



## Потенциал использования N-ацетилцистеина в дерматологии

The Potential Uses of N-acetylcysteine in Dermatology: A Review

MONICA JANECZEK, MD; LAUREN MOY, MD; ALEXANDRIA RIOPELLE, BS; OLIVIA VETTER, BS; JEAVE RESERVA, MD; REBECCA TUNG, MD; and JAMES SWAN, MD

J Clin Aesthet Dermatol. 2018;11(10):20–26

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6561714/>

### Аннотация

**И**меющиеся данные: в недавних исследованиях N-ацетилцистеин доказал свою эффективность в терапии некоторых заболеваниях кожи.

**Цель:** обзор клинических исследований, оценивающих эффективность N-ацетилцистеина при дерматологических расстройствах.

**Дизайн:** был проведен механический поиск информации в базе данных **PubMed**. К рассмотрению были приняты рандомизированные, контролируемые исследования, неконтролируемые исследования, мета-анализы и системные обзоры, опубликованные в период с 1966 по 2017 год.

**Результаты:** N-ацетилцистеин показал свою эффективность в терапии таких состояний, как зудящие дерматозы, онихофагия, трихотилломания, вульгарное акне, пластинчатый ихтиоз I типа, буллезная форма очаговой склеродермии, склеродермия, токсический эпидермальный некролиз, атопический дерматит, пигментная ксеродерма и псевдопорфирия. Исследования также демонстрируют

фотопротективный и регенеративных эффекты N-ацетилцистеин в отношении заживления ран и фотоповреждений.

**Заключение:** полученные данные свидетельствуют о том, что N-ацетилцистеин потенциально может быть использован в качестве безопасного, легко переносимого и эффективного варианта терапии ряда дерматологических заболеваний и состояний.

### КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:

*N-ацетилцистеин, фармакология, дерматологическое заболевание, местная терапия, системная терапия, внутривенное введение лекарственных средств.*

N-ацетилцистеин (НАЦ) является муколитическим и нефропротективным средством, а также антидотом при передозировке ацетаминофена [1–3].

Однако сейчас активно рассматривается возможность применения НАЦ при других заболеваниях. Использование НАЦ было изучено в неврологии, пульмонологии, онкологии, кардиологии и психиатрии. Потенциал использования НАЦ в различных областях медицины обусловлен его воздействием на оксид азота и его ролью в качестве антиоксиданта.

В качестве антиоксиданта НАЦ влияет на пути, участвующие в формировании стресса, инфекциях и воспалительных состояниях [4].

Совсем недавно НАЦ начали применять и при дерматологических расстройствах, что и будет рассмотрено в данной статье.

## Методы

**Поиск данных.** Поиск информации проводился вручную с использованием базы данных *PubMed*. Ключевые слова поиска: «N-ацетилцистеин», «НАЦ», «N-ацетилцистеин и кожа», «Дерматология». Логические алгоритмы использовались для нахождения совпадений и ассоциаций.

**Критерии включения и исключения.** В данную статью были включены рандомизированные контролируемые исследования, неконтролируемые исследования, метаанализы, другие типы работ и систематические обзоры, опубликованные в период с 1966 по 2017 г.

Поиск ограничивался литературой, опубликованной на английском языке. Исследования, показывающие отсутствие положительной динамики при использовании N-ацетилцистеина не вошли в данную статью. Исследования не были исключены в зависимости от пути введения НАЦ.

## Результаты

**Р**езультаты приведены в Таблице 1. Подробное обсуждение результатов приведено ниже.

## Дерматологические заболевания, связанные с психическими расстройствами.

## Экскориационное расстройство.

**Э**кскориационное расстройство характеризуется повторяющимся и навязчивым почесыванием кожи, приводящее к повреждению тканей [5].

Подобное расстройство может быть спровоцировано эмоциональным стрессом, тревогой, изменениями в повседневной жизни и / или ощущением или появлением возвышений, неровностей, папул или пустул, гипопигментации кожи [5].

Экскориационным расстройством страдает около 4% населения в целом, и данная патология существенно влияет на качество жизни [5].

Экскориационное расстройство также может вызвать потенциально опасные для жизни человека осложнения (например, повреждение тканей, вызванное эксскориациями, может привести к появлению локальной инфекции и развитию сепсиса [6]).

В настоящее время препаратов для лечения эксскориационного расстройства, одобренных FDA, не существует, а исследование имеющихся психоактивных препаратов либо показывают смешанные результаты, либо их отсутствие вовсе [7–10].

Однако в рандомизированном двойном слепом исследовании, проведенном Grant и соавт. [11] на базе университета Миннесоты, было обнаружено, что НАЦ показал значительное улучшение состояния у пациентов с эксскориационным расстройством по сравнению с плацебо.

В исследовании принимали участие 53 пациента, 15 из 32 пациента (47%) из которых получали лечение НАЦ и имели «хорошее» или «очень хорошее» улучшение состояния по сравнению с 4 из

| Дерматологические расстройства                          | Автор (год)                               | Дизайн исследования                             | Дозировка   | Результаты  |
|---|---|---|---|---|
| Экскориационное расстройство                            | <b>Grant</b> и соавт. [11] (2016)         | Рандомизированное контролируемое                | 1.200 - 3.000 мг/день 12 недель   | У 47% пациентов отмечалось улучшение симптомов заболевания по сравнению с плацебо (19%) |
| Экскориационное расстройство при синдроме Прадера-Вилли | <b>Miller</b> и <b>Angulo</b> [12] (2014) | Открытое пилотное                               | 450–1.200 мг/день 12 недель   | Улучшение симптомов у 100% пациентов  |
| Онихофагия  | <b>Ghanizadeh</b> и соавт. [13] (2013)    | Двойное слепое рандомизированное контролируемое | 800 мг/день   | Увеличение длины ногтей (5.21 мм против 1.18 мм)  |
| Онихофагия  | <b>Berk</b> и соавт [14] (2009)           | Клинический случай                              | 1000 мг 2р/день   | Исчезновение симптомов в течение нескольких месяцев                                     |
| Трихотилломания   | <b>Grant</b> и соавт. [15] (2009)         | Двойное слепое контролируемое                   | 1.200–2.400 мг/день   | Улучшение на 56% по сравнению с плацебо   |
| Вульгарное акне   | <b>Montes</b> и соавт. [21] (2012)        | Двойное слепое контролируемое                   | Гель, содержащий 5% НАЦ   | Значительное уменьшение числа комедонов   |
| Ламеллярный ихтиоз тип I                                | <b>Bassotti</b> и соавт. [22] (2011)      | Клинический случай                              | Гель с 10% НАЦ и 5% мочевины 2р/день в виде аппликаций в течение 6 недель | Значительное улучшение через 2 недели с разрешением симптомов через 4 недели            |
| Буллезная форма морфеи                                  | <b>Rosato</b> и соавт [23] (2013)         | Клинический случай                              | в/в введение НАЦ 15 мг/кг/ч в течение 5 часов каждые 14 дней              | Разрешение язв в течение 16 недель  |
| Склеродермия  | <b>Rosato</b> и соавт [24] (2009)         | Рандомизированное контролируемое                | в/в введение НАЦ 15 мг/кг/ч каждые 2 недели                               | Уменьшение количества очагов и проявлений синдрома Рейно                                |
| Токсический эпидермальный некролиз                      | <b>Saavedra</b> и соавт. [27] (2012)      | Клинический случай                              | в/в введение НАЦ 600 мг каждые 8 часов                                    | Улучшение состояния через 2 дня; полная реэпителизация на 16-й день терапии             |

