

В.І. Шуляк

РОЛЬ ГЕНЕТИЧНИХ МОДИФІКАЦІЙ ФАКТОРІВ ПРИРОДНОГО ІМУНІТЕТУ ПРИ МЕНІНГІТІ

м. Запоріжжя

Менінгіт (М) є небезпечним для життя інфекційним захворюванням центральної нервової системи, проблема лікування якого залишається актуальною у зв'язку з великим відсотком ускладнень і залишкових явищ. Серед систем організму, що забезпечують успіх боротьби з інфекцією, провідну роль відіграє імунітет, який включає фактори природної (вродженої) і адаптивної (набутої) ланки. Фактори природного імунітету забезпечують захист організму на початковому етапі від більшості збудників, здатних викликати М. Дефекти генів, відповідальних за фактори природного імунітету, створюють умови, коли організм не може впоратися з патогенами, внаслідок чого макроорганізм вибудовує міцнішу оборону за допомогою адаптивного імунітету.

Ключові слова: менінгіт, природний імунітет, гени, однонуклеотидний поліморфізм.

М є небезпечним для життя інфекційним захворюванням центральної нервової системи (ЦНС), проблема лікування якого залишається актуальною у зв'язку з великим відсотком ускладнень і залишкових явищ [1-8]. Незважаючи на адекватну антибактерійну терапію та стратегію імунізації, смертність від М зберігається високою, особливо у слаборозвинених країнах [9-15].

Серед систем організму, що забезпечують успіх боротьби з інфекцією, провідну роль відіграє імунітет, який включає фактори природної (вродженої) і адаптивної (набутої) ланки. Вплив змін генів макроорганізму, відповідальних за функціонування імунної системи, на сприйнятливості до збудника, перебіг, розвиток ускладнень і результат запальних захворювань ЦНС різної етіології дотепер залишається вивченим недостатньо [16-25].

Оскільки ефективність початкового етапу боротьби організму з інфекцією визначається станом природного імунітету, представляється актуальним вивчення ролі модифікацій генів, які експресують фактори вродженого імунітету в умовах М.

Запальні захворювання ЦНС можна віднести до хвороб зі спадковою схильністю (мультифакторіаль-

ні). Клінічна картина їх формується внаслідок порушення різних патогенетичних ланок, обумовлених ефектами мутацій різних генів і дії факторів середовища, «що запускають» формування хвороби [26]. Припускають, що в основі спадкової схильності до мультифакторіальних хвороб, пристосувальних реакцій чутливості до збудників і захисту від них лежить однонуклеотидний поліморфізм – SNP (Single Nucleotide Polimorphism) [27]. SNP проявляється точковими замінами, делеціями або інсерціями у геномі із залученням однієї пари нуклеотидів. Ці варіації зустрічаються протягом всієї ДНК і відображають минулі мутації. До розповсюджених поліморфізмів генів відносять також варіабельне число тандемних повторів (VNTR – Variable Number of Tandem Repeats) – число повторів довжиною більше п'яти пар нуклеотидів [26].

Першу лінію захисту від патогенів забезпечують гуморальні й клітинні фактори природного імунітету, які контролюються генами зародкової лінії й не змінюються в процесі життя організму [28].

Найбільш важливим гуморальним фактором природного імунітету є комплемент. Активовані фактори комплементу мають такі біологічні функції, як розпізнавання, процесінг, презентація чужорідних молекул, регуляція адаптивного імунітету, елімінація імунних комплексів [28]. Компоненти комплементу закодовані однойменними генами, дефекти яких приводять до порушень одного з трьох шляхів активації комплементу: класичного (основний індуктор – комплекс антиген-антитіло), лектинового (індуктор – мікробні вуглеводи) і альтернативного (індуктор – мікробні антигени, гаптени) [29, 30]. Недостатність класичного шляху активації ранніх компонентів комплементу може бути обумовлена SNPs у гені (C3). Ефектом цього генетичного порушення є значне підвищення сприйнятливості до менінгітів та інфекцій, спричинених *Streptococcus pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H. influenzae*, оскільки провідним механізмом захисту в цьому випадку є опсонізація [31]. Дефекти генів (C1), (C2), (C4) є рідкісними генетичними відхиленнями й проявляються схильністю до бактерійного менінгіту, що спричиняється мікроорганізмами, які мають

капсулу й містять полісахарид. Однак хворі з такими порушеннями активації комплементу класичним шляхом сприйнятливі до збудників М у меншому ступені, оскільки вони не мають недостатності альтернативного шляху активації комплементу [32]. Єдина думка із приводу значень поліморфізмів у гені маннозоеднального лектину (mannosebinding lectin – MBL), відповідального за лектиновий шлях активації комплементу, відсутня. Одні автори встановили, що SNPs у цьому гені супроводжуються низькими функціональними рівнями MBL у крові й спинномозковій рідині (СМР), що значно корелює з менінгококовою інфекцією, збільшує ризик виникнення бактерійного М [33-35]. SNPs у гені MBL в асоціації з нестійкістю генної ділянки (С4) сприяють розвитку генералізованих, рецидивних і хронічних інфекцій [36]. Інші автори заперечують будь-який зв'язок SNPs у гені MBL зі сприйнятливістю до генералізованої пневмококової інфекції [37]. Ушкодження альтернативного шляху активації комплементу може бути обумовлено дефектом гена рецептора лейкоцита іС3b (CR3), що сприяє появі гнійного бактерійного захворювання [38].

Недостатність комплексу С5-С8 комплементу, що здійснює атаку на мембрану, як правило, пов'язана зі збільшеною сприйнятливістю до інфекції *Neisseria meningitidis*. Як показали експериментальні й клінічні дослідження, знижений рівень компонента С5 у сироватці крові й СМР, обумовлений SNP у гені (С5), асоціюється з несприятливим результатом менінгококової й пневмококової М [39]. Недолік компонента С6 виявлено у пацієнтів з генералізованою і рецидивною менінгококовою інфекцією. Повна недостатність компонента С6 носить характер кодомінантного генетичного захворювання, при якому у людей є дві гомозиготні або гетерозиготні ушкоджені алелі, що несуть специфічні генні дефекти [40]. Особливістю мутацій гена (С7) була повна або часткова недостатність компонента С7 у хворих на менінгококовий М. У цьому випадку генетичного ушкодження, навіть якщо виявлялося лише зниження концентрації компонента С7 у крові, комплемент не був спроможний захистити від збудника [41]. SNP у гені (С8) спричиняв недостатність компонента С8 комплементу, що проявлялося виникненням рецидивів М [42]. У цей час будь-яких клінічних проявів інактивації гена (С9) не виявлено [28].

