

ОСНОВОПОЛАГАЮЩАЯ РОЛЬ РЕАКЦИИ ДИСПРОПОРЦИОНИРОВАНИЯ ОКСИДА АЗОТА В МЕХАНИЗМЕ ЕГО ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ В ЖИВЫХ ОРГАНИЗМАХ (ОБЗОР)

© 2025 г. А.Ф. Ванин*,#

*Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н.Н. Семенова РАН,
ул. Косыгина, 4, Москва, 119334, Россия

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

Поступила в редакцию 05.08.2024 г.

После доработки 05.08.2024 г.

Принята к публикации 14.08.2024 г.

Рассмотрен вопрос, почему в динитрозильных комплексах железа, функционирующих в живых организмах в качестве «рабочей формы» эндогенного оксида азота (NO), динитрозильные лиганды представлены, причем в равном соотношении, нейтральными молекулами NO и их катионной (NO⁺) формой? Показано, что такое представление — прямое следствие механизма образования динитрозильных комплексов железа, протекающего в живых организмах при участии молекул NO, слабосвязанного двухвалентного железа и тиолсодержащих соединений. Основополагающей стадией этого процесса является реакция диспропорционирования молекул NO, попарно связывающихся с ионом Fe²⁺. Что касается тиолсодержащих лигандов, их наличие в динитрозильных комплексах железа обеспечивает стабилизацию катионов нитрозония, появляющихся в этих комплексах в ходе реакции диспропорционирования молекул NO.

Ключевые слова: оксид азота, динитрозильные комплексы железа, катион нитрозония, реакция диспропорционирования.

DOI: 10.31857/S0006302925010214, EDN: LTZEQQ

В настоящее время установлено, что во всех представителях живого мира: человеке и животных, растениях и бактериях, — ферментативным путем продуцируется простейшее химическое соединение — оксид азота (NO), функционирующее в живых организмах в качестве одного из универсальных регуляторов разнообразных биологических процессов [1–3]. В организме животных и человека оксид азота продуцируется в свободной (несвязанной) форме из L-аргинина с последующим поступлением в соседние клетки и ткани, т. е. в качестве агента, способного оказывать на них паракринное действие [1].

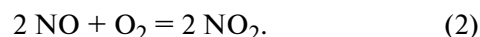
В связи с высокой реакционной активностью NO как свободно-радикальной молекулы встает вопрос, каким образом NO способен реализовать свое паракринное действие, другими словами, каким образом молекулы NO достигают мишени своего действия в соседних клетках и тканях — фермента гуанилатциклазы, сохраняясь в исход-

ной, «интактной» форме, способной активировать этот фермент?

Большинство исследователей полагает [4, 5], что основным агентом, взаимодействие с которым может привести к гибели NO, является анион супероксида — также свободно-радикальная молекула, диффузионно контролируемая реакция с которой приводит к превращению NO в анион пероксинитрита (ONOO[−]) (реакция 1):



При последующем протонировании этот анион распадается на высокотоксичный свободный гидроксильный радикал и диоксид азота [5]. Тем не менее, в норме из-за низкой концентрации супероксида такого рода путь исчезновения NO не существен. Более существенный вклад во внутриклеточную гибель NO может вносить его окисление кислородом в реакции 2:



В чисто водной среде эта реакция невозможна из-за нарушения характерного для химических реакций закона сохранения спина — равенства

Сокращения: ДНКЖ — динитрозильные комплексы железа, М-ДНКЖ — моноядерная форма динитрозильных комплексов железа, Б-ДНКЖ — биядерная форма динитрозильных комплексов железа.

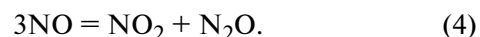
спина реагентов и продуктов реакции [6]. Для этой реакции сумма спинов реагентов равна 2, а сумма спинов продуктов равна 1 (с учетом спина NO $S = 1/2$, кислорода $S = 1$ и NO_2 $S = 1/2$). Тем не менее, во внутриклеточной среде эта реакция может реализоваться в присутствии спиновых катализаторов — парамагнитных комплексов железа и меди, способных понизить спин молекулы кислорода до 0 [6]. Требуется исследования вопрос, в какой мере это может сказаться на уровне сохраняющихся молекул NO , не вступающих в реакцию (2).

