



Антибиопленочные эффекты муколитических лекарственных средств

Резюме. Муколитические лекарственные средства обладают способностью нарушать структуру матрикса и разрушать сформированные бактериальные биопленки. Наиболее изученным является N-ацетилцистеин. Впервые антибиопленочная активность N-ацетилцистеина была продемонстрирована *Ciro Pérez-Giraldo* и соавт. в 1997 году. Они показали, что вещество оказывает ингибирующее действие на рост бактерий и способствует диспергированию биопленок, образованных бактериями *Staphylococcus epidermidis*. В настоящее время установлено, что N-ацетилцистеин обладает выраженной активностью, направленной против биопленок, сформированных различными грамположительными и грамотрицательными бактериями, в том числе и антибиотикорезистентными бактериальными штаммами метициллинрезистентного золотистого стафилококка и хинолонрезистентных синегнойных палочек. N-ацетилцистеин способствует проникновению пенициллинов, полимиксинов, фторхинолонов в самые глубокие слои биопленки, преодолевая антибиотикорезистентность причинно-значимых бактериальных агентов. N-ацетилцистеин может применяться как антибиопленочное лекарственное средство при хронических бактериально-ассоциированных заболеваниях, в частности при эпизодах респираторных инфекций у больных муковисцидозом, хроническом бронхите, хронической обструктивной болезни легких. Полагают, что N-ацетилцистеин обладает превосходным профилем безопасности и эффективности при лечении заболеваний, которые сопровождаются образованием бактериальных биопленок. N-ацетилцистеин и нанотехнологические лекарственные средства, в которых его молекулы скомбинированы с частицами галлия или серебра, могут стать средствами выбора, диспергирующими биопленки и усиливающими эффективность антибактериальной терапии, особенно при заболеваниях, вызванных антибиотикорезистентными штаммами микроорганизмов.

Ключевые слова: бактериальные биопленки; диспергирование; N-ацетилцистеин

Введение

В настоящее время муколитические средства считают важнейшим компонентом антибиопленочной терапии. В многочисленных научных работах продемонстрировано наличие антибиопленочной активности у различных муколитических препаратов. Так, установлено, что муколитические лекарственные средства обладают способностью нарушать структуру матрикса и разрушать сформированные бактериальные биопленки. Наиболее изучен антибиопленочный эффект N-ацетилцистеина (N-acetylcysteine — NAC), который является предшественником глутатиона и в естественных условиях встречается в луке (*Allium* сера) 45 мг/кг

[9, 11, 14, 15, 52]. Муколитический препарат NAC также является антидотом парацетамола [17, 47], прямым антиоксидантом, иммуномодулятором, противовоспалительным агентом [1, 2, 7, 16, 42], модулятором активности глутаматергических, дофаминергических сигнальных путей [34], ингибитором пролиферации фибробластов и кератиноцитов [4].

Впервые антибиопленочная активность NAC была продемонстрирована *Ciro Pérez-Giraldo* и соавт. в 1997 году [43]. Они показали, что данное муколитическое лекарственное средство оказывает ингибирующее действие на рост бактерий и способствует диспергированию биопленок, образованных бактериями

Staphylococcus epidermidis. В последующем было установлено, что НАС оказывает деструктивное влияние на биопленки, сформированные как грамположительными, грамотрицательными бактериями, так и грибами [11, 48, 59].

Антибиопленочные механизмы действия N-ацетилцистеина

N-ацетилцистеин вызывает антибиопленочный эффект, оказывая бактерицидное действие, ингибирующее действие на синтез полисахаридов матрикса и диспергирующее действие.

Vinu Kundukad и соавт. [29] продемонстрировали, что НАС обладает бактерицидным действием и способен проникать на всю глубину микроколоний биопленок в течение 7 минут и вызывать гибель 100 % бактерий. В 1977 году M.F. Parry и H.C. Neu [41] показали, что НАС ингибирует рост колоний как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий, включая *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* и *Enterobacter cloacae*. Наиболее восприимчивыми к действию НАС являются бактерии *Pseudomonas aeruginosa* (минимальная ингибирующая концентрация — МИС 2–20 мкг/мл). Механизм антибактериального действия НАС, вероятно, обусловлен или тем, что он конкурентно ингибирует использование цистеина, или наличием сульфгидрильной группы, которая реагирует с протеинами бактериальных клеток и матрикса, вызывая их деградацию [6, 39, 58].

N-ацетилцистеин модулирует антибактериальную активность антибиотиков. Так, установлено, что низкие концентрации НАС усиливают антибактериальную активность карбенициллина, пипрофлоксацина [39, 58] и колистина [18]. В то же время, согласно результатам исследования, доказано влияние высоких концентраций НАС (10 и 50 мМ) на активность антибиотиков в отношении 40 штаммов респираторных грамположительных и грамотрицательных патогенов. НАС подавляет антибактериальные эффекты карбапенемов (в основном имипенема и, в меньшей степени, меропенема и эртапенема), цефтриаксона и аминогликозидов [31].

