

## АЦЕТИЛЦИСТЕИН: БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ И ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ В КЛИНИКЕ

В. Л. Красильникова<sup>1</sup>, В. Г. Мармыш<sup>2</sup>



<sup>1</sup>Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

<sup>2</sup>Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

*Цель.* Провести расширенный анализ литературных источников, изучить биологическую активность, биодоступность ацетилцистеина и потенциальные возможности препарата в коррекции окислительного стресса и воспалительной реакции при патологических состояниях и заболеваниях в клинике, а также эффективность его парентерального применения при экспериментальном иммуногенном увеите.

*Материал и методы.* Проанализированы источники отечественной и зарубежной литературы по проблеме окислительного стресса и антиоксидантной защиты, роли ацетилцистеина (АЦЦ) в коррекции окислительного стресса, восстановлении внутриклеточного пула глутатиона и потенциальных возможностях применения АЦЦ в клинике при разных патологических состояниях и заболеваниях, включая воспалительные и дегенеративные заболевания органа зрения.

*Результаты.* АЦЦ – одно из наиболее перспективных и безопасных фармакологических средств для коррекции окислительного стресса при воспалительных заболеваниях, сопровождающихся истощением внутриклеточного пула глутатиона. АЦЦ обладает антиоксидантными, противовоспалительными, иммуномодулирующими, антимикробными, противовирусными, детоксикационными, цитопротекторными и антиканцерогенными свойствами. Его антиоксидантный эффект реализуется через прямой и непрямой механизмы. Непрямое антиокислительное действие АЦЦ реализуется восполнением внутриклеточного пула глутатиона.

*Выводы.* АЦЦ позволяет решить важнейшую проблему доставки цистеина, как лимитирующего звена синтеза глутатиона, в клетку. АЦЦ обладает многовекторным, разнонаправленным действием, оказывает влияние на транскрипционные факторы, ответственные за развитие воспаления, пролиферацию клеток, апоптоз, поддержание редокс-гомеостаза в организме. На сегодняшний день ацетилцистеин – одно из наиболее перспективных фармакологических средств для коррекции окислительного стресса при заболеваниях, сопровождающихся истощением внутриклеточного пула глутатиона.

**Ключевые слова:** ацетилцистеин, система глутатиона, окислительный стресс, заболевания органа зрения, экспериментальный иммуногенный увеит.

*Для цитирования:* Красильникова, В. Л. Ацетилцистеин: биологическая активность и потенциальные терапевтические возможности применения в клинике / В. Л. Красильникова, В. Г. Мармыш // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2021. Т. 19, № 6. С. 577-586. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2021-19-6-577-586>.

### Введение

Окислительный стресс рассматривается как один из фундаментальных универсальных механизмов повреждения биомолекул (нуклеиновых кислот, липидов, белков) [1-3]. Развитию оксидативного стресса способствует снижение активности антиоксидантных ферментов, низкомолекулярных соединений, нарушение метаболизма глутатиона (GSH), утечка антиоксидантов через поврежденные мембраны клеток [1-3]. Активные формы кислорода (АФК) и активные формы азота (АФА) воздействуют на редокс-чувствительные транскрипционные факторы, такие как NF-κB, AP-1 [1, 4], которые в свою очередь вызывают экспрессию генов, ответственных за продукцию провоспалительных цитокинов, хемокинов, ферментов, молекул адгезии, что и запускает механизм нерегулируемой воспалительной реакции, в том числе и в тканях глаза, где при этом интенсивность воспаления имеет высокую корреляцию с окислительным стрессом [2, 3, 5].

Глутатионовая система, в состав которой входят сам GSH и глутатионзависимые фер-

менты, к которым относятся глутатионпероксидаза (ГПО), глутатионредуктаза (ГР), глутатион-S-трансфераза (GST), играет центральную роль в антиоксидантной защите клетки. GSH – ключевой эндогенный антиоксидант, занимающий ведущее место в антиперекисной защите клетки, биотрансформации и нейтрализации ксенобиотиков, конъюгации эндогенных соединений [2, 6].

Реализация антиоксидантных, противовоспалительных свойств GSH осуществляется путем непосредственного участия в нейтрализации свободных радикалов и азотных соединений, в обеспечении эффективного функционирования ферментных антиоксидантов, где он выступает субстратом для этих ферментов (ГПО), а также участвует в поддержании экзогенных антиоксидантных соединений (витаминов E, C) в их активных формах. GSH также активизирует генетически детерминированные эндогенные механизмы антиоксидантной защиты через процессы S-глутатионилирования белков, взаимодействие с ARE генов (Antioxidant Responsive Element), модификацию транскрипционных факторов, ре-

гулирующих внутриклеточную сигнализацию и экспрессию генов (NF-κB, AP-1, Nrf2) [2, 6, 7].

Установлено, что при заболеваниях, сопровождающихся окислительным стрессом, вне зависимости от этиологического фактора отмечается существенное снижение внутриклеточного пула глутатиона, значительно осложняющее функционирование клеток вплоть до их гибели [2, 3].

Запас глутатиона в организме не может пополняться извне напрямую ввиду его неаппортивных биохимических и фармакокинетических свойств, низкой пероральной биодоступности, короткого периода полувыведения (<3 минут) при внутривенном применении, плохой проницаемости через мембраны клеток. Потребность в глутатине клетки обеспечивают путем его внутриклеточного синтеза de novo из трех аминокислот (глутамат, цистеин, глицин). Лимитирующим звеном, ограничивающим скорость синтеза глутатиона, является цистеин, тиольная группа которого и обуславливает биологическую активность глутатиона. Однако прямое восполнение дефицита этой аминокислоты извне невозможно, так как сам цистеин спонтанно метаболизируется в желудочно-кишечном тракте и плазме крови, быстро окисляется до цистина, токсичен в высоких концентрациях [8, 9].

Дефицит внутриклеточного глутатиона, выявляемый при многих патологических состояниях, обусловлен именно недостатком цистеина, что важно учитывать при выборе патогенетических подходов для коррекции и восполнения внутриклеточного пула GSH как основного антиоксиданта клетки [9, 10, 11].

Следовательно, химические соединения, которые в организме метаболизируются с высвобождением цистеина, могут быть использованы в качестве прекурсоров цистеина для увеличения внутриклеточного пула GSH.

Анализ научных данных свидетельствует о том, что для восполнения истощенных запасов глутатиона в клетке наиболее эффективный препарат – производное цистеина – ацетилцистеин (АЦЦ). АЦЦ, в молекуле которого активный ацетил-радикал связан с аминогруппой, позволяет решить эту важнейшую проблему доставки цистеина в клетку при оксидативном стрессе. Представляет интерес изучение по данным научной литературы биологической активности ацетилцистеина и диапазон его терапевтического воздействия при разных патологических состояниях и заболеваниях [9, 10, 11].

**Цель** – провести расширенный анализ литературных источников, изучить биологическую активность, биодоступность ацетилцистеина и потенциальные возможности препарата в коррекции окислительного стресса и воспалительной реакции при патологических состояниях и заболеваниях в клинике, а также эффективность его парентерального применения при экспериментальном иммуногенном увеите.

### **Материал и методы**

Проанализированы источники отечественной и зарубежной литературы по проблеме окисли-

тельного стресса и антиоксидантной защиты, роли АЦЦ в коррекции окислительного стресса, восстановлении внутриклеточного пула глутатиона и потенциальных возможностях применения АЦЦ в клинике при разных патологических состояниях и заболеваниях с использованием научно-медицинских баз данных PubMed, Springer, Google Scholar, eLibrary.ru. Поиск осуществлялся по ключевым словам: ацетилцистеин, система глутатиона, окислительный стресс, заболевания органа зрения, экспериментальный иммуногенный увеит.

