

зависимости от первичной локализации плоскоклеточной карциномы гортани и стадии процесса. Проведено сравнение эффективности различных методов лечения, включая нетрадиционные режимы фракционирования доз при дистанционной гамма-терапии.

Ключевые слова: плоскоклеточная карцинома гортани, классификация, прогнозирование.

Стаття надійшла 19.06.2012 р.

the primary localization of squamous cell carcinoma of larynx and the stage of process are showed. A comparison of the efficiency of different methods of treatments, including non-traditional modes of fractionation of the dose during distant gamma-therapy is conducted

Key words: squamous cell carcinoma of larynx, classification, prediction.

УДК 616.91/93-092

Г.І. Кончук, Ю.Є. Роговий
Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

ПАТОФІЗІОЛОГІЧНА РОЛЬ ГАРЯЧКИ

У статті наведені сучасні дані літератури про патофізіологічну роль гарячки, як типового патологічного процесу, який характеризується зміщенням "установочної точки" терморегуляції на вищий рівень регулювання температури тіла під впливом пірогенних речовин і завжди перебігає в три стадії.

Ключові слова: гарячка, стадії, цитокіни, ліпополісахариди, патофізіологічний аналіз.

З'ясування патофізіологічної ролі гарячки є важливою проблемою в медицині, яка набуває особливої актуальності через те, що принаймні один раз на рік людина стикається із захворюваннями, які супроводжуються гарячкою, що в цілому значно погіршує компенсаторні можливості організму та впливає на саногенез. Поряд з цим на сьогодні не з'ясована роль структурно-функціонального стану нирок, цитокінів у механізмі її розвитку.

Перші дослідження присвячені вивченню гарячки з'явилися майже 130 років тому. Незважаючи на те, що цей процес викликав цікавість вчених протягом всієї історії, і все ще продовжує досліджуватися, як один найбільш поширених патологічних станів, його дослідження, на думку багатьох вчених, є даремними. Серед аргументів скептиків стосовно актуальності вивчення гарячки є той факт, на який вказував Carl Reinhold August Wunderlich "Гарячка не є хворобою, а реакція організму на хворобу". Зазвичай, часто забувають, що гарячка є серйозною проблемою здоров'я людини.

Гарячка описана, як висота центральної точки терморегуляції. Це визначення є результатом більш ніж 100 років досліджень впродовж яких молекули-посередники гарячки не вдалось виявити. Деякі з них були описані тільки нещодавно, проте не гарячки зокрема, а температурного гомеостазу в цілому. Незважаючи на технічні обмеження наприкінці 1800-х років, такі вчені, як Ott, Aronsohn, Sachs, Liebermeister, і Lavoisier описали реакцію гарячки досить вичерпно і сформулювали найбільш важливі питання цієї проблеми, даючи водночас певні відповіді. Наприклад, вони дійшли висновку, що підвищення температури викликають широкий спектр речовин, і що це є високо скоординована, стереотипна реакція, яка регулюється мозком [27].

Вони також встановили, що деякі експериментальні пошкодження переднього гіпоталамусу призводили до "гарячки" за відсутності ін'єкцій будь яких пірогенів, що викликають лихоманку. Зазначені спостереження і засвідчили, що гарячка – це розгальмування, в якій гіпоталамус пригнічував виділення тепла [27]. Дійсно, за останні 10 років нейроанатомічні та фізіологічні роботи в створенні нейронних зв'язків між гіпоталамусом і виробництвом тепла бурюю жировою тканиною [18, 22, 24, 25] показали, що гіпоталамус контрольно гальмівний вплив і гарячка є механізмом розгальмування термогенезу [2], що повністю доводить гіпотезу Отта.

Отже, гарячка – це типовий патологічний процес, який характеризується зміщенням "установочної точки" терморегуляції на вищий рівень регулювання температури тіла під впливом пірогенних речовин і завжди перебігає в три стадії, відповідно до чого температурна крива складається з трьох частин [1, 7, 22, 26]. В першій стадії температура тіла підвищується, в другій вона деякий час тримається на підвищеному рівні, в третій знижується до вихідного рівня. Перша стадія – підвищення температури тіла, її характерною особливістю є переважання теплопродукції над тепловіддачею. Не треба думати, що в цьому періоді втрачається контроль над регуляцією тепла. Навпаки, референтна температура "установочної точки" активно зміщується вгору, і всі механізми теплопродукції та тепловіддачі перебудовуються таким чином, щоб утримати температуру тіла на вищому рівні [29]. Перш за все, обмежується тепловіддача, що має вирішальне значення. Звужуються периферичні судини, зменшується кровопостачання периферичних тканин, потовиділення і випаровування. Крім того, блокуються всі інші шляхи віддачі тепла – радіація, кондукція, конвекція. Відбувається скорочення м'язів волосяних цибулин, що збільшує теплоізоляцію, і як результат з'являється "гусяча шкіра" [1].

