

Антибактериальные свойства ацетилцистеина: пришло время воспользоваться?

И. А. Дронов, Н. А. Геппе, Е. В. Фролкова

Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Цель обзора: ознакомить врачей с актуальными данными по антибактериальным свойствам ацетилцистеина.

Основные положения. Ацетилцистеин широко используется в качестве муколитика. В научной литературе представлены результаты экспериментальных и клинических исследований, показавшие, что он способен также уменьшать адгезию бактерий к эпителиальным клеткам слизистой оболочки, снижать микробную колонизацию, повышать эффективность антимикробной терапии, препятствовать образованию и разрушать сформированные микробные биопленки. Наличие у препарата дополнительных терапевтических свойств расширяет направления его применения в медицинской практике.

Заключение. Накопленные данные позволяют рассматривать ацетилцистеин как потенциальное средство для лечения инфекций в качестве дополнения к антибиотикам или их альтернативы. Необходимо проведение клинических исследований, направленных на дальнейшее изучение антибактериальных свойств препарата.

Ключевые слова: ацетилцистеин, биопленки, антимикробная резистентность, антибактериальная терапия.

Для цитирования: Дронов И. А., Геппе Н. А., Фролкова Е. В. Антибактериальные свойства ацетилцистеина: пришло время воспользоваться? // Доктор.Ру. 2018. № 5 (149). С. 9–13.

Antibacterial Properties of Acetylcysteine: Is it Time to Enjoy?

I. A. Dronov, N. A. Gepp, E. V. Frolova

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Public Health of Russia

Objective of the Review: To make physicians aware of the latest data on antibacterial properties of acetylcysteine.

Key Points: Acetylcysteine is widely used as a mucolytic. Scientific literature specifies the results of experimental and clinical researches showing that it can also reduce adhesion of bacteria to epithelial cells of mucosa, decrease microbial colonization, improve efficiency of antimicrobial therapy, prevent from formation of, and destroy formed bacterial biofilms. Additional therapeutic properties expands its application in medical practice.

Conclusion: Accumulated data allow considering acetylcysteine as a potential medication for treatment of infections in addition to antibiotics or as their alternative. It is necessary to conduct clinical researches to further study antibacterial properties of the medication.

Key words: acetylcysteine, biofilms, antimicrobial resistance, antibacterials therapy.

For reference: Dronov I. A., Gepp N. A., Frolova E. V. Antibacterial Properties of Acetylcysteine: Is it Time to Enjoy? Doctor.Ru. 2018; 5(149): 9–13.

Распоряжением Правительства РФ № 2045-р от 25 сентября 2017 г. была утверждена Стратегия предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 г. (далее — Стратегия) [1]. Указанный документ разработан с учетом Глобального плана действий по борьбе с устойчивостью к противомикробным препаратам, принятого на 68-й сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения в мае 2015 г., и определяет государственную политику по предупреждению и ограничению распространения устойчивости микроорганизмов к противомикробным препаратам, химическим и биологическим средствам в России.

В документе отмечается, что антимикробная резистентность ведет к снижению эффективности мероприятий по профилактике и лечению инфекционных болезней человека, ее распространение является одной из самых острых проблем современности, несущей биологические и экономические угрозы для всех стран.

В Стратегии указывается также на заметное снижение темпов создания новых антибиотиков в последние годы

и на ограниченность эффекта от внедрения новых антибиотиков из-за быстрого появления устойчивости у микроорганизмов. В связи с этим отмечается важность изучения механизмов возникновения антимикробной резистентности и разработки противомикробных препаратов и альтернативных методов, технологий и средств лечения и профилактики инфекционных заболеваний.

Среди направлений решения этих задач в Стратегии названа, в частности, разработка технологий и лекарственных средств, препятствующих формированию биопленок патогенными микроорганизмами.

РОЛЬ МИКРОБНЫХ БИОПЛЕНК В РАЗВИТИИ ИНФЕКЦИОННОЙ ПАТОЛОГИИ

В настоящее время общепризнано, что бактерии существуют в двух формах:

- планктонные бактерии — свободно живущие клетки с интенсивным делением и развитыми системами подвижности, которые быстро распространяются в окружающей среде;

Геппе Наталья Анатольевна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой детских болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). 119992, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19. E-mail: gepp@mail.ru

Дронов Иван Анатольевич — доцент кафедры детских болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), к. м. н., доцент. 119992, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19. E-mail: dronow@yandex.ru

Фролкова Елена Васильевна — доцент кафедры детских болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), к. м. н., доцент. 119992, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19. E-mail: fevdoc@yandex.ru



Обзор



Review

- биопленки — сообщества «оседлых» бактерий (так называемых sessile форм), имеющих механизмы адгезии и систему регуляции физиологических процессов на основе межклеточной коммуникации [2].

