

## 흰쥐에 조사한 자외선B가 Nitric Oxide의 활성화에 미치는 효과 (I)

용인대학교 물리치료학과, 용인대학교 물리치료과학대학원\*

민 경 옥, 김 중 환\*

### Effects of ultraviolet light B irradiation on nitric oxide activity in the sprague-dawley rat in vivo (I)

Min, Kyung-Ok / Kim, Jung-Hwan\*

*Dept. of Physical Therapy, Yongin University*

*The Graduate School of Physical Therapy Science, Yongin University\**

#### - ABSTRACT -

Recent studies have revealed that Nitric oxide(NO) was one of the demonstration for the physiological regulator, endothelial derived relaxing factor(EDRF) and that NO was produced by ultraviolet irradiation in human. Thus, the present author have carried out a experimental study on the change of hematological, histological value of ultraviolet irradiation in sprague-dawley rats. The subjects were divided into four groups of ten rats each selected at random. There were 4 groups: 1. no irradiation control; 2. ultraviolet 75mJ/cm<sup>2</sup> irradiation group; 3. ultraviolet 150mJ/cm<sup>2</sup> irradiation group; 4. ultraviolet 225mJ/cm<sup>2</sup> group. After a irradiation, hematological and histological tests were performed to observe erythrocyte, hemoglobin, hematocrit, MCH, MCHC, MCV, O<sub>2</sub> saturation, pH, PO<sub>2</sub>, PCO<sub>2</sub> value and to observe histological changes. In hematological tests, erythrocyte, hemoglobin, hematocrit significantly increased in 75mJ/cm<sup>2</sup> than control group and more 150mJ/cm<sup>2</sup> ultraviolet irradiation group respectively. Also In blood gas tests, PO<sub>2</sub> significantly increased in 75mJ/cm<sup>2</sup> and more 150mJ/cm<sup>2</sup> group than control group. Whereas PCO<sub>2</sub> significantly decreased in 75mJ/cm<sup>2</sup> and more 150mJ/cm<sup>2</sup> group than control group (Duncan-Tukey test, P<0.05). In histological tests, control and 75mJ/cm<sup>2</sup> group unchanged, but more 150mJ/cm<sup>2</sup> group changed that it was cytolysis, cytotoxic effect, acanthosis, proliferation of keratinocyte, appearance of amorphous cell and pyknotic nucleus, production of sunburn cell. In conclusion, the present author results support the importance of the relation between NO effect and hematological, histological value by ultraviolet B irradiation.

*Key word: ultraviolet, nitric oxide(NO), hematological changes, histological changes.*

# 차례

## I. 서론

## II. 실험재료 및 실험방법

### 1. 실험재료

#### 1) 실험동물

#### 2) 조사 자외선의 광원

### 2. 실험방법

#### 1) 자외선 조사

#### 2) 혈액학 분석

#### 3) 조직학 분석

## III. 실험 성적

### 1. 혈액학적 결과

### 2. 조직학적 결과

## IV. 고찰

## V. 결론

## ※ 참고문헌

해 모두 흡수되고 UVB는 90%가 흡수되므로 인체에는 UVA와 UVB가 대부분 영향을 미치고 있다<sup>32,131</sup>. 자외선의 인체에 대한 효과는 Vitamin D3의 생성<sup>41,107</sup>이나 건선(psoriasis)에 대한 치료<sup>8,167</sup>, 일광화상작용(sunburn reaction)<sup>62</sup>, 염증<sup>48</sup>, 발암작용<sup>33,151</sup> 등이 보고되어 있다.

최근에 자외선 조사시 체내에서 생성되는 EDRF(Endothelial Derived Relaxing Factor)의 하나인 NO(Nitric Oxide)의 발생<sup>45,46,141,158</sup>과 NO에 의한 혈소판응집억제<sup>53</sup>, 신경계에서의 신호전달물질<sup>24,61</sup>, 혈관평활근 확장<sup>31</sup>과 혈압<sup>43,139</sup>, 혈관긴장조절<sup>51,84,155</sup> 등의 여러 가지 역할 중에서<sup>120</sup> 특히, 혈관평활근 확장으로 인한 혈류증가<sup>47,78,85,152</sup>와 VPF/VEGF (vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor) 활성화에 의한 angiogenesis<sup>26,113,145</sup>와 상처치유<sup>27</sup> 촉진 등이 관심의 대상이 되고 있다. 그러나 국내에서는 이 분야에 대한 연구가 비교적 부진한 실정이다.

따라서 본 저자들은 자외선 조사시 생체에서 erythrocyte, hemoglobin, hematocrit, MCH, MCHC, MCV, O<sub>2</sub> saturation, pH, PO<sub>2</sub>, PCO<sub>2</sub> 등의 혈액학적 변화와 피부의 조직학적 변화를 관찰함으로써 NO에 의한 혈관확장, 혈류증가, 상처치유촉진<sup>21,38,130</sup> 효과 등을 규명하여 광선물리치료 분야의 이론적 배경을 제공하고자 한다.

## I. 서론

태양광선 중 자외선은 파장에 따라 320~400nm(Ultra Violet A, UVA), 290~320nm(Ultra Violet B, UVB), 200~290nm(Ultra Violet C, UVC) 등의 세 종류로 분류한다<sup>8,160</sup>. 그러나 최근에는 UVA를 다시 UVA1(340~400nm)과 UVA2(320~340nm)로 구분하기도 한다<sup>87</sup>. UVC는 성층권에 있는 오존층에 의

## II. 실험재료 및 실험방법

### 1. 실험재료

#### 1) 실험동물

체중이 185gm 내지 200gm인 생후 7~8주된 수컷 흰쥐(mail sprague dawley rat, SD rat)를 실험 전 1주일 동안의 관찰을 통해 외관상 건

강하다고 인정되는 것만을 무작위 추출하여 40 마리를 대상으로 하였다. 본 실험동물의 사육은 12시간의 명암 주기와 실험동물 전용고 형사료(제일제당주식회사)와 물을 무제한 공급하여 사육하였으며, 실험실 환경은  $23 \pm 1^\circ\text{C}$ 와 무풍, 무소음을 유지하였다.

## 2) 조사 자외선의 광원

본 실험에서는 290~320 nm의 파장을 내는 Ultra Violet B(Handisol, National Biological Corporation, U.S.A.)를 사용하였다. 자외선의 조사 강도는 UVB-500C meter(National Biological Corporation, U.S.A.)를 사용하여 매번 조사 직전에 실험부위를 2회 반복 측정하여  $0.25 \text{ mW/cm}^2$ 의 일정한 조사 강도로 본 실험을 실시하였다.

## 2. 실험방법

### 1) 자외선 조사

흰쥐에 Xylazine hydrochloride 3.5mg/kg과 Ketamine hydrochloride 100mg/kg을 1:1로 혼합하여 근육주사로 마취한 후<sup>18)</sup> 자외선을 조사하였다. 자외선 조사 부위인 하배부 털은 제모기를 사용하여  $3 \times 4 \text{ cm}$  이상 제거 후 제모제(momo: thioglycolate 80%, Han Hwa Co., Korea)를 도포하고, 10분 후 물로 씻어 내어 털을 완전히 제거하였다. 그리고 10 마리를 1개 군으로 하여 4 군으로 분리하였다. 1군은 U.V.B를 조사하지 않은 대조군, 2군은 U.V.B  $75 \text{ mJ/cm}^2$  조사군, 3군은 U.V.B  $150 \text{ mJ/cm}^2$  조사군, 4군은 U.V.B  $225 \text{ mJ/cm}^2$  조사군으로 각각 나누어 실시하였다. 그리고 조사할 부위를 제외한 곳은 두꺼운 면으로 가린 상태에서 피부 표면과 15cm 거리

에서 수직으로 조사하였다.

### 2) 혈액학 분석

혈액 채취는 랫트를 고정판에 고정시켜 개복한 후 Heparin 처리된 주사기를 사용하여 복 대동맥에서 약 5ml의 혈액을 취한 후 경추탈구법으로 도살하였다. 채취한 혈액은 공기에 노출되지 않도록 주사바늘 끝을 고무마개로 밀봉 후 측정시까지 냉장보관 하였다. 먼저 혈액 가스 분석을 위해 M280 Blood Gas System (IBA corning diagnostics corporation, USA)을 사용하여  $\text{PO}_2$ ,  $\text{PCO}_2$ ,  $\text{O}_2$  saturation, pH를 측정하였으며, 이어서 혈액학 분석을 위해 자동분석기인 Coulter JT (Coulter electronics INC., Hialeah, FL., USA)를 이용하여 erythrocyte, hemoglobin, hematocrit, MCV, MCH, MCHC를 측정하였다.

### 3) 조직학 분석

각 군에서 조직생검을 실시하여 10% formalin 용액에 고정하였다. 고정 24시간 후 육안 검사 과정을 거쳐 파라핀 침투와 파라핀 블럭을 만들었다. 만들어진 블럭을  $3 \mu\text{m}$  두께로 박절한 하나의 절편을 유리 슬라이드에 올려놓았다. 이렇게 하나의 블럭으로부터 만든 3개의 유리 슬라이드를 slide warmer에서  $60^\circ\text{C}$ 로 30분간 incubation 시킨 다음 xylene 과 농도가 다른 ethanol을 거쳐 탈파라핀화와 건조 과정을 거친 후 hematoxylin-eosin 염색과 PAS(Periodic Acid-Schiff)의 특수염색을 실시하였다<sup>136,129)</sup>. 염색된 조직은 histomount로 봉입하여 상온에서 약 10일간 건조시켰다. 판독은 Olympus FK photo eyepiece micrometer가 부착된 Olympus 광학현미경(Automatic photomi-

crographic systems PM-10ADS, Olympus optical Co., Ltd., Japan)으로 촬영판독 하였다. 판독의 공정성을 위해 고정관찰자가 2 회 판독하였으며, 관찰자 외에 이 실험과 관계없는 병리조직 종사자 2인과 조직병리 전문의 1인이 함께 판독 하도록 하였다.

