

DOI 10.31392/NPU-nc.series15.2021.12(144).16
УДК 612.13:612.73:612.181:612.828

Котко Д. М.,
д.м.н., доцент, доцент кафедри спортивної медицини
Гончарук Н. Л.,
старший викладач кафедри спортивної медицини
Шевцов С. М.,
старший викладач кафедри спортивної медицини
Національний університет фізичного виховання і спорту України, Київ
Левон М. М.,
к.м.н., доцент, НМУ ім. О.О.Богомольця, Київ

ОСОБЛИВОСТІ ВПЛИВУ ОКСИДУ АЗОТУ НА ЛЮДИНУ В УМОВАХ СПОКОЮ, ФІЗИЧНОЇ АКТИВНОСТІ ТА ПАТОЛОГІЇ

В роботі використані дані літератури відносно загальної характеристики й механізми дії оксиду азоту, роль його в регуляції функціонування серцево-судинної системи та організму в цілому. Викладено існуючий NO-залежний механізм регуляції судинної реактивності в умовах дисфункції ендотелію; цГМФ-незалежний механізм дії NO на кальцієвий гомеостаз і чутливість міофібрил гладком'язових клітин до іонів кальцію. Цікавими є результати досліджень, які відображають значення оксиду азоту в збереженні здоров'я. Показані вікові зміни ендотеліальної функції судин у зв'язку зі збільшенням віку і значення їх в розвитку вікової патології. Викладені матеріали, які відображають значення використання донаторів оксиду азоту для лікування захворювань органів різних систем організму, а також як факторів фармакологічної корекції порушень метаболізму NO і спряженої з цими змінами ендотеліальної дисфункції. Значна увага в роботі присвячена працям, в яких відображена роль оксиду азоту в підвищенні фізичної працездатності й значення такого ефекту в житті спортсменів. Доведено вплив оксиду азоту на мікроорганізми, використання оксиду азоту в лікуванні інфекційних захворювань, зокрема під час вірусної інфекції. Зазначено внесок українських науковців у вивченні впливу оксиду азоту на організм здорових та хворих людей, на людей похилого та старечого віку, а також роль в створенні фармакологічних препаратів, донаторів оксиду азоту, для профілактики та лікування захворювань.

Ключові слова: оксид азоту, донатор, фізична активність, патологія

Kotko Dina, Goncharuk Natalia, Levon Maria, Shevtsov Serhij. Some features of the influence of nitrogen oxide on humans at rest, physical activity and pathology. The literature data on the general characteristics and mechanisms of action of nitric oxide, its role in the regulation of the functioning of the cardiovascular system and the body as a whole are used in the work. The existing NO-dependent mechanism of regulation of vascular reactivity in the conditions of endothelial dysfunction is stated; cGMP-independent mechanism of NO action on calcium homeostasis and sensitivity of smooth muscle myofibrils to calcium ions. Interesting are the results of studies that reflect the importance of nitric oxide in health. Age-related changes in vascular endothelial function due to increasing age and their importance in the development of age-related pathology are shown. Materials that reflect the importance of the use of nitric oxide donors for the treatment of diseases of various body systems, as well as factors of pharmacological correction of disorders of NO metabolism and associated with these changes endothelial dysfunction. Much attention is paid to the work, which reflects the role of nitric oxide in improving physical performance and the importance of this effect in the lives of athletes. The effect of nitric oxide on microorganisms, the use of nitric oxide in the treatment of infectious diseases, in particular during viral infection, is proved. The contribution of Ukrainian scientists in studying the effects of nitric oxide on the body of healthy and sick people, the elderly and senile, as well as the role in the creation of pharmacological drugs, nitric oxide donors for the prevention and treatment of diseases.

Key words: nitric oxide, donor, physical activity, pathology.

Мета роботи. Вивчити особливості впливу оксиду азоту на організм людини в умовах спокою, фізичної активності та патології.

Виклад основного матеріалу. Окис азоту – це безбарвний газ, який довгі роки вважався шкідливим для людини. Роберт Фарчготт, фармаколог з Університету штату Нью-Йорк в 1955 році, під час проведення фізіологічних експериментів з кровоносними судинами, виявив розслаблюючу дію світла на аорту кролика. Ця поведінка аорти у відповідь на дію світла стала для вчених об'єктом пильної уваги. Цей був початок розвитку нового розділу біологічної науки. У культурах дріжджів та у клітинах тваринного походження виявлено було невідому радикальну субстанцію, яка є у всіх живих клітинах - оксид азоту. Було показано, що окис азоту в комплексі з іонами заліза та білками, які містять сульфгідрильні групи, потім названі «динітрозильні комплекси», має важливу роль у існуванні живих клітин

У 1980 році Р. Фарчготт в експерименті показав, що ацетилхолін розширює кровоносні судини у випадках, коли стінка судин не пошкоджена. Вченим також доведено, що неушкоджені ендотеліальні клітини продукують речовину, що розслаблює гладку мускулатуру судин. Незалежно від Р. Фарчготта шукав невідому розслаблюючу молекулу фармаколог Л. Ігнарро з Каліфорнійського університету у Лос-Анджелесі та в 1986 довів ідентичність EDRF оксиду азоту.

У 1977 році лікар-фармаколог Ф. Мюрад з Медичної школи Техаського університету в Х'юстоні встановив, що нітрогліцерин та інші споріднені судинорозширювальні речовини звільняють окис азоту, що розширює гладку мускулатуру клітин [1,33,5,13,20].

Трьом ученим із США: Р. Фарчготту, Л. Ігнарро та Ф. Мюраду, було присуджено Нобелівську премію з фізіології та медицини за відкриття ролі оксиду азоту як регулюючої молекули у серцево-судинній системі [1,33,2,11,23,5,29,13].

Тривалий час потрібен був для отримання висновку, що в основі вазодилаторної дії амільнітриду та нітрогліцерину лежить звільнення молекули NO з наступною активацією нею ферменту гуанілатциклази судинних гладеньком'язових клітин, збільшенням внутрішньоклітинного вмісту циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ) і запуском складного комплексу внутрішньоклітинних процесів, які призводять до їх розслаблення. Але одночасно відкриття NO як біологічного медіатора стало початком розвитку нового напрямку в регуляції клітинних функцій. Кількість публікацій з фізіології, фармакології, біохімії та патофізіології NO почала швидко збільшуватися [1,2,5,11,33,36]. Потім ця сама молекула була визнана як нейротрансмітер у центральній і периферичній нервовій системі, де вона, як виявилось, бере участь у регуляції цілої низки важливих біологічних функцій, включаючи процеси навчання та пам'яті. Механізми регуляції перистальтики кишківника, ерекції та виділення гістаміну тучними клітинами також виявилися NO-залежними. Далі було встановлено, що при запаленні та рості пухлин клітини-кілери використовують NO для знищення бактерій і злоякісних клітин. Згідно з науковими даними кількість відомих фізіологічних і патофізіологічних функцій, які проходять з участю NO, з кожним роком збільшується.

