

# Роль системы оксида азота в процессах адаптации организма к физическим нагрузкам

Анна Осипенко

## АННОТАЦИЯ

**Цель.** Раскрыть биологическую роль оксида азота, процессы его метаболизма и механизм действия в тканях при физических нагрузках, а также возможность коррекции тканевого метаболизма у спортсменов через систему NO.

**Методы.** Обзор и обобщение данных научной литературы.

**Результаты.** Выявлено, что при физических нагрузках в скелетных мышцах и других тканях организма система обмена оксида азота существенно активируется и включается в клеточные механизмы, запускающие адапционные процессы, так как участвует в регуляции энергетического обмена в тканях, биосинтеза цитоскелетных и сократительных белков, поддержании оптимального баланса прооксидантных и антиоксидантных процессов. При напряженных тренировочных нагрузках, развитии патологических процессов в миокарде и скелетных мышцах избыточное накопление оксида азота усиливает оксидативный стресс, что способствует развитию утомления или заболеваний сердечно-сосудистой и других систем организма.

**Заключение.** Перспективным представляется дальнейшее изучение роли оксида азота в процессах адаптации организма спортсменов, занимающихся различными видами спорта.

**Ключевые слова:** физические нагрузки, адаптация, оксид азота, метаболизм.

## ABSTRACT

**Objective.** To disclose the biological role of nitric oxide, its metabolism and the mechanism of action in tissues during physical exercise, as well as the possibility of correction of tissue metabolism through the NO system in athletes.

**Methods.** Analysis and generalization of scientific literature data.

**Results.** It was found that, in skeletal muscle and other body tissues, activation of nitric oxide metabolic system occurs. Then, this system becomes engaged in cellular mechanisms inducing adaptation processes inasmuch as it is involved in regulation of energy metabolism in tissues, biosynthesis of cytoskeleton and contractile proteins, maintenance of an optimal balance of prooxidant and antioxidant processes. Under intense training loads, and development of pathological processes in myocardial and skeletal muscles, excessive accumulation of nitric oxide has enhanced oxidative stress and this contributes to the development of fatigue or diseases of cardiovascular and other systems of the body.

**Conclusion.** The further study of nitric oxide role in the adaptation of athlete's organism in various sports would be very interesting.

**Key words:** physical loads, adaptation, nitric oxide, metabolism.

**Постановка проблемы.** Совершенствование процессов адаптации организма человека к физическим нагрузкам, поиск эффективных способов повышения физической работоспособности, а также профилактика переутомления при мышечной деятельности немыслимы без глубокого понимания биохимического уровня происходящих процессов. Основными слагающими биохимической адаптации организма к физическим нагрузкам являются его высокий энергетический потенциал, ускоренный адаптивный синтез белков, значительный уровень развития регуляторных систем клеточного метаболизма [5, 14, 18]. На современном этапе развития теории адаптации особый интерес представляют знания о регуляторных системах метаболизма при мышечной деятельности, ибо благодаря их совершенствованию могут расширяться границы адаптации организма спортсмена [5, 18].

В последние десятилетия, благодаря открытию наличия оксида азота (NO) в организме человека (1986–1987 гг.) как эндотелиального фактора расслабления кровеносных сосудов [35] и многочисленным исследованиям по выяснению биологической роли и механизма действия его в различных тканях организма животных и человека, выявлен новый универсальный регулятор клеточного метаболизма и межклеточных взаимодействий, которым является эндогенный NO [10–12, 15, 40]. В 1960–1980-е годы такая роль была показана для циклических нуклеотидов (цикло-АМФ и цикло-ГМФ) – передатчиков действия гормонов в клетках, что доказывало участие их в обеспечении метаболических адапционных процессов при мышечной деятельности. Система NO считается уникальной, поскольку ее действие не связано с рецепторами, а оксид азота может проникать в клетки различных тканей и воздействовать на многие процессы.

За открытие NO и его сигнальной регуляторной роли в функционировании сердечно-сосудистой системы в 1998 г. американским ученым Robert F. Furchgott, Louis J. Ignarro и

Ferid Murad была присуждена Нобелевская премия в области физиологии и медицины.

В настоящее время оксид азота, который выделяется в воздух с выхлопными газами, выявлен практически во всех тканях организма человека. Также установлен широкий спектр его биологического действия [11, 12, 15, 40, 42]. Влияние NO на отдельные процессы в различных тканях неоднозначно и разнонаправленно [15], эффекты его действия зависят от концентрации в клетках, наличия кислорода, метаболитов оксидантного стресса и антиоксидантов, которые могут изменять его количество, сигнальную функцию и физиологическую активность [6, 15]. Известно, что при интенсивных физических нагрузках в организме спортсменов возникает оксидативный стресс, приводящий к накоплению продуктов перекисного окисления липидов, свободных радикалов, которые влияют на метаболические и структурные адапционные перестройки [4]. Это свидетельствует о том, что система оксида азота представляет особый интерес, поскольку может вносить существенный вклад в такие перестройки.

На сегодня доказано, что без нормального клеточного метаболизма NO невозможно поддержание оптимального состояния здоровья человека и протекание процессов адаптации организма к различным факторам среды, в том числе к физическим нагрузкам [11, 12, 15, 40].

Известно, что особое место в реализации адапционных механизмов организма человека занимают генетические механизмы и наследственные факторы [1]. Поэтому современная технология подготовки спортсменов включает контроль генов, ассоциированных с мышечной деятельностью. К ним относится и ген фермента синтеза уникальной молекулы NO – eNOS [1]. Многими исследователями определяется аллельный полиморфизм этого гена у спортсменов, отвечающий за адаптацию кровеносных сосудов (вазодилатацию) и аэробные возможности человека [3, 7, 9, 19].

В спортивной и клинической диагностике часто используют маркеры метаболизма

или результата действия этого регулятора для выявления патологических изменений [12, 15], а также ведется поиск фармакологических препаратов коррекции метаболизма NO [12, 16]. В этой связи актуальным является выяснение роли, особенностей метаболизма и механизма действия оксида азота в тканях при адаптации организма к физическим нагрузкам.

**Цель исследования:** на основании данных научной литературы раскрыть роль оксида азота – универсального регулятора клеточного метаболизма и межклеточных взаимодействий – в процессах адаптации организма человека к физическим нагрузкам. Показать его биологическую роль в организме, процессы метаболизма и механизма биологического действия в тканях при физических нагрузках, а также возможность коррекции тканевого метаболизма у спортсменов через систему NO.

