

© Шуляк В.І., 2017
УДК 616.981.232:612:577.212
DOI 10.11603/1681-2727.2017.3.8230

В.І. Шуляк

ГЕНЕТИЧНЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ МІЖНЕЙРОННИХ ВЗАЄМОДІЙ У ХВОРИХ НА МЕНІНГІТ

м. Запоріжжя

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

Менінгіт – запальний процес у центральній нервовій системі, який характеризується тяжким перебігом. Незважаючи на ефективні методи інтенсивної терапії, приблизно у 8-30 % пацієнтів із менінгітом спостерігається летальне завершення хвороби, а 50-60 % хворих, що вижили, страждають від тривалих ускладнень, включаючи біль голови, психічні розлади (астенія, стомлюваність, депресія, страхи, перепади настрою, порушення сну, емоційні й поведінкові розлади), когнітивну дисфункцію, епілепсію, рухові розлади, втрату слуху, розлад зору. Порушення функції ЦНС виникають унаслідок ушкодження нейронів і міжнейронних взаємодій, які можуть бути органічного або функціонального характеру, що визначається генетично запрограмованими особливостями реагування організму. Ієрархія в механізмах міжнейронної взаємодії дозволяє ЦНС здійснювати свою регуляторну функцію з різною швидкістю розвитку й гасіння відповідної реакції на якісно різних рівнях впливів на корекцію поточного статусу організму, включаючи вплив на експресію генів, що дає змогу відновлювати кількісний склад нервових клітин і повертати будь-який фактор гомеостазу, що відхилився, до норми.

Висновки. У хворих на менінгіти виявлено порушення регуляторної функції центральної нервової системи, спричинені запальним процесом на тлі генетичних особливостей міжнейронних взаємодій. Ці взаємодії зводяться головним чином до генетично залежних механізмів обміну енергетичними і пластичними матеріалами та інформацією про характер та інтенсивність процесів.

Ключові слова: менінгіт, центральна нервова система, синапс, нейротрансмісія.

Менінгіт (М) – запальний процес центральної нервової системи (ЦНС), який може бути спричинений різ-

ними збудниками і характеризується, як правило, тяжким перебігом. Незважаючи на ефективні методи інтенсивної терапії, приблизно у 8-30 % пацієнтів на М хвороба закінчується летально, а 50-60 % хворих, що вижили, страждають від довгострокових ускладнень, включаючи біль голови, психічні розлади (астенія, стомлюваність, депресія, фобії, перепади настрою, порушення сну, емоційні й поведінкові розлади), когнітивну дисфункцію, судоми, рухові розлади, глухоту, вади зору [1-6].

Патогенні мікроорганізми, що спричиняють нейрозапалення, крім здатності викликати імунну відповідь макроорганізму, мають властивість виробляти токсини. Токсини, розпізнаючи певні рецептори на поверхні або усередині клітини, можуть локально або віддалено від місця проникнення патогену втручатися в гомеостаз, синтез білка, нейротрансмісію, руйнуючи таким чином всі або вибіркові типи клітин (переважно нейральні) [7, 8]. У результаті виникають дезінтегративні процеси у регуляторній функції ЦНС, пов'язані з порушенням міжнейронних взаємодій, які негативно впливають на координацію діяльності різних органів і систем, що потребує термінової корекції того або іншого процесу життєдіяльності організму [1, 9-11]. Ушкодження нейронів і міжнейронних взаємодій можуть виникати в результаті органічних порушень нейротрансмісії (синтезу, аксонного транспорту, секреції, видалення медіатора та його взаємодії з рецептором) або носити функціональний характер. Функціональні порушення взаємодії нейронів можуть проявлятися змінами стохастичної або жорстко детермінованої відповідної реакції. Стохастична форма реакції визначається мінливістю поточного функціонального стану нейронів [12]. Жорстко детермінована реакція визначається генетично запрограмованими особливостями реагування нейронів і підтримується анатомічними зв'язками між нейронами [13]. Ушкодження або втрата функції нейрональними клітинами, індуковані нейрозапаленням, у підсумку ведуть до тривалих ускладнень, які продовжуються навіть після припинення дії етіологічного фактора захворювання. Незважаючи на існування у

дорослому мозку нейрорегенерації, яка забезпечує відновлення загублених нейронів у різних ділянках мозку за рахунок постійного утворення нових нейронів (*neural stem cells, NSCs*) у субгранулярній зоні зубчастої звинини й зоровому бугрі, вона може бути недостатньою для завершення відновлення функцій [14].

У зв'язку з отриманими даними в останні роки набуло актуальності вивчення генетичного забезпечення міжнейронних взаємодій в умовах запального процесу в ЦНС.

Обробку як зовнішніх, так і внутрішніх потоків інформації в ЦНС забезпечує міжнейронна синаптична передача сигналу, яка здійснюється за допомогою спеціальних нейронних з'єднань – синапсів [9, 15]. Залежно від способу передачі сигналу розрізняють електричні, хімічні (найбільш численні й різноманітні) і змішані синапси [16].

Електричний синапс (ефапс). Електричні синапси здійснюють термінову передачу сигналів за допомогою потенціалзалежних іонних каналів. У цей час розрізняють два типи ефапсів. В ефапсі I-го типу при деполяризації струм пропускається в одному напрямку, при гіперполяризації – у зворотному. В ефапсі II-го типу струм пропускається в обох напрямках [17]. По будові потенціалзалежні канали генетично подібні. Електричні синапси синхронізують метаболічні процеси й активність у нейронах кори, таламуса, мозочка та інших частинах мозку, а також нейронів стовбура головного мозку, що забезпечують дихання [16, 17].

Змішані синапси – структури, де пресинаптичний потенціал дії створює струм, що деполяризує постсинаптичну мембрану хімічного синапсу. У цих синапсах хімічна передача слугує за посилюючий механізм [16].

Хімічний синапс – місце передачі імпульсу між нервовими клітинами за допомогою нейромедіатора. У синапсі є синаптична щілина, що розділяє пресинаптичну й постсинаптичну мембрани, на яких розташовані рецептори до медіаторів [16, 18].

Медіатор – речовина, що синтезується в нейроні, транспортується до пресинаптичної мембрани за допомогою синаптичних пухирців і використовується для передачі сигналу на постсинаптичну клітину-мішень [15]. У транспорті синаптичних везикул до пресинаптичної мембрани критичну роль відіграють дві родини білків – VAMP-білки (або синаптобrevіни), розташовані на синаптичних пухирцях, і синтаксини, розміщені на специфічних ділянках пресинаптичної мембрани [13]. Процеси утримання й виділення нейромедіаторів у синаптичних пухирцях регулюють синапсини. У зрілих нейронах найбільш часто зустрічаються 1-ий й 2-ий синапсини, за експресію яких у людському геномі відомі три гени: SYN1, SYN2, SYN3 [19, 20].

Рецептори для медіатора на постсинаптичній мембрані розділяють на дві групи: іонотропні й метаботропні [15, 16].

Іонотропний рецептор складається з двох частин: одна є «розпізнавальним центром», інша – «іонним каналом». Розпізнавання молекули медіатора приводить до відкриття іонного каналу, що викликає зміну потенціалу на постсинаптичній мембрані [18]. Кількість відкритих іонних каналів визначається кількістю зв'язаних молекул медіатора [21]. Реакція постсинаптичного нейрона на медіатор визначається видом і кількістю рецепторів медіатора [18]. Тривалий надлишок медіатора веде до зниження кількості рецепторів і чутливості до медіатора (десенситизація). При дефіциті медіатора кількість рецепторів зростає і чутливість до медіатора підвищується [15]. Відкриття каналу, що супроводжується деполяризацією постсинаптичної мембрани, діє на клітину-мішень збуджувально. Гіперполяризація постсинаптичної мембрани супроводжується гальмівною дією [16]. На мембрані одного нейрона можуть одночасно перебувати й збуджувальні, й гальмівні синапси [18]. «Некласичні» варіанти дії медіаторів – деполяризація й гіперполяризація, що супроводжуються закриттям іонних каналів, зустрічаються рідко [15].

Метаботропні рецептори сполучені з G-білками (*G-protein-coupled receptors, GPCRs*) [16]. GPCR виконують функцію активаторів внутрішньоклітинних шляхів передачі сигналу. Ефект активації G-білка залежить від його типу і приводить до синтезу усередині клітини спеціальних молекул – вторинних посередників (цАМФ, цГМФ, інозитолфосфатів, діацилгліцеролу, арахідонової кислоти, монооксидів азоту й вуглецю, іонів кальцію) [22]. Вторинні посередники можуть запускати у клітині різні біохімічні реакції. У цьому випадку виникнення електричного потенціалу на мембрані нейрона не відбувається [21].

Передача інформації в нервовій системі можлива й по «хімічній адресі». Медіатор, що виділяється з певного закінчення, може діяти не тільки на «свою» постсинаптичну мембрану, але й на мембрани інших нейронів, що мають відповідні рецептори [18]. Здійснюють зв'язок з нейронами іншої медіаторної приналежності пресинаптичні гетерорецептори [11]. У ряді синапсів медіатор може зв'язуватися із пресинаптичним авторецептором, що регулює кількість звільненого нейротрансмітера [11, 16].

У вегетативній нервовій системі, крім звичайних ефекторних нейронів, існують спеціальні клітини – трансдуктори. Передача сигналу до них здійснюється звичайним хімічним шляхом, а відповідають вони ендокринним способом. До трансдукторів відносять: 1) хромафінні клітини мозкового шару надниркової залози, які

на холінергічний передавач відповідають виділенням адреналіну й норадреналіну, 2) юкста-гломерулярні клітини нирки, які на адренергічний передавач відповідають виділенням реніну, 3) нейрони гіпоталамічних ядер, що реагують на синаптичний приплив різної природи виділенням вазопресину й окситоцину [18].

Як показали експериментальні дослідження, індуковане ліпополісахаридом бактерій (LPS) нейрозапалення ушкоджує синаптичні увіди в нейрони. В результаті впливу на нейрон клітин, присутніх у запальному оточенні, відбувається активація збуджувальних процесів. Однак збуджувальну активацію виявляють тільки новостворені нейрони. Через тиждень після впливу LPS виявляється пригнічення увідів. Таким чином, автори зробили висновок про те, що зрілі нейрони у запальному оточенні через синапси можуть викликати посилення гальмівного впливу, що може потенціювати ушкодження функцій нових нейронів [13].