NO є гідрофобним газом з хімічними властивостями, які роблять його надзвичайно доступним для ролі внутрішньо- і міжклітинного посередника. Він може існувати у вигляді відносно стабільного, нейтрально зарядженого радикала (NO) з ліпофільними властивостями й значно вираженою тенденцією до взаємодії, перш за все, з молекулами, які мають неспарений електрон, такими, як супероксид-аніон, залізо та молекулярний кисень. NO може відновлюватися з утворенням нітросиланіона (NO) або, загубивши електрон, перетворюється на іон нітрозонію (NO⁺). Утворений NO - ефекторна багатфункціональна молекула. Основною його мішенню в клітині є розчинна гуанілатциклаза. NO зв'язується з залізом каталітичної субодиниці ферменту, що призводить до збільшення активності гуанілатциклази та накопиченню в середині клітини цГМФ. Розслаблюючий ефект цГМФ- залежних протейніназ на гладенькі м'язи реалізується, головним чином, через контроль концентрації Ca²⁺ у цитозолі завдяки їхньому впливу на продукцію циклічного гуанозинмонофосфату [25,28].

Завдяки численним проведеним дослідженням вчені виявили, що окис азоту присутній у будь-якому живому організмі у досить великих концентраціях і керує найважливішими фізіологічними процесами. Він керує як внутрішньоклітинними, так і міжклітинними процесами в живій клітині, тобто всіма органами та системами. Хвороби: гіпертонічна, ішемічна хвороба серця міокарда, тромбози, рак та інші – спричинені порушенням фізіологічних процесів, які регулює окис азоту [4,6,11,34,37,38,42,44,45].

Нейрофізіологи й нейрохіміки цікавилися окисом азоту у зв'язку з тим, що він управляє найважливішими процесами, що відбуваються в нервовій системі. Вища нервова діяльність людини багато в чому зумовлена проходженням імпульсу з однієї нервової клітини (нейрону) на іншу - так звану синаптичну передачу. Виявилось, що окис азоту активує процес викиду нейромедіаторів із нервових закінчень під час синаптичної передачі. До того, молекула окису азоту сама може грати роль нейромедіатора, тобто безпосередньо передавати сигнал з однієї нервової клітини в іншу. Окис азоту присутній у всіх відділах головного мозку людини: гіпоталамусі, середньому мозку, корі, гіпокампі, довгастому мозку та ін. Таким чином, у розумовій діяльності окис азоту є і безпосереднім учасником, і непрямим регулятором. Кардіологи та фізіологи цікавилися окисом азоту, оскільки він регулює розслаблення гладких м'язів судин та захищає судини та серце при їх захворюваннях. Гематологів окис азоту цікавив у зв'язку з тим, що він гальмує агрегацію (злипання) тромбоцитів, впливає на перенесення кисню еритроцитами, а також на реакції за участю хімічно активних молекул (вільних радикалів) у крові. Імунологів окис азоту цікавив тому, що активація клітин, що беруть участь в імунній відповіді, - макрофагів та нейтрофілів - супроводжується вивільненням цими клітинами окису азоту. Онкологи виявляли інтерес до окису азоту через його ймовірну участь у процесі розвитку злоякісних утворень. Нефрологи цікавилися окисом азоту з тієї причини, що він регулює нирковий кровотік і сольовий обмін у ниркових канальцях. Сексологів також цікавив окис азоту, оскільки він сприяє нормальному функціонуванню статеві системи. Фізіологів окис азоту цікавив щодо пізнання функціонування всіх вищевказаних систем. В останні роки з'явилися результати наукових досліджень, що свідчать про вплив окису азоту на функціонування геному.

Було доведено, що з віком порушуються ендотеліозалежні судинні реакції: зменшується ендотеліозалежна вазодилатація та збільшується чутливість і вираженість відповіді при дії гуморальних вазоконстрикторів [4,6,11,40,44,45]. Встановлено, що така особливість судинних реакцій при старінні значною мірою зумовлена залежним від віку порушенням гормонсинтетичної функції ендотелію. Підтвердженням цього є виявлене в старшій віковій групі зниження вмісту NO і простагліну при одночасному збільшенні вмісту ендотеліну-1 і тромбоксану A2 [4,6,29].

Показано також, що порушення функції ендотелію при старінні зумовлене морфологічними (структурними) і функціональними змінами ендотеліальних клітин, порушенням енергетичного обміну та репаративних процесів у них. Це підтверджується результатами вивчення ультраструктури ендотеліоцитів [4,6,11].

Як відомо, цілісний, непошкоджений ендотелій разом з судиноруховою функцією забезпечує тромборезистентні властивості судинної стінки, у зв'язку з чим має антиадгезивні, антиагрегантні, антикоагулянтні та фібринолітичні властивості. Водночас було встановлено, що зміни функціонального стану ендотелію, зумовлені процесом старіння, викликають порушення цих функцій. Так, при вивченні антитромботичної активності ендотелію у здорових людей різного віку виявлено, що динаміка рівня спонтанної та індукованої агрегації тромбоцитів і вмісту стабільного метаболіту оксиду

азоту, які дозволяють говорити про антиагрегантну активність ендотеліоцитів, після проведення судинного оклюзивного тесту у молодих і літніх людей, різні. Якщо у молодих здорових людей рівень спонтанної та індукованої агрегації знизився, а вміст NO₂ імовірно збільшився, то в групі літніх здорових людей агрегаційна активність тромбоцитів після перетиснення підвищилась, а вміст NO₂ практично не змінився [30].

Оксид азоту виробляється різними клітинами організму – ендотеліоцитами, епітеліоцитами, мезангіоцитами, міоцитами, нейронами, лімфоцитами, нейтрофілами, тромбоцитами, макрофагами, моноцитами, фібробластами, гепатоцитами, опасистими клітинами - і контролює в них багато функцій та біохімічні процеси [9,10]. Одне з найдивовижніших відкриттів останнього десятиліття – встановлення ролі NO як внутрішньоклітинного месенджера.

Відкриття. Синтез монооксиду азоту в організмі. Утворення монооксиду азоту відбувається внаслідок окислення атомом кисню L-аргініну у присутності специфічного ферменту NO-синтази [30,40].

Залежно від структури та локалізації розрізняють такі ізоформи NO-синтаз (NOS): ендотеліальні (eNOS), нейрональні (nNOS) та макрофагальні (mNOS). nNOS та mNOS містяться, головним чином, у цитоплазмі клітини, eNOS пов'язана з клітинними мембранами [10,12,36]. В активний центр NOS входить залізопорфіриновий комплекс, що містить цистеїн або метіонін. У синтез монооксиду азоту за допомогою NO-синтаз включаються шість кофакторів. Ізоформи NOS відрізняються за механізмом дії та біологічним значенням для організму.

Активність cNOS залежить від концентрації Ca²⁺ та кальмодуліну. Механізм дії eNOS та nNOS має подібний характер. Під впливом вазодилаторних агентів (ацетилхоліну, аденозину, 5-окситриптаміну, глутамату, брадикініну, гістаміну та інших) у цитозолі ендотеліальних клітин зростає рівень Ca²⁺, який з'єднується з кальмодуліном. Комплекс Ca-кальмодулін виступає як кофактор, що активує NOS. Під впливом інгредієнтної NOS утворюються малі кількості NO, що здійснює місцеве регулювання. Він дифундує до прилеглих гладких м'язів, викликаючи послідовну активацію гуанілатциклази, протеїнфосфатази, протеїнкінази G. В результаті дефосфорилується одна з субодиниць K⁺ мембранного каналу, що призводить до посилення калієвої провідності через плазматичну мембрану міоцитів. Внаслідок конформаційних змін, спричинених гіперполяризацією мембрани, знижується проникність кальцієвих каналів та падає рівень вільного Ca²⁺ у клітинах. Це спричиняє розслаблення міофібрил і є причиною зниження тонуусу кровоносних судин [10,14,15,22,37].

