

УДК 616.98:578.82

СУПОТНИЦКИЙ М.В.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

ВИЧ/СПИД-ПАНДЕМИЯ — ПРОБЛЕМА, ТРЕБУЮЩАЯ ПЕРЕОСМЫСЛЕНИЯ К 30-летию открытия вируса иммунодефицита человека

Резюме. Опасность ВИЧ/СПИД-пандемии сильно недооценена из-за непонимания ее роли в тех процессах, которые не имеют отношения к медицине. Принципиальное отличие ВИЧ/СПИД-пандемии от пандемических процессов, в борьбе с которыми были достигнуты успехи в XX в., заключается в том, что она вызвана вирусом из семейства ретровирусов. Ретровирусы представляют собой древние инструменты эволюции. Вызываемые ими эпидемии (эпизоотии) представляют основной механизм прерывистой эволюции видов. Этот механизм реализуется эндогенизацией ретровирусов в геноме выживших видов и наращиванием их генома посредством образования новых копий ретроэлементов; усложнением генома путем образования новых экзонов из интронов и/или увеличения количества генов, подвергающихся альтернативному сплайсингу. Эволюционное прошлое иммунной системы многоклеточных организмов свидетельствует о закреплении за ней в процессе естественного отбора резервуарной роли по отношению к ретровирусам. Благодаря клеткам иммунной системы происходит размножение и накопление экзогенных ретровирусов до какой-то критической массы, которая позволяет некоторым из них эндогенизироваться в зародышевой линии отдельных особей инфицированного вида и в дальнейшем передаваться вертикально, меняя его эволюционную траекторию. ВИЧ/СПИД-пандемия среди вида *Homo sapiens* — частное проявление этого процесса в эволюции таксона приматов. Инфекционный и эпидемический процессы, вызванные ВИЧ, представляют собой многокомпонентные нециклические процессы, не имеющие механизмов терминации. Для борьбы с ними неприменим опыт, накопленный в XX столетии при ликвидации натуральной оспы или при осуществлении контроля над вспышками гриппа, чумы и других циклических инфекций. Приведенные в статье данные показывают необходимость разработки самостоятельной стратегии борьбы с нециклическими многокомпонентными эпидемическими процессами.

Ключевые слова: ВИЧ/СПИД-пандемия, ВИЧ-вакцина, ретровирус, эндогенизация, ретровирусная эволюция, транспозоны, ретроэлементы.

В мае 1984 г. группа американских исследователей из Национального института рака (National Cancer Institute, NCI), возглавляемая Робертом Галло (Robert Charles Gallo), сообщила о выделении из лимфоцитов 26 из 72 обследованных больных в стадии СПИДа и 18 из 21 больного в стадии пре-СПИДа вируса, который тогда называли HTLV-III (human T-lymphotropic virus, HTLV). Были обнаружены антитела к вирусу и показано его цитопатическое действие на популяции лимфоцитов. Ни у кого из 115 здоровых гетеросексуальных индивидов контрольной группы его обнаружить не удалось. Поэтому исследователи выдвинули предположение, что вирус может вызывать синдром приобретенного иммунного дефицита (СПИД) (Gallo R.C. et al., 1984). Так как работа Р. Галло и его коллег подтвердила опубликованные год назад аналогичные результаты, полученные французскими учеными из Института Пастера (Institut Pasteur) под руководством Люка Монтанье (Luc Antoine Montagnier) (Barré-Sinoussi F. et al.,

1983), то роль этого вируса в развитии СПИДа стала считаться доказанной. Его первоначальное название было упразднено и предложено новое — вирус иммунодефицита человека, ВИЧ (human immunodeficiency virus, HIV).

Открытие роли ВИЧ в пандемии СПИДа стало одним из важнейших научных открытий в эпидемиологии во второй половине XX в. Это открытие позволило разрабатывать средства и способы диагностики, лечения и специфической профилактики ВИЧ-инфекции, да и сделано оно было на пике убежденности политиков и ученых в способности науки решать любые эпидемические проблемы. В 1980 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила о полном искоренении натуральной оспы. На

© Супотницкий М.В., 2014

© «Актуальная инфектология», 2014

© Заславский А.Ю., 2014

фоне ликования по поводу победы над этим древнем бичом человечества сообщения об открытии возбудителя какой-то малозаразной болезни, поражающей преимущественно американских гомосексуалистов и жителей Черного континента южнее Сахары, прошли незамеченными. В 1984 г. министр здравоохранения и социальных служб США Маргарет Хеклет заявила, что тестирование ВИЧ-вакцины может начаться через пару лет.

Прошло уже 30 лет, пандемия приобрела такой размах, что о ее существовании власти и СМИ предпочитают молчать, видимо, надеясь на то, что она сама прекратится, либо ученые наконец выполнят свое обещание и создадут ВИЧ-вакцину, с помощью которой, по выражению академика РАМН А.А. Воробьева (2003), мы «...покончим со СПИДом, как с натуральной оспой».

Сегодня вряд ли есть другой микроорганизм, изученный столь обстоятельно, как ВИЧ, а результатов в борьбе с вызванной им пандемией нет. Значит, дело не в ВИЧ, а в том процессе, индикатором которого он является. Цель настоящей работы — показать, что проблема ВИЧ/СПИД-пандемии не просто выходит за рамки подходов, позволивших добиться успехов в снижении инфекционной заболеваемости в XX в., но и имеет принципиально иной характер.

В работе мы рассмотрим особенности ВИЧ, требующие от нас пересмотра представлений о вызванном им пандемическом процессе; его генетических двойников в геноме человека — эндогенные ретроэлементы и их роль в эволюции человека; причины, по которым не удается создать многократно обещанную нам воробьевыми ВИЧ-вакцину; антиретровирусные системы человека; сравним инфекционные и эпидемические процессы, вызванные ВИЧ и вирусом натуральной оспы (ВНО); применимость опыта борьбы с натуральной оспой к ВИЧ/СПИДу; отдаленные последствия

применения антиретровирусных препаратов у ВИЧ-позитивных беременных женщин для профилактики ВИЧ-инфекции у детей.

Провирус вируса иммунодефицита человека и геном человека

Прежде всего, в понимании сложности проблемы ВИЧ/СПИД-пандемии игнорируется то обстоятельство, что вызвавший ее вирус представляет собой ретровирус, т.е. он относится к семейству РНК-вирусов, образующих с помощью фермента обратной транскриптазы ДНК-копию своего генома (провирус), интегрирующуюся с геномом человека в единую молекулу ДНК. Ни один из других ранее открытых вирусов, вызывающих пандемии и эпидемии (натуральной оспы, гриппа и др.), такой способностью не обладает.

До завершения проекта «Геном человека» в 2000 г. способность провируса ВИЧ интегрироваться с геномом человека принималась во внимание только как особенность его жизненного цикла. Но после того как геном человека был расшифрован, стало ясно, что структуры, подобные провирусу ВИЧ, обобщенно называемые ретроэлементами, составляют основную часть структур генома человека, способных перемещаться по геному, — транспозируемых элементов (transposable element). Ретроэлементы занимают не менее 42 % генома человека. Все они, как и провирус ВИЧ, экспрессируют (либо экспрессировали раньше) обратную транскриптазу и распространяются (распространялись) по геному человека в два этапа: образование РНК-транскрипта и его транскрибирование обратно в ДНК-транскрипт, встраивающийся в хромосому. Классификация транспозируемых элементов, их процентное содержание и приблизительное количество в геноме человека показаны на рис. 1.

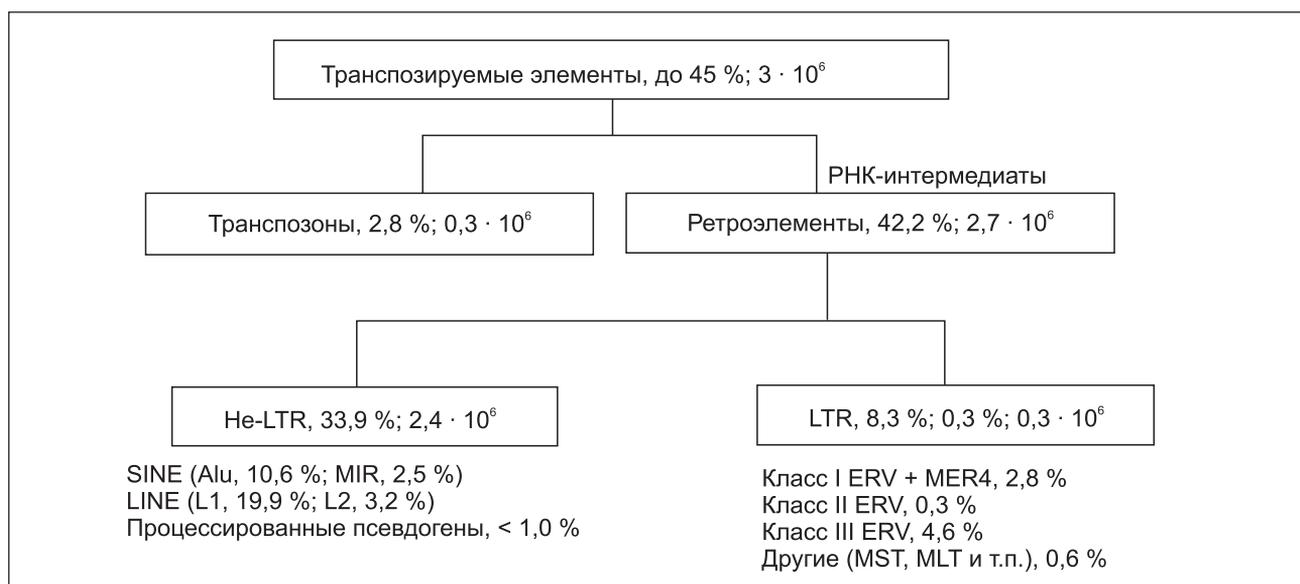


Рисунок 1. Классификация транспозируемых элементов генома человека (Bannert N., Kurth R., 2004)

Из приведенных на рис. 1 данных следует, что структуры, подобные провирусу ВИЧ, и есть геном человека. Уже только одно это обстоятельство должно было заставить задуматься научный истеблишмент, а действительно ли ВИЧ/СПИД-пандемия представляет собой только медицинскую проблему, которую можно решить в рамках имеющихся представлений об инфекционных и эпидемических процессах?

Организация генома вируса иммунодефицита человека

Чтобы понять, насколько близко друг от друга по структуре и механизму функционирования находятся ВИЧ и ретроэлементы генома человека, сопоставим их организацию.

ВИЧ имеет три основных структурных гена, кодирующих вирусные протеины в следующем порядке: 5'-gag-pol-env-3':

ген *gag* — кодирует белки, формирующие «сердцевину» вируса (необходимы для внутриклеточной сборки вируса и его высвобождения из клетки);

ген *pol* — кодирует ферментную систему вируса (обратную транскриптазу — p66/51; интегразу — p31/33; рибонуклеазу — p31/33);

ген *env* — определяет способность вируса выходить за пределы клетки и инфицировать другие клетки. Кодирует белки предшественника оболочки вируса — gp160, расщепляющиеся на gp120 и gp41.

Имеются последовательности, необходимые для реализации механизма обратной транскрипции:

1) прямые повторы на 5'- и 3'-концах РНК (LTR — он действует как единица промоции, необходим для транскрипции всего вирусного генома и начала транскрипции отдельных вирусных генов);

2) последовательность из 80–120 нуклеотидов, соседствующая с 5'-концевым прямым повтором (U5);

3) последовательность из 170–1200 нуклеотидов, соседствующая с 3'-концевым прямым повтором (U3);

4) последовательность из 15–20 нуклеотидов (P), в пределах которой клеточная тРНК спаривается с ретровирусной РНК, что создает праймер для синтеза первой цепи ДНК;

5) сегмент Psi, находящийся непосредственно перед повтором U3 и являющийся сайтом для праймирования второй цепи ДНК.

У ВИЧ шесть регуляторных генов:

tat (transactivator of transcription) — кодируемый им белок является наиболее активным регулятором, обеспечивающим усиление в 1000 раз репликации вируса и регулирующим экспрессию клеточных генов;

rev (regulator of expression of virus proteins) — кодируемый им белок избирательно активирует синтез структурных белков вируса, обеспечивает экспорт из ядра длинных молекул вирусной РНК. На поздних стадиях ВИЧ-инфекции он замедляет синтез регуляторных белков;

nef (negative regulatory factor) — при взаимодействии с LTR кодируемый им белок замедляет транскрипцию вирусных генов. Синхронная функция *nef* и *tat* регулирует репликацию вируса таким образом, чтобы она не

приводила к гибели клетки-хозяина. Экстрацеллюлярный белок Nef увеличивает миграцию моноцитов, тем самым способствуя распространению по организму ВИЧ и прогрессированию болезни;

vif (virion infectivity factor) — кодируемый им белок необходим для образования функционально полноценных вирусов в определенных типах клеток на поздней стадии инфекции. Белок Vif включается в состав новых вирусов;

vpr — кодируемый им белок вызывает остановку клеточного цикла, способствует входу в ядро прединтеграционного комплекса. Vpr включается в новые вирусы в большом количестве, способен в некоторой степени усиливать экспрессию генов ВИЧ и нарушать экспрессию отдельных клеточных генов;

vpr для ВИЧ-1 (vpx для ВИЧ-2) — кодируемый им белок разрушает комплекс gp120/CD4; снижает экспрессию CD4; способствует высвобождению вируса; усиливает продукцию вируса в клетке.