**Задачи исследования:**

- раскрыть биологическую роль оксида азота в организме;
- охарактеризовать пути синтеза и распада NO в скелетных мышцах и других тканях при физических нагрузках;
- показать положительные и отрицательные стороны его биологического действия в тканях;
- дать представление о возможности коррекции тканевого метаболизма у спортсменов через систему NO.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Анализ данных научной литературы показал, что оксид азота проявляет очень широкий спектр биологического действия в организме человека, участвуя в регуляции таких биохимических и физиологических процессов [11, 12, 15, 26, 29, 38, 40]:

- запуск релаксации и расширения (вазодилатации) кровеносных сосудов;
- инициация образования кровеносных сосудов, или ангиогенез;
- сокращение скелетных мышц и миокарда;
- повышение стрессоустойчивости путем ограничения выброса гормонов, вызывающих стресс;
- передача нейронных сигналов центральной и периферической нервной системы;
- синтез аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) в митохондриях;
- функционирование митохондрий как кальций-депонирующей структуры;

- активация процесса гликолиза;
- поглощение глюкозы и жирных кислот скелетными мышцами;
- активация синтеза белков на генетическом уровне, в том числе цитоскелетных и сократительных;
- подавление агрегации и адгезии тромбоцитов;
- активация функции пищеварительного тракта;
- модуляция процессов срастания переломов костей;
- функции репродуктивных органов мужчин и женщин;
- цитостатические и цитотоксические эффекты макрофагов, так как клетки-киллеры используют NO для уничтожения бактерий и опухолей;
- улучшение заживления ран;
- формирование питьевого и пищевого поведения, поскольку регулирует кровоток и обмен солей в почках и пищеварительной системе.

С нарушением процессов метаболизма NO в тканях, в основном при снижении его уровня, связаны многочисленные заболевания, прежде всего сердечно-сосудистой системы [12, 15]. Следовательно, внутриклеточная система метаболизма оксида азота обеспечивает нормальную работу многих органов и систем организма человека.

**МЕТАБОЛИЗМ ОКСИДА АЗОТА В ТКАНЯХ**

**Характеристика оксида азота.** Как известно, NO по своим физико-химическим свойствам представляет собой токсический газ, который в клетках организма может находиться в трех переходящих друг в друга формах: в виде нитрозония (NO<sup>+</sup>), нитроксил-аниона (NO<sup>-</sup>) и свободного радикала NO\*, имеющего неспаренный электрон (N\*=O). Все формы оказывают воздействие на внутриклеточные мишени. Однако NO\* в виде свободного радикала из-за наличия неспаренного «лишнего» электрона обладает наиболее высокой химической активностью (в три раза большей, чем у кислорода) [15, 34].

Оксид азота способен быстро диффундировать (проникать) через мембрану клетки, легко попадать в другие клетки и ткани, где различными механизмами регулирует многие процессы. Таким образом, он выполняет функцию сигнальной молекулы или тканевого гормона. В свободном состоянии NO – ко-

роткоживущая молекула, полупериод жизни которой колеблется от 0,5 до 30 с, после чего она быстро разрушается. При избыточном количестве в клетке он может связываться с белками и пептидами, т. е. депонироваться и сохраняться более длительное время. В таком виде может мигрировать в межклеточное пространство и клетки других органов, где оказывает сигнальное, защитное или повреждающее физиологическое действие. Предполагается, что депонирование NO в связанном с белками виде играет важную роль в формировании устойчивости организма к повреждениям прежде всего свободными радикалами, вызванным как его дефицитом, так и гиперпродукцией [17].

Результат действия NO на биохимические процессы в тканях определяется его концентрацией. При больших количествах он осуществляет в организме защитные функции (в макрофагах убивает опухолевые и бактериальные клетки, обеспечивая цитотоксический и антибактериальный эффект иммунной системы) и повреждающие (запускает патологические процессы, приводящие к апоптозу – гибели клеток) [15].

При снижении уровня NO в тканях снижаются адаптивные возможности организма, наблюдаются патологические изменения метаболизма, приводящие к заболеваниям [12, 15, 18, 40]. Существует мнение, что первичной причиной патогенеза ишемической болезни сердца и атеросклеротического поражения сосудов является дефицит NO в сосудистой эндотелии и миокарде [12, 13]. При старении организма также уменьшаются активность ферментов синтеза NO и уровень тканевого NO, что способствует снижению адаптационных возможностей организма и развитию патологических процессов [19, 43].

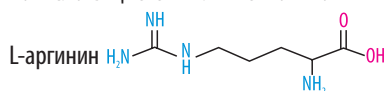
Концентрация оксида азота в клетках зависит от скорости процессов его метаболизма в основном от активности и степени экспрессии ферментов синтеза, активности ферментов распада и скорости неферментативного превращения.

**Синтез оксида азота** в клетках организма человека осуществляется двумя путями: ферментативным и неферментативным [15, 34, 41].

При *ферментативном синтезе* NO образуется из азота иминогруппы (=NH) аминокислоты L-аргинина или его аналогов и молекулярного кислорода с помощью фер-

мента нитрооксидсинтазы (NO-синтазы, или NOS): КФ 1.14.13.39 [42]. Скорость NOS-зависимого синтеза NO в клетках зависит от количества и активности ферментов NOS, а также концентрации L-аргинина внутри клеток.

Для проявления активности ферментов NO-синтаз в тканях необходимы многие кофакторы: НАДФ, ФАД, ФМФ, гем, фолиевая кислота и тетрагидробиоптерин [15, 20]. В активном центре фермента находится железопорфириновый комплекс, содержащий аминокислоты цистеин или метионин.



является условно незаменимой аминокислотой, так как в тканях взрослого человека она синтезируется, а в детском организме не синтезируется. Суточная потребность в ней составляет около 5–6 г.

Процесс образования NO из аргинина схематически представлен на рисунке 1, где видно, что аргинин в тканях превращается в аминокислоты орнитин и цитрулин [34].

Эти кислоты играют важную роль в процессе обезвреживания аммиака и образования мочевины в печени.

Внутриклеточная концентрация аминокислоты L-аргинин зависит от поступления ее с пищей, синтеза в организме, активного транспорта внутрь NO-синтезирующих клеток и активности фермента аргиназы, катализирующей расщепление L-аргинина другим путем [34].

В организме происходит синтез аргинина из L-цитрулина (см. рис.1). Молекула L-цитрулина с помощью ферментов аргининсукцинатсинтазы превращается в промежуточный продукт – аргининсукцинат, который расщепляется аргининсукциниллизой до аргинина и фумарата. Через фумарат осуществляется связь цикла превращения аргинина и образования NO с циклом трикарбоновых кислот.

L-аргинин используется в клетках не только для синтеза NO, но и для синтеза белков, мочевины, креатинина, полиаминов, пролина, глутамата. Он также стимулирует секрецию инсулина и других гормонов, влияет на процесс фибринолиза и другие процессы, не связанные с образованием NO [12, 15].

