

ВЫСОКОДОЗОВАЯ ИНГАЛЯЦИЯ ГАЗООБРАЗНОГО ОКСИДА АЗОТА ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

© 2023 г. А.В. Пекшев*, А.Б. Вагапов*, Н.А. Шарапов*, А.Ф. Ванин**.*

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

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

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

Поступила в редакцию 14.09.2023 г.

После доработки 14.09.2023 г.

Принята к публикации 20.09.2023 г.

На двух ВИЧ-инфицированных пациентах продемонстрировано лечебное действие высокодозовой ингаляции газообразного оксида азота (при концентрации NO не менее 1000 ppm). Ингаляционная NO-терапия приводила к быстрому снижению вирусной нагрузки до необнаруживаемого уровня, который сохранялся и после периода аналитического прерывания лечения. Делается предположение, что купирование ВИЧ-инфекции осуществляется катионами нитрозония NO^+ , образующимися в крови из поступающих в нее нейтральных молекул NO. Последующее превращение катионов NO^+ в их реакции с анионами гидроксила в анионы нитрита предотвращается связыванием катионов NO^+ с анионами хлора с образованием в крови нитрозохлорида. Поступление этого агента из крови в клетки и ткани обеспечивает перенос в них катионов NO^+ . Взаимодействие нитрозохлорида с тиолами может приводить к появлению в клетках и тканях как доноров NO соответствующих S-нитрозотиолов.

Ключевые слова: ингаляция оксида азота, ВИЧ-инфекция, вирусная нагрузка, резервуары ВИЧ, коронавирус SARS-CoV-2, аппарат «ПЛАЗОН».

DOI: 10.31857/S0006302923050289, EDN: NBAREQ

Инфекционное заболевание, вызываемое вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекция), является хронической неизлечимой болезнью. За 40 лет, прошедших со времени открытия вируса иммунодефицита человека в 1983 г., так и не было разработано способа лечения этой инфекции, который мог бы устранить вирус из организма. Это является следствием особенностей самого вируса, который формирует в организме резервуары (хранилища) вируса, где происходит репликация ВИЧ на всех стадиях ВИЧ-инфекции — анатомические резервуары (санктuariи), локализованные в основном в тканях центральной нервной системы и в лимфоидной ткани кишечника, и клеточные резервуары, наиболее важной частью которых являются микроглиальные клетки центральной нервной системы [1–4]. Поиски антивирусного агента,

который мог бы быть доставлен к вирусным резервуарам, проникнуть в них и прекратить или затормозить репликацию ВИЧ, пока не увенчались успехом.

Одним из таких потенциально возможных антивирусных агентов, по мнению многих исследователей, является оксид азота (NO), молекулы которого посредством реализации различных механизмов могут оказывать антивирусное действие [5–8], в том числе и на ВИЧ. Проблеме «ВИЧ и оксид азота» посвящено значительное число публикаций — медицинская база данных PubMed содержит 651 научную работу за период с 1993 по 2023 год.

Следует отметить, что часто публикации содержат противоречивые данные по влиянию экзогенного оксида азота, выделяющегося из его доноров, на репликацию вируса иммунодефицита человека типа 1. С одной стороны, в работах [9–11] было показано, что *in vitro* экзогенный NO уменьшает репликацию ВИЧ-1 в культуре инфицированных им клеток астроцитов и в культуре инфицированных периферических мононукле-

Сокращения: ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, АРВТ — антиретровирусная терапия, ПЦР — полимеразная цепная реакция.

арных клеток крови, так что в работе [11] предполагается, что этот факт открывает путь к возможному использованию NO-выделяющих лекарственных средств для уменьшения репликации ВИЧ-1 *in vivo*. С другой стороны, в работе [12] представлены совершенно противоположные данные — экзогенный оксид азота не подавлял, а стимулировал репликацию ВИЧ-1 в культуре инфицированных периферических мононуклеарных клетках крови. В результате в обзорной работе [13] делается вывод, что оксид азота может оказывать на ВИЧ-1 двойственное действие — как ингибирующее, так и стимулирующее его репликацию.

