаваже напрямую связано с тяжестью воспаления в моделях заболеваний, что подтверждено гистологически [3].

Потенциальным агентом, протестированным для лечения гиперсекреции слизи во время воспаления при ОРДС, при котором ухудшается обмен кровью и газом, является НАС. Также НАС является муколитическим агентом, уменьшающим связывающие дисульфидные связи в слизи; тем самым снижается вязкость слизи и ускоряется ее удаление. Другим важным терапевтическим свойством НАС является антиоксидантный эффект и уменьшение количества реактивных форм кислорода [34]. По результатам метаанализа данных пациентов с ОРДС, у которых в схему терапии был включен НАС, показаны более короткие периоды пребывания в отделении интенсивной терапии (ОИТ). Доза для лечения НАС варьировалась от 40 до 210 мг / кг в сутки в течение 3–10 дней. При пероральном введении биодоступность НАС составляет < 10 % из-за интенсивного метаболизма в печени [34].

НАС, оказывая антиоксидантные и противовоспалительные эффекты, может играть определенную роль в профилактике и лечении COVID-19 [34]. Эффективность введения НАС оценена по данным многих клинических исследований, некоторые все еще продолжаются (714 исследований, 349 завершены).

Также NAC может играть роль в лечении и профилактике COVID-19 с помощью различных механизмов действия:

- 1-й механизм связан с ингибированием ACE2 и снижением сродства SARS-CoV-2 к его рецептору, наиболее распространенному в легких: SARS-CoV-2 заражает эндотелиальные клетки, связываясь с рецептором ACE2, чтобы получить доступ к внутренней части клетки. Рецепторы ACE2 находятся на поверхности клетки и конкурируют за те же субстраты, ангиотензин II. Баланс между ангиотензином II и ACE2 специфичен для каждого человека, но, если ACE2 преобладает, воспаление может быть более выраженным. При инфекции SARS-CoV-2 понижается количество ACE2 на клеточных поверхностях, что приводит к чрезмерному и токсичному накоплению ангиотензина II и может вызвать ДН и миокардит. Тиолы из NAC блокируют ACE2, тем самым препятствуя проникновению SARS-CoV-2 в клетки;
- 2-й механизм нацелен на поддержание окислительно-восстановительного равновесия: глутатион считается одним из наиболее важных утилизаторов реактивных форм кислорода и его соотношение с окисленным глутатионом может использоваться в качестве маркера окислительной способности. Избыточный ОС может быть причиной повреждения альвеол, тромбоза и дисрегуляции эритроцитов, наблюдаемых при COVID-19 [28]. При пероральном приеме NAC повышается уровень глутатиона, обеспечивая повышенное снабжение печени цистеином и способствуя синтезу глутатиона, следовательно, при этом снижается ОС. Это чаще наблюдается у пожилых людей, т. е. уровень цистеина в плазме крови снижается с возрастом [33].

Целью клинического протокола *Y.Gamarra-Morales et al.* (2023) явилось изучение клинических и биохимических эффектов применения NAC у критически больных пациентов с COVID-19. Проведено рандомизированное контролируемое клиническое исследование с участием пациентов с COVID-19, госпитализированных в ОИТ ($n = 140$), рандомизированных на 2 группы — получавших и не получавших NAC (контрольная группа). NAC вводился в виде непрерывной инфузии с нагрузочной и поддерживающей дозами в течение периода исследования (с поступления до 3-го дня пребывания в ОИТ). У пациентов, получавших NAC, через 3 дня пребывания в ОИТ показан более высокий индекс оксигенации (соотношение показателей парциального давления кислорода в альвеолах (PaO_2) и фракции кислорода во вдыхаемой газовой смеси (FiO_2); $p \leq 0,014$) по сравнению с таковым в контрольной группе. Кроме того, у больных, получавших NAC, уровни С-реактивного белка ($p \leq 0,001$), D-димера ($p \leq 0,042$) и лактатдегидрогеназы ($p \leq 0,001$) снизились на 3-й день. Концентрации глутатиона снизились как у больных, получавших NAC ($p \leq 0,004$), так и пациентов контрольных групп ($p \leq 0,047$) через 3 дня пребывания в ОИТ; уровень глутатионперокси-

дазы не менялся во время пребывания в ОИТ. Сделан вывод о том, что при назначении NAC улучшается положительная клиническая и лабораторная динамика у тяжелобольных пациентов с COVID-19 по сравнению с контрольной группой [35].

