

УДК 612.146.1:612.67

О.К. Кульчицький¹, Р.І. Потапенко¹, С.М. Новикова¹, В.М. Швець²¹ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», Київ²Запорізький державний медичний університет

Особливості змін системи оксиду азоту за дії переривчастої гіпоксії у щурів різного віку

АНОТАЦІЯ

У досліджах на 6–8-місячних (дорослих) та 24–26-місячних (старих) нелінійних щурах-самцях встановлено, що у стані фізіологічного спокою продукція азоту оксиду (NO), яку оцінювали за вмістом нітритів і нітратів, у міокарді з віком не змінюється, в організмі в цілому зменшується. cNOS- та iNOS-активність у міокарді старих щурів порівняно з такою у дорослих не змінюється. За дії переривчастої гіпоксії генерація NO у міокарді щурів обох вікових груп підтримується на рівні контрольних значень. Проте у дорослих щурів це відбувається за активації обох ізоформ NOS, більшою мірою cNOS, у старих – переважно за рахунок iNOS (зростає в два рази), cNOS-активність знижується. У дорослих щурів, які зазнали гіпоксії, порівняно з контрольними виявлено незначне збільшення тіобарбітурактивних продуктів. У старих – їхній рівень суттєво зростає і посилювалася окиснювальна модифікація білків, що свідчить про розвиток оксидантного стресу.

Ключові слова:

азоту оксид, оксидантний стрес, міокард, старіння, гіпоксія.

На сьогодні не викликає заперечень твердження щодо зменшення адаптаційних можливостей організму старої людини і експериментальних тварин і підвищення його чутливості до дії екстремальних чинників довкілля [24]. За цих умов у розвитку адаптаційних реакцій важливе місце займають система азоту оксиду (NO) та процеси вільнорадикального окиснення, співвідношення яких може визначати напрямок компенсаторних реакцій за різних патологічних станів, особливо у разі патології серцево-судинної системи.

Велику увагу дослідників NO привертає як унікальний фактор регуляції тонуусу судин (вазодилататор), а також важлива складова системи крово- і киснепостачання в організмі. Крім того, синтезований NO-синтазою ендотеліоцитів NO інгібує агрегацію тромбоцитів та адгезію нейтрофільних гранулоцитів до судинного ендотелію, попереджаючи тим самим тромбоутворення. Зниження його продукції або зміни співвідношення з вазоконстрикторами призводить до порушення регуляції тонуусу судин – судинної дисфункції. Відомо, що у виникненні і патогенезі багатьох хвороб серцево-судинної системи (артеріальна гіпертензія, ІХС, атеросклероз тощо), які супроводжуються порушенням регуляції судинного тонуусу, чільне місце посідає дефіцит NO. Модуляцію рівня його утворення встановлено і за дії екстремальних чинників

довкілля, особливо гіпоксії, яка виникає і за фізіологічних умов функціонування та розвитку організму. Результати досліджень стану системи NO за дії гіпоксії доволі різноманітні і неоднозначні, що залежить від тяжкості та тривалості гіпоксичного впливу.

Доведено, що NO є одним з найважливіших чинників адаптації організму до пошкоджуючих впливів довкілля: збільшення потужності NO-продукуючих систем зумовлює формування адаптаційних реакцій до різних екстремальних чинників і може бути підґрунтям адаптивної стійкості до гіпоксії, ішемії/реперфузії міокарда, тяжкого фізичного навантаження (плавання) і теплового шоку [2, 6, 20, 21].

Відомо, що за старіння зростає серцево-судинна захворюваність (артеріальна гіпертензія, ІХС, атеросклероз). За даними фізіологічних експериментальних досліджень, проведених науковцями під керівництвом академіка В.В. Фролькіса, встановлено порушення регуляції тонуусу аорти різними біологічно активними речовинами у старих тварин [24, 30]. Проте дослідження цих систем у віковому аспекті поодинокі і їхня роль в адаптивних реакціях на завершальному етапі онтогенезу недостатньо з'ясована [1, 3, 4, 26]. Разом з тим дослідження в такому напрямку дуже важливі і, на наш погляд, їх проведення доцільне як для з'ясування механізмів формування адаптивних

реакцій в старості, так і для підвищення чутливості до агресивних чинників довкілля.

Все вищевикладене стало передумовою і визначило мету дослідження: дослідити рівень стабільних метаболітів NO, активність ферментів окисного (NO-синтази), неокисного (аргінази) шляхів метаболізму L-аргініну та експресію генів NOS, вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) і білків за дії переривчастої гіпобаричної гіпоксії у щурів різного віку.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження проведені на двох групах нелінійних щурів-самців: 6–8 міс (дорослих) та 24–26 міс (старих). Кожна група була поділена на дві підгрупи по 6 тварин у кожній: контрольну та дослідну (перебування у барокамері на «висоті» 5000 м по 6 год щоденно протягом 6 діб, швидкість «підйому» і «спуску» – 1000 м/год). Через 24 год після завершення «спуску» контрольних і дослідних щурів декапітували під легким ефірним наркозом, проводили забір крові та вилучали серце. З крові отримували плазму (3000 об/хв, 15 хв), серце гомогенізували у трис-НСІ буфері (50 ммоль/л, рН 7,4, що містив 1 ммоль/л ЕДТА) і використовували в дослідженнях. Стабільні метаболіти – нітрити (NO_2^-) і нітрати (NO_3^-) визначали у безбілкових аліквотах плазми і гомогенату спектрофотометричним методом: NO_2^- – з використанням реактиву Гриса [29], NO_3^- – після попереднього відновлення до NO_2^- і виражали у нмоль/г тканини та нмоль/мл плазми. Сумарну NO-синтазу (сNOS+iNOS) активність гомогенатів міокарда вимірювали у субстратній суміші такого складу (ммоль/л): трис-НСІ – 50; L-аргінін («Sigma», США) – 1; НАДФ·Н – 1; CaCl_2 – 10; гомогенат – 0,1 мл (1:10); iNOS – активність за аналогічних умов, але за відсутності Ca^{++} (замість CaCl_2 додавали 1 ммоль/л ЕДТА). За сNOS активність (eNOS+nNOS) вважали різницю між сумарною NOS- та iNOS-активністю. Визначали NOS- активність спектрофотометричним методом за накопиченням НАДФ⁺ (340 нм) [23] і виражали у нмоль НАДФ⁺ на 1 г тканини/год. Первинні продукти пероксидації ліпідів, їх похідні та кінцеві визначали спектрофотометричним методом з роздільною реєстрацією у гептановій (нейтральні ліпіди) та ізопропаноловій (фосфоліпіди) фазах ліпідного екстракту в ультрафіолетових спектрах за максимуму поглинання 232 нм (лієнові кон'югати – ДК), 278 нм (триєнові кон'югати – ТК), 220 нм (ізолювані подвійні зв'язки – ППЗ) та похідні ендогенних альдегідів (шифові основи – ОШ) за 400 нм. Вміст ДК, ТК, ОШ та ППЗ розраховували як співвідношення відповідної оптичної густини (D) до мл плазми. Крім того, розраховували ступінь окиснення ліпідів шляхом співвідношення оптичної густини вищезазначених показників до кількості ізолюваних зв'язків і виражали в умовних одиницях.