В связи с этим мы решили на практике посмотреть, действительно ли молекулы NO при их введении в организм ВИЧ-инфицированных пациентов в газовой форме (путем ингаляции) могут влиять на течение ВИЧ-инфекционного заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Пациенты. Изучение влияния повышения биологической доступности оксида азота в организме человека методом высокодозовой ингаляции газообразного NO на течение ВИЧ-инфекции было проведено в двух наблюдениях ВИЧ-инфицированных пациентов, давших добровольное информированное согласие на участие в исследованиях.

Наблюдение № 1: пациент Х., возраст 33 года, инфицирован ВИЧ в 2019 г., получает антиретровирусную терапию (АРВТ) с 25 марта 2019 г. (тенофовир/эфаверенз/эмтрицитабин в дозах 300 мг/600 мг/200 мг один раз в сутки). Исходно определенная вирусная нагрузка при диагностировании заболевания составила ~65000 копий РНК ВИЧ в 1 мл плазмы, через полгода приема АРВТ снизилась до ~500 копий и оставалась практически неизменной до начала высокодозовой NO-ингаляции в июле 2022 г.

Наблюдение № 2: пациент Н., возраст 30 лет, инфицирован ВИЧ в январе 2023 г., антиретровирусная терапия не назначена, через 8 недель после обнаружения антител к ВИЧ вирусная нагрузка составила 1300 копий РНК ВИЧ в 1 мл плазмы. Ингаляционная NO-терапия начата через 11 недель с момента диагностирования заболевания.

Техническое обеспечение. Высокодозовую ингаляцию газообразного оксида азота осуществляли с использованием аппарата «ПЛАЗОН» (ТУ 9444-001-96571701-2007, зав. № 382, произведен ООО «ЦВТМ при МГТУ имени Н.Э. Баумана» (Москва) в 2014 г., регистрационное удостоверение № ФСР 2007/00583 от 21 марта 2012 г.), снабженного специально разработанным для лечения COVID-19 ингаляционным манипулятором —

плазмохимическим генератором газообразного оксида азота из атмосферного воздуха. Описание конструкции манипулятора и основные физико-химические параметры формируемого им NO-содержащего газового потока приведены в работе [14].

Методика использования высокодозовой ингаляции газообразного NO. Ингаляционное введение газообразного оксида азота в организм является простейшей неинвазивной процедурой и осуществлялось пациентами при спокойном спонтанном вдыхании воздушной смеси, содержащей оксид азота, через рот или нос ежедневно по 5–6 мин два раза в день (утром и вечером) при расстоянии между концом манипулятора и областью вдоха ~8 см (обеспечивается длиной дистанционатора), при этом концентрация оксида азота во вдыхаемом воздухе составляла 1000–1100 ppm. Вопросы безопасности применения такой NO-ингаляции обсуждались нами ранее в работах [14–16].

Методы контроля. Вирусологический контроль за течением ВИЧ-инфекции при высокодозовой ингаляции газообразного оксида азота осуществлялся обнаружением РНК ВИЧ количественным (диапазон измерения 40–10⁷, аналитическая чувствительность 25 копий/мл) и качественным ультрачувствительным (аналитическая чувствительность 20 копий/мл) исследованием методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), а также качественным обнаружением ПЦР-исследованием провирусной ДНК ВИЧ. Дополнительно в наблюдении № 1 проводили периодическое исследование иммунного статуса пациента (в основном для контроля абсолютного количества CD4+ лимфоцитов — Т-хелперов).