#### 4) 통계학 분석

본 연구의 통계학적 유의성은 SAS software version 6.12를 사용하였으며, ANOVA를 이용한 Duncan-Tukey test로 분석하였다(P 0.05).

### III. 실험성적

#### 1. 혈액학적 결과

##### 1) RBC (Red Blood Cell, erythrocyte)

RBC는 대조군 $[(6.55 \pm 0.68) \times 10^6/\mu\text{l}]$ 과 U.V.B  $150\text{mJ}/\text{cm}^2 \leq [(7.13 \pm 0.25) \times 10^6/\mu\text{l}]$  조사군에 비하여 U.V.B  $75\text{mJ}/\text{cm}^2 [(7.62 \pm 0.86) \times 10^6/\mu\text{l}]$  조사군에서 유의한 차이로 증가를 나타냈다. 그러나 U.V.B  $75\text{mJ}/\text{cm}^2$  조사군을 제외한 각 군간의 비교에서는 유의한 차이를 나타내지 않았다.(Table 1).

##### 2) Hemoglobin (Hb)

Hb는 대조군 $(13.81 \pm 1.56 \text{ g/dl})$ 과 U.V.B  $150\text{mJ}/\text{cm}^2 \leq (14.17 \pm 0.32 \text{ g/dl})$  조사군에 비하여 U.V.B  $75\text{mJ}/\text{cm}^2 (15.64 \pm 1.98 \text{ g/dl})$  조사군에서 유의한 차이로 증가를 나타냈다. 그러나 U.V.B  $75\text{mJ}/\text{cm}^2$  조사군을 제외한 각 군간의 비교에서는 유의한 차이를 나타내지 않았다(Table 1).

##### 3) Hematocrit (Hct)

Hct는 대조군 $(40.07 \pm 4.58 \%)$ 과 U.V.  $150\text{mJ}/\text{cm}^2 \leq (41.69 \pm 1.19 \%)$  조사군에 비하여 U.V.B  $75\text{mJ}/\text{cm}^2 (45.87 \pm 5.90 \%)$  조사군에서 유의한 차이로 증가를 나타냈다. 그러나 U.V.B  $75\text{mJ}/\text{cm}^2$  조사군을 제외한 각 군간의 비교에서는 유의한 차이를 나타내지 않았다(Table 1).

##### 4) pH

pH는 대조군 $(7.22 \pm 0.08)$ 에 비하여  $75\text{mJ}/\text{cm}^2 (7.31 \pm 0.06)$  조사군과  $150\text{mJ}/\text{cm}^2 \leq (7.32 \pm 0.03)$  조사군에서 유의한 차이를 나타냈다. 그러나 대조군을 제외한 각 군간의 비교에서는 유의한 차이를 나타내지 않았다(Table 1).

##### 5) PO<sub>2</sub>

PO<sub>2</sub>는 대조군 $(67.00 \pm 9.42 \text{ mmHg})$ 에 비하여

Table 1. Hematologic and blood gas values between ultraviolet radiation and non-ultraviolet radiation in rats

(Duncan-Tukey test)

(Mean  $\pm$  S.D.)

Groups	RBC ( $10^6/\mu\text{l}$ )	Hb (g/dl)	Hct(%)	pH	PO <sub>2</sub> (mmHg)	PCO <sub>2</sub> (mmHg)
Control	6.55 $\pm$ 0.68	13.81 $\pm$ 1.56	40.07 $\pm$ 4.58	7.22 $\pm$ 0.08*	67.00 $\pm$ 9.42*	65.93 $\pm$ 12.54*
75mJ/cm <sup>2</sup>	7.62 $\pm$ 0.86*	15.64 $\pm$ 1.98*	45.87 $\pm$ 5.90*	7.31 $\pm$ 0.06	80.48 $\pm$ 20.69	52.64 $\pm$ 6.11
150mJ/cm <sup>2</sup> $\leq$	7.13 $\pm$ 0.25	14.17 $\pm$ 0.32	41.69 $\pm$ 1.19	7.32 $\pm$ 0.03	89.25 $\pm$ 10.40	51.43 $\pm$ 5.80

RBC : red blood cell, Hb : hemoglobin, Hct : hematocrit, \* : P < 0.05.

75mJ/cm<sup>2</sup>(80.48±20.69) 조사군과 PO<sub>2</sub> 150mJ/cm<sup>2</sup>≤(89.25±10.40 mmHg) 조사군에서 유의한 차이로 증가를 나타냈다. 그러나 대조군을 제외한 각 군간의 비교에서는 유의한 차이를 나타내지 않았다(Table 1).

#### 6) PCO<sub>2</sub>

PCO<sub>2</sub>는 대조군(65.93±12.54 mmHg)에 비하여 75mJ/cm<sup>2</sup>(52.64±6.11 mmHg) 조사군과 150mJ/cm<sup>2</sup>≤(51.43±5.80 mmHg) 조사군에서 유의한 차이로 감소를 나타냈다. 그러나 대조군을 제외한 각 군간의 비교에서는 유의한 차이를 나타내지 않았다(Table 1).

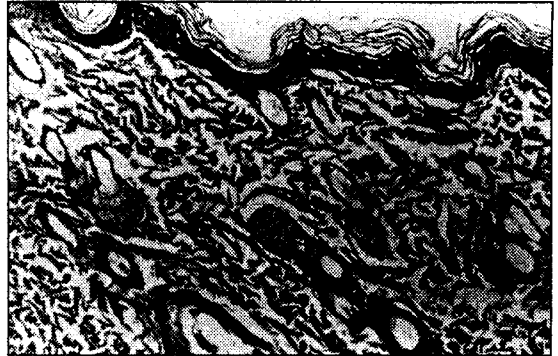
#### 7) MCV(Mean Corpuscular Volume, 적혈구의 평균용적) 과 MCH(Mean Corpuscular Hemoglobin, 적혈구의 평균혈색소량) 및 MCHC(Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration, 적혈구의 평균 혈색소 농도), O<sub>2</sub> sat(O<sub>2</sub> saturation)

MCV와 MCH, MCHC, O<sub>2</sub> sat는 각 군간에서 무 유의한 차이를 나타내지 않았다.

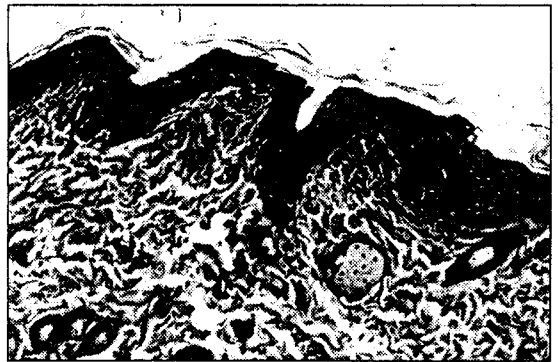
## 2. 조직학적 결과

본 조직학적 결과에 의하면 각 실험군에 PAS (periodic acid-Schiff)의 특수염색을 실시한 결과 PAS 음성소견을 나타냈다[142]. 대조군과 자외선B 75mJ/cm<sup>2</sup> 조사군 사이에는 cytolysis 와 sunburn cell과 같은 cytotoxic effect는 나타내지 않은 반면에, 자외선B 150mJ/cm<sup>2</sup> 조사군과 225mJ/cm<sup>2</sup> 조사군에서는 조사량 의존적으로 acanthosis와 keratinocyte의 증식, amorphous cell 의 출현, sunburn cell(dyskeratotic cells 이라고도 함<sup>77)</sup>의 생

a.



b.



〈Fig. 1〉 Epidermal changes observed 6 h after exposure to UV-B, 75mJ/cm<sup>2</sup>(a) and 150 mJ/cm<sup>2</sup>(b). (H & E, × 100)

성, pyknotic nucleus의 출현 등을 관찰할 수 있었다(Fig.1).

