

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ N-АЦЕТИЛЦИСТЕИНА В КАЧЕСТВЕ НЕФРОПРОТЕКТОРА У ПАЦИЕНТОВ С СОЧЕТАННОЙ ТРАВМОЙ И ДРУГИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ДАННОГО ВЕЩЕСТВА

И.А.Мизиев¹, М.Х.Махов¹, А.Б.Губжокова¹, А.А.Карданов¹, Л.Д.Карданова¹

¹ ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова», Нальчик, Россия

Резюме. Цели исследования – проанализировать широкий спектр опубликованных данных; изучить биологическую активность и биодоступность N-ацетилцистеина (N-АЦ) и возможность применения препарата в клинической практике для ликвидации окислительного стресса и реакций воспаления при патологических состояниях и нозологиях; изучить его терапевтическую эффективность при почечной дисфункции у пациентов с сочетанной травмой.

Материалы и методы исследования. Материалы исследования – научные публикации по указанным проблемам. Метод исследования – аналитический.

Результаты исследования и их анализ. Представлен обзор отечественной и иностранной литературы, посвященной роли N-ацетилцистеина в коррекции окислительного стресса и защите от свободных радикалов. Показана большая роль N-ацетилцистеина для восполнения внутриклеточного содержания глутатиона – основного антиоксиданта клетки, а также потенциальная возможность применения N-ацетилцистеина в клинической практике при различных патологиях и заболеваниях. Обзор результатов большого количества исследований позволяет сделать вывод, что данное фармакологическое вещество является весьма перспективным средством для восполнения внутриклеточного содержания глутатиона и может быть использовано в комплексной терапии целого ряда заболеваний.

Ключевые слова: N-ацетилцистеин, клиническое использование, нефропротективная терапия, окислительный стресс, пациенты с сочетанной травмой, система глутатиона, фармакологические аспекты

Конфликт интересов. Авторы статьи подтверждают отсутствие конфликта интересов

Для цитирования: Мизиев И.А., Махов М.Х., Губжокова А.Б., Карданов А.А., Карданова Л.Д. Перспективы применения N-ацетилцистеина в качестве нефропротектора у пациентов с сочетанной травмой и другие фармакологические аспекты клинического использования данного вещества // Медицина катастроф. 2023. №2. С. 45-50. <https://doi.org/10.33266/2070-1004-2023-2-45-50>

PROSPECTS OF N-ACETYLCYSTEINE USE AS A NEPHROPROTECTOR IN PATIENTS WITH CONCOMITANT TRAUMA AND OTHER PHARMACOLOGICAL ASPECTS OF CLINICAL USE OF THIS SUBSTANCE

I.A. Miziev¹, M.Kh. Makhov¹, A.B. Gubzhokova¹, A.A. Kardanov¹, L.D. Kardanova¹

¹ Kabardino-Balkarian State University named after H.M. Berbekov, Nal'chik, Russian Federation

Summary. Objectives of the study were to analyze a wide range of published data; to study biological activity and bioavailability of N-acetylcysteine (N-AC) as well as a possibility of using the drug in clinical practice to eliminate oxidative stress and inflammatory reactions in pathological conditions and nosologies; to study its therapeutic effectiveness in renal dysfunction in patients with concomitant trauma.

Study materials and methods. Materials of research: scientific publications on the specified problems. Research method: analytical. **Results of the study and their analysis.** A review of domestic and foreign literature on the role of N-acetylcysteine in correction of oxidative stress and protection against free radicals is presented. The great role of N-acetylcysteine for the replenishment of the intracellular content of glutathione, the main cellular antioxidant, as well as the potential possibility of using N-acetylcysteine in clinical practice for various pathologies and diseases is investigated. Review of the results of a large number of studies leads the authors to the conclusion that this pharmacological substance is a very promising means for replenishing the intracellular content of glutathione and can be used in the treatment of a number of diseases.

Key words: clinical use, glutathione system, N-acetylcysteine, nephroprotective therapy, oxidative stress, patients with concomitant trauma, pharmacological aspects

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest

For citation: Miziev I.A., Makhov M.Kh., Gubzhokova A.B., Kardanov A.A., Kardanova L.D. Prospects of N-Acetylcysteine Use as a Nephroprotector in Patients with Concomitant Trauma and other Pharmacological Aspects of Clinical Use of this Substance. *Meditsina Katastrof* = Disaster Medicine. 2023;2:45-50 (In Russ.). <https://doi.org/10.33266/2070-1004-2023-2-45-50>

Контактная информация:

Мизиев Исмаил Алимович – докт. мед. наук, профессор; декан медицинского факультета, зав. кафедрой факультетской и эндоскопической хирургии ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова»

Адрес: Россия, 360004, Кабардино-Балкарская Республика, г. Нальчик, ул. Чернышевского, д. 173

Тел.: +7 (8662) 42-25-60

E-mail: kfeh@yandex.ru

Contact information:

Ismail A. Miziev – Dr. Sc. (Med.), Professor; Dean of the Faculty of Medicine, Department of Faculty and Endoscopic Surgery of the Kabardino-Balkarian State University named after H.M. Berbekov