Вміст тіобарбітурактивних продуктів (ТБК-АП) вимірювали за допомогою спектрофотометричного методу (532 нм) і виражали у нмоль/мл плазми і нмоль на 1 г тканини. Окиснювальну модифікацію протеїнів (ОМП) оцінювали за вмістом карбонільних груп [14]. Останні

визначали спектрофотометричним методом у реакції з 2,4-ДНФГ: нейтрального характеру – за довжини хвилі 370 нм, основного – 430 нм і виражали перші у нмоль/мл плазми та нмоль на 1 г тканини (використовуючи коефіцієнт молярного поглинання, який дорівнює $22 \cdot \text{M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$), другі – у одиницях оптичної густини (ОГ) на 1 мл плазми та 1 г тканини. Вміст карбаміду (набори фірми «Фелісіт-Діагностика», Україна) та L-аргініну визначали у колориметричній реакції за загальнозживаними методами і виражали у мкмоль/г тканини та мкмоль/мл плазми [5]. Статистичну обробку одержаних результатів проводили з використанням t-критерію Стьюдента і вважали вірогідними за $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Наведені в табл. 1 дані свідчать про те, що за фізіологічного спокою рівень стабільних метаболітів NO у міокарді дорослих і старих щурів статистично не відрізняється, натомість, NO-синтазна активність серцевого м'яза у старих тварин порівняно з такою у дорослих була значно нижчою (сNOS – на 21%, iNOS – на 31%). Зниження NO-синтазної активності мало б призвести до зменшення синтезу NO *de novo* і відповідно до зниження вмісту NO_2^- та NO_3^- , проте цього не відбулось, можливо, внаслідок активації за старіння нітрит/нітрат-редуктазних систем. Відомо, що активність цієї складової компонента циклу NO значно активується за умов дефіциту кисню і може в 100 разів перевищувати активність NO-синтаз. На користь цього припущення можуть свідчити дані щодо розвитку в організмі старої тварини тканинної гіпоксії [6], яка мала б сприяти останньому. В той же час вміст нітратів у плазмі крові, які, на думку багатьох дослідників, є маркером продукування NO у цілісному організмі, у старих щурів нижчий за такий у дорослих на 22% ($4,11 \pm 0,39$ і $5,32 \pm 0,57$ нмоль/мл відповідно) і, скоріш за все, це зумовлено зниженням активності ендотеліальної NO-синтази аорти в старості [9]. Більш низький рівень NO-синтазної активності в міокарді старих щурів порівняно з таким у дорослих може бути пов'язаний з кількома чинниками. По-перше, це може бути обумовлено зниженням експресії відповідних генів NO-синтаз, по-друге – дисфункцією NO-синтаз внаслідок змін у процесі старіння, вмісту і співвідношення субстратів і окремих кофакторів, необхідних для нормального функціонування цих складних ферментів, і як результат – зменшення синтезу NO на користь супероксид-аніону і пероксинітриту. Втім, за нашими даними, рівень основного субстрату ферментної реакції – L-аргініну – із збільшенням віку щурів не змінюється і становить у плазмі крові дорослих $1,93 \pm 0,08$ нмоль/мл, у старих – $2,17 \pm 0,10$ нмоль/мл, у міокарді відповідно $3,08 \pm 0,36$ і $3,29 \pm 0,35$ нмоль/мл. Крім того, слід брати до уваги і вірогідність збільшення використання NO в реакціях нейтралізації супероксидного радикалу, оскільки активність СОД (мітохондріальної і цитозольної ізоформ) за старіння знижується.

За дії гіпоксії вміст стабільних метаболітів NO в міокарді дорослих щурів порівняно з контрольними не зазнає змін, у старих дещо підвищується рівень нітратів (на 2%).

Таблиця 1
Вплив переривчастої гіпобаричної гіпоксії на вміст стабільних метаболітів NO та NO-синтазну активність у міокарді щурів різного віку (M±m)

Показник	6-8 міс (n=6)		24-26 міс (n=6)	
	Контроль	Дослід	Контроль	Дослід
NO ₂ ⁻ , нмоль/г тканини	31,2±5,7	38,8±5,3	39,5±7,6	40,7±9,6
NO ₃ ⁻ , нмоль/г тканини	33,4±2,5	34,2±5,3	35,7±2,9	43,0±4,9*
(NO ₂ ⁻ +NO ₃ ⁻), Нмоль/г тканини	64,6±4,3	72,9±14,6	75,6±10,6	83,8±10,9#
cNOS, нмоль/г тканини·год ⁻¹	60,6±3,9	93,4±3,4***	47,9±2,78#	40,3±0,9*
iNOS, нмоль/г тканини·год ⁻¹	38,4±1,8	51,7±3,9*	26,7±2,3##	55,8±2,4***

Примітки (тут і в табл. 2): # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$ – порівняно з дорослими; * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ – порівняно з контролем.

Це відбувається у дорослих тварин за більш високого, ніж у контрольних, рівня NO-синтазної активності (cNOS – на 52%, iNOS – на 37%). У старих дослідних тварин, на відміну від дорослих, активність cNOS у міокарді порівняно з такою у контрольних більш низька (на 17%), натомість, активність індукцибельної NO-синтази перевищує її рівень у контрольних майже вдвічі (на 107%). У плазмі крові за впливу гіпоксії вміст нітратів підвищується у щурів обох вікових груп, більшою мірою у старих (на 68%), сягаючи однакового рівня незалежно від віку.