Все різноманіття фізіологічних ефектів NO можна поділити на 3 типи: регуляторний вплив; захисна дія; ушкоджуюча дія [8,40].

Центральна та периферійна нервова система. Найкраще вивчена роль NO у нервовій системі, де окис азоту активує процес викиду нейромедіаторів із нервових закінчень під час синаптичної передачі. Але ж молекула NO сама може грати роль нейромедіатора [7,9,10,15,30, 39].

nNOS регулює зростання та диференціювання клітин ЦНС і, ймовірно, їх відновлення після локальних ішемічних ушкоджень головного мозку [30,35,40]. В ішемізованій ділянці мозку глутаматергічні нейрони замість фізіологічної порції нейротрансмітера виділяють потік глутамату, який впливає на NO-синтезуючі нейрони – відбувається так званий глутаматний каскад. В результаті підвищується надходження Ca²⁺ у клітину і, як наслідок, зростає синтез та виділення з нейрона NO [12]. Інгібітори синтезу оксиду азоту (нітроаргінін, гемоглобін) захищають нейрони, знижуючи їхню загибель на 73% [15,39,43].

NO приймає участь у процесах довготривалої синаптичної потенціації, пов'язаних з утворенням пам'яті. Тому у розумовій діяльності окис азоту є і безпосереднім учасником і непрямим регулятором [3,12,35].

Серцево-судинна система. NO підтримує вазодилатацію, регулює кровотік та контролює базальний артеріальний тиск [21,30,43]. Окислені ліпопротеїни низької щільності (ЛПНЩ) пригнічують синтез оксиду азоту в тромбоцитах, стимулюють їх агрегацію, утворення тромбоксану A₂ та серотоніну, сприяючи дисфункції ендотелію та порушенню структури судин, що призводить до розвитку атеросклерозу [30,35]. У разі інфаркту міокарду окис азоту стимулює ангіогенез [30]. NO сприяє синтезу ендотеліального фактора росту, гальмує проліферацію та міграцію гладком'язових клітин [35], гіпертрофію судин [38], пригнічує синтез позаклітинного матриксу, підтримуючи всім цим нормальну структуру судинної стінки.

Травний та уrogenітальний тракти, дихальна система. Оксид азоту бере участь у забезпеченні моторної функції шлунково-кишкового тракту, причому деякі захворювання (хвороба Гіршпрунга, ахалазія кардії, хронічна псевдообструкція кишківника) обумовлені зниженням числа внутрішньо кишкових нейронів, що виробляють NO [30]. NO регулює надходження жовчі в кишківник і є одним з важливих факторів захисту слизової оболонки шлунка шляхом впливу на її кровопостачання.

NO, що виробляється в гепатоцитах, захищає ці клітини від дії низки токсичних речовин, зокрема етанолу та парацетамолу. Ендогенний оксид азоту пригнічує синтез білка в печінці, інгібує ряд ферментів енергетичного обміну, у тому числі мітохондріальну аконітазу, НАДН-дегідрогеназу та сукцинатдегідрогеназу (комплекси I та II дихального ланцюга). При ураженні гепатотоксичними окислювачами NO може діяти як антиоксидант, зберігаючи клітинні запаси відновленого глутатіону. Інгібуючи гліцеральдегідфосфатдегідрогеназу, оксид азоту уповільнює розпад глюкози. Таким чином, захисна дія NO може бути обумовлена уповільненням обмінних процесів та збереженням запасів енергії в печінці.

Різні відділи нирки мають всі 3 ізоформи NOS. Оксид азоту активний у її фізіологічних процесах: регулює ниркову гемодинаміку, гломерулярну фільтрацію, інгібує транспорт Na⁺ і збільшує його екскрецію.

NO грає важливу роль у регуляції функцій легень та в патофізіології захворювань системи дихання. Активні радикали азоту збільшують продукцію муцину та епітеліального слизу, прискорюють рухи вій в'їйчастого епітелію, індукують активність апікальних аніонних та базолатеральних калієвих каналів епітеліоцитів, сприяючи механічній

елімінації інфекційних агентів. При циліарній дискінезії, муковісцидозі, дефіциті α 1-антитрипсину, легеневої артеріальної гіпертензії спостерігається зниження вмісту NO у повітрі, що видихається [38].

Імунонейроендокринна система. Встановлено важливу роль оксиду азоту в регуляції імунонейроендокринної системи [3,36,41]. Запуск стрес-реакції відбувається шляхом активації гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової та симпатoadреналової систем [16]. Гальмування активності nNOS сприяє збільшенню концентрації вазопресину та окситоцину [19]. NO інгібує активацію гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи, що викликається вазопресиноном, маючи стреслімітуючу дію [3,19,36,37].

Виділення оксиду азоту відбувається одночасно з норадреналіном. У невеликих концентраціях NO пригнічує вивільнення катехоламінів із надниркових залоз та симпатичних нервових закінчень, призводячи до обмеження стрес-реакції [18]. У зв'язку з з'ясуванням в останні роки ролі ендотелію та продукованого ним оксиду азоту як одного з основних ендогенних регуляторів міжклітинних комунікацій у системі кровообігу, з'явилися численні дані й про його участь у розвитку деяких патологічних процесів. Паралельно з відкриттям все нових клітинних функцій, регульованих NO, збільшується і список відомих захворювань, пов'язаних з порушенням синтезу і/або виділенням NO: есенційна ішемічна хвороба серця й інфаркт міокарда, бронхіальна астма, первинна легенева гіпертензія, невротична депресія, імпотенція, діабет - усе це далеко не повний перелік патологічних процесів тією чи іншою мірою пов'язаних зі змінами в метаболізмі NO [9,12,26]. Характерною рисою й основною ланкою патогенезу багатьох (якщо не всіх) з перерахованих вище захворювань є ендотеліальна дисфункція, активація вільнорадикальних процесів у тканинах і тісно пов'язаних з ними процесів перекисного окиснення ліпідів [10]. Таким чином, перед фармакологами виникла нагальна потреба розробки теоретичної бази для створення нового класу лікарських препаратів, які разом з ендотеліотропним ефектом, мали б при цьому ще й антиоксидантні властивості. Значний внесок у розв'язання даної задачі належить українським вченим. Це питання вивчали науковці Інституту молекулярної біології і генетики НАН України. Варто також зазначити одну з найбільших українських фармацевтичних компаній Юрія-Фарм, яка від клітинних ліній, генів, рекомбінантних білків і до випуску фармацевтичного продукту наполегливо працює над створенням сучасних препаратів. Одним з досягнень на цьому тернистому шляху було створення ефективного і популярного лікарського препарату тівортину.

Оксид азоту виконує функцію медіатора запалення. Кожна фаза асептичного запалення асоційована із певними ізоформами NOS. На ранній фазі запальної реакції під дією медіаторів (гістаміну, брадикініну, простагландинів та лейкотрієнів) [24] відбувається стимуляція продукції оксиду азоту за допомогою nNOS. Паралельно посилюється активність eNOS. У клітинах судинного ендотелію NO активує розчинну гуанілатциклазу, що призводить до посиленого утворення цГМФ, що викликає релаксацію гладком'язових клітин судин, збільшуючи судинну проникність [40]. sNOS та iNOS мають відношення до продукції оксиду азоту в ранній фазі запалення. Розвиток пізньої фази запалення залежить тільки від оксиду азоту, що продукується за допомогою iNOS, локалізованої в лейкоцитах. На цій стадії запального процесу NO стимулює синтез та вивільнення прозапальних цитокінів – ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-3, ІЛ-6, лейкотрієнів, хемокінів, які, у свою чергу, стимулюють міграцію лейкоцитів у вогнище запалення. NOS контролює біосинтез ІЛ-4, ІЛ-10, ІЛ-11 та ІЛ-13, які є протизапальними цитокінами [24,40].