Таким образом, для поддержания постоянного количества NO в тканях необходимы его предшественники, в основном аргинин,

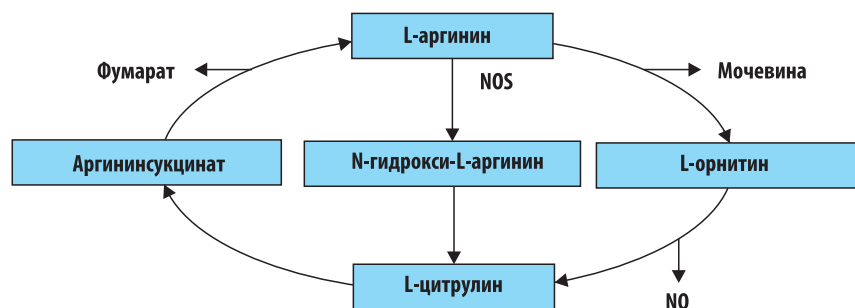


РИСУНОК 1 – Схема образования оксида азота в тканях [34]

ферменты синтеза, многие кофакторы – витамины, железо, аминокислоты, которые должны поступать в организм с пищей.

Ферменты синтеза оксида азота – NOS – в тканях организма представлены тремя изоформами: эндотелиальной (eNOS), нейрональной (nNOS), индуцибельной (iNOS) [20]. Они являются продуктами различных генов, образуются в разных тканях и состояниях организма, имеют свои особенности механизма действия и биологического значения в организме [20, 24]. Отдельные формы локализуются: eNOS – в эндотелиоцитах и кардиомиоцитах, а nNOS – в тканях нервных окончаний, скелетных и сердечной мышцах, других тканях [43].

Две изоформы (eNOS и nNOS) находятся в клетках постоянно, и их принято называть конститутивной формой (cNOS). Они синтезируют небольшое количество NO в ответ на стимуляцию рецепторов. Их активность зависит от концентрации свободного кальция внутри клетки и белка кальмодулина, который связывает и транспортирует свободный кальций, поэтому называются кальций-кальмодулинзависимой формой [20].

В настоящее время наиболее изучена eNOS, которая является основной формой NO-синтазы нормальной стенки сосудов, гладких мышц, кардиомиоцитов, тромбоцитов и других клеток [12, 40]. Установлено, что в условиях физиологического покоя этот фермент находится в плазматической мембране клетки и имеет низкую активность. Он кодируется геном с малой экспрессией, однако при стрессе, хронической гипоксии и физической нагрузке экспрессия его существенно повышается, что приводит к повышению внутриклеточного уровня NO [12, 15, 40]. Активируется eNOS при увеличении концентрации свободного кальция в клетке, что происходит под действием многих рецептор-зависимых стимулов (ацетилхолин,

брадикинин, серотонин, тромбин, аденозиндифосфорная кислота (АДФ), глутамат), повышающих концентрацию кальция. Свободный кальций связывается со специфическим белком кальмодулином и активирует eNOS. Активируемая Ca<sup>2+</sup>-кальмодулинзависимая eNOS высвобождается в цитоплазму, где окисляет L-аргинин и синтезирует небольшое количество NO, который из эпителиальных клеток сосудов проникает в гладкие мышцы, где посредством активации гуанилатилазы и повышения уровня циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) вызывает снижение уровня свободного кальция, расслабление и расширение сосудов.

Активация eNOS и повышение уровня NO наблюдаются под влиянием агонистов кальция (Ca<sup>2+</sup>-ионофоры, Ca<sup>2+</sup>-АТФаза), а также растяжения стенки сосуда, движения крови и некоторых других факторов, что рассмотрено в обзоре [40].

Нейрональная NO-синтаза (nNOS) клеток миокарда находится в саркоплазматическом ретикулуме [13]. Синтезируемый ею NO облегчает циклические перемещения Ca<sup>2+</sup>, что играет важную роль в сопряжении возбуждения и сокращения и увеличивает сократимость миокарда. Он также угнетает активность фермента ксантиноксидоредуктазы, который усиливает образование супероксид-аниона (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) в миокарде, и таким образом защищает от повреждения липиды и другие компоненты миокарда.

Индукцибельная форма (iNOS) появляется во многих тканях только при экспрессии гена под воздействием стресс-факторов, в том числе оксидантов и физических нагрузок [3, 15, 20]. Однако для миокарда показано наличие ее в клетках при нормальных физиологических условиях [23]. Локализована iNOS вдоль сократительных волокон, в митохондриях и других органеллах миокарда. Эта форма фермента способна синтезировать

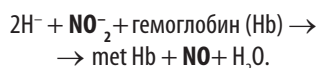
огромное количество NO (в 1000 раз больше, чем cNOS) [24].

Ферменты NO-синтазы, в частности eNOS, способны образовывать не только оксид азота, но и метаболиты оксидантного стресса: ион супероксида ( $O_2^-$ ) и пероксид водорода ( $H_2O_2$ ), а также нитрит-анион ( $NO_2^-$ ), особенно в условиях недостатка коферментов или аргинина [15].

Таким образом, ферменты синтеза NO следует рассматривать как сложный ферментный комплекс, синтезирующий разные высокоактивные соединения в зависимости от различного функционального состояния клетки, обеспеченности ее коферментами, незаменимыми аминокислотами, антиоксидантами. В этой связи изучение этих ферментов представляет особый интерес при физических нагрузках, которые вызывают оксидантный стресс, гипоксию, адаптационные перестройки метаболизма.

При *неферментативном синтезе* оксид азота образуется в клетках из нитритов и нитратов или его стабильных метаболитов ( $NO_3^- \rightarrow NO_2^- \rightarrow NO$ ) с помощью ферментов нитрит- и нитрат-редуктаз [15, 39].

Отдельные реакции восстановления нитритов в тканях протекают с участием гемосодержащих протеинов, имеющих нитритредуктазную активность. К ним относят гемоглобин, миоглобин, цитохромоксидазу и другие [27]. Схематически это можно представить следующим образом:



Неферментативный синтез NO в клетках протекает, в большей мере, в условиях гипоксии при сниженной активности NO-синтаз и выполняет вазодилататорную роль, хотя имеются и другие функции такого синтеза [15, 39].

#### Распад и превращение оксида азота

в тканях происходит, в основном, путем быстрого (в течение нескольких секунд) взаимодействия его с молекулярным кислородом с образованием стабильных конечных метаболитов – нитрита и нитрата [12, 15], которые являются косвенными маркерами концентрации NO в тканях организма. В жидкой среде организма они дают ионы нитрита ( $NO_2^-$ ) или нитрата ( $NO_3^-$ ). Наряду с этим оксид азота связывается с белками и пептидами и может оказывать регуляторное действие в течение нескольких часов или дней.