Произведена оценка более 250 источников медицинской литературы за последние 20 лет, для научного анализа отобраны 50 публикаций. Статистическую обработку собственного материала проводили с использованием программных пакетов Statistica 10.0.

### **Результаты и обсуждение**

Анализ научных публикаций свидетельствует о том, что для восполнения истощенных запасов GSH в клетке использовались как сам GSH, так и его синтезированные предшественники. Применение цельного GSH для восполнения его внутриклеточных запасов не оправдало надежд исследователей, так как GSH при пероральном введении разрушается в желудочно-кишечном тракте гамма-глутамилтранспептидазой [12], а при внутривенной инфузии GSH имеет короткий период полувыведения (<3 минут), а также низкую биодоступность (в связи с плохим проникновением через клеточные мембраны) [12, 13].

В связи с бесперспективностью использования GSH, цистеина в качестве фармакологических средств напрямую внимание исследователей было обращено на ацетилированное производное L-цистеина – N-ацетилцистеин (ацетилцистеин) [9, 10, 11, 14].

С 1980-х гг. в экспериментальной и клинической медицине стали интенсивно исследоваться антиоксидантные, детоксицирующие, противовоспалительные, иммуномодулирующие эффекты АЦЦ. Замена водорода в аминогруппе цистеина остатком уксусной кислоты (N-ацетилцистеин) позволила снизить реакционную способность данного тиола, повысив его относительную устойчивость к окислению до дисульфида. АЦЦ более стабильный (в 10 раз), растворимый, менее токсичный, чем цистеин, а ввиду малых размеров, уменьшенного заряда и пониженной полярности молекулы (в сравнении с цистеином) обладает более быстрой мембранной проницаемостью [9, 10, 15]. Процесс деацетилирования АЦЦ может происходить и во внеклеточном пространстве с последующим проникновением цистеина в клетку. При пероральном приеме АЦЦ подвергается печеночному метаболизму, а высвобожденный цистеин используется в первую очередь для синтеза GSH в гепатоцитах [9, 10, 14, 15]. После восполнения печеночных запасов GSH последний поступает в общий кровоток посредством мембранного транспортного механизма [10, 14, 15]. Установлено, что способность АЦЦ проникать в клетку

увеличивается при окислительном стрессе из-за образования водных пор, проницаемых как для ионов, так и для неэлектролитов [10].

В литературе имеются также сведения о дополнительном (“непрямом”) пути восполнения GSH ацетилцистеином. АЦЦ увеличивает количество свободного цистеина за счет реакций обмена с цистеином, связанным с белками в плазме крови/тканях [16]. В поддержку этого свойства имеются работы, демонстрирующие немедленное высвобождение эндогенного, связанного с белками цистеина при парентеральном использовании АЦЦ [17].

Внутривенное введение препарата АЦЦ позволяет обойти его интенсивный метаболизм в печени и кишечной стенке, обеспечивая достаточно высокую концентрацию этого препарата в плазме крови до миллимолярного уровня [16, 18].

АЦЦ обладает большим диапазоном терапевтического воздействия. У препарата практически отсутствует токсичность, он, не накапливаясь в организме, выводится почками в виде неактивных метаболитов, лишь незначительная часть его выводится в неизменном виде через кишечник [19].

Таким образом, по мнению большинства исследователей, в клинических условиях при патологических состояниях воспалительного характера и в условиях развившегося окислительного стресса АЦЦ – наиболее приемлемый и перспективный препарат для доставки цистеина в клетку с целью восполнения истощенных резервов главного внутриклеточного антиоксиданта – глутатиона [9, 10, 11, 14, 15].

Одно из основных механизмов действия АЦЦ – свойство оказывать прямой и непрямой антиоксидативный эффект. Как прямой антиоксидант, он непосредственно нейтрализует АФК, взаимодействуя с электрофильными группами свободных радикалов через свою активную тиольную группу остатка цистеина. Особенно быстро и эффективно АЦЦ реагирует с крайне токсичным гидроксильным радикалом ( $\text{OH}^\bullet$ ), гипохлорной кислотой ( $\text{HOCl}$ ) [20, 21].

АЦЦ выступает также в роли «скавенджера» АФА: оксида азота ( $\text{NO}$ ) и пероксинитрита ( $\text{ONOO}^-$ ). Константы скорости реакции АЦЦ с супероксид-анионом,  $\text{H}_2\text{O}_2$  в физиологических условиях относительно низкие, так как в клетке существуют строго специфические ферментные антиоксиданты (СОД, каталаза), нейтрализующие их избыточную продукцию. В то же время наиболее агрессивные и токсичные кислородные метаболиты  $\text{OH}^\bullet$  и  $\text{HOCl}$  не имеют специфических нейтрализующих соединений в клетке, что еще раз подчеркивает значимость АЦЦ для обезвреживания данных соединений. Важно подчеркнуть, что не прямое антиокислительное действие АЦЦ зависит от эффективности восполнения внутриклеточного пула GSH как основного внутриклеточного антиоксиданта с его универсальными многовекторными функциями [9, 10, 14, 15, 20].

Митохондрии в клетке – основные клеточные органеллы, ответственные за энергетиче-

ское обеспечение клеток АТФ и одновременно выступающие главным внутриклеточным потребителем кислорода. В то же время митохондрии – самый мощный источник образования АФК ( $\text{O}_2^{\bullet-}$ ), АФА ( $\text{NO}$ ,  $\text{ONOO}^-$ ) являются и самыми уязвимыми органеллами к их агрессивному воздействию. Фармакологическая коррекция митохондриального окислительного стресса существенно затруднена из-за селективной проницаемости мембран митохондрий. Крупные белковые молекулы антиоксидантных ферментов (СОД, каталаза) не способны проникнуть даже через плазматическую мембрану клеток, поэтому их парентеральное введение для «гашения»  $\text{O}_2^{\bullet-}$  и  $\text{H}_2\text{O}_2$  неэффективно [22]. Митохондриальная адресованность АЦЦ реализуется через его способность восстанавливать внутриклеточный пул GSH – главный антиоксидант митохондрий, так как они не содержат фермента каталазы [23].

Известно, что GSH синтезируется исключительно в цитоплазме, откуда он поступает в митохондрии (30%), пероксисомы, эндоплазматический ретикулум и ядро [8, 12]. В митохондриях синтез GSH не осуществляется, так как он поступает из цитоплазмы. Исследования *in vitro* показали, что АЦЦ, благодаря наличию в его молекуле активной тиольной группы, может модулировать структуру и/или функцию белков путем конформационных изменений. АЦЦ либо непосредственно, либо через презентацию для синтеза GSH цистеина активирует восстановление окисленных и нитролизированных форм GSH, тиоредоксина, пероксиредоксина, регулируя таким образом их свойства [10, 11, 13, 17].

Увеличение пула восстановленного GSH в клетках – один из главных механизмов фармакологического влияния АЦЦ на редокс-состояние системы глутатиона. Восполнение истощенных запасов GSH благодаря АЦЦ осуществляется как путем внутриклеточной доставки цистеина (образующегося в ходе реакции деацетилирования самого АЦЦ и в результате стимуляции высвобождения цистеина из связанных с ним соединений), так и путем стимуляции процесса вытеснения GSH из содержащих его смешанных дисульфидов. Воздействие АЦЦ приводит к эффективному восстановлению запасов GSH, к возрастанию активности антиоксидантных ферментов (каталазы, ГПО, ГР, GST) [24].

