Влияние N-ацетилцистеина на мукозальный иммунитет дыхательных путей

О.В. КАЛЮЖИН

ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

Аннотация

Исход заболеваний, сопровождающихся или вызванных мукостазом, зависит как от восстановления дренажной функции дыхательных путей, так и от эффективности противоинфекционных иммунных механизмов. N-ацетилцистеин (ацетилцистеин) широко используется в клинической практике как муколитическое и антиоксидантное средство. В этой связи проанализированы данные научной литературы о прямом и опосредованном влиянии ацетилцистеина на мукозальный иммунитет респираторного тракта. Этот препарат обладает плеiotропными и иммунотропными свойствами, большая часть которых способствует регрессии клинических проявлений острых и хронических воспалительных заболеваний дыхательных путей. Среди биологических и фармакологических эффектов ацетилцистеина следует выделить улучшение реологических свойств слизи, снижение избыточной продукции муцинов, восстановление мукоцилиарного клиренса и продукции sIgA, подавление избыточной продукции IgE и IgG4, разрушение биопленок, делающее патогенные бактерии и грибы уязвимыми для антимикробных факторов хозяина, подавление адгезии болезнетворных бактерий к эпителиоцитам, антиоксидантную активность, регуляцию выработки провоспалительных и профибротических цитокинов. Не обнаружено веских подтверждений наличия у ацетилцистеина супрессивного потенциала в отношении мукозального иммунитета. Для окончательных суждений о влиянии ацетилцистеина на местный иммунный ответ требуются дополнительные, в первую очередь клинические, исследования.

Ключевые слова: N-ацетилцистеин, мукозальный иммунитет, лизоцим, мукоцилиарный транспорт, секреторный иммуноглобулин A, лизоцим.

Effect of N-acetylcysteine on mucosal immunity of respiratory tract

O.V. KALYUZHIN

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia

The outcome of diseases accompanied or caused by mucostasis depends both on the restoration of drainage function of the airways and on the effectiveness of immune mechanisms against pathogens. N-acetylcysteine (NAC) is widely used as mucolytic and antioxidant remedy in clinical practice. In this regard, the data of the scientific literature on the direct and indirect effects of NAC on the mucosal immunity of the respiratory tract have been reviewed. NAC possesses pleiotropic immunomodulating properties, most of which contribute to the regression of clinical manifestations of acute and chronic inflammatory diseases of the respiratory tract. Biological and pharmacological effects of NAC include improvement in rheological properties of mucus, reduction of excess mucin production, restoration of mucociliary clearance and production of sIgA, suppression of excess production of IgE and IgG4, destruction of biofilms and inhibition of their formation, suppression of adhesion of pathogenic bacteria to epithelial cells, antioxidant activity, regulation of the production of pro-inflammatory and profibrotic cytokines. There was no convincing evidence that NAC is able to suppress any component of mucosal immunity. For final conclusions on this subject, further research are required.

Keywords: N-acetylcysteine, mucosal immunity, lysozyme, mucociliary transport, secretory immunoglobulin A, lysozyme.

ЛПС – липополисахарид
РСВ – респираторно-синтициальный вирус
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
APRIL – A proliferation-inducing ligand (индуцирующий пролиферацию лиганд А)
BAFF – B-cell activating factor (фактор активации В-клеток)
Ig – иммуноглобулин

IFN- γ – интерферон- γ
IL – интерлейкин
sIgA – секреторный IgA
TGF- β – трансформирующий ростовой фактор- β
Th2 – Т-хелперы 2-го типа
TNF- α – фактор некроза опухоли- α

Муколитики занимают важное место среди лекарственных средств, применяемых в лечении респираторных заболеваний, сопровождающихся образованием мокроты и нарушениями дренажной функции дыхательных путей. Препараты этой группы, изменяя реологические свойства (адгезию, вязкость и эластичность) экскретов дыхательных путей, купируют или предотвращают мукостаз. Кроме того, некоторые муколитики обладают антиоксидантным и противовоспалительным действием, вносящим вклад в их клиническую эффективность при острых и хронических заболеваниях респираторного тракта.

Однако исход патологических состояний, сопровождающихся или вызванных мукостазом, зависит не только от восстановления дренажной функции дыхательных пу-

тей, но и от эффективности противоинфекционных иммунных механизмов, особенно их мукозальных составляющих. В этой связи в фокусе внимания исследователей муколитиков и назначающих их врачей оказывается не только собственно муколитическое действие, но и влияние этих препаратов на врожденные и адаптивные звенья мукозального иммунитета.

Среди ученых и практикующих врачей нет однозначного мнения о влиянии муколитиков, в частности N-ацетилцистеина (ацетилцистеина), на эффективность противоинфекционной защиты дыхательных путей. В ряде научных публикаций весьма авторитетных отечественных экспертов в области респираторной медицины, помимо информации о клинической эффективности ацетилцистеина

и связанных с его применением положительных лабораторных сдвигах, содержится указания на способность этого муколитика/антиоксиданта подавлять некоторые звенья мукозального иммунитета, а именно продукцию и функцию секреторных иммуноглобулинов А (sIgA) и лизоцима, а также мукоцилиарный транспорт [1–4]. Упомянув отрицательное действие ацетилцистеина на ключевые показатели иммунитета слизистых оболочек респираторного тракта, авторы редко ссылаются на оригинальные работы по изучению иммуотропного действия этого препарата, но при этом последовательно цитируют экспертные мнения, мигрирующие из одних обзорных статей и учебных пособий в другие. В этом отношении информация о подавлении ацетилцистеином тех или иных составляющих мукозального иммунитета приобретает характер мифов. Это побудило проанализировать данные научной литературы о прямом и опосредованном влиянии ацетилцистеина на мукозальный иммунитет респираторного тракта с целью обеспечить практикующих врачей достоверной информацией, позволяющей принимать наиболее обоснованные тактические решения об использовании этого препарата в разных клинических ситуациях.