Оцінюючи одержані результати, слід враховувати, що за дії гіпоксії в інтервальному режимі можуть відбуватися і, напевно, відбуваються адаптивні зрушення. Це припущення підтверджується зростанням вмісту карбаміду в плазмі крові, який вважають маркером адаптації організму до дії різних екстремальних чинників, проте лише у дорослих щурів (з 3,56±0,30 до 6,03±0,18 мкмоль/мл). У старих дослідних щурів його рівень залишається незмінним і дорівнює 5,00±0,59 мкмоль/мл, у контрольних – 5,96±0,30 мкмоль/мл. Відомо також, що цю модель використовують дослідники з метою адаптації організму до дії різних екстремальних чинників. Більш високу NO-синтазну активність в міокарді щурів по закінченні гіпоксії порівняно з такою у тварин контрольної групи можна розцінювати як адаптивну реакцію організму, що спрямована на забезпечення оптимального за цих умов рівня синтезу NO. Втім вміст стабільних метаболітів NO в міокарді щурів за цих умов не перевищує такий, що властивий контрольним, і це може бути наслідком збільшення депонування NO, яке завжди супроводжує збільшення його синтезу. Привертає увагу і той факт, що підтримання відносно стабільного рівня нітритів і нітратів у міокарді старих дослідних щурів відбувається, на відміну

від такого у дорослих, виключно за рахунок зростання активності індукцибельної NOS. Останнє може призвести до небажаних наслідків, а саме – підвищення продукції супероксидного радикалу, накопичення токсичного пероксинітриду, розвитку оксидантного стресу. В той же час активність cNOS у міокарді старих щурів порівняно з контрольними знижується на 17%. Причиною цього явища може бути інгібування cNOS, яке спричинене індукцибельною NO-синтазою за умов її вираженої експресії шляхом надлишкової продукції NO.

Добре відомо, що амінокислота L-аргінін, яка є попередником синтезу NO родиною NO-синтаз, відіграє важливу роль у корекції гіпоксичного стану організму. У разі неокисного шляху перетворення L-аргініну різними ізоформами аргінази утворюється інгібітори NO-синтаз – орнітин і карбамід. Виходячи з цього, можна прогнозувати, що активація неокисного шляху L-аргініну може спричинити обмеження синтезу NO інгібуванням iNOS, а також шляхом конкуренції за спільний субстрат. Співвідношення шляхів метаболізму L-аргініну значною мірою залежить від гіпоксії та розвитку адаптації [7, 12, 13, 19, 22].

Результати досліджень неокисного перетворення L-аргініну наведено в табл. 2. Як видно з цих даних, рівень карбаміду в міокарді дорослих і старих щурів в умовах фізіологічного спокою не відрізняється. За дії гіпоксії у міокарді дорослих щурів його рівень знижується, у старих – залишається на рівні такого в контрольних. Вміст L-аргініну однаковий у контрольних щурів обох вікових груп та не зазнає змін за дії гіпоксії. У плазмі крові старих щурів за фізіологічного спокою вміст карбаміду перевищує такий у дорослих на 40%. По закінченні впливу гіпоксії у дорослих щурів вміст карбаміду в плазмі крові підвищується на 69%, у старих – не змінюється і дорівнює його вмісту в дорослих. Вміст L-аргініну однаковий у плазмі крові щурів обох вікових груп за фізіологічного спокою і залишається на такому самому рівні після дії гіпоксії.

Таблиця 2
Вплив переривчастої гіпобаричної гіпоксії на неокисний шлях перетворення L-аргініну в плазмі крові та міокарді у щурів різного віку (M±m)

Показник	Дорослі		Старі	
	Контроль	Дослід	Контроль	Дослід
Міокард				
Карбамід, мкмоль/г тканини	4,5±0,41	3,3±0,21*	4,2±0,42	3,8±0,31
L-аргінін, мкмоль/г тканини	3,08±0,56	3,57±0,26	3,29±0,45	3,90±0,38
Плазма крові				
Карбамід, мкмоль/мл	3,56±0,30	6,03±0,18**	5,00±0,059#	5,96±0,30
L-аргінін, мкмоль/мл	1,93±0,08	2,03±0,18	2,17±0,10	2,28±0,021

Отже, отриманні дані щодо вмісту карбаміду в міокарді свідчать про те, що аргіназна активність у дорослих і старих контрольних щурів не відрізняється. Після впливу гіпоксії вона знижується у дорослих, а у старих залишається на рівні контрольних, що може свідчити про зниження активності аргінази у міокарді дорослих щурів за умов гіпоксії. Останнє буде створювати більш оптимальні умови для функціонування NO-синтаз у дорослих щурів в умовах дефіциту кисню. Зростання рівня карбаміду в плазмі крові вказує на достатню адаптованість організму до дії переривчастої гіпоксії, чого не відбувається у старих щурів. Оскільки вміст аргініну в міокарді та плазмі крові контрольних і дослідних щурів обох вікових груп однаковий і не змінюється за впливу гіпоксії, можна говорити про достатню субстратну забезпеченість NO-синтазних реакцій.

Визначення вмісту кінцевих продуктів ліпідної пероксидації показало, що рівень ТБК-АП у міокарді дорослих і старих щурів в умовах фізіологічного спокою суттєво не відрізняється, що співпадає з раніше отриманими даними (табл. 3) [8, 17]. Не відрізняється у міокарді цих тварин і вміст ОМП (карбонільних продуктів – КП) як основного, так і нейтрального характеру, про що свідчить однаковий рівень визначених КП за відповідного максимуму поглинання променів в ультрафіолетовій частині спектра (370 та 430 нм).

Таблиця 3

Вплив переривчастої гіпобаричної гіпоксії на вміст стабільних метаболітів NO та NO-синтазу активність у міокарді щурів різного віку (M±m)

Показник	6–8 міс (n=6)		24–26 міс (n=6)	
	Контроль	Дослід	Контроль	Дослід
ТБК-АП, нмоль/г тканини	4,96±0,36	5,86±0,23*	5,15±0,33	6,77±0,74*
КГ ₃₇₀ , нмоль/г тканини	444±23	515±37	454±24	507±25
КГ ₄₃₀ од. ОГ/г тканини	1,41±0,08	1,58±0,09	1,42±0,06	1,64±0,07*

Примітка (тут і в табл. 4): * – р порівняно з контролем у кожній віковій групі; # – порівняно з дорослими.