|                                    |   |                                  |   |   |
|------------------------------------|---|----------------------------------|---|---|
| Токсический эпидермальный некролиз | <b>Paquet</b> и соавт [28] (2014)         | Клинический случай               | в/в введение<br>НАЦ 50 мг/кг<br>более 20 часов<br>до 48 часов | Отсутствие эффекта                        |
| Атопический дерматит               | <b>Nakai</b> и соавт. [31] (2015)         | Рандомизированное контролируемое | 20% раствор<br>НАЦ местно<br>2р/день в течение 4 недель       | Уменьшение трансэпидермальной потери воды |
| Псевдопорфирия                     | <b>Velioğlu</b> и соавт. [36] (2015)      | Клинический случай               | НАЦ per os 400 мг 2 р/день 3 мес.                             | Ремиссия                                  |
| Псевдопорфирия                     | <b>Vadoud-Seyedi</b> и соавт. [37] (2008) | Клинический случай               | НАЦ per os 200 мг 4 р/день 2 мес.; 600 мг 2р/день 1 мес.      | Ремиссия                                  |

Таблица 1. Исследования, демонстрирующие эффекты НАЦ при дерматологических расстройствах

21 пациентом (19%), получавших лечение плацебо. Miller и Angulo [12] показали, что НАЦ значительно снижает симптомы эксфолиационного расстройства и кожных повреждений у пациентов с синдромом Прадера-Вилли (СПВ).

СПВ - расстройство нервного развития, вызванное аномалией на длинном плече хромосомы 15, которая приводит к поведенческим дисфункциям, таким как чрезмерный интерес к еде, самоповреждение кожи и обсессивно-компульсивное поведение.

Авторы обследовали 35 пациентов с подтвержденным диагнозом СПВ и эксфолиационным расстройством в течение более одного года.

Пациенты получали НАЦ в дозе 450 - 1200 мг в день в течение 12 недель.

У всех 35 пациентов наблюдалось улучшение состояния в отношении повреждений кожи.

У 10 пациентов не было полного разрешения симптомов заболевания, но все же наблюдалось значительное уменьшение количества активных кожных повреждений.

## Онихофагия.

**О**нихофагия - еще одно распространенное расстройство поведения, для которого в настоящее время не существует эффективного фармакологического лечения.

Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое пилотное исследование, проведенное Ghanizadeh и соавт [13], показало, что терапия НАЦ (800 мг в день) у 42 детей и подростков дала статистически значимое различие между двумя группами с точки зрения увеличения длины ногтей после первого месяца лечения.

Среднее увеличение длины ногтя в экспериментальной и контрольной группах составило 5.21 и 1.18 мм соответственно. Однако после двух месяцев наблюдения не было выявлено статистически значимых улучшений, что позволяет предположить, что НАЦ снижает симптомы онихофагии только в краткосрочной перспективе.

Другое исследование от Berk и соавт [14] продемонстрировало в трех описанных

клинических случаях, что НАЦ снижает импульсивность и тревожность, связанные с онихофагией.

Во всех трех случаях НАЦ в дозировке 1000 мг 2 раза в день приводило к исчезновению симптомов онихофагии на несколько месяцев.

## Трихотилломания.

**Т**рихотилломания – расстройство, характеризующееся повторяющимся актом выдергивания волос, что приводит к их значительному поредению.

Исследования серотонинергических препаратов привели к противоречивым данным относительно эффективных вариантов терапии этого состояния.

Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, проведенное в 2009 г. Grant и соавт. [15] в группе из 50 пациентов, продемонстрировало значительное снижение симптомов расстройства среди пациентов, получавших НАЦ в дозе 1200-2400 мг в день; отмечалось улучшение состояния на 56% согласно шкале выпадения волос Массачусетской больницы общего профиля и шкале трихотилломании психиатрического института по сравнению с плацебо.

**Заживление ран.** Во многих экспериментальных и клинических исследованиях рассматривался эффект НАЦ в процессе заживления ран. Oguz и соавт. [16] сравнили декспантенол (спиртовой аналог витамина В5, используемый в качестве увлажняющего средства для улучшения заживления ран) с 3% раствором НАЦ в эффективности заживления ран у крыс.

30 крысам был сделан линейный разрез кожи длиной 2 см с дальнейшим их делением на 3 группы: группа контроля (без лечения), группа, получавшая декспантенол и группа, получавшая НАЦ в качестве терапии.

На 21 день исследования гистологическая оценка разреза показала, что 2 группы, в которых проводилось лечение, имели схожие темпы заживления ран и фиброза по сравнению с контрольной группой, но более высокая скорость ангиогенеза наблюдалась в группе, получавшей НАЦ.

Точно так же Aktunc и соавт. [17] изучали влияние НАЦ на заживление ран у мышей с сахарным диабетом и без него. Они измерили эндотелиальный фактор роста (VEGF), экспрессию индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS) и показатель прочности на разрыв ран (WBS) у 48 мышей.

Мыши были разделены на 2 группы:

мышь с аллоксановым сахарным диабетом (контрольная группа и группа, получавшая НАЦ) и две группы здоровых мышей (контрольная группа и группа, получавшая НАЦ).