Действие ацетилцистеина на мукоцилиарный клиренс

Ключевым физико-химическим механизмом врожденной иммунной защиты слизистой оболочки дыхательных путей является мукоцилиарный клиренс. Бокаловидные клетки дыхательных путей и клетки подслизистых желез вырабатывают богатую муцинами слизь, которая задерживает в себе различные инфекционные агенты и аэрогенные поллютанты, а также увлажняет слизистую оболочку. Благодаря ритмичной и согласованной работе ресничек мерцательного эпителия, покрывающего большую часть респираторного тракта, сдерживаемые слизью патогенные факторы перемещаются в зоны, наиболее благоприятные либо для выведения из организма путем откашливания, чихания и отхаркивания, либо, наоборот, для проглатывания. В последнем случае проглоченные возбудители инфекций дыхательных путей попадают в нетипичную для себя среду обитания и, более того, разрушаются в результате действия соляной кислоты, пищеварительных ферментов и желчных кислот. Фрагменты уничтоженных патогенов с сохранившимися антигенами иницируют в лимфоидной ткани, ассоциированной с кишечником, адаптивный иммунный ответ, эффекторной зоной которого являются верхние и нижние дыхательные пути. Суммарно мукоцилиарный клиренс обеспечивает удаление из нижних и верхних дыхательных путей, а также из связанных с ними околоносовых пазух, евстахиевых труб и среднего уха до 90–95% попавших туда патогенов. Эффективность этого защитного механизма определяется, с одной стороны, морфофункциональным состоянием реснитчатых эпителиальных клеток, а с другой – объемом продукции, составом и реологическими свойствами слизи [5]. Вместе с тем при большинстве острых инфекций и хронических заболеваний респираторного тракта описаны расстройства обеих составляющих адекватного мукоцилиарного клиренса. Поэтому в комплексном лечении этих болезней крайне важно восстановить нарушенную в результате экзогенных и эндогенных

факторов дренажную функцию различных участков дыхательных путей.

Определенные научные предпосылки для формирования экспертных мнений о негативном влиянии ацетилцистеина на мукоцилиарный транспорт все-таки существуют. Так, в двух работах конца 70-х – начала 80-х годов прошлого века на моделях *in vitro* было показано, что прямое действие высоких доз этого муколитика на мерцательный эпителий хорьков [6] и кроликов [7] ведет к угнетению функции и ультраструктурным аномалиям реснитчатых клеток. В обеих работах показано, что индукция цилиостаза связана с наличием тиоловых групп в структуре ацетилцистеина. Сходные дефекты структуры и функции мерцательного эпителия воспроизводились в условиях указанных моделей высокими дозами других веществ со свободными SH-группами.

Возникает закономерный вопрос: можно ли экстраполировать данные, полученные на моделях *in vitro*, в условиях которых реснитчатые клетки находились в среде с очень высоким клинически недостижимым содержанием ацетилцистеина (50 и 100 мг/мл!), на конкретные клинические ситуации с топическим и, тем более, пероральным приемом этого муколитика в терапевтических дозах?

В поисках ответа на этот вопрос обратимся к данным клинических исследований, в которых оценивали влияние ацетилцистеина и некоторых других муколитиков на показатели мукоцилиарного транспорта и/или клинические проявления заболеваний, ассоциированных с мукостазом.

Olivieri D. и соавт. сравнили влияние двух муколитиков с различным механизмом действия – ацетилцистеина в дозе 600 мг/сут и амброксола в дозе 90 мг/сут – на мукоцилиарный транспорт у 12 злостных курильщиков с гиперсекреторным бронхитом. В рамках двойного слепого двухпериодного клинического испытания с перекрестным дизайном, в котором два 10-дневных цикла приема муколитиков разделял 10-дневный период приема плацебо, показано, что ацетилцистеин и амброксол, применяемые как до, так и после плацебо, приводят к значительному улучшению показателей мукоцилиарного транспорта. При этом ацетилцистеин показал несколько большую эффективность, чем амброксол, хотя это различие не подтверждалось математически. Общая действенность муколитиков была во всех случаях выше, чем плацебо, а последовательность введения препаратов не влияла на степень их эффективности [8].

Действие перорального приема ацетилцистеина на цилиарную функцию изучалось в рамках двойного слепого плацебо-контролируемого перекрестного испытания у пациентов с муковисцидозом и первичной цилиарной дискинезией. Больные получали либо ацетилцистеин, либо плацебо в течение одного из двух последовательных периодов по 3 мес, а затем подлежали дополнительному 3-месячному наблюдению. Муколитик использовался в дозе 200 мг 3 раза в сутки у пациентов весом менее 30 кг либо по 400 мг 2 раза в сутки у больных с массой тела более 30 кг. Помимо влияния на цилиарную функцию, оценивали действие ацетилцистеина на субъективные признаки заболеваний, оцениваемые в баллах, массу тела, бактериологические характеристики мокроты, количество лейкоцитов в крови, скорость оседания эритроцитов, титры специфических антимикробных антител и параметры функции легких. У больных первичной цилиарной дискинезией не удалось выявить существенных изменений указанных показателей, тогда как у пациентов с муковисцидозом наблюдали умеренное улучшение функции легких и цилиарной активности в период, когда больные больше страдали от инфекций нижних дыхательных путей [9].

