

УДК 578.76; 575.113.12; 616-092

DOI: 10.14427/jipai.2019.4.44

## Гипотеза: патофизиологическая активация эндогенных ретровирусов на примере вируса иммунодефицита человека

Г.Д. Сидельников

Независимый исследователь, Ульяновск, Россия

## Hypothesis: pathophysiological activation of endogenous retroviruses as exemplified by human immunodeficiency virus

G.D. Sidelnikov

Independent researcher, Ulyanovsk, Russia

### Аннотация

Эндогенные ретроэлементы (ЭР) – неотъемлемая структурно-функциональная составляющая генетического материала человека, приспособленные эволюцией к осуществлению молекулярной связи макроорганизма с окружающей (внеклеточной) средой. Их перманентная активность сопровождает различные этапы развития и состояния организма-хозяина. В частности, принимая участие в реализации функций врожденного и приобретенного иммунитета, ретроэлементы способны модулировать иммунные реакции и поддерживать гомеостаз, пребывая не только в форме ДНК-провируса, но и экзогенной вирионной форме. Запредельные нагрузки внешних раздражителей (суперантигенов) могут привести иммунную систему в гиперактивированное состояние, одновременно вызывая чрезмерную активность и экспрессию ретроэлементов с последующим развитием иммунологических последствий, обусловленных свойствами их продуктов.

### Ключевые слова

Эндогенные ретроэлементы, ретровирусы, экзосомы, суперантигены, патофизиологическая активация, вирус иммунодефицита человека.

### Введение

С момента объявления об открытии ретровируса, поражающего иммунные клетки (Т-лимфоциты) человека прошло уже более 30 лет. Сегодня найдется немного объектов вирусологии, внимание к которым было бы более пристальным, чем к вирусу иммунодефицита человека (ВИЧ). Сложившаяся ситуация кажется вполне объяснимой, поскольку цитадель защиты человека от болезнетворных микроорганизмов

### Summary

Endogenous retroelements (ER) are an integral structural and functional component of human genome, adapted by evolution to the molecular connection of a macroorganism with extracellular environment. ERs are permanently active during different development stages and the state of the host organism. Particularly, ERs acting as DNA provirus or exogenous virion forms participate in the functions of innate and adaptive immunity thereby modulate immune responses and maintain homeostasis. The extreme loads by external stimuli (superantigens) can lead the immune system to a hyperactive state, at the same time causing hyperactivity and overexpression of ERs with the subsequent development of immunological consequences due to the properties of ER products.

### Keywords

Endogenous retroelements, retroviruses, exosomes, superantigens, pathophysiological activation, human immunodeficiency virus.

пошатнулась и уже не видится такой надежной, как считалось ранее.

За прошедшие десятилетия проделана масштабная работа, призванная раскрыть тайну происхождения, впервые описанного в 1983 году вируса [1], оценить его патогенный потенциал для человеческой популяции. В результате, многие исследователи склоняются к точке зрения, что проблема зашла в тупик и человечество обречено стать непосредственным очевидцем

и невольным участником новой стремительно развивающейся пандемии. Однако, сложившаяся ситуация является не однозначной и отчасти противоречивой. По-прежнему остаются дискуссионными вопросы, касательно способности вируса к гиперактивации иммунной системы с последующей индукцией иммунодефицитного состояния человека [2]. В то же время, более 40 видов приматов, инфицированных близкородственными вирусами, остаются здоровыми, даже с высокой вирусной нагрузкой [3]. Одними из ключевых для современного понимания взаимосвязи с синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД) остаются не разрешенными вопросы о происхождении «ВИЧ» и биологии его взаимодействия с клетками иммунной системы.

Чтобы несколько дополнить картину патогенеза, эпидемиологии, происхождения вируса и устранить некоторые противоречия, необходимо рассмотреть проблему не только в плоскости классической вирусологии, генетики, молекулярной биологии и иммунологии, но также эволюционной биологии [4]. Именно последняя дает возможность взглянуть на проблему под другим углом зрения, благодаря чему возможно изменится наше представление о природе заболевания, позволив определить принципиально иные направления диагностики, профилактики и лечения.