Особый интерес представляет использование NAC у пациентов, перенесших COVID-19, как в ранний период, так и в долгосрочной перспективе. Целью работы *С.Н.Авдеева и соавт.* являлось описание механизмов, поддерживающих возможное использование NAC в качестве адъювантного лечения интерстициальных изменений в легких после COVID-19, определяемых по данным КТ. Дефицит глутатиона интерпретирован как реакция на воспалительный каскад, вызванный вирусной инфекцией, в то время как патофизиологический процесс интерстициальных изменений в легочной ткани включает в себя многочисленные цитокины, такие как TGF- β , TNF- α , IL-1, PDGF и VEGF. NAC, обладающий антиоксидантным и противовоспалительным действием, имеет хороший профиль переносимости, может применяться перорально, что может быть нацелено на патофизиологические механизмы, участвующие в интерстициальном повреждении на фоне COVID-19. NAC позволяет восполнять дефицит глутатиона, оказывать прямую и косвенную антиоксидантную, противовоспалительную активность и улучшает иммунный ответ Т-клеток [36].

N-ацетилцистеин и биопленки

Бактерии могут существовать как в виде отдельных, независимых (планктонных) клеток, так и могут быть организованы в агрегаты, называемые биопленками. Биопленка — это структурированное сообщество бактериальных клеток, заключенных в полимерную матрицу. Предполагается, что острые инфекции связаны с планктонными бактериями, которые, как правило, можно лечить антибактериальными препаратами, хотя успешное лечение зависит от точной и быстрой диагностики и терапии соответствующим антибактериальным препаратом. Однако в тех случаях, когда бактериям удастся сформировать биопленку, инфекция часто приобретает устойчивость к стандартным режимам лечения и, следовательно, трансформируется в хроническое состояние. По данным недавних исследований показано, что биопленки составляют большинство инфекций человека [37] и связаны с обострением или рецидивом симптомов. Характерными особенностями хронических инфекций на основе биопленки являются повышенная устойчивость к защитным механизмам хозяина и снижение восприимчивости к противомикробным препаратам. Эти особенности делают хронические инфекции трудными или невозможными для распознавания и защитной реакции иммунной системы [38]. Полученные данные обуславливают растущий интерес к неантибактериальной терапии.

Способность NAC влиять на образование биопленки была впервые продемонстрирована в 1997 г. [37]. По результатам исследования оценивалось влияние

различных концентраций НАС на рост бактерий и образование биопленки в культурах *Staphylococcus epidermidis*. Сообщалось также о связанном с концентрацией ($> 0,25$ мг / мл) снижении образования биопленки. Кроме того, с помощью электронной микроскопии продемонстрировано ингибирующее действие 2 мг / мл НАС на образование матрицы.

С тех пор эффективность НАС в сокращении образования биопленки, индуцированной различными микроорганизмами (включая грамотрицательные и грамположительные бактерии и дрожжи), продемонстрирована по данным многих других исследований, показана также его способность ухудшать архитектуру матрицы и способствовать разрушению биопленки [39].

Заключение

НАС — это препарат широкого спектра действия, обладающий антиоксидантным и противовоспалительным свойствами и незначительными побочными эффектами. Несмотря на более чем полувековой период его использования, интерес как к практическому использованию, так и в сфере клинических исследований на сегодняшний день не ослабевает. Приведенные данные доказывают значительный потенциал применения НАС при различных респираторных заболеваниях.

