

В.І. Шуляк

ГЕНЕТИЧНИЙ КОНТРОЛЬ ІМУННОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА МЕНІНГІТ

м. Запоріжжя

Мета роботи – аналіз і узагальнення сучасних уявлень про вплив генетичних факторів на механізми порушень функцій центральної нервової системи у хворих на менінгіт.

Збудники менінгіту (М) володіють різноманітними антигенними детермінантами, що викликають в організмі поліклональну імунну відповідь, в яку залучаються фактори природної та адаптивної (набутої) системи імунітету (АСІ). В останні роки, поряд з раніше вивченими причинно-наслідковими зв'язками різноманітних проявів реакцій АСІ на збудників М, набуло актуальності вивчення генетичних факторів, що визначають функціональний стан АСІ. Як показали дослідження, виникнення М як мультифакторного захворювання залежить від поєднання генотипу хворого й незалежно діючих індукторів зовнішнього середовища. Серед завдань першорядного значення, які вирішує АСІ у відповідь на проникнення патогена, відповідальне місце займає розпізнавання антигену специфічними лімфоцитами. Генетичні зміни в цій ділянці імунної відповіді можуть провокувати збільшення сприйнятливості до М, його тяжкий перебіг і несприятливий вислід захворювання. Ушкодження генного апарата, який експресує фактори клітинної ланки АСІ, асоціюється з інфекціями, що спричиняють мікобактерії, найпростіші, гриби, віруси й опортуністичні бактерії. Дефіцит антитіл переважно асоціюється з інфекціями, викликаними грампозитивними бактеріями. У специфічному розпізнаванні антигенів також беруть участь молекули головного комплексу гістосумісності (МНС). Туберкульозний М характеризувався значним підйомом рівня антигену HLA-DR3 з істотним підвищенням частоти антигенів B14 й DR2. У пацієнтів із гнійними М більшою мірою виявляли антиген HLA-B12. У хворих із серозними М визначалося підвищення рівня антигену HLA-A19. Поряд із забезпеченням адапційної функції контролю сприйнятливості до інфекції, фактори АІС можуть бути відповідальними за ушкодження власних тканин організму.

Висновки. Для правильної оцінки сприйнятливості організму до інфекції, тяжкості стану хворого й

прогнозу результату М необхідне визначення співвідношення внесків спадкоємного й «зовнішнього» факторів у кожному конкретному випадку. Крайні позиції в цьому співвідношенні займають первинні імунodefіцити, при яких хвороба істотно залежить від конкретної мутації, й вторинні імунodefіцити, коли чітко виражена залежність від етіологічного фактора захворювання. Визначення цього співвідношення, можливо, буде корисним при розробці генетичних методів корекції в комплексі лікувальних заходів у хворих на менінгіт.

Ключові слова: менінгіт, пристосувальний імунний захист, гени, імунна недостатність.

Збудники менінгіту (М) володіють різноманітними антигенними детермінантами, що викликають в організмі поліклональну імунну відповідь, в яку залучаються фактори природної та адаптивної (придбанної) системи імунітету (АСІ) [1].

АСІ сформувалася в результаті перегрупування генів імуноглобулінів у кістковому мозку й упорядкування Т-клітинного імунітету в тимусі людини щодо ситуацій, коли система природного імунітету не справляється із дією чужорідних речовин [2]. Результати експериментальних і клінічних досліджень, присвячені вивченню стану клітинної й гуморальної ланки АСІ у хворих із запальними процесами центральної нервової системи (ЦНС), суперечливі. Одні автори виявляють при М зниження різних типів клітин і класів імуноглобулінів, що беруть участь у реакціях АСІ [3]. Інші автори вказують на їх збільшення при М [4]. Треті автори доповідають про різноспрямовані зміни кількості і якості різних факторів АСІ або відсутність абияких змін цих показників при М [5, 6]. Така різноманітність отриманих результатів може віддзеркалювати неоднорідний початковий стан АСІ, особливості її реакції на збудника на різних етапах захворювання, можливе формування імунопатологічних станів (недостатність імунної системи, автоімунне ушкодження тканин, алергія) [7].

В останні роки, поряд з раніше вивченими причинно-наслідковими зв'язками різноманітних проявів реакцій

АСІ на збудників М, набуло актуальності вивчення генетичних факторів, що визначають функціональний стан АСІ. Як показали дослідження, виникнення М як мультифакторного захворювання залежить від поєднання генотипу хворого й незалежно діючих індукторів зовнішнього середовища [8]. Ушкодження генного апарата, який експресує фактори клітинної ланки АСІ, асоціюється з інфекціями, що спричиняють мікобактерії, найпростіші, гриби, віруси й опортуністичні бактерії. За певних умов у патогенез деяких імунодефіцитів можуть бути залучені такі інфекційні агенти, як вірус краснухи, цитомегаловірус, вірус Епштейна-Барр, вірус парагрипу [9]. Генетичними дослідженнями був встановлений селективний дефект Т-клітин, пов'язаний з генами SRK, ZAP70, STPD (локалізація на 2-ій хромосомі) [8]. В останні роки було встановлено, що вроджені аномалії генів RAG-1 й RAG-2 (*recombination activation genes*, локалізація на 11-ій хромосомі) є причиною виникнення тяжких В-клітинно-негативних імунодефіцитів, носії яких надзвичайно сприйнятливі до менінгоенцефалітів, спричинених стрептококом, стафілококом, гемофільною паличкою, ентеровірусами [8]. В експерименті було показано, що розходження у перебігу захворювання, викликаного вірусом лімфоцитарного хориомеїнігиту (LCMV), корелюють з різним ступенем відгуку вірус-специфічних Т-клітин, що перебуває у період вірус-специфічної цитотоксичності й гіперчутливості сповільненого типу під впливом одного або комплексу генів [10]. Комбіновані імунодефіцити супроводжують інфекції з таким же спектром збудників, що й при В-клітинних імунодефіцитах, але розширеним за рахунок мікобактерій, цитомегаловірусів, вірусу Епштейна-Барр, вірусу простого герпесу, грибів кандиди, криптоспоридій, збудників опортуністичних інфекцій [11]. Х-зчеплена форма агаммаглобулінемії з дефіцитом В-клітин розвивається через дефект гена (*btk*), а автосомно-рецесивні форми агаммаглобулінемії розвиваються внаслідок мутацій генів, які експресують молекули пре-В-клітинного рецептора (важкого μ -ланцюга, $\lambda 5$, V_{pre} , I_{ga}), BLNK й LRRC8. Ці мутації спричиняють затримку дозрівання В-клітин на рівні пре-В-лімфоцитів. Носії такої патології відрізняються високою чутливістю до тяжких ентеровірусних менінгоенцефалітів [11]. Мутації в генах JAK3 (19-та хромосома), ZAP70 (2-а хромосома) спричиняють тяжку комбіновану (Т-негативну і В-позитивну) імунонедостатність (*Severe Combined Immunodeficiency – SCID*), що характеризується відсутністю цитотоксичних клітин, порушенням функції Т-хелперів й НК-клітин і проявляється повторними бактерійними, вірусними й грибковими інфекціями, а також ураженням респіраторного тракту, що прогресує [2, 8]. Проявом бактерійних інфекцій з тяжким перебігом, що погано піддаються терапії, повторних герпетичних

