

**УДК 528.811:577.152**

## **ИЗМЕНЕНИЕ АКТИВНОСТИ СИСТЕМЫ СИНТЕЗА ОКСИДА АЗОТА ПОД ДЕЙСТВИЕМ НИЗКОИНТЕНСИВНОГО МИЛЛИМЕТРОВОГО ИЗЛУЧЕНИЯ**

*Раваева М.Ю., Чужан Е.Н.*

*Таврический национальный университет им. В.И. Вернадского, Симферополь, Украина  
E-mail: mravaeva@ukr.net*

В статье рассматривается влияние низкоинтенсивного миллиметрового излучения на систему синтеза оксида азота. Установлено, что этот физический фактор значительно повышает окислительный метаболизм аргинина, приводящий к синтезу оксида азота за счёт высокоспецифической активации его окислительного конститутивного ( $Ca^{2+}$ -зависимого) *de novo* синтеза.

**Ключевые слова:** низкоинтенсивное миллиметровое излучение, система синтеза оксида азота.

### **ВВЕДЕНИЕ**

Известно, что электромагнитные излучения (ЭМИ) различных диапазонов и интенсивностей обладают выраженной биологической эффективностью, в связи с чем широко применяются в медицинской практике с целью коррекции расстройств различного генеза [1]. Среди электромагнитных факторов низкой интенсивности в настоящее время широко исследуется биологическое действие ЭМИ миллиметрового (мм) диапазона, или крайне высокой частоты (КВЧ), которые, не вызывая структурных изменений в организме, сопровождаются выраженными биологическими ответами при минимальной затрате энергии [2-4].

В наших предыдущих исследованиях [5] применяя метод лазерной доплеровской флоуметрии удалось доказать, что низкоинтенсивное ЭМИ КВЧ оказывает выраженное действие на микроциркуляцию крови в коже здоровых испытуемых, что выражается в изменении неосцилляторных и осцилляторных характеристик базального кровотока и показателей микрососудистого тонуса. В данных исследованиях установлено, что в механизмах действия низкоинтенсивного ЭМИ КВЧ на микроциркуляторные процессы основную роль играет изменение функциональной активности микрососудистого эндотелия, в пользу чего свидетельствует увеличение амплитуд эндотелиальных колебаний базального кровотока и стимулированной NO-синтазной активности при фармакологической (увеличение уровня реакции кожного кровотока при ионофоретическом введении ацетилхолина максимально на 78,76%;  $p \leq 0,05$ ) и окклюзионной (увеличение реакции кожного кровотока при регистрации постокклюзионной реактивной гиперемии на 63,28%;  $p \leq 0,05$ ) пробах.

Однако прямых исследований влияния ЭМИ КВЧ на систему синтеза оксида азота у здоровых волонтеров не проводилось, что и явилось целью настоящего исследования..

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании принимало участие 14 девушек-волонтеров в возрасте 19-21 год, условно-здоровых. Исследование системы синтеза оксида азота проводилось биохимическими методами до и после КВЧ-воздействия в лаборатории нанобиотехнологий Института биохимии им. А.В.Палладина НАН Украины (г. Киев).

Экспериментальное воздействие ЭМИ КВЧ осуществлялось на протяжении 10 дней, ежедневно, в утреннее время суток на 7-миканальном аппарате «РАМЕД. ЭКСПЕРТ-04» (длина волны 7,1 мм, частота излучения 42,4 ГГц, плотность потока мощности – 0,1 мВт/см<sup>2</sup>) (производство научно-исследовательской лаборатории «Рамед», г. Днепропетровск; регистрационное свидетельство МЗ №783/99 от 14.07.99, выданное КНМТ МОЗ Украины о праве на применение в медицинской практике в Украине). Воздействие осуществлялось в течение 30-ти минут на области биологически активных точек, а именно: GI-15 правого плечевого сустава, на симметричные E-34, RP-6 и GI-4. Выбор этих точек обусловлен их рефлексогенным общеукрепляющим и стимулирующим действием на организм [6].