### **Эволюционный аспект**

Организм человека является сложнейшей открытой биосистемой, саморегуляция которой направлена на установление биологического равновесия всех компонентов, ставших в ходе эволюции частью сложившейся экосистемы. На протяжении миллионов лет эволюции млекопитающие взаимодействовали с представителями различных царств организмов – бактериями, грибами и вирусами. Сценарий такого взаимодействия растянут во времени и зачастую противоположен по конечным результатам: от агрессивного паразитизма, приводящего к смерти макроорганизма и эволюционному тупику, до установления тесных симбиотических взаимоотношений на различных уровнях организации живой материи, что давало возможность для дальнейшего хода эволюционного развития участникам взаимодействия [5].

В ходе адаптации к совместному существованию, микроорганизмы нередко претерпевали закономерные изменения, сопровождающиеся снижением или утратой факторов вирулентности, так необходимых для самостоятельной

жизнедеятельности и выживания в условиях неблагоприятных факторов внешней среды.

Так, в результате длительной совместной эволюции некоторые ретровирусы во многом утратили способность к экзогенизации, но приобрели фактическое бессмертие и защиту от неблагоприятных факторов в клетках млекопитающих, взамен предоставив рекомбинаторные возможности своего генетического аппарата для осуществления эволюционных, адаптационных и биологических процессов, жизненно важных организму-хозяину [4, 6].

Геном человека приблизительно на 42% состоит из ЭР – от репликативно компетентных, способных формировать инфекционные вирионные частицы (например, семейство эндогенных ретровирусов HERV-K), до сильно редуцированных (например, Alu-повторы, Line-элементы) [7, 8].

Ретроэлементы принимают самое активное участие на различных этапах жизни млекопитающих. Их роль в биологии человека и эволюции трудно переоценить. Образование половых клеток, формирование плаценты, эмбриогенез и, даже, создание и функционирование иммунной системы является грандиозным достижением перманентного симбиоза, где уровнем пересечения эволюционных дорожек выступает генетический материал двух царств организмов [4, 9-13].

### **Патофизиологическая активация**

Эндогенные ретровирусы (ЭРВ) человека, наиболее сложноорганизованные из ЭР, представляют собой генетическую мозаику из ДНК-провирусов различной «комплектации», интегрированы с геномом и передаются вертикально по законам Менделя [14, 15].

Попытки их классификации столкнули исследователей с рядом методологических трудностей, поэтому в настоящее время таксономия неоднозначна и все еще является источником путаницы [7, 14-16]. Каждый провирус является уникальным с точки зрения его способности кодирования, сайта интеграции, статуса экспрессии, а степень влияния на организм хозяина зависит от совокупности этих факторов [17].

Несмотря на наличие в клетках механизмов эпигенетического контроля, инактивирующих мутаций, некоторые ретровирусы при определенных условиях поддерживают способность к обратной транскрипции, экспрессии белков и продукции вирионных частиц, сохранив возможность экзогенизации, как при патологических, так и физиологических состояниях организма-хозяина (табл. 1) [14, 18, 34].