Каждой мышь был проведен разрез в области спины. Группы, получавшие лечение НАЦ, получали препарат в дозе 150 мг / кг внутривентриально в течение 5 дней.

Следует отметить, что исследователи обнаружили, что группы мышей как с диабетом, так и без него, которые получали лечение НАЦ, имели значительно сниженные уровни маркеров окислительного стресса и более высокую экспрессию VEGF, что приводило к более высоким показателям WBS по сравнению с группами контроля. В частности, измерения WBS в группах НАЦ варьировались от 87 до 136 по сравнению с 69 до 106 в контрольных группах.

Дальнейшие исследования также показали многообещающие результаты использования НАЦ, но уже при заживлении ожоговых ран у мышей. Tsai и соавт. [18] сообщили, что НАЦ улучшает реэпителизацию ожоговых ран *in vitro*, а также индуцированных клеточных путей заживления ран *in vivo*.

Исследователи наблюдали уровни GSH, пролиферацию и миграцию клеток, активность заживления ран, связанные с эпителизацией белки, матрикс-металлопротеиназу-1 (ММР-1) и белки, участвующие в регуляции экспрессии ММР-1 в клеточной линии кожи CCD-966SK дозозависимым образом с концентрациями НАЦ от 0.1 мМ до 1.0 мМ. Авторы сообщили, что местное применение НАЦ показало более значительные характеристики реэпителизации гистопатологически и *In vivo*.

НАЦ также был изучен в качестве терапии некроза ткани, особенно в ткани лоскута, подверженном ишемии. Vachle и соавт. [19] оценили влияние НАЦ на дисфункцию микроциркуляторного русла, которая приводила к некрозу тканей. Исследователи создали латеральные кожные лоскуты у мышей и с помощью прижизненной флуоресцентной микроскопии проанализировали перфузию артериол, плотность капилляров, лейкоцитарную активность, воспаление, апоптоз клеток и неперфузированную ткань в течение 10 дней.

Они наблюдали значительно большую дилатацию артериол и повышенную перфузию капилляров в группе, где проводилась терапия НАЦ в дозе 100 мг / кг, что привело к снижению ишемии и апоптотической гибели клеток в области лоскута во всех случаях. В частности, отмечалось 100%-ое расширение артерий к 10-му дню лечения у мышей, получавших НАЦ, с 37%-ым уменьшением некротической ткани лоскута.

Исследования продемонстрировали потенциальные антимикробные эффекты НАЦ в отношении биопленок грамположительных и грамотрицательных бактерий.

Eroshenko и соавт. [20] сообщили о значительном снижении образования биопленок и роста смешанных культур

*Propionibacterium acnes* и *Staphylococcus epidermis* после начала введения НАЦ в дозе 12.5 мг / мл. Концентрация НАЦ 25 мг / мл уменьшала рост биопленок по крайней мере на 50% у всех протестированных бактерий. Эти результаты предполагают, что НАЦ может быть эффективным не антибактериальным решением в отношении микроорганизмов, имеющих биопленку.

**Применение при конкретных заболеваниях.** Сообщалось об эффективности НАЦ при лечении ряда специфических кожных заболеваний, включая вульгарное акне, пластинчатый ихтиоз, буллезную форму очаговой склеродермии, язвы при склеродермии, токсическом эпидермальном некролизе и дерматитах [1].

## Вульгарное акне.

НАЦ применялся местно при вульгарных угрях. Montes и соавт [21] провели двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование с использованием 5% геля НАЦ для местного применения у 99 пациентов.

Исследователи наблюдали значительно лучшие результаты среди пациентов, получавших НАЦ, по сравнению с группой плацебо в отношении снижения количества комедонов, предполагая, что НАЦ может быть эффективным вариантом лечения вульгарных угрей легкой и средней степени тяжести.

Этот эффект может быть связан со способностью НАЦ подавлять продукцию себума и минимизировать рост бактерий *Propionibacterium acnes*.

Ламеллярный ихтиоз. Bassotti и соавт. [22] сообщили, что местное применение 5-10% НАЦ в виде аппликаций, приготовленного в 5% эмульсии мочевины, продемонстрировало выраженный положительный эффект у детей с пластинчатым ихтиозом I типа. Препарат применялся 2 раза в день в

течение 6 недель с поддерживающей терапией в течение дня.

В течение первых двух недель было отмечено значительное улучшение состояния пациентов.

После 4 месяцев поддерживающей терапии на всех обработанных участках наблюдалось уменьшение шелушения.

После 4 месяцев поддерживающей терапии отмечалось заметное улучшение во всех обработанных анатомических областях.

Авторы пришли к выводу, что местное применение НАЦ может быть полезным при ламеллярном ихтиозе у детей, а также для профилактики эктропиона после хирургических вмешательств.

## Буллезная форма очаговой склеродермии (морфеа).

НАЦ продемонстрировал эффективность в качестве средства для заживления ран у пациентов с буллезной формой морфеи [23] (форма очаговой склеродермии). Патогенез буллезной формы морфеи неизвестен, но обычно считается, что это аутоиммунное заболевание, и лечение сосуществующих поражений кожи может оказаться сложной задачей.

Причина образования пузырей многофакторна, но считается, что производство активных форм кислорода играет ключевую роль в данном процессе.

Авторы сообщили о случае 79-летней женщины с буллезной формой морфеи и длительно существующими язвами, которую успешно лечили с помощью местного использования НАЦ в рамках плана лечения ран.

Ранее для лечения пациентка принимала Нифедипин 30 мг / день, Илопрост внутривенно, системные антибиотики и аутологичный кожный трансплантат без

клинического улучшения. Инфузия НАЦ в дозе 15 мг / кг в час проводилась в течение 5 последовательных часов каждые 14 дней с ежедневным местным уходом за раной.

Через 16 недель состояние язвы значительно улучшилось с точки зрения эрозирования, геморрагических пузырьков, эрозированных булл и бляшек.

## Склеродермия и феномен Рейно.

**Roos** и соавт [24] сообщили, что НАЦ может быть как краткосрочным, так и долгосрочным терапевтическим вариантом лечения пациентов со склеродермией и ее тяжелой коморбидностью в виде феномена Рейно. Авторы наблюдали уменьшение язв на пальцах и уменьшение количества обострений феномена Рейно у 50 пациентов со склеродермией, получавших НАЦ в виде инфузий в дозе 15 мг / кг в час каждые 2 недели.

