## Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

**ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО**

На правах рукопису

**САДЛЯК ОКСАНА ВОЛОДИМИРІВНА**

УДК 616-056.3-039.54-036.12: 616.155 32]-085.274-

**ЛІМФОЦИТОПОСЕРЕДКОВАНІ МЕХАНІЗМИ ЗА УМОВ ХРОНІЧНОЇ ГІПЕРІМУНОКОМПЛЕКСЕМІЇ ТА ВПЛИВ**

**НА НИХ КОРВІТИНУ В ЕКСПЕРИМЕНТІ**

14.03.04 – патологічна фізіологія

Дисертація

на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Науковий керівник

доктор медичних наук, професор

Чоп'як Валентина Володимирівна

Львів – 2008

**ЗМІСТ**

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ……………………………………………………5**

**ВСТУП ………………………………………………………………………......8**

**РОЗДІЛ І. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ……………………………………...........15**

**НАУКОВІ ВІДОМОСТІ ПРО ОСНОВНІ ЛАНКИ ПАТОГЕНЕЗУ ХРОНІЧНОЇ ГІПЕРІМУНОКОМПЛЕКСЕМІЇ. РОЛЬ МЕТАБОЛІЗМУ L-АРГІНІНУ В ЛІМФОЦИТАРНО-ЕНДОТЕЛІАЛЬНИХ ВЗАЄМО-ДІЯХ**

1.1. Хронічний гіперімунокомплексний процес: клітинні основи та механізми розвитку………………………………………………………..............................15

1.2. Роль лімфоцитів в механізмі розвитку імунокомплексних реакцій …….19

1.3.Фізіологічні та патологічні ефекти оксиду азоту в імунокомпетентних та ендотеліальних клітинах………………………...................................................24

1.3.1. Регуляторна і дисрегуляторна роль оксиду азоту в імунокомпетентних клітинах при імунних та запальних процесах ………………………………...24

1.3.2. Ендотелій, як регулятор імунних та запальних процесів, опосередкованих системою L-аргініну ………………………………………..29

1.4. Фармакологічні ефекти біофлавоноїдів в імунних та запальних процесах ………………………………….............................................................................35

**РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ…………………….40**

2.1.Об'єкти, етапи та умови проведення експерименту ………………………40

2.2.Методи дослідження ………………………………………………………..43

2.2.1. Визначення циркулюючих імунних комплексів у сироватці крові …...43

2.2.2. Визначення комплементарної активності сироватки крові…………….44

2.2.3. Виділення лімфоцитів ……………………………………………………45

2.2.4 Виділення ендотеліоцитів ………………………………………………...45

2.2.5. Визначення активності NО-синтаз ……………………………………...45

2.2.6. Визначення активності сумарної конститутивної (Са2+-залежної)

NО-синтази (сNОS) ……………………………………………………………..46

2.2.7. Визначення активності індуцибельної (Са2+ незалежної) NО-синтази (iNOS) ……………………………………………………………………………46

2.2.8. Визначення вмісту нітрит-аніону (NO2-) ……………………………….46

2.2.9. Визначення вмісту нітрат-аніону (NO3-) ……………………………….47

2.2.10. Визначення вмісту нітрозоглутатіону (GSNO) ……………………….47

2.2.11. Визначення активності аргінази ……………………………………….48

2.2.12. Визначення вмісту сечовини …………………………………………...48

2.2.13. Визначення вмісту білка за Бредфордом ……………………………...49

2.3. Електронно-мікроскопічні дослідження ………………………………….49

2.3.1. Забір аорти і проведення електронної мікроскопії …………………….49

2.3.2. Забір лімфоцитів і проведення електронної мікроскопії ………………50

2.4. Характеристика ключових механізмів біологічної дії досліджуваного середника ………………………………………………………………………...50

2.5. Статистична обробка результатів …………………………………………51

**РОЗДІЛ 3. ХРОНІЧНИЙ ГІПЕРІМУНОКОМПЛЕКСНИЙ ПРОЦЕС:**

**ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗНИКІВ NO-СИНТАЗНОЇ І АРГІНАЗНОЇ АКТИВНОСТІ В ЛІМФОЦИТАХ ТА ЕНДОТЕЛІОЦИТАХ БІЛИХ ЩУРІВ, ВПЛИВ КОРВІТИНУ НА ЦІ ПОКАЗНИКИ В УМОВАХ IN VITRO ………………….......................................................................................53**

3.1. Особливості NO-залежних процесів у лімфоцитах і ендотеліоцитах тварин за умов норми та хронічної гіперімунокомплексемії, вплив корвітину на ці показники в умовах in vitro ………………………………………………54

3.2. Особливості синтезу аргіназної активності оксиду азоту у лімфоцитах і ендотеліоцитах тварин за умов норми та ХГІК, вплив корвітину на ці показники в умовах in vitro …………………………………………………….67

**РОЗДІЛ 4. ХАРАКТЕРИСТИКА ОСОБЛИВОСТЕЙ МЕТАБОЛІЗМУ**

**L-АРГІНІНУ В ЛІМФОЦИТАХ, ЕНДОТЕЛІОЦИТАХ І СИРОВАТЦІ ТВАРИН ПРИ ХРОНІЧНОМУ ГІПЕРІМУНОКОМПЛЕКСНОМУ ПРОЦЕСІ ТА ВПЛИВ КОРВІТИНУ НА ЦІ ОСОБЛИВОСТІ В УМОВАХ IN VIVO. ............................................................................................74**

4.1. Характеристика імунного статусу інтактних тварин та тварин із змодельованою хронічною гіперімунокомплексемією на тлі введення їм корвітину 76

4.2. Дослідження показників синтазного шляху метаболізму оксиду азоту в лімфоцитах і ендотеліоцитах білих щурів за умов норми, хронічної гіперімунокомплексемії та корекції корвітином ...............................................81

4.3. Дослідження показників аргіназного шляху метаболізму оксиду азоту в лімфоцитах і ендотеліоцитах білих щурів за умов норми, хронічної гіперімунокомплексемії та корекції корвітином ... 88

**РОЗДІЛ 5. УЛЬТРАСТРУКТУРНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЛІМФО-ЦИТІВ І ЕНДОТЕЛІОЦИТІВ ЧЕРЕВНОЇ АОРТИ БІЛИХ ЩУРІВ В НОРМІ, ПРИ ХРОНІЧНІЙ ГІПЕРІМУНОКОМПЛЕКСЕМІЇ ТА ЗА УМОВ ЗАСТОСУВАННЯ КОРВІТИНУ .......................................................94**

5.1. Ультраструктурна характеристика лімфоцитів білих щурів у нормі, при хронічній гіперімунокомплексемії та за умов застосування корвітину ….....94

5.2. Ультраструктурна характеристика ендотеліоцитів черевного відділу аорти білих щурів в нормі, при хронічній гіперімунокомплексемії та за умов застосування корвітину ………………………………………………………100

**РОЗДІЛ 6. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ...............................................................................................................................116**

**ВИСНОВКИ …………………………………………………………………..135**

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ………………………………….137**

**ДОДАТКИ …………………………………………………………………….166**

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ,

СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

**АГ – антиген**

**АТ – антитіло**

**АФК – активні форми кисню**

**ІД – імунодефіцит**

**ІК – імунні комплекси**

**ІХС – ішемічна хвороба серця**

**ЛПС – ліпополісахарид**

**ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності**

**НК – натуральні кіллери**

**ПМЯЛ – поліморфоядерні лейкоцити**

**ПОЛ – перекисне окислення ліпідів**

**Тh – Т-хелпери (помічники) лімфоцити**

**Т4 – Т- цитотоксичні лімфоцити**

**ХГІК – хронічна гіперімунокомплексемія**

**цАМФ – циклічний аденінмонофосфат**

**цГМФ – циклічний гуанінмонофосфат**

**ЦІК – циркулюючі імунні комплекси**

**В – бурсозалежні лімфоцити**

**CD – кластер диференціації**

**СD40 – трансмембранний білок**

**CD40sL – вивільнений розчинний ліганд трансмембранного білка**

**СН50 – комплементарна акивність за 50% гемолізом**

**С5а – фрагмент С5 компонента комплементу**

**С3b – фрагмент С3b компонента комплементу**

**CR1 – рецептор до комплементу типу 1**

**ELAM – 1 (endotelial leukocyte adhesion molecule) - ендотеліально-лейкоцитарна адгезивна молекула**

**DR – другий клас локусу HLA - cистеми**

**FNTα – фактор некрозу пухлин α**

**Fas – (CD95) – мембранний клітинний рецептор**

**Fab – антитілобудуючий фрагмент Ig**

**Fc – (fragment crystalline) – фрагмент молекули імуноглобуліну**

**FcγRI (CD64) – рецептор для IgG**

**FcγRII (CD32) – рецептор для IgG**

**FcγRIII (CD16) – рецептор для IgG**

**GSNO – нітрозоглутатіон**

**HLA – людська лейкоцитарна система антигенів**

**НSP60 – білок теплового шоку 60**

**IL – інтерлейкіни**

**INF – інтерферон**

**Н202 – пероксид водню**

**Ig – імуноглобулін**

**ІСАМ – (intracellular adhesion molecule) - молекула міжклітинної адгезії**

**LFA-1 (lymphocite function-assotiated antigen) - антиген, пов'язаний із функцією лімфоцитів**

**NF-кВ – нуклеотидний фактор-кВ**

**NK – натуральні кілери**

**NO2–  нітрит аніон**

**NO3–  нітрат аніон**

**сNOS - конститутивна NO-синтаза**

**еNOS – ендотеліальна NO-синтаза**

**іNOS – індуцибельна NO-синтаза**

**nNOS – нейрональна NO-синтаза**

**NO – оксид азоту**

**О2– – супероксид аніон-радикал**

**ОН – гідроксил-радикал**

**PAR- 2 – (proteinase-activated receptor-2) – рецептор, активований протеїназами**

**РКС – протеїнкіназа С**

**PLD – фосфоліпаза D**

**RANTES (regulation on activation normal T-cell ecspresed and secretead) - регуляція активації, експресії і секреції нормальних Т-клітин**

VCAM – (vascular cell adhesion molecule) – адгезивна молекула судинних клітин

# ВСТУП

**Актуальність теми.** У структурі алергічних захворювань, імунокомплексне ушкодження тканин розцінюється як провідна патогенетична ланка розвитку багатьох захворювань [199, 220]. Відомо, що гіперімунокомплексемія у клінічній практиці супроводжує ряд інфекційних, запальних, онкологічних та системних захворювань і може бути підґрунтям для формування імунодефіцитних та автоімунних синдромів [119, 136, 207, 253]. Патогенетичні механізми розвитку цієї патології, крім ушкодження судин та внутрішніх органів, також супроводжуються продукцією структурно-неповноцінних антитіл, послабленням функцій системи фагоцитів та зниженою активністю дезорієнтованих імунними комплексами лімфоцитів [71, 162]. Проведені наукові дослідження останнього часу засвідчують, що процеси утворення та відкладання імунних комплексів (ІК), а відтак і формування гіперімунокомплексного захворювання, залежать від рівня оксиду азоту (NO) в організмі та індукції активних форм кисню [200]. Патогенетичну основу токсичної дії оксиду азоту, за цих умов, складає його спряжена реакція із супероксид-аніон радикалом, результатом якої є утворення пероксинітриту, а посилення некомпенсованої генерації вільних радикалів призводить до руйнування клітинних компонентів, розвитку метаболічно-імунної дизадаптації та формування тяжких системних патологій [62, 84, 225, 244]. Тому імунорегуляторна роль оксиду азоту в імунокомплексних процесах та її вплив на міжклітинну кооперацію ефекторних і мішеневих клітин, за цих умов, стала об’єктом для більш ґрунтовного вивчення участі NO-залежних механізмів у розвитку лімфоцитарно-ендотеліальних взаємодій за умов хронічної гіперімунокомплексемії [258]. Проте слід відзначити, що оксид азоту, субстратом для якого є амінокислота – L-аргінін, не обмежений лише синтазним шляхом метаболізму. Обмін L-аргініну здійснюється, як мінімум, двома шляхами: окисним – (NO-синтазним) і неокисним (аргіназним), що значно розширює розуміння ролі L-аргініну в організмі [19, 123, 161]. Зміни в метаболізмі L-аргініну, особливо при інгібування його NO-синтазного шляху, можуть зумовити суттєві порушення у генетично обумовлених функціях імунокомпетентних клітин [30, 91, 218, 268].

