

ПОЧЕМУ ВДЫХАНИЕ ГАЗООБРАЗНОГО ОКСИДА АЗОТА НЕ ВЛИЯЕТ НА СИСТЕМНОЕ АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ У ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ?

© 2023 г. А.Ф. Ванин^{*,#}, А.А. Абрамов^{**}, А.Б. Вагапов^{***}, А.А. Тимошин^{**}, А.В. Пекшев^{***}, В.Л. Лакомкин^{**}, Э.К. Рууге^{**}

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

^{**}Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. Е.И. Чазова Минздрава РФ,
ул. Академика Чазова, 15а, Москва, 121552, Россия

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

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

Поступила в редакцию 24.08.2023 г.

После доработки 24.08.2023 г.

Принята к публикации 20.09.2023 г.

Выяснена причина отсутствия гипотензивного действия газообразного NO, вводимого путем ингаляции в организм животных и человека. Поскольку этот дефект полностью устранялся при одновременной ингаляции NO и внутривенного введения животным (крысам) растворов низкомолекулярных тиолов, сделан вывод, что газообразный NO, попадая через легкие в кровь, циркулирующую в большом круге кровообращения, в результате одноэлектронного окисления превращается в катион нитрозония (NO⁺), не способный оказывать вазодилатирующее и тем самым гипотензивное действие на животных и человека. Связывание NO⁺ с низкомолекулярными тиолами приводит к его включению в S-нитрозотиолы с последующим высвобождением этого нитрозильного агента в форме нейтральных молекул NO, характеризующихся гипотензивной активностью. Образование в крови и тканях органов экспериментальных животных в этих опытах динитрозильных комплексов железа с тиолсодержащими лигандами, которые могли бы вызывать гипотензивный эффект, в этих опытах не обнаружено. Гипотензивное действие ингалируемого NO, обнаруживаемое в легких, могло быть обусловлено проникновением NO через внешнюю стенку сосудов с последующей активацией индуктора вазодилатации и гипотензии — фермента гуанилатциклазы — непосредственно в стенках сосудов.

Ключевые слова: газообразный оксид азота, ингаляция, гипотензия, катион нитрозония, S-нитрозотиолы.

DOI: 10.31857/S0006302923060170, EDN: RLNHSE

В настоящее время возник новый раздел биологии — биология оксида азота (NO) — простейшей молекулы, появляющейся в организме человека и животных ферментативным путем при окислении гуанидинового остатка L-аргинина и функционирующей в качестве одного из эндогенных универсальных регуляторов разнообразных биологических процессов [1]. Столь фундаментальная роль оксида азота делает заманчивой идею использовать экзогенный NO в качестве

агента, который мог бы влиять, например, в качестве лекарственного средства на различные физиологические и биохимические процессы в организме человека и животных. Так, поскольку эндогенный NO способен вызывать вазодилатацию и тем самым оказывать на организм человека и животных гипотензивное действие [2, 3], можно было ожидать что ингаляция человеку и животным газообразного NO (а ингаляция — наиболее реальный способ введения в организм значительного количества этого агента) позволит быстро снимать спазм кровеносных сосудов и тем самым купировать гипертонический криз.

Однако, уже первые исследования влияния ингалируемого NO (iNO) животным показали,

Сокращение: САД — среднее артериальное давление, ДНКЖ-ТСЛ — динитрозильные комплексы железа с тиолсодержащими лигандами, М-ДНКЖ — моноядерная форма динитрозильных комплексов железа, Б-ДНКЖ — биядерная форма динитрозильных комплексов железа.

что предполагаемое действие этого газа обнаруживалось только в легких, т. е. для крови, циркулирующей только в малом, но не в большом круге кровообращения [4, 5]. Такого рода эффект, т. е. отсутствие влияния iNO на системное артериальное давление, был продемонстрирован и при испытаниях газообразного NO на здоровых добровольцах [6].