При избыточном количестве NO и свободных радикалов в клетках он способен взаимодействовать с супероксидом ( $O_2^-$ ), превращая его в очень токсическое вещество – пероксинитрит ( $ONOO^-$ ) [21], который считается самым сильным оксидантом, разрушающим клеточные мембраны, поскольку вызывает повреждение молекулы ДНК, модифицирует белки и липиды клеточных мембран сосудистого эндотелия, увеличивает агрегацию тромбоцитов, участвует во многих реакциях. Это приводит к нарушению процессов метаболизма и сигнальных путей. В клетках создается так называемый оксидативно-нитратный стресс, индуцирующий их гибель.

Интересным и важным является тот факт, что повышение уровня NO в клетках, независимо от источника, эффективно предупреждает значительное нарастание его количества при стрессе и связанные с ним повреждения в тканях путем ингибирования индуцибельной формы фермента (iNOS) или через образование протекторных антиоксидантных или других белков [15, 39], т. е. существует сложный механизм обратной связи.

Таким образом, система оксида азота в клетках тесно связана с наличием молекулярного кислорода и компонентов окислительного стресса. Их взаимосвязь остается еще неизученной. Тем не менее очевидным является то, что в условиях тканевой гипоксии и активации окислительного стресса, что наблюдается при интенсивных физических нагрузках, система NO может выступать стабилизирующей, предотвращающей разрушение скелетных мышц и других тканей, и запускать молекулярные механизмы адаптации организма.

#### МЕТАБОЛИЗМ ОКСИДА АЗОТА В ТКАНЯХ ПРИ МЫШЕЧНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Этот вопрос вызывает интерес у многих исследователей, что связано с важной ролью регулятора метаболизма в процессах адаптации и выявлением эффективности использования физических нагрузок для оздоровления людей с заболеваниями сердечно-сосудистой и других систем, которые связаны с нарушением обмена NO.

Изменения метаболизма оксида азота при адаптации организма к физической нагрузке наиболее изучены в эндотелиальной ткани сосудов [28, 32, 33, 35, 40]. В ра-

боте Green D. J. и соавт. показано, что у людей при физических тренировках усиливается NO-зависимая вазодилатация больших и малых сосудов, при этом степень увеличения зависит от мышечной массы обследуемого [28]. Улучшение эндотелиальной функции взаимосвязано с усилением экспрессии фермента eNOS и увеличением синтеза NO, что способствует расслаблению и расширению кровеносных сосудов [35, 36]. При этом улучшается поступление в скелетные мышцы и миокард питательных веществ и  $O_2$ , что вносит существенный вклад в процессы адаптации организма к мышечной активности. Было показано, что увеличение экономичности кардиореспираторной системы в процессе адаптации спортсменов к аэробным механизмом энергообеспечения ассоциировано с наличием полиморфизма гена eNOS [9].

При исследовании состояния системы синтеза оксида азота в плазме крови девушек в разные этапы физической подготовки выявлено, что в подготовительном периоде отмечались высокие активность фермента cNOS и концентрация NO [3]. В этом периоде девушки проявляли повышенную физическую работоспособность и аэробную производительность. После пяти месяцев интенсивной тренировки активность cNOS в плазме крови оставалась повышенной, а физическая работоспособность и аэробная производительность снижались. После 10 месяцев отмечалась активация фермента iNOS, однако работоспособность снижалась. Эти данные свидетельствуют о том, что при длительных систематических тренировках в адаптационных процессах участвует, в большей мере, конститутивная изоформа фермента cNOS. Однако в других исследованиях не выявлено увеличения продуктов метаболизма NO в крови нетренированных и тренированных юношей и девушек после длительной (10 мес.) оздоровительной физической тренировки и тренировки с нагрузками высокой интенсивности [2]. Следовательно, изменения системы NO в тканях зависят от длительности и интенсивности физических тренировок, а также степени тренированности организма.

В исследованиях на животных показано, что экспрессия eNOS в сосудах изменяется в тех типах мышечных волокон, которые в большей степени вовлекаются в обеспечение выполнения работы [32, 33]. При длительной тренировке на выносливость (бег

со скоростью  $30 \text{ м} \cdot \text{мин}^{-1}$  в течение одного часа ежедневной тренировки, пять дней в неделю в течение двух-трех месяцев), которая вызывала отличную адаптацию скелетных мышц и миокарда, значительно увеличивается экспрессия eNOS и кровотоки преимущественно в сосудах красной икроножной мышцы. В других задействованных группах мышц (икроножная и камбаловидная) изменения были незначительными. При скоростной тренировке (бег со скоростью  $60 \text{ м} \cdot \text{мин}^{-1}$ ) наблюдалось увеличение экспрессии фермента eNOS в икроножной мышце.

Увеличение синтеза NO при длительных тренировках животных выявлено в митохондриях сердца за счет повышения почти в два раза активности фермента cNOS и незначительного повышения активности iNOS [19]. Эти данные также подтверждают важность конститутивных изоформ фермента в процессе адаптации организма к физическим нагрузкам.

Повышенная при кратковременных физических тренировках активность системы NO в эпителиальных тканях и гладких мышцах, сопровождающаяся функциональной адаптацией сосудов, удерживается недолго и исчезает уже через несколько недель после их прекращения [32, 33]. После длительных систематических тренировок у спортсменов краткосрочная адаптация сосудов (вазодилатация) сменяется NO-зависимым образованием новых кровеносных сосудов [39]. В процессе ангиогенеза принимают участие многие белки и метаболиты, но наиболее важная роль в такой адаптации отводится NO [11, 12].

Наличие фермента pNOS и увеличение количества NO при сокращении выявлено и в скелетных мышцах [15, 26, 42]. При длительной гипокинезии отмечалось снижение его уровня в скелетных мышцах. В последние годы в исследованиях на животных выявлена взаимосвязь между количеством NO в скелетной мышце (*m. coelus*), активацией фермента pNOS и синтезом цитоскелетных и сократительных белков [10]. Также показано участие нейрональной NOS скелетной мышцы крыс в регуляции синтеза тяжелых цепей миозина первого типа [10]. На фоне введения блокатора фермента pNOS наблюдалось усиление разрушения цитоскелетных белков при выполнении однократной эксцентричной работы (бег со скоростью  $20 \text{ м} \cdot \text{мин}^{-1}$  в течение 40 мин) и снижение работоспо-

собности животных. При введении предшественника синтеза оксида азота L-аргинина за два дня до выполнения физической работы предотвращалось разрушение белков и улучшалась их физическая работоспособность.