N-ацетилцистеин оказывает ингибирующее действие на адгезию бактерий [24]. Установлено, что НАС эффективно подавляет бактериальную адгезию большинства штаммов *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* и *Moraxella catarrhalis* [38, 51, 60].

Препарат НАС ингибирует продукцию внеклеточного полисахарида, одновременно способствуя разрушению зрелой биопленки [38]. Продуцирование внеклеточного полисахаридного вещества (extracellular polysaccharide substance — EPS) бактериями *Pseudomonas aeruginosa* PAO-1 снижается на 27 и 44 % при концентрациях НАС 0,5 и 1 мг/мл соответственно [58].

Считают, что НАС может вызывать диспергирование сформированных биопленок, дестабилизируя устойчивость структуры матрикса биопленки за счет хелатирования ионов кальция и магния или за счет взаимодействия с компонентами матрикса [38].

Антибиопленочная активность N-ацетилцистеина по отношению к биопленкам, сформированным различными микроорганизмами

Согласно результатам многочисленных исследований, НАС обладает выраженной активностью, направленной против биопленок, сформированных различными микроорганизмами, в том числе и антибиотикорезистентными бактериальными штаммами метициллинрезистентного золотистого стафилококка (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* — MRSA) и хинолонрезистентных синегнойных палочек (quinolone-resistant *Pseudomonas aeruginosa* — QRPA) [28] (табл. 1).

Mirian Domenech и Ernesto Garcia [21] продемонстрировали высокую антибиопленочную эффективность терапии НАС и цистеамином по отношению к смешанным биопленкам, образованным бактериями *Streptococcus pneumoniae* и нетипичными *Haemophilus influenzae*, при лечении отитов. Авторы считают, что данные лекарственные средства не только эффективны, но и безопасны при клиническом использовании.

Эффективность N-ацетилцистеина как антибиопленочного лекарственного средства

Применение N-ацетилцистеина одобрено при респираторных заболеваниях, которые сопровождаются образованием вязкой мокроты, в частности таких, как муковисцидоз, пневмония, бронхит, трахеобронхит [25]. Эффективность N-ацетилцистеина как антибиопленочного лекарственного средства исследована при лечении разнообразных заболеваний, протекающих с формированием бактериальных биопленок, таких как муковисцидоз, хронический бронхит, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), рецидивирующий отит.

Муковисцидоз

Более 50 лет назад было установлено, что применение НАС у больных с муковисцидозом является эффективным и безопасным мероприятием. Однако до настоящего времени не решен вопрос об абсолютной необходимости использования НАС у больных с муковисцидозом [10, 13].

Грамотрицательные бактерии группы проблемных неферментаторов *Acinetobacter baumannii*, *Burkholderia cepacia complex* и *Stenotrophomonas maltophilia* являются частыми возбудителями острых респираторных инфекций у детей, больных муковисцидозом. Эти микроорганизмы формируют биопленки и ассоциированы с неблагоприятным течением заболевания [3, 32, 49, 55, 58]. Бактерии *Burkholderia cepacia complex* представляют собой универсальную группу, состоящую из 21 вида. У больных с муковисцидозом из группы *Burkholderia cepacia complex* наиболее распространены являются бактерии *Burkholderia cenocepacia* и *Burkholderia multivorans*. Инфицированность бактериями *Burkholderia cenocepacia* оказывает такое значитель-

ное влияние на риск летального исхода, что является противопоказанием для трансплантации легких [54].

В последнее время для терапии трудно поддающихся лечению инфекций респираторного тракта у больных с муковисцидозом часто используется антибиотик полимиксиновой группы колистин. Данный антибиотик является одним из препаратов выбора для этиологической терапии хронических инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями с множественной лекарственной устойчивостью (multidrug-resistant — MDR). Однако на протяжении нескольких лет отмечается снижение уровня эффективности терапии колистином [56].

Применение комбинации колистин/НАС характеризуется более высокой антибактериальной эффективностью, чем монотерапия колистином, за счет антимикробной и антибиопленочной синергии против бактерий *Acinetobacter baumannii* и *Stenotrophomonas maltophilia*. Установлено, что НАС в концентрациях, которые достижимы при ингаляционном введении препарата, оказывает два независимых друг от друга эффекта: индуцирует изменение колистинрезистентного на колистинчувствительный фенотип бактерий и способствует диспергированию биопленок, сформированных *Acinetobacter baumannii* [44].