Сведения об авторе и контактная информация:

Калюжин Олег Витальевич – д.м.н., проф., проф. каф. клинической иммунологии и аллергологии; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3628-2436>; e-mail: kalyuzhin@list.ru; тел.: +7(916)604-58-50

В недавно проведенном экспериментальном исследовании оценивали влияние ацетилцистеина на цилиарную функцию, цитолиз и метаплазию в первичной культуре нормальных бронхиальных эпителиоцитов человека, инфицированных респираторно-синцитиальным вирусом (РСВ) [10]. Это исследование заслуживает пристального внимания в свете ассоциации персистирующей РСВ-инфекции с обострениями хронических воспалительных заболеваний, включая хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ). РСВ, заражая респираторный эпителий, может приводить не только к острому, но и, как было недавно доказано, к хроническому воспалению. При этом вирус вызывает высвобождение муцинов и потерю активности ресничек, тем самым подавляя клиренс слизи и увеличивая объем мокроты. Эти патологические изменения включают механизмы, зависящие от генерации реакционноспособных форм кислорода. В этой связи выявляется целесообразность использования в комплексном лечении РСВ-ассоциированных заболеваний муколитиков, обладающих одновременно антиоксидантными свойствами. Mata M. и соавт. показали, что в культуре дифференцированных бронхиальных эпителиоцитов человека РСВ индуцировал ультраструктурные аномалии в аксональных базальных тельцах (оснований цитоскелетного комплекса ресничек, лежащих в цитоплазме клетки) и уменьшал экспрессию β -тубулина (структурного компонента микротрубочек ресничек), а также двух генов, участвующих в цитолизе: FOXJ1 и DNAI2. Эти изменения приводили к снижению числа активных реснитчатых клеток и количества ресничек на их апикальной поверхности. Кроме того, РСВ вызывал метапластические изменения эпителия, увеличивал количество бокаловидных клеток и экспрессию гена доминирующего в дыхательных путях муцина MUC5AC и гена Ca^{2+} -зависимого хлоридного канала GOB5, обеспечивающего экспрессию этого муцина. Ацетилцистеин подавлял репликацию РСВ; реактивировал цилиарную функцию; восстанавливал ультраструктуру эпителия, его нормальную толщину и число бокаловидных клеток; снижал стимулированную вирусом избыточную экспрессию муцина MUC5AC и GOB5. Эти эффекты муколитика коррелировали с его антиоксидантным действием: нормализацией внутриклеточного содержания H_2O_2 и глутатиона в эпителиоцитах. Основываясь на собственных результатах и данных ранее выполненных клинических исследований, авторы делают вывод о целесообразности терапевтического использования ацетилцистеина в лечении хронических респираторных заболеваний, включая ХОБЛ, обострения которых в большинстве случаев связаны с вирусными инфекциями [10].

Влияние ацетилцистеина на уровень циркулирующих и секреторных иммуноглобулинов

Имуноглобулины (Ig), или антитела, – главные эффекторные молекулы гуморального адаптивного иммунитета. К важнейшим функциям Ig относятся нейтрализация и облегчение поглощения фагоцитирующими клетками болезнетворных микроорганизмов и их патогенных факторов, активация комплемента и антителозависимого цитолиза инфицированных клеток. В секретах слизистой оболочки дыхательных путей присутствуют все известные изоформы Ig. Однако в норме доминируют и имеют решающее протективное значение секреторные IgA (sIgA). Как первичный, так и вторичный дефицит sIgA ассоциирован с увеличением частоты и тяжести респираторных инфекций [11]. Кроме того, антитела этого изоформы обеспечивают то-

лерантность к симбионтам и комменсалам, что крайне важно для поддержания нормальной микробиоты иммунного гомеостаза дыхательных путей [12]. Доказано участие IgG, IgD и sIgM в противоиной защите респираторного тракта. Вместе с тем некоторые типы и подтипы Ig, в частности IgE и IgG4, являются медиаторами или, по крайней мере, маркерами патологических реакций, а их избыточная продукция связана с развитием и прогрессированием целого ряда заболеваний человека. Не вызывает сомнений патогенетическая роль IgE при atopических заболеваниях [13]. IgG4 также вносит вклад в патогенез некоторых аллергических болезней. Кроме того, высокий уровень этого подтипа антител ассоциирован с другими патологическими состояниями, сопровождающимися аутоиммунным воспалением, фиброзом, лимфоплазмодитарной инфильтрацией, облитерирующим флебитом и эозинофилией [14, 15].

Традиционно продукцию антител плазматическими клетками связывают с вспомогательной функцией одной из субпопуляций CD4+–клеток – Т-хелперов 2-го типа (Th2). Однако выработка различных изоформ Ig в разной степени зависит от Th2-продуктов. Доказано, что для продукции IgE и IgG4 сигналы от Th2, опосредованные интерлейкином (IL)-4 (IL-4), IL-13 и некоторыми другими цитокинами, действительно имеют ключевое значение. Но для выработки sIgA в большей степени необходимы иные стимулы, в частности трансформирующий ростовой фактор- β (TGF- β), вырабатываемый регуляторными CD4+–Т-клетками, фактор активации В-клеток (B-cell activating factor – BAFF) и индуцирующий пролиферацию лиганд (A proliferation-inducing ligand – APRIL) [16].

Так как же все-таки влияет ацетилцистеин на столь важное звено иммунитета, и где берут истоки мифы о негативном влиянии этого муколитика/антиоксиданта на антигеновый ответ?

В одной из ранних работ показано, что ацетилцистеин, так же как и глутатион, биохимическим предшественником которого является ацетилцистеин, дозозависимо уменьшали экспрессию матричной РНК (мРНК) IL-4 и продукцию этого цитокина стимулированными Т-клетками периферической крови человека и Th0- и Th2-подобными клонами Т-клеток. У Th2-подобных клеток, кроме того, снижалась выработка IL-5. Вместе с тем ацетилцистеин и глутатион не влияли на продукцию интерферона- γ (IFN- γ) и при этом увеличивали продукцию IL-2 и пролиферацию Т-клеток. Именно с вышеуказанными эффектами авторы связывают выявленную ими способность ацетилцистеина и глутатиона избирательно подавлять стимулированную IL-4 продукцией IgE и IgG4 мононуклеарными клетками периферической крови, а также сепарированными тонзиллярными В-клетками человека. Интересно, что оба испытываемых вещества не влияли на выработку IgA и IgM и даже усиливали пролиферацию В-клеток. Сходные биологические эффекты оказывали и другие антиоксиданты-тиолы, тогда как антиоксиданты без свободных SH-групп (L-карнитин, аскорбиновая кислота и некоторые другие) не изменяли продукцию IL-4 и IgE/IgG4. Полученные на моделях *in vitro* данные подтверждены *in vivo*: пероральное введение ацетилцистеина мышам подавляло выработку специфических к овальбумину IgE и IgG1 (функционального аналога человеческого IgG4) [17].