Наконец, третий возможный сценарий гибели NO — включение молекул NO , как свободно-радикальных агентов, в реакцию диспропорционирования (реакцию (3)):



в ходе которой в результате переноса электрона с одной молекулы NO на другую происходит взаимное одноэлектронное окисление-восстановление двух молекул NO [7]. Как показано в работах [8, 9], в водной фазе в результате гидролиза появляющиеся в реакции (3) ионы — катион нитрозония (NO^+) и анион нитроксила (NO^-) превращаются в соответствии с экспериментально наблю-

давшейся реакцией (4) [10] в диоксид азота (NO_2) и закись азота (N_2O):



Превращение продуктов реакции 3 в диоксид и закись азота в газовой фазе происходит при наличии в ней капелек воды, обеспечивающей гидролиз катионов нитрозония и анионов нитроксила, причем лишь при высоких давлениях NO (десятках атмосфер), достаточных для сближения молекул NO и тем самым реализации реакций (3) и (4), приводящих к устранению NO из газовой фазы. Что касается водных растворов NO , реакция диспропорционирования молекул NO может протекать и при небольших концентрациях NO в растворе. В этом случае необходимое для реакции сближение молекул NO может обеспечиваться попарным связыванием этих молекул с ионами двухвалентного железа, известных своим высоким сродством к NO [11]. В соответствии со схемой 1 [8, 9, 12, 13], в результате диспропорционирования молекул NO , т. е. переноса электрона по d -орбиталям железа от одной молекулы NO к другой, возникает динитрозильный комплекс железа (ДНКЖ), содержащий в лигандной сфере (наряду с анионным L^- -лигандами) катион нитрозония и анион нитроксила:

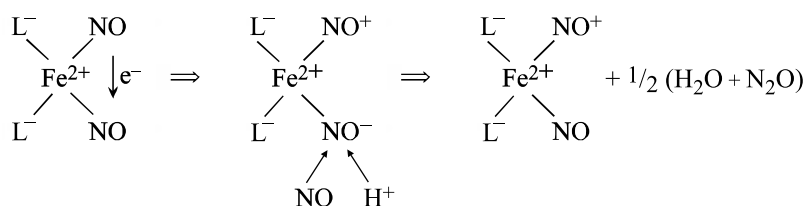


Схема 1. Предлагаемый механизм образования ДНКЖ, инициируемый реакцией диспропорционирования молекул NO , связанных с Fe^{2+} .

Последний после протонирования превращается в нейтральную молекулу нитроксила, выходящую из комплекса с последующим высвобождением из пары молекул нитроксила закиси азота и воды. Лигандное место аниона нитроксила занимает третья молекула NO , что и приводит к образованию ДНКЖ, содержащего нейтральную молекулу NO и катион нитрозония (схема 1).

Что касается гидролиза этого катиона, т. е. возможности его взаимодействия с анионом гидроксила с последующим превращением катиона нитрозония при нейтральных значениях pH в анион нитрита — процесса, приводящего в итоге к распаду ДНКЖ, — его реализация зависит от природы анионных L^- -лигандов этих комплексов, а именно, от их π -донорной активности [13]. Очевидно, что при такого рода высокой активности

перенос электронной плотности с этих лигандов на сильный π -электронный акцептор — катион нитрозония — должен приводить к снижению положительного заряда на этом ионе, блокируя тем самым его гидролиз. В результате этот нитрозильный лиганд не превращается в нитрит, чем и обеспечивается стабилизация ДНКЖ, т. е. сохранение в его составе как молекулы NO , так и катиона нитрозония [14].

Такое стабилизирующее действие на ДНКЖ оказывает включение в их состав тиолсодержащих лигандов как соединений, характеризующихся высокой π -донорной активностью. Именно такого рода ДНКЖ, описываемые формулой $[(\text{RS}^-)_2\text{Fe}^{2+}(\text{NO})(\text{NO}^+)]^+$, возникают в живых организмах, в частности, в тканях животных и человека, обеспечивая стабилизацию и

паракринное действие появляющегося в них NO, а также образующихся в ходе образования ДНКЖ катионов нитрозония.