інфекцій може бути синдром Віскота-Олдріча (*Wiskott Aldrich Syndrome – WAS*), який розвивається в результаті мутації гена (*WASP*) (локалізований на Х-хромосомі), що кодує білок *WASP*. Відсутність білка *WASP* у лімфоцитах і тромбоцитах хворих спричиняє розвиток тромбоцитопенії, порушення регуляції синтезу антитіл й функцій Т-клітин. Ще недиференційовані імунодефіцитні синдроми поєднані в групу «загальна варіабельна імунонедостатність» (*Common Variable Immunodeficiency – CVID*). Всі вони характеризуються дефектом синтезу антитіл, змінами з боку кількості й співвідношення основних субпопуляцій та функцій Т-лімфоцитів. У хворих переважно відзначаються ентеровірусні інфекції з розвитком менінгоенцефаліту, повторні інфекції респіраторного тракту [11].

Серед завдань першорядного значення, які вирішує АСІ у відповідь на проникнення патогену, відповідальне місце займає розпізнавання антигену специфічними лімфоцитами. Генетичні зміни в цій ділянці імунової відповіді можуть провокувати збільшення сприйнятливості до М, його тяжкий перебіг і несприятливий результат захворювання.

Структурною основою рецепторів спеціалізованого розпізнавання антигенів лімфоцитами є суперродина імуноглобулінів (*Ig*), що включає ряд молекул імуноглобулінподібної структури: 1) п'ять класів *Ig*; 2) клітинні рецептори для антигенів: BCR (*B-cell receptor*) і TCR (*T-cell receptor*); 3) молекули головного комплексу гістосумісності (*Major Histocompatibility Complex*): МНС I класу, МНС II класу й МНС III класу; 4) адгезивні й ко-стимуляторні молекули [2].

Ig присутні в організмі у двох видах: 1) на поверхні В-лімфоцитів у вигляді мембранопоєднаних рецепторів, 2) у сироватці крові й тканинній рідині у вигляді розчинених молекул антигенрозпізнавального рецептора В-клітин. *Ig* складаються з легких (L) і важких (H) ланцюгів. На основі розходжень Н-ланцюгів серед *Ig* виділяють підкласи (субтипи) *IgG1*, *IgG2*, *IgG3*, *IgG4*, а у *IgA* – *IgA1* і *IgA2*. L-ланцюги кодуються двома кластерами генів *IGK@* й *IGL@*, локалізованими відповідно на 2-ій й 22-ій хромосомах. Всі Н-ланцюги кодуються одним кластером генів *IGH@*, локалізованим на 14-ій хромосомі [12]. Молекули *Ig* відрізняються також по антигенних детермінантах: ізотипічним, алотипічним й ідіотипічним [2]. Ізотипічні детермінанти характерні для ділянок молекул *Ig* всіх особин даного виду. У людини існує 2 ізотипи L-ланцюгів (κ і λ) і 10 ізотипів Н-ланцюгів (μ , δ , $\gamma 1$, $\gamma 2$, $\gamma 3$, $\gamma 4$, ϵ , $\alpha 1$, $\alpha 2$) [2]. Алотипи – генетично обумовлені внутрішньовидові варіанти константних доменів або каркасних фрагментів варіабельних доменів молекули *Ig* (контролюються алельними генами). Виділяють 3 типи: Gm, Km, Am. Алотипічні розходження легких і

важких ланцюгів Ig зосереджені в константних ділянках, тому не позначаються на специфічності антитіл [2]. Ідіотип – ділянка гіперваріабельної області, що розпізнає чужорідний антиген. У результаті індукції імунної відповіді на нагромадження будь-яких антитіл, що несуть у структурі своїх активних центрів нові для організму антигенні епітопи (ідіотипи), утворюються антиідіотипічні антитіла. Антиідіотипічні антитіла відповідають конфігурації антигену й взаємодіють із антитілами, пригнічуючи імунну відповідь [2].

Як показали дослідження, дефіцит антитіл переважно асоціюється з інфекціями, викликаними грампозитивними бактеріями [8, 9]. Спадкоємні дефекти генів IGHM, MU (локалізовані на 14-ій хромосомі), генів BTK, AGMX1, IMD1, XLA, AT (локалізовані на X хромосомі) проявляються у вигляді агаммаглобулінемії, а дефекти генів IGH@, IGA, IGHG2 (розташовані на 14-ій хромосомі) відповідальні за розвиток комбінованої гіпогаммаглобулінемії або вибіркової недостатності IgA, IgG2 і т. п. [8]. Селективні дефіцити IgA перебігають нетяжко. Більш тяжкий перебіг бактерійних інфекцій, як правило, виявляється у тих хворих, в яких дефіцит IgA поєднаний з дефіцитом субкласів IgG (G2 й G4), що є причиною порушення антибактерійного захисту [11]. Було виявлено, що X-зчеплена агаммаглобулінемія сприяє розвитку ентеровірусного менінгоенцефаліта [13]. До зниження рівня всіх класів Ig на тлі гіпер-IgM ведуть мутації гена (CD40L) (розташування на X хромосомі), відповідальні за інфекцію, викликану *Cryptosporidium* [9]. В експерименті було показано, що сприйнятливості до внутрішньочеребральної інфекції й здатність до очищення від вірусу LCMV значною мірою залежить від генотипу регіону важких ланцюгів імуноглобулінів (Igh). Автори вважають, що в цьому локусі є ген, що істотно впливає на Т-клітинну відповідь при LCMV [10].

Суперечливий характер притаманний даним про значення алотипічних розбіжностей у хворих на М. Важливим захисником від інкапсульованих бактерій є субклас IgG2, якому для виконання своєї функції потрібен відповідний рецептор. Таким рецептором, властивим лімфоцитам, може бути винятково FcγRIIIa. Одні автори виявили, що алотипи цього рецептора – FcγRIIIa-R131, FcγRIIIa-H131 і FcγRIIIa-Arg131, пов'язані з SNPs у гені FCGR2A, відповідальні за підвищення сприйнятливості й частоту летальних результатів у хворих на бактерійну пневмонію та М, викликаний *Haemophilus influenzae* тип b (Hib), *Streptococcus pneumoniae* й *Neisseria meningitidis* [14]. Інші встановили, що генотип FcγRIIIa-R/R131 асоціював зі збільшенням виживаності в осіб з інвазивною пневмококовою інфекцією, незалежно від локалізації процесу, хоча частота виявлення цього алеля у точно обкресленої групи пацієнтів і групи критично хворих, що