Длинные концевые повторы или LTR (long terminal repeats) — это прямые повторяющиеся последовательности на концах ДНК-копии генома ретровирусов. Каждый такой повтор состоит из трех элементов: U3-R-U5, длина которых составляет соответственно 170–1250, 10–80 и 80–100 т.п.н.; 3'-конец U5 сам содержит короткий инвертированный повтор, гомологичный последовательности на 5'-конце элемента U3, т.е. сама последовательность LTR фланкирована короткими инвертированными повторами; LTR участвуют в интеграции ДНК-копии генома ретровируса в геном клетки-хозяина, кроме того, область U3 каждого LTR несет промотор, причем промотор левого LTR участвует в транскрипции ДНК провируса, а промотор правого — последовательности ДНК клетки-хозяина вблизи сайта интеграции ретровируса. LTR фланкируют сложные элементы генома и участвуют в процессе их транспозиции (Khodosevich K. et al., 2002).

Эндогенные ретроэлементы (ретротранспозируемые элементы) генома человека

Их делят на две большие группы: способные к автономному существованию и неавтономные (см. рис. 1).

Среди автономных ретроэлементов выделены два класса:

— LTR-элементы (LTR-elements) — составляют до 8,3 % генома человека. К ним относятся ретротранспозоны (retrotransposons), эндогенные ретровирусы (endogenous retroviruses, ERVs), человеческие эндогенные ретровирусы (human endogenous retroviruses, HERVs) и повторяющиеся элементы эндогенных ретровирусов человека (repeat elements with HERV origin), такие как SINE-R ретропозоны (SINE-R retroposons);

— не-LTR (non-LTR) — очень древние ретроэлементы. Широко представлены в геноме простейших организмов. В геноме человека на них приходится 33,9 % ДНК. Это короткие вставочные элементы (short interspersed elements, SINE; их еще называют короткими ретропозонами) с преобладанием Alu- и MIR-по-

второв и длинные терминальные вставочные повторы (long-terminal interspersed elements, LINE), представленные автономными L1- и L2-последовательностями.

Неавтономные ретроэлементы не кодируют белков. К ним относятся Alu-повторы (в геноме человека их более миллиона); псевдогены, образовавшиеся в результате обратной транскрипции; SVA-элементы (аббревиатура от заглавных букв SINE-R, VNTR и *Alu*, описаны как композитные ретропозоны). Для своей транспозиции они нуждаются в активности автономных ретроэлементов. Например, SVA-элементы ретротранспозируются с помощью L1-транспозонов (Ostertag E.M., Kazazian H., 2001). Ретроэлементы взаимосвязаны друг с другом и распространены у всех биологических видов (рис. 2).

Границы между эндогенными и экзогенными ретровирусами, между ретротранспозонами и ретровирусами, между LTR- и не-LTR-элементами можно провести только на момент времени, воспринимаемый человеком. По мере масштабирования времени в пределы, вмещающие геологические эпохи, границы между ними становятся менее ясными. Геном челове-

ка представляет собой единственную правдивую летопись, в которую вписаны все события, совершавшиеся в ходе его эволюции. Рассмотрим их на примере трех ретроэлементов.

Эндогенные ретровирусы. Происхождение многих эндогенных ретровирусов человека уходит в глубину эволюционной истории приматов примерно на 30–45 млн лет (Hughes J.F., Coffin J.M., 2005) и более, так как некоторые ретроэлементы геномов приматов Старого Света имеют возраст не менее 55 млн лет (Vanpert N., Kurth R. 2004).

Эндогенные ретровирусы считаются молодыми, если им менее 5–6 млн лет, т.е. они интегрировались с геномом гоминоидов уже после дивергенции предковых видов приматов на гоминоидов и современных обезьян. Молодых HERV идентифицировано уже более 50. Они сохранили структуру, сходную с экзогенными ретровирусами типа ВИЧ, за исключением того, что очень немногие содержат открытые рамки считывания для генов трех основных структурных белков: Gag, Pol и Env. Все из этих наиболее полных провирусов принадлежат к их

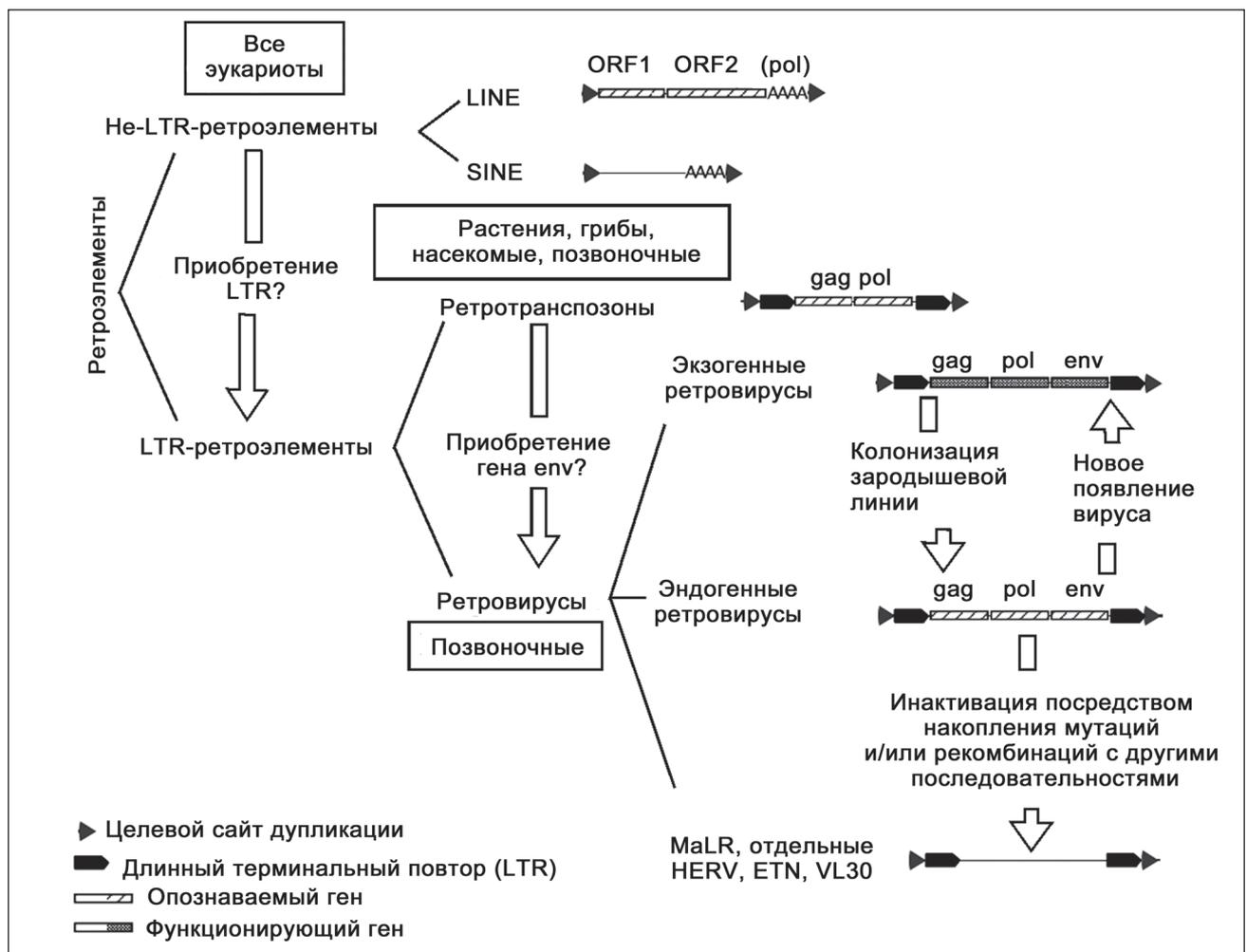


Рисунок 2. Взаимосвязь ретроэлементов: короткие прямые повторы фланкируют все ретроэлементы, интегрировавшиеся с геномом хозяина через транспозицию: ORF — открытая рамка считывания; VL30, ETN — повторяющиеся LTR-элементы, найденные у мышей; MaLR — LTR-ретротранспозон, обнаруженный у млекопитающих (de Parseval N. и Heidmann T., 2005)

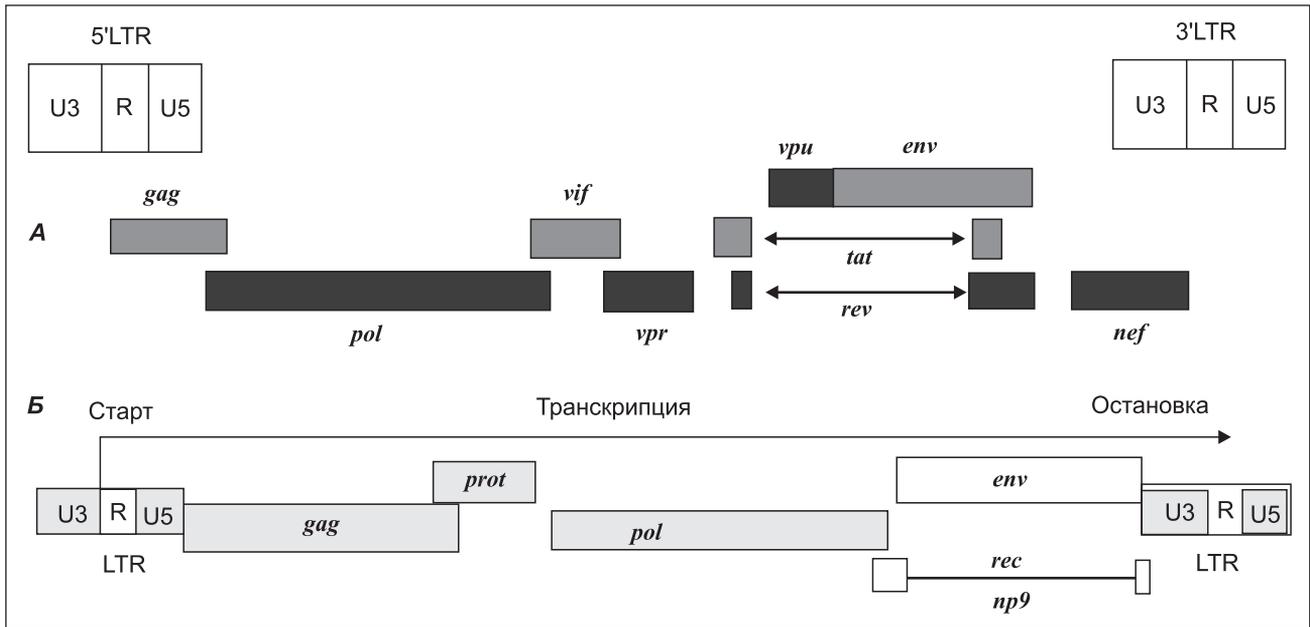


Рисунок 3. Схема генома ВИЧ и эндогенного ретровируса HERV-K(HML-2): А – геном ВИЧ (S. McBurney, T. Ross, 2008); Б – Геном молодого эндогенного ретровируса HERV (HML-2) (Buzdin A., 2008)

молодому семейству HERV-K, которое поддерживается исключительно в геноме приматов Старого Света (Old World monkeys, OWMs), включая человекообразных обезьян и людей (Greenwood A.D. et al., 2005) (рис. 3).

Эндогенизация экзогенных ретровирусов происходит через их проникновение в зародышевую линию. Процесс, возможно, носит случайный характер, но о нем мало что известно. По крайней мере, представители 31 семейства HERV, обнаруженные в геноме современного человека, интегрировались с геномом его эволюционных предков в результате самостоятельных эпизоотических процессов (применительно к людям — эпизоотических) в течение не менее 30 млн лет (Belschaw R. et al., 2005). Такая «эндогенизация ретровируса» неизбежно должна сопровождаться массовым вымиранием их отдельных видов и даже семейств.

Наиболее молодое семейство эндогенных ретровирусов современного человека — HERV-K113 — проникло в его геном 100 тыс. лет назад также в результате эпидемии. Провирус локализован в хромосоме 19 (19p13.11) и не полностью зафиксирован в человеческих популяциях. Провирус весьма распространен среди людей, живущих в Африке, Азии и Полинезии. HERV сохраняют свою активность в геноме человека, например, HERV-K10 способен формировать ретровирусные частицы. Индукция его МРНК возможна в клетках рака молочной железы человека путем добавления прогестерона и эстрадиола. Рассмотрение механизмов активации HERV не входит в задачу данной работы.

Временные масштабы, в рамках которых ретровирусы формировали геном человека, хорошо иллюстрируются историей взаимодействия с геном эволюционных предков человека эндогенных ретровирусов семейств ERV9 и HERV-K(HML-2).

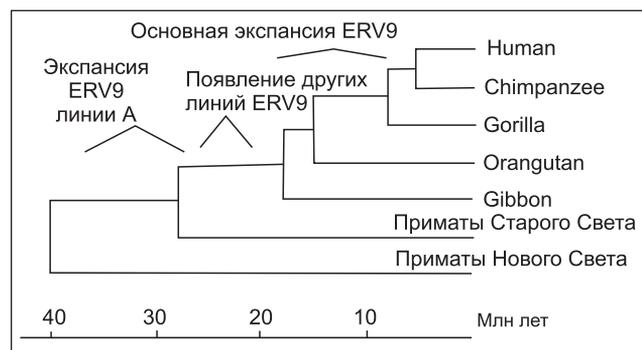


Рисунок 4. Эволюционная история эндогенного ретровируса семейства ERV9 на фоне эволюционного древа приматов (Costas J., Naverira H., 2000)

Экспансия ERV9 (линия А ретровируса) в геноме предковых видов современных приматов Старого Света началась 38–30 млн лет назад. Но наиболее активно экспансия ERV9 в геном приматов осуществлялась в период их дивергенции с гиббонами до высших видов обезьян (16–6 млн лет назад). Максимум транспозиционной активности семейством ERV9 достигнут 8–6 млн лет назад, затем это ретровирусное семейство угасло. В геноме современного человека сохранилось более сотни дефектных ERV9 и по крайней мере 4 тыс. одиночных LTR (solitary LTRs), возникших благодаря гомологичной рекомбинации между 5'- и 3'-LTR полноразмерных ERV9, рассеянных по геному приматов в эволюционном прошлом (Lopez-Sanchez P. et al., 2005) (рис. 4).