Збільшення теплопродукції відбувається в результаті активації обміну речовин у м'язах (скорочувальний термогенез) на тлі підвищеного тону м'язів і м'язового тремтіння. М'язове тремтіння пов'язане зі спазмом периферичних судин [1, 16, 24, 30]. Через зменшення припливу крові температура шкіри

знижується іноді на кілька градусів. Терморцептори збуджуються, виникає відчуття холоду – остида. У відповідь центр терморегуляції посилає еферентні імпульси до рухових нейронів – виникає тремтіння [29].

Водночас підсилюється і нескорочувальний термогенез, тобто утворення тепла в органах, таких як печінка, легені, мозок. Це є результатом трофічної дії нервів на тканину внаслідок якого активуються ферменти, збільшуються споживання кисню та вироблення тепла. У розбалансуванні теплового гомеостазу визначальну роль можуть відігравати також гуморальні фактори. Відомо, що деякі бактеріальні токсини мають здатність роз'єднувати окиснювання й фосфорилування, і тим самим сприяти утворенню тепла. Цей додатковий термогенез може прискорити підвищення температури в першій стадії гарячки [28].

Температура тіла зростає до того часу, поки не досягне референтної температури "установочної точки". На цьому рівні вона залишається певний час (години, дні), тобто настає стадія високого стояння температури. При цьому теплопродукція урівноважується з тепловіддачею, хоча при більш високій, ніж у нормі, температурі. Хворий відчуває прилив тепла (жар). Підвищується не тільки температура внутрішніх органів, але й температура шкіри [20, 22, 24].

Підтримка температури на підвищеному рівні зумовлюється тим, що під впливом лейкоцитарного пірогену змінюється "установочна точка" центру терморегуляції. На цьому рівні відновлюється механізм підтримки сталості температури з характерними добовими коливаннями [27], амплітуда яких значно перевищує таку в нормі.

Новий рівень температури, її коливання упродовж доби визначаються рядом факторів, серед яких вирішальне значення має концентрація або рівень пірогенів і чутливість до них центрів терморегуляції. Крім того, має значення потужність системи віддачі тепла, точність і надійність функціональної та трофічної іннервації, утворення речовин-роз'єднувачів і, наявність в організмі енергетичного запасу матеріалу, насамперед жиру. У виснажених людей інфекційні хвороби можуть перебігати без гарячки. У дітей вона розвивається швидко, у літніх людей – повільно, та досягає невисокого рівня [1, 15, 27].

Стадія зниження температури. Після припинення дії пірогенів центр терморегуляції повертається у попередній стан, "установочна точка" температури знижується до нормального рівня. Тепло, що нагромадилося в організмі, виводиться внаслідок розширення судин шкіри, виникнення рясного потовиділення і частого дихання. Зниження температури може бути поступовим, літичним (протягом декількох діб) або швидким, критичним [20]. В останньому випадку може відбутися занадто різке розширення судин, що в поєднанні з інтоксикацією може призвести до небезпечного для життя колапсу.

Тобто гарячка – це регульоване підвищення температури тіла [21, 23]. Гарячка може виникати у тих біологічних об'єктів, які мають центр терморегуляції і є гомойотермними – тобто здатні забезпечувати збереження постійної температури тіла. Вона виявляється у приматів, зокрема людини. Не може бути гарячки у пойкилотермних біологічних об'єктів, наприклад у жаби. Новонароджені не відразу мають здатність утримувати на постійному рівні температуру тіла, терморегуляція у них розвивається поступово, водночас, як недоношені не мають гомойотермії та реагують на температуру зовнішнього середовища як пойкилотермні. Відсутність гарячки у дітей раннього віку (3-4 міс.) пояснюється недостатньою зрілістю фізичної терморегуляції, тобто зниженою здатністю ефективно обмежувати тепловіддачу, оскільки у них знижена судиннозвужуюча реакція шкіри.

Людина є гомойотермним біологічним об'єктом. Але гомойотермним є тільки ядро її тіла: органи грудної і черевної порожнини, тазу, головний мозок. Оболонка є пойкилотермною: шкіра, видимі слизові оболонки, підшкірно-жирова клітковина, поверхневі м'язи. Оболонка виконує функції як термоізолятора, так і випромінювача тепла [1, 19, 23, 27]. Оскільки температура ядра є постійною, то її вимірюють наступним чином: у підпахвовій впадині – 36,6°C (34,4 °C – 37,2 °C); у порожнині рота (37,2°C - 37,7°C); ректальну і вагінальну температуру – 36,6°C-37,9 °C. Добовий ритм температури тіла має мінімум о 5-6 год ранку і максимум через 12 год. При чому за умов розвитку гарячки добовий ритм температури зберігається.