До и после 10-ти сеансов КВЧ-воздействия у волонтеров из локтевой вены производился забор крови в объеме 10 мл. В пробирки с кровью добавляли 1,5 мл цитрата натрия и центрифугировали со скоростью 1500 об/мин 15 мин для сбора надосадочной жидкости (плазма крови, обогащённая белыми клетками крови).

### *Методы биохимических исследований*

Для оценки состояния системы синтеза оксида азота определяли величины биохимических показателей плазмы крови, характеризующих интенсивность обмена L-аргинина по двум альтернативным путям метаболизма (неокислительному аргиназному и окислительному NO-синтазному).

Интенсивность неокислительного метаболизма оценивали, определяя активность аргиназы (Arg, нмоль/мин мг белка) и содержание мочевины (нмоль / мг белка), образующейся при работе этого фермента. Интенсивность окислительной деградации аргинина, при которой синтезируется оксид азота *de novo* оценивали по активности различных изоферментов NO-синтаз – кальций-зависимой конститутивной (определялась суммарная активность eNOS + nNOS = cNOS, пмоль/мин мг белка) и кальций-независимой индуцибельной (iNOS, пмоль/мин мг белка), а также по уровню окисленных стабильных метаболитов оксида азота – нитрит- (NO<sub>2</sub> (-), пмоль/мг белка) и нитрат- (NO<sub>3</sub> (-), нмоль/мг белка) анионов.

Оценивали также интенсивность реутилизации нитрат-анионов для неокислительного ресинтеза оксида азота, определяя НАДФ-зависимую нитратредуктазную активность (нитратредуктаза, нмоль / мин мг белка).

Используя первичные экспериментальные данные, рассчитывали величины некоторых их соотношений, а именно:

- долю содержания нитрит-аниона ( $\%NO_2(-)$ , %) в суммарном пуле стабильных метаболитов оксида азота по формуле:

$$\% NO_2 = (NO_2^{2-}) \times 100 / (NO_2^{2-}) + (NO_3^{3-});$$

- индекс оксигенации (ИО) (в у.е.) по формуле:

$$ИО = (NO_2^{2-}) \times 100 / (NO_3^{3-}) + (\text{мочевина}),$$

где  $(NO_2^{2-})$ ,  $(NO_3^{3-})$ , (мочевина) - содержание соответствующих соединений в плазме крови;

- долю активности cNOS ( $\% cNOS$ , %) в суммарной активности NO-синтаз (iNOS + cNOS) по формуле:

$$\% cNOS = cNOS \cdot 100\% / \text{суммарная активность NOS};$$

- величину соотношения активностей неокислительного (аргиназного) и разных путей окислительного (NO-синтазного) метаболизма аргинина через величину соотношения активностей аргиназы и суммарной NOS (активность аргиназы / суммарная активность NOS, у.е.);

- величину соотношения различных путей (кальций-независимого индуцибельного и кальций-зависимого конститутивного) окислительного *de novo* и неокислительного восстановительного (реутилизационного) путей синтеза оксида азота, определяя величину соотношения активностей ферментов этих различных путей синтеза оксида азота (активность нитратредуктазы / суммарная активность NOS, усл.ед., активность нитратредуктазы / активность iNOS, у.е. и активность нитратредуктазы / активность cNOS, у.е.).

*Определение суммарной активности NO-синтаз (cNOS+iNOS).*

Для определения суммарной активности NO-синтаз в плазме крови (cNOS+iNOS, пмоль/мин на мг белка) брали аликвоты проб, которые содержали 500-1000 мкг белка и инкубировали на протяжении 60 мин при 37°C в общем объеме 1 мл субстратной смеси (pH 7,0) следующего состава (мкмоль/мл):  $KH_2PO_4$  (ч.д.а.) - 50,  $MgCl_2$  (ч.д.а.) - 1,  $CaCl_2$  (ч.д.а.) - 2, НАДФН ("Sigma", США) - 1, L-аргинин (ч.д.а.) - 2.

