ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ / INFECTIOUS DISEASES

DOI: https://doi.org/10.62993/CMED.2024.1.4

РОЛЬ ОКСИДА АЗОТА ПРИ COVID-19 И ПОСТКОВИДНОМ СИНДРОМЕ

Научная статья

Скворцов В.В.[1], Володина Д.М.[2], Качаненко А.М.[3], Васильева Н.А.[4], Лунева А.С.[5], Горбач А.Н.[6], Чудасов М.А.[7,] *
[2] ORCID : 0000-0002-0330-2915;
[1, 2, 3, 4, 5, 6, 7] Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (koteikafeda[at]gmail.com)

Аннотация

Оксид азота – это химическое соединение, которое участвует во многих реакциях и процессах человеческого организма. Оно инициирует дилатацию кровеносных сосудов, улучшение кровоснабжения, а также обладает противовоспалительным и антимикробным свойствами. На сегодняшний день роль оксида азота в патогенезе ряда заболеваний остается не до конца неизученной. Однако на основе отдельных исследований была установлена эффективность применения свойств данного вещества в лечении некоторых патологических состояний. Вместе с этим существуют препараты, некоторые из которых широко используются в современной медицине, которые способны стимулировать образование оксида азота, тем самым позволяя достичь нужного эффекта.

В данной статье рассмотрено влияние оксида азота на организм при COVID-19 и постковидном синдроме.

Ключевые слова: оксид азота, COVID-19, ОРДС, постковидный синдром, индукторы оксида азота.

ROLE OF NITROGEN OXIDE IN COVID-19 AND POST-COVID-19 SYNDROME

Research article

Skvortsov V.V.[1], Volodina D.M.[2], Kachanenko A.M.[3], Vasileva N.A.[4], Luneva A.S.[5], Gorbach A.N.[6], Chudasov M.A.[7,] *
[2] ORCID : 0000-0002-0330-2915;
[1, 2, 3, 4, 5, 6, 7] Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation

* Corresponding author (koteikafeda[at]gmail.com)

Abstract

Nitrogen oxide is a chemical compound that is involved in many reactions and processes in the human body. It initiates dilatation of blood vessels, improves blood supply, and has anti-inflammatory and antimicrobial properties. Today, the role of nitrogen oxide in the pathogenesis of a number of diseases remains understudied. However, on the basis of individual research, the effectiveness of using the properties of this substance in the treatment of some pathological conditions has been established. At the same time, there are drugs, some of which are widely used in modern medicine, which are able to stimulate the formation of nitrogen oxide, thus allowing to achieve the desired effect.

This article reviews the effects of nitrogen oxide on the body in COVID-19 and post-COVID-19 syndrome.

Keywords: nitrogen oxide, COVID-19, ARDS, post-COVID-19 syndrome, nitrogen oxide inducers.

Введение

По физическим свойствам оксид азота является газом, который не имеет цвета, запаха, вкуса. Он синтезируется в организме человека и играет важную роль в различных физиологических процессах. Образуется он в процессе окисления L-аргинина. Помимо оксида азота, продуктом данной реакции является L-цитруллин. Благодаря же своему небольшому размеру и липофильным свойствам молекула NO легко проникает через клеточную мембрану.

NO положительным образом влияет на многие процессы в организме человека. Его значимые свойства – противовирусное, противовоспалительное и антикоагуляционное – обеспечивают возможность применения оксида азота в качестве средства лечения и профилактики осложнений при некоторых вирусных и воспалительных заболеваниях.

Появление COVID-19 в жизни общества внесло существенную лепту в дальнейшее изучение оксида азота. Так, исследуя этот микроорганизм, его влияние на организм человека, ученые подтвердили тот факт, что NO оказывает благоприятное воздействие на организм и способствует эффективной реабилитации пациентов.

Основные результаты

2.1. Влияние оксида азота на здоровый организм

Определенную роль в образовании NO играет фермент NO-синтаза (NOS), который локализуется в эндотелиальных клетках. Синтезированный в эндотелиальном слое оксид азота попадает в гладкую мускулатуру сосудов, что способствует активации гуанилатциклазы, которая регулирует просвет сосудов. Особенность фермента заключается в том, что он активируется посредством ряда эндогенных факторов (цитокинов, хемокинов) и экзогенных факторов (структурных компонентов бактериальных клеток и их метаболитов, аллергенов, вирусных частиц, при недостатке кислорода) без затрат энергии АТФ. NOS способен запускать реакции с провоспалительными цитокинами (ФНО-α, интерлейкин-1 (ИЛ-1)), интерферон-γ (ИНФ-γ) [1], [2].