У передачі імпульсу в хімічному синапсі можуть брати участь нейромедіатори, нейропептиди, нейротрофічні фактори, нейромодулятори й цитокіни [15].

Нейромедіатори, залежно від хімічного складу, підрозділяються на: 1) аміни (дофамін, норадреналін, адреналін, ацетилхолін, серотонін, гістамін) і 2) амінокислоти (глутамат, аспартат, γ -аміномасляна кислота, гліцин) [15]. Нейромедіатори не є білками, тому генами не кодуються. Всю допоміжну роботу по забезпеченню функції нейромедіаторів виконують спеціальні білки, які експресуються групою консервативних генів: білки-ферменти синтезують речовину нейромедіатора, білки-транспортери відповідають за доставку, білки-рецептори активують нервову клітину. За правильну роботу одного нейромедіатора можуть відповідати кілька білків, які експресуються декількома різними генами. Класичні медіатори виконують не тільки функцію передавачів сигналів, але володіють і загальнобіологічною дією [13].

Дофамін – медіатор із групи амінів, попередник норадреналіну. У ЦНС дофамінергічні нейрони перебувають у середньому мозку, гіпоталамусі. Дофамін синтезується з амінокислоти тирозину, що надходить у нейрон з крові [23]. Високий рівень тирозину в крові може бути обумовлений автосомно-рецесивними дефектами генів HPD, PPD, FAN, TAT (локалізовані на 12-ої, 15-ої, 16-ої хромосомах), відповідальних за нестачу ферментів (тирозиनाмінотрансфераза та ін.), що сприяють перетворенню тирозину в дофамін [24]. Таке захворювання може бути індуковано легкими інфекціями, а проявляється тяжкою патологією ЦНС, печінки й нирок. Тирозин не має токсичної дії, що впливала б на нирки або на печінку, проте він провокує нервові порушення, що проявляються підвищеним тонусом м'язів, сильним болем

у м'язах, гіпертонусом, судомами, паралітичною непрохідністю кишечника й блювотою [25].

Дія дофаміну на постсинаптичний нейрон залежить від типу розташованих на ньому рецепторів, а також від дії інших медіаторів. На основі фармакологічних досліджень були виділені 5 типів дофамінових рецепторів: D1, D2, D3, D4 й D5, які кодуються відповідними генами. D1- і D5-рецептори сполучені з Gs G-білком, що підсилює продукцію цАМФ (вторинний посередник). D2-, D3- і D4-рецептори гальмують продукцію цАМФ [23]. SNPs (*Single Nucleotide Polimorphism*) у гені DRD2 рецептора дофаміну (11-а хромосома) асоціюються з депресією, ендогенними психозами [26]. Для варіантів генів, що кодують D3-рецептор, була показана асоціація з шизофреноподібними розладами. Вважають, що ген DRD4, що експресує рецептор D4, відповідає за інтенсивність сприйняття дофаміну, за поведінкові реакції типу «пошук новизни» й «наполегливість» [27]. Недостатність синтезу дофаміну в стріопалідарній системі обумовлює порушення рухової функції – синдром паркінсонізму, гіперкінези [23, 28].

Перетворення дофаміну у норадреналін здійснюється за допомогою ферменту дофамін- β -монооксигенази. Недостатність дофамін- β -монооксигенази асоціюється з дефектом гена DBH (9-а хромосома), що приводить до накопичення дофаміну й нестачі норадреналіну [24].

Норадреналін є медіатором адренергічних синапсів і попередником адреналіну [18]. Фармакологічні властивості адренергічних синапсів залежать від початкового стану нейрона, від типу рецепторів (у тому самому синапсі можуть активуватися адренорецептори різних типів). У цей час виділяють такі основні типи адренорецепторів – $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\beta 1$, $\beta 2$, $\beta 3$, які мають кілька різновидів і відрізняються за своїми властивостями і системами вторинних посередників [15]. Адренорецептори $\beta 1$ розташовані переважно на нейронах ЦНС й у серці; адренорецептори $\beta 2$ локалізуються на клітинах глії й судинах, у бронхіолах, на клітинах печінки; адренорецептори $\beta 3$ перебувають у жировій тканині. Адренорецептори $\alpha 1$ локалізуються в артеріолах, їх стимуляція приводить до спазму артеріол, зниженню судинної проникності й зменшенню ексудативного запалення. Адренорецептори $\alpha 2$ є, головним чином, пресинаптичними рецепторами, які локалізовані на нейронах кори й беруть участь у відбудовних процесах. Всі рецептори сполучені із системами внутрішньоклітинної передачі сигналу, в яких беруть участь G-білки [29]. У ЦНС норадреналін викликає деполаризацію в рецепторах $\alpha 1$ й, таким чином, викликає збудження постсинаптичного нейрону. При дії на рецептори $\alpha 2$ норадреналін викликає гіперполяризацію, що супроводжується гальмівними ефектами [15].

Норадренергічні синапси розташовуються у всіх структурах мозку – корі, підкіркових структурах, утвореннях довгастого й спинного мозку. Найбільший вміст норадреналіну спостерігається в гіпоталамусі й структурах лімбічної системи. Неадекватна гіпер- або гіпокатехоламінемія, обумовлені порушенням синтезу, секреції, інактивації або виведення катехоламінів, а також зміна чутливості адренорецепторів тканин ведуть до порушення регуляції функцій органів і систем, до патологічних реакцій і захворювань. Відзначено, що порушення обміну норадреналіну приводять до депресії, галюцинацій, порушень сну [21]. Високий рівень норадреналіну сприяє зниженню зору [27]. Встановлено, що збільшення теплопродукції при запальних, стресових й імунних реакціях відбувається при участі норадреналіну, що здійснює трансмісію в β 3-рецепторах, які знаходяться у коричневій жировій тканині [30]. Передбачається, що норадренергічна система мозочка бере участь у модуляції рухового навчання, що засновано на постійній оцінці власних рухів з використанням інформації, отриманої в процесі їх виконання. Ці функції дуже важливі для адаптації до змін навколишнього середовища й лежать в основі реабілітації хворих при ураженнях ЦНС [31].

В експерименті були отримані дані про те, що норадреналін є потужним стимулятором росту мікроорганізмів. У результаті включення норадреналіну в механізми доставки заліза, підсилюється розмноження таких збудників, як *Escherichia coli*, *Salmonella typhi*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Campylobacter jejuni* й *Bordetella bronchiseptica*. У результаті утворення комплексу катехоламіну із залізом, не пов'язаним із трансферином і лактоферином, бактерії краще засвоюють недоступне залізо [32, 33]. Також було показано, що катехоламіни в результаті дії на експресію генів, відповідальних за метаболізм і вірулентність бактерій, безпосередньо модулювали вірулентність у пневмокока [33, 34]. Крім того, норадреналін може регулювати експресію генів секреторної системи у бактерій, відповідальної за транспорт ефекторних молекул патогенності із цитоплазми бактерії в цитозоль клітини макроорганізму [33, 34]. Недавні дослідження показали, що в подоланні гематоенцефалічного бар'єра (ГЕБ) бактеріями *S. pneumoniae* й *N. meningitidis* головну роль відіграє внутрішньоклітинний білок arrestin β -2, який у значній кількості експресується у ЦНС. Arrestin β -2 інгібує β -адренорецептори й специфічно знижує клітинну відповідь на такі стимули, як гормони й нейротрансмітери. Взаємодія arrestin β -2 з генетичним варіантом β 2-адренорецептора, закодованого геном (ADRB2), асоціювало зі збільшенням сприйнятливості до бактерійного М. Асоціація була більше помітною для пневмококового М. Для менінгококового М розбіжності були такими ж,

що й для пневмококового, але статистично не достовірними [35]. Норадреналін є медіатором стрес-реалізуючої системи, активація якої відбувається при критичних ситуаціях. Встановлено, що катехоламіни можуть значно збільшувати тяжкість інфекції в період стресу. Генетичними методами було показано, що норадреналін значно підсилює експресію генів мікроорганізмів, відповідальних за їх масивне поширення. Інотропна підтримка катехоламінами, використана для лікування критичних хворих, підсилювала ріст колоній *staphylococcus* й *pseudomonada* і сприяла відновленню бактерій, ушкоджених антибіотиками [36]. Модуляція сприйнятливості до запалення та інфекційного захворювання, а також вплив на його результат, була показана при експериментальній денервації норадренергічних волокон лімфатичного вузла, що асоціювало із загостренням запалення [37]. Встановлено, що зміна імунної відповіді при дії катехоламінів пов'язана з експресією на імунних клітинах адренергічних рецепторів [36]. Периферична норадренергічна сигналізація значно збільшує вихід моноцитів із селезінки і їх циркуляцію в крові, забезпечуючи швидке переміщення моноцитів у місце ушкодження, тим самим сприяючи посиленню патологічного процесу. У той же самий час, збільшення рівня цАМФ при активації β -адренорецепторів, асоціюється з депресією хемотаксису нейтрофілів [38]. Норадреналін й адреналін інгібують продукцію прозапальних цитокінів (IL-12, TNF- α , IFN- γ) і стимулюють продукцію протизапальних цитокінів (IL-10) і TGF- β . За допомогою цих механізмів системні катехоламіни можуть викликати селективну супресію Th1-відповіді (клітинний імунітет), підсилювати Th2-відповідь (гуморальний імунітет) і стимулювати клітинну цитотоксичність [28].

Важливу роль у регуляції нейротрансмісії катехоламінів відіграє білок-транспортер норадреналіну SLC6A2, що забезпечує зворотне захоплення норадреналіну в пресинаптичну мембрану (кодується геном SLC6A2). Від його роботи залежить, як довго норадреналін буде діяти в організмі людини. SNPs у гені переносника норадреналіну відповідальні за зниження рівня норадреналіну й, внаслідок цього, за підвищення концентрації адреналіну. Результатом була наявність у пацієнтів тривожності й синдрому дефіциту уваги (СДВГ) [32].