не мали такого генотипу, істотно не відрізнялася [15]. Як показали дослідження, у хворих з алотипом FcγRIIIa-Arg131 виявлялося зниження елімінації інкапсульованих мікроорганізмів, таких як Hib, *S. pneumoniae*, однак на розвиток несприятливого результату цей генотип не впливав [16]. G. Jönsson і співавт. (2006) вважають, що головна роль у захисті організму від інфекцій пов'язана з особливістю γ-ланцюгів Ig (Gm-алотипи гомозиготні по алелям гена G2M*n). Гомозиготний алель G2m(n) міцно пов'язаний з відсутністю у пацієнтів деяких інфекцій і здатний захистити від патогенів хворих, навіть при наявності у них гомозиготного (C2D) дефіциту компонента комплекта C2, за рахунок ефективною антитільною відповіді на полісахарид бактерій [17]. Відсутність же алотипу G2m(n) асоціює зі сприйнятливостю до генералізованої інфекції Hib й *S. aureus*, а відсутність алотипу Km(1) асоціює з М, викликаним Hib [18, 19]. Низький рівень IgG1 та висока частота його алеля Gm є факторами, що сприяють розвитку рецидивного серозного М, викликаного вірусом *Herpes simplex* 2-го типу (HSV-2) [20]. Навпаки, I. Kasprzak-Bergman і співавт. (1995) не виявили асоціації між фенотипами Gm й Km і сприйнятливостю до М, викликаного вірусом епідемічного паротиту [21]. При вивченні сприйнятливості пацієнтів до інфекції, викликаной Hib, було виявлено, що фактором підвищення сприйнятливості до Hib-інфекції є мутація гена (VKA2), що кодує більшість високоафінних антитіл до збудника Hib-інфекції. Як виявилось, відповідальність за це несе алель (A2b), дефектний по можливості V-J рекомбінації, обумовленої змінами в промоторі гена (A2b) й/або в A2b RSS (*recombination signal sequence*) – консервативних сигнальних послідовностях ДНК [22].

Важливими структурами розпізнавання патогенів лімфоцитами є клітинні рецептори для антигенів.

BCR-рецептор В-лімфоцитів для антигенів є головною структурою поверхні В-лімфоцитів, основу якої складає комплекс мембранного імуноглобуліну (mIg), гомодимерних молекул Igα й Igβ, компонентів корцептора, ферменту тирозинкінази Syk. В-лімфоцити здатні розпізнавати антиген у вільному стані [2].

TCR – структура, за допомогою якої Т-лімфоцити розпізнають фрагменти антигенів, вбудовані в спеціалізовані молекули головного комплексу гистосумісності (*Major Histocompatibility Complex* – MHC) класу I або II. Розрізняють два типи TCR: 1-ий тип містить поліпептидні ланцюги α і β; 2-ий тип містить поліпептидні ланцюги γ і δ. Всі ланцюги TCR кодують 4 кластери генів: TCRA – α-ланцюг, TCRB – β-ланцюг, TCRG – γ-ланцюг, TCRD – δ-ланцюг, які розташовані на 7-й та 14-й хромосомах. TCR асоційований з комплексом поліпептидних ланцюгів CD3, молекулами тирозинкіназ ZAP-70 й fyn, додатковими адгезивними молекулами. Функцію ко-рецепторів

виконують молекули CD4⁺ і CD8⁺. CD4⁺ розпізнають пептид МНС 2-го класу, CD8⁺ – пептид МНС 1-го класу [12].

Кожний з 7 кластерів, відповідальних за експресію ланцюгів Ig і TCR, включає кілька груп генів: серія V (варіабельних) генів; серія D (різноманітних) генів; серія J (з'єднуючих) генів і C (постійні) гени. Всі гени здатні забезпечити синтез Ig і ланцюгів TCR тільки після реанжирування (перебудови). Реанжирування й інші зміни цих генів відбуваються у соматичних клітинах за участю ферментів-рекомбіназ, які кодується генами RAG-1 й RAG-2 (11-а хромосома). У процесі цих перетворень відбуваються якісні й кількісні зміни геному лімфоцитів. У результаті з невеликого числа спадкоємних зародкових генів створюється величезна різноманітність елементів, що розпізнають всі існуючі в природі антигени. У ході імунної відповіді й у процесі проліферації клітин відбуваються високочастотні соматичні (точкові) мутації клітин, які носять індивідуальний характер і забезпечують додаткову різноманітність розпізнавальних елементів [2].

У цей час ідентифіковані вроджені дефекти генів (CD8⁺), (CD4⁺), гена кинази (ZAP70) (локалізовані на 2-ій хромосомі), які спричиняють зниження числа CD8⁺, дефіцит CD4⁺ [2]. Вроджений дефект гена (CD3E) (11-та хромосома) супроводжується розвитком імунодефіциту, пов'язаного з відсутністю на Т-клітинах рецепторного комплексу TCR-CD3 [9]. Подальше вивчення ролі рецепторів у розпізнаванні патогенів дозволило встановити, що можливим генетичним ко-рецептором для *Neisseria meningitidis* є CD46, що визначає сприйнятливості до цієї інфекції [23].

Учасниками специфічного розпізнавання антигенів є також молекули головного комплексу гистосумісності – МНС. Система МНС включає Іг-гени (сили імунної відповіді) і Іs-гени (сили супресії імунної відповіді). У цей час відомі 220 тісно зчеплених між собою генів МНС, локалізованих на 6-ій хромосомі. Спадкування генів МНС відповідає моногенному варіанту і передається нащадкам практично без рекомбінацій. Всі гени МНС розділені на три класи (локуси) і їхніми продуктами є антигени також трьох класів:

- МНС I (Локуси I класу – А, В й С). Експресія МНС 1-го класу необхідна для розпізнавання внутрішньоклітинного інфікування.

- МНС II (Локуси II класу – DP, DQ й DR). Під впливом IFN γ можлива експресія МНС 2-го класу на клітинах, які в нормальних умовах їх не мають, що може бути основою для імунопатології.

- МНС III (Локуси III класу – C4, Vf й C2). Локуси цього класу контролюють синтез білків комплементу 2, 4а й 4b та виробництво цитокінів TNF α й TNF β [2].

