

О.В.Базілюк, А.В. Коцюруба, Л.Г. Степаненко,  
С.О. Таланов, Ю.П. Коркач, В.Ф.Сагач

## Вікові особливості змін системи оксиду азоту в аорті та плазмі за умов адаптації до фізичних навантажень

*В аорті та плазмі крові дорослих і старих щурів до та після тривалого тренування плаванням досліджено особливості синтезу NO, обміну L-аргініну, окисного метаболізму, ендотелій-опосередкованих змін тонуусу грудної аорти за умов адаптації до фізичного навантаження (плавання). Установлено залежні від віку ефекти тренування: в аорті та плазмі активація реутилізаційного та de novo синтезу NO, підвищення його біодоступності, різке зниження активності аргінази і, як наслідок, часткове відновлення ендотелійзалежної вазодилатації. Отже, фізичне навантаження (прекондиціювання) є досить ефективним засобом немедикаментозної корекції вікової дисфункції ендотелію. Визначення стаціонарних пулів стабільних метаболітів оксиду азоту в плазмі може бути новим цінним критерієм/маркером ефективності тренувального процесу у спортсменів.*

*Ключові слова: оксид азоту, судинний тонус, ендотелій, фізичне навантаження, preconditioning, вік.*

### ВСТУП

Відомо, що в адаптації м'язів серця та судин до фізичних навантажень значну роль відіграє сигнальний каскад NO/pГЦ/цГМФ/РКГ, але особливості синтезу самого оксиду азоту, найбільш універсального регулятора їх діяльності, остаточно не з'ясовано. Останнім часом встановлено багато ефекторних NO-контрольованих систем, які забезпечують регуляцію тонуусу судин та скорочення кардіоміоцитів, ангиогенез і апоптоз, процеси проліферації і диференціювання, окисний метаболізм і вміст цитозольного кальцію, активність  $K_{ATP}$ -каналів і розчинної гуанілатциклази,  $Ca^{2+}$ -АТФази та циклооксигенази та ін. Залежно від концентрації, компартменту і шляху синтезу NO може антагоністично впливати. Так, відома його про- та анти-стрессова, цитопротекторна та цитотоксична, вазопротекторна та вазотоксична, кардіопротекторна та кардіотоксична, нейро-

протекторна і нейротоксична дія тощо. Серед такого розмаїття загубилося питання про те, чи є все-таки якась першочергова дія NO, що забезпечує ефективну реалізацію надзвичайно потужного регуляторного потенціалу цієї маленької молекули. Проте, як не парадоксально, але з'являється все більше підстав вважати, що нема більш важливої функції у NO, як регуляція синтезу самого себе. Втім нічого дивного в такій постановці питання щодо пріоритетів нема, якщо пригадати структуру системи біосинтезу NO, що складається з ферментативного конститутивного та індукцйбельного de novo синтезу при окисненні L-аргініну NO-синтазами в умовах нормоксії (у тому числі в мітохондріях); неферментативного de novo синтезу при окисненні L-аргініну в екстремальних умовах; ферментативного реутилізаційного синтезу при відновленні окиснених стабільних метаболітів NO; відповідними редуцтазами в умовах гіпоксії (у тому числі в мітохонд-

© О.В.Базілюк, А.В. Коцюруба, Л.Г. Степаненко, С.О. Таланов, Ю.П. Коркач, В.Ф.Сагач

ріях); неферментативного реутилізаційного синтезу при відновленні окиснених метаболітів NO в умовах надсинтезу НАДФН.

Кожний із цих шляхів синтезу NO, в свою чергу, має декілька варіантів. Існує конститутивний кальційзалежний та індукбельний кальційнезалежний *de novo* синтез NO, НАДФН- та НАДФН-залежний реутилізаційний синтез, синтез дезоксиформами гемоглобіну еритроцитів і міоглобіну кардіоміоцитів, неферментативний синтез у різних екстремальних умовах. Установлено молекулярні, біохімічні та фізіологічні механізми регуляції синтезу NO активними формами кисню (супероксид-аніон, пероксид водню) та за рахунок саморегуляції, регуляції експресії генів і активності ферментів різних ізоформ NOS і ферментів біосинтезу їх кофакторів, необхідних для роботи цих ферментів. Водночас нині не проведено жодного комплексного дослідження активності всіх відомих шляхів синтезу NO за різних фізіологічних умов. Раніше ми виявили зміни у співвідношенні швидкостей індукбельного та конститутивного синтезу NO, його *de novo* та реутилізаційного синтезу, окисного і неокисного метаболізму L-аргініну за умов старіння, артеріальної гіпертензії, цукрового діабету 1-го типу, малих доз радіації [1–5]. За нашими даними окисний метаболізм і активацію NO-продукції в серцево-судинній системі нормалізують помірні гіпоксія [5], інгібітор ангіонензину-перетворювального ферменту еналаприл [4, 8], гормони ендостерон [2, 9, 10] і мелатонін [7], блокатор кальцієвих каналів дилтіазем [1], екзогенні субстрати циклу Кребса [3], а також сечовина [6]. Дані про вплив фізичного навантаження, поодинокі та суперечливі [20].

Мета цієї роботи – вивчення особливостей синтезу оксиду азоту, обміну аргініну та окисного метаболізму, ендотеліюпосередкованих змін тону судин за умов адаптації до дозованого фізичного навантаження (плавання) у щурів різного віку.