Центр терморегуляції відповідальний за установочну еталонну температуру і забезпечує баланс між процесами теплопродукції та тепловіддачі. Преоптична ділянка переднього гіпоталамусу містить термочутливі серотонінергічні нейрони, які реагують на температуру крові, що їх омиває. Більша їх частина збуджується теплом, деякі – холодом. Холодові нейрони також є в перегородці і ретикулярній формації середнього мозку. У задньому гіпоталамусі, з двох боків біля сосковидних тіл є норадренергічні нейрони, які приймають інформацію про температуру шкіри і деяких внутрішніх органів від периферичних термосенсорів [15, 17]. На периферії в шкірі, в основному, є холодові рецептори (периферичних теплових рецепторів набагато менше). Вони знаходяться поверхнево в епідермісі та безпосередньо під ним – це переважно немієлінізовані нервові волокна IV групи, а також мієлінізовані волокна III групи. Ці рецептори контролюють температуру оболонки тіла. Периферійні внутрішньоорганні рецептори контролюють температуру ядра: органів черевної порожнини, дихальних шляхів, крупних вен, спинного мозку. Вони відіграють роль координатора скоротливої та метаболічної теплопродукції. Ці рецептори, в основному, є холодowymi. Імпульси від всіх периферійних терморцепторів надходять у білатеральні центри заднього гіпоталамусу, там інтегруються із сигналом від нейронів преоптичної ділянки. Центри переднього гіпоталамусу, чутливі до температури крові, контролюють ефекторні механізми тепловіддачі. Центри заднього гіпоталамусу – контролюють теплопродукцію [21].

У преоптичній ділянці переднього гіпоталамусу є групи холінергічних нейронів – генераторів стандартного сигналу порівняння для термосенсорів (глухі нейрони). Над ними розміщується судинний орган кінцевої пластинки. Це розгалужена судинна сітка, якій властива значна висока проникливість

гематоенцефалічного бар'єру. Саме через це вікно проявляє свій вплив інтерлейкін-1 β (ІЛ-1 β) і зміщує установочну точку терморегуляції на вищий рівень [31].

Установочна точка терморегуляції – це та температура самого гіпоталамусу, при якій теплопродукція і тепловіддача в організмі урівноважені $\approx 37,1^{\circ}\text{C}$. Позаклітинні іони натрію зміщують цю точку вгору (сольова гарячка), а внутрішньоклітинні іони кальцію вниз.

Найбільш потужним генератором метаболічного тепла в організмі є буре жирова тканина [18, 25]. Вона розміщується між лопатками, середостінням, вздовж аорти, крупних судин, хребта, симпатичного стовбуру, у підпахвових впадинах, у черевній порожнині, за грудиною, навколо нирок і наднирників та в комках Біша – на шоках у підлітків. Буре забарвлення цієї тканини зумовлене великою кількістю капілярів і мітохондрій. Мітохондрії бурих адипоцитів містять білок термогенін – активатор нефосфорильованого окиснення. У мітохондріях цих клітин добре розвинені кристи, які розміщуються у декілька рядів (батареїний тип локалізації) і контактують з дрібними ліпосомами. Клітини бурого жиру містять велику кількість рецепторів до норадреналіну.

Еволюційно гарячка з'явилася як реакція на проникнення в організм бактерій та їх токсинів, тому вона характерна для інфекційної патології. Мікроорганізми містять у собі пірогенні речовини які, потрапляючи в організм ззовні або утворившись усередині нього, викликають гарячку [17]. За походженням пірогенні речовини поділяються на екзогенні (бактеріальні, небактеріальні) та ендогенні (лейкоцитарні), а за механізмом дії – на первинні та вторинні. Вони є складовою частиною мікробних токсинів. Ця відмінність є фундаментальною для розуміння гарячки як загальної відповідь на різні стимули – бактеріальні, вірусні або емоційні, що підкреслює важливість нещодавнього відкриття ланок сигнального шляху, які забезпечують молекулярний зв'язок між безліччю екзогенних і ендогенних пірогенів, які вони викликають [12, 13, 14].

Первинні пірогени, проникаючи в організм, ще не викликають гарячки, а тільки ініціюють цей процес, спонукаючи власні клітини до вироблення спеціальних білкових речовин (вторинні пірогени), що у свою чергу впливають на механізми терморегуляції та призводять до гарячки.

