

УДК 577.3

## СЛАБОВЫРАЖЕННОЕ ТОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ДИНИТРОЗИЛЬНЫХ КОМПЛЕКСОВ ЖЕЛЕЗА ПРИ ИНГАЛЯЦИИ СИРИЙСКИХ ХОМЯЧКОВ В КАМЕРЕ NOSE-ONLY

© 2025 г. С.В. Аньков\*., А.В. Шиповалов\*\*, К.С. Богатищева\*, Н.А. Жукова\*, А.Ф. Ванин\*\*\*, Н.А. Ткачев\*\*\*, О.В. Пьянков\*\*, Н.Б. Асанбаева\*, Е.Г. Багрянская\*

\*Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН,  
просп. Академика Лаврентьева, 9, Новосибирск, 630090, Россия

\*\*Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора РФ,  
Кольцово, Новосибирск, 630559, Россия

\*\*\*Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н.Н. Семёнова РАН,  
ул. Косыгина, 4, Москва, 119991, Россия

#E-mail: sergey.ankov42@gmail.com

Поступила в редакцию 10.11.2024 г.

После доработки 13.02.2025 г.

Принята к публикации 19.02.2025 г.

Методами общего и биохимического анализа крови и гистологического анализа легких, печени, сердца и почек сирийских хомячков проверено, не приводит ли к негативным, токсическими эффектам на уровне целого организма аэрозольная обработка этих животных биядерными динитрозильными комплексами железа с глутатионом, самими по себе или с последующей аналогичной обработкой тех же животных диэтилдитиокарбаматом, а также аэрозольная обработка сирийских хомячков динитрозильными комплексами железа с меркаптосукцинатом. Обнаруженное слабовыраженное, обратимое токсическое последствие в виде нефротоксичности такой обработки позволяет утверждать, что такое воздействие, обеспечивающее подавление ковидной инфекции у этих животных, обусловлено избирательным *in vivo* действием динитрозильных комплексов железа и диэтилдитиокарбамата на вирус SARS-CoV-2, не затрагивающим другие ткани и органы животного.

*Ключевые слова:* SARS-CoV-2, динитрозильные комплексы железа с глутатионом, динитрозильные комплексы железа с меркаптосукцинатом, диэтилдитиокарбамат натрия.

DOI: 10.31857/S0006302925030103, EDN: KTEZXV

Ранее в работах [1, 2] мы показали, что ингаляция аэрозольной формы растворов биядерных динитрозильных комплексов железа (Б-ДНКЖ) с глутатионом (GSH) в качестве тиолсодержащего лиганда приводила к небольшому ослаблению репликации вируса SARS-CoV-2 в носовой полости и легких сирийских хомячков, инфицированных этим вирусом (по результатам ПЦР-анализа и титрования вируса в указанных тканях). Этот эффект резко усиливался, если через час после Б-ДНКЖ с глутатионом проводили ингаляцию животным аэрозольного раствора диэтилдитиокарбамата натрия (ДЭТК). Обнаруженное ослабление репликации вируса объясняется исходя из полученных ранее данных о способности

Б-ДНКЖ с тиолсодержащими лигандами выступать в качестве доноров катионов нитрозония ( $\text{NO}^+$ ), оказывающих цитотоксическое действие на клетки и ткани. Было предположено, что катионы  $\text{NO}^+$  оказывают токсическое действие на вирусы SARS-CoV-2, вызывая S-нитрозирование критически важных для репликации вирусов тиолсодержащих белков и тем самым подавляя их биологическую активность. Усиление этого эффекта в присутствии ДЭТК было обусловлено распадом под действием этого агента Б-ДНКЖ, приводящим к включению нейтральных молекул  $\text{NO}$ , высвобождающихся из Б-ДНКЖ, в устойчивые мононитрозильные комплексы железа с ДЭТК, и высвобождением  $\text{NO}^+$  в свободной форме.

Было также показано, что Б-ДНКЖ с меркаптосукцинатом (MSH), менее устойчивые, чем Б-ДНКЖ с глутатионом, и тем самым способные

*Сокращения:* Б-ДНКЖ – биядерные динитрозильные комплексы железа, GSH – глутатион, ДЭТК – диэтилдитиокарбамат натрия, MSH – меркаптосукцинат.

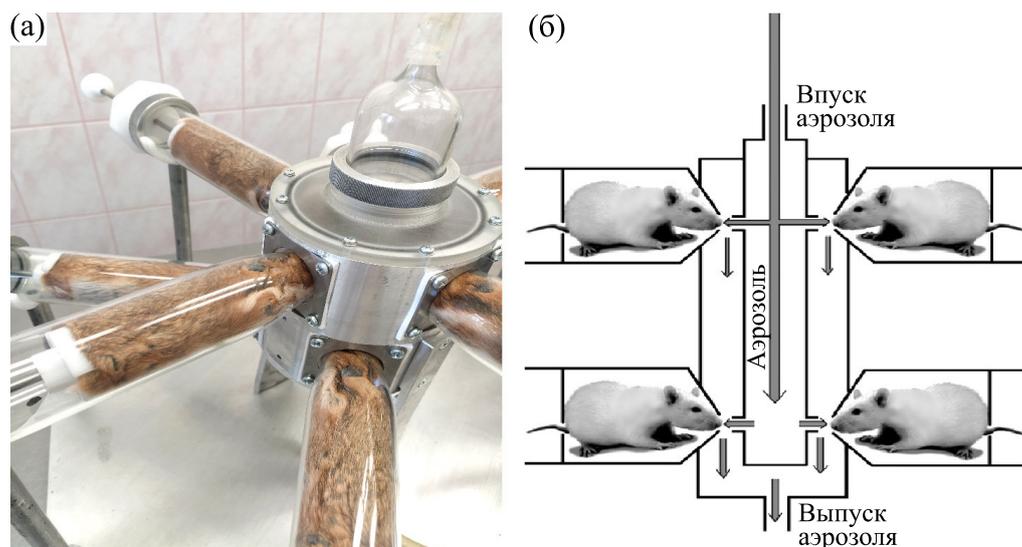


Рис. 1. (а) – Nose-only-камера для аэрозольного введения соединений, (б) – общая схема аэрозольной камеры.

эффективно сами по себе высвобождают катионы  $\text{NO}^+$ , также способны были заметно подавлять репликацию вируса SARS-CoV-2 в организме сирийских хомячков.

В связи с этим встает вопрос, сколь избирательно Б-ДНКЖ с тиолсодержащими лигандами, в особенности в присутствии ДЭТК, способны были оказывать токсическое действие именно на вирусы SARS-CoV-2, не оказывая такое действие на организм животных в целом. Для ответа на этот вопрос в настоящей работе определено влияние аэрозольной формы этих агентов на общие и биохимические показатели крови здоровых сирийских хомячков, а также проведен гистологический анализ легких, почек, печени и сердца этих животных.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

**Материалы.** В работе были использованы органические компоненты от компании Sigma (США): восстановленный глутатион (GSH), меркаптосукцинат (MSH) и диэтилдитиокарбамат натрия (ДЭТК).

**Тестируемые соединения.** Биядерные динитрозильные комплексы железа с тиолсодержащими лигандами были синтезированы в Федеральном исследовательском центре химической физики им. Н.Н. Семенова РАН и Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН. В исследовании было оценено токсическое действие трех соединений: Б-ДНКЖ-GSH – биядерного динитрозильного комплекса железа с глутатионовым лигандом и Б-ДНКЖ-MSH – биядерного динитрозильного комплекса железа с

меркаптосукцинатом; а также ДЭТК, вводившегося животным после Б-ДНКЖ-GSH.

