

# Медико-биологические проблемы жизнедеятельности

Научно-практический рецензируемый журнал

№ 2(30)

2023 г.

## Учредитель

Государственное учреждение  
«Республиканский научно-  
практический центр  
радиационной медицины  
и экологии человека»

**Журнал включен в** Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования диссертационных исследований по медицинской и биологической отраслям науки (31.12.2009, протокол 25/1)

**Журнал зарегистрирован**  
Министерством информации  
Республики Беларусь,  
Свид. № 762 от 6.11.2009

Подписано в печать 25.09.23  
Формат 60×90/8. Бумага мелованная.  
Гарнитура «Times New Roman».  
Печать цифровая. Тираж 120 экз.  
Усл. печ. л. 15,5. Уч.-изд. л. 9,54.  
Зак. 556.

Издатель ГУ «Республиканский  
научно-практический центр  
радиационной медицины и  
экологии человека»  
Свидетельство N 1/410 от 14.08.2014

Отпечатано в КУП  
«Редакция газеты  
«Гомельская праўда»  
г. Гомель, ул. Полесская, 17а

ISSN 2074-2088

## Главный редактор, председатель редакционной коллегии

А.В. Рожко (д.м.н., профессор)

## Редакционная коллегия

В.С. Аверин (д.б.н., профессор, зам. гл. редактора), В.В. Аничкин (д.м.н., профессор), В.Н. Беляковский (д.м.н., профессор), К.Н. Буздакин (к.т.н., доцент), Н.Г. Власова (д.б.н., профессор, научный редактор), А.В. Величко (к.м.н., доцент), И.В. Веякин (к.б.н., доцент), А.В. Воропаева (к.б.н., доцент), Д.И. Гавриленко (к.м.н.), М.О. Досина (к.б.н., доцент), А.В. Жарикова (к.м.н.), С.В. Зыблева (к.м.н., доцент, отв. секретарь), С.А. Игумнов (д.м.н., профессор), А.В. Коротаяев (к.м.н., доцент), Д.В. Кравченко (к.м.н.), А.Н. Лызинов (д.м.н., профессор), А.В. Макарич (к.м.н., доцент), С.Б. Мельнов (д.б.н., профессор), В.М. Мишура (д.м.н., доцент), Я.Л. Навменова (к.м.н., доцент), Э.А. Надьров (к.м.н., доцент), И.А. Новикова (д.м.н., профессор), Э.Н. Платошкин (к.м.н., доцент), Э.А. Повелица (к.м.н.), А.С. Подгорная (к.м.н.), Ю.И. Рожко (к.м.н., доцент), И.П. Ромашевская (к.м.н.), М.Г. Русаленко (к.м.н., доцент), А.П. Саивончик (к.б.н.), А.Е. Силин (к.б.н., доцент), А.Н. Стожаров (д.б.н., профессор), И.О. Стома (д.м.н., профессор), Н.И. Шевченко (к.б.н., доцент), Ю.И. Ярец (к.м.н., доцент)

## Редакционный совет

А.В. Аклеев (д.м.н., профессор, Челябинск), О.В. Алейникова (д.м.н., чл.-кор. НАН РБ, Минск), С.С. Алексанин (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), Д.А. Базыка (д.м.н., профессор, Киев), А.П. Бирюков (д.м.н., профессор, Москва), Е.Л. Богдан (Минск), Л.А. Бокерия (д.м.н., академик РАН и РАМН, Москва), А.Ю. Бушманов (д.м.н., профессор, Москва), И.И. Дедов (д.м.н., академик РАМН, Москва), В.И. Жарко (Минск), М.П. Захарченко (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), Л.А. Ильин (д.м.н., академик РАМН, Москва), К.В. Котенко (д.м.н., профессор, Москва), В.Ю. Кравцов (д.б.н., профессор, Санкт-Петербург), Е.Н. Кроткова (к.м.н., доцент, Минск), Н.Г. Кручинский (д.м.н., профессор, Пинск), Т.В. Мохорт (д.м.н., профессор, Минск), Д.Л. Пиневиц (МЗ РБ, Минск), В.Ю. Рыбников (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), Н.Д. Тронько (д.м.н., чл.-кор. НАН, акад. НАМН Украины, Киев), А.Л. Усс (д.м.н., профессор, Минск), В.А. Филонюк (д.м.н., профессор, Минск), Р.А. Часнойть (к.э.н., Минск), В.Д. Шило (Минск)

## Технический редактор

С.Н. Никонович

**Адрес редакции** 246040 г. Гомель, ул. Ильича, д. 290,

ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ», редакция журнала  
тел (0232) 38-95-00, факс (0232) 37-80-97  
<http://www.mbp.rcrm.by> e-mail: [mbp@rcrm.by](mailto:mbp@rcrm.by)

© Государственное учреждение  
«Республиканский научно-практический центр  
радиационной медицины и экологии человека», 2023

№ 2(30)

2023

# Medical and Biological Problems of Life Activity

Scientific and Practical Journal

## **Founder**

Republican Research Centre  
for Radiation Medicine  
and Human Ecology

Journal registration  
by the Ministry of information  
of Republic of Belarus

Certificate № 762 of 6.11.2009

© Republican Research Centre  
for Radiation Medicine  
and Human Ecology

**ISSN 2074-2088**

**Обзоры и проблемные статьи****Reviews and problem articles**

**С.В. Зыблева, Ю.И. Рожко, А.В. Жарикова, Б.О. Кабешев, С.Л. Зыблев**

**S.V. Zybleva, Yu.I. Rozhko, A.V. Zharikova, B.O. Kabeshev, S.L. Zyblev**

Роль N-ацетилцистеина в терапии заболеваний, характеризующихся окислительным стрессом (обзор литературы) 6

The role N-acetylcysteine (nac) in the therapy of diseases characterized by oxidative stress (literature review)

**Медико-биологические проблемы****Medical-biological problems**

**Н.Н. Веялкина, Л.А. Белая, О.С. Аксёненко, А.Е. Сусленкова, Е.А. Медведева**

**N.N. Veialkina, L.A. Belaia, O.S. Aksenenko, A.E. Suslenkova, E.A. Medvedeva**

Влияние хронического рентгеновского облучения в малых дозах на грудной отдел в эксперименте 17

Effect of chronic X-ray irradiation in low doses on the thoracic region in an experiment

**И.Е. Гурьянова, Е.А. Полякова, К. Суффритти, Л.Б. Коростелева, С.Н. Алешкевич, Ю.С. Жаранкова, М.В. Белевцев**

**I.E. Guryanova, E.A. Polyakova, C. Suffritti, L.B. Korosteleva, S.N. Aleshkevich, Y.S. Zharankova, M.V. Belevtsev**

Клиническая эффективность применения метода по определению расщепленного высокомолекулярного кининогена в диагностике наследственного ангиоотека 23