Дані про роль МНС у розвитку патології ЦНС запального характеру суперечливі. Одні автори вважають, що існує вплив антигенів МНС на схильність до М різної етіології. Так, туберкульозний М характеризувався значним підйомом рівня антигену HLA-DR3 з істотним підвищенням частоти антигенів B14 й DR2. У пацієнтів із гнійними М більшою мірою виявляли антиген HLA-B12. У хворих із серозними М визначалося підвищення рівня антигену HLA-A19 [24]. D.E. Speiser і співавт. (1990) в експерименті виявили дані, які свідчать про те, що сприйнятливості до летальних форм інтрацеребральної інфекції LCMV перебуває під регулюючим впливом генів МНС 1-го класу. Тоді як алель (Dq) надає домінуючу сприйнятливості до інфекції, інші алелі (Dd, Dk, Db and Ds) регіону H-2D дають стійкість [25]. До того ж, було повідомлено, що комплекс взаємодій між генами у двох незалежних локусах, контролюючих МНС й Іg алотипи, відповідно, можуть викликати сприйнятливості до захворювання, викликаного Hib. У суб'єктів з фенотипом Gm (1, 3, 17; 23; 5, 13, 21) ризик М и епіглотиту був нижче при сполученні з HLA-B5, чим в осіб без цієї специфічності. У той же час в осіб з Gm фенотипом, який відрізнявся тільки по одному Gm(23) (1, 3, 17; 5, 13, 21) ризик захворювання був вище зі специфічністю HLA-DR3, чим в осіб з відсутністю DR3 [26]. Ряд авторів на підставі експериментальних даних зробили висновок, що гострі запальні некротизуючі захворювання після інтрацеребрального введення LCMV мишам сильно залежать від імунної відповіді хазяїна й контролюються, зокрема, одним домінуючим геном в ділянці МНС H-2D, відповідальним за результат захворювання [27, 28]. В експерименті з LCMV сприйнятливості до М корелювала з МНС локусом мишей H-2D, ранньою відповіддю й високою активністю LCMV-специфічних цитотоксичних Т-клітин. Це показує, що деякі захворювання у мишей, викликані імунопатологічними процесами, можуть безпосередньо регулюватися МНС-генами 1-го класу, асоційовані з обмеженням або регулюванням Т-клітинної реактивності [29]. В останні роки було встановлено, що відсутність антигенів HLA на поверхні лімфоцитів може бути результатом вродженої патології генів C2TA, RFX1 (синдром голих лімфоцитів), що проявляється частими інфекційними захворюваннями не вірусного генеза [2, 8].

Після зв'язування антигенів лімфоцити активуються. Основним результатом активації є індукція генів, продукти яких забезпечують просування по клітинному циклу. Цю функцію забезпечують цитокіни (фактори росту) і рецептори до них. У результаті взаємодії цитокінів з їхніми рецепторами завершується підготовка клітин до проліферації [2]. Дефекти проліферації можуть бути викликані порушеннями процесів апоптозу, що

перебувають в основі Х-зчепленого лімфопроліферативного синдрому. Тригером даного захворювання звичайно служить вірус Епштейна-Барр [30].

Після декількох циклів проліферації лімфоцитів відбувається їх диференціювання. В її основі лежить стабільна й виборча активація груп генів. Унаслідок диференціювання відбувається звуження спектра працюючих генів, які забезпечують формування ефекторних клітин і клітин пам'яті [2]. В-лімфоцити диференціюються в плазматичні клітини, що спеціалізуються в біосинтезі специфічних антитіл, які нейтралізують мікроорганізми та їхні токсини. Захисний ефект взаємодії антитіл з бактеріями залежить від механізму патогенності даного збудника. Коли він обумовлений дією бактерійного токсину, антитілам належить вирішальна роль в імунній відповіді [31]. У випадку інфекції, викликаній нетоксичними мікробами, основна функція антитіл полягає в тому, щоб найбільш ефективно перетворювати збудника інфекції в мішень для комплементу [31]. Т-лімфоцити диференціюються в ефекторні (кілери, ефектори гіперчутливості сповільненого типу) і регуляторні (хелпери Th1 і Th2) клітини. Т-лімфоцити забезпечують клітинний, антивірусний, антибактерійний імунітет, гіперчутливість уповільненого типу. Основними учасниками антивірусного імунітету є цитотоксичні Т-клітини (Т-кілери) [2].

В експерименті було виявлено, що важливу роль у контролі транскрипції генів, відповідальних за Т-клітинну диференціацію й проліферацію при LCMV, відіграють мітоген-активовані термінальні протеїнкінази JNK1 й JNK2. Ці кінази реагують на позаклітинні стресові сигнали та беруть участь у нейродегенерації. Автори, на підставі отриманих даних, вважають, що JNK1 залучена у виживання активованих Т-клітин, а JNK2 обмежує CD8⁺ Т-клітинну експансію [32].

Після закінчення імунної відповіді зберігаються клітини пам'яті, які при вторинній імунній відповіді повторюють процес із більш високою інтенсивністю й ефективністю [2]. В останні роки були початі спроби вивчити генну регуляцію перетворення у клітини пам'яті антиген-специфічних CD4⁺ й CD8⁺ Т-клітин, які послідовно проходять етапи активації, проліферації, прояву ефекторних функцій (вироблення цитокінів, цитоліз) і апоптозу. На підставі експериментальних даних було встановлено, що протягом інфекції, викликаній внутрішньоклітинними збудниками, CD4⁺ й CD8⁺ Т-клітини спільно використовують центральні аспекти програми, які експресуються попередником гена клітин пам'яті, відповідального за цей перехід, а регуляція клітин, що проліферують, відбувається за допомогою TCR. Ушкодження диференціювання CD8⁺ у комплексі із затримкою елімінації вірусів і порушенням функції ефекторів Т-клітинної відповіді,

спричиняє недостатність клітин пам'яті CD8⁺, яка проявляється істотним зниженням проліферативної здатності при вторинній відповіді, що викликає підвищення захворюваності й смертності від інфекції, викликаній вірусом LCMV у мишей [33-36].

Поряд із забезпеченням адаптаційної функції контролю сприйнятливості до інфекції, фактори АІС можуть бути відповідальними за ушкодження власних тканин організму. При багатьох вірусних інфекціях були виявлені антитіла, безпосередньо спрямовані проти нормальних клітин. Імовірною причиною цього є діяльність вірусів як «хелперів детермінант» [37]. При будь-якій вірусній інфекції деяка частина тканинних ушкоджень викликана Т-клітинною активністю. Саме Т-клітини, а не віруси ушкоджують тканини мозку [38]. В експерименті було показано, що у мишей, заражених LCMV, які одержували імуносупресивні препарати, проявлялася широко розповсюджена вірусна інвазія клітин. Цей прояв хвороби був несуттєвим, поки толерантним мишам не були введені специфічні Т-імунні клітини, у результаті чого виникло клітинне ушкодження й смерть тварин [38]. Автоімунні процеси спричиняє також гіперактивність Т-клітин у комбінації з різними генетичними факторами, що може з'явитися причиною як летальних наслідків, так і переходу гострого процесу в хронічний [39, 40]. В експериментальних роботах було показано, що у Т-клітинному CD8⁺ запаленні головного мозку при інфекції LCMV центральну роль відіграє IFN γ -індукований протеїн CXCL10. Цей протеїн представляє собою хемокін, асоційований з Т1-типом клітинної відповіді, який регулює міграцію активованих Т-клітин із мозкових оболонок у вогнище запалення у мозковій паренхімі за допомогою зв'язування з CXCR3 рецептором. У імунокомпетентних мишей CXCL10 викликав фатальний CD8⁺ Т-клітинно-спричинений М, який супроводжувався загибеллю всіх тварин без винятку. У CXCL10-дефіцитних мишей розвивалася нормальна антивірусна CD8⁺ Т-клітинна відповідь, причому нестача CXCL10 не впливала на скупчення мононуклеарів у спинномозковій рідині (СМР). Однак, резистентність CXCL10-дефіцитних мишей до М, викликаного LCMV, проявлялася тільки при наявності дефіциту CXCR3 рецептора, тоді як усі без винятку CXCR3-бездефіцитні миші загинули [41]. Подальші експериментальні дослідження дозволили уточнити механізми вірусіндукованого CD8⁺-клітинно-опосередкованого запалення в головному мозку. У мишей, заражених інтратекально вірусом LCMV, відзначалася надлишкова продукція рецепторів хемокінів CXCR3 й CCR5, що приводила до загибелі піддослідних тварин. Ці рецептори виробляються спільно підгрупами активованих CD8⁺ Т-клітин. Навпроти, було показано, що відсутність CXCR3 або спільна від-