Найбільше вивчені в цьому аспекті ендотоксини грамнегативних бактерій [13]. Вони складаються з трьох фракцій – ліпідної, полісахаридної та білкової. Пірогенні властивості має ліпідна фракція (ліпоїд А). На 50-60% термостабільний ліпополісахарид грамнегативних бактерій складається із фосфорильованого полісахариду ("О-антиген"), решта 40% – це гідрофобний компонент "Ліпоїд А". Останній взаємодіє з поверхневим рецептором CD14 на макрофагах і поліморфноядерними лейкоцитами, викликаючи їх активацію і синтез ендогенних пірогенів [3, 5]. Нейтрофіли містять фермент ацилоксиацилгидролазу, яка руйнує ліпоїд А, і відповідає за дезінтоксикаційну функцію поліморфноядерних лейкоцитів (ПМЯЛ) при інфекціях асоційованих із грамнегативними мікроорганізмами.

Із грамнегативних бактерій вдалося виділити високоочищені пірогени і створити препарати для клінічного застосування – пірогенал, пірексаль, піромен. Діючою речовиною у них є ліпоїд А.

Інтерес до ендотоксину значно зріс, коли було встановлено, що внаслідок його впливу у тварин і в людини полегшується перебіг ряду захворювань, у тому числі пухлин, сифілісу мозку та ін. У зв'язку з цим бактеріальні пірогени стали застосовувати в клінічній практиці [17]. Труднощі, однак, полягали в тому, що такі пірогени разом з лихоманкою викликали явища інтоксикації у вигляді геморагічного шоку, тромбозу, уражень шкіри за типом феномену Шварцмана тощо. У зв'язку з цим відпрацьовувалася така технологія одержання пірогену, щоб його позитивна дія (пірогенна, лікувальна) зберігалася, а токсична усувалася.

Вихідним матеріалом для одержання пірогенів, як лікарських засобів послужили грамнегативні бактерії. Вітчизняний препарат пірогенал отриманий із *Pseudomonas aeruginosa*, швейцарський пірексаль був виділений із *Salmonella abortus equi*. Для того щоб викликати лихоманку в людини, треба ввести близько 1 мкг пірогеналу на 1 кг маси тіла. Температура підвищується через 40-90 хв після парентерального введення пірогеналу й утримується 6-9 годин [9].

Первинні пірогени можуть утворюватися в макроорганізмі, незалежно від мікроорганізмів (гарячка при переломі кісток, при переливанні крові, при інфаркті міокарда). Ці "жаронесучі" речовини утворюються при ушкодженні або руйнуванні власних тканин і здійснюють на організм дію, аналогічну дії "справжніх", тобто мікробних пірогенів [7, 10, 11].

Екзогенні пірогени діють шляхом активації вироблення в макрофагах ПМЯЛ – ендогенних пірогенів [6]. Оскільки ефект екзогенних пірогенів не прямий він потребує латентного періоду 15 – 40 хв. при внутрішньовенному введенні та в 2 рази довший при підшкірному введенні. Екзогенні пірогени при прямій дії на нейрони гіпоталамусу непірогенні. Слід зауважити, що ендотелій судинного органу приграничної пластинки високочутливий до ліпополісахаридів, які діють на ендотеліоцити стимулюючи продукцію останніми простогландину E1 (ПГЕ1), простогландину E2 (ПГЕ2), які проникають у гіпоталамус і викликають гарячку без участі ендопірогенів лейкоцитів.

Розуміння причини "ендогенних пірогенів" гарячка отримала значну підтримку в чистому вигляді рекомбінантного інтерлейкіну-1 (ІЛ-1) який викликає лихоманку у людей і у тварин при субнаномольних концентраціях. Згодом було доведено, що рекомбінантний фактор некрозу пухлини-альфа (ФНП- α), інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) та інші цитокіни є причиною гарячки і відтак називаються пірогенними цитокінами. Інтерлейкін-1 включає два поліпептиди ІЛ-1 α (33 КД) і ІЛ-1 β (17,5 КД), останній у людини переважає [27, 31]. Два поліпептиди володіють ідентичним спектром біологічної активності та зв'язуються з одним і тим же рецептором. ІЛ-1 β – найбільш пірогенний із цитокінів при внутрішньовенному введенні викликає озноб і

гарячку до 39°C впродовж 1 год у дозі 10-30 нг/г маси тіла. ІЛ-1 β – пептид повільного сну, знижує працездатність, викликає гіподинамію, стимулює продукцію аденокортикотропних гормонів (АКТГ) і кортикостероїдів, знижує секрецію соматоліберину і підвищує виділення соматостатину, що призводить до зниження метаболізму, активації протеолізу у м'язах, підвищує секрецію синовіальної рідини в суглобах, підвищує резорбцію у кістках і хрящах, що в свою чергу може викликати біль у кістках і м'язах, підвищення активності колагенази, плазміногену, зниження продукції інсуліну, хемоатрактант лейкоцитів, індуктор дегрануляції нейтрофілів за участю ІЛ-8, активує продукцію ІЛ-6, ФНП- α [2, 4, 6].