Адреналін – нейромедіатор й основний гормон мозкової речовини надниркових залоз. Адренергічні нейрони ЦНС знаходяться у нижніх відділах моста й довгастого мозку [15]. Стимулюючий вплив адреналіну на ЦНС пов'язаний із впливом на α - і β -адренорецептори. Адреналін як «гормон тривоги» активує гіпоталамо-гіпофізарно-надниркову систему, забезпечуючи метаболічні й гемодинамічні адаптивні реакції, починаючи з найпершого етапу дії збуджуючого агента [28]. Як показали дослідження, при тривалому стресі відзначається

ся підвищення активності ферментів синтезу й зниження активності ферментів метаболізму адреналіну [15]. Адреналін підвищує рівень пильнування, психічної мобілізації й активності, підсилює реакцію орієнтування, відчуття тривоги й занепокоєння [15].

У результаті підвищення секреції адреналіну мозковим шаром надниркових залоз, включається механізм обмеження запальних й алергійних реакцій, що діє при багатьох гострих інфекціях. Адреналін викликає підвищення числа лейкоцитів у крові за рахунок виходу лейкоцитів з депо в селезінці, перерозподілу формених елементів крові при спазмі судин, виходу незрілих лейкоцитів з кістковомозкового депо. Вважають, що протиалергічна дія адреналіну пов'язана з його впливом на синтез кортизолу [15].

Ацетилхолін служить збуджуючим нейромедіатором у ЦНС, парасимпатичному і симпатичному відділах вегетативної нервової системи, бере участь у нервовом'язовій передачі [18]. У холінергічній передачі ключову роль відіграють ферменти холінацетилтрансфераза й ацетилхолінестераза (AChE), що відповідають, відповідно, за синтез і розщеплення ацетилхоліну [15]. Ацетилхолін синтезується в нейронах з ацетил-КоА й холіну і переноситься в синаптичні пухирці. Гени холінацетилтрансферази й переносника ацетилхоліну розташовуються в тому самому локусі (ген переносника локалізований в 1-му інтроні гена холінацетилтрансферази). Тому експресія обох цих генів регулюється тим самим промотором [39]. Ген, що кодує ацетилхолінестеразу, перебуває на 7-ій хромосомі [40]. У більшості структур ЦНС ефект ацетилхоліну опосередкований активацією одночасно N- і M-холінорецепторів. Нікотинові холінорецептори належать до іонотропних і є натрієвими каналами. Виявлені 17 типів субодниць нікотинових рецепторів ($\alpha 1$ -10, $\beta 1$ -4, γ , δ , ϵ). У ЦНС розташовані 2 типи: ($\alpha 4$)₂($\beta 2$)₃ й ($\alpha 7$). Білки $\alpha 4\beta 2$ -рецептора кодуються в 15-ій хромосомі. У відкритому стані нікотинові рецептори можуть блокуватися блокаторами іонного каналу – антивірусними препаратами й антибіотиками (амантадин, квінакрин) [41]. Генетична мутація, пов'язана з дисфункцією нікотинових рецепторів, може бути причиною судорожної активності, порушення когнітивних процесів, пам'яті, пильнування, регуляції руху, обробки слухової інформації [27, 42].

Екзогенна активація N-рецепторів ацетилхоліну індукує супресію бактерицидної активності й цитокінів альвеолярних макрофагів, збільшує реплікацію бактерій всередині макрофагів і селективно пригнічує індукцію бактеріями прозапальних цитокінів [36]. В останні роки була встановлена участь холінергічних систем мозку у функціонуванні холінергічного протизапального шляху (ХПШ), залученого у відповідь на ендотоксин,

що дозволило пояснити роль ЦНС у регулюванні вродженого імунітету [34, 37]. ХПШ є регулюючим зв'язком між закінченнями нервів у кровоносному руслі й макрофагами, на поверхні яких розташовується підтип $\alpha 7$ N-холіноміметичних рецепторів ацетилхоліну ($\alpha 7$ nACh). ХПШ діє тільки в одному напрямку: ацетилхолін пригнічує запалення, ініційоване макрофагами або будь-якими іншими імуніцитами, що мають $\alpha 7$ nACh. Впливаючи на $\alpha 7$ nACh, ацетилхолін відкриває центральний канал для припливу Ca^{2+} у макрофаги. У результаті активується транскрипційний ядерний фактор NF- κ B (*nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*). NF- κ B – універсальний фактор транскрипції, що контролює експресію генів імунної відповіді, апоптоза й клітинного циклу. NF- κ B відіграє важливу роль у природній й адаптивній імунній відповіді, оскільки забезпечує післятранскрипційну супресію вироблення прозапальних цитокінів (TNF, IL-1 β , IL-6, IL-18) і бере участь у передачі внутрішньоклітинних сигналів від CD40, toll-подібних рецепторів й B-клітинного рецептора [37, 43, 44].

Дослідженнями останніх років встановлено, що в умовах стресу виникають антагоністичні взаємини між холінергічною й адренергічною системами. У той час як у гіпокампі відбувається біфазне посилення вироблення ацетилхоліну, у плазмі крові збільшується рівень адреналіну й норадреналіну, що зберігається на постійному рівні протягом усього періоду стресової ситуації. Крім того, активація відповідних холінергічних або адренергічних рецепторів приводить до різних по характеру імунних реакцій. Рецептори до холінергічних й адренергічних нейротрансмітерів експресовані на різних імунних клітинах й активність різних субпопуляцій імунних клітин прямо асоціюється з видом фізіологічної іннервації й стрес-поєднаними білками [34].

При вивченні ролі холінергічної активації при експериментальному автоімунному енцефаломієліті було виявлено її пригнічувальний вплив на Th1-відповідь й Th2-відповідь. Таким чином, у різних типах клітин, залучених у нейрозапалення, холінергічна активація порівняно з адренергічною, викликає більш виразні зміни в антимікробній активності [34].

Важливу роль холінергічна система відіграє в корекції функції мікроглії.

У гліальних клітинах ЦНС, в основному, містить фермент бутирилхолінестеразу (BChE). У центральних і периферичних нейронах вона майже відсутня. Кодуються AChE й BChE різними генами. BChE може замінити AChE і руйнувати ацетилхолін. Було встановлено, що в ХПШ вирішальне значення має BChE, оскільки вона відіграє більшу роль у крові, ніж у нервовій системі. Залежно від природи стимулів розрізняють два фе-

нотипи мікроглії: M1 – прозапальний фенотип (викликається стимуляцією ЛПС) і M2 – протизапальний фенотип (викликається стимуляцією IL4/10) [45]. Мікроглія M1 характеризується надмірною продукцією прозапальних цитокінів ФНО- α , IL1- β , IL6 і має виражену фагоцитарну здатність. Мікроглія M2 характеризується властивістю виробляти фактори росту й нейротропні фактори: TGF- β (трансформуючий ростовий фактор- β), VEGF (судинний фактор ендотеліального росту), IGF1 (інсуліноподібний фактор росту 1), BDNF (нейротрофічний фактор), NGF (фактор росту нерва), сприяють загоєнню й репарації тканин [45]. Передбачається, що тривала хронічна активація мікроглії формує прозапальне мікросередовище, що сприяє загибелі нейронів через втрату синаптичних зв'язків [46].

Серотонін (5-НТ) виявлений у тканинах усіх видів. Утворюється серотонін з амінокислоти триптофану. Серотонін є одним з основних медіаторів у центральних структурах, що мають відношення до поведінки, регуляції настрою, агресії, моторної активності, регуляції вісцеральних функцій (в основному у стовбурі), метасимпатичної частини вегетативної нервової системи [18]. Передача нервового імпульсу здійснюється через спеціалізовані серотонінергічні рецептори постсинаптичної мембрани. Серотонінові рецептори мають різні фармакологічні властивості, діють через різні системи внутрішньоклітинної передачі сигналу, по-різному розподілені в ЦНС й опосередковують різні поведінкові ефекти серотоніну. Розходження в ефектах дії серотоніну з'ясується присутністю на тому самому нейроні декількох підтипів серотонінових рецепторів [18].

На підставі структурних розходжень виділяють 5-НТ1, 5-НТ2, 5-НТ3, 5-НТ4, 5-НТ5, 5-НТ6 й 5-НТ7 рецептори. Всі типи рецепторів поєднані з G-білками [15].

До 5-НТ1-рецепторів належать п'ять підтипів: 5-НТ1a, 5-НТ1b, 5-НТ1d, 5-НТ1e, 5-НТ1f. Всі вони кодуються генами, що не містять інтрони. 5-НТ1a-рецептори беруть участь у терморегуляції, у проявах емоцій і тривожності [15].

До 5-НТ2-рецепторів належать три підтипи: 5-НТ2a, 5-НТ2b й 5-НТ2c. Гени цих рецепторів, на відміну від генів 5-НТ1-рецепторів, містять інтрони. Ген серотонінового рецептора типу 2A (5НТР2A) розташований на 13-й хромосомі. Стимуляція 5-НТ2a-рецепторів нейронів кори головного мозку викликає гальмування [27]. SNPs у гені 5-НТ2A-рецептора й гені НТТLPR переносника серотоніну асоціюються з ендогенними психозами [26]. У головному мозку 5-НТ2c-рецептори зосереджені в судинних сплетіннях, де вони беруть участь у виробленні спинномозкової рідини (СМР) [27].

5-НТ3-рецептор є рецептор-каналом, подібним за будовою з N-холінорецептором. Стимуляція централь-

них 5-НТ3-рецепторів викликає блювоту й підвищує больовий поріг [27].

Рецептори 5-НТ4-, 5-НТ5-, 5-НТ6- і 5-НТ7 у цей час вивчені недостатньо.

Нестача серотоніну, пов'язана із загибеллю серотонінергічних нейронів, сприяє змінам поведінки, поганому настрою, тривожності, депресії, погіршенню розумових здібностей [27]. Серотонін підвищує точність передачі активних сигналів у мозку, його надлишок збільшує інтенсивність вторинних сигналів у мозку, в результаті чого виникають галюцинації [15, 28]. Передбачається вплив серотоніну на взаємодію нейронів у корі мозочка. В результаті порушень серотонінергічної нейромодуляції можуть виникати різні типи атаксії [31].