Отже, на сьогоднішній день простої і однозначної картини впливу метаболізму L-аргініну на імунну систему немає. Тому розуміння та оцінка ролі цих механізмів взаємозв`язку за умов хронічної гіперімунокомплексемії матиме важливе значення у вивченні пошкодження не тільки в судинній стінці, але і захворювань, пов’язаних з порушенням імунітету, що в подальшому сприятиме пошуку вирішення проблем патогенетичної імунокорекції та профілактики імунокомплексних захворювань. Експериментальні та клінічні дослідження останніх років спонукають до активного пошуку і вивчення нових середників, які володіючи властивостями антиоксидантів і мембранопротекторів, здатні проявляти і селективну дію на популяції та субпопуляції імунокомпетентних клітин, що є особливо актуальним за умов гіперімунокомплексної патології. У плані корекції імунокомплексних захворювань перспективним є застосування біофлавоноїдів [210]. Особливе зацікавлення науковців викликає природний флавоноїд – кверцетин, а саме – його водорозчинна форма – корвітин. Біологічні ефекти цього препарату зумовлені його здатністю до блокування вільнорадикальної ліпопероксидації клітинних мембран, впливом на експресію мРНК індуцибельної NО-синтази, збереженням рівня оксиду азоту та модулюючою дією на його активні метаболіти [54, 87, 185, 189, 237, 264]. Таким чином, з’ясування особливостей NO-синтазного та аргіназного шляхів метаболізму L-аргініну у лімфоцитах і ендотеліоцитах за умов застосування корвітину, дозволить краще зрозуміти основні клініко-патогенетичні закономірності розвитку імунокомплексного процесу, можливості його попередження та адекватної фармакологічної корекції.

**Зв’язок роботи з програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота є фрагментом планової наукової міжкафедральної теми “Імуно-нейтрофільно-ендотеліально-епітеліально залежні механізми в розвитку гіперімунокомплексного синдрому в експерименті і клініці”, яка виконувалась на кафедрах патологічної фізіології, клінічної імунології та алергології, ендоскопії і малоінвазивної хірургії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (№ державної реєстрації 0101U00933), у ході виконання якої проведені дослідження ролі системи L-аргінін-NO-залежних механізмів лімфоцитів та ендотеліоцитів у розвитку ХГІК на моделі хронічної сироваткової хвороби і вивчення впливу на ці механізми водорозчинної форми кверцетину – корвітину. В цих же умовах експерименту вивчено електронно-мікроскопічні зміни у структурі лімфоцитів і ендотеліоцитів та досліджено можливість корекції виявлених функціонально-морфологічних порушень корвітином. Тема дисертації затверджена Проблемною комісією “Патологічна фізіологія та імунологія” 26 cічня 2006 року (протокол № 50).

**Мета роботи.** З’ясувати особливості NO-синтазного та аргіназного шляхів метаболізму L-аргініну у лімфоцитах та ендотеліоцитах за умов хронічної гіперімунокомплексемії та вивчити вплив на ці процеси корвітину.

**Завдання дослідження:**

1. **Дослідити особливості NО-синтазного і аргіназного шляхів метаболізму L-аргініну в лімфоцитах і ендотеліоцитах при їх сумісній інкубації in vitro, в нормі та за умов хронічної гіперімунокомплексемії.**
2. **Дослідити NО-синтазний та аргіназний шляхи метаболізму L-аргініну в лімфоцитах і ендотеліоцитах в нормі та при хронічній гіперімунокомплексемії за умов in vivo.**
3. **Дослідити вміст стабільних метаболітів оксиду азоту – нітрит-аніону, нітрат-аніону і нітрозоглутатіону у лімфоцитах та ендотеліоцитах в нормі та при хронічній гіперімунокомплексемії.**
4. **Вивчити електронномікроскопічні зміни ультраструктури лімфоцитів і ендотеліоцитів в нормі та при хронічній гіперімунокомплексемії.**
5. **Оцінити вплив корвітину на окисний та неокисний шляхи метаболізму L-аргініну у лімфоцитах і ендотеліоцитах в нормі та при хронічній гіперімунокомплексемії (в умовах in vitro та in vivo).**
6. **З’ясувати можливість корекції виявлених морфологічних порушень корвітином.**

*Об’єкт дослідження* – хронічний гіперімунокомплексний процес, відтворений на білих лабораторних щурах-самцях із використанням моделі хронічної сироваткової хвороби.

*Предмет дослідження* – показники метаболізму системи L-аргініну в лімфоцитах та ендотеліоцитах інтактних тварин, тварин з хронічним гіперімунокомплексним процесом та за умов введення цим тваринам корвітину, а також ультраструктура лімфоцитів і ендотеліоцитів щурів до та після корекції корвітином.

*Методи дослідження*: з метою вивчення особливостей функціонально-структурних змін лімфоцитів та ендотеліоцитів за умов хронічної гіперімунокомплексної патології в експерименті були застосовані такі методи: виділення клітин (виділення лімфоцитів – на градієнті щільності фекол-верографіну, виділення ендотеліальних клітин – метод ферментативного диспергування); імунологічний (визначення вмісту ЦІК методом преципітації в ПЕГ, визначення активності системи комлементу); біохімічний (визначення ферментативної активності NO-синтаз – іNOS та сNOS, рівня стабільних метаболітів оксиду азоту – NO2¯ і NO3¯, вмісту нітрозоглутатіону – GSNO та активності аргінази і сечовини); морфологічні (дослідження ультратонкої структури лімфоцитів та ендотеліоцитів методом електронної мікроскопії); математичні (статистичне опрацювання одержаних результатів).

**Наукова новизна одержаних результатів**. Внаслідок проведених експериментальних досліджень вперше виявлено вплив корвітину за умов in vitro на показники метаболізму L-аргініну у лімфоцитах та ендотеліоцитах інтактних і дослідних тварин при їх сумісній інкубації, що проявився його селективним інгібуючим впливом на активність індуцибельної ізоформи NОS (іNOS) та зростанням конститутивної ізоформи NОS (сNOS), як у лімфоцитах, так і в ендотеліоцитах, і зумовило тенденцію до нормалізації всіх показників у цих тест-об’єктах. Уперше на основі отриманих результатів встановлено порушення процесів синтезу оксиду азоту, зокрема його NO-синтазного шляху в лімфоцитах та ендотеліоцитах за умов хронічної гіперімунокомплексної патології. Уперше встановлено, що розвиток хронічної гіперімунокомплексемії супроводжується зростанням рівня аргінази і вмісту сечовини у досліджуваних клітинах, що зумовлює активацію аргіназного шляху метаболізму NO. Встановлено, що за умов хронічної гіперімунокомплексемії, корвітин може виступати як інгібітор неокисного метаболізму L-аргініну по аргіназному шляху, внаслідок чого нормалізується окисний метаболізм L-аргініну по NО-синтазному шляху, за рахунок зменшення активності іNOS та нормалізації його сNOS і стабільних метаболітів оксиду азоту в лімфоцитах та ендотеліоцитах. Уперше показано коригуючий ефект корвітину на морфологічний стан лімфоцитів та ендотеліальних клітин при хронічній гіперімунокомплексемії.

**Практичне значення одержаних результатів.** Результати проведених досліджень розкривають раніше невідомі механізми патофізіологічних змін у лімфоцитах і ендотеліоцитах за умов хронічної гіперімунокомплексемії та доповнюють відомості про патогенез імунокомплексної патології. Отримані дані дозволяють оцінити участь в цих процесах двох шляхів метаболізму

L-аргініну та обгрунтовують доцільність застосування корвітину, як імуномодулятора та ендотеліопротектора в терапії імунокомплексних захворювань.

Теоретичні та практичні узагальнення роботи викладені у деклараційному патенті на корисну модель (№13287) та актах впровадження, які використовуються в навчальному процесі кафедр патологічної фізіології, патологічної анатомії і фармакології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, кафедрі загальної і клінічної патофізіології Одеського державного медичного університету, кафедрах патологічної фізіології, патологічної анатомії, фармакології з клінічними фармакологією та фармакотерапією, внутрішньої медицини з клінічною імунологією та алергологією Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського, на кафедрах патофізіології та ендокринології, клінічної імунології і алергології Донецького державного медичного університету ім. О.М. Горького, кафедрі клінічної імунології та алергології Київського національного медичного університету ім. О.О. Богомольця.

**Особистий внесок здобувача.** Дана дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням. На основі проведеного патентно – інформаційного пошуку та літературного огляду автором спільно з науковим керівником, сформульовано мету і завдання дослідження, вибрано і відпрацьовано адекватні моделі і методики. Під час виконання експериментальної частини здобувачем самостійно проведено моделювання хронічної гіперімунокомплексемії та її корекція, опанована і проведена методика виділення ендотеліальних клітин. Виконання біохімічних досліджень – визначення активності ферментів NO-синтаз, вмісту нітрит- і нітрат аніонів, нітрозоглутатіону та рівнів аргінази і сечовини проведено в Інституті біохімії ім. О.В. Палладіна. За сприяння у виконанні біохімічних досліджень автором висловлюється щира подяка ст.н.сп., к.б.н. – Коцюрубі А.В. Електронно-мікроскопічні дослідження проводились у лабораторії електронної мікроскопії ЛНМУ ім Данила Галицького, за консультативної допомоги к.б.н – В.І. Ковалишина, за що йому, автором, висловлюється щира подяка. Автором самостійно проведена статистична обробка результатів дослідження, аналіз і узагальнення отриманих даних, написання всіх розділів дисертації та підготовка публікацій до друку. Висновки і практичні рекомендації сформульовано разом з науковим керівником.