Литература

- Клячкина И.Л. Все ли мы знаем об ацетилцистеине? *Фарматека*. 2021; 28 (10): 103–110. DOI: 10.18565/pharmateca.2021.10.103-110.
- Samuni Y., Goldstein S., Dean O.M., Berk M. The chemistry and biological activities of N-acetylcysteine. *Biochim. Biophys. Acta*. 2013; 1830 (8): 4117–4129. DOI: 10.1016/j.bbagen.2013.04.016.
- Izquierdo-Alonso J.L., Pérez-Rial S., Rivera C.G., Peces-Barba G. N-acetylcysteine for prevention and treatment of COVID-19: current state of evidence and future directions. *J. Infect. Public Health*. 2022; 15 (12): 1477–1483. DOI: 10.1016/j.jiph.2022.11.009.
- Avdeev S.N., Gaynitdinova V.V., Merzhoeva Z.M., Berikkhanov Z.G. N-acetylcysteine for the treatment of COVID-19 among hospitalized patients. *J. Infect.* 2022; 84 (1): 94–118. DOI: 10.1016/j.jinf.2021.07.003.
- Mokra D., Mokry J., Barosova R., Hanusrichterova J. Advances in the use of N-acetylcysteine in chronic respiratory diseases. *Antioxidants (Basel)*. 2023; 12 (9): 1713. DOI: 10.3390/antiox12091713.
- Cazzola M., Calzetta L., Page C. et al. Influence of N-acetylcysteine on chronic bronchitis or COPD exacerbations: a meta-analysis. *Eur. Respir. Rev.* 2015; 24 (137): 451–461. DOI: 10.1183/16000617.00002215.
- Grandjean E.M., Berthet P., Ruffmann R., Leuenberger P. Efficacy of oral long-term N-acetylcysteine in chronic bronchopulmonary disease: a meta-analysis of published double-blind, placebo-controlled clinical trials. *Clin. Ther.* 2000; 22 (2): 209–221. DOI: 10.1016/S0149-2918(00)88479-9.
- Stey C., Steurer J., Bachmann S. et al. The effect of oral N-acetylcysteine in chronic bronchitis: a quantitative systematic review. *Eur. Respir. J.* 2000; 16 (2): 253–262. DOI: 10.1034/j.1399-3003.2000.16b12.x.
- Hansen N.C., Skriver A., Brorsen-Riis L. et al. Orally administered N-acetylcysteine may improve general well-being in patients with mild chronic bronchitis. *Respir. Med.* 1994; 88 (7): 531–535. DOI: 10.1016/s0954-6111(05)80337-3.
- Huang C., Kuo S., Lin L., Yang Y. The efficacy of N-acetylcysteine in chronic obstructive pulmonary disease patients: a meta-analysis. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2023; 17: 17534666231158563. DOI: 10.1177/17534666231158563.
- Tse H.N., Raiteri L., Wong K.Y. et al. High-dose N-acetylcysteine in stable COPD: the 1-year, double-blind, randomized, placebo-controlled HIACE study. *Chest*. 2013; 144 (1): 106–118. DOI: 10.1378/chest.12-2357.
- Liu X., Hu Z., Zhou H. N-Acetylcysteine improves inflammatory response in COPD patients by regulating Th17/Treg balance through hypoxia inducible factor-1 α pathway. *Biomed Res. Int.* 2021; 2021: 6372128. DOI: 10.1155/2021/6372128.
- Cazzola M., Calzetta L., Facciolo F. et al. Pharmacological investigation on the anti-oxidant and anti-inflammatory activity of N-acetylcysteine in an ex vivo model of COPD exacerbation. *Respir. Res.* 2017; 18 (1): 26. DOI: 10.1186/s12931-016-0500-y.
- Flinkman E., Vähätalo I., Tuomisto L.E. et al. Association between blood eosinophils and neutrophils with clinical features in adult-onset asthma. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2023; 11 (3): 811–821.e5. DOI: 10.1016/j.jaip.2022.11.025.
- Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации: Внебольничная пневмония у взрослых. 2021. Доступно на: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/654_1?yclid=lrvmv1bkv562840552 [Дата обращения: 22.01.24].
- Zhang Q., Ju Y., Ma Y., Wang T. N-acetylcysteine improves oxidative stress and inflammatory response in patients with community acquired pneumonia: a randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97 (45): e13087. DOI: 10.1097/MD.00000000000013087.
- Kumar V. Pulmonary innate immune response determines the outcome of inflammation during pneumonia and sepsis-associated acute lung injury. *Front. Immunol.* 2020; 11: 1722. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01722.
- Ornatowski W., Lu Q., Yegambaram M. et al. Complex interplay between autophagy and oxidative stress in the development of pulmonary disease. *Redox Biol.* 2020; 36: 101679. DOI: 10.1016/j.redox.2020.101679.
- Chen H., Ma N., Song X. et al. Protective effects of N-acetylcysteine on lipopolysaccharide-induced respiratory inflammation and oxidative stress. *Antioxidants (Basel)*. 2022; 11 (5): 879. DOI: 10.3390/antiox11050879.
- Бронхоэктазы у взрослых больных: клинические рекомендации Европейского респираторного общества. *Пульмонология*. 2018; 28 (2): 147–168. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-2-147-168.
- Subhas E., Rees M. Bronchiectasis. *Aust. J. Gen. Pract.* 2022; 51 (12): 945–949. DOI: 10.31128/AJGP-08-22-6520.
- Herrero-Cortina B., Alcaraz V., Vilaró J. et al. Impact of hypertonic saline solutions on sputum expectoration and their safety profile in patients with bronchiectasis: a randomized crossover trial. *J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv.* 2018; 31 (5): 281–289. DOI: 10.1089/jamp.2017.1443.
- Luo A., Liu X., Hu Q. et al. Efficacy of N-acetylcysteine on idiopathic or postinfective non-cystic fibrosis bronchiectasis: a systematic review and meta-analysis protocol. *BMJ Open*. 2022; 12 (3): e053625. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-053625.
- Qi Q., Ailiyaer Y., Liu R. et al. Effect of N-acetylcysteine on exacerbations of bronchiectasis (BENE): a randomized controlled trial. *Respir. Res.* 2019; 20 (1): 73. DOI: 10.1186/s12931-019-1042-x.
- Кондратьева Е.И., Амелина Е.Л., Чернуха М.Ю. и др. Обзор клинических рекомендаций «Кистозный фиброз (муковисцидоз)» (2020). *Пульмонология*. 2021; 31 (2): 135–146. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-135-146.
- Ehre C., Rushton Z. L., Wang B. et al. An improved inhaled mucolytic to treat airway mucous obstructive diseases. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 199 (2): 171–180. DOI: 10.1164/rccm.201802-0245oc.
- Luppi F., Kalluri M., Faverio P. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis beyond the lung: understanding disease mechanisms to improve diagnosis and management. *Respir. Res.* 2021; 22 (1): 109. DOI: 10.1186/s12931-021-01711-1.
- Skov M., Pressler T., Lykkesfeldt J. et al. The effect of short-term, high-dose oral N-acetylcysteine treatment on oxidative stress markers in cystic fibrosis patients with chronic *P. aeruginosa* infection — a pilot study. *J. Cyst. Fibros.* 2015; 14 (2): 211–218. DOI: 10.1016/j.jcf.2014.09.015.
- Zhang R., Song Z., Guan Y. et al. Clinical efficacy and quality of life effect of acetylcysteine plus pirfenidone in patients with pulmonary