Реакцию останавливали, прибавляя 0,3 мл 2N  $HClO_4$  (ч.д.а.). Контролем были пробы, которые содержат полную субстратную смесь и предварительно денатурированный 2 N  $HClO_4$  белок.

Смесь центрифугировали при 3500 об./мин на протяжении 10 мин и в надосадочной безбелковой смеси определяли содержимое L-цитруллина высокоспецифическим методом по цветной реакции с антипирином.

Чувствительность метода - 0,2 мкг L-цитруллина в 1 мл, благодаря чему он может использоваться для исследования активности NO-синтаз, заменяя общепотребляемый радиоактивный метод с использованием радиоактивного L-аргинина.

*Определение активности индуцибельной iNOS.*

Для определения индуцибельной NOS (пмоль/мин мг белка) использовали методику определения, аналогичную предыдущей, но с некоторыми отличиями: для определения активности  $Ca^{2+}$ -независимой NOS в инкубационную смесь вместо  $CaCl_2$  добавляли 2 мкмоль ЕДТА.

*Расчет активности конститутивной cNOS.*

Активность cNOS (пмоль/мин мг белка) в плазме крови подсчитывали, отнимая от суммарной активности NOS (eNOS+nNOS) активность iNOS.

Активность ферментов выражали в пикомолях новообразовавшегося L-цитруллина за 1 минуту в расчете на 1 миллиграмм общего белка в исследуемой пробе.

*Определение общей нитратредуктазной активности.*

Инкубационную смесь (1 мл), содержащую в фосфатном буфере (рН 7,0) субстрат ( $\text{NO}_3^-$ ), кофактор (НАДН) и аликвоту плазмы крови инкубировали при  $37^\circ\text{C}$  в течение 60 мин после чего останавливали реакцию, прибавляя 0,3 мл 2N  $\text{HClO}_4$ . После центрифугирования (3500 об./мин в течение 10 мин) для удаления осадка белка в безбелковой надосадочной фракции определяли содержание остаточного нитрат-аниона, как описано выше.

*Определение активности аргиназы.*

Базальную аргиназную активность определяли методом [7], основанным на образовании мочевины в инкубационной смеси (1 мл), которая содержала L-аргинин и аликвоты проб в трис- $\text{HCl}$  ("Calbiochem") буфере (рН=8,0).

Инкубацию проводили при  $37^\circ\text{C}$  в течение 60 мин, реакцию останавливали, прибавляя 0,3 мл 2N  $\text{HClO}_4$ .

Осадок удаляли центрифугированием и в надосадочной жидкости определяли содержащее мочевины (нмоль/мг белка), которая образовалась в плазме крови.

*Определение содержания цитрулина.*

Цитруллин определяли высокочувствительным методом [8]. Безбелковые аликвоты проб смешивали с 2 мл реагента (1 мл 59 мМ диацетилмонооксиму («Sigma» США) + 1 мл 32 мМ антипирина («Sigma» США) + 55 мкМ сульфата железа (2) в 6 N  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ), кипятили на протяжении 15 мин на водяной бане, после охлаждения определяли величину экстинкции при 456 нм. Количество цитрулина определяли с помощью калибровочного графика с использованием L-цитрулина (х.ч.).

*Определение содержания  $\text{NO}_2$ .*

Количество нитрит-аниона определяли в безбелковых аликвотах плазмы крови в колориметрической реакции с помощью реактива Грисса методом Грина [9]. Реактив Грисса готовили, смешивая равные части 0,1 % водного раствора нафтилэтилендиаминдигидрохлорида ("Sigma", США) с 1% раствором сульфаниламина ("Sigma", США) в 5 %  $\text{H}_3\text{PO}_4$  (ч.д.а.) непосредственно перед определением. Количество  $\text{NO}_2$  – определяли с помощью калибровочной кривой, построенной с использованием  $\text{NaNO}_2$  (х.ч.).