**Апробація результатів дисертації:** Основні положення дисертації представлені на науково-практичній конференціях: ”Стан і перспективи розвитку медичної генетики, алергології, та клінічної імунології.“ (Львів-Трускавець, 2005), ”Сучасні методи діагностики та лікування алергічних захворювань“ (Київ, 2006), ”ІV чтение им. В.В. Подвысоцкого“ (Одеса, 2007), ”Здобутки клінічної і експериментальної медицини“ (Тернопіль, 2007), “Роль месенжерних систем у патогенезі патологічних процесів різної етіології “ (Тернопіль 2007). На Міжнародній науковій конференції “Імунодіагностика та імунотерапія ревматологічних хворих” (Львів, 2006), ІІІ міжнародній науковій конференції ”Гомеостаз: фізіологія, патологія, фармакологія і клініка“ (Одеса, 2007).

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 15 робіт, з яких 8 – у фахових наукових журналах, 6 тез доповідей у матеріалах наукових з’їздів, конференцій і конгресів та 1 деклараційний патент на корисну модель.

**ВИСНОВКИ**

У дисертаційній роботі наведені нові теоретичні узагальнення результатів дослідження особливостей метаболізму L-аргініну та його зв’язку з лімфоцитарно-ендотеліальними асоціаціями за умов норми та хронічної гіперімунокомплексної патології. Описані ультраструктурні особливості цих клітин і запропоновано нові підходи до корекції порушень, зумовлених хронічним гіперімунокомплексним процесом, за допомогою корвітину. В результаті вирішення наукового завдання зроблено наступні висновки:

1. Розвиток хронічної гіперімунокомплексемії підтверджується зростанням показників ЦІК різної молекулярної маси та зниженням показника гемолітичної активності комплементу.
2. Аналіз кооперативної взаємодії лімфоцитів та клітин ендотелію у тварин із хронічною гіперімунокомплексемією показав зниження активності сNOS в лімфоцитах – 2,2 раза і в ендотеліальних клітинах – 1,3 раза із одночасним наростанням активності іNOS у цих клітинах: в лімфоцитах – 4 рази та ендотеліоцитах – 1 раз. Паралельно виявлена активація аргінази і підвищення вмісту сечовини, що більше виражено у лімфоцитах.
3. Розвиток хронічної гіперімунокомплексемії супроводжують наступні зміни метаболізму NO-синтазного шляху: зростання активності iNOS у лімфоцитах – 4,7 раза, в ендотеліоцитах в 2 рази та інгібування потенціалу cNOS у лімфоцитах-2,6 раза і в 1,6 раза – ендотеліоцитах.
4. Хронічний гіперімунокомплексний процес характеризується зростанням показників аргіназного шляху метаболізму L-аргініну: активність аргінази у лімфоцитах підвищується у 5,1 раза, в ендотеліоцитах в 1,6 раза; вміст сечовини у лімфоцитах збільшується у 3,9 раза, в ендотеліоцитах – 1,9 раза.
5. Розвиток хронічної гіперімунокомплексемії зумовив пониження рівнів нітрат- і нітрит – аніонів як в лімфоцитах, так і в клітинах ендотелію. Ці зміни (більш виражені у лімфоцитах) можна розцінити як розвиток нітрозактивного стресу в досліджуваних клітинах. Зменшення вмісту нітрозоглутатіону (також більш виражене в лімфоцитах) свідчить про пониження системи антиоксидантного захисту за цих умов.
6. Хронічний гіперімунокомплексний процес супроводжується порушенням морфофункціонального стану лімфоцитів та ендотеліоцитів. Зміни в лімфоцитах характеризуються переважанням деструктивних процесів із елементами початкового некрозу. Морфологічні дослідження стінки аорти білих щурів виявляють значні порушення ендотеліального шару судинної стінки внаслідок відкладання імунних комплексів.
7. Застосування корвітину, на тлі хронічної гіперімунокомплексемії, призвело до зниження концентрації ЦІК різної молекулярної маси та зростання показників комплементарної активності сироватки крові.
8. Корвітин в умовах in vitro, проявляючи інгібуючий вплив на активність іNOS та вміст аргінази і сечовини, як в лімфоцитах так і в ендотеліоцитах, не впливає при цьому на активність cNOS, що підтверджує його селективну дію за умов хронічної гіперімунокомплексемії.
9. Застосування корвітину зумовлює корекцію змін NO-синтазного шляху, що свідчить про його гальмуючий вплив на розвиток нітрозактивного стресу в клітинах, та інгібуючи надмірний синтез аргінази сприяє відновленню порушеного балансу в метаболізмі

L-аргініну.

1. Застосування корвітину зумовлює нормалізацію морфологічних змін лімфоцитів та ендотеліоцитів, що підтверджує його цитопротекторну і мембраностабілізуючу дію за умов хронічної гіперімунокомплексемії.

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ**

1. Абрамов А.Б., Комишин О.М., Преподобний Є.Ю. Вплив L-аргініну на будову лімфоїдної популяції тимуса //Вісник наук. дослід. – 2006. - №3 – С. 84-85.
2. Адаменко Г.П. Кооперативное взаимодействие поли – и мононуклеарных фагоцитов крови человека: влияние совместного культивирования клеток на их хемолюминисценцию и секрецию миелопероксидазы // Иммунология. – 2000. - №4. – С.26-29.
3. Аутоиммунный синдром в клинике аллергических болезней. /Семидоцкая Ж.Д., Чернякова И.А., Бездетко Т.В., Химич Т.Ю. //Астма та алергія. – 2005. – № 2-4. – С. 14-17.
4. Бабій В. П. NO – залежні механізми еміграції лейкоцитів: Автореф. дис. канд. мед. наук: 14.03.04 / Одеський держ. мед. універ. – Одеса, 2004. – 18 с.
5. Бажора Ю.І., Кресюн В.Й. Клінічна імунологія: проблеми і значення для практичної медицини // Одес. мед. журн. – 1999. - №3. – С.74-77.
6. Бідюк М.М., Чоп’як В.В., Любінець Л.А. Хронічна гіперімунокомплексемія. Вплив імунотропних препаратів. //Фізіол. журн. – 1998. – Т. 43, № 3-4. – С. 11-18.
7. Белоцкий С. М. Воспаление и иммунный ответ в таблицах и рисунках. – М.: Гончарь, 2006. – 64 с.
8. Бережная Н.М., Чехун В.Ф. Иммунология злокачественного роста. – К.: Наукова думка, 2005. – 790 с.
9. Братусь В.В. Оксид азота как регулятор защитных и гомеостатических реакций организма //Укр. ревматол. журн. – 2003 – Т. 4, 314. – С. 3-11.
10. Бродяк І.В., Сибірна Н.О. Механізми адаптації лейкоцитів крові до зміни продукції оксиду азоту за умов експериментального цукрового діабету // Матеріали науково-практ. конференції ”Роль месенжерних систем у патогенезі патологічних процесів різної етіології“ – Тернопіль – Медична хімія. – 2007. - Т.9, № 4.- С. 14 – 16.
11. Брюне Б., Сандау К., фон Кнетен А. Апоптическая гибель клеток и оксид азота: механизмы активации и антагонистические сигнальные пути //Биохимия – 1998 – Т. 63, вып. 7 - С. 966-975.
12. Ванин А.Ф. Оксид азота в биомедицинских исследованиях //Вестн. Рос. АМН. – 2000. - №4. – С.5-10.
13. Вальчук І.В., Чоп’як В.В. Синтез оксиду азоту в нейтрофілах білих щурів за умов норми і хронічної гіперімунокомплексемії //Установч. з’їзд Укр. тов-ва кл. біології, 23-28.04.2004., м. Львів.- 2004.- С.287
14. Васильева Г.И., Иванова И.А., Тюкавкина С.Ю. Кооперативное взаимодействие моно- и полинуклеарных фагоцитов опосредованное моно- и нейтрофилокинами // Иммунология. - 2000. – №5. – С.11-17.
15. Ватутин Н.Т., Калинкина Н.В., Захама С. Влияние кверцетина на функциональное состояние левого желудочка у пациентов, получавших малые комулятивные дозы антрациклинов //Запорожский мед. журнал – 2007. – № 2. (41)– С. 46 - 49.
16. Вільхова Т.К., Гаврилюк А.М., Кульчицька А.С. Переваги методу кількісного визначення рівня циркулюючих імунних комплексів //X Конгрес СФУЛТ: Тези доповідей. Чернівці-Київ-Чікаго.- 2004. – С. 386.
17. Взаємозв’язок гіперімунокомплексемії з імуноадгезивними властивостями мембран лімфоцитів / Гаврилюк А., Андрійчук Н., Чоп’як В., Луцик Б. та ін.. //Актуал. проблеми кл. імунол. та алергології. – 1996 - вип. 1, - № 1. - С. 111.
18. Влияние донаторов NO нитрозотиола глутатиона на уровень окислов азота и малонового диальдегида в крови крыс. /Каминская Л.Ю., Жлоба А.А., Александрова А.А., Моисеева О.М. и др. //Артериальная гипертензия – 2005.-Т.11, №1. - С. 11-20.
19. Вміст L-аргініну і амінокислот, що утворюються за його метаболізму по окисному і неокисному шляхах у крові пацієнтів з еректильною дисфункцією. Горпинченко І.І., Гула Н.М., Мірошніков Я.О., Коцюруба А.В. та ін. //Урологія. – 2002. – №3. – С. 85 - 90.
20. Воспаление. Руководство для врачей /Под. ред.. В.В. Серова., В.С. Паукова. – М.: Медицина, 1995. – 640 с.
21. Вплив корвітину на ультраструктури синусоїдних гемокапілярів печінки білих щурів за умов хронічної гіперімунокомплексної патології. /Качмарська М.О., Чоп’як В.,В., Любінець Л. А., Ковалишин В.І., Садляк О.В., Вальчук І.В. //Клінічна та експериментальна патологія. 2004. – Т.3.-№2. – С. 436 - 438.
22. Вплив корвітину на систему циклічних нуклеотидів у моноцитах білих щурів хронічного гіперімунокомплексного процесу /Качмарська М.О., Чоп’як В.В., Любінець Л.А**.,** Садляк О.В. //Тези доп. наук.-прак. конф. ”ІV чтение им. В.В. Подвысоцкого“. – Одеса, 2007. – С. 72 - 73.
23. Вплив ліпопротеїнів на продукцію стабільних метаболітів оксиду азоту аортою дорослих і старих щурів. /Потапенко Р.І., Ніжанковська О.В., Новикова С.М., Бурчинська М.К. та ін. //Буковинський мед. вісник. – 2005. – Т 9, №2. – С. 210-212.
24. Гаєвська М.Ю. Циркулюючі імунні комплекси за умов норми та патології // Вісник наук. досл. – 2002. - №4. – С.37-40.
25. Гіперімунокомплексний синдром в експерименті та клініці /Чоп’як В.В., Вальчук І.В., Гайдучок І. Г., Садляк О.В. та ін. //Вісник наукових досліджень. – 2007. – №1. – С. 5-8.
26. Гланц С. Медико-биологическая статистика. – М.: Практика, 1999. – 459 с.
27. Гомазков О.А. Эндотелий – эндокринное древо // Природа. – 2000. –

№ 5. – С. 21-39.