Именно эти ДНКЖ были впервые обнаружены нами по характерному для них сигналу ЭПР с $g_{\perp} = 2.04$, $g_{\parallel} = 2.014$, $g_{cp} = 2.03$ («сигналу 2.03») сначала в дрожжевых клетках, а затем в тканях животных еще в 1960-е годы [15–17], что явилось первым свидетельством того, что в этих биосистемах может в ходе метаболических процессов возникать оксид азота. Последующие исследования показали, что по крайней мере в печени животных около 70% возникающего в ней оксида азота включается в ДНКЖ, причем преимущественно не в его моноядерную (М-ДНКЖ) форму, характеризующуюся представленной выше формулой, а в его ЭПР-неактивную биядерную (Б-ДНКЖ) форму, представляемую формулой $[(RS^-)_2Fe^{2+}_2(NO)_2(NO^+)_2]^{2+}$ [18]. В химической терминологии эта форма описывается как тиоэфир красной соли Руссена. Диамагнетизм этого комплекса обусловлен спариванием спинов ($S = 1/2$) железо-динитрозильных $[Fe^{2+}(NO)(NO^+)]^{3+}$ -фрагментов ДНКЖ через серные (тиоловые) мостики двух тиолсодержащих лигандов. Поскольку биологическая активность обнаруженных ДНКЖ полностью совпала с аналогичной активностью эндогенного NO (более правильно, по-видимому, следует говорить о системе эндогенного NO, включающей, кроме самого молекулярного NO, разнообразные его соединения и производные), нами был сделан вывод, что ДНКЖ с тиолсодержащими лигандами, возникающие в живых организмах, в частности в тканях животных и человека, следует рассматривать в качестве «рабочей формы» NO [19]. Его включение в эти комплексы обеспечивает, как уже было сказано, стабилизацию NO в живых организмах, а также его превращение в катион нитрозония. В результате при распаде ДНКЖ (например, при удалении из комплексов тиолсодержащих лигандов) из этих комплексов высвобождаются как нейтральные молекулы NO, так и их катионная форма, причем в равном количественном соотношении.

Таким образом, именно связывание молекул NO и тиолсодержащих лигандов с Fe^{2+} в живых организмах приводит к образованию стабильных ДНКЖ, чем и достигается стабилизация и перенос NO (а также катионов нитрозония) между клетками и тканями, т. е. паракринное действие NO (и NO^+) в организме животных и человека. Роль реакции диспропорционирования молекул NO в этих процессах — основополагающая!

В пользу предлагаемого нами механизма образования ДНКЖ, начальным этапом которого, как показано на схеме 1, является диспропорциони-

рование молекул NO, попарно связывающихся с Fe^{2+} , свидетельствуют три группы экспериментально полученных фактов.

Первая группа фактов: сербскими исследователями [20] установлено, что образование ДНКЖ в реакции газообразного NO, Fe^{2+} и анионных лигандов (L^-) действительно сопровождается (в соответствии со схемой 1) высвобождением закиси азота в концентрации, эквивалентной концентрации возникающих М-ДНКЖ. Теми же исследователями было обнаружено образование HNO/NO , как предшественников закиси азота, при контакте NO с Fe-содержащей супероксид-дисмутазой [21]. Аналогичные продукты были обнаружены и американскими исследователями при образовании водосодержащих нитрозильных комплексов железа [22].

Вторая группа фактов была получена французскими исследователями, показавшими, что в образовании одного М-ДНКЖ участвуют (в полном соответствии со схемой 1) три молекулы NO [23]. Что касается равного соотношения NO и NO^+ в составе М- и Б-ДНКЖ, получаемых по схеме 1, нами было показано, что при кислотном распаде этих комплексов из одного железо-динитрозильного фрагмента этих комплексов в форме NO^+ высвобождается ровно половина их нитрозильных лигандов. Другая их половина, очевидно, высвобождается в форме нейтральных молекул NO [24].