Выделяющийся NO из гладких мышц дыхательной системы играет роль посредника при расслаблении их по нейронному типу.

В легких способностью синтезировать оксид азота обладают различные клетки: эндотелиальные, гладкомышечные клетки воздухоносной системы, макрофаги. Влияние NO на легочную систему заключается в улучшении мерцательной функции реснитчатого эпителия бронхов, активации клеточного апоптоза, контроле просвета кровеносных сосудов, запуске иммунных процессов. Таким образом, оксид азота улучшает работу легочной системы, способствует правильному кровотоку и нормальному газообмену [3], [4].

Составной частью при метаболизме оксида азота является участник фагоцитоза – пироксинитрид, который обладает свойствами активного радикала. Он способен регулировать реакции окисления и нитрозилирования ароматических АК и липидов. Многие эффекты оксида азота возникают благодаря процессу S-нитрозилирования: образуется метаболит S-нитрозоглутатион, который ускоряет мерцание ресничек эпителия бронхов и посредством цГМФ расширяет просвет бронхов [3].

В малых концентрациях NO обладает цитопротективным свойством, а в больших – антибактериальным, цитотоксическим, противогрибковым действием.

Еще одно важное свойство NO – способность контролировать сократимость миокарда. При низкой концентрации оксид азота стабилизирует сердечную мышцу, а при высокой – напротив, угнетает сократимость миокарда.

2.2. Роль NO при COVID-19

В первую очередь, SARS-CoV-2 поражает легочную систему, иногда бессимптомно. Одним из тяжелых последствий данного воздействия является острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС). Помимо этого вирус поражает эндотелий сосудов, что приводит к микроангиопатиям и тромбозам. Чаще осложнения возникают у людей пожилого возраста и у людей со сниженным иммунитетом [5]. А потому в патогенезе заболевания COVID-19 первостепенным значением обладает именно эндотелиальная дисфункция.

При данной патологии оксид азота, синтезированный эндотелиальными клетками, обеспечивает адаптацию организма при поражении вирусом COVID-19. Он способствует устранению воспаления, подавляет агрегацию тромбоцитов. А это значит, что при дефиците оксида азота в сосудах развиваются воспалительные явления и тромбозы [6].

2.3. Ожидаемые результаты от лечения NO при COVID-19 и постковидном синдроме

Лечение оксидом азота производится посредством ингаляционной терапии двумя методами: самостоятельное дыхание и инспирация благодаря аппарату искусственной вентиляции легких. Очень часто оксид азота применяется при лечении новорожденных, страдающих легочной гипертензией. Показаниями для лечения оксидом азота также являются ОРДС, гемолиз, хроническая легочная АГ, аортокоронарное шунтирование [7].

Оксид азота обладает положительным эффектом при легочных патологиях – способствует лучшей оксигенации крови. Благодаря чему и легкие, и другие органы получают больше кислорода, что оказывает благоприятное действие на их работу [8].

При изучении исследовательских работ было выявлено, что оксид азота обладает противовирусным эффектом, так как данное соединение способствовало выздоровлению эукариотических клеток, зараженных вирусом SARS [9].

Данный опыт подтвердил, что оксид азота способен угнетать процесс репликации SARS-CoV-1 [10]. А так как SARS-CoV-2 генетически похож на SARS-CoV-1, то можно сделать вывод, что оксид азота оказывает положительный эффект при лечении пациентов от коронавирусной инфекции.

Наибольшее поражение легких при COVID-19 наблюдается во вторую стадию, когда развивается пневмония, сопровождающаяся тяжелым состоянием, вплоть до гипоксии. В легких при инструментальном обследовании обнаруживаются инфильтраты. В таком случае главной целью лечения является противовирусная терапия. В данный период оксид азота способен улучшать оксигенацию, блокировать агрегацию тромбоцитов, снимать воспаление, тем самым оказывая противовирусный эффект [11].