**Таблица 1. Примеры патологической и физиологической активации ЭРВ (адаптировано по [14] и дополнено [19, 20])**

| Ткань или тип клеток  | Категория болезни донора ткани | Морфологический тип частиц         |
|---|--------------------------------|------------------------------------|
| Фибробласты и плод  | В норме                        | Тип С                              |
| Эмбриональная линия клеток                                  | Эмбриональная карцинома        | Ретровирус-подобные частицы        |
| Лимфоциты пуповинной крови человека                         | В норме                        | Ретровирус-подобные частицы        |
| Синовиальная жидкость                                       | Ревматоидный артрит            | Ретровирус-подобные частицы        |
| Бластоциста   | В норме                        | Ретровирус-подобные частицы        |
| Грудное молоко  | В норме                        | Ретровирус-подобные частицы        |
| Тромбоциты  | Первичная полицитемия          | Ретровирус-подобные частицы        |
| Моноциты периферической крови                               | Синдром Шегрена                | Тип А                              |
| Моноциты крови в культуре                                   | Рассеянный склероз             | Ретровирус-подобные частицы        |
| Плацента  | В норме                        | Тип С                              |
| Плацента  | Системная красная волчанка     | Тип С                              |
| Ооциты  | В норме                        | Ретровирус-подобные частицы, Тип С |
| Клеточная линия тератокарциномы                             | Тератокарцинома                | Тип С                              |
| Клеточные линии рака молочной железы                        | Рак молочной железы            | Тип В                              |
| Псориазные поражения, лимфоциты крови, эпидермальные клетки | Псориаз                        | Ретровирус-подобные частицы        |

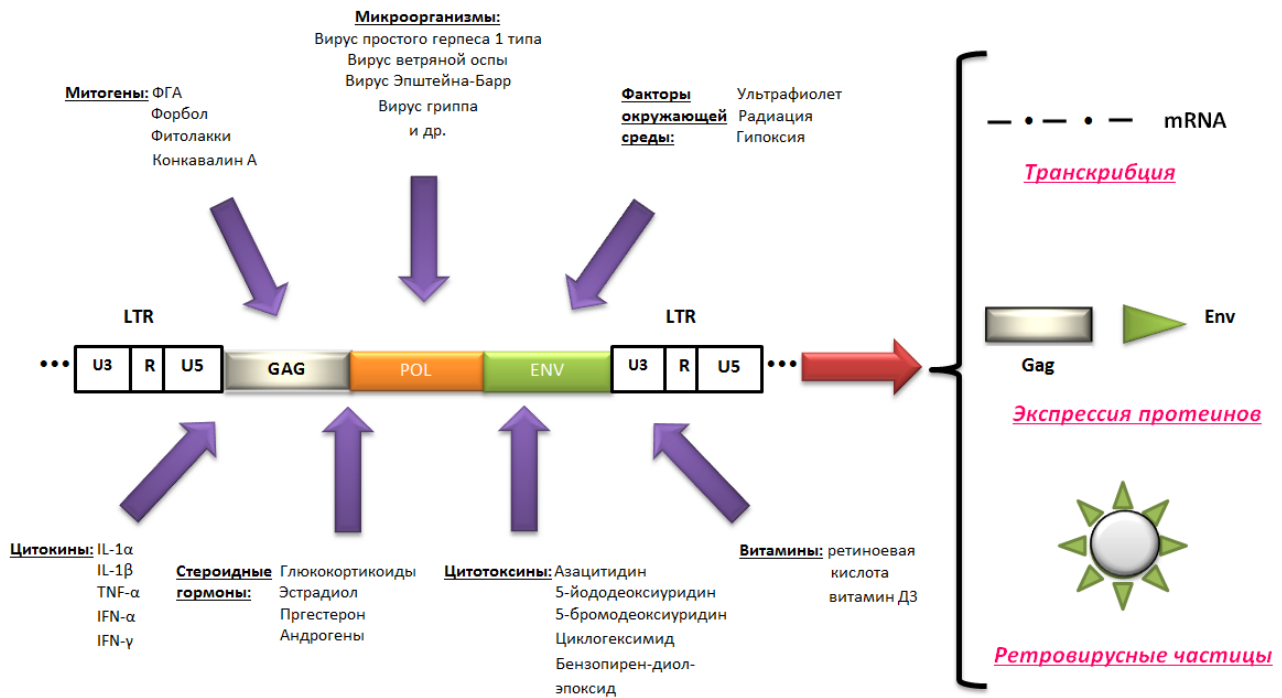
Условий лабораторного эксперимента оказалось достаточно, чтобы смоделировать возможность «воскрешения» репликативно-компетентного HERV-K из нескольких дефектных консенсусных последовательностей. В результате, полученные вирионные частицы были способны осуществлять инфекционный перенос маркерных генов с последующей стабильной интеграцией посредством обратной транскрипции, демонстрируя способность к трансмиссивному потенциалу [21-23].