Наконец, третья группа фактов свидетельствует о том, что ДНКЖ могут выступать в качестве доноров катионов нитрозония. Это результаты исследований американских и китайских исследователей, продемонстрировавших образование S-нитрозотиолов ($RS-NO$) при участии катионов нитрозония, высвобождающихся из ДНКЖ [25, 26], а также наших исследований [24], в которых было уточнено, что такое образование происходит лишь при концентрации не связанных с ДНКЖ тиолов, не более чем в два раза превышающей содержание железо-динитрозильных фрагментов в составе ДНКЖ (в этих опытах мы имели дело с ДНКЖ с тиолсодержащими лигандами).

К третьей группе указанных фактов следует отнести и результаты наших исследований, в которых высвобождение катионов нитрозония из ДНКЖ с тиолсодержащими лигандами достигалось их обработкой производными дитиокарбамата в соответствии со схемой 2 [27]:

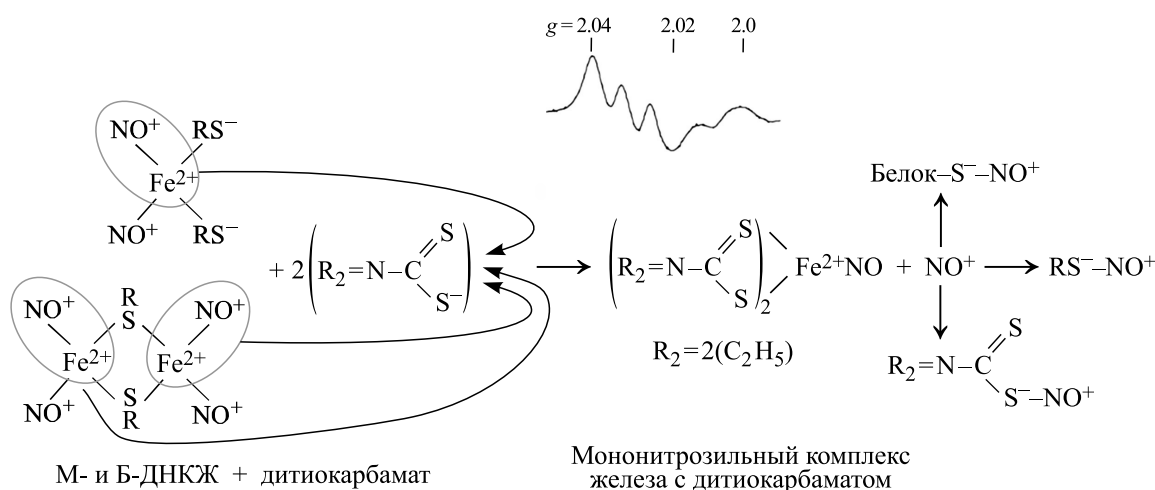


Схема 2. Превращение моно- и биядерных ДНКЖ с тиолсодержащими лигандами в мононитрозильные комплексы железа с дитиокарбаматом, сопровождаемое высвобождением в среду катиона нитрозония..

При такой обработке производные дитиокарбамата перехватывают на себя из железо-динитрозильных фрагментов в ДНКЖ их мононитрозильные ($\text{Fe}^{2+}\text{--NO}$) группы с образованием мононитрозильных комплексов железа с производными дитиокарбамата. В результате нейтральные молекулы NO, входившие в состав ДНКЖ, оказываются включенными в эти комплексы, более устойчивые, чем ДНКЖ и, как говорится, «выходят из игры», т. е. перестают сами по себе воздействовать на внутриклеточные компоненты, тогда как второй нитрозильный лиганд в ДНКЖ — катион нитрозония — высвобождается при этом в свободной форме и может либо превратиться в результате гидролиза в анион нитрита, либо в присутствии тиолов образовать RS--NO .

Такого рода неконтролируемое связывание NO^+ с критически важными для метаболизма тиолсодержащими белками может приводить к губительному действию этих катионов на клетки и ткани, что и наблюдалось нами и зарубежными авторами в экспериментах при совместной обработке клеток и тканей Б-ДНКЖ с глутатионом и диэтилдитиокарбаматом или N-метил-D,L-глутаминдитиокарбаматом [27–29]. Более того, последовательная ингаляция сирийским хомячком, зараженным вирусом SARS-CoV-2, распыленных растворов этих агентов приводила к подавлению у хомячков размножения этого вируса [30, 31]. Таким образом появилась возможность создания лекарственных средств для лечения вирусных заболеваний респираторного тракта.