За дії гіпоксії (див. табл. 3) рівень ТБК-АП у міокарді щурів обох вікових груп порівняно з таким у контрольних тварин відповідного віку зростає, проте більшою мірою у старих (на 31%, у дорослих – на 18%). Вміст інших маркерів оксидантного стресу – ОМП – у міокарді старих тварин підвищується (на 15%), проте лише основного характеру (КГ, 430 нм), нейтральних – не змінюється. У дорослих дослідних тварин вміст ОМП залишається на рівні такого у контрольних.

Таким чином, у фізіологічному спокої у міокарді старих щурів вміст продуктів ліпідної пероксидації (ТБК-АП) і ОМП (КП) залишається на рівні такого у дорослих. Останнє певною мірою може свідчити про

підтримання стабільної активності процесів вільнорадикального окиснення ліпідів у щурів на зазначеному відрізьку онтогенетичного розвитку. Слід підкреслити, що подібні за характером результати, а саме – відсутність змін вмісту ОМП у мітохондріальній і постмітохондріальній фракціях гомогенату міокарда інтактних старих щурів порівняно з таким у дорослих, отримані і іншими дослідниками [26]. Проте в літературі є чимало посилань на поступове підвищення активності ОМП в міокарді за процесу старіння в цілому або при порівнянні старих і молодих щурів [3, 16, 27, 31, 32, 36, 37].

Переривчаста гіпобарична гіпоксія, як свідчать наведені дані, певною мірою призводить до посилення вільнорадикальних процесів у міокарді щурів досліджених вікових груп. Проте, якщо у дорослих тварин за цих умов реєструють лише незначну активацію ліпідної пероксидації (підвищення рівня ТБК-АП), то у старих поряд з більш значним підвищенням їхнього вмісту зростає інтенсивність ОМП. Слід відзначити, що це спостерігається при розрахунку як на 1 г тканини, так і на 1 мг білків.

Як відомо, вміст ендогенних альдегідів, зокрема малонового діальдегіду, (ТБК-АП), по-перше, залежить від співвідношення продукції дієнових кон'югатів (ДК) та інших продуктів окисної трансформації поліненасичених жирних кислот (ПНЖК), по-друге – їхньої елімінації, що відбувається різними шляхами. Однаковий рівень ТБК-АП, основну частину яких складає малоновий діальдегід (утворюється за перекисної трансформації арахідонової кислоти), у міокарді інтактних дорослих і старих щурів може забезпечуватись різними шляхами і бути, з одного боку, результатом зниження продукції вільних радикалів у міокарді старих тварин, з іншого, наслідком зменшення кількості субстратів ПОЛ – ПНЖК (ацильних радикалів мембранних фосfolіпідів) на тлі відносно ефективного рівня антиоксидантного захисту. Показано, що в кардіоміоцитах основним джерелом активних метаболітів кисню (АМК) для цитозолу є мітохондрії (водню перекис легко долає внутрішньомітохондріальну мембрану) і ендоплазматичний ретикулум [38, 39]. Проте дані щодо вмісту вільних радикалів у міокарді, як і в інших тканинах і крові та їхніх змін за процесу старіння дуже суперечливі [12, 18, 35, 37]. Останнє пов'язано зі значними труднощами їх визначення. Встановлено також, що у мітохондріях міокарда старих щурів збільшується у порівнянні з такою у дорослих спряженість окисного фосфорилування, що має зменшувати продукування АМК [40]. Крім того, не виключено, що у процесі старіння може знижуватись активність цитохрому P450, що визначено для інших тканин. За даними раніше проведених досліджень встановлено, що збільшення з віком насиченості жирнокислотного спектра зовнішньої клітинної мембрани різних тканин і зменшення відсотка ненасичених ацильних залишків мембранних фосfolіпідів, зокрема у міокарді, мало призвести до зменшення продукції альдегідів, зокрема малонового діальдегіда, і відповідно до зниження вмісту ТБК-АП у старих щурів у стані фізіологічного спокою [1, 19]. Втім, як відомо, вміст останніх буде залежати також від їхнього знешкодження

(елімінації). Особливе місце у катаболізмі ендogenous альдегідів займає глутатіонтрансферазна реакція, яка і відбувається в мітохондріях і є переважним шляхом їхнього катаболізму в міокарді. Інший шлях знешкодження альдегідів, в т.ч. і маленового – відновлення в альдегідредуктазних реакціях, які відіграють важливу роль у захисті міокарда за розвитку оксидантного стресу. Слід зауважити, що активацію і індукцію альдегідредуктаз вже використовують у профілактиці та лікуванні хвороб, які супроводжуються оксидантним стресом. Проте у старих щурів активність цих ферментних систем значно знижується [25, 28]. Все це, вочевидь, призводить до накопичення ТБК-АП у міокарді старих щурів і зумовлює однаковий їх рівень з дорослими.

Стан антиоксидантного захисту міокарда в старості за дії гіпобаричної переривчастої гіпоксії, як свідчать наведені результати, стає менш ефективним, що призводить до розвитку вираженішого оксидантного стресу. На це вказує значне зростання у міокарді старих щурів не тільки ПОЛ, але й ОМП. Термінова мобілізація компонентів антиоксидантного захисту клітин, яка спрацьовує у дорослих тварин за дії стресових чинників і призводить навіть до зниження активності процесів вільнорадикального окиснення на першому етапі стресової реакції і є проявом адаптації, у старих щурів, мабуть, недостатня або віддалена за часом [10, 33]. Важливу роль у зростанні ОМП у міокарді старих щурів у стані гіпоксії, безумовно, будуть відігравати посилення внутрішньомітохондріальної продукції АМК з подальшим переносом (H_2O_2) у цитозоль і мікосомального окиснення, що спостерігається за дефіциту кисню. Слід зауважити, що ТБК-АП, як і АМК та вільні радикали, теж є активними окисниками протеїнів. За більш значного зростання ТБК-АП у міокарді, що спостерігається у старих щурів за дії гіпоксії, вони можуть посилювати утворення ОМП.

З метою визначення можливості розвитку оксидантного стресу в організмі щурів та оцінки його активності у дорослих і старих тварин за впливу переривчастої гіпобаричної гіпоксії окрім міокарда, вміст продуктів вільнорадикальної модифікації ліпідів і протеїнів визначали також у плазмі крові, оскільки рівень метаболітів у ній є інтегральним віддзеркаленням процесів, що відбуваються в організмі, яка є саморегулюючою системою.