1. Голиков П.П., Николаева Н.Ю. Генерация оксида азота лейкоцитами периферической крови в норме и при патологии // Пат. физиол. и экспер. тер. – 2003. - №4. – С. 11-13.
2. Гоженко А.И., Бабий В.П., Бабиенко В.В. Эмиграция лейкоцитов и обмен оксида азота при воспалительных и опухолевых процессах. . – Одесса: Черноморье, – 2005. - 223 с.
3. Граник В.А. Метаболизм L-аргинина (обзор). //Химико-фармацевтический журнал . – 2003. – Т.37, №3. – С.3-20.
4. Гуревич П.С. Иммунокомплексные болезни // Вісник наукових досліджень – 2002. - №4. – С.37-43.
5. Данилович Ю.В., Тугай А.А. Вплив активних метаболітів азоту і кисню на рівень сGMP в міоцитах матки //Укр. біохім. журн. – 2006. – Т.78, №1 – С. 102-106.
6. Деклараційний патент на корисну модель 13287, Україна МПК А61К 31/33. Застосування корвітину як ендотеліопротектора за умов гіперімунокомплексного синдрому: Пат.13287 МПК А61К 31/33 / Чоп’як В.В., Мойбенко О.О., Вальчук І.В., Качмарська М.О., Бідюк М.М., Любінець Л.А., Садляк О.В., Павлович С.І. (Україна). – № u200509991; Заяв. 24.10.2005; Опубл.15.03.06. Бюл.№3.
7. Денисенко О.І. Стан антиоксидантної системи крові хворих на алергодерматози. //Буковинський мед. вісник – 2005. – Т.9, №2 . – С. 83-84.
8. Долгих В.Т. Основы иммунопатологии. – М. Медицинская книга. – 2003.- 225 с.
9. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. – Одесса: Астро Принт. – 2006. – 603 с.
10. Дриянская В.Е., Возианов А.Ф., Дранник Г.Н. Экспрессия проапоптотического маркера (СД95) и молекул адгезии (ІСАМ-1) на лимфоцитах у больных хроническим мочеполовым хламидиозом //Здоровье мужчин. – 2004. - №4. – С.64-72.
11. Дрюк Н.Н. Профилактика повреждения тканей сложных лоскутов при ишемии-реперфузии в эксперименте // Травма. – 2002. – Т.3, №2. – С. 133-136.
12. Дослідження ультраструктури стінки аорти за умов хронічної гіперімунокомплексемії /Садляк О.В., Чоп’як В.В., Бідюк М.М. та ін. //Вісник наукових досліджень. – 2006. – №4. – С. 41-44.
13. Дубинина В.Г. Оксид азота и дизрегуляционная патология организма человека. //Буковинський мед. вісник. – 2005. – Т 9, №4. – С. 23-26.
14. Ендотеліальні клітини за умов культивування (порівняльний аналіз методичних підходів) / Т.Н. Коваленко, О.І. Осадченко. І.Р. Ніконенко, Т.Г. Скібо //Фізіол. журнал. – 1999.- Т.45, №4.- С. 120-124.
15. Эмиграция лейкоцитов и обмен оксида азота при воспалительных и опухолевых процессах / Гоженко А.И., Бабий В.П., Бабиенко В.В. – Одеса: Черноморье, 2005. – 37 с.
16. Заячківська О.С. Значення NO-опосередкованого механізму у резистентності слизової стравоходу. //Укр. морфолог. альманах. – 2006 – Т.4, №4.- С.28-30.
17. Залесский В.Н., Фильченков А.А., Дынник О.Б. Методы визуализации апоптоза // Журн. АМН України. – 2004. – Т. 10, № 2. – С. 326-338.
18. Звягина Т.В., Бєлік І.Ю., Кривоший А.А. Вивчення нітритів/нітратів як метаболітів оксиду азоту в біологічних рідинах хворих на системний та шкірний червоний вовчак. //Буковинський мед. вісник – 2002. – Т.6, №2 – С. 33-36.
19. Звягина Т.В., Гамаюнов И.В., Губанова Е.А. Изменения метаболизма оксида азота при ревматических заболеваниях. // Укр. ревмат. журн. – 2002. - №3(9). – С.10-15.
20. Зенков Н.К., Меньщикова Е.Б., Реутов В.П. NO-синтазы в норме и при патологии различного генеза //Вестн. Рос. АМН. – 2000. – № 4. – С. 30-34.
21. Зенков Н.К., Ланкин В.З., Менщикова Е.Б. Окислительный стресс. Биохимический и патофизиологический аспекты. – М.: МАИК “Наука/Интерпериодика”. – 2001. – 343 с.
22. Игнатьева Г.А. Современные представления об иммунитете (контуры общей теории). // Пат. физиол. и экспер. терапия. – 2003. - №2.- С. 2-7.
23. Иммунный статус, принципы его оценки и коррекция иммунных нарушений / Передерий В.Г., Земсков А.М, Бычкова Н.Г., Земсков В.М. – К.: Здоров'я. – 1995. – 211 с.
24. Иммунопатология и аллергология. Стандарты диагностики и лечения /Под ред. Р.М. Хаитова. – М.: ГЭОТА РМЕД, 2001. – 96 с.
25. Караванская И.Л., Коваль Е.А. Влияние корвитина (парентеральной формы кверцетина) на функциональное состояние основных популяций лейкоцитов у больных с острым Q – инфарктом миокарда. //Кардиология. – 2001. – № 2. – С. 48 – 53.
26. Кардіопротективна роль L-аргініну /Юськів Н.Я., Тумановська Л.В., Коцюруба А.В., Мойбенко О.О. // Буковинський мед. вісник. –2003.- Т.7, №1-2.– С.75-83.
27. Ковалев В.Б., Ковган В.В., Колчина Е.Ю. Механизмы лечебного действия биофлавоноида кверцетина (обзор литературы) //Укр. мед. альманах. – 1999. – Т. 2, № 4. – С. 176 – 184.
28. Ковальчук Л.В., Хараева З.Ф. Роль оксида азота в иммунопатогенезе стафилококковых инфекций // Иммунология.-2003.-№3.-С.186-188.
29. Коваль С.Б., Середенко М.М., Луніна Н.В. Механізм впливу циркулюючих нейтрофільних гранулоцитів на реакцію вивільнення із тромбоцитів крові людини // Фізіологічний журнал. – 2001. – Т.47, № 3. – С. 26-34.
30. Колесник Ю.М., Абрамов А.В., Камишний О.М. Эффекты NO в иммунной системе: NO и тимус. // Запорожский мед. журнал. – 2006. – № 2. (35)– С. 5-11.
31. Комісаренко С.В. Молекулярні механізми активації лімфоцитів //Укр. біохім. журнал. - 2002 .- Т. 74, № 46 (додаток 2) - С. 8.
32. Константинова Н.А., Хомякова Н.Ф. Влияние иммунных комплексов различной молекулярной массы на функциональную активность и внутриклеточный рН нейтрофилов в условиях УФ – облучения и без него //Бюлл. эксперимен. биологии и медицины. – 2001. – Т. 132, №9. – С. 293-300.
33. Корж А.Н. Современные представления о структуре, функции и биологической роли сосудистого эндотелия // Междунар. мед. журн. – 2003. – №1. – С. 130-134.
34. Коцюруба А.В., Семикопна Т.В., Вікторов В.В. Спосіб кількісного визначення нітрит-аніону в біологічній рідині. Патент України № 6 601N33152. Біол.. № 7. – 11 від 15. 12. 2000 р.
35. Коцюруба А.В., Бідюк М.М, Чоп'як В.В. Хронічний гіперімунокомплексний процес та його взаємозв'язок з системами, що генерують вільні радикали // Фізіол. журн.-2000.-Т.46, №1.- С. 17-23.
36. Кочуева М.Н. Роль факторов иммунного воспаления в развитии диастолической сердечной недостаточности различной этиологии.

//Експериментальна і клінічна медицина. – 2007. – №1. – С. 114-115.