Все анализы выполняли в лаборатории Центрального НИИ эпидемиологии (сертификат соответствия № RU.097A.00402).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Наблюдение № 1 проводилось в течении 13 месяцев — с июля 2022 г. по август 2023 г., результаты этого наблюдения приведены на рис. 1. Оказалось, что уже после первого трехнедельного курса ингаляционной NO-терапии по данным количественного ПЦР-исследования вирусная нагрузка с 438 копий РНК ВИЧ в 1 мл плазмы, зафиксированных при приеме только АРВТ в апреле 2022 г., снизилась до необнаруживаемого уровня и стабильно оставалась таковой в течении последующих 11 месяцев наблюдения при разных схемах лечения, но без отказа от АРВТ. Вместе с тем в феврале 2023 г. ультрачувствительным качественным ПЦР-исследованием РНК ВИЧ в плазме крови обнаруживалась, равно как и качествен-

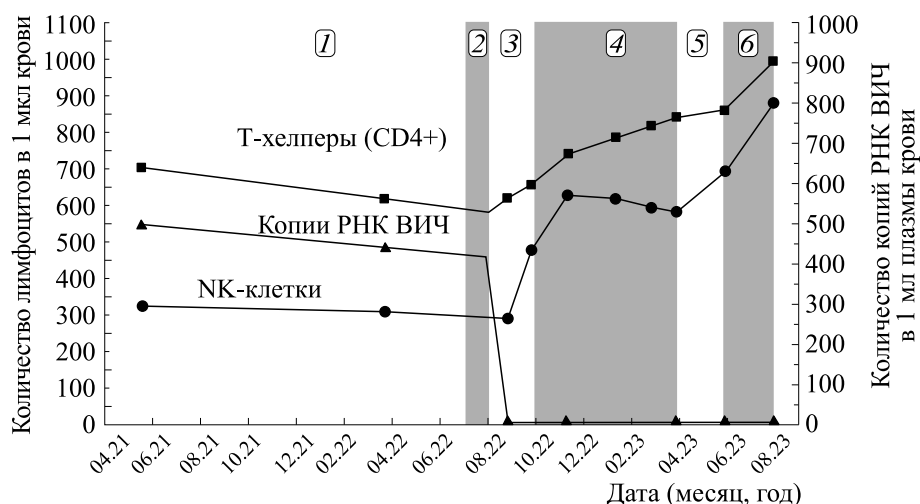


Рис. 1. Результаты наблюдения пациента № 1. Лечение: 1 – 40 месяцев АРВТ, 2 – 3 недели АРВТ + ингаляция NO, 3 – 2 месяца АРВТ, 4 – 6 месяцев АРВТ + ингаляция NO, 5 – 2 месяца АРВТ, 6 – 2 месяца АРВТ + ингаляция NO.

ным ПЦР-исследованием в образцах крови пациента обнаруживалась провирусная ДНК ВИЧ. Однако такие же исследования, выполненные в августе 2023 г., показали полное отсутствие в плазме РНК ВИЧ, хотя провирусная ДНК ВИЧ была обнаружена (табл. 1).

Исследования иммунного статуса пациента показывают, что абсолютные значения количества субпопуляционных лимфоцитов в крови – Т-лимфоцитов, Т-киллеров, В-лимфоцитов – в период наблюдения практически не меняются (данные в настоящей статье не приводятся), однако после достижения необнаруживаемого уровня вирусной нагрузки происходит постепенное повышение абсолютного количества Т-хелперов и резкий рост абсолютного количества NK-клеток (рис. 1), более чем в два раза превышаю-

щего верхнее значение референсного диапазона (123–369 клеток/мкл).