В среднем у пациентов, получавших НАЦ, наблюдалось уменьшение язв пальцев на 4.5 элемента в год по сравнению с 0.81 в контрольной группе. Кроме того, у пациентов, принимавших НАЦ, отмечалось 3 обострения в год против 7 обострений в контрольной группе.

## Токсический эпидермальный некролиз.

**Токсический эпидермальный некролиз (ТЭН)** является наиболее тяжелой формой кожной реакции, вызванной лекарственными средствами, с поражением более 30% всей площади поверхности тела. ТЭН является жизнеугрожающей дерматологической патологией с массивным разрушением эпидермиса и эпителия слизистых

оболочек. Частота встречаемости данного заболевания колеблется от 0.4 до 1.5 случая/1 млн. человек ежегодно, при этом уровень смертности составляет 15-40% [25].

Причиной смерти при ТЭН является присоединение вторичной инфекции или полиорганная недостаточность, а лечение сосредоточено на поддерживающей терапии и использовании системных глюкокортикостероидов и человеческого иммуноглобулина.

Было несколько сообщений об использовании НАЦ при ТЭН [26], но Saavedra и соавт. [27] в 2012 году сообщили о случае ТЭН, индуцированного цефазолином, с отличным ответом на терапию НАЦ.

В описанном случае 38-летняя пациентка со спокойным аллергоанамнезом на лекарственные препараты, была госпитализирована с острой инфекцией мочевыводящих путей.

При поступлении у нее выявили септический и гиповолемический шок, потребовавшие агрессивной жидкостной реанимации и введение дофамина; пациентке был назначен цефазолин внутривенно.

Через 3 дня у пациентки появилась быстро распространяющаяся эритематозная сыпь с поражением почти 52% тела и появлением пузырей.

У пациентки также отмечался двусторонний конъюнктивит, эрозии слизистых оболочек половых органов и полости рта.

Диагноз ТЭН был подтвержден при помощи биопсии кожи. Системные кортикостероиды не использовались. Иммуноглобулины вводили в суточной дозе 1 г / кг массы тела в течение 3 дней подряд, при этом сыпь прогрессировала до 75% площади поверхности тела, также присоединилась отслойка эпидермиса.

Затем авторы вводили НАЦ в дозе 600 мг каждые 8 часов внутривенно. Двумя днями позднее эрозивные поражения кожи и слизистых оболочек высохли, и слизистая глаз были реэпителизирована.

Пациентка была выписана через 16 дней с полной реэпителизацией очагов поражения. Авторы пришли к выводу, что НАЦ может быть эффективной альтернативой для пациентов, которые не реагируют на терапию иммуноглобулином, особенно при сепсисе.

Недавно Raquet и соавт. [28] протестировали использование НАЦ для лечения ТЭН в рамках экспериментального исследования. 5 пациентов с лекарственно-индуцированным ТЭН принимали терапию НАЦ в сочетании с инфликсимабом против фактора некроза опухоли альфа (анти TNF-α).

По сравнению с контрольной группой, которая получала только инфликсимаб, группа, получавшая комбинированную терапию, не продемонстрировала большей терапевтической эффективности.

Из-за небольшого количества задокументированных случаев трудно определить истинную клиническую полезность НАЦ в терапии ТЭН; однако результаты свидетельствуют об отсутствии пользы его применения.

## Атопический дерматит.

**А**топический дерматит (АД) представляет собой хроническое воспалительное заболевание кожи, сопровождающееся зудом, вызванным дисфункцией кожного барьера. Было показано, что пациенты с АД имеют низкий уровень гидратации кожи и высокий уровень трансэпидермальной потери воды (ТЭПВ) [29, 30].



В 2015 году Kozo и соавт. [31] оценили эффект от местного применения НАЦ для улучшения гидратации кожи и уменьшения ТЭПВ у пациентов с АД.

В исследовании приняли участие 11 пациентов с АД, ранее применявшие в качестве лечения местные кортикостероиды и такролимус, и 10 здоровых людей. 20% раствор НАЦ или контрольный раствор наносили на кожу предплечья пациентов 2 раза в день в течение 4 недель.

У 9 из 11 пациентов с АД и у 9 из 10 здоровых добровольцев в группе применения НАЦ была повышенная гидратация кожи, в то время как снижение ТЭПВ присутствовало у (из 10 пациентов с АД и 8 из 10 здоровых добровольцев).

Исследователи пришли к выводу, что терапия НАЦ у пациентов с АД обычно приводит к более низким уровням гидратации кожи и более высоким уровням ТЭПВ; однако из-за противоречивых результатов у меньшинства пациентов необходимы дальнейшие исследования с большим размером выборки.

## Неврологические расстройства.

**Б**ыло показано, что прием НАЦ улучшает состояние периферической нейропатии, вызванной повреждением периферических нервов, с симптомами онемения, покалывания и боли, которые могут приводить к кожным проявлениям. Li и соавт. [33] обнаружили, что пероральный прием НАЦ у крыс ингибирует продукцию матриксной металлопротеиназы (ММП) -9 и ММП-2, которые являются ключевыми факторами нейропатической боли.

Необходимы дальнейшие клинические исследования на людях.

Kamboj и соавт. [34] в своей работе продемонстрировали защитные эффекты НАЦ от окислительного стресса и апоптоза у мышей с сахарным диабетом со сниженной латентностью движения хвоста и термической гипералгезией.

Мыши получали НАЦ в дозе 1.4 – 1.5 г / кг с питьевой водой 1 раз в день в течение 7 недель.

Исследователи наблюдали улучшение координации движений и уменьшение гипералгезии, в то время как электронная микроскопия показала, что НАЦ устраняет структурные дефекты.

## Порфириные расстройства.

**Е**сть сообщения об эффективности использования НАЦ при псевдопорфирии, буллезного заболевания, характеризующегося появлением волдырей и атрофических рубцов в отсутствие повышенного содержания порфирина. Псевдопорфирия может быть вызвана воздействием ультрафиолета (УФ), приемом диуретиков, почечной недостаточностью и нестероидными противовоспалительными препаратами [35].

На сегодняшний день эффективной терапии данного расстройства не существует. Velioglu и соавт. [36] сообщили о случае псевдопорфирии у 34-летней женщины на фоне почечной недостаточности.

Авторы наблюдали полное разрешение патологических элементов после приема НАЦ в дозе 400 мг 2 раза в день в течение 3 месяцев.