Address: 173, Chernyshevskogo str., Nal'chik, 360004, Russia

Phone: +7 (8662) 42-25-60

E-mail: kfeh@yandex.ru

Введение. В последние годы в мире наблюдается стремительный рост травматизма. Из данных статистики известно, что в общем числе пострадавших с травмами доля пациентов с множественными и сочетанными повреждениями доходит до 25%, а летальность в этой группе – до 70%. Инвалидизация среди выздоровевших составляет 4,6–5,7 чел. на 100 тыс. работающих. В основе всех изменений, происходящих на фоне травматического воздействия, лежат сложные процессы и патофизиологические реакции всех систем организма. Данную проблему необходимо рассматривать в пределах учения о травматической болезни, учитывая сложность синдромов, возникающих как ответная реакция организма на повреждение. Основными причинами высокой летальности и инвалидизации среди пострадавших с сочетанными и множественными травмами можно считать степень тяжести повреждения, трудности выполнения быстрой диагностики и лечения пострадавших. При развитии травматической болезни в патологический процесс вовлекаются все жизненно важные органы и системы. В частности, в патогенезе травматической болезни одно из ведущих мест занимают процессы, происходящие в почках спустя несколько часов после получения сочетанной травмы [1–3]. Окислительный стресс с прогрессирующим истощением внутриклеточного запаса глутатиона как ведущего антиоксиданта является основной причиной повреждения структурной единицы почки – нефрона. В связи с этим возникает вопрос о ранней диагностике почечных повреждений и ранней профилактике развития патологических процессов в нефроне.

Цели исследования – проанализировать широкий спектр опубликованных данных; изучить биологическую активность и биодоступность N-ацетилцистеина (N-АЦ) и возможность применения препарата в клинической практике для ликвидации окислительного стресса и реакций воспаления при патологических состояниях и нозологиях; изучить терапевтическую эффективность N-АЦ при почечной дисфункции у пациентов с сочетанной травмой.

Материалы и методы исследования. Материалы исследования – научные публикации по указанным проблемам. Метод исследования – аналитический.

Результаты исследования и их анализ. В настоящее время окислительный стресс рассматривается как один из основных и универсальных способов нарушения целостности биологических соединений – ДНК и/или РНК, жиров, протеинов. Миграция антиоксидантов сквозь поврежденную клеточную стенку, расстройства обмена глутатиона (GSH), понижение активности антиоксидантных энзимов и соединений с низкой молекулярной массой обуславливают генерацию оксидативного стресса [4–6]. Свободные радикалы в виде активных форм кислорода (АФК) влияют на редокс-чувствительные факторы транскрипции (NF- κ B, AP-1) – [4, 7]. В результате последние обуславливают экспрессию генов, отвечающих за синтез цитокинов воспаления, хемокинов,

энзимов, субстанций адгезии, что и генерирует механизм бесконтрольной реакции воспаления, в том числе в почках, в которых степень воспалительного процесса коррелирует с оксидативным стрессом [5, 6, 8].

В антиоксидантной защите клетки основную роль играет система глутатиона: глутатион и глутатионзависимые энзимы – глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза, глутатион-S-трансфераза. В свою очередь, глутатион является базовым антиоксидантом эндогенного происхождения, который играет главную роль в защите клетки от свободных радикалов, нейтрализации и биологической трансформации ксенобиотиков, связывании эндогенных соединений [5, 9].

Противовоспалительное и антиоксидантное действие глутатиона реализуется с помощью ликвидации свободных радикалов и соединений азота, нормального функционирования антиоксидантов-энзимов, где GSH выступает в качестве основы этих ферментов. Помимо этого он поддерживает такие антиоксидантные вещества, поступающие извне в активных формах, как витамины С и Е. Глутатион также участвует в активации генетических механизмов антиоксидантной протекции посредством протеинового S-глутатионирования и взаимодействия с элементами антиоксидантной реакции генов [5, 9, 10].

В ходе исследований было выяснено, что при развитии заболеваний, сопровождающихся окислительным стрессом, независимо от их этиологии, происходит значимое снижение внутриклеточного содержания глутатиона, что, в свою очередь, существенно усугубляет функциональную способность клеток [5, 6].

Вследствие особенно неблагоприятной фармакокинетики, низкой биодоступности *per os*, быстрого выведения из организма при парентеральном применении и затрудненной проницаемости через клеточную стенку запасы GSH не могут восполняться извне. Клетка синтезирует глутатион *de novo* из трех аминокислот – глицина, глутамата и цистеина. Скорость образования глутатиона ограничивает лимитирующее звено – цистеин, наличие тиольной группы в котором и обуславливает биохимическую активность GSH. В связи с тем, что цистеин произвольно распадается в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) и сыворотке крови, а также в связи с быстрым окислением до цистина и наличием токсичности в высоких дозах – прямое восполнение недостатка этой аминокислоты не представляется возможным [11, 12].

Нехватка цистеина влечет за собой недостаточность глутатиона в клетке, что обнаруживается при многих патологических состояниях. Это необходимо учитывать при патогенетическом лечении для нормализации внутриклеточного содержания GSH, так как он является основным антиоксидантом клетки [12–14]. Из этого следует, что биологические вещества, которые в организме расщепляются с высвобождением цистеина, могут применяться в качестве его предшественников с целью повышения содержания концентрации глутатиона в клетке.

Опубликованные данные говорят о том, что в настоящее время наиболее эффективным средством для ликвидации нехватки глутатиона в клетке является N-ацетилцистеин. Активный ацетил – радикал молекулы N-АЦ, соединенный с аминогруппой – может решать значимую проблему транспортировки цистеина внутрь клетки при воздействии на нее свободных форм кислорода. Отсюда возникает повышенный интерес к исследованию биологической активности, а также терапевтического эффекта N-АЦ при его применении при различных патологических состояниях и нозологиях [12–14].