**Модельные животные.** В эксперименте использовали самцов аутбредных сирийских хомячков (*Mesocricetus auratus*) с массой тела 80–100 г. Животные были получены из питомника ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора РФ. Животные содержались в стандартных условиях, по 4 особи в клетке, при соблюдении светового режима (день-ночь по 12 ч) и свободном доступе к воде и корму, с использованием в качестве подстилки древесных опилок. Всего в исследовании использовано 32 животных, разделенных на 4 группы по 8 особей (3 опытных группы и 1 контрольная).

**Введение соединений.** Аэрозольное введение препаратов проводили в nose-only-камере в течение 10 мин дважды в день в течение 5 дней. Первая (контрольная) группа в течение 10 мин получала ингаляции воздуха, вторая группа – Б-ДНКЖ-MSH, третья группа – Б-ДНКЖ-GSH и четвертая группа – 10 мин Б-ДНКЖ-GSH, а затем 10 мин ДЭТК.

Рабочий расход воздуха через камеру составлял 10 л/мин. В стаканы-держатели камеры одновременно помещали 8 животных. Аэрозоль получали компрессорным небулайзером «Омрон» с расходом воздуха 6 л/мин. В распылитель заливали 10 мл 10 мМ водного раствора препарата.

**Исследование токсического действия.** Перед началом эксперимента под внутримышечным наркозом ксилазина (2%, 100 мкл) у всех особей был проведен забор крови инсулиновым шприцем из межзубной щели для проведения общего анализа крови и оценки биохимических показателей. По окончании аэрозольного введения 4 особи из каждой группы были выведены из экс-

перимента для забора крови и органов. Оставшиеся животные были выведены из эксперимента через неделю после окончания ингаляций.

Общий анализ крови проводили на гемолитизаторе BC-2800 Vet (Mindray, Китай), объем анализируемой пробы крови (20 мкл) помещали в дилуэнт. Исследовали следующие показатели (в скобках приведены условное название показателя и единицы его измерения): лейкоциты (WBC,  $\times 10^9/\text{л}$ ), лимфоциты (Lymph#,  $\times 10^9/\text{л}$ ; Lymph, %), моноциты (Mon#,  $\times 10^9/\text{л}$ ; Mon, %), гранулоциты (Gran#,  $\times 10^9/\text{л}$ ; Gran, %), эритроциты (RBC,  $\times 10^{12}/\text{л}$ ), гемоглобин (HGB, г/л), гематокрит (HCT, %), средний объем эритроцитов (MCV, фл), среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH, пг), средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC, г/л), индекс распределения эритроцитов (RDW, %), тромбоциты (PLT,  $\times 10^9/\text{л}$ ), средний объем тромбоцитов (MPV, фл), показатель гетерогенности тромбоцитов (PDW), тромбоцит (PCT, %).

Для оценки биохимических показателей у животных забирали кровь, центрифугировали при 3000 об/мин в течение 15 мин и отделяли сыворотку. В сыворотке определяли холестерин (ХОЛ, ммоль/л), триглицериды (ТГ, ммоль/л), общий белок (ОБ, г/л), глюкозу (ГЛЮ, ммоль/л), лактат (ммоль/л), липопротеины высокой плотности (ЛПВП, ммоль/л), липопротеины низкой плотности (ЛПНП, ммоль/л), креатинфосфокиназу (КФК, Ед/л), щелочную фосфатазу (ЩФ, Ед/л), аспаратаминотрансферазу (АСТ, Ед/л) и аланинаминотрансферазу (АЛТ, Ед/л). Для определения показателей использовали стандартные диагностические наборы («Вектор-Бест», п. Кольцово Новосибирской области) и спектрофотометр Multiskan Ascent (Thermo Scientific, США).

Для установления токсического действия соединений проводили гистологический анализ легких, почек, печени и сердца. Органы фиксировали в забуференном растворе формалина и подвергали стандартной обработке на гистологическом комплексе MIKROM (Carl Zeiss, Германия) с последующей заливкой в парафиновые блоки. Срезы толщиной 3–4 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. Анализ проводили методом световой микроскопии в проходящем свете на микроскопе Axioskop 40 (Carl Zeiss, Германия).

**Статистическая обработка данных.** Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы Statistica 8.0 (StatSoft, США) с применением критерия Манна–Уитни для оценки достоверности различий. Данные представлены в формате: среднее значение  $\pm$  стандартная ошибка среднего.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Токсическое действие соединений исследовали относительно контрольной группы, а также проводили сравнение с показателями крови до начала эксперимента. Оценка проводилась по общему анализу крови, биохимическим показателям крови и гистологическому анализу органов.

**Общий анализ крови.** На рис. 2 приведены результаты общего анализа крови животных до начала эксперимента. Показатели значений находились в пределах нормы, без признаков наличия патологий у особей.

На рис. 3 приведены результаты общего анализа крови особей, выведенных из эксперимента сразу после окончания недели ингаляции. У экспериментальных групп наблюдалось увеличение количества тромбоцитов, сдвиг лейкоцитарной формулы в сторону увеличения процентного содержания моноцитов, а также увеличение гематокрита, тромбоцита и гетерогенности тромбоцитов относительно значений до начала эксперимента. Однако данные показатели находились на уровне физиологической нормы. Причиной изменения показателей общего анализа крови может быть нахождение животных в ингаляционной камере.

Рис. 4 демонстрирует показатели крови животных через неделю после завершения эксперимента. У экспериментальных групп наблюдался сдвиг лейкоцитарной формулы в сторону увеличения процентного содержания гранулоцитов и моноцитов, но в относительных числах показатели остались в рамках нормы.

**Биохимическое исследование крови.** Результаты анализа биохимических показателей крови представлены на рис. 5–7. По окончании недельного введения аэрозолей все четыре группы показали статистически незначимое увеличение показателей креатинфосфокиназы относительно значений до начала эксперимента, причем у экспериментальных групп это повышение было больше, чем у контрольной. Также у всех групп наблюдалось небольшое увеличение количества аспаратаминотрансферазы, при этом показатель оставался на уровне физиологической нормы.

Как видно из рис. 7, через неделю после окончания эксперимента наблюдалось значительное увеличение креатинфосфокиназы и аспаратаминотрансферазы относительно значений до начала эксперимента во всех четырех группах, в том числе и в контрольной.

**Гистологическое исследование.** При проведении гистологического исследования в контрольных группах животных отмечались преимущественно гемодинамические нарушения. Легкие животных имеют типичное строение. На фоне физиологического полнокровия слизистая оболочка долевых бронхов выстлана высоким призматическим эпителием.

