

А. А. Гаврусев

N-АЦЕТИЛЦИСТЕИН: ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ ИНФЕКЦИЯХ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

*Представлен обзор литературных данных о перспективах применения ацетилцистеина в терапии инфекций мочевыводящих путей. Кроме известного муколитического эффекта АЦЦ обладает антибактериальными, противовоспалительными и антиоксидантными свойствами. Ряд исследований выявили у АЦЦ способность подавлять развитие бактериальных биопленок, что имеет значение в лечении хронических инфекций, в том числе мочевыводящих путей. Также в исследованиях продемонстрирована противовоспалительная активность АЦЦ, выраженная в снижении выработки интерлейкинов. Представляет интерес свойство АЦЦ подавлять уреазу *Proteus mirabilis*, одного из основных возбудителей назокомиальной инфекции в урологии. Данное свойство АЦЦ может быть использовано в профилактике инфекции, ассоциированной с мочевыми катетерами и инкрустациями мочеточниковых стентов.*

Ключевые слова: *ацетилцистеин (АЦЦ), инфекция мочевыводящих путей (ИМП), бактериальные биопленки, инфекция, ассоциированная с мочевыми катетерами и стенками.*

A. A. Gavrusev

N-ACETYL CYSTEINE: POSSIBILITIES AND PROSPECTS FOR USE IN URINARY TRACT INFECTIONS

*A review of literature data on the prospects for the use of acetylcysteine in the treatment of urinary tract infections is presented. In addition to the well-known mucolytic effect, ACC has antibacterial, anti-inflammatory and antioxidant properties. A number of studies have revealed the ability of ACC to suppress the development of bacterial biofilms, which is important in the treatment of chronic infections, including urinary tract infections. Studies have also demonstrated the anti-inflammatory activity of ACC, expressed in a decrease in the production of interleukins. Of interest is the property of ACC to suppress urease *Proteus mirabilis*, one of the main causative agents of nosocomial infection in urology. This property of ACC can be used in the prevention of infections associated with urinary catheters and ureteral stents incrustations.*

Key words: *N-acetylcysteine (NAC), urinary tract infection (UTI), bacterial biofilms, catheter-associated infections, ureteral stent-associated infections.*

Частота инфекций мочевыводящих путей (ИМП) по различным данным составляет до 40 % госпитальной инфекции. Проблема ИМП заключается в рецидивирующем течении и постоянно возрастающей резистентности возбудителей к антибиотикам вследствие их широкого применения. По данным зарубежных авторов от 20 до 50 % назначенных в больницах антибиотиков либо не нужны, либо использованы

не по показаниям [1]. Также одной из нерешенных проблем урологии является инфекция, ассоциированная с мочевыми катетерами и стенками, поскольку она тесно связана с феноменом бактериальных пленок, эффективное лечение которых не разработано. В связи с этим особую актуальность имеют исследования альтернативных методов лечения инфекций, в том числе мочевыводящих путей.

В терапии инфекционной патологии N-ацетилцистеин (N-АЦЦ, АЦЦ) представляет интерес как препарат, обладающий антибактериальными, противовоспалительными и антиоксидантными свойствами.

АЦЦ – препарат, одобренный FDA и признанный ВОЗ в качестве лекарственного средства, широко используемого для лечения передозировки ацетаминофена (парацетамола) и в качестве муколитического средства при заболеваниях органов дыхания. В некоторых странах N-АЦЦ используют в виде биологически активной пищевой добавки, обладающей антиоксидантными свойствами. Основная роль АЦЦ связана с его антиоксидантной и противовоспалительной активностью, которая способствует поддержанию клеточного окислительно-восстановительного баланса. По этой причине его терапевтический потенциал касается ряда заболеваний, этиологию которых связывают с окислительным стрессом [2].