- fibrosis. *Am. J. Transl. Res.* 2022; 14 (8): 5660–5668. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9452344/>
30. Sakamoto S., Kataoka K., Kondoh Y. et al. Diffuse lung diseases research group of the ministry of health, labour and welfare, Japan. Pirfenidone plus inhaled N-acetylcysteine for idiopathic pulmonary fibrosis: a randomised trial. *Eur. Respir. J.* 2021; 57 (1): 2000348. DOI: 10.1183/13993003.00348-2020.
 31. Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С. и др. Идиопатический легочный фиброз: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пульмонология.* 2022; 32 (3): 473–495. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-473-495.
 32. Arber Raviv S., Alyan M., Egorov E. et al. Lung targeted liposomes for treating ARDS. *J. Control. Release.* 2022; 346: 421–433. DOI: 10.1016/j.jconrel.2022.03.028.
 33. Cazzola M., Rogliani P., Salvi S.S. et al. Use of thiols in the treatment of COVID-19: current evidence. *Lung.* 2021; 199 (4): 335–343. DOI: 10.1007/s00408-021-00465-3.
 34. Di Marco F., Foti G., Corsico A.G. Where are we with the use of N-acetylcysteine as a preventive and adjuvant treatment for COVID-19? *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2022; 26 (2): 715–721. DOI: 10.26355/eurrev_202201_27898.
 35. Gamarra-Morales Y., Herrera-Quintana L., Molina-López J. et al. Response to intravenous N-acetylcysteine supplementation in critically ill patients with COVID-19. *Nutrients.* 2023; 15 (9): 2235. DOI: 10.3390/nu15092235.
 36. Micheletto C., Izquierdo J.L., Avdeev S.N. et al. N-acetylcysteine as a therapeutic approach to post-COVID-19 pulmonary fibrosis adjunctive treatment. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2022; 26 (13): 4872–4880. DOI: 10.26355/eurrev_202207_29212.
 37. Blasi F., Page C., Rossolini G.M. et al. The effect of N-acetylcysteine on biofilms: Implications for the treatment of respiratory tract infections. *Respir. Med.* 2016; 117: 190–197. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.06.015.
 38. Lebeaux D., Ghigo J.M., Beloin C. Biofilm-related infections: bridging the gap between clinical management and fundamental aspects of recalcitrance toward antibiotics. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2014; 78 (3): 510–543. DOI: 10.1128/MMBR.00013-14.
 39. Aiyer A., Visser S.K., Bye P. et al. Effect of N-acetylcysteine in combination with antibiotics on the biofilms of three cystic fibrosis pathogens of emerging importance. *Antibiotics (Basel).* 2021; 10 (10): 1176. DOI: 10.3390/antibiotics10101176.
 - view. *Eur. Respir. J.* 2000; 16 (2): 253–262. DOI: 10.1034/j.1399-3003.2000.16b12.x.
 9. Hansen N.C., Skriver A., Brorsen-Riis L. et al. Orally administered N-acetylcysteine may improve general well-being in patients with mild chronic bronchitis. *Respir. Med.* 1994; 88 (7): 531–535. DOI: 10.1016/s0954-6111(05)80337-3.
 10. Huang C., Kuo S., Lin L., Yang Y. The efficacy of N-acetylcysteine in chronic obstructive pulmonary disease patients: a meta-analysis. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2023; 17: 17534666231158563. DOI: 10.1177/17534666231158563
 11. Tse H.N., Raiteri L., Wong K.Y. et al. High-dose N-acetylcysteine in stable COPD: the 1-year, double-blind, randomized, placebo-controlled HIACE study. *Chest.* 2013; 144 (1): 106–118. DOI: 10.1378/chest.12-2357.
 12. Liu X., Hu Z., Zhou H. N-Acetylcysteine improves inflammatory response in COPD patients by regulating Th17/Treg balance through hypoxia inducible factor-1α pathway. *Biomed Res. Int.* 2021; 6372128. DOI: 10.1155/2021/6372128.