## МЕТОДИКА

Дослідження проведено на дорослих (12 міс) і старих (21 міс) щурах-самцях лінії Вістар до (контроль) та після дозованого фізичного навантаження (плавання): тренування відбувалося у резервуарі з водою при 30–32°C п'ять днів на тиждень (починаючи з 2 хв на початку та 75 хв тренування 6 тиж за схемою:

Тиждень	День / час тренування				
1-й	1/2	2/6	3/10	4/14	5/18
2-й	8/22	9/26	10/30	11/34	12/38
3-й	15/42	16/46	17/50	18/54	19/58
4-й	22/62	23/66	24/70	25/74	26/75
5-й	29/75	30/75	31/75	32/75	33/75
6-й	36/75	37/75	38/75	39/75	40/75

Кільцеві препарати ізольованого грудного відділу аорти масою 1–2 мг поміщали в проточну, термостатовану (35–36°C) камеру, що перфузувалася стандартним буферним розчином Кребса, і розтягували з силою 7–10 мН [18]. У режимі, що наближався до ізотонічного, реєстрували скорочувальну активність гладеньких м'язів (ГМ) аорти. Для дослідження впливу вазодилаторних агоністів ГМ попередньо активували додаванням у розчин Кребса норадреналіну (НА  $10^{-6}$  моль/л). Від сталого рівня такого скорочення ГМ (він приймався за 100 %) проводили всі подальші розрахунки змін амплітуди реакцій на дію йодиду ацетилхоліну ( $10^{-6}$  моль/л) і нітропрусиду натрію ( $10^{-4}$  моль/л); («Sigma», США).

У гомогенатах аорти та в плазмі крові визначали [8], кальційзалежну (конститутивну – cNOS, яка є сумою ендотеліальної – eNOS і нейрональної – nNOS) і кальційнезалежну (індуцибельну – iNOS) активність ферментів окисного *de novo* синтезу NO, активність NADH-залежної нітратредуктази, що характеризує інтенсивність неокисного реутилізаційного синтезу NO, а також активність аргінази – ключового ферменту неокисної деградації L-аргініну.

У безбілкових аліквотах проб визначали пули стабільних метаболітів NO – нітрит ( $\text{NO}_2^-$ )- та нітрат ( $\text{NO}_3^-$ )-аніонів, пули стабільного метаболіту активного кисню – пероксиду водню ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) і пули одного з продуктів аргіназного шляху метаболізму аргініну – сечовини. Оцінювали також інтенсивність повної деградації продуктів розпаду АТФ ксантинооксидазою, що супроводжується генерацією супероксид-радикала, за вмістом сечової кислоти, яку визначали реактивами фірми „Філісит-Діагностика” (Дніпропетровськ, Україна). За концентрацією сечовини, нітрит- і нітрат-аніонів розраховували індекс оксигенації (ІО) в аорті і плазмі крові щурів за формулою:  $\text{ІО} = 1000[\text{нітрит}] / [\text{нітрат}] + [\text{сечовина}]$ , ум. од.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Біохімічні дослідження. Результат впливу регулярних фізичних навантажень на синтез NO, як відомо, у м'язових клітинах залежить від їх тривалості, інтенсивності, специфіки, а також кількості та групи м'язів, що скорочуються, тривалості та частоти скорочення. Синтез NO при тренуванні здійснюється в основному на рівні регуляції експресії різних ізоферментів NOS. При тривалих інтенсивних навантаженнях підвищується експресія iNOS, за помірних – більшою мірою – cNOS. Відомі також сигнальні механізми, що регулюють ці процеси. Так, встановлено, що індукція iNOS у скелетній мускулатурі здійснюється внаслідок дії цитокіну інтерлейкіну 6 (IL-6), що продукується у відновний (після тренування) період клітинами самих м'язів [19], тоді як експресія cNOS стимулюється переважно двома сигнальними каскадами – нуклеотидним АМР-кіназним і ліпідним фосфатидилінозитол-3-кіназним, через активацію протеїнкінази. Нуклеотидний сигнальний каскад Akt/PKB важливий щодо регуляції синтезу NO у серцево-судинній системі, особливо у великих судинах, де АМРК «запускається» так званою напругою зсуву.

Установлено, що в аорті дорослих щурів після тренування вміст iNOS підвищувався більше ніж утричі, cNOS – тільки у 1,4 раза, а нітратредуктази – більше ніж у 30 разів. У старих щурів при відсутності стимуляції активності cNOS, незначно (у 2,5 раза) підвищувався вміст iNOS і нітратредуктази (рис.1,а). У плазмі крові дорослих і старих щурів після тренування вміст iNOS перевищував контрольні значення у 2,8 та 4 рази відповідно, а вміст нітратредуктази, навпаки, у 4 та 2,8 раза. Зміни вмісту cNOS при цьому були незначні (див. рис.1,б).

Отже, в період адаптації до тренування у щурів спостерігаються суттєві вікові відмінності у системі синтезу NO в аорті та плазмі крові залежно від тривалості їх життя та здатності до регенерації. Вікові зміни у системі синтезу NO, що відбуваються під час тренування, показано у таблиці.

Наслідком тренування було суттєве зниження вмісту нітрат-аніона, що є маркером інтенсивності утворення та деградації пероксинітриту, у дорослих (у 15 разів) і старих (у 2,8 раза) щурів. Вміст сечовини достовірно зменшувався тільки у старих щурів (рис.2,а), вказуючи на ознаки дезадаптації їх метаболізму. Варто відзначити, що сечовина є надійним маркером адаптації, характеризуючи інтенсивність аргіназного неокисного метаболізму аргініну, за якого утворюється низка потужних низькомолекулярних біорегуляторів (сечовина, поліаміни), котрі є антиоксидантами і регуляторами синтезу NO (пролін і оксипролін). Крім цього є попередники синтезу колагену і  $\gamma$ -аміномасляна кислота (ГАМК) як ефективний ендогенний регулятор мітохондріальної пори перемінної провідності, що впливає на процеси апоптозу, некрозу, проліферації і диференціювання.