ФНП- α виділяється макрофагами, лімфоцитами, адипоцитами, тучними клітинами, мікроглією [6]. ФНП- α при внутрішньовенному введенні викликає озноб і гарячку до 39°C через 1 год у дозі 50-100 нг/г маси тіла. Гальмує центр голоду, стимулює центр насичення. Сильний анорексиген призводить до схуднення, контрінсулярний фактор, стимулятор адгезії лейкоцитів до ендотелію при запаленні, сприяє переходу макрофагів у гігантські клітини Пірогова-Ланганса і формує туберкульозну гранулому, підсилює ангиогенез, синтез білків гострої фази гепатоцитами, індуктор апоптозу, блокує мембранне травлення і перистальтику кишечника, провокує та підсилює блювоту, діарею, гіперкаліємію, ацидоз. Підвищує утворення тромбоксану А₂ (ТхА₂), лейкотрієну 4 (ЛТЕ₄) це може викликати синдром дисемінованого внутрішньосудинного зсідання крові (ДВЗ синдром), підвищує утворення фактору активації тромбоцитів (ФАТ), оксиду азоту (NO), стимулює утворення ПГЕ₂.

Інтерлейкін – 6 синтезується активованими моноцитами, фібробластами, ендотеліоцитами, Т-лімфоцитами [4]. Стимулює синтез білків гострої фази в печінці, при внутрішньовенному введенні викликає озноб і гарячку до 39°C через 1 год у дозі 1 мкг/г маси тіла. Утворення ІЛ-6 стимулюється ІЛ-1 β і ФНП- α , проте він є найслабшим пірогеном.

Ендогенні пірогени діють шляхом активації продукції простагландинів (ПГ) в еталонних нейронах преоптичної ділянки переднього гіпоталамусу. Роль ПГ, зокрема ПГЕ₂, у якості посередника гарячки тепер добре описані [20]. Продукція ПГЕ₁, ПГЕ₂ призводить до збільшення внутрішньоклітинного циклічного аденозин монофосфату (цАМФ), оскільки ПГ блокують фосфодієстеразу [14, 20]. При цьому "глухі" нейрони еталонного центру втрачають Ca⁺⁺ і це призводить до зростання рівня "установочної точки" терморегуляції. При цьому нормальна температура сприймається гіпоталамусом як знижена, розвивається гарячка.

За гарячки гальмується життєдіяльність мікроорганізмів. Мікобактерія туберкульозу (паличка Коха) при 42°C в 100 раз більш чутлива до дії стрептоміцину ніж при 37°C. Репродукція вірусу поліомієліту гальмується при 40°C. Підвищення температури гальмує ріст і розмноження: гонококів, блідої трепонеми, пневмококів (особливо III типу). Гальмується ріст багатьох мікроорганізмів за рахунок обмеження доступу Fe⁺⁺ і Zn⁺⁺. Гарячка підсилює антигіпоксичну резистентність організму, активується фагоцитоз, синтез ангіотензину, генеруються інтерферони та інтерлейкіни, стимулюються цитотоксичні та інші захисні функції макрофагів, лімфоцитів, ПМЯЛ, прискорюється окиснювальна нейтралізація токсинів [1, 2, 20, 27].

Принципово важливою є відмінність патофізіологічних особливостей гарячки та гіпертермії (перегрівання). Гіпертермія на відміну від гарячки є результатом декомпенсації чи розладу механізмів терморегуляції з підвищенням температури тіла. При цьому спостерігається стійка недостатність тепловіддачі у порівнянні з теплопродукцією. Гіпертермія буває екзогенною (дія фізичних і хімічних чинників, що обмежують тепловіддачу), чи ендогенного походження (дія отрути), пряме ушкодження гіпоталамусу (теплова ін'єкція Клода-Бернара), що призводить до руйнування центру терморегуляції та втрати гоміотермії, гіпертермія при інсультах і дії нейролептиків [1, 2].

Гіпертермія на відміну від гарячки не може тривати довго: необоротні порушення водно-сольового обміну, денатурація білка, геморагічний синдром, при 42°C порушується функція нейронів має місце марення, розлади просторової орієнтації, судоми, підвищення концентрації іонів кальцію в клітині. Нейрони впадають у некробіоз. Крайня ступінь декомпенсації при гіпертермії – це тепловий удар. Температура тіла 43,3°C вважається абсолютно смертельною.

У патогенезі гіпертемії важливим є зневоднення і знесолення, що призводить до набухання клітин, зокрема в головному мозку; порушення кровообігу (розлади мікроциркуляції, згущення крові, серцева недостатність), гіпоксія. Цих розладів немає при гарячці [8].