Впервые в 2018 году Simona Pollini и соавт. [45] продемонстрировали, что НАС проявляет антимикробную активность в концентрациях, достижимых при местном применении, против бактерий *Stenotrophomonas maltophilia* и *Burkholderia cepacia complex* как в планктонной, так и в биопленочной форме.

N-ацетилцистеин значительно повышает антибактериальную активность колистина против биопле-

нок, сформированных бактериями *Stenotrophomonas maltophilia* [18].

Хронический бронхит и хроническая обструктивная болезнь легких

Применение НАС при лечении обострений хронического бронхита и ХОБЛ снижает риск обострений. В случаях обструкции дыхательных путей для предотвращения обострений необходимы более высокие дозы (≥ 1200 мг в день), в то время как регулярные дозы (600 мг в день) достаточны для пациентов с хроническим бронхитом [11, 26, 46]. Несмотря на отсутствие данных о прямой корреляции между наличием биопленок и развитием обострений ХОБЛ, полагают, что биопленки поддерживают порочный круг «патоген — воспаление», который лежит в основе рецидивирования и прогрессирования заболевания [12]. Протекторный эффект НАС обусловлен не только его хорошо документированной муколитической активностью, но и антиоксидантным, противовоспалительным и антибактериальным действием [53].

Нетипируемые бактерии *Haemophilus influenzae* (non-typeable *Haemophilus influenzae* — НТНi), *Moraxella catarrhalis* и *Streptococcus pneumoniae* являются наиболее распространенными причинно-значимыми патогенами, которые инфицируют нижние дыхательные пути у взрослых с ХОБЛ. Одним из механизмов персистенции бактерий НТНi является формирование биопленки [5, 30].

Продemonстрировано, что применение НАС при лечении обострений хронического бронхита сопровождается снижением бактериальной нагрузки слизистой

Таблица 1. Антибиопленочная активность N-ацетилцистеина

Бактерии	Эффективная концентрация N-ацетилцистеина (мг/мл)	Источники
<i>Грамположительные бактерии</i>		
<i>Actinomyces naeslundii</i>	1,56–25	[38]
<i>Enterococcus faecalis</i>	12,5–50	[42]
<i>Lactobacillus salivarius</i>	1,56–25	[38]
<i>Staphylococcus aureus</i>	20	[36]
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	4 и 40	[34]
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,25–0,54	[20]
<i>Грамотрицательные бактерии</i>		
<i>Acinetobacter baumannii</i>	0,25–2	[39]
<i>Enterobacter cloacae</i>	80	[8]
<i>Escherichia coli</i>	2–4	[24]
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2,5	[36]
<i>Prevotella intermedia</i>	0,375–3	[37]
<i>Proteus spp.</i>	2,5	[36]
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2,5	[36]
<i>Pseudomonas mendocina</i>	0,25–2	[39]
<i>Грибы</i>		
<i>Candida albicans</i>	0,312–40	[23]

оболочки респираторного тракта микроорганизмами *Haemophilus influenzae* и *Streptococcus pneumoniae* [50]. N-ацетилцистеин повышает эффективность действия антибиотиков в отношении бактерий *Streptococcus pneumoniae*, ассоциированных с биопленкой [19].

Клиническая эффективность применения НАС при лечении бактериально-ассоциированных заболеваний, которые протекают с формированием бактериальных биопленок, подчеркивает необходимость применения данного препарата в широкой клинической практике.

Новые лекарственные средства, созданные на основе N-ацетилцистеина

Быстрое развитие нанотехнологий позволило создать НАС-ассоциированные лекарственные средства с превосходящими антибактериальными и антибиопленочными свойствами. Mikael Young и соавт. [57] разработали препарат Ga-НАС, основой которого являются наночастицы галлия (Ga), покрытые НАС. Продемонстрировано, что препарат Ga-НАС обладает выраженной антимикробной эффективностью по отношению к бактериям *Pseudomonas aeruginosa* PAO1, MIC Ga-НАС составляет 1 мкг/мл. Выраженная антибактериальная и антибиопленочная активность препарата Ga-НАС сочетается с низким уровнем токсичности. Поскольку препарат Ga-НАС не нарушал целостность клеточной мембраны бактерий, авторы считают, что антимикробный механизм действия связан с интернализацией Ga в бактерию с последующим нарушением метаболизма железа. Препарат Ga-НАС ингибирует и разрушает целостность биопленки. Полагают, что препарат Ga-НАС может использоваться для лечения кожных инфекций, вызванных бактериями *Pseudomonas aeruginosa*, обладающими антибиотикорезистентностью.