Clinical efficiency of the cleaved high-molecular-weight kininogen detection in the diagnosis of hereditary angioedema

**А.-М.В. Ерофеева, С.В. Пинчук, С.Н. Рябцева, А.Ю. Молчанова**

**A.-M. Yerofeyeva, S. Pinchuk, S. Rjabceva, A. Molchanova**

Активация каннабиноидных рецепторов II типа как вариант потенцирования мезенхимальных стволовых клеток в модели периферической нейропатической боли 29

Activation of type II cannabinoid receptors as variant for mesenchymal stem cell potentiation in a model of peripheral neuropathic pain

**Я.И. Исайкина, В.В. Солодовникова, Р.Л. Фролова, Ю.В. Савич, А.А. Жерносеченко, Е.М. Скрыгина**

**Y. Isaikina, V. Solodovnikova, R. Frolova, U. Savich, H. Zhernasechanka, A. Skrahina**

Мезенхимальные стволовые клетки из костного мозга пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом для применения в клеточной терапии 40

Mesenchymal stem cells from bone marrow of patients with drug-resistant tuberculosis for cellular therapy

**М.В. Кадука, Т.А. Бекяшева, С.А. Иванов, В.В. Ступина**

**M.V. Kaduka, T.A. Bekjasheva, S.A. Ivanov, V.V. Stupina**

Содержание изотопов урана в некоторых видах пищевых продуктов. Оптимизация метода определения 46

Uranium isotopes content in the certain types of foodstuffs. Optimization of the analytical method

<b>Е.К. Нилова, К.Н. Бuzдалкин</b>		<b>E.K. Nilova, K.N. Buzdalkin</b>	
Геометрический фактор для оценки плотности загрязнения почвы <i>in-situ</i>	54	Geometry factor for <i>in-situ</i> soil contamination density estimation	
<b>А.М. Островский, И.Н. Коляда</b>		<b>A.M. Ostrovsky, I.N. Kolyada</b>	
Анализ смертности населения Гомельской области от инфекционных и паразитарных болезней в 2009-2019 гг.	62	Mortality analysis of the Gomel region population from infectious and parasitic diseases in 2009-2019	
<b>Н.В. Поклонская, Ю.А. Шилова, Т.В. Амвросьева</b>		<b>N.V. Paklonskaya, Yu.A. Shilova, T.V. Amvrosieva</b>	
Метод мультиплексной полимеразной цепной реакции для диагностики вирусной кишечной инфекции неуточненной	69	Multiplex polymerase chain reaction method for the diagnosis of unspecified viral acute gastroenteritis	

### ***Клиническая медицина***

### ***Clinical medicine***

<b>Л.И. Данилова, В.А. Рожко, И.В. Веялкин, И.Г. Савастеева, С.Н. Никонович, Т.М. Шаршакова</b>		<b>L.I. Danilova, V.A. Rozhko, I.V. Veyalkin, I.G. Savasteeva, S.N. Nikonovich, T.M. Sharshakova</b>	
Клинико-лабораторные особенности аутоиммунного тиреоидита у субъектов когорты по результатам скрининга	74	Clinical and laboratory features of autoimmune thyroiditis in subjects of the cohort according to the results of screening	
<b>А.Ю. Захарко, А.С. Подгорная, О.В. Мурашко, Т.В. Статкевич, А.Р. Ромбальская</b>		<b>A.Yu. Zaharko, A.S. Podgornaya, O.V. Murashko, T.V. Statkevich, A.R. Rombalskaya</b>	
Течение беременности, родов, состояние фетоплацентарного комплекса у женщин с абдоминальным ожирением и гипертензивными расстройствами	88	Course of pregnancy, delivery, the state of the fetoplacental complex in women with abdominal obesity and hypertensive disorders	
<b>В.В. Крюков</b>		<b>V.V. Kryukov</b>	
Состояние когнитивной сферы участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС	95	The state of the cognitions of clean-up workers of the consequences of the Chernobyl accident	
<b>Д.М. Лось, В.С. Волчек</b>		<b>D. Los', V. Volchek</b>	
Оценка осведомленности женского населения Гомельской области о профилактике и ранней диагностике рака молочной железы	106	Assessment of awareness of the female population of Gomel region about prevention and early diagnosis of breast cancer	
<b>Н.А. Песковая, А.В. Солнцева</b>		<b>N.A. Peskavaya, A.V. Solntsava</b>	
Факторы снижения минеральной плотности костной ткани у детей с синдромом Шерешевского-Тернера	111	Factors of reduced bone mineral density in children with Turner syndrome	

**Обмен опытом****Experience exchange**

**Н.А. Метляева, А.Ю. Бушманов, И.А. Галстян, В.Ю. Нугис, М.В. Кончаловский, О.В. Щербатых, Ф.С. Торубаров, Е.О. Нечаева, А.С. Кретов, В.В. Кореньков**

Психофизиологическая оценка индивидуальных особенностей личности у двух пациентов с тяжелыми местными лучевыми поражениями кистей рук и острой лучевой болезнью I степени (30 лет наблюдения)

**N.A. Metlyeva, A.Yu. Bushmanov, I.A. Galstyan, V.Yu. Nugis, M.V. Konchalovsky, O.V. Shcherbatykh, F.S. Torubarov, E.O. Nechaeva, A.S. Kretov, V.V. Korenkov**

Psychophysiological Assessment of Individual Personality in Two Patients with Severe Local Radiation Injuries (LRI) of Hand and Acute Radiation Sickness (ARS) I Degree (30 Years of Follow-up)

УДК: 616-008.9-092:615.235:577.121.7  
DOI: 10.58708/2074-2088.2023-2(30)-6-16

С.В. Зыблева, Ю.И. Рожко,  
А.В. Жарикова, Б.О. Кабешев,  
С.Л. Зыблев

## РОЛЬ N-АЦЕТИЛЦИСТЕИНА В ТЕРАПИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИХСЯ ОКИСЛИТЕЛЬНЫМ СТРЕССОМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель, Беларусь

Окислительный стресс представляет собой повсеместно распространенный клеточный процесс, который приводит к повреждению различных биологических молекул и вовлечен в этиопатогенез многих заболеваний. Сульфгидрилсодержащий трипептид глутатион (GSH), который синтезируется и поддерживается в высоких концентрациях во всех клетках, является компонентом одного из защитных механизмов. N-ацетилцистеин, синтетическое производное эндогенной аминокислоты L-цистеина и предшественник GSH, используется в течение нескольких десятилетий в качестве муколитика и антидота при отравлении ацетаминофеном (парацетамолом). Как муколитик N-ацетилцистеин разрушает дисульфидные связи сильно сшитых муцинов, тем самым снижая вязкость слизи. В качестве противоядия при отравлении ацетаминофеном N-ацетилцистеин восстанавливает печеночный пул GSH, истощенный в процессе детоксикации препарата. Совсем недавно улучшенные знания о механизмах действия N-ацетилцистеина расширили его клиническое использование. В данной публикации мы представили обзор наиболее актуальных и последних данных о клиническом применении N-ацетилцистеина в трансплантологии, неврологии и офтальмологии.