Введение АЦЦ с профилактической целью до начала развития окислительного стресса позволяет блокировать индуцируемую прооксидантами апоптотическую гибель клетки [9, 10].

Таким образом, под воздействием АЦЦ в клетке изменяется соотношение GSH/GSSG, что является определяющим в формировании и поддержании редокс-статуса в клетке и подтверждает функциональные возможности АЦЦ в редокс-регуляции основных метаболических процессов [9, 10, 11, 14, 21, 23].

В регуляции редокс-гомеостаза ведущую роль играют ключевые редокс-чувствительные факторы транскрипции (NF- $\kappa$ B, Nrf2). NF- $\kappa$ B регулирует активность генов, отвечающих за экспрессию провоспалительных цитокинов, хе-

мокинов, молекул адгезии, ферментов. Через активацию NF-κB окислительный стресс запускает и реализует воспалительную реакцию в тканях организма. Nrf2 контролирует экспрессию генов, регулирующих синтез антиоксидантных ферментов (ГПО, GST, GP, альфа-глутаминцистеинлигаза, СОД). Известно, что сигнальные пути NF-κB и Nrf2 тесно связаны друг с другом. Увеличение уровня NF-κB подавляет экспрессию Nrf2 и наоборот. Следовательно, при блокировании активности NF-κB косвенно создаются условия для активации Nrf2 [25].

Установлено, что АЦЦ подавляет убиквитинацию и деградацию белка I-κB (ингибитора активности NF-κB) и тем самым блокирует активацию NF-κB и его ядерную транслокацию, препятствуя его соединению с ARE ДНК. Способность АЦЦ ингибировать транскрипционный фактор NF-κB приобрела особую значимость в терапии COVID-19 с целью купирования цитокинового «шторма», где он показал себя как одно из наиболее перспективных фармакологических средств в этом направлении [26].

Помимо ингибирования NF-κB, АЦЦ способен самостоятельно активировать Nrf2-ARE сигнальный путь и изменять экспрессию генов, продукты которых участвуют в формировании антиоксидантной защиты клеток [27].

АЦЦ способен регулировать внутриклеточный уровень редокс-активного железа посредством посттрансляционной модификации ферритина [28].

Результаты проведенных исследований убедительно указывают на эффективность АЦЦ в снижении интенсивности нитрозилирующего стресса. Он способен выступать в роли «скавенджера» NO<sub>2</sub>, NO, ONOO<sup>-</sup> с образованием комплексных соединений S-нитрозотиолов через свойство модифицировать активность NO-синтазы, ингибировать экспрессию индуцибельной NO-синтазы, моделировать процесс транспорта L-аргинина в клетку. Кроме того, АЦЦ через активацию ГПО участвует в процессе нейтрализации пероксинитрита [10, 15, 20, 29].

Еще одно непрямо антиоксидантное свойство АЦЦ – его способность восстанавливать системные пулы низкомолекулярных тиолов и восстановленных сульфгидрильных групп белков, которые участвуют в регуляции окислительно-восстановительного состояния [20].

Другое потенциальное терапевтическое применение АЦЦ, помимо коррекции оксидативного и нитрозилирующего стресса, связано с его противовоспалительной активностью. Оксидативный стресс и воспаление патогенетически тесно взаимосвязаны друг с другом. Чрезмерная выработка активных форм кислорода и азота активируют редокс-чувствительные транскрипционные факторы, такие как NF-κB и AP-1 [1].

Активация NF-κB и AP-1 играет ключевую роль в развитии воспалительного процесса в тканях, где интенсивность воспалительной реакции имеет высокую корреляцию с окислительным стрессом [2].

АЦЦ ингибирует повышенную активность NF-κB, а также модулирует активность других транскрипционных факторов (AP-1, Nrf2) [26, 28, 29].

Противовоспалительное действие АЦЦ опосредовано еще и тем, что он снижает продукцию провоспалительных цитокинов (TNFα, IL-1β, IL-8, CXCL10, CCL5 и IL-6), уменьшая хемотаксическую миграцию моноцитов [30], снижает уровень С-реактивного белка и ферритина [28, 31].

Хотя ацетилцистеин – не антибиотик, он обладает антимикробными свойствами, что продемонстрировано в экспериментальных исследованиях *in vivo* и *in vitro*, где АЦЦ эффективно разрушает патогенные бактериальные биопленки [32].

В эксперименте установлена способность АЦЦ оказывать терапевтический эффект при заживлении ран, стимулируя регенерацию, оказывая бактериостатическое воздействие на раневую микрофлору, уменьшая интенсивность воспалительной реакции [32].

АЦЦ рассматривается в мировой литературе как одно из самых активно используемых антиоксидантных соединений, так как обладает хелатными свойствами в отношении тяжелых металлов (свинец, кадмий, мышьяк, ртуть), образуя с ними комплексы, которые легко выводятся из организма [10, 33].

АЦЦ эффективно применяется при отравлении парацетамолом, СО, четыреххлористым углеродом, этиловым спиртом, фенолами, альдегидами, а также при возникновении побочных эффектов от приема лекарственных препаратов (цисплатина, доксорубицина, циклофосфана, циклоспорина) [34].

По имеющимся литературным данным, АЦЦ обладает иммуномодулирующими свойствами. Он играет важную роль в регуляции иммунной функции Т-лимфоцитов [35], уменьшает интенсивность окислительного “взрыва” нейтрофилов, при этом не оказывая влияния на их другие свойства (фагоцитоз, бактерицидное действие) [36]. В В-лимфоцитах из селезенки мышей АЦЦ ингибировал продукцию АФК, активацию JNK-киназы и активацию NF-κB в ответ на действие ИЛ-1 и ФНО-α, что также сопровождалось снижением синтеза ИЛ-6 [37].

Помимо антибактериального, АЦЦ обладает также противовирусным действием, в частности способен ингибировать репликацию вируса иммунодефицита (ВИЧ), респираторно-синцитиального вируса, вируса гриппа человека (H5N1, Vietnam/VN1203 штаммы) [18], а также через ингибирование NF-κB, необходимого для репликации РНК-вирусов – коронавируса человека (HCoV-229E). Это означает, что, теоретически, АЦЦ может также ингибировать репликацию SARS-CoV-2 [38].

Установлено, что АЦЦ обладает цитопротекторными, репаративными и антиканцерогенными свойствами через широкий спектр механизмов (ослабление генотоксического воздействия АФК, модуляцию метаболизма, индукцию репарации ДНК, ингибирование клеточной транс-

формации, модуляцию путей редокс-сигналинга, регуляцию апоптоза) [23, 29], выступая донором метильной группы, участвует в регуляции гомоцистеина, повышенное содержание которого – фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний, деменции, психических расстройств [33].

С учетом многочисленных новых данных, полученных в экспериментах *in vitro* и *in vivo*, с использованием АЦЦ расширился перечень клинических направлений применения этого препарата благодаря его выраженным антиоксидантным, противовоспалительным, иммуномодулирующим, антимикробным, противовирусным, детоксикационным, цитопротекторным и антиканцерогенным свойствам [34].

В литературе имеются сообщения о потенциально новых возможностях АЦЦ в стимуляции процессов остеогенеза. В эксперименте на крысах применялись «АЦЦ нагруженные» нанотрубные титановые дентальные импланты для костной пластики, которые улучшали остеоинтеграцию и регенерацию кости путем медленного и длительного высвобождения АЦЦ из «депо» пористых структур титана [29].