Одним з гуморальних факторів природного імунітету є система пропердину, який забезпечує бактерицидну, гемолітичну й віруснейтралізуючу дію, бере участь у запаленні тканин, процесах фагоцитозу й регуляції імунних реакцій [28]. Недолік пропердину – рідке Х-зчеплене рецесивне захворювання, пов'язане з дефектом генів PFC й PFD, що клінічно проявляється розвитком тяжких інфекційних хвороб, особливо обу-

мовлених *N. meningitidis* у чоловіків [43]. Значно збільшує ризик менінгококової інфекції комбінований недолік пропердину й MBL [44].

До важливих неспецифічних компонентів імунної системи належать цитокіни [28]. Великі кластери генів цитокінів розташовані на 5-й та 6-й хромосомах, гени рецепторів цитокінів розподілені на 1-й, 2-й, 5-й та Х-хромосомах. Поліморфні гени цитокінів, гени їхніх рецепторів й антагоністів є висококонсервативними структурами, у зв'язку з чим мутації всередині екзонів генів цитокінів рідкі [45]. За відсутності імунної відповіді й запальної реакції рівень експресії генів є невисокий й більшість цитокінів клітин не синтезується. При патологічному процесі у нервовій системі порушення структурної й функціональної цілісності нейронів викликають розширення спектру генів, які експресують цитокіни, нейротрофічні фактори, нейропептиди й різні «фактори виживання», що захищають цілісність геному. Багато-разово зростає й рівень експресії генів, що володіють базальною активністю [45]. Усі гени цитокінів є індукцибельними (для їхньої активації потрібні індуктори). Індукторами виступають транскрипційні фактори, яких у готовому вигляді в клітині немає, й формуються в процесі передачі активаційного сигналу. Індукторами вироблення цитокіну та його рецептора служать ті самі фактори. Однак експресія генів рецепторів триває довше, ніж експресія самих цитокінів. Це спричиняє переважно локальну дію цитокінів. Для системи цитокінів характерні поліфункціональність й надмірність – кожен їхній різновид може вироблятися різними клітинами й може значно перекивати функції інших. У результаті цього відсутність будь-якого цитокіну, обумовлена мутаціями відповідного гена, не спричиняє катастрофічних наслідків [46].

Різновидом цитокінів є інтерлейкіни (IL). Як показали експериментальні й клінічні генетичні дослідження, SNPs у генах прозапальних IL приводять до експресії в мозковій тканині високих рівнів прозапальних IL (IL-1 α , β ; IL-6; TNF α) і їхніх рецепторних антагоністів. У той же час SNPs у промоторах генів, відповідальних за рецептори цих IL, приводять до зниження продукції рецепторів. У результаті такого впливу у тварин і пацієнтів значно зростала сприйнятливість до вірусного М, пневмококової М або генералізованої менінгококової інфекції. У таких особин був погіршений бактерійний кліренс, відбувалося розширення ділянки ураження за рахунок здорових клітин, що спричиняло значно вищу летальність, яка наставала раніше в ході хвороби, ніж у контрольній групі [47, 48]. Інтерлейкін протизапальної спрямованості IL-10 забезпечує захист нейронів і гліальних клітин мозку, переважно за рахунок пригнічення активності макрофагів, продукції прозапальних цитокінів і стимулювання захисних сигнальних реакцій. Отримані

дані про вплив генетичних факторів, пов'язаних з SNPs промоторних ділянок гена IL-10, є суперечливі. Було продемонстровано, що експресія гена IL-10 може асоціюватися як з підвищеним, так і знизеним вмістом IL-10 у крові, що однаковою мірою було стимулом до розвитку менінгіту [49].

Групу цитокінів, що володіють переважно протиприродною дією, складають інтерферони (IFN). IFN мають здатність модулювати імунну та запальну відповідь шляхом стимуляції транскрипції генів, що кодують різні білки [50]. Встановлено, що недостатність IFN α , пов'язана з дефектом генів IFNA1 й IFNA β , і недостатність IFN γ , обумовлена дефектом гена IFNG, можуть носити вроджений характер [26]. Як показали експерименти, миші, дефіцитні по IFN α або IFN γ , не мали явних аномалій, але були нездатні впоратися з вірусними інфекціями, незважаючи на альтернативно нормальні імунні відповіді [51].

Найбільш важливим клітинним фактором неспецифічної ланки імунної системи є фагоцити: моноцити, макрофаги, дендритні клітини й нейтрофіли [52, 53]. Основна функція фагоцитів – знищення мікроорганізмів. Недостатність функції фагоцитозу може бути пов'язана зі: 1) зменшенням кількості фагоцитів, 2) структурно-функціональними змінами фагоцитів, 3) змінами гуморально-гормональної регуляції процесів фагоцитозу й може асоціюватися з різноманітними генними дефектами [54].

Лейкопенічні форми фагоцитарної недостатності (ФН) можуть виникати в результаті спадкоємної блокади розподілу й диференціювання лейкоцитів: вроджена Х-зчеплена нейтропенія (дефект гена WASP, локалізований у Х-хромосомі); циклічна нейтропенія й спадкоємний агранулоцитоз (дефект гена ELA2, локалізований у 19-ій хромосомі); тяжка вроджена нейтропенія – синдром, що виникає внаслідок різних генних ушкоджень [54].

Дисфункціональні форми ФН характеризуються частковими або комбінованими розладами на різних етапах фагоцитозу: хемотаксису, розпізнавання, адгезії, активації, поглинання часток, внутрішньоклітинного кілінгу, викиду продуктів деградації. Кожний з цих етапів може виникати як прояв спадкоємних дефектів [54].