 13. Cazzola M., Calzetta L., Facciolo F. et al. Pharmacological investigation on the anti-oxidant and anti-inflammatory activity of N-acetylcysteine in an ex vivo model of COPD exacerbation. *Respir. Res.* 2017; 18 (1): 26. DOI: 10.1186/s12931-016-0500-y.
 14. Flinkman E., Vähätalo I., Tuomisto L.E. et al. Association between blood eosinophils and neutrophils with clinical features in adult-onset asthma. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2023; 11 (3): 811–821.e5. DOI: 10.1016/j.jaip.2022.11.025.
 15. Ministry of Health of the Russian Federation. [Guidelines: Community-acquired pneumonia in adults]. 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/654_1?ysclid=lrvmey1bkv562840552 [Accessed: January 22, 2024] (in Russian).
 16. Zhang Q., Ju Y., Ma Y., Wang T. N-acetylcysteine improves oxidative stress and inflammatory response in patients with community acquired pneumonia: a randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97 (45): e13087. DOI: 10.1097/MD.00000000000013087.
 17. Kumar V. Pulmonary innate immune response determines the outcome of inflammation during pneumonia and sepsis-associated acute lung injury. *Front. Immunol.* 2020; 11: 1722. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01722.
 18. Ornatowski W., Lu Q., Yegambaram M. et al. Complex interplay between autophagy and oxidative stress in the development of pulmonary disease. *Redox Biol.* 2020; 36: 101679. DOI: 10.1016/j.redox.2020.101679.
 19. Chen H., Ma N., Song X. et al. Protective effects of N-acetylcysteine on lipopolysaccharide-induced respiratory inflammation and oxidative stress. *Antioxidants (Basel).* 2022; 11 (5): 879. DOI: 10.3390/antiox11050879
 20. [Adult patients with bronchiectasis: clinical guideline of European Respiratory Society]. *Pul'monologiya.* 2018; 28 (2): 147–168. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-2-147-168 (in Russian).
 21. Subhas E., Rees M. Bronchiectasis. *Aust. J. Gen. Pract.* 2022; 51 (12): 945–949. DOI: 10.31128/AJGP-08-22-6520.
 22. Herrero-Cortina B., Alcaraz V., Vilaró J. et al. Impact of hypertonic saline solutions on sputum expectoration and their safety profile in patients with bronchiectasis: a randomized crossover trial. *J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv.* 2018; 31 (5): 281–289. DOI: 10.1089/jamp.2017.1443.
 23. Luo A., Liu X., Hu Q. et al. Efficacy of N-acetylcysteine on idiopathic or postinfective non-cystic fibrosis bronchiectasis: a systematic review and meta-analysis protocol. *BMJ Open.* 2022; 12 (3): e053625. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-053625.
 24. Qi Q., Ailiyaer Y., Liu R. et al. Effect of N-acetylcysteine on exacerbations of bronchiectasis (BENE): a randomized controlled trial. *Respir. Res.* 2019; 20 (1): 73. DOI: 10.1186/s12931-019-1042-x.
 25. Kondratyeva E.I., Amelina E.L., Chernukha M.Yu. et al. [Review of clinical guidelines “Cystic fibrosis”, 2020]. *Pul'monologiya.* 2021; 31 (2): 135–146. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-135-146 (in Russian).
 26. Ehre C., Rushton Z. L., Wang B. et al. An improved inhaled mucolytic to treat airway muco-obstructive diseases. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 199 (2): 171–180. DOI: 10.1164/rccm.201802-0245oc.
 27. Luppi F., Kalluri M., Faverio P. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis beyond the lung: understanding disease mechanisms to improve diagnosis and management. *Respir. Res.* 2021; 22 (1): 109. DOI: 10.1186/s12931-021-01711-1.