Патогенез змін, які відбуваються в органах і системах характеризується наступним [1, 8, 19, 23, 27]: Серцево-судинна система. За правилом Лібермейстера при підвищенні температури на 1°C частота серцевих скорочень зростає на 8-10 ударів. У першій стадії гарячки може зростати артеріальний тиск, систолічний та хвилинний об'єм крові звужуються судини шкіри і розширюються судини внутрішніх органів. У третю стадію гарячки має місце істотне розширення судин шкіри, що може призвести до колапсу. Система дихання. У першу стадію сповільнюється, в другій стадії збільшується частота дихання в 2-3 рази, але глибина знижується тому, гіпервентиляції не має. Шлунково-кишковий тракт – секреція і моторика від порожнини рота до кишечника під впливом цитокінів гострої фази гальмується, зокрема і пригнічення мембранного травлення. ФНП α , в деяких випадках, може викликати анорексію. Ендокринна система – активація системи гіпофіз-надниркові залози, ознаки стресу, збільшується викид гормонів щитоподібної залози Т₃, Т₄. Центральна нервова система – на електроенцефалограмі виявляється повільний α -ритм, який вказує на гальмування кори мозку, безсоння, розбитість, втомлюваність, головний біль, можливі галюцинації, запаморочення. Останні симптоми більш характерні для інтоксикації, ніж для гарячки. Основний обмін зростає, дихальний коефіцієнт в першу стадію дорівнює 1, що свідчить про зростання окиснення вуглеводів, а надалі жирів. Окиснення жирів у цьому

випадку не йде до кінцевих продуктів, і в крові накопичуються кетоніві тіла. Білковий обмін при гарячці різко порушений, збільшується виділення з сечею азотистих продуктів, зокрема сечовини, що свідчить про збільшення розпаду білків. Проте ці порушення більшість винахідників пояснюють не гарячкою, а високим ступенем інтоксикації, розвитком у тканинах запальних та дистрофічних змін.

Залишилися невирішеними питання, щодо впливу гарячки на структурно-функціональний стан нирок у динаміці її розвитку та вивчення функціональних особливостей нирок за умов розвитку першої стадії гарячки, показників діяльності нирок при формуванні другої стадії гарячки, функції нирок, стану клубочково-каналцевого та каналцево-каналцевого балансу у стадію зниження температури, біохімічної характеристики кіркової, мозкової речовини та сосочка нирок у динаміці розвитку гарячки.

Не досліджено особливості розвитку функціональних змін нирок у статевозрілих щурів та їх перебіг на різних стадіях розвитку гарячки.

Висновок

Обґрунтовано патофізіологічну роль гарячки, як типового патологічного процесу, який характеризується зміщенням "установочної точки" терморегуляції на вищий рівень регулювання температури тіла під впливом пірогенних речовин і завжди перебігає в три стадії, відповідно до чого температурна крива складається з трьох частин. Також описано, що гарячка підсилює антигіпоксичну резистентність організму, активується фагоцитоз, синтез ангіотензину, генеруються інтерферони та інтерлейкіни, стимулюються цитотоксичні та інші захисні функції макрофагів, лімфоцитів, поліморфноядерних лейкоцитів, прискорюється окиснювальна нейтралізація токсинів