Оксидативный стресс, сопровождающийся снижением уровня глутатиона, лежит в основе патогенетических механизмов прогрессирования целого ряда заболеваний органов дыхания (идиопатический фиброзирующий альвеолит, ХОБЛ, респираторный дистресс-синдром), сердечно-сосудистой системы (атеросклероз, синдром ишемии – реперфузии миокарда), органов пищеварения (псевдомембранозный колит, гепатиты), нервной системы (эпилепсия, болезнь Паркинсона, шизофрения), отравления парацетамолом, дихлорэтаном, тяжелыми металлами, цитостатиками [6, 34]. Исходя из этого, применение АЦЦ как антиоксиданта при указанной выше патологии патогенетически обосновано.

В исследованиях BRONCUS (Bronchitis Randomized in NAC Cost-Utility Study) установлено, что у пациентов с ХОБЛ однократный прием АЦЦ в дозе 600 мг в сутки снижает риск обострений и улучшает клиническую симптоматику в сравнении с группой пациентов, получавших плацебо. Получены также данные о положительном влиянии АЦЦ на функциональную способность лёгких. Прием АЦЦ приводил к достоверному снижению уровня бактериальной колонизации в лёгких у пациентов с ХОБЛ [39].

Эффективность АЦЦ изучена также у пациентов с идиопатическим фиброзирующим альвеолитом, при котором неспецифические процессы в интерстиции ведут к развитию фиброза лёгочной ткани. Было проведено многоцентровое рандомизированное исследование IFIGENIA (Idiopathic Pulmonary Fibrosis International Group Exploring N-acetylcysteine I Annual), которое указало на достоверное повышение терапевтического эффекта в лечении тяжелой лёгочной патологии при сочетанном применении глюкокортикоидов, иммунодепрессантов с АЦЦ [9, 40].

Среди сфер активного применения АЦЦ – использование его цитопротекторных свойств для профилактики контраст-индуцированной

нефропатии при ангиографических исследованиях, оперативных вмешательствах в кардиологии, сосудистой хирургии. Кроме того, препарат используется в лечебных схемах хронической почечной недостаточности [9, 10, 14, 15].

В клинических условиях назначение АЦЦ пациентам с септическим шоком, а также лицам, подвергшимся процедуре гемодиализа, снижает уровень ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$  [41].

С развитием трансплантологии в клинику для предотвращения ишемических реперфузионных повреждений органов активно применяется АЦЦ. Так, для профилактики послеоперационной дисфункции трансплантата печени и снижения степени реперфузионных повреждений в составе комплексной терапии применялся АЦЦ с хорошим, клинически доказанным эффектом [42].

Доказана клиническая эффективность АЦЦ при неврологической и психиатрической патологии (болезни Паркинсона, шизофрении, обсессивно-компульсивного расстройства, депрессии и наркомании) [43].

А. В. Колесников и соавт. (2014 г.) указывают, что сочетанное местное применение АЦЦ и антибиотика ципрофлоксацина при экспериментальной гнойной язве роговицы у кроликов повышает эффективность терапевтического воздействия на воспалительный процесс в роговице и ускоряет ее эпителизацию [44].

Известно, что воспалительные заболевания органа зрения неминуемо сопровождаются активацией свободнорадикального окисления и процессов ПОЛ с развитием оксидативного стресса, несмотря на то, что в глазу активно функционирует антиоксидантная система с высоким уровнем глутатиона и глутатионзависимых ферментов [2, 3].

Таким образом, представляло интерес исследовать эффективность парентерального введения АЦЦ в лечении увеитов, как одной из наиболее тяжелых форм глазной патологии воспалительного характера. Следует отметить, что подобных исследований в ходе изучения литературы не встречено.

Нами изучено влияние парентерального введения АЦЦ на содержание продуктов ПОЛ (малоновый диальдегид, диеновые, триеновые конъюгаты), уровень активности антиоксидантных ферментов (СОД, каталазы) и общей антиоксидантной активности (АОА) в тканях глаз кроликов с экспериментальным иммуногенным увеитом (ЭИУ) [45, 46].

Установлено, что ежедневное введение АЦЦ (40 мг/кг в сутки внутримышечно) позволило достоверно, в сравнении с контрольной группой, уже на ранних сроках (трое суток) воспалительного процесса, а также в течение последующих семи суток эффективно снизить выраженность окислительного стресса и повысить антиоксидантный потенциал в тканях глаза. Это проявлялось достоверным снижением (на третьи и седьмые сутки) концентрации продуктов ПОЛ (МДА – в 2 и 4,6 раза, соответственно, на третьи и седьмые сутки); повышением общей АОА

в 1,2 и 2,2 раза, соответственно, ростом активности СОД (на седьмые сутки) в 3,4 раза, каталазы – на третьи сутки в 1,4 раза, а на седьмые сутки – в 2,1 раза. Выявленное нами влияние АЦЦ на прооксидантно/антиоксидантное состояние в тканях глаза (снижение прироста свободнорадикальных процессов и повышение показателей антиоксидантной защиты) на третьи и седьмые сутки ЭИУ у кроликов объективно отражает выраженное антиоксидантное действие данного препарата. Снижение уровня окислительного стресса в тканях глаз сопровождалось существенным уменьшением степени выраженности воспалительной реакции в глазах кроликов с ЭИУ, что проявлялось снижением (в сравнении с контрольной группой) концентрации общего белка (за счет фракции альбуминов) во влаге передней камеры глаз на третьи и седьмые сутки увеита в 2,4 и 3,7 раза, соответственно, уменьшением количества лейкоцитов в 1,6 и 2,9 раза, соответственно.

Таким образом, результаты проведенного экспериментального исследования у кроликов с ЭИУ позволяют утверждать, что окислительный стресс – важнейший патогенетический фактор, запускающий повреждение тканей глаза и развитие воспаления при увеите на фоне истощения эндогенных запасов антиоксидантов. Включение антиоксидантного препарата Ацетилцистеин в комплексную терапию увеитов может в значительной степени повысить ее эффективность при данной патологии [46].

### **Заключение**

В настоящее время с учетом имеющихся результатов по молекулярно-генетической регуляции окислительно-восстановительных реакций организма при развитии воспалительных процессов существенно меняется мнение о принципах антиоксидантной терапии. При многочисленных заболеваниях, в основе патогенеза которых лежит окислительный стресс с прогрессирующим истощением внутриклеточного запаса глутатиона, как ключевого антиоксиданта, для получения положительного терапевтического эффекта жиз-

ненно необходимое условие – внутриклеточное пополнение снижающегося уровня GSH. Основываясь на результатах многочисленных экспериментальных исследований и клинического применения АЦЦ, следует заключить, что указанный препарат – весьма перспективное фармакологическое средство для восполнения внутриклеточного пула глутатиона и включения его в состав комплексной терапии целого ряда заболеваний человека, благодаря его биологической активности, биодоступности, способности прямо влиять на внутриклеточные метаболические процессы и редокс-систему глутатиона, модулировать активность ключевых транскрипционных факторов (NF-κB, AP-1, Nrf2) и тем самым через генетически детерминированные механизмы обеспечивать эффективный уровень антиоксидантной защиты клетки, снижать активность оксидативного стресса, блокировать активацию и /или снижать интенсивность воспалительной реакции, оказывать антибактериальное и иммуно-корректирующее воздействие.

АЦЦ не может быть панацеей от всех болезней, однако все исследователи едины в одном – АЦЦ эффективен при патологических состояниях, сопровождающихся окислительным стрессом с истощением внутриклеточных запасов глутатиона. Неоднозначность действия АЦЦ при одних и тех же формах патологии может быть обусловлена разным исходным редокс-статусом. Весьма существенный фактор – время назначения препарата: чем раньше его получает пациент, тем эффективнее его действие и прогнозируемый положительный результат.