## IV. 고찰

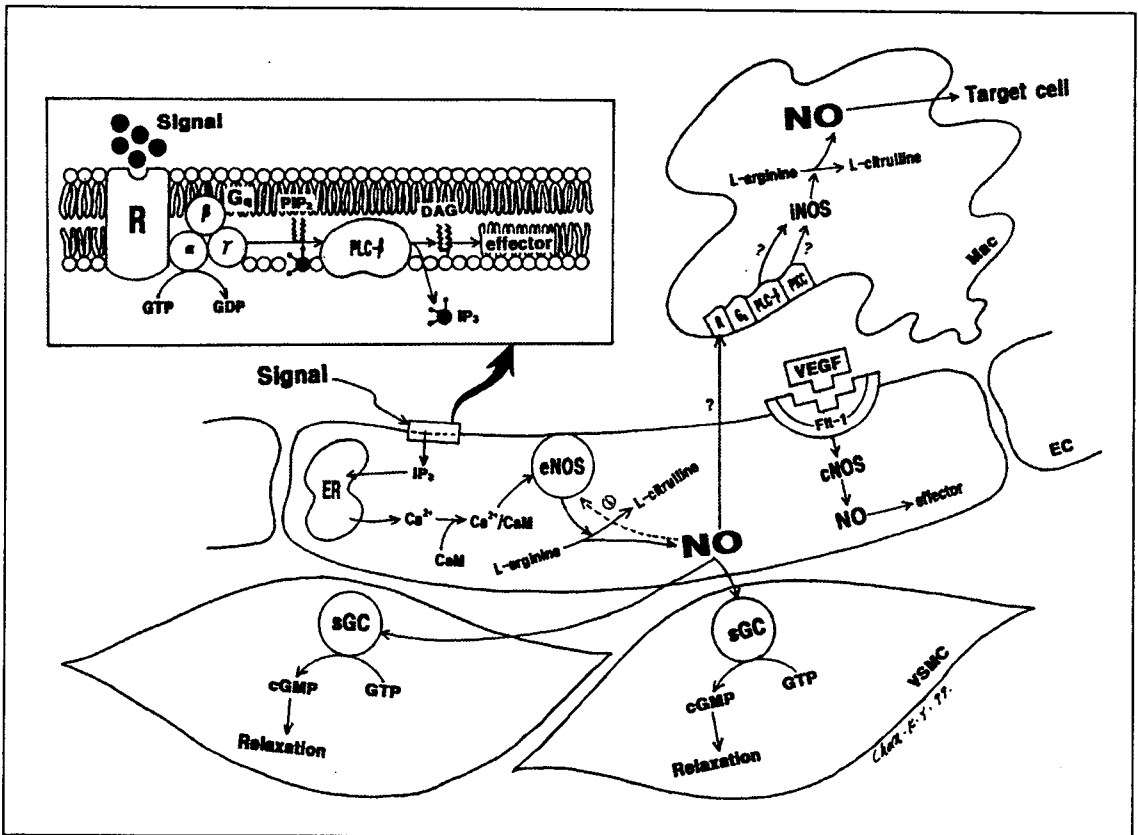
Endothelin-3<sup>[50]</sup>, Bradykinin<sup>[63,83]</sup>, Acetylcholine<sup>[6,57]</sup>, adenosine diphosphate<sup>[20]</sup>, Substance P<sup>[85,163]</sup>, Ca<sup>2+</sup> ionophore A23187<sup>[20]</sup> 등과 같은 EDRF는 혈관을 확장시키거나 soluble guanylate cyclase(sGC) 활성화에 의한<sup>[76,111]</sup> cGMP의 증가<sup>[68]</sup>, 혈관의 긴장 등을 조절하는 역할과 생체 내에서 NO를 생성하는 것으로 알려져 있다<sup>[71,75,118,121,127]</sup>. 더욱이 이 NO가 자외선 조사로 생성되어 혈관확장, 혈류

의 증가를 가져온다고 보고하고 있다.

자외선에 의한 NO 생성과 혈관평활근의 확장<sup>129,30,49,56]</sup>에 대한 진행과정을 살펴보면 다음과 같다. 자외선에 의한 rhodopsin과 transducin의 반응과정<sup>[12,70,154]</sup>과 자외선에 의한 세포막 인지질의 활성화<sup>[42,43]</sup>, EDRF의 활성이 Gq family의 매개로 이루어진다는 보고<sup>[63,103,115]</sup>와 혈관에 존재하는 Gq<sup>[102]</sup>, 자외선에 의한 phospholipase C(PLC)의 활성화와 Gq $\alpha$  subunit gene family에 의해 PLC $\beta$ 가 활성화된다<sup>[99,140,153,166]</sup>는 보고에

의해, bradykinin, acetylcholine와 같은 EDRF 외 에 자외선 적용시 수용체의 형태변화를 일으켜 Gq family를 활성화시켜서 GDP에서 GTP를 대치시키는 것으로 여겨진다<sup>[96,128]</sup>. 이렇게 활성화된 Gq family는 G-protein 의존성인 PLC- $\beta$ 를 활성화시키며<sup>[124,147]</sup>, 활성화된 PLC- $\beta$ 는 PIP<sub>2</sub>를 기질로 사용하여 diacylglycerol(DAG)과 inositol 1,4,5, triphosphate(IP<sub>3</sub>)로 가수분해한다<sup>[16,95,140]</sup>.

한편 생성된 IP<sub>3</sub>는 Ca<sup>2+</sup> 저장고인 ER(endoplas-



(Fig. 2) Scheme of responses on environmental stimulation such as ultraviolet etc.  
R: receptor, G: G $\alpha$ -protein, PLC- $\beta$ : phospholipase C- $\beta$ , GTP: guanosine triphosphate, GDP: guanosine diphosphate, PIP<sub>2</sub>: phosphatidylinositol 4, 5-bisphosphate, DAG: 1, 2-diacylglycerol, IP<sub>3</sub>: inositol 1, 4, 5-triphosphate, PKC: protein kinase C, ER: endoplasmic reticulum, CaM: calmodulin, eNOS: endothelial nitric oxide synthase, NO: nitric oxide, iNOS: inducible nitric oxide synthase, sGC: soluble guanylate cyclase, cGMP: Guanosine 3', 5'-cyclic monophosphate, VEGF: vascular endothelial growth factor, Fit-1: flm-like tyrosine kinase, cNOS: constitutive nitric oxide synthase, Mac: macrophage, EC: endothelial cell, VSMC: vascular smooth muscle cell, ⊖: inhibition.

mic reticulum)로부터  $Ca^{2+}$ 를 유리시키며, 유리된  $Ca^{2+}$ 은 Calmodulin(CaM)과 결합하여  $Ca^{2+}$ /CaM complex를 형성한다. 이어서 endothelial cell caveolae에 존재하는  $Ca^{2+}$  의존성인 endothelial nitric oxide synthase(eNOS)를 활성화시키게 된다<sup>[59]</sup>. 이렇게 활성화된 eNOS는 electron donor로서 NADPH를 이용하여 NO의 전구체<sup>[7,133,143]</sup>인 L-arginine의 terminal guanidino nitrogen atom(s)에 hydroxylation반응을 일으켜 N $\omega$ -hydroxy-L-arginedmf 생성 후<sup>[150]</sup>, 산화되어<sup>[19]</sup> L-citrulline 과 NO를 생성시킨다고 한다<sup>[86,134,144]</sup>. 이렇게 생성된 NO는 세포막을 쉽게 확산하여<sup>[109]</sup> autocrine 과 paracrine 작용에 의해<sup>[71,97]</sup> sGC를 활성화시킨 결과 cGMP생성을 증가시키게 되어<sup>[11,80,119]</sup> 혈관평활근 이완을 비롯한 여러가지 작용을 나타내는 것이다(Fig. 2).

한편 NO의 과잉생성시 septic shock 와 uremic bleeding과 같은 부정적인 영향이 나타날 수 있는데<sup>[149]</sup>, 이를 방지하기 위한 것으로 여겨지는 방어수단 즉, NO에 의한 feedback inhibitory mechanism이 작용하여 스스로를 조절하고 있다<sup>[3]</sup>.

또한 여기에서 생성된 NO가 macrophage의 수용체와 Gq protein을 활성화시킨다는 보고<sup>[93,98]</sup>와 macrophage 내에서 PLC- $\beta$ 인지 혹은 PKC를 통한 경로인지는 잘 모르나 iNOS를 활성화시킨 결과 NO를 생성시켜 target cell에 작용한다는 보고와 interleukin- $1\beta$ (IL- $1\beta$ )나 tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )가 iNOS를 활성화 시켜 NO를 생성한다는 보고<sup>[35,125,146,148]</sup>, 자외선에 의한 IL-1의 생성<sup>[9,58,94]</sup>과 TNF- $\alpha$ <sup>[89]</sup>의 생성에 대한 보고, NO에 의한 세균<sup>[11,5,28,162]</sup>이나 바이러스<sup>[34]</sup>, 곰팡이<sup>[67]</sup>, 기생충<sup>[104]</sup> 억제에 대한 효과에 대한 보고에 의해 macrophage를 통한 NO의 살균효과<sup>[72]</sup> 경로를 제시하는 바이다(그림 2).

이 외에 NO가  $Ca^{2+}$  활성을 증가시켜 gene transcription을 유도한다는 보고<sup>[136]</sup>와 NO/cGMP가

TRE-regulated genes를 활성화 시킨다는 보고<sup>[137]</sup>와 NO가 immediate early gene expression<sup>[123]</sup>과 그 활성을 유도하고<sup>[69]</sup>, DNA synthesis를 촉진한다는 보고<sup>[169]</sup>, NO가 VPF/VEGF를 촉진시킨다는 보고<sup>[122]</sup>와 keratinocyte proliferation과 angiogenesis<sup>[100]</sup>를 자극하여 상처치유에 관여한다는 보고<sup>[15,161,168]</sup>, epidermal growth factor receptor의 tyrosine phosphorylation을 자극한다는 보고<sup>[135]</sup>, 자외선에 의한 VEGF의 유도<sup>[22]</sup>, 그리고 VEGF가 angiogenesis와 상처치유<sup>[54]</sup>에 관여한다는 보고와 EDRF-dependent relaxation을 일으킨다는 보고<sup>[90]</sup> 등이 있다. 그리고 VEGF의 수용체로서 Flt-1(flm-like tyrosine kinase)와 KDR(kinase insert domain containing receptor), Flk-1(fetal liver kinase 1)이 있는데<sup>[113,145]</sup>, 특히 Flt-1은 VEGF에 의해 활성화될 경우 cNOS를 활성화시켜서 NO를 생성한다는 보고도 있다<sup>[2]</sup>(Fig. 2). 또한 NO의 생성양에 따라 cNOS에 의해 생성되는 picomole 수준<sup>[10,83]</sup>에서는 homeostatic roles 과 leucocyte의 adhesion 억제<sup>[92]</sup>와 diapedesis 억제에 따른 anti-inflammatory effect를 담당하지만, 반면에 iNOS에 의해 생성되는 nanomole 수준에서는 biocidal, cytotoxic role 과 immunomodulatory role, proinflammatory effect를 나타낸다고 한다<sup>[161]</sup>.