Эволюционная история семейства HERV-K(HML-2) показывает, что ретровирусы могут возвращаться в эволюционную линию. Семейство HERV-K(HML-2) впервые интегрировалось с гено-

мом приматов, предков современного человека, около 30 млн лет назад. Отдельные провирусы, сохранившиеся с первого «пришествия» этого семейства, у современного человека напоминают о себе вирусоподобными частицами, продуцируемыми клетками злокачественной опухоли — тератокарциномы (human teratocarcinoma cells). HERV-K(HML-2) вернулся в геном приматов Старого Света 6 млн лет назад. Заро-

дышевую линию человека семейство инфицировало 100 тыс. лет назад (HERV-K113) (Turner et al., 2001). Каким образом HERV управляют генами своего нового хозяина, показано на схеме (рис. 5).

Так как область U3 каждого LTR несет промотор, то LTR не только фланкируют сложные элементы генома и участвуют в процессе их транспозиции, но и включаются в управление генами, прилегающими к области U3 HERV (табл. 1).

Интересна роль эндогенных ретровирусов в размножении плацентарных животных и человека. В плаценте оболочечные белки эндогенных ретровирусов выполняют роль белков слияния. Они экспрессируются в синцитиотрофобластном слое (syncytiotrophoblast layer), образованном посредством слияния мононуклеарных цитотрофобластов, и образуют участки синцития в тех местах плаценты, где начинается взаимодействие матери и плода (Dunlap K. et al., 2006). Эти данные свидетельствуют о том, что информация, определяющая целостное развитие эмбриона человека, хотя и содержится в зиготе, но только как некая потенция, которая не реализуется без участия эндогенных ретровирусов матери.

Роль эндогенных ретроэлементов в эволюции и патологии человека

Большинство из «недавно» проявивших активность ретроэлементов составляют L1 и Alu. Пик их размножения в эволюционно предшествующих человеку видах имел место 60 млн лет назад (Deininger P., Batzer M., 2002). Их активности предшествовала активность ДНК-транспозонов (рис. 1). Основная масса ДНК-транспозонов (85 %; примерно 291 тыс. элементов) распространилась среди млекопитающих — эволюционных предков человека еще в меловом периоде (135–66 млн лет назад), когда происходило вымирание рептилий. Исследователи не обнаружили в геноме приматов ДНК-транспозоны моложе 37 млн лет (Pace II J.K., Feschotte C., 2007).

Ретротранспозоны L1. Обнаруженные в геноме современного человека L1-ретротранспозоны имеют

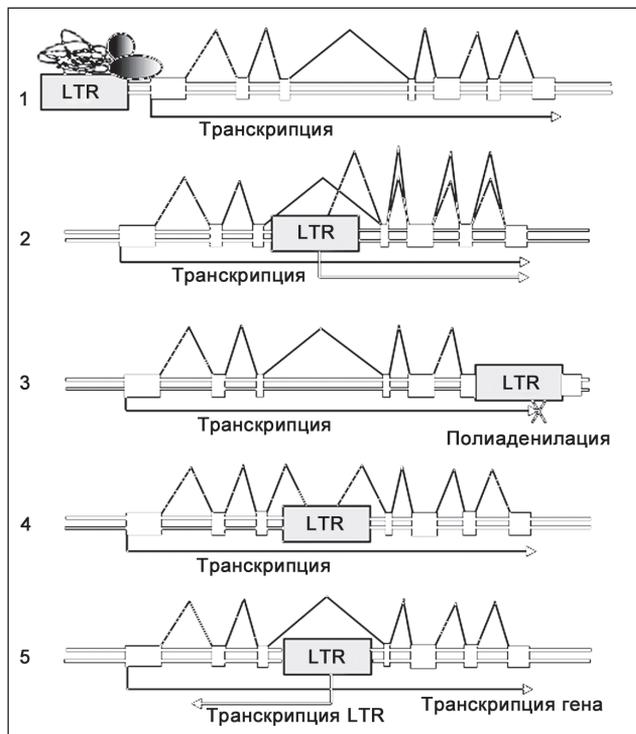


Рисунок 5. Потенциальные механизмы контроля генов генома человека эндогенными ретровирусами: 1 — регуляция транскрипции генов через активность энхансеров; 2 — введение новых промоторов; 3 — введение новых полиадениляционных сигналов (терминируют действие РНК-полимеразы второго типа); 4 — разрушение интрон-экзонной структуры существовавших генов; 5 — регулирование экспрессии генов посредством РНК-интерференции (Buzdin A., 2008)

Таблица 1. Примеры вовлечения эндогенных ретровирусов в регуляцию генов клеточных белков (Bannert N., Kurth R., 2004)

Элемент	Ген (промотор)	Функциональная роль
HERV-E	Mid1	Opitz-syndrome
HERV-E	Аполипопротеин С1	Печень и другие ткани
HERV-E	Эндотелин-В-рецептор	Плацента
HERV-E	Плелотрофин	Трофобласты
HERV-L	Бета-1,3-галактозилтрансфераза	Толстая кишка, молочная железа
ERV II	ВААТ (трансфераза)	Метаболизм
ERV I	Ароматаза	Плацентарный эстрогенный синтез
ERV III	Карбоновая ангидраза-1	Эритроидкарбон-метаболизм
LTR + LINE-2	Шаперонин (chaperonin)	McKausick-Kaufman синдром
HERV	INSL4 (семейство инсулинов)	Плацента

свою собственную эволюционную историю, насчитывающую не менее 100–150 млн лет (Furano A.V., 2000; Nan K. et al., 2005); т.е. в известном нам виде они существовали у класса млекопитающих еще во времена господства рептилий. Образуют 16 различных семейств (L1PA16–L1PA1). Их активность в геноме человека значительно большая, чем HERV. Вставочная история L1-элементов генома человека в основном написана семейством Та-1, составляющим до 90 % их популяции. Это семейство содержит значительно большее количество полноразмерных транспозонов, чем другие. Эффективно дублируя сами себя, L1 играют ключевую роль в увеличении генома вида посредством образования нетранспозлируемых Alu- и SVA-элементов и образования ретропсевдогенов.

Кроме увеличения генома, L1 способны управлять генами. Отдельные L1 имеют антисмысловые Pol-II-промоторы, которые влияют на экспрессию находящихся в непосредственной близости генов. Другие L1 могут выполнять функции энхансеров и регулировать гены, находящиеся на некотором расстоянии от них. Случайно вставившись в последовательность гена, L1 может блокировать его экспрессию и вызвать генетическую болезнь. Такой же эффект может иметь место в результате дубликации или делеции гена после неправильной гомологичной рекомбинации, спровоцированной активностью L1 (Ostertag E.M., Kazazian H., 2001).

Например, вставки L1 в интрон гена фукутина (fukutin gene), обнаруженные у пациента с мышечной дистрофией Fukuyama-типа, и в интрон CYBB-гена у пациентов с хроническим гранулематозом привели к альтернативному сплайсингу мРНК этих генов. Вставки полноразмерного L1 в интрон гена бета-глобина у пациентов с бета-талассемией и в ген RP2 у пациента с ретиноидным пигментозом (retinitis pigmentosa) привели к блокированию у них синтеза мРНК соответствующих генов. В большинстве патологических процессов L1-вставки имели место уже в зародышевой линии, однако такая хронология появления вставок не является правилом. Они могут происходить и в соматических клетках. Например, это установлено для случаев, когда вставка L1 в экзон аденоматозного полипоза кишечника (adenomatous polyposis coli, APC) привела к раку толстого кишечника (Ostertag E.M., Kazazian H., 2001).

Примером участия L1-ретротранспозонов в эволюции человека является образование секретируемых форм человеческого трансмембранного белка аттрактина (attractin). L1-ретротранспозуемый элемент обеспечил преждевременный стоп-кодон и полиаденилационный сайт, ответственные за синтез усеченного растворимого аттрактина. Обе формы, трансмембранный и растворимый белки, вовлекаются в клеточные взаимодействия в течение воспалительного процесса. Таким образом, вставки L1-ретроэлементов в данном конкретном случае создали для вида *Homo sapiens* более тонкие механизмы регуляции воспалительных ответов (Tang W. et al., 2000).

Alu-ретроэлементы. Среди других семейств ретроэлементов Alu наиболее многочисленны в геноме современного человека. Они представлены более чем 1,4 млн копий, которые соответствуют 10 % всей массы генома человека. Их число продолжает расти, и они встраиваются во все новые сайты генома с частотой примерно одно новое встраивание на 100–200 новорожденных (Аст Г., 2005).

Alu-ретроэлементы играют основную роль в процессе образования экзонов в интронных областях благодаря существованию у них участков (motifs), имеющих сходство с сайтами сплайсинга, или они образуют такой сайт посредством вариаций отдельных нуклеотидов интегрировавшимся в интрон Alu-элементом. Вставки Alu-экзонов также вводят преждевременные терминальные кодоны или рамки считывания, а сами Alu-элементы генома человека действуют как очень большой резервуар альтернативных экзонов. Сведения о патологических процессах, вызываемых перемещениями по геному человека Alu-элементов, обобщены в табл. 2.

Приведенные выше данные должны показать врачам, что ВИЧ/СПИД-пандемия — это не первая пандемия, в которой участвуют ретровирусы. Они сопровождали человека на протяжении всей его эволюции. К отдельным механизмам этого процесса мы вернемся ниже (см. «Ретровирусная эволюция»), а сейчас перейдем к основной надежде наших врачей в борьбе с ВИЧ — к многократно обещанной нам ВИЧ-вакцине (с помощью которой, разумеется, мы «...покончим со СПИДом, как с натуральной оспой»). Создатели таких вакцин пытаются нас приучить к мысли, что раз уж они получили иммуноглобулины, узнающие поверхностные белки ВИЧ, то дело осталось за малым — научить их блокировать ВИЧ-инфекцию. Вот поэтому мы сначала углубимся в эволюционную историю системы иммуноглобулинов человека.

Ретровирусы в эволюционной истории системы иммуноглобулинов человека

Суперсемейство иммуноглобулинов (Ig-SF) представляет собой огромное семейство белков адгезии, название которого более известно по названию одного из факторов иммунной системы позвоночных — иммуноглобулиновых антител, эволюционно появившихся в этом семействе последними. По данным, обобщенным В.Г. Галактионовым (2005), J. Klein и Н. Nicjladis (2005), прародителем V-генов Ig-SF был ген белка Thy-1. Он образовался не менее 2 млрд лет назад в результате дивергенции какого-то другого, более древнего гена белка, послужившего прототипом V- и С-доменов легкой цепи иммуноглобулинов.

Но прежде чем возникло основное свойство Ig-SF — разнообразие специфического взаимодействия с высокомолекулярными структурами, должно было произойти другое важное эволюционное событие — фрагментация V-гена. Ждать его после появления гена белка Thy-1 пришлось всего 1,5 млрд лет. Главным «виновником» формирования современного Ig-SF вновь оказался

Таблица 2. Патологические процессы, вызываемые перемещением по геному человека Alu-элементов (Ostertag E.M., Kazazian H., 2001)

Ген	Болезнь	Субсемейство Alu	Инсерционный сайт	Ориентация	De novo (да или нет)
NF1	Нейрофиброматоз	Ya5	Интрон	Антисмысловая	Да
BCHE	Ахолинэстеразозия		Экзон	Смысловая	Нет
F9	Гемофилия В	Ya5	Экзон	Смысловая	Да
CASR	Семейная гипокальцийурическая гиперкальциемия	Ya4	Экзон	Антисмысловая	Нет
BRCA2	Рак груди	Y	Экзон	Смысловая	Нет
APC	Наследственная десмоидная болезнь	Yb8	Экзон	Смысловая	Нет
BTK	X-связанная агаммаглобулинемия	Y	Экзон	Антисмысловая	Да
IL2RG	X-связанный тяжелый комбинированный иммунодефицит	Ya5	Интрон	Антисмысловая	Нет
EYA1	Бранхиооторенальный синдром	Ya5	Экзон	Антисмысловая	Да
FGFR2	Синдром Аперта	Ya5	Интрон	Антисмысловая	Да
FGFR2	Синдром Аперта	Yb5		Антисмысловая	Да
ADD1	Болезнь Хангтингтона	–	Интрон	Смысловая	Нет
GK	Дефицит глицеролкиназы	Ya5	Интрон	Антисмысловая	Нет
C1NH	Дефицит ингибитора C1	Y	Интрон	Смысловая	Нет
PBGD	Острая интермиттентная порфирия	Ya5	Экзон	Антисмысловая	Нет
MIVI-2	Ассоциируют с лейкемией	Ya5	?	?	Да
FIX	Гемофилия В	Ya3a1	Экзон	Антисмысловая	Нет
FIX	Гемофилия В	–	Экзон	Смысловая	Нет
RVIII	Гемофилия А	Yb8	Экзон	Антисмысловая	Нет
KIND1	Синдром Киндлера	YaSx	Экзоны	Делеция	Нет
MEN1	Множественная эндокринная неоплазия I типа	Alu-повтор	Экзоны и интроны	Делеция	Да

ретровирус, внедрившийся в единый V-ген предков позвоночных животных около 450 млн лет назад. Это событие привело к расщеплению V-гена на собственно V-ген и D- и J-сегменты. Геномные участки, оказавшись самостоятельными, подвергались обычным генетическим процессам — в первую очередь транслокациям, tandemным дупликациям, рекомбинациям и случайным мутациям, инициируемым ретроэлементами.