Симптомы заболевания вернулись спустя 2 недели после отмены НАЦ. Прием НАЦ был возобновлен, но уже в дозе 600 мг 2 раза в день, что привело к разрешению высыпаний в течение 6 недель [36].

Сообщалось еще о двух случаях эффективности НАЦ при псевдопорфирии на фоне почечной недостаточности: в одном из них ремиссия была достигнута в течение 2 месячного приема НАЦ в дозе 200 мг 4 раза в день, а в другом в течение 1 месяца приема НАЦ в дозе 600 мг 2 раза [37].

Также есть сообщение о 35-летнем мужчине с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) и поздней кожной порфирией, получавшем НАЦ перорально в дозе 600 мг 3 раза в день. Через 4 недели лечения отмечалось значительное улучшение состояния с полным разрешением высыпаний через 3 месяца [38].

## Пигментная ксеродерма.

**К**unisada и соавт. [42] представили данные, подтверждающие эффективность использования НАЦ в лечении пигментной ксеродермы (уровень доказательности А), аутосомно-рецессивного заболевания, которое вызывает раннее начало развития рака кожи, а также пигментных пятен, напоминающих веснушки [41].

Авторы изучали Хра-дефицитных мышей в качестве животной модели для индуцированного УФ-излучением предрасположенного к раку фенотипа кожи, наблюдаемого при пигментной ксеродерме.

Примечательно, что эти мыши испытали интенсивную эритему через 24 часа после воздействия дозы УФ-В облучения, которая вызвала едва заметную эритему у мышей дикого типа (WT).

После исследований на микроматрицах на Хра-дефицитных мышках уровни CXCL1, нейтрофила гена аттрактанта хемокина, измеряли после УФ-В облучения мышей дикого типа и Хра-дефицитных мышей с использованием иммуноферментного иммунофлюоресцентного анализа (ИФА).

Исследователи обнаружили, что уровни CXCL1 были значительно выше у Хра-дефицитных мышей по сравнению с мышами WT, как через 48 часов, так и через 96 часов после облучения, даже когда облучению подвергался лишь небольшой участок кожи. Однако после приема пищи, содержащей НАЦ, исследователи наблюдали значительное снижение уровней CXCL1 у мышей с дефицитом Хра.

Кроме того, пероральный прием НАЦ показал значительное уменьшение опухолей и снижение уровней активных форм кислорода, индуцированных УФ-излучением.

В исследовании кожи человека *in vivo*, проведенном Kang и соавт. [43] исследователи оценили, может ли антиоксидантная активность НАЦ подавлять реакцию на воздействие ультрафиолетового света, являющегося основной причиной фотостарения кожи человека.

Фотостарение характеризуется преждевременным биологическим увяданием кожи, появлением морщин, участков диспигментации и шероховатой текстуры кожи [44].

Пути передачи УФ-сигналов, которые приводят к разрушению матрикса в дерме, ответственны за это преждевременное старение кожи и являются потенциальными мишенями для стратегий предотвращения фотостарения, таких как НАЦ, который увеличивает трипептид GSH, важный эндогенный антиоксидант [45].

Среди здоровых взрослых людей, подвергшихся воздействию УФ-излучения, местное лечение НАЦ оказалось эффективным в прерывании сигнального каскада УФ-излучения, который приводит к фотостарению и оказывает фотозащитный эффект, но это действительно значительно увеличило общее количество GSH в жизнеспособном эпидермисе обработанной кожи. Это

позволило увеличить антиоксидантную способность кожи человека за счет накопления восстановленной формы GSH, который часто является ограничивающим фактором способности клеток к заживлению после повреждения ультрафиолетом.

## Фотозащитные эффекты.

**С**otter и соавт. [39] изучали, может ли НАЦ защитить меланоциты от окислительного стресса / повреждения, вызванного УФ-излучением *in vitro* и от УФ-индуцированной меланомы *in vivo*. *In vitro* авторы использовали клеточную линию меланоцитов мыши melan-A. НАЦ (доза 1–10 ммоль / л) защищал клетки melan-A от нескольких окислительных последствий, вызванных УФ-излучением.

Для экспериментов *in vivo* мышам, трансгенным по фактору роста гепатоцитов и сурвивину, у которых ранее было показано, что у них развивается меланома после однократной неонатальной дозы УФ-облучения, вводили НАЦ (доза 7 мг / мл) трансплацентарно и через кормление в течение 2 недель после рождения.

Было показано, что НАЦ значительно задерживает среднее начало УФ-индуцированных меланоцитарных опухолей по сравнению с группой контроля.

В целом авторы пришли к выводу, что НАЦ может быть полезен в качестве химиофилактического агента.

Goodson и соавт. [40] в своем исследовании набирали пациентов с повышенным риском развития меланомы.

Невусы удаляли у пациентов после УФ-облучения (4000 Дж / м<sup>2</sup>) до и после перорального приема однократной (1200 мг) дозы НАЦ. В невусах, удаленных через три часа после приема НАЦ, уровни GSH и метаболитов цистеина были

значительно увеличены по сравнению с невусами, удаленными до приема лекарства. Авторы пришли к выводу, что НАЦ можно безопасно использовать у пациентов для модуляции УФ-индуцированного окислительного стресса в невусах.

Исследование также предполагает, что пациенты потенциально могут принимать НАЦ профилактически перед острым УФ-облучением, чтобы предотвратить проонкогенный окислительный стресс в невусах, в конечном итоге снижая долгосрочные риски развития меланомы. НАЦ продемонстрировал положительное влияние на радиационный дерматит у крыс.

Кроме того, было показано, что НАЦ обладает химиопротективным действием, согласно Dermirel и соавт. [32].

Исследователи сообщили, что крысы в группе лечения НАЦ имели значительно меньшую тяжесть радиодермита, чем контрольная группа, как клинически, так и гистопатологически.

## Обсуждение

**М**еханизм действия. НАЦ - тиоловый и муколитический агент. При попадании свободного НАЦ в клетку, он быстро гидролизует с высвобождением цистеина, предшественника глутатиона (GSH). GSH, который поддерживает защитное окислительно-восстановительное состояние клетки, является одним из наиболее хорошо изученных антиоксидантов.

Он эндогенно синтезируется во всех клетках и, как было обнаружено, связывается с сайтом узнавания глутамата в рецепторах N-метил-D-аспартата (NMDA), что позволяет ему функционировать как эндогенный нейромодулятор [5].