Як показали дослідження, у хворих з паралітичними й менінгеальними формами кліщового енцефаліту рівень серотоніну був нижче, ніж у хворих гарячковою формою хвороби й здорових осіб. На думку авторів, причиною цих проявів є супресивний вплив серотоніну на рівень прозапальних цитокінів (IL-6, TNF- α) і вплив, що активує, на підвищення рівня протизапальних (IL-10) [10]. Інгібуючий вплив серотоніну виявлений також на активність фагоцитозу й на процеси апоптозу [47].

Частина серотоніну із синапса повертається в пресинаптичний нейрон за допомогою білка – переносника серотоніну. Білок-транспортер серотоніну кодує ген 5-НТТLPR (локалізований у 17-й хромосомі). Послідовність гена 5-НТТLPR містить ділянку повторів, з кількістю яких асоційовані синдром раптової дитячої смертності й схильність до депресії [27]. Крім того, SNPs у гені переносника серотоніну асоціюються з дерегуляцією гормонального статусу (гормону росту й пролактину) [48].

Гістамін широко розповсюджений у різних органах і тканинах, особливо у травному тракті, легенях, шкірі. У ЦНС нейрони гістамінергічної системи зосереджені в задньому гіпоталамусі. Переконливих доказів вивільнення гістаміну нейронами – ні *in vivo*, ні *in vitro* немає [28].

Виділено три типи гістамінових рецепторів: H1, H2 і H3. Рецептори H1 є найпоширенішими й локалізовані на нейронах, клітинах глії й судин. Вважають, що їх активація приводить до збільшення внутрішньоклітинної концентрації кальцію. Функція H2- і H3-рецепторів поки не ясна.

Гістамінергічна система мозку бере участь у регуляції загальної активності ЦНС, енергетичного метаболізму мозку, тону судин і терморегуляції. Встановлено, що зниження рівня гістаміну в головному мозку сприяє погіршенню розумових здібностей [28]. Нейрофізіологічні й нейровізуалізаційні дослідження показали, що гістамінергічні зв'язки мозочка з гіпоталамусом утягуються в контроль різних як церебральних, так і не

церебральних функцій, у тому числі емоційного стану, а також регуляцію травлення, сечовипускання, серцево-судинної, дихальної й імунної систем [31].

У роботах останніх років встановлено, що дефіцит рівня гістаміна в крові асоціюється із пригніченням лімфопрولیферації, зниженням кількості активованих Т-лімфоцитів, стимуляцією клітинно-опосередкованої цитотоксичності зі збільшенням кількості циркулюючих цитотоксичних лімфоцитів CD8⁺ у крові, збільшенням вмісту в крові цитокінів IL-6 й TNF- α і зниженням концентрації протизапального цитокіну IL-10 [47].

Нейромедіаторні амінокислоти у відповідності зі своєю функцією діляться на дві групи: – збуджувальні амінокислоти (глутамат, аспартат) і гальмівні (γ -аміномасляна кислота (ГАМК), гліцин, таурин).

Глутамат й аспартат – класичні, «швидкі» збуджувальні медіатори ЦНС. Найбільше глутамату міститься в кінцевому мозку й мозочку Аспарагінова кислота в найбільшій кількості визначається в збуджувальних інтернейронах середнього мозку [15, 23, 31].

Існує порядку 10 типів глутаматних рецепторів. Різні рецептори проводять сигнал з різною швидкістю й з різними параметрами. Глутаматні рецептори в мозку підрозділяють на чотири класи: 1) рецептори N-метил-D-аспартату (NMDA-рецептори), 2) рецептори α -амінометил-пропіоната (AMPA-рецептори), 3) кайнатні рецептори глутамату (KA), 4) метаботропні рецептори глутамату [23, 27].

NMDA-рецептори належать до іонотропних рецепторів [23]. Субодиниці NMDA-рецептора кодуються генами GRIN2A, GRIN2B, GRIN2C, GRIN2D. У ході експериментальних і клінічних досліджень було встановлено, що рівень глутамату в плазмі крові, спинномозковій рідині й у тканинах мозку значно вище у людей із судомною готовністю, розладами настрою, втратою пам'яті, проблемами у когнітивній діяльності, порушеннями у психічній царині [23]. У дітей підвищення рівня глутамату асоціюється з інтелектуальними порушеннями, які супроводжуються затримкою рухового й мовного розвитку, гіперактивністю, імпульсивністю, агресією, нездатністю сконцентрувати свою увагу, а також проблемами зі сном [27].

Через активацію глутаматних AMPA-рецепторів повзучі волокна, які передають сигнали про помилкові рухи, виконують як пряму збуджувальну подію на клітини Пуркінє, так і гальмують інгібіторну ГАМК-ергічну трансмісію до цих клітин від інтернейронів кори мозочка [31].

Метаботропний рецептор глутамату кодує ген GRM8, відповідальний за депресивну поведінку й зайву трижовність [27].

Надлишковий викид нейронами глутамату в позаклітинну рідину відіграє головну роль у поразці ЦНС при

різній патології. Звільнений глутамат стимулює NMDA-рецептори. Надмірна активація цих рецепторів приводить до відкриття кальцієвих каналів. У результаті масивного входження в нейрони іонів кальцію виникає активація плазматичних протеолітичних ферментів, які ушкоджують клітинні структури з наступною смертю нейронів через апоптоз або некроз [23].

Кореляція між рівнем глутамату й тяжкістю М з виникненням неврологічних ускладнень була продемонстрована в декількох роботах. Так, у хворих дітей на М виявлено достовірне підвищення рівнів збуджувальних нейромедіаторних амінокислот глутамату й аспартату, а також автоантитіл до фрагментів NR2A глутаматних рецепторів NMDA, зруйнованих у результаті патологічного процесу. Пептиди NR2A потрапляють у кровообіг через ушкоджений ГЕБ і викликають реакцію імунної системи з утворенням специфічних NR2-антитіл. Таким чином, при М виникають патогенетичні механізми, які ведуть до розвитку поразки ЦНС, на які не впливає стандартна терапія [1]. Проведені клінічні дослідження показали, що у 70 % хворих на М неврологічні ускладнення, особливо судомний синдром, супроводжував високий рівень глутамату. Крім того, на ступінь ускладнень із боку ЦНС впливали як рівень глутамату в крові, так і тривале збереження його високих концентрацій у СМР [1]. Експериментальні дослідження показали, що глутамат може індукувати нейронний апоптоз за таким самим механізмом, що й живі пневмококи, пневмолізін і перекис водню. При бактерійних М, викликаних *S. pneumoniae*, а також іншими бактеріями, виявляється підвищення рівня глутамату в СМР. Однак роль цього трансмітера при пневмококовому М ще не зовсім зрозуміла, незважаючи на кореляцію між механізмом нейронального апоптозу й підвищенням рівня глутамату в СМР. Дослідження активності глутаматної синтетази (GS) у гіпокампі (фермент, що перетворює токсичний глутамат у глутамін), проведене при М у кроликів, виявило недостатнє збільшення рівня GS у гіпокампі, що обумовило нездатність детоксикувати надлишок глутамату, що й приводило до апоптозу. Навпроти, на нейрональний апоптоз зубчастої звивини пригнічення специфічних глутаматних рецепторів NR2B не діяло. Автори вважають, що в запальний процес, можливо, утягуються інші типи глутаматних рецепторів [3]. Ексайтотоксичність (ушкодження нейронів у зв'язку з гіперактивацією) пов'язана із впливом на рецептори NMDA хінолінової кислоти, що володіє властивістю нейромоделюлятора, виявлена в СМР у пацієнтів з неврологічними формами Лайм-бореліозу [4].

Важливу роль у глутаматергічній синаптичній передачі відіграють астроцити, відповідальні за елімінацію й переробку глутамату із синапсів за допомогою гліаль-

них транспортерів. В експерименті було показано, що при гострому стресі у пацюків виявлялося розбалансування гліального глутаматного транспортера (GLT-1), що експресується специфічними субпопуляціями астроцитів. У результаті виникнення надлишкової глутаматергічної активності й зменшення надходження енергії для астроцитів і нейронів, доступної для повторного споживання високоафінного глутамату, відбувалася атрофія апікальних дендритів у пірамідальних нейронів у гіпокампі. Як встановили автори, велике значення в переробці глутамату можуть відігравати й кортикостероїди, які індукують GLT-1 [49].

γ-Аміномасляна кислота (ГАМК) – основний гальмівний нейромедіатор у ЦНС. ГАМК-ергічні нейрони локалізуються у корі великих півкуль, стріатумі, у мозочку, у желатинозній субстанції задніх рогів спинного мозку, у гангліях вегетативної нервової системи [15, 23]. Молекулярно-генетичними методами виявлено більше 15 субодиноць рецепторів ГАМК. Різні комбінації субодиноць утворюють рецептори, локалізовані в різних структурах мозку й з різними фармакологічними властивостями. ГАМК-рецептори мають типову для всіх іонотропних рецепторів структуру. Відомо два типи ГАМК-рецепторів на постсинаптичній мембрані: ГАМКА (відкриває канали для іонів хлору) і ГАМКВ (відкриває, залежно від типу клітин, канали для K^+ або Ca^{++}) [15, 23]. З інгібіторною медіаторною функцією ГАМК зв'язане здійснення вищих інтегративних функцій головного мозку, підтримка судомного порогу у нервовій системі. У клітинах Пуркінє мозочка здійснюється її участь у регуляції моторної активності (проявах атаксії, тремору) [31].

Поряд з медіаторною роллю, ГАМК як продукт обміну у мозковій тканині впливає на транспорт й утилізацію глюкози, тканинне дихання й окисне фосфорилування, бере участь в осморегуляції на рівні клітин, володіє антигіпоксичною дією [27].

Гліцин – гальмівний медіатор, розповсюджений у структурах стовбура мозку [18]. Методами молекулярного клонування виявлена безліч субодиноць, різні комбінації яких утворюють різні підтипи гліцинових рецепторів. Як й у випадку з рецепторами ГАМК, гліцинові рецептори з різними фармакологічними властивостями розрізняються й по локалізації в ЦНС і по експресії їх генів. У цей час ще не ясно, чим відрізняються їх функції [15].