Возможности АЦЦ как противоинфекционного препарата

Большое значение в патогенезе инфекционно-воспалительного процесса имеет оксидативный стресс. Одним из факторов его развития является нарушение метаболизма глутатиона. Для внутриклеточного синтеза глутатиона необходима аминокислота цистеин, дефицит которой в клетке нельзя восполнить извне, так как она быстро метаболизируется в плазме крови до цистина, токсичного в высоких концентрациях. Ацетилцистеин способен проникать внутрь клетки, где он деацетируется с образованием L-цистеина, обеспечивая в дальнейшем синтез глутатиона. Кроме того, АЦЦ является прямым антиоксидантом, нейтрализующим активные формы кислорода (АФК). Противовоспалительное действие АЦЦ обусловлено воздействием его на транскрипционный ядерный фактор NF-κB и другие факторы, играющие ведущую роль в патогенезе многих хронических воспалительных процессов и в регуляции иммунных реакций. АЦЦ снижает продукцию провоспалительных цитокинов (TNFα, IL-1β, IL-8, IL-6), уменьшая хемотаксическую миграцию моноцитов, снижает уровень C-реактивного белка и ферритина [3].

Одним из перспективных направлений в исследовании АЦЦ является изучение его антибактериальной активности. Известно, что пато-

генез хронического инфекционного процесса тесно связан с образованием бактериями биопленок. Проблема неэффективности лечения биопленочной инфекции не может быть решена без разработки эффективных методов деградации мукополисахаридного матрикса биопленок. АЦЦ является одним из веществ, способных предотвращать образование или разрушать уже появившиеся бактериальные биопленки.

К настоящему времени наиболее полно изучены антибактериальные свойства АЦЦ при лечении заболеваний легких и лор-органов. Ацетилцистеин имел высокую активность в отношении биопленок *Pseudomonas aeruginosa*, которая является одним из основных возбудителей хронических инфекций дыхательных путей, в том числе при муковисцидозе. АЦЦ был высокоэффективен и в отношении смешанных биопленок, продуцируемых штаммами пневмококка и нетипируемой гемофильной палочкой, которые являются основными возбудителями острого среднего отита [4, 5]. Исследовано влияние АЦЦ и на возбудителей инфекционных заболеваний кожи, желудка (*Helicobacter pylori*) [6]. Муколитическое свойство АЦЦ обусловлено способностью SH группы разрывать дисульфидные связи мукопротеинов, входящих в состав матрикса биопленок.

АЦЦ может применяться перорально, внутривенно, внутримышечно и местно (для инстилляций), что позволяет использовать его как для системной, так и для местной терапии инфекционно-воспалительных заболеваний. После перорального приема 1200 мг АЦЦ максимальная концентрация его в плазме крови наблюдается через 1,5–2 часа. Метаболизм АЦЦ происходит в стенке кишечника и в печени. АЦЦ может быть окислен до дисульфида, диацетилцистина. Продуктами полного метаболизма являются цистеин, цистин, неорганический сульфат и глутатион [7]. Установлено, что пероральное введение 1,2 и 2,4 г АЦЦ в день здоровым добровольцам приводило к увеличению концентрации дисульфида глутатиона в крови, показывая, что ацетилцистеин в этих дозах действует как прооксидант [8]. Период полувыведения составляет около 6 часов. После однократной пероральной дозы 100 мг ацетилцистеина в моче в течение 24 ч обнаруживалось от 13 до 38 % общей дозы. Токсичность препарата крайне низкая, он разрешен к применению у детей с двух лет.

Применение АЦЦ в терапии инфекций мочевых путей

От 65 до 90 % ИМП связывают с **биопленками** [9, 10], развитие которых является ключевым фактором патогенеза хронических, рецидивирующих инфекций, таких как бактериальный простатит, пиелонефрит, цистит, катетер-ассоциированная инфекция [11].