Можно было предположить, что молекулы NO, проникая через легкие в кровь и связываясь в ней с гемовыми группами гемоглобина, могли в результате этого окисляться до нитрита/нитрата и тем самым «выходить из игры». При этом соответствующее количество гемоглобина, превращаясь в метгемоглобин, также «выходило из игры». Испытания на добровольцах показали, что, действительно, при небольшой, не более 200–300 ppm, концентрации NO в газовом потоке практически весь вдыхаемый добровольцем iNO связывался с гемоглобином с последующим превращением в нитрит/нитрат, тем самым в крови не оставалось свободных молекул NO которые могли бы, активируя гуанилатциклазу в стенках сосудов, вызвать расслабление последних и тем самым снижение среднего артериального давления (САД). Такого рода ситуация изменялась при повышении концентрации iNO в газовом потоке до 1000–2000 ppm, когда количество NO, выдыхаемого за 15 мин добровольцем, начинало существенно, (более чем в два раза) превосходить количество NO, связавшегося с гемоглобином, т. е. примерно такое же количество этого агента «застревало» в организме человека, превратившись, очевидно, в другое соединение [6].

Цель настоящего исследования состояла в том, чтобы разобраться, во что превращаются в этом случае молекулы iNO, теряя способность не улечиваться из организма вместе с выдыхаемым воздухом?

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалы. В экспериментах использовали восстановленный глутатион, L-цистеин, N-ацетил-L-цистеин и диэтилдитиокарбамат (все реактивы — от Sigma, США).

Получение NO-содержащего газового потока. Поток газообразного NO, использовавшиеся для ингаляции крыс линии Вистар, получали на серийных аппаратах «ПЛАЗОН» (ТУ 9444-001-96571701-2007, зав. №№ 2450 и 492, произведены ООО «ЦВТМ при МГТУ имени Н.Э. Баумана» (Москва).

Формирование NO-содержащих газовых потоков осуществляли из атмосферного воздуха манипуляторами — плазмохимическими генераторами NO, конструкция которых описана в публикациях [6, 7]. Для измерения параметров NO-

содержащей газовой среды при ингаляционном действии использовали газовый анализатор ОП-ТИМА 7 производства компании MRU GmbH (Германия), позволяющий измерять в газовых потоках температуру в диапазоне 0–650°C с погрешностью 1%, а также содержание оксида азота и диоксида азота в диапазоне соответственно 0–5000 ppm и 0–1000 ppm с погрешностью 5%.

Ингаляция NO крысам. Ингаляцию крыс осуществляли газовым потоком с концентрацией NO 1000 ppm в течение 15–20 мин при температуре 38°C путем подачи потока NO через шприц в носовую полость животного.

ЭПР-измерения на крови и органах крыс. Спектры ЭПР замороженных препаратов крови, легких, печени и почек крыс регистрировали на радиоспектрометре Varian 109E (Varian, США) в X-диапазоне при 77 К. Образцы крови и ткани органов перед замораживанием помещали в ампулы диаметром 4 мм с последующим быстрым замораживанием в жидком азоте. Оценку концентрации парамагнитных центров, ответственных за ЭПР сигнал, проводили методом двойного интегрирования с использованием в качестве стандарта замороженный раствор М-ДНКЖ с глутатионом с известной концентрацией комплексов.

Определение среднего артериального давления у крыс, характерного для крови, циркулирующей в большом круге кровообращения, проводили по методике, описанной в работе [6].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Главный результат работы состоит в следующем. В дополнение к уже известному факту отсутствия какого-либо влияния iNO на САД [4–6], полученному нами в опытах на крысах (рис. 1), мы обнаружили, что при одновременном введении этим животным iNO (путем его ингаляции) и различных тиолов (путем их внутривенного введения) мгновенно начиналось снижение САД. После прекращения ингаляции iNO сразу же наблюдалось восстановление САД. Этот эффект иллюстрируется на рис. 2, полученном в такого рода эксперименте, когда в качестве тиола животному вводили глутатион (в дозе 6.4 мкмоль на кг массы животного). Такой же результат был получен при использовании других тиолсодержащих соединений — N-ацетил-L-цистеина или L-цистеина.

