

Влияние экзогенного и эндогенного оксида азота на организм человека и животных

А.Ф.Ванин

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Федеральный исследовательский центр химической физики имени Н.Н.Семенова» Российской академии наук: 119991, Россия, Москва, ул. Косыгина, 4

Резюме

Показано, что ингаляция газообразного NO (экзогенного оксида азота) в ходе окисления NO приводит к появлению в циркулирующей крови человека и животных катионов нитрозония (NO⁺), способных оказывать губительное действие на патогенные вирусы и бактерии. При одновременном с ингаляцией NO введении в кровь тиолов последние, образуя с NO⁺ соответствующие S-нитрозотиолы, вызывают у животных эффект гипотензии. Биологическое действие на животных и человека эндогенного NO, продуцируемого в клетках и тканях при участии NO-синтаз, определяется образующимися при участии этого агента динитрозильными комплексами железа (ДНКЖ) с тиол-содержащими лигандами. Эти комплексы как доноры NO и NO⁺ оказывают на организм животных и человека разнообразное регуляторное и цитотоксическое действие соответственно, в частности, показано, что высвобождающиеся из ДНКЖ NO⁺ подавляют инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, у сирийских хомячков.

Ключевые слова: оксид азота, динитрозильные комплексы железа, катион нитрозония, S-нирозотиолы.

Конфликт интересов. Конфликт интересов автором не заявлен.

Финансирование. Работа получила финансовую поддержку Российского научного фонда (грант № 23-74-00009).

Этическая экспертиза. При выполнении работы были соблюдены все применимые международные, национальные и институциональные принципы ухода и использования животных.

© Ванин А.Ф., 2024

Для цитирования: Ванин А.Ф. Влияние экзогенного и эндогенного оксида азота на организм человека и животных. *Пульмонология*. 2024; 34 (3): 311–325. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-3-311-325

The influence of exogenous and endogenous nitric oxide on the human and animal body

Anatoliy F. Vanin

N.N.Semenov Federal Research Center for Chemical Physics, Russian Academy of Sciences: ul. Kosygina 4, Moscow, 119991, Russia

Abstract

It has been shown that the inhalation of gaseous NO (exogenous nitric oxide) leads to the formation of nitrosonium cations (NO^+) in the circulating blood of humans and animals during the oxidation of NO, which can have a detrimental effect on pathogenic viruses and bacteria. When thiols enter the blood simultaneously with NO inhalation, they form S-nitrosothiols with NO^+ and cause hypotensive effect in animals. The biological effect of endogenous NO, which is produced in cells and tissues with the participation of NO synthases in animals and humans, is mediated by the dinitrosyl iron complexes (DNIC) formed with thiol-containing ligands. As NO and NO^+ donors, these complexes have a variety of regulatory and cytotoxic effects on the animal and human body. In particular, the NO^+ released by DNIC was shown to suppress SARS-CoV-2 infection in Syrian hamsters. **Key words:** nitric oxide, dinitrosyl iron complexes, nitrosonium cation, S-nitrosothiols.

Conflict of interest. The author declare no conflict of interest.

Funding. The work received financial support from the Russian Science Foundation (grant No.23-74-00009).

Ethical review. All applicable international, national and institutional guidelines for the care and use of animals were followed during the performance of the work.

© Vanin A.F., 2024

For citation: Vanin A.F. The influence of exogenous and endogenous nitric oxide on the human and animal body. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (3): 311–325 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-3-311-325

В настоящее время нет необходимости перечислять разнообразные проявления биологического действия оксида азота (NO) как одного из универсальных регуляторов метаболических процессов, функционирующего во всех представителях живого мира. Полученный к настоящему времени огромный экспериментальный материал о функциональной активности NO в живых организмах позволяет поставить вопрос

о том, какие физико-химические свойства этого агента, исходно появляющегося в живых организмах в ходе его ферментативного синтеза в форме нейтральных NO-молекул, определяют его способность оказывать на эти организмы как позитивное (регуляторное), так и негативное (цитотоксическое) действие.

Таким образом, есть основание утверждать, что такое взаимоисключающее действие обусловлено

неизбежным для живых организмов, в т. ч. человека и животных, образованием в их клетках и тканях динитрозильных комплексов железа (ДНКЖ) с тиол-содержащими лигандами (ТСЛ) (формулы моноядерной (М-ДНКЖ) (1) и биядерной (Б-ДНКЖ) (2) форм этих комплексов) [1, 2]:

$$[(RS^-)_2 Fe^{2+}(NO)(NO^+)]^+$$
 (1)

$$[(RS^{-})_{2}Fe^{2+}_{2}(NO)_{2}(NO^{+})_{2}]^{2+}.$$
 (2)

Включение в эти комплексы молекул NO приводит к превращению половины этих молекул в катионы нитрозония (NO⁺), которые и оказывают на живые организмы преимущественно негативное, цитотоксическое действие (в отличие от нейтральных молекул NO, характеризуемых преимущественно позитивным, регуляторным биологическим действием). Способность ДНКЖ с ТСЛ включать в себя значительную часть эндогенно продуцируемого NO, так же как их способность выступать в живых организмах в качестве доноров NO и NO+, позволяет рассматривать эти комплексы в качестве «рабочей формы» эндогенного NO [3].

Биологическая активность легко синтезируемых химическим путем ДНКЖ с ТСЛ как донорами NO и NO^+ достаточно хорошо изучена [1–13], что позволяет рассматривать эти экзогенные комплексы в качестве основы для создания лекарств, способных оказывать на человека и животных разнообразное терапевтическое действие, имитирующее биологическое действие эндогенных ДНКЖ. Вопрос о том, в какой мере эта имитация характерна для экзогенного NO, только начинает изучаться. Тем не менее согласно уже полученным в этом направлении результатам показано, что нейтральные молекулы NO, которые можно в достаточном количестве вводить в организм человека и животных только путем ингаляции газообразного NO, не имитируют полностью биологического действия эндогенного NO-агента, продуцируемого

в клетках и тканях ферментативным путем с последующим его включением в ДНКЖ с ТСЛ. В первую очередь это касается гипотензивной активности газообразного NO, которая при ингаляционном введении этого агента обнаруживается только в малом круге кровообращения, т. е. только в легких [14–16]. Для эндогенного NO такая активность характерна в отношении всего кровообращения.

Биологическая активность экзогенного оксида азота

Впервые гипотензивное действие газообразного NO только в отношении малого круга кровообращения было продемонстрировано Fratacci M.D. et al. [14] при ингаляции ягнятам газообразного потока NO в концентрации 80 ррт (рис. 1).

Следует отметить, что в опытах, результаты которых приведены на рис. 1, использовался газообразный NO из баллонов, т. е. газ, синтезированный химическим путем и хранившийся под давлением существенно большем 1 атм в баллоне. В этих условиях NO частично мог трансформироваться в диоксид и закись азота (соответственно в NO, и N,O) по стехиометрической реакции (3):

$$3NO \rightarrow NO_2 + N_2O. \tag{3}$$

Такое соотношение реагента и продуктов, установленное экспериментально [17], легко получить при помощи уравнения реакции дипропорционирования молекул NO, т. е. взаимного одноэлектронного окисления этих молекул (реакция (4)):

$$2NO \rightarrow NO^{+} + NO. \tag{4}$$

Для этого следует умножить обе части уравнения на 2 и ввести в каждую часть по 2 молекулы воды. Реакция последних, точнее, ионов гидроксила и протонов, соответственно с катионами нитрозония и анионами нитроксила, приводит, как это показано

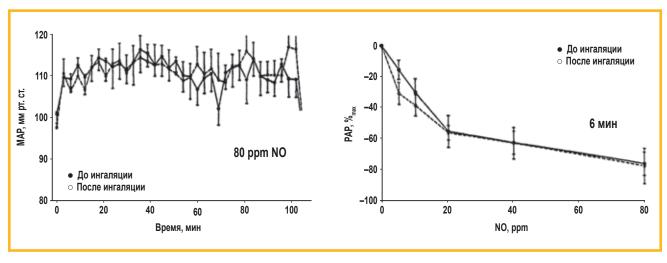


Рис. 1. Изменение системного и легочного давления в организме ягнят при ингаляции в течение 6 мин газообразного NO в концентрации 80 ppm [14]

Примечание: MAP (Mean Arterial Pressure) — системное, PAP (Positive Pulmonary Arterial Pressure) — легочное давление; NO — оксид азота.

Figure 1. Changes in systemic and pulmonary pressure in lambs during inhalation for 6 min of gaseous NO at the concentration of 80 ppm [14]

на рис. 2, к образованию пар молекул азотистой кислоты и молекул нитроксила:

4NO +
$$2H_2O \rightarrow (2NO^+ + 2OH^-) + (2NO^+ + 2H^+)$$
или

4NO + $2H_2O \rightarrow (2NO^+ + 2OH^-) + (2NO^+ + 2H^+)$
или

4NO + $2H_2O \rightarrow (2HNO_2) + (2HNO)$
или

4NO + $2H_2O \rightarrow (H_2O + NO_2 + NO) + (H_2O + N_2O)$

Рис. 2. Реакции катионов нитрозония и анионов нитроксила с анионами гидроксила и протонами, приводящие к их трансформации в молекулы диоксида и закиси азота

Figure 2. Reactions of nitrosonium cations and nitroxyl anions with hydroxyl anions and protons, leading to their transformation into molecules of dioxide and nitrous oxide

Последующее высвобождение из каждой этой пары молекул воды, NO_2 , NO и N_2O , показанное в нижней строке (см. рис. 2), при соответствующем сокращении ее компонентов дает стехиометрическое уравнение, характерное для реакции [3].

Неконтролируемое появление кислотного ангидрида — примеси диоксида азота в баллоне, первоначально заполненного «чистым» NO, могло привести в результате связывания последнего с NO, к образо-

ванию триоксида азота (N_2O_3), превращающегося при взаимодействии с водой в нитрит. Заметная убыль NO в результате этих превращений при высокой примеси NO_2 и могла приводить к тому, что при ингаляции животным газообразного NO гипотензивный эффект не обнаруживался. Избавиться от примеси NO_2 , приводящего к постепенному накоплению в ткани легкого азотистой и азотной кислоты, можно было, пропуская газ из баллона через сильный щелочной раствор. Однако в этом случае в ткани могла появляться щелочь, что также могло приводить к нежелательным явлениям в легких.

Выход из этой ситуации найден после того, как двумя группами российских ученых был реализован способ окисления атмосферного азота атмосферным кислородом в плазменном разряде, в результате создан отечественный плазменный генератор газообразного NO [18, 19]. Примесь диоксида азота в потоке NO, создаваемого этими генераторами, даже при высокой концентрации NO в этом потоке (до 1 000—2 000 ррт) не превышала 10 %. Тем не менее и в этом случае при испытаниях такого потока NO на добровольцах заметного снижения системного артериального давления (АД), как и в опытах на ягнятах, у добровольцев не обнаруживалось (см. табл. 1) [16].