Наблюдение № 2 проводилось в течении 33 недель с января по сентябрь 2023 года, результаты определения вирусной нагрузки количественным ПЦР-исследованием пациента без лечения АРВТ представлены на рис. 2. Получено, что после первого двухнедельного курса ингаляционной NO-терапии произошло ее снижение с зафиксированных до начала лечения 1300 копий РНК ВИЧ в 1 мл плазмы практически в 2.3 раза – до 576 копий/мл, а после последующего трехнедельного лечения NO-ингаляцией вирусная нагрузка упала до необнаруживаемого уровня, что сравнимо с результатами NO-ингаляции в наблюдении № 1. После девятинедельного аналитического прерывания лечения ингаляционной NO-терапией ро-

Таблица 1. Результаты вирусологических исследований в конце периода наблюдений

Наблюдение		№ 1. Пациент Х.	№ 2. Пациент Н.*
Лечение		АРВТ + ингаляция NO	Ингаляция NO
ПЦР-исследование	РНК ВИЧ количественное	Не обнаружена	Не обнаружена
	РНК ВИЧ качественное ультрачувствительное	Не обнаружена	Обнаружена
	ДНК ВИЧ качественное	Обнаружена	Обнаружена
Возможное излечение		Функциональное	Функциональное

Примечание. * – Пациент после 9 недель аналитического прерывания лечения.

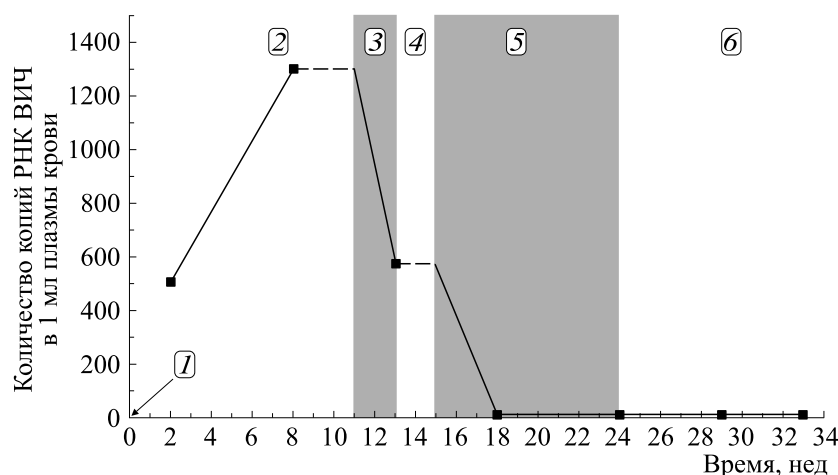


Рис. 2. Результаты наблюдения пациента № 2: 1 — методом ИФА 18.01.2023 обнаружены антитела к ВИЧ, 2 — 11 недель без лечения, 3 — 2 недели ингаляция NO, 4 — 2 недели без лечения, 5 — 9 недель ингаляция NO, 6 — 9 недель без лечения (период аналитического прерывания ингаляции NO).

ста вирусной нагрузки не произошло, она осталась на необнаруживаемом количественным ПЦР-исследованием уровне. Вместе с тем ультрачувствительным качественным ПЦР-исследованием РНК ВИЧ в плазме крови обнаружена, равно как и качественным ПЦР исследованием в образцах крови пациента обнаружена провирусная ДНК ВИЧ (табл. 1).

Полученные вирусологические данные наблюдений о быстром достижении необнаруживаемого уровня вирусной нагрузки и отсутствии ее роста после аналитического прерывания лечения высокодозовой ингаляцией газообразного оксида азота свидетельствуют либо о существенном уменьшении объемов резервуаров ВИЧ, либо об их полном уничтожении. Вместе с тем не удается полностью устранить из организма латентно инфицированные клетки, содержащие провирусную ДНК ВИЧ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенные нами исследования показали, что высокодозовая NO-ингаляция ВИЧ-инфицированных пациентов при концентрации этого агента во вдыхаемом воздухе 1000–1100 ppm если и не может обеспечить их полное излечение (эрадикацию), то демонстрирует результаты, недостижимые при использовании традиционного метода антиретровирусной терапии. Это различие определяется главным образом тем, что антивирусное действие АРВТ осуществляется в основном в кровеносной системе и практически не оказывает влияния на резервуары ВИЧ, тогда как