**Ключевые слова:** антиоксидант, глутатион, N-ацетилцистеин, окислительный стресс

### Введение

Окислительный стресс в организме возникает из-за свободных радикалов, обеспечиваемых активными формами кислорода (АФК), реактивными формами азота и реактивными формами карбонила, образующимися под действием метаболических факторов или факторов окружающей среды, среди этих свободных радикалов наиболее важную роль играют АФК [1]. АФК могут конкурировать за спаренные электроны внутриклеточных молекул, что приводит к перекисному окислению липидов, модификации белков и повреждениям хромосомной и митохондриальной ДНК (мтДНК), тем самым изменяя передачу информации и экспрессию генов и, в конечном итоге, вызывая аутофагию, апоптоз и некроз и запуская дисфункцию в тканях. и органах [2].

Для борьбы с окислительным стрессом в организме человека функционирует

система антиоксидантной защиты, состоящая из антиоксидантов, которые ингибируют или задерживают окисление, тем самым замедляя или устраняя последствия окислительного стресса посредством предотвращения, блокирования и восстановления [1]. Систему антиоксидантной защиты в организме человека можно разделить на 2 основных класса компонентов: ферментативные и неферментативные. Антиоксиданты в ферментативной системе функционируют преимущественно внутриклеточно, эти ферменты включают супероксиддисмутазу (SOD), каталазу (CAT), глутатионпероксидазу (GPx), тиоредоксин (TRX), пероксиредоксин (PRX) и глутатион-S-трансферазу (GST) [3]. К неферментативным антиоксидантам относятся как белки, так и низкомолекулярные соединения, такие как металлсвязывающие белки (МСБ), аскорбиновая кислота (АК – витамин С),  $\alpha$ -токоферол (витамин Е), мочевая кислота

и глутатион (GSH). В отличие от ферментативных, неферментативные антиоксиданты присутствуют не только в клетках, но и во внеклеточных жидкостях, таких как плазма, тканевая жидкость и спинномозговая жидкость (СЖ), где они обеспечивают наиболее значимый механизм антиоксидантной защиты [4]. Повышенное образование оксидантов или снижение антиоксидантной способности организма приводит к дисбалансу оксидантов/антиоксидантов *in vivo* [5]. Окислительный стресс, вызванный дисбалансом окислителей/антиоксидантов, приводит к повреждению и дисфункции клеток [6].

Механизмы клеточной антиоксидантной защиты включают витамин С и витамин Е, ферменты, такие как супероксиддисмутаза (SOD), каталаза (CAT) и глутатионпероксидаза (GPx), а также тиолы или сульфгидрилсодержащие соединения, такие как глутатион (GSH) и тиоредоксин (TRX). Глутатион оказывает защитное действие на клетки не только как механизм антиоксидантной защиты, но и благодаря ряду других эффектов, включая тиолирование белков, детоксикацию лекарственных препаратов и регуляцию передачи сигнала, модулируемую окислительно-восстановительными реакциями. Его антиоксидантный эффект обеспечивается свободной сульфгидрильной группой, которая является источником восстанавливающих эквивалентов для удаления вредных АФК [7].

Сульфгидрил (тиол)-содержащий трипептид глутатион (GSH) синтезируется и поддерживается в высоких концентрациях практически во всех клетках и является одним из основных механизмов элиминации активных форм кислорода (АФК) [8]. Глутатион также играет решающую роль в антиоксидантной активности глутатионпероксидазы, защитном механизме от перекисных соединений, обеспечивая восстановительные эквиваленты.

Глутатион синтезируется в два этапа из цистеина, глутамата и глицина. Из этих предшественников цистеин имеет самую низкую внутриклеточную концентрацию, что огра-

ничивает скорость синтеза глутатиона при окислительном стрессе. N-ацетилцистеин более стабилен, чем L-цистеин, который быстро окисляется в растворе до дисульфида цистеина. Таким образом, N-ацетилцистеин является более эффективным источником антиоксидантных сульфгидрильных фрагментов, чем цистеин. Оказавшись внутри клеток, он быстро гидролизуется до цистеина, который может быть включен в синтез глутатиона [7].

N-ацетилцистеин представляет собой синтетическое производное эндогенной аминокислоты L-цистеина и предшественник глутатиона, он модулирует окислительный стресс и другие патофизиологические процессы: митохондриальная дисфункция, апоптоз и воспаление, а также косвенное воздействие на нейротрансмиттеры, такие как глутамат и дофамин [9].

*In vivo* N-ацетилцистеин в основном действует как непрямой антиоксидант благодаря своему эффекту предшественника глутатиона, его вклад в удаление супероксида и пероксидов незначителен по сравнению с антиоксидантными ферментами [10]. Тем не менее нуклеофильная свободная сульфгидрильная группа N-ацетилцистеина позволяет ему действовать как прямой антиоксидант против ряда электрофильных групп окислительных радикалов [11].

Терапевтическая активность N-ацетилцистеина широко изучалась в исследованиях *in vitro* и *in vivo*, и, следовательно, он использовался в клинической практике более 50 лет. Клиническая польза N-ацетилцистеина как муколитического агента была впервые описана в 1960-х годах у пациентов с муковисцидозом. В 1970-х годах его использовали для лечения передозировки ацетаминофена (парацетамола). С 1980-х годов, в дополнение к его зарегистрированным показаниям в качестве муколитика и антидота при передозировке ацетаминофена, терапевтический потенциал N-ацетилцистеина был исследован в широком диапазоне состояний, при которых считалось, что окислительный стресс является причиной заболевания и/или фактором его прогрессирования [9].

### **Применение N-ацетилцистеина в трансплантологии**

Ишемия и реперфузионное повреждение являются неизбежным событием при органной трансплантации. Наиболее важными последствиями являются задержка функции трансплантата, увеличение продолжительности пребывания в стационаре, более высокие расходы на госпитализацию, высокий риск острого отторжения. В настоящее время в их патофизиологию вовлечено множество факторов, которые можно разделить на две разные парадигмы: гемодинамическую и иммунную. Гемодинамическая парадигма описывается как снижение доставки кислорода из-за прерывания кровотока с участием многих гормональных систем и свободных радикалов кислорода, образующихся после реперфузии [12].