Такой же результат был получен в аналогичных опытах на крысах [16].

В то же время по результатам экспериментов *in vitro* на изолированных сосудах, проведенных

Таблица 1 Артериальное давление у добровольцев до и после 15-минутной ингаляции NO в концентрации 500 и 1 000 ppm Table 1 Blood pressure in human volunteers before and after 15-minute inhalation of NO at the concentration of 500 and 1000 ppm

Доброволец № 1	Артериальное давление и пульс			
Измерение	1	2	3	Среднее
До ингаляции C _{NO} = 500 ppm, t = 50 °C	131 / 86; 66	127 / 87; 67	127 / 84; 66	128 / 85; 66
Сразу после ингаляции	128 / 76; 65	113 / 77; 68	118 / 74; 68	120 / 76; 67
Через 20 мин после ингаляции	108 / 76; 66	118 / 77; 67	116 / 78; 66	114 / 77; 66
Через 60 мин после ингаляции	134 / 87; 65	134 / 88; 65	128 / 87; 66	132 / 87; 65
До ингаляции С _№ = 1 000 ppm, t = 30 °C	127 / 83; 64	128 / 82; 63	129 / 86; 63	128 / 84; 63
Сразу после ингаляции	125 / 80; 64	125 / 79; 64	123 / 81; 64	124 / 80; 64
Через 20 мин после ингаляции	121 / 80; 64	123 / 80; 65	124 / 84; 65	122 / 81; 65
Через 60 мин после ингаляции	131 / 90; 65	134 / 87; 64	128 / 86; 65	131 / 87; 65
Доброволец № 2	Артериальное давление и пульс			
Измерение	1	2	3	Среднее
До ингаляции C _{NO} = 500 ppm, t = 50 °C	155 / 96; 65	151 / 95; 65	146 / 93; 65	151 / 95; 65
Сразу после ингаляции	149 / 92; 62	149 / 90; 62	150 / 91; 62	149 / 91; 62
Через 20 мин после ингаляции	143 / 91; 64	142 / 89; 63	143 / 93; 63	143 / 91; 63
Через 60 мин после ингаляции	148 / 95; 63	148 / 94; 63	147 / 91; 63	148 / 93; 63
До ингаляции C _{NO} = 1 000 ppm, t = 30 °C	154 / 94; 63	154 / 97; 63	153 / 96; 65	154 / 96; 64
Сразу после ингаляции	145 / 87; 60	146 / 89; 63	148 / 89; 61	146 / 88; 61
Через 20 мин после ингаляции	144 / 90; 62	149 / 91; 63	150 / 92; 62	147 / 91; 62
Через 60 мин после ингаляции	156 / 93; 62	155 / 96; 65	153 / 95; 65	155 / 95; 64

Примечание: С_{NO} – концентрация оксида азота.

в 1990-е годы, продемонстрирована высокая эффективность газообразного NO как вазодилататора. Как следует из данных, приведенных на рис. 3, вазодила-

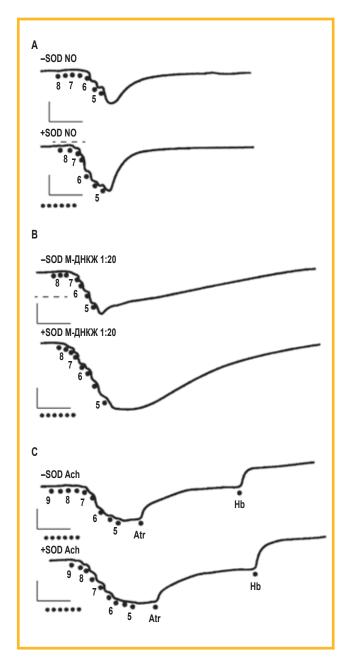


Рис. 3. Вазодилататорное действие NO (A), моноядерной формы динитрозильных комплексов железа с цистеином (B) и ацетилхолином (C) в отсутствие и при наличии супероксмиддисмутазы (~SOD и $^+$ SOD) на предварительно сокращенные норэпинефрином (10^{-7} М) изолированные кольцевые сегменты аорты крысы (без удаления эндотелия). Точками указаны моменты введения вазодилататоров (\log М), атропина (10^{-5} М) или гемоглобина (Hb, 10^{-5} М). Вертикальная черта – 1 г, горизонтальная – 5 мин [20] Примечание: SOD — супероксидисмутаза; ДНКЖ — динитрозильные комплексы железа; NO — оксид азота; Ach — ацетилхолин; Hb — гемоглобин; Atr — атропин.

Figure 3. Vasodilator effect of NO (A), the mononuclear form of dinitrosyl iron complexes with cysteine (B) and acetylcholine (C) in the absence and presence of superoxide dismutase ($^-$ SOD and $^+$ SOD) on isolated ring segments of the rat aorta precontracted with norepinephrine (10^{-7} M) (without removing the endothelium). The dots indicate the moments of administration of vasodilators (log M), atropine (10^{-5} M) or hemoglobin (Hb, 10^{-5} M). Vertical line -1 g, horizontal line -5 min [20]

таторная активность этого агента лишь в наномолярных концентрациях могла быть заметно слабее аналогичной активности экзогенных ДНКЖ с цистеином или ацетилхолина, который инициирует релаксацию сосудов, обусловленную образующимся в сосудах эндотелиальным фактором релаксации сосудов [20]. В присутствии супероксидисмутазы (SOD), повышающей время жизни NO, это различие становилось менее существенным.

При этом остается вопрос: чем могло быть обусловлено отсутствие гипотензивного эффекта (отсутствие вазодилататорного действия) NO у добровольцев и животных при ингаляции им газообразного потока NO, произведенного на плазменном генераторе с заведомо низкой примесью в этом потоке диоксида азота? Предположение о том, что этот агент при таком способе его доставки в организм «не доходил» до крови и тканей органов, полностью отпадает, поскольку электронный парамагнитный резонанс (ЭПР) измерения продемонстрировал образование в крови и тканях органов (печени и почек) крыс значительного количества нитрозильных комплексов гемоглобина — до 0,2 мМ, характеризуемых сигналом ЭПР со значениями g-фактора 2,07; 2,01; 1,98 и триплетной сверхтонкой структурой при g = 2,01 (рис. 4) [15]. Тот же сигнал регистрировался в крови у добровольцев после ингаляции им газообразного NO [16]. В связи с этим можно предположить, что именно связывание NO, поступаю-

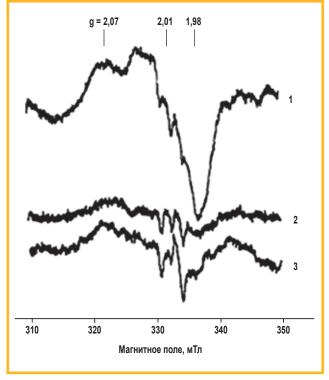


Рис. 4. Спектры электронного парамагнитного резонанса замороженных препаратов крови (1), легких (2) и почек (3) крысы, взятых после одночасовой ингаляции животным газообразного NO. Запись при 77 K [16]

Примечание: NO – оксид азота.

Figure 4. Electron paramagnetic resonance spectra of frozen rat blood (1), lung (2), and kidney (3) samples taken after a one-hour inhalation of the animal with NO gas. Recorded at 77 K [16]

щего из легких в кровь, с гемоглобином блокировало сосудорасширяющее и тем самым гипотензивное действие этого агента. Действительно, это связывание, как было показано экспериментальным путем, могло устранять вазодилататорное действие экзогенного NO, по крайней мере при ингаляции у добровольцев и животных (крыс) газовыми потоками с низкой концентрацией NO − ≤ 200 ppm [16]. В нитрозильных комплексах гемоглобина NO в присутствии кислорода должен был окисляться до нитрита и нитрата, а гемоглобин превращаться в метгемоглобин. В результате всего этого молекулы NO могли полностью исчезать из крови, что могло приводить к нивелированию гипотензивного эффекта NO.

О превращении части гемоглобина в метгемоглобин (≤ 15 %) у добровольцев свидетельствовало снижение насыщения крови кислородом с последующим повышением его до нормы (рис. 5).

Если учесть, что концентрация гемоглобина в крови человека составляет 2,0-2,4 мМ, а концентрация гемовых групп в нем -8,0-9,6 мМ соответственно, то по степени насыщения крови кислородом можно было оценить количество гем-нитрозильных комплексов гемоглобина, возникавших в 5 л крови добровольцев, в зависимости от концентрации NO в газовом потоке при 15-минутной его ингаляции. Результаты такой оценки приведены в табл. 2 [16].

В зависимости от этой концентрации (164-2 000 ppm), количество гем-нитрозильных комплексов в крови различалось от 1,5 до 6,5 ммоль. В исследовании [16] при сопоставлении этих величин с количеством NO, поглощенным добровольцами, было показано, что по мере повышения концентрации NO в газовом потоке количество этого газа, поглощенного организмом добровольцев, начинало существенно превышать количество этого агента, включавшегося в комплексы с гемоглобином, - в 2,3 раза при наибольшей концентрации NO в его потоке (табл. 2). И только при наименьшей концентрации NO в потоке весь поглощенный организмом NO оказывался связанным с гемоглобином. Соответственно, количество NO, не связанного с гемоглобином, появлявшееся в значительном объеме в организме добровольцев при Таблица 2

Соотношение между полным количеством NO, поглощенным организмом добровольца, и количеством NO, связавшегося в крови добровольца с гемоглобином (ммоль) при 15-минутной ингаляции газообразного NO [16]

The ratio between the total amount of NO absorbed by the volunteer's body and the amount of NO bound to hemoglobin in the volunteer's blood (in millimoles) during 15-minute inhalation of NO gas [16]

Концентрация вдыхаемого NO, ppm	Полное количество поглощенного NO	Количество NO, связавшегося с гемоглобином
2 000	15	6,5
1 000	7	3,5
500	4	2,5
160	1,5	1,5

Примечание: NO - оксид азота.

вдыхании NO в концентрации 2 000, 1 000 и 500 ppm, составляло соответственно 8,5, 3,5 и 1,5 ммоль (см. табл. 2). Однако и в этих количествах не связанный с гемоглобином NO не оказывал на добровольцев гипотензивного действия.