К формированию биопленок способны также грибы и простейшие [3].

В настоящее время формирование биопленок рассматривается как универсальный природный процесс, поскольку такая способность установлена примерно для 90% известных бактерий. Показано, что оно играет ключевую роль в развитии хронических инфекционных заболеваний. Находясь в составе биопленок, бактерии приобретают устойчивость к воздействию ряда антибактериальных препаратов в результате:

- снижения диффузии антибиотиков в матриксе;
- накопления в матриксе внеклеточных ферментов, разрушающих антибиотики;
- уменьшения площади открытой поверхности микробных клеток за счет агрегации в составе биопленки;
- интенсивного обмена генами резистентности между бактериями;
- антибиотикотолерантности — появляющейся у ряда микробных клеток устойчивости к воздействию внешних факторов за счет снижения метаболизма [2, 3].

Бактерии в составе биопленки способны выдерживать концентрации ряда антибиотиков, в 100 и более раз превосходящие концентрации, которые подавляют планктонные формы тех же бактерий [3].

Необходимо отметить, что факторы иммунного ответа, ответственные за элиминацию возбудителей инфекции из организма (антитела, компоненты комплемента, фагоциты), не способны эффективно воздействовать на микроорганизмы, которые находятся в биопленке [2, 3].

Особую проблему представляет способность бактерий образовывать биопленки на поверхности различных инвазивных медицинских устройств — имплантатов, катетеров, эндотрахеальных трубок и др. Установлено, что формирование биопленок ведет к развитию катетерассоциированных инфекций, вентиляторассоциированной пневмонии, сепсиса и других тяжелых инфекций [2].

АЦЕТИЛЦИСТЕИН: ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

Ацетилцистеин — «классический» муколитик прямого действия, в основе которого лежит разрушение дисульфидных связей мукополисахаридов мокроты, приводящее к уменьшению ее вязкости и облегчению выведения из дыхательных путей. Необходимо отметить, что ацетилцистеин уменьшает вязкость не только мокроты, но и назального секрета, в связи с чем препарат применяется при заболеваниях как нижних, так и верхних дыхательных путей [4].

Установлено, что ацетилцистеин обладает целым рядом дополнительных терапевтических свойств — прежде всего антиоксидантным действием (за счет нейтрализации свободных радикалов и участия в синтезе глутатиона), а также связанными с ним противовоспалительным, антиоксидантным, иммуномодулирующим эффектами [4, 5].

В настоящее время ацетилцистеин широко применяется при острых и хронических заболеваниях верхних и нижних дыхательных путей, которые сопровождаются образованием густого секрета (таких как бронхит, ларинготрахеит, риносинусит, средний отит, муковисцидоз и др.), а также в качестве антидота при отравлении парацетамолом [4–6]. Кроме того, растет интерес к антиоксидантному дей-

ствию препарата, в последние годы в научной литературе представлены результаты клинических исследований, посвященных изучению применения ацетилцистеина при целом ряде других заболеваний: язвенном колите, раке печени, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, синдроме поликистоза яичников, периодической потере беременности и др. [6].

Эффективность ацетилцистеина как муколитика показана в многочисленных клинических исследованиях. Установлено также, что препарат имеет благоприятный профиль безопасности, в том числе у детей старше 2 лет [4–6].

Отдельного внимания заслуживает наличие у ацетилцистеина антимикробных свойств. Установлено, что препарат обладает способностью уменьшать адгезию бактерий к эпителиальным клеткам слизистой оболочки дыхательных путей, снижать микробную колонизацию респираторного тракта и повышать эффективность антимикробной терапии [4]. Применение ацетилцистеина препятствует образованию биопленок бактериями и грибами, а также способствует разрушению зрелых биопленок [7, 8].

АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА АЦЕТИЛЦИСТЕИНА

На сегодняшний день в научной литературе представлены многочисленные исследования, посвященные изучению влияния ацетилцистеина на биопленки. В то же время в ряде работ показано действие препарата непосредственно на клетки микроорганизмов. Установлено, что ацетилцистеин обладает выраженной антибактериальной активностью в отношении как биопленок, так и планктонных форм золотистого и эпидермального стафилококка, фекального энтерококка, синегнойной палочки, бактерий семейства кишечных (кишечная палочка, клебсиелла, энтеробактер), а также грибов рода *Candida*. Авторы исследований предлагают рассматривать ацетилцистеин как потенциальную альтернативу антибиотикам [9–11].

Следует отметить, что при изучении влияния различных мукоактивных препаратов на биопленки золотистого стафилококка наиболее значительное уменьшение синтеза матрикса было обнаружено в результате применения ацетилцистеина: 72%, тогда как амброксол и бромгексин проявили существенно меньший эффект — 20% [12].

Поскольку ацетилцистеин применяется преимущественно при заболеваниях дыхательных путей и лор-органов, наибольший интерес представляют накопленные данные по активности препарата против возбудителей бактериальных инфекций данной локализации. Показана высокая эффективность ацетилцистеина в отношении смешанных биопленок, продуцируемых штаммами неинкапсулированного пневмококка и нетипируемой гемофильной палочки. Названные бактерии являются основными возбудителями острого среднего отита и нередко образуют бактериальные биопленки в носоглотке [13]. Установлено, что препарат высокоэффективен в отношении биопленок синегнойной палочки, которая является одним из ключевых возбудителей хронических инфекций дыхательных путей, в частности при муковисцидозе [14]. Показано также, что при применении ацетилцистеина восстанавливается активность ципрофлоксацина против резистентных штаммов синегнойной палочки (в том числе в состоянии биопленки), вызывающих хронический гнойный средний отит [15].

Продемонстрировано влияние ацетилцистеина на биопленки не только возбудителей инфекций дыхательных

путей, но и возбудителей инфекционных заболеваний других локализаций:

- установлено, что препарат подавляет образование биопленок патогенными бактериями, вызывающими заболевания кожи (к их числу относятся золотистый и коагулазонегативные стафилококки, пиогенный стрептококк, фекальный энтерококк, пропионобактерии акне и др.) [16];
- имеется опыт успешного использования ацетилцистеина в стоматологии для удаления бактериальных биопленок из системы корневых каналов зубов [17, 18];
- ацетилцистеин предлагается в качестве дополнительного средства для лечения инфекций мочевых путей, поскольку препарат ингибирует рост биопленок кишечной палочки [19, 20], а также повышает бактерицидную активность фосфомицина против кишечной палочки и проявляет синергизм с данным антибиотиком в отношении образующихся и уже образованных бактериальных биопленок [21];
- в рандомизированном клиническом исследовании показано, что предварительный курс ацетилцистеина статистически значимо повышает эффективность эрадикационной терапии в отношении хеликобактера с лекарственной резистентностью, обусловленной формированием биопленок [22].

В настоящее время имеется также целый ряд исследований, посвященных изучению применения ацетилцистеина в качестве средства защиты от формирования бактериальных биопленок на поверхности изделий медицинского назначения и биоматериалов [23–32], в частности:

- в рандомизированном клиническом исследовании, включавшем 117 пациентов, находившихся на ИВЛ, показано, что применение аэрозоля ацетилцистеина статистически значимо уменьшает частоту образования биопленок на внутренней стенке эндотрахеальной трубки и снижает вероятность развития вентилятор-ассоциированной пневмонии [25];
- в исследовании *in vitro*, где оценивались центральные венозные катетеры, пропитанные комбинациями ацетилцистеина с различными антибактериальными препаратами — левофлоксацином, гентамицином и неомицином, — наиболее высокую и долгосрочную эффективность продемонстрировала комбинация ацетилцистеина с левофлоксацином, которая была активна против грамотрицательных и грамположительных бактерий, а также их биопленок [26]. В других исследованиях установлена высокая активность комбинаций ацетилцистеина с линезолидом и тигециклином в отношении биопленок стафилококков, что позволяет рассматривать их в качестве эффективных методов профилактики катетерассоциированных инфекций [27, 28];
- установлено, что обработка ацетилцистеином мочевого катетера существенно снижает вероятность образования биопленок фекальным энтерококком [29];
- в экспериментальном исследовании показано, что ацетилцистеин дезагрегирует бактериальные биопленки

золотистого стафилококка и синегнойной палочки, выращенные на ортопедических протезных материалах [30]. Установлено, что добавление ацетилцистеина в костный цемент существенно снижает образование биопленок. При этом препарат проявляет более выраженную активность против биопленок золотистого стафилококка и синегнойной палочки, чем антибиотик-гликопептид тейкопланин и антибактериальный препарат из группы фторхинолонов ципрофлоксацин (максимальный эффект наблюдался при совместном использовании ацетилцистеина и антибиотиков) [31, 32].