Можно было предположить, что отсутствие гипотензивного эффекта при введении крысам только одного iNO было обусловлено поступлением из легких в кровь, циркулирующую в большом круге кровообращения, недостаточного количества этого агента. Это предположение полностью снимается регистрацией в крови опытных крыс интенсивного сигнала ЭПР нитрозильных комплексов гемоглобина (рис. 3, спектр 1). Его

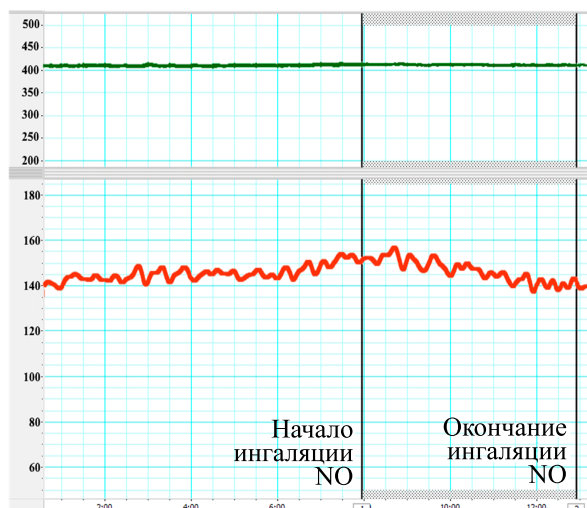


Рис. 1. Сохранение среднего артериального давления у крысы при 15 мин ингаляции ей газообразного NO при концентрации этого газа в потоке, равной 1000 ppm. По оси абсцисс — время эксперимента в минутах. Верхний график — число сердечных сокращений, уд/мин, нижний график — САД, мм рт. ст.

интенсивность соответствовала включению в эти комплексы до 0.1 мМ NO, что характеризовало стационарный уровень нитрозильных комплексов гемоглобина в организме крыс. Этот уровень должен был определяться с одной стороны поступлением NO в эритроциты с последующим его связыванием с гемоглобином, а с другой стороны — эффективным необратимым окислением связанного с гемовыми группами NO в нитрит/нитрат с одновременным переходом этих групп в мет-форму.

В принципе, об уровне этих форм, т.е. об уровне мет-гемоглобина можно было судить по снижению степени насыщения крови кислородом. Такая оценка была проведена в работе [6] при 15-минутной ингаляции добровольцев потоком газообразного NO с концентрацией 1000 ppm. Насыщение крови кислородом снижалось при этом на 8–9%. Отсюда следовало, что не менее 8–9% гемовых групп в гемоглобине добровольцев должно было связаться с NO. Согласно работе [6], этот уровень был в 2 раза ниже общего количества NO, поглощенного организмом добровольцев. Другая половина NO превращалась в неизвестное вещество — вещество X, не способное улетучиваться из организма добровольцев с выдыхаемым воздухом и не способное оказывать на них гипотензивное действие.

Есть основание предполагать, что такое же вещество появлялось в организме крыс в наших опытах. Появление у него способности вызывать гипотензию при дополнительном, наряду с ингаляцией iNO, внутривенном введении в кровь животных тиолов, означает, что, реагируя с тиолами, соединение X либо снова превращалось NO, либо в соединение, способное выступать в качестве донора NO — агента, вызывающего расслабление сосудов и тем самым на уровне организма — эффект гипотензии. Характерно, что одновременно с этим резко усиливался сигнал ЭПР нитрозильных комплексов гемоглобина (спектр 2 на рис. 3), очевидно, в результате повышения уровня NO в крови крыс.

Современные представления о химических превращениях NO в организме животных и человека с высокой долей вероятности позволяют предположить, что такими донорами NO могли быть либо S-нитрозотиолы с наиболее характер-