Трансплантация печени является единственным эффективным методом лечения при терминальной стадии заболевания печени. Ишемия/реперфузионное повреждение во время обычного холодового хранения и консервации донорской печени является ключевым фактором, определяющим раннюю функцию трансплантата после пересадки [13, 14].

Ишемически-реперфузионное повреждение характеризуется дисфункцией митохондриальной дыхательной цепи, нарушением барьера синусоидальных эндотелиальных клеток и активацией клеток Купфера, активацией программ клеточной гибели и изменениями в экспрессии генов, таких как фактор, индуцируемый гипоксией [14]. При реперфузии митохондриальный всплеск активных форм кислорода перегружает эндогенную антиоксидантную способность и истощение АТФ углубляется, что способствует гибели клеток [15]. Поскольку ишемически-реперфузионное повреждение связано с повышенной краткосрочной и долгосрочной заболеваемостью и смертностью, поиск стратегий для эффективного его смягчения считается приоритетом исследований в области трансплантации печени [16].

Глутатион является основным эндогенным антиоксидантом, а печень является основным органом, продуцирующим его в нормальных условиях (нормотермия и нормоперфузия/оксигенация). Из-за пребывания донора в отделении интенсивной терапии и периода ишемии потенциальное внутрипеченочное истощение глутатиона может привести к меньшей способности печени преодолевать реперфузионный окислительный стресс. Синтез GSH в печени представляет собой цистеин/метионин-зависимый процесс, строго связанный с поступлением его предшественников с пищей. Экспериментальные модели на животных показали потенциальное положительное влияние инфузий N-ацетилцистеина или GSH на снижение ишемически-реперфузионного повреждения во время консервации печени в холодном состоянии [17]. Таким образом, N-ацетилцистеин имеет очень хороший профиль безопасности.

В ряде публикаций описана клиническая эффективность применения N-ацетилцистеина при трансплантации печени. Так, в 2013 году в своём исследовании D'Amico F. с соавторами показали, что применение инфузии N-ацетилцистеина во время забора печени смогло значительно улучшить выживаемость трансплантата после пересадки. Выживаемость трансплантатов через 3 и 12 месяцев составила 93% и 90% соответственно в группе получающих N-ацетилцистеин и 82% и 70% соответственно в контрольной группе ( $p=0,02$ ). Кроме того, авторы считают, что ранняя системная инфузия N-ацетилцистеина необходима для достижения желаемого эффекта, поскольку дает время печени донора пополнить свой метаболический резерв глутатиона [18].

В публикациях белорусских ученых так же имеются данные об эффективности как экспериментального, так и клинического применения ацетилцистеина в комплексе мер, направленных на уменьшение степени органного повреждения в результате развития окислительного стресса при ишемически-реперфузионной травме [19, 20].

Таким образом, применение N-ацетилцистеина в трансплантологии, в частности при пересадке почки, для купирования окислительного стресса с целью снижения количества дисфункции донорского органа и улучшения результатов лечения пациентов данного профиля является актуальным и требует проведения дальнейших клинических исследований.

### **Применение N-ацетилцистеина при неврологических заболеваниях**

Эффективность N-ацетилцистеина изучали при многих неврологических заболеваниях, включая нейродегенеративные заболевания, хроническую и невропатическую боль [9, 21]. Доклинические данные подтверждают положительное влияние N-ацетилцистеина на когнитивные функции в моделях животных с митохондриальной дисфункцией, наследственными нарушениями обмена веществ, нейротоксичностью тяжелых металлов и болезнью Альцгеймера [22, 23]. Например, исследование на мышях, у которых отсутствует транспортер глутамата типа 3 (возбуждающий переносчик аминокислот-3 [EAAT3]), показало, что N-ацетилцистеин способен снизить ухудшение памяти и обучения [24]. Помимо захвата глутамата, EAAT3 также транспортирует цистеин, субстрат, ограничивающий скорость синтеза глутатиона. Мыши, лишенные EAAT3, имеют пониженный уровень глутатиона в нейронах и находятся в состоянии окислительного стресса, характеризуются преждевременным старением мозга. Исследователи пришли к выводу, что использование в лечении N-ацетилцистеина снижало степень выраженности когнитивных нарушений, по крайней мере, частично, за счет повышения уровня глутатиона в нейронах.

Большой объем доклинических данных показал, что N-ацетилцистеин может воздействовать на центральную нервную систему (ЦНС), модулируя гомеостаз глутамата [25]. Глутамат является основным возбуждающим нейротрансмиттером в ЦНС и участвует в механизмах, зависящих

от активности синаптической пластичности, лежащих в основе процессов обучения и памяти, таких как долговременная потенция и длительная депрессия [26]. Состояния, связанные с измененным гомеостазом глутамата, включают наркоманию, хроническую боль, депрессию, шизофрению и нейродегенеративные расстройства [25], что предполагает потенциальное применение N-ацетилцистеина в качестве адъювантной терапии при этих расстройствах.

Для всех типов хронической боли, таких как ноцицептивная, воспалительная, невропатическая боль, характерно развитие ноцицептивной сенсibilизации. Это усиление передачи боли по всей нервной оси, от периферических ноцицепторов к верхним областям ЦНС, которые формируют «болевою матрицу» и кодируют перцептивные, когнитивные и эмоциональные аспекты боли. Рецепторы mGlu2 обнаружены на многих участках болевой нервной оси и негативно модулируют передачу боли в первом болевом синапсе между первичными афферентными волокнами и нейронами второго порядка в задних рогах спинного мозга [27]. Установленная роль рецепторов mGlu2 в модуляции передачи боли побудила к изучению эффектов N-ацетилцистеина на животных моделях воспалительной и невропатической боли. Так, Vernabucci с соавторами обнаружили, что N-ацетилцистеин индуцирует анальгезию в моделях воспалительной и хронической сдавливающей боли при невропатической боли [28]. Другие потенциальные механизмы, лежащие в основе действия N-ацетилцистеина на невропатическую боль, включают активацию матриксной металлопротеазы 9-го типа и снижение фосфорилирования киназы p38 MAP в спинном мозге [29, 30].

Также получены доклинические данные, подтверждающие положительное влияние N-ацетилцистеина на хроническую невропатическую боль на модели диабетической невропатии. Исследование, изучающее влияние N-ацетилцистеина на канал TRPM2 ганглия дорсального корешка у крыс с диабетом, показало предотвра-

щение усиления активности канала (приток кальция) и окислительного стресса, связанного со стрептозотоцин-индуцированным диабетом [31].