Лучше всего оксид азота помогает пациентам с неосложненной формой заболевания. В таком случае частота дыхания уменьшается, кровь насыщается кислородом, тем самым предотвращая дыхательную недостаточность.

Выявлено, что ингаляции оксидом азота у беременных с осложнением в виде двусторонней пневмонии, вызванной COVID-19, обеспечивает снижение числа осложнений, а также улучшает общее состояния пациента, что доказывает безопасность применения оксида азота.

2.4. Гипервоспаление

У инфицированных COVID-19 в третьей стадии системное гипервоспаление приводит к цитокиновому шторму. При этом поражаются все жизненно важные органы, развивается резкое сужение сосудов, ОРДС, шок. При ингаляционном применении оксида азота отмечается снижение давления малом кругу кровообращения, наблюдается улучшение трансфузии газов в кровь. Однако, такой эффект наблюдается при ОРДС как при самостоятельном синдроме, а при ОРДС, обусловленном заболеванием COVID-19, заметного улучшения показателей не наблюдалось [12].

Поэтому можно сделать вывод, что лечение оксидом азота не всегда является оптимальным выбором терапии при коронавирусной инфекции.

2.5. Постковидный синдром

При постковидном синдроме, вследствие поражения сосудов SARS-CoV-2, у некоторых пациентов наблюдаются такие осложнения сердечно-сосудистой системы, как гипертоническая болезнь, атероскеротический кардиосклероз и ИБС. Поэтому в теории препараты, способные индуцировать оксид азота, оказывают благоприятное действие на организм при лечении постковидного синдрома [13].

Некоторые люди, перенесшие коронавирусную инфекцию, сталкиваются с постковидным синдромом, при котором наблюдается ухудшение здоровья. К симптомам данного состояния относятся одышка, нарушение концентрации и внимания, снижение памяти, повышение свертываемости крови, нарушение передачи импульсов в блуждающем нерве. Длительность постковидного синдрома составляет около двух месяцев [14].

По некоторым исследованиям известно, что при коронавирусной инфекции и постковидном синдроме в организме снижается концентрация оксида азота. Но все же на этот процесс в большей степени влияет именно возраст пациентов [15].

2.6. Индукторы оксида азота

Исходя из выше сказанного, можно сделать вывод, что данное соединение имеет внушительное практическое значение.

В настоящее время существуют препараты, способные индуцировать оксид азота, одним из которых является небиволол – β-адреноблокатор. Он состоит из двух энантиомеров: D-небиволола и L-небиволола. Первый блокирует β-адренорецепторы, за счет чего уменьшается влияние симпатической нервной системы на работу сердца, благодаря чему удается достичь снижения артериального давления. Второй энантиомер индуцирует выработку эндотелием NO, что в свою очередь приводит к расслаблению гладкой мускулатуры сосудов, а это, в свою очередь, – к уменьшению общего сосудистого сопротивления, результатом чего также является снижение артериального давления [16].

Заключение

Таким образом, оксид азота выполняет важную физиологическую роль в организме человека. Вопрос же об использовании оксида азота в качестве лечения коронавирусной инфекции остается открытым и требует дальнейших исследований. С одной стороны, он показал свою эффективность в лечении пациентов, особенно в неосложненной форме. С другой стороны, эффективность применения данного вещества в лечении ОРДС, как осложнения коронавирусной инфекции, оказалась незначительной. Безопасность же NO допускает его применения больными беременными женщинами.

Конфликт интересов

Не указан.

Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

Conflict of Interest

None declared.

Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

Список литературы / References

1. Налётов С.В. Коррекция эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса у больных гипертонической болезнью, перенесших Covid-19, комплексом L-аргинин+дигидрокверцетин в составе комбинированной антигипертензивной фармакотерапии / С.В. Налётов, Е.Н. Налетова, Е.В. Сердюк // Вятский медицинский вестник. — 2024. — 81. — с. 9-13.
2. Taylor D.R. Exhaled nitric oxide measurements: clinical application and interpretation / D.R. Taylor // Thorax. — 2006. — 61. — p. 817-827.
3. Красножен В.Н. Околоносовые пазухи как депо оксида азота. / В.Н. Красножен, Д.А. Щербаков // Практическая медицина. — 2015. — 87. — с. 7-12.
4. Малахов В.А. Оксид азота и иммунонейроэндокринная система / В.А. Малахов // Международный неврологический журнал.. — 2008. — 3.
5. Гуманова Н.Г. Оксид азота, его циркулирующие метаболиты NO и их роль в функционировании человеческого организма и прогнозе риска сердечно-сосудистой смерти (часть I). / Н.Г. Гуманова // Профилактическая медицина. — 2021. — 24. — с. 102-109.
6. Михеенко П.В. Эндотелиальная дисфункция при новой коронавирусной инфекции Covid-19 / П.В. Михеенко // Мировая наука. — 2022. — 58. — с. 106-116.
7. Верещагин И.Е. Чрескожное коронарное вмешательство с применением экстракорпоральной мембранной оксигенации у больных с острым коронарным синдромом / И.Е. Верещагин, В.И. Ганюков, Р.С. Тарасов // Ангиология и сосудистая хирургия. — 2018. — 4. — с. 151-156.
8. Урясьев О.М. Роль оксида азота в регуляции дыхательной системы / О.М. Урясьев, А.И. Рогачиков // Наука молодых. — 2014. — 1. — с. 133-140.
9. Keyaerts E. Inhibition of SARS-coronavirus infection in vitro by S-nitroso-N-acetylpenicillamine, a nitric oxide donor compound. / E. Keyaerts, L. Vijgen, L. Chen // Int. J. Infect. Dis.. — 2004. — 8. — p. 223–226..
10. Akerström S. Dual effect of nitric oxide on SARS-CoV replication: viral RNA production and palmitoylation of the S protein are affected. / S. Akerström, V. Gunalan, C.T. Keng // Angiology and Vascular Surgery. — 2009. — 395. — p. 1-9.
11. Каменщиков Н.О. Ингаляционная терапия коморбидного пациента с COVID-19 высокими дозами оксида азота: клинический случай / Н.О. Каменщиков, М.С. Кузнецов, М.Л. Дьякова, Ю.К. Подоксенов // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. — 2022. — 37. — с. 180-187.
12. Prakash A. Efficacy and safety of inhaled nitric oxide in the treatment of severe/critical COVID-19 patients: a systematic review / A. Prakash, S. Kaur, C. Kaur // Indian J. Pharmacol.. — 2021. — 53. — p. 236–243.
13. Печёнкин Е.В. Высокодозовая ингаляция газообразного оксида азота в лечении COVID-19. / Е.В. Печёнкин, А.В. Коврижкин, А.В. Пекшев // Биофизика. — 2022. — 67. — с. 1251-1261.
14. Davis H.E. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. / H.E. Davis, L. McCorkell, J.M. Vogel // Nat. Rev. Microbiol.. — 2023. — 21. — p. 1–14.

15. Wang J. Serum nitrite and nitrate: a potential biomarker for post-covid-19 complications / J. Wang, F. Mei, L. Bai // Free Radic. Biol. Med.. — 2021. — 175. — p. 216–225.

16. Буланова Е.Л. Небиволол как индуктор синтеза оксида азота. / Е.Л. Буланова, О.М. Драпкина // Трудный пациент. — 2014. — 10. — с. 30-32.

Список литературы на английском языке / References in English

1. Naletov S.V. Korrektsija endotelial'noj reguljatsii sosudistogo tonusa u bol'nyh gipertonicheskoj bolezn'ju, perenesshih Covid-19, kompleksom L-arginin+digidrokvertsetin v sostave kombinirovannoj antigipertenzivnoj farmakoterapii [Correction of endothelial regulation of vascular tone in hypertensive patients who underwent Covid-19 with the L-arginine+dihydroquercetin complex as part of combined antihypertensive pharmacotherapy] / S.V. Naletov, E.N. Naletova, E.V. Serdjuk // Vyatka Medical Bulletin. — 2024. — 81. — p. 9-13. [in Russian]

2. Taylor D.R. Exhaled nitric oxide measurements: clinical application and interpretation / D.R. Taylor // Thorax. — 2006. — 61. — p. 817-827.