Дія високих та низьких концентрацій оксиду азоту. Дія оксиду азоту опосередкована його концентрацією. Малі фізіологічні концентрації NO ($<10^{-6}$ М), які супроводжують функціонування конститутивних ендотеліальних та нейронних ізоформ NOS, мають цито- та нейропротекторну дію. Доведено, що у великих концентраціях він індукує апоптоз клітин певного типу – макрофагів, тимоцитів, клітин острівців підшлункової залози, деяких нейронів та пухлинних клітин.

Високі концентрації оксиду азоту викликають цитотоксичну, антибактеріальну, протівірусну, протигрибкову дію, а також активують запальний процес. Показано, що NO, вступаючи в реакцію із залізо- та тіоловмісними ділянками ферментів мітохондріального дихання, реплікації ДНК інфекційних агентів, виявляє пряму бактерицидну дію. NO зменшує чи перешкоджає розмноженню вірусу HIV [37].

Пролонгована у часі висока концентрація може призвести до порушення балансу активності внутрішньоклітинних сигнальних шляхів. Різноманітність ефектів оксиду азоту обумовлено утворенням фізіологічно активних метаболітів NO та його взаємодією з різними молекулярними мішенями, а також має дозозалежний характер. Аналіз літератури показав, що багато аспектів NO ще до кінця не вивчені й часто суперечливі. Проте з'ясування механізму дії оксиду азоту заслуговує на пильну увагу та подальше дослідження, оскільки сприяє розв'язанню фундаментальних проблем біології та має велике практичне значення для медицини.

Інгальований оксид азоту (NO) має селективну вазодилатуючу дію щодо легневих судин, не надаючи системного впливу на гемодинаміку. Знижуючи судинний опір у вентильованих ділянках легень, NO покращує вентиляційно-перфузійне відношення та може збільшувати системну оксигенацію. NO десятиліттями використовується у лікуванні пацієнтів з легеневою гіпертензією, гострим респіраторним дистрес-синдромом (ГРДС), правшлуночковою недостатністю після кардіохірургічних втручань або пересадки легень. NO використовується як «рятівний» захід при екстремальній гіпоксії, зменшення потреби в ЕКМО, а також оптимізації ШВЛ при ГРДС. Ресурсі Medscape опублікував інтерв'ю Lorenzo Verga, медичного директора з респіраторної підтримки в Massachusetts General Hospital, про роль NO в лікуванні COVID-19 [37].

Крім вазодилатуючої дії, NO є бронходилататором, має протизапальну та протівірусну дію, а також зменшує агрегацію тромбоцитів, що знижує ймовірність тромбоутворення. NO у пацієнтів з ГРДС суттєво прискорює покращення рентгенологічної картини. Крім того, проводиться дослідження за участю медичного персоналу, в якому оцінюється профілактична ефективність NO щодо розвитку коронавірусної інфекції: добровольцям проводять інгаляції по 10 хвилин на початку та наприкінці робочої зміни. Вазодилатуючий ефект з поліпшенням оксигенації можна досягти при використанні невеликої дози NO - стартуючи з 20-40 ppm. Однак, передбачається, що віруліцидний ефект може бути

досягнутий при використанні високих доз NO (у клінічних дослідженнях тестуються дози до 250 ppm). Обмеженням використання NO вважається низька фракція викиду ЛШ, особливо у разі розвитку гострої лівошлуночної недостатності з набряком легень. Застосування NO вимагає контролю рівня діоксиду азоту, метгемоглобіну, а також ниркової функції. Пацієнти зможуть безпечно отримувати таку терапію тижнями, але можливе пригнічення активності власної NO-синтази, тому для уникнення ефекту відміни слід скасовувати терапію поступово.

Інтенсивне вивчення участі ендогенного оксиду азоту в біохімічних процесах забезпечення життєдіяльності організму дозволило з'ясувати, що здатність до регуляторних впливів на організм має також екзогенну форму цієї сполуки, що утворюється з нітратів, отриманих з їжею [37].

Здатність оксиду азоту викликати вазодилатацію ендотелію судин, впливати на мікроциркуляцію та регулювати найважливіші етапи енергообміну робить його найважливішим компонентом системи адаптаційної відповіді організму на фізичне навантаження [39,32,31,43,41,36,17,35,3,21]. Деякі дослідники вважають, що оксид азоту є основним фактором, що забезпечує фізичну працездатність, але дані, опубліковані з цієї проблеми, суперечливі, і роль оксиду азоту в адаптивних реакціях до фізичних навантажень з'ясована недостатньо.

Для підтримки толерантності до фізичних навантажень насамперед важливі раціональний режим праці й відпочинку та збалансоване харчування. Одним з найважливіших фізіологічних механізмів, що підтримують гомеостаз у цих умовах, є робота антиоксидантної системи (АОС) та системи оксиду азоту (NOx).

Відомо, що ендогенний оксид азоту синтезується в організмі ферментами NO-синтазами з L-аргініну (попередником якого є L-цитрулін). Крім того, відомо, що харчові нітрати можуть бути джерелом для утворення ендогенного оксиду азоту. Донатори оксиду азоту, потрапляючи до шлунково-кишкового тракту, транспортуються кровотоком у слинні залози, де перетворюються на нітроти за допомогою бактерій, потім потрапляють у велике коло кровообігу, де можуть бути додатково окислені у кровоносних судинах, серці, скелеті та інших тканинах, утворюючи біоактивний оксид азоту [3,21,40]

Внаслідок проведених досліджень виявлено, що регулярні фізичні тренування сприяють суттєвому підвищенню рівня NOx у крові спортсменів. Додаткове прийняття ними ХДД (харчових добавок-донаторів оксиду азоту) призводить до суттєвого збільшення концентрації його метаболітів у крові. При цьому максимальне зростання показника було відтермінованим і спостерігалось протягом місяця після закінчення прийняття ХДД.

Підвищення концентрації NOx у крові спортсменів є адаптивною реакцією організму на фізичне навантаження, в основі якого лежить поліпшення його енергообміну (що виявляється за показниками ССС), внаслідок якого й підвищується ефективність діяльності. Аналіз даних літератури дає підстави говорити про можливість харчової корекції концентрацій NOx, відповідно, фізичної витривалості та покращення адаптації до фізичних навантажень. Частина авторів не знаходить позитивного впливу прийняття харчових донаторів оксиду азоту на процеси адаптації, інші наводять докази про протилежне. Підвищення концентрації NOx у сироватці крові спортсменів слід розглядати як позитивну реакцію, спрямовану на покращення адаптації до фізичних навантажень. Серед спортсменів, які приймали або взагалі не приймали ХДД, встановлена різноспрямована реакція ССС на навантаження. У дослідній групі було визначено зменшення ЧСС, у контрольній – відзначено навпаки тенденцію до збільшення.