Наведені у табл. 4 результати проведеного дослідження вказують на певні вікові відмінності активності процесів пероксидації ліпідів і протеїнів в організмі дорослих і старих тварин у стані фізіологічного спокою. Так, у старих щурів порівняно з дорослими реєструють більш низький (на 37%) вміст ДК – первинних продуктів ПОЛ, у гептановому розчині ліпідного екстракту плазми, в якому розчинені нейтральні ліпіди. Це відбувається за умови майже однакового за величиною зниження у названій фазі екстракту вмісту ізольованих подвійних зв'язків (поліненасичених ліпідів), яке дорівнює 32%. Рівень трієнів у гептановій фазі екстракту ліпідів плазми крові старих тварин сягає рівня у дорослих. Проте в ізопропаноловій частині ліпідного екстракту, в якій розчинені переважно фосфоліпіди – складова ліпопро-

теїнів, їхній вміст більш низький (на 36%), ніж у дорослих. Вміст кінцевих метаболітів ПОЛ у плазмі крові дорослих і старих щурів суттєво не відрізняється всупереч більш низькому в них порівняно з дорослими рівня ДК. Це може свідчити про накопичення ТБК-АП у плазмі крові в старості, але не виключає можливого зниження їхньої детоксикації і використання у циклі трикарбонованих кислот як енергетичного субстрату, а також для синтезу ПНЖК (через попереднє утворення малонату). Як відомо, останні можуть бути використані для репарації фосфоліпідного бішару клітинних мембран. На перший погляд такі зміни вмісту продуктів ПОЛ у старих щурів порівняно з дорослими можуть бути зумовлені зрушеннями співвідношення ліпопротеїнів різних класів і складу жирнокислотних залишків у фосфоліпідах окремих ліпопротеїнів у старих щурів порівняно з таким у дорослих. Слід зазначити, що аналогічний характер змін був встановлений нами раніше за дослідження вільнорадикального окиснення ліпідів у стінці аорти [10, 11]. Визначення похідних альдегідів – метаболітів типу шифових основ (ШО) в ліпідному екстракті плазми крові не виявило вікової різниці в інтактних щурів, проте більш високе значення співвідношення ШО/ДК ($0,891 \pm 0,098$) у гептановому екстракті ліпідів у старих щурів порівняно з таким у дорослих ($0,504 \pm 0,051$) свідчить про посилення утворення у них ШО. ОМП у інтактних тварин, виходячи з одержаних результатів, була однаковою у досліджених щурів обох вікових груп: вміст ОМП за карбонільними залишками (D370) у них суттєво не відрізнявся. Це ні в якому разі не суперечить дуже поширеному твердженню про те, що зростання рівня ОМП за процесу старіння організму відбувається поступово, виявляється за співставлення зі старими тварин молодого віку, а також у так званому синільному віці. Крім того, має значення методика дослідження ОМП, зокрема, який розчинник протеїнів використовується. Відомі також дані інших дослідників, які застосовували ідентичний метод визначення ОМП і встановили аналогічну закономірність змін у старих щурів лінії Вістар порівняно з дорослими [34].

У щурів, які зазнали впливу переривчастої гіпоксії, виявляють незалежно від віку значні відмінності величини окремих показників плазми крові, що характеризують стан процесів ліпідної пероксидації порівняно з вихідними даними. Так, у щурів обох вікових груп реєструють зростання вмісту ДК у гептановій фазі ліпідного екстракту, більш значне у старих (на 72%, у дорослих – 27%), що призводить до нівелювання вікової різниці їхнього вмісту, яку спостерігають у щурів у стані фізіологічного спокою. Це свідчить про більш високе зростання швидкості перекисного окиснення поліненасичених ланцюжків тріацилгліцеридів на початковому його етапі у плазмі крові старих щурів за нестачі кисню. Вміст у ліпідних екстрактах плазми іншого первинного метаболіта ПОЛ – трієнових кон'югатів (ТК) – у старих щурів по завершенні дії гіпоксії не відрізняється від вихідного рівня, у дорослих – знижується (на 32%) в ізопропаноловій фазі ліпідного екстракту, в якому розчинені фосфоліпіди. Незважаючи на це, вміст кінцевих метаболітів ПОЛ у

Таблиця 4

Вільнорадикальне окиснення ліпідів і білків за дії переривчастої гіпобаричної гіпоксії у плазмі крові щурів різного віку ($M \pm m$)

Показник	6–8 міс (n=6)		24–26 міс (n=6)	
	Контроль	Дослід	Контроль	Дослід
	Плазма крові			
ІПЗ, D ₂₂₀ /мл гептан ізопропанол	1,70±0,05 25,3±3,1	2,32±0,13** 18,4±2,1	1,26±0,07### 30,0±4,6	1,87±0,14**# 22,9±4,5
ДК, D ₂₃₃ /мл гептан ізопропанол	1,31±0,07 30,7±4,0	1,66±0,16* 22,7±3,1	0,83±0,10## 31,9±4,4	1,43±0,23* 26,3±4,8
ТК, D ₂₇₈ /мл гептан ізопропанол	0,86±0,08 27,0±2,4	1,21±0,10 18,4±2,2*	0,89±0,15 17,2±2,3#	1,18±0,10 21,6±1,3
ОШ, D ₄₀₀ /мл гептан ізопропанол	0,66±0,03 2,96±0,45	0,71±0,06 3,08±0,31	0,74±0,06 2,36±0,40	0,93±0,04*# 2,39±0,040
ІОЛ, D ₂₃₃ /D ₂₂₀ гептан ізопропанол	0,77±0,05 1,13±0,16	0,72±0,03 1,30±0,19	0,72±0,07 0,98±0,15	0,76±0,11 1,14±0,21
ІОЛ, D ₂₇₈ /D ₂₂₀ гептан ізопропанол	0,51±0,05 0,73±0,14	0,52±0,04 0,98±0,12	0,51±0,08 0,57±0,07#	0,66±0,08 0,99±0,06**
ТБК-РП, нмоль/мл	2,11±0,28	2,09±0,25	1,93±0,33	2,20±0,30
КГ ₃₇₀ , нмоль/мл	515±42	521±31	454±21	505±29
КГ ₄₃₀ од. ОГ/мл	1,3±0,03	1,23±0,07	1,16±0,09	1,38±0,06

плазмі крові дослідних дорослих і старих щурів не відрізняється від такого, що реєструють в інтактних тварин у кожній віковій групі, і сягає однакової величини незалежно від віку. Останнє, скоріш за все, обумовлено посиленням утворенням у плазмі крові старих щурів похідних альдегідів – ШО. Дійсно, визначення їхнього вмісту виявило суттєве зростання цих продуктів (на 26%) у гептановій фазі ліпідів плазми крові у старих дослідних щурів. Саме у цій фазі спостерігається збільшення і первинних продуктів ОМП. Вміст ШО у плазмі крові дорослих щурів не відрізнявся від рівня у контрольних тварин.