Существуют данные о потенциальной эффективности ацетилцистеина при микозах. В частности, в исследовании *in vitro* показано, что он значительно повышает активность противогрибковых препаратов амфотерицина В и анидулафунгина в отношении *C. tropicalis* (возбудителя кандидозов различной локализации, в том числе инвазивных и генерализованных), преимущественно у пациентов с нарушенным иммунным ответом (у больных с иммунодефицитами, получающих химиотерапию и др.) [33].

Отдельного внимания заслуживают результаты работ, в которых оценивалось применение ацетилцистеина совместно с антибактериальными препаратами. В ряде доказательных клинических исследований показано, что назначение данного муколитика статистически значимо повышает эффективность антибактериальной терапии при заболеваниях дыхательных путей у детей [34–36].

К указанным выше положительным моментам следует добавить, что отсутствует риск развития резистентности патогенов к ацетилцистеину. Совокупность свойств ацетилцистеина, включая прямое муколитическое и противовоспалительное действие, способность снижать адгезию и ингибировать слизееобразование возбудителями, а также разрушать биопленки, делают препарат перспективным компонентом комплексной терапии инфекционных заболеваний дыхательных путей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные в научной литературе данные свидетельствуют о наличии у ацетилцистеина выраженных антимикробных свойств, связанных прежде всего с эффективным воздействием на биопленки бактерий и грибов.

Выбирая мукоактивную терапию при инфекциях дыхательных путей, особенно рецидивирующих и хронических, необходимо учитывать, что назначение ацетилцистеина может оказать дополнительное положительное влияние на течение, тяжесть и исход заболевания за счет антимикробной активности.

В условиях повсеместного роста устойчивости микроорганизмов к противомикробным препаратам и снижения эффективности антибактериальной терапии целесообразно проведение дальнейших клинических исследований, в том числе у детей, направленных на изучение антимикробных свойств ацетилцистеина и применения препарата в качестве дополнения к антибактериальной терапии, а возможно, и как альтернативы антибиотикам.

ЛИТЕРАТУРА

1. О Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2013 г.: распоряжение Правительства РФ от 25.09.2017 № 2045-р. URL: <http://government.ru/docs/29477/> (дата обращения — 01.04.2018). [О Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2013 г.: распоряжение Правительства РФ от 25.09.2017 № 2045-р. URL: <http://government.ru/docs/29477/> (дата обращения — 01.04.2018).]

na period do 2013 g.: rasporyazhenie Pravitel'stva RF ot 25.09.2017 № 2045-r. URL: <http://government.ru/docs/29477/> (data obrashcheniya — 01.04.2018). (in Russian)]

2. Гостев В. В., Сидоренко С. В. Бактериальные биопленки и инфекции. Журн. инфектологии. 2010; 2 (3): 4–15. [Gostev V.V., Sidorenko S.V. Bakterial'nye bioplenki i infektsii. Zhurn. infektologii. 2010; 2(3): 4–15. (in Russian)]