또한 전자의 경우 자외선 조사 후 1시간 가량 지속적으로 NO가 유리되지만<sup>[45]</sup> 가시적인 혈관확장에는 불충분하고 자외선 조사후 4~8 시간 가량의 잠복기를 설명하기가 어렵다고 하였다<sup>[161]</sup>. 반면에, 후자의 경우는 자외선 조사 후 iNOS에 의한 NO 생성이 느리게 나타나지만 이것이 오히려 자외선 조사 후 홍반이 나타나기 까지의 지연시간을 설명할 수 있다고 하였다<sup>[161]</sup>. 이것은 iNOS 작용으로 인한 유전자의 transcription/translation 과정으로 추측하고 있다<sup>[161]</sup>. 이와같은 이유때문에 NO 생성의 양이 중요한 요인인

것으로 여겨진다. 따라서 전자와 후자의 효과를 효율적으로 이용하기 위해서는 자외선의 적절한 조사량의 선택이 중요하다고 본다. 왜냐하면 조사량이 지나칠 경우 오히려 발암이나 일광화상과 같은 부정적인 효과가 우려되기 때문이다. 또한 어떤 연구에 의하면 자외선으로 생성되는 melanogenesis에 NO가 melanocyte proliferation의 paracrine factors로 작용한다고 하며<sup>141)</sup>, 또한 자외선에 의한 melanogenesis가 PLC 의존적인 diacylglycerol의 증가에 의해 야기된다는 보고도 있다<sup>155, 156)</sup>.

여기서 NO 생성에 대한 혈관확장과 혈류증가, 영양분의 공급으로 인한 치유촉진과 관련이 있는 내용을 살펴보면 다음과 같다. Paleev 등은 공혈자와 신부전 환자의 혈액에 자외선을 조사전, 후의 결과를 scanning과 transmission electron microscopes를 이용하여 측정한 결과 자외선 조사 후에 적혈구 막의 변화와 적혈구의 수가 증가했다고 했다<sup>132)</sup>. Bodurov 등은 말 18마리를 대상으로 자외선으로 처리한 혈액을 수혈한 결과 hemoglobin content와 RBC, leucocyte의 수가 증가했다고 하였다<sup>117)</sup>. 또한 Meffert 등은 건강성인을 대상으로 자외선(UVA+8%의 UVB, 8.8 J/cm<sup>2</sup>, 51.0 J/cm<sup>2</sup>)과 적외선, 가시광선의 비교연구에 의하면 자외선 조사군에서 erythrocyte aggregation kinetics의 개선과 blood oxygen utilization의 개선이 현저했다고 하였다<sup>112)</sup>. Humpeler 등은 16명의 지원자의 전신에 280-350nm의 자외선을 19.2±5.1 mJ/cm<sup>2</sup> 조사한 결과 hemoglobin, hematocrit, MCHC, pH에는 변화가 없었으나 Pi, calcium, 2, 3-diphosphoglycerate와 erythrocytic phosphofructokinase, pyruvatekinase의 활성이 유의하게 증가한 결과에 따라, 자외선에 의해 glycolytic pathway가 자극을 받아 결과적으로 조직의 산소포화도를 증가시킨다고 하였다<sup>174)</sup>. Danieyko-Osman 과 Mietkiewski는 랫드 40마리를 사용하여

405-289nm의 자외선 조사실험을 실시한 결과 hematocrit와 erythrocyte, hemoglobin의 수치가 현저하게 증가했다고 하였다<sup>137)</sup>.

본 저자들의 실험에서도 자외선B 조사군에서 대조군에 비해 erythrocyte와 hemoglobin, hematocrit가 유의한 차이로 증가하여 이전의 실험들과 일치했다. 특히 75mJ/cm<sup>2</sup>에서 다른 조사량에 비해 증가한 것으로 볼 때, 이들 변화는 자외선 조사량에 좌우된다고 여겨지며 NO 생성에 따른 긍정적인 효과로 사려되며 PO<sub>2</sub>는 자외선B 조사량에 따라 증가하고 PCO<sub>2</sub>는 감소하는 것에 유의한 차이를 나타낸 것으로 보아 혈액 산소결의 결과를 뒷받침하는 것으로 보인다.

한편 조직학적 소견을 살펴보면 다음과 같다. van der Vleuten 등에 의하면 9명의 지원자를 대상으로 자외선 B 조사에 따른 면역조직학적 효과에 대한 보고에서 조사량에 따라 1 MED에서는 2, 3 MED에서 나타나는 결과와는 달리 cytolysis와 sunburn cell과 같은 cytotoxic effect는 나타나지 않으면서 wound healing과 관계가 있는 epidermal proliferation과 differentiation과 같은 substantial effect가 관찰되었다고 보고하였다<sup>156)</sup>. Gilcrest 등은 4명의 백인을 대상으로 3MED 용량의 자외선을 조사한 실험에서 dyskeratotic keratinocytes와 vacuolated keratinocytes (sunburn cell)를 포함한 조직학적 변화가 나타났다고 하였다<sup>62)</sup>. Woodcock와 Magnus의 보고에 의하면 UVC에 가까운 260~300nm와 여러 가지 단일 파장을 사용하여 cell shrinkage necrosis와 dyskeratosis를 특징으로 하는 sunburn cell의 양적 관찰실험에서 300nm이하에서 maximal spectral reactivity가 나타난 반면에 487nm의 가시광선에서는 sunburn cell이 생성되지 않았다고 하였다<sup>165)</sup>. 또한 Nix 등은 인체를 대상으로 4 MED의 조사 강도로 실시한 결과 keratinocyte의 basal layer와 spinous layer에서 많은 수의 cytoplasmic vacuole



와 irregular dense body를 관찰할 수 있었다고 하였으며[129], Daniels 등은 자외선 조사 후 epidermal basal cell에 PAS-positive granules가 축적된다고 하였다<sup>[36]</sup>. 그러나 Rosario등은 UVA, UVB, UVC 조사 후 vacuolated keratinocyte에서 PAS 염색에 음성으로 나타났다고 하였다<sup>[42]</sup>. 이상의 결과들과 비교해 보면 본 실험에서는 대조군과 75mJ/cm<sup>2</sup>에서 cytolysis 와 sunburn cell과 같은 cytotoxic effect는 나타나지 않았으나, 150mJ/cm<sup>2</sup> 와 225mJ/cm<sup>2</sup>에서는 epidermis의 증식과 비정형세포 pyknotic nucleus의 출현, sunburn cell의 생성등으로 볼때 van der Vleuten 등이 주장한 내용과 유사한 결과가 나타났다.

지금까지의 연구결과에 의하면 자외선에 의한 NO 발생과 혈관확장 혹은 혈류증가로 인한 조직의 치료효과는 자외선의 조사량에 따라 긍정적이거나 부정적인 효과를 가져올 수 있다는 것이다. 따라서 혈류의 변화와 관계된 치료효과를 위해서는 75mJ/cm<sup>2</sup>의 조사량 이하의 범위를 사용하여 1 MED의 강도로 적용하는 것이 자외선 치료시 얻고자하는 긍정적인 효과를 얻을 수 있을 것으로 추정된다.

## V. 결 론

자외선B를 조사하면 NO가 생성되고 NO로 인하여 혈관확장과 혈류증가, 영양물질의 공급 등의 효과로 인한 조직치유에 영향을 미친다는 것을 살펴보았다. 또한 NO는 살균효과를 나타낸다는 것을 알 수 있었다. 따라서 이러한 NO의 작용과 연관성이 있는 erythrocyte, hemoglobin, hematocrit, PO<sub>2</sub>, PCO<sub>2</sub>와 조직학적 분석에 대한 본 저자의 실험결과로 볼 때 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 대조군에 비해 자외선B 조사군 75mJ/cm<sup>2</sup>,

150mJ/cm<sup>2</sup>, 225mJ/cm<sup>2</sup>에서 erythrocyte, hemoglobin, hematocrit의 증가에 의해 산소 운반과 혈류량 증가, 영양물질의 공급 등을 추정할 수 있으며, 자외선 조사에 의한 NO생성 등의 효과와 연관성이 있음을 알 수 있다.

2. 자외선B 조사에 의해 PO<sub>2</sub>의 증가와 PCO<sub>2</sub>의 감소에 의해 산소운반의 증가, 혈액순환의 증가를 추정할 수 있다.

3. 대조군과 자외선B 75mJ/cm<sup>2</sup> 조사군에서는 cytolysis 와 sunburn cell과 같은 cytotoxic effect는 보이지 않았으나 자외선B 150mJ/cm<sup>2</sup> 조사군과 225mJ/cm<sup>2</sup> 조사군에서 조사량에 의존하여 acanthosis와 amorphous cells의 출현, sunburn cells의 생성, pyknotic nucleus의 출현이 나타난 것으로 보아 75mJ/cm<sup>2</sup> 이하의 조사량이 긍정적인 치료효과에 적합한 것으로 추정된다.