Для оцінки активності процесів ПОЛ у плазмі крові визначали також індекс окиснення ліпідів (ІОЛ) – співвідношення вмісту первинних продуктів вільнорадикальної трансформації ПНЖК (ДК і ТК) і кількості ізольованих подвійних зв'язків (ненасичених ліпідів). Результати цих розрахунків не виявили вікових відмінностей ІОЛ у плазмі крові інтактних тварин. У дорослих дослідних щурів він залишався на рівні такого у контрольних тварин. Разом з тим встановлено виражене зростання показника співвідношення трієни/подвійні зв'язки в ізопропаноловій фазі у старих дослідних щурів відносно інтактних (на 74%), хоча вміст цих продуктів перекисної трансформації ПНЖК в розрахунку на 1 мл плазми крові не змінюється. Слід зауважити, що за фізіологічного спокою вміст ТК у цій фазі ліпідного екстракту в розрахунку на 1 мл плазми крові у старих щурів навіть нижчий за такий у дорослих. Останнє

свідчить про зростання окисної трансформації жирнокислотних ланцюгів фосfolіпідів і може бути, з одного боку, наслідком змін співвідношення різних класів ліпопротеїдів і зрушень у жирно-кислотному спектрі окремих фосfolіпідів, які входять до їхнього складу, а з іншого – зниженням антиоксидантного захисту. В той же час у дослідних щурів обох вікових груп він сягає однакових величин. У гептановій фазі ліпідного екстракту плазми крові старих щурів, які зазнали впливу гіпоксії, ІОЛ залишався на рівні такого у контрольних тварин. Відомо, що рівень метаболітів ПОЛ залежить від активності утворення вільних радикалів, стану антиоксидантного внутрішньоклітинного і позаклітинного (плазма крові) захисту і наявності субстратів – ненасичених жирних кислот, їхньою доступністю та рівня ненасиченості.

Більш низький порівняно з таким у дорослих вихідний вміст ДК у плазмі крові старих щурів зумовлений зменшенням кількості субстратів ПОЛ. На користь такого припущення свідчить зниження вмісту ліпідів з подвійними зв'язками в плазмі крові старих тварин при співставленні з показником у дорослих. Втім, не можна повністю відкидати і можливість зниження продукції вільних радикалів, зміни співвідношення та роль окремих компонентів антиоксидантного захисту. Про останнє свідчать дані літератури щодо підвищення активності позаклітинної супероксиддисмутази ендотеліоцитів, а також встановленого нами рівня сечовини порівняно з таким у дорослих. На нашу думку, в організмі старих

щурів у стані фізіологічного спокою прооксидантна та антиоксидантна системи все таки достатньо збалансовані. Проте різке зростання в плазмі крові вмісту ДК (72% проти 27% у дорослих) та ІОЛ (D_{278}/D_{220}) вказує на порушення цього балансу та недостатність АОА в плазмі крові старих щурів.

Дослідження в плазмі крові щурів іншого маркера оксидантного стресу – КП, які вважають більш чутливими до вільних радикалів і надійнішими маркерами ОС [15] та інших активних метаболітів кисню, не виявили вікової різниці активності процесу їхнього утворення у щурів у стані фізіологічного спокою. Не встановлено змін рівня активності ОМП і за умов дії переривчастої гіпоксії. Про це свідчать результати визначення вмісту карбонільованих похідних протеїнів (нейтральних і лужних). Слід зазначити, що за даними інших дослідників, зростання вмісту ОМП спостерігається значно пізніше за часом, ніж продуктів ПОЛ.

Отже, отримані результати свідчать про те, що у міокарді старих щурів порівняно з дорослими вільнорадикальні процеси окиснення ліпідів і протеїнів не зазнають суттєвих змін. У плазмі крові активність процесів пероксидації зі збільшенням віку зменшується, про що свідчить зниження рівня окремих метаболітів ліпідної пероксидації. В той же час вміст ОМП у плазмі крові (їхніх КП), нейтральних та лужних, не змінюється. Оскільки вважається, що вміст метаболітів обміну речовин у плазмі крові є інтегральним відображенням процесів, що відбуваються в організмі як саморегулюючій системі, можна з певною мірою вірогідності визнати наявність більш низького рівня активності вільнорадикального окиснення ліпідів в організмі старих щурів порівняно з таким у дорослих тварин.

За впливу переривчастої гіпобаричної гіпоксії активність процесів вільнорадикального окиснення посилюється як в міокарді, так і в плазмі крові, проте неоднаково і залежно від віку. В міокарді дорослих зростає лише ліпідна пероксидація, у старих – пероксидація ліпідів (до того ж, більшою мірою), а також ОМП. У плазмі крові старих щурів за цих умов спостерігається більш виражена, ніж у дорослих, активація вільнорадикального окиснення ліпідів. Втім рівень активності ОМП у щурів обох вікових груп, які зазнали впливу гіпоксії, залишається на рівні контрольних. Інтерпретуючи одержані результати, слід враховувати той факт, що за переривчастої гіпоксії пошкоджуючий чинник діє не безперервно, що має сприяти розвитку адаптації. Можливо, саме цим можна пояснити відсутність різких змін окремих досліджених показників вільнорадикальних процесів у дослідних тварин, особливо дорослих, порівняно з контрольними. Наведені дані свідчать про кращу адаптованість дорослих щурів, що підтверджує і зростання майже в 2 рази вмісту сечовини в плазмі крові у дослідних дорослих тварин, що вважається маркером адаптованості організму до того чи іншого пошкоджуючого чинника. У старих дослідних тварин цього не відбувається. Більш того, вміст сечовини, яка є антиоксидантом, підвищений у крові старих тварин порівняно з таким у дорослих вже у стані фізіологічного спокою, сягаючи аналогічного рівня у дослідних дорослих щурів.