В исследованиях доказано, что АЦЦ ингибировал рост биопленок четырех штаммов *E. coli*, наиболее распространенного возбудителя ИМП, в 30–70 % случаев. Ингибирующая концентрация ацетилцистеина при этом была от 0,5 до 4 мг/мл. Авторы отмечают, что данная концентрация препарата в моче может быть легко достигнута при пероральном приеме АЦЦ. Антибактериальный эффект усиливался при комбинации АЦЦ и фосфомицина в дозе 2000 мг/мл и достигал эффекта в 80 % [12]. В другом исследовании АЦЦ значительно (на 19,6–39,7 %) сокращал образование биопленок различных штаммов *E. coli*, а минимальная ингибирующая биопленки концентрация ацетилцистеина при этом колебалась от 30 до 125 мг/л [13]. В экспериментах установлено, что применение АЦЦ как отдельно, так и в комбинации с цiproфлоксацином приводило к значительному ингибированию образования биопленок на слизистой оболочке мочевого пузыря. АЦЦ предотвращал инвазию эпителия несколькими клиническими штаммами уропатогенной *E. coli* и *E. faecalis*, не проявляя при этом цитотоксичности в отношении эпителиальных клеток мочевого пузыря. Применение АЦЦ приводило к снижению числа КОЕ/мл бактерий, подтверждая, что ацетилцистеин может эффективно разрушать уже сформированные биопленки и уничтожать бактерии внутри ее матрицы [14]. Исследовали применение АЦЦ в качестве средства предоперационной профилактики ИМП. Результаты этого исследования показали, что АЦЦ в дозировке 200 мг в день 7 дней внутрь в комбинации с маннозой также эффективен в качестве средства для профилактики ИМП перед инвазивным уродинамическим исследованием, как и прулифлоксацин [15]. О применении АЦЦ в лечении острой ИМП удалось найти лишь одно исследование. Препарат назначали перорально в течение 5 дней в дозе от 600 до 900 мг/сут одновременно с антибиотикотерапией в группе из 35 детей с острым пиелонефритом. Не было получено достоверных различий в уровнях прокальцитонина, лейкоци-

тов, С-реактивного белка, креатинина по сравнению с результатами лечения в группе антибиотикотерапии без АЦЦ. Авторы предположили, что короткий курс АЦЦ в малых дозах обладает недостаточным эффектом для снижения маркеров воспаления при остром пиелонефрите у детей [16].

Инфекции, ассоциированные с мочевыми катетерами и стентами, являются актуальной и нерешенной урологической проблемой. Данные инфекции тесно связаны с образованием биопленок и могут возникать уже через 24 часа после постановки катетера. Такие инфекции обычно не поддаются лечению только антибиотиками, а единственным способом устранения инфекции может быть только удаление катетера, которое часто невозможно выполнить.

В эксперименте Aslam S. и соавт. установлено, что АЦЦ оказывает подавляющее действие как на грамположительные, так и на грамотрицательные бактерии биопленок катетеров. Минимальные ингибирующие концентрации ацетилцистеина – 5–10 мг/мл, а в концентрации 80 мг/мл препарат обладал не только бактерицидным действием на 99,9 % бактерий, но и фунгистатическим на кандиды. В данном эксперименте воздействие АЦЦ проявлялось в значительном снижении количества жизнеспособных бактерий и нарушении структуры биопленок на катетерах [17]. El-Feky M. и соавт. изучали действие N-АЦЦ и цiproфлоксацина отдельно и в комбинации на *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Proteus vulgaris*, полученных с поверхности уретеральных стентов. Комбинация цiproфлоксацин/N-АЦЦ (ингибирующая концентрация ацетилцистеина 2 и 4 мг/мл) показала самый высокий ингибирующий эффект на образование биопленок (94–100 %), а также наибольшее разрушающее действие на уже сформированные биопленки катетеров [18]. В недавнем исследовании Manoharan A. и соавт. (2023) впервые установлено свойство АЦЦ в концентрации всего 1 ммоль/л ингибировать уреазу клинических изолятов *Proteus mirabilis*. Воздействие уреазы, продуцируемой различными уропатогенными бактериями, приводит к повышению pH мочи, оседанию кристаллов гидроксипатита и струвита на эпителии мочевых путей и поверхности катетеров. В эксперименте АЦЦ подавлял активность уреазы, что снижало концентрацию ионов кальция, магния, фосфатов

в биопленках, предотвращало инкрустацию катетера *in vitro*. Также в исследовании продемонстрирована противовоспалительная активность АЦЦ, выраженная в снижении выработки IL-6, IL-8 и IL-1 β [19]. Несмотря на проведенные экспериментальные исследования противoinфекционной активности АЦЦ в доступных литературных источниках нами не найдено рекомендации по клиническому применению ацетилцистеина в лечении ИМП, связанной с биопленками и катетер-ассоциированной инфекции.