※ 본 연구는 유한양행 보건장학회에서 지원하는 연구비에 의하여 이루어 졌음

## 참 고 문 헌

- [1] Adams, L.B., Franzblau, S.G., Vavrin, Z., Hibbs, J.B., Jr., Krahenbuhl, J.L.: L-arginine-dependent macrophage effector functions inhibit metabolic activity of *Mycobacterium leprae*, *J. Immun.* 147(5), 1642-6, 1991.
- [2] Ahmed, A., Dunk, C., Kniss, D., Wilkes, M.: Role of VEGF receptor-1 (Flt-1) in mediating calcium-dependent nitric oxide release and limiting DNA synthesis in human trophoblast cells, *Lab. Invest.* 76, 779-91, 1997.
- [3] Aisaka, K., Gross, S.S., Griffith, O.W., Levi, R.:

- NG-methylarginine, an inhibitor of endothelium-derived nitric oxide synthesis, Is a potent pressor agent in the guinea pig: Does nitric oxide regulate blood pressure in vivo?, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 160(2), 881-6, 1989.
- [4] Alberts, B., Bray, D., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., Watson, J.D.: *Molecular biology of The Cell*, 3rd ed., Garland Publishing, Inc. New York & London, 721-85, 1994.
- [5] Alspaugh, J.A. and Granger, D.L.: Inhibition of *Cryptococcus neoformans* replication by nitrogen oxides supports the role of these molecules as effectors of macrophage-mediated cytostasis, *Infect. Immun.* 59(7), 2291-6, 1991.
- [6] Amezcua, J.L., Dusting, G.J., Palmer, R.M.J., Moncada, S.: Acetylcholine induces vasodilatation in the rabbit isolated heart through the release of nitric oxide, the endogenous nitrovasodilator, *Br. J. Pharmacol.* 95, 830-4, 1988.
- [7] Amezcua, J.L., Palmer, R.M.J., de Souza, B.M., Moncada, S.: Nitric oxide synthesized from L-arginine regulates vascular tone in the coronary circulation of the rabbit, *Br. J. Pharmacol.* 97, 1119-24, 1989.
- [8] Anderson, T.F., Waldinger, T.P., Voorhees, J.J.: UV-B phototherapy, *Arch. Dermatol.* 120 1502-9. 1984.
- [9] Ansel, J.C., Luger, T.A., Green, I.: Fever and increased serum IL-1 activity as a systemic manifestation of acute phototoxicity in new zealand white rabbits, *J. Invest. Dermatol.* 89, 32-7, 1987.
- [10] Archer, S.: Measurement of nitric oxide in biological models, *FASEB J.* 7, 349-60, 1993.
- [11] Arnold, W.P., Mittal, C.K., Katsuki, S., Murad, F.: Nitric oxide activates guanylate cyclase and increases guanosine 3':5'-cyclic monophosphate levels in various tissue preparations, *Proc. Natl. Acad. Sci. Biochem.* 74(8), 3203-7, 1977.
- [12] Arshavsky, V.Y. and Bownds, M.D.: Regulation of deactivation of photoreceptor G protein by its target enzyme and cGMP, *Nature* 357, 416-7, 1992.
- [13] Assreuy, J., Cunha, F.Q., Liew, F.Y., Moncada, S.: Feedback inhibition of nitric oxide synthase activity by nitric oxide, *Br. J. Pharmacol.* 108, 833-7, 1993.
- [14] Baumler, H., Lerche, D., Scherf, H.P., Bilsing, R., Meier, W., Kucera, W., Wiesner S.: Experimental studies on the rheologic behavior of blood in ultraviolet therapy, *Z. Gesamte. Inn. Med.* 37(14), 458-65, 1982.
- [15] Benrath, J., Zimmermann, M., Gillardon, F.: Substance P and nitric oxide mediate healing of ultraviolet photodamaged rat skin: evidence for an effect of nitric oxide on keratinocyte proliferation, *Neuroscience Lett.* 200, 17-20, 1995.
- [16] Berridge, M.J. and Irvine, R.F.: Inositol phosphates and cell signalling, *Nature* 341, 197-205, 1989.
- [17] Bodurov, N., Filipov, Zh: Effect of ultraviolet ray-irradiated autogenous blood on hematological indices in horses, *Vet. Med. Nauki.* 13(10), 11-9, 1976.
- [18] Booth, N.H. and McDonald, L.E.: *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 6th ed., Iowa state University press, 36-7, 351-9, 1988.

- [19] Boucher, J.L., Genet, A., Vadon, S., Delaforge, V.M., Mansuy, D.: Formation of nitrogen oxides and citrulline upon oxidation of N-hydroxy-L-arginine by heme proteins, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 184(3), 1158-64, 1992.
- [20] Boulanger, C., Schini, V.B., Moncada, S., Vanhoutte, P.M.: Stimulation of cyclic GMP production in cultured endothelial cells of the pig by bradykinin, adenosine diphosphate, calcium ionophore A23187 and nitric oxide, *Br. J. Pharmacol.* 101, 152-6, 1990.
- [21] Brantley, S.K., Davidson, S.F., Das, S.K.: A dose-related curve of wound tensile strength following ultraviolet irradiation in the hairless guinea pig, *Am. J. Med. Sci.* 302(2), 75-81, 1991.
- [22] Brauchle, M., Funk, J.O., Kind, P., Werner, S.: Ultraviolet B and H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> are potent inducers of vascular endothelial growth factor expression in cultured keratinocytes, *J. Biol. Chem.* 271(36), 21793-7, 1996.
- [23] Bredt, D.S. and Snyder, S.H.: Isolation of nitric oxide synthetase, a calmodulin-requiring enzyme, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 87, 682-5, 1990.
- [24] Bredt, D.S. and Snyder, S.H.: Nitric oxide, a novel neuronal messenger, *Neuron* 8, 3-11, 1992.
- [25] Bredt, D.S. and Snyder, S.H.: Nitric oxide: a physiologic messenger molecule, *Annu. Rev. Biochem.* 63, 175-95, 1994.
- [26] Brown, L.F., Harrist, T.J., Yeo, K-T., Stähle-Bäckdahl, M., Jackman, R.W., Berse, B., Tognazzi, K., Dvorak, H.F., Detmar, M.: Increased expression of vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor) in bullous pemphigoid, dermatitis herpetiformis, and erythema multiforme, *J. Invest. Dermatol.* 104, 744-9, 1995.
- [27] Brown, L.F., Yeo, K-T., Berse, B., Yeo, T-K., Senger, D.R., Dvorak, H.F., Van De Water, L.: Expression of vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor) by epidermal keratinocytes during wound healing, *J. Exp. Med.* 176, 1375-9, 1992.
- [28] Cenci, E., Romani, L., Mencacci, A., Spaccapelo, R., Schiaffella, E., Puccetti, P., Bistoni, F.: Interleukin-4 and interleukin-10 inhibit nitric oxide-dependent macrophage killing of *Candida albicans*, *Eur. J. Immunol.* 23, 1034-8, 1993.
- [29] Charpie, J.R., Peters, A., Webb, R.C.: A photoactivable source of relaxing factor in genetic-nm hypertension, *Hypertension* 23(6), 894-8, 1994.
- [30] Chaudhry, H., Lynch, M., Schomacker, K., Birngruber, R., Gregory, K., Kochevar, I.: Relaxation of vascular smooth muscle induced by low-power laser radiation, *Photochem. Photobiol.* 58(5), 661-9, 1993.
- [31] Chung, B.H., Choi, S.K., Chang, K.C.: Effects of nitric oxide on detrusor relaxation, *J. Urol.* 155(6), 2090-3, 1996.
- [32] Coldiron, B.M. and Ohio, M.D.C.: Thinning of the ozone layer: facts and consequences, *J. Am. Acad. Dermatol.* 27, 653-62, 1992.
- [33] Cripps, D.J., Ramsay, C.A., Carter, J., Boutwell, R.K.: Effect of monochromatic UV radiation on DNA synthesis with in vivo and in vitro autoradiography, *J. Invest. Dermatol.* 58(5), 312-4,

- 1972.
- [34] Croen, K.D.: Evidence for an antiviral effect of nitric oxide inhibition of herpes simplex virus type 1 replication, *J. Clin. Invest.* 91, 2446-52, 1993.
- [35] Curran, R.D., Billiar, T.R., Stuehr, D.J., Ochoa, J.B., Harbrecht, B.G., Flint, S.G., Simmons, R.L.: Multiple cytokines are required to induce hepatocyte nitric oxide production and inhibit total protein synthesis, *Ann. Surg.* 212(4), 462-71, 1990.
- [36] Daniels, F., Jr., Brophy, D., Lobitz, W.C., Jr.: Histochemical responses of human skin following ultraviolet irradiation, *J. Invest. Dermatol.* 37, 351-7, 1961.
- [37] Danieyko-Osman, M. and Mietkiewski, E.: Erythropoietic effect of ultraviolet radiation in blind rats in comparison with control seeing rats, *Acta. Physiol. Pol.* 33(3), 169-77, 1982.
- [38] Davidson, S.F., Brantley, S.K., Das, S.K.: The effects of ultraviolet radiation on wound healing, *Br. J. Plast. Surg.* 44, 210-4, 1991.
- [39] Davidson, S.F., Brantley, S.K., Das, S.K.: The reversibility of UV-altered wound tensile strength in the hairless guinea pig following a 90-day recovery period, *Br. J. Plast. Surg.* 45, 109-12, 1992.
- [40] Davidson, S.F., Brantley, S.K., Johnson, S.G., Hsu, H.S.H., Das, S.K.: The effects of ultraviolet radiation on wound contraction in the hairless guinea pig, *Br. J. Plast. Surg.* 45, 508-11, 1992.
- [41] Davie, M. and Lawson, D.E.M.: Assessment of plasma 25-hydroxyvitamin D response to ultraviolet irradiation over a controlled area in young and elderly subjects, *Clin. Sci.* 58, 235-42, 1980.
- [42] De Leo, V.A., Horlick, H., Hanson, D., Eisinger, M., Harber, L.C.: Ultraviolet radiation induces changes in membrane metabolism of human keratinocytes in culture, *J. Invest. Dermatol.* 83, 323-6, 1984.
- [43] De Leo, V.A., Scheide, S., Meshulam, J., Hanson, D., Cardullo, A.: Ultraviolet radiation alters choline phospholipid metabolism in human keratinocytes, *J. Invest. Dermatol.* 91, 303-8, 1988.
- [44] Deliconstantinos, G., Villiotou, V., Fassitsas, C.: Ultraviolet-irradiated human endothelial cells elaborate nitric oxide that may evoke vasodilatory response, *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 40 Suppl 12, S63-5, 1992.
- [45] Deliconstantinos, G., Villiotou, V., Stravrides, J.C.: Release by ultraviolet B(u.v.B) radiation of nitric oxide (NO) from human keratinocytes: a potential role for nitric oxide in erythema production, *Br. J. Pharmacol.* 114(6), 1257-65, 1995.
- [46] Deliconstantinos, G., Villiotou, V., Stavrides, J.C.: Alterations of Nitric Oxide Synthase and Xanthine Oxidase Activities of Human Keratinocytes by Ultraviolet B Radiation. Potential role for peroxynitrite in skin inflammation, *Biochem. Pharmacol.* 51(12), 1727-38, 1996.
- [47] Drexler, H., Hablawetz, E., Lu, W., Riede, U., Christes, A.: Effects of inhibition of nitric oxide formation on regional blood flow in experimental myocardial infarction, *Circulation* 86(1), 255-62, 1992.
- [48] Eaglstein, W.H., Sakai, M., Mizuno, N.M.: Ultraviolet radiation-induced inflammation and