В совокупности результаты доклинических исследований на животных моделях позволяют предположить, что N-ацетилцистеин обладает потенциалом для лечения хронической невропатической боли, включая диабетическую невропатию.

Недавнее исследование на здоровых добровольцах, оценивающее влияние N-ацетилцистеина на пороги термической боли, показало, что пероральное применение лекарственного препарата способно ингибировать передачу боли, поддерживая терапевтический потенциал N-ацетилцистеина у пациентов с хронической болью [32].

Опубликованы результаты проведенного клинического рандомизированного плацебо-контролируемого пилотного исследования о влиянии комбинированной антиоксидантной терапии (N-ацетилцистеина, витамина С, витамина Е) на частоту приступов при мигрени – The MIGRANT Study [33]. Предварительные данные проведенного исследования были достаточно убедительными и показали положительное влияние комбинированной антиоксидантной терапии у пациентов с мигренью, которое выражалось в снижении частоты приступов и количества дней с головной болью умеренной и выраженной степени, снижении продолжительности мигренозных приступов. Вместе с тем авторы (Visser E. et al., 2020) отметили необходимость продолжения исследования для достоверной оценки эффективности данной терапии на большей выборке пациентов [33].

За последние несколько десятилетий несколько доклинических исследований показали потенциальную эффективность N-ацетилцистеина. Для изучения эффектов его введения было проведено несколько клинических испытаний с целью оценки стратегий терапии нейродегенеративных заболеваний.

В частности, завершено клиническое исследование пациентов с болезнью Паркинсона, которые получали стандартное

медикаментозное лечение в течение как минимум одного месяца до включения в исследование. Все участники исследования на протяжении 30 дней перорально принимали N-ацетилцистеин в дозе 6 г/день. В результате исследования отмечено увеличение цистеина, соотношения глутатион/окисленный глутатион и каталазы, в то время как значительных изменений в перекисном окислении липидов, 4-HNE и малонового диальдегида не наблюдалось. Результаты анализа, проведенного с помощью магнитно-резонансной спектроскопии, показали, что пероральное введение не оказало существенного влияния на уровень глутатиона в головном мозге. Этот аспект мог быть связан с низкой биодоступностью N-ацетилцистеина при пероральном приеме и низкой активностью глутатионредуктазы. Нежелательные явления, такие как легкое расстройство пищеварения, слюнотечение, усиление тремора от легкой до умеренной степени, замедление походки регрессировали после прекращения лечения [34]. Проведенное клиническое испытание наметило возможность использования N-ацетилцистеина в терапии нейродегенеративных заболеваний и изучения его влияния на отдельные компоненты этиопатогенеза. Вместе с тем, необходимо дальнейшее проведение научных исследований, направленных на изучении механизмов действия данного препарата [25].

### **Применение N-ацетилцистеина в офтальмологии**

Окислительный стресс является важным патогенетическим фактором дегенеративных заболеваний глаз [35]. Окислительный стресс может повреждать ткани, приводя к изменениям их структуры и функции, повышению проницаемости сосудов, микрососудистым аномалиям и неоваскуляризации [36]. В свою очередь, эти изменения могут вызывать поражение роговицы, конъюнктивы и зрительного нерва, денатурацию кристаллина хрусталика,

повышение внутриглазного давления и дегенерацию сетчатки [6].

Ферментативные и неферментативные антиоксиданты составляют защитные системы от окислительного стресса в тканях глаза. Наиболее важные ферментативные антиоксиданты включают медь/цинк (Cu/Zn)-супероксиддисмутазу, марганец (Mn)-супероксиддисмутазу, каталазу, глутатион-трансферазу, глутатионредуктазу и альдегиддегидрогеназу. В качестве неферментативных антиоксидантов аскорбиновая кислота (витамин С),  $\alpha$ -токоферол (витамин Е), глутатион, мочевая кислота, тирозин и цистеин считаются основными малыми молекулами антиоксидантов для глаз [35].

Дисбаланс между окислительным стрессом и антиоксидантной защитой способствует запуску различных механизмов патогенеза заболеваний органа зрения. Следовательно, антиоксиданты могут служить биомаркерами для прогностической диагностики, а также потенциальными терапевтическими мишенями для лечения заболеваний, связанных с окислительным стрессом [37]. Например, считается, что глутатионтрансфераза является одним из наиболее важных антиоксидантов в хрусталике [38]. В публикации Li S. с соавторами указывал, что концентрация мочевой кислоты в сыворотке значительно различается у пациентов с гипертонической ретинопатией и у пациентов с первичной закрытоугольной глаукомой [39]. Так же описано снижение уровней сывороточной общей антиоксидантной активности, супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы у пациентов с глаукомой [40]. Считается, что аскорбиновая кислота является наиболее важным антиоксидантом внутри водянистой влаги [41]. Так описано, что её концентрация в водянистой влаге у пациентов со старческой катарактой ниже, чем у людей без катаракты [42].

Корреляция между окислительным стрессом, окислительным повреждением и заболеванием глаз побудила исследователей изучить антиоксидантный подход в модулировании офтальмологических патологических состояний.

В частности, в ряде исследований были изучены эффекты местного и перорального введения N-ацетилцистеина при различной офтальмологической патологии [9]. Большинство доказательств, подтверждающих возможность использования N-ацетилцистеина в офтальмологии, получено из исследований его эффективности при пигментном ретините. Сообщалось, что местное введение N-ацетилцистеина улучшает заживление эпителия роговицы различных видов ран в исследованиях на животных и людях, особенно щелочных ожогов поверхности глаза. Кроме того, N-ацетилцистеин улучшает клинический исход синдрома сухого глаза, обладая благоприятной смазочной активностью. Местное введение до 4-х раз в день 1% или 0,1% раствора N-ацетилцистеина индуцировало значимое повышение плотности эндотелиальных клеток роговицы, что наблюдалось с помощью конфокальной микроскопии [43].

У трансгенных свиней в модели пигментного ретинита наблюдалось прогрессирующее окислительное повреждение фоторецепторов колбочек после гибели клеток палочек [44]. Исследования на нескольких мышинных моделях пигментного ретинита показали, что смесь антиоксидантов предотвращает окислительное повреждение клеток колбочек и способствует их функционированию и выживанию. Так же пероральное введение N-ацетилцистеина способствовало функционированию и выживанию колбочек в мышинной модели данной патологии [45].

Результаты доклинических исследований на животных моделях, по крайней мере частично, отражены в результатах исследований на людях. У пациентов с пигментным ретинитом наблюдается значительное снижение соотношения глутатион/глутатион дисульфид в водянистой влаге и значительное увеличение содержания карбонила белка, что свидетельствует об окислительном стрессе и окислительном повреждении глаз этих пациентов [46].