Література

1. Патологія: підручник / [Зайко М.Н., Биць Ю.В., Бутенко Г.М. та ін.]; за ред. М.Н. Зайка і Ю.В. Биць.- [3-є видання].- К.: Медицина, - 2010. - 704 С.
2. Вибрані питання патологічної фізіології: Книга в 3 частинах. Частина II. Типові патологічні процеси / [М.С. Рєгада, Л. Любінєць, М. Бідюк та ін.]; за ред. М.С. Рєгеди. - Львів: Сполом, - 2008.-276 С.
3. Арчакова Л. И. Ультраструктурные изменения в центральных и периферических отделах вегетативной нервной системы и внутренних органах при действии в организме пирогенала / Л. И. Арчакова, Н. П. Денисенко, С. А. Новаковская [и др.] // Арх. клин. и эксперим. мед. - 2000. - Т.9, №1. - С. 83-86.
4. Белявський В.В. Роль інтерлейкіну-6 у розвитку синдрому втрати іонів натрію з сечею за умов уведення 2,4 – динітрофенолу / В.В. Белявський, Ю.Є. Роговий, М.В. Дікал, В.В. Білоокій // Вісник Вінницького національного медичного університету. - 2011. - №1. - С. 25-28.
5. Волчегорский И. А. Антиглюкокортикоидное, адренонегативное и антигипертензивное действие пирогенала / И. А. Волчегорский, В. Э. Цейликман, Л. М. Россохина [и др.] // Патол. физиол. и эксперим. терапия. - 2007. - №2. - С. 19-20.
6. Дікал М.В. Роль фактору некрозу пухлин в патогенезі тубуло-інтерстиційного синдрому за хронічного нефриту Мазугі. / М.В. Дікал, Ю.Є. Роговий // Вісник наукових досліджень. - 2007. - № 2. - С. 108-111.
7. Копчук Т.Г. Патологічний аналіз розвитку гарячки при уведенні пірогеналу в дозах 10, 25, 50 мкг/кг / Т.Г. Копчук, Ю.Є. Роговий // Буковинський медичний вісник - 2010. - Т. 14, №1(53). - С. 121-123.
8. Макаренко О. Б. Характеристика реакцій на пірогенал / О. Б. Макаренко // Одес. мед. ж. - 2002. - № 3. - С. 85-87.
9. Литвицкий П.Ф. Нарушение теплового баланса организма. Лихорадка / П.Ф. Литвицкий // Вопросы современной педиатрии. - Союз педиатров России, - 2009. - Т. 8, №6. - С. 55-63.
10. Смірнов І. В. Патологічні механізми патологічно посиленої збудливості головного мозку за умов застосування бактеріального ліпополісахариду (експериментальне дослідження): автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.03.04 «Патологічна фізіологія» / І. В. Смірнов; Одес. держ. мед. ун-т. - Одеса, 2009. - 20 с.
11. Шаповалов Д. А. Особенности строения кожи крыс в норме и при действии пирогенала / Д. А. Шаповалов, А. П. Голуб // Морфология. - 2008. - Т. 2, №2 - С. 71-74.
12. Blatteis C.M. Cytokines, PGE2 and endotoxic fever: a re-assessment. / C.M. Blatteis, S. Li, Z. Li / Prostaglandins Other Lipid Mediat. - 2005. May. - № 76. - P. 1-18.
13. Blatteis C.M. Endotoxic fever: new concepts of its regulation suggest new approaches to its management. // Pharmacol Ther. - 2006. Jul. - №111 (1) - P. 194-223.
14. Blatteis C.M. The onset of fever: new insights into its mechanism. // Prog Brain Res. - 2007. - №162 - P. 3-14.
15. Blatteis C.M. Age-dependent changes in temperature regulation - a mini review. // Gerontology. - 2012. - №58(4) - P. 289-295.
16. Brown JW. Activation of 5-HT1A receptors in medullary raphe disrupts sleep and decreases shivering during cooling in the conscious piglet. / JW. Brown, EA. Sirlin, AM. Benoit, JM. Hoffman, RA. Darnall // Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. - 2007. - №294 - P. 884-894.
17. Dinarello CA. A clinical perspective of IL-1β as the gatekeeper of inflammation // J Immunol. - 2011. May - №41(5) - P. 1203-1217.
18. Golozubova V. UCP1 is essential for adaptive adrenergic nonshivering thermogenesis. / V. Golozubova, B. Cannon, J. Nedergaard // Am J Physiol Endocrinol Metab. - 2006 - №291 - P. 350-357.]
19. James Eberwine Single Cell Transcriptomics of Hypothalamic Warm Sensitive Neurons that Control Core Body Temperature and Fever Response / James Eberwine, Tamas Bartfai // Pharmacol Ther. Author manuscript; available in PMC. - 2011. March. - №129 (3). - P. 241-259.
20. Lazarus M. EP3 prostaglandin receptors in the median preoptic nucleus are critical for fever responses. / M. Lazarus, K. Yoshida, R. Coppari, CE. Bass, T. Mochizuki, BB. Lowell, CB. Saper // Nat Neurosci. - 2007. - №10. - P. 1131-1133.
21. Morrison SF. Central neural pathways for thermoregulation. / SF. Morrison K. Nakamura // Front Biosci. - 2011. Jan. - №1. - P. 74-104.
22. Morrison SF. Central control of thermogenesis in mammals. / SF. Morrison, K. Nakamura, CJ. Madden // Exp Physiol. - 2008. - № 93. - P. 773-797.

