

# Ацетилцистеин в профилактике формирования биопленок: возможность, заслуживающая внимания

В последние годы благодаря разработке сканирующей электронной и конфокальной микроскопии, а также получению новых научных данных в фокусе внимания исследователей находятся биопленки — особая и, как оказалось, превалирующая модель существования микроорганизмов: для 99% из них характерна именно такая форма организации.

Пребывание патогенов в форме полимикробных фиксированных сообществ, внедренных в синтезированный ими полимерный матрикс, ассоциируется с рядом преимуществ для их выживания в организме и в условиях воздействия неблагоприятных факторов. Нет сомнений в том, что хроническое течение инфекционных заболеваний, для которого типично существование биопленок, значительно отличается от острого и предполагает кардинальный пересмотр диагностических и терапевтических стратегий, базирующихся на так называемой планктонной концепции.

## Микромир макропроблем

Следует учитывать, что биопленка представляет собой не просто скопление бактерий на определенной поверхности, а организованную систему, состоящую из клеточного компонента (монокультуры или ассоциации микроорганизмов) и внеклеточного матрикса (сложной биохимической смеси полисахаридов, гликопептидов, нуклеиновых кислот и липидов); по данным Н.С. Flemming и J. Wingender (2010), слизистый трехмерный биополимер неоднороден в разных слоях, в нем отмечаются структуры, подобные транспортным и водным каналам. Некоторые ученые рассматривают биопленки как функциональный аналог многоклеточного микроорганизма.

Для образования биопленки необходимо всего 2 условия — наличие микроорганизмов и относительно твердой увлажненной поверхности органического или неорганического происхождения. Выделяют 3 этапа развития биопленки, такие как адгезия, колонизация и созревание. Принято считать, что планктонная стадия — лишь способ перемещения клетки от одной поверхности к другой, кратковременное состояние в жизни бактерий. Такие микроорганизмы отправляются в «свободное путешествие» по организму и осваивают новые локусы, пригодные для колонизации.

Биопленка обладает способностью противостоять факторам агрессии (физическим, химическим, биологическим влияниям внешней среды и проч.), характеризуется биологическим синергизмом (продукты жизнедеятельности одного микроорганизма выступают питательной средой для другого), четким взаимодействием между составляющими посредством сигнальных систем, содержанием ферментов. (Некоторые ученые рассматривают внеклеточный матрикс как внешнюю пищеварительную систему, накапливающую воду и питательные вещества, благодаря чему микроорганизмы, находящиеся в фазе низкой метаболической активности, успешно выживают.)

Как указывают J.P. Pintucci и соавт. (2010), роль биопленок установлена почти в 60% случаев всех хронических

и/или рецидивирующих инфекций. Если ранее дискутировалось значение биопленок преимущественно в контексте стоматологических заболеваний и при выполнении инвазивных диагностических и лечебных манипуляций (эндоскопии, искусственной вентиляции легких, установки катетера и др.), то сейчас научный поиск сфокусирован на возможности возникновения данного феномена в случае типичных инфекционных процессов (отита, перитонита, плеврита, риносинусита, тонзиллита, холестеатомы, муковисцидоза, пневмонии, цистита и т. п.).

В силу того что планктонные клетки более уязвимы в сравнении с организованными в биопленки, антибактериальные средства, демонстрирующие высокую активность в условиях *in vitro* при тестировании в чистой культуре, могут оказаться неэффективными при использовании в клинической практике (при преобладании фенотипа биопленок). Помимо этого, при выделении чистой культуры определяется только 1% клеток патогенного микробиоценоза, на которые впоследствии и направлена терапия. Установлено, что все респираторные патогены обладают свойством формировать бактериальные биопленки.

## Щит и меч

В качестве профилактических мероприятий в отношении формирования биопленок при инвазивных процедурах рассматриваются:

- использование материалов, способных длительное время самостоятельно противостоять колонизации (например, по данным N. O'Grady и соавт. (2002), для изготовления сосудистых катетеров предпочтительны полиуретан, тефлон и силикон), синтетического монофиламентного шовного материала, специальных лекарственных покрытий или импрегнации материала биоцидом;
- применение биоцидов в чистом виде с целью ухода за имплантируемыми устройствами (сосудистыми и мочевыми катетерами, некоторыми видами шунтов и стентов, имплантируемых портов для гемодиализа и проч.); в данной ситуации предпочтительны антисептики, а не антибиотики).

Более сложными и комплексными представляются подходы к профилактике формирования биопленки на поверхности слизистых оболочек и эпителиальных выстилках полостей, поскольку микроорганизмы, существующие в таком сообществе, недоступны ни клеточным, ни гуморальным факторам защиты; а кроме того, обладают устойчивостью к антимикробным средствам, что, собственно, и составляет базис проблемы хронических и рецидивирующих заболеваний.

Парадоксальной представляется практика определения чувствительности к антибиотикам культуры планктонных микроорганизмов, обуславливающая несоответствие рекомендованных доз лекарственных средств и ожидаемого клинического эффекта. Концентрации антибиотиков, необходимые для реализации бактерицидного влияния на микроорганизмы, структурированные в биопленку, примерно в 10-100 раз превышают таковые для их планктонных форм.