Последнее обстоятельство объясняется тем, что дефектные вирусные геномы способны генерировать инфекционно-компетентные вирусные частицы благодаря комплементации и/или рекомбинации с другими дефектными геномами, присутствующими в клетках во множестве копий провирусной ДНК. В основе этих процессов лежат генетические/негенетические взаимодействия, включающие фенотипическое и генотипическое смешивание, интерференцию, коплементацию. Совокупно это приводит к чрезвычайному генетическому разнообразию и гетерогенности популяции, характерной в равной степени, как для ЭРВ, так и для ВИЧ. При этом «инфицированный» индивид содержит вирусные

штаммы, большая часть из которых дефектны для репликации [4, 24-26].

В рамках физиологии ЭР транскрибируются в строго определенное для каждого их типа время, сообразно изменениям окружающей (внеклеточной) среды. Однако под воздействием на макроорганизм неблагоприятных стресс-факторов создаются условия для изменения привычных условий сосуществования, нарушающих гомеостаз. К числу таких факторов относятся гормональные нарушения, химические вещества различной природы (канцерогены), митогены, провоспалительные цитокины, инфекционные агенты и др. (рис. 1) [5, 27].

Стрессовые условия могут способствовать нарастанию транскрипционного потенциала и генетической нестабильности, что создает возможность для выхода ретроэлементов из состояния равновесия [28-32]. Эти процессы сопровождаются сверхэкспрессией ЭР и генов контролируемых ими, что в свою очередь может обуславливать патологии с широким спектром клинической манифестации, включающей канцерогенез [6, 16, 31, 32, 34], аутоиммунные болезни [16, 27, 33, 34] и избыточную иммуносупрессию [3, 35].



**Рис. 1.** Схематическое изображение трансдуцирующих агентов, которые могут действовать на интегрированную провирусную ДНК ЭРВ, индуцировать синтез мРНК ЭРВ, экспрессию белка и образование ретровирусных частиц (адаптировано по [27]).

### Патогенез

Традиционная картина ВИЧ-СПИД патологии базируется на классическом представлении об инфекционном процессе, согласно которому экзогенный ретровирус однократно попав в организм человека, инфицирует мононуклеарные клетки (моноциты, макрофаги, дендритные клетки, лимфоциты) и в ходе циклов своего размножения последовательно уменьшает популяцию, главным образом CD4+ лимфоцитов, посредством различных цитопатических механизмов. Параллельно происходит активация иммунной системы с последующим истощением ее ресурсов, развитие оппортунистических болезней и летальный исход [2, 36, 37].

До настоящего времени внимание исследователей не было сфокусировано на возможности существования альтернативной причины, при которой бы центральное патогенетическое звено принадлежало патофизиологической активации (под воздействием неблагоприятных факторов) ЭР с учетом их масштабного присутствия в геноме человека.

Отличительной особенностью заболевания является гиперактивация иммунной системы [2, 38]. Однако, за редким исключением, вирус-ин-

дуцированный Т-клеточный ответ вовлекает не более 0,001% активированных клеток [39]. Ответ на этот и другие вопросы может находиться в особенностях активации и функционирования иммунной системы, гены которой тесно соседствуют с эндогенными ретроэлементами [13, 40].

Среди тканей и органов млекопитающих, клетки иммунной системы (моноциты, макрофаги, дендритные клетки, Т и В лимфоциты) являются местом наибольшей перманентной активности ЭР, экспрессия которых происходит и у здоровых индивидов [32, 41-45]. Ее сопровождает теломеразная (обратно-транскриптазная) активность, регламентированная временем развития и дифференцировки лимфоцитов с резкой индукцией при антигенной активации [46]. При этом отличительная особенность участка генома, кодирующего гены тканевой совместимости (человеческие лейкоцитарные антигены - HLA), заключается в том, что более всех других содержит последовательности различных групп ЭР [40, 47, 48].