Список літератури

1. Богацкая Л.Н. Липидный состав и свойства плазматических мембран при старении и некоторых видах экспериментальной патологии / Л.Н. Богацкая, О.К. Кульчицкий, Р.И. Потапенко и др. // Вестн. АМН СССР. – 1990. – Т. 3, № 1. – С. 31–34.
2. Дмитренко Н.П. О роли ксантинооксидазы в цитотоксическом действии нитратов и нитритов / Н.П. Дмитренко, Т.О. Кишко, С.Г. Шандренко // Укр. біохім. журн. – 2001. – Т. 73, № 6. – С. 113–118.
3. Дубинина Е.Е. Окислительная модификация белков плазмы крови у пожилых людей с сосудистой деменцией / Е.Е. Дубинина, П.В. Коновалов, И.Б. Солитернова // Укр. биох. журн. – 2001. – Т. 73. – № 1. – С. 125–132.
4. Жукова А.Г. Фактор транскрипции, индуцируемой гипоксией HIF-1 α : функция и биологическая роль / А.Г. Жукова, Т.Г. Сазонтова // Нур. Med. J. – 2005. – Т. 13, № 3–4. – С. 34–43.
5. Колб В.Г. Клиническая биохимия / В.Г. Колб, В.С. Камышников – Мн: Беларусь, 1976. – 311 с.
6. Коркушко О.В. Возрастные особенности функции эндотелия и микроциркуляции при гипоксическом стрессе / О.В. Коркушко, Э.О. Асанов, А.В. Писарук // Кровообіг та гемостаз. – 2007. – № 2. – С. 15–19.
7. Коробов В.М. Роль оксиду азота в регуляції транспорту газів / В.М. Коробов // Укр. біохім. журн. – 2001. – Т. 73, № 3. – С. 13–18.
8. Кульчицкий О.К. Рівень стабільних метаболітів оксиду азоту в плазмі крові та судинній стінці / О.К. Кульчицкий, Р.И. Потапенко, О.В. Ніжанковська // Мед. хімія. – 2004. – Т. 6, № 4. – С. 95–97.
9. Кульчицкий О.К. Возрастные особенности влияния иммобилизационного стресса на состояние системы оксида азота / О.К. Кульчицкий, Р.И. Потапенко, С.Н. Новикова и др. // Пробл. старения и долголетия. – 2009. – Т. 18, № 1. – С. 51–59.
10. Кульчицкий О.К. Особенности перекисного окисления липидов в тканях головного мозга и печени старых крыс / О.К. Кульчицкий, Р.И. Потапенко, С.Н. Новикова // Укр. біохім. журн. – 2001. – Т. 73, № 4. – С. 63–67.
11. Кульчицкий О.К. Процессы пероксидации липидов в стенке аорты крыс разного возраста / О.К. Кульчицкий, Р.И. Потапенко, С.Н. Новикова, О.В. Нижанковская // Пробл. старения и долголетия. – 2004. – Т. 13, № 4. – С. 502–509.
12. Малышев И.Ю. Стресс, адаптация и оксид азота / И.Ю. Малышев, Е.Б. Манухина // Биохимия. – 1998. – Т. 63, № 7. – С. 992–1006.
13. Меншиков Е.Б. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты / Е.Б. Меншиков, В.З. Ланкин, Н.К. Зенков. – М.: Слово, 2006. – 556 с.
14. Мещишен І.Ф. Метод визначення окисно-модифікованих білків плазми крові / І.Ф. Мещишен // Буков. мед. вісн. – 1998. – Т. 2, № 1. – С. 156–158.
15. Мхитарян Л.С. Інтенсивність вільнорадикальної модифікації ліпідів та білків при запальному уш-