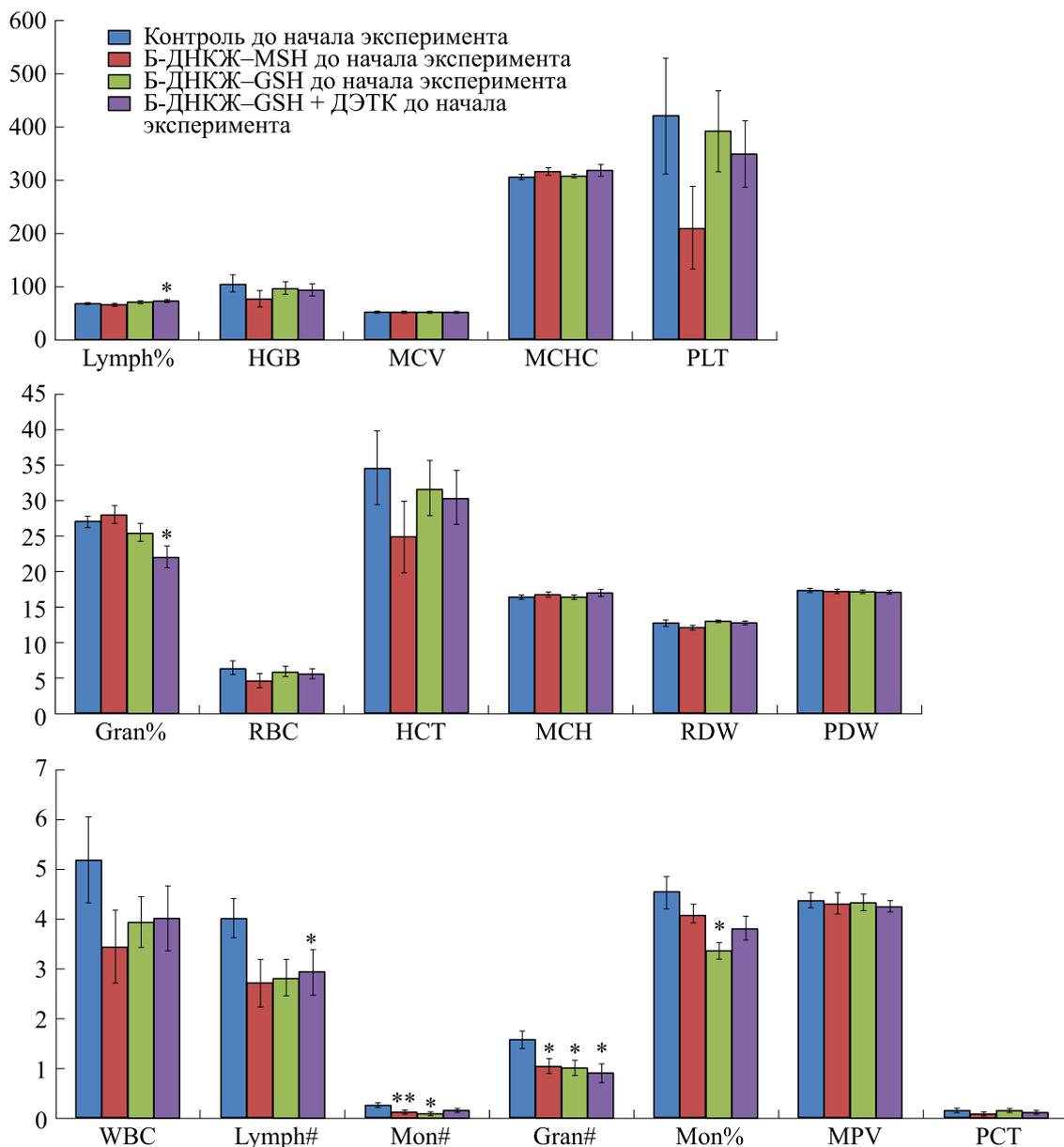


Рис. 2. Показатели общего анализа крови до начала эксперимента; \* – различия достоверны по отношению к контролю ( $P < 0.05$ ), \*\* – различия достоверны по отношению к контролю ( $P < 0.005$ ).

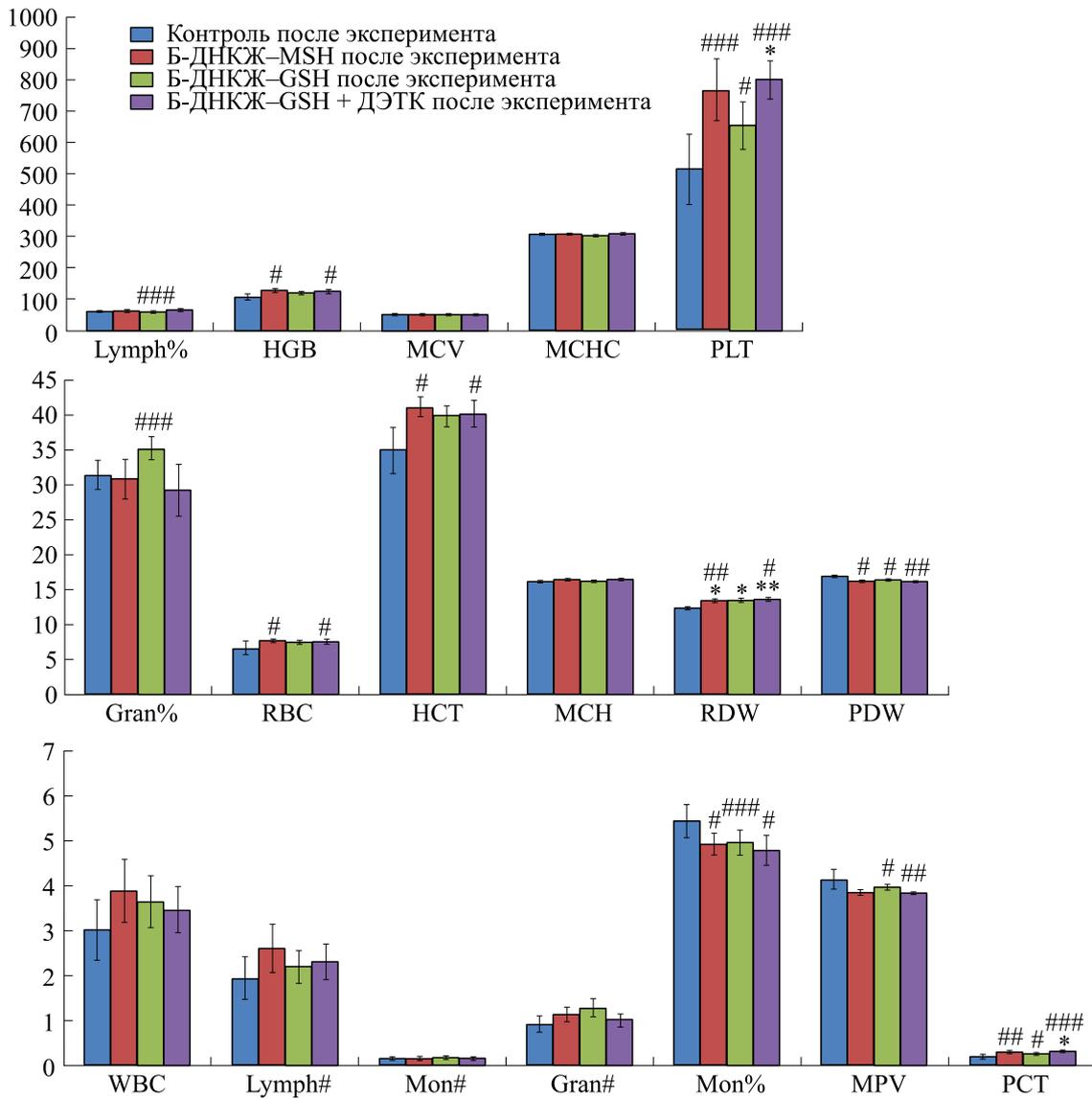
матическим эпителием, подслизистый слой слабо выражен, мышечная оболочка образована гладкомышечными волокнами, адвентиция – плотной волокнистой соединительной тканью. Межальвеолярные перегородки тонкие. В мелких бронхах наблюдается выраженная складчатость слизистой, в просветах их выявляются слушленные эпителиоциты, единичные лейкоциты. Просветы терминальных бронхов и альвеол без признаков эмфизематозного расширения (рис. 8).

Архитектоника печени сохранена, желчные капилляры, вены и артерии имели типичное строение, а дистрофические изменения в гепато-

цитах, патологическая инфильтрация, некрозы и фиброз не выявлены (рис. 9). В синусоидах определялись купферовские клетки без признаков повышенной активности и единичные мононуклеарные лейкоциты.

В почках наблюдалось очаговое полнокровие сосудов. Клубочки несколько увеличены в объеме, петли капилляров расширены, полнокровны, базальная мембрана утолщена. Субкапсулярное пространство незначительно сужено (рис. 10).