Анализ научных публикаций показал, что для восполнения резервов клеточного глутатиона одно время применялся как сам глутатион, так и его синтезированные предшественники. В связи с тем, что GSH при приеме внутрь разрушается в ЖКТ ферментом γ -глутамилтранспептидазой, использование самого глутатиона для пополнения его запасов в клетке не было оправданным [15]. Кроме того, при парентеральном применении глутатион обладает укороченным периодом (менее трех минут) полувыведения и – в связи с затрудненной транспортировкой в клетку – низкой биологической доступностью [15, 16].

Так как перспективны применения GSH и цистеина в качестве непосредственных фармакологических препаратов отсутствовали, ученые обратили внимание на N-ацетилцистеин – ацетилированное производное L-цистеина [12–14, 17].

Противовоспалительные, антиоксидантные, иммуномодулирующие, детоксицирующие эффекты N-АЦ стали интенсивно изучаться в клинической и экспериментальной медицине с 80-х гг. XX в. Повышению относительной устойчивости к окислению до дисульфида и уменьшению способности вступать в реакции данного тиола способствовала замена иона водорода в аминогруппе остатком уксусной кислоты – N-АЦ. В связи с небольшими размерами, пониженным зарядом и уменьшенной полярностью молекулы N-АЦ, в отличие от цистеина, способен к ускоренному проникновению через клеточную стенку. Кроме того, по сравнению с цистеином, молекула N-АЦ в 10 раз более стабильна, а также менее токсична и растворима [12, 13, 18]. Реакция деацетилирования N-АЦ возможна и в межклеточном пространстве с последующей транспортировкой цистеина в клетку. В случае приема N-АЦ внутрь последний подвергается метаболизму в печени, а цистеин, который высвобождается, участвует в образовании глутатиона в клетках печени. Через мембранный транспортный способ проникновения глутатион попадает в общий кровоток, восполнив запасы GSH в печени. Было выяснено, что при окислительном стрессе вследствие образования водных каналов, проходимых как для ионов, так и для молекул, возрастает способность N-АЦ проникать в клетку [12, 13, 17, 18].

В некоторых исследованиях указывалось на еще один непрямой дополнительный способ восполнения глутатиона ацетилцистеином – N-АЦ может повышать уровень свободного цистеина в результате биологических реакций обмена с цистеином, который соединен с протеинами сыворотки крови и тканей. Имеются научные работы, в которых рассматривается быстрое высвобождение собственного, связанного с протеинами, цистеина при внутривенном использовании N-АЦ [19, 20].

Парентеральный способ введения N-АЦ позволяет обеспечить достаточно высокий – до уровня миллимоль – уровень данного вещества в сыворотке крови в обход его значительного метаболизма в печени и стенке кишечника [18, 21].

Необходимо отметить, что N-АЦ применим в большом спектре терапевтических воздействий. У него практически нет токсичности, он не накапливается в организме, экскретируется почками неактивными метаболитами и только его небольшая часть выводится кишечником в неизменном виде [22].

Как считает большинство исследователей, N-АЦ – наиболее подходящее и перспективное вещество для транспортировки цистеина внутрь клетки с целью пополнения запасов основного антиоксиданта клетки – GSH в клинических условиях при патологических состояниях, связанных с воспалительным процессом и окислительным стрессом [12–14, 17, 18].

Ацетилцистеин N-АЦ обладает способностью выступать как прямой и непрямой антиоксидант. Прямой антиоксидантный эффект характеризуется непосредственной нейтрализацией активных форм кислорода (АФК) путем вступления в реакции с электрофильными группами АФК с помощью активной тиольной группы остатка цистеина. Очень быстро и эффективно происходит реакция N-АЦ с супероксидным гидроксильным радикалом (ОН) и радикалом гипохлорной кислоты (HOCl) – [23, 24]. Помимо этого N-АЦ является «сборщиком» таких активных форм кислорода, как оксид азота (NO), а также пероксинитрита (ONOO). Взаимодействие N-АЦ с пероксидом водорода (H₂O₂) и супероксид-анионом в физиологических условиях – минимальное, так как клетка обладает специфичными энзимными антиоксидантами – каталаза и супероксиддисмутаза – которые могут нейтрализовать их гиперпродукцию. Однако такие свободные радикалы, как гидроксильный радикал (ОН) и радикал гипохлорной кислоты (HOCl), обладающие высокой агрессивностью и токсичностью, не имеют направленных на них нейтрализующих клеточных веществ. Это еще раз указывает на большое значение N-АЦ для обезвреживания данных радикалов. Необходимо отметить, что опосредованное антиоксидантное действие N-АЦ связано со скоростью восполнения содержания в клетках глутатиона – основного внутриклеточного антиоксиданта, обладающего разнонаправленными и универсальными функциями [12, 13, 17, 18, 23].

Основной продуцент клеточной энергии в виде АТФ – это митохондрии, потребляющие большое количество внутриклеточного кислорода. Парадоксально, но митохондрии являются самым сильным источником синтеза активных форм кислорода и азота, хотя в то же время данные органеллы являются и самыми уязвимыми к их повреждающему действию. В связи с избирательной проницаемостью мембран митохондрий фармакологическое влияние на окислительный стресс затруднено. Большие молекулы белков ферментов – антиоксидантов (супероксиддисмутаза, каталаза) не могут проходить даже через плазматическую стенку клеток. С учетом этого, их внутривенное введение для связывания свободных радикалов – неэффективно. Ацетилцистеин N-АЦ обладает способностью восстанавливать внутриклеточное содержание глутатиона – главного антиоксиданта митохондрий, в которых отсутствует фермент каталаза [25, 26].