В исследовании FIGHT (2020) в 3-х когортах пациентов по 10 человек были

изучены возможность использования, дозировки и безопасность перорального применения N-ацетилцистеина, а также его влияния на некоторые параметры зрительной функции у пациентов с пигментным ретинитом [47]. Первая группа пациентов получала по 600 мг N-ацетилцистеина два раза в день в течение 3 месяцев, а затем – по 600 мг три раза в день в течение 3 месяцев; вторая группа пациентов – получала по 1200 мг N-ацетилцистеина два раза в день в течение 3 месяцев, а затем – по 1200 мг три раза в день в течение 3 месяцев. Пациенты третьей группы получали 1800 мг N-ацетилцистеина дважды в день в течение 3 месяцев, а затем – по 1800 мг 3 раза в день в течение 3 месяцев. Первичным критерием оценки была безопасность препарата, а ключевыми вторичными результатами были среднее изменение по сравнению с исходным уровнем максимально скорректированной остроты зрения, макулярной чувствительности, измеренной с помощью микропериметрии, ширины эллипсоидной зоны на 12-й и 24-й неделе исследования, а также уровни N-ацетилцистеина в водянистой влаге и в плазме крови. В результате исследования серьезных нежелательных явлений у пациентов не отмечалось. Было зарегистрировано 11 случаев возникновения побочных явлений, связанных с приемом лекарственного средства, девять из которых были связаны с желудочно-кишечным трактом. Восемь случаев были легкими и разрешились спонтанно, а три случая были умеренными, возникшими при трехкратном приеме N-ацетилцистеина в день и разрешившимися после снижения дозы до двукратного приема в день. Было установлено, что максимально переносимая доза составляет 1800 мг N-ацетилцистеина два раза в сутки. Во время приема N-ацетилцистеина участники продемонстрировали улучшение функции колбочек, при этом улучшение макулярной чувствительности наблюдалось в группе пациентов, получавших максимальные дозы лекарственного средства. Поскольку доза N-ацетилцистеина 1800 мг два раза в день очень хорошо переносилась

и продемонстрировала наибольшее улучшение макулярной чувствительности, она была выбрана в качестве дозировки для многоцентрового исследования, направленного на определение долгосрочной безопасности препарата.

Таким образом, исследование FIGHT показало, что пероральный прием N-ацетилцистеина безопасен для пациентов с пигментным ретинитом, не вызывает серьезных нежелательных явлений, а прием максимальной переносимой дозы 1800 мг два раза в день приводит к положительным результатам лечения, что выражается в постепенном улучшении остроты зрения и макулярной чувствительности и отражает улучшение функционирования колбочек. В настоящее время планируется проведение крупного плацебо-контролируемого многоцентрового клинического исследования для определения возможности длительного перорального приема N-ацетилцистеина как препарата, способствующего выживанию и функционированию колбочек, с целью уменьшения нарушения зрения у пациентов с пигментным ретинитом.

В другом проспективном рандомизированном контролируемом исследовании было показано, что пероральный прием N-ацетилцистеина в дозе 100 мг три раза в день значительно улучшал время распада флуоресцеина и состояние слизистой у пациентов с хроническим задним блефаритом (Yalcin et al., 2002). Таким образом, представленные предварительные клинические исследования предполагают, что N-ацетилцистеин может быть полезен при некоторых формах офтальмологической патологии [48, 49].

#### ***Меры предосторожности при использовании N-ацетилцистеина***

Данные клинических исследований и широкое использование в клинической практике показали, что пероральный прием N-ацетилцистеина, как правило, хорошо переносится и относительно безопасен даже в высоких дозах. Прием N-ацетилцистеина редко ассоциировался с

клинически значимыми побочными эффектами, которые чаще встречались в виде реакции со стороны органов желудочно-кишечного тракта (рвота, диарея) [9]. В очень редких случаях сообщалось о тяжелых кожных реакциях в ответ на внутривенное введение N-ацетилцистеина [50]. В некоторых исследованиях наблюдалось снижение агрегации тромбоцитов, но клиническая значимость этих результатов была неясна. N-ацетилцистеин имеет относительно благоприятный профиль с точки зрения фармакологического взаимодействия с некоторыми описанными лекарственными взаимодействиями. Введение пероральных антибиотиков и N-ацетилцистеина желательно проводить с интервалом не менее 2-х часов, поскольку их совместное введение может быть связано со снижением активности антибиотиков. Следует избегать одновременного применения N-ацетилцистеина и нитроглицерина, так как это может усугубить развитие гипотензии [51]. Есть также предположение, что ингибирование АФК может ослаблять адаптацию к физической нагрузке [52].

Вместе с тем, несмотря на достаточно хорошую безопасность и переносимость N-ацетилцистеина, рекомендуется соблюдать некоторые меры предосторожности при использовании данного препарата. Пациенты с бронхиальной астмой должны находиться под тщательным наблюдением во время лечения N-ацетилцистеином, которое следует прекратить, как только возникнет бронхоспазм. Следует соблюдать осторожность у пациентов с пептической язвой, поскольку при его использовании возможны нежелательные реакции со стороны органов желудочно-кишечного тракта. N-ацетилцистеин противопоказан пациентам с повышенной чувствительностью к основному действующему веществу или любому из вспомогательных веществ, а также при беременности и кормлении грудью.

Следует помнить, что окислительно-восстановительные реакции играют ключевую роль в сигнальных путях, участвующих в предотвращении повреждения кле-

ток и созревании клеток. В частности, было высказано предположение, что при приеме N-ацетилцистеина может возникать двухфазный ответ на дозу (эффект гормезиса). При этом высокие дозы N-ацетилцистеина и полный блок производства АФК не всегда могут быть полезными для организма [11]. Кроме того, поскольку N-ацетилцистеин легко окисляется до дисульфида, который оказывает окислительное, а не восстановительное действие, источник и форма принимаемого N-ацетилцистеина могут вызывать большую вариабельность ответа на лечение, и это следует принимать во внимание [9, 49].

### Заключение

В заключение следует отметить, что более полувековой опыт клинического применения N-ацетилцистеина показал, что использование N-ацетилцистеина эффективно, безопасно и в целом хорошо переносится. Кроме того, проведенные клинические испытания, несмотря на большую вариабельность результатов эффективности, подтверждают благоприятный профиль безопасности N-ацетилцистеина в разных клинических группах пациентов.