Пуринергічна передача здійснюється за допомогою аденозинтрифосфату (АТФ) і пуринових продуктів розпаду (аденозину й инозину). Пуринергічні нейрони беруть участь у реакціях гальмування [28]. Пуринові рецептори підрозділяють на два типи: P1 і P2. P1-рецептори взаємодіють із аденозином, сполучені з G-білками, вклю-

чають чотири підтипи: A1-A4. A1-рецептори регулюють активність іонних каналів. A2-рецептори активують аденілатциклазу. P2-рецептори реагують переважно з АТФ й іншими нуклеозид-трифосфатами (УТФ). До P2-рецепторів належать два підтипи: рецептори P2X сполучені з іонними каналами, рецептори P2Y – з G-білками [15]. Ефект пуринів залежить від їх концентрації [28].

АТФ, АДФ, АМФ можуть виявлятися в позаклітинному середовищі при загибелі клітини, викликаній запальним процесом, і діяти як модулятори імунних реакцій, сприяючи пригніченню цитотоксичної активності лімфоцитів [28]. Вважають, що синаптичні ефекти АТФ відіграють роль також й у патогенезі таких станів, як тривожність, інсульт й епілепсія [28]. Як показали експериментальні дослідження, АТФ стимулює метаболічний P2-пуринорецептор P2Y₁₂, який виробляють ушкоджені нейрони й, таким чином, показує мікрогліальним клітинам ділянку ушкоджених тканин. У результаті взаємодії мікрогліальних клітин з рецептором TREM2 мієлоїдних клітин (*Triggering receptor expressed on myeloid cells2*), вони втягуються в модуляцію хронічного запалення й фагоцитоз за участю макрофагів і дендритних клітин. Вимикання гена TREM2 у мишей інгібує фагоцитоз апоптотичних нейронів і стимулює ген транскрипції прозапальних генів. В остаточному підсумку збільшується експресія CD68 – члена сімейства нейроімунних регуляторних протеїнів (NIRegs). Ці протеїни можуть відігравати важливу роль у захисних й репаративних механізмах. Більше того, NIRegs мають прямий добродійний ефект на нейрогенез і сприяють реконструкції тканин мозку [5].

Аденозин відомий як гальмівний медіатор. Вивільнення аденозину аденозинергічними нейронами відбувається у випадку виникнення гіпоксії. Аденозин, впливаючи на пресинаптичні закінчення нейронів кори й гіпокампа, блокує виділення медіаторів із групи амінів й амінокислот. У результаті пригнічення нейрону аденозином відбувається зниження споживання кисню [28].

Нейропептиди (котрансмітери) – допоміжні біологічно активні речовини, що регулюють передачу імпульсу в синапсі. Нейропептиди полегшують або загальмовують виділення нейротрансмітера, підвищують або знижують чутливість синаптичного рецептора. Деякі нейропептиди виконують самостійні функції, однак більшість з них локалізовані й діють разом з медіаторами – амінами й амінокислотами. Якщо нейрон містить кілька медіаторів, на функцію кожного з них може впливати окремий пептид. Взаємодія пептиду й нейротрансмітера може бути синергічною або антагоністичною [11].

Синтез безлічі нейропептидів контролює один ген. Нейропептиди утворюються при дії протеаз із одного

великого пептиду-попередника, синтезованого найчастіше на видаленні від пептидергічних закінчень [15, 23]. У цей час відомі наступні нейропептиди: 1) опіюїдні пептиди – енкефаліни, ендорфіни, динорфіни; 2) тахікініни – субстанція Р, нейрокінін А, нейромедин К; 3) нейротензин; 4) вазоактивний інтестинальний поліпептид; 5) соматостатин; 6) холецистокінін; 7) нейропептид Y; 8) гастрин; 9) вазопресин; 10) окситоцин; 11) бомбезин; 12) тиротропін; 13) ангіотензин [18]. Залежно від структури, розрізняють родинні й неспоріднені пептиди. Пептиди, що володіють високою структурною подібністю (родинні пептиди), поєднують тахікініни (субстанція Р) і вазотоцини (вазопресин й окситоцин). До неспоріднених пептидів належать опіюїдні (ендорфіни, енкефаліни й динорфіни) і глюкагон-секретини. Загальним у дії всіх цих пептидів є здатність підвищувати рівень глюкози в крові [15].

Субстанція Р (SP) є медіатором чутливих нервових клітин. Найбільші концентрації SP виявлені в гіпоталамусі. SP виконує роль регулятора внутрішньомозкового гормонального статусу [28]. На підставі наявних даних, передбачається також нейротрансмітерна або нейромодулювальна роль SP у механізмах рухового навчання, за рахунок посилення утворення нових синаптичних контактів між паралельними волокнами гранулярних клітин і шипами дендритів клітин Пуркіньє [31].

Пептиди гіпоталамуса – окситоцин, вазопресин, пропіомеланокортин, гонадоліберин, соматоліберин виробляються групами нейронів, які спрямовують розгалужені волокна до декількох відділів мозку [15].

Структури, що містять соматостатин, холецистокінін й енкефаліни, мають різноманітну організацію: від контурів середньої довжини до локальних контурів, широко розповсюджених по різних відділах мозку [15].

Система ендорфінів працює в центрах контролю болю й у центрах контролю позитивних емоцій [23].

Як було встановлено, лімфоцити, поряд з експресією холінергічних або адренергічних рецепторів, можуть додатково експресувати рецептори до вазоактивного інтестинального пептиду VIP (*vasoactive intestinal peptide*), SP і серотоніну. Ці пептиди можуть утворюватися протягом активації стовбурних й інших клітин, що беруть участь у запаленні, або безпосередньо із закінчень чутливих нервів. Нейрональні сигнали потім надходять назад у мозок і можуть ініціювати або блокувати запальний процес, як інші численні нейропептиди [34]. Ендорфіни й енкефаліни впливають на хемотаксис і фагоцитоз, підсилюють цитотоксичну дію лімфоцитів. Трансляція матричної РНК (мРНК) попередників опіюїдів, виявленої у макрофагах і лімфоцитах, залежить від того, чи активований ген попередника в результаті вірусної інфекції або дії бактерійного LPS [28].

Нейротрофічні фактори – речовини, що підтримують ріст, виживання й відновлення нейронів. Ці фактори синтезуються нейронами, астроцитами, мікроглією, а також клітинами імунної системи, що тимчасово з'являються в тканині мозку при запаленні. Функціонування цих факторів пов'язане з димеризацією – поєднанням двох трансмембранних білків, які продукують ферментативну реакцію, що активує метаболічні процеси й впливає на експресію генів [23]. У результаті дії факторів проліферації, виживання, диференціації, васкуляризації, ростових і трофічних факторів, змін у гліальних підтримуючих клітинах, хімічному й електричному оточенні, створюються сприятливі умови для нейрогенеза й мережного об'єднання нових нейронів. Роль імунної системи в цих процесах полягає в створенні сприятливого мікрооточення, за допомогою активації імунних клітин у головному мозку (мікроглії) і сигнальних молекул, що надходять із периферії [13].

У цей час відомі такі нейротрофічні фактори, як: 1) класичні нейротрофіни: фактор росту нервів (NGF), мозковий нейротрофічний фактор (BDNF), гліальний нейротрофічний фактор (GDNF), нейротрофіни NT 3,4,5,6; 2) нейропоетини: ціліарний нейротрофічний фактор (CNTF); 3) пептидні фактори росту: фактор трансформування росту β (TGF- β) [23].

NGF виконує захисну роль нервових клітин у місцях розвитку запальної реакції, а також стимулює проліферацію лімфоцитів, модулює продукцію імуноглобулінів; BDNF і нейротрофіни NT 3,4,5,6 забезпечують ріст і життєдіяльність нейронів через рецептори Trk (*tyrosine receptor kinase*); GDNF має особливе значення для життєздатності дофамінергічних нейронів; CNTF впливає як на нейрони, так і на мієлоїдні клітини; TGF- β експресується в головному мозку й органах імунної системи. Через рецептори TGF- β бере участь у відновлювальних процесах після ушкодження, виконує роль фактора диференціювання клітин організму [23]. Встановлено, що в ЦНС TGF- β експресується астроцитами й виконує роль нейропротектора. Одним з механізмів захисту є зменшення припливу Ca^{2+} , що перешкоджає збуджувальній смерті нейронів, індукованої NMDA. Інше пояснення нейропротективної дії TGF- β пов'язане з активацією транскрипційного ядерного фактора (NF- κ B) який спрямовує дію антиапоптотичного ефекту на нейрональні клітини [5].

Як показали дослідження, бактерійні М супроводжуються продукцією гена мозкового нейротрофічного фактора (BDNF), що впливає на нейрогенетичний процес і сприяє виживанню нейрональних клітин. Було виявлено, що протягом гострої фази пневмококового М збільшується експресія BDNF і його рецептора Trk у зрілих нейронах. Білок BDNF локалізується разом із

клітинами, які експресують Trk у гіпокампі, де послабляє гіпокампальний апоптоз і підсилює проліферацію клітин-попередників після виникнення бактерійного M. BDNF індукує експресію безлічі генів у клітинах гіпокампа, включаючи ген регулятора активності цитоскелет-асоційованого протеїну (*activity regulated cytoskeletal-associated protein* (ARC)), що асоціюється з поліпшенням процесів навчання й формуванням довгострокової пам'яті. Проте, збереження неврологічних ускладнень у 50 % хворих на M, які одужали, показує, що ендogenous механізми нейрогенерации недостатні [6].

Нейромодулятори – біологічно активні речовини, що модифікують ефект нейромедіаторів. Нейромодулятори мало впливають або взагалі не впливають на іонні струми й мембранний потенціал, але можуть підсилювати або пригнічувати збуджувальну або гальмівну реакцію клітини-мішені на класичний медіатор. У різних ситуаціях та сама речовина може бути й нейромедіатором і нейромодулятором [11]. Нейромодулятори не обов'язково мають синаптичне або нейронне походження. Мішенню нейромодуляторів можуть бути не тільки постсинаптична мембрана й мембранні рецептори; але й різні ділянки нейрону, причому дія нейромодулятора може бути й внутрішньоклітинною. Дія нейромодуляторів розвивається повільно і довго триває [15]. Як нейромодулятори у синапсі діють продукти окислювання арахідонової кислоти – ейкозаноїди: простагландини, простацикліни, лейкотрієни, тромбосани, а також окис азоту (NO) і цитокіни [28].