Для хемотаксису необхідні адекватні дози хемотрактантів і специфічні рецептори мембран фагоцитів до них, джерела енергії (АТФ), а також інші фактори, що стимулюють здатність фагоцитів до активного пересування. Порушення хемотаксису трапляється при деяких уроджених захворюваннях фагоцитарної системи (синдромах Хігаши-Чедіака, Віскота-Олдрича, тяжкому комбінованому імунodefіцитному стані, синдромі Шварцмана) [54].

Розпізнавання фагоцитом збудників захворювання здійснюється кофункціонуванням декількох спеціалізова-

них систем патерн-розпізнавальних рецепторів (PRRs) [55]. PRRs впізнають патерни патогенасоційованих молекул (PAMPs): ЛПС, Cp DNA, fMet, dsRNA та ін. Патерни патогенасоційованих молекул – подібні за структурою й життєво необхідні полісахариди/нуклеотиди, що належать до певної групи збудників. PRRs є генетично закодованою лінією й не піддані реаранжуванню. Взаємодія PRRs з PAMPs ініціює внутрішньоклітинні сигнальні каскади, наслідками яких є транскрипція генів, що кодують продукцію запальних медіаторів. До PRRs фагоцитів належать такі структури: Toll-подібні (like) рецептори (TLR), Nod-подібні (like) рецептори (NLR), RIG-I-подібні (like) рецептори (RLR), манозно-фукозні рецептори, рецептори до Fc-фрагментів IgG, рецептори до C3b- і C4b-компонентів комплементу [28].

TLR належать до філогенетично найбільш древніх сигнальних рецепторів клітини, які контролюються генами раннього розвитку й передаються з покоління у покоління через клітини зародкової лінії [56, 57]. TLR є центральним елементом багаторівневої системи розпізнавання PAMP й одними з найбільш потужних клітинних генних модуляторів [58]. Слід зазначити, що TLR1, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9 експресуються у відповідь на компоненти мембран бактерійних патогенів. TLR2 активуються пептидогліканами й ліпoteйхоєвою кислотою грампозитивних бактерій. TLR4 активуються ліпополісахаридом (LPS) грамнегативних бактерій [59]. Ендосомально розташовані TLR9 активуються характерними для бактерій, грибів і вірусів неметильованими послідовностями Cp ДНК. TLR9 відіграє особливу роль у сприйнятливості до M, у процесах саногенезу пневмокової, менінгокової, герпесвірусної (спричиненої цитомегаловірусом або вірусами герпесу 1-го й 2-го типів) інфекцій [60, 61]. TLR3, TLR7, TLR8 беруть участь у розпізнаванні PAMP вірусних агентів. TLR3 розпізнає двухланцюгові вірусні РНК (длРНК), у той час як TLR7, TLR8 — одноланцюгові вірусні РНК (олРНК). У рекогніції вірусних PAMP беруть участь також TLR2, TLR4, TLR9 [59]. Рівень експресії TLR не є постійною величиною, активність експресії швидко збільшується у відповідь на вплив PAMP інфекційних агентів і зменшується за відсутності взаємодії з лігандами. Після активації TLR з'єднується з адаптерними білками. У результаті індукується синтез прозапальних інтерлейкінів або інтерферонів [59]. Дослідження, проведені останнім часом, показали, що 7 SNPs у п'яти генах, які кодують імунну відповідь, приводили до генерації дефектних продуктів впізнавання TLR2, TLR3, TLR4 й TLR9 й асоціювали зі сприйнятливістю до менінгокового й пневмокового M [61-63], кліщового енцефаліту [64].

У розпізнаванні збудників інфекційних хвороб бере участь і система цитозольних рецепторів NLR, що скла-

дається з трьох родин [65]. Родина NLRC (рецептори NOD1 й NOD2) активується мураміддипептидом. NOD1 й NOD2 індують транскрипцію генів, відповідальних за продукцію прозапальних цитокінів, хемокінів, монооксида азоту, костимулювальних молекул, молекул адгезії, антибактерійних пептидів. На сьогодні встановлено, що SNP у гені NOD2 асоціюється зі сприйнятливістю до менінгококового М [63]. Родина NLRP (рецептори NALP1, NALP2, NALP3 і т.п.) активується бактерійними пептидогліканами, ДНК, дволанцюговою РНК. Родина NLRB (рецептори NAIP) бере участь в антибактерійному захисті, є інгібітором нейронального апоптозу (особливо нейронів CA1 гіпокампу) [66]. Впізнаючи патоген усередині клітин, NLR олігомеризуються й утворюють у макрофагах і нейтрофілах інфламасому [66, 67].

Інфламасома – комплексне з'єднання протеїнів NLR й адаптерної молекули ASC, яка приводить до запуску запальної реакції. Ідентифіковано чотири типи інфламасоми: NLRP1, NLRP3, NLRC4, AIM2. Інфламасому NLRP1 індуює мураміддипептид (MDP) – основний компонент клітинних стінок усіх відомих бактерій. Встановлено, що SNPs у генах інфламасоми (CARD8) й (NLRP1) пов'язані з несприятливим результатом М [68].

Утворення NLRP3-інфламасоми ініціюють живі бактерії (*Klebsiella pneumoniae*, *Listeria monocytogenes*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*), віруси (грипу й аденовіруси), бактерійні токсини (*S. aureus*, *S. pyogenes*, *L. monocytogenes*), ендогенні стресові сигнали, активні форми кисню [66]. В експерименті встановлено, що миші, дефектні по утворенню інфламасом NLRP3, значно більше сприйнятливі до пневмонії, М й сепсису, обумовлених пневмоковою інфекцією, ніж тварини контрольної групи [69, 70].

NLRC4-інфламасома активується флагеліном деяких грамнегативних бактерій, зокрема, *Salmonella typhimurium*, *Legionella pneumophila*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Shigella flexneri* [66].

AIM2-інфламасома індуюється ДНК, що розташована у цитоплазмі. Внаслідок взаємодії ДНК і протеїну AIM2 відбувається утворення ASC – піроптосом, здатної викликати особливу смерть клітини – піроптоз, в основі якого лежить надлишкова продукція активних цитокінів IL-1F2/L-1b, IL-1F4/IL-18 у позаклітинний простір. Піроптотична смерть клітини характерна для моноцитів і макрофагів й супроводжує інфекційні процеси, спричинені деякими бактерійними внутрішньоклітинними збудниками й ДНК-вірусами [66].