GSH содержит 3 аминокислоты: глутамат, глицин и цистеин. Цистеин имеет самую низкую внутриклеточную концентрацию, и его доступность может ограничивать скорость синтеза GSH во время окислительного стресса [6].

НАЦ представляет собой остаток ацетилированного цистеина, который способен усиливать защиту клеток от окислительного стресса. Это достигается за счет высвобождения цистеина, который является предшественником, ограничивающим скорость синтеза GSH.

Цистеин также независимо действует как эффективный акцептор свободных радикалов, сводя к минимуму количество активных форм кислорода (например, OH, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> и O<sub>2</sub><sup>-</sup>), которые повреждают дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК), белки и липиды в клетках [6].

НАЦ влияет на ядерный фактор каппа В (NF-κB), который регулирует генетический стресс-ответ во время воспалительных и окислительных реакций, как *in vitro*, так и *in vivo* [12].

В частности, считается, что НАЦ влияет на экспрессию тиоредоксина, который регулирует связывание ДНК NF-κB и экспрессию глутаредоксина, который отвечает за обнаружение изменений в окислительно-восстановительном состоянии GSH. В целом, это может модулировать воспалительный процесс и ответ на него [13, 14].

Уменьшая количество свободных радикалов и восполняя уровни внутриклеточного цистеина, НАЦ, как предполагается, увеличивает концентрацию GSH, подавляет воспалительные факторы и способствует эпидермальной пролиферации [6, 12–14]. Таким образом, НАЦ может быть полезен в качестве метода лечения дерматологических состояний.

Считается, что НАЦ влияет на дерматологические заболевания посредством нескольких механизмов.

При компульсивных психических расстройствах, связанных с поражением кожи, механизм действия преимущественно связан с его способностью регулировать уровень глутамата в прилежащем ядре, что влияет на контроль импульсов.

В частности, НАЦ гидролизуется с высвобождением цистеина, который способен преодолевать гемато-энцефалический барьер.

Затем цистеин превращается в цистин, и высокие уровни последнего стимулируют обмен глутамата через цистин-глутаматный антипортер.

Это приводит к увеличению несинаптического глутамата, который затем действует на рецепторы глутамата (mGluR2 /3) пресинаптических нейронов.

Связывание этого рецептора приводит к подавлению высвобождения глутамата в прилежащем ядре. Снижение уровня глутамата приводит к улучшению контроля над импульсами [46].

Точно так же НАЦ эффективен для ускорения заживления ран за счет различных физиологических механизмов. Являясь предшественником GSH, НАЦ увеличивает синтез этого антиоксиданта, который уменьшает повреждение клеток свободными радикалами.

Было показано, что свободные радикалы подавляют процесс заживления, повреждая белки, липиды и ДНК. Кроме того, было показано, что НАЦ увеличивает Р3К, регулятор семейства молекул РКС, который отвечает за выработку фактора роста и продукцию цитокинов, необходимых для заживления ран. НАЦ при местном применении также стимулирует ангиогенез. Это достигается за счет активации белка Stat3, необходимого для миграции эндотелиальных клеток микрососудов дермы. Уровни белка MMP-1, отвечающего за образование

внеклеточного матрикса, также увеличиваются при введении НАЦ.

Было высказано предположение, что положительный эффект НАЦ на ишемические язвы и феномен Рейно при склеродермии обусловлен двумя механизмами.

Во-первых, НАЦ приводит к снижению количества активных форм кислорода, что считается механизмом лечения ишемических язв, сводя к минимуму повреждение клеток свободными радикалами.

Во-вторых, положительный эффект НАЦ при феномене Рейно обусловлен его вазодилатирующими свойствами в микроциркуляторном русле, противопоставляемыми сужению сосудов при данной патологии.

В частности, уменьшение количества свободных радикалов приводит к увеличению продукции оксида азота, вызывающего расширение сосудов и облегчение симптомов при феномене Рейно [24].

Положительный эффект НАЦ при атопическом дерматите также обусловлен его способностью уменьшать количество свободных радикалов. В условиях восстановленного окислительного стресса, было замечено, что молекулы клеточной адгезии способны восстанавливать кожный барьер, что позволяет предположить, что местное применение НАЦ уменьшит TEWL и увеличивает гидратацию кожи.

Атопический дерматит частично объясняется снижением TEWL и гидратации кожи; следовательно, похоже, что НАЦ работает против этих процессов [31].

Способность НАЦ уменьшать количество свободных радикалов делает его эффективным средством лечения ТЭН. Есть данные, позволяющие предположить, что препараты, индуцирующие ТЭН, вызывают

высвобождение провоспалительных цитокинов через активацию Т-лимфоцитов.

Активные формы кислорода способствуют повреждению кератиноцитов, которые обычно поглощаются GSH. Как предшественник GSH, НАЦ играет важную роль в терапии ТЭН [28].

В случаях псевдопорфирии и поздней кожной порфирии пребывание на солнце и продолжающееся воспаление приводит к снижению уровня GSH в организме и коже. НАЦ способен увеличивать синтез GSH, противодействуя воспалительному процессу в коже при данных состояниях [36].

Наконец, благодаря своей способности регулировать экспрессию генов, НАЦ оказывает положительное влияние на пигментную ксеродерму за счет ингибирования активации N-концевой киназы c-Jun, митоген-активируемой протеинкиназы p38, окислительно-восстановительного активирующего протеина 1 и фактора транскрипции NF- $\kappa$ B.

НАЦ также, по-видимому, уменьшает повреждение свободными радикалами, вызванное УФ-излучением [47].

## Дозировка и способ применения

**Н**АЦ можно вводить перорально, внутривенно, местно или ингаляционно.

Вещество быстро всасывается после перорального приема как у животных, так и у людей, достигая максимальной концентрации в плазме через 2-3 часа после приема [15].

Обычная доза НАЦ для перорального применения составляет от 1200 до 2400 мг в день; однако точные терапевтические дозировки НАЦ окончательно не

установлены в литературе, что требует дополнительных исследований.

## Побочные эффекты

**П**ри внутривенном введении НАЦ наиболее частыми побочными эффектами (>10%) являются аутоиммунные заболевания (14–18%) и неиммунологические анафилактические реакции (1–18%) [48].