Итак, вышеизложенный материал показывает, что эндогенный оксид азота, синтезируемый в живых организмах ферментативным путем, связывается в целях сохранения с ионами слабосвя-

занного (свободного) железа (по паре молекул NO на один ион Fe^{2+}) с последующим диспропорционированием этих молекул, в результате чего в присутствии тиолсодержащих (RS^-) лигандов образуется парамагнитный М-ДНКЖ, выступающий в качестве донора как нейтральных молекул NO, так и катионов нитрозония, и способный в силу своей достаточной устойчивости переносить эти агенты на значительные расстояния, т. е. реализовать паракринное действие как NO, так и NO^+ .

Что могло бы случиться, если бы Природа «не придумала» такого способа стабилизации эндогенного NO? Ответ на этот вопрос дают результаты наших исследований и результатов других исследователей по изучению влияния ингаляции газообразного NO по респираторному пути на давление крови в организме животных и человека. Оказалось, что эта процедура снижает давление крови только в малом круге, т. е. в легких, не влияя на аналогичный показатель в большом круге циркуляции [32–35]. При этом, судя по появлению нитрозильных комплексов гемоглобина, молекулы NO через легкие попадали в кровяное русло и тем не менее, в отличие от эндогенного NO, включившегося в ДНКЖ, не влияли на давление крови в большом круге циркуляции [34]. Другими словами, газообразный NO, поступавший в организм животных и человека, не способен был вызывать расслабление кровеносных сосудов, за исключением сосудов, функционирующих в легких. Что же касается способности молекулярного NO влиять на тонус изолированных сосудов, т. е. *in vitro*, эксперименты показали высокую вазодилататорную активность этого агента [36]. Таким образом, при поступлении в кровь что-то происходило с молекулами NO,

причем блокировалась их способность расслаблять кровеносные сосуды и тем самым понижать артериальное давление. Естественно было предположить, что «выход этих молекул из игры» был обусловлен их связыванием с гемоглобином с последующим окислением до нитрита/нитрата. Однако эксперимент показал, что, например, у добровольцев исчезновение в крови поступавшего в нее NO не было обусловлено только взаимодействием NO с гемоглобином. Значительная его часть, особенно при поступлении в кровь потока NO с высокой концентрацией, исчезала в крови, не связываясь с гемоглобином [34]. Было сделано предположение, что это исчезновение могло быть обусловлено окислением NO в диоксид азота с последующим образованием триоксида азота в реакции NO и NO₂ [35].

Как уже указывалось выше, эффективное окисление NO до NO₂ в крови могло реализоваться из-за наличия в крови парамагнитных комплексов железа и меди, выступавших в качестве спиновых катализаторов указанного окисления (снимавших спиновой запрет этой реакции). Превращение NO в триоксид азота, одна из резонансных структур которого может быть представлена как аддукт NO⁺ и NO₂⁻, должно было в результате гидролиза этого аддукта приводить к появлению в крови катионов нитрита либо при введении в кровь тиолов приводить к появлению в ней молекул RS–NO, характеризующихся вазодилаторной (гипотензивной) активностью. Действительно, при внутривенном введении крысам тиолов (глутатиона или цистеина) в ходе ингаляции им газообразного NO такая активность была обнаружена. Гипотензивный эффект исчезал при остановке ингаляции NO этим животным [35]. Отсюда следует справедливость высказанного выше предположения о том, что исчезновение в крови NO при его ингаляции обусловлено как связыванием NO с гемоглобином, так и его окислением кислородом до NO₂ с последующим превращением в катион нитрозония.