Таким образом, на современном этапе АЦЦ – эффективный антиоксидант, который открывает широкие перспективы для дальнейших экспериментальных исследований и клинического применения его в качестве дополнительного фармакологического средства в составе комплексной терапии для повышения эффективности лечения многочисленных патологических состояний, в том числе и воспалительных заболеваний органа зрения.

### **Литература**

1. Nita, M. The Role of the Reactive Oxygen Species and Oxidative Stress in the Pathomechanism of the Age-Related Ocular Diseases and Other Pathologies of the Anterior and Posterior Eye Segments in Adults / M. Nita, A. Grzybowski // *Oxid Med Cell Longev.* – 2016. – Vol. 2016. – P. 3164734. – doi: 10.1155/2016/3164734.
2. Oxidative stress and reactive oxygen species: a review of their role in ocular disease / L. Ung [et al.] // *Clinical Sci.* – 2017. – Vol. 131, iss. 4. – P. 2865-2883. – doi: 10.1042/CS20171246.
3. Yadav, U. C. Emerging role of antioxidants in the protection of uveitis complications / U. C. Yadav, N. M. Kalariya, K. V. Ramana // *Curr Med Chem.* – 2011. – Vol. 18, № 6. – P. 931-942. – doi: 10.2174/092986711794927694.
4. The Influence of Light on Reactive Oxygen Species and NF-κB in Disease Progression / N. Kumar Rajendran [et al.] // *Antioxidants (Basel).* – 2019. – Vol. 8, № 640. – P. 1-16. – doi: 10.3390/antiox8120640.
5. Chatterjee, S. Oxidative Stress, Inflammation, and Disease / S. Chatterjee // *Oxidative stress and biomaterials / ed.: T. Dziubla, D. A. Butterfield.* – London, 2016. – Ch. 2. – P. 35-58. – doi: 10.1016/b978-0-12-803269-5.00002-4.
6. Glutathione: Biosynthesis and Mechanism of Action / E. C. Pavarino [et al.] // *Glutathione. Biochemistry, mechanisms of action and biotechnological implications / ed.: N. Labrou, E. Fliemetakis.* – New York, 2013. – Ch. 1. – P. 1-34.
7. Зенков, Н. К. Редокс-чувствительная система Keap1/Nrf2/ARE как фармакологическая мишень при сердечно-сосудистой патологии / Н. К. Зенков, А. Р. Колпаков, Е. Б. Меньщикова // *Сибирский научный медицинский журнал.* – 2015. – Т. 35, № 5. – С. 5-25.
8. Bachhawat, A. K. The glutathione cycle: Glutathione metabolism beyond the γ-glutamyl cycle / A. K. Bachhawat, S. Yadav // *IUBMB Life.* – 2018. – Vol. 70, № 7. – P. 585-592. – doi: 10.1002/iub.1756.

9. Rushworth, G. F. Existing and potential therapeutic uses for N-acetylcysteine: the need for conversion to intracellular glutathione for antioxidant benefits / G. F. Rushworth, I. L. Megson // *Pharmacol Ther.* – 2014. – Vol. 141, №2. – P. 150-159. – doi: 10.1016/j.pharmthera.2013.09.006.
10. The chemistry and biological activities of N-acetylcysteine / Y. Samuni [et al.] // *Biochim Biophys Acta.* – 2013. – Vol. 1830, № 8. – P. 4117-4129. – doi: 10.1016/j.bbagen.2013.04.016.
11. N-Acetylcysteine – a safe antidote for cysteine/glutathione deficiency / K. R. Atkuri [et al.] // *Curr Opin Pharmacol.* – 2007. – Vol. 7, № 4. – P. 355-339. – doi: 10.1016/j.coph.2007.04.005.
12. Glutathione metabolism and its implications for health / F. Wu [et al.] // *J. Nutr.* – 2004. – Vol. 134, iss. 4. – P. 489-492. – doi: 10.1093/jn/134.3.489.
13. Prodrug approach for increasing cellular glutathione levels / I. Cacciatore [et al.] // *Molecules.* – 2010. – Vol. 15, iss. 3. – P. 1242-1264. – doi: 10.3390/molecules15031242.
14. The Multifaceted Therapeutic Role of N-Acetylcysteine (NAC) in Disorders Characterized by Oxidative Stress / G. Raghu [et al.] // *Curr Neuropharmacol.* – 2021. – Vol. 19, № 8. – P. 1202-1224. – doi: 10.2174/1570159x19666201230144109.
15. N-Acetylcysteine (NAC): Impacts on Human Health / M. C. D. S. Tenório [et al.] // *Antioxidants (Basel).* – 2021. – Vol. 10, iss. 6. – Art. 967. – doi: 10.3390/antiox10060967.
16. Intravenous Administration of Stable-Labeled N-Acetylcysteine Demonstrates an Indirect Mechanism for Boosting Glutathione and Improving Redox Status / J. Zhou [et al.] // *J Pharm Sci.* – 2015. – Vol. 104, № 8. – P. 2619-2626. – doi: 10.1002/jps.24482.
17. Interaction of N-acetylcysteine and cysteine in human plasma / K. K. Radtke [et al.] // *J Pharm Sci.* – 2012. – Vol. 101, № 12. – P. 4653-4659. – doi: 10.1002/jps.23325.
18. Shi, Z. N-Acetylcysteine to Combat COVID-19: An Evidence Review / Z. Shi, C. A. Puyo // *Ther Clin Risk Manag.* – 2020. – Vol. 16. – P. 1047-1055. – doi: 10.2147/TCRM.S273700.
19. Машковский, М. Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский. – 16-е изд. – Москва : Новая волна, 2020. – 1216 с.
20. N-Acetylcysteine as an antioxidant and disulphide breaking agent: the reasons why / G. Aldini [et al.] // *Free Radic Res.* – 2018. – Vol. 52, № 7. – P. 751-762. – doi: 10.1080/10715762.2018.1468564.
21. The effect of N-acetylcysteine on pulmonary lipid peroxidation and tissue damage / T. Akca [et al.] // *J Surg Res.* – 2005. – Vol. 129, № 1. – P. 38-45. – doi: 10.1016/j.jss.2005.05.026.
22. Szeto, H. H. Mitochondria-targeted peptide antioxidants: novel neuroprotective agents / H. H. Szeto // *AAPS J.* – 2006. – Vol. 8, № 3. – P. E521-E531. – doi: 10.1208/aapsj080362.
23. Jiao, Y. N-acetyl cysteine depletes reactive oxygen species and prevents dental monomer-induced intrinsic mitochondrial apoptosis in vitro in human dental pulp cells / Y. Jiao [et al.] // *PLoS One.* – 2011. – Vol. 11, iss. 1. – Art. e0147858. – doi: 10.1371/journal.pone.0147858.
24. Go, Y. M. The cysteine proteome / Y. M. Go, J. D. Chandler, D. P. Jones // *Free Radic. Biol. Med.* – 2015. – Vol. 84. – P. 227-245. – doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.03.022.
25. Wardyn, J. D. Dissecting molecular cross-talk between Nrf2 and NF- $\kappa$ B response pathways / J. D. Wardyn, A. H. Ponsford, C. M. Sanderson // *Biochem Soc Trans.* – 2015. – Vol. 43, № 4. – P. 621-626. – doi: 10.1042/BST20150014.
26. Potential Role of Antioxidant and Anti-Inflammatory Therapies to Prevent Severe SARS-Cov-2 Complications / A. M. Fratta Pasini [et al.] // *Antioxidants (Basel).* – 2021. – Vol. 10, № 2. – Art. 272. – doi: 10.3390/antiox10020272.
27. N-acetylcysteine amide provides neuroprotection via Nrf2-ARE pathway in a mouse model of traumatic brain injury / Y. Zhou [et al.] // *Drug Des Devel Ther.* – 2018. – Vol. 12. – P. 4117-4127. – doi: 10.2147/DDDT.S179227.
28. Therapeutic blockade of inflammation in severe COVID-19 infection with intravenous N-acetylcysteine / H. Ibrahim [et al.] // *Clin Immunol.* – 2020. – Vol. 219. – Art. 108544. – doi: 10.1016/j.clim.2020.108544.
29. Biological Activities and Potential Oral Applications of N-Acetylcysteine: Progress and Prospects / Y. Pei [et al.] // *Oxid Med Cell Longev.* – 2018. – Vol. 2018. – Art. 2835787. – doi: 10.1155/2018/2835787.
30. N-acetylcysteine expresses powerful anti-inflammatory and antioxidant activities resulting in complete improvement of acetic acid-induced colitis in rats / S. Uraz [et al.] // *Scand J Clin Lab Invest.* – 2013. – Vol. 73, № 1. – P. 61-66. – doi: 10.3109/00365513.2012.734859.
31. The effect of treatment with N-acetylcysteine on the serum levels of C-reactive protein and interleukin-6 in patients on hemodialysis / F. Saddadi [et al.] // *Saudi J Kidney Dis Transpl.* – 2014. – Vol. 25, № 1. – P. 66-72. – doi: 10.4103/1319-2442.124489.
32. AlMatar, M. Therapeutic Potential of N-Acetylcysteine for Wound Healing, Acute Bronchiolitis, and Congenital Heart Defects / M. AlMatar, T. Batool, E. A. Makky // *Curr Drug Metab.* – 2016. – Vol. 17, № 2. – P. 156-167. – doi: 10.2174/1389200217666151210124713.
33. Effect of N-acetylcysteine administration on homocysteine level, oxidative damage to proteins, and levels of iron (Fe) and Fe-related proteins in lead-exposed workers / S. Kasperczyk [et al.] // *Toxicol Ind Health.* – 2016. – Vol. 32, № 9. – P. 1607-1618. – doi: 10.1177/0748233715571152.
34. Schwalfenberg, G. K. N-Acetylcysteine: A Review of Clinical Usefulness (an Old Drug with New Tricks) / G. K. Schwalfenberg // *J Nutr Metab.* – 2021. – Vol. 2021. – Art. 9949453. – doi: 10.1155/2021/9949453.
35. Protective effect of N-acetyl-L-cysteine against maneb induced oxidative and apoptotic injury in Chinese hamster V79 cells / E. Grosicka-Maciąg [et al.] // *Food Chem Toxicol.* – 2011. – Vol. 49, № 4. – P. 1020-1025. – doi: 10.1016/j.fct.2011.01.009.
36. Lymphopenia during the COVID-19 infection: what it shows and what can be learned / S. Tavakolpour [et al.] // *Immunol Lett.* – 2020. – Vol. 225. – P. 31-32. – doi: 10.1016/j.imlet.2020.06.013.
37. The JNK pathway represents a novel target in the treatment of rheumatoid arthritis through the suppression of MMP-3 / T. Kanai [et al.] // *J Orthop Surg Res.* – 2020. – Vol. 15, iss. 1. – Art. 87. – doi: 10.1186/s13018-020-01595-9.
38. The NF- $\kappa$ B-dependent and - independent transcriptome and chromatin landscapes of human coronavirus 229E-infected cells / M. Poppe [et al.] // *PLoS Pathog.* – 2017. – Vol. 13, № 3. – Art. e1006286. – doi: 10.1371/journal.ppat.1006286.
39. Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomised placebo-controlled trial / M. Decramer [et al.] // *Lancet.* – 2005. – Vol. 365, № 9470. – P. 1552-1560. – doi: 10.1016/S0140-6736(05)66456-2.