**Общие** побочные эффекты (<10%) включают приливы крови к лицу, тахикардию, отек, сыпь, тошноту и рвоту.

**Редкие** побочные эффекты ( $\leq 1\%$ ) включают: фарингит, ринорею, хрипы и стеснение в горле. НАЦ противопоказан пациентам с гиперчувствительностью к ацетилцистеину [49].

О каких-либо значительных побочных эффектах при пероральном приеме НАЦ не сообщалось. Наиболее частые нежелательные побочные эффекты включают легкие желудочно-кишечные симптомы, включающие тошноту, рвоту, диарею и газообразование [51–53].

**Другие** побочные эффекты включают металлический привкус, сонливость, головокружение и хрипы [53].

## Противопоказания и ограничения

**В** данном обзоре следует отметить некоторые ограничения. Во-первых, для многих дерматологических заболеваний, обсуждаемых в данном обзоре, данные о применении НАЦ являются предварительными. Во-вторых, среди исследований, включенных в данный обзор, наблюдались значительные различия в методологии исследований.

Исследования на людях различались по дозировке, способу введения, тяжести заболевания и демографическим

характеристикам пациентов, что затрудняло определение того, применимы ли полученные результаты к населению в целом.

Включенные исследования также различались по дизайну, начиная с отчетов о клинических случаях до двойных слепых рандомизированных контролируемых исследований и субъектов исследования, причем некоторые использовали животных, а другие использовали людей в качестве испытуемых.

Для каждого дерматологического состояния необходимы дополнительные долгосрочные рандомизированные контролируемые исследования на людях для установления окончательного уровня безопасности, эффективности, дозировки и способа применения НАЦ как варианта терапии.

## Заключение

**Д**анный обзор предполагает важную роль НАЦ, как потенциального варианта лечения многих дерматологических расстройств.

## Литература

1. **Hutter D, Greene JJ** - Influence of the cellular redox state on NF-kappaB-regulated gene expression *J Cell Physiol* - 2000;183(1):45–52
2. **Sheffner AL, Medler EM, Bailey KR, et al** - Metabolic studies with acetylcysteine *Biochem Pharmacol* - 1966;15(10):1523–1535
3. **Wong JW, Koo JY** - Delusions of parasitosis *Indian J Dermatol* - 2013;58(1):49–52
4. **Middelveen MJ, Strieker RB** - Morgellons disease: a filamentous vorreliel dermatitis *Int J Gen Med* - 2016;9:349–354
5. **Arnold LM, Auchenbach MB, McElroy SL** - Psychogenic excoriation:

- clinical features, proposed diagnostic criteria, epidemiology, and approaches to treatment *CNS Drugs* - 2001;15(5):351–359
6. **Odlaug BL, Grant JE** - Grant JE, Stein DJ, Woods DW, Keuthen NJ Trichotillomania, Skin Picking, and Other Body-Focused Repetitive Behaviors - *Washington DC: American Psychiatric Publishing, Inc*
  7. **Simeon, Stein DJ, Gross S, et al** - A double-blind trial of fluoxetine in pathologic skin picking *J Clin Psychiatry* - 1997;58(8):341–347
  8. **Bloch MR, Elliott M, Thompson H, et al** - Fluoxetine in pathologic skin-picking: open-label and double-blind results *Psychosomatics* - 2001;42(4):314–319
  9. **Arbabi M, Farnia V, Balighi K, et al** - Efficacy of citalopram in treatment of pathological skin picking, a randomized double blind placebo controlled trial *Acta Med Iran* - 2008;46(5):367–372
  10. **Grant JE, Odlaug BL, Chamberlain SR, et al** - A double-blind, placebo-controlled trial of lamotrigine for pathological skin picking: treatment efficacy and neurocognitive predictors of response *J Clin Psychopharmacol* - 2010;30(4):396–403
  11. **Grant JE, Chamberlain SR, Redden SA, et al** - N-acetylcysteine in the treatment of excoriation disorder: a randomized clinical trial *JAMA Psychiatry* - 2016;73(5):490–496
  12. **Miller JL, Angulo M** - An open-label pilot study of N-acetylcysteine for skin-picking in Prader-Willi syndrome *Am J Med Genet A* - 2014;164A(2):421–424
  13. **Ghanizadeh A, Derakhshan N, Berk M** - N-acetylcysteine versus placebo for treating nail biting, a double blind randomized placebo controlled clinical trial *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem* - 2013;14(3):223–228
  14. **Berk M, Jeavons S, Dean OM, et al** - Nail-biting stuff? The effect of N-acetyl cysteine on nail-biting *CNS Spear* - 2009;14(7):357–360
  15. **Grant JE, Odlaug BL, Kim SW** - N-acetylcysteine, a glutamate modulator, in the treatment of trichotillomania: a double-blind, placebo-controlled study *Arch Gen Psychiatry* - 2009;66(7):756–763
  16. **Oguz A, Uslukaya O, Alabahk U, et al** - Topical N-acetylcysteine improves wound healing comparable to dexpanthenol: an experimental study *Int Surg* -
  17. **Aktunc E, Ozacmak VH, Ozacmak HS, et al** - N-acetyl cysteine promotes angiogenesis and clearance of free oxygen radicals, thus improving wound healing in an alloxan-induced diabetic mouse model of incisional wound *Clin Exp Dermatol* - 2010;35(8):902–909
  18. **Tsai ML, Huang HP, Hsu JD, et al** - Topical N-acetylcysteine accelerates wound healing in vitro and in vivo via the PKC/Stat3 pathway *Int J Mol Sci* - 2014;15(5):7563–7578
  19. **Bächle AC, Mörsdorf P, Rezaeian F, et al** - N-acetylcysteine attenuates leukocytic inflammation and microvascular perfusion failure in critically ischemic random pattern flaps *Microsc Res* - 2011;82(1):28–34
  20. **Eroshenko D, Polyudova T, Korobov V** - N-acetylcysteine inhibits growth, adhesion and biofilm formation of Gram-positive skin pathogens *Microb Pathog* - 2017;105:145–152
  21. **Montes L, Wilborn W, Montes CM** - Topical acne treatment with acetylcysteine: clinical and experimental effects *Skinmed* - 2012;10(6):348–351
  22. **Bassotti A, Moreno S, Criado E** - Successful treatment with topical N-acetylcysteine in urea in five children with congenital lamellar ichthyosis *Pediatr Dermatol* - 2011;28(4):451–455
  23. **Rosato E, Veneziano ML, Di Mario A, et al** - Ulcers caused by bullous morphea: successful therapy with N-acetylcysteine and topical wound care *Int J Immunopathol Pharmacol* - 2013;26(1):259–262