У силових видах спорту від спортсмена потрібна напружена робота над своїм тілом, регулярні багатогодинні тренування і певний режим харчування. Донатори оксиду азоту поліпшують спортивні результати. Досліди показали, що під їх впливом відбувається розширення кровоносних судин, завдяки чому м'язи повніше й активніше забезпечуються киснем і поживними речовинами. Також, дана речовина прискорює виведення з тканин побічних продуктів обміну речовин.

Більшість препаратів, які є донаторами азоту, містять умовно незамінну амінокислоту аргінін; яка є джерелом цього цінного з'єднання. Кількість аргініну, що надходить в організм з їжею, недостатня для повноцінного його забезпечення, якщо силові навантаження великі й постійні.

Висновки. Оксид азоту підвищує продуктивність м'язової роботи, покращує такі показники, як сила і витривалість. Він стимулює обмін речовин в тканинах, а також впливає на спалювання підшкірного жиру. Позитивний вплив його і на мозкову діяльність: стабілізується емоційно-психічна рівновага, помітно знижується стомлюваність і поліпшується настрій. Прийом донаторів оксиду азоту прискорює транспорт корисних речовин в м'язові клітини, регенерацію пошкоджених тканин. Для спортсменів донатори оксиду азоту є відмінним передтренувальним комплексом, який забезпечує їм підйом сил і енергії й сприяє поліпшенню якості силових тренувань і покращенню спортивних результатів [3,21].

З віком порушуються ендотеліозалежні судинні реакції: зменшується ендотеліозалежна вазодилатація та збільшується чутливість і вираженість відповіді при дії гуморальних вазоконстрикторів [3,8,27], що зумовлено залежним від віку порушенням гормонсинтетичної функції ендотелію. Доведено, що порушення функції ендотелію при старінні зумовлене морфологічними (структурними) і функціональними змінами ендотеліальних клітин, порушенням енергетичного обміну та репаративних процесів у них, про що свідчать результати вивчення ультраструктури ендотеліоцитів.

Цілісний, непошкоджений ендотелій разом з судиноруховою функцією забезпечує тромборезистентні властивості судинної стінки, у зв'язку з чим має антиадгезивні, антиагрегантні, антикоагулянтні та фібринолітичні властивості. Зміни функціонального стану ендотелію, зумовлені процесом старіння, викликають порушення цих функцій. Вивчення антитромботичної активності ендотелію у здорових людей різного віку свідчить, що динаміка рівня спонтанної та індукованої агрегації тромбоцитів і вмісту стабільного метаболіту оксиду азоту, які дозволяють говорити про антиагрегантну активність ендотеліоцитів, після проведення судинного оклюзивного тесту у молодих і літніх людей, різна.

Література

1. Андрухов О.Я., Сагач В.Ф. Механізм впливу оксиду азоту на чутливість скорочувального апарату гладеньких м'язів до Ca^{2+} // Фізіол. журн. - 2001. - 47, № 5. - С. 41 - 46
2. Гарматина О.Ю., Портниченко А.Г., Мойбенко О.О. та ін. Експресія iNOS та активність iNOS та cNOS у лівому та правому шлуночках при ішемії - реперфузії ізольованого серця щурів // Фізіол. журнал. - 2003. - 49, № 1. - С. 13 - 17.
3. Колесов С.А., Рахманов Р.С., Блинова Т.В., Страхова Л.А., Чумаков Н.В. Сывороточный оксид азота и адаптация к физическим нагрузкам на фоне приема продукта спортивного питания // Медицина труда и экология человека 2017 [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/syvorotochnyy-oksid-azota-i-adaptatsiya-k-fizicheskim-nagruzkam-na-fone-priema-produkta-sportivnogo-pitaniya/viewer>
4. Коркушко О.В., Лишневская В.Ю., Дужак Г.В. Дисфункция эндотелия - фактор риска развития артериальной гипертензии у пожилых людей // Проблемы старения и долголетия. - 2002. - 11, № 3. - С. 310 - 311
5. Кузнецова В.Л., Соловьева А.Г. Оксид азота: свойства, биологическая роль, механизмы действия // Современные проблемы науки и образования. - 2015. - № 4.; [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=21037>
6. Лішневська В.Ю., Коркушко О.В. Активация вільнорадикального окислення в умовах лікування нітропрепаратами хворих літнього віку з ішемічною хворобою серця // Експерим. та клінічна фізіологія та біохімія. - 2001. - № 1. - С. 67 - 70.
7. Малая Л.Т., Балковая Л.Б., Корж А.Н. Роль эндотелина-1 в патогенезе ИБС и хронической недостаточности кровообращения: специфика фармакотерапии (обзор литературы и собственных исследований) // Журн. АМН України. - 2000. - 6, № 1. - С. 39 - 53.
8. Малая Л.Т., Корж А.Н., Балковая Л.Б. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы. - Харьков: Торсинг, 2000. - 428 с.
9. Мойбенко А.А., Коцюруба А.В., Марченко Г.И. и др. О роли оксида азота в патогенезе острой ишемии миокарда - В кн.: Роль монооксида азота в процессах жизнедеятельности. - Минск, 1998. - С.133 - 5
10. Мойбенко А.А., Павлюченко В.Б., Даценко В.В. Роль оксида азота в регуляторной саморегуляции кровообращения // Досягнення біології та медицини. - 2003. - 1, № 1. - С. 72 - 79.
11. Мойбенко О.О., Павлюченко В.Б., Даценко В.В. та ін. Дослідження ролі ендотеліязалежних факторів у реалізації кардіогенних рефлексів за нормальних і патологічних умов // Фізіол. журн. - 2000. - 46, № 2. - С. 19 - 32
12. Мойбенко А.А., Юзьків М.Я., Азаров В.И. и др. Нарушение эндотелий зависимой регуляции сердечно-сосудистой системы как фактор патогенеза острого инфаркта миокарда. Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования: Тр. II междунар. науч.-практ. конф., 23 - 24 мая 2002 г. - Витебск, 2002. - С. 22 - 25.
13. Мойбенко О.О., В.Ф. Сагач, М.М. Ткаченко, О.В. Коркушко, В.В. Безруков, О.К. Кульчицкий, О.В. Стефанов, А.І. Соловійов, Л.Т. Мала, В.В. Фролькіс Фундаментальні механізми дії оксиду азоту на серцево-судинну систему як основи патогенетичного лікування її захворювань. // Фізіол. журн. - 2004 - Т.50 - №1 - С. 11-30
14. Мойбенко О.О. Роль нових ендогенних регуляторів в розвитку патологічних процесів у серцево-судинній системі // Буковин. мед. вісник. - 1998. - 2, № 2. - С.11 - 20.
15. Мойбенко О.О., Юзьків М.Я., Коцюруба А.В. та ін. Зміни системи оксиду азоту при гострій ішемії та реперфузії міокарда // Фізіол. журн. - 2000. - 46, № 6. - С. 3 - 11.
16. Моссе І.В., Тишкін С.М., Соловійов А.І. Порівняльна характеристика ефективності дії NO-донорів на коронарні артерії свині в нормі та при гіпокії // Ліки. - 1998. - № 5. - С. 9 - 12.
17. Осипенко А.А. Роль системы оксида азота в процессах адаптации организма к физическим нагрузкам / А.А. Осипенко. // Наука в олимпийском спорте. - 2014. - № 1. - С. 23-30.
18. Павлюченко В.Б., Мойбенко О.О., Даценко В.В. Роль біологічно активних речовин у формуванні кардіогенних рефлексів впливів на кровообіг // Фізіол. журн. - 2001. - 47, № 3. - С. 106 - 119.
19. Пархоменко А.Н., Мойбенко А.А., Кожухов С.Н. и др. Первый опыт применения внутривенной формы ингибитора 5-липоксигеназы у больных с острым инфарктом миокарда: клинико-гемодинамические параллели, влияние препарата на размеры некроза // Укр. кардіол. журн. - 2000. - № 1 - 2. - С. 5 - 9.
20. Петренко Ю. Окись азота и судьба человека. Наука и жизнь 2021 - №1 - Режим доступа: <https://www.nkj.ru/archive/articles/6410/>
21. Рахманов Р. С., Блинова Т. В., Колесов С. А., Страхова Л. А., Непряхин Д. В. Особенности адаптации к интенсивным физическим нагрузкам и влияние на них пищевого фактора // Вятский медицинский вестник 2018 [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-adaptatsii-k-intensivnym-fizicheskim-nagruzkam-i-vliyanie-na-nih-pischevogo-faktora>
22. Сагач В.Ф., Ткаченко М.М., Шаповал М.В. Роль змін системи оксиду азоту в порушеннях скорочувальних реакцій судинних гладеньких м'язів при старінні // Доп. НАН України. - 2000. - № 12. - С. 194 - 198.
23. Сагач В.Ф., Ткаченко М.М., Шаповал М.В. Роль змін системи оксиду азоту в порушеннях скорочувальних реакцій судинних гладеньких м'язів при старінні // Доп. НАН України. - 2000. - № 12. - С. 194 - 198.
24. Сагач В.Ф., Шиманська Т.В. Вплив гіперхолестеринемії та стимуляції синтетичної активності ендотелію на реактивність серця до навантажень // Буковин. мед. вісник. - 1998. - 2, № 2. - С. 20 - 25.
25. Соловійов А.І., Легенький В.В., Зеленський С.М., Мойбенко О.О., Стефанов О.В. цГМФ незалежний вплив оксиду азоту на скоротливу активність і вміст внутрішньоклітинного Ca^{2+} гладеньких м'язів хвостової артерії щура // Фізіол. журн. - 2001. - 47, № 3. - С.19 - 25.