В свою очередь глутатион образуется только в цитоплазме, из которой поступает в такие органеллы, как митохондрии (30%), эндоплазматический ретикулум, ядро и пероксисомы. В самих митохондриях образования глутатиона не происходит в связи с его поступлением из цитоплазмы. Изучение N-АЦ *in vitro* выявило, что наличие активной тиольной группы способно изменять функцию и структуру протеинов посредством изменений его формы [13, 14, 16, 19].

Повышение концентрации восстановленного глутатиона в клетках является одним из основных механизмов воздействия N-АЦ на окислительно-восстановительный потенциал системы GSH. Благодаря N-АЦ пополнение запасов глутатиона происходит посредством доставки в клетку цистеина, а также путем активации процессов вытеснения глутатиона из содержащихся в них дисульфидов. Применение N-АЦ приводит быстрому восполнению резервов глутатиона, увеличению антиоксидантной активности таких ферментов, как глутатион-S-трансфераза, глутатионредуктаза, глутатионпероксидаза, каталаза [27].

Профилактическое использование N-АЦ в терапевтических целях до запуска механизмов окислительного стресса способствует блокировке апоптоза клеток, который был индуцирован прооксидантами [12, 13].

Таким образом, можно сделать вывод, что под влиянием N-АЦ в клетках меняется соотношение концентрации глутатиона и глутатиона дисульфида, выступающее определяющим фактором в борьбе с окислительным стрессом, а также констатировать возможность использования N-АЦ в регуляции борьбы со свободными радикалами [12–14, 16, 24, 26].

В клетке имеются механизмы, которые, при действии внешних факторов, изменяют величину отношения между внутриклеточными концентрациями доноров и акцепторов электронов (восстановителями и окислителями) только в определенных пределах, т.е. поддерживают редокс-гомеостаз. Ведущую роль в регуляции редокс-потенциала играют такие основные редокс-чувствительные факторы транскрипции, как NF- κ B и Nrf2. Связанный с NF-E2 фактор 2 (Nrf2) является важным фактором транскрипции, регулирующим экспрессию генов детоксикации и антиоксидантной защиты в печени. Он активируется в ответ на окислительный стресс и индуцирует экспрессию своих целевых генов путем связывания с элементом антиоксидантного ответа. Транскрипционный фактор NF- κ B (ядерный фактор «каппа-би»; англ. – nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF- κ B) – универсальный фактор транскрипции, контролирующий экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла. Установлено, что сигнальные пути Nrf2 и NF- κ B тесным образом связаны друг с другом. Повышение уровня NF- κ B угнетает экспрессию Nrf2 и наоборот. Таким образом, при блокировке активности NF- κ B опосредовано образуются возможности для активации Nrf2 [28].

Исследования показали, что N-АЦ угнетает убиквитинацию и деградацию протеина I- κ B (ингибитор активности NF- κ B), что приводит к блокированию активации NF- κ B и его транслокации в ядре. Это препятствует соединению NF- κ B с ARE ДНК. Такая способность N-АЦ тормозить NF- κ B имеет большое значение в терапии COVID-19, поскольку позволяет купировать «цитокиновый шторм». Данный факт говорит о том, что N-АЦ является одним из наиболее перспективных фармакологических средств по данному направлению [29].

Влияние N-АЦ на ликвидацию воспалительного процесса обусловлено еще и тем, что он уменьшает синтез цитокинов – предшественников воспаления (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α , CCL5 и CXCL10) и хемотоксическое перемещение моноцитов, а также влияет на концентрацию С-реактивного белка (СРБ) и ферритина, снижая её [30, 31].

В исследованиях *in vitro* и *in vivo* было обнаружено, что N-АЦ приводит к разрушению бактериальных конгломератов-биопленок [32].

В ходе эксперимента было установлено, что N-АЦ способен стимулировать регенерацию при заживлении ран, оказывать бактериостатическое влияние на микробиоту раневой поверхности, снижая выраженность реакции воспаления [32].

Доказано, что N-АЦ обладает такими свойствами, как цитопротекция, репарация и противоопухолевое действие. Указанные свойства являются результатом включения ряда механизмов, приводящих: к уменьшению генотоксического влияния активных форм кислорода; стимулированию репарации ДНК; моделированию обмена веществ; торможению трансформации клеток; к регулированию апоптоза и модуляции путей антиоксидантной активности [25, 33].

Применение N-АЦ в качестве цитопротектора для профилакирования контраст-индуцированной нефропатии при ангиографии, операциях в кардиологической практике, сосудистой хирургии является новым способом профилактики указанной патологии. Инновационным методом является использование N-АЦ в терапевтических схемах острого повреждения и хронической болезни почек [12–15].

В клинике применение N-АЦ приводит к снижению содержания ФНО- α , ИЛ-8, ИЛ-6, ИЛ-1 β у пациентов с септическим шоком, а также у пациентов, проходящих курс программного гемодиализа [34].