24. **Rosato E, Borghese F, Pisarri S, Salsano F** - The treatment with N-acetylcysteine of Raynaud's phenomenon and ischemic ulcers therapy in sclerodermic patients: a prospective observational study of 50 patients *Clin Rheumatol* - 2009;28(12):1379-1384
25. **Revuz J** - Alan Lyell and Lyell's syndrome *J Eur Acad Dermatol Venereol* - 2008;22(8):1001-1002
26. **Vélez A, Moreno JC** - Toxic epidermal necrolysis treated with N-acetylcysteine *J Am Acad Dermatol* - 2002;46(3):469-470
27. **Saavedra C, Cárdenas P, Castellanos H, et al** - Cephazolin-induced toxic epidermal necrolysis treated with intravenous immunoglobulin and N-acetylcysteine *Case Reports Immunol* - 2012;2012:931528
28. **Paquet P, Jennes S, Rousseau AF, et al** - Effect of N-acetylcysteine combined with infliximab on toxic epidermal necrolysis A proof-of-concept study - *Burns*
29. **Werner Y** - The water content of the stratum corneum in patients with atopic dermatitis Measurement with the Corneometer CM 420 - *Acta Derm Venereol*
30. **Werner Y, Lindberg M** - Transepidermal water loss in dry and clinically normal skin in patients with atopic dermatitis *Acta Derm Venereol* - 1985;65:102-105
31. **Nakai K, Yoneda K, Murakami Y, et al** - Effects of topical N-acetylcysteine on skin hydration/transepidermal water loss in healthy volunteers and atopic dermatitis patients *Ann Dermatol* - 2015;27(4):450-451
32. **Demirel C, Kilciksiz S, Evirgen-Ayhan S, et al** - The preventive effect of N-acetylcysteine on radiation-induced dermatitis in a rat model *J BUON* - 2010;15(3):577-582
33. **Li J, Xu L, Deng X, et al** - N-acetylcysteine attenuates neuropathic pain by suppressing matrix metalloproteinases *Pain* - 2016;157(8):1711-1723
34. **Kamboj SS, Vasishta RK, Sandhir R** - N-acetylcysteine inhibits hyperglycemia-induced oxidative stress and apoptosis markers in diabetic neuropathy *J Neurochem* - 2010;112(1):77-91
35. **Green JJ, Manders SM** - Pseudoporphyria *J Am Acad Dermatol* - 2001;44(1):100-108
36. **Velioglu A, Ergun T, Ozener C** - Pseudoporphyria in a peritoneal dialysis patient *Petit Dial Int* - 2015;35(2):234-235
37. **Vadoud-Seyedi J, de Dobbeleer G, Simonart T** - Treatment of haemodialysis-associated pseudoporphyria with N-acetylcysteine: report of two cases *Br J Dermatol* - 2008;142(3):580-581
38. **Binet H, Simonart T, Van Vooren JP, et al** - Porphyria cutanea tarda in a human immunodeficiency virus-infected patient: treatment with N-acetylcysteine *Int J Dermatol* - 1998;37(9):718-719
39. **Cotter MA, Thomas J, Cassidy P, et al** - N-acetylcysteine protects melanocytes against oxidative stress/damage and delays onset of ultraviolet-induced melanoma in mice *Clin Cancer Res* - 2007;13(19):5952-5958
40. **Goodson AG, Cotter MA, Cassidy P, et al** - Use of oral N-acetylcysteine for protection of melanocytic nevi against UV-induced oxidative stress: towards a novel paradigm for melanoma chemoprevention *Clin Cancer Res* - 2009;15(23):7434-7440
41. **Kraemer KH** - Sunlight and skin cancer: another link revealed *Proc Natl Acad Sci USA* - 1997;94(1):11-14
42. **Kunisada M, Hosaka CJakemori C, et al** - CXCL1 inhibition regulates UVB-induced skin inflammation and tumorigenesis in Xpa-deficient mice *J Invest Dermatol* - 2017;137(9):1975-1983



43. **Kang S, Chung J, Lee J** - Topical N-Acetyl cysteine and genistein prevent ultraviolet-light-induced signaling that leads to photoaging in human skin in vivo *J Invest Dermatol* - 2003;120(5):835–841
44. **Weiss JS, Ellis CN, Headington JT, et al** - Topical tretinoin improves photoaged skin: a double-blind vehicle-controlled study *JAMA* - 1988;259(4):527–532
45. **De Vries N, De Flora S** - n-Acetyl L-cysteine *J Cell Biochem Suppl* - 1993;17F:270–278
46. **Oliver G, Dean O, Camfield D, et al** - N-acetyl cysteine in the treatment of obsessive compulsive and related disorders: a systematic review *Clin Psychopharmacol Neurosci* - 2015;13(1):12–24
47. **Reliene R, Fischer E, Schiestl RH** - Effect of N-acetyl cysteine on oxidative DNA damage and the frequency of DNA deletions in atm-deficient mice *Cancer Res* - 2004;64(15):5148–153
48. **Sandilands EA, Bateman DN** - Adverse reactions associated with acetylcysteine *Clin Toxicol (Phila)* - 2009;47(2):81–88
49. **Waring WS, Stephen AF, Robinson OD** - Lower incidence of anaphylactoid reactions to N-acetylcysteine in patients with high acetaminophen concentrations after overdose *Clin Toxicol (Phila)* - 2008;46(6):496–500
50. **Flanagan RJ, Meredith TJ** - Use of N-acetylcysteine in clinical toxicology *Am J Med* - 1991;91(3C):131S–139S
51. **Mant TG, Tempowski JH, Volans GN, Talbot JC** - Adverse reactions to acetylcysteine and effects of overdose *Br Med J (Clin Res Ed)* - 1984;289:217–219
52. **Zyoud SH, Awang R, Syed Sulaiman SA, et al** - Incidence of adverse drug reactions induced by N-acetylcysteine in patients with acetaminophen overdose *Hum Exp Toxicol* - 2010;29(3):153–160
53. **Matuszczak Y, Farid M, Jones J, et al** - Effects of N-acetylcysteine on

glutathione oxidation and fatigue during handgrip exercise *Muscle Nerve* - 2005;32(5):633–638

Оригинал научной работы  
можно найти по [ссылке](#)