антивирусное действие ингаляционной NO-терапии осуществляется также и в этих резервуарах. Об этом свидетельствует как быстрое по сравнению с АРВТ (в течение ~3 недель) снижение вирусной нагрузки до необнаруживаемого уровня, так и отсутствие роста вирусной нагрузки после девятинедельного аналитического прерывания лечения NO-ингаляцией, что может говорить либо о полном уничтожении резервуаров ВИЧ, либо о существенном снижении их вирусной активности. Что касается АРВТ, то из работы [17] следует, что после аналитического прерывания лечения этим методом у большинства пациентов рост вирусной нагрузки наблюдается в течение первых четырех недель отсутствия лечения.

В соответствии с современными представлениями оксид азота сам по себе не оказывает токсического действия на биообъекты, оно появляется лишь после превращения NO в реакции с супероксидом в пероксинитрит, распадающийся при физиологических значениях pH на диоксид азота и чрезвычайно токсические гидроксильные радикалы. Наряду с этим существует и другое представление о природе агента, ответственного за токсический эффект, обнаруживаемый в живых организмах при появлении в них оксида азота. В качестве такого агента может выступать катион нитрозония NO^+ , образующийся в живых организмах при одноэлектронном окислении NO.

Какой же из этих агентов — пероксинитрит или катион нитрозония — мог быть ответственным за обнаруженное нами лечебное действие высокодозовой NO-ингаляции у ВИЧ-инфици-

рованных пациентов? Есть основание утверждать, что в качестве такого агента (или агентов) могли выступать катионы нитрозония!

Уже первые исследования биологического действия газообразного NO, вводимого в организм животных по дыхательному пути (путем его ингаляции), дали неожиданный результат. Оказалось, что молекулы NO, попадая через легкие в кровь, абсолютно не влияют на артериальное давление в большом круге кровообращения, снижая его только в малом круге — в легких [18]. Этот результат можно было объяснить тем, что, связываясь в форме нитрозильных гем-содержащих комплексов с гемоглобином, молекулы NO окислялись до нитрита/нитрата и полностью «выходили из игры» с одновременным «выходом из игры» соответствующей части гемовых групп в результате их окисления до метгемоглобина. Как нами было показано, таким образом можно было объяснить сохранение системного артериального давления у добровольцев при ингаляции им потока газообразного NO с концентрацией не более 200 ppm [15]. Однако при более высоких концентрациях NO в этом потоке, доходивших до 1000–2000 ppm, такое объяснение сохранения системного артериального давления оказалось неправомочным. Дело в том, что при такой высокодозовой ингаляции NO значительная часть этого агента оказывалась не связанной с гемоглобином, превращаясь в некое соединение, неспособное улетучиваться из организма добровольцев вместе с выдыхаемым воздухом [15]. В последующих аналогичных экспериментах на крысах было показано, что таким соединением вероятнее всего является именно катион нитрозония NO^+ . Этот вывод был сделан исходя из того, что при одновременной ингаляции крысам газообразного NO и внутривенного введения им раствора тиолов, например глутатиона, сразу же после его введения начиналось резкое снижение системного артериального давления [19]. Очевидной причиной этого могло быть связывание тиолов с катионами нитрозония с образованием соответствующих S-нитрозотиолов (RS-NO), способных в качестве доноров NO инициировать вазодилатацию и тем самым гипотензию. Другие возможные доноры NO — динитрозильные комплексы железа с тиолсодержащими лигандами, которые могли бы возникнуть в организме животных в присутствии экзогенного NO и тиолов, в работе [19] обнаружены не были, так что единственными возникающими в этих условиях соединениями, которые способны инициировать обнаруженную гипотензию, могли быть только RS-NO .