Возникает вопрос: куда мог исчезать в крови этот газ, во что он мог превращаться? Наиболее вероятной причиной этого исчезновения могло быть тривиальное окисление в крови NO до NO_2 кислородом, высвобождающимся из оксигемоглобина (реакция (5)):

$$2NO + O_2 \rightarrow 2NO_2. \tag{5}$$

Из-за невыполнения для этой реакции закона сохранения спина (неравенство суммарного значения спина реагентов и продуктов реакции), она протекает сравнительно медленно [21]. Однако из-за наличия в плазме крови различных парамагнитных комплексов железа и меди (в трансферрине, ферритине и церулоплазмине), воздействующих на эту реакцию в качестве спиновых катализаторов и тем самым обеспечивающих закон сохранения спина [21], реакция

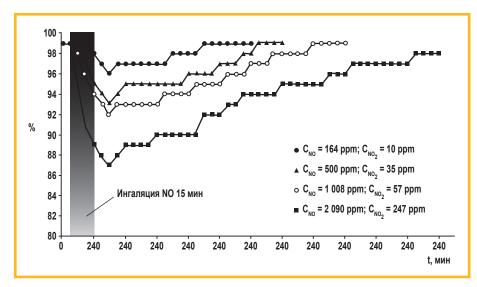


Рис. 5. Степень насыщения крови добровольца кислородом (%) в зависимости от концентрации NO в газовом потоке, поставляемом в дыхательные пути [16]

Примечание: C_{NO} — концентрация оксида азота; NO — оксид азота.

Figure 5. The degree of oxygen saturation of the volunteer's blood (%) sampled from a human volunteer depending on the concentration of NO in the gas flow into the respiratory tract [16]

окисления NO до NO, могла становиться довольно быстрой и приводить к накоплению в крови значительного количества NO₃. Этот оксид, связываясь с поступающим в кровь NO, мог обеспечивать образование триоксида азота (N_2O_3) , характеризуемого резонансной структурой $NO^{+} - NO_{2}^{-}$, и тем самым приводить к появлению в крови нитрозирующих агентов — катионов нитрозония (NO^+) [22]. В отсутствие в крови тиолов эти катионы должны были гидролизоваться (в реакции с анионами гидроксила) до анионов нитрита (NO_2^-) , тогда как при наличии в крови тиолов, характеризуемых существенно более высоким, чем ионы гидроксила, сродством к катионам нитрозония, эти катионы, связываясь с тиолами, должны были образовывать соответствующие S-нитрозотиолы [23].

Не исключено, что вклад в сохранении катионов нитрозония в крови могут вносить ионы хлора, образующие с этими катионами нитрозохлорид. Способность этого соединения и других нитрозогалогенов выступать в качестве донора катионов нитрозония продемонстрирована в работе [24] в отношении каталазы, активность которой существенно снижалась под действием NO⁺, высвобождавшегося из этих нитрозосоединений.

Катионы нитрозония могли также возникать в реакции восстановительного нитрозирования, реализующейся при взаимодействии молекул NO с комплексами Fe^{3+} и Cu^{2+} , входящими в состав белков крови, — соответственно трансферрина и церуллоплазмина (реакция (6)):

$$Fe^{3+}/Cu^{2+} + NO \rightarrow Fe^{2+}/Cu^{+} + NO^{+}.$$
 (6)

Предположение о том, что исчезновение молекул NO в результате их трансформации в катионы нитрозония, не оказывающие на организм животных

и человека гипотензивного действия, подтвердилось в опытах с одновременным ведением животным газообразного NO (путем ингаляции) и тиолов (например, глутатиона (glutathione — GSH)) (путем внутривенного введения). Оказалось, что в этом случае сразу после введения раствора GSH при нейтральных значениях рН начиналось быстрое снижение АД, которое начинало восстанавливаться после прекращения ингаляции NO (рис. 6, 7).

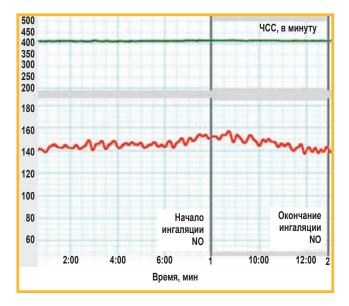


Рис. 7. Сохранение среднего артериального давления (мм рт. ст.) у крысы при ингаляции газообразного NO в концентрации этого газа в потоке 1 000 ppm (нижний график)

Примечание: ЧСС — частота сердечных сокращений; NO — оксид азота; по оси абсцисс — время эксперимента в минутах; верхний график — частота сердечных сокращений в минуту [25].

Figure 7. Maintenance of mean arterial pressure (mm Hg) in a rat during inhalation of gaseous NO at the concentration of 1,000 ppm (lower graph) Note: The abscissa axis shows the experiment time in minutes; the top graph shows the heart rate [25].

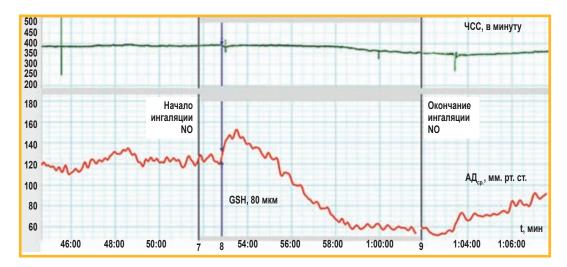


Рис. 6. Изменение среднего артериального давления (мм рт. ст.) у крысы при ингаляции газового потока NO при его концентрации 1 000 ppm с одновременным внутривенным введением животному 6,4 мкмоль глутатиона на 1 кг массы тела, соответствующим 80 мкМ глутатиона на 1 л крови крысы (нижний график) [25]

Примечание: $\mbox{ЧСС}$ — частота сердечных сокращений; \mbox{GSH} ($\mbox{glutathione}$) — глутатион; \mbox{NO} — оксид азота; $\mbox{АД}_{\mbox{\tiny cp}}$ — среднее артериальное давление; по оси абсцисс — время эксперимента в минутах; верхний график — частота сердечных сокращений в минуту.

Figure 6. Change in mean arterial pressure (mm Hg) in a rat during inhalation of NO at the concentration of 1000 ppm with simultaneous intravenous administration of 6.4 μ mol glutathione per 1 kg of animal body weight, corresponding to 80 μ M glutathione per 1 liter of rat blood (bottom graph) [25] Note: The X-axis shows the experiment time in minutes; the top graph shows the heart rate per minute.

NO RS- Белок–S'-NO
$$+2(R_2=N-C_S^2)_2>Fe^{2+}NO+NO$$
 $+2(R_2=N-C_S^2)_2>Fe^{2+}NO+NO$ $+2(R_2=N-C_$

Рис. 8. Механизм разрушительного действия дитиокарбамата на моноядерные и биядерные формы динитрозильных комплексов железа с тиол-содержащими лигандами, приводящий к высвобождению из них катионов нитрозония [26] Примечание: М-ДНКЖ — моноядерная, Б-ДНКЖ — биядерная форма динитрозильных комплексов железа.

Figure 8. The mechanism of the destructive effect of dithiocarbamate on mononuclear and binuclear forms of dinitrosyl iron complexes with thiol-containing ligands, leading to the release of nitrochonium cations from the complexes [26]

Аналогичный результат получен в опытах с внутривенным введением крысам одновременно с ингаляцией газообразного NO других тиолов — N-ацетил-L-цистеина или L-цистеина.

Наряду с образованием S-нитрозотиолов (RS-NO) в крови и тканях крыс в этих опытах при комбинации молекул NO, тиолов и двухвалентного железа, появляющегося в реакции (6), могли возникать и упомянутые ДНКЖ с ТСЛ, характеризуемые, как и RS-NO, высоким гипотензивным потенциалом [1, 2]. Для проверки этой возможности образцы крови и тканей органов (печени и почек) были проанализированы методом ЭПР. Можно было ожидать появления на фоне сигнала ЭПР нитрозильных комплексов гемоглобина, приведенных на рис. 4, сигнала ЭПР с $\rm g_{\rm cp.} = 2,03~(g_{\scriptscriptstyle \perp} = 2,04,$ $g_{\parallel} = 2,014$) М-ДНКЖ [1, 2]. Что касается диамагнитной ЭПР-недектируемой формы Б-ДНКЖ, представление о ней можно было получить, обрабатывая биообразцы диэтилдитиокарбаматом (ДЭТК) – $(C_2H_5)_2NCS_2^-$. Это соединение перехватывало бы на себя железомононитрозильную группу из железо-динитрозильных фрагментов Б-ДНКЖ с образованием устойчивых парамагнитных мононитрозильных комплексов железа (МНКЖ) с ДЭТК, характеризуемых сигналом ЭПР с $g_{cp.} = 2,04$ ($g_{\perp} = 2,045, g_{\parallel} = 2,02$) с триплетной сверхтонкой структурой при g_{\perp} (рис. 8) [26].

Как следует из сопоставления приведенных на рис. 9 спектров ЭПР образцов крови, взятой у крыс, после ингаляции ими только газового потока NO в концентрации 1 000 ррт или при одновременном с NO внутривенном введении этим животным раствора GSH (6,4 мкмоль на 1 кг массы тела) в крови обнаруживался только сигнал ЭПР нитрозильных комплексов гемоглобина (см. рис. 9, спектры 1 и 2). Сигнал ЭПР с $g_{cp.} = 2,03$, характерный для М-ДНКЖ, не регистрировался. Не обнаруживался и сигнал ЭПР М-ДНКЖ-ДЭТК у тех же препаратов крови, обработанных ДЭТК (см. рис. 9, спектры 3 и 4), что свидетельствовало об отсутствии в этих препаратах Б-ДНКЖ [25].

Аналогичный результат получен при ЭПР-измерениях препаратов печени и почек тех же животных, так что говорить об образовании в организме этих животных ДНКЖ с ТСЛ не приходится [25]. Единственным соединением, вызывавшим гипотензию у крыс при одновременном введении им газообразного NO и тиол-содержащих соединений, могли быть только образующиеся в крови крыс RS—NO.

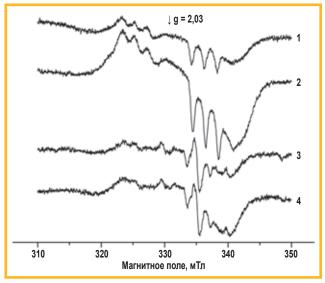


Рис. 9. Спектры электронного парамагнитного резонанса крови крыс при 15-минутной ингаляции потока NO в концентрации 1 000 ррт (спектр 1) при одновременном введении этим животным раствора глутатиона (6,4 мкмоль на 1 кг массы тела животного; спектр 2). Спектры электронного парамагнитного резонанса препаратов крови тех же животных после обработки этих препаратов 100 мМ раствором диэтилдитиокарбамата (спектры 3 и 4 соответственно). Спектры зарегистрированы при 77 K [25] Figure 9. Electron paramagnetic resonance spectra of the rat blood during a 15-minute inhalation of NO at the concentration of 1,000 ppm (spectrum 1) with the simultaneous administration of glutathione solution to these animals (6.4 µmol per 1 kg of animal body weight; spectrum 2). Electron paramagnetic resonance spectra of blood samples from the same animals after treatment of these samples with a 100 mM solution of diethyldithiocarbamate (spectra 3 and 4, respectively). The spectra were recorded at 77 K [25]

Таким образом, отсутствие системного гипотензивного эффекта при ингаляции животным и человеком газообразного NO могло быть обусловлено превращением в крови основной массы молекул этого газа в катионы нитрозония. По мере повышения уровня этих катионов (по мере повышения концентрации NO в газовом потоке) их взаимодействие с анионами гидроксила могло приводить не только к ослаблению буферного потенциала крови, но и тем самым – к увеличению времени жизни катионов нитрозония в крови. В результате должна была повышаться вероятность взаимодействия этих катионов с различными критически важными для биосистем тиол-содержащими белками с образованием соответствующих RS-NO. В частности, такого рода процесс с тиол-содержащими группами в S-белках шипов в вирусах SARS-CoV-2 и их протеазе мог губительно сказываться на этих вирусах [27], что находится в соответствии с полученными результатами лечения больных COVID-19 высокими дозами газообразного NO, лиц с постковидным синдромом, а также пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека [28, 29].