*Определение содержания  $\text{NO}_3^-$ .*

Количество нитрат-аниона ( $\text{NO}_3^-$ , нмоль/мг белка) определяли бруциновым методом в безбелковых аликвотах проб спектрофотометрическим методом [10].

Аликвоты проб инкубировали с бруциновым реактивом при  $100^\circ\text{C}$  в течении 10 мин после чего охлаждали и определяли величину экстинкции при 405 нм. Бруциновый реактив готовили путем растворения 60 мг бруцина ("Sigma", США) в 100 мл 50 % серной кислоты (х.ч.). Количество  $\text{NO}_3^-$  определяли с помощью калибровочной кривой, построенной с использованием  $\text{NaNO}_3$  (х.ч.).

*Определение содержания мочевины.*

Содержание мочевины (нмоль/мг белка) в плазме крови определяли колориметрическим методом в безбелковых растворах с помощью реактивов фирмы «Филисит-Диагностика», г. Днепропетровск, Украина. К смеси (1:1) растворов диацетилмонооксида и смесь тиосемикарбазида прибавляли 0,01 мл безбелковой пробы. Полученную смесь выдерживали в течение 10 мин на кипящей водяной бане, быстро охлаждали и фотометрировали при 500 нм. Концентрацию мочевины рассчитывали, используя оптическую плотность калибровочной пробы.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета «Статистика 5,5». Достоверность различий исследуемых показателей до и после КВЧ-воздействия определялась с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

Результаты настоящего исследования позволили установить, что после 10-тикратного КВЧ-воздействия происходили изменения интенсивности окислительной деградации аргинина. Так, показано (табл. 1), что после КВЧ-воздействия возросло содержание в плазме крови конститутивной кальций-зависимой NO-синтазы на 325 % ( $p \leq 0,05$ ) и суммарной NOS на 252 % ( $p \leq 0,05$ ) соответственно.

Окислительный NO-синтазный путь метаболизма L-аргинина оценивали по активности как кальций-зависимой конститутивной NOS, так и активности кальций-независимой iNOS, которые синтезируют оксид азота *de novo* в клетках крови, окисляя L-аргинин при наличии его в достаточных количествах, а также при наличии достаточных количеств многочисленных кофакторов – НАДФН, ФАД, ФМН, тетрагидробиоптерина (BH4). Показано, что после 10-тикратного КВЧ-воздействия активность индуцибельной кальций-независимой NO-синтазы (iNOS) незначительно снизилась и составила 94 % от исходного уровня.

Об изменениях интенсивности неокислительного ресинтеза оксида азота судили по изменениям активности нитратредуктазы и по содержанию циркулирующих окисленных стабильных метаболитов оксида азота – нитрит- ( $\text{NO}_2^-$ ) и нитрат ( $\text{NO}_3^-$ )-анионов. Активность нитратредуктазы после 10-тикратного КВЧ-воздействия не изменялась. Наряду с этим, наблюдалось достоверное снижение циркулирующих пулов нитрит- и нитрат-анионов на 35 и 53 % ( $p \leq 0,05$ ) соответственно (табл.1).

Интенсивность неокислительного метаболизма L-аргинина под влиянием курсового мм-воздействия определяли по содержанию в плазме аргиназы и мочевины, образующейся при работе этого фермента. Статистически значимых различий после КВЧ-воздействия этих показателей не наблюдали (табл. 1).

Результаты настоящего исследования указывают на то, что ЭМИ КВЧ значительно и избирательно повышает окислительный метаболизм аргинина, приводящий к синтезу оксида азота за счёт высокоспецифической активации его окислительного конститутивного ( $\text{Ca}^{2+}$ -зависимого) *de novo* синтеза. В пользу этого свидетельствует достоверное увеличение активности cNOS (на 425%,  $p \leq 0,05$ ) при отсутствии достоверных изменений в активностях других ферментов, как синтеза

NO (iNOS, нитратредуктаза), так и конкурирующего с обеими NO-синтазами за общий субстрат (L-аргинин) неокислительного метаболизма последнего (аргиназа) (табл. 1).