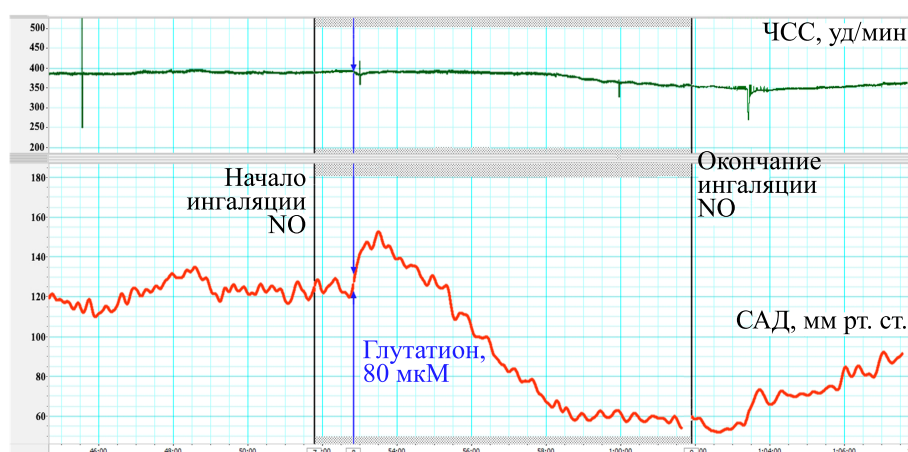


Рис. 2. Изменение системного артериального давления у крысы при ингаляции газового потока NO при концентрации 1000 ppm с одновременным внутривенным введением животному 6.4 мкмольа глутатиона на кг веса животного, соответствующем 80 мкМ глутатиона на 1 л крови крысы. По оси абсцисс — время эксперимента в минутах. Верхний график — число сердечных сокращений, уд/мин, нижний — САД, мм рт. ст.

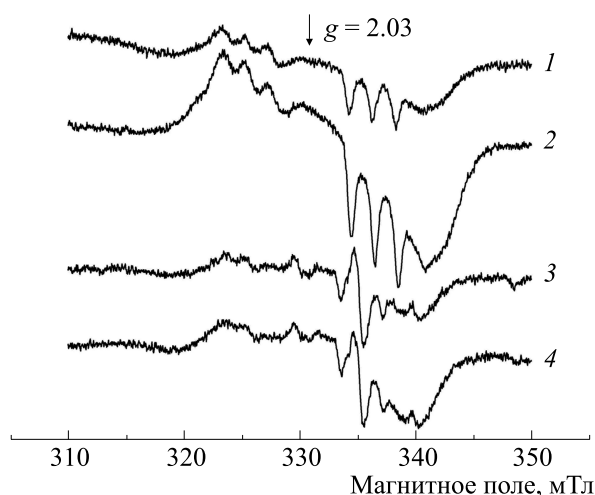


Рис. 3. Спектры ЭПР крови крысы после ингаляции ей в течение 15 мин газового потока iNO с концентрацией 1000 ppm (спектр 1, препарат 1), с одновременным внутривенным введением ей глутатиона в дозе 6,4 мкмоль на кг веса животного (спектр 2, препарат 2). Спектры 3 и 4 зарегистрированы в препаратах 1 и 2 после их выдерживания в 100 мМ растворе диэтилдитиокарбамата. Спектры зарегистрированы при температуре 77 К.

ной для них резонансной структурой $RS^- - NO^+$ [8, 9], либо динитрозильные комплексы железа с тиолсодержащими лигандами (ДНКЖ-ТСЛ) с наиболее характерными для их моно-(М-ДНКЖ) и биядерной (Б-ДНКЖ) форм резонансными структурами (соответственно $[(RS^-)_2Fe^{2+}(NO)(NO^+)]^+$ и $[(RS^-)_2Fe^{2+}_2(NO)_2(NO^+)_2]^{2+}$ [9–12]). М-форма ДНКЖ-ТСЛ парамагнитна и характеризуется сигналом ЭПР с $g_{cp} = 2.03$ ($g_{\perp} = 2.04$, $g_{\parallel} = 2.014$) [12]. Такой сигнал как в спектре ЭПР крови, так и в спектрах ЭПР органов крыс (легких, печени, почках и сердце), наложенных на сигнал ЭПР нитрозильных комплексов гемоглобина, обнаружить не удалось. Поскольку, как показали соответствующие оценки, предельная чувствительность радиоспектрометра для такого обнаружения составляла 0,5 мкМ М-ДНКЖ-ТСЛ, концентрация этих комплексов в указанных биопрепаратах (если бы они и возникали в них) не превышала этой величины. В соответствии с данными, приводимыми в работе [11], при такой концентрации М-ДНКЖ-ТСЛ не могли инициировать значительного снижения САД, приведенного на рис. 2.