Таким образом, этот результат еще раз показывает, что оксид азота в свободной форме не способен *in vivo* имитировать биологическую активность, характерную для системы эндогенного NO. Такая имитация реализуется только для ДНКЖ с тиолсодержащими лигандами, функционирующими в организме животных и человека, а возможно и в других живых организмах в качестве «рабочей формы» эндогенного NO. Поскольку решающей стадией в синтезе этих комплексов является реакция диспропорционирования связанных с ионом Fe²⁺ молекул NO, и учитывая роль NO, а следовательно и ДНКЖ с тиолсодержащими лигандами как универсальных регуляторов разнообразных биологических про-

цессов, можно говорить о не менее универсальной роли реакции диспропорционирования молекул NO в реализации процессов жизнедеятельности живых организмах, обитающих как в аэробных, так и анаэробных условиях.

В заключение отметим, что как было установлено в последнее время, реакция диспропорционирования молекул NO была открыта еще в XVIII веке одним из основоположников современной химии великим английским ученым Дж. Пристли [37].

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

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

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов, связанных с изложенными в статье данными.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит описания собственных исследований с участием людей или животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ignarro L. *Nitric Oxide Biology and Pharmacology* (Academ. Press, Zurich, 2000).
2. Domingos P., Prado A. M., Wong A., Gehring C., and Feijo J. A. Nitric oxide: a multitasking signaling gas in plants. *Mol. Plant.*, **8** (4), 506–520 (2015). DOI: 10.1016/j.molp.2014.12.010
3. Stern A. and Zhu J. An introduction to nitric oxide sensing and response in bacteria. *Adv. Appl. Microbiol.*, **87**, 187–220 (2014). DOI: 10.1016/B978-0-12-800261-2.00005-0
4. Ascenzi P., di Masi A., Sciorati C., and Clementi E. Peroxynitrite – an ugly biofactor? *Biofactors*, **36**, 264–273 (2010). DOI: 10.1002/biof.103
5. Radi R. Oxygen radicals, nitric oxide, and peroxynitrite: redox pathway in molecular medicine. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **115** (23), 5839–5848 (2018). DOI: 10.1073/pnas.1804932115
6. Buchachenko A. L. and Berdinsky V. L. Spin catalysis of chemical reactions. *J. Phys. Chem.*, **100**, 18292–18303 (1996).
7. Agnew S. F., Spansou B. I., and Jones L. H. Disproportionation of nitric oxide at high pressure. *J. Phys. Chem.*, **89**, 1678–1682 (1985).
8. Vanin A. F. Nitrosonium ions as a constituents of dinitrosyl iron complexes with glutathione responsible for their S-nitrosating activity. *Austin J. Anal. Pharm. Chem.*, **5**, 1109–1119 (2018). DOI: 10.26420/austinjanalpharmchem.2018.1109
9. Vanin A. F. What is the mechanism of nitric oxide conversion into nitrosonium ions ensuring S-nitrosating process-