В большинстве последующих исследований подтверждено, что ацетилцистеин может подавлять Th2-зависимую продукцию именно IgE и IgG4, но не других типов Ig. Так, на двух линиях В-клеточной лимфомы Беркитта (DND39 и DG75) и нормальных В-лимфоцитах человека

доказана способность ацетилцистеина ингибировать переключение этих клеток на синтез IgE, индуцированное IL-4 и моноклональными антителами к CD40, за счет блокирования активации экспрессии транскрипционного фактора NF-κB [18].

В работе Giordani L. и соавт., название которой отражает, но не детализирует угнетающее действие ацетилцистеина на антиген-специфический антителный ответ, показано, что этот препарат подавлял как специфический гуморальный ответ на маннопротеин (Т-зависимый антиген) *Candida albicans*, так и продукцию поликлональных Ig, индуцированную Т-зависимым митогеном, в культуре мононуклеарных клеток периферической крови человека. При этом ацетилцистеин не индуцировал апоптоз и не оказывал токсического действия на клетки крови. Авторы связывают подавление продукции антител с установленным ими снижением выработки IL-4 Т-клеткам и экспрессии ко-стимулирующих молекул CD40 и CD27 на поверхности В-клеток. Вместе с тем ацетилцистеин повышал выработку IFN-γ, что подтверждает данные других исследовательских коллективов о свойстве этого муколитика/антиоксиданта поляризовать дифференцировку наивных CD4⁺-Т-клеток в направлении Th2→Th1. В этой работе не проводилась идентификация изотипов антител, на которые распространяется угнетающее действие препарата. Однако интерпретируя результаты собственного исследования, авторы фокусировали внимание на значении Th2 и IL-4 для выработки IgE и IgG4. Следует подчеркнуть, что ацетилцистеин в рамках этого исследования не изменял независимую от Т-клеток поликлональную активацию В-лимфоцитов и продукцию ими антител [19].

На модели *in vivo* доказана способность ацетилцистеина восстанавливать выработку циркулирующих IgA, IgM и IgG, подавленную в результате хронической свинцовой интоксикации. Через 1 нед после завершения 5-недельного потребления питьевой воды с добавлением ацетата свинца у крыс Фишер 344 обнаружено значительное снижение уровней IgA, IgM и IgG в сыворотке крови. Эти иммунологические сдвиги сопровождался существенным увеличением содержания маркера оксидативного стресса – малонового диальдегида – в мононуклеарных клетках периферической крови и печеночной ткани. Пероральный прием ацетилцистеина в суточной дозе 5,5 ммоль/кг в течение 1 нед корригировал вызванные хронической свинцовой интоксикацией расстройства продукции сывороточных IgA, IgM и IgG и восстанавливал нормальный уровень малонового диальдегида в клетках крови и печени. Авторы делают заключение, что ацетилцистеин реактивировал подавленную продукцию антител за счет устранения дисбаланса прооксидантов/антиоксидантов, вызванного воздействием свинца [20].

Внимания заслуживает еще одна работа, в которой обнаружена способность ацетилцистеина восстанавливать подавленную сигаретным дымом экспрессию мРНК активатора В-клеток BAFF при вирусной инфекции. В результате длительной экспозиции экспериментальных животных сигаретному дыму у них снижалась продукция sIgA и экспрессия BAFF в легких в ответ на заражение вирусом гриппа H1N1, при этом возрастала степень воспалительного поражения легочной ткани и ее инфильтрации макрофагами, нейтрофилами и лимфоцитами. Предварительное воздействие сигаретного дыма также приводило к уменьшению экспрессии мРНК цитидиндезаминазы, индуцированной активацией (AID), в легочных В-лимфоцитах в ответ на инфекцию. AID считается ключевым ферментом, обеспечивающим переключение В-клеток на синтез IgA.

Авторы доказали, что, во-первых, BAFF является важнейшим фактором, стимулирующим экспрессию AID и продукцию вирус-специфического sIgA при экспериментальном гриппе, а, во-вторых, предварительная обработка N-ацетилцистеином бронхиальных эпителиальных клеток предотвращает вызванное сигаретным дымом подавление экспрессии BAFF при заражении этих клеток вирусом [21].

Дефицит клинических исследований по изучению динамики продукции циркулирующих и секреторных Ig на фоне приема ацетилцистеина не позволяет сделать однозначный вывод в отношении влияния этого препарата на гуморальный иммунный ответ. Тем не менее, представленные данные позволяют заключить, что ацетилцистеин, обладая способностью подавлять выработку IgE и лишь одного субкласса IgG4, в целом не снижает эффективность системных и мукозальных составляющих противoinфекционного антителного ответа. Более того, есть веские аргументы в поддержку способности этого муколитика/антиоксиданта восстанавливать подавленную в результате оксидативного стресса выработку sIgA и циркулирующих IgA, IgM и IgG.