Вміст маркера біодоступності NO нітрит-аніона, в аорті дорослих щурів після тренування збільшувався у 1,5 раза, а у старих – майже вдвічі, сягаючи навіть контрольних значень дорослих щурів (див. рис.2,а). У плазмі крові тренуваних дорос-

лих шурів біодоступність оксиду азоту збільшувалася у 3,8 раза, тоді як у старих вона не змінювалася. При цьому рівень окисного метаболізму та утворення пероксинітриду у них достовірно знижувався, про що свідчить значне зниження пулів нітрат-аніона. На відміну від цього, тренування не впливало на вміст сечовини у плазмі крові шурів обох вікових груп (див. рис.2,б). Цілком можливо, що визначення стаціонарних пулів стабільних метаболітів NO в плазмовому компартменті крові може бути цінним новим критерієм/маркером ефективності тренувального процесу у спортсменів, і не лише у плавців, але і у бігунів.

Слід відмітити, що з віком активується неокисний метаболізм L-аргініну. Так, активність аргінази в аорті старих шурів (порівняно з дорослими) підвищувалася у

1,6 раза, а у плазмі – ще більше (у 2,3 раза). У посттренувальний період активність аргінази знижувалася в аорті та плазмі крові відповідно у 2,5 і 1,4 раза у дорослих та у 1,2 і 1,8 разів у старих шурів (рис. 3). Отже, пригнічувальний вплив тренування проявлявся незалежно від віку тварин.

Цікаво, що пули сечовини в аорті та плазмі не залежали від активності ферменту, що і зрозуміло, оскільки основним місцем її синтезу, як кінцевого продукту білкового обміну азоту є печінка, нирки й ентероцити тонкого кишечника, а ніяк не органи серцево-судинної системи. Тут сечовина використовується клітинами для синтезу ключових низькомолекулярних біорегуляторів – поліамінів і ГАМК. Але повернемося до змін в аорті після тренування пулів сечовини, що істотно залежать

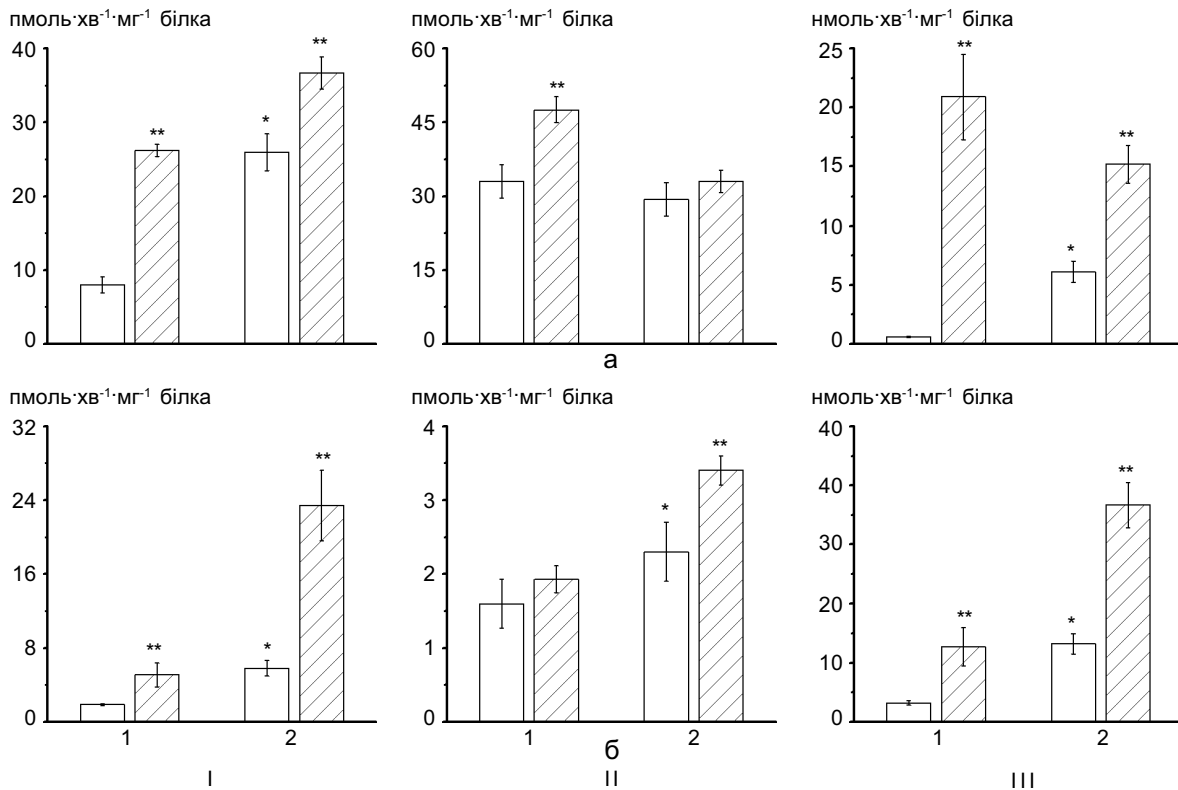


Рис. 1. Вплив тренування плаванням на активність ферментів синтезу оксиду азоту iNOS (I), cNOS (II) та нітратредуктази (III) в аорті (а) і плазмі (б) шурів різного віку: 1 – дорослі щури; 2 – старі щури; білі стовпчики – контроль; заштриховані стовпчики – після тренування, \* вірогідно при порівнянні дорослих і старих шурів; \*\* вірогідно при порівнянні їх до та після тренування