40. A phase II study on safety and efficacy of high-dose N-acetylcysteine in patients with cystic fibrosis / N. Dauletbaev [et al.] // *Eur J Med Res.* – 2009. – Vol. 14, № 8. – P. 352-358. – doi: 10.1186/2047-783x-14-8-352.
41. Effect of oral N-acetylcysteine treatment on plasma inflammatory and oxidative stress markers in peritoneal dialysis patients: a placebo-controlled study / M. M. Nascimento [et al.] // *Perit Dial Int.* – 2010. – Vol. 30, № 3. – P. 336-342. – doi: 10.3747/pdi.2009.00073.
42. Щерба, А. Е. Прогнозирование и комплексное лечение послеоперационной дисфункции трансплантатов печени: автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.24 / Щерба Алексей Евгеньевич ; Белорус. мед. акад. последиплом. образования. – Минск, 2018. – 48 с.
43. Dean, O. N-acetylcysteine in psychiatry: current therapeutic evidence and potential mechanisms of action / O. Dean, F. Giorlando, M. Berk // *J Psychiatry Neurosci.* – 2011. – Vol. 36, № 2. – P. 78-86. – doi: 10.1055/a-1341-1907.
44. Влияние ацетилцистеина на выраженность коронарного окислительного стресса при экспериментальной гнойной язве роговицы / А. В. Колесников [и др.] // *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова.* – 2014. – Т. 9, № 4. – С. 74-78.
45. Нероев, В. В. Моделирование иммуногенного увеита у кроликов / В. В. Нероев, Г. А. Давыдова, Т. С. Перова // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* – 2006. – Т. 142, № 11. – С. 598-600.
46. Мармыш, В. Г. Состояние процессов перекисного окисления липидов и активности антиоксидантной системы в тканях переднего сегмента глаза у кроликов с экспериментальным иммуногенным увеитом при парентеральном введении ацетилцистеина / В. Г. Мармыш // *Актуальные проблемы медицины : сборник материалов итоговой науч.-практ. конф., Гродно, 28-29 янв. 2021 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; отв. ред. Е. Н. Кроткова. – Гродно, 2021. – С. 536-542.*
- References**
1. Nita M, Grzybowski A. The Role of the Reactive Oxygen Species and Oxidative Stress in the Pathomechanism of the Age-Related Ocular Diseases and Other Pathologies of the Anterior and Posterior Eye Segments in Adults. *Oxid Med Cell Longev.* 2016;2016:3164734. doi: 10.1155/2016/3164734.
2. Ung L, Pattamatta U, Carnt N, Wilkinson-Berka JL, Liew G, White AJR. Oxidative stress and reactive oxygen species: a review of their role in ocular disease. *Clin Sci.* 2017;131(24):2865-2883. doi: 10.1042/CS20171246.
3. Yadav UC, Kalariya NM, Ramana KV. Emerging role of antioxidants in the protection of uveitis complications. *Curr Med Chem.* 2011;18(6):931-942. doi: 10.2174/092986711794927694.
4. Kumar Rajendran N, George BP, Chandran R, Tynga IM, Houreld N, Abrahamse H. The Influence of Light on Reactive Oxygen Species and NF- $\kappa$ B in Disease Progression. *Antioxidants (Basel).* 2019;8(12):640. doi: 10.3390/antiox8120640.
5. Dziubla T, Butterfield DA, editors. *Oxidative stress and biomaterials.* London: Academic Press; 2016. Chap. 2, Chatterjee S. Oxidative Stress, Inflammation, and Disease; p. 35-58. doi:10.1016/b978-0-12-803269-5.00002-4.
6. Labrou N, Fletmetakis E, editors. *Glutathione: Biosynthesis, Mechanism of Action and biotechnological implications.* New York: Nova Science; 2013. Chap. 1, Pavarino EC, Russo A, Galbiatti ALS, Almeida WP, Bertollo EMG. Glutathione: Biosynthesis and Mechanism of Action; p. 1-34.
7. Zenkov NK, Kolpakov AR, Menshchikova EB. Redoks-chuvstvitel'naja sistema Keap1/Nrf2/are kak farmakologicheskaja misha pri serdechno-sosudistoj patologii [Keap1/Nrf2/are Redox-sensitive system as a pharmacological target in cardiovascular diseases]. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal [Siberian Scientific Medical Journal].* 2015;35(5):5-25. (Russian).
8. Bachhawat AK, Yadav S. The glutathione cycle: Glutathione metabolism beyond the  $\gamma$ -glutamyl cycle. *IUBMB Life.* 2018;70(7):585-592. doi: 10.1002/iub.1756.
9. Rushworth GF, Megson IL. Existing and potential therapeutic uses for N-acetylcysteine: the need for conversion to intracellular glutathione for antioxidant benefits. *Pharmacol Ther.* 2014;141(2):150-9. doi: 10.1016/j.pharmthera.2013.09.006.
10. Samuni Y, Goldstein S, Dean OM, 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.
11. Atkuri KR, Mantovani JJ, Herzenberg LA, Herzenberg LA. N-Acetylcysteine--a safe antidote for cysteine/glutathione deficiency. *Curr Opin Pharmacol.* 2007;7(4):355-359. doi: 10.1016/j.coph.2007.04.005.
12. Wu G, Fang YZ, Yang S, Lupton JR, Turner ND. Glutathione metabolism and its implications for health. *J Nutr.* 2004;134(3):489-92. doi: 10.1093/jn/134.3.489.
13. Cacciatore I, Cornacchia C, Pinnen F, Mollica A, Di Stefano A. Prodrug approach for increasing cellular glutathione levels. *Molecules.* 2010;15(3):1242-1264. doi: 10.3390/molecules15031242.
14. Raghu G, Berk M, Campochiaro PA, Jaeschke H, Marenzi G, Richeldi L, Wen FQ, Nicoletti F, Calverley PMA. The Multifaceted Therapeutic Role of N-Acetylcysteine (NAC) in Disorders Characterized by Oxidative Stress. *Curr Neuropharmacol.* 2021;19(8):1202-1224. doi: 10.2174/1570159X19666201230144109.
15. Tenório MCDS, Graciliano NG, Moura FA, Oliveira ACM, Goulart MOF. N-Acetylcysteine (NAC): Impacts on Human Health. *Antioxidants (Basel).* 2021;10(6):967. doi: 10.3390/antiox10060967.
16. Zhou J, Coles LD, Kartha RV, Nash N, Mishra U, Lund TC, Cloyd JC. Intravenous Administration of Stable-Labeled N-Acetylcysteine Demonstrates an Indirect Mechanism for Boosting Glutathione and Improving Redox Status. *J Pharm Sci.* 2015;104(8):2619-26. doi: 10.1002/jps.24482.
17. Radtke KK, Coles LD, Mishra U, Orchard PJ, Holmay M, Cloyd JC. Interaction of N-acetylcysteine and cysteine in human plasma. *J Pharm Sci.* 2012;101(12):4653-4659. doi: 10.1002/jps.23325.
18. Shi Z, Puyo CA. N-Acetylcysteine to Combat COVID-19: An Evidence Review. *Ther Clin Risk Manag.* 2020;16:1047-1055. doi: 10.2147/TCRM.S273700.
19. Mashkovskij MD. *Lekarstvennye sredstva.* 16th ed. Moskva: Novaja volna; 2020. 1216 p. (Russian).
20. Aldini G, Altomare A, Baron G, Vistoli G, Carini M, Borsani L, Sergio F. N-Acetylcysteine as an antioxidant and disulphide breaking agent: the reasons why. *Free Radic Res.* 2018;52(7):751-762. doi: 10.1080/10715762.2018.1468564.
21. Akca T, Canbaz H, Tataroglu C, Caglikulekci M, Tamer L, Colak T, Kanik A, Bilgin O, Aydin S. The effect of N-acetylcysteine on pulmonary lipid peroxidation and tissue damage. *J Surg Res.* 2005;129(1):38-45. doi: 10.1016/j.jss.2005.05.026.