Продемонстрировано, что наночастицы серебра (AgNP) в сочетании с НАС обладают высоким уровнем антибактериальной активности против штаммов ATCC *Staphylococcus aureus* (ATCC 9144), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853), *Escherichia coli* (O157: H7). Синергизм действия AgNPs и НАС был подтвержден при помощи анализа шахматной доски. Наночастицы AgNPs подавляют активность дегидрогеназы дыхательной цепи микроорганизмов и способствуют высвобождению мураминовой кислоты из бактерий *Staphylococcus aureus*. Исследование при помощи просвечивающего электронного микроскопа (Transmission Electron Microscope — TEM) показало, что наночастицы AgNP вызывают разрушение клеточной стенки как у бактерий, так и у грибов. Полагают, что создание препаратов на основе комбинации AgNP и НАС обеспечит новый, безопасный, эффективный и недорогой терапевтический подход к лечению инфекций, вызванных MDR-инфектами [27].

Выводы

N-ацетилцистеин оказывает выраженное антибактериальное действие на грамположительные и грамотрицательные бактерии, способен препятствовать образованию биопленок и вызывает дисперги-

рование биопленки. Препараты НАС способствуют проникновению антибактериальных средств (пенициллинов, полимиксинов, фторхинолонов) в самые глубокие слои биопленки, преодолевая антибиотикорезистентность причинно-значимых бактериальных агентов. N-ацетилцистеин может применяться как антибиопленочное лекарственное средство при хронических бактериально-ассоциированных заболеваниях, в частности при эпизодах респираторных инфекций у больных муковисцидозом, хроническом бронхите, хронической обструктивной болезни легких. Simona Dinicola и соавт. [20] на основании систематического обзора литературы о клинических испытаниях с использованием НАС в качестве вспомогательного средства для деградации сформированных зрелых биопленок и для ингибирования образования новых биопленок утверждают, что НАС обладает превосходным профилем безопасности и эффективности при лечении заболеваний, сопровождающихся образованием бактериальных биопленок. N-ацетилцистеин и лекарственные средства, разработанные на его основе, могут стать препаратами выбора, диспергирующими биопленки и усиливающими эффективность антибактериальной терапии, особенно при заболеваниях, вызванных антибиотикорезистентными инфектами.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии какого-либо конфликта интересов и собственной финансовой заинтересованности при подготовке данной статьи.

Список литературы

1. Абатуров А.Е., Волосовец А.П., Борисова Т.П. Медикаментозное управление окислительно-восстановительным состоянием организма при заболеваниях органов дыхания (часть 3). *Здоровье ребенка*. 2018. № 5 (13). С. 197-202. DOI: 10.22141/2224-0551.13.5.2018.141574.
2. Ивашев М.Н., Сергиенко А.В. Клиническая фармакология ацетилцистеина. *Успехи современного естествознания*. 2013. № 5. С. 116-117.
3. Adegoke A.A., Stenström T.A., Okoh A. *Stenotrophomonas maltophilia* as an Emerging Ubiquitous Pathogen: Looking Beyond Contemporary Antibiotic Therapy. *Front. Microbiol.* 2017 Nov 30. 8. 2276. doi: 10.3389/fmicb.2017.02276.
4. Adil M., Amin S.S., Mohtashim M. *N-acetylcysteine in dermatology*. *Indian. J. Dermatol. Venereol. Leprol.* 2018 Nov-Dec. 84 (6). 652-659. doi: 10.4103/ijdv.IJVDL_33_18.
5. Ahearn C.P., Gallo M.C., Murphy T.F. *Insights on persistent airway infection by non-typeable Haemophilus influenzae in chronic obstructive pulmonary disease*. *Pathog. Dis.* 2017 Jun 1. 75 (4). doi: 10.1093/femspd/fix042.
6. Albini E., Belluco G., Berton M., Schioppacassi G., Ungheri D. *In vitro antibacterial activity of thiamphenicol glycinate acetylcysteinate against respiratory pathogens*. *Arzneimittelforschung*. 1999 Jun. 49 (6). 533-7. PMID: 10417871.
7. 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 Jul. 52 (7). 751-762. doi: 10.1080/10715762.2018.1468564.