Простагландини (Pg). Багато Pg містяться у волокнах блукаючого нерва. Існує кілька класів простагландинів: E, G, A, B, C, D, F. Їх основна дія – збуджування гладких м'язів, гноблення шлункової секреції, релаксація мускулатури бронхів. Також вони впливають на температуру тіла. На серцево-судинну систему Pg діють різноспрямовано: Pg класу A і E викликають вазодилатацію й гіпотензію, класу G – вазоконстрикцію й гіпертензію [28]. Pg беруть участь у реалізації відповіді на запальне-індуковане зниження гіпокампального нейрогенеза. Механізм цієї участі забезпечується сигналізацією через субтипи EP1 й EP2 рецептора Pg E₂ [13].

Простацикліни (Pg I) є підвидом простагландинів, але додатково мають особливу функцію – інгібують агрегацію тромбоцитів й обумовлюють вазодилатацію.

Тромбосани (Tx) утворюються в тромбоцитах, стимулюють їх агрегацію й викликають звуження дрібних судин.

Лейкотрієни (Lt) активно синтезуються в лейкоцитах, у клітинах легень, селезінки, мозку, серця. Виділяють 6 типів Lt: A, B, C, D, E, F. У лейкоцитах вони стимулюють рухливість, хемотаксис і міграцію клітин у вогнище запалення.

Посилення продукції ейкозаноїдів супроводжується посиленням оксидантного стресу. Ейкозаноїди здатні долати клітинні мембрани й виконувати функції міжклітинних медіаторів місцевого значення, діючи через рецептори, пов'язані з G-білками. Крім того, ейкозаноїди здатні модулювати стан іонних каналів й, таким чином, блокувати ефекти біогенних амінів та інших медіаторів. Посилення продукції ейкозаноїдів відбувається при індукції ядерним транскрипційним фактором NF-κB при дії прозапальних цитокінів (TNF, IL-1) [28].

Окис азоту (NO) є регулятором тону судин і фактором запалення. Молекулярно-генетичними методами встановлено, що в головному мозку існує 4 його ізоферменти. Три з них присутні в нейронах, ендотеліальних клітинах капілярів і макрофагах, четвертий – належить до форми, що є індукованою. NO бере участь у механізмах довгострокової потенціації, вивільнення й зворотного захоплення медіаторів.

Деякі дані свідчать і про те, що NO, основним джерелом якого є зірчасті інтернейрони кори мозочка, може опосередковувати синаптичну трансмісію у мозочку. Газ NO легко проникає в мозкову тканину й бере участь у механізмах синаптичної пластичності, що має ключове значення у руховому навчанні. У зв'язку з тим, що NO опосередковує також судинні реакції, однієї з функцій зірчастих інтернейронів кори мозочка є здійснення зв'язку між нейрональною активністю й кровообігом [31]. В експерименті було показано, що в синтезі NO бере участь цитозольний (нейрональний) адаптерний білок синтази оксиду азоту-1 (*Nitric oxide synthase 1 (neuronal) adaptor protein*, NOS1AP), що зв'язує сигнальну молекулу nNOS з іншими білками: G-білком DEXRAS1 і синапсинами. Експресується білок геном NOS1AP або CAPON переважно в корі головного мозку й довгастому мозку, у найменшому ступені – у гіпокампі. В одному з досліджень відзначена асоціація варіацій цього гена із синдромом раптової дитячої смерті [28]. Виявлено, що NO може брати участь у загибелі нейронів внаслідок стимуляції нейротоксичності глутамату [23, 28].

У результаті експериментальних робіт були отримані відомості про те, що пригнічення NO, який продукують гліальні клітини, запобігає загибелі нейронів мозочка при нейрозапаленні у вигляді абсцесів, що викликає *S. aureus*. Однак, у порівнянні з NO, придушення супероксиду й пероксинітриду викликає більше виражений ефект на нейрональну виживаність [3]. Аналогічні результати були отримані при вивченні дії *N. meningitidis* на ендотеліальні клітини судин мозку у мишей. *N. meningitidis*, залежно від патогенності штамів, за допомогою NO викликають загибель цих клітин. Патогенні штами в епітелії ініціюють продукцію TNF-α і викликають апоптоз, а асимптомні штами ви-

кликають відключення рецептора TNFR1 й апоптоз запобігають [3].

Цитокини в головному мозку мають властивості нейромодуляторів. Цитокинові рецептори виявлені у нейронів, мікроглії, астроцитів, ендотеліальних клітин й олігодендроцитів [2, 15]. Внутрішньомозкова продукція цитокінів здійснюється в здоровому головному мозку, регулюючи механізми гомеостазу, метаболізму, сну й пам'яті, а може бути індукована центральними й периферичними інфекційними стимулами. Ця трансмісія відбувається при контакті цитокінів з їхніми рецепторами на вагусних закінченнях. Спочатку сигнальні молекули долають гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) за допомогою спеціалізованих транспортерів. Надалі медіатори надходять до ендотеліальних клітин, астроцитів й мікроглії, які повторюють сигнали й здійснюють власну секрецію комплексу цитокінів у мозку. Нейрональні сигнали, що надходять назад у мозок, можуть ініціювати або блокувати запальний процес. При цьому цитокини й хемокіни, що утворюються при запальній або стресовій відповіді, можуть використати паралельні шляхи, активовані епітеліальними сенсорними сигналами в мозок [34, 38].

Як показали дослідження, у хворих на М, викликаний *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *B. burgdorferi*, порушення імунної регуляції, обумовлені збільшенням вироблення IL-1 β , IL-6, BDNF та ін. у головному мозку й на периферії, асоціюються з такими проявами хворобливого статусу, як зниження активності, занепокоєння, тривога,

депресія, стресові розлади, зменшення споживання їжі й води, збільшення тривалості сну, утруднення навчання [4, 50]. Пацієнти з такими порушеннями можуть бути носіями не тільки ненормальних імунних функцій, але також і критичних розбіжностей у білках, що забезпечують будову й функцію синапсів у головному мозку [2]. Встановлено, що класичні прозапальні цитокини IL-1 β , IL-6 й TNF- α беруть участь у запальному пригніченні нейрогенезу. Ключовим фактором, що реалізує мікроглія для придушення виживання нейронів, є IL-6. Внутрішньомозковий IL-6 зменшує виживання, гнітить проліферацію й диференціацію нових нейронів. Навпроти, протизапальні цитокини IL-10, IL-4, TGF- β викликають посилення гіпокампаального нейрогенезу [13].

Таким чином, ефективність боротьби організму з інфекцією ЦНС, від початкового етапу хвороби до її результату, істотно залежить від стану реверсивних зв'язків між нервовою, ендокринною та імунною системами, які в значній мірі забезпечуються генетично. У випадку відхилення від норми того або іншого процесу життєдіяльності, найшвидше реагує нервова система регуляції, основою якої є нейромедіатори. Ієрархія в механізмах міжнейронної взаємодії дозволяє ЦНС здійснювати свою регуляторну функцію з різною швидкістю розвитку й гасіння відповідної реакції на якісно різних рівнях впливів на корекцію поточного статусу організму, включаючи вплив на експресію генів, що дозволяє відновлювати кількісний склад нервових клітин і повертати будь-який фактор гомеостазу, що відхилився, до норми.

Література

1. Свистильник Т.В. Ишемическое повреждение головного мозга и развитие глутаматной эксайтотоксичности при острых менингитах у детей [Электронный ресурс] / Т.В. Свистильник, Л.В. Пыпа // Врач – аспирант. Педиатрия. – 03.07. 2013.
2. Bilbo S. D. The immune system and developmental programming of brain and behavior / S. D. Bilbo, J. M. Schwarz // Front Neuroendocrinol. – 2012. – Vol. 33, N 3. – P. 267-286.
3. Parthasarathy G. Review: apoptotic mechanisms in bacterial infections of the central nervous system / G. Parthasarathy, M. T. Philipp // Front Immunol. – 2012. – N 3. – P. 306.
4. Ramesh G. Cytokines and Chemokines at the Crossroads of Neuroinflammation, Neurodegeneration and Neuropathic Pain / G. Ramesh, A. G. MacLean, M. T. Philipp // Mediators Inflamm. – 2013. doi: 10.1155/2013/480739
5. Tracking the transcriptional host response from the acute to the regenerative phase of experimental pneumococcal meningitis / M. Wittwer, D. Grandgirard, J. Rohrbach, S. L. Leib // BMC Infect. Dis. – 2010. – N 10. – P. 176.
6. Vitamin B6 reduces hippocampal apoptosis in experimental pneumococcal meningitis / D. C. Zysset-Burri, C. L. Bellac, S. L. Leib, M. Wittwer // BMC Infect. Dis. – 2013. – N 13. – P. 393.
7. Куценко С. А. Основы токсикологии / С.А. Куценко // Российский биомедицинский журнал. – 2003 Март. [Электронный ресурс]
8. Popoff M. R. Bacterial Toxins and the Nervous System: Neurotoxins and Multipotential Toxins Interacting with Neuronal Cells / M. R. Popoff, B. Poulain // Toxins (Basel). – 2010. – Vol. 2, N 4. – P. 683-737.
9. Гомазков О.А. Системы нейрхимической регуляции при патологии мозга / О.А. Гомазков // Биомедицинская химия. – 2004. – Т. 50, вып. 4. – С. 321-343.
10. Исследование уровня нейромедатора серотонина для прогнозирования развития паралитических форм клещевого энцефалита / О.Н. Сумливая, Н.Н. Воробьева, Ю.В. Каракулова [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2013. – № 4. – С. 19-23.