- leukocytes, *J. Invest. Dermatol.* 72(2), 59-63, 1979.
- [49] Ehrreich, S.J. and Furchgott, R.F.: Relaxation of mammalian smooth muscles by visible and ultraviolet radiation, *Nature* 218, 682-4, 1968.
- [50] Emori, T., Hirata, Y., Kanno, K., Ohta, K., Eguchi, S., Imai, T., Shichiri, M., Marumo, F.: Endothelin-3 stimulates production of endothelium-derived nitric oxide via phosphoinositide breakdown, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 174(1), 228-35, 1991.
- [51] Faraci, F.M.: Role of nitric oxide in regulation of basilar artery tone in vivo, *Am. J. Physiol.* 259 (Heart Circ. Physiol. 28): H1216-21, 1990.
- [52] Flavahan, N.A. and Vanhoutte, P.M.: G-proteins and endothelial responses, *Blood. Vessels.* 27(2-5), 218-29, 1990.
- [53] Förstermann, U., Closs, E.I., Pollock, J.S., Nakane, M., Schwarz, P., Gath, I., Kleinert, H.: Nitric oxide synthase isozymes, characterization, purification, molecular cloning, and functions, *Hypertension* 23(6), 1121-31, 1994.
- [54] Frank, S., Hubner, G., Breier, G., Longaker, M.T., Greenhalgh, D.G., Werner, S.: Regulation of vascular endothelial growth factor expression in cultured keratinocytes, *J. Biol. Chem.* 270(21), 12607-13, 1995.
- [55] Friedmann, P.S., Wren, F.E., Matthews, J.N.S.: Ultraviolet stimulated melanogenesis by human melanocytes is augmented by di-acyl glycerol but not TPA, *J. Cell. Physiol.* 142, 334-41, 1990.
- [56] Furchgott, R.F., Ehrreich, S.J., Greenblatt, E.: The photoactivated relaxation of smooth muscle of rabbit aorta, *J. Gen. Physiol.* 44, 499-519, 1961.
- [57] Furchgott, R.F. and Zawadzki, J.V.: The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine, *Nature.* 288(27), 373-6, 1980.
- [58] Gahring, L., Baltz, M., Pepys, M.B., Daynes, R.: Effect of ultraviolet radiation on production of epidermal cell thymocyte-activating factor/interleukin 1 in vivo and in vitro, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 81, 1198-202, 1984.
- [59] García-Cardeña, G., Oh, P., Liu, J., Schnitzer, J.E., Sessa, W.C.: Targeting of nitric oxide synthase to endothelial cell caveolae via palmitoylation: implications for nitric oxide signaling, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 93, 6448-53, 1996.
- [60] Gardiner, S.M., Compton, A.M., Bennett, T., Palmer, R.M.J., Moncada, S.: Control of regional blood flow by endothelium-derived nitric oxide, *Hypertension* 15, 486-92, 1990.
- [61] Garthwaite, J.: Glutamate, nitric oxide and cell-cell signalling in the nervous system, *TINS* 14(2), 60-7, 1991.
- [62] Gilchrist, B.A., Soter, N.A., Stoff, J.S., Mihm, M.C., Jr.: The human sunburn reaction: Histologic and biochemical studies, *J. Am. Acad. Dermatol.* 5, 411-22, 1981.
- [63] Gil-Longo, J., Dufour, M.N., Guillon, G., Lugnier, C.: G proteins in aortic endothelial cells and bradykinin-induced formation of nitric oxide, *Eur. J. Pharmacol.* 247, 119-25, 1993.
- [64] Goldsmith, P.C., Leslie, T.A., Hayes, N.A., Levell, N.J., Dowd, P.M., Foreman, J.C.: Inhibitors of nitric oxide synthase in human skin, *J. Invest. Dermatol.* 106(1), 113-8, 1996.

- [65] Gordon, P.R. and Gilchrist, B.A.: Human melanogenesis is stimulated by diacylglycerol, *J. Invest. Dermatol.* 93, 700-2, 1989.
- [66] Goud, C., Watts, S.W., Webb, R.C.: Photorelaxation is not attenuated by inhibition of the nitric oxide-cGMP pathway, *J. Vasc. Res.* 33(4), 299-307, 1996.
- [67] Granger, D.L., Hibbs, J.B., Jr., Perfect, J.R., Durack, D.T.: Metabolic fate of L-arginine in relation to microbistatic capability of murine macrophages, *J. Clin. Invest.* 85, 264-73, 1990.
- [68] Gruetter, C.A., Gruetter, D.Y., Lyon, J.E., Kadowitz, P.J., Ignarro, L.J.: Relationship between cyclic guanosine 3':5'-monophosphate formation and relaxation of coronary arterial smooth muscle by glyceryl trinitrate, nitroprusside, nitrite and nitric oxide: effects of methylene blue and methemoglobin, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 219, 181-6, 1981.
- [69] Haby, C., Lisovski, F., Aunis, D., Zwiller, J.: Stimulation of the cyclic GMP pathway by NO induces expression of the immediate early genes c-fos and JunB in PC12 cells, *J. Neurochem.* 62, 496-501, 1994.
- [70] Hao, W. and Fong, H.K.W.: Blue and ultraviolet light-absorbing opsin from the retinal pigment epithelium, *Biochemistry* 35, 6251-6, 1996.
- [71] Henry, Y., Lepoivre, M., Drapier, J-C., Ducrocq, C., Boucher, J-L., Guissani, A.: EPR characterization of molecular targets for NO in mammalian cells and organelles, *FASEB J.* 7, 1124-34, 1993.
- [72] Hibbs, J.B., Jr., Taintor, R.R., Vavrin, Z., Rachlin, E.M.: Nitric oxide: a cytotoxic activated macrophage effector molecule, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 157(1), 87-94, 1988.
- [73] Hishikawa, K., Nakaki, T., Tsuda, M., Esumi, H., Ohshima, H., Suzuki, H., Saruta, T., Kato, R.: Effect of systemic L-arginine administration on hemodynamics and nitric oxide release in man, *Jpn. Heart. J.* 33(1), 41-8, 1992.
- [74] Humpeler, E., Mairbäurl, H., Hönigsmann, H.: Effects of whole body UV-irradiation on oxygen delivery from the erythrocyte, *Eur. J. Appl. Physiol.* 49, 209-14, 1982.
- [75] Ignarro, L.J., Buga, G.M., Wood, K.S., Byrns, R.E.: Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 84, 9265-9, 1987.
- [76] Ignarro, L.J., Harbison, R.G., Wood, K.S., Kadowitz, P.J.: Activation of purified soluble guanylate cyclase by endothelium-derived relaxing factor from intrapulmonary artery and vein: stimulation by acetylcholine, bradykinin and arachidonic acid, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 237(3), 893-900, 1986.
- [77] Johnson, B.E.: Ultraviolet radiation and lysosomes in skin, *Nature* 219, 1258-9, 1968.
- [78] Jones, L.F. and Brody, M.J.: Coronary blood flow in rats is dependent on the release of vascular nitric oxide, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 260(2), 627-31, 1992.
- [79] Karlsson, A.S.M., Rollman, A.G.O., Törmä, H.: Increased expression of inducible nitric oxide synthase in psoriatic skin and cytokine-stimulated cultured keratinocytes, *Br. J. Dermatol.* 134, 643-8, 1996.

- [80] Karlsson, J.O.G., Axelsson, K.L., Andersson, R.G.G.: Effects of ultraviolet radiation on the tension and the cyclic GMP level of bovine mesenteric arteries, *Life sci.* 34(16), 1555-63, 1984.
- [81] Katsuki, S., Arnold, W., Mittal, C., Murad, F.: stimulation of guanylate cyclase by sodium nitroprusside, nitroglycerin and nitric oxide in various tissue preparations and comparison to the effects of sodium azide and hydroxylamine, *J. Cyclic. Nucleotide. Res.* 3(1), 23-35, 1977.
- [82] Katusic, Z.S.: Role of nitric oxide signal transduction pathway in regulation of vascular tone, *Int. Angiol.* 11(1), 14-9, 1992.
- [83] Kelm, M., Feelisch, M., Spahr, R., Piper, H-M., Noack, E., Schrader, J.: Quantitative and kinetic characterization of nitric oxide and EDRF released from cultured endothelial cells, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 154(1), 236-244, 1988.
- [84] Kelm, M. and Schrader, J.: Control of coronary vascular tone by nitric oxide, *Circ. Res.* 66, 1561-75, 1990.
- [85] Kerezoudis, N.P., Olgart, L., Edwall, L.: Differential effects of nitric oxide synthesis inhibition on basal blood flow and antidromic vasodilation in rat oral tissues, *Eur. J. Pharmacol.* 241, 209-19, 1993.
- [86] Knowles, R.G. and Moncada, S.: Review article, nitric oxide synthases in mammals, *Biochem. J.* 298, 249-58, 1994.
- [87] Kochevar, I.E., Pathak, M.A., Parrish, J.A.: Photophysics, photochemistry, and photobiology, in *Dermatology in general medicine*, 4th ed, Vol 1, edited by Fitzpatrick, T.B., Eisen, A.Z., Wolff, K., Freedberg, I.M., Austen, K.F., New York, McGraw-Hill, 1627-37, 1993.
- [88] Köck, A., Schwarz, T., Kirnbauer, R., Urbanski, A., Perry, P., Ansel, J.C., Luger, T.A.: Human keratinocytes are a source for tumor necrosis factor  $\alpha$ : evidence for synthesis and release upon stimulation with endotoxin or ultraviolet light, *J. Exp. Med.* 172, 1609-14, 1990.
- [89] Kostic, M.M. and Schrader, J.: Role of nitric oxide in reactive hyperemia of the guinea pig heart, *Circ. Res.* 70, 208-212, 1992.
- [90] Ku, D.D., Zaleski, J.K., Liu, S., Brock, T.A.: Vascular endothelial growth factor induces EDRF-dependent relaxation in coronary arteries, *Am. J. Physiol.* 265 (Heart Circ. Physiol. 34): H586-92, 1993.
- [91] Kubaszewski, E., Peters, A., McClain, S., Bohr, D., Malinski, T.: Light-activated release of nitric oxide from vascular smooth muscle of normotensive and hypertensive rats, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 200(1), 213-8, 1994.
- [92] Kubes, P., Suzuki, M., Granger, D.N.: Nitric oxide: An endogenous modulator of leukocyte adhesion, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 88, 4651-5, 1991.
- [93] Kuo, P.C., Schroeder, R.A., Bartlett, S.T.: Endotoxin-mediated synthesis of nitric oxide is dependent on Gq protein signal transduction, *Surgery* 122, 394-403, 1997.
- [94] Kupper, T.S., Chua, A.O., Flood, P., McGuire, J., Gubler, U.: Interleukin 1 gene expression in cultured human keratinocytes is augmented by ultraviolet irradiation, *J. Clin. Invest.* 80, 430-6,