**Вплив тренування плаванням на зміни (%) відношення показників окисного і неокисного шляхів синтезу NO та неокисного обміну аргініну в аорті та плазмі дорослих та старих щурів**

Показник	Аорта		Плазма крові	
	дорослі	старі	дорослі	старі
Відношення нітратредуктаза/NOS	+100*	-61*	+351*	+527*
Частка iNOS	+82*	+12	+36	-9
Відношення аргіназа/ NOS	-57*	-36	-48*	+21

Знак «+» означає зростання, а «-» – зменшення відношення відносно контрольних щурів того самого віку, величина якого прийнята за 100 %; \* суттєвий вплив тренування плаванням.

від віку тварин. Якщо ефективність тренування так сильно залежить від змін у аорті не лише різних шляхів синтезу NO (див. таблицю), але і від співвідношення аргіназа /NOS, значить дійсно важливим є не лише окисний метаболізм аргініну (de novo синтез NO), як прийнято вважати, але і неокисний аргіназний метаболізм аргініну (синтез сечовини, поліамінів, проліну,

оксипроліну, ГАМК), про що ще ведуться дискусії. Наші результати однозначно вказують на важливу роль обміну аргініну (не лише окисного, але і неокисного) в адаптації серцево-судинної системи до тривалої дії регулярних фізичних навантажень, що передбачає використання не тільки екзогенних донорів оксиду азоту та стимуляторів його синтезу, але і регуляторів неокисного аргіназного

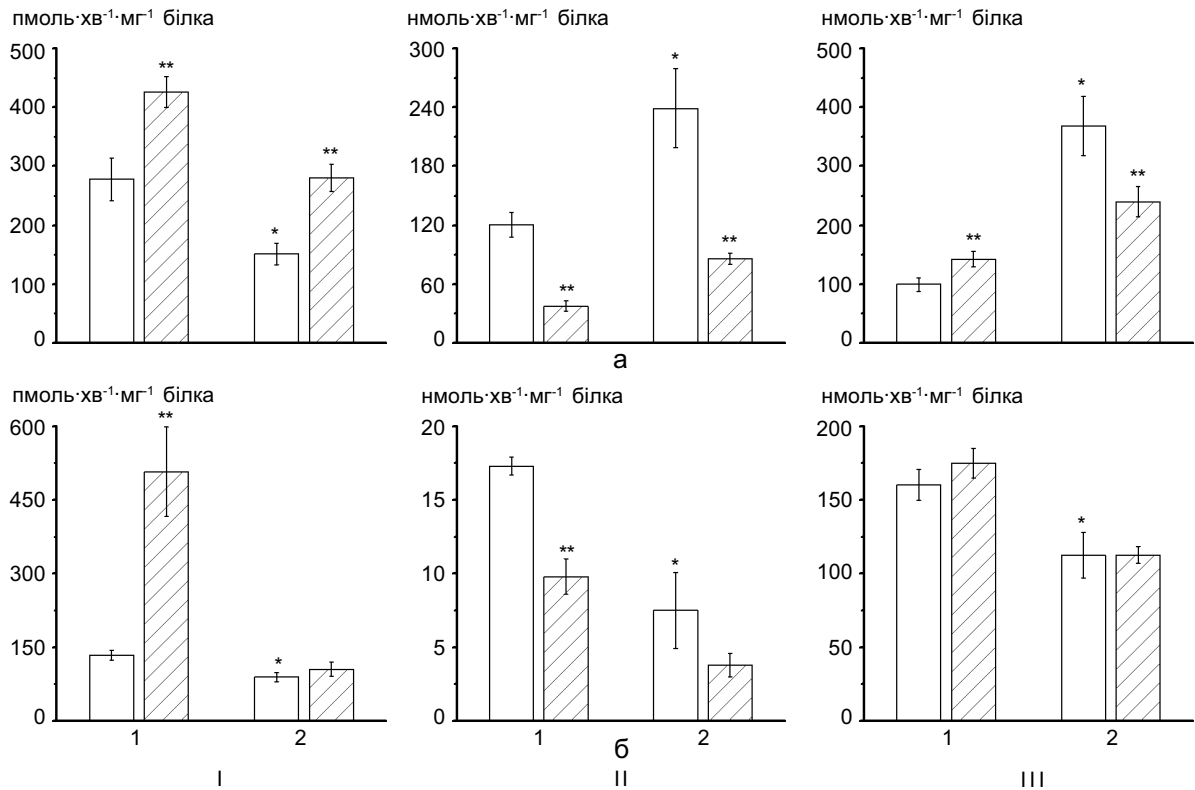


Рис. 2. Вплив тренування плаванням на величину стаціонарних пулів стабільних метаболітів окисної і неокисної деградації L-аргініну – нітрит-аніон (I), нітрат-аніон (II) в аорті (а) і плазмі (б) щурів різного віку: 1 – дорослі щури; 2 – старі щури; білі стовпчики – контроль; заштриховані стовпчики – після тренування, \* вірогідно при порівнянні дорослих і старих щурів; \*\* вірогідно при порівнянні їх до та після тренування