Биологическая активность эндогенного оксида азота

В отличие от экзогенного NO, поступающего в организм по дыхательным путям с последующим включением в циркулирующую кровь, где он превращается в катионы нитрозония, эндогенный NO появляется в организме в результате его ферментативного синтеза в клетках эндотелия сосудов, в нейронах и иммунокомпетентных клетках с последующим включением большей его части в эндогенные М-ДНКЖ и Б-ДНКЖ с ТСЛ — «рабочей формы» NO [1, 2].

Функционирование ДНКЖ в этой роли определяется их способностью, во-первых, обеспечивать стабилизацию NO, во-вторых — выступать в живых организмах в качестве доноров как нейтральных молекул NO, так и катионов нитрозония. Первые ответственны в основном за позитивное, регуляторное действие системы экзогенного NO на живые организмы, тогда как вторые обеспечивают негативное, цитотоксическое действие этой системы на биообъекты [3].

Способность ДНКЖ выступать в качестве доноров NO и NO⁺ определяется механизмом образования этих комплексов. Его основу составляет рассмотренная выше способность нейтральных мо-

лекул NO при попарном связывании с ионами Fe^{2+} включаться в реакцию диспропорционирования (см. реакцию (4)), приводящую к появлению на ионе Fe^{2+} связанных с ним катионов нитрозония и анионов нитроксила (рис. 10):

Анионы нитроксила, связываясь с протонами, превращаются в нейтральные молекулы нитроксила (HNO), выходящие из лигандного окружения железа. В освободившееся место включается другая (3-я) молекула NO, что приводит к образованию М-ДНКЖ с ТСЛ, описываемой в соответствии с резонансной структурой (7), характеризуемой упомянутым сигналом ЭПР с $g_{cn} = 2,03$ ($g_{\perp} = 2,04$, $g_{\parallel} = 2,014$).

$$[(RS)_{a}Fe^{2+}(NO)(NO^{+})].$$
 (7)

Что касается сохранения в комплексе катиона нитрозония, который, связываясь с анионом гидроксила, мог бы превратиться в азотистую кислоту, выходящую из комплекса, то здесь следует отметить, что этого не происходит из-за переноса на катион нитрозония как сильного электрофила электронной плотности с нуклеофильных компонентов ДНКЖ — атомов серы ТСЛ. Этот перенос нейтрализует положительный заряд на катионе нитрозония, предотвращая тем самым его взаимодействие с анионом гидроксила и тем самым обеспечивая сохранение ДНКЖ.

Очевидно, что химическое равновесие между М-ДНКЖ с полученной резонансной структурой (5) и составляющими этот комплекс компонентами — тиолами, ионами Fe^{2+} , молекулами NO и катионами нитрозония [30, 31] — описывается при помощи схемы (8):

$$(RS^{-})_{2} Fe^{+}(NO^{+})_{2} \leftrightarrow Fe^{2+} + NO + (RS^{-} + NO^{+}) / RS-NO) + RS^{-}.$$
 (8)

В соответствии со схемой (8), нитрозильные лиганды могут высвобождаться из М-ДНКЖ как в форме нейтральных молекул NO, так и в форме катионов нитрозония, причем в одинаковом соотношении. Представление о том, что ДНКЖ с ТСЛ выступают в качестве стабилизатора, переносчика и донора NO, является сейчас общепринятым [32, 33]. Что же касается цитотоксического действия этих комплексов, то большинство исследователей, полагающих, что ДНКЖ могут высвобождать только молекулы NO, естественно, считают, что цитотоксическая активность этих комплексов может определяться только этими

Рис. 10. Механизм образования моноядерной формы динитрозильных комплексов железа в реакции оксида азота с Fe^{2+} и тиол-содержащими соединениями (RS $^-$) [30, 31]

Figure 10. Formation of the mononuclear form of dinitrosyl iron complexes in the reaction of nitric oxide with Fe^{2+} and thiol-containing compounds (RS⁻) [30, 31]

молекулами, точнее, продуктом их реакции с анионами супероксида — пероксинитритом (ONOO⁻) [32, 33].

При протонировании пероксинитрит распадается на сильнейшие цитотоксины — гидроксильный радикал и диоксид азота [34, 35]. Что же касается катионов нитрозония как эффективных цитотоксичных агентов, высвобождающихся из ДНКЖ, то предположение об этом впервые было высказано группой российских и немецких исследователей [36], изучавших цитотоксическое действие М-ДНКЖ с тиосульфатом (М-ДНКЖ-ТС) на культуру опухолевых клеток *Jurkat*. Оказалось, что такое действие полностью сохранялось после разрушения использованных комплексов одним из производных дитиокарбамата — N-метил-D,L-глюкаминдитиокарбамата (МГД).

Этот результат однозначно свидетельствовал о том, что цитотоксическое действие М-ДНКЖ-ТС на клетки *Jurkat* было обусловлено высвобождением из комплекса катиона нитрозония. Это заключение следует из приведенного на рис. 8 механизма разрушительного действия МГД как производного дитиокарбамата на М-ДНКЖ и Б-ДНКЖ с ТСЛ. Это разрушение вызывается перехватом молекулами МГД (дитиокарбамата) на себя из железо-динитрозильного фрагмента ДНКЖ железо-мононитрозильной группы с образованием МНКЖ с МГД и сопутствующим высвобождением из М-ДНКЖ и Б-ДНКЖ катиона нитрозония.

В результате молекулы NO включаются в устойчивые МНКЖ с МГД и тем самым «выходят из игры» — они уже не влияют на клетки и ткани, тогда как катионы нитрозония, будучи свободными, становятся единственными в своем действии на эти биосистемы.

Характерно, что проапоптотическое действие М-ДНКЖ-ТС усиливалось при добавлении к нему МГД [36]. Сами по себе М-ДНКЖ-ТС и МГД инициировали апоптоз, особенно М-ДНКЖ-ТС, так что если бы при совместном введении они не влияли друг на друга, то, судя по данным A.L. Kleschyov et al. [36], они бы инициировали переход в апоптотическое состояние 45 % клеток. В реальном эксперименте при их совместном введении в клеточную культуру в состояние апоптоза переходило > 60 % клеток [36]. Усиление действия М-ДНКЖ-ТС, очевидно, было обусловлено распадом всех комплексов с выделением из них максимального количества катионов нитрозония, вызывавших апоптоз.

В аналогичных опытах МГД резко усиливал гибель культуры опухолевых клеток МСF-7, при инкубации этих клеток с Б-ДНКЖ с меркаптосукцинатом (МС) в качестве ТСЛ (Б-ДНКЖ-МС) [26] (см. рис. 11). Снижение выживаемости этих клеток (их гибель) оценивалось по двухмерной диаграмме, полученной методом проточной цитофлуориметрии. Эта диаграмма характеризует степень апоптоза (по флуоресценции аннексина V-FITC) и степень некроза (по флюоресценции йодида пропидия).

При одновременном введении в культуру клеток Б-ДНКЖ-МС и МГД содержание погибших клеток достигало 80% (см. рис. 11, столбик 4), тогда как при сложении их действия самих по себе (см. рис. 11,

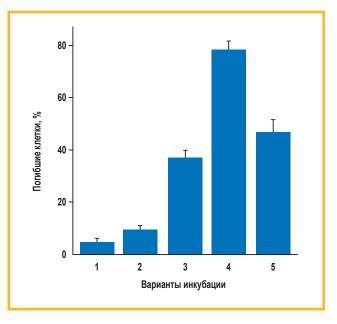


Рис. 11. Гибель опухолевых клеток человека МСF-7 в процентном отношении: столбик 1 — контроль; 2 — инкубация с 0,5 мМ билдерной формы динитрозильных комплексов железа с меркаптосукцинатом в качестве тиол-содержащего лиганда; 3 — инкубация с 1,0 мМ N-метил-D-глюкамин-дитиокарбамата; 4 — инкубация со смесью этих соединений; 5 — сумма эффектов моноядерной формы динитрозильных комплексов железа с меркаптосукцинатом в качестве тиол-содержащего лиганда и N-метил-D-глюкамин-дитиокарбаматом (столбики 2, 3) при отсутствии взаимодействия между ними [26]

Figure 11. Death of human MCF-7 tumor cells as a percentage: column 1 – control; 2 – incubation with 0.5 mM binuclear form of dinitrosyl iron complexes with mercaptosuccinate as a thiol-containing ligand; 3 – incubation with 1.0 mM N-methyl-D-glucamine-dithiocarbamate; 4 – incubation with a mixture of these compounds; 5 – sum of the effects of the mononuclear form of dinitrosyl iron complexes with mercaptosuccinate as a thiol-containing ligand and N-methyl-D-glucamine-dithiocarbamate (columns 2, 3) in the absence of interaction between them [26]

столбики 2, 3) без какого-либо влияния друг на друга гибель клеток в процентном отношении составляла бы не более 50 % (см. рис. 11, столбик 5). Очевидно, синергический эффект Б-ДНКЖ-МС и МГД при их одновременном введении в культуру клеток был обусловлен повышением (в соответствии со схемой, представленной на рис. 8) уровня катионов нитрозония, высвобождавшихся под действием МГД из Б-ДНКЖ-МС.

Аналогичный результат получен при изучении сочетанного влияния другого производного дитио-карбамата — ДЭТК и Б-ДНКЖ-GSH на выживание бактерий *Escherichia coli* TN350 (интактность их клеток оценивалась по колониеобразующей активности) (см. рис. 12). Как и в предыдущих примерах, при одновременном введении ДЭТК с Б-ДНКЖ-GSH уровень интактных клеток снижался до 5 %, а при введении ДЭТК через 40 мин после Б-ДНКЖ-GSH погибали все клетки. В этом случае ДНКЖ переходили внутрь клеток, так что при дальнейшем контакте этих комплексов с ДЭТК все катионы нитрозония, высвобождавшиеся из ДНКЖ, оказывались внутри клеток, оказывая на них цитотоксическое действие.