23. Nakamura K. Central circuitries for body temperature regulation and fever / K. Nakamura / J Physiol Regul Integr Comp Physiol. - 2011. Nov. - №301 (5). - P. 1207-1228.
24. Nakamura Y. Different populations of prostaglandin EP3 receptor-expressing preoptic neurons project to two fever-mediating sympathoexcitatory brain regions. / Y. Nakamura, K. Nakamura, SF. Morrison // Neuroscience. - 2009. - №161(2) - P. 614-620.
25. Nedergaard J. Unexpected evidence for active brown adipose tissue in adult humans. / J. Nedergaard, T. Bengtsson, B. Cannon // Am J Physiol Endocrinol Metab. - 2007. - №293 - P. 444-452.]
26. Shalini Dalal. Pathophysiology and Management of Fever / Shalini Dalal, Donna S. Zhukovsky // Support Oncol - 2006. - №4. - P. 9-16.
27. Tamas Bartfai. Fever / Tamas Bartfai and Bruno Conti // ScientificWorld Journal. - 2010. March. - №10. - P. 490-503.
28. Tanaka M. Reflex activation of rat fusimotor neurons by body surface cooling, and its dependence on the medullary raphe. / M. Tanaka, NC. Owens, K. Nagashima, K. Kanosue, RM. McAllen // J Physiol. - 2006. - № 572. - P. 569-583.
29. Tanaka M. Hypothalamic region facilitating shivering in rats. / M. Tanaka, M. Tonouchi, T. Hosono, K. Nagashima, M. Yanase-Fujiwara, K. Kanosue // Jpn J Physiol. - 2001. - №51. - P. 625-629.
30. Tang JS. Fluctuations in brain temperature induced by lipopolysaccharides: central and peripheral contributions. / JS. Tang, EA. Kiyatkin // Oxid Med Cell Longev. - 2010. Sep-Oct. - №3 (5). - P. 332-341.
31. Xu H. Oregano, thyme and clove-derived flavors and skin sensitizers activate specific TRP channels. / H. Xu, M. Delling, JC. Jun, DE. Clapham // Nat Neurosci. - 2006. - №9. - P. 628-635.

Реферати

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ ЛИХОРАДКИ

Копчук Т.Г., Роговый Ю.Е.

В статье представлены современные данные литературы о патофизиологической роли лихорадки, как типичного патологического процесса, который характеризуется смещением "установочной точки" терморегуляции на более высокий уровень регулирования температуры тела под воздействием пирогенных веществ и всегда протекает в три стадии.

Ключевые слова: горячка, стадии, цитокины, липополисахариды, патофизиологический анализ.

Стаття надійшла 27.05.2012 р.

PATHOPHYSIOLOGICAL ROLE OF FEVER

Kopchuk T.G., Rohovyy Yu.Ye.

In the article the modern literary data about the pathophysiological role of fever as a typical pathological process, that is characterized by displacement of the "set point" of thermoregulation on the higher level of the regulation of body temperature under the influence of the pyrogenic substances and always takes place in three stages, according to which the temperature curve consists of three parts too, are defined.

Key words: fever, stages, cytokinins, lipopolysaccharides, pathophysiological analysis.

УДК 577.125

Л.І. Петуханюк, Л.К. Ітенікіна

ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія», м. Поділля

ВІТАМІНИ (Частина -2)

На підставі даних літератури вітчизняних та закордонних джерел в статі наведені сучасні погляди на роль вітамінів в обміні речовин.

Ключові слова: вітаміни, гіповітаміноз, гіпервітаміноз.

Вітамін D (кальциферол, антирахітичний, сонячний вітамін). Вітамін D регулює обмін кальцію і фосфору, забезпечує всмоктування цих елементів в тонкому кишківнику, а також реабсорбцію фосфору в ниркових канальцях і перенесення кальцію із крові в кісткову тканину, тобто приймає участь в її формуванні. При гідроксилуванні в печінці і нирках утворює гормон *кальцитріол* (1,25-дигідроксихолекальциферол). Разом з двома іншими гормонами (паратгормоном, або паратирином, і кальцитоніном) кальцитріол приймає участь в регуляції метаболізму кальцію. Кальциферол утворюється з попередника - 7-дегідрохолестерину, який присутній в шкірі людини і тварин, - при опроміненні ультрафіолетовим світлом. Якщо УФ-опромінення шкіри недостатнє або вітамін D відсутній в продуктах харчування, виникає вітамінна недостатність і, як наслідок, *рахіт* у дітей, *остеомаляція* (разм'якнення кісток) у дорослих. В обох випадках порушується процес мінералізації (включення кальцію) кісткової тканини.

Назву антирахітичний цей вітамін отримав тому, що за його відсутності в організмі розвивається так звана англійська хвороба, або рахіт [1,3,5,7]. На сьогоднішній день відомо, що під впливом ультрафіолетових променів сонця і кварцової лампи в організмі виробляється вітамін D із особливих речовин, так званих провітамінів. От чому діти, які бувають достатньо на сонці, або їх освічує кварцова лампа, не хворіють на рахіт, а хворі виліковуються. Найважливішою ознакою авітамінозу D є ураження кісток всього скелету. Спостерігаються порушення і в кістках черепа, хребетного стовпа та ребер. У таких дітей довго не ростуть зуби, інколи викривляється хребет, на кістково-хрящовій межі ребер з'являються потовщення.

При рахіті порушується також і м'язова система. М'язи втрачають силу скорочення, стають в'ялі та розслаблені. Тому живіт у дітей, хворих на рахіт, різко збільшений. Діти при рахіті худі, ноги у них криві, голова і живіт великі. Дорослі теж хворіють D – авітамінозом, але значно рідше. Авітаміноз D легко виліковується при призначенні риб'ячого жиру, в якому є багато вітаміну D.