Любой контакт макроорганизма с антигенами в различной степени активирует иммунную систему, запуская каскад цитокин/хемокин-опосредованных иммунологических реакций, сопрово-

ждаемых пролиферацией и дифференцировкой иммунных клеток. Однако, одним из сильнейших стресс-факторов, более всех других активирующий иммунную систему и экспрессию ЭР, являются реакции трансплантат-против хозяина/хозяин-против-трансплантата (РТПХ/ХПТ) и их *in vitro* эквивалент, реакция смешанной культуры лимфоцитов [49, 50].

Презентация антигена – один из ключевых иммунных процессов, в ходе которого антиген-представляющие клетки (АПК) и/или их фрагменты стимулируют иммунный ответ системы приобретённого иммунитета путём представления ими экзогенного антигена Т-лимфоцитам посредством молекул главного комплекса гистосовместимости (ГКГС) класса II. Индуцированная алло- или другими суперантигенами системная воспалительная реакция [51, 52], сопровождаемая «цитокиновой бурей», создает благоприятные условия для нарастания транскрипционного потенциала [29, 30]. В результате, параллельно с экспрессией РНК-молекул ГКГС происходит коэкспрессия РНК ЭР в масштабе всех активированных антиген-представляющих клеток, сопровождаемая обратнo-транскриптазной активностью и экзогенизацией гетерогенной популяции ретроэлементов [18, 53], имеющих функцию антиген-представляющих, сигнальных и иммуномодулирующих частиц-экзосом.

Экзогенизированные ретровирусы/экзосомы представляют собой наноразмерные (40–200 нм) пузырьки, имеющие идентичный биогенез, профили белков и липидный состав, период полураспада, содержат макро- и микро-РНК (рис. 2). Гетерогенность ретровирусной ВИЧ популяции в точности согласуется с гетерогенностью различных фракций продуцируемых везикул, за исключением более крупных апоптозных пузырьков. Экзосомы наравне с ВИЧ разделяют одинаковые поверхностные маркеры (например, CD9 и CD63), несут на своей поверхности ГКГС-молекулы, которые встречаются даже в большем количестве, чем ретровирус-специфичный Envelope-протеин [54-57].

Тропизм и захват клетками секретированных экзосом, аналогично ретровирусам, также реализуется рецептор-лиганд-специфическим способом, требующим участия молекул клеточной адгезии (CD80, CD86) и/или эндоцитозом. Последнее обстоятельство позволяет осуществлять сигналинг, как между CD4-клетками (независимо от рецепторов), так и в отсутствие Env-протеина [54, 56].

Глубокая интеграция ЭР с ДНК человека сделала их структурно-функциональной единицей иммунной системы, осуществляющих молекулярную связь генома с окружающей (внеклеточной) средой. По факту, мы имеем дело с одним из ретроэлемент-опосредованных способов передачи иммунологической информации на основе способности многих типов иммунных клеток обмениваться экзосомами. Считается, что такой механизм позволяет амплифицировать и ускорить презентацию антигена Т-клеткам в лимфоузлах [58].

В соответствии с последовательностью иммунных реакций, процесс активации и созревания в начале затрагивает антиген-презентирующие клетки, после чего сигнальные пути переключаются на клональную экспансию и дифференцировку Т-лимфоцитов. Этим объясняется первоначальное преобладание в течение болезни М-тропных ретровирусных частиц-экзосом с постепенным переходом к Т-тропным штаммам [59].