В эпителиоцитах проксимальных и дистальных канальцев, собирательных трубочек выраженных изменений не наблюдалось. В интерсти-

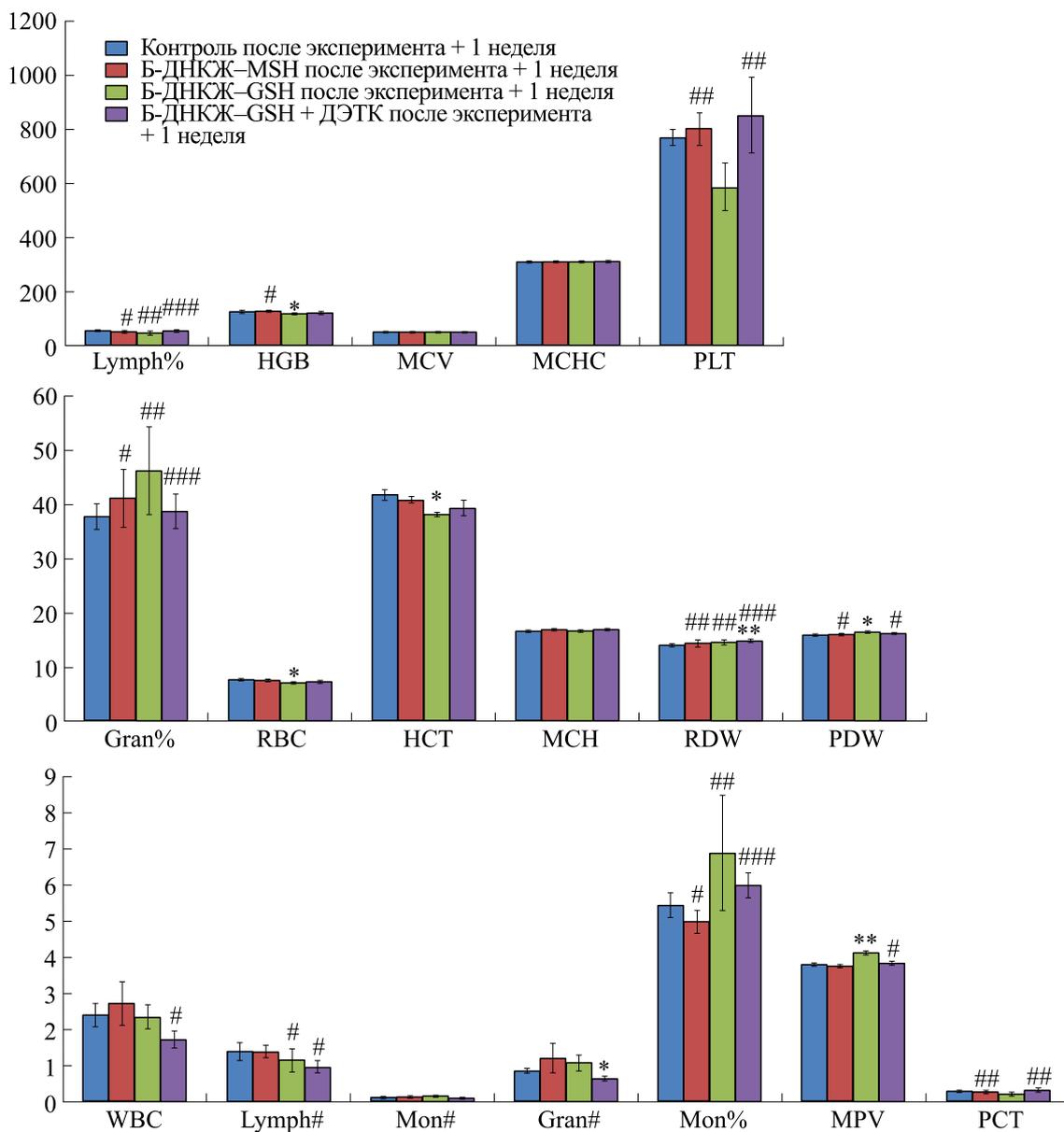


**Рис. 3.** Показатели общего анализа крови после эксперимента; \* – различия достоверны по отношению к контролю ( $P < 0.05$ ), \*\* – различия достоверны по отношению к контролю ( $P < 0.005$ ), # – различия достоверны по отношению к значению до начала эксперимента ( $P < 0.05$ ), ## – различия достоверны по отношению к значению до начала эксперимента ( $P < 0.005$ ), ### – различия достоверны по отношению к значению до начала эксперимента ( $P < 0.0005$ ).

циальной ткани выявлялся умеренно выраженный отек (рис. 11).

В сердце контрольных животных наблюдали паретически расширенные, полнокровные вены (рис. 12). В кардиомиоцитах была хорошо выражена поперечная исчерченность. Ядра кардиомиоцитов округлой формы, нормохромные. Признаки дегенеративно-некротических изменений не выявлены. Обнаруженные изменения в почках и сердце не связаны с ингаляционным воздействием и, возможно, обусловлены стрессовым влиянием на животных. Динамика в развитии изменений в зависимости от времени также не выявлена.

В группах животных, получавших ингаляционно Б-ДНКЖ-MSH, Б-ДНКЖ-GSH и Б-ДНКЖ-GSH + ДЭТК в виде аэрозолей, по окончании эксперимента и через неделю после окончания эксперимента наблюдались идентичные изменения в легких, печени, сердце. Динамика морфологических изменений в почках отличается в зависимости от срока эксперимента. В легких на фоне выраженного полнокровия отмечалось развитие эмфизематозного расширения терминальных бронхов и альвеолярных ходов (рис. 13). В бронхах наблюдалось слущивание эпителия, вакуольная дистрофия эпителиоцитов,



**Рис. 4.** Показатели общего анализа крови через неделю после окончания эксперимента; \* – различия достоверны по отношению к контролю ( $P < 0.05$ ), \*\* – различия достоверны по отношению к контролю ( $P < 0.005$ ), # – различия достоверны по отношению к значению до начала эксперимента ( $P < 0.05$ ), ## – различия достоверны по отношению к значению до начала эксперимента ( $P < 0.005$ ), ### – различия достоверны по отношению к значению до начала эксперимента ( $P < 0.0005$ ).

а также перивакулярный и перибронхиальный отек (рис. 14).

В печени ярко выраженных патологических изменений не отмечалось. В гепатоцитах регистрировалась очаговая вакуольная дистрофия. Балочное строение печени не нарушено, инфильтративно-некротические изменения не выявлены (рис. 15).

В сердце у всех животных опытных групп резко выражено венозное полнокровие, отмечается

также отек интерстиция (рис. 16). Данные изменения можно объяснить особенностью строения и функционирования сердца хомяков, у которых на фоне стрессовых воздействий часто развивается сердечная недостаточность [3, 4]. Очаговые и инфильтративные изменения не обнаружены. Описанные выше изменения сохранялись у всех животных и после восстановительного периода.