При генетических исследованиях спортсменов, проведенных Дроздовской С. Б. и соавт., выявлено повышение экспрессии фермента eNOS не только у спортсменов, занимающихся видами спорта с проявлением выносливости, но и другими видами [7, 8]. Margaux A. обнаружил неодинаковую эффективность влияния физических нагрузок на людей с разным генотипом полиморфизма гена eNOS [31]. Так, у женщин с генотипом T/T наблюдался больший прирост мышечной массы в ответ на специфические нагрузки, чем у женщин с аллелем G. Эти исследования подтверждают важность контроля генетических особенностей человека, в частности уровня экспрессии ферментов синтеза NO, при отборе спортсменов, оценке адаптационных процессов, подборе индивидуальной тренировочной или оздоровительной программы.

Рассмотренные данные свидетельствуют о важной роли системы оксида азота в процессах обеспечения физической работоспособности и адаптации организма к физическим нагрузкам. Для понимания того, каким образом система метаболизма NO может участвовать в процессах адаптации организма при мышечной деятельности, необходимо рассмотреть механизм регуляторного действия NO в тканях.

### МЕХАНИЗМ РЕГУЛЯТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ ОКСИДА АЗОТА

Этот процесс в тканях обеспечивается несколькими путями [24]. Одним из них является модификация белков путем их нитрозилирования. NO может связываться с металлами переменной валентности в металлосодержащих белках (металлонитрозилирование), с SH-группами цистеина (S-нитрозилирование), с аминокислотой тирозин (тирозиннитрозилирование). Металлонитрозилирование и S-нитрозилирование считаются обратимыми, а тирозиннитрозилирование — необратимым процессом. Нитрозилирование белков приводит к изменению их биологических свойств и функций в клетках. Изменение структуры белков может сопровождаться активацией или инактивацией транскрипционных факторов и влиять

на экспрессию генов. Нитрозилирование белков по тирозину часто взаимосвязано с увеличением образования пероксинитрита в клетках и развития патологических изменений в результате оксидативно-нитратного стресса. Поэтому уровень тирозиннитрозилированных белков может быть маркером формирования в клетках такого стресса [21].

Другие механизмы действия NO в организме связаны с активацией сигнальных процессов в клетках, включая фермент гуанилатциклазу, которая увеличивает синтез цГМФ, потоков  $\text{Ca}^{2+}$ , обратимого фосфорилирования белков, что обобщено в научных работах [15, 30, 36, 40]. Так, влияние NO на расслабление кровеносных сосудов связано с активацией фермента гуанилатциклазы и увеличением синтеза цГМФ в десятки раз, что может влиять на внутриклеточные процессы, увеличивающие экспрессию отдельных генов [40].

Влияние NO на процессы сокращения скелетных мышц может осуществляться прямым действием — путем нитрозилирования белков и опосредованно — через систему цГМФ и кальциевые каналы [26, 30]. Показано, что при физиологических концентрациях оксида азота в скелетных мышцах и миокарде происходит S-нитрозилирование цистеина в тяжелой цепи миозина [26]. Это сопровождалось снижением скорости скольжения актиновых нитей вдоль миозиновых. Нитрозилирование миофибриллярных сократительных белков может приводить к угнетению изометрической силы и скорости сокращений скелетных мышц и рассматриваться как новый регуляторный механизм «переключения передач» для миозин-актиновых взаимодействий, то есть сокращения мышц.

Опосредованное действие NO через активацию гуанилатциклазы и увеличение цГМФ в клетках при систематических тренировках с использованием интенсивных физических нагрузок приводило к повышению активности ферментов гликолиза и скорости сокращения мышц [33]. Это может способствовать процессу преобразования медленносокращающихся волокон в быстросокращающиеся.

Возможность коррекции тканевого метаболизма у спортсменов через систему NO для улучшения функционирования сердечно-сосудистой, иммунной, опорно-мышечной и других систем организма, а также усиления роста мышц показана во многих исследованиях [6, 10, 12, 15, 16]. Для этого



РИСУНОК 2 – Схема возможного участия оксида азота в процессах адаптации при физических нагрузках

используются вещества, увеличивающие количество NO в тканях. Это могут быть предшественники его биосинтеза – аргинин или другие кислоты [12], азотсодержащие добав-

ки (например, нитроглицерин используется уже более 100 лет), активаторы ферментов биосинтеза оксида азота [16], вдыхание воздуха с повышенным содержанием NO [6]

и др. На основе аргинина созданы и зарегистрированы в Украине многие кардио- и гепатопротекторные препараты, а также биологически активные добавки для спортсменов, которые получили широкое признание, хотя не во всех исследованиях подтвержден их положительный эффект [22].

**Выводы и перспективы дальнейших исследований.** Показана важная регуляторная роль системы оксида азота в процессах адаптации организма к физическим нагрузкам, которая влияет на процессы кратковременной (вазодилатация) и долговременной (ангиогенез) адаптации кровеносных сосудов, адаптацию скелетных мышц и миокарда, стабилизацию системы антиоксидантной защиты организма, что схематически показано на рисунке 2. Существует вероятность участия NO в регуляции процесса сокращения мышц и преобразования типов мышечных волокон при интенсивных физических нагрузках. В этой связи перспективным является дальнейшее изучение роли оксида азота в процессах адаптации организма спортсменов и возможностей коррекции этих процессов через систему его метаболизма.

■ Литература

1. Ахметов И. И. Молекулярная генетика спорта / И. И. Ахметов. – М.: Сов. спорт, 2009. – 268 с.
2. Богдановская Н. В. Роль системы синтеза оксида азота в обеспечении адаптации организма к систематическим физическим нагрузкам / Н. В. Богдановская, Н. В. Маликов // Материалы VII Всерос. школы-конф. по физиологии мышц и мышечной деятельности «Новые подходы к изучению классических проблем». – М., 2013. – С. 65.
3. Богдановська Н. В. Синтез оксиду азоту у період довгострокової адаптації до інтенсивної м'язової роботи у спортсменок / Н. В. Богдановська, Г. М. Святодух, А. В. Коцюруба та ін. // Фізіол. журнал. – 2009. – Т. 55, № 3. – С. 94–99.
4. Вдовенко Н. В. Порухення метаболізму за умов активації перекисного окиснення ліпідів під час м'язової діяльності / Н. В. Вдовенко, Г. А. Осипенко // Актуальні проблеми фіз. культури і спорту. – 2012. – № 24. – С. 49–52.
5. Волков Н. И. Биохимия мышечной деятельности: учебник / Н. И. Волков, Э. Н. Несен, А. А. Осипенко, С. Н. Корсун. – К.: Олимп. лит., 2000. – 504 с.
6. Губкина С. А. Оксид азота и его физиологические комплексы в системах, моделирующих карбонильный стресс и их динамику в организме: автореф. дис. на соискание учен. степени канд. физ.-мат. наук: спец. 03.00.02 «Биофизика» / С. А. Губкина. – М., 2009. – 27 с.
7. Дроздовська С. Б. Залежність аеробних можливостей спортсменів від поліморфізмів генів / С. Б. Дроздовська, О. М. Лисенко, В. Е. Досенко, В. М. Ільїн // Вісн. Черкас. ун-ту. – 2012. – Вип. 2 (215). – С. 43–52.
8. Ильин В. Н. Вариативность генов, определяющих результативность выступлений спортсменов в легкоатлетических прыжках / В. Н. Ильин, С. Б. Дроздовская, В. Э. Досенко // Наука в олимп. спорте. – 2009. – № 4. – С. 24–28.
9. Кузьміна Л. М. Формування індивідуальної стійкості спортсменів до гіпоксії навантаження на етапі спеціалізованої базової підготовки: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. наук з фіз. виховання і спорту: спец. 24.00.01 «Олімпійський і професійний спорт» / Л. М. Кузьміна. – К., 2012. – 22 с.