8. Aslam S., Darouiche R.O. Role of antibiofilm-antimicrobial agents in controlling device-related infections. *Int. J. Artif. Organs*. 2011 Sep. 34 (9). 752-8. doi: 10.5301/ijao.5000024.
9. Balsamo R., Lanata L., Egan C.G. Mucoactive drugs. *Eur. Respir. Rev.* 2010 Jun. 19 (116). 127-33. doi: 10.1183/09059180.00003510.
10. Bear C.E. 50 years ago in the *Journal of Pediatrics*: the effect of N-acetylcysteine on the viscosity of tracheobronchial secretions in cystic fibrosis of the pancreas. *J. Pediatr.* 2013 Jan. 162 (1). 85. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.08.006.
11. Blasi F., Page C., Rossolini G.M., Pallecchi L., Matera M.G., Rogliani P., Cazzola M. The effect of N-acetylcysteine on biofilms: Implications for the treatment of respiratory tract infections. *Respir. Med.* 2016 Aug. 117. 190-7. doi: 10.1016/j.rmed.2016.06.015.
12. Calzetta L., Matera M.G., Rogliani P., Cazzola M. Multifaceted activity of N-acetyl-L-cysteine in chronic obstructive pulmonary disease. *Expert. Rev. Respir. Med.* 2018 Aug. 12 (8). 693-708. doi: 10.1080/17476348.2018.1495562.
13. Cantu-Gonzalez G. 50 years ago in *The Journal of Pediatrics*: The use of N-acetylcysteine in the treatment of cystic fibrosis. *J. Pediatr.* 2014 Oct. 165 (4). 721. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.04.028.
14. Cataldi M., Sblendorio V., Leo A., Piazza O. Biofilm-dependent airway infections: a role for ambroxol? *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2014 Aug. 28 (2). 98-108. doi: 10.1016/j.pupt.2013.11.002.
15. Cazan D., Klimek L., Sperl A., Plomer M., Kölsch S. Safety of ambroxol in the treatment of airway diseases in adult patients. *Expert Opin. Drug Saf.* 2018 Dec. 17 (12). 1211-1224. doi: 10.1080/14740338.2018.1533954.
16. Chertoff J. N-Acetylcysteine's Role in Sepsis and Potential Benefit in Patients With Microcirculatory Derangements. *J. Intensive Care Med.* 2018 Feb. 33 (2). 87-96. doi: 10.1177/0885066617696850.
17. Chughlay M.F., Kramer N., Spearman C.W., Werfalli M., Cohen K. N-acetylcysteine for non-paracetamol drug-induced liver injury: a systematic review. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2016 Jun. 81 (6). 1021-9. doi: 10.1111/bcp.12880.
18. Ciacci N., Boncompagni S., Valzano F., Cariani L., Aliberti S., Blasi F., Pollini S., Rossolini G.M., Pallecchi L. In Vitro Synergism of Colistin and N-acetylcysteine against *Stenotrophomonas maltophilia*. *Antibiotics (Basel)*. 2019 Jul 25. 8 (3). pii: E101. doi: 10.3390/antibiotics8030101.
19. Del Prado G., Ruiz V., Naves P., Rodriguez-Cerrato V., Soriano F., del Carmen Ponte M. Biofilm formation by *Streptococcus pneumoniae* strains and effects of human serum albumin, ibuprofen, N-acetyl-L-cysteine, amoxicillin, erythromycin, and levofloxacin. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2010 Aug. 67 (4). 311-8. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2010.03.016.
20. Dinicola S., De Grazia S., Carlomagno G., Pintucci J.P. N-acetylcysteine as powerful molecule to destroy bacterial biofilms. A systematic review. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2014 Oct. 18 (19). 2942-8. PMID: 25339490.
21. Domenech M., Garcia E. N-Acetyl-L-Cysteine and Cysteamine as New Strategies against Mixed Biofilms of Nonencapsulated *Streptococcus pneumoniae* and Nontypeable *Haemophilus influenzae*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2017 Jan 24. 61 (2). pii: e01992-16. doi: 10.1128/AAC.01992-16.
22. El-Baky R.M.A., El Ela D.M.M.A., Gad G.F.M. N-acetylcysteine inhibits and eradicates *Candida albicans* biofilms. *J. Infect. Dis. Microbiol.* 2014. 2 (5). 122e130. doi: 10.12691/ajidm-2-5-5.