RLR – тип внутрішньоклітинних рецепторів впізнавання патерна, що беруть участь у розпізнаванні вірусів. У цю групу входять три рецептори: RIG-I, MDA5 і LGP2 [71, 72]. RIG-I бере участь у рекогніції РНК- і ДНК-вірусів:

грипу, парагрипу, аденовірусу, простого герпесу 1-го типу, Епштейна–Барр, японського енцефаліту, лихоманки Західного Нілу, бактерій (*Legionella pneumophila*) [72]. MDA-5 взаємодіє з РНК вірусів енцефаломіокардиту, менговірусів, норовірусів, лихоманки Західного Нілу [72].

LGP2 не здатний самостійно ініціювати відповідь, але він необхідний для ефективної антивірусної клітинної відповіді, заподіяної RIG-I або MDA5. Спроможний регулювати рецептори групи RIG-I і MDA5, LGP2 може як пригнічувати їх, так й активувати. Ефект залежить від вірусу й типу клітини [71, 73].

Одна із систем розпізнавання патогенів пов'язана з ендогенними лектинами. За сучасними даними, ендогенні лектини й білки, які зв'язують вуглеводи в організмі людини, доповнюють генетичний код і пов'язані з регуляцією процесів біовпізнавання у різних біохімічних системах, які можуть запускати ефекторні функції клітин: лектинофагоцитоз, імунорегуляцію, активацію лімфоцитів, комплемент-залежну й Т-клітинну цитотоксичність [74]. Функціонування фагоцитозу на підставі лектинової системи розпізнавання можливо завдяки манозо-фукозним рецепторам фагоцитів [28]. У генетичних дослідженнях були виявлені суперечливі дані щодо впливу SNPs у гені MBL на схильність до менінгіту. Більшість авторів вказують на той факт, що SNP у гені MBL сприяє менінгокової інфекції і бактерійним М [33-35]. Інші автори не виявили зв'язків генних порушень, відповідальних за експресію MBL, і сприйнятливості до генералізованої пневмокової інфекції [37].

Фагоцити можуть розпізнавати й зв'язувати комплекс бактерій і антитіл класу IgG (найбільшою мірою субкласів IgG1 й IgG3) за допомогою Fc-рецептора (FcR) [28]. У людини виділяють три типи Fc-рецепторів – FcRRI, FcRRII й FcRRIII. FcRRI – єдиний тип Fc-рецепторів, що зв'язує вільні, не потребує опсонізації антитіла. В експерименті було показано, що ключову роль у розвитку М, спричиненого *E. coli*, відіграє взаємодія FcRRIa з поверхневим мембранним протеїном А (Omp) *E. coli* [75]. Недостатність функції макрофагів, за відсутності FcRRIa, знижує сприйнятливості мишей до М. Рецептори FcRRII представлені двома варіантами – FcRRIIA (розпізнають опсонізовані антитіла) і FcRRIIB (регулюють активність В-лімфоцитів). Рецептори FcRRIII передають сигнал з поверхні мембрани фагоцитів у клітину. Результати генетичних досліджень останнього часу показують суперечливі відомості про значення генетично детермінованих алелів FcR щодо розвитку М. Імовірно причиною є той факт, що алелі FcRRIIa-R131 й FcRRIIa-H131 мають функціонально різні взаємодії з IgG2. Афінітет до IgG2 у FcRRIIa-H131 значно вищий, ніж у FcRRIIa-R131 [76]. Одні автори виявили асоціацію поліморфізму FcRRIIa-R/R131 зі зниженням летальності пацієнтів із пневмоково-

вим менінгітом [77], інші – підвищення сприйнятливості до *Haemophilus influenzae type b*, *S. pneumoniae* та *N. meningitidis* у осіб з поліморфізмом FcγRIIIa-R131 й FcγRIIIa-H131 [76].

Для впізнання структур поверхні бактерій, що вступили у контакт із системою комплементу, фагоцити мають у своєму розпорядженні рецептори для C3b компонента комплементу [28]. Різновид C3-рецептора CR1 бере участь у зв'язуванні імунних комплексів, йому належить ключова роль у розвитку гуморальної імунної відповіді. Рецептор CR2 зв'язує фрагменти C3, що перебувають на різних стадіях деградації, й служить рецептором вірусу Епштейна-Барр. Не виявлено даних щодо ролі генетично обумовлених змін цих рецепторів у виникненні й розвитку М.

Розпізнавання мішеней фагоцитозу може порушуватися й у результаті дефекту адгезивних властивостей лейкоцитів. На сьогодні занотовано три дефекти адгезії лейкоцитів: I тип – обумовлений мутацією гена β2-інтегрину, II тип – пов'язаний з порушенням експресії Lewis X-ліганда селективінів, III тип – викликаний порушенням активації інтегринів, заподіяним G-протеїн-асоційованим рецептором. Всі вони мають автосомно-рецесивний тип спадкування, характеризуються повторними й хронічними бактерійними та грибковими захворюваннями [54].

Наступним етапом фагоцитозу є його активація. При активації включаються гени більшості продуктів, які виробляють макрофаги, й починаються процеси знищення поглинутих фагоцитом бактерій. Кілінг може відбуватися внутрішньоклітинно й позаклітинно, киснево-залежним і киснево-незалежним способом [78].

У забезпеченні кілінга мікроорганізмів найважливіша роль належить активним формам кисню. Утворення активних форм кисню каталізують ферменти NADPH-оксидаза [79] й мієлопероксидаза [80]. При мутаціях генів, що кодують NADPH-оксидазу й мієлопероксидазу, порушується активність цих ферментів. Найпоширенішою формою порушення кілінга є залежна від дефекту X-хромосоми [26]. Дефект киснево-залежного кілінгу характеризується рецидивними інфекційними захворюваннями, спричиненими різними грамнегативними (*E. coli*, *Serratia marcescens*, *K. pneumoniae*) і грампозитивними (*S. aureus*) мікроорганізмами [81].