■ References

1. Akhmetov I. I. Molecular genetics of sport / I. I. Akhmetov // Monograph. – Moscow: Soviet Sport, 2009. – 268 p.
2. Bogdanovskaia N. V. The role of nitric oxide synthesis system in maintenance of organism adaptation to physical loads / N. V. Bogdanovskaia, N. V. Malikov // Sports medicine. Proceedings of the VII All-Russia school-conference on the physiology of muscles and muscular activity «New approaches to studying classical problems». – Moscow. – 2013. – P. 65.
3. Bogdanovska N. V. Synthesis of nitrogen oxide in the period of long-term adaptation to intensiv muscular work in female athletes / N. V. Bogdanovska, G. M. Sviatodukh, A. V. Kotsiuruba et al. // Fiziolohichniy zhurnal. – 2009. – Vol. 55, N 3. – P. 94-99.
4. Vdovenko N. V. Breakdown of metabolism in conditions of activation of lipid peroxidation under muscular activity / N. V. Vdovenko, G. A. Osipenko // Contemporary problems of physical culture and sport. – 2012. – № 24. – P. 49-52.
5. Volkov N. I. Biochemistry of muscular activity: textbook / N. I. Volkov, E. N. Nesen, A. A. Osipenko, S. N. Korsun. – Kyiv: Olympic literature, 2000. – 504 p.
6. Gubkina S. A. Nitric oxide and its physiological complexes in systems modeling carbonyl stress and their dynamics in the body: autoref. of the diss. of Cand. of Sci. in physics and mathematics: speciality 03.00.02 «Biophysics» / S. A. Gubkina. – Moscow, 2009. – 27 p.
7. Drozdovska S. B. The dependence of sportsmen's aerobic opportunities on gene polymorphism / Visnyk Cherkaskogo Universytetu: Ser. Biological Sciences. – 2012. – Issue 2 (215). – P. 43-52.
8. Iliin V. N. Variability of the genes defining productivity of athlete's performance in track and field jumps / V. N. Iliin, S. Drozdovskaia, V. Dosenko // Science in Olympic sport. – 2009. – N 4. – P. 24-28.
9. Kuzmina L. M. Development of individual anoxia tolerance in athletes on the stage of specialized basic preparation: autoref. of the diss. of Cand. of Sci. in physical education and sport: speciality 24.00.01 «Olympic and professional sports» / L. M. Kuzmina. – Kiev, 2012. – 22 p.