- 1987.
- [95] LaBelle, E.F. and Murray, B.M.: G Protein control of inositol lipids in intact vascular smooth muscle, *FEBS Lett.* 268(1), 91-4, 1990.
- [96] Lamb, T.D. and Pugh, E.N., Jr.: G-protein cascades: gain and kinetics, *TINS.* 15(8), 291-8, 1992.
- [97] Lancaster, J.R., Jr.: Simulation of the diffusion and reaction of endogenously produced nitric oxide, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 91, 8137-41, 1994.
- [98] Lander, H.M., Sehajpal, P.K., Novogrodsky, A.: Nitric oxide signaling: A possible role for G proteins, *J. Immunol.* 151(12), 7182-7, 1993.
- [99] Lee, C.H., Park, D., Wu, D., Rhee, S.G., Simon, M.I.: Members of the G $\alpha$  subunit gene family activate phospholipase C $\beta$  isozymes, *J. Biol. Chem.* 267(23), 16044-7, 1992.
- [100] Leibovich, S.J., Polverini, P.J., Fong, T.W., Harlow, L.A., Koch, A.E.: Production of angiogenic activity by human monocytes requires an L-arginine/nitric oxide-synthase-dependent effector mechanism, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 91, 4190-4, 1994.
- [101] Levine, Z.S., Galron, R., Sokolovsky, M.: Cyclic GMP Formation in Rat Cerebellar Slices Is Stimulated by Endothelins via Nitric Oxide Formation and By Sarafotoxins via Formation of Carbon Monoxide, *Biochemistry.* 33(49), 14656-9, 1994.
- [102] Liao, J.K. and Homcy, C.J.: The G proteins of the G $\alpha$ i and G $\alpha$ q family couple the bradykinin receptor to the release of endothelium-derived relaxing factor, *J. Clin. Invest.* 92, 2168-72, 1993.
- [103] Liao, J.K. and Homcy, C.J.: Specific receptor-guanine nucleotide binding protein interaction mediates the release of endothelium-derived relaxing factor, *Circ. Res.* 70, 1018-26, 1992.
- [104] Liew, F.Y., Li, Y., Moss, D., Parkinson, C., Rogers, M.V., Moncada, S.: Resistance to *Leishmania major* infection correlates with the induction of nitric oxide synthase in murine macrophages, *Eur. J. Immunol.* 21, 3009-14, 1991.
- [105] Lorsbach, R.B. and Russell, S.W.: A specific sequence of stimulation is required to induce synthesis of the antimicrobial molecule nitric oxide by mouse macrophages, *Infect. Immun.* 60(5), 2133-5, 1992.
- [106] Lowenstein, C.J., Dinerman, J.L., Snyder, S.H.: Nitric oxide: A physiologic messenger, *Ann. Intern. Med.* 120(3), 227-37, 1994.
- [107] Lund, B. and Sørensen, O.H.: Measurement of 25-hydroxyvitamin D in serum and its relation to sunshine, age and vitamin D intake in the danish population, *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 39, 23-30, 1979.
- [108] Makings, L.R., and Tsien, R.Y.: Caged nitric oxide, stable organic molecules from which nitric oxide can be photoreleased, *J. Biol. Chem.* 269(9), 6282-5, 1994..
- [109] Malinski, T., Taha, Z., Grunfeld, S., Patton, S., Kapturczak, M., Tomboulian, P.: Diffusion of nitric oxide in the aorta wall monitored in situ by porphyrinic microsensors, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 193(3), 1076-82, 1993.
- [110] Mancinelli, R.L. and McKay, C.P.: Effects of



- nitric oxide and nitrogen dioxide on bacterial growth, *Appl. Environ. Microbiol.* 46(1), 198-202, 1983.
- [111] Mayer, B., Schmidt, K., Humbert, P., Böhme, E.: Biosynthesis of endothelium-derived relaxing factor: A cytosolic enzyme in porcine aortic endothelial cells Ca<sup>2+</sup>-dependently converts L-arginine into an activator of soluble guanylyl cyclase, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 164(2), 678-85, 1989.
- [112] Meffert, H., Scherf, H.P., Baumler, H., Ziegler-Bohme, H., Gulke, L., Struy, H., Strangfeld, D., Siewert, H., Sonnichsen, N.: Systemic effects of ultraviolet, visible and infrared radiation in serial whole body irradiation. I. Oxygen utilization, flow properties of blood, hemodynamics, blood components and phagocytosis, *Dermatol. Monatsschr.* 175(10), 609-22, 1989.
- [113] Millauer, B., Wizigmann-Voos, S., Schnurch, H., Martinez, R., Moller, N.P.H., Risau, W., Ullrich, A.: High affinity VEGF binding and developmental expression suggest Flk-1 as a major regulator of vasculogenesis and angiogenesis, *Cell* 72, 835-46, 1993.
- [114] Mittal, C.K.: Oxygen-radical/nitric oxide mediate calcium-dependent hormone action on cyclic GMP system: a novel concept in signal transduction mechanisms, *Mol. Cell. Biochem.* 149-150: 257-62, 1995.
- [115] Miyamoto, A., Laufs, U., Pardo, C., Liao, J.K.: Modulation of bradykinin receptor ligand binding affinity and its coupled G-proteins by nitric oxide, *J. Biol. Chem.* 272(31), 19601-8, 1997.
- [116] Moncada, S.: The L-arginine: nitric oxide pathway, *Acta. Physiol. Scand.* 145, 201-27, 1992.
- [117] Moncada, S. and Higgs, A.: The L-arginine-Nitric Oxide pathway, *N. Engl. J. Med.* 329(27), 2002-12, 1993.
- [118] Moncada, S., Palmer, R.M.J., Higgs, E.A.: The discovery of nitric oxide as the endogenous nitrovasodilator, *Hypertension* 12, 365-72, 1988.
- [119] Moncada, S., Palmer, R.M.J., Higgs, E.A.: Biosynthesis of nitric oxide from L-arginine, a pathway for the regulation of cell function and communication, *Biochem. Pharmacol.* 38(11), 1709-15, 1989.
- [120] Moncada, S., Palmer, R.M.J., Higgs, E.A.: Nitric Oxide: Physiology, Pathophysiology, and Pharmacology, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 43(2), 109-42, 1991.
- [121] Moncada, S., Radomski, M.W., Palmer, R.M.J.: Endothelium-derived relaxing factor identification as nitric oxide and role in the control of vascular tone and platelet function, *Biochem. Pharmacol.* 37(13), 2495-501, 1988.
- [122] Morbidelli, L., Chang, C-H., Douglas, J.G., Granger, H.J., Ledda, F., Ziche, M.: Nitric oxide mediates mitogenic effect of VEGF on coronary venular endothelium, *Am. J. Physiol.* 270(Heart Circ. Physiol. 39), H411-5, 1996.
- [123] Morris, B.J.: Stimulation of immediate early gene expression in striatal neurons by nitric oxide, *J. Biol. Chem.* 270(42), 24740-4, 1995.
- [124] Morris, A.J. and Scarlata, S.: Regulation of effectors by G-protein  $\alpha$ - and  $\beta\gamma$ - subunits recent insights from studies of the phospholipase C- $\beta$  isoenzymes, *Biochem. Pharmacol.* 54, 429-35, 1997.