3. Krasnozhen V.N. Okolonosovye pazuhi kak depo oksida azota. [The paranasal sinuses are like a nitric oxide depot.] / V.N. Krasnozhen, D.A. Scherbakov // Practical medicine. — 2015. — 87. — p. 7-12. [in Russian]

4. Malahov V.A. Oksid azota i immunonejroendokrinnaja sistema [Nitric oxide and the immunoneuroendocrine system] / V.A. Malahov // International Journal of Neurology.. — 2008. — 3. [in Russian]

5. Gumanova N.G. Oksid azota, ego tsirkulirujuschie metabolity NO i ih rol' v funktsionirovanii chelovecheskogo organizma i prognoze riska serdechno-sosudistoj smerti (chast' I). [Nitric oxide, its circulating NO metabolites and their role in the functioning of the human body and the prognosis of the risk of cardiovascular death (Part I).] / N.G. Gumanova // Preventive medicine. — 2021. — 24. — p. 102-109. [in Russian]

6. Miheenko P.V. Endotelial'naja disfunktsija pri novoj koronavirusnoj infektsii Covid-19 [Endothelial dysfunction in the new coronavirus infection Covid-19] / P.V. Miheenko // World Science. — 2022. — 58. — p. 106-116. [in Russian]

7. Vereschagin I.E. Chreskozhnoe koronarnoe vmeshatel'stvo s primeneniem ekstrakorporal'noj membrannoj oksigenatsii u bol'nyh s ostrym koronarnym sindromom [Percutaneous coronary intervention using extracorporeal membrane oxygenation in patients with acute coronary syndrome] / I.E. Vereschagin, V.I. Ganjukov, R.S. Tarasov // Angiology and vascular surgery. — 2018. — 4. — p. 151-156. [in Russian]

8. Urjas'ev O.M. Rol' oksida azota v reguljatsii dyhatel'noj sistemy [The role of nitric oxide in the regulation of the respiratory system] / O.M. Urjas'ev, A.I. Rogachikov // The science of the young. — 2014. — 1. — p. 133-140. [in Russian]

9. Keyaerts E. Inhibition of SARS-coronavirus infection in vitro by S-nitroso-N-acetylpenicillamine, a nitric oxide donor compound. / E. Keyaerts, L. Vijgen, L. Chen // Int. J. Infect. Dis.. — 2004. — 8. — p. 223–226..

10. Akerström S. Dual effect of nitric oxide on SARS-CoV replication: viral RNA production and palmitoylation of the S protein are affected. / S. Akerström, V. Gunalan, C.T. Keng // Angiology and Vascular Surgery. — 2009. — 395. — p. 1-9.

11. Kamenschikov N.O. Ingaljatsionnaja terapija komorbidnogo patsienta s COVID-19 vysokimi dozami oksida azota: klinicheskij sluchaj [Inhalation therapy of a comorbid patient with COVID-19 with high doses of nitric oxide: a clinical case. Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine] / N.O. Kamenschikov, M.S. Kuznetsov, M.L. D'jakova, Ju.K. Podoksenov // Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine. — 2022. — 37. — p. 180-187. [in Russian]

12. Prakash A. Efficacy and safety of inhaled nitric oxide in the treatment of severe/critical COVID-19 patients: a systematic review / A. Prakash, S. Kaur, C. Kaur // Indian J. Pharmacol.. — 2021. — 53. — p. 236–243.

13. Pechenkin E.V. Vysokodozovaja ingaljatsija gazoobraznogo oksida azota v lechenii COVID-19. [High-dose inhalation of gaseous nitric oxide in the treatment of COVID-19.] / E.V. Pechenkin, A.V. Kovrizhkin, A.V. Pekshev // Biophysics. — 2022. — 67. — p. 1251-1261. [in Russian]

14. Davis H.E. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. / H.E. Davis, L. McCorkell, J.M. Vogel // Nat. Rev. Microbiol.. — 2023. — 21. — p. 1–14.

15. Wang J. Serum nitrite and nitrate: a potential biomarker for post-covid-19 complications / J. Wang, F. Mei, L. Bai // Free Radic. Biol. Med.. — 2021. — 175. — p. 216–225.

16. Bulanova E.L. Nebivolol kak induktor sinteza oksida azota. [Nebivolol as an inducer of nitric oxide synthesis] / E.L. Bulanova, O.M. Drapkina // A difficult patient. — 2014. — 10. — p. 30-32. [in Russian]