ЭР являются переносчиками транскрипционных регуляторных элементов, что дает им возможность влиять на экспрессию генов, особенно молодых в эволюционном отношении (в частности, генов системы HLA) [60]. Рекрутирование в свой состав таких клеточных генов, как *Tat* и *Rev*, увеличивает эту способность [27, 33, 61, 62]. Транс-активирующее свойство также хорошо проиллюстрировано на примере онкологии, где опухолевые клетки, перенося мобильные генетические элементы посредством экзосом к соседним нормальным клеткам, модулируют их генотип и фенотип [55, 57]. Аналогичные процессы происходят и в активированной иммунной системе, где ретровирусы-экзосомы выполняют функцию межклеточных коммуникаторов и амплификаторов иммунных реакций.

Последние, взаимодействуя с рецепторами опознавания паттерна (PRR) и толл-подобными рецепторами (TLR), активируют сложные сигнальные пути, приводящие к продуцированию провоспалительных цитокинов и хемокинов (IFN-а и IFN-б, IL-1β, IL-6 и TNF-а). В результате возрастает активность клеточных транскрипционных факторов (STAT, IRF, NF-κB и др.) в пролиферирующих иммунных клетках. Поскольку экспрессия ЭР во многом зависит от регуляторных элементов транскрипции, присутствующих в длинных концевых повторах (LTR), эти участки являются своеобразной «посадочной полосой» для клеточных транскрипционных факторов,