Оказалось, что высвобождение из Б-ДНКЖ-GSH катионов нитрозония как цитотоксических агентов,

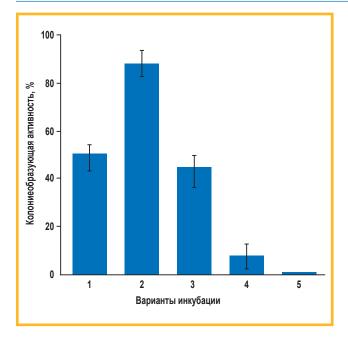


Рис. 12. Влияние на колониеобразующую активность бактерий Escherichia coli TN350 добавления к ним 2,5 мМ диэтилдитиокарбамата (столбик 1); 0,5 мМ биядерной формы динитрозильных комплексов железа-глутатиона (столбик 2); суммарное действие комбинации диэтилдитиокарбамат + биядерная форма динитрозильных комплексов железа-глутатион (столбик 1, 2) при отсутствии взаимодействия между ними (столбик 3), при одновременном введении в среду инкубации комбинации диэтилдитиокарбамат + биядерная форма динитрозильных комплексов железа-глутатион (столбик 4), при введении сначала биядерной формы динитрозильных комплексов железа-глутатиона, а затем через 40 мин — диэтилдитиокарбамата (столбик 5) [37]

Figure 12. Effect of 2.5 mM diethyldithiocarbamate on the colony-forming activity of Escherichia coli TN350 bacteria (column 1); 0.5 mM binuclear form of dinitrosyl iron-glutathione complexes (column 2); the total effect of the combination of diethyldithiocarbamate + binuclear form of dinitrosyl iron-glutathione complexes (columns 1, 2) in the absence of interaction between them (column 3), with the simultaneous introduction of the combination diethyldithiocarbamate + binuclear form of dinitrosyl iron-glutathione complexes into the incubation medium (column 4), with introduction of the binuclear form of dinitrosyl iron-glutathione complexes at first and diethyldithiocarbamate 40 min after that (column 5) [37]

резко усиливающееся под действием ДЭТК, можно использовать для подавления размножения коронавируса SARS-CoV-2 в организме модельных животных — сирийских хомячков [27].

Таким образом, не исключено, что открывается возможность создания на основе ДНКЖ с ТСЛ и производными дитиокарбамата, и только на основе ДНКЖ, лекарств для лечения COVID-19!

Опыты на сирийских хомячках, зараженных коронавирусом SARS-CoV-2, проводились сотрудниками Федерального бюджетного учреждения науки Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Новосибирск, Россия). Животным, помещенным в закрытую камеру, подавались воздух и распыленные через небулайзер растворы Б-ДНКЖ-GSH, сначала в течение 30 мин, а затем через 30 мин – раствор ДЭТК также в течение 30 мин. В небулайзер вводились 10 мл 10 мМ растворов Б-ДНКЖ-GSH или ДЭТК. Такого рода введение препаратов этих соединений зараженным коронавирусом сирийским хомячкам проводилось дважды в сутки в течение 4 суток. После этого животных забивали с последующим забором тканей носовой полости и легких для определения в них количества РНК вируса в гомогенатах тканей методом полимеразной цепной реакции в реальном времени с обратной транскрипцией (ПЦР-ОТ) через показатель Сt (число циклов) и титра вирусов методом титрования на культуре клеток *Vero 6* $(\lg TCID_{50} / ml) [27].$

По данным анализа результатов ПЦР-ОТ (табл. 3) показано, что при аэрозольном введении животным только Б-ДНКЖ-GSH вирусная нагрузка достоверно снижалась в 16 раз по сравнению с контрольными животными (плацебо) только в тканях носовой полости. При этом по инфекционному титру ($\lg TCID_{50} / ml$) достоверного снижения вирусной нагрузки ни в ткани носовой полости, ни в тканях легких не обнаружено.

Таблица 3

Вирусная нагрузка в тканях носовой полости и тканях легких сирийских хомячков, интраназально инфицированных вирусом SARS-CoV-2 с последующим аэрозольным лечением препаратами биядерной формы динитрозильных комплексов железа-глутатиона и биядерной формы динитрозильных комплексов железа-глутатиона + диэтилдитиокарбамат [27]

Table 3

Viral load in the tissues of the nasal cavity and lung tissues of Syrian hamsters who were intranasally infected with the SARS-CoV-2 virus followed by aerosol treatment with the binuclear form of dinitrosyl iron-glutathione complexes and the binuclear form of dinitrosyl iron-glutathione complexes + diethyldithiocarbamate [27]

Вирусная нагрузка SARS-CoV-2						
	в тканях носовой полости		в тканях легких			
Соединение	Ig TCID ₅₀ / мл	Ct	lg TCID ₅₀ / ml	Ct		
Б-ДНКЖ-GSH	4,1 ± 0,5	23,83 ± 1,27	4,4 ± 0,8	20,67 ± 2,13		
Б-ДНКЖ-GSH + ДЭТК	2,7 ± 0,4	27,28 ± 3,44	2,4 ± 0,4	30,33 ± 1,18		
Плацебо	5,0 ± 0,5	19,80 ± 2,19	3,7 ± 0,4	25,96 ± 1,60		

Примечание: Ig – иммуноглобулин; TCID₅₀ (50% *Tissue Culture Infectious D*ose) – 50%-ная инфекционная доза в культуре ткани; Ct (*cycle count*) – число циклов; Б-ДНКЖ – биядерная форма динитрозильных комплексов железа; GSH (*glutathione*) – глутатион; ДЭТК – диэтилдитиокарбамат; * – более низкие пороговые значения числа циклов указывают на более высокие вирусные нагрузки.

Note: *, lower cycle count thresholds indicate higher viral loads.

Как следует из табл. 3, лечебный эффект Б-ДНКЖ-GSH резко повышался при последовательном введении животным сначала Б-ДНКЖ-GSH, а затем ДЭТК. Хотя по результатам ПЦР-ОТ (Ct) накопление РНК в тканях носовой полости снижалось, как и при использовании только Б-ДНКЖ-GSH, в 16 раз, лечебный эффект по данным этого метода начинал проявляться и для тканей легкого: уровень РНК вируса снижался в них по сравнению с плацебо в 20 раз. При оценке эффективности лечения методом титрования вируса, по крайней мере для тканей носовой полости, получен еще более выраженный результат — титр вируса снижался по сравнению с плацебо в 200 раз, тогда как в тканях легких это снижение практически не менялось по сравнению с определением вирусной нагрузки методом ПЦР-ОТ (снижение в 20 раз).

Таким образом, введение в организм животных и человека ДНКЖ с ТСЛ, как и ингаляция ими газообразного NO, может приводить к появлению в организме животных и человека цитотоксического агента — катиона нитрозония, способного оказывать губительное действие на появляющиеся нем патогенные вирусы и бактерии. Что из них — ДНКЖ с ТСЛ или газообразный NO — окажется эффективнее в лечении этих патологий? Ответ нам этот вопрос будет получен только экспериментальным путем.

Что же касается позитивного, регуляторного действия ДНКЖ и газообразного NO на биологические процессы, то превращение подавляющей части газообразного NO, поступающего в организм человека и животных по дыхательному пути, в катионы нитрозония резко ослабляет его способность конкурировать в этом отношении с ДНКЖ. Дело в том, что такое действие на живые организмы, как указывалось выше, характерно преимущественно для нейтральных молекул NO, а не для катионов нитрозония. Вот почему именно ДНКЖ, способные высвобождать эти молекулы, оказывают на живые организмы разнообразное позитивное регуляторное действие (табл. 4).

Заключение

Таким образом, продемонстрировано четкое различие в поведении эндогенного и экзогенного NO в организме человека и животных. Эндогенный NO, синтезируемый в эндотелиальных, нейрональных и иммунокомпетентных клетках при участии эндотелиальной, нейрональной и индуцибельной NO-синтазы соответственно, реагируя в этих клетках со слабосвязанным (свободным) железом и тиол-содержащими соединениями, образует М-ДНКЖ и Б-ДНКЖ с ТСЛ – «рабочей формой» эндогенного NO. Превращение части этого агента при его включении в эти комплексы в катионы нитрозония делает их донорами не только нейтральных молекул NO, но и этих катионов, что и обеспечивает функционирование М-ДНКЖ и Б-ДНКЖ с ТСЛ соответственно в качестве соединений, способных оказывать на живые организмы как регуляторное (позитивное), так и цитотоксическое (негативное) действие.

Таблица 4 Примеры регуляторного действия динитрозильных комплексов железа с тиол-содержащими лигандами на живые организмы

Table 4
Examples of the regulatory effect of dinitrosyl iron
complexes with thiol-containing ligands on living organisms

Действие	Источник
Мощное вазодилататорное и гипотензивное действие	[4, 5, 13]
Эффективное ранозаживляющее действие	[18]
Блокирование агрегации тромбоцитов (тромбоза)	[6]
Повышение эластичности эритроцитов	[38]
Активация / подавление активности ряда генов	[39–42]
Защита миелиновой оболочки нейронов при воспалительных процессах в мозгу	[43]
Повышение выживаемости животных при значительных кровопотерях	[44]
Антиоксидантное действие	[45]
Разрушительное действие на электрон-транспортные железосерные белки	[46]
Стимуляция усвоения железа при заболевании пшеницы ржавчиной	[47]
Регуляция входа и выхода железа из клеток	[48]
Инициирование остео- и ангиогенеза	[49]
Подавление токсического действия амилоидов на нейроны	[50]
Уменьшение некротической зоны при экспериментальном инфаркте миокарда	[51]
Ингибирование глутатион-S-трансферазы	[52]
Мощная пенил-эректильная активность	[7]
Антиапоптозное действие на клеточные культуры	[12]
Активация синтеза стрессорных белков	[8]
Блокирование фиброзного перерождения тканей почек	[9]
Активация когнитивной способности животных	[11]

Что касается экзогенного NO, который реально можно вводить в организм человека и животных в газовой форме путем ингаляций, то вряд ли он способен образовывать в клетках и тканях организма стабилизирующие его М-ДНКЖ и Б-ДНКЖ с ТСЛ. Этот вывод следует из результатов ЭПР-измерений крови и тканей органов, в т. ч. легких, взятых у крыс, ингалированных газообразным NO. Контакт экзогенного NO с кровью делает эффективным его превращение в катионы нитрозония. При этом даже высокие концентрации NO в газовом потоке – до 1 000–2 000 ppm – не оказывают заметного токсического действия на организм человека и животных. Оказалось, что такое действие эти катионы могут оказывать на патогенные вирусы и бактерии, по-видимому, путем S-нитрозирования тиол-содержащих белков, критически важных для пролиферации этих патогенов, однако требуются дальнейшие исследования.

В статье не затронуты вопросы благоприятного воздействия экзогенного газообразного NO на раны — уникальное свойство ускорять их заживление, по крайней мере кожных, полностью имитируя аналогичную способность эндогенного NO. Механизм

такого действия экзогенного NO остается неясным. Выдвинуто предположение, что этот агент, превращаясь в реакции с супероксидом в пероксинитрит, мобилизует в тканях раны антиоксидантную защиту, обеспечивая тем самым благоприятное действие на рану эндогенного NO, продуцируемого в ткани раны.

Реакция диспорционирования молекул NO, которая может приводить к превращению NO в NO, в отсутствие кислорода (реакции (3), (4)), была открыта еще в XVIII в. одним из основоположников современной химии - великим английским ученым Джозефом Пристли [53]. Есть основание предполагать, что это открытие ученый использовал в качестве аргумента против выдвинутой Антуаном Левуазье теории горения как окисления различных веществ кислородом, ниспровергавшей представления о флогистоне как необходимом компоненте сгораемых веществ. Д.Пристли скончался в 1804 г., оставаясь уверенным в правоте этих представлений. Открытие Д. Пристли реакции дипропорционирования молекул NO получит дальнейшее развитие в изучении биологической активности ДНКЖ с ТСЛ, возникающими в результате этой реакции как в аэробных, так и в анаэробных живых организмах.

Список сокращений

плексов железа

 $AД_{cp.}$ — среднее артериальное давление Б-ДНКЖ — биядерная форма динитрозильных ком-

ДНКЖ – динитрозильные комплексы железа

ДЭТК – диэтилдитиокарбамат

МГД – N-метил-D,L-глюкаминдитиокарбамат

М-ДНКЖ — моноядерная форма динитрозильных комплексов железа

МНКЖ – мононитрозильные комплексы железа

МС – меркаптосукцинат

ПЦР-ОТ — полимеразная цепная реакция в реальном времени с обратной транскрипцией

ТСЛ – тиол-содержащие лиганды

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭПР – электронный парамагнитный резонанс

Ach – ацетилхолин

Atr – атропин

 $C_{_{
m NO}}$ — концентрация оксида азота

GSH (glutathione) — глутатион

Hb – гемоглобин

MAP (*Mean Arterial Pressure*) — среднее артериальное давление

NO – оксид азота

 NO^+ — катион нитрозония

PAP (Positive Air Pulmonary arterial pressure) — легочное давление

SOD – супероксидисмутаза

Литература

 Ванин А.Ф. Динитрозильные комплексы железа с тиолсодержащими лигандами: Физикохимия, биология, медицина. Москва, Ижевск: Институт компьютерных исследований; 2015.

- Vanin A.F. Dinitrosyl iron complexes as a "working form" of nitric oxide in living organisms. Cambridge: Cambridge Scholar Publishing; 2019.
- Ванин А.Ф. Позитивное (регуляторное) и негативное (цитотоксическое) действие динитрозильных комплексов железа в живых организмах. Биохимия. 2022; 87 (11): 1739—1760. DOI: 10.31857/S0320972522110173.
- Chazov E.I., Rodnenkov O.V., Zorin A.V. et al. Hypotensive effect of Oxacom[®] containing a dinitrosyl iron complex with glutathione: animal studies and clinical trials on healthy volunteers. *Nitric Oxide*. 2012; 26 (3): 147–157. DOI: 10.1016/j.niox.2012.01.008.
- Галаган М.Е., Орановская Е.В., Мордвинцев П.И. и др. Гипотензивный эффект динитрозильных комплексов железа в опытах на бодрствующих животных. Бюллетень Всесоюзного кардиологического научного центра АМН СССР. 1988; 11 (2): 73–79.
- Мордвинцев П.И., Руднева В.Г., Ванин А.Ф. и др. Ингибирующее действие динитрозильных комплексов железа с низкомолекулярными лигандами на агрегацию тромбоцитов. Биохимия. 1986; 51 (11): 1861—1857. Доступно на: https://biochemistrymoscow. com/ru/archive/1986/51-11-1851/
- Andreev-Andriyevsky A.A., Mikoyan V.D., Serezhenkov V.A., Vanin A.F. Penile-erectile activity of dinitrosyl iron complexes with thiol-containing ligands. *Nitric Oxide*. 2011; 24 (4): 217–223. DOI: 10.1016/j.niox.2011.04.008.
- Wiegant F.A.C., Malyshev I.Y., Kleschyov A.L. et al. Dinitrosyl iron complexes with thiol-containing ligands as inductor of heat shock protein synthesis in H35 hepatoma cells. *FEBS Lett.* 1999; 455 (1-2): 179–182. DOI: 10.1016/s0014-5793(99)00806-6.
- Lee T.Y., Lu H.H., Cheng H.T. et al. Delivery of nitric oxide with pH-responsive nanocarrier for the treatment of renal fibrosis. *J. Control. Release.* 2023; 354: 417–429. DOI: 10.1016/j.jconrel.2022.12.059.
- Igrunkova A., Fayzullin A., Serejenkova N. et al. Beneficial effect of dinitrosyl iron complexes on wound healing compared to commercial nitric oxide plasma generator. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24 (5): 4439. DOI: 10.3390/iims24054439.
- Wu C.R., Huang Y.D., Hong Y.H. et al. Endogenous conjugation of biomimetic dinitrosyl iron complex with protein vehicles for oral delivery of nitric oxide to brain and activation of hippocampal neurogenesis. *JACS Au.* 2021; 1 (7): 998–1013. DOI: 10.1021/jac-sau.1c00160.
- Kim Y.M., Chung H.T., Symmons R.L., Billiar T.R. Cellular non-heme iron content is a determinant of nitric oxide-mediated apoptosis, necrosis, and caspase inhibition. *J. Biol. Chem.* 2000; 275 (15): 10954–10961. DOI: 10.1074/jbc.275.15.10954.
- Vanin A.F., Mokh V.P., Serezhenkov V.A., Chazov E.I. Vasorelaxing activity of stable powder preparations of dinitrosyl iron complexes with cysteine or glutathione. *Nitric Oxide*. 2007; 16 (3): 322–330. DOI: 10.1016/j.niox.2006.12.003.
- Fratacci M.D., Frostell C.G., Chen T.Y. et al. Inhaled nitric oxide. *Anesthesiology*. 1991; 75 (6): 990–999. DOI: 10.1097/00000542-199112000-00011
- Semigran M.J., Cockrill B.A., Kacmarek R. et al. Hemodinamic effect of inhaled nitric oxide in heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol*. 1994; 24 (4): 982–988. DOI: 10.1016/0735-1097(94)90859-1.
- Ванин А.Ф., Пекшев А.В., Вагапов А.Б. и др. Газообразный оксид азота и динитрозильные комплексы железа с тиолсо-держащими лигандами как предполагаемые лекарственные средства, способные купировать COVID-19. Биофизика. 2021; 66: 183–194. DOI: 10.31857/S0006302921010208.
- 17. Melia T.P. Decomposition of nitric oxide at elevated pressure. J. Inorg. Nucl. Chem. 1965; 27 (1): 95–98.
- Shekhter A.B., Pekshev A.V., Vagapov A.B. et al. Dose-dependent effect of plasma-chemical NO-containing gas flow on wound healing: an experimental study. *Clinical Plasma Med.* 2020; 19-20 (12): 100101. DOI: 10.1016/j.cpme.2020.100101.
- Буранов С.Н., Буянов А.Б., Воеводин С.В. и др. Аппарат для ингаляционной NO терапии. Биорадикалы и антиоксиданты. 2016; 3 (3): 225–226.
- Vedernikov Y.P., Mordvintcev P.I., Malenkova I.V., Vanin A.F. Similarity between the vasorelaxing activity of dinitrosyl iron cysteine complexes and endothelium-derived relaxing factor. *Eur. J. Pharmacol.* 1992; 211 (3): 313–317. DOI: 10.1016/0014-2999(92)90386-i.

- Buchachenko A. L., Berdinsky V. L. Spin catalysis of chemical reactions.
 J. Phys. Chem. 1996; 100 (47): 18292–18303. DOI: 10.1021/jp961008r.
- Vitturi D.A., Minarietta L., Salvatore S.R. et al. Convergence of biological nitration and nitrosation via symmetrical nitrous anhydride. Nat. Chem. Biol. 2015; 11 (7): 504

 –512. DOI: 10.1038/nchembio.1814.
- 23. Wink D.A., Darbyshire J.F., Nims R.W. et al. Reaction of the bioregulatory agent nitric oxide in oxygenated aqueous media: Determination of the kinetics for oxidation and nitrosation by intermediates generated in the NO/O₂ reaction. *Chem. Res. Toxicol.* 1993; 6 (1): 23–27. DOI: 10.1021/tx00031a003.
- Titov V.Yu. The enzymatic technologies open new possibilities for studying nitric oxide metabolism in living systems. *Current Enzyme Inhibition*. 2011; 7 (1): 56–70. DOI: 10.2174/157340811795713774.
- Ванин А.Ф., Абрамов А.А., Вагапов А.Б. и др. Почему дыхание газообразного оксида азоота не влияет на системное артериальное давление у человека и животных? Биофизика. 2023; 68 (6): 1259—1264. DOI: 10.31857/S0006302923060170.
- Vanin A.F., Tronov V.A., Borodulin R.R. Nitrosonium cation as a cytrotoxic component of dinitrosyl iron complexes with thiol-containing ligands (based on the experimental work on MCF-7 hyman breast cancer cell culture). *Cell Biochem. Biophys.* 2021; 79 (1): 93–102. DOI: 10.1007/s12013-020-00962-x.
- Шиповалов А.В., Ванин А.Ф., Пьянков О.В. и др. Противовирусная активность катионов нитрозония в отношении SARS-CoV-2 на модели сирийского хомячка. Биофизика. 2022; 67 (5): 969–981. DOI: 10.31857/S0006302922050167.
- Печенкин Е.В., Коврижкин А.В., Пекшев А.В. и др. Высокодозовая ингаляция газообразного оксида азота в лечении COVID-19. Биофизика. 2022; 67 (6): 1251–1261. DOI: 10.31857/ S0006302922060230.
- Ванин А.Ф., Пекшев А.В., Печенкин Е.В. и др. Терапевтическое действие высокодозовой ингаляции газообразного оксида азота на пост-ковидный синдром, диабет и ВИЧ инфекцию. Биофизика. 2023; 68 (1): 142–149. DOI: 10.31857/S0006302923010167.
- Vanin A.F., Sanina N.A., Serezhenkov V.A. et al. Dinitrosyl-iron complexes with thiol-containing ligands: spatial and electronic structures. *Nitric Oxide*. 2007; 16 (1): 82–93. DOI: 10.1016/j. niox.2006.07.005.
- Vanin A.F., Burbaev D.Sh. Electronic and spatial structures of water-soluble dinitrosyl iron complexes with thiol-containing ligands underlying their activity to act as nitric oxide and nitrosonium ion donors. *J. Biophys.* 2011; 2011: 878236. DOI: 10.1155/2011/878236.
- Lu T.T., Wang Y.M., Hung C.H. et al. Bioinorganic chemistry of the natural [Fe (NO)₂] motif: evolution of a functional model for NO-related biomedical application and revolutionary development of a translational model. *Inorg. Chem.* 2018; 57 (20): 12425–12443. DOI: 10.1021/acs.inorgchem.8b01818.
- Lehnert N., Kim E., Dong H.T. et al. The biologically relevant coordination of iron and nitric oxide: electronic structure and reactivity. *Chem. Rev.* 2021; 121 (24): 14682–14905. DOI: 10.1021/acs.chemrev.1c00253.
- Ascenzi P., di Mesi A., Sciore A.C., Clementi E. Peroxynintrite an ugly biofactor? *Biofactors*. 2010; 36 (4): 264–273. DOI: 10.1002/ biof.103.
- Radi R. Oxygen radicals, nitric oxide, and peroxynitrite: redox pathways in molecular medicine. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2018; 115 (23): 5839–5848. DOI: 10.1073/pnas.1804932115.
- Kleschyov A.L., Strand S., Schmitt S. et al. Dinitrosyl-iron triggers apoptosis in Jurkat cells despite overexpression of Bcl-2. Free Rad. Biol. Med. 2006; 40 (8): 1340–1348. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2005.12.001.
- Ванин А.Ф., Телегина Д.И., Микоян В.Д. и др. Цитостатическое действие динитрозильных комплексов железа с глутатионом на клетки Escherichia coli определяется катионами нитрозония, высвобождающимися из этих комплексов. Биофизика. 2022; 67 (5): 938–946. DOI: 10.31857/S0006302922050106.
- Шамова Е.Б., Бичан О.Д, Дрозд Е.С. и др. Регуляция функциональных и механических свойств тромбоцитов и эритроцитов донорами оксида азота. Биофизика. 2011; 56 (2): 265–271. DOI: 10.1134/S0006350911020278.
- Ding H., Demple B. Direct nitric oxide signal transduction via nitrosylation of iron-sulfur centers in the SoxR transcription activation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2000; 97 (10): 5146–5150. DOI: 10.1073/pnas.97.10.5146.

- Васильева С.В., Ступакова М.В., Лобышева И.И. и др. Активация SoxRS-регулона в Escherichia coli оксидом азота и его физиологическими донорами. Биохимия. 2011; 66 (9): 1209–1214. DOI: 10.1023/a:1012317508971.
- Crack J.C., Smith J., Stapleton M.R. et al. Mechanistic insight into the nitrosylation of the [4Fe-4S] cluster in WhiB-like proteins. *J. Am. Chem. Soc.* 2011; 133 (4): 1112–1121. DOI: 10.1021/ja109581t.
- 42. Lo F.C., Lee J.F., Liaw W.F. et al. The metal core in the recombinant Escherichia coli transcriptional factor SoxR. *Chemisry*. 2012; 18 (9): 2565–2577. DOI: 10.1002/chem.201100838.
- Lepka K., Volbracht K., Bill E. et al. Iron-sulfur glutaredoxin 2 protects oligodendrocytes against damage induced by nitric oxide release from activated microglia. *Glia*. 2017; 65 (9): 1521–1534. DOI: 10.1002/glia.23178.
- 44. Remizova M.I., Kochetygov N.I., Kerbut K.A. et al. Effect of dinitrosyl iron complexes with glutathione on hemorrhagic shock followed by saline treatment. *Eur. J. Pharmacol.* 2011; 662 (1-3): 40–46. DOI: 10.1016/j.ejphar.2011.04.046.
- Shumaev K.B., Gubkin A.A., Serezhenkov V.A. et al. Interaction of reactive oxygen and nitrogen species with albumin- and methemoglobin-bound dinitrosyl-iron complexes. *Nitric Oxide Biol. Chem.* 2008; 18 (1): 37–46. DOI: 10.1016/j.niox.2007.09.085.
- Voevodskaya N.V., Serezhenkov V.A., Cooper C.E. et al. Exogenous ferrous iron is required for the nitric oxide-catalyzed destruction of the iron-sulphur centre in adrenodoxin. *Biochem. J.* 2002; 368 (Pt 2): 633–639. DOI: 10.1042/bj20020788
- Graziano M., Lamattina L. Nitric oxide and iron in plants: an emerging and converging story. *Trends Plant Sci.* 2005; 10 (1): 4–8. DOI: 10.1016/j.tplants.2004.12.004.
- Richardson D.R., Lok H.C. The nitric oxide-iron interplay in mammalian cells: transport and storage of dinitrosyl iron complexes. *Biochim. Biopys. Acta.* 2008; 1780 (4): 638–651. DOI: 10.1016/j. bbagen.2007.12.009.
- Chang S.H., Hsiao H.J., Chen Y.H. et al. Conjugation of bone grafts with NO-delivery dinitrosyl iron complexes promotes synergistic osteogenesis and angiogenesis in rat calvaria bone defects. *J. Material. Chem.* 2003; 11 (33): 8007–8019. DOI: 10.1039/d3tb00587a.
- Chuang W.H., Chou Y.T., Chen Y.T. et al. Neuroprotective effect of NO-delivery dinitrosyl iron complexes (DNICs) on pathology in the Alzheimer's disease cell model. ACS Chem. Neurosci. 2023; 14 (16): 2922–2934. DOI: 10/1021/acschemneuro.3c00348.
- 51. Писаренко О.И., Серебрякова Л.И., Цкитишвили О.В. и др. Кардиопротекторная эффективность динитрозильного комплекса железа с L-цистеином у крыс in vivo. *Известия РАН. Серия Биологическая*. 2008; (1): 110–114. Доступно на: https://elibrary.ru/item.asp?id=9594248
- Keese M.A., Böse M., Mülsch A. et al. Dinitrosyl-dithiol-iron complexes, nitric oxide (NO) carriera in vivo, as potent inhibitors of human glutathione reductase and glutathione-S-transferase. *Biochem. Pharmacol.* 1997; 54 (12): 1307–1313. DOI: 10.1016/s0006-2952(97)00348-1.
- 53. Mingos D.M.P. Historical introduction to nitrosyl complexes. *Struct. Bonding.* 2014; 153: 1–44. DOI: 10.1007/430_2013_116.

Поступила: 28.03.24 Принята к печати: 24.04.24

References

- Vanin A.F. [Dinitrosyl iron complexes with thiol-containing ligands: Physical chemistry, biology, medicine]. Moscow, Izhevsk: Institut komp'yuternykh issledovaniy; 2015 (in Russian).
- Vanin A.F. Dinitrosyl iron complexes as a "working form" of nitric oxide in living organisms. Cambridge: Cambridge Scholar Publishing; 2019.
- Vanin A.F. [Positive (regulatory) and negative (cytotoxic) action of dinitrosyl iron complexes on living organisms]. *Biokhimiya*. 2022; 87 (11): 1739–1760. DOI: 10.31857/S0320972522110173 (in Russian).
- Chazov E.I., Rodnenkov O.V., Zorin A.V. et al. Hypotensive effect of Oxacom® containing a dinitrosyl iron complex with glutathione: animal studies and clinical trials on healthy volunteers. *Nitric Oxide*. 2012; 26 (3): 147–157. DOI: 10.1016/j.niox.2012.01.008.
- Galagan M.E., Oranovskaya E.V., Mordvintsev P.I. et al. [Hypotensive effect of dinitrosyl iron complexes in experiments on waking animals]. *Byulleten' Vsesoyuznogo kardiologicheskogo nauchnogo tsentra AMN SSSR*. 1988; 11 (2): 73–79 (in Russian).

- Mordvintsev P.I., Rudneva V.G., Vanin A.F. et al. [The inhibiting effect of dinitrosyl iron complexes with low molecular weight ligands on platelet aggregation]. *Biokhimiya*. 1986; 51 (11): 1861–1857. Available at: https://biochemistrymoscow.com/ru/archive/1986/51-11-1851/ (in Russian).
- Andreev-Andriyevsky A.A., Mikoyan V.D., Serezhenkov V.A., Vanin A.F. Penile-erectile activity of dinitrosyl iron complexes with thiol-containing ligands. *Nitric Oxide*. 2011; 24 (4): 217–223. DOI: 10.1016/j.niox.2011.04.008.
- Wiegant F.A.C., Malyshev I.Y., Kleschyov A.L. et al. Dinitrosyl iron complexes with thiol-containing ligands as inductor of heat shock protein synthesis in H35 hepatoma cells. *FEBS Lett.* 1999; 455 (1-2): 179–182. DOI: 10.1016/s0014-5793(99)00806-6.
- Lee T.Y., Lu H.H., Cheng H.T. et al. Delivery of nitric oxide with pH-responsive nanocarrier for the treatment of renal fibrosis. *J. Control. Release*. 2023; 354: 417–429. DOI: 10.1016/j.jconrel.2022.12.059.
- Igrunkova A., Fayzullin A., Serejenkova N. et al. Beneficial effect of dinitrosyl iron complexes on wound healing compared to commercial nitric oxide plasma generator. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24 (5): 4439. DOI: 10.3390/ijms24054439.
- Wu C.R., Huang Y.D., Hong Y.H. et al. Endogenous conjugation of biomimetic dinitrosyl iron complex with protein vehicles for oral delivery of nitric oxide to brain and activation of hippocampal neurogenesis. *JACS Au.* 2021; 1 (7): 998–1013. DOI: 10.1021/jacsau.1c00160.
- Kim Y.M., Chung H.T., Symmons R.L., Billiar T.R. Cellular non-heme iron content is a determinant of nitric oxide-mediated apoptosis, necrosis, and caspase inhibition. *J. Biol. Chem.* 2000; 275 (15): 10954–10961. DOI: 10.1074/jbc.275.15.10954.
- Vanin A.F., Mokh V.P., Serezhenkov V.A., Chazov E.I. Vasorelaxing activity of stable powder preparations of dinitrosyl iron complexes with cysteine or glutathione. *Nitric Oxide*. 2007; 16 (3): 322–330. DOI: 10.1016/j.niox.2006.12.003.
- Fratacci M.D., Frostell C.G., Chen T.Y. et al. Inhaled nitric oxide. *Anesthesiology*. 1991; 75 (6): 990–999. DOI: 10.1097/00000542-199112000-00011.
- Semigran M.J., Cockrill B.A., Kacmarek R. et al. Hemodinamic effect of inhaled nitric oxide in heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1994; 24 (4): 982–988. DOI: 10.1016/0735-1097(94)90859-1.
- Vanin A.F., Pekshev A.V., Vagapov A.B. [Gaseous nitrogen oxide and dinitrosyl iron complexes with thiol-containing ligandsas potential medicines that can relieve COVID-19]. *Biofizika*. 2021; 66: 183–194. DOI: 10.31857/S0006302921010208 (in Russian).
- 17. Melia T.P. Decomposition of nitric oxide at elevated pressure. J. Inorg. Nucl. Chem. 1965; 27 (1): 95–98.
- Shekhter A.B., Pekshev A.V., Vagapov A.B. et al. Dose-dependent effect of plasma-chemical NO-containing gas flow on wound healing: an experimental study. *Clinical Plasma Med*. 2020; 19-20 (12): 100101. DOI: 10.1016/j.cpme.2020.100101.
- Buranov S.N., Buyanov A.B., Voevodin S.V. et al. [Device for inhaled NO therapy]. *Bioradikaly i antioksidanty*. 2016; 3 (3): 225–226 (in Russian).
- Vedernikov Y.P., Mordvintcev P.I., Malenkova I.V., Vanin A.F. Similarity between the vasorelaxing activity of dinitrosyl iron cysteine complexes and endothelium-derived relaxing factor. *Eur. J. Pharmacol.* 1992; 211 (3): 313–317. DOI: 10.1016/0014-2999(92)90386-i.
- Buchachenko A. L., Berdinsky V. L. Spin catalysis of chemical reactions. *J. Phys. Chem.* 1996; 100 (47): 18292–18303. DOI: 10.1021/jp961008r.
- Vitturi D.A., Minarietta L., Salvatore S.R. et al. Convergence of biological nitration and nitrosation via symmetrical nitrous anhydride. *Nat. Chem. Biol.* 2015; 11 (7): 504–512. DOI: 10.1038/ nchembio.1814.
- 23. Wink D.A., Darbyshire J.F., Nims R.W. et al. Reaction of the bioregulatory agent nitric oxide in oxygenated aqueous media: Determination of the kinetics for oxidation and nitrosation by intermediates generated in the NO/O₂ reaction. *Chem. Res. Toxicol.* 1993; 6 (1): 23–27. DOI: 10.1021/tx00031a003.
- Titov V.Yu. The enzymatic technologies open new possibilities for studying nitric oxide metabolism in living systems. *Current Enzyme Inhibition*. 2011; 7 (1): 56–70. DOI: 10.2174/157340811795713774.
- Vanin A.F., Abramov A.A., Vagapov A.B. et al. [Why gaseous nitric oxide inhalation does not influence on systemic arterial pressure in human and animal organisms?]. *Biofizika*. 2023; 68 (6): 1259–1264. DOI: 10.31857/S0006302923060170 (in Russian).

- Vanin A.F., Tronov V.A., Borodulin R.R. Nitrosonium cation as a cytrotoxic component of dinitrosyl iron complexes with thiolcontaining ligands (based on the experimental work on MCF-7 hyman breast cancer cell culture). *Cell Biochem. Biophys.* 2021; 79 (1): 93–102. DOI: 10.1007/s12013-020-00962-x.
- Shipovalov A.V., Vanin A.F., P'yankov O.V. et al. [Antiviral activity of nitrosonium cations against SARS-CoV-2 on a Syrian hamster model]. *Biofizika*. 2022; 67 (5): 969–981. DOI: 10.31857/S0006302922050167 (in Russian).
- 28. Pechenkin E.V., Kovrizhkin A.V., Pekshev A.V. et al. [High dose Inhalation with gaseous nitric oxide flow in COVID-19 treatment]. *Biofizika*. 2022; 67 (6): 1251–1261. DOI: 10.31857/S0006302922060230 (in Russian).
- Vanin A.F., Pekshev A.V., Pechenkin E.V et al. [Therapeutic effects of high-dose Inhaled nitric oxide gas against post-COVID syndrome, diabetes or AIDS]. *Biofizika*. 2023; 68 (1): 142–149. DOI: 10.31857/ S0006302923010167 (in Russian).
- Vanin A.F., Sanina N.A., Serezhenkov V.A. et al. Dinitrosyl-iron complexes with thiol-containing ligands: spatial and electronic structures. *Nitric Oxide*. 2007; 16 (1): 82–93. DOI: 10.1016/j. niox.2006.07.005.
- Vanin A.F., Burbaev D.Sh. Electronic and spatial structures of water-soluble dinitrosyl iron complexes with thiol-containing ligands underlying their activity to act as nitric oxide and nitrosonium ion donors. *J. Biophys.* 2011; 2011: 878236. DOI: 10.1155/2011/878236.
- 32. Lu T.T., Wang Y.M., Hung C.H. et al. Bioinorganic chemistry of the natural [Fe (NO)₂] motif: evolution of a functional model for NO-related biomedical application and revolutionary development of a translational model. *Inorg. Chem.* 2018; 57 (20): 12425–12443. DOI: 10.1021/acs.inorgchem.8b01818.
- Lehnert N., Kim E., Dong H.T. et al. The biologically relevant coordination of iron and nitric oxide: electronic structure and reactivity. *Chem Rev.* 2021; 121 (24): 14682–14905. DOI: 10.1021/ acs.chemrev.1c00253.
- 34. Ascenzi P., di Mesi A., Sciore A.C., Clementi E. Peroxynintrite an ugly biofactor? *Biofactors*. 2010; 36 (4): 264–273. DOI: 10.1002/biof.103.
- Radi R. Oxygen radicals, nitric oxide, and peroxynitrite: redox pathways in molecular medicine. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2018; 115 (23): 5839–5848. DOI: 10.1073/pnas.1804932115.
- Kleschyov A.L., Strand S., Schmitt S. et al. Dinitrosyl-iron triggers apoptosis in Jurkat cells despite overexpression of Bcl-2. Free Rad. Biol. Med. 2006; 40 (8): 1340–1348. DOI: 10.1016/j. freeradbiomed.2005.12.001.
- Vanin A.F., Telegina D.I., Mikoyan V.D. et al. [Cytostatic effect of dinitrosyl iron complexes with glutathione on Escherichia coli cells Is related to nitrosonium cations released from these complexes]. *Biofizika*. 2022; 67 (5): 938–946. DOI: 10.31857/S0006302922050106 (in Russian).
- 38. Shamova E.B., Bichan O.D, Drozd E.S. et al. [Regulation of the functional and mechanical properties of platelet and red blood cells by nitric oxide donors]. *Biofizika*. 2011; 56 (2): 265–271. DOI: 10.1134/S0006350911020278 (in Russian).
- 39. Ding H., Demple B. Direct nintric oxide signal transduction via nitrosylation of iron-sulfur centers in the SoxR transcription activation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2000; 97 (10): 5146–5150. DOI: 10.1073/pnas.97.10.5146.
- 40. Vasil'eva S.V., Stupakova M.V., Lobysheva I.I. et al. [Activation of the *Escherichia coli* SoxRS-regulon by nitric oxide and its physiological donors]. *Biokhimiya*. 2011; 66 (9): 1209–1214. DOI: 10.1023/a:1012317508971 (in Russian).
- 41. Crack J.C., Smith J., Stapleton M.R. et al. Mechanistic insight into the nitrosylation of the [4Fe-4S] cluster in WhiB-like proteins. *J. Am. Chem. Soc.* 2011; 133 (4): 1112–1121. DOI: 10.1021/ja109581t.
- Lo F.C., Lee J.F., Liaw W.F. et al. The metal core in the recombinant Escherichia coli transcriptional factor SoxR. Chemisry. 2012; 18 (9): 2565–2577. DOI: 10.1002/chem.201100838.
- Lepka K., Volbracht K., Bill E. et al. Iron-sulfur glutaredoxin 2 protects oligodendrocytes against damage induced by nitric oxide release from activated microglia. *Glia*. 2017; 65 (9): 1521–1534. DOI: 10.1002/glia.23178.
- Remizova M.I., Kochetygov N.I., Kerbut K.A. et al. Effect of dinitrosyl iron complexes with glutathione on hemorrhagic shock followed

- by saline treatment. *Eur. J. Pharmacol.* 2011; 662 (1-3): 40–46. DOI: 10.1016/j.ejphar.2011.04.046.
- Shumaev K.B., Gubkin A.A., Serezhenkov V.A. et al. Interaction of reactive oxygen and nitrogen species with albumin- and methemoglobin-bound dinitrosyl-iron complexes. *Nitric Oxide Biol. Chem.* 2008; 18 (1): 37–46. DOI: 10.1016/j.niox.2007.09.085.
- Voevodskaya N.V., Serezhenkov V.A., Cooper C.E. et al. Exogenous ferrous iron is required for the nitric oxide-catalyzed destruction of the iron-sulphur centre in adrenodoxin. *Biochem. J.* 2002; 368 (Pt 2): 633–639. DOI: 10.1042/bj20020788
- Graziano M., Lamattina L. Nitric oxide and iron in plants: an emerging and converging story. *Trends Plant Sci.* 2005; 10 (1): 4–8. DOI: 10.1016/j.tplants.2004.12.004.
- Richardson D.R., Lok H.C. The nitric oxide-iron interplay in mammalian cells: transport and storage of dinitrosyl iron complexes. *Biochim. Biopys. Acta.* 2008; 1780 (4): 638–651. DOI: 10.1016/j. bbagen.2007.12.009.
- 49. Chang S.H., Hsiao H.J., Chen Y.H. et al. Conjugation of bone grafts with NO-delivery dinitrosyl iron complexes promotes synergistic os-

- teogenesis and angiogenesis in rat calvaria bone defects. *J. Material. Chem.* 2003; 11 (33): 8007–8019. DOI: 10.1039/d3tb00587a.
- Chuang W.H., Chou Y.T., Chen Y.T. et al. Neuroprotective effect of NO-delivery dinitrosyl iron complexes (DNICs) on pathology in the Alzheimer's disease cell model. ACS Chem. Neurosci. 2023; 14 (16): 2922–2934. DOI: 10/1021/acschemneuro.3c00348.
- Pisarenko O. I., Serebryakova L.I., Tskitishvili Shch. V. et al. [Ardioprotective efficacy of dinitrosyl iron complex with l-cysteine in rats in VIVO]. *Izvestiya RAN. Seriya Biologicheskaya*. 2008; (1): 110–114. Available at: https://elibrary.ru/item.asp?id=9594248 (in Russian).
- Keese M.A., Böse M., Mülsch A. et al. Dinitrosyl-dithiol-iron complexes, nitric oxide (NO) carriera un vivo, as potent inhibitors of hyman glutathione reductase and glutathione-S-transferase. *Biochem. Pharmacol.* 1997; 54 (12): 1307–1313. DOI: 10.1016/s0006-2952(97)00348-1.
- 53. Mingos D.M.P. Historical introduction to nitrosyl complexes. *Struct. Bonding.* 2014; 153: 1–44. DOI: 10.1007/430 2013 116.

Received: March 28, 2024 Accepted for publication: April 24, 2024

Информация об авторе / Author Information

Ванин Анатолий Федорович — д. б. н., профессор, главный научный сотрудник, заведующий лабораторией физической химии биополимеров Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр химической физики имени Н.Н.Семенова» Российской академии наук; тел.: (495) 939-75-35; e-mail: vanin.dnic@gmail.com

Anatoliy F. Vanin, Doctor of Biology, Professor, Chief Researcher, Head of the Laboratory of Physical Chemistry of Biopolymers, N.N.Semenov Federal Research Center for Chemical Physics, Russian Academy of Sciences; tel.: (495) 939-71-65; e-mail: vanin.dnic@gmail.com