Разработка рекомендаций по практическому применению АЦЦ в урологии остается актуальной проблемой. Анализ имеющихся литературных данных позволил нам выделить перспективные и неизученные вопросы применения АЦЦ в терапии ИМП. Во-первых, необходимо дальнейшее изучение антибактериального действия АЦЦ и комбинации его с антибиотиками на различные возбудители мочевых инфекций, в том числе на биопленки. Во-вторых, необходимо исследовать эффективность разных способов введения и дозировок препарата, влияние их на уровень маркеров воспаления и оксидативного стресса при ИМП, в том числе при пиелонефрите. В-третьих, необходимо изучить перспективы клинического применения АЦЦ для профилактики и лечения инфекций, связанных с мочевыми катетерами и стендами.

Литература

1. Hulscher, M. E. J. L., Grol R. P. T. M., Van Der Meer J. W. M. Antibiotic prescribing in hospitals: a social and behavioural scientific approach // *Lancet Infect. Dis.* – 2010. – Vol. 10, № 3. – P. 167–175.
2. *The multifaceted therapeutic role of N-acetylcysteine (NAC) in disorders characterized by oxidative stress* / G. Raghu, M. Berk, P. Campochiaro // *Curr Neuropharmacol.* – 2021. – Vol. 19, № 8. – P. 1202–1224.
3. Saddadi, F., Alatab S., Pasha F. The effect of treatment with N-acetylcysteine on the serum levels of C-reactive protein and interleukin-6 in patients on hemodialysis / F. Saddadi, S. Alatab, F. Pasha [et al.] // *Saudi J Kidney Dis Transpl.* – 2014. – Vol. 25, № 1. – P. 66.
4. Domenech, M., García E. N-Acetyl-L-Cysteine and Cysteamine as New Strategies against Mixed Biofilms of Nonencapsulated *Streptococcus pneumoniae* and Non-typeable *Haemophilus influenzae* / M. Domenech, E. García // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2017. – Vol. 61, № 2. – P. e01992–16.
5. Zhao, T., Liu Y. N-acetylcysteine inhibit biofilms produced by *Pseudomonas aeruginosa* / T. Zhao, Y. Liu // *BMC Microbiol.* – 2010. – Vol. 10. – P. 140.
6. Cammarota, G., Branca G., Ardito F. Biofilm demolition and antibiotic treatment to eradicate resistant *Helicobacter pylori*: a clinical trial / G. Cammarota, G. Branca, F. Ardito

[et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2010. – Vol. 8, № 9. – P. 817–820.

7. Olsson, B., Johansson M., Gabrielsson J. Pharmacokinetics and bioavailability of reduced and oxidized N-acetylcysteine / B. Olsson, M. Johansson, J. Gabrielsson [et al.] // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 1988. – Vol. 34. – P. 77–82.

8. Szkuclarek, U., Zdziechowski A., Witkowski K. Effect of inhaled N-acetylcysteine on hydrogen peroxide exhalation in healthy subjects / U. Szkuclarek, A. Zdziechowski, K. Witkowski // *Pulmonary pharmacology & therapeutics.* – 2004. – Vol. 17. – P. 155–162.

9. Costerton, J. W. Cystic fibrosis pathogenesis and the role of biofilms in persistent infection // *Trends Microbiol.* – 2001. – Vol. 9, № 2. – P. 50–52.

10. Перепанова, Т. С. Значение инфекций, обусловленных образованием биопленок, в урологической практике / Т. С. Перепанова // *Эффективная фармакотерапия.* – 2013. – № 4. – С. 18–27.

11. Tenke, P., Köves B., Nagy K. Update on biofilm infections in the urinary tract / P. Tenke, B. Köves, K. Nagy [et al.] // *World. J. Urol.* – 2012. – Vol. 30, № 1. – P. 51–57.

12. Marchese, A., Bozzolasco M., Gualco L. Effect of fosfomycin alone and in combination with N-acetylcysteine on *E. coli* biofilms / A. Marchese, M. Bozzolasco, L. Gualco [et al.] // *Int. J. Antimicrob. Agents.* – 2003. – Vol. 22, suppl. 2. – P. S95–100.

13. Naves, P., del Prado G., Huelves L., Rodríguez-Cerrato V., Ruiz V., Ponte M. C. Effects of human serum albumin, ibuprofen and N-acetyl-L-cysteine against biofilm formation by pathogenic *Escherichia coli* strains / P. Naves, G. del Prado, L. Huelves, V. Rodríguez-Cerrato, V. Ruiz, M. C. Ponte [et al.] // *J. Hosp. Infect.* – 2010. – Vol. 76, № 2. – P. 165–70.