Следует отметить, что эффективность антиоксидантов в купировании окислительного стресса зависит от сложной синергетической сети с другими антиоксидантными молекулами, которые могут взаимодействовать в сложных окислительно-восстановительных циклах и/или восстанавливать активность друг друга. Так обстоит дело, например, с глутатионом, одним из наиболее важных эндогенных антиоксидантов в организме человека, который требует совместного присутствия других антиоксидантов, таких как витамины В2, С и Е, которые для осуществления своей активности синтезируются с использованием N-ацетилцистеина в качестве одного из его субстратов [53].

Таким образом, N-ацетилцистеин представляет собой соединение, известное антиоксидантными и противовоспалительными свойствами, которое благодаря сво-

ей активности может рассматриваться как один из компонентов адьювантной терапии в сочетании с основным этиопатогенетическим лечением.

### Библиографический список

1. Sies, H. Oxidative stress / H. Sies, C. Berndt, D.P. Jones // *Annu. Rev. Biochem.* – 2017. – Vol. 86. – P. 715-748.
2. The Eye, oxidative damage and polyunsaturated fatty acids / S.C. Saccà [et al.] // *Nutrients.* – 2018. – № 10. – P. 668.
3. Understanding oxidants and antioxidants: Classical team with new players / S.S. Ali [et al.] // *J. Food Biochem.* – 2020. – Vol. 44. – P. 13145.
4. Mirończuk-Chodakowska, I. Endogenous non-enzymatic antioxidants in the human body / I. Mirończuk-Chodakowska, A.M. Witkowska, M.E. Zujko // *Adv. Med. Sci.* – 2018. – Vol. 63. – P. 68-78.
5. Induction of oxidative stress in human aqueous and vitreous humors by Nd:YAG laser posterior capsulotomy / L. Bergandi [et al.] // *Int. J. Ophthalmol.* – 2018. – Vol. 11. – P. 1145-1151.
6. The pathomechanism, antioxidant biomarkers, and treatment of oxidative stress-related eye diseases / Y.J. Hsueh [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2022. – Vol. 23, № 3. – P. 1255.
7. 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.
8. Bavarsad Shahripour, R. N-acetylcysteine (NAC) in neurological disorders: Mechanisms of action and therapeutic opportunities / R. Bavarsad Shahripour, M.R. Harrigan, A.V. Alexandrov // *Brain Behav.* – 2014. – Vol. 4, № 2. – P. 108-122.
9. The therapeutic use of N-acetylcysteine (NAC) in medicine / R.E. Frye, [et al.] ; ed.: R.E. Frye, M. Berk. – Singapore: Springer Nature. Pharmacology, Formulations, and Adverse Effects, 2019. – 392 p.
10. 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.
11. The chemistry and biological activities of N-acetylcysteine / Y. Samuni [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2013. – Vol. 1830, № 8. – P. 4117-4129.
12. Ischemia and reperfusion injury in renal transplantation: hemodynamic and immunological paradigms / L.R. Requião-Moura [et al.] // *Einstein (Sao Paulo).* – 2015. – Vol. 13, № 1. – P. 129-135.
13. Inflammasome-mediated inflammation in liver ischemia-reperfusion injury / M.B. Jiménez-Castro [et al.] // *Cells.* – 2019. – Vol. 8, № 10. – P. 1131-1157.
14. Ischaemia-reperfusion injury in liver transplantation-from bench to bedside / Y. Zhai [et al.] // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* – 2013. – Vol. 10, № 2. – P. 79-89.
15. Moving forwards by blocking back-flow: the yin and yang of MI therapy / V.R. Pell [et al.] // *Circ Res.* – 2016. – Vol. 118, № 5. – P. 898-906.
16. Effect of a combined drug approach on the severity of ischemia-reperfusion injury during liver transplant: A randomized clinical trial / N. Meurisse [et al.] // *JAMA Netw Open.* – 2023. – Vol. 6, № 2. – P. 230819.
17. GSH attenuates organ injury and improves function after transplantation of fatty livers / S. Pratschke [et al.] // *Eur Surg Res.* – 2010. – Vol. 45. – P. 13-19.
18. Use of N-acetylcysteine during liver procurement: a prospective randomized controlled study / F. D'Amico [et al.] // *Liver Transpl.* – 2013. – Vol. 19, № 2. – P. 135-144.
19. Impact of sevoflurane and acetylcysteine on ischemia-reperfusion injury of the liver from brain-dead donor / A.E. Shcherba [et al.] // *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* – 2013. – Vol. 15, № 1. – P. 39-44 (In Russ.).
20. Методы коррекции ишемически-реперфузионного повреждения маргинальных трансплантатов печени / М.М. Савчук [и др.] // *Хирургия. Вост. Европа.* – 2014. – № 3. – С. 30-44.
21. Clinical trials of N-acetylcysteine in psychiatry and neurology: A systematic review / S. J. Deepmala [et al.] // *Neurosci. Biobehav. Rev.* – 2015. – Vol. 55. – P. 294-321.
22. N-acetyl cysteine treatment rescues cognitive deficits induced by mitochondrial dysfunction in G72/G30 transgenic mice / D.M. Otte [et al.] // *Neuropsychopharmacology.* – 2011. – Vol. 36, № 11. – P. 2233-2243.
23. N-acetylcysteine prevents spatial memory impairment induced by chronic early postnatal glutaric acid and lipopolysaccharide in rat pups / F.S. Rodrigues [et al.] // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, № 10. – P. 78332.
24. Cao, L. N-acetylcysteine reverses existing cognitive impairment and increased oxidative stress in glutamate transporter type 3 deficient mice / L. Cao, L. Li, Z. Zuo // *Neuroscience.* – 2012. – Vol. 220. – P. 85-89.
25. Tardiolo, G. Overview on the effects of n-acetylcysteine in neurodegenerative diseases / G. Tardiolo, P. Bramanti, E. Mazzon // *Molecules.* – 2018. – Vol. 23, № 12. – P. 3305.
26. Bliss, T.V. Synaptic plasticity in health and disease: Introduction and overview / T.V. Bliss, G.L. Collingridge, R.G. Morris // *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol.* – 2013. – Vol. 363. – P. 1633.
27. Chiechio, S. Modulation of chronic pain by metabotropic glutamate receptors / S. Chiechio // *Adv. Pharmacol.* – 2016. – Vol. 75. – P. 63-89.
28. N-acetyl-cysteine causes analgesia by reinforcing the endogenous activation of type-2 metabotropic glutamate receptors / M. Bernabucci [et al.] // *Mol. Pain.* – 2012. – № 8. – P. 77.
29. N-acetyl-cysteine attenuates neuropathic pain by suppressing matrix metalloproteinases / J. Li [et al.] // *Pain.* – 2017. – Vol. 157, № 8. – P. 1711-1723.