Таким образом, исходя из этих данных, есть основание предполагать, что поступающие в кровь ВИЧ-инфицированных пациентов молекулы NO при их высокодозовой (не менее 1000 ppm) ингаляции практически полностью превращаются в катионы нитрозония, и именно они, а не нейтральные молекулы NO, подавляют репликацию ВИЧ, причем как в крови, так и в резервуарах (хранилищах) этого вируса.

В связи с этим встает вопрос — каким образом может обеспечиваться сохранение в крови катионов нитрозония, т. е. предотвращаться их превращение при нейтральных значениях pH в анионы нитрита в результате реакции катионов нитрозония с анионами гидроксила? Не исключено, что в качестве конкурентов этих анионов в крови могут выступать анионы хлора, связывание которых с катионами нитрозония должно приводить к образованию сравнительно стабильных молекул нитрозохлорида NO^+-Cl^- [19]. В силу своей нейтральности эти молекулы, проникая через 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 . Таким образом может обеспечиваться разнообразное биологическое действие исходно газообразного NO при его ингаляционном введении в организм человека и животных — как положительное, регуляторное, так и негативное, токсическое. О проявлении такого действия газообразного NO, превращающегося в крови в катионы нитрозония, свидетельствуют результаты наших публикаций [14, 16], в которых сообщается о подавлении у пациентов вирусной инфекции SARS-CoV-2 и купировании постковидного синдрома.

Насколько нам известно, предположение о роли нитрозохлорида в качестве соединения, обеспечивающего функционирование катионов нитрозония как биологически активных агентов, до сих пор не исследовалось.

Как показано в работах [20–22], в качестве доноров NO^+ в живых организмах могут выступать и динитрозильные комплексы железа с тиолсодержащими лигандами, железо-динитрозильные фрагменты которых характеризуются резонансной структурой $[\text{Fe}^{2+}(\text{NO})(\text{NO}^+)]$ и в силу этого могут высвобождать как катионы нитрозония, так и нейтральные молекулы NO. В экспериментах на сирийских хомячках, инфицированных

SARS-CoV-2, было продемонстрировано ослабление этой инфекции при ингаляции животным распыленного раствора биядерных динитрозильных комплексов железа с глутатионом, которое резко усиливалось при последующей ингаляции этим животным распыленного раствора диэтилдитиокарбамата, вызывавшего распад этих комплексов с высвобождением из них катионов нитрозония [20]. Такой же результат был получен в аналогичных опытах на культуре опухолевых клеток MCF-7 и Jurkat [21, 22].

В заключении, суммируя (обобщая) полученные нами результаты наблюдений, можно отметить четыре существенных (если не принципиальных) отличия традиционной антиретровирусной терапии от терапии высокодозовой ингаляцией газообразного оксида азота, которая, видимо, позволяет:

— осуществлять антивирусное действие катионами нитрозония в резервуарах ВИЧ, приводящее к существенному уменьшению их объемов или к их полной ликвидации;

— осуществлять перевод ВИЧ-инфекции из хронической формы заболевания в форму латентной инфекции, которая при условии восстановления иммунной системы может не требовать дальнейшего лечения;

— осуществлять антивирусное действие катионами нитрозония вне зависимости от разновидностей штаммов и мутаций вируса иммунодефицита человека;

— осуществлять лечение без риска возникновения побочных эффектов.