14. Manoharan, A., Ognenovska S., Paino D. N-acetylcysteine protects bladder epithelial cells from bacterial invasion and displays antibiofilm activity against urinary tract bacterial pathogens / A. Manoharan, S. Ognenovska, D. Paino // *Antibiotics.* – 2021. – Vol. 10. – P. 900.

15. Palleschi, G., Carbone A., Zanello P. P. Prospective study to compare antibiosis versus the association of N-acetylcysteine, D-mannose and *Morinda citrifolia* fruit extract in preventing urinary tract infections in patients submitted to urodynamic investigation / G. Palleschi, A. Carbone, P. P. Zanello // *Archivio Italiano di Urologia e Andrologia.* – 2017. – Vol. 89. – P. 1.

16. Allameh, Z., Karimi A., Tabatabaei, R. S. Effect of N-acetylcysteine on inflammation biomarkers in pediatric acute pyelonephritis: A randomized controlled trial / Z. Allameh, A. Karimi, R. S. Tabatabaei [et al.] // *Iran. J. Kidney Dis.* – 2015. – Vol. 9. – P. 454–462.

17. Aslam, S., Darouiche R. O. Role of antibiofilm-antimicrobial agents in control of device-related infections / S. Aslam, R. O. Darouiche // *Int J Artif Organs.* – 2011. – Vol. 34, № 9. – P. 752–758.

18. El-Feky, M. A., El-Rehewy M. S., Hassan M. A. Effect of ciprofloxacin and N-acetylcysteine on bacterial adherence and biofilm formation on ureteral stent surfaces / M. A. El-Feky, M. S. El-Rehewy, M. A. Hassan [et al.] // *Pol. J. Microbiol.* – 2009. – Vol. 58, № 3. – P. 261–7.

19. Manoharan, A., Farrell J., Aldilla V. R. N-acetylcysteine prevents catheter occlusion and inflammation in catheter associated-urinary tract infections by suppressing urease activity / A. Manoharan, J. Farrell, V. R. Aldilla [et al.] // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* – 2023. – Vol. 13. – P. 1–19.