- кодженні серцевого м'яза / Л.С. Мхитарян, І.Н. Євстратова, Д.В. Рябенко // *Матеріали ІХ укр. біохім. з'їзду.* – 2006. – Т. 2. – С. 15.
16. Недоспасов А.А. Биогенный NO в конкурентных отношениях. Обзор / А.А. Недоспасов // *Биохимия.* – 1998. – Т. 63, № 7. – С. 881–904.
 17. Потапенко Р.І. Вплив ліпопротеїнів на продукцію стабільних метаболітів оксиду азоту аортою дорослих і старих щурів / Р.І. Потапенко, О.В. Ніжанковська, С.М. Новікова та ін. // *Буковин. мед. вісн.* – 2005. – Т. 9, № 2. – С. 210–212.
 18. Сабко В.Е. Состав и метаболизм липидов плазматических мембран клеток печени, мозга и сердца при старении: автореф. дис. канд. – К., 1990.
 19. Сагач В.Ф. Роль NO та мітохондріальної пори в зміні кисневих режимів працюючого скелетного м'яза / В.Ф. Сагач, А.Ю. Богуславський, А.В. Дмитрієва // *Фізіол. журн.* – 2004. – Т. 50, № 2. – С. 19–26.
 20. Тищенко М.В. Вплив карведилолу на показники метаболізму оксиду азоту у хворих на гіпертонічну хворобу / М.В. Тищенко, Л.С. Мхитарян, С.М. Поливода // *Буковинський мед. вісн.* – 2005. – Т. 9, № 2. – С. 241–242.
 21. Ткаченко М.М. Ендотеліязалежні скорочувальні реакції судинних гладеньких м'язів і вміст вільних радикалів кисню у щурів за умов старіння / М.М. Ткаченко, В.Ф. Сагач, А.В. Коцюрuba // *Фізіол. журн.* – 2002. – Т. 48, № 4. – С. 3–13.
 22. Тимочко М.Ф. Роль процесів лініпероксидації та NO-залежного метаболізму у визначенні напряму адаптаційного процесу / М.Ф. Тимочко, О.І. Терлецька, С.М. Ковальчук // *Укр. біохім. журн.* – 2000. – Т. 74, № 4а. – С. 87.
 23. Сумбаев В.В. Влияние ДДТ на активность синтазы оксида азота в печени, легких и головном мозге / В.В. Сумбаев, И.М. Ясинская // *Современные проблемы токсикологии.* – 2000. – № 3. – С. 3–7.
 24. Фролькис В.В. Старение и экспериментальная возрастная патология сердечно-сосудистой системы / В.В. Фролькис, В.В. Безруков, О.К. Кульчицкий. – К., 1994. – 144 с.
 25. Фурменкова Н.В. Изменение активности ферментов утилизации эндогенных альдегидов в тканях внутренних органов при старении / Н.В. Фурменкова, Е.В. Фомина, В.Н. Швеиц // *Тезисы VII Междунар. симпозиума «Биологические механизмы старения».* – Х., 2006. – С. 44.
 26. Швеиц В.Н. Возрастные особенности накопления карбонилированных белков в субклеточных фракциях миокарда при иммобилизационном стрессе / В.Н. Швеиц // *Уч. записки Таврического университета им. В.И. Вернадского. Серия «Биологическая химия».* – 2008. – Т. 60, № 1. – С. 169–174.
 27. Blakeman D.R. Protein oxidation examination of potential lipid-dependent mechanisms for protein carbonyl formation / D.R. Blakeman, T.P. Ryan, R.A. Jolly // *J. Biochem. Mol. Toxicology.* – 1998. – Vol. 12, N 3. – P. 185–190.
 28. Gorren A.C.F. The versatile and complex enzymology of nitric oxide synthase (review) / A.C.F. Gorren, B. Mayer // *Biochem.* – 1998. – Vol. 63, № 7. – P. 870–881.
 29. Green L.C. Analysis of nitrate, nitrite and [15N] nitrite in biological fluids / L.C. Green, D.A. Wagner, J. Glogowski // *Anal. Biochem.* – 1982. – Vol. 126, N 1. – P. 131–138.
 30. Frolkis V.V. Effect of implantation of human apoAI gene on apoprotein composition and vasoactive properties of high-density lipoproteins in rats at different ages / V.V. Frolkis, O.K. Kulchitsky, V.A. Kordjum et al. // *Mech. Of Aging and Develop.* – 1998. – Vol. 101. – P. 213–219.
 31. Linton S. Protein oxidation and aging / S. Linton, M.J. Davies, R.T. Dean // *Exp. Gerontol.* – 2001. – Vol. 6, N 9. – P. 1503–1518.
 32. Levine R.L. Carbonyl modified proteins in cellular regulation, aging, and disease // *Free Radic. Biol. Med.* – 2002. – Vol. 32, N 9. – P. 790–796.
 33. Meerson E.Z. Adaptation, stress and Prophylaxis / E.Z. Meerson. – Springer Verlag, Berlin, 1984.
 34. Pantke U. Oxidized proteins as a marker of oxidative stress during coronary heart surgegy / U. Pantke, T. Volk, M. Schmutzler // *Free Radic. Biol. Med.* – 1997. – Vol. 27, N 9–10. – P. 1080–1086.
 35. Sawada M. Changes in superoxide radical and lipid peroxide formation in the brain, heart and liver during the lifetime of rat / M. Sawada, J.C. Carlson. – *Mech. Aging Dev.* – 1987. – Vol. 41. – P. 125–137.
 36. Septic C. Evidence for membrane protein in oxidation during in vivo aging of human erythrocytes / C. Septic, M.A. Castellana, G. Minetti // *Mech. Aging Dev.* – 1991. – Vol. 57, N3. – P. 247–258.
 37. Squier T.C. Oxidative stress and protein aggregation during biological aging / T.C. Squier // *Exp. Gerontol.* – 2001. – Sep. 36, N 9. – P. 1539–1550.
 38. Sonal R.S. Oxidative damage, mitochondrial oxidant generation and antioxidant defenses during aging and in response to food restriction in the mouse / R.S. Sonal, H.H. Ku, S. Aganwal // *Mech. Aging Dev.* – 1994. – Vol. 74. – P. 121–123.
 39. Valdez L.B. Mitochondrial metabolic states and membrane potential modulate mtNOS activity / L.B. Valdez, T. Zaoborny, A. Boveris // *Biophys. Acta.* – 2006. – Vol. 175, N 1. – P. 166–172.
 40. Zhan H. Age-related changes of free radical generation in liver and sex glands of rats / H. Zhan C. Sun, C. Lui // *Mech. Aging Dev.* – 1992. – Vol. 62. – P. 111–116.

Особенности изменений оксида азота под действием прерывистой гипоксии у крыс разного возраста

О.К. Кульчицкий, Р.И. Потапенко, С.Н. Новикова, В.М. Швец

РЕЗЮМЕ. В опытах на 6–8-месячных (взрослых) и 24–26-месячных (старых) нелинейных крысах-самцах установлено, что в состоянии физиологического покоя продукция азота оксида (NO), которую оценивали по содержанию нитритов и нитратов, в миокарде с возрастом не изменяется, в организме в целом – уменьшается. cNOS- и iNOS-активность в миокарде у старых крыс в сравнении со взрослыми не меняется. Под действием прерывистой гипоксии генерация NO в миокарде крыс двух возрастных групп поддерживается на уровне контрольных. Однако у взрослых крыс это происходит при активации обеих изоформ NOS, преимущественно cNOS, у старых – в основном за счет iNOS (возрастает в два раза), cNOS-активность снижается. У взрослых крыс после гипоксии в сравнении с контрольными выявлено незначительное увеличение тиобарбитурактивных продуктов, у старых – их уровень значительно возрастает и усиливается окислительная модификация белков, что свидетельствует о развитии оксидантного стресса.

Ключевые слова: азота оксид, оксидантный стресс, миокард, старение, гипоксия.

Change of nitrogen oxide under intermittent hypoxia in rats of different age

O.K. Kulchitsky, R.I. Potapenko, S.N. Novikova, V.M. Shvets

SUMMARY. In the experiments involving non-linear male rats aged 6–8 mos (adult) and 24–26 mos (old) we have found that nitrogen oxide (NO) production estimated by myocardial contents of nitrites and nitrates does not change with age but it decreases in whole organism. The cNOS- and iNOS-activity in the myocardium of old versus adult animals remains unchanged. Under effect of intermittent hypoxia NO production in the myocardium of two age groups of rats is maintained at the level of control animals. However in adult rats this occurs at activation of both NOS isoforms predominantly cNOS and in old rats mainly at the expense of iNOS (2-fold increased), and cNOS decreases. In the adult rats following hypoxia we established an insignificant increase of tiobarbiturate-active products compared to control. In the old animals their level rises considerably and oxidative modification of proteins is enhanced that is indicative of oxidative stress development.

Key words: nitrogen oxide, oxidative stress, myocardium, aging, hypoxia.

Адреса для листування:

Новикова Світлана Миколаївна

«ДУ Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України»,

04114. Київ, ул. Вышгородская, 67