22. Szeto HH. Mitochondria-targeted peptide antioxidants: novel neuroprotective agents. *AAPS J.* 2006;8(3):E521-31. doi: 10.1208/aapsj080362.
23. Jiao Y, Ma S, Wang Y, Li J, Shan L, Liu Q, Liu Y, Song Q, Yu F, Yu H, Liu H, Huang L, Chen J. N-Acetyl Cysteine Depletes Reactive Oxygen Species and Prevents Dental Monomer-Induced Intrinsic Mitochondrial Apoptosis In Vitro in Human Dental Pulp Cells. *PLoS One.* 2016;11(1):e0147858. doi: 10.1371/journal.pone.0147858.
24. Go YM, Chandler JD, Jones DP. The cysteine proteome. *Free Radic Biol Med.* 2015;84:227-245. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.03.022.
25. Wardyn JD, Ponsford AH, Sanderson CM. Dissecting molecular cross-talk between Nrf2 and NF-κB response pathways. *Biochem Soc Trans.* 2015;43(4):621-626. doi: 10.1042/BST20150014.
26. Fratta Pasini AM, Stranieri C, Cominacini L, Mozzini C. Potential Role of Antioxidant and Anti-Inflammatory Therapies to Prevent Severe SARS-Cov-2 Complications. *Antioxidants (Basel).* 2021;10(2):272. doi: 10.3390/antiox10020272.
27. Zhou Y, Wang HD, Zhou XM, Fang J, Zhu L, Ding K. N-acetylcysteine amide provides neuroprotection via Nrf2-ARE pathway in a mouse model of traumatic brain injury. *Drug Des Devel Ther.* 2018;12:4117-4127. doi: 10.2147/DDDT.S179227.
28. Ibrahim H, Perl A, Smith D, Lewis T, Kon Z, Goldenberg R, Yarta K, Staniloae C, Williams M. Therapeutic blockade of inflammation in severe COVID-19 infection with intravenous N-acetylcysteine. *Clin Immunol.* 2020;219:108544. doi: 10.1016/j.clim.2020.108544.
29. Pei Y, Liu H, Yang Y, Yang Y, Jiao Y, Tay FR, Chen J. Biological Activities and Potential Oral Applications of N-Acetylcysteine: Progress and Prospects. *Oxid Med Cell Longev.* 2018;2018:2835787. doi: 10.1155/2018/2835787.
30. Uraz S, Tahan G, Aytekin H, Tahan V. N-acetylcysteine expresses powerful anti-inflammatory and antioxidant activities resulting in complete improvement of acetic acid-induced colitis in rats. *Scand J Clin Lab Invest.* 2013;73(1):61-66. doi: 10.3109/00365513.2012.734859.
31. Saddadi F, Alatab S, Pasha F, Ganji MR, Soleimani T. The effect of treatment with N-acetylcysteine on the serum levels of C-reactive protein and interleukin-6 in patients on hemodialysis. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2014;25(1):66-72. doi: 10.4103/1319-2442.124489.
32. AlMatar M, Batool T, Makky EA. Therapeutic Potential of N-Acetylcysteine for Wound Healing, Acute Bronchiolitis, and Congenital Heart Defects. *Curr Drug Metab.* 2016;17(2):156-167. doi: 10.2174/1389200217666151210124713.
33. Kasperczyk S, Dobrakowski M, Kasperczyk A, Romuk E, Rykaczewska-Czerwińska M, Pawlas N, Birkner E. Effect of N-acetylcysteine administration on homocysteine level, oxidative damage to proteins, and levels of iron (Fe) and Fe-related proteins in lead-exposed workers. *Toxicol Ind Health.* 2016;32(9):1607-1618. doi: 10.1177/0748233715571152.
34. Schwalfenberg GK. N-Acetylcysteine: A Review of Clinical Usefulness (an Old Drug with New Tricks). *J Nutr Metab.* 2021;2021:9949453. doi: 10.1155/2021/9949453.
35. Grosicka-Maciąg E, Kurpios-Piec D, Szumiło M, Grzela T, Rahden-Staroń I. Protective effect of N-acetyl-L-cysteine against maneb induced oxidative and apoptotic injury in Chinese hamster V79 cells. *Food Chem Toxicol.* 2011;49(4):1020-1025. doi: 10.1016/j.fct.2011.01.009.
36. Tavakolpour S, Rakhshandehroo T, Wei EX, Rashidian M. Lymphopenia during the COVID-19 infection: What it shows and what can be learned. *Immunol Lett.* 2020;225:31-32. doi: 10.1016/j.imlet.2020.06.013.
37. Kanai T, Kondo N, Okada M, Sano H, Okumura G, Kijima Y, Ogose A, Kawashima H, Endo N. The JNK pathway represents a novel target in the treatment of rheumatoid arthritis through the suppression of MMP-3. *J Orthop Surg Res.* 2020;15(1):87. doi: 10.1186/s13018-020-01595-9.
38. Poppe M, Wittig S, Jurida L, Bartkuhn M, Wilhelm J, Müller H, Beuerlein K, Karl N, Bhujji S, Ziebuhr J, Schmitz ML, Kracht M. The NF-κB-dependent and -independent transcriptome and chromatin landscapes of human coronavirus 229E-infected cells. *PLoS Pathog.* 2017;13(3):e1006286. doi: 10.1371/journal.ppat.1006286.
39. Decramer M, Rutten-van Mölken M, Dekhuijzen PN, Troosters T, van Herwaarden C, Pellegrino R, van Schayck CP, Olivieri D, Del Donno M, De Backer W, Lankhorst I, Ardia A. Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2005;365(9470):1552-1560. doi: 10.1016/S0140-6736(05)66456-2.
40. Daultbaev N, Fischer P, Aulbach B, Gross J, Kusche W, Thyroff-Friesinger U, Wagner TO, Bargon J. A phase II study on safety and efficacy of high-dose N-acetylcysteine in patients with cystic fibrosis. *Eur J Med Res.* 2009;14(8):352-358. doi: 10.1186/2047-783x-14-8-352.
41. Nascimento MM, Suliman ME, Silva M, Chinaglia T, Marchioro J, Hayashi SY, Riella MC, Lindholm B, Anderstam B. Effect of oral N-acetylcysteine treatment on plasma inflammatory and oxidative stress markers in peritoneal dialysis patients: a placebo-controlled study. *Perit Dial Int.* 2010;30(3):336-42. doi: 10.3747/pdi.2009.00073.
42. Shherba AE. Prognozirovanie i kompleksnoe lechenie posleoperacionnoj disfunkcii transpantatov pecheni [masters thesis]. Minsk (Belarus); 2018. 48 p. (Russian).
43. Dean O, Giorlando F, Berk M. N-acetylcysteine in psychiatry: current therapeutic evidence and potential mechanisms of action. *J Psychiatry Neurosci.* 2011;36(2):78-86. doi: 10.1503/jpn.100057.
44. Kolesnikov AV, Shishkin MM, Uzbekov MG, Shchulkin AV, Barenina OI. Vliyanie acetilcisteina na vyrazhennost kornealnogo okislitel'nogo stressa pri jeksperimentalnoj gnojnoj jazve rogovicy [Effect of acetylcystein on the intensity of corneal oxidative stress caused by experimental purulent corneal ulcer]. *Vestnik Nacionalnogo mediko-hirurgicheskogo Centra im. N. I. Pirogova* [Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center] 2014;9(3):103-107. (Russian).
45. Neroev VV, Davydova GA, Perova TS. Modelirovanie immunogenno uveita u krolikov. *Bjulleten jeksperimentalnoj biologii i mediciny* [Bulletin of Experimental Biology and Medicine]. 2006;142(11):598-600. (Russian).
46. Marmysh VG. Sostojanie processov perekisnogo oksigenija lipidov i aktivnosti antioksidantnoj sistemy v tkanjah perednego segmenta glaza u krolikov s jeksperimentalnym immunogenym uveitom pri parenteralnom vvedenii acetilcisteina In: Krotkova EN, executive editors. *Aktualnye problemy mediciny. Materialy itogovoj nauchno-prakticheskoy konferencii*; 2021 Jan. 28-29; Grodno. Grodno: GrSMU; 2021. p. 536-542. (Russian).