23. El-Feky M.A., El-Rehewy M.S., Hassan M.A., Abolella H.A., Abd El-Baky R.M., Gad G.F. Effect of ciprofloxacin and N-acetylcysteine on bacterial adherence and biofilm formation on ureteral stent surfaces. *Pol. J. Microbiol.* 2009. 58 (3). 261-7. PMID: 19899620.
24. Eroshenko D., Polyudova T., Korobov V. N-acetylcysteine inhibits growth, adhesion and biofilm formation of Gram-positive skin pathogens. *Microb. Pathog.* 2017 Apr. 105. 145-152. doi: 10.1016/j.micpath.2017.02.030.
25. Ershad M., Vearrier D. N-acetylcysteine. *Stat. Pearls [Internet]*. Treasure Island (FL): Stat. Pearls Publishing. 2019.
26. Fowdar K., Chen H., He Z., Zhang J., Zhong X., Zhang J., Li M., Bai J. The effect of N-acetylcysteine on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: A meta-analysis and systematic review. *Heart Lung.* 2017 Mar-Apr. 46 (2). 120-128. doi: 10.1016/j.hrtlung.2016.12.004.
27. Hamed S., Emará M., Shawky R.M., El-Domany R.A., Youssef T. Silver nanoparticles: Antimicrobial activity, cytotoxicity, and synergism with N-acetyl cysteine. *J. Basic. Microbiol.* 2017 Aug. 57 (8). 659-668. doi: 10.1002/jobm.201700087.
28. Jun Y., Youn C.K., Jo E.R., Cho S.I. In vitro inhibitory activity of N-acetylcysteine on tympanostomy tube biofilms from methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and quinolone-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2019 Nov. 126. 109622. doi: 10.1016/j.ijporl.2019.109622.
29. Kundukad B., Schussman M., Yang K., Seviour T., Yang L., Rice S.A., Kjelleberg S., Doyle P.S. Mechanistic action of weak acid drugs on biofilms. *Sci Rep.* 2017 Jul 6. 7 (1). 4783. doi: 10.1038/s41598-017-05178-3.
30. Kyd J.M., McGrath J., Krishnamurthy A. Mechanisms of bacterial resistance to antibiotics in infections of COPD patients. *Curr. Drug Targets.* 2011 Apr. 12 (4). 521-30. DOI: 10.2174/138945011794751519.
31. Landini G., Di Maggio T., Sergio F., Docquier J.D., Rossolini G.M., Pallecchi L. Effect of High N-Acetylcysteine Concentrations on Antibiotic Activity against a Large Collection of Respiratory Pathogens. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2016 Nov 21. 60 (12). 7513-7517.
32. Lee C.R., Lee J.H., Park M., Park K.S., Bae I.K., Kim Y.B., Cha C.J., Jeong B.C., Lee S.H. Biology of *Acinetobacter baumannii*: Pathogenesis, Antibiotic Resistance Mechanisms, and Prospective Treatment Options. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2017 Mar 13. 7. 55. doi: 10.3389/fcimb.2017.00055.
33. Leite B., Gomes F., Teixeira P. et al. Combined effect of linezolid and N-acetylcysteine against *Staphylococcus epidermidis* biofilms. *Enferm. Infect. Microbiol. Clin.* 2013 Dec. 31 (10). 655-9. doi: 10.1016/j.eimc.2012.11.011.
34. Minarini A., Ferrari S., Galletti M., Giambalvo N., Perrone D., Rioli G., Galeazzi G.M. N-acetylcysteine in the treatment of psychiatric disorders: current status and future prospects. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2017 Mar. 13 (3). 279-292. doi: 10.1080/17425255.2017.1251580.
35. Mohsen A., Goma A., Mohamed F. et al. Antibacterial, anti-biofilm activity of some non-steroidal anti-inflammatory drugs and N-acetyl cysteine against some biofilm producing uropathogens. *Am. J. Epidemiol. Infect. Dis.* 2015. 3. 1-9. doi: 10.12691/ajeid-3-1-1.
36. Moon J.H., Jang E.Y., Shim K.S., Lee J.Y. In vitro effects of N-acetyl cysteine alone and in combination with antibiotics on *Prevotella intermedia*. *J. Microbiol.* 2015 May. 53 (5). 321-9. doi: 10.1007/s12275-015-4500-2.
37. Moon J.H., Choi Y.S., Lee H.W., Heo J.S., Chang S.W., Lee J.Y. Antibacterial effects of N-acetylcysteine against endodontic pathogens. *J. Microbiol.* 2016 Apr. 54 (4). 322-9. doi: 10.1007/s12275-016-5534-9.
38. Olofsson A.C., Hermansson M., Elwing H. N-acetyl-L-cysteine affects growth, extracellular polysaccharide production, and bacterial