10. Ломоносова Ю.Н. Защитное и сигнальное действие оксида азота на волокна скелетных мышц при различных уровнях сократительной активности: автореф. дис. на соискание учен. степени канд. биол. наук: спец. 03.03.01 и 03.01.04 «Физиология» и «Биохимия» / Ю. Н. Ломоносова. — М., 2012. — 27 с.
11. Малышев И. Ю. Стресс, адаптация и оксид азота / И. Ю. Малышев, Е. Б. Манухина // Биохимия. — 1998. — Вып. 6, № 7. — С. 992–1006.
12. Марков Х. М. Оксид азота и сердечно-сосудистая система / Х. М. Марков // Успехи физиол. наук. — 2001. — Т. 32., № 3. — С. 49–65.
13. Паракхонский А. П. Роль нейрональной NO-синтазы в патологии сердца / А. П. Паракхонский // Современ. наукоемкие технологии. — 2010. — № 9. — С. 208
14. Платонов В. Н. Система подготовки спортсменов в олимпийском спорте. Общая теория и ее практические приложения / В. Н. Платонов. — К.: Олимп. лит. — 2004. — 808 с.
15. Проблема оксида азота в неврологии / [В. А. Малахов, А. Н. Загородняя, В. С. Лычко и др.]. — Сумы: СумГПУ им. А.С.Макаренко, 2009. — 242 с.
16. Северина И. С. Активация растворимой гуанилатциклазы новыми донорами NO как основа направленного поиска новых эффективных вазодилаторов и антиагрегантов / И. С. Северина, О. Г. Буссыгина, Н. В. Пятакова // Вестн. РАМН. — 2000. — № 4. — С. 25–30.
17. Смирин Б. В. Депонирование оксида азота как фактор адаптационной защиты / Б. В. Смирин, Д. А. Покидышев, И. Ю. Малышев и др. // Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. — 2000. — Т. 86, № 4. — С. 447–454.
18. Хочачка П. Биохимическая адаптация / П. Хочачка, Дж.Сомеро. — М.: Мир, 1988. — 568 с.
19. Чорна С. В. Роль мітохондріальної пори в корекції функціональних порушень серця при старінні за умов активації біосинтезу убіхінону та тривалих фізичних навантажень: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. біол. наук: спец. 03.00.13 «Фізіологія людини та тварин» / С. В. Чорна. — К., 2011. — 24 с.
20. Alderton W. K. Nitric oxide synthase: structure, function and inhibition/ W. K. Alderton, C. E. Cooper, R. G. Knowles // Biochem J. — 2001. — Vol. 357. — P. 593–615.
21. Alexander R. W. Nitric oxide and peroxinitrite/ R. W. Alexander // Hypertension. — 1995. — Vol. 25. — P. 155–161.
22. Bescós R. Effects of dietary L-arginine intake on cardiorespiratory and metabolic adaptation in athletes/ R. Bescós, C. Gonzalez-Haro, P. Pujol et al. // Int J Sport Nutr Exerc Metab. — 2009 Aug. — 19(4). — P. 355–365.
23. Buchwalow I. Inducible nitric oxide synthase in the miocard / I. Buchwalow, W. Schulze, Karczewski et al. // Mol. and Cell. Biochem. — 2001. — Vol. 217, N1/2. — P. 73–82.
24. Changjian Feng. Mechanism of Nitric Oxide Synthase Regulation: Electron Transfer and Interdomain Interactions/ Feng Changjian // Coord Chem Rev. — 2012. — Feb. 1. — Vol. 256(3–4). — P. 393–411. doi: 10.1016/j.ccr.2011.10.011
25. Copp S. W. Nitric oxide synthase inhibition during treadmill exercise reveals fiber-type specific vascular control in the rat hindlimb/ S. W. Copp, D. M. Hirai, K. S. Hageman et al. // Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. — 2010. — Feb. — 298(2). — P. 478–85. doi: 10.1152/ajpregu.00631.2009. Epub 2009 Dec 9.
26. Evangelista A. M. Direct regulation of striated muscle myosin by nitric oxide and endogenous nitrosothiols / A. M. Rao V. S. Evangelista, A. R. Filo et al. // PLoS One. — 2010. — N 18. — 5(6):e11209. doi: 10.1371/journal.pone.0011209.
27. Gladwin M. T. Nitric oxide's reactions with hemoglobin: a view through the SNO-storm / M. T. Gladwin, J. R. Lancaster, Jr., B. A. Freeman, A. N. Schechter // Nat. Med. 2003. — N 5. — P. 496–500.
28. Green D. J. Effect of exercise training on endothelium-derived nitric oxide function in humans/ D. J. Green, A. Maiorana, G. O'Driscoll, R. Taylor // J. Physiol. — 2004. — Vol. 15, N 561(Pt 1). — P. 1–25.
29. Heinonen I. Effect of nitric oxide synthase inhibition on the exchange of glucose and fatty acids in human skeletal muscle/ I. Heinonen, B. Saltin, J. Kemppainen et al. // Nutr Metab (Lond). — 2013 Jun — 18; 1–0(1) — 43. doi: 10.1186/1743-7075-10-43.
30. Marechal G. Effects of nitric oxide on the contraction of skeletal muscle/ G. Marechal, P. Gailly // Cell. Mol. Life Sci. — 1999 Jul. — N 55(8-9). — P. 1088–1102.
31. Margaux A. Guidry. Endothelial Nitric Oxide Synthase (NOS3) +894G>T Associates with Physical Activity and Muscle Performance among Young Adults / A. Guidry Margaux, A. Kostek Matthew, J. Angelopoulos Theodore et al. // International Scholarly Research Network ISRN Vascular Medicine. — 2012. — Article ID 901801.
32. McAllister R. M. Nonuniform effects of endurance exercise training on vasodilation in rat skeletal muscle/ R. M. McAllister, J. L. Jasperse, M. H. Laughlin // J. Appl Physiol. — 2005. — N 98. — P. 753–761. doi: 10.1152
33. McAllister Richard M. Vascular nitric oxide: effects of exercise training in animals/ Richard M. McAllister, C. Newcomer Sean, Laughlin M. Harold // Appl Physiol Nutr Metab. — 2008. — N 33(1). — P.173–178. doi: 10.1139/H07-146.
10. Lomonosova Yu. N. Protective and signaling action of nitric oxide on skeletal muscle fibers at different levels of contractile activity: autoref. of the diss. of Cand. of Sci. in biology: speciality 03.03.01 and 03.01.04 "Physiology" and "Biochemistry" / Yu. N. Lomonosova. — Moscow, 2012. — 27 p.
11. Malyshev I. Yu. Stress, adaptation and nitric oxide / I. Yu. Malyshev, E. B. Manukhina // Biochemistry. — 1998. — Issue 6. — № 7. — P. 992-1006.
12. Markov Kh. M. Nitric oxide and cardiovascular system / Kh. M. Markov // Uspekhi fiziologicheskikh nauk. — 2001. —T.32. — N 3. — P. 49-65.
13. Parakhonskii A. P. The role of neuronal NO synthase in heart diseases / A. P. Parakhonskii // Modern high technologies. — 2010. — N 9. — P. 208.
14. Platonov V. N. System of preparation of athletes in Olympic sports. The general theory and its practical application / V. N. Platonov. — Kiev: Olympic literature. — 2004. — 808 p.
15. The problem of nitric oxide in neurology / [V. A. Malakhov, A. N. Zavgorodniaia, V. S. Lychko [et al.]. — Sumy: A. S. Makarenko Sumy State Pedagogical University, 2009. — 242 p.
16. Severina I. S. Activation of soluble guanylate cyclase by new donors of NO as a basis to search new effective vasodilators and antiplatelet agents / I.S. Severina, O.G. Bussygina, N. V. Piatakova // Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. — 2000. — N 4. — P. 25–30.
17. Smirin B. V. Deposition of nitric oxide as a factor of adaptation protection / B. V. Smirin, D. A. Pokidyshev, I. Yu. Malyshev et al. // Russian journal of physiology. — 2000. — Vol. 86, N 4. — P. 447-454.
18. Hochachka P. Biochemical adaptation / P. Hochachka, G. Somero. — Moscow: Mir, 1988. — 568 p.
19. Chorna S. V. Role of mitochondrial pore in the correction of functional disorders of the heart with aging under conditions of activation of ubiquinone biosynthesis and long-term exercise training: autoref. of the diss. of Cand. of Sci. in biology: speciality 03.00.13 «Human and animal physiology» / S. V. Chorna. — Kiev, 2011. — 24 p.
20. Alderton W. K. Nitric oxide synthase: structure, function and inhibition/ W. K. Alderton, C. E. Cooper, R. G. Knowles // Biochem J. — 2001. — Vol. 357. — P. 593–615.
21. Alexander R. W. Nitric oxide and peroxinitrite / R. W. Alexander // Hypertension. — 1995. — Vol. 25. — P. 155–161.
22. Bescós R. Effects of dietary L-arginine intake on cardiorespiratory and metabolic adaptation in athletes / R. Bescós, C. Gonzalez-Haro, P. Pujol et al. // Int. J. Sport. Nutr. Exerc. Metab. — 2009. — Vol. 19, N 4. — P. 355–365.
23. Buchwalow I. Inducible nitric oxide synthase in the miocard / I. Buchwalow, W. Schulze, P. Karczewski et al. // Mol. Cell. Biochem. — 2001. — Vol. 217, N1/2. — P. 73–82.
24. Feng C. Mechanism of nitric oxide synthase regulation: Electron transfer and interdomain interactions / C. Feng // Coord. Chem. Rev. — 2012. — Vol. 256, N3–4. — P. 393–411. doi: 10.1016/j.ccr.2011.10.011
25. Copp S. W. Nitric oxide synthase inhibition during treadmill exercise reveals fiber-type specific vascular control in the rat hindlimb/ S. W. Copp, D. M. Hirai, K. S. Hageman et al. // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. — 2010. — Vol. 298, N2. — P. 478–85. doi: 10.1152/ajpregu.00631.2009. Epub 2009 Dec 9.
26. Evangelista A. M. Direct regulation of striated muscle myosin by nitric oxide and endogenous nitrosothiols / A. M. Rao V. S. Evangelista, A. R. Filo et al. // PLoS One. — 2010. — N 18. — 5(6):e11209. doi: 10.1371/journal.pone.0011209.
27. Gladwin M. T. Nitric oxide's reactions with hemoglobin: a view through the SNO-storm / M. T. Gladwin, J. R. Lancaster, Jr., B. A. Freeman, A. N. Schechter // Nat. Med. 2003. — N 5. — P. 496–500.
28. Green D. J. Effect of exercise training on endothelium-derived nitric oxide function in humans/ D. J. Green, A. Maiorana, G. O'Driscoll, R. Taylor // J. Physiol. — 2004. — Vol. 15, N 561(Pt 1). — P. 1–25.
29. Heinonen I. Effect of nitric oxide synthase inhibition on the exchange of glucose and fatty acids in human skeletal muscle / I. Heinonen, B. Saltin, J. Kemppainen et al. // Nutr. Metab. (Lond). — 2013. — Vol. 10, N1 — p.43-49. doi: 10.1186/1743-7075-10-43.
30. Marechal G. Effects of nitric oxide on the contraction of skeletal muscle/ G. Marechal, P. Gailly // Cell. Mol. Life Sci. — 1999. — Vol. 55, N8-9. — P. 1088–1102.
31. Margaux A. Guidry. Endothelial Nitric Oxide Synthase (NOS3) +894G>T Associates with Physical Activity and Muscle Performance among Young Adults / A. Guidry Margaux, A. Kostek Matthew, J. Angelopoulos Theodore et al. // International Scholarly Research Network ISRN Vascular Medicine. — 2012. — Article ID 901801.
32. McAllister R. M., Jasperse J. L., Laughlin M. H. Nonuniform effects of endurance exercise training on vasodilation in rat skeletal muscle/ R. M. McAllister, J. L. Jasperse, M. H. Laughlin // J. Appl. Physiol. — 2005. — N 98. — P. 753–761. doi: 10.1152