## ACETYLCYSTEINE: BIOLOGICAL ACTIVITY AND POTENTIAL CLINICAL APPLICATIONS

V. L. Krasilnikova<sup>1</sup>, V. G. Marmysh<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

<sup>2</sup>Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

*Objective.* To perform an extended analysis of literature sources and evaluate biological activities, bioavailability of acetylcysteine and its potential to correct oxidative stress and inflammatory response in miscellaneous pathological conditions and diseases in clinical setting, as well as to assess the effectiveness of its parenteral application in experimental immunogenic uveitis.

*Material and Methods.* Multiple sources of foreign and home literature concerning the problem of oxidative stress and antioxidant protection system, acetylcysteine (NAC) and its biological actions, ability to restore the pool of intracellular glutathione, its perspective use in miscellaneous pathological conditions, including degenerative and inflammatory diseases of the organ of vision were analyzed.

*Results.* NAC is currently one of the most promising and safe pharmacological substances, which can be used for oxidative stress correction in inflammatory diseases, accompanied by glutathione level depletion. NAC possesses antioxidant, anti-inflammatory, immunomodulatory, antimicrobial, antiviral, detoxifying, cytoprotective and anticarcinogenic properties. Its antioxidant effect is conducted through direct and indirect mechanisms. The indirect antioxidant effect of NAC is realized by replenishing the intracellular pool of glutathione.

*Conclusions.* NAC solves the major problem of intracellular delivery of cysteine as a limiting amino acid for the glutathione synthesis. NAC possesses multi-vector, multidirectional effects and influences on the transcription factors responsible for the development of inflammation, cell proliferation, apoptosis, and maintenance of redox homeostasis in the body. Currently NAC is one of the most promising pharmacological agents for the oxidative stress correction in diseases accompanied by intracellular glutathione depletion.

**Keywords:** acetylcysteine, glutathione system, oxidative stress, diseases of the organ of vision, experimental immunogenic uveitis.

**For citation:** Krasilnikova VL, Marmysh VG. Acetylcysteine: biological activity and potential clinic applications *Journal of the Grodno State Medical University.* 2021;19(6):577-586. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2021-19-6-577-586>.

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

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

**Об авторах/About the authors**

Красильникова Виктория Леонидовна / Krasilnikova Viktorya, e-mail: krasilnikava\_vik@mail.ru

Мармыш Виталий Геннадьевич / Marmysh Vitali, e-mail: vitalimarmysh@gmail.com, ORCID: 000-0002-8986-1362

Поступила / Received: 03.09.2021

Принята к публикации / Accepted for publication: 24.11.2021