Сначала многообразие таких структур увеличивалось за счет *транслокаций* (например, члены Ig-SF, имеющие V2-C2- и V1-C1-комбинации доменов) и tandemных *дупликаций*, включающих не только отдельные C- и V-гены, но и генные блоки V-C, в том числе те, которые усложнены включением D- и J-сегментов (V-D-J-C или V-J-C). В результате сформировался кластерный тип контроля над специфичностью антигенраспознающих молекул. Однако подобный тип формирования Ig-SF имел пределы, обусловленные величиной генома и невозможностью бесконечного наращивания кластерного типа организации генов.

Очередная ретровирусная атака какого-то предкового вида первых позвоночных привела к интро-

дукции в их геном генов рекомбиназ ретровирусов RAG-1 и RAG-2, процесс реорганизации V-, D-, J-генных сегментов иммуноглобулинов и T-клеточных рецепторов ускорился. Случайность объединения V-, D-, J-генных сегментов определила множественность синтезируемых V-доменов и возможность дальнейшей эволюции системы специфического иммунитета. Сколько потребовалось миллионов лет для реализации такой «случайности», неизвестно, но их уже не приходилось ждать миллиарды лет — эволюционный маховик начал раскручиваться. Возникло множество V-генов (у млекопитающих в настоящее время их более 500). С закреплением естественным отбором механизма V(D)J-рекомбинации стало возрастать количество структур, способных к специфическому узнаванию «своего» (гомофильное узнавание) и «чужого» (гетерофильное узнавание). Дупликации и перестановки экзонов генов Ig-SF дали естественному отбору больше альтернатив в выборе конкурентоспособных многоклеточных структур. Эволюция живых существ теперь могла идти не только по пути наращивания структур, устроенных по одному образцу, но и по пути их дифференциации. Следовательно, ре-

тровирусы создавали иммунную систему человека не для того, чтобы она потом с ними боролась. Частным выводом из истории участия ретровирусов в создании Ig-SF может быть предположение, что иммунная система человека отвечает на инфекцию, вызванную ретровирусами, совсем не так, как, например, на ВНО. Давайте внимательно к ним присмотримся.

Иммунные ответы на вирус иммунодефицита человека

Основное объяснение неудач у создателей ВИЧ-вакцин — это то, что «вирус постоянно меняется». Однако ответов на вопросы, каким образом он меняется и кто его меняет, создатели ВИЧ-вакцин почему-то избегают.

R. Shankarappa et al. (1999) у так называемых умеренных прогрессоров (moderate progressors) ВИЧ-инфекции выделяют три фазы *дивергенции* и три фазы роста *разнообразия* ВИЧ. Под дивергенцией (divergence) они понимают различия между нуклеотидной последовательностью исходного вируса и последовательностью вируса, полученного от ВИЧ-инфицированного человека через какое-то время после инфицирования. Под разнообразием (diversity) — различия в нуклеотидных последовательностях ВИЧ в данной временной точке.

По их данным, на *ранней фазе ВИЧ-инфекции* развиваются оба процесса; *промежуточная фаза* характеризуется непрерывным увеличением дивергенции ВИЧ, но стабилизацией или даже снижением его разнообразия; *поздняя фаза* проявляется снижением темпа или даже стабилизацией процессов дивергенции и формирования разнообразия вируса (рис. 6).

Следовательно, именно активность иммунной системы человека способствует дивергенции и увеличению разнообразия ВИЧ и появлению наиболее опасных Т-тропных вариантов ВИЧ (Т-tropic или Х4), элиминирующих Т-клетки-хелперы, после чего болезнь входит в стадию СПИДа. Основным местом размножения ВИЧ становятся макрофаги с заблокированной им системой апоптоза, дивергенция вируса замедляется, его разнообразие поддерживается в основном за счет ошибок при обратной транскрипции.

Но каким образом активность иммунной системы человека способствует дивергенции и увеличению разнообразия ВИЧ на стадии бессимптомной инфекции? Дело тут в том, что у ВИЧ-инфицированного человека нейтрализующие антитела играют совершенно иную роль, чем у человека, инфицированного ВНО. До 90 % всех обнаруживаемых у ВИЧ-инфицированного человека антител направлены на консервативный участок домена V3 поверхностного гликопротеина gp120. Домен V3 состоит из тримера гетеродимеров (trimer of heterodimers), сформированных двумя гликопротеинами — gp120 и gp41. Гликопротеин gp120 представляет собой высокогликозилированный белок, приблизительно половину массы которого составляют карбонгидраты, присоединенные к N-концу молекулы (Poignard P. et al., 2001). Анализ последовательностей различных изолятов ВИЧ позволил установить у gp120 переменные (V1-V5) и консервативные (C1-C5) регионы (рис. 7).

Консервативность отдельных доменов гликопротеина ВИЧ не имеет ничего общего с консервативным белком L1 ВНО, антитела к которому блокируют инвазию ортопоксвирусов в клетки (Su H. et al., 2005). Относительно консервативный сайт связывания глико-

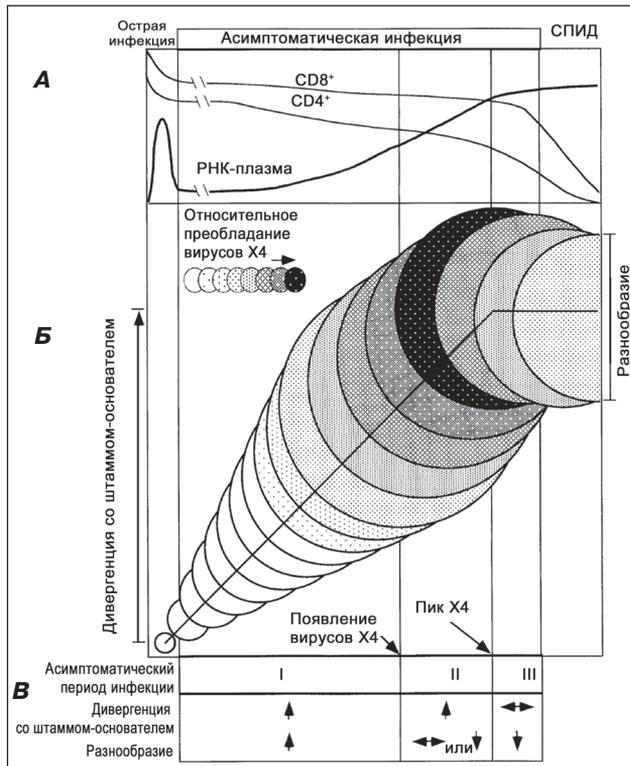


Рисунок 6. Схематическое изображение развития ВИЧ-инфекции у умеренных прогрессоров: А — клинические стадии ВИЧ-инфекции, динамика CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток и нагрузки вирусной РНК в плазме. Б — эволюция вирусных последовательностей в пределах асимптоматического периода ВИЧ-инфекции. Диаметры кругов приблизительно соответствуют разнообразию (diversity) вирусной популяции от сероконверсии (первый круг). Вертикальное смещение кругов показывает степень дивергенции вирусной популяции (divergence) и предкового штамма (founder strain). Затенения соответствуют пропорции вирусной популяции, представленной Х4-генотипом. Вертикальные линии (начиная с левой стороны схемы) соответствуют: окончанию стадии острой инфекции; пику вирусного разнообразия; стабилизации дивергенции от предкового штамма; развитию СПИДа. В — характерные изменения вирусной эволюции во время асимптоматического периода ВИЧ-инфекции, разделенные на три фазы (I–III). В начале поздней фазы дивергенции (роста разнообразия) количество Х4-вариантов ВИЧ начинает снижаться. Эта фаза проявляется нарушением гомеостаза Т-клеток. Количество CD4⁺ Т-клеток снижается до уровня < 200 клеток/мм³, появляются симптомы выраженного поражения клеточной системы иммунитета, болезнь переходит в стадию СПИДа. Теперь разнообразие вариантов вируса идет на убыль, так как иммунная система истощена и уже не способна раскручивать маховик его эволюции (Shankarappa R. et al., 1999)

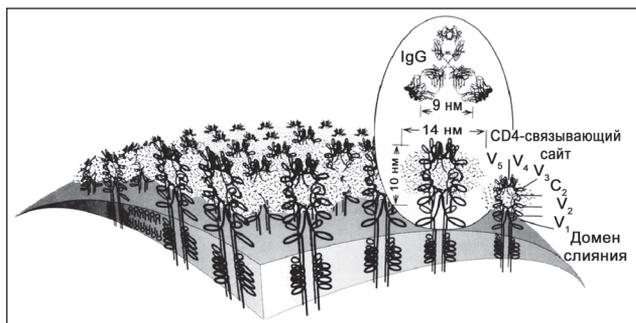


Рисунок 7. Топография поверхности вириона ВИЧ-1. Оболочечные гликопротеины (gp120/gp41) — изображены как тетрамерные олигомеры. Карбонгидратный комплекс, включающий преимущественно олигоманнозу, изображен в виде облака вокруг гликопротеина. Показано антитело IgG. Оно не может взаимодействовать с gp120/gp41, потому что гликопротеин экранирован карбонгидратным комплексом. В то же время сайт связывания с рецептором CD4 Т-лимфоцитов остается открытым (Naga P.L. et al., 1991)

протеина ВИЧ с рецептором клетки CD4 «заглублен» и малодоступен для антител. А консервативный корцепторный сайт является наиболее недоступным для антител на мономерном gp120 (Zwick M.B. et al., 2004).

Казалось бы, шанс для разработчиков ВИЧ-вакцин дает консервативный участок домена V3 gp120. Его консервативность обусловлена ролью в процессе проникновения ВИЧ в клетку. Корцепторы CCR5 и CXCR4 посредством V3-домена gp120 катализируют слияние вируса с мембраной клетки-мишени (Berger E.A. et al., 1999). Но с иммунологической точки зрения он оказался более сложным явлением, чем простой линейный эпитоп с такой же аминокислотной последовательностью или консервативный белок L1 ВНО. Оказалось, что домен представляет собой «шарнир», у которого консервативный участок V3 может оставаться неизменным в ходе инфекционного процесса, но конформация самого домена многократно меняется из-за большого количества замен аминокислот молекулы gp120 как впереди, так и позади консервативного участка. В результате «поворачивания шарнира» валентность его взаимодействия со специфическим антителом снижается (Wei X. et al., 2003). Скорость появления как ВИЧ-нейтрализующих антител, так и избегающих их вирусов сильно варьирует у разных лиц, сам же цикл многократно повторяется на протяжении жизни ВИЧ-инфицированного и больного СПИДом (Frost S. et al., 2005). Данный феномен нейтрализационной резистентности известен уже не менее 30 лет и характерен для инфекционных процессов, в которых участвуют ретровирусы. Ранее был описан для близкородственных ВИЧ ретровирусов — вируса кошачьей лейкемии, вызывающего лейкемию у кошек (Nicolaisen-Strouss K. et al., 1987), и вируса висны, поражающего ЦНС овец (Stanley J.S., 1987).

Но может быть, тот относительно короткий период бессимптомного течения ВИЧ-инфекции, когда консервативный участок V3 доступен для нейтрали-

зующих антител, станет решающим для блокирования ВИЧ-инфекции, если, например, путем добавления к вакцине иммуномодуляторов увеличить их количество? Это действительно прогрессивная идея, имеющаяся во всех учебниках по иммунологии, ее приверженца никто не заподозрит в ненаучности или в отсутствии здравого смысла. Такие антитела к различным белкам ВИЧ у мышей и добровольцев можно получать годами за счет денег налогоплательщиков и в иммуноблоте доказывать их специфическое взаимодействие с каким-либо белком ВИЧ, выдавая эти эксперименты за «создание и испытание кандидатных вакцин против ВИЧ/СПИДа» (например, см. работу Сидоровича И.Г. с соавт., 2010).

Но на пути реализации и этой «прогрессивной идеи» есть препятствие — блокирования ВИЧ-инфекции нейтрализующими антителами в условиях *in vivo* не происходит и не может происходить в принципе. Их нейтрализующее действие проявляется феноменом антителозависимого усиления инфекции (ADE). Суть феномена заключается в следующем. Фагоцитирующие клетки экспрессируют на своей поверхности Fc-рецептор (FcR), предназначенный для взаимодействия с Fc-областью иммуноглобулина G (Tirado S.M., Yoon K.S., 2003). Fc-область вирусспецифических антител взаимодействует с Fc-рецептором и/или рецепторами комплемента на поверхности фагоцитирующих клеток, стимулируя поглощение этими клетками интактного вируса, т.е. антитела образуют мост между вирусом и Fc-рецептором (рецепторами факторов комплемента) на поверхности фагоцитирующей клетки, облегчая ему взаимодействие со специфическим рецептором. Феномен наблюдается в двух вариантах: а) комплемент-опосредованное антителозависимое усиление инфекции (complement-mediated ADE; C-ADE); б) не зависящее от комплемента и связанное с Fc-рецептором усиление инфекции (Fc-receptor-mediated ADE; FcR-ADE). У ВИЧ-инфицированных людей соблюдается определенная очередность проявления вариантов развития ADE. На ранней стадии инфекции феномен реализуется через V3-петлю gp120 (по типу FcR-ADE). По типу C-ADE феномен проявляется перед клиническим прогрессированием ВИЧ-инфекции, в его реализации задействован иммунодоминантный регион gp41 (Fust G., 1997; Thomas H.I. et al., 1996).