26. Соловійов А.І., Легенький В.В., Зеленський С.М., Стефанов О.В. Вплив нітрогліцерину на скоротливу активність та вміст внутрішньоклітинного Ca^{2+} гладеньких м'язів хвостової артерії щура за різних умов попередньої активації // Мед. хімія. - 2001.- 3, № 3. - С. 10 - 13.
27. Соловійов А.І., Легенький В.В., Зеленський С.М., Стефанов О.В. Вплив оксиду азоту та його донорів на скоротливу активність і вміст внутрішньоклітинного Ca^{2+} гладеньких м'язів кровоносних судин щурів // Мед. хімія. - 2000. - 2, № 4. - С. 9 - 12.
28. Соловійов А.І., Легенький В.В., Стефанов О.В., Зеленський С.М. Метод дослідження скорочувальної активності та вмісту внутріклітинного Ca^{2+} гладких м'язів кровоносних судин для вивчення кальцієвої чутливості та скринінгу серцево-судинних лікарських засобів // Львів. мед. часопис. - 2001. - № 1. - С. 29 - 34.
29. Ткаченко М.Н., Сагач В.Ф. Система оксида азота и сократительные реакции сосудистых гладких мышц при старении. Функциональная роль монооксида азота и пуринов: Сб. статей участников конф., Минск, 13-14 сентября 2001 г. - Минск: Бизнесофсет, 2001.- С.182-84.
30. Фатева В. В., Воробьева О. В. Оксид азота: от механизма действия к фармакологическим эффектам при цереброваскулярных заболеваниях. //Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017;117(10):131-135. <https://doi.org/10.17116/jnevro2017117101131-135>
31. Cubrilo D. Oxidative stress and nitrite dynamics under maximal load in elite athletes: relation to sport type / D. Cubrilo, D. Djordjevic, V. Zivkovic, D. Djuric, D. Blagojevic, M. Spasic, V. Jakovljevic // Mol Cell Biochem. - 2011. -V.355. - № 1-2. - P.273-279.
32. Djordjevic D.Z. Comparison of blood pro/antioxidant levels before and after acute exercise in athletes and non-athletes / D.Z. Djordjevic, D.G. Cubrilo, N.S. Barudic, M.S. Vuletic, V.I. Zivkovic, M. Nestic, D. Radovanovic, D.M. Djuric, V.L. Jakovljevic // Gen Physiol Biophys. - 2012. - V. 31. - № 2. - P. 211-219.
33. Furchgott R.F., Zawadzki J.V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine // Nature. - 1980. - 288, № 5789. - P. 373 - 376.
34. Gilchrist M. Dietary nitrate - good or bad? I M. Gilchrist, P.G. Winyard, N. Benjamin // Nitric Oxide. - 2010. - V. 22. - № 2. - P.104-109.
35. Jones A.M. Dietary nitrate and O2 consumption during exercise / A.M. Jones, S.J. Bailey, A. Vanhatalo // Med Sport Sci.- 2012.- № 59.- P.29-35.
36. Larsen F.J. Regulation of mitochondrial function and energetics by reactive nitrogen oxides / F.J. Larsen, T.A. Schiffer, E. Weitzberg, J.O. Lundberg // Free Radic Biol Med. -2012. - V. 53. - № 10. - P.1919-1928.
37. Laura A. Stokowski. Can Nitric Oxide Prevent COVID-19 Infection or Progression? // Medscape Medical News, May 26, 2020 [Електронний ресурс]. Режим доступу: https://www.medscape.com/viewarticle/931126#vp_3
38. Lundberg J.O. Biology of nitrogen oxides in the gastrointestinal tract I J.O. Lundberg, E.Weitzberg // Gut. - 2013. - V. 62. - № 4. - P. 616-629.
39. Mason S.A. Muscle redox signalling pathways in exercise. Role of antioxidants / S.A Mason, D. Morrison, G.K. McConell, G.D. Wadley. // Free Radic Biol Med. -2016. UR.L: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26912034>.
40. Philip MW Bath; Kailash Krishnan; Jason P Appleton. Nitric oxide donors (nitrates), L-arginine, or nitric oxide synthase inhibitors for acute stroke Cochrane Database of Systematic Reviews. April 2017: [електронний ресурс]. Режим доступу: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD000398.pub2/full/ru>
41. Poortmans J.R. Nitrate supplementation and human exercise performance: too much of a good thing? / J.R. Poortmans, B. Gualano, A. Carpentier // Curr Opin Clin Nutr Metab Care. - 2015. - V.18. - № 6. - P.599-604.
42. Rimer E.G. Acute Dietary Nitrate Supplementation Increases Maximal Cycling Power in Athletes I E.G. Rimer, L.R. Peterson, A.R. Coggan, J.C.Martin // Int J Sports Physiol Perform. - 2015. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26641379>
43. Sandbakk S.B. Effects of acute supplementation of L-arginine and nitrate on endurance and sprint performance in elite athletes / S.B. Sandbakk, O. Sandbakk, O. Peacock, P. James, B. Welde, K. Stokes, N. Böhlke, A.E.Tjonna // Nitric Oxide. - 2015. - № 48. - P. 10-15.
44. Tjen A., Looi S.C., Phan N.T., Longhurst J.C. Nitric oxide modulates sympathoexcitatory cardiac-cardiovascular reflexes elicited by bradykinin // Amer. J. Physiol. - 2001. - 281. - P. H2010 - 2017.
45. Zhao G., Shen W., Xu X. et al. Selective impairment of vagally mediated, nitric oxide dependent coronary vasodilation in conscious dogs after pacing-induced heart failure // Circulation. - 1995. - 91. - P. 2655 - 2663.