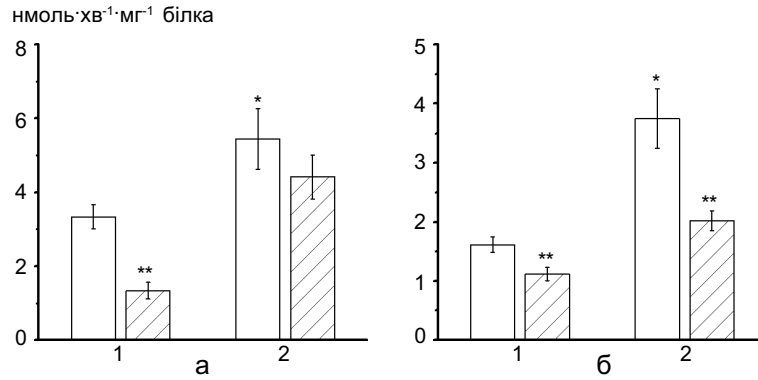


Рис. 3. Вплив тренування плаванням на активність аргінази в аорті (а) і плазмі (б) у щурів різного віку: 1 – дорослі щури; 2 – старі щури; білі стовпчики – контроль; заштриховані стовпчики – після тренування, \* вірогідно при порівнянні дорослих і старих щурів; \*\* вірогідно при порівнянні їх до та після тренування

метаболізму, і не лише його інгібіторів, для регуляції процесу адаптації (його посилення, пришвидчення, пролонгації і тощо).

Встановлено також зміни показників, які або безпосередньо впливають на систему

синтезу NO (пули H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> як підсилювача експресії eNOS і стимулятора її активності), або є маркерами оксидантної активності ксантинооксидази (пули сечової кислоти) (рис. 4). Так, вміст H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> в аорті та плазмі

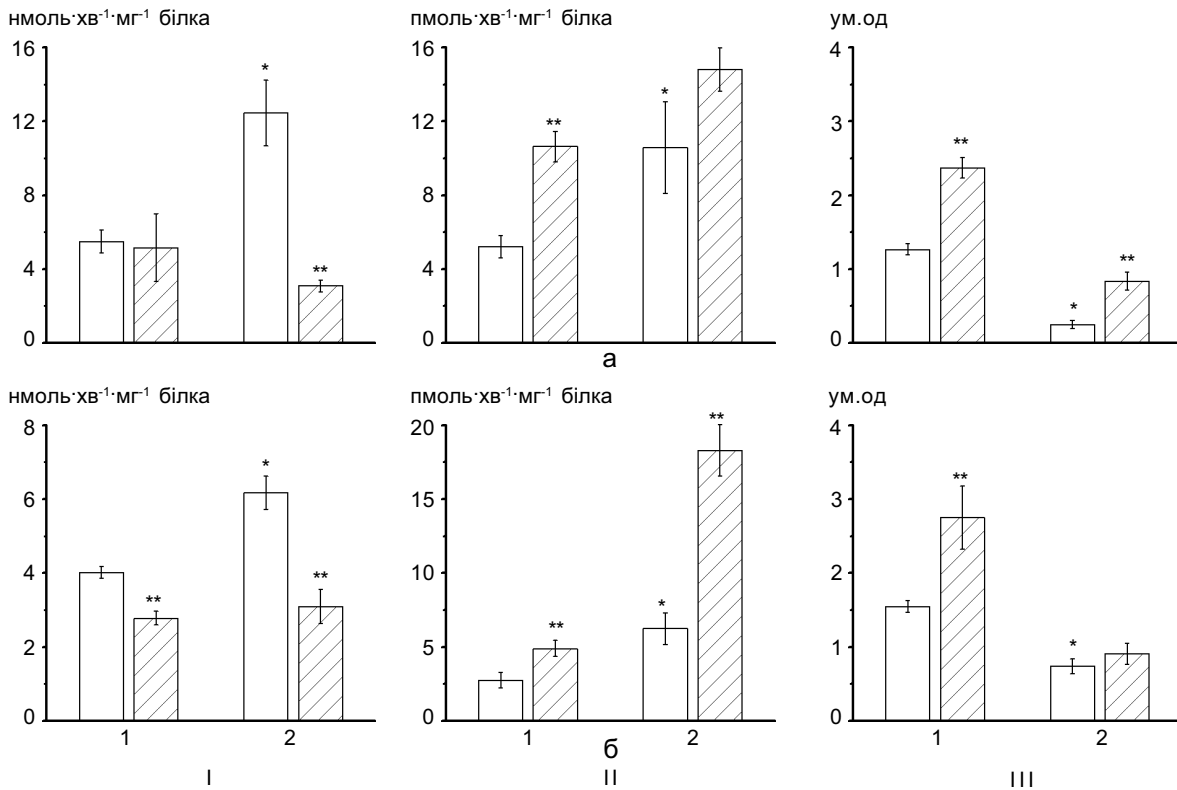


Рис. 4. Вплив тренування плаванням на окисний метаболізм – сечова кислота (I), H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (II), індекс оксигенації (III) в аорті (а) і плазмі (б) щурів різного віку: 1 – дорослі щури; 2 – старі щури; білі стовпчики – контроль; заштриховані стовпчики – після тренування, \* вірогідно при порівнянні дорослих і старих щурів; \*\* вірогідно при порівнянні їх до та після тренування

за умов тренування і незалежно від віку, підвищувався у 2–3 рази, а сечової кислоти, навпаки, знижувався в усіх досліджуваних структурах. Відповідно, тренування призводило до різкого збільшення ІО у дорослих, і помірного – у старих щурів.