сутність обох рецепторів сприяла синергічній перешкоді інвазії ефektorів Т-клітин у мозкову тканину й у такий спосіб захищало мишей від розвитку фатальної CD8⁺ Т-клітинно-опосередкованої імунної атаки. Автори роботи вважають, що CXCR3 відіграє важливу роль у контролі запалення ЦНС, а CCR5 функціонує як негативний регулятор антивірусної CD8⁺ Т-клітинної відповіді [42, 43]. У генетичних клінічних дослідженнях була підтверджена роль рецептора хемокіна CCR5 у патології ЦНС. Наявність у хворих алеля гена рецептора хемокіна (CCR5Delta32) асоціювала із кліщовим енцефалітом і спричиняла різноманітність клінічних проявів цього захворювання. Однак, у хворих з асептичним М даний алель не виявлявся [44]. Подальші експерименти виявили той факт, що Т-клітини відіграють роль в імунopatології, якщо сприйнятливості до інфекцій ЦНС пов'язана з комплексом генів МНС. Тригером таких процесів є інфекційні агенти з низьким або відсутнім цитопатичним ефектом [29]. На думку ряду авторів, сприйнятливості до інфекції LCMV перебуває під регулюючим впливом генів МНС 1-го класу. Було встановлено, що специфічність Dq сильно корелює з ранніми й потенційними LCMV-специфічними цитотоксичними Т-клітинами, активація яких викликає імунopatологічне захворюван-

ня [25]. Подальші дослідження дозволили встановити, що до автоімунних ушкоджень при вірусній інфекції може привести експресія додаткових МНС II-го класу. Причиною є скорочення спектра наївних Т-клітин у тимусі й селезінці, що потенціює різні наслідки Т-клітинної реактивності. Це веде до погіршення якості Т-відповіді у зв'язку зі зниженням вироблення цитокінів Т-клітинами CD4⁺ [45].

На закінчення треба сказати, що для проявів мультифакторіального захворювання спадкоємні фактори недостатні без дії індуктора зовнішнього середовища. Для правильної оцінки сприйнятливості організму до інфекції, тяжкості стану хворого й прогнозу результату М необхідне визначення співвідношення внесків спадкоємного й «зовнішнього» факторів у кожному конкретному випадку. Крайні позиції в цьому співвідношенні займають первинні імунodefіцити, при яких хвороба істотно залежить від конкретної мутації, й вторинні імунodefіцити, коли чітко виражена залежність від етіологічного фактора захворювання. Визначення цього співвідношення, можливо, буде корисним при розробці генетичних методів корекції в комплексі лікувальних заходів у хворих на менінгіт.

Література

1. Покровский В.И. Иммунология инфекционного процесса / В.И. Покровский, С.П. Гордиенко, В.И. Литвинова. – М.: Медицина, 1993. – 306 с.
2. Ярилин А.А. Иммунология / А.А. Ярилин. – М: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 749 с.
3. Куприна Н.П. Состояние иммунной системы при гнойных менингитах у детей / Н.П. Куприна // Рос. педиатр. журн. – 1999. – № 6. – С. 25-28.
4. Инсанов А.Б. Гуморальный и клеточный иммунитет при менингитах различной этиологии / А.Б. Инсанов // Проблемы туберкулеза. – 2000. – № 2. – С. 21-23.
5. Никитин Е.В. Состояние клеточного и гуморального иммунитета у больных энтеровирусным менингитом и его коррекция / Е.В. Никитин // Сучасні інфекції. – 2002. – № 3. – С. 69-73.
6. Vrethem M. CD4⁺ and CD8⁺ lymphocyte subsets in cerebrospinal fluid and peripheral blood from patients with multiple sclerosis, meningitis and normal controls / M. Vrethem, C. Dahle, C. Ekerfelt // J. Acta. Neurol. Scand. – 1998. – Vol. 97, N 4. – P. 215-220.
7. Смирнова В.С. Иммунодефицитные состояния / В.С. Смирнова, И.С. Фрейдлин. – СПб: Фолиант, 2000. – 568 с.
8. Гинтер Е.К. Медицинская генетика / Е.К. Гинтер. – М.: Медицина, 2003. – 448 с.
9. Infectious complications of the primary immunodeficiencies / E.R. Stiehm, T.W. Chin, A. Haas, A.G. Peerless // Clin. Immunol. Immunopathol. – 1986. – Vol. 40, N 1. – P. 69-86.
10. Christensen J.P. T-cell responsiveness to LCMV segregates as a single locus in crosses between BALB/cA and C.B-17 mice. Evidence for regulation by a gene outside the Igh region / J.P. Christensen, O. Marker, A.R. Thomsen // Scand. J. Immunol. – 1993. – Vol. 38, N 3. – P. 215-224.
11. Кондратенко И.В. Первичные иммунодефициты / И.В. Кондратенко // Медицинская иммунология. – 2005. – Т. 7, № 5-6. – С. 467-476.
12. Иммунология / Д. Мейл, Д. Бростофф, Д. Рот, А. Ройт. – М.: Логосфера, 2007. – 568с.
13. Wildenbeest J.G. Pleconaril revisited: clinical course of chronic enteroviral meningoencephalitis after treatment correlates with in vitro susceptibility / J.G. Wildenbeest, P.J. van den Broek, K.S. Benschop // Antivir. Ther. – 2012. – Vol. 17, N 3. – P. 459-466.
14. Fc gamma receptor allotypes in children with bacterial meningitis. A preliminary study / I. Tezcan, A.I. Berkel, F. Ersoy [et al.] // Turk. J. Pediatr. – 1998. – Vol. 40, N 4. – P. 533-538.
15. Bouglé A. Protective effects of FCGR2A polymorphism in invasive pneumococcal diseases / A. Bouglé, A. Max, N. Mongardon // Chest. – 2012. – Vol. 142, N 6. – P. 1474-1481.
16. The FCGR2A-Arg131 variant is no major mortality factor in the elderly-evidence from a German centenarian study / B.K. Flesch, S. Nikolaus, N.E. El Mokhtari [et al.] // Int. J. Immunogenet. – 2006. – Vol. 33, N 4. – P. 277-279.