Поступила: 08.01.24
Принята к печати: 01.02.24

References

1. Klyachkina I.L. [Do we know all about acetylcysteine?]. *Farmateka.* 2021; 28 (10): 103–110. DOI: 10.18565/pharmateka.2021.10.103-110 (in Russian).
2. Samuni Y., Goldstein S., Dean O.M., Berk M. The chemistry and biological activities of N-acetylcysteine. *Biochim. Biophys. Acta.* 2013; 1830 (8): 4117–4129. DOI: 10.1016/j.bbagen.2013.04.016.
3. Izquierdo-Alonso J.L., Pérez-Rial S., Rivera C.G., Peces-Barba G. N-acetylcysteine for prevention and treatment of COVID-19: current state of evidence and future directions. *J. Infect. Public Health.* 2022; 15 (12): 1477–1483. DOI: 10.1016/j.jiph.2022.11.009.
4. Avdeev S.N., Gaynitdinova V.V., Merzhoeva Z.M., Berikkhanov Z.G. N-acetylcysteine for the treatment of COVID-19 among hospitalized patients. *J. Infect.* 2022; 84 (1): 94–118. DOI: 10.1016/j.jinf.2021.07.003.
5. Mokra D., Mokry J., Barosova R., Hanusrichterova J. Advances in the use of N-acetylcysteine in chronic respiratory diseases. *Antioxidants (Basel).* 2023; 12 (9): 1713. DOI: 10.3390/antiox12091713.
6. Cazzola M., Calzetta L., Page C. et al. Influence of N-acetylcysteine on chronic bronchitis or COPD exacerbations: a meta-analysis. *Eur. Respir. Rev.* 2015; 24 (137): 451–461. DOI: 10.1183/16000617.00002215.
7. Grandjean E.M., Berthet P., Ruffmann R., Leuenberger P. Efficacy of oral long-term N-acetylcysteine in chronic bronchopulmonary disease: a meta-analysis of published double-blind, placebo-controlled clinical trials. *Clin. Ther.* 2000; 22 (2): 209–221. DOI: 10.1016/S0149-2918(00)88479-9.
8. Stey C., Steurer J., Bachmann S. et al. The effect of oral N-acetylcysteine in chronic bronchitis: a quantitative systematic re-