Внутрішньоклітинний кисень-незалежний кілінг здійснюється оксидом азоту, різними ферментами, бактерицидними й біологічно активними продуктами. Активні форми азоту утворюються за допомогою аргінази або NO-синтази. Макрофагальна NO-синтаза є індукцибельною (iNOS). Основні індуктори iNOS – IFN γ і TNF α . До активних форм азоту найбільш чутливі внутрішньоклітинні патогени – мікобактерії, гриби, найпростіші [78].

Синтазу оксиду азоту, відповідальну за виробництво оксиду азоту при патологічних станах, кодує ген (NOS2A). При дослідженні генетичних різновидів у межах гена (NOS2A) виразних зв'язків SNP із частотою летальних результатів у хворих на пневмококовий М не спостерігалось [82].

Фагоцити здатні виробляти лактоферин – білок, що володіє мікробіцидною і бактеріостатичною дією. Відомо спадкоємна форма патології нейтрофілів, дефектних по лактоферину, що пов'язана з мутацією гена (LTF) [26].

Як показали експериментальні й клінічні дослідження, у вродженій імунній відповіді проти бактерійних збудників інфекцій ЦНС важливу роль відіграє антимікробний пептид – кателіцидин LL-37, який експресує ген (CAMP) у гліальних та інших клітинах. Експресія індуктується IL-1 β та TNF- α й присутня в СМР у хворих на М, але відсутня у здорових осіб [83].

Заключний етап фагоцитозу – викид вмісту фаголізосом. Шляхом екзоцитозу – виділення назовні своїх гранул або пухирців, що містять бактерицидні продукти, фагоцити здійснюють позаклітинний кілінг. Важливо відзначити, що у позаклітинному просторі більшість факторів нейтрофілів проявляє цитотоксичну дію й відносно власних клітин організму, що розширює зону ураження [84].

Природні кілери (NK) – лімфоцитоподібні клітини, які містять лізосоми, але фагоцитарною активністю не володіють. NK-клітинам належить головна роль на ранніх етапах протиінфекційного захисту, особливо якщо процес був спричинений збудниками із внутрішньоклітинною локалізацією, насамперед вірусами. Рецептором NK-клітин, призначеним для розпізнавання мішеней, є С-лектин, що реагує на залишки манози на мембрані клітин. Якщо на поверхні клітини наявність залишків манози й відсутні молекули I класу МНС, така клітина стає об'єктом для кілінга, заподіяного NK-клітинами. Свою цитотоксичну дію природні кілери роблять за допомогою особливого білка перфорина. Кодує рецептор патогенного впізнання лектину С-типу ген (CD209). Було встановлено, що два SNPs у промоторній ділянці цього гена асоціюються із тяжкими формами кліщового енцефаліту [85].

Таким чином, фактори природного імунітету забезпечують захист організму на початковому етапі від більшості збудників, здатних спричинити М. Дефекти генів, відповідальних за фактори природного імунітету, створюють умови, коли організм не може впоратися з патогенами, внаслідок чого макроорганізм вибудовує міцнішу оборону за допомогою адаптивного імунітету.

Література

1. Heckenberg, S. G., de Gans, J., Brouwer, M. C. (2008). Clinical features, outcome, and meningococcal genotype in 258 adults with