Антиоксидант N-АЦ связывает свободные радикалы, вызывающие массу повреждений, в том числе повреждения канальцев почек; взаимодействует с эндотелием, действуя как расслабляющий фактор и тем самым повышая капиллярный кровоток. Кроме того, N-АЦ увеличивает уровень цГМФ, действует как вазодилатор и ингибитор агрегации тромбоцитов. Все вышеуказанное обеспечивает нефропротективное действие N-АЦ в периоперационном периоде у пациентов с сочетанной травмой, подтверждающееся низким уровнем сывороточного цистатина С. N-АЦ снижает степень реакции воспаления организма, следствием чего является уменьшение секреции сывороточного цистатина С с его последующим полным расходом в почках [35–38].

N-АЦ оказывает антиоксидантное действие, обусловленное наличием SH-группы, способной нейтрализовать электрофильные окислительные токсины. Ацетилцистеин легко проникает внутрь клетки, деацетируется до L-цистеина, из которого синтезируется внутриклеточный глутатион. Глутатион – высокореактивный трипептид, мощный антиоксидант, цитопротектор, улавливающий эндогенные и экзогенные свободные радикалы и токсины. Ацетилцистеин предупреждает истощение и способствует повышению синтеза внутриклеточного глутатиона, участвующего в окислительно-восстановительных процессах клеток, и, таким образом, способствует детоксикации вредных веществ. Предохраняет альфа 1-антитрипсин (ингибитор эластазы) от инактивирующего воздействия НОС1 – окислителя, вырабатываемого миелопероксидазой активных фагоцитов. Обладает также противовоспалительным действием за счет подавления образования свободных радикалов и активных кислородсодержащих веществ, способствующих развитию воспаления в почечной паренхиме) [39–44].

Заключение

Учитывая множество новых данных, которые были получены в экспериментах *in vivo* и *in vitro*, с применением N-АЦ увеличился перечень клинических направлений использования этого препарата за счет его значительных противовоспалительных, антибактериальных, противовирусных,

антиоксидантных, иммуномодулирующих, детоксикационных, цитопротекторных и противоопухолевых качеств [45].

Применение N-ацетилцистеина для нефропротективного лечения позволяет: уменьшить выраженность поврежденных составляющих нефрона; снизить риск осложнений в послеоперационном периоде, связанных с нарушением функции почек в отдаленном периоде после операции; уменьшить водно-электролитный и азотистый дисбаланс; повысить качество жизни пациентов с сочетанной травмой.

N-ацетилцистеин не является универсальным средством от всех болезней, но все исследования подтверждают, что он эффективен при окислительном стрессе с истощени-

ем внутриклеточного GSH и всех патологических состояниях, связанных с ним. Важно отметить, что чем раньше пациент получит N-ацетилцистеин, тем эффективнее его действие и ожидаемый положительный результат.