**Таблица 1.**  
**Значения биохимических показателей в плазме крови волонтеров до и после 10-тикратного КВЧ-воздействия ( $M \pm m$ )**

Показатели	До КВЧ-воздействия (n=14)	После 10-ти сеансов КВЧ-воздействия (n=14)
cNOS, пмоль/мин/мг белка	49,81±10,82	211,95±69,07 p≤0,05
iNOS, пмоль/мин/мг белка	14,01±4,27	13,18±4,78
Суммарная NOS (cNOS+iNOS), пмоль/мин/мг белка	63,83±13,8	225,13±67,11 p≤0,05
Нитрит-анион, пмоль/мг белка	268,8±68,7	176,47±42,3 p≤0,05
Нитрат-анион, пмоль/мг белка	8,1±2,46	3,85±0,98 p≤0,05
Мочевина, нмоль/мг белка.	57,79±8,89	59,05±7,87
Аргиназа, пмоль/мин/мг белка	1,08±0,35	0,87±0,31
Редуктаза, нмоль/мин/мг белка	1,95±0,7	1,79±0,39
% нитрита	2,58±0,69	1,46±0,56
% cNOS	78,02±4,35	92,2±4,6 p≤0,05
Аргиназа/NOS, усл.ед.	17,81±7,02	4,16±1,92 p≤0,05
Редуктаза/NOS, усл.ед.	32,58±15,3	8,96±4,3 p≤0,05

*Примечание:* p≤0,05 – достоверность различий по критерию Манна-Уитни биохимических показателей до и после 10-тикратного КВЧ-воздействия.

Следовательно, в механизмах биологического действия низкоинтенсивного ЭМИ КВЧ большую роль играет изменение активности NOS и концентрации NO. Полученные данные согласуются с литературными, в которых показана значительная роль NO в механизмах действия ЭМИ разных диапазонов на микроциркуляцию крови. В частности, исследование [11] указывает на то, что у крыс с генетической гипертонией при действии постоянных магнитных полей (ПМП) (5 мТ) в течение 12 недель на фоне снижения кровяного давления происходило уменьшение концентрации метаболитов NO, ангиотензина II и альдостерона. Воздействие ПМП 5 мТ в течение 6 недель существенно уменьшило

концентрацию метаболитов NO на 73,2%. В то же время, действие ПМП 1 мТ не оказывало влияние на уровень метаболитов NO в крови. В исследовании [11] показано, что ПМП (180 мТ) повысило гипотензивное действие нитроглицерина и вызвало дальнейшее увеличение метаболитов NO в течение 6-й – 8-й недели воздействия по сравнению с крысами, которые также получили нитроглицерин, но подвергались мнимому воздействию ПМП. Необходимо отметить, что действие ПМП (без нитроглицерина) не вызывало никакого изменения в концентрации метаболитов NO. Следовательно, синергическое действие ПМП и препарата связано с изменением метаболизма NO.

В то же время, у крыс с гипотензией, вызванной резерпином, не наблюдалось каких-либо изменений в концентрации метаболитов NO при воздействии ПМП (10 и 25 мТ) [12]. В другом эксперименте [13] на кроликах при фармакологически измененном тоне сосудов и кровяном давлении действие ПМП (5,5 мТ в течение 30 минут) носило двухфазный характер. Авторы предположили, что в основе механизмов биологического действия ПМП могут быть  $Ca^{2+}$ -зависимые биохимические процессы. Из вышеприведенных данных можно заключить, что в основе механизма действия ПМП на микроциркуляцию лежит их возможность влиять на NO-зависимые вазотропные процессы.