В результате совпадения обоих явлений — проявления ADE на ранней стадии инфекционного процесса и шарнирного строения консервативного участка V3-петли gp120 — возникает феномен «инфекционно-эволюционных качелей». В низких концентрациях нейтрализующие ВИЧ антитела усиливают инфицированность фагоцитирующих клеток. Когда их количество достигает какого-то порога, «шарнир поворачивается», и валентность антител по отношению к консервативному участку V3-петли gp120 снижается, но при этом формируется новый консервативный эпитоп, в отношении которого иммунная система немедленно начинает вырабатывать новые нейтрализующие антитела, те, в свою очередь, вызывают феномен ADE.

Цикл повторяется, клеточный тропизм ВИЧ, его антигенные свойства и вирулентность меняются, запускается механизм дивергенции и роста разнообразия ВИЧ (рис. 6). P. Nara et al. (1991) считают, что этот механизм лежит в основе способности ВИЧ приобретать тропность то к макрофагам, то к В- и Т-клеткам.

Данная схема подтверждается клинической практикой. Zhang H. et al. (2005) обнаружили, что увеличение генетического разнообразия вируса субтипа С у детей зависит от антител с широким нейтрализующим действием. Чем выше титр таких антител, тем больше на данный момент времени вирусы различаются между собой.

На пути разработчиков вакцин стоит еще и феномен антигенного импринтинга или первичного антигенного греха (phenomenon of original antigenic sin, OAS). Суть феномена заключается в следующем. Отдельные карбонгидратные антигены, антигены со структурной и функциональной гомологией (в их числе иммунодоминантные регионы gp41 и gp120 ВИЧ) индуцируют мало отличающиеся иммунные ответы. Когда в процессе повторной антигенной стимуляции таким антигеном активизируются В-клетки памяти, «запомнившие» предыдущий антиген (например, введенный человеку в результате вакцинации), имеющий аналогичную структурную и функциональную гомологию, то выработка антител происходит в отношении предыдущего антигена, хотя реально иммунная система с ним не контактирует. Выработка же специфических антител к новому для иммунной системы антигену тормозится из-за подавления «наивных» В-клеток активизировавшихся В-клетками памяти. Как заметили Kim J.M. et al. (2009), в данном случае В-клетки памяти формируют «слепое пятно» (blind spot) иммунной системы.

Феномен показан: 1) при исследовании защитного действия анти-ВИЧ-вакцин (Nara P. et al., 1991); 2) при инфекционном процессе, вызванном ВИЧ (Muller S. et al., 1993). P. Nara et al. (1991) вышли на феномен OAS при ВИЧ-инфекции случайно. Первоначальной целью их экспериментов было расширение иммунного ответа на ВИЧ-вакцину на основе gp120 таким образом, чтобы нейтрализации антителами подвергались вирусы различного географического происхождения. Введя экспериментальным животным gp120, полученный из штамма ВИЧ-1 ПИВ, они исследовали кинетику, напряженность и продолжительность штаммоспецифического иммунного ответа. Через 175 сут. они начали вторую серию опытов по иммунизации животных gp120 штамма ВИЧ-1 RF, имеющего другое географическое происхождение. После примиряющей иммунизации (7–14 сут.) исследователи неожиданно для себя, так как они основывались «на представлениях о штаммоспецифическом гуморальном ответе на ВИЧ», обнаружили рост титров антител к gp120 штамма ПИВ. Проведенный этими авторами ретроспективный анализ научной литературы показал, что феномен OAS уже был описан для других ретровирусных инфекций, в частности вызываемых вирусом висны у овец (Narayan O. et al., 1978) и вирусом инфекционной анемии у лошадей (Kono Y. et al., 1971).

У ВИЧ-инфицированных пациентов феномен антигенного импринтинга проявляется олигоклональным характером выработки антител к ВИЧ. Одновременно происходит нарушение соотношения к/л типов легких цепей антител, поддерживающееся в течение многих лет независимо от скорости прогрессирования заболевания. Ограниченные (restricted) и при этом стабильно поддерживающиеся антительные ответы на антигены ВИЧ у таких пациентов представляют собой одну из причин невозможности выработки антител к ВИЧ-1, которые бы эффективно связывали сероварианты вируса, образовавшиеся в ходе персистирующего инфекционного процесса (Muller S. et al., 1993).

Комплемент. В соответствии с представлениями о роли иммунной системы в защите макроорганизма от патогенных микроорганизмов, сложившимися в начале XX в. и до сегодняшнего дня переписываемыми из учебника в учебник, комплемент должен контролировать ВИЧ-инфекцию, как и любую другую. Тем более что процесс развивается медленно, не сопровождается симптомами шока (как, например, это происходит при натуральной оспе или чуме). Но и комплемент при ВИЧ-инфекции ведет себя «не так». Плазма крови человека усиливает инфекционность ВИЧ в отношении мононуклеарных клеток и моноцит-производных макрофагов почти в 30 раз (Wu S. et al., 1995). В более детальных исследованиях установлено непосредственное связывание С1-домена gp120 ВИЧ с фактором Н комплемента (негативный регулятор активности комплемента, синтезируется макрофагом) и увеличение формирования синтиция CD4-зависимым образом (Pinter C. et al., 1995).

Приведенные данные показывают, что иммунная система человека не воспринимает ВИЧ как нечто для нее чужое и не вступает в борьбу с ним, что действительно противоречит общепринятым взглядам на функционирование иммунной системы, однако это противоречие исчезает, если учитывать роль самих ретровирусов в ее эволюции. Но давайте посмотрим еще и на то, как функционируют так называемые антиретровирусные системы человека.

Антиретровирусные системы человека

Таких систем как минимум две: AID/APOBEC и TRIM5-альфа. Они самостоятельны и не зависят ни друг от друга, ни от иммунной системы человека. Ген APOBEC/3G (apolipoprotein B mRNA-editing enzyme, catalytic polypeptide-like 3G) кодирует белок, который упаковывается в ретровирусные частицы, где дезаминирует цитозин на урацил в минус цепи вирусной ДНК в процессе обратной транскрипции. В результате чего в плюс цепи кДНК гуанозин заменяется аденином и репликация ВИЧ останавливается (Wahl S. et al., 2006; Cullen B.G., 2006).

TRIM5-альфа (tripartite interaction motif5-альфа) является тримерным белком и взаимодействует с гексамерным капсидом вируса через пролиновые пептидные группы, находящиеся в cis-конформации. Формирование комплекса «вирус-TRIM5-альфа» блокирует этап «раздевания» вируса и перенос его нуклеиновой

кислоты в ядро клетки. Инфекция блокируется еще до обратной транскрипции вирусной РНК.

На первый взгляд, существование таких систем в Т-клетках-хелперах и в макрофагах понятно, оно предполагает наличие у них защиты от ретровирусов. Но от каких? Белок, кодируемый локусом генов APOBEC3G, работает только с ВИЧ, утратившим ген белка Vif (фактор инфекционности вируса), и не влияет на продукцию вируса с полноценным Vif (Wahl S. et al., 2006; Cullen B.G., 2006). Следовательно, его основная функция заключается в устранении не всех ВИЧ, а только тех, которые не могут распространяться по популяциям человека. А TRIM5-альфа отсекает от ядра клетки человека не ВИЧ-1, а чужие для него ретровирусы, например SIV и ВИЧ-2 (Li X. et al., 2007; Kaiser S.M. et al., 2007).

Обе системы можно рассматривать не столько как антиретровирусные, сколько как фильтры, отделяющие «свои» ретровирусы (т.е., ВИЧ-1 и, возможно, другие, еще нам неизвестные) от каких-то других, присутствие которых в геноме современного вида человека не предусмотрено эволюционным процессом задолго до его появления.

Почему так работают антиретровирусные системы человека? Причина, скорее всего, та же, что заставляет иммунную систему человека участвовать в размножении и распространении ВИЧ: эти системы созданы самими ретровирусами и предполагают существование каких-то механизмов конкуренции между ретровирусами за геном хозяина. Остатки ретровирусов с повторяющимися элементами (главным образом, LTR из ERV класса I) в сумме составляют до 19 % полного локуса APOBEC3 человека. Наиболее интенсивно они представлены в регионах, фланкирующих APOBEC3G и APOBEC3H (Conticello S.G. et al., 2005).

Показательна эволюционная история TRIM5-альфа. Она изучена лучше, чем APOBEC3. По данным S.M. Kaiser et al. (2007), современный вариант этого белка унаследован человеком от какого-то его эволюционного предка, подвергнувшегося селективному давлению со стороны ретровируса PtERV1 не позднее 3–4 млн лет назад и представлявшего угрозу для австралопитеков. Эпизоотии, вызванные ретровирусом PtERV1, привели к отбору человекообразных приматов — носителей гена белка TRIM5-альфа, у которого в 332-й позиции находилась аминокислота аргинин. У более ранних предков человекообразных в этой позиции находилась аминокислота глутамин. Это предковое состояние сохранилось у гиббонов, орангутанов и горилл. Поэтому TRIM5-альфа человека эффективен против PtERV1, но бессилен против ВИЧ. В геномах шимпанзе и гориллы сохранились остатки провируса PtERV1. В геноме человека эндогенного варианта этого ретровируса нет. Возможно, селективное давление ВИЧ на популяцию людей в отдаленной перспективе и приведет к отбору каких-то человеческих линий с TRIM5-альфа предкового типа, как это предполагают S.M. Kaiser et al. (2007), но цену, которую заплатит наш вид за такую «эволюцию», трудно даже представить. Можно утверждать, что PtERV1 предопределил судьбу

вида *H.sapiens* еще 3–4 млн лет назад, т.е. тогда, когда еще самого вида не было (!).

Сравнение инфекционных и эпидемических процессов, вызванных вирусом натуральной оспы и вирусом иммунодефицита человека

Оба инфекционных процесса сопровождаются диссеминацией вируса фагоцитирующими клетками по органам и тканям с выбросом молекул межклеточного общения (хемокинов и лимфокинов) в количествах, значительно превышающих физиологическую норму, и, соответственно, проявляющейся развитием патологических реакций (т.е. болезни). Но для инфекционного процесса, вызванного ВНО, его продолжительность лимитируется Т- и В-клеточными составляющими иммунной системы хозяина. При рассмотрении инфекционного процесса данного типа речь идет не о конкретном количестве суток, в течение которых начинается и прекращается инфекционный процесс, а о способности клеточной и гуморальной иммунной системы его контролировать. Для инфекционной болезни, развивающейся вследствие инфекционного процесса, лимитируемого клеточной и гуморальной иммунной системой, характерны следующие периоды: инкубационный, продромальный, нарастания симптомов, разгара болезни, угасания клинических проявлений болезни, выздоровления (реконвалесценции) с формированием стерильного иммунитета. Поэтому такие инфекционные процессы целесообразно назвать *циклическими инфекционными процессами*. Как правило, они представляют собой *монопроцессы*, т.е. вызываются одним микроорганизмом. Эпидемии, вызываемые микроорганизмами, использующими такую стратегию (стратегия первого типа), обычно прекращаются из-за формирования иммунной прослойки среди населения, угасания активности природного очага или в результате противоэпидемических мероприятий, направленных на разрыв эпидемической цепи. Они и есть те эпидемии, на борьбу с которыми направлены современные противоэпидемические мероприятия.

Ответы иммунной системы человека на ВНО и ВИЧ эффективны, но прямо противоположны по содержанию. В отличие от ВНО пролиферация ВИЧ не контролируется Т- и В-клеточными составляющими иммунной системы. Наоборот, иммунная система помогает вирусу расширить свой ареал за счет фагоцитирующих клеток. Вызываемый таким паразитом инфекционный процесс не блокируется Т- и В-клеточными составляющими иммунной системы. Поэтому он не носит циклического характера, не предполагает периода угасания клинических проявлений болезни и выздоровления больного (реконвалесценции). Передача паразита между хозяевами происходит растянутым во времени, но всегда реализуемым путем — половым, без которого вид не может размножаться. Такая стратегия (стратегия второго типа) дает преимущества паразиту среди особей малочисленных популяций хозяев, обитающих на обширных территориях.

По мере развития ВИЧ-инфекции фагоцитирующие клетки, утратившие контроль со стороны Т- и В-клеточных составляющих иммунной системы, начинают играть в инфекционном процессе ту же роль «мусорщиков», которую они играли у первых многоклеточных животных, что проявляется множеством вялых инфекционных процессов, называемых СПИД-ассоциируемыми. Взаимодействие вызывающих их возбудителей между собой, с ВИЧ и клетками иммунной системы носит специфический характер, прослеживаемый по крайней мере на надклеточном, клеточном и генетическом уровнях.

Как пример *надклеточного* специфического взаимодействия можно привести участие белка SP-A в развитии туберкулеза. Присутствующий в бронхоальвеолярной жидкости ВИЧ-инфицированных людей, он усиливает прикрепление *M. tuberculosis* к альвеолярным макрофагам (Downing J.P. et al., 1995).