11. Шток В.Н. Фармакотерапия неврологии: практическое руководство / В.Н. Шток. – [3-е изд.]. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2003. – 301 с.
12. Литвицкий П.Ф. Патопфизиология: учебник: в 2 т. / П.Ф. Литвицкий. – [2-е изд.]. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. – Т. 2. – 808 с.
13. Александров Ю. И. Психофизиология: учебник для вузов / Ю. И. Александров. – [4-е изд.]. – СПб: Питер, 2014. – 464 с.
14. Kohman R. A. Neurogenesis, inflammation and behavior / R. A. Kohman, J. S. Rhodes // *Brain Behav. Immun.* – 2013. – Vol. 27. – P. 22-32.
15. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману: в 4 т. / ред. А.Г. Гилман, Дж. Хардман, Л. Лимберд; пер. с англ. – М.: Практика, 2006. – Т. 1. – 520 с.
16. Баркер Р. Наглядная неврология: [учеб. пособие] / Р. Баркер, С. Барази, М. Нил: пер. с англ. Г.Н. Левицкого. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 136 с.
17. Shaul H. The strength of electrical synapses / H. Shaul // *Science.* – 2011. – Vol. 334, N 6054. – P. 315-316.
18. Шульговский В. В. Основы нейрофизиологии: [учеб. пособие для студентов вузов] / В. В. Шульговский. – М.: Аспект Пресс, 2000. – 277 с.
19. Synapsin-I and synapsin-II-null mice display an increased age-dependent cognitive impairment / A. Corradi, A. Zanardi, C. Giacomini [et al.] // *J. Cell Sci.* – 2008. – Vol. 121, N 18. – P. 3042-3051.
20. Kao H.T. Molecular evolution of the synapsin gene family / H.T. Kao, B. Porton, S. Hilfiker // *J. Exp. Zool.* – 2000. – Vol. 285, N 4. – P. 360-377.
21. Зефилов А.Л. Медиаторы и синапсы: учеб. пособие / А.Л. Зефилов, С.Ю. Черанов, Р.А. Гиниатуллин. – Казань: КГМУ, 2003. – 65 с.
22. Vassilatis D. K. A phylogenetic tree of all human GPCRs. The G protein-coupled receptor repertoires of human and mouse / D. K. Vassilatis, J. G. Hohmann, H. Zeng // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2003. – Vol. 100, N 8. – P. 4903-4908.
23. Энн С.Д. Фармакотерапия в неврологии и психиатрии / С.Д. Энн, Дж.Т. Койл: пер. с англ. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. – 800 с.
24. Гинтер Е.К. Медицинская генетика / Е.К. Гинтер. – М.: Медицина, 2003. – 448 с.
25. Poudrier J. Different clinical forms of hereditary tyrosinemia (type I) in patients with identical genotypes / J. Poudrier, F. Lettre, C.R. Scriver // *Mol. Genet. Metab.* – 1998. – Vol. 64. – P. 119.
26. Голиббет В.Е. Молекулярно-генетический полиморфизм и клиническая гетерогенность эндогенных психозов: дис доктора биол. наук / В. Е. Голиббет – М., 2003. – 225 с.
27. Казанцева А.В. Молекулярно-генетические основы черт темперамента и личности: дис. канд. биол. наук / А.В. Казанцева – Уфа, 2009. – 219 с.
28. Пальцев М.А. Руководство по нейроиммуноэндокринологии / М.А. Пальцев, И.М. Кветной. – М.: ОАО Медицина, 2006. – 384 с.
29. Lanier S. M. α 2-Adrenergic receptors. Structure, function and therapeutic implications / S. M. Lanier, L. E. Limbird // *Medical University of South Carolina USA and Vanderbilt University Medical Center USA*, 1997. – 144 p.
30. Morrison S. F. Central Nervous System Regulation of Brown Adipose Tissue / S. F. Morrison, C. J. Madden // *Compr. Physiol.* – 2014. – Vol. 4, N 4. – P. 1677-1713.
31. Бархатова В.П. Нейротрансмиттерная организация и функциональное значение мозжечка / В.П. Бархатова // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* – 2010. – Т. 4, № 3. – С. 44-49.
32. От нейрона к мозгу / Дж. Николлс, А. Мартин, Б. Валлас, П. Фукс: пер. с англ. – [2-е изд.]. – М.: ЛКИ, 2008. – 508 с.
33. Лузиков В.Н. Экзоцитоз белков: [курс лекций] / В.Н. Лузиков. – М.: ИКЦ Академкнига, 2006. – 253 с.
34. Radek K. A. Antimicrobial anxiety: the impact of stress on antimicrobial immunity / K. A. Radek // *J. Leukoc. Biol.* – 2010. – Vol. 88, N 2. – P. 263-277.
35. Adriani K. S. Genetic variation in the β 2-adrenoceptor gene is associated with susceptibility to bacterial meningitis in adults / K. S. Adriani, M. C. Brouwer, F. Baas // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7, N 5: e37618.
36. Host stress hormone norepinephrine stimulates pneumococcal growth, biofilm formation and virulence gene expression / S. Sandrini, F. Alghofaili, P. Freestone, H. Yesilkaya // *BMC Microbiol.* – 2014. – Vol. 14. – P. 180.
37. Eskandari F. Neural immune pathways and their connection to inflammatory diseases / F. Eskandari, J. I. Webster, E. M. Sternberg // *Arthritis Res. Ther.* – 2003. – Vol. 5, N 6. – P. 251-265.
38. Monocyte trafficking to the brain with stress and inflammation: a novel axis of immune-to-brain communication that influences mood and behavior / E. S. Wohleb, D. B. Mc Kim, J. F. Sheridan, J. P. Godbout // *Front Neurosci.* – 2014. – Vol. 8. – P. 447.
39. Eiden L. E. The Cholinergic Gene Locus / L. E. Eiden // *J. Neurochem.* – 1998. – Vol. 70, N 6. – P. 2227-2240.
40. Getman D. K. The human gene encoding acetylcholinesterase is located on the long arm of chromosome 7 / D. K. Getman, J. H. Eubanks, S. Camp // *Am. J. Hum. Genet.* – 1992. – Vol. 51, N 1. – P. 170-177.
41. Медиаторная передача в центральной нервной системе [Электронный ресурс]: <http://wikiatletics.ru/>
42. Albuquerque E.X. Nicotinic receptor function in the mammalian central nervous system / E. X. Albuquerque, E. F. R. Pereira, N. G. Castro // *Ann. NY Acad. Sci.* – 1995. – Vol. 757. – P. 47-72.
43. Ghosh S. NF- κ B and Rel proteins: evolutionarily conserved mediators of immune responses / S. Ghosh, M. J. May, E. B. Kopp // *Annu. Rev. Immunol.* – 1998. – Vol. 16. – P. 225-260.
44. Pohanka M. Inhibitors of acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase meet immunity / M. Pohanka // *Int. J. Mol. Sci.* – 2014. – Vol. 15, N 6. – P. 9809-9825.
45. Röszer T. Understanding the mysterious M2 macrophage through activation markers and effector mechanisms / T. Röszer // *Mediators Inflamm.* – 2015: 816460. doi: 10.1155/2015/816460
46. Ayman El Ali. Microglia ontology and signaling / El Ali Ayman, S. Rivest // *Front Cell Dev. Biol.* – 2016. – Vol. 4. – P. 72.
47. Ставинская О. А. Влияние гистамина и серотонина на регуляцию иммунологической реактивности: дисс. канд. биол. наук / Ставинская О. А. – Архангельск, 2008. – 122 с.
48. Ghaziuddin N. Association between serotonin transporter gene and neuroendocrine hormones among adolescent with depression and controls / N. Ghaziuddin, L. S. Rozek, E. Cook, G. Hanna // *Amer. J. Med. Genet.* – 2002. – Vol. 114, N 7. – P. 761.
49. Responses of glial cells to stress and glucocorticoids / F. Jauregui-Huerta, Y. Ruvalcaba-Delgado, R. Gonzalez-Castañeda [et al.] // *Curr. Immunol. Rev.* – 2010. – Vol. 6, N 3. – P. 195-204.
50. Rothwel N. J. Cytokines – killers in the brain? / N. J. Rothwel // *J. Physiol.* – 1999. – Vol. 514, N 1. – P. 3-17.