Отже, за умов адаптації до плавання потенціюється синтез NO, однією із важливих функцій якого є стимулювання виробництва енергії і забезпечення необхідних для цього ресурсів (в т.ч. доступного кисню для дихання мітохондрій). Ці зміни, як виявилось, мають вікозалежний характер.

Фізіологічні дослідження. У результаті проведених досліджень установлено, що після 6-тижневого тренування плаванням дорослих щурів (n=6) преактивовані норадреналіном ГМ грудної аорти на дію йодиду ацетилхоліну відповідали типовою реакцією – розслабленням (рис.5). Воно відтворювалося у всіх дослідах амплітудою від 40 до 65 % (в середньому 63,4%±8,2%). У нетренованих контрольних щурів на цей самий агоніст її середнє значення становило 40,9%±10,6%. Тобто тренування плаванням сприяло підвищенню амплітуди ендотелій-залежного розслаблення ГМ грудної аорти дорослих щурів більше ніж на 50 %.

Додавання до буферного розчину доно-

ра NO - нітропрусида натрію ( $10^{-4}$  моль/л; n=7) за умов тренування у 100 % дослідів призводило до формування реакції розслаблення ГМ грудної аорти. Амплітуда її була 70,4%±8,9% порівняно з 85,5%±6,4% у контрольних щурів. Отже, тренування плаванням практично не змінювало амплітуду ендотелійнезалежного розслаблення ГМ грудної аорти дорослих щурів .

Таким чином, за умов тривалого тренування плаванням у дорослих щурів потенціювалися лише ті NO-індуковані реакції розслаблення ГМ аорти, які реалізуються через ендотелій.

За нашими попередніми даними [11], у старих щурів тільки частково (у 27 % експериментів) реєстрували типові реакції розслаблення ГМ грудної аорти на дію йодиду ацетилхоліну ( $10^{-6}$  моль/л) амплітудою 17,4%±4,1%. У більшості дослідів на цей агоніст спостерігалися реверсовані реакції. На відміну від цього ендотелій-незалежні реакції ГМ грудної аорти таких тварин майже не ушкоджувалися і амплітуда становила 72,3%±9,5%.

Тренування плаванням старих щурів (n=15) виявило цікаву тенденцію. А саме, розслаблення преактивованих ГМ грудної аорти на дію йодиду ацетилхоліну реєст-

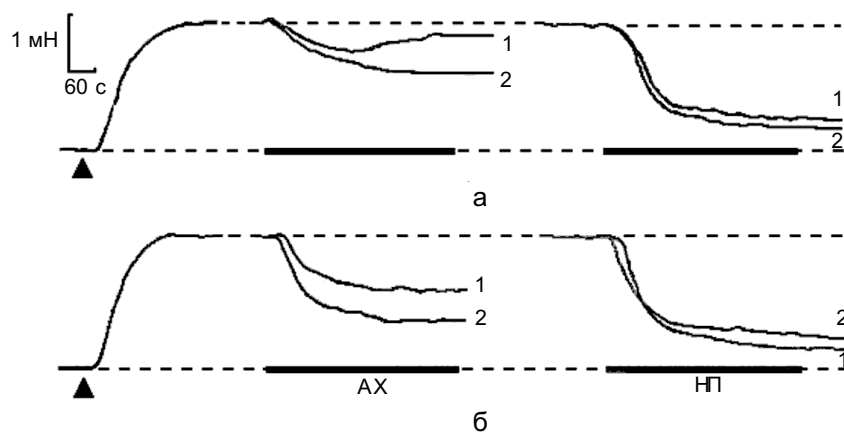


Рис. 5. Вплив тренування плаванням дорослих (12 міс, а) і старих (21 міс, б) щурів на ацетилхолін (АХ)- та нітропрусид (НП) – опосередковані скорочувальні реакції преактивованих гладеньких м’язів грудної аорти. Темна лінія під кривими – тривалість впливу агоністів. Перевивчата – вихідний (внизу) та заданий (зверху) рівень тонічного напруження гладеньких м’язів. Початок їх активації (норадреналін, НА,  $10^{-6}$  моль/л) позначено стрілкою. 1 – до тренування, 2 – після тренування

рувалося у 40 % експериментів. Амплітуда таких реакцій, у порівнянні з нетренованими старими щурами, зростала у 2 рази і становила  $35,4\% \pm 3,5\%$  (див. рис. 5). Хоча більшість реакцій (60 %) на цей агоніст, все таки, залишались ушкодженими. Ендотелійнезалежні реакції розслаблення ГМ на дію нітропрусиду натрію старих щурів після тренування ( $n=12$ ) спостерігалися в усіх дослідах і за амплітудою становили  $73,1\% \pm 4,5\%$ , тобто майже не зазнавали змін.

Отже, тренування плаванням старих щурів сприяє частковому відновленню частоти та амплітуди тільки ендотелійопосередкованих реакцій розслаблення ГМ грудної аорти. Такий потенціуючий ефект тренування у старих тварин був навіть більше, ніж у дорослих. Незважаючи на це, вікова дисфункція ендотелію у них значною мірою зберігалася.

Окремого розгляду заслуговують парадоксальні, незалежні від активності аргінази, реципрокні залежні від віку зміни пулів сечовини в аорті тренованих щурів – їх підвищення у дорослих і, навпаки, зниження у старих щурів, що, в цілому, корелює зі змінами (значне і незначне поліпшення відповідно) судинних реакцій після тренування. Така кореляційна залежність є між цими судинними реакціями і вмістом стабільних метаболітів NO – нітрит- і нітрат-аніонів, а також IO, що є інтегральною величиною, яка враховує зміни пулів як окисного (нітрит, нітрат), так і неокисного (сечовина) метаболізму аргініну.