Клеточное специфическое взаимодействие иллюстрируется следующими примерами: CDKN1A/p21 — классический ингибитор G1-фазы клеточного цикла индуцируется как ВИЧ, так и микобактериями, но одновременно он является стимулятором жизненного цикла и ВИЧ, и микобактерий в макрофагальной клетке (Vazquez N. et al., 2005); индукция *M. avium* основного транскрипционного активатора воспалительных цитокинов, NF-κB, ведет к увеличению экспрессии CCR5 и цитокинов, стимулирующих репликацию ВИЧ (Wahl S.M. et al., 2000; Wahl S. et al., 2003; Vazquez N. et al., 2005); экспрессия генов ВИЧ, регулируемая посредством LTR, может быть трансактивирована регуляторными генами многих ДНК-вирусов; они же способны повысить чувствительность к ВИЧ у CD8+ Т-клеток и НК-клеток, переключить тропность ВИЧ с корцептора CCR5 на корцептор CXCR4 (Urnovitz H.V., Murphy W.H., 1996; Lusso P. et al., 2007).

Очень сложны взаимоотношения между эндогенными и экзогенными ретровирусами *на уровне генома*. Эндогенные ретровирусы и ретроэлементы участвуют в комплементации нарушенных функций экзогенных ретровирусов. Отдельные HERV-K имеют транскрипционно активные открытые рамки считывания и кодируют собственную протеазу, идентичную протеазе ВИЧ. Протеаза HERV-K может комплементировать функцию протеазы ВИЧ у ВИЧ-инфицированных пациентов, подвергнутых лечению ингибиторами протеаз, и тем самым значительно снизить эффективность таких препаратов (Padow M. et al., 2000). Экзогенные ретровирусы активизируют эндогенные ретровирусы и ретроэлементы. J.J. Goedert et al. (1999) показали усиление экспрессии генов эндогенного ретровируса K10 (HERV-K10) у ВИЧ-инфицированных людей и больных СПИДом и, соответственно, повышение риска развития у них тестикулярного рака (testicular cancer). ВИЧ индуцирует появление вирусных частиц HERV-K(HML-2) в сыворотке человека (Contreras-Galindo R. et al., 2006, 2007).

Следовательно, инфекционный процесс, вызванный ВИЧ, является многокомпонентным. Его сложность нарастает по мере ослабления контроля

над фагоцитирующими клетками со стороны Т- и В-составляющих иммунной системы. Чтобы понятию отделить такие процессы от инфекционных процессов, контролируемых Т- и В-составляющими иммунной системы, целесообразно ввести термин *«многокомпонентный нециклический инфекционный процесс»*.

В табл. 3 представлен краткий сравнительный анализ биологических свойств ВНО и ВИЧ, показывающий, что проблема ВИЧ/СПИД-пандемии имеет принципиально иной характер, чем эпидемии периода «до ВИЧ», и читателю целесообразно самому себе задать вопрос: можем ли мы бороться с ВИЧ/СПИД-пандемией по лекалам, разработанным для борьбы с принципиально иными инфекциями?

Применимость опыта борьбы с натуральной оспой в борьбе с пандемией ВИЧ/СПИДа. При всем обилии лжи, окружающей анти-ВИЧ-мероприятия, самой удручающей является ложь о роли вакцинации в ликвидации натуральной оспы. Удручающей эта ложь является потому, что легко опровергается путем обращения к документам ВОЗ начала 1980-х гг., причем сами эти документы есть в медицинских библиотеках¹.

Фактически вся стратегия Программы ликвидации натуральной оспы в глобальном масштабе, провозглашенной ВОЗ в 1959 г., на ее первом этапе сводилась к массовой вакцинации населения. Но в реальных условиях ликвидации оспы в развивающихся странах использование только массовых прививок оказалось недостаточным. Например, начиная с 1962 г. кампания массовой вакцинации в Индии не привела к сколько-нибудь заметному снижению заболеваемости оспой к 1967 г. Наоборот, через пять лет после начала национальной кампании по ликвидации оспы в 1962 г. число регистрируемых случаев заболевания в Индии было больше, чем за любой год после 1958 г. В Индонезии на острове Ява, где охват вакцинацией населения превышал 90 %, продолжалась трансмиссия оспы (Глобальная ликвидация..., 1980; Маренникова С.С., Щелкунов С.Н., 1998).

На заседании научной группы по ликвидации оспы (октябрь 1967 г.) эксперты рассмотрели ход выполнения как отдельных национальных программ, так и программы в целом с обращением особого внимания на факторы, оказывающие отрицательное влияние на ее реализацию. Наиболее существенным было то, что эта научная группа впервые подчеркнула важное значение эпидемиологического надзора. Эпиднадзор стал основным компонентом второго этапа программы во всех ее фазах. Проведение систематической вакцинации населения стало рассматриваться как поддерживающая мера. Опыт ряда стран Западной Африки показал, что введение системы активного эпиднадзора позволяет быстро выявлять вспышки оспы и проводить эффективные меры по их ограничению и подав-

¹ Например, в Центральной научной медицинской библиотеке Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова имеется документ ВОЗ «Глобальная ликвидация оспы. Заключительный доклад Глобальной комиссии по удостоверению ликвидации оспы» (1980). Его шифр: ООН 19/26.

Таблица 3. Принципиальные отличия биологических свойств ВНО и ВИЧ

Свойства	ВНО	ВИЧ
Таксономия	Семейство <i>Poxviridae</i>	Семейство <i>Retroviridae</i>
Механизм проникновения в организм человека	Воздушно-капельный путь	Половой, от матери к плоду и через инфицированную кровь
Репликация на начальном этапе инфекционного процесса (первичная виремия)	Преимущественно в моноцитах/макрофагах	Преимущественно в фагоцитирующих клетках (макрофаги, моноциты, дендритные клетки) и Т-хелперах
Течение инфекционного процесса	Циклический монопроцесс	Многокомпонентный нециклический процесс
Развитие стерильного иммунитета	Возможно	Невозможно
Т- и В-клеточные ответы	Сохранены	Нарушены
Взаимоотношения с фагоцитирующими клетками	Паразитические	Преимущественно симбиотические
Основная антигенная детерминанта	Консервативный белок L1. Необходим для сборки вириона, поэтому не подвергается конформационным изменениям	Консервативный домен V3 гликопротеина gp120. Относится к структурам, связывающимся с рецепторами на поверхности макрофагов и Т-хелперов, подвержен конформационным изменениям
Роль в инфекционном процессе антител к основным антигенным детерминантам	Блокируют инфекционный процесс	Усиливают инфекционный процесс
Феномен антителозависимого усиления инфекции	Не наблюдается	Наблюдается
Феномен первичного антигенного греха	Не наблюдается	Наблюдается
Феномен инфекционно-эволюционных качелей	Не наблюдается	Наблюдается
Феномен молчащей педиатрической инфекции	Не наблюдается	Наблюдается
Роль комплемента в инфекционном процессе	Блокирует инфекционный процесс	Усиливает инфекционный процесс
Наличие в геноме человека подобных структур	Нет	Не менее 42 % генома составляют эндогенные ретрозлементы
Взаимодействие с системой АРОВЕС макрофагов и Т-хелперов	Нет	Система поддерживает варианты вируса с интактным геном <i>vif</i> (вирулентности)

лению с помощью экстренной вакцинации населения этих районов. Новая для программы система оказалась более эффективной для прерывания трансмиссии оспы, чем поголовная вакцинация, даже в тех случаях, когда было вакцинировано менее половины населения на данной территории. С учетом этих данных Комитет экспертов определил эпиднадзор как краеугольный камень стратегии ликвидации оспы (Глобальная ликвидация..., 1980; Хендерсон Д.А., 1980; Маренникова С.С., Щелкунов С.Н., 1998).

Помимо переоценки роли эпиднадзора, сделанной научной группой в 1967 г. и Комитетом экспертов по ликвидации оспы в 1972 г., чрезвычайное значение имели рекомендация о необходимости введения оценки и контроля каждого компонента программы и развитие службы регистрации и оповещения о случаях заболевания. Именно контроль за результатами проведенной работы обеспечил реальную базу для принятия

правильных решений. Через год, в декабре 1979 г., Глобальная комиссия по удостоверению ликвидации оспы пришла к выводу об успешном завершении программы в глобальном масштабе (Глобальная ликвидация..., 1980; Хендерсон Д.А., 1980; Маренникова С.С., Щелкунов С.Н., 1998).

Теперь давайте посмотрим, что на практике означает перенос этого опыта на борьбу с ВИЧ-пандемией. Возможно ли это в принципе? Сначала придется многократно исследовать сложными иммунологическими и молекулярно-биологическими методами (а не только путем осмотра санитаром кожных покровов) население каждого города или деревни на носительство ВИЧ. Затем выявленных ВИЧ-инфицированных жителей изолировать до конца их жизни (а не на 5–10 сут., как это делали в очагах натуральной оспы в Индии), и только потом оставшееся население многократно вакцинировать ВИЧ-вакциной, если

такая вдруг будет создана. Можно ли «изъять» почти 50 млн ВИЧ-инфицированных людей из эпидемических цепочек? Нет. Тогда зачем «пускать пыль в глаза» бесконечными разговорами типа: «Вот создадим ВИЧ-вакцину и покончим с ВИЧ, как с натуральной оспой»? Не покончим! Не покончим с ВИЧ/СПИД-пандемией и путем ее тщательного замалчивания, как это имеет место в настоящее время.

Результаты последних экспериментов, проведенных на людях фирмой Merck в Южной Африке при изучении протективного эффекта ВИЧ-вакцины, предсказуемо катастрофичны. Из 741 вакцинированного добровольца 24 впоследствии инфицировались ВИЧ. В другой группе добровольцев, получивших плацебо, 21 из 762 участников также были инфицированы. Эксперимент, по результатам больше похожий на преступление, был досрочно прекращен². Исследователи из Merck предпочли не интересоваться тем, сколько ВИЧ-инфицированных будет в обеих группах через три, пять и более лет. Их не заинтересовало сравнение данных, как быстро болезнь переходит в стадию СПИДа у вакцинированных и невакцинированных. Как будто, прекратив эксперимент на бумаге, можно прекратить развитие антигенного импринтинга и антителозависимого усиления инфекции в случае контакта иммунной системы вакцинированного ВИЧ-вакциной африканца с ВИЧ.

В исследованиях ВИЧ-вакцин на людях есть моральный аспект, которым пренебрегают отечественные исследователи. Ведь феномен антителозависимого усиления инфекции при заражении ВИЧ открыт еще в 1988 г., а феномен антигенного импринтинга — в 1991 г. Следовательно, исход этих «экспериментов» 1990-х гг. был ясен. Их опасность для вакцинированных добровольцев тогда же совсем нетрудно было спрогнозировать. Но «разработчики» ВИЧ-вакцин 25 лет обманывают и налогоплательщиков, за счет которых идет их якобы разработка, и людей, согласившихся участвовать в таких экспериментах. К тому же потеряно время. Вместо того чтобы разрабатывать противоэпидемические мероприятия, исходя из реалий эпидемиологии и иммунологии ВИЧ/СПИД-пандемии, эти годы впустую потрачены на ожидание спасительной вакцины. Последствия катастрофичны. Если в 1994 г. в России было зарегистрировано 887 случаев ВИЧ-инфекции, то в конце 2013 г. ВИЧ обнаружен уже у 799 тыс. россиян. Нет никаких признаков прекращения ВИЧ/СПИД-пандемии. Каких-либо идей, кроме «создадим вакцину и покончим со СПИДом, как с натуральной оспой», тоже нет. Дальше-то что?

Отдаленные последствия применения антиретровирусных препаратов у ВИЧ-положительных беременных женщин для профилактики ВИЧ-инфекции у детей. Оптимизм в медицинских работников вселяла возможность рождения ВИЧ-негативных детей от ВИЧ-инфицированных матерей, получающих высокоактивную антиретровирусную терапию (ВААРТ). Однако в более

отдаленной перспективе этот способ профилактики ВИЧ-инфекции может создать новые проблемы для медицинской науки, первая из них заключается в ухудшении жизнеспособности родившихся детей; вторая — в трудно прогнозируемых эволюционных последствиях ВААРТ для человека как биологического вида.

В последние годы получены данные, свидетельствующие о том, что ребенок, родившийся от ВИЧ-инфицированной матери, получавшей ВААРТ, рождается с угнетенной иммунной системой, реагирующей на вакцинацию так же, как и у ребенка с ВИЧ-инфекцией на ранней ее стадии. Такие дети на пике вакцинального ответа слабее реагируют на дифтерийный анатоксин и коклюшный компонент АКДС-вакцины. У них синтезируется меньше антител изотипа IgG и всех его субклассов, а также IgA, но повышена продукция IgM. Их иммунный ответ отличается избыточной несбалансированной экспансией CD4+ Т- и $\gamma\delta$ Т-клеток (характерно для ранней стадии ВИЧ-инфекции). Они слабее формируют к анатоксинам гиперчувствительность как замедленного (ГЗТ), так и немедленного (ГНТ) типа. (Кузьмина М.Н. с соавт., 2010; Мац А.Н., 2013) Также установлено, что смертность среди таких детей в постнеонатальном периоде в 5,83 раза выше, чем у здоровых детей. У них имеют место снижение антропометрических показателей, задержка нервно-психического развития, хроническая белково-энергетическая недостаточность, анемия и угнетение иммунной системы с неясным механизмом развития (Котова Н.В., 2008).