biofilm formation on solid surfaces. *Appl. Environ. Microbiol.* 2003 Aug. 69 (8). 4814-22. doi: 10.1128/AEM.69.8.4814-4822.2003.

39. Onger M.E., Gocer H., Emir D., Kaplan S. *N*-acetylcysteine eradicates *Pseudomonas aeruginosa* biofilms in bone cement. *Scanning.* 2016 Nov. 38 (6). 766-770. doi: 10.1002/sca.21326.

40. Palaniswamy U., Lakkam S.R., Arya S., Aravelli S. Effectiveness of *N*-acetyl cysteine, 2% chlorhexidine, and their combination as intracanal medicaments on *Enterococcus faecalis* biofilm. *J. Conserv. Dent.* 2016 Jan-Feb. 19 (1). 17-20. doi: 10.4103/0972-0707.173186.

41. Parry M.F., Neu H.C. Effect of *N*-acetylcysteine on antibiotic activity and bacterial growth in vitro. *J. Clin. Microbiol.* 1977 Jan. 5 (1). 58-61. PMID: 401831.

42. 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 Apr 22. 2018. 2835787. doi: 10.1155/2018/2835787.

43. Pérez-Giraldo C., Rodríguez-Benito A., Morán F.J., Hurtado C., Blanco M.T., Gómez-García A.C. Influence of *N*-acetylcysteine on the formation of biofilm by *Staphylococcus epidermidis*. *J. Antimicrob. Chemother.* 1997 May. 39 (5). 643-6. DOI: 10.1093/jac/39.5.643.

44. Pollini S., Boncompagni S., Di Maggio T., Di Pilato V., Spanu T., Fiori B., Blasi F., Aliberti S., Sergio F., Rossolini G.M., Pallecchi L. *In vitro* synergism of colistin in combination with *N*-acetylcysteine against *Acinetobacter baumannii* grown in planktonic phase and in biofilms. *J. Antimicrob. Chemother.* 2018 Sep 1. 73 (9). 2388-2395. doi: 10.1093/jac/dky185.

45. Pollini S., Di Pilato V., Landini G., Di Maggio T., Cannatelli A., Sottotetti S., Cariani L., Aliberti S., Blasi F., Sergio F., Rossolini G.M., Pallecchi L. *In vitro* activity of *N*-acetylcysteine against *Stenotrophomonas maltophilia* and *Burkholderia cepacia* complex grown in planktonic phase and biofilm. *PLoS One.* 2018 Oct 1. 13 (10). e0203941. doi: 10.1371/journal.pone.0203941.

46. Poole P., Sathanathan K., Fortescue R. *Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease.* *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019 May 20. 5. CD001287. doi: 10.1002/14651858.CD001287.pub6.

47. Ramachandran A., Jaeschke H. *Acetaminophen Toxicity: Novel Insights Into Mechanisms and Future Perspectives.* *Gene Expr.* 2018 Mar 21. 18 (1). 19-30. doi: 10.3727/105221617X15084371374138.

48. Rasmussen K., Nikrad J., Reilly C., Li Y., Jones R.S. *N*-Acetyl-L-cysteine effects on multi-species oral biofilm formation and bacterial ecology. *Letts. Appl. Microbiol.* 2016 Jan. 62 (1). 30-8. doi: 10.1111/lam.12513.

49. Rhodes K.A., Schweizer H.P. Antibiotic resistance in *Burkholderia* species. *Drug Resist. Updat.* 2016 Sep. 28. 82-90. doi: 10.1016/j.drug.2016.07.003.

50. Riise G.C., Larsson S., Larsson P., Jeansson S., Andersson B.A. The intrabronchial microbial flora in chronic bronchitis patients: a target for *N*-acetylcysteine therapy? *Eur. Respir. J.* 1994 Jan. 7 (1). 94-101. DOI: 10.1183/09031936.94.07010094.

51. Riise G.C., Qvarfordt I., Larsson S., Eliasson V., Andersson B.A. Inhibitory effect of *N*-acetylcysteine on adherence of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* to human oropharyngeal epithelial cells in vitro. *Respiration.* 2000. 67 (5). 552-8. DOI: 10.1159/000067473.

52. Šalamon Š., Kramar B., Marolt T.P., Poljšak B., Milisav I. Medical and Dietary Uses of *N*-Acetylcysteine. *Antioxidants (Basel).* 2019 Apr 28. 8 (5). pii: E111. doi: 10.3390/antiox8050111.

53. Sanguinetti C.M. *N*-acetylcysteine in COPD: why, how, and when? *Multidiscip. Respir. Med.* 2016 Feb 3. 11. 8. doi: 10.1186/s40248-016-0039-2.

54. Snell G., Reed A., Stern M., Hadjiladis D. The evolution of lung transplantation for cystic fibrosis: A 2017 update. *J. Cyst. Fibros.* 2017 Sep. 16 (5). 553-564. doi: 10.1016/j.jcf.2017.06.008.

55. Trifonova A., Strateva T. *Stenotrophomonas maltophilia* — a low-grade pathogen with numerous virulence factors. *Infect Dis (Lond).* 2019 Mar. 51 (3). 168-178. doi: 10.1080/23744235.2018.1531145.

56. Vardakas K.Z., Voulgaris G.L., Samonis G., Falagas M.E. Inhaled colistin monotherapy for respiratory tract infections in adults without cystic fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2018 Jan. 51 (1). 1-9. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2017.05.016.

57. Young M., Ozcan A., Lee B., Maxwell T., Andl T., Rajasekaran P., Beazley M.J., Tetard L., Santra S. *N*-acetylcysteine Coated Gallium Particles Demonstrate High Potency against *Pseudomonas aeruginosa* PAO1. *Pathogens.* 2019 Aug 1. 8 (3). pii: E120. doi: 10.3390/pathogens8030120.