- meningococcal meningitis: a prospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*, 87(4), 185-192.
2. Brouwer, M. C., Tunkel, A. R., van de Beek, D. (2010). Epidemiology, diagnosis, and antimicrobial treatment of acute bacterial meningitis. *Clin. Microbiol. Rev.*, 23, 467-492.
 3. Никифоров, В. А., Кичикова, В. В., Ефимов, Е. И. (2011). Актуальные и нерешенные проблемы менингококковой инфекции на современном этапе. *Медицинский альманах*, (4), 94-99.
 4. Заббарова, А. Т. (2013). Гидроцефалия после перенесенного менингита: современное состояние проблемы. *Вестник современной клинической медицины (Казань)*, 6(3), 99-100.
 5. Скрипченко, Н. В., Куликова, К. А. (2014). Современные патофизиологические аспекты бактериальных менингоэнцефалитов. *Инфекционные болезни*, 12(2), 76-82.
 6. Steens, A., Eriksen, H.-M., Blystad, H. (2014). What are the most important infectious diseases among those ≥ 65 years: a comprehensive analysis on notifiable diseases, Norway, 1993–2011. *BMC Infect. Dis.*, (14), 57.
 7. Hart, J. Jr., Tillman, G., Kraut, M. A. (2014). NIAID Collaborative Antiviral Study Group West Nile Virus 210 Protocol Team. West Nile virus neuroinvasive disease: neurological manifestations and prospective longitudinal outcomes. *BMC Infect. Dis.*, (14), 248.
 8. Heckenberg, S. G., Brouwer, M. C., van de Beek, D. (2014). Bacterial meningitis. *Handb. Clin. Neurol.*, 121, 1361-1375.
 9. Skoczycska, A., Kadiubowski, M., Кнар, J. (2006). Invasive meningococcal disease associated with a very high case fatality rate in the North-West of Poland. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.*, 46(2), 230-235.
 10. Harboe, Z. B., Thomsen, R. W., Riis, A. (2009). Pneumococcal serotypes and mortality following invasive pneumococcal disease: a population-based cohort study. *PLoS Med.*, 6(5), e1000081.
 11. Rubach, M. P., Bender, J. M., Mottice, S. (2011). Increasing incidence of invasive Haemophilus influenzae disease in adults, Utah, USA. *Emerg. Infect. Dis.*, 17(9), 1645-1650.
 12. McIntyre, P. B., O'Brien, K. L., Greenwood, B., van de Beek, D. (2012). Effect of vaccines on bacterial meningitis worldwide. *Lancet*, 380(9854), 1703-1711.
 13. Венгеров Ю. Я. (2013). Пневмококковый менингит. Проблема высокой летальности. *Лечащий врач*, (5), 14-16.
 14. Ladhani S. N. (2013). Invasive pneumococcal disease after routine pneumococcal conjugate vaccination in children, England and Wales. *Emerg. Infect. Dis.*, 19(1), 61-68.
 15. Imöhl, M., Möller, J., Reinert, R. (2015). Pneumococcal meningitis and vaccine effects in the era of conjugate vaccination: results of 20 years of nationwide surveillance in Germany. *BMC Infect. Dis.*, (15), 61.
 16. Crawford, D. C., Zimmer, S. M., Morin, C. A. (2008). Integrating host genomics with surveillance for invasive bacterial diseases. *Emerg. Infect. Dis.*, 14(7), 1138-1140.
 17. Hjulter, T., Poulsen, G., Wohlfahrt, J. (2008). Genetic susceptibility to severe infection in families with invasive pneumococcal disease. *Am. J. Epidemiol.*, 167(7), 814-819.
 18. Brouwer, M. C., de Gans, J., Heckenberg S. G. (2009). Host genetic susceptibility to pneumococcal and meningococcal disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect. Dis.*, 9(1), 31-44.
 19. Lyons, E. J., Amos, W., Berkley, J. A. (2009). Homozygosity and risk of childhood death due to invasive bacterial disease. *BMC Med. Genet.*, (10), 55.
 20. Brouwer, M. C., Read, R. C., van de Beek, D. (2010). Host genetics and outcome in meningococcal disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect. Dis.*, (10), 262-274.
 21. Loeb, M., Eskandarian, S., Rupp, M. (2011). Genetic variants and susceptibility to neurological complications following West Nile virus infection. *J. Infect. Dis.*, 204(7), 1031-1037.
 22. Sanders, M. S., van Well, G. T., Ouburg, S., Morré, S. A., van Furth, A. M. (2011). Genetic variation of innate immune response genes in invasive pneumococcal and meningococcal disease applied to the pathogenesis of meningitis. *Genes Immun.*, 12(5), 321-334.
 23. Cruc, M., François, N., Gentile, A. (2013). Why meningococcal meningitis is still lethal: response in genes? *Presse Med.*, 42(3), 363-365.
 24. Lavezzo, E., Toppo, S., Franchin, E. (2013). Genomic comparative analysis and gene function prediction in infectious diseases: application to the investigation of a meningitis outbreak. *BMC Infect. Dis.*, (13), 554.
 25. Sanders, M. S., de Jonge, R. C., Terwee, C. B. (2013). Addition of host genetic variants in a prediction rule for post meningitis hearing loss in childhood: a model updating study. *BMC Infect. Dis.*, 23(13), 340.
 26. Гинтер, Е. К. (2003). *Медицинская генетика*. М.: Медицина.
 27. Бочков Н. П. (2002). *Клиническая генетика: учебник*. М.: ГЭОТАР – МЕД.
 28. Ярилин А. А. (2010). *Иммунология*. М.: ГЭОТАР-Медиа.
 29. Abdelmalek, R., Kallel Sallemi, M., Zerri, Y. (2011). Hereditary complement deficiency in Tunisian adults with purulent meningitis. *Med. Mal. Infect.*, 41(4), 206-208.
 30. Skattum L., van Deuren, M., van der Poll, T., Truedsson, L. (2011). Complement deficiency states and associated infections. *Mol. Immunol.*, 48(14), 1643-1655.
 31. Adriani, K. S., Brouwer, M. C., Geldhoff, M. (2013). Common polymorphisms in the complement system and susceptibility to bacterial meningitis. *J. Infect.*, 66(3), 255-262.
 32. Jaatinen, T., Lahti, M., Ruuskanen, O. (2003). Total C4B deficiency due to gene deletion and gene conversion in a patient with severe infections. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.*, 10 (2), 195-201.
 33. Vardar, F., Pehlivan, S., Onay, H. (2007). Association between mannose binding lectin polymorphisms and predisposition to bacterial meningitis. *Turk. J. Pediatr.*, 49(3), 270-273.
 34. Lima Filho, A., Carmo, R., Cavalcanti, M. (2012). Complement and mannose-binding lectin 2 polymorphism in meningococcal disease. *Clin. Lab.*, 58(11-12), 1165-1169.
 35. Brouwer, M. C., Baas, F., van der Ende, A., van de Beek, D. (2013). Genetic variation and cerebrospinal fluid levels of mannose binding lectin in pneumococcal meningitis patients. *PLoS One*, 8(5), e65151.
 36. Jaatinen, T., Lahti, M., Ruuskanen, O. (2003). Total C4B deficiency due to gene deletion and gene conversion in a patient with severe infections. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.*, 10(2), 195-201.
 37. Lundbo, L. F., Harboe, Z. B., Clausen, L. N. (2014). Mannose-binding lectin gene, MBL2, polymorphisms are not associated with susceptibility to invasive pneumococcal disease in children. *Clin. Infect. Dis.*, 59(4), 66-71.
 38. Fries, L. F., O'Shea, J. J., Frank, M. M. (1986). Inherited deficiencies of complement and complement-related proteins. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 40(1), 37-49.
 39. Woehrl, B., Brouwer, M. C., Murr, C. (2011). Complement component 5 contributes to poor disease outcome in humans and mice with pneumococcal meningitis. *J. Clin. Invest.*, 121(10), 3943-3953.
 40. Orren, A., Owen, E. P., Henderson, H. E. et al. (2012). Complete deficiency of the sixth complement component (C6Q0), susceptibility to Neisseria meningitidis infections and analysis of the frequencies of C6Q0 gene defects in South Africans. *Clin. Exp. Immunol.*, 167(3), 459-471.
 41. Schirinzì, R., Lantin, J. P., Frémeaux-Bacchi, V., Schifferli, J. A., Trendelenburg M. (2006). Combined-heterozygous deficiency of complement C7 in a patient with recurrent meningitis. *Med. Klin. (Munich)*, 101(8), 655-658.