1. Клеточные и гуморальные факторы рецидивирующего течения ревматоидного артрита. /Коваленко В.П., Гаврик А.С., Гавриленко Т.И. та ін. //Укр. ревматол. журнал – 2007. – № 1 (27). – С. 47-54.
2. Кузьмичева Л.В., Киселева Р.Е., Новожилова О.С. Изменения фосфолипидного состава мембран лимфоцитов при бронхолегочных заболеваниях. // Иммунология. – 2005. – №5. – С. 304-308.
3. Кульчицький О.К. Система оксиду азоту та вік. // Буковинський медичний вісник – 2005. – Т.9, № 2. – С. 143-144.
4. Лапич С.Н., Чубенко А.В.. Бабич П.Н. Статистические методы в медикобиологических исследованиях с использованием Excel. – Морион, 2000. – 320 с.
5. Лаповець Л.С, Луцик Б.Д. Посібник з лабораторної імунології. – Львів, 2002.-173 с.
6. Левицький А.П., Розсаханова Л.М. Вплив биофлавоноїдів на активність фосфоліпази А2 з підшлункової залози і бджолиної отрути. //Досягнення біол. та мед. – 2007. – № 1.(9) – С. 8 – 11.
7. Лебедев К.А., Понякина И.Д. Иммуная недостаточность // М.: Медицинская книга, 2003.- 443 с.
8. Лебедев К.А. Иммунофизиологические основы течения хронических воспалительных процессов и принципы их лечения // Аллергология и иммунология. – 2005. – Т.6, №2. – С. 161 – 168.
9. Литвиненко Г.И. Морфоцитохимические особенности лимфоцитов крови человека в разные фазы суточного и годового циклов в норме и при развитии иммунодефицитного состояния: Автореф. дис. канд. мед. наук / Новосибирский мед. инст. - 1998. – 16 с.
10. Логинський В.Г., Фецич Т.Г., Захарчук Л.С. Количественное определение ЦИК у гематологических и онкологических больных //Лаб. дело. – 1983. - № 3. – С. 16-19.
11. Луб’яна С.С. Профіль прозапальних цитокінів IL-1ß, TNF-α у системі мати-плід у жінок із вагінальними інфекціями // Одес. мед. журн . – 2000. - №6(62). – С. 37-40.
12. Лямина Н.П.. Сенчихин В.И., Сипягина А.Г. Оксид азота и артериальная гипертензия //Междунар. мед. журн. – 2002. – Т.8. №1-2. – С. 216-223.
13. Маеда X., Акаике Т. Оксид азота и кислородные радикалы при инфекции, воспалении и раке // Биохимия.-1998.-т.63.-№7.-С. 1007-1019.
14. Мазепа М.А., Мазепа А.І. Роль апоптозу в патогенезі системного червоного вовчака. //Укр. ревматолог. журн. 2001. - № 3-4 (5-6). – С. 26-29.
15. Мазур Н.А. Дисфункция эндотелия, монооксид азота и ишемическая болезнь сердца // Терапевт. архив. – 2003. - №4. – С.84-86.
16. Манухина Е.Б., Малишев Н.Ю. Роль оксида азота в сердечно-сосудистой патологии: взгляд патофизиолога //Рос. кардиол. журн. – 2000. – №5. – С. 55-63.
17. Манько В.М., Петров Р.В., Хаитов Р.М. Иммуномодуляция: история, тенденции развития, современное состояние и перспективы //Иммунология. – 2002. – №3. – С. 132-138.
18. Марков Х.М. Роль оксида азота в патогенезе болезней детского возраста // Росс. вестн. перинатологии и педиатрии. – 2000. – №4. – С. 43-47.
19. Марков Х.М., Надирашвили С.А. О регуляции деятельности сердца системой L-аргинин-оксид азота //Пат.физиол. и эксперим. терапия.– 2003. - №4.– С. 9-13.
20. Мисула І.Р., Вайда О.В. Тканинний протеоліз кукси бронха після пульмектомії у тварин з різним типом запальної реакції //Вісник морфології. – 2004.-№1.-С. 95-97.
21. Мисула І.Р., Перепелиця М.П. Особливості імунологічних та метаболічних зрушень у дорослих і старих щурів при розвитку адренергічного ушкодження печінки //Вісн. наук. досл. – 2007. - №1. – С. 105-108.
22. Михайленко А.А., Покровский В.И. Вторичная иммунная недостаточность // Тер. арх. – 2002. - №11. – С. 5-9.
23. Мищенко В.П., Мищенко И.В. Физиология системы гемостаза. – Полтава: ООО “ АСМИ“, 2003. – 124 с.
24. Мойбенко А.А., Павлюченко В.Б., Даценко В.В. Роль оксида азота в рефлекторной саморегуляции кровообращения //Досягнення біології і медицини. – 2003. –№1. – С. 10-11.
25. Мойбенко А.А., Пархоменко А.И., Кожухов С.Н. Эффективность водорастворимой формы кверцетина (корвитина) при лечении острого коронарного синдрома с элевацией сегмента ST //Журнал АМН України. – 2003. – Т.9, №2. – С. 361-370.
26. Морфологические изменения лимфоцитов при ревматоидном артрите /Дударь Л.В., Кошукова Г.И., Петров А.В., Золотницкий Г.А. //Буковинський медичний вісник. – 2002.-Т.6, №2-3. – С. 43-46.
27. Морфофункциональная характеристика специфических гранул сосудистого эндотелия в норме и в аспекте ишемического и реперфузионного синдрома повреждения миокарда /Волков А.М., Казанская Г.М.. Дьяконица Т.М. и др. //Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2002. – №3. – С. 51.
28. Нещерет О. П. Ендотелійзалежні механізми регуляції кровообігу //Фізіол. журн. – 2003. - Т. 49, №4.– С. 24-32.
29. Нещерет О. П. Оксид азоту та нейрогормональна регуляція. //Патологія. – 2005. - Т. 2, №.1 – С. 19-20.
30. Нещерет О. П., Шепеленко І.В., Гончар І.В. Фундаментальні експериментальні дослідження участі нервових, імунологічних та метаболічних чинників у патогенезі серцево-судинних ушкоджень. //Український кардіологічний журнал. – 2006. – Спец. випуск. – С. 150-155.
31. Никитюк Г.П., Бідюк М.М. Вплив кверцетину на фагоцитарну активність нейтрофільних гранулоцитів при експериментальній імунокомплексній патології // Клін. та експеримент. патологія. – 2003. – Т. 2. №1. – С. 47-50.
32. Никитюк Г.П., Бідюк М.М.. Угрин О.М. Характеристика фагоцитарних процесів в умовах інкубації нейтрофілів з ендотеліоцитами тварин з хронічним гіперімунокомплексним процесом // Клін. та експеримент. патологія. – 2004. – Т. 3. №2. – С. 357-358.
33. Нікітін Є.В., Чабан Т.В., Сервецький С.К. Роль цитокінів у патогенезі інфекційних захворювань //Інфекційні хвороби. – 2007. –

№ 1. – С. 51-56.

1. Никонова М.Ф., Ярилин А.А. Пролиферативный статус ТН1 - и ТН2- клеток человека. // Иммунология. – 2006. – №4. – С. 203-208.
2. Определение мочевины в сыворотке крови и моче по цветной реакции с диацетилмонооксимом. В кн. : Клиническая биохимия. – Минск: Беларусь, 1976. – С. 41-43.
3. Осипов С.Г., Еремеев В.В., Руднев В.И. Методы определения имунных комплексов // Лаб. дело. – 1983. - №11. – С. 3 - 7.
4. Особливості синтазного та аргіназного шляхів метаболізму NO в ендотеліоцитах білих щурів за умов хронічного гіперімунокомплексного синдрому /Садляк О.В., Чоп’як В.В., Любінець Л.А., Качмарська М.О., Вальчук І.В. //Медична хімія. /Тези доповідей науково-практ. конференції ”Роль месенжерних систем у патогенезі патологічних процесів різної етіології“ – 2007. – Т.9, № 4.- С. – 69 - 70.
5. Паливода С.Н., Черепок А.А. Роль оксидативного стресса в нарушении метаболизма азота оксида при гипертонической болезни //Серце і судини.-2004.-№1 .-С. 39 - 44.
6. Пархоменко А.И., Иркин О.И., Кожухов С.Н. Возможности фармакологической защиты миокарда при синдроме ишемии-реперфузии в экспериментальной и клинической практике //Ліки України. – 2002. - №7-8. – С. 2 - 11.
7. Пархоменко А.Н., Кожухов С.Н., Мойбенко А.А. Использование метаболически активного препарата корвитина у больных острым инфарктом миокарда: влияние на ближайший и отдаленный прогноз

//Клін. та експеримент. патологія. – 2004. – Т. 3. №2. – С. 32-34.

1. Паттерсон Р., Греммер Л.К., Гринберг П.А. Ааллергические болезни: диагностика и лечение: Пер. с анг. – Москва: Геотар. Медицина, 2000. – 733 с.
2. Первый опыт применения внутривенной формы ингибитора 5 – липоксигеназы у больных острым инфарктом миокарда: клинико-гемодинамические параллели, влияние препарата на размеры некроза /Пархоменко А.Н., Мойбенко А.А., Кожухов С.Н. и др. //Укр. кардіол. журн. – 2000. – № 1-2. – С. 5-9.
3. Підковка Н.О., Воробець З.Д., Зіменковський А.Б. Дослідження деяких властивостей АТФаз у лімфоцитах крові людини // Клінічна фізіологія та біохімія.-2002.-№3.-С. 38 – 41.
4. Пікас О.Б., Петренко В.І. Стан системи оксиду азоту у хворих на впершее виявлений туберкульоз легень. //Запорожский мед. журн. – 2006 – №1 (36).- С. 49 - 52.
5. Пікас О.Б., Петренко В.І. Оксид азоту (ІІІ) у плазмі крові ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС, хворих на десимінований туберкульоз легень. //Запорожский мед. журн. – 2007 – Т.40, №1.- С. 43- 45.
6. Пинегин Б.В., Дамбаева С.В. NК – клетки: свойства и функции. //Иммунология. – №2. – С. 105-113.
7. Пищальников А.Ю. Врожденные дефекты гуморального звена иммунитета по данным регионального регистра первичных иммунодефицитов // Иммунология. – 2000. - №4. – С. 58-60.
8. Победьонна Г.П. Системні порушення цитокінового оксидантного та стрес лімітуючого гомеостазу при загостренні бронхіальної астми важкого перебігу. //Астма та алергія – 2005. - № 2-4. – С. 22-24.
9. Подавление пролиферации и экспрессии внутриклеточных цитокинов в активированных Т-лимфоцитах человека под влиянием контактов с эпителиальными клетками различного органного происхождения. / Никонова М.Ф., Григорьева Т.Ю., Лиепиньш Д.Я., Шарова Н.И. и др. // Иммунология. – 2001. – № 4. – С. 33-37.
10. Покровский В.И., Виноградов Н.А. Оксид азота, его физиологические и патофизиологические свойства // Тер. архив.-2005.-№1.-С. 82-87.
11. Пороховська Н.В. Стан антиоксидантної системи при хронічній сироватковій хворобі // Експеримент. та клін. фізіологія та біохімія. – 2003. – №2. – С. 40-43.
12. Порушення ендотелійзалежних судинних реакцій, аргіназного та NO- синтазного шляхів обміну L-аргініну при артеріальній гіпертензії. Сагач В.Ф., Базілюк О.В., Коцюруба А.В., Буханевич О.М. // Фізіол. журн. – 2000. – Т.46, №3. – С. 3-12.
13. Постинфекционный аутоиммунный синдром: особенности патогенеза и современные протоколы клинической иммунодиагностики. /Сучков С.В., Шогенов З.С., Хитров А.Н., Вострикова И.Л. и др. // Терапевт. архив. – 2007. – №4. – С. 71-76.
14. Почерняева В.Ф., Цебржинский О.И., Шиш Н.В. Прооксидантно-антиоксидантный гомеостаз. //Буковинський мед. вісник – 2005. – Т.9, №2 .- С. 212-214.
15. Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Косицын Н.С. Проблемы оксида азота и цикличности в биологии и медицине // Успехи современной биологии. 2005. №1. С. 41-65.
16. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунология. - М.: Мир.– 2000. –581 с.
17. Роль депо оксида азота (NO) в адаптации сердечно-сосудистой системы /Манухина Е.Б.. Ванин А.Ф., Смирин Б.В. и др. // Клін. та експеримент. патологія. – 2004. – Т. 3. №2. – С. 22-24.
18. Роль оксида азота в физиологии и патологии системы гемостаза /Гоженко А.И., Котюжинская С.Г., Реутов В.П. Одесса, 2005.-С. 139.
19. Роль факторів запалення у формуванні патології міокарда. /Ігрунова К.М., Зозуля І.С., Павлюк В.Д., Демидюк С.М. //Буковинський мед. вісник – 2006. - Т.10, №3. – С. 44-46.
20. Сагач В.Ф., Коцюруба А.В., Базілюк О.В. Інгібітори аргіназного шляху метаболізму L-аргініну як новий клас антигіпертензивних сполук: дія карбаміду на окисний метаболізм ліпідів і судинний тонус при артеріальній гіпертензії. //Фізіол. журн. – 2001. – Т. 47, №5. –

С. 3-11.