3. Мальцев С. В., Мансурова Г. Ш. Что такое биопленка? *Практ. медицина*. 2011; 53 (5): 7–10. [Mal'tsev S.V., Mansurova G.Sh. Chto takoe bioplenka? *Prakt. meditsina*. 2011; 53(5): 7–10. (in Russian)]
4. Генне Н. А., Дронов И. А., Баяндина Г. Н. Терапевтическая тактика при острых респираторных инфекциях у детей. *Доктор.Ру*. 2017; 133 (4): 14–8. [Geppe N.A., Dronov I.A., Bayandina G.N. Terapevticheskaya taktika pri ostrykh respiratornykh infektsiyakh u detei. *Doctor.Ru*. 2017; 133(4): 14–8. (in Russian)]
5. Генне Н. А., Малахов А. Б., Зайцева О. В., Дегтярева М. В., Ильенкова Н. А., Калюжин О. В. и др. Спорные и нерешенные вопросы в терапии кашля у детей в амбулаторной практике. *Consilium Medicum. Прил.: Педиатрия*. 2017; 4: 40–5. [Geppe N.A., Malakhov A.B., Zaitseva O.V., Degtyareva M.V., Il'enkova N.A., Kalyuzhin O.V. i dr. Spornye i nereshennye voprosy v terapii kashlya u detei v ambulatornoj praktike. *Consilium Medicum. Pril.: Pediatriya*. 2017; 4: 40–5. (in Russian)]
6. Mokhtari V., Afsharian P., Shahhoseini M., Kalantar S.M., Moini A. A Review on Various Uses of N-Acetyl Cysteine. *Cell. J.* 2017; 19(1): 11–7.
7. Blasi F., Page C., Rossolini G.M., Pallecchi L., Matera M.G., Rogliani P. et al. The effect of N-acetylcysteine on biofilms: Implications for the treatment of respiratory tract infections. *Respir. Med.* 2016; 117: 190–7. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.06.015.
8. 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; 39(5): 643–6.
9. Aslam S., Darouiche R.O. Role of antibiofilm-antimicrobial agents in controlling device-related infections. *Int. J. Artif. Organs*. 2011; 34(9): 752–8. DOI: 10.5301/ijao.5000024.
10. Gomes F., Leite B., Teixeira P., Azeredo J., Oliveira R. Farnesol in combination with N-acetylcysteine against *Staphylococcus epidermidis* planktonic and biofilm cells. *Braz. J. Microbiol.* 2012; 43(1): 235–42. DOI: 10.1590/S1517-838220120001000026.
11. Quah S.Y., Wu S., Lui J.N., Sum C.P., Tan K.S. N-acetylcysteine inhibits growth and eradicates biofilm of *Enterococcus faecalis*. *J. Endod.* 2012; 38(1): 81–5. DOI: 10.1016/j.joen.2011.10.004.
12. Roveta S., Debbia E., Schito G., Marchese A. Comparison of the activity of N-acetylcysteine, Ambroxol, Bromhexine and Sotroterol on *Staphylococcus aureus* biofilms. *GIMMOC*. 2004; 8: 131–42.
13. Domenech M., García 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; 61(2). PII: e01992-16. DOI: 10.1128/AAC.01992-16.
14. Zhao T., Liu Y. N-acetylcysteine inhibit biofilms produced by *Pseudomonas aeruginosa*. *BMC Microbiol.* 2010; 10: 140. DOI: 10.1186/1471-2180-10-140.
15. Lea J., Conlin A.E., Sekirov I., Restelli V., Ayakar K.G., Turnbull L. et al. In vitro efficacy of N-acetylcysteine on bacteria associated with chronic suppurative otitis media. *J. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2014; 43: 20. DOI: 10.1186/1916-0216-43-20.
16. Eroshenko D., Polyudova T., Korobov V. N-acetylcysteine inhibits growth, adhesion and biofilm formation of Gram-positive skin pathogens. *Microb. Pathog.* 2017; 105: 145–52. DOI: 10.1016/j.micpath.2017.02.030.
17. Choi Y.S., Kim C., Moon J.H., Lee J.Y. Removal and killing of multispecies endodontic biofilms by N-acetylcysteine. *Braz. J. Microbiol.* 2018; 49(1): 184–8. DOI: 10.1016/j.bjm.2017.04.003.
18. 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; 54(4): 322–9. DOI: 10.1007/s12275-016-5534-9.
19. Naves P., del Prado G., Huelves L., Rodríguez-Cerrato V., Ruiz V., Ponte M.C. et al. Effects of human serum albumin, ibuprofen and N-acetyl-L-cysteine against biofilm formation by pathogenic *Escherichia coli* strains. *J. Hosp. Infect.* 2010; 76(2): 165–70. DOI: 10.1016/j.jhin.2010.05.011.
20. 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.
21. Marchese A., Bozzolasco M., Gualco L., Debbia E.A., Schito G.C., Schito A.M. Effect of fosfomycin alone and in combination with N-acetylcysteine on *E. coli* biofilms. *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2003; 22 (Suppl. 2): S95–100.