42. Arnold, D. F., Roberts, A. G., Thomas, A. (2009). A novel mutation in a patient with a deficiency of the eighth component of complement associated with recurrent meningococcal meningitis. *Clin. Immunol.*, 29(5), 691-695.
43. Seitsonen, S., Helminen, M., Jarva, H., Meri, S., Järvelä, I. (2010). Properdin mutations a risk factor for meningitis. *Duodecim*, 126(9), 1071-1075.
44. Bathum, L., Hansen, H., Teisner, B. (2006). Association between combined properdin and mannose-binding lectin deficiency and infection with *Neisseria meningitidis*. *Mol. Immunol.*, 43(5), 473-479.
45. Бодиенкова, Г. М., Титова, Ж. В. (2015). Роль полиморфизма и экспрессии отдельных генов цитокинов в формировании патологии (Обзор). *Успехи современного естествознания*, (1-4), 616-620.
46. Коненков, В. И., Смольникова, М. В. (2003). Структурные основы и функциональная значимость аллельного полиморфизма генов цитокинов человека и их рецепторов. *Медицинская иммунология*, 5(1-2), 11-28.
47. Carrol, E. D., Payton, A., Payne, D. (2011). The IL1RN promoter rs4251961 correlates with IL-1 receptor antagonist concentrations in human infection and is differentially regulated by GATA-1. *J. Immunol.*, 186(4), 2329-2335.
48. Titmarsh, C. J., Moscovis, S. M., Hall, S. (2013). Comparison of cytokine gene polymorphisms among Greek patients with invasive meningococcal disease or viral meningitis. *J. Med. Microbiol.*, 62(5), 694-700.
49. Oztuzcu, S., Cakmak, E. A., Sivasli, E. (2011). Gene expression and promoter region polymorphisms of interleukin-10 in meningitis patients. *Genet. Test. Mol. Biomarkers*, 15(5), 327-331.
50. Абатуров, А. Е. (2007). Роль интерферонов в защите респираторного тракта. Часть 1. Каскад возбуждения системы интерферонов. *Здоровье ребенка*, (5), 8.
51. Müller, U., Steinhoff, U., Reis, L.F. et al. (1994). Functional role of type I and type II interferons in antiviral defense. *Science*, 264(5167), 1918-1921.
52. Dale, D. C., Boxer, L., Liles, W. C. (2008). The phagocytes: neutrophils and monocytes. *Blood*, 112(4), 935-945.
53. Lange, C., Dürr, C. M., Doster, H. (2007). Dendritic cell-regulatory T-cell interactions control self-directed immunity. *Immunol. Cell. Biol.*, 85(8), 575-581.
54. Воробьева, Н. В. (2015). Молекулярные механизмы фагоцитоза. Обзор. Часть 2. *Российский иммунологический журнал*, 9(18), 1, 5-13.
55. Kumagai, Y., Takeuchi, O., Akira, S. (2008). Pathogen recognition by innate receptors. *J. Infect. Chemother.*, 14(2), 86-92.
56. Randhawa, A. K., Hawn, T. R. (2008). Toll-like receptors: their roles in bacterial recognition and respiratory infections. *Expert. Rev. Anti. Infect. Ther.*, 6(4), 479-495.
57. Ковальчук, Л. В., Свитич, О. А., Ганковская, Л. В., Мироншиченкова, А. М., Ганковский, В. А. (2012). Роль Toll-подобных рецепторов в патогенезе инфекционных заболеваний человека. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*, (2), 56-60.
58. Абатуров, А. Е., Волосовец, А. П., Юлиш, Е. И. (2012). Роль Toll-подобных рецепторов в рекогниции патоген-ассоциированных молекулярных структур инфекционных патогенных агентов и развитии воспаления. Часть 1. Семейство TLR. *Здоровье ребенка*, (1), 154-159.
59. Абатуров, А. Е., Волосовец, А. П., Юлиш, Е. И. (2012). Роль Toll-подобных рецепторов в рекогниции патоген-ассоциированных молекулярных структур инфекционных патогенных агентов и развитии воспаления. Часть 3. Рекогниция лигандов TLR. *Здоровье ребенка*, (7), 157-164.
60. Sanders, M. S., van Well, G. T., Ouburg, S. (2011). Single nucleotide polymorphisms in TLR9 are highly associated with susceptibility to bacterial meningitis in children. *Clin. Infect. Dis.*, 52(4), 475-480.
61. Sanders, M. S., van Well, G. T., Ouburg, S., Morré, S. A., van Furth, A. M. (2012). Toll-like receptor 9 polymorphisms are associated with severity variables in a cohort of meningococcal meningitis survivors. *BMC Infect. Dis.*, (12), 112.
62. van Well, G. T., Sanders, M. S., Ouburg, S., van Furth, A. M., Morré, S. A. (2012). Polymorphisms in Toll-like receptors 2, 4, and 9 are highly associated with hearing loss in survivors of bacterial meningitis. *PLoS One*, 7(5), e35837.
63. van Well, G. T., Sanders, M. S., Ouburg, S. (2013). Single nucleotide polymorphisms in pathogen recognition receptor genes are associated with susceptibility to meningococcal meningitis in a pediatric cohort. *PLoS One*, 8(5), e64252.
64. Barkhash, A. V., Voevoda, M. I., Romaschenko, A. G. (2013). Association of single nucleotide polymorphism rs3775291 in the coding region of the TLR3 gene with predisposition to tick-borne encephalitis in a Russian population. *Antiviral. Res.*, 99(2), 136-138.
65. Ting, J. P., Lovering, R. C., Alnemri, E. S. (2008). The NLR gene family: a standard nomenclature. *Immunity*, 28(3), 285-287.
66. Абатуров, А. Е., Волосовец, А. П., Юлиш, Е. И. (2013). Роль NOD-подобных рецепторов в рекогниции патоген-ассоциированных молекулярных структур инфекционных патогенных агентов и развитии воспаления. Часть 3а. Протеины NLR семейства, участвующие в активации ASC-ассоциированного пути возбуждения. *Инфламмосомы. Здоровье ребенка*, (3), 140-147.
67. Martinon, F., Mayor, A., Tschopp, J. (2009). The inflammasomes: guardians of the body. *Annu. Rev. Immunol.*, (27), 229-265.
68. Geldhoff, M., Mook-Kanamori, B. B., Brouwer, M. C. (2013). Genetic variation in inflammasome genes is associated with outcome in bacterial meningitis. *Immunogenetics*, 65(1), 9-16.
69. Witznath, M., Pache, F., Lorenz, D. (2011). The NLRP3 inflammasome is differentially activated by pneumolysin variants and contributes to host defense in pneumococcal pneumonia. *J. Immunol.*, 187(1), 434-440.
70. Costa, A., Gupta, R., Signorino, G. (2012). Activation of the NLRP3 inflammasome by group B streptococci. *J. Immunol.*, 188(4), 1953-1960.
71. Satoh, T., Kato, H., Kumagai, Y. (2010). LGP2 is a positive regulator of RIG-I- and MDA5-mediated antiviral responses. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 107(4), 1512-1517.
72. Абатуров, А. Е., Волосовец, А. П., Юлиш, Е. И. (2013). Роль RIG-подобных рецепторов в рекогниции патоген-ассоциированных молекулярных структур инфекционных патогенных агентов и развитии воспаления. Часть 1. Семейство RLR. *Здоровье ребенка*, (6), 177-183.
73. Komuro, A., Horvath, C. M. (2007). RNA- and virus-independent inhibition of antiviral signaling by RNA helicase LGP2. *J. Virol.*, 80(24), 12332-12342.
74. Лахтин, В. М., Лахтин, М. В., Афанасьев, С. С. (2008). Общие свойства и принципы функционирования лектинов в биосистемах. *Вестник ПАМН*, (3), 37-42.
75. Mittal, R., Sukumaran, S. K., Selvaraj, S. K. (2010). Fcγ receptor I alpha chain (CD64) expression in macrophages is critical for the onset of meningitis by *Escherichia coli* K1. *PLoS Pathog.*, 6(11), e1001203.
76. Tezcan, I., Berkel, A.I., Ersoy, F., Sanal, O., Kanra, G. (1998). Fc gamma receptor allotypes in children with bacterial meningitis. A preliminary study. *Turk. J. Pediatr.*, 40(4), 533-538.
77. Bouglé, A., Max, A., Mongardon, N. et al. (2012). Protective effects of FCGR2A polymorphism in invasive pneumococcal diseases. *Chest*, 142(6), 1474-1481.