Аналіз отриманих результатів свідчить про те, що тренування плаванням дорослих і старих щурів стимулює як окисний de novo синтез оксиду азоту в аорті, так і його неокисний синтез реутилізаційним шляхом. Проте ефективність цього процесу залежить від віку. За даними інших авторів [18, 19], після тренування плаванням рееструвалася експресія eNOS в аорті і легенях щурів і підвищення ацетилхолініндукованої вазорелаксації у мезентеріальному відділі.

## ВИСНОВКИ

1. Виявлено залежні від віку ефекти тренування: зростання активності реутилізаційного шляху синтезу NO в аорті та плазмі, причому у дорослих щурів більше, ніж у старих, значна активація iNOS в аорті дорослих і плазмі старих щурів і незначні зміни активності sNOS у дорослих і відсутність їх у старих щурів.

2. В аорті та плазмі крові за умов тренування, та незалежно від віку, суттєво збільшувалися стаціонарні пули стабільних метаболітів  $\text{NO}_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$ , а  $\text{NO}_3$  і сечової кислоти, навпаки, знижувалися.

3. Після тренування плаванням в аорті та плазмі дорослих і, особливо, старих щурів спостерігалось різке зниження активності аргінази, що сприяло нормалізації пулів L-аргініну, доступних для його окисного метаболізму NO-синтазами (переважно sNOS).

4. За умов тренування у дорослих і, особливо, у старих щурів суттєво збільшувалася частота та амплітуда тільки NO-і ендотелійопосередкованих дилататорних реакцій ГМ аорти, а ті, що реалізуються без участі ендотелію, майже не змінювалися. Це відбувається внаслідок підвищення співвідношення нітратредуктаза/NOS (більше у дорослих, ніж у старих щурів), тобто превалювання реутилізаційного синтезу NO. Проте вікова дисфункція ендотелію значною мірою зберігається.

5. Отримані результати дають підставу вважати, що фізичне навантаження плаванням (прекондиціонування) стимулює NO-продукцію в ендотелії судин як дорослих, так і старих щурів, а відтак, може розглядатися як досить ефективний засіб щодо немедикаментозної корекції вікової дисфункції ендотелію.

6. Визначення стаціонарних пулів стабільних метаболітів NO в плазмовому компартменті крові може бути цінним новим критерієм/маркером ефективності тренувального процесу у спортсменів.



**О.В. Базілюк, А.В. Коцюруба, Л.Г. Степаненко,  
С.А. Таланов, Ю.П. Коркач, В.Ф. Сагач**

**ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ  
СИСТЕМЫ ОКСИДА АЗОТА В АОРТЕ И  
ПЛАЗМЕ ПРИ АДАПТАЦИИ К ФИЗИЧЕСКИМ  
НАГРУЗКАМ**

В аорте и плазме крови взрослых и старых крыс до и после длительной тренировки плаванием исследовано особенности синтеза NO, обмена L-аргинина, окислительного метаболизма и эндотелийопосредованных изменений тонуса грудной аорты в условиях адаптации к дозированной физической нагрузке (плавание). Установлено зависимые от возраста эффекты тренировки: в аорте и плазме активация реутилизационного и de novo синтеза NO, повышение его биодоступности, резкое снижение активности аргиназы и, как следствие, частичное, восстановление эндотелийзависимой вазодилатации. Таким образом, физическая нагрузка (прекондиционирование) – эффективный способ немедикаментозной коррекции возрастной дисфункции эндотелия. Определение стационарных пулов стабильных метаболитов оксида азота может быть новым ценным критерием/маркером эффективности тренировочного процесса у спортсменов.

Ключевые слова: оксид азота и его метаболизм, preconditioning, эндотелий, возраст.

**O.V.Bazilyuk, A.V.Kotsuruba, L.G.Stepanenco,  
S.A.Talanow, Yu.P.Korkach, V.F.Sagach**

**AGE-DEPENDENCE OF ALTERATIONS IN NITRIC  
OXIDE SYNTHESIS IN CARDIOVASCULAR  
SYSTEM DURING ADAPTATION TO PHYSICAL  
TRAINING**

In aorta and plasma of trained and control non-trained adult and aging rats we studied the features of NO synthesis, L-arginin methabilism, oxidative methabolism, endothelium-dependent vasodilation of thoracic aorta during adaptation to physical training (swimming). Our results show age-dependent effects of training: in aorta and plasma we observed 1) the activation of both salvage (by nitrate reductase + nitrite reductase reduction of nitrate- and nitrite-anions) and de novo (L-arginine oxidation by NOS) pathways of nitric oxide synsesis and (2) an increase in nitric oxide bioavailability in training rats, (3) a profound decrease in arginase activity and, as a result, a partial restoration of endothelium-dependent vasodilation. We conclude that physical training (preconditioning) is an effective tool of non-medicament correction of age-dependent endothelial dysfunction. Salvage/de novo ratio degree can be a potent biochemical marker of training effectiveness in sportsmen.

Keywords: nitric oxide, vascular tone, endothelium, preconditioning, training, aging.