28. Skov M., Pressler T., Lykkesfeldt J. et al. The effect of short-term, high-dose oral N-acetylcysteine treatment on oxidative stress markers in cystic fibrosis patients with chronic *P. aeruginosa* infection – a pilot study. *J. Cyst. Fibros.* 2015; 14 (2): 211–218. DOI: 10.1016/j.jcf.2014.09.015.
29. Zhang R., Song Z., Guan Y. et al. Clinical efficacy and quality of life effect of acetylcysteine plus pirfenidone in patients with pulmonary fibrosis. *Am. J. Transl. Res.* 2022; 14 (8): 5660–5668. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9452344/>
30. Sakamoto S., Kataoka K., Kondoh Y. et al. Diffuse lung diseases research group of the ministry of health, labour and welfare, Japan. Pirfenidone plus inhaled N-acetylcysteine for idiopathic pulmonary fibrosis: a randomised trial. *Eur. Respir. J.* 2021; 57 (1): 2000348. DOI: 10.1183/13993003.00348-2020.
31. Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Belevskiy A.S. et al. [Federal clinical guidelines on diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis]. *Pul'monologiya.* 2022; 32 (3): 473–495. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-473-495 (in Russian).
32. Arber Raviv S., Alyan M., Egorov E. et al. Lung targeted liposomes for treating ARDS. *J. Control. Release.* 2022; 346: 421–433. DOI: 10.1016/j.jconrel.2022.03.028.
33. Cazzola M., Rogliani P., Salvi S.S. et al. Use of thiols in the treatment of COVID-19: current evidence. *Lung.* 2021; 199 (4): 335–343. DOI: 10.1007/s00408-021-00465-3.
34. Di Marco F., Foti G., Corsico A.G. Where are we with the use of N-acetylcysteine as a preventive and adjuvant treatment for COVID-19? *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2022; 26 (2): 715–721. DOI: 10.26355/eurev_202201_27898.
35. Gamarra-Morales Y., Herrera-Quintana L., Molina-López J. et al. Response to intravenous N-acetylcysteine supplementation in critically ill patients with COVID-19. *Nutrients.* 2023; 15 (9): 2235. DOI: 10.3390/nu15092235.
36. Micheletto C., Izquierdo J.L., Avdeev S.N. et al. N-acetylcysteine as a therapeutic approach to post-COVID-19 pulmonary fibrosis adjunctive treatment. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2022; 26 (13): 4872–4880. DOI: 10.26355/eurev_202207_29212.
37. Blasi F., Page C., Rossolini G.M. et al. The effect of N-acetylcysteine on biofilms: Implications for the treatment of respiratory tract infections. *Respir. Med.* 2016; 117: 190–197. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.06.015.
38. Lebeaux D., Ghigo J.M., Beloin C. Biofilm-related infections: bridging the gap between clinical management and fundamental aspects of recalcitrance toward antibiotics. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2014; 78 (3): 510–543. DOI: 10.1128/MMBR.00013-14.
39. Aiyer A., Visser S.K., Bye P. et al. Effect of N-acetylcysteine in combination with antibiotics on the biofilms of three cystic fibrosis pathogens of emerging importance. *Antibiotics (Basel).* 2021; 10 (10): 1176. DOI: 10.3390/antibiotics10101176.

Received: January 08, 2024

Accepted for publication: February 01, 2024

Информация об авторах / Authors Information

Антонов Владимир Николаевич — д. м. н., профессор кафедры терапии Института дополнительного профессионального образования, главный научный сотрудник Института пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации тел.: (351) 742-66-40; e-mail: ant-vn@yandex.ru (SPIN: 5660-2160; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3531-3491>)

Vladimir N. Antonov Doctor of Medicine, Professor, Department of Therapy, Institute of Additional Professional Education, Chief Researcher, Institute of Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “South-Ural State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (351) 742-66-40; e-mail: ant-vn@yandex.ru (SPIN: 5660-2160; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3531-3491>)

Игнатова Галина Львовна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой терапии Института дополнительного профессионального образования, директор Института пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (351) 742-66-40;

e-mail: igln@mail.ru (SPIN: 3582-5784; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0877-6554>)

Galina L. Ignatova, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Therapy, Institute of Additional Professional Education, Director of the Institute of Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “South-Ural State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (351) 742-66-40; e-mail: igln@mail.ru (SPIN: 3582-5784; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0877-6554>)

Бельснер Мария Сергеевна — к. м. н., доцент кафедры терапии института дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации тел.: (351) 742-66-40; e-mail: mariika_04@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2295-6099>)

Mariya S. Belsner, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Therapy, Institute of Additional Professional Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “South-Ural State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (351) 742-66-40; e-mail: mariika_04@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2295-6099>)

Участие авторов

Антонов В.Н. — разработка дизайна, подбор и анализ литературы, написание статьи

Игнатова Г.Л. — разработка дизайна, подготовка и редактирование статьи

Бельснер М.С. — анализ литературы
Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям Международного комитета редакторов медицинских журналов (*The International Committee of Medical Journal Editors*), внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Authors Contribution

Antonov V.N. — design development, literature search and analysis, article writing

Ignatova G.L. — design development, article preparation and editing

Belsner M.S. — literature analysis

All authors confirm that their authorship complies with The International Committee of Medical Journal Editors criteria (all authors made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication).