

ЛЕЧЕБНОЕ ДЕЙСТВИЕ ВЫСОКОДОЗОВОЙ ИНГАЛЯЦИИ ГАЗООБРАЗНОГО ОКСИДА АЗОТА ПРИ ПОСТКОВИДНОМ СИНДРОМЕ, ДИАБЕТЕ И ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

© 2023 г. А.Ф. Ванин^{*,#}, А.В. Пекшев^{**}, Е.В. Печёнкин^{***}, А.Б. Вагапов^{**}, Н.А. Шарапов^{**}

^{*}Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н.Н. Семёнова РАН,
ул. Косыгина, 4, Москва, 119334, Россия

^{**}Московский государственный технический университет им. Н.Э. Баумана,
2-я Бауманская ул., 5/1, Москва, 105005, Россия

^{***}Ставропольский государственный медицинский университет,
ул. Мира, 310, Ставрополь, 355017, Россия

[#]E-mail: vanin.dnic@gmail.com

Поступила в редакцию 21.11.2022 г.

После доработки 21.11.2022 г.

Принята к публикации 07.12.2022 г.

Сообщается о лечебном действии высокодозовой ингаляции газообразного оксида азота (не менее 1000 ppm) пациентам с постковидным синдромом, диабетом и ВИЧ-инфекцией. Предполагается, что в качестве лечебного агента могут выступать производные газообразного оксида азота (NO) – катионы нитрозония (NO^+), появляющиеся в крови и тканях органов пациентов в результате реакции диспропорционирования молекул NO, связывающихся попарно с ионами Fe^{2+} , входящими в состав трансферрина или в пул лабильного (свободного) железа. Не исключено, что лечение ВИЧ-инфекции (как и ранее обнаруженное лечебное действие газообразного NO на пациентов с COVID-19) могло быть обусловлено S-нитрозирующим действием катионов нитрозония на тиоловые группы протеаз вируса и хозяина. Благоприятное действие катионов NO^+ , возникающих из газообразного NO у пациентов с постковидным синдромом и диабетом также может быть обусловлено ингибирующим действием этих катионов на тиоловые группы белков, функционирующих в системе апоптоза.

Ключевые слова: ингаляция оксида азота, динитрозильные комплексы железа, постковидный синдром, диабет, ВИЧ-инфекция, «ПЛАЗОН».

DOI: 10.31857/S0006302923010167, EDN: OBGWMC

Ранее в работе [1] экспериментально было показано, что последовательная ингаляция сирийских хомячков, инфицированных коронавирусом SARS-Cov-2, распыленными растворами биядерного динитрозильного комплекса железа с глутатионом (Б-ДНКЖ-GSH) и диэтилдитиокарбама-та (ДЭТК) обеспечивает подавление у хомячков указанной инфекции. Предполагается, что этот благоприятный результат был обусловлен токсическим действием на процесс репликации коронавируса катионов нитрозония (NO^+), высвобождавшихся из Б-ДНКЖ-GSH при их разрушении молекулами ДЭТК. Аналогичный результат

был получен в опытах с воздействием Б-ДНКЖ-GSH + ДЭТК и Б-ДНКЖ с меркаптосукцинатом + N-метил-D,L-глуксаминдителиокарбамат соответственно на бактерии *Escherichia coli* и опухолевые клетки MCF-7 [2, 3]. Высвобождавшиеся при этом из Б-ДНКЖ-GSH и Б-ДНКЖ с меркаптосукцинатом катионы нитрозония оказывали на бактериальные и опухолевые клетки резко выраженное цитотоксическое действие.

В связи с этим есть основание предполагать, что обнаруженное нашей группой подавление коронавирусной инфекции у больных COVID-19 высокодозовой ингаляцией газообразного оксида азота (NO) с концентрацией не менее 1000 ppm [4] могло быть также обусловлено превращением в организме человека нейтральных молекул NO в катионы нитрозония, которые и обеспечивали лечение этих больных. Вопрос – каким образом могло осуществляться такое превращение – будет

Сокращения: ВИЧ – вирус иммунодефицита человека, Б-ДНКЖ – биядерная форма динитрозильных комплексов железа, Б-ДНКЖ-GSH – биядерные динитрозильные комплексы железа с глутатионом, ДЭТК – диэтилдитиокарбамат.

обсужден далее в настоящей публикации. В ней мы попытались также проверить, не оказывает ингаляция газообразного NO, сопряженная с появлением в организме человека катионов нитрозония, благоприятное действие на пациентов с постковидным синдромом, диабетом и ВИЧ-инфекцией. Полученные результаты показывают, что этот эффект действительно имеет место.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Техническое обеспечение. В исследованиях были использованы аппараты «Скальпель-коагулятор-стимулятор воздушно-плазменный СКС-ВП/NO-01 «ПЛАЗОН»» (ТУ 9444-001-96571701-2007, зав. №№ 348 и 382), произведенные ООО «ЦВТМ при МГТУ имени Н.Э. Баумана» (Москва, Россия) в 2012 и 2014 гг. соответственно, регистрационное удостоверение № ФСР 2007/00583 от 21 марта 2012 г., снабженные специально разработанными ингаляционными манипуляторами — плазмохимическими генераторами газообразного оксида азота из атмосферного воздуха. Описание конструкции манипуляторов и основные физико-химические параметры формируемых ими NO-содержащих газовых потоков приведены в [4].

Исследования микроциркуляции крови у добровольцев с различными патологиями, оцениваемой величиной показателя микроциркуляции в относительных перфузионных единицах, было проведено методом лазерной доплеровской флоуметрии (длина волны излучения 1064 нм) с использованием лазерного доплеровского флоурометра ЛАЗМА-МЦ1 производства ООО НПП «ЛАЗМА» (Москва, Россия), датчик прибора размещался на среднем пальце левой руки. Прибор позволяет измерять показатель микроциркуляции в диапазоне 5–50 перфузионных единиц с пределами допускаемого отклонения $\pm 20\%$.

Изучение динамики образования в крови метгемоглобина при различных параметрах ингаляции выполнены на здоровых добровольцах — соавторах данной статьи А.В.П., А.Б.В. и Н.А.Ш. — с использованием пульсоксиметра RAD-57 производства компании Masimo Corp. (США), позволяющего измерять содержание в крови метгемоглобина в диапазоне 0–15% с погрешностью 0.5%. Датчик пульсоксиметра также размещался на среднем пальце левой руки.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Благоприятное действие высокодозовой ингаляции газообразного NO при постковидном синдроме. Клинические исследования, проведенные амбулаторно у трех пациентов с различными проявлениями постковидного синдрома, подвергнутых с их добровольного информированного согласия

воздействию ингаляционного оксида азота, дали следующие результаты.

Пример 1. Пациентка Д., 67 лет. Диагноз: последствия перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19 тяжелой степени тяжести, внебольничная двухсторонняя бронхопневмония тяжелой степени тяжести, КТ-3-4 (70% поражения легких), пневмомедиастинум, дыхательная недостаточность I–III степени, ишемическая болезнь сердца, кардиосклероз атеросклеротический, гипертоническая болезнь 3 степени, риск 4, НК IIА, ФК2, сахарный диабет 2 типа впервые выявленный. Спустя три месяца после стационарного лечения и реабилитации обратилась за помощью с жалобами на постковидный синдром, характеризующийся общей слабостью, хронической дыхательной недостаточностью, одышкой при нагрузке, депрессией, плохом сне и аппетите, повышением артериального давления, тахикардией, плохим качестве жизни. Принимала назначенные при выписке из стационара препараты без выраженной положительной динамики. На момент обращения пациентки по данным КТ легких: признаки остаточных изменений после перенесенной двусторонней полисегментарной пневмонии с исходом в пневмофиброз. Множественные бронхоэктазы, легочная гипертензия, аортокальциноз. Очаговые изменения в легких, вероятно вторичного характера.

С добровольного согласия пациентки проведены сеансы высокодозовой ингаляции газообразного оксида азота по предложенной нами методике: с помощью аппарата «ПЛАЗОН», снабженного ингаляционным манипулятором, в обе ноздри больной при ее спонтанном дыхании с расстояния 8 см при концентрации оксида азота 1100 ppm в течение 5 мин один раз в день проводилась ингаляционная терапия и дополнительно кожная поверхность спины в проекционной зоне легких, спереди область легких и сердца обрабатывались высокодозовыми потоками оксида азота с расстояния 8 см с концентрацией 1100 ppm в течение 5 мин один раз в день всего в течение 10 суток. При этом пациентка никаких других медицинских препаратов не получала. С первых сеансов проводимого лечения отметила значительное улучшение дыхательной функции, сатурация во время сеанса поднялась с 86 до 93%, улучшилось психологическое состояние. Отмечает, что в разы улучшилось качество жизни, стала проходить одышка, появилась жизненная активность, начала увеличивать физическую нагрузку, которую ранее невозможно было выполнить, стабилизировались сон и аппетит. К большому удивлению и радости пациентки также стабилизировался пульс и артериальное давление с 170/100 до 135/95 мм рт. ст., через месяц давление нормализовалось без приема гипотензивных средств. Через месяц курс высокодозовой терапии газооб-

разного оксида азота повторили с отличными результатами и выраженной положительной динамикой. Отдаленные результаты отслежены на протяжении шести месяцев: качество жизни хорошее, витальные функции стабильные.

Пример 2. Пациентка Б., 32 года. Диагноз: ранний климакс. Жалобы на отсутствие месячных на протяжении шести месяцев, исчезновение либидо, появившуюся депрессию, снижение жизненной активности, прекращение продукции яйцеклеток яичниками по данным гинекологических, инструментальных и лабораторных исследований, наличие высокого показателя фолликулостимулирующего гормона — 120 мМЕ/мл, подтверждающего ранний климакс. Безуспешное лечение у гинекологов на протяжении пяти месяцев. Анамнестически пациентка ранее была здорова, вредных привычек нет, оперативных вмешательств не было, хронических заболеваний не отмечалось. С 2020 по 2021 гг. прививалась двухкомпонентной вакциной от COVID-19, трижды болела COVID-19 средней и легкой степени тяжести, после чего развился ранний климакс, диагностированный гинекологами.

С добровольного согласия пациентки проведены сеансы высокодозовой ингаляции газообразного оксида азота по предложенной нами методике: с помощью аппарата «ПЛАЗОН», снабженным ингаляционным манипулятором, в обе ноздри больной при ее спонтанном дыхании с расстояния 8 см при концентрации оксида азота 1100 ppm в течение 5 мин один раз в день проводилась ингаляционная терапия, при этом дополнительно кожная поверхность низа живота в проекционной зоне яичников и сзади в крестцовой зоне обрабатывалась высокодозовыми потоками оксида азота с расстояния 8 см с концентрацией 1100 ppm в течение 5 мин один раз в день в течение 10 суток. Причинно-следственная связь проводимой процедуры ярко выражена и очевидна, учитывая положительные отзывы самой пациентки и полученные результаты, при этом никаких медицинских препаратов пациентка не получала. С первых сеансов проводимого лечения отметила улучшение психологического состояния, появилась жизненная активность, стабилизировались сон и аппетит. К большой радости пациентки после проведенного курса лечения через месяц появились стабильные месячные, восстановилось либидо. По данным УЗИ через два месяца обнаружены яйцеклетки в яичниках, биохимическое подтверждение восстановления функции яичников характеризовалось снижением показателя фолликулостимулирующего гормона до 40 мМЕ/мл, а затем и до 12 мМЕ/мл, нормализацией уровня половых гормонов. К большому удивлению гинекологов диагноз ранний климакс был снят. Отдаленные результаты отслежены на протяжении шести ме-

сяцев: исход благоприятный, месячные стабильные, жалоб нет, инструментально и лабораторно гинекологическая патология не выявлена.

Пример 3. Пациентка К., 67 лет. Диагноз: двусторонний ограниченный пневмоплеврофиброз, хронический бронхит, саркоидоз, бронхиолит, хронический ринофарингит, постковидный синдром.

Жалобы на одышку, свистящий звук на выдохе, хронический кашель, осиплость голоса, синдром хронической усталости, повышение артериального давления, плохой сон, депрессию, периодические сильные головные боли, потерю веса.

Считает себя больной с 2018 г., когда на фоне полного благополучия стала периодически терять сознание, появилась одышка. В результате обследования легких выявлен ограниченный пневмоплеврофиброз и саркоидоз. Выполняла назначенное лечение — без эффекта. В октябре 2021 г. болела COVID-19 средней степени тяжести. Рентгенологически диагностирована идиопатическая интерстициальная пневмония. Лечилась самостоятельно. Прививку от COVID-19 не делала. В апреле 2022 г. повторно болела COVID-19 средней степени тяжести. Лечилась самостоятельно. В дальнейшем состояние ухудшалось, сохранялась длительно повышенная температура, одышка, назначенное врачами лечение (курс оксигенотерапии) не улучшило общее состояние.

С добровольного согласия пациентки проведены сеансы высокодозовой ингаляции газообразного оксида азота по предложенной нами методике: с помощью аппарата «ПЛАЗОН», снабженным ингаляционным манипулятором, в обе ноздри больной при ее спонтанном дыхании с расстояния 8 см при концентрации оксида азота 1100 ppm в течение 5 мин один раз в день проводилась ингаляционная терапия и в течение 1 мин обрабатывалась оксидом азота через рот задняя стенка глотки, при этом дополнительно кожная поверхность впереди и сзади в проекционной зоне легких обрабатывалась высокодозовыми потоками оксида азота с расстояния 8 см при концентрации 1100 ppm в течение 5 мин один раз в день всего в течение шести суток. При этом других медицинских препаратов пациентка не получала. С первых сеансов проводимого лечения отметила улучшение дыхательной функции, стала глубже дышать, прошел свистящий звук на выдохе, и самое удивительное для пациентки — уже с первого сеанса прошел кашель, который не проходил более трех месяцев, сразу прошла осиплость голоса. Также улучшилось психологическое состояние, увеличился прилив энергии, ушла хроническая усталость, нормализовалось артериальное давление, улучшился сон, в целом значительно улучшилось качество жизни. Прошла одышка при физической нагрузке и подъеме по лестнице на

третий этаж, чего ранее не было. По данным измерений пульсоксиметром сатурация у пациентки увеличилась с 93 до 96–98%, пульс нормализовался. Качество жизни хорошее, витальные функции стабильные. Биохимические анализы в пределах нормы. Отдаленные результаты отслежены на протяжении двух месяцев: исход благоприятный, сохраняется достигнутая положительная динамика, пациентка регулярно выполняет умеренные физические нагрузки, проходит пешком от 8 до 10 км в день без одышки. Запланировано дальнейшее обследование, компьютерная томография легких и повторный курс ингаляционной терапии высокодозовыми потоками оксида азота.

Благоприятное действие высокодозовой ингаляции газообразного NO при диабете. Пациентка К., 56 лет. Диагноз: сахарный диабет 2 типа (на протяжении 12 лет), синдром диабетической стопы нейроишемической формы, состояние после удаления 4, 5 пальцев правой стопы. Жалобы на синдром хронической усталости, гипертоническую болезнь II ст., периодические боли в нижних конечностях, похолодание стоп. Контроль уровня гликемии с помощью таблетированных медицинских препаратов и инъекций инсулина. Гликированный гемоглобин до проводимого нами лечения – 8.4%. Больная находится под контролем эндокринолога и принимает периодическое стационарное лечение в хирургическом отделении «диабетическая стопа».

С добровольного согласия пациентки проведены сеансы высокодозовой ингаляции газообразного оксида азота по предложенной нами методике: с помощью аппарата «ПЛАЗОН», снабженного ингаляционным манипулятором, в обе ноздри больной при ее спонтанном дыхании с расстояния 8 см при концентрации оксида азота 1100 ppm в течение 5 мин один раз в день проводилась ингаляционная терапия, при этом дополнительно кожная поверхность спины в проекционной зоне поджелудочной железы и спереди в области печени обрабатывалась высокодозовыми потоками оксида азота с расстояния 8 см с концентрацией 1100 ppm в течение 5 мин один раз в день всего в течение десяти суток. При этом пациентка продолжала выполнять назначения эндокринолога по приему сахароснижающих препаратов под контролем уровня глюкозы крови. Никаких других медицинских препаратов пациентка не получала. С первых сеансов проводимого лечения отметила улучшение психологического состояния, прилив энергии, ушла хроническая усталость, нормализовалось артериальное давление, улучшилось качество жизни, стабилизировался уровень глюкозы крови. Со слов пациентки возникло ощущение омоложения организма. По данным биохимических исследований после проведенного курса лечения снизился гликирован-

ный гемоглобин до 5.0%, нормализовались показатели гликемического профиля практически до нормогликемии. Качество жизни хорошее, витальные функции стабильные. Отдаленные результаты отслежены на протяжении шести месяцев: исход благоприятный, нормогликемия с коррекцией диетой и сахароснижающими препаратами.

Благоприятное действие высокодозовой ингаляции газообразного NO при ВИЧ-инфекции. Пациент Х., 32 года. Диагноз: ВИЧ-инфекция, занесенная при выполнении стоматологического лечения. Антиретровирусная терапия с 25 марта 2019 г. Самочувствие нормальное, патологических изменений не наблюдается. Результаты исследований в апреле 2022 г.: количество лимфоцитов и CD4+ лимфоцитов (Т-хелперов) в 1 мкл крови 2500 и 620 соответственно, вирусная нагрузка 438 копий РНК ВИЧ в 1 мл плазмы. Пациенту предоставлен аппарат «ПЛАЗОН» с ингаляционным манипулятором для домашнего применения. В августе 2022 г. – первый курс высокодозовой ингаляции газообразного оксида азота: 1100 ppm, 6 мин, один или два раза в день в течение трех недель. Результаты исследований в сентябре 2022 г.: количество лимфоцитов и Т-хелперов в 1 мкл крови 2400 и 650 соответственно, вирусная нагрузка – менее 40 копий РНК ВИЧ в 1 мл плазмы (снижение более чем 10 раз). Побочные эффекты не зафиксированы. В октябре 2022 г. – второй курс высокодозовой ингаляции газообразного оксида азота: 1100 ppm, 6 мин, один или два раза в день в течение четырех недель. Результат количественного ПЦР исследования на ВИЧ в ноябре 2022 г. – копии РНК ВИЧ в крови не обнаружены.

Полученные результаты анализов представлены на рис. 1.

Высокотдозовая NO ингаляция не влияет на гемодинамические показатели человека. Исследование влияния высокодозовой NO-ингаляции на гемодинамические показатели добровольцев, а именно на микроциркуляцию крови (пациенты с различными патологиями) и динамику образования метгемоглобина показало, что не происходило никакого изменения микроциркуляции после пятиминутной NO-ингаляции при спонтанном дыхании добровольцев через нос (рис. 2), несмотря на поступление молекулярного оксида азота в их кровь.

О последнем можно было судить по образованию в крови добровольцев метгемоглобина, являющегося биологическим маркером оксида азота, в зависимости от продолжительности ингаляции и содержания NO в области дыхания (рис. 3 и 4).

Демонстрируемое на рис. 3 и 4 снижение уровня метгемоглобина, последующее после введения оксида азота, было обусловлено восстановлением

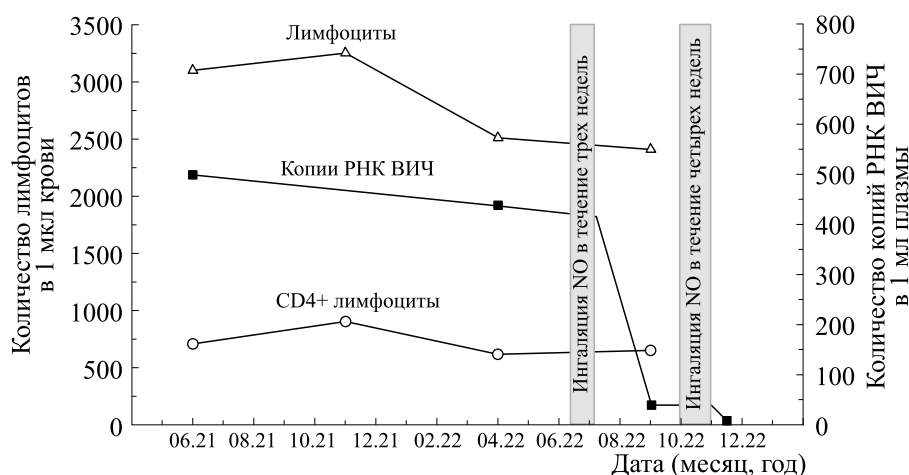


Рис. 1. Количество лимфоцитов и копий РНК вируса в крови пациента X. до и после двух курсов высокодозовой ингаляции газообразного оксида азота: $C_{NO} \sim 1100$ ppm, $\tau_{инг} = 6$ мин, один или два раза в сутки.

метгемоглобина в гемоглобин под действием цитохром-b5-редуктазы.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование показывает, что высокодозовая ингаляция газообразного оксида азота пациентов с различными патологиями — постковидным синдромом, сахарным диабетом или ВИЧ-инфекцией — приводит к существенному ослаблению этих патологий. При этом вряд ли этот эффект мог быть обусловлен нейтральными молекулами NO, поступающими в кровь из легких. Дело в том, что при NO-ингаляции не обнаруживалось ни эффекта системной гипотензии [5], ни какого-либо изменения микроциркуляции (настоящая работа), которые должны были иметь место в организме животных и человека в результате взаимодействия нейтральных молекул NO с мишенью их биологического действия — растворимой гуанилатциклазой [6]. Во что же могли превращаться эти молекулы в тканях животных и человека? Первое предположение — значительная часть молекул NO, связываясь в эритроцитах с гемовой группой гемоглобина, могла окисляться кислородом до нитрита/нитрата с одновременным превращением гемоглобина в метгемоглобин [7]. Однако ЭПР-исследования крови крыс при их ингаляции газообразным NO при концентрации 400 ppm в течение 1 ч показали, что в крови этих животных устанавливается стационарная концентрация нитрозильных комплексов гемоглобина в концентрации 6 мкмоль на кг веса животного [5]. При последующей передаче NO в такой концентрации из этих комплексов на стенки кровеносных сосудов ее было бы вполне достаточно для заметного снижения си-

стемного артериального давления в организме крыс. В пользу этого предположения свидетельствует следующий факт. Как было показано в работе [8], при внутривенном введении крысам в качестве донора NO Б-ДНКЖ-GSH в концентрации всего 2 мкмоль на кг веса животного артериальное давление у крыс снижалось более чем на 60%. Таким образом, отсутствие гипотензивного действия NO при его высокодозовом (не менее 1000 ppm) ингаляционном введении в организм животных и человека вряд ли могло быть обусловлено исчезновением NO в результате его взаимодействия с гемоглобином.

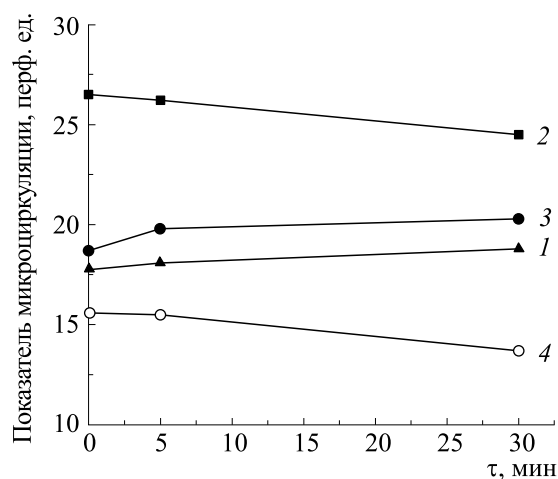


Рис. 2. Показатель микроциркуляции крови до и после пятиминутной ингаляции оксида азота (1000–1100 ppm) у пациентов с различными заболеваниями: 1 — 55 лет, условно здоровый; 2 — 67 лет, постковидный синдром; 3 — 56 лет, диабет 2 типа; 4 — 25 лет, ревматоидный артрит, вторая стадия.

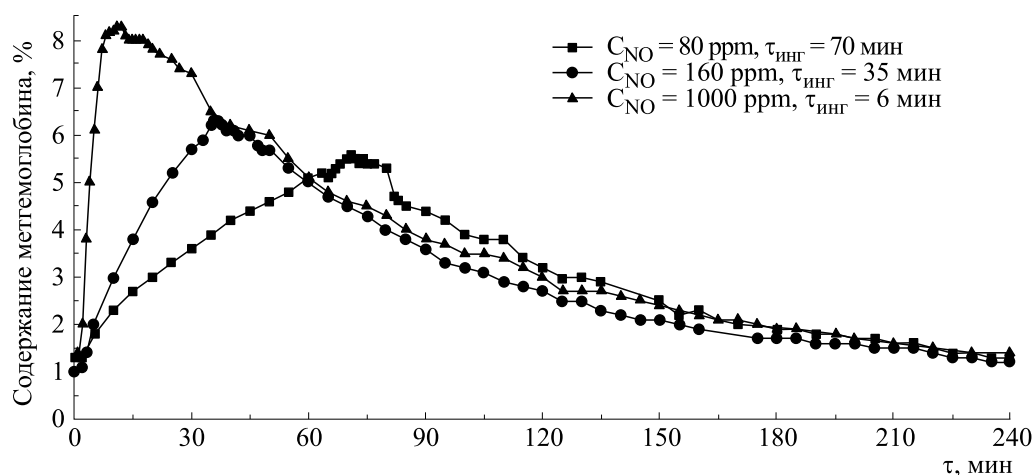


Рис. 3. Динамика изменения содержания в крови добровольца метгемоглобина в зависимости от времени ингаляции $\tau_{\text{инг}}$ и содержания оксида азота C_{NO} в области дыхания.

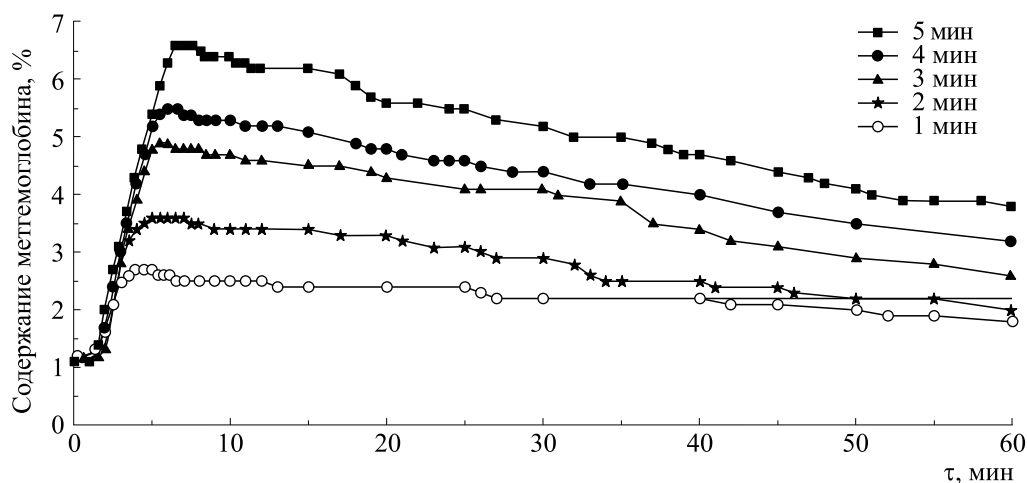
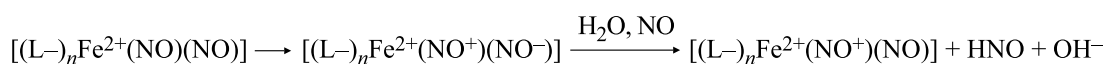


Рис. 4. Динамика изменения содержания в крови добровольца метгемоглобина в зависимости от времени ингаляции $\tau_{\text{инг}}$ при содержании оксида азота с области дыхания $C_{\text{NO}} \sim 1000$ ppm.

Остается другое предположение, высказанное в начале статьи: что в организме животных и человека газообразный оксид азота при его ингаляционном введении мог превращаться в катионы нитрозония (NO^+), не способные взаимодействовать с растворимой гуанилатциклазой и тем самым не способные вызывать расслабление сосудов, но способные подавлять репликацию вирусов и, возможно, улучшать состояние пациентов при постковидном синдроме, диабете и ВИЧ-инфекции.

В соответствии с представлениями о приведенном на схеме 1 механизме образования динитрозильных комплексов железа как с тиолсодержащими (RS^-), так и с не содержащими тиол (L^-) лигандами [9, 11], превращение NO в NO^+ при NO -ингаляции могло происходить в результате реакции диспропорционирования молекул NO при их попарном связывании с ионами двухвалентного железа, приводящем к появлению в живых организмах соответствующих динитрозильных комплексов железа:



Предполагается, что в результате диспропорционирования, т.е. взаимного одноэлектронного окисления-восстановления молекул NO, в лигандном окружении железа появляются катион нитрозония NO^+ и анион нитроксила NO^- . Последний, связываясь с протоном, превращается в молекулу нитроксила, выходящую из комплекса с последующим включением в освободившееся место третьей молекулы NO. Что касается катиона нитрозония, он может связаться с какими-либо нуклеофилами, например, с имеющимися в крови или межклеточной жидкости анионами хлора с образованием нитрозил-хлорида Cl^-NO^+ , способным переносить катион нитрозония на мишени его биологического действия, например, на тиоловые группы белков с образованием соответствующих S-нитрозотиолов [12].