17. Jönsson G. Homozygosity for the IgG2 subclass allotype G2M(n) protects against severe infection in hereditary C2 deficiency / G. Jönsson, V.A. Oxelius, L. Truedsson // *J. Immunol.* – 2006. – Vol. 177, N 1. – P. 722-728.
18. Granoff D.M. Response to immunization with Haemophilus influenzae type b polysaccharide-pertussis vaccine and risk of Haemophilus meningitis in children with the Km(1) immunoglobulin allotype / D.M. Granoff, J.P. Pandey, E. Boies // *J. Clin. Invest.* – 1984. – Vol. 74, N 5. – P. 1708-1714.
19. Goddard E.A. Immunoglobulin allotypes and genetic susceptibility to invasive Haemophilus influenzae type b and Staphylococcus aureus infections in South African children / E.A. Goddard, D.W. Beatty, E.B. Hoffman // *Pediatr. Infect. Dis.* – 1996. – Vol. 15, N 5. – P. 419-424.
20. Kallio-Laine K. HLA-DRB1*01 allele and low plasma immunoglobulin G1 concentration may predispose to herpes-associated recurrent lymphocytic meningitis / K. Kallio-Laine, M. Seppänen, J. Aittoniemi // *Hum. Immunol.* – 2010. – Vol. 71, N 2. – P. 179-181.
21. Kacprzak-Bergman I. Frequency of Gm and Km phenotypes in children with mumps meningitis / I. Kacprzak-Bergman, J. Hałasa // *J. Eur. J. Immunogenet.* – 1995. – Vol. 22, N 5. – P. 393-396.
22. Nadel B. Decreased frequency of rearrangement due to the synergistic effect of nucleotide changes in the heptamer and nonamer of the recombination signal sequence of the V kappa gene A2b, which is associated with increased susceptibility of Navajos to Haemophilus influenzae type b disease / B. Nadel, A. Tang, G. Lugo // *J. Immunol.* – 1998. – Vol. 161, N 11. – P. 6068-6073.
23. Crawford D.C. Integrating host genomics with surveillance for invasive bacterial diseases / D.C. Crawford, S.M. Zimmer, C.A. Morin // *Emerg. Infect. Dis.* – 2008. – Vol. 14, N 7. – P. 1138-1140.
24. Feizullaeva N.A. Distribution of transplantation HLA antigens in children and adolescents with meningitis of various etiology / N.A. Feizullaeva // *Probl. Tuberk.* – 1999. – N 2. – P. 43-44.
25. Speiser D.E. Thymic MHC class I gene regulation of susceptibility to lymphocytic choriomeningitis / D.E. Speiser, R.M. Zinkernagel // *Thymus.* – 1990. – Vol. 16, N 3-4. – P. 187-193.
26. Granoff D.M. Interactive effect of genes associated with immunoglobulin allotypes and HLA specificities on susceptibility to Haemophilus influenzae disease / D.M. Granoff, E. Boies, J. Squires // *J. Immunogenet.* – 1984. – Vol. 11, N 3-4. – P. 181-188.
27. Histocompatibility-linked genetic control of disease susceptibility. Murine lymphocytic choriomeningitis virus infection / M.B. Oldstone, F.J. Dixon., G.F. Mitchell, H.O. McDevitt // *J. Exp. Med.* – 1973. – Vol. 137, N 5. – P. 1201-1212.
28. The combination of major histocompatibility complex (MHC) and non-MHC genes influences murine lymphocytic choriomeningitis virus pathogenesis / Y.L. Eyler, C.J. Pfau, K.S. Broomhall, A.R. Thomsen // *Scand. J. Immunol.* – 1989. – Vol. 29, N 5. – P. 527-533.
29. Susceptibility to murine lymphocytic choriomeningitis maps to class I MHC genes – a model for MHC/disease associations / R.M. Zinkernagel, C.J. Pfau, H. Hengartner, A. Althage // *Nature.* – 1985. – Vol. 316, N 6031. – P. 814-817.
30. <http://dommedika.com/physiology/747.html>
31. Караулов А.В. Клиническая иммунология и аллергология / А.В. Караулов, А.М. Земсков, В.М. Земсков. – М.: Медицинское информационное агентство, 2002. – 651 с.
32. Arbour N. C-Jun NH(2)-terminal kinase (JNK)1 and JNK2 signaling pathways have divergent roles in CD8(+) T cell-mediated antiviral immunity / N. Arbour, D. Nanche, D. Homann // *J. Exp. Med.* – 2002. – Vol. 195, N 7. – P. 801-810.
33. Gene expression in antigen-specific CD8+ T cells during viral infection / J.M. Grayson, K. Murali-Krishna, J.D. Altman, R. Ahmed // *J. Immunol.* – 2001. – Vol. 166, N 2. – P. 795-799.
34. Shin H. A role for the transcriptional repressor Blimp-1 in CD8(+) T cell exhaustion during chronic viral infection / H. Shin, S.D. Blackburn, A.M. Intlekofer // *Immunity.* – 2009. – Vol. 31, N 2. – P. 309-320.
35. Decman V. Cell-intrinsic defects in the proliferative response of antiviral memory CD8 T cells in aged mice upon secondary infection / V. Decman, B.J. Laidlaw, L.J. Dimenna // *J. Immunol.* – 2010. – Vol. 184, N 9. – P. 5151-5159.
36. Choi Y.S. Bcl6 expressing follicular helper CD4 T cells are fate committed early and have the capacity to form memory / Y.S. Choi, J.A. Yang, I. Yusuf // *J. Immunol.* – 2013. – Vol. 190, N 8. – P. 4014-4026.
37. Allison A.C. Virus-associated immunopathology: animal models and implications for human disease. 2. Cell-mediated immunity, autoimmune diseases, genetics, and implications for clinical research / A.C. Allison, W.I. Beveridge, W.C. Cockburn // *Bull. World Health Organ.* – 1972. – Vol. 47, N 2. – P. 265-274.
38. Slater A.J. Role of leukocytes in cerebral autoregulation and hyperemia in bacterial meningitis in rabbits / A.J. Slater, I.D. Berkowitz, D.A. Wilson // *Am. J. Physiol.* – 1997. – Vol. 273, N 1. – P. 380-386.
39. Garza K.M. Enhanced T cell responses contribute to the genetic predisposition of CD8-mediated spontaneous autoimmunity / K.M. Garza, K.J. McKall-Faienza, T. Otheki // *Eur. J. Immunol.* – 2002. – N 3. – P. 885-894.
40. Fuller M.J. Ablation of CD8 and CD4 T cell responses by high viral loads / M.J. Fuller // *J. Immunol.* – 2003. – Vol. 170, N 1. – P. 477-486.
41. CXCL10 is the key ligand for CXCR3 on CD8+ effector T cells involved in immune surveillance of the lymphocytic choriomeningitis virus-infected central nervous system / J.E. Christensen, C. de Lemos, T. Moos [et al.] // *J. Immunol.* – 2006. – Vol. 176, N 7. – P. 4235-4243.
42. Christensen J.E. Efficient T-cell surveillance of the CNS requires expression of the CXC chemokine receptor 3 / J.E. Christensen, A. Nansen, T. Moos // *J. Neurosci.* – 2004. – Vol. 24, N 20. – P. 4849-4858.
43. De Lemos C. Opposing effects of CXCR3 and CCR5 deficiency on CD8+ T cell-mediated inflammation in the central nervous system of virus-infected mice / C. de Lemos, J.E. Christensen, A. Nansen // *J. Immunol.* – 2005. – Vol. 175, N 3. – P. 1767-1775.
44. Kindberg E. A deletion in the chemokine receptor 5 (CCR5) gene is associated with tickborne encephalitis / E. Kindberg, A. Micke, C. Ax // *J. Infect. Dis.* – 2008. – Vol. 197, N 2. – P. 266-269.
45. Ni P.P. Both positive and negative effects on immune responses by expression of a second class II MHC molecule / P.P. Ni, Y. Wang, P.M. Allen // *Mol. Immunol.* – 2014. – Vol. 62, N 1. – P. 199-208.