Reference

1. Andrukho O.Y. and Sagach V.F.(2021). "The mechanism of action of nitric oxide on the sensitivity of the contractile apparatus of smooth muscle to Ca^{2+} " Physiol. magazine , 47, № 5. - P. 41 - 46
2. Garmatina O.Y, Portnichenko A.G. and Moybenko O.O/ (2003). "Expression of iNOS and activity of iNOS and cNOS in the left and right ventricles in ischemia - reperfusion of isolated heart of rats" Physiology Journal. 49, № 1., P. 13 - 17.
3. Kolesov S.A, Rakhmanov R.S, Blinova T.V, Strakhova L.A and Chumakov N.V (2017). "Serum oxide of nitrogen and adaptation to physical activity against the background of sports nutrition" Medicine of labor and human ecology [Electronic resource]. Access mode: <https://cyberleninka.ru/article/n/syvorotochnyy-oksidi-azota-i-adaptatsiya-k-fizicheskim-nagruzkam-na-fone-priema-produkta-sportivnogo-pitaniya/viewer>
4. Korkushko O.V, Lishnevskaya V.Y. and Duzhak G.V (2002). "Endothelial dysfunction - a risk factor for hypertension in the elderly" Problems of aging and longevity. 11, № 3. - P. 310 - 311
5. Kuznetsova V.L. and Solovieva A.G. (2015). "Nitric oxide: properties, biological role, mechanisms of action" Modern problems of science and education. №4.; <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=21037>

6. Lishnevskaya V.Y. and Korkushko O.V. (2001). "Activation of free radical oxidation in the conditions of treatment with nitro drugs in elderly patients with coronary heart disease" *Experiment. and clinical physiology and biochemistry*. № 1. P. 67 - 70.
7. Malaya L.T., Balkovaya L.B and Korzh A.N. (2000). "The role of endothelin-1 in the pathogenesis of coronary heart disease and chronic circulatory failure: the specifics of pharmacotherapy (review of the literature and own research)" *J. Academy of Medical Sciences of Ukraine*. 6, № 1. - P. 39 - 53.
8. Malaya L.T., Korzh A.N. and Balkovaya L.B. (2000). "Endothelial dysfunction in pathology of the cardiovascular system". -Kharkiv:Torsing,428 p.
9. Moybenko A.A, Kotsyuruba A.V. and Marchenko G.I. et al.(1998). "On the role of nitric oxide in the pathogenesis of acute myocardial ischemia" - In: *The role of nitric oxide in the processes of life*. Minsk, P.133 135
10. Moybenko A.A., Pavlyuchenko V.B. and Datsenko V.V. (2003). "The role of nitric oxide in the regulatory self-regulation of blood circulation" *Achievements of biology and medicine*. 1, № 1. P. 72 - 79.
11. Moybenko O.O., Pavlyuchenko V.B. and Datsenko V.V. etc. (2000). "Investigation of the role of endothelium-dependent factors in the implementation of cardiogenic reflexes under normal and pathological conditions" *Physiol. magazine* 46, № 2.,P. 19 -32
12. Moybenko A.A., Yuzkiv M.Y. and Azarov V.I. etc. (2002). "Violation of endothelium-dependent regulation of the cardiovascular system as a factor in the pathogenesis of acute myocardial infarction. Endothelial dysfunction: experimental and clinical studies": Tr. II International scientific-practical Conf., May 23 - 24, Vitebsk, 2002. P. 22 - 25.
13. Moybenko O.O., V.F. Sagach, M.M. Tkachenko, O.V. Korkushko, VV Безруков, O.K. Kulchytsky, O.V. Stefanov, A.I. Solovov, L.T. Mala and V.V. Frolkis (2004). "Fundamental mechanisms of action of nitric oxide on the cardiovascular system as a basis for pathogenetic treatment of its diseases". *Physiology Journal*. V.50 №1, P. 11-30
14. Мойбенко O.O. (1998). "The role of new endogenous regulators in the development of pathological processes in the cardiovascular system" *Bukovin. honey. herald*. 2, № 2. P.11 - 20.
15. Moybenko O.O., Yuzkiv M.Y. and Kotsyuruba A.V. (2000). "Changes in nitric oxide system in acute ischemia and myocardial reperfusion" *Physiol. magazine* 46, № 6, P. 3 - 11.
16. Mosse I.V., Tishkin S.M. and Solovyov A.I. (1998). "Comparative characteristics of the effectiveness of NO-donors on the coronary arteries of pigs in normal and hypoxic" *Medicines*. № 5., P. 9 - 12.
17. Osipenko A.A. (2014). "The role of nitric oxide system in the processes of adaptation of the organism to physical activity" *Science in Olympic sports*. № 1, P. 23-30.
18. Pavlyuchenko V.B, Moybenko O.O. and Datsenko V.V. (2001). "The role of biologically active substances in the formation of cardiogenic reflex effects on blood circulation" *Physiol. Magazine*, 47, № 3. P. 106 - 119.
19. Parkhomenko A.N., Moybenko A.A. and Kozhukhov S.N. (2000) "The first experience of using the intravenous form of 5-lipoxygenase inhibitor in patients with acute myocardial infarction: clinical and hemodynamic parallels, the effect of the drug on the size of necrosis" *Ukr. cardiol. Mag.* № 1-2.,P. 5 - 9.
20. Petrenko Yu. (2021). "Nitric oxide and the fate of man". *Science and Life* - №1 - Access mode: <https://www.nkj.ru/archive/articles/6410/>
21. Rakhmanov R.S, Blinova T.V., Kolesov S.A., Strakhova L.A, and Nepryakhin DV (2018). "Features of adaptation to intense physical activity and the impact of nutritional factors on them" *Medical Bulletin 2018* [Electronic resource]. Access mode: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-adaptatsii-k-intensivnym-fizicheskim-nagruzkam-i-vliyanie-na-nih-pischevogo-faktora>
22. Sagach V.F, Tkachenko M.M. and Shapoval M.V. (2000). "The role of changes in the nitric oxide system in disorders of contractile reactions of vascular smooth muscle during aging" *Dop. NAS of Ukraine*. № 12. P.194- 198.
23. Sagach V.F., Tkachenko M.M and Shapoval M.V (2000). "The role of changes in the nitric oxide system in disorders of contractile reactions of vascular smooth muscle during aging", *Dop. NAS of Ukraine*. № 12. - P. 194-8.
24. Sagach V.F.and Szymanska T.V. (1998). "Influence of hypercholesterolemia and stimulation of synthetic endothelial activity on cardiac reactivity to loads", *Bukovyn. honey. herald*. 2, № 2., P. 20 - 25.
25. Solovyov A.I, Legenky V.V, Zelensky S.M, Moybenko O.O and Stefanov O.V. (2001). "cGMP independent effect of nitric oxide on the contractile activity and content of intracellular Ca²⁺ smooth muscle of the caudal artery of rats", *Physiol. magazine* 1. 47, № 3., P.19 - 25.
26. Solovyov A.I., Light V.V., Zelensky S.M. and Stefanov O.V. (2001). "The effect of nitroglycerin on the contractile activity and content of intracellular Ca²⁺ smooth muscle of the caudal artery of rats under different conditions of pre-activation", *Med. chemistry*. 3, № 3. P. 10 - 13.
27. Solovyov A.I, Light V.V., Zelensky S.M. and Stefanov O.V. (2000). "Influence of nitric oxide and its donors on contractile activity and content of intracellular Ca²⁺ smooth muscle of blood vessels of rats" *Med. Chemistry*, 2, № 4.-P.9-12.
28. Solovyov A.I., Light V.V., Stefanov O.V. and Zelensky SM (2001). "A method for studying the contractile activity and content of intracellular Ca²⁺ smooth muscle of blood vessels for the study of calcium sensitivity and screening of cardiovascular drugs" // *Lviv. honey. magazine*. № 1, P. 29 - 34.
29. Tkachenko M.N. and Sagach V.F. (2001). "Nitric oxide system and contractile reactions of vascular smooth muscle with aging. Functional role of nitrogen monoxide and purines". *Sat. articles of the participants of the conference*, Minsk, September 13-14 ,2001, Minsk: Biznesofset, P.182-84.
30. Fateeva V.V., Vorobieva O.V. (2017). "Nitric oxide: from the mechanism of action to pharmacological effects in cerebrovascular diseases". *Journal of Neurology and Psychiatry*. S.S. Korsakov. 117 (10): 131-135. <https://doi.org/10.17116/jnevro2017117101131-135>