Следует отметить, что в настоящее время N-ацетилцистеин является эффективным антиоксидантом. Его применение открывает большие перспективы как при проведении экспериментальных работ, так и в клинической практике при его использовании в качестве дополнительного лекарственного средства в комплексной терапии различных патологий, в том числе в качестве нефропротектора у пациентов с сочетанной травмой.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Мизиев И.А., Махов М.Х. Исследование сывороточной концентрации цистатина С для мониторинга скорости клубочковой фильтрации с целью ранней диагностики острого повреждения почек у больных с сочетанной травмой // Урология. 2017. № 5. С. 48-51.
2. Мизиев И.А., Махов М.Х. Диагностика острого повреждения почек на ранних этапах лечения пострадавших от сочетанной травмы с помощью высокоточного биомаркера цистатина С // Перспективные инновационные проекты молодых ученых: Матер. VII Всерос. конф. студентов, аспирантов и молодых ученых. Нальчик, 2017. С. 171-174.
3. Мизиев И.А., Махов М.Х. Цистатин С в ранней диагностике острой почечной недостаточности у больных с сочетанной травмой // Вестник Российской академии естественных наук. 2018. № 1. С. 51-55.
4. 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. No. 2016. P. 3164734. doi:10.1155/2016/3164734.
5. Ung L., Pattamatta U., Carni N., Wilkinson-Berka J.L., Geraldiew G., Whiteet A.J.R. Oxidative Stress and Reactive Oxygen Species: a Review of their Role in Ocular Disease // Clinical Sci. 2017. V.131, No. 4. P. 2865-2883. doi: 10.1042/CS20171246.
6. Yadav U.C., Kalariya N.M., Ramana K.V. Emerging Role of Antioxidants in the Protection of Uveitis Complications // Curr. Med. Chem. 2011. V.18, No. 6. P. 931-942. doi: 10.2174/092986711794927694.
7. Rajendran N.K., George B.P., Chandran R., Tynga I.M., Houreld N., Abrahamse H. The Influence of Light on Reactive Oxygen Species and NF- κ B in Disease Progression // Antioxidants (Basel). 2019. V.8, No. 640. P. 1-16. doi: 10.3390/antiox8120640.
8. Chatterjee S. Oxidative Stress, Inflammation, and Disease Ch. 2 // Oxidative Stress and Biomaterials / Ed. Dziubla T., Butterfield D.A. London, 2016. P. 35-58. doi: 10.1016/b978-0-12-803269-5.00002-4.
9. Pavarino E.C., et al. Glutathione: Biosynthesis and Mechanism of Action. Ch. 1 // Glutathione. Biochemistry, Mechanisms of Action and Biotechnological Implications / Ed. Labrou N., Fletmetakis E. New York, 2013. P. 1-34.
10. Зенков Н.К., Колпаков А.Р., Меньшикова Е.Б. Редокс-чувствительная система Keap1/Nrf2/ARE как фармакологическая мишень при сердечно-сосудистой патологии // Сибирский научный медицинский журнал. 2015. Т.35. № 5. С. 5-25.
11. Bachhawat A.K., Yadav S. The Glutathione Cycle: Glutathione Metabolism Beyond the γ -Glutamyl Cycle // IUBMB Life. 2018. V.70, No. 7. P. 585-592. doi: 10.1002/iub.1756.
12. Rushworth G.F., Megson J.L. Existing and Potential Therapeutic Uses for N-Acetylcysteine: the Need for Conversion to Intracellular Glutathione for Antioxidant Benefits // Pharmacol Ther. 2014. V.141, No. 2. P. 150-159. doi: 10.1016/j.pharmthera.2013.09.006.
13. Samuni Y., Goldstein S., Dean O.M., Berk M. The Chemistry and Biological Activities of N-Acetylcysteine // Biochim Biophys Acta. 2013. V. 1830, No. 8. P. 4117-4129. doi: 10.1016/j.bbagen.2013.04.016.
14. Atkuri K.R., Mantovani J.J., Herzenberg L.A., Herzenberg L.A. N-Acetylcysteine – a Safe Antidote for Cysteine/Glutathione Deficiency // Curr. Opin. Pharmacol. 2007. V.7, No. 4. P. 355-339. doi: 10.1016/j.coph.2007.04.005.
15. Wu F., Fang Y.-Z., Yang S., Lupton J. Glutathione Metabolism and Its Implications for Health // J. Nutr. 2004. V.134, No. 4. P. 489-492. doi: 10.1093/jn/134.3.489.
16. Cacciatore I., Cornacchia C., Pinnen F., Mollica A., Di Stefano A. Prodrug Approach for Increasing Cellular Glutathione Levels // Molecules. 2010. V.15, No. 3. P. 1242-1264. doi: 10.3390/molecules15031242.
17. Raghu G., Berk M., Campochiaro P.A., Jaeschke H., Marenzi G., Richeldi L., Wen F.-Q., Nicoletti F., Calverley P.M.A. The Multifaceted Therapeutic Role of N-Acetylcysteine (NAC) in Disorders Characterized by Oxidative Stress // Curr. Neuropharmacol. 2021. V.19, No. 8. P. 1202-1224. doi: 10.2174/1570159X19666201230144109.
18. Tenório M.C.D.S., Graciliano N.G., Moura F.A., de Oliveira A.C.M., Goulart M.O.F. N-Acetylcysteine (NAC): Impacts on Human Health // Antioxidants (Basel). 2021. V.10, No. 6. P. 967. doi: 10.3390/antiox10060967.
19. Radtke K.K., Coles L.D., Mishra U., Orchard P.J., Holmay M., Cloyd J.C. Interaction of N-Acetylcysteine and Cysteine in Human Plasma // J. Pharm. Sci. 2012. V.101, No. 12. P. 4653-4659. doi: 10.1002/jps.23325.
20. Zhou J., Coles L.D., Kartha R.V., Nash N., Mishra U., Lund T.C., Cloyd J.C. Intravenous Administration of Stable-Labeled N-Acetylcysteine Demonstrates an Indirect Mechanism for Boosting Glutathione and Im-