Аналогичное заключение можно было сделать и в отношении Б-ДНКЖ-ТСЛ, которые, как и М-ДНКЖ-ТСЛ, могли возникать в крови и органах крыс [13]. Эти исходно диамагнитные комплексы можно было бы также выявить методом

ЭПР, проводя их обработку производными диэтиокарбамата, например, диэтилдитиокарбаматом (формула $(C_2H_5)_2N-CS_2$). В ходе разрушения этим соединением Б-ДНКЖ-ТСЛ диэтилдитиокарбамат перехватывал бы на себя железомононитрозильную группу из железодинитрозильных фрагментов Б-ДНКЖ с образованием мононитрозильных комплексов железа с диэтилдитиокарбаматом, характеризующихся сигналом ЭПР с $g_{\perp} = 2.045$, $g_{\parallel} = 2.020$ и триплетной сверхтонкой структурой при $g_{\perp}$ [13]. Поскольку в этом случае такого сигнала ЭПР в препарате крови, обработанном диэтилдитиокарбаматом, обнаружить не удалось (рис. 3. спектры 3 и 4), говорить о появлении в крови Б-ДНКЖ-ТСЛ как индуктора гипотензии также нет основания, так что единственной причиной обнаруженного у крыс эффекта гипотензии могло быть только появление в их крови соответствующих $RS-NO$.

Последние в присутствии добавленных в кровь тиолов могли возникать только при связывании тиолов с катионами нитрозония (NO^+) [8, 14] – продуктами одноэлектронного окисления нейтральных молекул NO, т. е. газообразного оксида азота, поступавшего через легкие в кровь животных. Судя по тому, что САД начинало быстро восстанавливаться у этих животных после прекращения NO-ингаляции, возникшие перед этим $RS-NO$ быстро распадались, очевидно, с высвобождением NO, что и обеспечивало эффект гипотензии.

Отсутствие сколько-нибудь заметного снижения САД при интенсивной iNO-ингаляции (рис. 1) в отсутствие тиолов однозначно свидетельствует о полном исчезновении попадающих в кровь молекул NO. Как следует из вышеизложенного, это исчезновение, очевидно, было обусловлено одноэлектронным окислением этих молекул – их превращением в соединение X–катионы NO^+ . Последние снова могли превратиться в NO после связывания с тиолами, способными высвобождать его в организме животных и человека. В отсутствие тиолов при сохранении нейтрального значения pH крови катионы нитрозония должны были необратимо в результате гидролиза превращаться в анионы нитрита (NO_2^-) [14].

Каким же образом NO в крови мог превращаться в NO^+ ? Такое превращение может реализоваться по двум механизмам. Во-первых, окисление NO до NO_2 с последующим связыванием последнего с NO должно было приводить к образованию триоксида азота N_2O_3 с резонансной структурой $NO^+ - NO_2^-$, способной в качестве донора NO^+ S-нитрозировать тиолы. Во-вторых, одноэлектронное окисление NO могло в крови

реализоваться в результате реакции восстановительного нитрозирования, т. е. при взаимодействии NO с комплексами Fe^{3+} и Cu^{2+} , входящими в состав белков крови — соответственно трансферрином и церулоплазмином. При этом взаимодействии ионы железа и меди могли окислять NO до NO^+ с последующим образованием мононитрозильных аддуктов $\text{Fe}^{2+}\text{—NO}^+$ и $\text{Cu}^+\text{—NO}^+$. Последующая их реакция с ионами гидроксидов или тиолами и должна была приводить к образованию соответственно анионов нитрита или RS—NO .

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенные исследования позволяют с большой долей вероятности утверждать, что основной причиной того, что ингаляция газообразного NO как животным, так и добровольцам не приводит к заметному снижению у них САД, является быстрое одноэлектронное окисление молекул NO в циркулирующей крови до их катионной формы. Таким образом вместо молекул NO, способных активировать в стенках сосудов индуктор вазодилатации и гипотензии — гуанилатциклазу, появляются неактивные в этом отношении катионы нитрозония и анионы нитрита, что и приводит к снятию эффекта гипотензии.