- es in living organisms. *Cell Biochem. Biophys.*, **77**, 279–292 (2019). DOI: 10.1007/s12013-019-00886-1
10. Melia T. P. Decomposition of nitric oxide at elevated pressure. *J. Inorg. Nucl. Chem.*, **27**, 95–98 (1965).
 11. Liu Q., Yu K., and Yi P. Affinity of Fe^{2+} to nitric oxide in aqueous solutions. *Environ. Sci. Pollution Res.*, **28**, 19540–19550 (2019).
 12. Vanin A. F. How is nitric oxide (NO) converted into nitrosonium cation (NO^+) in living organisms? (Based on the results of optical and EPR analysis of dinitrosyl iron complexes with thiol-containing ligands). *Appl. Magn. Res.*, **51**, 851–876 (2020). DOI: 10.1007/s00723-020-01270-6
 13. Vanin A. F. Physico-chemistry of dinitrosyl iron complexes as a determinant of their biological activity. *Int. J. Mol. Sci.*, **22**, 10536 (2021). DOI: 10.3390/ijms22191035610.1007/s00723-020-01270-6
 14. Vanin A. F. and 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. *Biophys. J.*, **14**, 878236 (2011). DOI: 10.1155/2011/878236
 15. Налбандян Р. М., Ванин А. Ф. и Блюменфельд Л. А. В сб. *Тезисы Всесоюз. конф. «Свободнорадикальные процессы в биологических системах»* (Москва, 1964), с. 18.
 16. Ванин А. Ф. и Налбандян Р. М. Свободные радикалы нового типа в дрожжевых клетках. *Биофизика*, **10**, 167–168 (1965).
 17. Ванин А. Ф., Блюменфельд Л. А. и Четвериков А. Г. Исследование комплексов негемового железа в клетках и тканях методом ЭПР. *Биофизика*, **12**, 829–841 (1967).
 18. Mikoyan V. D., Burgova E. N., Borodulin R. R., and Vanin A. F. The binuclear form of dinitrosyl iron complexes with thiol-containing ligands in animal tissues. *Nitric Oxide*, **62**, 1–10 (2017). DOI: 10.1016/j.niox.2016.10.007
 19. Ванин А. Ф. Динитрозильные комплексы железа с тиолсодержащими лигандами как функционально активная, «рабочая» форма системы оксида азота в живых организмах (обзор). *Молекуляр. биология*, **57** (6), 925–937 (2023). DOI: 10.31857/S0026898423060204, EDN: QLHGFC
 20. Stojanović S., Stanić D., Nikolić M., Spasić M., and Niketić V. Iron catalyzed conversion of NO into nitrosonium (NO^+) and nitroxyl (HNO/NO^-) species. *Nitric Oxide*, **11** (3), 256–262 (2004). DOI: 10.1016/j.niox.2004.09.007
 21. Niketić V., Stojanović S., Nikolić A., Spasić M., and Michelson A. M. Exposure of Mn and FeSODs, but not Cu/ZnSOD, to NO leads to nitrosonium and nitroxyl ions generation which cause enzyme modification and inactivation: an in vitro study. *Free Radic. Biol. Med.*, **27** (9–10), 992–996 (1999). DOI: 10.1016/s0891-5849(98)00256-1
 22. Bonner E. T. and Stedman G. The chemistry of nitric oxide and redox-related species. In: *Methods of Nitric Oxide Research*, Ed. by M. Feelish and J. S. Stamler (John Wiley and Sons, N-Y., 1996), pp. 3–18.
 23. D’Autréaux B., Horner O., Oddou J. L., Jeandey C., Gambarelli S., Berthomieu C., Latour J. M., and Michaud-Soret I. Spectroscopic description of the two nitrosyl-iron complexes responsible for fur inhibition by nitric oxide. *J. Am. Chem. Soc.*, **126** (19), 6005–6016 (2004). DOI: 10.1021/ja031671a
 24. Ванин А. Ф. и Ткачев Н. А. Динитрозильные комплексы железа с тиол-содержащими лигандами как источник универсальных цитотоксинов — катионов нитрозония. *Биофизика*, **68**, 421–434 (2023). DOI: 10.31857/S0006302923030018
 25. Bosworth C. A., Toledo J. C. Jr., Zmijewski J. W., Li Q., and Lancaster J. R. Jr. Dinitrosyliron complexes and the mechanism(s) of cellular protein nitrosothiol formation from nitric oxide. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **106** (12), 4671–4676 (2009). DOI: 10.1073/pnas.0710416106
 26. Chen Y. J., Ku W. C., Feng L. T., Tsai M. L., Hsieh C. H., Hsu W. H., Liaw W. F., Hung C. H., and Chen Y. J. Nitric oxide physiological responses and delivery mechanisms probed by water-soluble Roussin's red ester and $\{\text{Fe}(\text{NO})_2\}_{10}$ DNIC. *J. Am. Chem. Soc.*, **130** (33), 10929–10938 (2008). DOI: 10.1021/ja711494m
 27. Vanin A. F., Tronov V. A., and Borodulin R. R. Nitrosonium cation as a cytotoxic component of dinitrosyl iron complexes with thiol-containing ligands (based on the experimental work on MCF-7 human breast cancer cell culture) *Cell Biochem. Biophys.*, **79**, 93–102 (2021). DOI: 10.1007/s12013-020-00962-x
 28. Kleschyov A. L., Strand S., Schmitt S., Gottfried D., Skatchkov M., Daiber A., Umansky V., and Munzel T. Dinitrosyl-iron triggers apoptosis in Jurkat cells despite overexpression of Bcl-2. *Free Rad. Biol. Med.*, **40**, 1340–1348 (2006). DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2004.12.001
 29. Ванин А. Ф., Телегина Д. И., Микоян В. Д., Ткачев Н. А. и Васильева С. В. Цитостатическое действие динитрозильных комплексов железа с глутатионом на клетки *Escherichia coli* определяется катионами нитрозония, высвобождающимися из этих комплексов. *Биофизика*, **67**, 938–946 (2022). DOI: 10.1134/S0006350922050207
 30. Шиповалов А. В., Ванин А. Ф., Пьянков О. В., Багрянская Е. Г., Микоян В. Д. и Попкова В. Я. Противовирусная активность катионов нитрозония в отношении SARS-CoV-2 на модели сирийского хомячка. *Биофизика*, **67** (5), 969–981 (2022). DOI: 10.31857/S0006302922050167
 31. Шиповалов А. В., Ванин А. Ф., Ткачев Н. А. и др. Противовирусное действие в отношении SARS-CoV-2 растворов динитрозильных комплексов железа при их ингаляции сирийским хомячком в «nose-only» камере. *Биофизика*, **68** (6), 318–1328 (2024). DOI: 10.31857/S0006302924060176, EDN: NKJCHT
 32. Fratacci M. D., Frostell C. G., Chen T. Y., Wain J. C. Jr, Robinson D. R., and Zapol W. M. Inhaled nitric oxide. A selective pulmonary vasodilator of heparin-protamine vasoconstriction in sheep. *Anesthesiology*, **75** (6), 990–999 (1991). DOI: 10.1097/00000542-199112000-00011
 33. Semigran M. J., Cockrill B. A., Kacmarek R., Thompson B. T., Zapol W. M., Dec G. W., and Fifer M. A. Hemodynamic effects of inhaled nitric oxide in heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.*, **24** (4), 982–988 (1994). DOI: 10.1016/0735-1097(94)90859-1
 34. Ванин А. Ф., Пекшев А. В., Вагапов А. Б., Шарипов Н. А., Лакомкин В. Л., Абрамов А. А., Тимошин А. А. и Капелько В. И. Газообразный оксид азота и динитрозильные комплексы железа с тиолсодержащими лигандами как предполагаемые