58. Zhan S.H., French L. Sequence similarity searches for morphine biosynthesis enzymes in bacteria yield putative targets for understanding associations between infection and opiate administration. *J. Med. Microbiol.* 2019 Jun. 68 (6). 952-956. doi: 10.1099/jmm.0.001001.

59. Zhao T., Liu Y. *N*-acetylcysteine inhibit biofilms produced by *Pseudomonas aeruginosa*. *BMC Microbiol.* 2010 May 12. 10. 140. doi: 10.1186/1471-2180-10-140.

60. Zheng C.H., Ahmed K., Rikitomi N., Martinez G., Nagatake 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. DOI: 10.1111/j.1348-0421.1999.tb02381.x.

Получено/Received 15.05.2020

Рецензовано/Revised 29.05.2020

Принято в печать/Accepted 03.06.2020 ■

Information about author

A.E. Abatur, MD, PhD, Professor, Head of the Department of pediatrics 1 and medical genetics, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: alexabatur@i.ua; ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-6291-5386>

Абатур О.Є.

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, Україна

Антибіоплівкові ефекти муколітичних лікарських засобів

Резюме. Муколітичні лікарські засоби мають здатність порушувати структуру матриксу й руйнувати сформовані бактеріальні біоплівки. Найбільш вивченим є *N*-ацетилцистеїн. Уперше антибіоплівкова активність *N*-ацетилцистеїну була продемонстрована Сіро Різе-Гірالدом і співавт. у 1997 році.

Вони показали, що речовина інгібує ріст бактерій і сприяє диспергуванню біоплівок, утворених бактеріями *Staphylococcus epidermidis*. Сьогодні встановлено, що *N*-ацетилцистеїн має виражену активність, спрямовану проти біоплівок, сформованих різними грампозитивними та грамнегативними

ми бактеріями, у тому числі й антибіотикорезистентними бактеріальними штамами метицилінрезистентного золотистого стафілокока і хінолонрезистентних синьогнійних паличок. N-ацетилцистеїн сприяє проникненню пеніцилінів, поліміксинів, фторхінолонів у найглибші шари біоплівки, долаючи антибіотикорезистентність причинно-значущих бактеріальних агентів. N-ацетилцистеїн може застосовуватися як антибіоплівковий лікарський засіб при хронічних бактеріально-асоційованих захворюваннях, зокрема при епізодах респіраторних інфекцій у хворих на муковісцидоз, хронічному бронхіті, хронічній обструктивній хворобі легень.

Вважають, що N-ацетилцистеїн має чудовий профіль безпеки та ефективності при лікуванні захворювань, що супроводжуються утворенням бактеріальних біоплівок. N-ацетилцистеїн і нанотехнологічні лікарські засоби, в яких його молекули скомбіновані з частинками галію або срібла, можуть стати препаратами вибору, що диспергують біоплівки і підсилюють ефективність антибактеріальної терапії, особливо при захворюваннях, викликаних антибіотикорезистентними штамами мікроорганізмів.

Ключові слова: бактеріальні біоплівки; диспергування; N-ацетилцистеїн

A.E. Abaturov

State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

Antibiofilm effects of mucolytic drugs

Abstract. Mucolytic drugs have the ability to disrupt the structure of the matrix and destroy the formed bacterial biofilms. The most studied is N-acetylcysteine. Ciro Pérez-Giraldo et al. first demonstrated the antibiofilm activity of N-acetylcysteine in 1997, which showed that it has an inhibitory effect on bacterial growth and induces the dispersion of biofilms formed by bacteria *Staphylococcus epidermidis*. N-acetylcysteine has been established to have a pronounced activity against biofilms formed by various gram-positive and gram-negative bacteria, including antibiotic-resistant bacterial strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and quinolone-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. N-acetylcysteine promotes penetration of penicillins, polymyxins, fluoroquinolones into the deepest layers of the biofilm, overcoming the antibiotic re-

sistance of causative bacterial agents. N-acetylcysteine can be used as an antibiotic drug for chronic bacterial-associated diseases, in particular, episodes of respiratory infections in patients with cystic fibrosis, chronic bronchitis, and chronic obstructive pulmonary disease. N-acetylcysteine is believed to be a drug with an excellent safety and efficacy profile in the treatment of diseases that are accompanied by the formation of bacterial biofilms. N-acetylcysteine and nanotechnological drugs, in which its molecules are combined with gallium or silver particles, are medicines that can become the drugs of choice that disperse biofilms and enhance the effectiveness of antibiotic therapy, especially for diseases caused by antibiotic-resistant strains of microorganisms.

Keywords: bacterial biofilms; dispersion; N-acetylcysteine