При последующем включении второй молекулы NO в образовавшийся после выхода из комплекса катиона NO^+ моонитрозильный комплекс железа мог начинаться новый цикл реакции диспропорционирования молекул NO с высвобождением образующихся ионов NO^+ и NO^- и так далее с появлением в организме человека и животных значительного количества катионов нитрозония.

Таким образом, отсутствие ожидавшегося гипотензивного действия газообразного NO при его ингаляции на организм человека и животных могло быть обусловлено трансформацией молекул NO на ионах Fe^{2+} (как на своеобразной «наковальне») в ионы NO^+ и NO^- с последующим негативным действием катионов нитрозония на соответствующие тиолсодержащие белки.

Естественно, возникает вопрос о происхождении железа, включающегося в организм человека и животных в процессах, приведенные на схеме 1. В крови в этих процессах могло участвовать железо, включенное в трансферрин, восстанавливавшееся до двухвалентного состояния оксидом азота по механизму восстановительного нитрозирования [13] с последующим образованием белок-связанных динитрозильных комплексов железа с включением в эти комплексы в качестве лигандов аминокислотных компонентов трансферрина, не содержащих тиоловых групп. В тканях органов в образование динитрозильных комплексов железа могло включаться внутриклеточное слабосвязанное («свободное») железо, имеющееся во всех клетках и тканях [14].

Сказанное выше касается системного артериального давления, т.е. давления в большом круге кровообращения, в стенки сосудов которого, как мы полагаем, при NO-ингаляции из крови поступают не молекулы NO, а катионы нитрозония, не способные вызывать расслабление сосудов. Иная ситуация должна реализоваться для малого круга кровообращения, т.е. артериального давления в

легких. В этом органе стенки кровеносных сосудов подвергаются действию непосредственно ингалируемой газовой фазы, содержащей молекулы NO, а не катионы нитрозония. Это и приводит к тому, что в легких, т.е. в малом круге кровообращения, при NO-ингаляции имеет место отчетливо регистрируемое различными исследователями снижение артериального давления, т.е. эффект гипотензии [15, 16]. Аналогичная ситуация имела место в опытах *in vitro* на изолированных сосудах при действии на них газообразного NO: наблюдавшееся в этих опытах расслабление сосудов полностью снималось в присутствии ингибиторов мишени молекулярного NO – растворимой гуанилатциклазы [17].

Как уже предполагалось в работах [1, 18], наиболее вероятной мишенью катионов нитрозония, вызывавших подавление коронавирусной инфекции, могли выступать тиоловые группы жизненно важных для репликации коронавируса протеаз хозяина и вируса. Не исключено, что те же белки выступают в качестве основной мишени катионов нитрозония также и при ингаляции газообразным NO пациента с ВИЧ, что и приводило к ослаблению этой инфекции. Возможно, что дезактивация ВИЧ происходила не только в крови, но и в тканевых резервуарах – хранилищах вируса (санктуариях), формируемых им в основном в тканях центральной нервной системы и в лимфоидной ткани кишечника [19].

Что касается благоприятного действия NO-ингаляции на постковидный синдром, обусловленный, как полагают многие авторы [20–22] ухудшением состояния эндотелия сосудов, не исключено, что в этом случае оно могло определяться S-нитрозирующим воздействием NO^+ на тиолсодержащие белки, участвующими в процессах апоптоза [23, 24]. Подавление функциональной активности этих белков в результате этого воздействия могло блокировать гибель клеток и тканей по апоптотическому механизму [24], обеспечивая тем самым возможность функционирования разнообразных метаболических процессов, способствующих усилению жизнедеятельности клеток и тканей, т.е. их выживанию.

Аналогичный механизм подавления склонности клеток и тканей к апоптозу мог быть также причиной улучшения состояния больной диабетом при воздействии на нее NO-ингаляции.