1. Садляк О.В. Ефекти NO та його стабільних метаболітів у лімфоцитах білих щурів при експериментальному хронічному гіперімунокомплексному синдромі в умовах in vivo //Медична хімія. – 2007. Т.9, № 3. – С. 33-36.
2. Садляк О.В. Регуляторна і дисрегуляторна роль системи L-аргінін -оксид азоту в лімфоцитах білих щурів за умов хронічного гіперімунокомплексного синдрому //Здобутки клінічної та експериментальної медицини. – 2007. – № 2 (7). – С. 143 – 146
3. Садляк О.В. Коригуючий вплив корвітину на NO-синтазний шлях оксиду азоту в лімфоцитах білих щурів за умов хронічної гіперімунокомплексемії. // Тези доповідей наук.-прак. конф. ”ІV чтение им. В.В. Подвысоцкого.“ Одеса, 2007. – С. 103 - 104.
4. Садляк О.В. Вплив корвітину на показники системи оксиду азоту в ендотеліоцитах білих щурів за умов хронічної гіперімунокомплексемії //Тези допов. підсумкової наук.-прак. конф. ”Здобутки клінічної і експериментальної медицини.“ Тернопіль, 2007. – С. 149-150.
5. Садляк О.В. Характеристика окисного і неокисного шляху метаболізму L-аргініну в лімфоцитах білих щурів, за умов хронічного гіперімунокомплексного синдрому і стабілізуючий вплив корвітину на ці процеси //Тези допов. ІІІ міжнародної наук. конф. ”Гомеостаз: фізіологія, патологія, фармакологія і клініка“. – Одеса, 2007. – С. 46 - 48.
6. Сапин М.Р., Никитюк Д.Б. Иммунная система, стресс и иммунодефицит. – М.: АПП Джангар, 2000. – 184 с.
7. Северина И.С., Пятакова Н.В., Щеголев А.Ю. Потенцирование NO-зависимой активации растворимой гунилатциклазы полиаминами. //Биомедицинская химия.- 2007.- Т 53, вып. 1, с. 44-49.
8. Сепиашвили Р.И. Функциональная система иммунного гомеостаза //Аллергология и иммунология. – 2003. – Т. 4, № 4.– С. 5-14.
9. Сепиашвили Р.И., Шубич М.Г, Карпюк В.Б. Оксид азота при астме и различных формах иммунопатологии // Астма.-2001.-Т.2, №2.- С.5-14.
10. Сепиашвили Р.И., Балмасова И.П. Физиологические основы функционирования новой субпопуляции лимфоцитов-ЕКТ //Аллергология и иммунология.- 2005.-Т.6, 31.-С. 14-22
11. Синяченко О.В., Звягина Т.В. Оксид азота в терапевтической практике. - Донецк: ООО "Юго-Восток", ЛТД.-2001.- 258 с.
12. Сиволап В.П., Михайлівська Н.С. Застосування кверцетину (“Корвітину“) у хворих на Q-інфаркт міокарда з метаболічними порушеннями (цукровий діабет, гіперхолистеринемія, ожиріння, артеріальна гіпертензія). //Науковий вісник Ужгородського університету, серія “Медицина“. – 2005. – вип. 25.- С. 98-101.
13. Системна склеродермія і атеросклероз. / Амосова К.М., Ковганич Т.О., Тер-Вартаньян С.Х. та ін. //Укр. ревм. журнал. – 2007. – 1 (27). – С. 3-6.
14. Смердова Л.Н., Дмитренко Н.П. Роль оксида азота, ионов аммония, мочевины в механизмецитотоксического действия N- нитрозодиметиламина. //Сучасні проблеми токсикології – 2002.- №1.- С. 22-26.
15. Собчак Д.М., Корочкина О.В. Оценка показателей Т- клеточного иммунитета и медиаторов иммунного ответа у больных хроническим гепатитом С. // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2007. – №2. – С. 37-43.
16. Содержание центральных и эффекторных клеток памяти и функциональные свойства Т- лимфоцитов новорожденных и взрослых при различных способах активации in vitro. / Талаев В.Ю., Зайченко И.Е., Бабайкина О.М., Ломунова М.А. и др. //Иммунология. – 2005. – №5. – С. 267-274.
17. Соловьев А.И. Метаморфозы в “семействе” оксида азота. От зарождения жизни на земле до апоптоза и регуляции клеточных функций и коммуникаций //Лікування та діагностика. – 2003 – №3.–

С. 8-14.

1. Солошенко Э.Н. I национальный конгресс Украины по иммунологии, аллергологии и иммунореабилитации //Международный медицинский журнал. – 1998. – Т.4, №2. – С. 136-137.
2. Субпопуляционный состав лимфоцитов регионарных лимфатических узлов, тимуса и селезенки при экспериментальном воспалении внутренних половых органов у крыс-самок. / Дергачева Т.И., Шурлыгина А.В., Старкова Е.В., Вербицкая Л.В. и др. // Иммунология. – 2000. – №5. – С. 17-19.
3. Талaева Т.В. Механизмы взаимодействия клеток крови и сосудистой стенки в реализации воспалительного и иммунного ответов // Укр. ревматологический журн. – 2001. – № 3-4 (5-6). – С. 45-52.
4. Теплова С.Н., Звиняцковская Е.А., Накушкина К.В. Система

комплемента и циркулирующие иммунные комплексы у больных с ожогами // Журн. микробиол., епидемиол. и иммунол. – 1999. - №3. – С. 61-65.

1. Терехов О.П. Иммунная система – эндогенная система питания

многоклеточных организмов //Иммунология. – 2005. – Т.26, №1. –

С. 59-61.

1. Ткаченко МТ.М., Сагач В.Ф. Вікові зміни NO-залежного механізму регуляції судинної реактивності // Клін. та експеримент. патологія. – 2004. – Т. 3. №2. – С. 74.
2. Ультраструктурні особливості лімфоцитів та ендотеліоцитів за умов хронічної гіперімунокомплексемії /Садляк О.В., Чоп’як В.В., Бідюк М.М. та ін. // Буковинський медичний вісник. – 2006. – №3. –

С. 120 - 123.

1. Участь нейтрофільних механізмів у патогенезі хронічної гіперімунокомплексемії /Бідюк М.М., Чоп’як В.В., Любінець Л.А., Павлович С.А. // Фізіологічний журнал. – 1997. - Т.43, №3-4. – С. 11-18.
2. Фенотипический и функциональный анализ лимфоцитов крови и патологического очага у больных туберкулезом легких. / Космиади Г.А., Абрамова З.П., Герберт В.Я., Титюхина М.В. // Проблеми туберкульозу. – 1995. – № 2. С. 42-43.
3. Филиппова Н.А., Каминская Л.Ю., Михаленкова И.В. Продукты NO- синтазной активности и воспаление дыхательных путей: метаболизм патофизиологическая роль при аллергических заболеваниях (Обзор литературы). //Клин. лаб. диагн. – 2006.- №8. –

С. 3-9.

1. Флавоноїд кверцетин: фармакологічні властивості та клінічне застосування / Ватутін М.Т., Гончаренко Т.С., Склянка О.В., Вакхама С. // Ліки. – 2005. - № 3-4. – С. 19 – 27.
2. Фролов Б.А. Система комплемента и антитела в патогенезе болезней иммунных комплексов. – Оренбург, 1997. – 158 с.
3. Фуштей И.М., Подсевахина С.Л., Ткаченко О.В. Иммуновоспалительная активность и ее влияние на сосудодвигательную функцию эндотелия при ишемической болезни сердца в зависимости от клинического течения заболевания. // Укр. мед. альманах. – 2007.- Т 10, № 2.- С. 176-178.
4. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Современные иммуномодуляторы: основные принципы их применения // Иммунология. – 2000. – №5. –

С. 4 – 7.

1. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Современные представления о защите

организма от инфекции //Иммунология. – 2000. - №1. – С. 61-64.

1. Характеристика лимфоцитов периферической крови у больных с общей вариабельной иммунологической недостаточностью и возможный путь коррекции несостоятельности лимфоидных елементов. /Варфоломеева М.И., Латышева Т.В., Сетдикова Н.Х., Григорьева Т.Ю. // Иммунология. – 2002. – № 6. – С. 340-343.
2. Хронічний гіперімунокомплексний синдром: коригуючий вплив корвітину на метаболізм L-аргініну в лімфоцитарно-ендотеліальних взаємодіях іn vitro /Садляк О.В., Чоп’як В.В., Вальчук І.В., Гайдучок І.Г. // Імунологія та алергологія. – 2007. – №1. – С. 63-66.
3. Хухліна О.С., Воєвідка О.С., Окопна А.М. Діагностичне та прогностичне значення активності аргінази в крові при стеатозі печінки та стеатогепатиті різної етіології. // Буковинський медичний вісник – 2005. – Т.9, № 2. – С. 251-253.
4. Цыкл оксида азота и NO-синтазные системы в миокарде /Реутов В.П., Гоженко А.И., Охотина В.Е., Котюжинская С.Г., Шукшин А.В., Сорокина Е.Г., Гоженко Е.А. – Одеса, 2007. – 37 с.
5. Цодікова О.А. Характеристика імунного гомеостазу дітей залежно від рівня неспецифічної резистентності, та типу адаптаційних реакцій //Буковинський медичний вісник. – 2005 .- Т. 9, № 4.- С. 60-65.
6. Чалисова Н.И., Закуцкий А.Н., Анискина А.И. Влияние аргинина и его метаболитов на культуру ткани крыс. //Росс. физиол. журнал – 2007. – Т.93, № 4. – С. 366 – 374.
7. Чоп'як В.В. Системні васкуліти: імунозалежні механізми розвитку та принципи імунотерапії //Автореф. дис. д-ра. мед. наук.- К., 1998. – 32 с.
8. Чоп’як В.В., Потьомкіна Г.О., Вальчук І.В. Ендотеліоцит: фізіологія та патологія //Серце і судини. – 2004. - № 1. – С. 105 - 109.
9. Чоп’як В.В., І.В. Вальчук І.В., Садляк О.В. Вплив корвітину на рівень циклічних нуклеотидів у щурів за умов хронічної гіперімунокомплексемії //Імунологія та алергологія. /Тези доп. VІІІ наук.-практ. звітно-виборчої конф. Українського товариства фахівців з імунології, алергології та імунореабілітації “Сучасні аспекти діагностики та лікування імуно – та алергопатології“. – 2006. – №2. – С. 127
10. Швалев В.Н. Возрастные изменения регуляторных механизмов сердечно-сосудистой системы и значение синтазы оксида в норме и при патологии. // Кардиология. – 2007. – №5. – С. 67-72.
11. Шебеко В.И. Дисфункция эндотелия при активации системы комплемента // Иммунопатология. – 2000.-№1.- С. 17-23.
12. Шестакова М.Ф. Дисфункция эндотелия – причины или следствие метаболического синдрома ? //Русский мед. журн. – 2001. – Т.9, №2. – С. 17-23.
13. Школьник В.В., Кочубей О.А. Імунне запалення та ендотеліальна дисфункція як фактори розвитку гострого інфаркту міокарда. //Практична медицина.- 2007. - № 3 (57).- С. 6-9.
14. Якобисяк М. Імунологія / Пер. з пол. під ред. проф. В.В. Чоп'як. – Вінниця.: Нова книга, 2004.-672 с.
15. Ярилин А.А. Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и патологии // Иммунология.-1997.-№3. - С. 7-12.
16. Ярилин А.А. Межклеточная кооперация при иммунном ответе.