Переменные магнитные поля (ПМП) также влияют на синтез NO в организме. Так, показано [11], что при воздействии в течение 1 часа импульсным электромагнитным полем (0,1 Гц) наблюдается увеличение активности NOS в мозжечке. В то же время в ткани мозжечка через 30 минут воздействия ПМП (65 мТ, частота 10 кГц) синтез NO и цГМФ увеличивался на протяжении всего времени воздействия, а максимальная концентрация NO была зарегистрирована через 20 минут после прекращения воздействия [14]. Применение ингибиторов NO и цГМФ приводило к аннулированию эффектов воздействия. У мышей с бактериальным стрессом показано [14], что воздействие ЭМИ (0,1 мТ, 60 Гц) в течение 5,5 часов увеличило генерацию NO за счет роста активности iNOS.

Особого внимания заслуживают результаты исследований действия ЭМИ КВЧ, в которых показана возможность участия данного физического фактора в регуляции сосудистого тонуса и системной гемодинамики за счет изменения активности нитрооксидергической системы организма [3].

Обсуждая результаты, полученные в настоящем исследовании нельзя исключить возможность взаимодействия КВЧ-волн с NO-синтазами. Результатом подобного взаимодействия может являться ускорение внутримолекулярного переноса электронов с FAD на FMN и с FMN на оксидазный домен [15], что приводит к увеличению скорости катализа. Кроме того, возможно взаимодействие КВЧ-излучения с гемом NO-синтазы и/или гуанилатциклазы – главной мишенью эндогенного оксида азота, приводящее к переходу его в высокоспиновое состояние, что сопровождается увеличением сродства NO-синтазы к L-аргинину и повышению активности фермента. Результаты наших исследований не исключают возможности активации фермента за счёт увеличения содержания кофакторов при действии ЭМИ КВЧ, но не субстрата (аргинина) из-за увеличения аргиназной его деградации.

Кроме того, существует ряд белков, которые взаимодействуют с eNOS и регулируют ее активность. Так, белок Hsp 90 оказывает положительное влияние на активность eNOS [16]. Его взаимодействие с eNOS стимулируется гуморальными (ГТ) и физическими факторами (напряжение сдвига) и ведет, в конечном итоге, к увеличению продукции оксида азота [17]. G-связанный белок и порин (потенциал-зависимый анионный канал) могут взаимодействовать с eNOS [18]. Их взаимодействие с eNOS потенцируется ионами внутриклеточного  $Ca^{2+}$  и приводит к активации eNOS.

Достоверное снижение циркулирующих пулов нитрат-анионов (на 53 %,  $p \leq 0,05$ ) указывает на возможное ингибирование при действии ЭМИ КВЧ образования токсичного пероксинитрита (путём соединения оксида азота и супероксид-аниона), при спонтанной нерадикальной дегградации которого и образуется нитрат-анион. Менее выраженное (на 35%), но достоверное снижение циркулирующих пулов нитрит-аниона предполагает возможность усиления нитритредуктазной активности при действии ЭМИ КВЧ. Можно заключить, что 10-тикратное низкоинтенсивное мм-воздействие приводит к оптимизации функциональной активности системы синтеза оксида азота за счет использования циркулирующих пулов нитрит-аниона в крови в оксид азота, что является более логичным с физиологической точки зрения.

Подобная возможность синтеза NO не только из L-аргинина, но также из нитритных и нитратных ионов названа «безотходным воспроизводством этого физиологически активного соединения» [19] и, по-праву, является одним из механизмов экономного использования источника NO, каким является L-аргинин и поддержания NO в пределах физиологической нормы. Особенностью данного биохимического пути превращения NO в организме млекопитающих является непосредственное участие в этом процессе гемсодержащих белков, находящихся в дезокси-форме [20, 21], таких как дезоксигемоглобин [22] и миоглобин [23].

## ВЫВОД

Полученные в настоящем исследовании данные позволили констатировать не только важную роль оксида азота в реализации эффектов ЭМИ КВЧ, но и выделить специфику иерархической организации отдельных элементов данной системы, заключающейся в доминировании окислительного  $Ca^{2+}$ -зависимого конститутивного *de novo* синтеза NO при участии конститутивной NO-синтазы.