References

1. Pokrovskiy, V.I., Gordienko, S.P., Litvinova, V.I. (1993). *Immunologiya infektsionnogo processa* [Immunology of infectious process]. M.: Medicina, 306. [in Russian].
2. Yarilin, A.A. (2010). *Immunologiya* [Immunology]. M: GEOTAR-Media, 749. [in Russian].
3. Kuprina, N.P. (1999). Sostoyanie immunoj sistemi pri gnoynih meningitah u detey [State of the immune system at festering meningitises for children]. *Ros. pediatri. zhurn.*, 6, 25-28. [in Russian].
4. Insanov, A.B. (2000). Gumoralny i kletochnyj immunitet pri meningitah razlichnoj etiologii [Gumoral and cellular immunity at meningitises of different etiology]. *Probl. tub.*, 2, 21-23. [in Russian].
5. Nikitin, E.V. (2002). Sostoyanie kletochnogo i gumoralnogo immuniteta u bolnih enterovirusnim meningitom i ego korrekciya [State of cellular and numoral immunity for patients by enterovirus meningitis and his correction]. *Suchas. infek.* 3, 69-73. [in Russian].
6. Vrethem, M., Dahle, C., Ekerfelt C. (1998). CD4+ and CD8+ lymphocyte subsets in cerebrospinal fluid and peripheral blood from patients with multiple sclerosis, meningitis and normal controls. *J. Acta Neurol. Scand.*, 97, 4, 215-220.
7. Smirnova, V.S., Freydlin, I.S. (2000). Immunodeficitnie sostoyaniya [Immunodeficient states]. *SPb: Foliant*, 568. [in Russian].
8. Ginter, E.K. (2003). *Medicinskaya genetika*. M.: Medicina, 448.
9. Stiehm, E.R., Chin, T.W., Haas, A., Peerless, A.G. (1986). Infectious complications of the primary immunodeficiencies. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 40, 1, 69-86.
10. Christensen, J.P., Marker, O., Thomsen, A.R. (1993). T-cell responsiveness to LCMV segregates as a single locus in crosses between BALB/cA and C.B-17 mice. Evidence for regulation by a gene outside the Igh region. *Scand. J. Immunol.*, 38, 3, 215-224.
11. Kondratenko, I.V. (2005). Pervichnyie immunodeficyty [Primary immunodeficits]. *Medicinskaya immunologiya*, 7, 5-6, 467-476. [in Russian].
12. Meyl, D., Brostoff, D., Rot, D., Roytt, A. (2007). *Immunologia. M.: Logosfera*, 568.
13. Wildenbeest, J.G., van den Broek, P.J., Benschop, K.S. (2012). Pleconaril revisited: clinical course of chronic enteroviral meningoencephalitis after treatment correlates with in vitro susceptibility. *Antivir. Ther.*, 17, 3, 459-466.
14. 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.
15. Bouglé, A., Max, A., Mongardon, N. (2012). Protective effects of FCGR2A polymorphism in invasive pneumococcal diseases. *Chest*, 142, 6, 1474-1481.
16. Flesch, B.K., Nikolaus, S., El Mokhtari, N.E., Schreiber, S., Nebel, A. (2006). The FCGR2A-Arg131 variant is no major mortality factor in the elderly-evidence from a German centenarian study. *Int. J. Immunogenet.*, 33, 4, 277-279.
17. Jönsson, G., Oxelius, V.A., Truedsson, L. (2006). Homozygosity for the IgG2 subclass allotype G2M(n) protects against severe infection in hereditary C2 deficiency. *J. Immunol.*, 177, 1, 722-728.
18. Granoff, D.M., Pandey, J.P., Boies, E. (1984). Response to immunization with Haemophilus influenzae type b polysaccharide-pertussis vaccine and risk of Haemophilus meningitis in children with the Km(1) immunoglobulin allotype. *J. Clin. Invest.*, 74, 5, 1708-1714.
19. Goddard, E.A., Beatty, D.W., Hoffman, E.B. (1996). Immunoglobulin allotypes and genetic susceptibility to invasive Haemophilus influenzae type b and Staphylococcus aureus infections in South African children. *Pediatr. Infect. Dis.*, 15, 5, 419-424.
20. Kallio-Laine, K., Seppänen, M., Aittoniemi, J. (2010). HLA-DRB1*01 allele and low plasma immunoglobulin G1 concentration may predispose to herpes-associated recurrent lymphocytic meningitis. *Hum. Immunol.*, 71, 2, 179-181.
21. Kacprzak-Bergman, I., Hałasa, J. (1995). Frequency of Gm and Km phenotypes in children with mumps meningitis. *Eur. J. Immunogenet.*, 22, 5, 393-396.
22. Nadel, B., Tang, A., Lugo, G. (1998). Decreased frequency of rearrangement due to the synergistic effect of nucleotide changes in the heptamer and nonamer of the recombination signal sequence of the V kappa gene A2b, which is associated with increased susceptibility of Navajos to Haemophilus influenzae type b disease. *J. Immunol.*, 161, 11, 6068-6073.
23. 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.
24. Feizullaeva, N.A. (1999). Distribution of transplantation HLA antigens in children and adolescents with meningitis of various etiology. *Probl. Tuberk.*, 2, 43-44.
25. Speiser, D.E., Zinkernagel, R.M. (1990). Thymic MHC class I gene regulation of susceptibility to lymphocytic choriomeningitis. *Thymus*, 16, 3-4, 187-193.
26. Granoff, D.M., Boies, E., Squires, J. (1984). Interactive effect of genes associated with immunoglobulin allotypes and HLA specificities on susceptibility to Haemophilus influenzae disease. *J. Immunogenet.*, 11, 3-4, 181-188.
27. Oldstone, M.B., Dixon, F.J., Mitchell, G.F., McDevitt, H.O. (1973). Histocompatibility-linked genetic control of disease susceptibility. Murine lymphocytic choriomeningitis virus infection. *J. Exp. Med.*, 137, 5, 1201-1212.
28. Eyler, Y.L., Pfau, C.J., Broomhall, K.S., Thomsen, A.R. (1989). The combination of major histocompatibility complex (MHC) and non-MHC genes influences murine lymphocytic choriomeningitis virus pathogenesis. *Scand. J. Immunol.*, 29, 5, 527-533.
29. Zinkernagel, R.M., Pfau, C.J., Hengartner, H., Althage, A. (1985). Susceptibility to murine lymphocytic choriomeningitis maps to class I MHC genes – a model for MHC/disease associations. *Nature*, 316, 6031, 814-817.
30. <http://dommedika.com/physiology/747.html>
31. Karaulov, A.V., Zemskov, A.M., Zemskov, V.M. (2002). *Klinicheskaya immunologiya i allergologiya* [Clinical immunology and allergology]. M.: Medicinskoye informacionnoye agenzstvo, 651. [in Russian].
32. Arbour, N., Nanche, D., Homann, D. (2002). C-Jun NH(2)-terminal kinase (JNK)1 and JNK2 signaling pathways have divergent roles in CD8(+) T cell-mediated antiviral immunity. *J. Exp. Med.*, 195, 7, 801-810.
33. Grayson, J.M., Murali-Krishna, K., Altman, J.D., Ahmed, R. (2001). Gene expression in antigen-specific CD8+ T cells during viral infection. *J. Immunol.*, 166, 2, 795-799.
34. Shin, H., Blackburn, S.D., Intlekofer, A.M. (2009). A role for the transcriptional repressor Blimp-1 in CD8(+) T cell exhaustion during chronic viral infection. *Immunity*, 31, 2, 309-320.
35. Decman, V., Laidlaw, B.J., Dimenna, L.J. (2010). Cell-intrinsic defects in the proliferative response of antiviral memory CD8 T cells in aged mice upon secondary infection. *J. Immunol.*, 184, 9, 5151-5159.
36. Choi, Y.S., Yang, J.A., Yusuf, I. (2013). Bcl6 expressing follicular helper CD4 T cells are fate committed early and have the capacity to form memory. *J. Immunol.*, 190, 8, 4014-4026.
37. Allison, A.C., Beveridge, W.I., Cockburn, W.C. (1972). Virus-associated immunopathology: animal models and implications for human disease. 2. Cell-mediated immunity, autoimmune diseases,