References

1. Svistilnik, T.V., & Pipa, L.V. (2013). Ishemicheskoe povrezhdenie golovnogo mozga i razvitiye glutamatnoy eksaytotoksichnosti pri ostrikh meningitah u detey [Ischemic damage of cerebrum and development of glutamate exaittoxicness at acute meningitises for children]. *Vrach-aspirant. Pediatriya [Doctor-postgraduate. Pediatrics]*, 03.07. 2013 [in Russian].
2. Bilbo, S.D., & Schwarz, J. M. (2012). The immune system and developmental programming of brain and behavior. *Front Neuroendocrinol.*, 33 (3), 267-286.
3. Parthasarathy, G., & Philipp, M.T. (2012). Review: apoptotic mechanisms in bacterial infections of the central nervous system. *Front Immunol.*, (3), 306.
4. Ramesh, G., MacLean, A.G., & Philipp, M.T. (2013). Cytokines and chemokines at the crossroads of neuroinflammation, neurodegeneration and neuropathic pain. *Mediators Inflamm.* doi: 10.1155/2013/480739
5. Wittwer, M., Grandgirard, D., Rohrbach, J., & Leib, S.L. (2010). Tracking the transcriptional host response from the acute to the regenerative phase of experimental pneumococcal meningitis. *BMC Infect Dis.*, (10), 176.
6. Zysset-Burri, D.C., Bellac, C.L., Leib, S.L., & Wittwer, M. (2013). Vitamin B₆ reduces hippocampal apoptosis in experimental pneumococcal meningitis. *BMC Infect. Dis.*, (13), 393.
7. Kutsenko, S.A. (2003). Osnovy toksikologii [Bases of toxicology]. *Rossiyskiy biomeditsinskiy zhurnal [Russian Biomedical Journal]*, March [in Russian].
8. Popoff, M.R., & Poulain, B. (2010). Bacterial toxins and the nervous system: neurotoxins and multipotential toxins interacting with neuronal cells. *Toxins (Basel)*, 2 (4), 683-737.
9. Gomazkov, O.A. (2004). Sistemy neyrohimicheskoy regulyatsii pri patologii mozga [Systems of the neurochemical adjusting at pathology of brain]. *Biomeditsinskaya khimiya [Biomedical Chemistry]*, 50, 4, 321-343 [in Russian].
10. Sumlivaya, O.N., Vorobyeva, N.N., & Karakulova, Yu.V. (2013). Issledovanie urovnya neyromediatora serotoninina dlya prognozirovaniya razvitiya paraliticheskikh form kleshchevogo entsefalita [Research of level of neurotransmitter of serotonin for prognostication of development of paralytic forms of tick encephalitis]. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni [Epidemiology and Infectious Diseases]*, (4), 19-23 [in Russian].
11. Shtok, V.N. (2003). Farmakoterapiya nevrologii: prakticheskoe rukovodstvo [Pharmacological therapy of neurology: practical guidance]. *Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo*, 301 [in Russian].
12. Litvitskiy, P.F. (2003). Patofiziologiya: uchebnik v 2 t. [Physiopathology: textbook: in 2 volumes]. *Moscow: GEOTAR-MED*, 2, 808 [in Russian].
13. Aleksandrov, Yu.I. (2014). Psihofiziologiya: uchebnik dlya vuzov [Psychiatric physiology: textbook for institutions of higher learning]. *St. Petersburg: Piter*, 464 [in Russian].
14. Kohman, R.A., & Rhodes, J.S. (2013). Neurogenesis, inflammation and behavior. *Brain Behav. Immun.*, 27, 22-32.
15. Gilman, A.G., Hardman, Dzh., & Limbert, L. (Eds.). (2006). Klinicheskaya farmakologiya po Gudmanu i Gilmanu: v 4 t. [Clinical pharmacology by Gudman and Gilman: in 4 vol.]. *Moscow: Praktika*, 1, 520 [in Russian].
16. Barker, R., Barasi, S., & Nil, M. (2006). Naglyadnaya nevrologiya: ucheb. posobie [Evident neurology: train aid] per. s angl. G.N. Levitskogo. *Moscow: GEOTAR-Media*, 136 [in Russian].
17. Shaul, H. (2011). The strength of electrical synapses. *Science*, 334 (6054), 315-316.
18. Shulgovskiy, V.V. (2000). Osnovy neyrofiziologii: ucheb. posobie dlya studentov vuzov [Bases of neurological physiology: train aid for the students of institutions of higher learning]. *Moscow: Aspekt Press*, 277 [in Russian].
19. Corradi, A., Zanardi, A., & Giacomini, C. (2008). Synapsin-I- and synapsin-II-null mice display an increased age-dependent cognitive impairment. *J. Cell Sci.*, 121 (18), 3042-3051.
20. Kao, H.T., Porton, B., & Hilfiker, S. (2000). Molecular evolution of the synapsin gene family. *J. Exp. Zool.*, 285 (4), 360-377.
21. Zefirov, A.L., Cheranov, S.Yu., & Giniatulin, R.A. (2003). Mediatory i sinapsy: ucheb. posobie [Neurohumors and synapses: train aid]. *Kazan: KGMU*, 65 [in Russian].
22. Vassilatis, D.K., Hohmann, J.G., & Zeng, H. (2003). A phylogenetic tree of all human GPCRs. The G protein-coupled receptor repertoires of human and mouse. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 100 (8), 4903-4908.
23. Enn, S.D., & Koy, Dzh. T. (2007). Farmakoterapiya v nevrologii i psikiatrii [Pharmacological therapy in neurology and psychiatry]. *Moscow: OOO Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo*, 800 [in Russian].
24. Ginter, E.K. (2003). Meditsinskaya genetika [Medical genetics]. *Moscow: Meditsina*, 448 [in Russian].
25. Poudrier, J., Lettre, F., & Scriver, C.R. (1998). Different clinical forms of hereditary tyrosinemia (type I) in patients with identical genotypes. *Mol. Genet. Metab.*, 64, 119.
26. Golimbet, V.E. (2003). *Molecular-genetic polymorphism and clinical heterogeneity of endogenous psychoses*. DMS dissertation. *Moscow*. [in Russian].
27. Kazanceva, A.V. (2009). Molecular-genetic bases of lines of temperament and personality. *PhD thesis*. Ufa. [in Russian].
28. Paltsev, M.A., & Kvetnoy, I.M. (2006). Rukovodstvo po neyroimmunoenkriologii [Guidance on neurological immune endocrinology]. *Moscow: OAO Meditsina*, 384 [in Russian].
29. Lanier, S.M., & Limbird, L.E. (1997). α 2-Adrenergic receptors. Structure, function and therapeutic implications. *Medical university of South Carolina USA and Vanderbilt University Medical Center USA*. 144 p.
30. Morrison, S.F., & Madden, C.J. (2014). Central nervous system regulation of brown adipose tissue. *Compr. Physiol.*, 4 (4), 1677-1713.
31. Barhatova, V.P. (2010). Neyrotransmitternaya organizatsiya i funktsionalnoe znachenie mozzhechka [Neurological transmitter organization and functional value of cerebellum]. *Annaly klinicheskoy i eksperimentalnoy nevrologii [Annals of Clinical and Experimental Neurology]*, 4 (3), 44-49. [in Russian].
32. Nikolls, Dzh., Martin, A., Vallas, B., & Fuks, P. (2008). Ot neyrona k mozgu [From a neuron to the brain]. *Moscow: LKI*, 508 [in Russian].
33. Luzikov, V.N. (2006). Ekzotsitoz belkov: kurs lektsiy [Exocytosis of proteins: course of lectures]. *Moscow: IKC Akademkniga*, 253 [in Russian].
34. Radek, K.A. (2010). Antimicrobial anxiety: the impact of stress on antimicrobial immunity. *J. Leukoc. Biol.*, 88 (2), 263-277.
35. Adriani, K.S., Brouwer, M.C., & Baas, F. (2012). Genetic variation in the β 2-adrenoreceptor gene is associated with susceptibility to bacterial meningitis in adults. *PLoS One*, 7 (5): e37618.
36. Sandrini, S., Alghofaili, F., Freestone, P., & Yesilkaya, H. (2014). Host stress hormone norepinephrine stimulates pneumococcal growth, biofilm formation and virulence gene expression. *BMC Microbiol.*, 14, 180.
37. Eskandari, F., Webster, J.I., Sternberg, E.M. (2003). Neural immune pathways and their connection to inflammatory diseases. *Arthritis Res. Ther.*, 5 (6), 251-265.

38. Wohleb, E.S., Mc Kim, D.B., Sheridan, J.F., & Godbout, J.P. (2014). Monocyte trafficking to the brain with stress and inflammation: a novel axis of immune-to-brain communication that influences mood and behavior. *Front Neurosci.*, 8, 447.
39. Eiden, L.E. (1998). The cholinergic gene locus. *J. Neurochem.*, 70 (6), 2227-2240.
40. Getman, D.K., Eubanks, J.H., & Camp, S. (1992). The human gene encoding acetylcholinesterase is located on the long arm of chromosome 7. *Am. J. Hum. Genet.*, 51 (1), 170-177.
41. *Mediatornaya peredacha v tseŋtralnoy nervnoy sisteme [A Mediaeven transmission is in the central nervous system]*. [E-resource]: <http://wikiathletics.ru/> [in Russian].
42. Albuquerque, E.X., Pereira, E.F.R., & Castro, N.G. (1995). Nicotinic receptor function in the mammalian central nervous system. *Ann. NY. Acad. Sci.*, 757, 47-72.
43. Ghosh S., May, M.J., & Kopp, E.B. (1998). NF- κ B and Rel proteins: evolutionarily conserved mediators of immune responses. *Annu. Rev. Immunol.*, 16, 225-260.
44. Pohanka, M. (2014). Inhibitors of acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase meet immunity. *Int. J. Mol. Sci.*, 15 (6), 9809-9825.
45. Röszer, T. (2015). Understanding the mysterious M2 macrophage through activation markers and effector mechanisms. *Mediators Inflamm.* doi: 10.1155/2015/816460
46. Ayman, El Ali, & Rivest, S. (2016). Microglia ontology and signaling. *Front Cell Dev. Biol.*, 4, 72.
47. Stavinskaya, O.A. (2008). Vliyanie gistamina i serotonina na reguliatsiyu immunologicheskoy reaktivnosti [Influence of histamin and serotonin on adjusting of immunological reactivity]. *Candidate's thesis*. Arhangelsk. [in Russian].
48. Ghaziuddin, N., Rozek, L.S., Cook, E., & Hanna, G. (2002). Assotiation between serotonin transporter gene and neuroendocrine hormones among adolescent with depression and controls. *Amer. J. Med. Genet.*, 114 (7), 761.
49. Jauregui-Huerta, F., Ruvalcaba-Delgadillo, Y., & Gonzalez-Castañeda, R. (2010). Responses of glial cells to stress and glucocorticoids. *Curr. Immunol. Rev.*, 6 (3), 195-204.
50. Rothwel, N.J. (1999). Cytokines – killers in the brain? *J. Physiol.*, 514 (1), 3-17.

GENETIC MAINTENANCE OF INTERNEURAL INTERACTIONS IN 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. Meningitis is an inflammatory process of the central nervous system (CNS), describable as an infectious disease with the serious clinical course. Despite effective methods of an intensive care, approximately 8-30 % of patients have the lethal outcome, and 50 % of the survived patients have long existing complications: a headache, alienations (an asthenia, fatigability, depression, phobias, differences of mood, dream disturbance, emotional instability, behaviour disorders), cognitive dysfunction, an epilepsy, impellent disturbances, surdity, disorders of the vision. Disturbances of CNS functions appear as a result of damage of neurones and interneural interactions, which can be organic or functional and are depending from genetically programmed features of organismic reactions. The hierarchy of neural interactions allows the CNS to carry out her regulatory function with various velocity of initiation and inhibition of response on essentially different levels of influence on correction of a current*

status of an organism, including influence on an expression of genes, that allows to restore quantitative structure of distinct nervous cells and to return any deviated factor of the homeostasis to norm.

Conclusions. *In patients with meningitis, violations of the regulatory function of the central nervous system caused by the inflammatory process against the backdrop of genetic peculiarities of interneuronal interactions were detected. These interactions are mainly made up of genetically dependent mechanisms for the exchange of energy and plastic materials and information on the nature and intensity of processes.*

Key words: *meningitis; central nervous system; synapse; neurotransmission.*

Відомості про автора:

Шуляк Володимир Іванович – д. мед. н., 69032, м. Запоріжжя, вул. Богдана Хмельницького, 27, кв. 31; vlad_ivan@mail.ru

Information about author:

Shulyak V.I. – DMS, 69032, Zaporizhzhia, Bohdan Khmelnytskyi St., 27/31; vlad_ivan@mail.ru

Конфлікт інтересів: немає.

Author have no conflict of interest to declare.

Отримано 12.06.2017 р.