References

1. *Hulscher, M. E. J. L., Grol R. P. T. M., Van Der Meer J. W. M.* Antibiotic prescribing in hospitals: a social and behavioural scientific approach / M. E. J. L. Hulscher, R. P. T. M. Grol, J. W. M. Van Der Meer // *Lancet Infect. Dis.* – 2010. – Vol. 10, № 3. – P. 167–175.
2. *The multifaceted therapeutic role of N-acetylcysteine (NAC) in disorders characterized by oxidative stress / G. Raghu, M. Berk, P. Campochiaro* // *Curr Neuropharmacol.* – 2021. – Vol. 19, № 8. – P. 1202–1224.
3. *Saddadi, F., Alatab S., Pasha F.* The effect of treatment with N-acetylcysteine on the serum levels of C-reactive protein and interleukin-6 in patients on hemodialysis / F. Saddadi, S. Alatab, F. Pasha [et al.] // *Saudi J Kidney Dis Transpl.* – 2014. – Vol. 25, № 1. – P. 66.
4. *Domenech, M., García E.* N-Acetyl-L-Cysteine and Cysteamine as New Strategies against Mixed Biofilms of Nonencapsulated *Streptococcus pneumoniae* and Non-typeable *Haemophilus influenzae* / M. Domenech, E. García // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2017. – Vol. 61, № 2. – P. e 01992–16.
5. *Zhao, T., Liu Y.* N-acetylcysteine inhibit biofilms produced by *Pseudomonas aeruginosa* / T. Zhao, Y. Liu // *BMC Microbiol.* – 2010. – Vol. 10. – P. 140.
6. *Cammarota, G., Branca G., Ardito F.* Biofilm demolition and antibiotic treatment to eradicate resistant *Helicobacter pylori*: a clinical trial / G. Cammarota, G. Branca, F. Ardito [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2010. – Vol. 8, № 9. – P. 817–820.
7. *Olsson, B., Johansson M., Gabrielsson J.* Pharmacokinetics and bioavailability of reduced and oxidized N-acetylcysteine / B. Olsson, M. Johansson, J. Gabrielsson [et al.] // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 1988. – Vol. 34. – P. 77–82.
8. *Szkudlarek, U., Zdziechowski A., Witkowski K.* Effect of inhaled N-acetylcysteine on hydrogen peroxide exhalation in healthy subjects / U. Szkudlarek, A. Zdziechowski, K. Witkowski [et al.] // *Pulmonary pharmacology & therapeutics.* – 2004. – Vol. 17. – P. 155–162.
9. *Costerton, J. W.* Cystic fibrosis pathogenesis and the role of biofilms in persistent infection / J. W. Costerton // *Trends Microbiol.* – 2001. – Vol. 9, № 2. – P. 50–52.
10. *Perepanova, T. S.* Znachenie infekcij, obuslovlennyh obrazovaniem bioplenok, v urologicheskoj praktike / T. S. Perepanova // *Effektivnaya farmakoterapiya.* – 2013. – Vol. 4. – P. 18–27.
11. *Tenke, P., Köves B., Nagy K.* Update on biofilm infections in the urinary tract / P. Tenke, B. Köves, K. Nagy [et al.] // *World. J. Urol.* – 2012. – Vol. 30, № 1. – P. 51–57.
12. *Marchese, A., Bozzolasco M., Gualco L.* Effect of fosfomycin alone and in combination with N-acetylcysteine on *E. coli* biofilms / A. Marchese, M. Bozzolasco, L. Gualco [et al.] // *Int. J. Antimicrob. Agents.* – 2003. – Vol. 22, Suppl. 2. – P. S95–100.
13. *Naves, P., del Prado G., Huelves L., Rodríguez-Cerrato V., Ruiz V., Ponte M. C.* Effects of human serum albumin, ibuprofen and N-acetyl-L-cysteine against biofilm formation by pathogenic *Escherichia coli* strains / P. Naves, G. del Prado, L. Huelves, V. Rodríguez-Cerrato, V. Ruiz, M. C. Ponte [et al.] // *J. Hosp. Infect.* – 2010. – Vol. 76, № 2. – P. 165–70.
14. *Manoharan, A., Ognenovska S., Paino D.* N-Acetylcysteine protects bladder epithelial cells from bacterial invasion and displays antibiofilm activity against urinary tract bacterial pathogens / A. Manoharan, S. Ognenovska, D. Paino // *Antibiotics.* – 2021. – Vol. 10. – P. 900.
15. *Palleschi, G., Carbone A., Zanello P. P.* Prospective study to compare antibiotics versus the association of N-acetylcysteine, D-mannose and *Morinda citrifolia* fruit extract in preventing urinary tract infections in patients submitted to urodynamic investigation / G. Palleschi, A. Carbone, P. P. Zanello // *Archivio Italiano di Urologia e Andrologia.* – 2017. – Vol. 89. – P. 1.
16. *Allameh, Z., Karimi A., Tabatabaei R. S.* Effect of N-acetylcysteine on inflammation biomarkers in pediatric acute pyelonephritis: A randomized controlled trial / Z. Allameh, A. Karimi, R. S. Tabatabaei [et al.] // *Iran. J. Kidney Dis.* – 2015. – Vol. 9. – P. 454–462.
17. *Aslam, S., Darouiche R. O.* Role of antibiofilm-antimicrobial agents in control of device-related infections / S. Aslam, R. O. Darouiche // *Int J Artif Organs.* – 2011. – Vol. 34, № 9. – P. 752–758.
18. *El-Feky, M. A., El-Rehewy M. S., Hassan M. A. et al.* Effect of ciprofloxacin and N-acetylcysteine on bacterial adherence and biofilm formation on ureteral stent surfaces / M. A. El-Feky, M. S. El-Rehewy, M. A. Hassan [et al.] // *Pol. J. Microbiol.* – 2009. – Vol. 58, № 3. – P. 261–7.
19. *Manoharan, A., Farrell J., Aldilla V. R.* N-acetylcysteine prevents catheter occlusion and inflammation in catheter associated-urinary tract infections by suppressing urease activity / A. Manoharan, J. Farrell, V. R. Aldilla [et al.] // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* – 2023. – Vol. 13. – P. 1–19.

Поступила 02.02.2024 г.