Выбор клеткой ответа // Иммунология.- 1999.-№1.- С. 17-24.

1. Ярилин А.А. Симбиотические взаимоотошения клеток иммунной системы. //Иммунология. – 2001. - Т. 25, № 4.- С. 16-20.
2. Ярилин А.А. Гомеостатические процессы в иммунной системе.

Контроль численности лимфоцитов. //Иммунология. – 2004. - Т. 25,

№ 5.- С. 312 – 319.

### Ahsa H., AH A., Ali R. Oxygen free radicals and systemic autoimmunity // Clin. Exp. Immunol. - 2003. - Vol.131, №3. - P.398-404.

### Analysis of polymorphisms affekting immune complex handing in syntetic lupus erytematosus / Sullivan K.E., Jaward A.F., Piliero L.M., Kim N. et al. – 2003. –Vol. 42.- P.446-452.

1. Aoyagi K. Ingibitions of arginine synthesis by urea: a mechanism for arginine deficiency in renal failure which leads to increased hydroxyl radical generation // Moll. and Cell. Biochem. – 2003. – 244 (1-2). – P. 11-15.
2. Bank N.R. Aynedjian H.S. Role of EDRF (nitrix oxide) in diabetic renal hyperfiltration // Kidney Int. – 1993. – Vol. 43.-P. 1306 – 1312.
3. Boehme M.W., Raeth U., Scherbaum W.A. et al. Interaction of endothelial cells and neutrophils in vitro: kinetics of thrombomodulin, intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), E-selectin and vascular cell adhesion molecule-l (VCAM-l): implications for the relevance as serological disease activity markers in vasculitides // Clin. and Exper.Immunol.-2000.-Vol. 119 (l).-P. 250-254.
4. Boyum A. // Scand. J. clin. Lab. Invest. – 1987. – Vol. 97. – Suppl. 21. – P. 77-89.
5. Bradford M. M. A rapid and sensitive method for the quantification of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding //Anal. Biochem.- 1976.- Vol. 72, № 5.- P.248-254.
6. Butcher E. C., Williams M., Youngman K.O. et al. Lymphocyte trafficking and regional immunity // Adv. Immunol. – 1999. – Vol.72.-P.209-253.
7. Cattaruzza M., Slodowski W., Stojakovic M. et al. Interleukin-10 induction of nitric oxide synthase expression attenuates CD40-mediated interleukin-12 synthesis in human endothelial cells // The J. of Biolog. Chem.-2003.-Vol. 278.-P.37874-37880.
8. Cell-cell interactions:leukocyte-endothelial interactions / Mclntyre T.M., Prescott S.M., Weyrich A.S., Zimmerman G.A. // Cur. Opinion in Hemat-2003.-Vol.lO.-P.150-158.
9. Chakravorty M., Sugiama T., Koide N. ot al. The inhibitory action of quercetin on lypopolysaccaride-induced nitric oxide production in RAW 264/7 macrophages cells // J. Endotoxin. Res.-2001.-Vol.7(6).-P.43 1-438.
10. Chen Y.C., Shen S.C., Lee W.R. Inhibition of NOS inhibitors and LPS – induced iNOS and cyclooxygenase – 2 gene expression by rutin, qurcetin and qurcetin pentaacetate in RAW 2647 macrophages // J. Cell. Biochem. 2001. – Vol. 82 (4). – P. 537 – 548.
11. Clq governs deposition of circulating immune complex and leukocyte Fey receptors mediate subsequent neutrophil recruiment / Stokol T., O'Donnell P., Xiao L., Knight S., Botto M. et al. // JEM.-2004.-Vol.200, N27.-P.835-836.
12. Cochrane C.G., Koffer D. Immune complex in experimental animal and man.// Advanc.Immunol.- 1973.- Vol.16.-P.185-204.
13. Cook N.C., Samman S. Flavonoids - chemistry, metabolism, cardioprotective effects and dietary source // J.Nutr.Biochem.-1996.-Vol.7.-P.66-76.
14. Cytoprotective effect of green tea extract and quercetin against hydrogen peroxide-induced oxidative stress / Jeong Y.M., Choi Y.G., Kim D.S., Park S.H. et al. //Arch. Pharm. Res.-2005.-Vol.28(ll).-P.1251-1256.
15. David-Watine B., Israel A., Kourilsky P. The regulation and expression of MHC class I genes.// Immunol. Today. - 2000.- Vol.11. – P. 287-292.
16. Dijstelboem H. M., van de Wankel J. C., Kallenberg G. M. Inflannmantion in autoimmunity:receptors for IgG revisited //Trends. Immunol.- 2001.-Vol.22.- P.510-516.
17. Effect of immune complexes in serum from patients with rheumatoid vasculitis on the expression of cell adhesion molecules on polymorphonuclear cells / Haruta K., Kobayashi S., Tajima M., Sakai A., Tamura N. et al. // Clin. Exp. Rheumatol.-2001.-Vol.29, AH. P. 59-68.
18. Effect of quercetin on metalloprotein, nitric oxide synthases and cyclooxygenase-2 expression on experimental chronic cadmium neprotoxicity in rats / Morales A.I., Vicente-Sanchen C., Jerkic M., Santiago J.V. et al. // Toxicol. Appl. Pharmacol.-2006.-Vol.210(l-2).-P.128-135.
19. Effect of plant flavonoids on immune and inflamatory cell function / Middleton E., Hickey R., Kubes P. et al. // Adv. Exp. Med. Biol.- 1998. – Vol.439.- P.175-182.
20. Effekt of three flavonoids isolated from Japanose Polygonum species on superoxide generation in human neutrophils / Lur G., Wang W., Masuoka N., Asobe T., Yanashita K. et al. // Planta Med. – 2005.Vol.71(10). – P.933-937.
21. Elghetany M.T., Lacombe F. Physiologic variations in granulocytic surface antigen expression: impact of age, gender, pregnancy, race and stress //J. of Leuk. Biol.-2004.-Vol.75.-P.l-6.
22. Endothelial cell activation by endotoxin involves superoxide/NO-mediated nitration of prostacyclin synthase and tromboxane receptor stimulation / Bachschmid M., Thurau S., Zou M.H., Ullrich V. // FASEB J.-2003.-Vol.l7.- P. 914-916.
23. Endothelial nitric oxide synthase activation is critical for vascular leakage during acute inflammation in vivo / Bucci M., Roviezzo F., Posadas I., Yu J. et al. // PNAS.-2005.-Vol.102.-P.904-908.
24. Fernandes N., Jancar S., Crespo S.M. Blood and endothelium in immune complex – mediated tissue injury // Trends. Pharmacol.Sci.- 2004. – Vol.25,№10.- P.512-517.
25. Forstermann U. Endotelial NO synthase as a source of NO and superoxide. //Eur. J. Clin. Pharmacol. – 2006. – Vol. 62. (Supll 13) –

P. 5-12.

1. Freitas A.A., Rocha B. // Ann. Rev. Immunol.- 2000.- Vol. 18. – P. 83-111.
2. Gardanta C.L., Bond J.S. Assay and kinetics of arginase //Anal. Biohem. – 1982. – 126, № 1/ - P. 131-138.
3. Gerdel D. Gederbaum A.J. Ingibition of the catalytic activity of alcogoldegydrogenase by NO is associated with S – nitrosylation and the release of zinc //Biochemistry. – 1996. – 35, № 50/ – P. 16186 – 16194.
4. Gomez-Cuerrero C, Lopez-Franco O., Suzuki Y. et al. Nitric oxide production in renal cells by immune complexes: Role of kinases and nuclear factor-kappa B // Kidney [Int.-2002.-Vol.62](http://int.-2002.-vol.62/), №6.-P.2022-2034.
5. Green L.C., David A.W., Glogowski J. et al. Analysis of nitrate, nitrite and [15N] nitrate in biological fluids // Anal. Biochem.-1982.-Vol. 126, X2l.-P.131-138.
6. Hart S., Karen M., Dransfield I. Immune complexes bind preferntially to FcyRIIa (CD32) on apoptotic neutrophiles, leading to augmented phagocytosis by macrophages and release of proinflamatory cytokines //J. [Immunol.-2004.-Vol](http://immunol.-2004.-vol/). 172.- P. 1882-1887.
7. Haruta K., Kobayashi S., Tajima M. Effect of immune complexes in serum from patients with rheumatoid vasculitis on the expression of cell adhesion molecules on polymorphonuclear cells // Clin. Exp. Rheumatol.-2001.-Vol.29, №l. - P.59-68.
8. Immune complexes from SLE sera induse IL 10 production from normal peripheral blood mononuklear cell by an Fc gamma RH II dependent mechanism implications for a possible visious cycle maintaining B cell hyperactivity in SLE / Ronneliol J., Tejole A., Mathsson L. et al. // Am. Rhum. Dis.- 2003.- Vol.62,№1.- P.37-42.
9. Infectionen and Vaskulitis / T.Gluck, R.Straub,J. Scholmerich, B. Lang //Zeitschrift fur Rheumatologie. – 1997.- Vol.56.,№3. – P. 105-113.
10. Inhibitory activity of flavonoids from Lychnophora sp. on generation of reactive oxygen species by neutrophils upon stimulation by immune complexes / Kanashiro A., Kabeya L.M., Policello A.C., Lopes N.P. et al. // Phytother.res. – 2004.Vol.18,№1. – P.61-65.
11. Jancar S., Crespo S. Immune complex-mediated tissue injuri: a multistep paradigm // Trends. [Immunol.-2005.-Vol.26](http://immunol.-2005.-vol.26/), №1.- P.48-55.
12. Jyothi M.D., Khar A. Interleukin-2-induced nitric oxide synthase and nuclear factor-kappaB activity in activated natural killer cells and the production of interferon-gamma // Scand.J.Immunol.-2000.-Vol. 52(2). –

Р. 145-148.