genetics, and implications for clinical research. *Bull. World Health Organ.*, 47, 2, 265-274.

38. Slater, A.J., Berkowitz, I.D., Wilson, D.A. (1997). Role of leukocytes in cerebral autoregulation and hyperemia in bacterial meningitis in rabbits. *Am. J. Physiol.*, 273, 1, 380-386.

39. Garza, K.M., McKall-Faienza, K.J., Otheki, T. (2002). Enhanced T cell responses contribute to the genetic predisposition of CD8-mediated spontaneous autoimmunity. *Eur. J. Immunol.*, 3, 885-894.

40. Fuller, M.J. (2003). Ablation of CD8 and CD4 T cell responses by high viral loads. *J. Immunol.*, 170, 1, 477-486.

41. Christensen, J.E., de Lemos, C., Moos, T., Christensen, J.P., Thomsen, A.R. (2006). CXCL10 is the key ligand for CXCR3 on CD8+ effector T cells involved in immune surveillance of the lymphocytic choriomeningitis virus-infected central nervous system. *J. Immunol.*, 176, 7, 4235-4243.

42. Christensen, J.E., Nansen, A., Moos, T. (2004). Efficient T-cell surveillance of the CNS requires expression of the CXCR3 chemokine receptor. *J. Neurosci.*, 24, 20, 4849-4858.

43. de Lemos, C., Christensen, J.E., Nansen, A. (2005). Opposing effects of CXCR3 and CCR5 deficiency on CD8+ T cell-mediated inflammation in the central nervous system of virus-infected mice. *J. Immunol.*, 175, 3, 1767-1775.

44. Kindberg, E., Mickiene, A., Ax, C. (2008). A deletion in the chemokine receptor 5 (CCR5) gene is associated with tickborne encephalitis. *J. Infect. Dis.*, 197, 2, 266-269.

45. Ni, P.P., Wang, Y., Allen, P.M. (2014). Both positive and negative effects on immune responses by expression of a second class MHC molecule. *Mol. Immunol.*, 62, 1, 199-208.

GENETICAL CONTROL OF IMMUNE SYSTEM OF PATIENTS WITH MENINGITIS

V.I. Shulyak

Zaporizhzhia

SUMMARY. *The aim of the work* – to analyze and generalize contemporary notions about the influence of genetic factors on the mechanisms of disorders of the central nervous system in patients with meningitis.

Causative agents of the meningitis (M) possess various antigenic determinants which cause the polyclonal immune answer in an organism with involvement factors of the natural and adaptable system of immunodefence (ASI). Last years, near to earlier studied cause-and-effect relations of various implications of reactions of ASI on causative agents of the M, studying of genetical factors, which define ASI's functional state has got an urgency. As have shown researches, genesis of the M as multifactorial disease, depends of the interaction between a genotype of the patient and inductors of external environment, which are reacting independently. Antigen recognition with specific lymphocytes occupies the responsible place among ASI's functions. Genetical changes in this area of the immune answer can provoke augmentation of susceptibility to M, serious clinical course and a unfavorable outcome of disease. Damage of the gene apparatus, which expresses factors of the cellular part of ASI, usually associates with infection contaminations which cause micobacteria, protozoa, pathogenic fungi, viruses and opportunistic bacteria. Deficiency of antibodies mainly associates with the infection contaminations, caused gramme-positive bacteria. Participants of specific recognition of antigens

are also molecules of the Major Histocompatibility Complex (MHC). The tubercular M was characterised by significant ascending of antigen HLA-DR3. Patients with purulent M had largely antigen HLA-B12. At patients with serous M was defined increase of level of antigen HLA-A19. Along with maintenance of control of a susceptibility to an infection contamination, ASI's factors can be responsible for damage of own tissues of an organism.

Conclusions. *For a correct assessment of a susceptibility to M, severity of a state of the patient and the forecast of an outcome of M as multifactorial disease, the evaluation survey of an interrelation of primary immunodeficiencies, which depend on a concrete genes mutation, and secondary immunodeficiencies, which depend on the etiological factor of disease, is necessary. Possible, this ratio will be useful for the development of genetical methods of correction in the treatment sick of a meningitis.*

Key words: *meningitis, adaptable immunodefence, genes, immunodeficiency.*

Відомості про автора:

Шуляк Володимир Іванович – д. мед. н., vlad_ivan@mail.ru

Information about author:

Shulyak V.I. – MD, vlad_ivan@mail.ru

Конфлікт інтересів: немає.

Author has no conflict of interest to declare.

Отримано 30.08.2017 р.