22. Cammarota G., Branca G., Ardito F., Sanguinetti M., Ianiro G., Cianci R. et al. Biofilm demolition and antibiotic treatment to eradicate resistant *Helicobacter pylori*: a clinical trial. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2010; 8(9): 817–20.e3. DOI: 10.1016/j.cgh.2010.05.006.
23. Costa F., Sousa D.M., Parreira P., Lamghari M., Gomes P., Martins M.C.L. N-acetylcysteine-functionalized coating avoids bacterial adhesion and biofilm formation. *Sci. Rep.* 2017; 7(1): 17374. DOI: 10.1038/s41598-017-17310-4.
24. Romand C.L., Toscano M., Romand D., Drago L. Antibiofilm agents and implant-related infections in orthopaedics: where are we? *J. Chemother.* 2013; 25(2): 67–80. DOI: 10.1179/1973947812Y.0000000045.
25. Qu D., Ren X.X., Guo L.Y., Liang J.X., Xu W.J., Han Y.H. et al. Effect of N-acetylcysteine inhalation on ventilator-associated pneumonia caused by biofilm in endotracheal tubes. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2016; 54(4): 278–82. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2016.04.010.
26. Mansouri M.D., Hull R.A., Stager C.E., Cadle R.M., Darouiche R.O. In vitro activity and durability of a combination of an antibiofilm and an antibiotic against vascular catheter colonization. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2013; 57(1): 621–5. DOI: 10.1128/AAC.01646-12.
27. Leite B., Gomes F., Teixeira P., Souza C., Pizzolitto E., Oliveira R. Combined effect of linezolid and N-acetylcysteine against *Staphylococcus epidermidis* biofilms. *Enferm. Infecç. Microbiol. Clin.* 2013; 31(10): 655–9. DOI: 10.1016/j.eimc.2012.11.011.
28. Aslam S., Trautner B.W., Ramanathan V., Darouiche R.O. Combination of tigeicycline and N-acetylcysteine reduces biofilm-embedded bacteria on vascular catheters. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2007; 51(4): 1556–8.
29. Cai T., Gallelli L., Meacci F., Brugnolli A., Prosperi L., Roberta S. et al. The Efficacy of Umbelliferone, Arbutin, and N-Acetylcysteine to Prevent Microbial Colonization and Biofilm Development on Urinary Catheter Surface: Results from a Preliminary Study. *J. Pathog.* 2016; 2016: 1590952. DOI: 10.1155/2016/1590952.
30. Drago L., De Vecchi E., Mattina R., Romand C.L. Activity of N-acetyl-L-cysteine against biofilm of *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* on orthopedic prosthetic materials. *Int. J. Artif. Organs*. 2013; 36(1): 39–46. DOI: 10.5301/ijao.5000135.
31. Göçer H., Emir D., Önger M.E., Dabak N. Effects of bone cement loaded with teicoplanin, N-acetylcysteine or their combination on *Staphylococcus aureus* biofilm formation: an in vitro study. *Eklem Hastalik. Cerrahisi*. 2017; 28(1): 13–8. DOI: 10.5606/ehc.2017.52507.
32. Onger M.E., Gocer H., Emir D., Kaplan S. N-acetylcysteine eradicates *Pseudomonas aeruginosa* biofilms in bone cement. *Scanning*. 2016; 38(6): 766–70. DOI: 10.1002/sca.21326.
33. Fernández-Rivero M.E., Del Pozo J.L., Valentín A., de Diego A.M., Pemán J., Cantón E. Activity of Amphotericin B and Anidulafungin Combined with Rifampicin, Clarithromycin, Ethylene-diaminetetraacetic Acid, N-Acetylcysteine, and Farnesol against *Candida tropicalis* Biofilms. *J. Fungi (Basel)*. 2017; 3(1). PII: E16. DOI: 10.3390/jof3010016.
34. Косенкова Т. В., Булатова Е. М., Резванцев М. В., Тюкавина А. В. Использование N-ацетилцистеина в комплексном лечении заболеваний нижних дыхательных путей у детей. *Рос. вестн. перинатологии и педиатрии*. 2011; 6: 58–62. [Kosenkova T.V., Bulatova E.M., Rezvantsev M.V., Tyukavina A.V. Ispol'zovanie N-atsetilsisteina v kompleksnom lechenii zabolevanii nizhnikh dykhatel'nykh putei u detei. *Ros. vestn. perinatologii i pediatrii*. 2011; 6: 58–62. (in Russian)]
35. Bellomo G., Giudice S. Controlled study on the efficacy of a combination 'thiamphenicol-acetylcysteine' in oral administration in respiratory infections in pediatrics. *Clin. Pediatrics*. 1972; 54: 30–51.
36. Biscatti G., Bruschielli M., Damonte G., Capozzi F. Controlled studies of the clinical effects of acetylcysteine in oral administration in respiratory infections in pediatrics. *Minerva Pediatr.* 1972; 24(26): 1075–84. ■