Иная ситуация реализуется, очевидно, при контакте iNO с тканью легкого. В этом органе молекулы iNO поступают в кровеносные сосуды с их внешней стороны, так что они могут непосредственно воздействовать на гуанилатциклазу в стенках сосудов, что и должно приводить к эффектам вазодилатации и снижению артериального давления в легких, т. е. в малом круге кровообращения. Вместе с тем проникновение iNO в ткань сосудов должно было привести к появлению в легких М- и Б-ДНКЖ-ТСЛ, как стабилизаторов NO и индукторов гипотензии. Спрашивается, почему в наших опытах не удалось обнаружить эти комплексы? Не исключено, что они могли исчезать в результате воздействия анионов супероксида на включенные в ДНКЖ молекулы NO [15]. Этот распад должен был в соответствии с приведенными выше резонансными структурами М- и Б-ДНКЖ-ТСЛ приводить к высвобождению из них катионов нитрозония. Часть этих катионов могла необратимо превратиться в анионы нитрита, а другая часть — из-за наличия в ткани сосудов низкомолекулярных тиолов включиться в соответствующие RS—NO , которые и могли вызывать вазодилатацию и тем самым снижение артериального давления в легких.

В соответствии с данными, приводимыми в работах [16–19], катионы нитрозония и могут избирательно оказывать негативное, токсическое действие на нормальные и опухолевые клетки,

бактерии и вирусы. Речь идет о работах, в которых было показано, что катионы нитрозония, высвобождающиеся под действием производных дитиокарбамата из М- и Б-ДНКЖ-ТСЛ, способны были подавлять пролиферацию коронавируса SARS-CoV-2 в организме сирийских хомячков [16], оказывать цитотоксическое действие на культуры фибробластов и опухолевых клеток BCF-7 [17, 18], а также на бактерии *Escherichia coli* [19]. Если, действительно, ингаляция iNO в организм человека и животных приводит к появлению в циркулирующей крови катионов нитрозония, по крайней мере их часть, избежавшая превращения в анионы нитрита, может оказывать на человека и животных благоприятное действие в качестве агентов, подавляющих пролиферацию патогенных вирусов и бактерий. В пользу этого предположения свидетельствует лечебное действие ингаляции газообразным NO на пациентов, больных ковидом, носителей ВИЧ, а также на пациентов с постковидным синдромом [7, 20].

Не исключено, что гидролиз части катионов нитрозония в крови, мог конкурентно подавляться представленными в ней ионами хлора, образующими с катионами нитрозония нитрозохлориды ($\text{NO}^+\text{—Cl}^-$). Последние, как незаряженные молекулы, проникая сквозь клеточные мембраны, могут во внутриклеточном пространстве как доноры NO^+ S-нитрозировать тиолы. В результате клетки и ткани могут подвергаться действию как катионов NO^+ , высвобождающихся из нитрозохлорида, так и молекул NO, высвобождающихся из образующихся S-нитрозотиолов (RS—NO). Такого рода превращения, связанные с образованием в крови нитрозохлорида, насколько нам известно, до сих пор не исследовались.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 23-74-00009).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Эксперименты с крысами проводились в строгом соответствии с законодательством Российской Федерации и положениями «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях» (Страсбург, 18, III.1986). Неукоснительно соблюдались положения Руководства по уходу и использованию лабораторных животных