REFERENCES

1. Miziyeve I.A., Makhov M.Kh. Investigation of Serum Cysteine Concentration to Monitor Glomerular Filtration Rate for Early Diagnosis of Acute Kidney Injury in Patients with Combined Trauma. *Urologiya = Urology*. 2017;5:48-51 (In Russ.).
2. Miziyeve I.A., Makhov M.Kh. Diagnosis of Acute Kidney Injury in the Early Stages of Treatment of Patients with Concomitant Trauma Using a High-Precision Biomarker of Cystatin C. *Perspektivnyye Innovatsionnyye Proekty Molodykh Uchenykh = Promising Innovative Projects of Young Scientists. Materials of the VII All-Russian Conference of Students, Post-graduates and Young Scientists. Nalchik Publ.*, 2017. P. 171-174 (In Russ.).
3. Miziyeve I.A., Makhov M.Kh. Cystatin C in The Early Diagnosis of Acute Renal Failure in Patients with Concomitant Injury. *Vestnik Rossiyskoy Akademii Estestvennykh Nauk = Bulletin of the Russian Academy of Natural Sciences*. 2018;1:51-55 (In Russ.).
4. 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.
5. Ung L., Pattamatta U., Carni N., Wilkinson-Berka J.L., Geraldiew G., Whiteet A.J.R. Oxidative Stress and Reactive Oxygen Species: a Review of Their Role in Ocular Disease. *Clinical Sci.* 2017;131;4:2865-2883. doi: 10.1042/CS20171246.
6. Yadav U.C., Kalariya N.M., Ramana K.V. Emerging Role of Antioxidants in the Protection of Uveitis Complications. *Curr. Med. Chem.* 2011;18;6:931-942. doi: 10.2174/092986711794927694.
7. Rajendran N.K., George B.P., Chandran R., Tynga I.M., Houreld N., Abrahamse H. The Influence of Light on Reactive Oxygen Species and NF- κ B in Disease Progression. *Antioxidants (Basel)*. 2019;8;640:1-16. doi: 10.3390/antiox8120640.
8. Chatterjee S. Oxidative Stress, Inflammation, and Disease Ch. 2. *Oxidative Stress and Biomaterials*. Ed. Dziubla T., Butterfield D.A. London, 2016. P. 35-58. doi: 10.1016/b978-0-12-803269-5.00002-4.
9. Pavarino E.C., et al. Glutathione: Biosynthesis and Mechanism of Action. Ch. 1. *Glutathione. Biochemistry, Mechanisms of Action and Biotechnological Implications*. Ed. Labrou N., Fletmetakis E. New York, 2013. P. 1-34.
10. Zenkov N.K., Kolpakov A.R., Menshchikova E.B. Keap1/Nrf2/ARE Redox-Sensitive System as a Pharmacological Target in Cardiovascular Diseases. *Sibirskiy Nauchnyy Meditsinskiy Zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2015;35;5:5-25 (In Russ.).
11. Bachhawat A.K., Yadav S. The Glutathione Cycle: Glutathione Metabolism Beyond the γ -Glutamyl Cycle. *IUBMB Life*. 2018;70;7:585-592. doi: 10.1002/iub.1756.
12. Rushworth G.F., Megson J.L. Existing and Potential Therapeutic Uses for N-Acetylcysteine: the Need for Conversion to Intracellular Glutathione for Antioxidant Benefits. *Pharmacol Ther.* 2014;141;2:150-159. doi: 10.1016/j.pharmthera.2013.09.006.
13. Samuni Y., Goldstein S., Dean O.M., Berk M. The Chemistry and Biological Activities of N-Acetylcysteine. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1830;8:4117-4129. doi: 10.1016/j.bbagen.2013.04.016.
14. Atkuri K.R., Mantovani J.J., Herzenberg L.A., Herzenberg L.A. N-Acetylcysteine – a Safe Antidote for Cysteine/Glutathione Deficiency. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2007;7;4:355-339. doi: 10.1016/j.coph.2007.04.005.
15. Wu F., Fang Y.-Z., Yang S., Lupton J. Glutathione Metabolism and Its Implications for Health. *J. Nutr.* 2004;134;4:489-492. doi: 10.1093/jn/134.3.489.
16. 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.
17. Raghu G., Berk M., Campochiaro P.A., Jaeschke H., Marenzi G., Richeldi L., Wen F.-Q., Nicoletti F., Calverley P.M.A. 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.
18. Tenório M.C.D.S., Graciliano N.G., Moura F.A., de Oliveira A.C.M., Goulart M.O.F. N-Acetylcysteine (NAC): Impacts on Human Health. *Antioxidants (Basel)*. 2021;10;6:967. doi: 10.3390/antiox10060967.
19. Radtke K.K., Coles L.D., Mishra U., Orchard P.J., Holmay M., Cloyd J.C. Interaction of N-Acetylcysteine and Cysteine in Human Plasma. *J. Pharm. Sci.* 2012;101;12:4653-4659. doi: 10.1002/jps.23325.
20. Zhou J., Coles L.D., Kartha R.V., Nash N., Mishra U., Lund T.C., Cloyd J.C. Intravenous Administration of Stable-Labeled N-Acetylcysteine Demonstrates an Indirect Mechanism for Boosting Glutathione and Im-