На то, что рост количества детей, имеющих иммунологическую несостоятельность, связанную с внутриутробным экспонированием к ВИЧ/ВААРТ, представляет собой новую педиатрическую проблему и опасно недооценивать ее влияние на состояние общественного здравоохранения в будущем, первыми обратили внимание И.В. Богдельников с соавт. (2014). Они описали случай летальной респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) у ребенка, рожденного от ВИЧ-положительной матери, но не имеющего доказанной ВИЧ-инфекции. По их данным, иммунодефицитное состояние у ребенка развилось задолго до ОРВИ и без внешних провоцирующих условий. Результаты патологоанатомического и патогистологического исследования соответствовали картине ранней стадии ВИЧ-инфекции. Авторами высказано предположение, что не только ВААРТ влияет на функционирование иммунной системы ребенка, в ее подавлении возможно участие активизировавшихся эндогенных ретровирусов. Десятки тысяч детей, рожденных ВИЧ-положительными матерями, получавшими ВААРТ, не являются ВИЧ-инфицированными по тем критериям, которые сегодня приняты (!), но их нельзя считать и здоровыми. Такие дети длительное время должны быть под наблюдением в группе риска до достижения ими взрослого возраста. Для них должны быть разработаны отдельный календарь профилактических прививок и иммунокорректирующие мероприятия, учитывающие состояние их иммунной системы на момент вакцинации.

² Vaccination and Enrollment Are Discontinued in Phase II Trials of Merck's Investigational HIV Vaccine Candidate. News Release, 2007.

Эволюционную проблему представляют «молчащие педиатрические инфекции» (silent pediatric infections). По данным P. Vazquez et al. (2006), суть феномена заключается в обнаружении провирусной ДНК ВИЧ в мононуклеарных клетках крови серонегативных детей, родившихся от ВИЧ-инфицированных родителей три года назад и более. Эпидемиологическая опасность и масштабы распространения феномена неясны. Является ли такой тип течения ВИЧ-инфекции абортивным, или это проявление эндогенизации вируса, или еще что-то другое, станет окончательно ясно только через несколько десятилетий, когда удастся проследить наследование провирусной ДНК ВИЧ у следующих поколений людей.

Ретровирусная эволюция³

Так индикатором какого процесса является ВИЧ/СПИД-пандемия? Эволюционное прошлое иммунной системы многоклеточных организмов свидетельствует о закреплении за ней естественным отбором резервуарной роли по отношению к ретровирусам. Благодаря клеткам иммунной системы происходит размножение и накопление в популяции вида экзогенных ретровирусов до какой-то критической массы, которая позволяет некоторым из них эндогенизироваться в зародышевой линии отдельных особей инфицированного вида и в дальнейшем передаваться вертикально, меняя его эволюционную траекторию в течение миллионов лет. Этот процесс приобрел глобальный характер среди нашего вида под маской ВИЧ/СПИД-пандемии.

Приведенные выше данные показывают, что эндогенизация экзогенного ретровируса — событие чрезвычайно редкое, но возможное. Пока неизвестно, имело ли оно место во время современной ВИЧ/СПИД-пандемии. Если ретровирус становится частью генома вида, то вид считается прошедшим через эндогенизацию. Утрата функции одного гена не отключает другие структурные и регуляторные гены ретровируса. Эндогенные ретровирусы активны в геноме вида и его видов-потомков миллионы лет. Они передаются вертикально, инициируя наращивание генетического материала своими новыми копиями; усложняют геном нового хозяина образованием новых экзонов из интронов и/или увеличивая количество генов, подвергающихся альтернативному сплайсингу.

Одновременно с образованием новых генетических структур эндогенные ретровирусы генерируют образование в геноме вида других ретроэлементов, играющих уже самостоятельную эволюционную роль (ретротранспозоны, ретропозоны). Этот процесс целесообразно назвать ретровирусной эволюцией. Он создает варианты видов, подвидов, аллелей генов, из которых естественный отбор выбирает наиболее приспособленные к данной среде обитания, либо вид, получивший неадаптивный признак, приспособляется к жизни в той среде, где этот признак становится

³ Подробное обоснование в работах М.В. Супотницкого (2000, 2009, 2012, 2013).

нейтральным. Причем сами ретровирусы являются не только творцами этих вариантов, но и фактором естественного отбора.

Следовательно, процессы типа наблюдаемой нами сегодня ВИЧ/СПИД-пандемии составляют основной механизм прерывистой эволюции видов, с чередованием в ней длительных периодов стабильности, когда основные черты вида сохраняются неизменными, и коротких периодов быстрых изменений (в геологических масштабах времени), в ходе которых вид преобразуется: либо целиком превращается в другой вид, либо делится на новые виды, либо отпочковывает их от себя.

Для описания инерционности процесса ретровирусной эволюции мы не нашли подходящего понятия в доступной литературе, поэтому предлагаем сделать это через условный образ «маховика эволюции». Представим себе его как вращение огромного и тяжелого чугунового колеса, запущенного каким-то сильным внешним воздействием (в рассматриваемом примере — эндогенизацией экзогенных ретровирусов и пролиферацией по геному их эндогенных производных) и накопившего кинетическую энергию при ускорении (начавшиеся процессы усложнения генома). Воздействие прекратилось, но колесо (ретровирусная эволюция) продолжает вращаться, отдавая кинетическую энергию на сопротивление кинематической цепи (естественному отбору). Инерционность процесса ретровирусной эволюции приводит к созданию генетического задела на будущее вида (таксона), предопределяющего его дальнейшую эволюцию. Остановка «маховика эволюции» приводит к остановке эволюции вида (таксона) и к его персистентному существованию в узких экологических нишах до тех пор, пока они не будут заняты другими видами.

Выводы

1. Надо признать поражение в борьбе с ВИЧ/СПИД-пандемией и начать открытое и честное обсуждение его причин.

2. Через процессы, воспринимаемые нами в привычном для нас масштабе времени как ретровирусные эпизоотии и пандемии, в масштабе времени геологическом осуществляется механизм прерывистой эволюции видов. ВИЧ/СПИД-пандемия — часть работающего эволюционного механизма в таксоне приматов. Поэтому, кроме медицинской проблемы, она еще представляет собой фундаментальную проблему эволюционной биологии.

3. Для борьбы с ВИЧ/СПИД-пандемией не могут быть применены противоэпидемические мероприятия, предназначенные для противодействия самоограничивающимся циклическим моноэпидемиям и монопандемиям. Вызываемый ВИЧ инфекционный процесс многокомпонентен, не носит циклического характера, не предполагает периода угасания клинических проявлений болезни, выздоровления больного и обрыва эпидемических цепочек. ВИЧ формирует бесконечные эпидемические цепочки. Передача вируса между людьми происходит всегда реализуемым путем — половым, без которого вид не может размножаться. Такая пандемия

не имеет механизмов самоограничения и будет растянута во времени на весь период существования человечества, закончится она либо полным его инфицированием и гибелью, либо эндогенизацией ВИЧ в какой-то части современного вида человека с последующим изменением его эволюционной траектории.

4. Необходимо разработать стратегию борьбы с нециклическими многокомпонентными эпидемическими процессами. Ее разработка представляет собой уникальную и не имеющую аналогов в истории медицины задачу. Основные усилия в борьбе с пандемией ВИЧ/СПИДа необходимо перенести в плоскость борьбы за сохранение человека как биологического вида. Надо быть готовым к тому, что меры, которые могут сдерживать ВИЧ/СПИД-пандемию, должны планироваться на сотни лет вперед и исходить из особенностей этой пандемии, а не из интересов лиц, не желающих изменять свое поведение, и лукавых соображений политиков.

Список литературы

1. Аст Г. Альтернативный геном // *В мире науки*. — 2005. — № 7. — С. 37-43.
2. Бакулов И.А., Ведерников В.А., Семенихин А.Л. Эпизоотология с микробиологией. — М., 1997.
3. Богдельников И.В., Крюгер Е.А., Бобрышева А.В. с соавт. Появление новой педиатрической проблемы — неВИЧ-инфицированные дети, рожденные от ВИЧ-позитивных матерей, получавших антиретровирусные препараты во время беременности // *Биопрепараты*. — 2014. — № 1. — С. 23-30.
4. Воробьев А.А. Не подводя черты. — М., 2003.
5. Галактионов В.Г. Эволюционная иммунология. — М., 2005.
6. Глобальная ликвидация оспы. Заключительный доклад Глобальной комиссии по удостоверению ликвидации оспы. — Женева, декабрь 1979 г. — ВОЗ, Женева, 1980.
7. Котова Н.В. Состояние здоровья детей, рожденных ВИЧ-инфицированными женщинами, и протокол их медицинского наблюдения: Дис... д-ра мед. наук. — Одесса, 2008.
8. Кузьмина М.Н., Чепрасова Е.В., Свиридов В.В. с соавт. Попытка иммунокоррекции аффинолейкином нарушений ревакцинаторного ответа на АКДС у ВИЧ-негативных детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями после антиретровирусной химиопрофилактики // *Биопрепараты*. — 2010. — № 4. — С. 22-30.
9. Маренникова С.С., Шелкунов С.Н. Патогенные для человека ортопоксвирусы. — М., 1998.
10. Мац А.Н., Кузьмина М.Н., Чепрасова Е.В. Иммунизабельность ВИЧ-контактных детей и ее коррекция. — Saarbrücken: LAP Lambert Academic Publishing, 2013.
11. Сидорович И.Г., Бурменская О.В., Гасанов В.А. с соавт. Создание и испытание кандидатных вакцин против ВИЧ/СПИДа // *Рабочее совещание по рассмотрению итогов выполнения распоряжений Правительства Российской Федерации от 25 декабря 2007 г. № 1905-р. Сборник докладов и материалов. 17-19 ноября 2010 г., Новосибирск*. — Новосибирск, 2010. — С. 33-85.
12. Сунотницкий М.В. Чому ми не здолаємо ВІЛ/СНІД // *Інфекційні хвороби*. — 2012. — № 1 (67). — С. 88-96; № 2 (68). — С. 104-114.
13. Сунотницкий М.В. *Микроорганизмы, токсины и эпидемии*. — М., 2000, 2005.
14. Сунотницкий М.В. Почему мы зашли в тупик в противодействии ВИЧ/СПИД-пандемии // *Вірусні хвороби, ВІЛ-інфекція/СНІД. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю і пленуму Асоціації інфекціоністів України (3–4 жовтня 2013 року, м. Алушта)*. — Тернопіль, 2013. — С. 163-166.
15. Сунотницкий М.В. Предвидение Станислава Лема: что сказал и чего не сказал великий писатель о ВИЧ/СПИД-пандемии // *Новости медицины и фармации*. — 2013. — № 16(467), электронный ресурс: <http://www.mif-ua.com/archive/article/36938>.
16. Сунотницкий М.В. *Эволюционная патология*. — М., 2009.
17. Хендерсон Д.А. Победа всего человечества // *Здоровье мира*. — 1980, май. — С. 3-5.
18. Bannert N., Kurth R. Retroelements and the human genome: New perspectives on an old relation // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 2004. — Vol. 101, Suppl. 2. — P. 14572-14579.
19. Barré-Sinoussi F., Chermann J.C., Rey F. et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS) // *Science*. — 1983. — Vol. 220, № 4599. — P. 868-871.
20. Belshaw R., Katzourakis A., Pacees J. et al. High copy number in human endogenous retrovirus families is associated with copying mechanisms in addition to reinfection // *Mol. Biol. Evol.* — 2005. — Vol. 22, № 4. — P. 814-817.
21. Berger E.A., Murphy P.M., Farber J.M. Chemokine receptors as HIV-1 coreceptors: roles in viral entry, tropism, and disease // *Annu. Rev. Immunol.* — 1999. — Vol. 17. — P. 657-700.
22. Buzdin A. Human-specific endogenous retroviruses // *Expert Rev. Vaccines*. — 2008. — Vol. 7. — P. 1405-1417.
23. Conticello S.G., Thomas C., Petersen-Mahrt S. Evolution of the AID/APOBEC family of polynucleotide (Deoxy)cytidine deaminases // *Mol. Biol. Evol.* — 2005. — Vol. 22, № 2. — P. 367-377.
24. Contreras-Galindo R., Kaplan M.H., Markovitz D.M. et al. Detection of HERV-K(HML-2) viral RNA in plasma of HIV type 1-infected individuals // *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. — 2006 — Vol. 22, № 10. — P. 979-984.
25. Contreras-Galindo R., Lopes P., Veles R. et al. HIV-1 infection increases expression of human endogenous retroviruses type K (HERV-K) in vitro // *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. — 2007. — Vol. 23, № 1. — P. 116-122.
26. Costas J., Naverira H. Evolutionary history of the human endogenous retrovirus family ERV9 // *Mol. Biol. Evol.* — 2000. — Vol. 17, № 2. — P. 320-330.
27. Cullen B.G. Role and mechanism of action of the APOBEC3 family of antiretroviral resistance factors // *J. Virol.* — 2006. — Vol. 80, № 3. — P. 1067-1076.
28. de Parseval N., Heidmann T. Human endogenous retroviruses: from infectious elements to human genes // *Cytogenet Genome Res.* — 2005. — Vol. 110. — P. 318-332.
29. Deininger P., Batzer M. Mammalian retroelements // *Genome Res.* — 2002. — Vol. 12. — P. 1455-1465.
30. Downing J.F., Pasula R., Wright J. et al. Surfactant protein a promotes attachment of *Mycobacterium tuberculosis* to alveolar macrophages during infection with human immunodeficiency