(Вашингтон, округ Колумбия, 2011) и другие нормы международного права, регулирующие содержание и использование лабораторных животных с точки зрения гуманного обращения с животными и их рационального использования. Экспериментальный протокол исследования был одобрен комиссией по биоэтике ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. академика Е.И. Чазова» МЗ РФ (регистрационный номер протокола заседания № ЛЭПС/18.07.23 от 18 июля 2023г.)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. L. J. Ignarro, *Nitric oxide biology and pharmacology* (Acad. Press, Zurich, Switzerland, 2000).
2. S. S. Gross and M. S. Wolin, *Annu. Rev. Physiol.*, **57**, 737 (1995).
3. C. F. Nathan and D. J. Stuehr, *J. Natl. Cancer Inst.*, **82**, 726 (1990).
4. C. Frostell, M. D. Fratacci, J. C. Wain, et al., *Circulation*, **83**, 2038 (1991).
5. R. Rossaint, U. Pison, H. Gerlach, et al., *Eur. Heart J.* **14** (Suppl. 1), 193 (1993).
6. А. Ф. Ванин, А. В. Пекшев, А. Б. Вагапов и др., *Биофизика*, **66** (1), 183 (2021).
7. Е. В. Печёнкин, А. В. Коврижкин, А. В. Пекшев и др., *Биофизика*, **67**, 1251 (2022).
8. B. M. Gaston, J. Carver, A. Doctor, et al., *Mol. Intervention*, **3**, 253 (2003).
9. T. Liu, M. Zhang, M. H. Terry, et al., *Mol. Pharmacol.*, **93**, 427 (2018).
10. А. Л. Клещев, П. И. Мордвинцев и А. Ф. Ванин, *Studia Biophys.*, **105**, 93 (1985).
11. V. L. Lakomkin, A. F. Vanin, A. A. Timoshin, et al., *Nitric Oxide Biol. Chem.*, **16**, 413 (2008).
12. A. F. Vanin, *Dinitrosyl Iron Complexes as a "Working Form" of Nitric Oxide in Living Organisms* (Cambridge Scholar Publ., Cambridge, 2019).
13. V. D. Mikoyan, E. N. Burgova, R. R. Borodulin, et al., *Nitric Oxide Biol. Chem.*, **62**, 1 (2017).
14. D. L. H. Williams, *Nitrosation Reactions and the Chemistry of Nitric Oxide* (Elsevier, Amsterdam, 2004).
15. K. B. Shumaev, A. A. Gubkin, V. A. Serezhenkov, et al., *Nitric Oxide Biol. Chem.*, **18**, 37 (2008).
16. А. В. Шиповалов, А. Ф. Ванин, О. В. Пьянков и др. *Биофизика*, **67**, 938 (2022).
17. S. Khan, M. Kayahara, U. Joashi, et al., *J. Cell Sci.*, **110**, 2315 (1997).
18. A. F. Vanin, V. A. Tronov, R. R. Borodulin, et al., *Cell Biochem. Biophys.*, **79**, 93 (2021).
19. А. Ф. Ванин, Д. И. Телегина, В. Д. Микоян и др. *Биофизика*, **67**, 938 (2022).
20. А. Ф. Ванин, А. В. Пекшев, Е. В. Печёнкин и др. *Биофизика*, **68**, 114 (2023).

Why Gaseous Nitric Oxide Inhalation Does Not Influence on Systemic Arterial Pressure in Human and Animal Organisms?

A.F. Vanin*, A.A. Abramov, A.B. Vagapov***, A.A. Timoshin**, A.V. Pekshev***, V.L. Lakomkin**, and E.K. Ruuge****

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

**E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Ministry of Health of the Russian Federation, ul. Akademika Chazova 15a, Moscow, 121552 Russia

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

The reason has been elucidated why gaseous nitric oxide inhalation does not produce hypotensive effect in human and animal organisms. The defect was completely removed when low molecular thiol solutions were added by intravenous pathway simultaneously with gaseous NO inhalation into the animals (rats). The proposition was made that gaseous NO molecules including through the lungs into the circulation of the blood are transformed as a result of one-electron mechanism oxidation into nitrosonium cation (NO⁺) which are not capable of vasodilating and thereby hypotensive action on men and animals. NO⁺ cation binding with low molecular thiols results in the S-nitrosothiol (RS-NO) formation with following release of the nitrosyl component from the RS-NO in the form of neutral NO molecule characterized with hypotensive activity. The formation of another NO donor — dinitrosyl iron complexes with thiol-containing ligands did not occur in the animals. Hypotensive action observed in lungs could be determined by gaseous NO penetration through external vascular wall followed by the activation of vasodilation and hypotensia inductor — guanylate cyclase enzyme immediately inside of vascular walls.

Keywords: gaseous nitric oxide, inhalation, hypotensia, nitrosonium cation, S-nitrosothiols