*O.O. Bogomolets Institute of physiology National Academy  
of Science of Ukraine, Kyiv;*

*A.V. Palladin Institute of Biochemistry National Academy of  
Science of Ukraine, Kyiv*

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Амосова К.М., Коцюруба А.В., Задорін Є.М. та ін. Стан NO-системи в тромбоцитах крові хворих на ідіопатичну легенеvu гіпертензію та його зміни в умовах лікування блокатором кальцієвих каналів дилгіаземом // Доп. НАН України. – 2007, №8. – С. 183–189.
2. Коркач Ю.П., Коцюруба А.В., Присяжна О.Д. та ін. NO-залежні шляхи реалізації протекторної дії екдистерону на серце та судини при стрептозоциніндукованому діабеті у щурів // Фізіол. журн. – 2007. – 53, №3. – С. 3–8.
3. Кургалюк Н., М., Коцюруба А.В., Сагач В.Ф. Дія екзогенних субстратів циклу Кребса на синтез NO за гострої гіпоксії // Там само. – 2005. – 51, №4. – С. 20–28.
4. Присяжна О. Д., Коцюруба А.В., Ткаченко М.М., Сагач В.Ф. Вплив еналаприлу на ендотелійзалежні скорочувальні реакції та кисневу вартість роботи гладеньких м'язів за умов експериментального цукрового діабету // Там само. – 2007. – 53, №1. – С. 3–10.
5. Присяжна О.Д., Коцюруба А.В., Таланов С.О., Сагач В.Ф. Нормалізувальний вплив інтегрального гіпоксичного тренування на функцію ендотелію при експериментальному цукровому діабеті // Там само. – №2. – С. 3–7.
6. Сагач В.Ф., Коцюруба А.В., Базілюк О.В. та ін. Інгібітори аргіназного шляху метаболізму L-аргініну як новий клас антигіпертензивних сполук: дія карбаміду на окисний метаболізм ліпідів і судинний тонус при артеріальній гіпертензії // Там само. – 2001. – 47, №5. – С.3–11.
7. Сагач В.Ф., Рудик О.В., Вавілова Г.Л. та ін. Мелатонін відновлює ішемічну толерантність і зменшує чутливість до відкриття мітохондріальної пори (MPT) в серці старих щурів // Там само. – 2006. – 52, №3. – С.3–14.
8. Сагач В.Ф., Базілюк О.В., Степаненко Л.Г. та ін. Вплив еналаприлу на синтез оксиду азоту, окисний метаболізм і тонус судин у старих щурів // Там само. – 2007. – 53, №4. – С.15–26.
9. Сагач В.Ф., Коркач Ю.П., Коцюруба А.В. та ін. Пригнічення відкриття мітохондріальної пори екдистероном у серці старих щурів // Там само. – 2008. – 54, №4. – С. 3–10.
10. Сагач В.Ф., Коркач Ю.П., Коцюруба А.В., Присяжна О.Д. Пригнічення оксидативного та нітрозативного стресу як механізм кардіо- і вазопротекторної дії екдистерону за умов експериментального цукрового

- діабету I типу // Там само. – 2008. – **54**, №5. – С. 46–54.
11. Ткаченко М.М., Сагач В.Ф., Коцюруба А.В. та ін. Ендотелійзалежні скорочувальні реакції судинних гладеньких м'язів і вміст вільних радикалів кисню у шурів за умов старіння // Там само. – 2002. – **48**, №4. – С.3–13.
  12. Ткаченко М.М., Сагач В.Ф., Коцюруба А.В. та ін. Вікові особливості змін скорочувальних реакцій і вміст вільних радикалів кисню та метаболітів оксиду азоту у мишей лінії BALB/c за умов перебування у зоні відчуження // Там само. – 2005. – **51**, №3. – С.32–41.
  13. Ткаченко М.М., Сагач В.Ф., Коцюруба А.В. та ін. Вплив малих доз радіації на судинну реактивність та окисний метаболізм кисню і азоту в серцево-судинній системі // Там само. – 2007. – **13**, № 1. – С.20–32.
  14. Maiorana B., Driscoll A., Tayler R., Green D. Exercise and the nitric oxide vasodilator system//Sports Med. – 2003. – **33**, №7. – P.1013–1035.
  15. Pedersen B.K., Febbraio M.A. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. – Physiol. Rev. – 2008 Oct;**88**(4):1379-406.
  16. Soloviev A.I., Stefanov A.V., Bazilyuk O.V., Sagach V.F. Phospholipid vesicles (liposomes) restore endothelium-dependent cholinergic relaxation in thoracic aorta from spontaneously hypertensive rats // J. Hypertension. – 1993. – **11**. – P.623–627.
  17. Strensberg A., Keller C., Hillig T. et. al. Nitric oxide production is a proximal signaling event controlling exercise-induced mRNA expression in skeletal muscle// FASEB J. – 2007. – **21**, №11. – P.2683–2694.
  18. Sun C.M.-W., Zhang M.-F., Gu J. et. al. Effects of different levels of exercise volume on endothelium-dependent vasodilatation: roles of nitric oxide synthase and heme oxygenase// Hypertens Res. – 2008. – **31**, №5. – P.805–816.
  19. Tanabe T., Maeda S., Miyachi T. et.al. Exercise training improves ageing-induced decrease in eNOS expression of the aorta //Acta Physiol. Scand. – 2003. – May.**178** (1). – P.3–10.
  20. Tatchum-Talom R., Schulz R. et. al Upregulation of neuronal nitric oxide synthase in skeletal muscle by swim training //Amer. J. Physiol. Heart Circulat. Physiol. – 2000. – Oct.**279** (4). – H1757–H1766.

*Ин-т фізіології ім. О.О.Богомольця НАН України;  
Ин-т біохімії ім. О.В.Палладіна НАН України, Київ  
E-mail: [circul@biph.kiev.ua](mailto:circul@biph.kiev.ua)*

*Матеріал надійшов до  
редакції 10.09.2009*