1. Kari J.A. Early presentation of membranoproliferative glomerulonephritis in Arab children // Saudi Mea.J. – 2003. – Vol. 24.№2. – P.157-160.
2. Kawana S. The membrane attack complex of complement alters the membrane integrity of cultured endothelial cells:a possible patophisiology for immune complex vasculitis // Acta Dermato-Venerologica. – 1996. Vol. 76, №1.P.13-1
3. Kawana S. Vascular endothelial cell injury in allergie vasculitis // Jornal of the Nippon Medical School. – 1998. – Vol. 65, №3.-P.1950-200.
4. Ke X., Terashima M., Nariai Y. Nitric oxide regulates actin reorganization though cGMP and Ca calmodulin in RAW 264.7 cells // Biochem. Biophys. Acta.-2001.-Vol.1539(1-2). - P.101 -113.
5. Kim N.K., Cheon B.S., Kim Y.H. et al. Effects of naturally occurring flavonoids on nitric oxide production in the macrophage cell line RAW 264.7 and their structure-activity relationships // Biochem.Pharmacol.-1999.-Vol.58, X25.-P.759-765.
6. Kitamoto S., Egashira K., Kataoka C. Increased activity of Nuclear Factor-kB participates in cardiovascular remodelling induced by chronic inhibition on nitric oxide in rats // [Circulations.-2005.-Vol](http://circulations.-2000.-vol/). 102(15).-P.806-812.
7. Lammas D.A., Casanova J. L., Kumararathe D. S. // Clin. Exp. Immunol. – 2000. – Vol. 121. – P.417-425.
8. Langford C.A. Vasculitis. // J. Allergy Clin. Immunol. – 2003. – Vol. 111. – P.602 - 612.
9. Lefkowith J.B. Leucocyte migration in immune complex glomerulonephritis: role of adhesion receptors // Kidney International. - 1997. - Vol.51, JSa5. - P.1469-1475.
10. Li H., Forstermann U. Nitric oxide in pathogenesis of vascular disease // J.Pathol.-2000.-Vol.90.-P.244-245.
11. Le Shingu M., Nonaka S., Nishimukai H. Activation of complement in normal serum by hydrogen peroxide and hydrogen peroxide-related oxygen radicals produced by activated neutrophils // Clin. and Experim. Immunol.-2002.-Vol. 90.-P.72-78.
12. Liu G., Wang W., Masuoka N. Effect of three flavonoids isolated from Japanase Polygonum species on superoxide generation in human neutrophils // Planta Med.-2005.-Vol.71(10).-P.933-937.
13. Lum H., Roebuck K.A., Oxidant stress and endothelial cell dysfunction // Am. J. Physiol. – 2001. – Vol. 280. – P.719 - 741.
14. Malinski T. The Nitric Oxide-superoxide in dysfunctional endothelium //Abstr. First Ukr. Congres Cell Biol.-2004. - P.207-208.
15. Mantovani В., Chedraoui-Silva S. The role in the modulation by fluid-phase IgG of the production of reactive oxygen species by polymorphonuclear leukocytes stimulated with IgG immune complexes // Braz. J. Med. Biol. Res.-2006.-Vol.36, №12.-P. 1695-1672.
16. Magro C.M., Crovson A.N. Sterile neutrophilic foliculitis with perifolicular vasculopathy: distinctive cutaneous reaction pattern reflecting systemic disease // Journal of Cutaneous Phatology. – 1998. – Vol.25,№4. – P.215-225.
17. Moncada S. The L-arginine: nitric oxide patway // Acta Physiol.Scan. – 1992. – Vol.145.P.201-227.
18. Moser B., Loetscher P. Lymphocyte traffig control by chemokines //Nat. Immunol. – 2001.- Vol.2 – P.123-125.
19. Nawroth P.P., Bierhaus A. Endothelial cell dysfunction // Ann. Hematol. – 1992. – Vol.64 (1). – P.93-99.
20. Nangaku M., Couser W.G. Mechanisms of immune-deposit formation and the mediation of immune renal injury // Clin. Exp. Nephrol.-2005.-Vol.9, №3.- P. 183-191.
21. Neutrophils in rheumatoid inflammation / Biosi D., Carletto A., Caramaschi P. et al. // Recenti Prog.Med. – 2003. - Vol.94.P.24-30.
22. Nishimura M., Ishikawa Y., Satake M. Activation of polymorphonuclear neutrophils by immune complex: possible involvement in development of transfusion-related acute lung injury // Trends. Med.-2004.-Vol. 14, № 5.- P.359-367.
23. NO-залежні механізми взаємодії лімфоцитів і ендотеліоцитів білих щурів при їх інкубації in vitro за умов хронічної гіперімунокомплексемії та коригуючий вплив корвітину на ці процеси /Садляк О.В., Чоп’як В.В., Любінець Л.А., Качмарська М.О. //Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2007. – №1 (37). – С. 7-11.
24. Norman M., Lister K., Yang Y. TNF regulates leukocyte-endothelial cell interactions and microvascular dysfunction during immune complex-mediated inflamation // Br. J. Pharmacol.-2005.-Vol.l44, №2.-P.265-274.
25. Pietta P.G. Flavonoids as antioxidans // J. Nat. Prod. – 2000.Vol.63.- P.1035-1042.
26. Poon B.V., Raharjo E., Kamala D., et al. Complexety of inducible nitric oxide synthse // Circulation.-2003. – Vol.108.- P.1107-1115.
27. Precipitated immune complexes of IgM induse the generation of reactive oxygen species by rabbit polymorphonuclear leucocytes /V. Luciano, A. de Mello, E.Vasgues, B. Mantovani // Brasizilian Journal & Biological Research. – 1998. – Vol.31., №6. – P.793-798.
28. Raso G.M., Muli R., Carlo G. Inhibition of iNOS and COX-2 expression by flavonoids in macrophage J 774A.1 // Life Sci.-2001.-Vol.68(9).-P.921-931.
29. Rat gastrointestinal tissues metabolize quercetin / Graf B.A., Ameho C., Dolnikowski G.G., Milbury P.E. et al.// J. Nutr.-2006.-Vol.l36(l). –

P. 39-44.

1. Ravetch V.J. Afull complement receptors in immune complex diseases //J.Clin.mvest.-2002.-Vol. 110.-P. 1759-1761.
2. Robak J.,Gryglevski R.I. Flavonoids are scavengers of superoxide anion /Biochem.Pharmacol. – 2000. – Vol. 37. – P.837-841.
3. Roebuck K. Oxidant stress regulation of IL-8 and ICAM-1 gene expression: differential activation and binding of transcription factors AP-1 and NF-kB // Int. J. Med.-1999.-Vol.4.-P.223-230.
4. Rollinghoff M., Diefenbach A. The role of nitric oxide in innate immunity // Immunol. Rev.-2000.-Vol.3.-P.17-26.
5. Salvucci O., Kolb J., Dugas B. The induction of nitric oxide by interleikin-12 and tumor necrosis factor-α in human natural killer cells: relationship with the regulation of lytic activity // Blood.-1998.-Vol.92(6).-P.2093-20102.
6. Sen C. R., Packer L. Antioxidant and redox regulation of gene transcription // FASEB J. – 1996. - Vol. 10. - P.709-720.
7. Sell. S. Immunology, Immunopathology, Immunity // Stamforol: Lauge.- 1996. – P. 1014.
8. Selter M., Knowles R.G., Moncada S. Wide spread tissue distribution and changes in activity of Ca2+ - dependent NO-synthase // FEES Lett. -1991.- Vol. 291, № l.-P.145-149.
9. Sica D.A. Endothelial cell function: new considerations // Eur.Heart.J. – 2000. – Vol.2, №2.- P.13-21.
10. Setiady Y., Pramoonjago P., Tung K. Requirements of NK cells and proinfiamatory cytokines in dependent neonatal autoimmune ovarian disease triggered by immune complex // J. Immunol.-2004.-Vol.l73(2).-P.1051-1058.
11. Suarezpinzon W., Strynadka K., Schultz R. Mehanisms of cytokine-induced destruction of rat insulinoma cells - the role of nitric oxide //[Endocrynology.-2004.-Vol.134.-P](http://endocrynology.-1994.-vol.134.-p/).1006-1010.
12. Sullivan K., Jaward A., Piliero L. Analysis of polymorphisms affecting immune complex handing in systemic lupus erythematosus. -2003.-Vol.42.-P.446-452.
13. Suzuki Y., Gomez-Guerrero C., Shirato I. et al. Pre-existing glomerular immune complexes induce polymorphonuclear eel recruitment though an Fc-receptor-depenent respiratory burst: potential role in the perpetuation of immune nephritis //J. Immunol.-2003.-Vol.l70.-T26.-P.3243-3253.
14. Takabayashi A., Kawai Y. Nitric oxide induces a decrease in mitochondrial membrane potential of peripheral blood lymphocytes, especially in natural killer cells // Antioxid. Redox Signal.-2000.- Vol.2(4).-P.673-680.
15. Tanaka N., Takana K., NagashimaY. et al. Nitric oxide increase hepatic arterial blood flow in rats with carbon tetrachloride-induced acute hepatic injury //Gastroenterology. - 1999. - 117, № 1. - P. 173-178.
16. Ternaux J.P., Portalier P. Effect of quercetine on survival and morfological properties of cultural embrionic motoneurones // Neurosci Let. – 2002. – Vol.332(1). – P.33-36.
17. Tesfamariam B., DeFelice A.F. Endothelial injury in the initiation and progression of vascular disorders. // Vascular Pharmacology 46 (2007) 229-237.
18. Tejde A., Mathsson L., Ekdahl K. Immune complex-stimulated production of interleukin-12 in peripheral blood mononuclear cells is regulated by the complement system // Clin. Exp. [Pathol.-2004.-Vol](http://pathol.-2004.-vol/). 137, №3.-P.521-528.
19. The participation of neutrophilic mechanisms in the pathogenesis of chronic elevated blood immune complexes / Bidiuk M., Chopiak V., Liubinetz L. et al. // Fisiologichnyj Zhurnal. – 1997. – Vol.43.,№3-4. – P.11-18.
20. Uesugi M., Hayashi Т., Jasin H. Covalent cross-linking of immune complex by oxygen radicals and nitrite // J. Immunol.-1998.-Vol.l61, №3.-P.1422-1427.
21. Vergnani L., Hatrik S., Ricci F. et al. Effect of native and oxidized low-density lipoprotein on endothelial nitric oxide and superoxide production: Hy role of L-arginine availability // Circulation.-2000.-Vol. 101.-P. 1261-1266.
22. Vos I.H., Briscone D.M. Endothelial injury:cause and effect of alloimmune in flammation // Transpl. Infect.Dis. – 2002 – Vol.4,№3. – P.152-160.
23. Wadsworth T., Koop D. R. Effects of Ginkgo biloba exstract qurcetin on lypopolysaccaride – induced release of nitric oxide // Chem. Biol. Interact. – 2001. – Vol. 137., № 1. – P.43 - 48.
24. Watson F., Edwards Stimulation of primed neutrophils dy solule immune complex // Biological. – 1996. – Vol.24,№4. – P.307-311.
25. Weyand C.M. New insights into the pathogenesis of rheumathology arthritis // Rheumathology. – 2000. – Vol. 139, Suppl.1. P.3-8.
26. Williams R.C. Immune complex in clinical and experimenthal medicine // Cambridge: Harvard Univer. Press.-1980. - 520 p.
27. Zhang C., Reiters C., Eiserich J.P. et al. L-arginine chlorination products inhibit endothelial nitric oxide production // J. of Biol. Chem.-2001.-Vol.276, M29.-P.27159 - 27165.

# Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>