34. Miclescu Adriana. Nitric oxide and pain: «Something old, something new»/ Adriana Miclescu and Torsten Gordh // *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. – 2009. – N 53 (9). – P. 1107–11208.
35. Moncada S. The discovery of nitric oxide as the endogenous nitrovasodilator/ S. Moncada, R. M. J Palmer, E. A. Higgs // *Hypertension*. – 1988. –N 12. – P.365–372
36. Moyna N. M. The effect of physical activity on endothelial function in man/ N. M. Moyna, P. D. Thompson // *Acta Physiol Scand*. – 2004. – N 180. – P. 113–123. doi: 10.1111/j.0001-6772.2003.01253.x
37. Myers J. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing / J. Myers, M. Prakash, V. Do D. Froelicher et al. // *N. Engl. J. Med*. – 2002. –Vol. 346. – P. 793–801. doi: 10.1056/NEJMoa011858
38. Radak Z. Oxygen consumption and usage during physical exercise: the balance between oxidative stress and NOS-dependent adaptive signalling / Z. Radak, Z. Zhao, E. Koltai et al. // *Antioxid. Redox Signal*. – 2013. – Vol. 18, N 10. – P. 1208–1246. doi: 10.1089/ars.2011.4498
39. Cantu-Medellin Nadiezhda. Xanthine oxidoreductase-catalyzed reduction of nitrite to nitric oxide: Insights regarding where, when and how/ Nadiezhda Cantu-Medellin, Eric E. Kelley// *Biological Chemistry and Therapeutic Applications of Nitric Oxide*. – 2013. – Vol. 34, N 1. – P. 19–26.
40. Tschakovsky M. E. Nitric oxide and muscle blood flow in exercise/ M.E.Tschakovsky, M.J. Joyner // *Appl Physiol Nutr Metab*. –2008. – Vol. 33(1). – P. 151–160.
41. Wu G. Arginine metabolism: nitric oxide and beyond / G. Wu, M. S. M. Jorris // *Biochem J*. – 1998. – Vol. 15, N 336 (Pt 1). – P. 1–17.
42. <http://www.medbiol.ru/medbiol/no-phys/00019dfc.htm>
43. <http://www.lifesciencetoday.ru/index.php/starenie/834-nitric-oxide-increases-lifespan-of-roundworms>
33. McAllister R. M. Vascular nitric oxide: effects of exercise training in animals/ R.M. McAllister, C. Newcomer Sean, M. H. Laughlin // *Appl. Physiol. Nutr. Metab*. – 2008. – Vol. 33, N1. – P. 173–178. doi: 10.1139/H07-146.
34. Miclescu A. Nitric oxide and pain: «Something old, something new» / A. Miclescu, T.Gordh // *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. – 2009. – Vol. 53, N9. – P. 1107–11208.
35. Moncada S. The discovery of nitric oxide as the endogenous nitrovasodilator / S. Moncada, R. M. J Palmer, E. A. Higgs // *Hypertension*. – 1988. –N12. – P. 365–372
36. Moyna N. M. The effect of physical activity on endothelial function in man/ N. M. Moyna, P. D. Thompson // *Acta Physiol. Scand*. – 2004. – N 180. – P. 113–123. doi: 10.1111/j.0001-6772.2003.01253.x
37. Myers J. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing / J. Myers, M. Prakash, V. Froelicher et al. // *N. Engl. J. Med*. –2002. – Vol. 346. – P. 793–801. doi: 10.1056/NEJMoa011858
38. Radak Z. Oxygen consumption and usage during physical exercise: the balance between oxidative stress and NOS-dependent adaptive signalling / Z. Radak, Z. Zhao, E. Koltai et al. // *Antioxid. Redox Signal*. – 2013. – Vol. 18, N 10. – P. 1208–1246. doi: 10.1089/ars.2011.4498
39. Cantu-Medellin N. Xanthine oxidoreductase-catalyzed reduction of nitrite to nitric oxide: Insights regarding where, when and how/ N. Cantu-Medellin, E.E. Kelley // *Biological Chemistry and Therapeutic Applications of Nitric Oxide*. – 2013. – Vol. 34, N 1. – P. 19–26.
40. Tschakovsky M. E. Nitric oxide and muscle blood flow in exercise/ M.E. Tschakovsky, M.J. Joyner // *Appl. Physiol. Nutr. Metab*. –2008. – Vol. 33, N1. – P. 151–160.
41. Wu G. Arginine metabolism: nitric oxide and beyond / G. Wu, S. M. Morris Jr. // *Biochem. J*. – 1998. – Vol. 15, N 336 (Pt 1). – P. 1–17.
42. <http://www.medbiol.ru/medbiol/no-phys/00019dfc.htm>
43. <http://www.lifesciencetoday.ru/index.php/starenie/834-nitric-oxide-increases-lifespan-of-roundworms>

Национальный университет физического воспитания и спорта Украины, Киев, Украина  
anna.osipenko46@bigmir.net

Поступила 05.02.2014