Публикуя эту статью и понимая, что полученные нами результаты являются даже не первым, а нулевым шагом в изучении возможности излечения ВИЧ-инфекции новым методом — высокодозовой ингаляцией газообразного оксида азота — мы надеемся привлечь к этой теме внимание и интерес ученых, специализирующихся на проблеме вируса иммунодефицита человека.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена в инициативном порядке. Стоимость лабораторных исследований оплачивалась личными средствами наблюдаемых пациентов и авторов статьи.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. М. Р. Бобкова, ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии, **12** (1), 22 (2020).
2. S. Kramer-Hämmerle, I. Rothenaigner, H. Wolff, et al., *Virus Res.*, **111**, 194 (2005).
3. T.-W. Chun, D. C. Nickle, J. S. Justement, et al., *J. Infect. Dis.*, **197** (5), 714 (2008).
4. S. Castro-Gonzalez, M. Colomer-Lluch, and R. Serra-Moreno, *AIDS Res. Human Retroviruses*, **34** (9), 739 (2018).
5. C. S. Reiss and T. Komatsu, *J. Virol.*, **72** (6), 4547 (1998).
6. M. R. Garren, M. Ashcraft, Y. Qian, et al., *Appl. Mater. Today*, **22**, 100887 (2021).
7. F. Lisi, A. N. Zelikin, and R. Chandrawati, *Adv. Sci.*, **8** (7), 2003895 (2021).
8. F. Sodano, E. Gazzano, R. Fruttero, et al., *Molecules*, **27**, 2337 (2022).
9. T. Persichini, M. Colasanti, M. Fraziano, et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **254**, 200 (1999).
10. J. B. Mannick, J. S. Stamler, E. Teng, et al., *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, **22** (1), 1 (1999).
11. T. Persichini, P. Ascenzi, V. Colizzi, et al., *Int. J. Mol. Med.*, **4**, 365 (1999).
12. J. L. Jimenez, J. Gonzalez-Nicolas, S. Alvarez, et al., *J. Virol.*, **75** (10), 4655 (2001).
13. D. Torre, A. Pugliese, and F. Speranza, *Lancet Infect. Dis.*, **2**, 273 (2002).
14. Е. В. Печёнкин, А. В. Коврижкин, А. В. Пекшев и др., *Биофизика*, **67** (6), 1251 (2022).
15. А. Ф. Ванин, А. В. Пекшев, А. Б. Вагапов и др., *Биофизика*, **66** (1), 183 (2021).
16. А. Ф. Ванин, А. В. Пекшев, Е. В. Печёнкин и др., *Биофизика*, **68** (1), 142 (2023).
17. J. Z. Li, B. Etemad, H. Ahmed, et al., *AIDS*, **30** (3), 343 (2016).
18. S. Khan, M. Kayahara, U. Joashi, et al., *J. Cell Sci.*, **110**, 2315 (1997).
19. А. Ф. Ванин, А. А. Абрамов, А. Б. Вагапов и др., *Биофизика*, **68** (6) (2023) (в печати).
20. А. В. Шиповалов, А. Ф. Ванин, О. В. Пьянков и др., *Биофизика*, **67** (5), 969 (2022).
21. A. F. Vanin, V. A. Tronov, and R. R. Borodulin, *Cell Biochem. Biophys.*, **79**, 93 (2021).
22. A. L. Kleschyov, S. Strand, S. Schmitt, et al., *Free Rad. Biol. Med.*, **40**, 1340 (2006).

High- Dose Nitric Oxide Gas Inhalation for HIV Infection

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

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

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

Therapeutic effect of high-dose nitric oxide gas inhalation (NO concentration was not less than 1000 ppm) on two patients with HIV infection was shown. Inhaled NO therapy led to a rapid decrease in viral load to an undetectable level which was persistent even after analytical treatment interruption. It is suggested that HIV infection is controlled by nitrosonium (NO^+) cations, the oxidized form of neutral NO molecules that enter the blood. Subsequent conversion of NO^+ cations into nitrite anions due to a reaction with hydroxyl ions is inhibited by the binding of NO^+ cations and chloride anions leading to the formation of nitrosyl chloride in the blood. Further entry of nitrosyl chloride into cells and tissues ensures NO^+ transfer to them. Interaction between nitrosyl chloride and thiols requires the appearance of relevant S-nitrosothiols as NO donors in cells and tissues.

Keywords: nitric oxide inhalation, HIV infection, viral load, HIV reservoir, SARS-CoV-2, PLASON device