Влияние ацетилцистеина на продукцию и функцию лизоцима

Лизоцим является краеугольным камнем врожденного иммунитета у огромного числа представителей животного мира от насекомых и моллюсков до птиц и млекопитающих. У человека и других млекопитающих лизоцим реализует свой защитный потенциал как в лизосомах фагоцитирующих клеток, так и вне клеток, в частности биологических жидкостях слизистых оболочек дыхательных путей. Канонический механизм уничтожения лизоцимом бактерий обусловлен гидролизом β-(1,4)-гликозидной связи между N-ацетилмурамилом и N-ацетилглюкозаминилом пептидогликана микробной клеточной стенки. Лизоцим может убивать определенные бактерии и, независимо от гидролитической активности по катионному механизму, участвует в образовании пор в мембране микроорганизмов. Кроме того, доказана способность лизоцима разрушать биопленки болезнетворных бактерий и грибов, увеличивать проницаемость мембран этих патогенов, а также подавлять репликацию некоторых вирусов. В дополнение к своей прямой антимикробной роли, лизоцим обладает опосредованной иммуномодулирующей активностью. Деградация и лизис бактерий лизоцимом приводят к высвобождению биологически активных веществ, включая пептидогликан бактериальной клеточной стенки и его низкомолекулярные фрагменты (мурамилпептиды), которые активируют врожденный иммунный ответ соответственно через поверхностные (TLR2) и цитоплазматические (NOD1 и NOD2) паттернраспознающие рецепторы. Как это ни парадоксально, внеклеточный лизоцим не только может опосредованно стимулировать выработку провоспалительных медиаторов, но и обладает иммунодемпфирующим действием, участвуя в разрешении воспаления на участках слизистой оболочки. Это связано с тем, что внеклеточное разрушение микробов конкурентно снижает уровень расщепления клеточных стенок бактерий и высвобождения их биологически активных фрагментов внутри фагоцитирующих клеток, что ведет к меньшей вторичной активации воспалительных реакций [22].

Учитывая такое значение лизоцима в мукозальной защите и поддержании иммунного гомеостаза в дыхательных путях, циркулирующая в российских научных обзорах информация о снижении его уровня и функции под влиянием

ацетилцистеина требует серьезного подтверждения/опровержения, основанного на доказательствах.

В одном из недавних, но при этом уже неоднократно цитируемых обзоров в весьма авторитетном англоязычном научном журнале отмечена способность ацетилцистеина подавлять продукцию лизоцима у курильщиков [23]. Однако при обращении к первоисточнику, на который ссылаются в этом отношении авторы обзора, не удалось найти подтверждений статистически значимого изменения уровня лизоцима в бронхоальвеолярном лаваже курильщиков после перорального приема ацетилцистеина по 200 мг 3 раза в день в течение 8 нед [24]. Выявленные в этом оригинальном исследовании сдвиги ряда маркеров активности воспалительных клеток (снижение уровня лактоферрина, эозинофильного катионного белка, антихимотрипсина в лаваже, а также миелопероксидазы и эластазы в плазме/сыворотке крови), ассоциированные с 8-недельным курсом приема ацетилцистеина, вероятно, отражают антиоксидантное/противовоспалительное действие этого муколитика.

Других клинических работ, в которых бы изучалось влияние ацетилцистеина на уровень лизоцима в экскретатах дыхательных путей или слюне, обнаружить не удалось. В этой связи анализу были подвержены данные исследований влияния ацетилцистеина на содержание и функцию лизоцима в других биологических жидкостях человека и у других представителей животного мира.

У пациентов с первичным или вторичным синдромом Шегрена отмечено повышение содержания лактоферрина в слюне и значительное снижение уровня лизоцима в слезной жидкости по сравнению с клинически здоровыми донорами. Курс перорального приема ацетилцистеина в течение 4 нед вызывал некоторые положительные клинические сдвиги, но не изменял изученные лабораторные показатели, среди которых, помимо содержания лизоцима и лактоферрина, были концентрации амилазы, IgG, IgA и IgM в слюне [25].

Изучалось действие ацетилцистеина на неспецифические иммунные параметры – активность лизоцима в сыворотке крови и хемилюминесценция лейкоцитов – у 8 видов рыб. Установлено, что через 48 ч после внутривибрюшинного введения ацетилцистеина у 7 из 8 видов рыб активность лизоцима была увеличена, а у 6 видов – повышен уровень хемилюминесценции лейкоцитов. Вряд ли результаты этой работы могут быть экстраполированы на человека. Однако в условиях дефицита исследований на людях и с учетом функциональной гомологии лизоцима в разных таксонах это исследование заслуживает внимания [26].

Таким образом, убедительных доказательств способности ацетилцистеина подавлять продукцию и функцию лизоцима обнаружить не удалось.

Другие иммуномодулирующие эффекты ацетилцистеина

Значительное количество работ посвящено изучению способности ацетилцистеина поляризовать дифференцировку наивных CD4⁺-клеток. В большинстве исследований показано, что этот муколитик/антиоксидант сдвигает морфофункциональный баланс Th1/Th2 в сторону Th1, усиливая продукцию IFN- γ и подавляя выработку IL-4, что освещено выше в контексте влияния этих цитокинов на продукцию разных изоформ антител. Однако Monick M. и соавт. доказали, что ацетилцистеин может ориентировать дифференцировку наивных T-лимфоцитов и в обратном направлении. В культуре стимулированных мышинных спленоци-

тов ацетилцистеин увеличивал продукцию IL-4 и подавлял выработку IFN- γ , что было связано с воздействием на антигенпрезентирующие клетки и с увеличением внутриклеточного пула тиолов, но не глутатиона [27].

Эффективность противоинфекционной защиты и одновременно степень выраженности воспалительных реакций зависят от функции ключевых клеток врожденного иммунитета: нейтрофильных гранулоцитов и моноцитов/макрофагов.

Целая серия экспериментальных и клинических работ посвящена влиянию ацетилцистеина на функцию нейтрофилов. Суммируя их основные результаты, можно констатировать, что ацетилцистеин подавляет респираторный взрыв и миграционную способность нейтрофилов, причем не снижая, а в некоторых случаях даже повышая фагоцитарную активность этих клеток и эффективность внутриклеточного разрушения микробов [28–31].

Курс перорального приема ацетилцистеина в течение 8 нед восстанавливал исходно подавленную фагоцитарную активность альвеолярных макрофагов у значительной части клинически здоровых курильщиков [32]. В тест-системе *in vitro* ацетилцистеин снижал стимулированную липополисахаридом (ЛПС) выработку фактора некроза опухоли- α (TNF- α), подавлял экспрессию мРНК TGF- β 1, но увеличивал высвобождение этого противовоспалительного медиатора моноцитами человека [33]. Кроме того, ацетилцистеин угнетал ЛПС-индуцированную выработку провоспалительных цитокинов TNF- α IL-6 и IL-8 альвеолярными макрофагами здоровых добровольцев [34]. При воздействии на альвеолярные макрофаги больных идиопатическим легочным фиброзом ацетилцистеин подавлял стимулированную ЛПС выработку TNF- α , а также TGF- β 1, обладающего не только противовоспалительным действием, но и профибротической активностью [35].