На сегодня, по сведениям J.M. Rodriguez-Martinez и соавт. (2007), R. Singh и соавт. (2010), оптимальную степень пенетрации в биопленки среди системных антибиотиков демонстрируют фторхинолоны и фосфомицин, разрушают биопленки и макролиды. Кроме того, улучшить проникновение антибактериальных агентов в организованные сообщества микроорганизмов можно путем совершенствования форм доставки лекарственных препаратов. В частности, липосомальный комплекс амфотерицина В демонстрирует выраженную активность в отношении устойчивых биопленок, продуцируемых *Candida spp.*, и рекомендуется при инвазивных системных микозах.

## Самое сильное звено

Воздействовать на биопленки можно также путем блокирования первоначальной адгезии бактерий к поверхности, подавления синтеза или разрушения клеточного матрикса, нарушения межклеточного обмена информацией, что может обеспечить большую результативность лечения в сравнении со стандартной антибактериальной терапией.

Доказано, что выраженной активностью в отношении биопленок обладает N-ацетилцистеин — хорошо известный и популярный среди врачей и пациентов муколитик и антиоксидант. Он способен как противостоять формированию биопленок, так и обеспечивать разрушение уже возникших бактериальных сообществ. В работах в условиях *in vitro* при приеме N-ацетилцистеина отмечено угнетение образования биопленок *Staphylococcus epidermidis*; при этом отчетливо прослеживалась корреляция дезинтеграции матрикса с дозировками N-ацетилцистеина, что подтверждалось данными электронной микроскопии (C. Perez-Giraldo et al., 1997). Минимальная эффективная доза препарата составляет 2 мг/мл.

Шведскими микробиологами установлено, что прием данного лекарственного средства в дозе 0,5 мг/мл обеспечивает нарушение образования 50% бактериальных колоний, 2 мг/мл — 100%. A. Marchese и соавт. (2003) доказали, что в качестве монотерапии N-ацетилцистеин подавляет возникновение биопленок *Escherichia coli* и разрушает уже существующие, а при сочетании с фосфомицином значительно усиливается бактерицидный эффект последнего.

В клинических условиях эффективность комбинации N-ацетилцистеина и тиамфеникола (в 1-й день внутримышечно, затем ингаляционно курсом 9 дней) в терапии инфекций, сопровождающихся образованием биопленок, оценивали у 102 пациентов с рецидивирующими инфекциями верхних дыхательных путей (A. Macchi et al., 2006). Формирование биопленок *in vivo* было подтверждено результатами сканирующей электронной микроскопии у 24 больных, у которых выделялись штаммы *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*. Клиническое и бактериологическое излечение зарегистрировано у 21 (87,5%) пациента, в 3 случаях зафиксирована неудача, что объясняется присутствием штаммов *Staphylococcus aureus* (чувствительных *in vitro* к тиамфениколу).

По мнению A.C. Olofsson и соавт. (2003), протекторная активность N-ацетилцистеина в отношении формирования биопленок обусловлена его свойством препятствовать адгезии бактерий к поверхности, разрушать внеклеточные полисахариды биопленок и даже тормозить их синтез бактериями.

Накопленная на сегодня доказательная база и обширный практический опыт подтверждают перспективность применения неантибактериального компонента в терапии состояний, связанных с формированием биопленок (J.P. Pintucci et al., 2010; G.C. Riise et al., 2000; A. Macchi et al., 2006). В настоящее время одним из наиболее перспективных направлений дальнейших научных изысканий считают оценку действенности N-ацетилцистеина в лечении муковисцидоза (как известно, в этом случае важную этиопатогенетическую роль играет синегнойная палочка). Установлено, что препарат разрушает структуру внеклеточного матрикса, образованного *P. aeruginosa*, и ингибирует продукцию слизи *S. epidermidis* (C.A. Gordon et al., 1991; T. Zhao et al., 2010; C. Perez-Giraldo et al., 1997). Китайские ученые констатируют, что полное разрушение биопленки синегнойной палочки достигалось при использовании N-ацетилцистеина 10 мг/мл, тогда как сочетание с ципрофлоксацином позволяло достичь аналогичного эффекта при использовании муколитика в концентрации 2,5 мг/мл.

N-ацетилцистеин реализует также угнетающий эффект на жизнеспособность бактерий в sessильной фазе, снижая количество колониеобразующих единиц в биопленке (от 63% в начальной фазе созревания до 52% в зрелой структуре). J.P. Pintucci и соавт. (2010) приводят результаты пилотного сравнительного исследования, выполненного в педиатрической популяции, согласно которым использование N-ацетилцистеина ассоциировалось со снижением частоты рецидивов инфекций верхних дыхательных путей.

В целом проблема формирования биопленок требует дальнейшего изучения ее глубинных механизмов. Нельзя однозначно классифицировать отсутствие ответа на антибактериальную терапию как случай формирования биопленки, особенно при остром течении заболевания: как правило, низкая эффективность обусловлена нерациональным выбором антибактериального средства или его дозировки.

Следует отметить, что на украинском фармацевтическом рынке представлен препарат N-ацетилцистеина АЦЦ® производства компании «Сандоз». Он давно завоевал репутацию у врачей и пациентов как действенный и безопасный муколитик, существенно улучшающий течение острой и хронической патологии бронхолегочной системы с повышенным образованием мокроты. Представляется оправданным и целесообразным дальнейшее исследование профилактического влияния N-ацетилцистеина в отношении формирования бактериальных пленок при инфекциях респираторных путей у различных контингентов больных.

Подготовила Ольга Радучич