В почках у всех животных наблюдается развитие контраст-индуцированной нефропатии. На

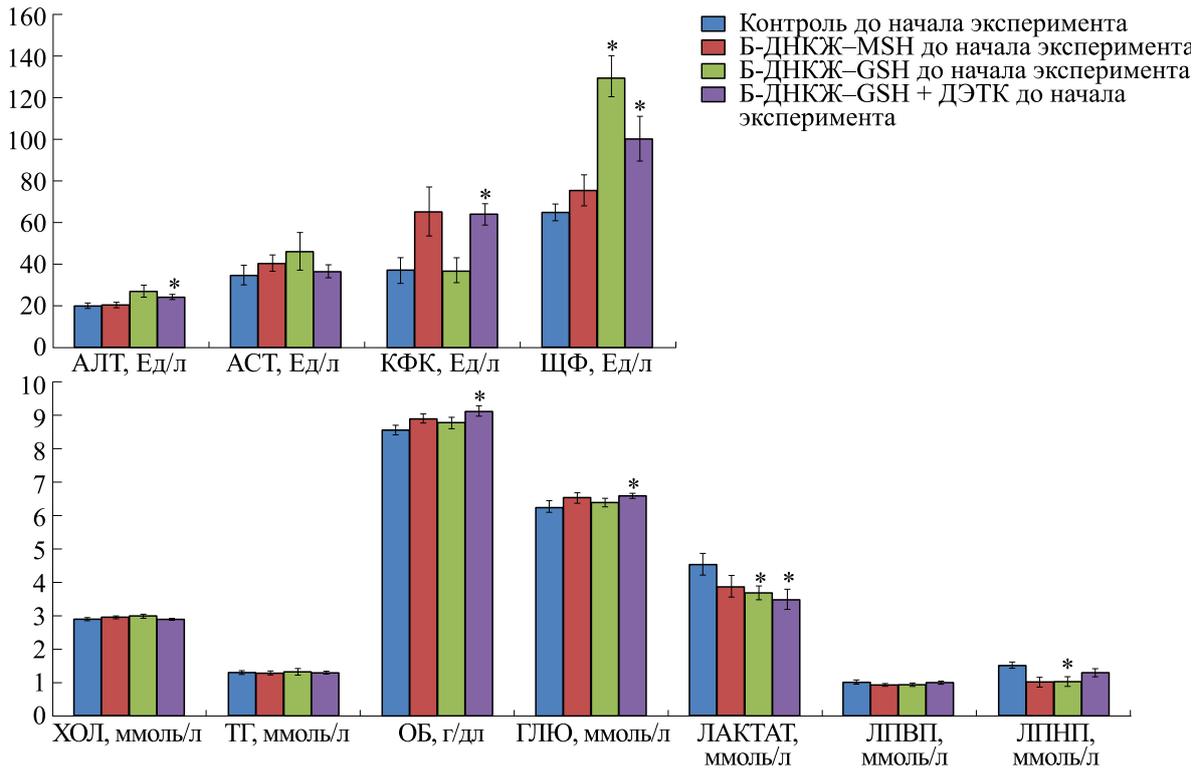


Рис. 5. Биохимические показатели крови до эксперимента, \* — различия достоверны по отношению к контролю ( $P < 0.05$ ).

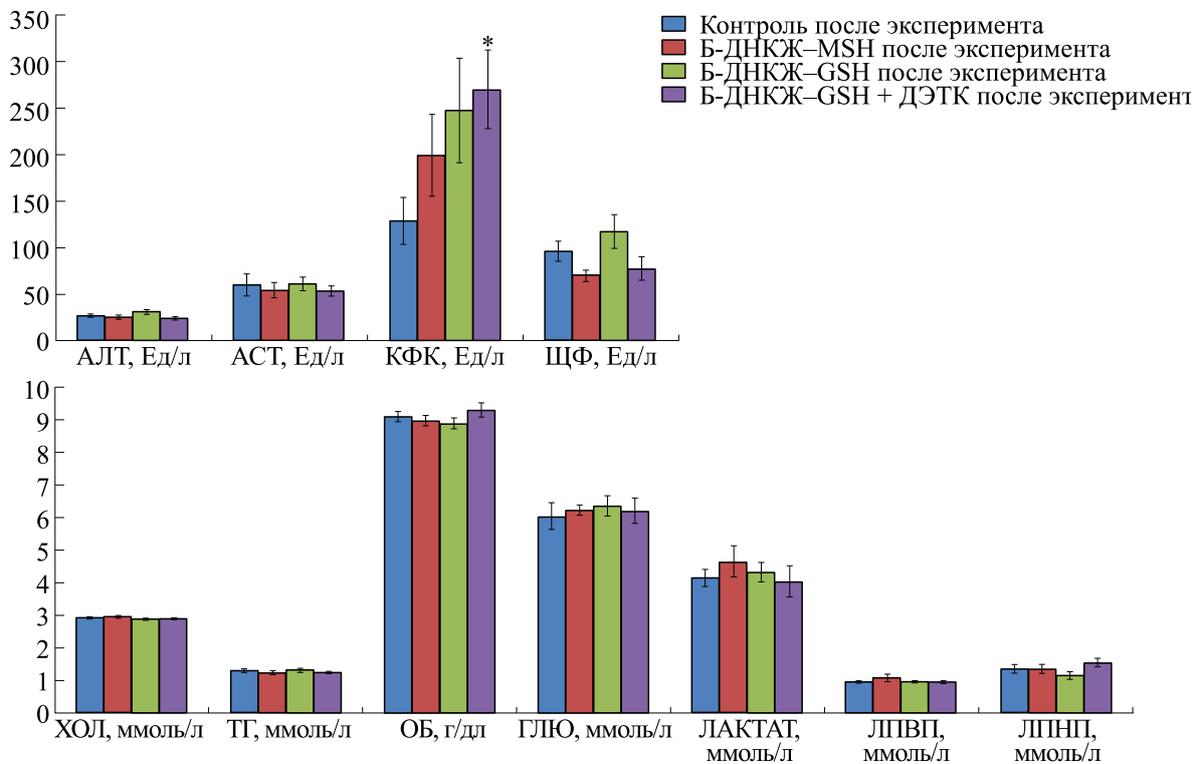
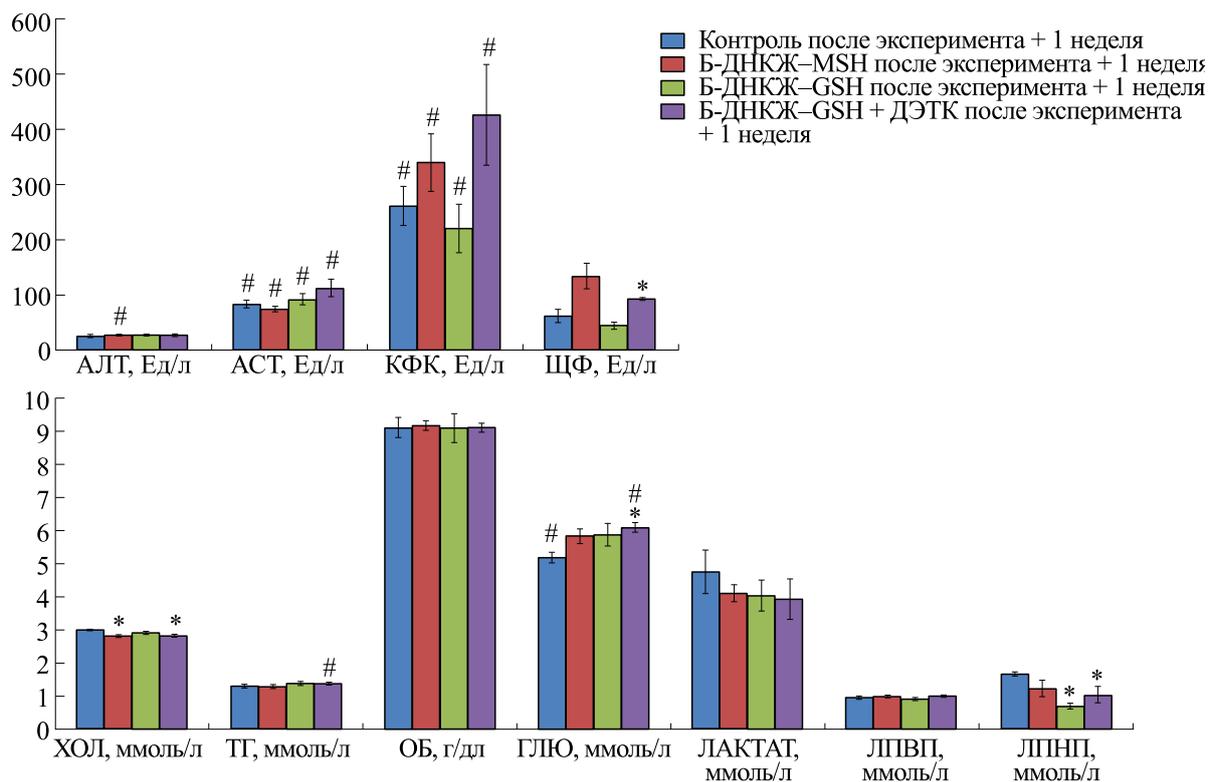