Описана способность ацетилцистеина блокировать адгезию таких «отъявленных» респираторных патогенов, как *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, к эпителиоцитам дыхательных путей [36, 37].

Доказано, что ацетилцистеин подавляет образование биопленок грамположительными и грамотрицательными бактериями и грибами, а также разрушает зрелые биопленки. Эти свойства выявлены в целой серии оригинальных исследований [38–42] и подтверждены в недавних систематических обзорах [43, 44]. Весьма интересны данные одной из последних оригинальных работ на эту тему, в которой продемонстрирована дозозависимая бактерицидность ацетилцистеина в отношении *S. pneumoniae* и *H. influenzae*, находящихся в смешанной биопленке, которая при этом подвергалась частичной дезинтеграции [45].

Следует подчеркнуть, что биопленка – это не только барьер, снижающий эффективность антибактериальной терапии, но и достаточно эффективный способ маскировки микробов от иммунной системы [46]. Поэтому вызванное ацетилцистеином разрушение или нарушение образования биопленок *apriori* должно увеличивать распознавание патогенов и эффективность противоинфекционных иммунных механизмов.

Заключение

Анализ литературы позволил в значительной степени развеять миф о подавлении ацетилцистеином ключевых звеньев мукозального иммунитета.

Результаты ранних работ на моделях *in vitro*, в которых выявлена цитиотоксичность этого муколитика в клинически недостижимых высоких концентрациях, не нашли под-

тверждения ни в последующих клинических испытаниях, ни в экспериментах с более рациональными условиями опыта и подбором доз/концентрации ацетилцистеина. Более того, данные научной литературы в совокупности свидетельствуют о способности ацетилцистеина восстанавливать нарушенный мукоцилиарный клиренс как за счет реактивации функции реснитчатых клеток, так и в результате снижения избыточной продукции муцинов.

Также не найдено свидетельств того, что ацетилцистеин подавляет продукцию и активность лизоцима. Возможно, появление подобной информации связано с тем, что этот муколитик, по данным ряда исследований, благодаря антиоксидантным и противовоспалительным эффектам, вторично снижал продукцию других медиаторов врожденного иммунитета, которые индуцируются при острых и хронических воспалительных процессах и в значительной степени могут отражать выраженность этих процессов.

Не следует экстраполировать доказанную способность этого муколитика/антиоксиданта подавлять продукцию IgE и IgG4 на другие изоформы антител. Кроме того, следует признать ошибочным суждение о том, что вызванная ацетилцистеином морфофункциональная поляризация CD4⁺-клеток в сторону Th1 и снижение продукции Th2-цитокинов блокируют протективный антителый ответ и препятствуют выработке sIgA. Th2-цитокины (IL-4, IL-13) обеспечивают главным образом продукцию IgE и IgG4, во мно-

гих случаях обладающих флогогенным потенциалом. Напротив, для выработки sIgA, доминирующего изотипа антител в нормальных эксскретах слизистой оболочки дыхательных путей, необходимы другие стимулы, в частности продукт регуляторных CD4⁺-Т-клеток TGF- β , а также BAFF и APRIL [16].

Таким образом, ацетилцистеин обладает плеiotропным влиянием на противоиnфекционные механизмы, в том числе их мукозальные составляющие. В этом контексте можно перечислить улучшение реологических свойств слизи, снижение избыточной продукции муцинов, восстановление мукоцилиарного клиренса и продукции sIgA, подавление избыточной продукции IgE и IgG4, снижение адгезии болезнетворных бактерий, антиоксидантную активность, подавление выработки провоспалительных и профибротических цитокинов, а также угнетение образования и разрушение биопленок патогенных бактерий и грибов. Описанные прямые и косвенные иммуноотропные эффекты ацетилцистеина способствуют регрессии клинических проявлений острых и хронических воспалительных заболеваний дыхательных путей.