Таким образом, настоящее исследование не только подтверждает литературные данные, но и значительно дополняет их сведениями о том, что одним из возможных механизмов действия мм-излучения на микрогемодинамику является изменения активности системы синтеза оксида азота.

## Список литературы

1. Использование глубинной интегральной радиотермометрии для оценки изменения микроциркуляции при КВЧ-терапии у больных с деформирующим артрозом тазобедренного сустава и болезнью Переса / Н. Б. Капустина, А. В. Корнаухова, А. Г. Полякова [и др.] // Вестник



- Нижегородского государственного университета им. Н. И. Лобачевского. – 2001. – № 2(4). – С. 46–52.
2. Бурлакова Е. Б. Особенности действия сверхмалых доз биологически активных веществ и физических факторов низкой интенсивности / Е. Б. Бурлакова // Российский химический журнал. – 1999. – Т.43, № 5. – С. 3–11.
  3. Механизм действия терагерцовых волн на частотах оксида азота с физиологической точки зрения / В.Ф. Киричук [и др.] // Миллиметровые волны в биологии и медицине. – 2009. – №1/2. – С.47–54.
  4. Бецкий О.В. Механизм воздействия низкоинтенсивных миллиметровых волн на биологические объекты (биофизический подход) / О.В. Бецкий // Миллиметровые волны в биологии и медицине. – М., 1997. – С. 135–137.
  5. Чуян, Е. Н. Влияние низкоинтенсивного электромагнитного излучения крайне высокой частоты на процессы микроциркуляции [Текст] / Е.Н. Чуян, Н.С. Трибрат // Ученые записки Таврического нац. ун-та им. В. И. Вернадского. Серия «Биология, химия». – 2008. – Т. 21(60), № 1. – С. 156–168.
  6. Мачерет Е.Л. Руководство по рефлексотерапии / Е.Л. Мачерет, И.З. Самосюк. – Киев: Вища шк., 1982. – 302 с.
  7. Вивчення впливу аргініну на активність ази ендотелію аорти щура // О.М. Харламова [та інш.] // Фізіол. журнал. – 2002. – № 2. – С. 80.
  8. Green, L.L. Analysis of nitrate, nitrite and [+5N] nitrate in biological fluids // L.L. Green, D.A. Wagner, J. Glogowski // Anal. Biochem. – 1982. – Vol. 126, № 1. – P.131-138.
  9. Boyde, J.R. Optimization of conditions for the colorimetric determination of citrulline, using diacetyl monoxime / J.R. Boyde, M. Rahmotullah // Anal. Biochem. – 1980. – № 107. – P. 424–431.
  10. Вплив малих доз радіації на судинну реактивність та окисний метаболізм кисню і азоту в серцево-судинній системі / М.М. Ткаченко [та інш.] // Журнал АМН України. – 2007. – Т. 13, № 1. – С. 20–31.
  11. Okano H. Decreased plasma levels of nitric oxide metabolites, angiotensin II and aldosterone in spontaneously hypertensive rats exposed to 5 mT static magnetic field / H. Okano, H. Masuda, C. Ohkubo // Bioelectromagnetics. – 2005. – №26. – P. 161–172.
  12. Okano H. Effects of 25 mT static magnetic field on blood pressure in reserpine-induced hypotensive wistar-kyoto rats / H. Okano, H. Masuda, C. Ohkubo // Bioelectromagnetics. – 2005. – №26. – P. 36–48.
  13. Okano H. Elevated plasma nitric oxide metabolites in hypertension: Synergistic vasodepressor effects of a static magnetic field and nicardipine in spontaneously hypertensive rats / H.Okano, C.Ohkubo // Clinical Hemorheology and Microcirculation. – 2006. – №34. – P. 303–308.
  14. Muira M. Non-thermal vasodilatation by radio frequency burst-type electromagnetic field radiation in the frog / M. Muira, J. Okada // J. Physiol. – 1991. – № 435. – P. 257–273.
  15. Горреи, А.К.Ф. Универсальная и комплексная энзимология синтазы оксида азота. / А.К.Ф. Горреи, Б. Майер // Биохимия. – 1998. - Т. 63, №7. – С. 870 - 880.
  16. Pritchard, K.A. Heat shock protein 90 mediates the balance of nitric oxide and superoxide anion from endothelial nitric oxide synthase / K.A. Pritchard, A.W. Ackerman, E.R. Gross // J. Biol. Chem. – 2001. – Vol. 276. – P. 17621-17624.
  17. Garcia-Gardena, G. Dynamic activation of endothelial nitric oxide synthases by Hsp 90 / G. Garcia-Gardena, R. Fan, V. Shah et.al. // Nature. – 1998. – V.392. – P. 821– 824.
  18. Sun J. Functional interaction of endothelial nitric oxide synthase with a voltage-dependent anion channel / J. Sun, J.K. Liao // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2002. - V.99. - P. 13108-13113.
  19. Реутов, В.П. Оксид азота (NO) и цикл NO в миокарде: молекулярные, биохимические и физиологические аспекты / В. П. Реутов, В. Е. Охотин, А. В. Шуклин и др. // Успехи физиол. наук. – 2007. – Т. 38, № 4. – С. 39–58.
  20. Реутов В.П. Проблема оксида азота в биологии и медицине и принцип цикличности: ретроспективный анализ идей принципов и концепций. / В.П. Реутов, Е.Г. Сорокина, Н.С. Косицын, В.Е. Охотин // М.: Едиториал УРСС, 2003. 96 с.
  21. Реутов В.П. Цикл оксида азота в организме млекопитающих и принцип цикличности / В.П. Реутов // Биохимия. – 2002. – Т.67. №3. – С. 353-376.
  22. Генерация оксида азота при окислении ферро-формы гемоглобина нитритом / И.И. Степура [и др.] // Биохимия. – 1997. – Т. 62, № 9. – С. 1122–1129.