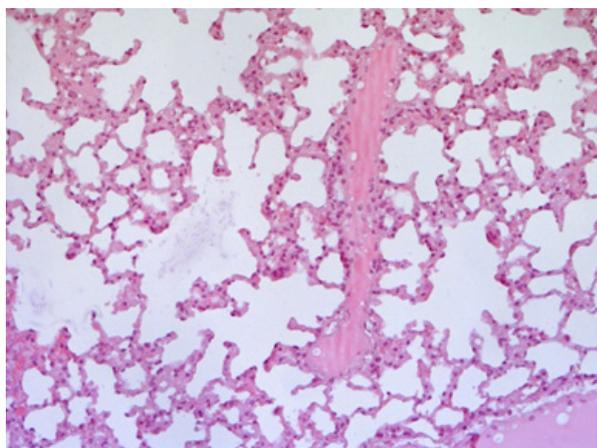
Рис. 6. Биохимические показатели крови после эксперимента, \* — различия достоверны по отношению к контролю ( $P < 0.05$ ).



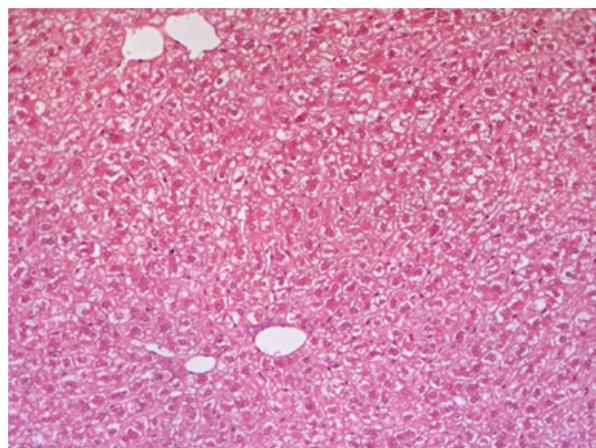
**Рис. 7.** Биохимические показатели крови через неделю после окончания эксперимента; \* – различия достоверны по отношению к контролю ( $P < 0.05$ ), # – различия достоверны по отношению к значению до начала эксперимента ( $P < 0.05$ ).

фоне венозного полнокровия в клубочках выявлялся коллапс матрикса, что привело к резкому расширению субкапсулярного пространства, которое заполнено гомогенными массами бледно-розового цвета (рис. 17). Данный факт может быть свидетельством нарушенной фильтрационной

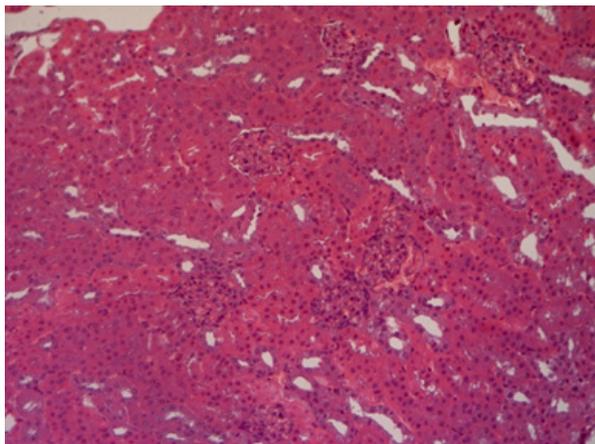
способности клубочкового аппарата. В канальцах умеренно выражены дистрофические изменения эпителиоцитов, которые увеличены в размерах. В проксимальных канальцах выявлялась фрагментация щеточной каймы, а в эпителиоцитах дистальных канальцев – вакуольная дистрофия, в



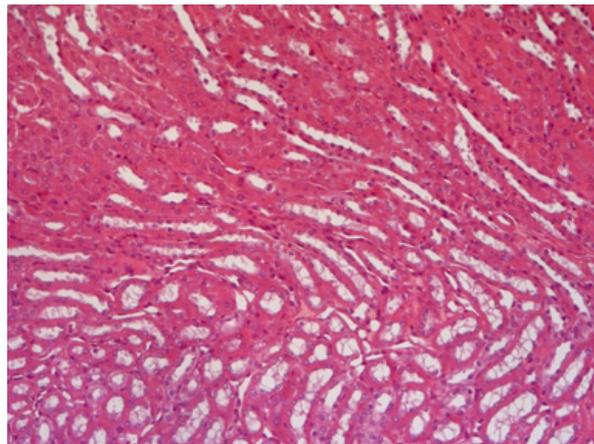
**Рис. 8.** Контрольное животное. Легкие без изменений. Окраска гематоксилином и эозином.



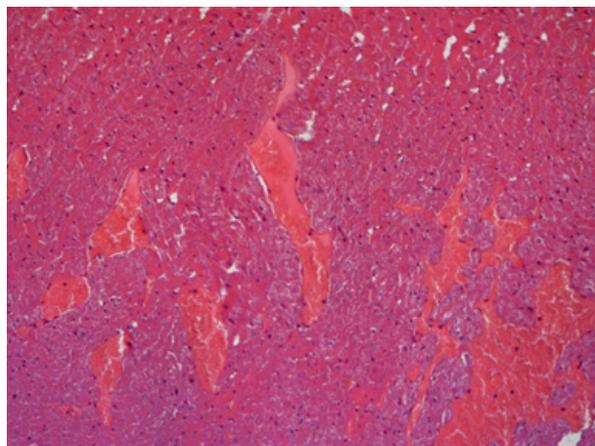
**Рис. 9.** Контрольное животное. Печень без изменений. Окраска гематоксилином и эозином.



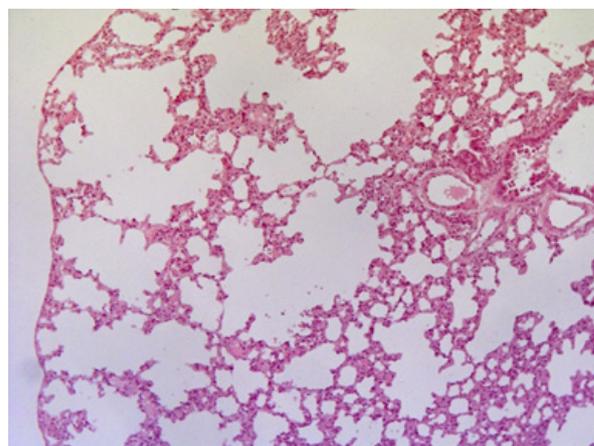
**Рис. 10.** Контрольное животное после ингаляции воздуха. Почки, петли капилляров расширены, полнокровны. Субкапсулярное пространство незначительно сужено. Окраска гематоксилином и эозином.



**Рис. 11.** Контрольное животное через неделю после окончания эксперимента. Почки, незначительный отек интерстициальной ткани. Окраска гематоксилином и эозином.