Не обнаружено каких-либо веских подтверждений способности ацетилцистеина подавлять ключевые звенья мукозального иммунитета. Для окончательных суждений о влиянии этого препарата на местный иммунный ответ требуются дополнительные исследования, в первую очередь в рамках рандомизированных клинических испытаний.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Анаев Э.Х. Муколитическая терапия: рациональный выбор. Эффективная фармакотерапия. 2010; (27): 25-28. [Anaev EH. Mucolytic therapy: a rational choice. *Effective pharmacotherapy*. 2010; (27): 25-28. (In Russ.)]
2. Геппе Н.А., Снегочка М.Н., Никитенко А.А. Ацетилцистеин для лечения кашля у детей. *Педиатрия. Прил. к журналу Consilium Medicum*. 2007;(2):43-47. [Geppe NA, Snegockaja MN, Nikitenko AA. Acetylcysteine for the treatment of cough in children. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2007; (2): 43-47. (In Russ.)]
3. Зайцева О.В. Муколитические препараты в терапии болезней органов дыхания у детей: современный взгляд на проблему. *Русский медицинский журнал*. 2003; 11 (1): 49-54. [Zajceva OV. Mucolytic drugs in the treatment of respiratory diseases in children: a modern look at the problem. *Russian medical journal*. 2003; 11 (1): 49-54. (In Russ.)]
4. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Заплатников А.Л., Овсянникова Е.М. Противокашлевые и отхаркивающие лекарственные средства в практике врача-педиатра: рациональный выбор и тактика применения. Пособие для врачей. – Москва: РМАПО, 2002. [Korovina NA, Zaharova IN, Zaplatnikov AL, Ovsjannikova EM. Anti-cough and expectorant drugs in the practice of pediatrician: rational choice and tactics of application. Manual for doctors. Moscow: RMAPO, 2002. (In Russ.)]
5. Knowles MR, Boucher RC. Mucus clearance as a primary innate defense mechanism for mammalian airways. *The Journal of Clinical Investigation*. 2002; 109 (5): 571-577. <https://doi.org/10.1172/jci15217>
6. Dreisin RB, Mostow SR. Sulfhydryl-mediated depression of ciliary activity: an adverse effect of acetylcysteine. *J Lab Clin Med*. 1979; 93 (4): 674-678.
7. Roomans GM, Tegner H, Toremalm NG. Acetylcysteine and its derivatives: functional and morphological effects on tracheal mucosa in vitro. *Eur J Respir Dis*. 1983; 64 (6): 416-425.
8. Olivieri D, Marsico SA, Del Donno M. Improvement of mucociliary transport in smokers by mucolytics. *Eur J Respir Dis Suppl*. 1985; 139: 142-145.
9. Stafanger G, Game S, Howitz P, Morkassel E, Koch C. B The clinical effect and the effect on the ciliary motility of oral N-acetylcysteine in patients with cystic fibrosis and primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J*. 1988; 1 (2): 161-167.
10. Mata M, Sarrion I, Armengot M, Carda C, Martinez I, Melero JA, Cortijo J. Respiratory Syncytial Virus Inhibits Ciliogenesis in Differentiated Normal Human Bronchial Epithelial Cells: Effectiveness of N-Acetylcysteine. Chu HW, ed. *PLoS ONE*. 2012; 7 (10): e48037. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0048037>
11. Corthesy B. Role of secretory immunoglobulin A and secretory component in the protection of mucosal surfaces. *Future Microbiol*. 2010; 5: 817-29. <https://doi.org/10.2217/fmb.10.39>
12. Mathias A, Pais B, Favre L, Benyacoub J, Corthesy B. Role of secretory IgA in the mucosal sensing of commensal bacteria. *Gut Microbes*. 2014; 5 (6): 688-695. <https://doi.org/10.4161/19490976.2014.983763>
13. Stone KD, Prussin C, Metcalfe DD. IgE, Mast Cells, Basophils, and Eosinophils. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2010; 125 (2 Suppl 2): S73-S80. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.11.017>
14. Della-Torre E, Lanzillotta M, Doglioni C. Immunology of IgG4-related disease. *Clinical and Experimental Immunology*. 2015; 181 (2):191-206. <https://doi.org/10.1111/cei.12641>
15. Perugino CA, Mattoo H, Mahajan VS, Maehara T, Wallace ZS, Pillai S, Stone JH. Emerging Treatment Models in Rheumatology: IgG4-Related Disease: Insights into human immunology and targeted therapies. *Arthritis Rheumatol*. 2017; 69(9): 1722-1732. <https://doi.org/10.1002/art.40365>
16. Kato A, Hulse KE, Tan BK, Schleimer RP. B lymphocyte lineage cells and the respiratory system. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2013; 131 (4): 933-957. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.02.023>
17. Jeannin P, Delneste Y, Lecoanet-Henchoz S, Gauchat JF, Life P, Holmes D, Bonnefoy JY. Thiols decrease human interleukin (IL) 4 production and IL-4-induced immunoglobulin synthesis. *The Journal of Experimental Medicine*. 1995; 182 (6): 1785-1792. <https://doi.org/10.1084/jem.182.6.1785>
18. Yanagihara Y, Basaki Y, Kajiwara K, Ikizawa K. A thiol antioxidant regulates IgE isotype switching by inhibiting activation of nuclear factor- κ B. *J Allergy Clin Immunol*. 1997; 100: 33-38. [https://doi.org/10.1016/s0091-6749\(97\)70002-2](https://doi.org/10.1016/s0091-6749(97)70002-2)
19. Giordani L, Quaranta MG, Malorni W, Boccanera M, Giacomini E, Viora M. N-acetylcysteine inhibits the induction of an antigen-specific antibody response down-regulating CD40 and CD27 co-stimulatory