- лекарственные средства, способные купировать COVID-19. *Биофизика*, **66** (1), 183–194 (2021). DOI: 10.31857/S0006302921010208
35. Ванин А. Ф., Абрамов А. А., Вагапов А. Б., Тимошин А. А. Пекшев А. В., Лакомкин В. Л. и Рууге Э. К. Почему вдыхание газообразного оксида азота не влияет на системное артериальное давление у человека и животных? *Биофизика*, **68**, 1259–1264 (2023). DOI: 10.31857/S0006302923060170
36. Vedernikov Y. P., Mordvintcev P. I., Malenkova I. V., and Vanin A. F. Similarity between the vasorelaxing activity of dinitrosyl iron cysteine complexes and endothelium-derived relaxing factor. *Eur. J. Pharmacol.*, **211**, 313–317 (1992). DOI: 10.1016/0014-2999(92)90386-i
37. Mingos D. V. P., Historical introduction to nitrosyl complexes. *Structure & Bonding*, **153**, 15–44 (2014). DOI: 10.1007/43_2013_116

Essential Role of Disproportionation Reaction of Nitric Oxide Molecules in Their Functioning Mechanism in Living Organisms

A.F. Vanin*

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

The article considers the question of why nitrosyl ligands in dinitrosyl iron complexes with thiol-containing ligands which are proposed as a “working form” of endogenous nitric oxide (NO) in living organisms are presented equally in dinitrosyl iron complexes as NO molecules and nitrosonium (NO^+) cations? It has been shown that such type of presentation is determined by the mechanism of dinitrosyl iron complexes formation from NO molecules, loosely bound bivalent iron and thiol-containing compounds in living organisms. The disproportionation reaction between NO molecules bound in pairs with Fe^{2+} ion plays the main role in this process. Regarding thiol-containing ligands they ensure the stabilization of nitrosonium cations arising in NO disproportionation reaction.

Keywords: nitric oxide, dinitrosyl iron complexes, nitrosonium cation, disproportionation reaction