В заключение следует отметить, что включение тиолсодержащих лигандов в образующиеся в крови и тканях динитрозильные комплексы железа должно приводить к стабилизации этих комплексов и, более того, обеспечивать высвобождение из них не только катионов нитрозония, а и образующихся при их одноэлектронном восстановлении тиолами молекул NO [9–11], способных при связывании с растворимой гуанилатциклазой вызывать расслабление сосудов и тем са-

мым гипотензию [6]. Обнаружение этого эффекта в экспериментах с высокодозовой NO-ингаляцией животных могло бы стать доказательством предполагаемого в настоящей статье механизма благоприятного действия ингаляции газообразного оксида азота на человека и животных. Такого рода проверку мы предполагаем провести в ближайшее время.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена в инициативном порядке.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Процедуры, выполненные в работе с участием людей, соответствовали этическим стандартам Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям. От участников исследования было получено информированное добровольное согласие.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А. В. Шиповалов, А. Ф. Ванин, О. В. Пьянков и др., Биофизика, **67** (5), 969 (2022).
2. A. F. Vanin, V. A. Tronov, and R. R. Borodulin, Cell Biochem. Biophys., **79**, 93 (2021).
3. А. Ф. Ванин, Д. И. Телегина, В. Д. Микоян и др., Биофизика, **67** (5), 938 (2022).
4. Е. В. Печёнкин, А. В. Коврижкин, А. В. Пекшев и др., Биофизика, **67** (6), 1251 (2022).
5. А. Ф. Ванин, А. В. Пекшев, А. Б. Вагапов и др., Биофизика, **66** (1), 183 (2021).
6. L. J. Ignarro, Pharmacol. Toxicol., **67**, 1 (1990).
7. P. C. Ford, Inorg. Chem., **49**, 6226 (2010).
8. A. A. Timoshin, V. L. Lakomkin, A. A. Abramov, et al., Eur. J. Pharmacol., **765**, 525 (2015).
9. A. F. Vanin, Cell Biochem. Biophys., **77**, 279 (2019).
10. А. Ф. Ванин, Биофизика, **65**, 4, 421 (2020).
11. A. F. Vanin, Appl. Magn. Reson., **51**, 851 (2020).
12. V. Yu. Titov and A. N. Osipov, Redox Rep., **22**, 2 (2017).
13. T. H. Han, J. M. Fucuto, and J. C. Liao, Nitric Oxide Biol. Chem., **10**, 74 (2004).
14. Q. Li, C. Li, H. K. Mahtani, et al., J. Biol. Chem., **289**, 19917 (2014).
15. A. S. Hurtsen, I. Z. Nilsson, E. M. Dogan, et al., Drug Design, Development & Therapy, **14**, 635 (2020).
16. F. Blasina, L. Vaamonde, F. Silvera, et al., Pulmonary Pharmacol. Ther., **54**, 68 (2019).
17. Yu. P. Vedernikov, P. I. Mordvintsev, I. V. Malenkova, et al., Eur. J. Pharmacol., **211**, 313 (1992).
18. А. Ф. Ванин, Биофизика, **65**, 818 (2020).
19. S. Castro-Gonzalez, M. Colomer-Lluch, and R. Serra-Moreno, AIDS Research and Human Retroviruses, **34**, 9, 739 (2018).
20. Н. Н. Петрищев, О. В. Халепо, Ю. А. Вавиленкова и др., Региональное кровообращение и микроциркуляция, **19**, 3 (2020).
21. М. Ю. Мартынов, А. И. Боголепов и А. Н. Ясмано-ва, Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, **121**, 93 (2021).
22. L. Perico, A. Benigni, F. Casivaghi, et al., Nat. Rev. Nephrol., **17**, 46 (2021).
23. A. K. V. Iyer, Y. Rojansakul, and N. Azad, Nitric Oxide Biol. Chem., **42**, 9 (2014).
24. Y. M. Kim, H. T. Chung, R. L. Symmons, et al., J. Biol. Chem., **275**, 10954 (2000).

Therapeutic Effects of High-Dose Inhaled Nitric Oxide Gas against Post-COVID Syndrome, Diabetes or AIDS

A.F. Vanin*, A.V. Pekshev**, E.V. Pechyonkin***, A.B. Vagapov**, and N.A. Sharapov**

*N.N. Semenov Federal Research Center for Chemical Physics, ul. Kosygina 4, Moscow, 119334 Russia

**N.E. Bauman Moscow State Technical University, 2-ya Baumanskaya ul. 5/1, Moscow, 105005 Russia

***Stavropol State Medical University, ul. Mira 310, Stavropol, 355017 Russia

A therapeutic effect of high-dose nitric oxide gas inhalation (more than 1000 ppm) on patients with post-COVID syndrome, diabetes or AIDS is shown. It has been proposed that nitrosonium cations (NO^+), derivatives of nitric oxide gas, the emergence of which in the blood or organ tissues of patients is related to disproportion reaction of NO molecules, forming a co-ordinate bond with the Fe^{2+} ion, carried by transferrin or entered into the labile (free) iron pool may act as a therapeutic agent. It is quite probable that treatment of HIV infection (as well as the earlier revealed effect of NO gas on the patients with COVID-19) could be provided by the effects of S-nitrosylation of NO^+ cations on thiol groups of viral proteases and host proteins. A beneficial effect of NO^+ cations which emerged in the reaction of NO gas molecules in patients with post-COVID syndrome or diabetes can be also associated with an inhibitory effect of these cations on the thiol-containing proteins that are involved in apoptosis.

Keywords: nitric oxide inhalation, dinitrosyl iron complexes, post-COVID syndrome, diabetes, HIV-infection, "PLASON"