- proving Redox Status // *J. Pharm Sci.* 2015. V.104, No. 8. P. 2619-2626. doi: 10.1002/jps.24482.
21. Shi Z., Puyo C.A. N-Acetylcysteine to Combat COVID-19: An Evidence Review // *Ther Clin. Risk Manag.* 2020. No. 16. P. 1047-1055. doi: 10.2147/TCRM.S273700.
22. Mashkovskiy M.D. *Лекарственные средства.* М.: Новая волна, 2020. 1216 с.
23. 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. V.129, No. 1. P. 38-45. doi: 10.1016/j.jss.2005.05.026.
24. 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. V.52, No. 7. P. 751-762. doi: 10.1080/10715762.2018.1468564.
25. 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.* 2011. V.11, No. 1. P. e0147858. doi: 10.1371/journal.pone.0147858.
26. Szeto H.H. Mitochondria-Targeted Peptide Antioxidants: Novel Neuroprotective Agents // *AAPS J.* 2006. V.8, No. 3. P. E521-E531. doi: 10.1208/aapsj080362.
27. Go Y.M., Chandler J.D., Jones D.P. The Cysteine Proteome // *Free Radic. Biol. Med.* 2015. No. 84. P. 227-245. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.03.022.
28. Wardyn J.D., Ponsford A.H., Sanderson C.M. Dissecting Molecular Cross-Talk between Nrf2 and NF-κB Response Pathways // *Biochem. Soc. Trans.* 2015. V.43, No. 4. P. 621-626. doi: 10.1042/BST20150014.
29. Pasini A.M.F., Stranieri C., Cominacini L., Mozzini C. Potential Role of Antioxidant and Anti-Inflammatory Therapies to Prevent Severe SARS-Cov-2 Complications // *Antioxidants (Basel).* 2021. V.10, No. 2. P. 272. doi: 10.3390/antiox10020272.
30. Saddadi F., Alatab S., Pasha F., Ganji M.R., Soleimanian 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. V.25, No. 1. P. 66-72. doi: 10.4103/1319-2442.124489.
31. 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. No. 219. P. 108544. doi: 10.1016/j.clim.2020.108544.
32. AlMatar M., Batool T., Makky E.A. Therapeutic Potential of N-Acetylcysteine for Wound Healing, Acute Bronchiolitis, and Congenital Heart Defects // *Curr. Drug. Metab.* 2016. V.17, No. 2. P. 156-167. doi: 10.2174/1389200217666151210124713.
33. Pei Y., Liu H., Yang Y., Yang Y., Jiao Y., Tay F.R., Chen J. Biological Activities and Potential Oral Applications of N-Acetylcysteine: Progress and Prospects // *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2018. No. 2018. P. 2835787. doi: 10.1155/2018/2835787.
34. Nascimento M.M., Suliman M.E., Silva M., Chinaglia T., Marchioro J., Hayashi S.Y., Riella M.C., 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. V.30, No. 3. P. 336-342. doi: 10.3747/pdi.2009.00073.
35. Decramer M., Rutten-van Mziken M., Dekhuijzen P.N.R., et al. Effects of N-Acetylcysteine on Outcomes in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a Randomized Placebo-Controlled Trial // *Lancet.* 2005. No. 365. P. 1552-1560.
36. Demedts M., Behr J., et al. High-Dose Acetylcysteine in Idiopathic Pulmonary Fibrosis // *N. Eng. J. Med.* 2005. No. 353. P. 2229-2242.
37. Feldman L., Efrati S., et al. Gentamicin-Induced Ototoxicity in Hemodialysis Patients is Ameliorated by N-Acetylcysteine // *Kidney Int.* 2007. V.72, No. 3. P. 359-363.
38. Fiorentini C., Falzano L., Rivabene R., Fabbri A., Malorni W. N-Acetylcysteine Protects Epithelial Cells Against the Oxidative Imbalance Due to Clostridium Difficile Toxins // *FEBS Lett.* 1999. V.453, No. 1-2. P. 124-128.
39. Grandjean E.M., Berthet P., et al. Efficacy of Oral Long-Term N-Acetylcysteine in Chronic Bronchopulmonary Disease: a Meta-Analysis of Published Double-Blind, Placebo Controlled Clinical Trials // *Clin. Ther.* 2000. No. 22. P. 209-221.
40. Regueira F.M., Hernández J.L., Sola I., Cienfuegos J.A., Pardo F., Díez-Caballero A., Sierra A., Nwose E., Espí A., Baixaülí J., Rotellar F. Ischemic Damage Prevention by Acetylcysteine Treatment of the Donor before Orthotopic Liver Transplant // *Transplantation Proceedings.* 1997. No. 29. P. 3347-3349.
41. Stey C., Steurer J., Bachmann S., Medici T.C., Tramèr M.R. The Effect of Oral N-Acetylcysteine in Chronic Bronchitis: a Quantitative Systematic Review // *Eur. Respir. J.* 2000. No. 16. P. 253.
42. Van Zandwijk N., Dalesio O., Pastorino U., et al. EUROSCAN, a Randomized Trial of Vitamin A and N-Acetylcysteine in Patients with Head and Neck Cancer or Lung Cancer // *J. Natl. Cancer Inst.* 2000. No. 92. P. 977-986.
43. Zheng C.H., Ahmed K., Rikicomi N., Marrinez G., Nagaiake T. The Effects of S-Carboxymethylcysteine and N-Acetylcysteine on the Adherence of Moraxella Catarrhalis to Human Pharyngeal Epithelial Cells // *Microbiol. Immunol.* 1999. V.43, No. 2. P. 107-113.
44. Павлов В.Н., Пушкарев А.М., Кондратенко Я.В., Сафиуллин Р.И., Алексеев А.В. Маркеры повреждения почек и нефропротективная терапия при радикальной цистэктомии // *Урология.* 2015. № 5. С. 27-30.
45. Schwalfenberg G.K. N-Acetylcysteine: A Review of Clinical Usefulness (an Old Drug with New Tricks) // *J. Nutr. Metab.* 2021. No. 2021. P. 9949453. doi: 10.1155/2021/9949453.
46. Stey C., Steurer J., Bachmann S., Medici T.C., Tramèr M.R. The Effect of Oral N-Acetylcysteine in Chronic Bronchitis: a Quantitative Systematic Review // *Eur. Respir. J.* 2000;16:253.
47. Stey C., Steurer J., Bachmann S., Medici T.C., Tramèr M.R. The Effect of Oral N-Acetylcysteine in Chronic Bronchitis: a Quantitative Systematic Review. *Eur. Respir. J.* 2000;16:253.
48. Van Zandwijk N., Dalesio O., Pastorino U., et al. EUROSCAN, a Randomized Trial of Vitamin A and N-Acetylcysteine in Patients with Head and Neck Cancer or Lung Cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 2000;92:977-986.
49. Zheng C.H., Ahmed K., Rikicomi N., Marrinez G., Nagaiake T. The Effects of S-Carboxymethylcysteine and N-Acetylcysteine on the Adherence of Moraxella Catarrhalis to Human Pharyngeal Epithelial Cells. *Microbiol. Immunol.* 1999;43:2:107-113.
50. Pavlov V.N., Pushkarev A.M., Kondratenko Ya.V., Safiullin R.I., Alekseyev A.V. Markers of Kidney Damage and Nephroprotective Therapy in Radical Cystectomy. *Urologiya = Urology.* 2015;5:27-30. (In Russ.).
51. Schwalfenberg G.K. N-Acetylcysteine: A Review of Clinical Usefulness (an Old Drug with New Tricks). *J. Nutr. Metab.* 2021;2021:9949453. doi: 10.1155/2021/9949453.

Материал поступил в редакцию 02.03.23; статья принята после рецензирования 26.04.23; статья принята к публикации 23.06.23
The material was received 02.03.23; the article after peer review procedure 26.04.23; the Editorial Board accepted the article for publication 23.06.23