78. Fang, F. C. (2004). Antimicrobial reactive oxygen and nitrogen species: concepts and controversies. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2(10), 820-832.

79. Shatwell, K. P., Segal, A. W. (1996). NADPH oxidase. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 28(11), 1191-1195.

80. Klebanoff, S. J. (1999). Myeloperoxidase. *Proc. Assoc. Am. Physicians*, 111(5), 383-389.

81. Mills, E. L., Quie, P. G. (1980). Congenital disorders of the function of polymorphonuclear neutrophils. *Rev. Infect. Dis.*, 2(3), 505-517.

82. Payton, A., Payne, D., Mankhambo, L. A. (2009). Nitric oxide synthase 2A (NOS2A) polymorphisms are not associated with invasive pneumococcal disease. *BMC Med. Genet.*, 23(10), 28.

83. Brandenburg, L. O., Varoga, D., Nicolaeva, N. (2008). Role of glial cells in the functional expression of LL-37 rat cathelin-related antimicrobial peptide in meningitis. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 67(11), 1041-1054.

84. Ricevuti, G. (1997). Host tissue damage by phagocytes. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, (832), 426-448.

85. Barkhash, A. V., Pereygin, A. A., Babenko, V. N. (2012). Single nucleotide polymorphism in the promoter region of the CD209 gene is associated with human predisposition to severe forms of tick-borne encephalitis. *Antiviral. Res.*, 93(1), 64-68.

ROLE OF GENETICAL MODIFICATIONS OF FACTORS OF NATURAL IMMUNODEFENCE AT MENINGITIS

V.I. Shulyak
Zaporizhzhia

SUMMARY. Meningitis (M) is a serious life-threatening infectious disease of central nervous system (CNS), which still remains relevance as topical problem of treatment, because it attends with the big percent of complications and residual phenomenons. Inflammatory diseases of CNS can refer to the category of illnesses with a genetical predisposition (multifactorial). The clinical finding of those diseases is formed as a combination of various pathogenetic parts and action of «starting» factors of environment.. Often those pathogenetic parts are damaged by different mutations of genes.

The first line of protection against pathogens is provided by humoral and cellular factors of natural immunodefence which are supervised by genes of the germinal line and don't variate in the course of the organism life. The most important humoral factors of natural immunodefence are complement, properdin and cytokines. Defects of the genes, which code humoral components of natural immunodefence, lead to disturbances of one of three paths of activation of complement and to development insufficiency of the production of properdin. Effect of those genetical disturbances is the essential

increasing of susceptibility to meningitis and bacteriogenous infections of *Str. pneumoniae*, *Str. pyogenes*, *H.influenzae* and *Neisseria meningitis*. As a system of cytokines is polyfunctionality and redundancy, the absence of any cytokine caused by mutations of the conforming genes doesn't cause catastrophic consequences. The essential role in a nonspecific part of immune system is played by cellular factors - phagocytes. Insufficiency of function of phagocytosis can associated with the genetically conditional reduction of quantity of phagocytes, structurally functional changes of phagocytes, changes of humoral -hormonal regulation of phagocytosis. The recognition of originators by phagocytes has a great value for effective function of natural immunodefence. Recognition of pathogens is carried out simultaneously by several specialised systems of a pattern-distinguishing receptors (PRRs). PRRs are coded by genetically line and aren't a subject of rearrangement. SNPs in genes of the PRRs lead to generation defective products of recognition and associate with susceptibility to meningococcal and pneumococcal meningitis, as well as TIC-born encephalitis. As a result of intracellular recognition in macrophages and neutrophils there is a formation of the inflamassome, which starts carrying out of the inflammatory reaction. SNPs in inflamassome genes are bonded with adverse outcome of meningitis. As a result of phagocytes activation there is begining of destruction mechanisms of absorbed bacteria. These mechanisms can realized intracellularly and extracellularly, by oxygen-depending and oxygen-independing methods. The most widespread form of disturbance of killing is defect of X-chromosome. Defects of killing set conditions for the relapsing infectious diseases, which are caused by various gram-negative (*Escherichia coli*, *Serratia marcescens*, *Klebsiella pneumonia*) and gramme-positive (*Staphylococcus aureus*) microorganisms.

Thus, factors of natural immunodefence provide protection of organism from the majority of agents, capable to cause a meningitis, at the initial stage. Defects of genes, which response for factors of natural immunodefence, create conditions when the organism can't coped with pathogens, due to that, the macroorganism have to mobilize adaptable immunodefence.

Key words: meningitis, natural immunodefence, genes, single nucleotide polymorphism.

Отримано 19.09.2016 р.