31. Cubrilo D. Oxidative stress and nitrite dynamics under maximal load in elite athletes: relation to sport type / D. Cubrilo, D. Djordjevic, V. Zivkovic, D. Djuric, D. Blagojevic, M. Spasic, V. Jakovljevic // Mol Cell Biochem. - 2011. - V.355. - № 1-2. - P.273-279.
32. Djordjevic D.Z. Comparison of blood pro/antioxidant levels before and after acute exercise in athletes and non-athletes / D.Z. Djordjevic, D.G. Cubrilo, N.S. Barudzic, M.S. Vuletic, V.I. Zivkovic, M. Nestic, D. Radovanovic, D.M. Djuric, V.L. Jakovljevic // Gen Physiol Biophys. - 2012. - V. 31. - № 2. - P. 211-219.
33. Furchgott R.F., Zawadzki J.V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine // Nature. - 1980. - 288, № 5789. - P. 373 - 376.
34. Gilchrist M. Dietary nitrate - good or bad? I M. Gilchrist, P.G. Winyard, N. Benjamin II Nitric Oxide. - 2010. - V. 22. - № 2. - P.104-109.
35. Jones A.M. Dietary nitrate and O₂ consumption during exercise / A.M. Jones, S.J. Bailey, A. Vanhatalo // Med Sport Sci.- 2012.- № 59.- P.29-35.
36. Larsen F.J. Regulation of mitochondrial function and energetics by reactive nitrogen oxides / F.J. Larsen, T.A. Schiffer, E. Weitzberg, J.O. Lundberg // Free Radic Biol Med. -2012. - V. 53. - № 10. - P.1919-1928.
37. Laura A. Stokowski. Can Nitric Oxide Prevent COVID-19 Infection or Progression? // Medscape Medical News, May 26, 2020 [Електронний ресурс]. Режим доступу: https://www.medscape.com/viewarticle/931126#vp_3
38. Lundberg J.O. Biology of nitrogen oxides in the gastrointestinal tract I J.O. Lundberg, E.Weitzberg II Gut. - 2013. - V. 62. - № 4. - P. 616-629.
39. Mason S.A. Muscle redox signalling pathways in exercise. Role of antioxidants / S.A Mason, D. Morrison, G.K. McConell, G.D. Wadley. // Free Radic Biol Med. -2016. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26912034>.
40. Philip MW Bath; Kailash Krishnan; Jason P Appleton. Nitric oxide donors (nitrates), L-arginine, or nitric oxide synthase inhibitors for acute stroke Cochrane Database of Systematic Reviews. April 2017: [електронний ресурс]. Режим доступу: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD000398.pub2/full/ru>
41. Poortmans J.R. Nitrate supplementation and human exercise performance: too much of a good thing? /J.R. Poortmans, B. Gualano, A. Carpentier // Curr Opin Clin Nutr Metab Care. -2015.- V.18. - № 6. - P.599-604.
42. Rimer E.G. Acute Dietary Nitrate Supplementation Increases Maximal Cycling Power in Athletes I E.G. Rimer, L.R. Peterson, A.R. Coggan, J.C.Martin II Int J Sports Physiol Perform. - 2015. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26641379>
43. Sandbakk S.B. Effects of acute supplementation of L-arginine and nitrate on endurance and sprint performance in elite athletes / S.B. Sandbakk, O. Sandbakk, O. Peacock, P. James, B. Welde, K. Stokes, N. Böhlke, A.E.Tjonna // Nitric Oxide. - 2015. - № 48. - P. 10-15.
44. Tjen A., Looi S.C., Phan N.T., Longhurst J.C. Nitric oxide modulates sympathoexcitatory cardiac-cardiovascular reflexes elicited by bradykinin // Amer. J. Physiol. - 2001. - 281. - P. H2010 - 2017.
45. Zhao G., Shen W., Xu X. et al. Selective impairment of vagally mediated, nitric oxide dependent coronary vasodilation in conscious dogs after pacing-induced heart failure // Circulation. - 1995. - 91. - P. 2655 - 2663.

DOI 10.31392/NPU-nc.series15.2021.12(144).17

Лаврентьєв О.М.
кандидат наук з фізичного виховання та спорту, доцент,
В.о. завідувача кафедри хортингу та реабілітації
навчально-наукового інституту спеціальної фізичної і бойової підготовки
Університет державної фіскальної служби України
Антоненко С.А.
кандидат наук з фізичного виховання та спорту, доцент,
доцент кафедри хортингу та реабілітації навчально-наукового інституту спеціальної фізичної і бойової
підготовки Університет державної фіскальної служби України
Буток О.В.
Старший викладач кафедри спеціальних дисциплін та організації професійної підготовки,
Університет державної фіскальної служби України
Пристінський О.В.
начальник фізичної підготовки і спорту родів військ і служб військової частини 3018
Національної гвардії України
Ільченко В.П.
Магістр 1 курсу, ННІ спеціальної фізичної і бойової підготовки Університет державної фіскальної служби
України

ОРГАНІЗАЦІЯ НАВЧАЛЬНО-ТРЕНУВАЛЬНИХ ЗАНЯТЬ З СТІЛЕЦЬКОЇ ПІДГОТОВКИ

У даній статті розглядаються питання організації навчально-тренувальних занять з прикладної стрільби. Звертається увага на вплив фізичних і психічних навантажень на організм спортсменів з прикладної стрільби. Проаналізовано й узагальнено практичний досвід військовослужбовців та спортсменів, які мають навички в поведженні та застосування вогнепальної зброї різних за тактико-технічних характеристик. Активне тренування відбувається за місяць до проведення заходу. Організовується та проводяться навчально-тренувальні заняття на спеціально