- [125] Muñoz-Fernández, M.A. and Fresno, M.: Involvement of nitric oxide on the cytokine induced growth of glial cell, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 194(1), 319-25, 1993.
- [126] Nakayama, D.K., Geller, D.A., Lowenstein, C.J., Chern, H.D., Davies, P., Pitt, B.R., Simmons, R.L., Billiar, T.R.: Cytokines and lipopolysaccharide induce nitric oxide synthase in cultured rat pulmonary artery smooth muscle [published erratum appears in *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 1993 Aug; 9(2): following 229], *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 7(5), 471-6, 1992.
- [127] Nathan, C.: Nitric oxide as a secretory product of mammalian cells, *FASEB J.* 6, 3051-64, 1992.
- [128] Neer, E.J.: Heterotrimeric G proteins: organizers of transmembrane signals, *Cell* 80, 249-57, 1995.
- [129] Nix, T.E., Jr., Nordquist, R.E., Scott, J.R., Everett, M.A.: Ultrastructural changes induced by ultraviolet light in human epidermis : basal and spinous layers, *J. Invest. Dermatol.* 45(1), 52-64, 1965.
- [130] Nussbaum, E.L., Biemann, I., Mustard, B.: Comparison of ultrasound/ultraviolet-C and laser for treatment of pressure ulcers in patients with spinal cord injury, *Phys. Ther.* 74, 812-25, 1994.
- [131] Olson, R.I., Sayre, R.M., Everett, M.A.: Effect of anatomic location and time on ultraviolet erythema, *Arch. Dermatol.* 93, 211-7, 1966.
- [132] Paleev, N.R., Cherniakov, V.L., Boikov, A.K., Vetchinnikova, O.N.: Ultrastructural changes in the erythrocytes irradiated with ultraviolet light, *Biull. Eksp. Biol. Med.* 109(1), 69-72, 1990.
- [133] Palmer, R.M.J., Ashton, D.S., Moncada, S.: Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine, *Nature.* 333, 664-6, 1988.
- [134] Palmer, R.M.J. and Moncada, S.: A novel citrulline-forming enzyme implicated in the formation of nitric oxide by vascular endothelial cells, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 158(1), 348-352, 1989.
- [135] Peranovich, T.M.S., Da Silva, A.M., Fries, D.M., Stern, A., Monteiro, H.: Nitric oxide stimulates tyrosine phosphorylation in murine fibroblasts in the absence and presence of epidermal growth factor, *Biochem. J.* 305, 613-9, 1995.
- [136] Peunova, N. and Enikolopov, G.: Amplification of calcium-induced gene transcription by nitric oxide in neuronal cells, *Nature* 364, 450-3, 1993.
- [137] Pilz, R.B., Suhasini, M., Idriss, S., Meinkoth, J.L., Boss, G.R.: Nitric oxide and cGMP analogs activate transcription from AP-1-responsive promoters in mammalian cells, *FASEB J.* 9, 552-8, 1995.
- [138] Radomski, M.W., Palmer, R.M.J., Moncada, S.: Comparative pharmacology of endothelium-derived relaxing factor, nitric oxide and prostacyclin in platelets, *Br. J. Pharmacol.* 92, 181-7, 1987.
- [139] Rees, D.D., Palmer, R.M.J., Moncada, S.: Role of endothelium-derived nitric oxide in the regulation of blood pressure, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 86, 3375-8, 1989.

- [140] Rhee, S.G. and Choi, K.D.: Regulation of inositol phospholipid-specific phospholipase C $\alpha$ zymes, *J. Biol. Chem.* 267(18), 12393-6, 1992.
- [141] Roméro-Graillet, C., Aberdam, E., Clément, M., Ortonne, J.P., Ballotti, R.: Nitric Oxide Produced by Ultraviolet-irradiated Keratinocytes Stimulates Melanogenesis, *J. Clin. Invest.* 99(4), 635-42, 1997.
- [142] Rosario, R., Mark, G.J., Parrish, J.A., Mihm, M., Jr.: Histological changes produced in skin by equally erythemogenic doses of UV-A, UV-B, UV-C and UV-A with psoralens, *Br. J. Dermatol.* 101, 299-308, 1979.
- [143] Sakuma, I., Stuehr, D.J., Gross, S.S., Nathan, C., Levi, R.: Identification of arginine as a precursor of endothelium-derived relaxing factor, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 85, 8664-7, 1988.
- [144] Sessa, W.C.: The nitric oxide synthase family of proteins, *J. Vasc. Res.* 31, 131-43, 1994.
- [145] Shalaby, F., Rossant, J., Yamaguchi, T.P., Gertsenstein, M., Wu, X-F., Breitman, M.L., Schuh, A.C.: Failure of blood-island formation and vasculogenesis in Flk-1-deficient mice, *Nature* 376, 62-6, 1995.
- [146] Sirsjö, A., Karlsson, M., Gidlöf, A., Rollman, O., Törmä, H.: Increased expression of inducible nitric oxide synthase in psoriatic skin and cytokine-stimulated cultured keratinocytes, *Br. J. Dermatol.* 134, 3-8, 1996.
- [147] Smrcka, A.V., Hepler, J.R., Brown, K.O., Sternweis, P.C.: Regulation of polyphosphoinositide-specific phospholipase C activity by purified Gq, *Science* 251, 804-7, 1991.
- [148] Stadler, J., Stefanovic-Racic, M., Billiar, T.R., Curran, R.D., McIntyre, L.A., Georgescu, H.I., Simmons, R.L., Evans, C.H.: Articular chondrocytes synthesize nitric oxide in response to cytokines and lipopolysaccharide, *J. Immunol.* 147(11), 3915-20, 1991.
- [149] Star, R.A.: Southwestern internal medicine conference: nitric oxide, *Am. J. Med. Sci.* 306(5), 348-58, 1993.
- [150] Stuehr, D.J., Kwon, N.S., Nathan, C.F., Griffith, O.W., Feldman, P.L., Wiseman, J.: *N* $\omega$ -hydroxy-L-arginine is an intermediate in the biosynthesis of nitric oxide from L-arginine, *J. Biol. Chem.* 266(10), 6259-63, 1991.
- [151] Tan, E.M., Freeman, R.G., Stoughton, R.B.: Action spectrum of ultraviolet light-induced damage to nuclear DNA in vivo, *J. Invest. Dermatol.* 55(6), 439-43, 1970.
- [152] Tanaka, K., Gotoh, F., Gomi, S., Takashima, S., Mihara, B., Shirai, T., Nogawa, S., Nagata, E.: Inhibition of nitric oxide synthesis induces a significant reduction in local cerebral blood flow in the rat, *Neurosci. Lett.* 127, 129-32, 1991.
- [153] Taylor, S.J., Chae, H.Z., Rhee, S.G., Exton, J.H.: Activation of the  $\beta$ 1 isozyme of phospholipase C by  $\alpha$  subunits of the Gq class of G proteins, *Nature* 350, 516-8, 1991.
- [154] Uhl, R., Wagner, R., Ryba, N.: Watching G proteins at work, *TINS.* 13(2), 64-70, 1990.
- [155] Vallance, P., Collier, J., Moncada, S.: Effects of endothelium-derived nitric oxide on peripheral arteriolar tone in man, *Lancet* ii, 997-1000, 1989.
- [156] van der Vleuten, C.J.M., Kroot, E.J.A., de Jong,

- E.M.G.J., van de Kerkhof, P.C.M.: The immunohistochemical effects of a single challenge with an intermediate dose of ultraviolet B on normal human skin, *Arch. Dermatol. Res.* 288, 510-6, 1996.
- [157] Villiotou, V. and Deliconstantinos, G.: Nitric oxide, peroxy-nitrite and nitroso-compounds formation by ultraviolet A (UVA) irradiated human squamous cell carcinoma: potential role of nitric oxide in cancer prognosis, *Anticancer Res.* 15, 931-42, 1995.
- [158] Warren, J.B.: Nitric oxide and human skin blood flow responses to acetylcholine and ultraviolet light, *FASEB J.* 8(2), 247-51, 1994.
- [159] Warren, J.B., Loi, R.K., Coughlan, M.L.: Involvement of nitric oxide synthase in the delayed vasodilator response to ultraviolet light irradiation of rat skin in vivo, *Br. J. Pharmacol.* 109(3), 802-6, 1993.
- [160] Warin, A.P.: The ultraviolet erythemas in man, *Br. J. Dermatol.* 98, 473-7, 1978.
- [161] Weller, R.: Nitric oxide - a newly discovered chemical transmitter in human skin, *Br. J. Dermatol.* 137, 665-672, 1997.
- [162] Weller, R., Hobson, R., Ormerod, A., Benjamin, N.: Acidified nitrite cream is an effective treatment for tinea pedis, *Br. J. Dermatol.* 135(Suppl. 47), 21, 1996.
- [163] Whittle, B.J.R., Lopez-Belmonte, J., Rees, D.D.: Modulation of the vasodepressor actions of acetylcholine, bradykinin, substance P and endothelin in the rat by a specific inhibitor of nitric oxide formation, *Br. J. Pharmacol.* 98, 646-52, 1989.
- [164] Wigilius, I.M., Axelsson, K.L., Andersson, R.G., Karlsson, J.O., Odman, S.: Effects of sodium nitrite on ultraviolet light-induced relaxation and ultraviolet light-dependent activation of guanylate cyclase in bovine mesenteric arteries, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 169(1), 129-35, 1990.
- [165] Woodcock, A. and Magnus, I.A.: The sunburn cell in mouse skin: preliminary quantitative studies on its production, *Br. J. Dermatol.* 95, 459-68, 1976.
- [166] Wu, D., Jiang, H., Katz, A., Simon, M.I.: Identification of critical regions on phospholipase C- $\beta$  1 required for activation by G-proteins, *J. Biol. Chem.* 268(5), 3704-9, 1993.
- [167] Young, E.: Ultraviolet therapy of psoriasis: a critical study, *Br. J. Dermatol.* 87, 379-82, 1972.
- [168] Ziche, M., Morbidelli, L., Masini, E., Amerini, S., Granger, H.J., Maggi, C.A., Geppetti, P., edda, F.: Nitric oxide mediates angiogenesis in vivo and endothelial cell growth and migration in vitro promoted by substance P, *J. Clin. Invest.* 94, 2036-44, 1994.
- [169] Ziche, M., Morbidelli, L., Masini, E., Granger, H., Geppetti, P., Ledda, F.: Nitric oxide promotes DNA synthesis and cyclic GMP formation in endothelial cells from postcapillary venules, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 192(3), 1198-203, 1993.