**Рис. 12.** Контрольное животное через неделю после окончания эксперимента. Сердце, паретическое расширение и полнокровие вен. Окраска гематоксилином и эозином.



**Рис. 13.** Животное после ингаляции Б-ДНКЖ-MSH. Эмфизема респираторного отдела легких, периваскулярный отек. Окраска гематоксилином и эозином.

просвете канальцев наблюдались гиалиновые цилиндры, в интерстициальной ткани выражен отек (рис. 18).

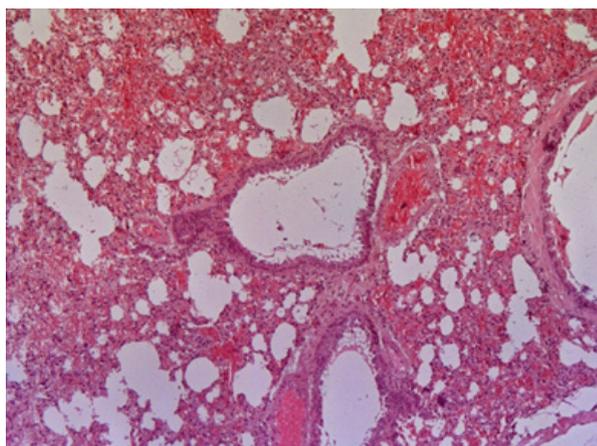
В опытных группах животных через неделю после окончания эксперимента в почках нивелировались признаки нефропатии: не наблюдалось коллапса петель и расширения субкапсулярного пространства в клубочках, но сохранялось полнокровие и незначительный отек мезангиального матрикса (рис. 19, 20).

## ОБСУЖДЕНИЕ

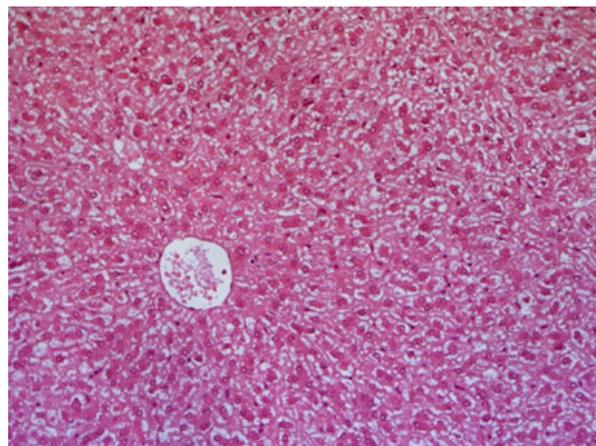
По результатам исследования длительного введения биядерного динитрозильного комплек-

са железа с глутатионовым лигандом (Б-ДНКЖ-GSH), биядерного динитрозильного комплекса железа с меркаптосукцинатом (Б-ДНКЖ-MSH) и диэтилдитиокарбамата натрия при аэрозольном введении в ингаляционных камерах nose-only у сирийских хомячков не установлено существенных отклонений, выше физиологических значений [5], показателей крови в сравнении с контролем. Эти данные свидетельствуют об отсутствии гематотоксичности аэрозольной формы исследуемых соединений.

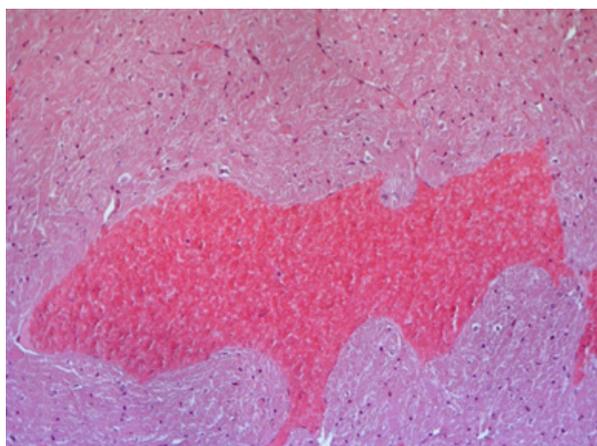
Биохимические показатели крови указывали на незначительные повышения креатининфосфокиназы и аспартатаминотрансферазы у экспериментальных и контрольной группы, что может свидетельствовать об умеренной кардиомиопа-



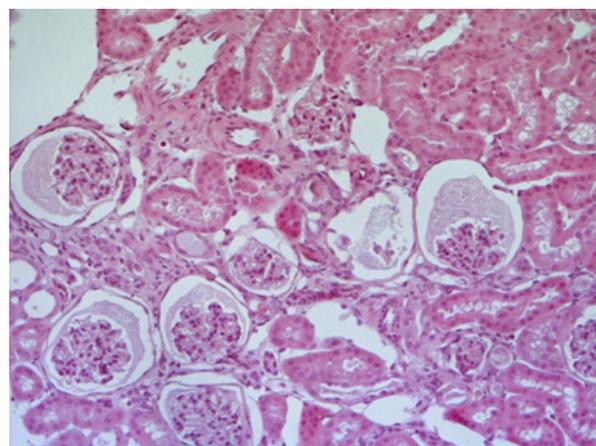
**Рис. 14.** Животное после ингаляции Б-ДНКЖ–MSH. Полнокровные сосуды легких, периваскулярный и перибронхиальный отек, дистрофия бронхиального эпителия. Окраска гематоксилином и эозином.



**Рис. 15.** Животное после ингаляции Б-ДНКЖ–GSH. Печень без патологических изменений. Окраска гематоксилином и эозином.



**Рис. 16.** Животное после ингаляции Б-ДНКЖ–GSH. Паретическое расширение вен. Окраска гематоксилином и эозином.



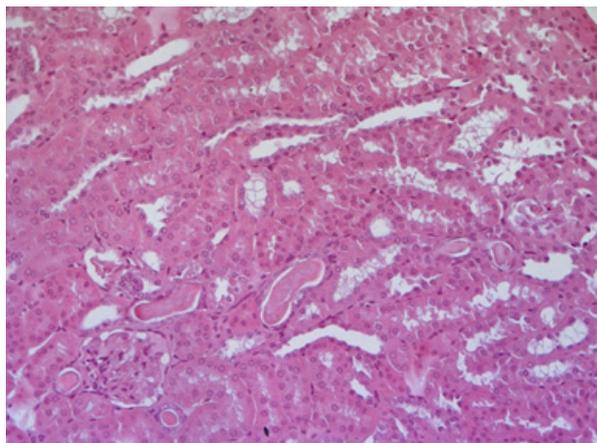
**Рис. 17.** Животное после ингаляции Б-ДНКЖ–MSH по окончании эксперимента. Почки, коллапс матрикса в клубочках. Окраска гематоксилином и эозином.

тии. Остальные биохимические показатели у всех групп животных находились в пределах физиологической нормы. Следует отметить, что креатининфосфокиназа и аспаратаминотрансфераза, несмотря на повышение в сравнении со значениями до эксперимента, также находились в пределах физиологической нормы [6].

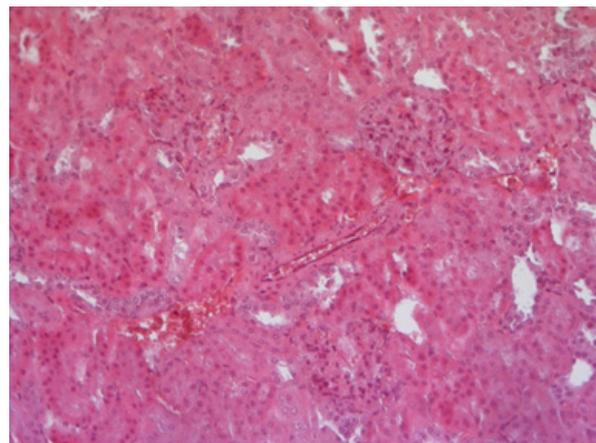
По данным гистологического анализа у всех групп животных не было обнаружено каких-либо патологических изменений в легких и печени. При этом в сердце показаны незначительные патологические изменения, которые могут быть связаны с нахождением животных в тесной ингаляционной камере, что вызывало стресс [3, 4]. В почках животных экспериментальных групп была обнаружена умеренная нефропатия обратимо-

го характера, выраженность которой снижалась через неделю после окончания эксперимента. В контрольной группе нефропатия не наблюдалась. По всей видимости, исследуемые вещества обладают умеренной нефротоксичностью при длительном введении, которая носит обратимый характер.