- molecules. *Clin Exp Immunol*. 2002; 129 (2): 254-264. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2249.2002.01897.x>
20. Ercal N, Neal R, Treeratphan P, Lutz PM, Hammond TC, Dennery PA, Spitz DR. A role for oxidative stress in suppressing serum immunoglobulin levels in lead-exposed Fisher 344 rats. *Arch Environ Contam Toxicol*. 2000; 39 (2): 251-256. <https://doi.org/10.1007/s002440010102>
 21. Wang J, Li Q, Xie J, Xu Y. Cigarette smoke inhibits BAFF expression and mucosal immunoglobulin A responses in the lung during influenza virus infection. *Respiratory Research*. 2015; 16 (1): 37. <https://doi.org/10.1186/s12931-015-0201-y>
 22. Ragland SA, Criss AK. From bacterial killing to immune modulation: Recent insights into the functions of lysozyme. Bliska JB, ed. *PLoS Pathogens*. 2017; 13 (9): e1006512. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006512>
 23. Tse HN, Tseng CZS. Update on the pathological processes, molecular biology, and clinical utility of N-acetylcysteine in chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2014; 9: 825-836. <https://doi.org/10.2147/copd.s51057>
 24. Eklund A, Eriksson O, Hakansson L et al. Oral N-acetylcysteine reduces selected humoral markers of inflammatory cell activity in BAL fluid from healthy smokers: correlation to effects on cellular variables. *Eur Respir J*. 1988; 1 (9): 832-838.
 25. Walters MT, Rubin CE, Keightley SJ. A double-blind, cross-over, study of oral N-acetylcysteine in Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol Suppl*. 1986 61: 253-258.
 26. An J-Y, Lee H-N, Park K-I, Kim J-Y, Lee J-Y, Park K-H. Effects of N-acetylcysteine (NAC) on non-specific immune parameters, respiratory burst and lysozyme activities, in different fishes. *Journal of fish pathology*. 2012; 25: 1-10. <http://dx.doi.org/10.7847/jfp.2012.25.1.001>
 27. Monick MM, Samavati L, Butler NS, Mohning M, Powers LS, Yarovinsky T, Spitz DR, Hunninghake GW. Intracellular thiols contribute to Th2 function via a positive role in IL-4 production. *J Immunol*. 2003; 171 (10): 5107-5115. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.171.10.5107>
 28. Elferink JG, de Koster BM. N-acetylcysteine causes a transient stimulation of neutrophil migration. *Immunopharmacology*. 1998; 38 (3): 229-236. [https://doi.org/10.1016/s0162-3109\(97\)00056-8](https://doi.org/10.1016/s0162-3109(97)00056-8)
 29. Hasan MA, Ahn W-G, Song D-K. N-acetyl-L-cysteine and cysteine increase intracellular calcium concentration in human neutrophils. *Korean J Physiol Pharmacol*. 2016; 20 (5): 449-457. <https://doi.org/10.4196/kjpp.2016.20.5.449>
 30. Heller AR, Groth G, Heller SC, Breikreutz R, Nebe T, Quintel M, Koch T. N-acetylcysteine reduces respiratory burst but augments neutrophil phagocytosis in intensive care unit patients. *Crit Care Med*. 2001; 29 (2): 272-276. <https://doi.org/10.1097/00003246-200102000-00009>
 31. Paulsen O, Forsgren A. Effects of N-acetylcysteine on human polymorphonuclear leukocytes. *APMIS*. 1989; 97 (2): 115-119. <https://doi.org/10.1111/j.1699-0463.1989.tb00764.x>
 32. Linden M, Wieslander E, Eklund A, Larsson K, Brattsand R. Effects of oral N-acetylcysteine on cell content and macrophage function in bronchoalveolar lavage from healthy smokers. *Eur Respir J*. 1988; 1 (7): 645-650.
 33. Pinar Karapinar S, Ulum YZ, Ozcelik B, Dogan Buzoglu H, Ceyhan D, Balci Peynircioglu B, Aksoy Y. The effect of N-acetylcysteine and calcium hydroxide on TNF- α and TGF- β 1 in lipopolysaccharide-activated macrophages. *Arch Oral Biol*. 2016; 68: 48-54. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2016.03.017>
 34. Gosset P, Wallaert B, Tonnel AB, Fourneau C. Thiol regulation of the production of TNF-alpha, IL-6 and IL-8 by human alveolar macrophages. *Eur Respir J*. 1999; 14 (1): 98-105. <https://doi.org/10.1034/j.1399-3003.1999.14a17.x>
 35. Cu A, Ye Q, Sarria R, Nakamura S, Guzman J, Costabel U. N-acetylcysteine inhibits TNF-alpha, sTNFR, and TGF-beta1 release by alveolar macrophages in idiopathic pulmonary fibrosis in vitro. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2009; 26 (2): 147-154.
 36. Riise GC, Qvarfordt I, Larsson S, Eliasson V, Andersson BA. Inhibitory effect of N-acetylcysteine on adherence of Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae to human oropharyngeal epithelial cells in vitro. *Respiration*. 2000; 67 (5): 552-558. <https://doi.org/10.1159/000067473>
 37. Zheng CH, 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. <https://doi.org/10.1111/j.1348-0421.1999.tb02381.x>
 38. Olofsson AC, Hermansson M, Elwing H. N-acetyl-L-cysteine affects growth, extracellular polysaccharide production, and bacterial biofilm formation on solid surfaces. *Appl Environ Microbiol*. 2003; 69: 4814-4822. <https://doi.org/10.1128/aem.69.8.4814-4822.2003>
 39. Marchese A, Bozzolasco M, Gualco L, Debbia EA, Schito AM. Effect of fosfomycin alone and in combination with N-acetylcysteine on E. coli biofilms. *Int J Antimicrob Agents*. 2003; 22 (Suppl 2): 95-100. [https://doi.org/10.1016/s0924-8579\(03\)00232-2](https://doi.org/10.1016/s0924-8579(03)00232-2)
 40. Perez-Giraldo C, Rodríguez-Benito A, Morán FJ, Hurtado C, Blanco MT, Gómez-García AC. Influence of N-acetylcysteine on the formation of biofilm by Staphylococcus epidermidis. *J Antimicrob Chemother*. 1997; 39: 643-646. <https://doi.org/10.1093/jac/39.5.643>
 41. del Prado G, Ruiz V, Naves P, Rodríguez-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; 67: 311-318. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2010.03.016>
 42. Zhao T, Liu Y. N-acetylcysteine inhibit biofilms produced by Pseudomonas aeruginosa. *BMC Microbiol*. 2010; 10: 140. <https://doi.org/10.1186/1471-2180-10-140>
 43. Blasi F, Page C, Rossolini GM, Pallecchi L, Matera MG, Rogliani P, Cazzola M. The effect of N-acetylcysteine on biofilms: Implications for the treatment of respiratory tract infections. *Respir Med*. 2016; 117: 190-197. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.06.015>
 44. Dinicola S, De Grazia S, Carlomagno G, Pintucci JP. N-acetylcysteine as powerful molecule to destroy bacterial biofilms. A systematic review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014; 18 (19): 2942-2948.
 45. Domenech M, García E. N-Acetyl-L-Cysteine and Cysteamine as New Strategies against Mixed Biofilms of Nonencapsulated Streptococcus pneumoniae and Nontypeable Haemophilus influenzae. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2017; 61 (2): e01992-16. <https://doi.org/10.1128/aac.01992-16>
 46. Valle J, Latasa C, Gil C, Toledo-Arana A, Solano C, Penadés JR, Lasa I. Bap, a Biofilm Matrix Protein of Staphylococcus aureus Prevents Cellular Internalization through Binding to GP96 Host Receptor. *PLoS Pathogens*. 2012; 8 (8): e1002843. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1002843>

Поступила 11.01.2018

RU1802779534