- virus // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* — 1995. — Vol. 92, № 11. — P. 4848-4852.
31. Dunlap K., Palmarini M., Varela M. et al. Endogenous retroviruses regulate perimplantation placental growth and differentiation // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2006. — Vol. 103, № 39. — P. 14390-14395.
32. Frost S., Wrin T., Smith D. M. et al. Neutralizing antibody responses drive the evolution of human immunodeficiency virus type 1 envelope during recent HIV infection // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2005. — Vol. 102, № 51. — P. 18514-18519.
33. Furano A.V. The biological properties and evolutionary dynamics of mammalian LINE-1 retrotransposons // *Prog. Nucleic. Acids. Res. Mol. Biol.* — 2000. — Vol. 64. — P. 255-294.
34. Fust G. Enhancing antibodies in HIV infection // *Parasitol.* — 1997. — Vol. 115. — P. 127-140.
35. Gallo R.C., Salahuddin S.Z., Popovic M. et al. Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk for AIDS // *Science.* — 1984. — Vol. 224, № 4648. — P. 500-503.
36. Goedert J.J., Sauter M., Jacobson L.P. et al. High prevalence of antibodies against HERV-K10 in patients with testicular cancer but not with AIDS // *Canc. Epidemiol., Biomark. & Prevent.* — 1999. — Vol. 8. — P. 293-296.
37. Greenwood A.D., Stengel A., Eerle V. et al. The distribution of pol containing human endogenous retroviruses in non-human primates // *Virology.* — 2005. — Vol. 334. — P. 203-213.
38. Han K., Sen S., Wang J. et al. Genomic rearrangements by LINE-1 insertion-mediated deletion in the human and chimpanzee lineages // *Nucleic. Acids. Research.* — 2005. — Vol. 33, № 13. — P. 4040-4052.
39. Hughes J.F., Coffin J.M. Human endogenous retroviral elements as indicators of ectopic recombination events in the primate genome // *Genetics.* — 2005. — September 12.
40. Kaiser S.M., Malik H.S., Emerman M. Restriction of an extinct retrovirus by the human TRIM5xZI2OaXwo4C5MptyHQ945; antiviral protein // *Science.* — 2007. — Vol. 316. — P. 1756-1758.
41. Khodosevich K., Lebedev Y., Sverdlov E. Endogenous retroviruses and human evolution // *Comp. Funct. Genom.* — 2002. — Vol. 3. — P. 494-498.
42. Kim J.H., Skountzou I., Compans R. et al. Original antigenic sin responses to influenza viruses // *J. Immunol.* — 2009. — Vol. 183. — P. 3294-3301.
43. Klein J., Nicolaidis N. The descent of the antibody-based immune system by gradual evolution // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2005. — Vol. 102, № 1. — P. 169-174.
44. Kono Y., Kobayashi K., Fukunaga Y. Serological comparison among various strains of equine infectious anemia virus // *Arch. Gesamte Virusforsch.* — 1971. — Vol. 34. — P. 202-208.
45. Li X., Gold B., O'Huigin C. et al. Unique features of TRIM5alpha among closely related human TRIM family members // *Virology.* — 2007. — Vol. 360, № 2. — P. 419-33.
46. Lopez-Sanchez P., Costas J., Naveira H. Paleogenomic record of the extinction of human endogenous retrovirus ERV9 // *J. Virol.* — 2005. — Vol. 79, № 11. — P. 6997-7004.
47. Lusso P., Crowley R.W., Malnati M.S. et al. Human herpesvirus 6A accelerates AIDS progression in macaques // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2007. — Vol. 104, № 12. — P. 5067-5072.
48. McBurney S., Ross T. Viral sequence diversity: challenges for AIDS vaccine designs // *Expert. Rev. Vaccines.* — 2008. — Vol. 7, № 9. — P. 1405-1417.
49. Muller S., Wang H., Silverman G.J. et al. B-cell abnormalities in AIDS: stable and clonally-restricted antibody response in HIV-1 infection // *Scand. J. Immunol.* — 1993. — Vol. 38. — P. 327-334; PMID:7692591. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-3083.1993.tb01734.x>.
50. Nara P.L., Garrity R.R., Goudsmit J. Neutralization of HIV-1: a paradox of humoral proportions // *FASEB J.* — 1991. — Vol. 5. — P. 2437-2455.
51. Narayan O., Griffin D.E., Clements J.E. Virus mutation during «slow infection»: temporal development and characterization of mutants of visna virus recovered from sheep // *J. Gen. Virol.* — 1978. — Vol. 41. — P. 343-352.
52. Nicolaisen-Strouss K., Kumar H.P.M., Fitting T. et al. Natural feline leukemia virus variant escapes neutralization by a monoclonal antibody via an amino acid change outside the antibody-binding epitope // *J. Virol.* — 1987. — Vol. 61. — P. 3410-3415.
53. Ostertag E.M., Kazazian H. Biology of mammalian L1 retrotransposons // *Annu. Rev. Genet.* — 2001. — Vol. 35. — P. 501-538.
54. Pace II J.K., Feschotte C. The evolutionary history of human DNA transposons: evidence for intense activity in the primate lineage // *Genome Res.* — 2007. — Vol. 17. — P. 422-432.
55. Padow M., Lai L., Fisher R.J. et al. Analysis of human immunodeficiency virus type 1 containing HERV-K protease // *AIDS Res. Hum. Retrovir.* — 2000. — Vol. 16, № 18. — P. 1973-1980.
56. Pinter C., Siccardi A.G., Longhi R. et al. Direct interaction of complement factor H with the C1 domain of HIV type 1 glycoprotein 120 // *AIDS Res. Hum. Retrovir.* — 1995. — Vol. 11. — P. 577-588.
57. Pognard P., Saphire E.O., Parren P.W. et al. gp120: Biologic aspects of structural features // *Annu. Rev. Immunol.* — 2001. — Vol. 19. — P. 253-274.
58. Shankarappa R., Margolick J.B., Gange S. et al. Consistent viral evolutionary changes associated with the progression of human immunodeficiency virus type 1 infection // *J. Virology.* — 1999. — Vol. 73, № 12. — P. 10489-10502.
59. Stanley J.S., Bhaduri L.M., Narayan O. et al. Topographical rearrangements of visna virus envelope glycoprotein during antigenic drift // *J. Virol.* — 1987. — Vol. 61. — P. 1019-1028.
60. Su Hua-Poo., Garman S., Allison T.J. et al. The 1.51-A structure of the poxvirus L1 protein, a target of potent neutralizing antibodies // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2005. — Vol. 102, № 12. — P. 4240-4245.
61. Tang W., Gunn T.M., McLaughlin D.F. et al. Secreted and membrane attractin result from alternative splicing of the human ATRN gene // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2000. — Vol. 97. — P. 6025-6030.
62. Thomas H.I., Wilson S., O'Tolle C. M. et al. Differential maturation of avidity of IgG antibodies to gp41, p24 and p17 following infection with HIV-1 // *Clin. Exp. Immunol.* — 1996. — Vol. 103. — P. 185-191.
63. Tirado S.M., Yoon K.S. Antibody-dependent enhancement of virus infection and disease // *Viral. Immunol.* — 2003. — Vol. 164, № 1. — P. 69-86.
64. Turner G., Barbulescu M., Su Mei et al. Insertional polymorphisms of full-length endogenous retroviruses in humans // *Current Biology.* — 2001 — Vol. 11, № 19. — P. 1531-1535.

65. Urnovitz H., Murphy W. Human endogenous retroviruses: nature, occurrence, and clinical implications in human disease // *Clin. Microbiol. Rev.* — 1996. — Vol. 9, № 1. — P. 72-99.

66. Vaccination and Enrollment Are Discontinued in Phase II Trials of Merck's Investigational HIV Vaccine Candidate. News Release, 2007. Available from <http://www.drugs.com/news/vaccination-enrollment-discontinued-phase-ii-trials-merck-s-investigational-hiv-vaccine-candidate-6880.html>.

67. Vazquez N., Greenwell-Wild T., Marinos N.J. et al. Human Immunodeficiency virus type 1-induced macrophage gene expression includes the p21 gene, a target for viral regulation // *J. Virol.* — 2005. — Vol. 79, № 7. — P. 4479-4491.

68. Vazquez P., Basualdo S., Reyes-Teran G. et al. Human Immunodeficiency virus type 1 in seronegative infants born to HIV-1-infected mothers // *J. Virol.* — 2006. — Vol. 80, № 52 (<http://www.virology.com/content/3/1/52>).

69. Wahl S., Greenwell-Wild T., Gang Peng et al. Viral and host cofactors facilitate HIV-1 replication in macrophages // *J. Leukoc. Biol.* — 2003. — Vol. 74. — P. 726-735.

70. Wahl S., Greenwell-Wild T., Vazquez N. HIV accomplices and adversaries in macrophage infection // *J. Leukoc. Biol.* — 2006. — Vol. 80. — P. 973-983.

71. Wei X., Decker J.M., Hui H. et al. Antibody neutralization and escape by HIV-1 // *Nature.* — 2003. — Vol. 422, № 6929. — P. 307-312.

72. Wyatt R., Kwong P.D., Desjardins E. et al. Structure of an HIV gp120 envelope glycoprotein in complex with the CD4 receptor and a neutralizing human antibody // *Nature.* — 1998. — Vol. 393. — P. 705-711.

73. Zhang H., Hoffmann F., He J. et al. Evolution of subtype C HIV-1 Env in a slowly progressing Zambian infant // *Retrovirology.* — 2005 (<http://www.retrovirology.com/content/2/1/6>).

74. Zwick M.B., Saphire E.O., Burton D.R. gp41: HIV's shy protein // *Nat. Med.* — 2004. — Vol. 10. — P. 133-134.

Получено 04.08.14 ■

Супотницький М.В.

Федеральна державна бюджетна установа «Науковий центр експертизи засобів медичного застосування» Міністерства охорони здоров'я Російської Федерації, м. Москва

Supotnitsky M.V.

Federal State Budgetary Institution «Scientific Center for Expertise of Means of Medical Application» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

ВІЛ/СНІД-ПАНДЕМІЯ — ПРОБЛЕМА, ЩО ВИМАГАЄ ПЕРЕОСМИСЛЕННЯ До 30-річчя відкриття вірусу імунодефіциту людини

Резюме. Небезпека ВІЛ/СНІД-пандемії сильно недооцінена через незрозуміння її ролі в тих процесах, що не мають відношення до медицини. Принципова відмінність ВІЛ/СНІД-пандемії від пандемічних процесів, у боротьбі з якими були досягнуті успіхи в ХХ ст., полягає в тому, що вона викликана вірусом із сімейства ретровірусів. Ретровіруси являють собою древні інструменти еволюції. Викликані ними епідемії (епізootії) є основним механізмом переривчастої еволюції видів. Цей механізм реалізується ендегенізацією ретровірусів у геномі видів, що вижили, і нарощуванням їх генома за допомогою утворення нових копій ретроелементів; ускладненням генома шляхом утворення нових екзонів з інтронів та/або збільшення кількості генів, що піддаються альтернативному сплайсингу. Еволюційне минуле імунної системи багатоклітинних організмів свідчить про закріплення за нею в процесі природного відбору резервуарної ролі по відношенню до ретровірусів. Завдяки клітинам імунної системи відбувається розмноження і накопичення екзогенних ретровірусів до якоїсь критичної маси, що дозволяє деяким із них ендегенізуватися в зародковій лінії окремих особин інфікованого виду і надалі передаватися вертикально, змінюючи його еволюційну траєкторію. ВІЛ/СНІД-пандемія серед виду *Homo sapiens* — окремий прояв цього процесу в еволюції таксона приматів. Інфекційний та епідемічний процеси, викликані ВІЛ, є багатоконпонентними нециклічними процесами, що не мають механізмів термінації. Для боротьби з ними непридатний досвід, накопичений у ХХ столітті при ліквідації натуральної віспи або при здійсненні контролю над спалахами грипу, чуми та інших циклічних інфекцій. Наведені в статті дані показують необхідність розробки самостійної стратегії боротьби з нециклічними багатоконпонентними епідемічними процесами.

Ключові слова: ВІЛ/СНІД-пандемія, ВІЛ-вакцина, ретровірус, ендегенізація, ретровірусна еволюція, транспозони, ретроелементи.

HIV/AIDS PANDEMIC — A PROBLEM REQUIRING RETHINKING

On the 30th Anniversary of the Discovery of Human Immunodeficiency Virus

Summary. Hazard of HIV/AIDS pandemic is greatly underestimated due to lack of understanding of its role in the processes that are not related to medicine. The principal difference between HIV/AIDS pandemic and the pandemic processes, against which the advances were made in the XX century, lies in the fact that it is caused by a virus of the retrovirus family. Retroviruses are ancient tools of evolution. They cause epidemics (epizooty), which are the main mechanism of discontinuous evolution of species. This mechanism is implemented by endogenization of retroviruses in the genome of the surviving species and amplification of their genome through the formation of new copies of retroelements; complexity of the genome by the formation of new exons from introns and/or increased number of genes that are alternatively spliced. Evolutionary past of the immune system of multicellular organisms suggests securing her in the process of natural selection as the reservoir with respect to retroviruses. Thanks to the cells of the immune system there is the multiplication and accumulation of exogenous retroviruses to a certain critical mass, which allows some of them to endogenize in the germline of some specimens of infected species and further transmitted vertically, changing its evolutionary trajectory. HIV/AIDS pandemic among the species *homo sapiens* — a common manifestation of this process in the evolution of primate taxon. Infectious and epidemic processes caused by HIV, are multicomponent non-cyclic processes that have no mechanisms for termination. To fight with them, experience gained in the XX century during smallpox eradication or in when controlling outbreaks of influenza, plague and other cyclical infections is inapplicable. Given in the article data indicate the need to develop self-control strategy to fight against non-cyclic multicomponent epidemic processes.

Key words: HIV/AIDS pandemic, HIV vaccine, retrovirus, endogenization, retroviral evolution, transposons, retroelements.