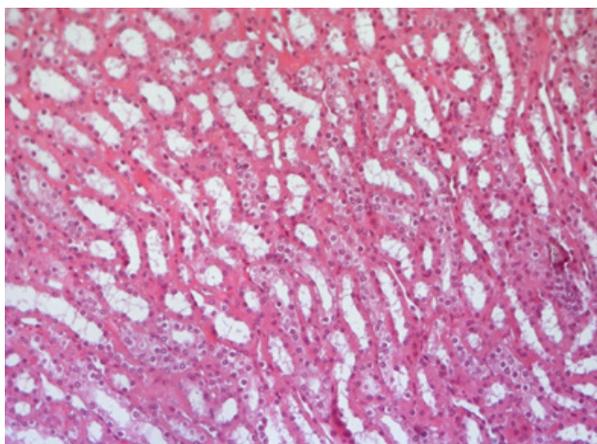
Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о слабовыраженном токсическом действии агентов и процедуры их введения на организм сирийских хомячков, использованных нами для подавления репликации вируса SARS-CoV-2 у этих животных. Избирательное токсическое действие такого воздействия именно на этот вирус могло быть обусловлено тем, что, в соответствии с данными работы [7], Б-ДНКЖ с тиолсо-



**Рис. 18.** Животное после ингаляции Б-ДНКЖ–MSH по окончании эксперимента. Почки, дистрофия эпителиоцитов дистальных канальцев, в просвете канальцев — гиалиновые цилиндры. Окраска гематоксилином и эозином.



**Рис. 19.** Животное после ингаляции Б-ДНКЖ–GSN через неделю после окончания эксперимента. Почки, отек мезангиального матрикса, дистрофия эпителиоцитов дистальных канальцев. Окраска гематоксилином и эозином.



**Рис. 20.** Животное после ингаляции Б-ДНКЖ–GSN через неделю после окончания эксперимента. Почки, дистрофия эпителиоцитов дистальных канальцев, незначительный отек интерстициальной ткани. Окраска гематоксилином и эозином.

держателями лигандами в организме животных захватываются активированными иммунокомпетентными клетками (макрофагами), которые избирательно доставляют Б-ДНКЖ и ДЭТК к вирусам SARS-CoV-2, с последующей атакой высвобождающимися из Б-ДНКЖ катионами  $\text{NO}^+$  на эти вирусы.

#### ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 23-74-00009) и в рамках выполнения Государственного задания ГНЦ вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора РФ.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ НОРМ

Все манипуляции с животными проводились в соответствии с законодательством РФ, ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики», Решением «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств» от 03.11.2016 № 81 и положениями Директивы 2010/63/EU Парламента ЕС и Совета Европейского Союза от 22.09.2010 о защите животных, используемых в научных целях. Протокол исследования на животных был одобрен Этическим комитетом Института органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН (протокол № Р-14-2024-01-01, утверждено 22 января 2024 года).

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шиповалов А. В., Ванин А. Ф., Пьянков О. В., Багрянская Е. Г. и Попкова В. Я. Противовирусная активность катионов нитрозония в отношении SARS-CoV-2 на модели сирийских хомячков. *Биофизика*, **67**, 969–981 (2022). DOI: 10.31857/S0006302922050167, EDN: JJZIZA
2. Шиповалов А. В., Ванин А. Ф., Ткачев Н. А., Пьянков О. В., Асанбаева Н. Б., Аньков С. В., Багрянская Е. Г., Бакланов А. М., Валиулин С. В. и Стеклёнева М. Е. Противовирусное действие в отношении SARS-CoV-2 растворов динитрозильных комплексов железа при их ингаляции сирийским хомячкам в «nose-only»-камере. *Биофизика*, **68** (6),

- 1318–1328 (2024). DOI: 10.31857/S0006302924060176, EDN: NKJCHT
3. Ottenweller J. E., Tapp W. N., Pitman D. L., and Natelson B. H. Interactions among the effects of aging, chronic disease, and stress on adrenocortical function in syrian hamsters. *Endocrinology*, **126** (1), 102–109 (1990). DOI: 10.1210/endo-126-1-102
  4. Orcutt C. J. Common hamster diseases and treatment. In: *Proc. North American Veterinary Conf.* (2005), pp. 1358–1360.
  5. Мирошников М. В., Султанова К. Т., Ковалева М. А. и Макарова М. Н. Вариабельность биохимических показателей крови и установление референтных интервалов в доклинических исследованиях. Сообщение 8: сирийские хомячки. *Лабораторные животные для научных исследований*, № 2, 88–98 (2023). DOI: 10.57034/2618723X-2023-02-08
  6. Washington I. M. and van Hoosier G. Clinical biochemistry and hematology. In: *The laboratory rabbit, guinea pig, hamster, and other rodents*. Ed. by M. A. Suckow, K. A. Stevens, and R. P. Wilson (Academic Press, 2012), pp. 57–116. DOI: 10.1016/b978-0-12-380920-9.00003-1
  7. Lewandowska H., Stepkowski T. M., Meczinska-Wielgolz S., Sikorska K., Sadlo J., Dudek J., and Kruszewski M. LDL dinitrosyl iron complex as an iron donor in mouse macrophages. *J. Inorg. Biochem.*, **188**, 29–37 (2018). DOI: 10.1016/j.inorgbio.2018.08.004

## Mild Toxic Effect of Dinitrosyl Iron Complexes During Inhalation of Syrian Hamsters in a “Nose-Only” Chamber

S.V. Ankov\*, A.V. Shipovalov\*\*, K.S. Bogatishcheva\*, N.A. Zhukova\*, A.F. Vanin\*\*\*, N.A. Tkachev\*\*\*, O.V. Pyankov\*\*, N.B. Asanbaeva\*, and E.G. Bagryanskaya\*

\*N.N. Vorozhtsov Institute for Organic Chemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, prosp. Akademika Lavrentieva 9, Novosibirsk, 630090 Russia

\*\*State Research Center of Virology and Biotechnology VECTOR, Rosпотребнадзор of the Russian Federation, Koltsovo, Novosibirsk, 630559 Russia

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

Using methods of general and biochemical blood analysis and histological analysis of the lungs, liver, heart and kidneys of Syrian hamsters, it was checked whether aerosol treatment of these animals with binuclear dinitrosyl iron complexes with glutathione, alone or followed by similar treatment of the same animals with diethyldithiocarbamate, as well as aerosol treatment of Syrian hamsters with dinitrosyl iron complexes with mercaptosuccinate, leads to negative, toxic effects at the level of the whole organism. The detected weak, reversible toxic effect in the form of nephrotoxicity of such treatment allows us to assert that such an effect, which ensures the suppression of COVID infection in these animals, is due to the selective *in vivo* action of dinitrosyl iron complexes and diethyldithiocarbamate on the SARS-CoV-2 virus, without affecting other tissues and organs of the animal.

*Keywords: SARS-CoV-2, dinitrosyl iron complexes with glutathione, dinitrosyl iron complexes with mercaptosuccinate, sodium diethyldithiocarbamate*