30. N-acetylcysteine downregulates phosphorylated p-38 expression but does not reverse the increased superoxide anion levels in the spinal cord of rats with neuropathic pain / A. Horst [et al.] // *Braz. J. Med. Biol. Res.* – 2017. – Vol. 50, № 2. – P. 5801.
31. Sözbir, E. Diabetes enhances oxidative stress-induced TRPM2 channel activity and its control by N-acetylcysteine in rat dorsal root ganglion and brain / E. Sözbir, M. Nazıroğlu // *Metab. Brain Dis.* – 2016. – Vol. 31, № 2. – P. 385+393.
32. N-acetyl-cysteine, a drug that enhances the endogenous activation of group-II metabotropic glutamate receptors, inhibits nociceptive transmission in humans / A. Truini [et al.] // *Mol. Pain.* – 2015. – Vol. 11. – P. 14.
33. Visser, E. Reduction in migraine and headache frequency and intensity with combined antioxidant prophylaxis (n-acetylcysteine, vitamin e, and vitamin C): a randomized sham-controlled pilot study / E. Visser, P. Drummond, J. Visser // *Pain Pract.* – 2020. – Vol. 20, № 7. – P. 737-747.
34. Repeated-dose oral N-acetylcysteine in parkinson's disease: Pharmacokinetics and effect on brain glutathione and oxidative stress / L.D. Coles [et al.] // *J. Clin. Pharmacol.* – 2018. – Vol. 58. – P. 158-167.
35. 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 // *Oxidative Med. Cell. Longev.* – 2016. – Vol. 2016. – P. 3164734.
36. Role of oxidative, nitrative, and chlorinative protein modifications in aging and age-related diseases / I. Sadowska-Bartoszyk [et al.] // *Oxidative Med. Cell. Longev.* – 2017. – Vol. 2018. – P. 3267898.
37. Umopathy, A. Antioxidant delivery pathways in the anterior eye / A. Umopathy, P. Donaldson, J. Lim // *Biomed Res. Int.* – 2013. – Vol. 2013. – P. 207250.
38. Novel roles for the lens in preserving overall ocular health / J. C. Lim [et al.] // *Exp. Eye Res.* – 2017. – Vol. 156. – P. 117-123.
39. Association of serum uric acid levels with primary open-angle glaucoma: A 5-year case-control study / S. Li [et al.] // *Acta Ophthalmol.* – 2019. – Vol. 97. – P. 356-363.
40. Relationship between oxidative stress biomarkers and visual field progression in patients with primary angle closure glaucoma / S. Li [et al.] // *Oxidative Med. Cell. Longev.* – 2020. – Vol. 2020. – P. 2701539.
41. Analysis of aqueous humor total antioxidant capacity and its correlation with corneal endothelial health / Y.T. Tsao [et al.] // *Bioeng. Transl. Med.* – 2021. – № 6. – P. 10199.
42. Quantitative metabolomic analysis of changes in the lens and aqueous humor under development of age-related nuclear cataract / V.V. Yanshole [et al.] // *Metabolomics.* – 2019. – Vol. 15. – P. 29.
43. The role of topical N-acetylcysteine in ocular therapeutics / Y. Eghtedari [et al.] // *Surv. Ophthalmol.* – 2022. – Vol. 67. – P. 608-622.
44. Oxidative damage is a potential cause of cone cell death in retinitis pigmentosa / J. Shen [et al.] // *J. Cell. Physiol.* – 2005. – Vol. 203, № 3. – P. 457-464.
45. N-Acetylcysteine promotes long-term survival of cones in a model of retinitis pigmentosa / S.Y. Lee [et al.] // *J. Cell. Physiol.* – 2011. – Vol. 226, № 7. – P. 1843-1849.
46. Altered antioxidant-oxidant status in the aqueous humor and peripheral blood of patients with retinitis pigmentosa / C. Martínez-Fernández de la Cámara [et al.] // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, № 9. – P. 74223.
47. Oral N-acetylcysteine improves cone function in retinitis pigmentosa patients in phase I trial / P.A. Campochiaro [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2020. – Vol. 130, № 3. – P. 1527-1541.
48. N-acetylcysteine in chronic blepharitis / E. Yalcin [et al.] // *Cornea.* – 2002. – Vol. 21, № 2. – P. 164-168.
49. 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.
50. N-acetylcysteine for antioxidant therapy: Pharmacology and clinical utility / S. Dodd [et al.] // *Expert Opin. Biol. Ther.* – 2008. – Vol. 8, № 12. – P. 1955-1962.
51. European Medicines Agency (EMA) Fluimucil Mucolytic (N-acetylcysteine): Summary of product characteristics [Electronic resource]: 2017. – Mode of access: – Date of access: 14.02.2019. (accessed 14 February, 2019).
52. Infusion with the antioxidant N-acetylcysteine attenuates early adaptive responses to exercise in human skeletal muscle / A.C. Petersen [et al.] // *Acta Physiol.* – 2012. – Vol. 204, № 3. – P. 382-392.
53. Antioxidant nutraceutical strategies in the prevention of oxidative stress related eye diseases / U. Rodella [et al.] // *Nutrients.* – 2023. – Vol. 15, № 10. – P. 2283.

**S.V. Zybleva, Yu.I. Rozhko, A.V. Zharikova, B.O. Kabeshev, S.L. Zyblev**

**THE ROLE N-ACETYLCYSTEINE (NAC) IN THE THERAPY OF DISEASES  
CHARACTERIZED BY OXIDATIVE STRESS (LITERATURE REVIEW)**

Oxidative stress is a ubiquitous cellular process that results in damage to various biological molecules and it is involved in the etiopathogenesis of many diseases. The sulfhydryl-containing tripeptide glutathione (GSH), which is synthesized and maintained in high concentrations in all cells, is a component of one of the defense mechanisms. N-acetylcysteine, a synthetic derivative of the endogenous amino acid L-cysteine and a precursor of GSH, has been used for several decades as a mucolytic and antidote for acetaminophen (paracetamol) poisoning. As a mucolytic, N-acetylcysteine breaks the disulfide bonds of highly cross-linked mucins, thereby reducing the viscosity of the mucus. As an antidote for acetaminophen poisoning, N-acetylcysteine restores the hepatic GSH pool depleted during drug detoxification. More recently, enhance knowledge of N-acetylcysteine's mechanisms of action has expanded its clinical use. This publication presents an overview of the most relevant and recent data on the clinical use of N-acetylcysteine in transplantology, neurology and ophthalmology.

**Key words:** *antioxidant, glutathione, N-acetylcysteine, oxidative stress*

*Поступила 04.08.23*