23. Стародуб, Н.Ф. Миоглобин: структура, свойства, синтез биологическая роль. / Н.Ф. Стародуб, В.Н. Коробов, В.И. Назаренко // Киев: Наук. Думка, 1992. 284 с.

**Раваєва М.Ю. Зміна активності системи синтезу оксиду азоту під дією низькоінтенсивного міліметрового випромінювання / М.Ю. Раваєва, О.М. Чуян // Вчені записки Таврійського національного університету ім. В.І. Вернадського. Серія „Біологія, хімія”. – 2011. – Т. 24 (63), № 4. – С. 201-210.**

У статті розглядається вплив низькоінтенсивного міліметрового випромінювання на систему синтезу оксиду азоту. Встановлено, що цей фізичний чинник значно підвищує окислювальний метаболізм аргініну, що призводить до синтезу оксиду азоту за рахунок високоспецифічної активації його окислювального конститутивного ( $Ca^{2+}$ -залежного) *de novo* синтезу.

**Ключові слова:** низькоінтенсивне міліметрове випромінювання, система синтезу оксиду азоту.

**Ravaeva M.Yu. Change of activity system of synthesis nitrogen oxide under action of low-power millimeter waves / M.Yu. Ravaeva, E.N. Chuyan // Scientific Notes of Taurida V.I. Vernadsky National University. – Series: Biology, chemistry. – 2011. – Vol. 24 (63), No 4. – P. 201-210.**

In the article influence of low-power millimeter waves is examined on the system of synthesis of oxide of nitrogen. It is set that this physical factor promotes oxidizing metabolism of arginine, resulting in the synthesis of oxide of nitrogen due to the high-specific activating his oxidizing constitutive *de novo* synthesis, considerably.

**Keywords:** low-power millimeter waves, system of synthesis nitrogen oxide.

*Поступила в редакцію 18.11.2011 г.*