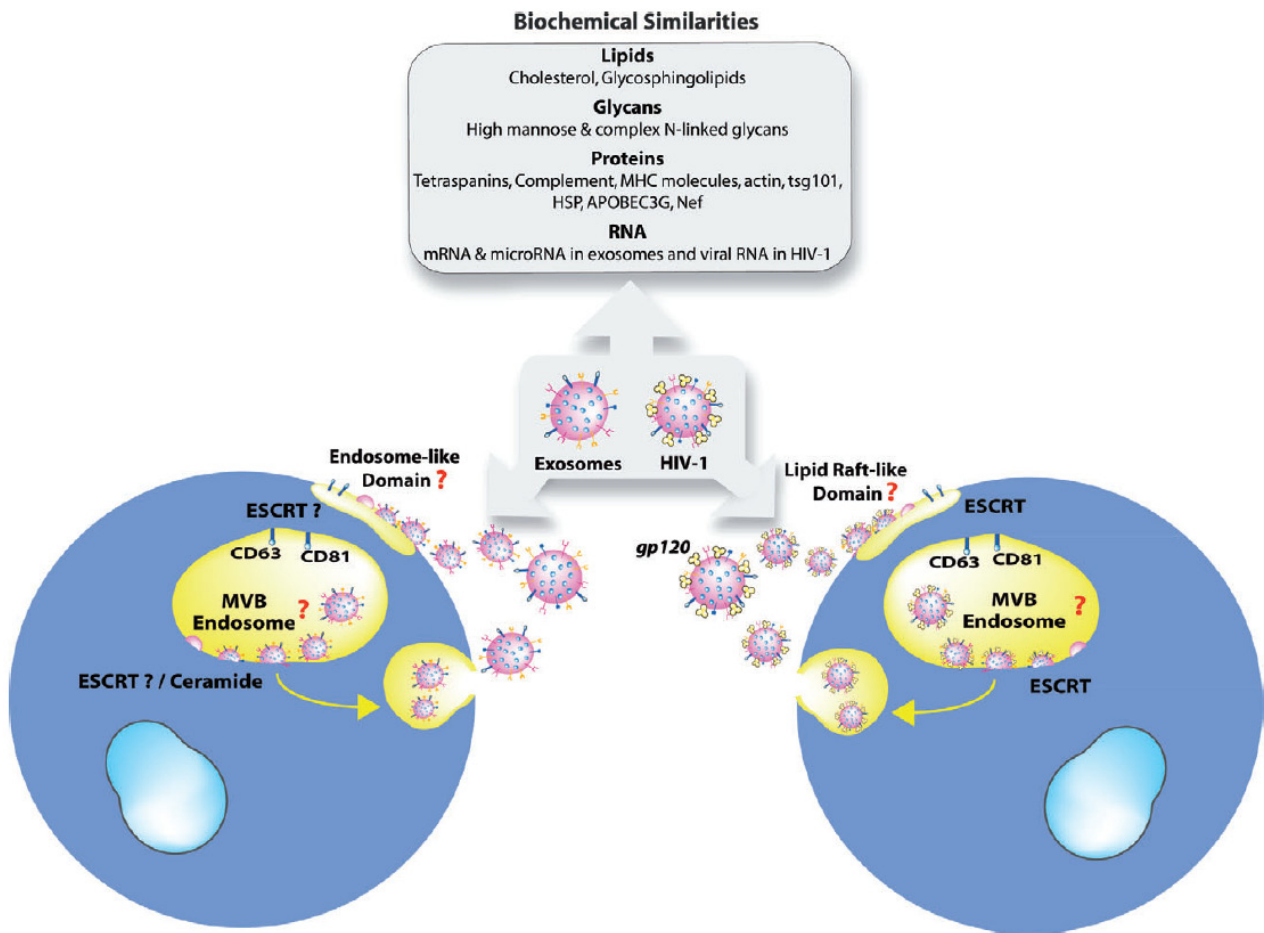


Рис. 2. Сходство в биогенезе, биохимическом составе и клеточном высвобождении экзосом и «ВИЧ» по [56].

активирующих ЭР. Таким образом, эффекторные молекулы создают потенциал для развития порочного цикла с положительной обратной связью, при котором воспаление, опосредованное экзогенизированными ретроэлементами, может приводить к увеличению их экспрессии и, как возможный результат, хронической активации иммунной системы [63, 64].

Как следствие, чрезмерная иммунная активация является одним из основных факторов истощения лимфоцитов CD4+, где непосредственный «вирусный» (за счет интенсивной продукции экзосом-ретровирусов) цитопатический эффект играет минорную роль. Первостепенная же роль принадлежит широкомасштабному многокомпонентному процессу – апоптозу, реализуемому посредством различных механизмов, включающих индуцированную активацией клеточную смерть (опосредуется взаимодействием рецептора гибели клеток Fas и его лиганда Fas-L) [65]; прямой контакт с лимфоцитами ВИЧ-протеинов (гл. обр. продуктов *Env*, а также *Tat*, *Vpr*, *Nef*, *Vpu*);

дизрегуляцию цитокин/хемокиновой продукции и др. [2, 38, 66].

Значительно менее масштабные, но по сути аналогичные апоптотические процессы в рамках физиологии можно наблюдать в тимусе и плаценте, где наряду с активной презентацией (и экспрессией ГКГС) антигенов организма и плода, происходит экспрессия ЭР и их продуктов (особенно *Env*) [11, 12, 67]. Так, при беременности, экспрессируемые клетками трофобласта плода Fas-L и *Env* (Fas имеет поразительное сходство с *Env*!), могут вызывать апоптоз и супрессию в активированных материнских лимфоцитах [65, 68, 69]. Тимус же является местом селекции лимфоцитов, основанной на распознавании своих пептид-ГКГС комплексов. В результате слабые взаимодействия с собственными пептид-ГКГС позволяют выживать Т-клеткам (положительный отбор), тогда, как сильные взаимодействия вызывают апоптоз (отрицательный отбор) с целью предупреждения появления аутореактивных лимфоцитов [70]. Аутоиммунные явле-

ния – частый спутник ВИЧ патологий [71, 72] и генерализованный апоптоз лимфоцитов можно рассматривать, помимо прямого следствия чрезмерной иммунной активации, как тормозной (компенсаторный) механизм с целью минимизации аутоиммунных поражений.

Масштаб патофизиологической активации ЭРВ и сценарий патогенеза во многом зависят от того, насколько сильному и продолжительному воздействию стресс-фактора подвергся организм. Чем интенсивнее осуществляется презентация антигена(-ов) и экспрессия ГКГС, тем интенсивнее происходит экспрессия ЭРВ, их экзогенезация, а также генерация новых антигенных детерминант! Большую роль при этом играет характер раздражителя, поскольку именно наличие аллоантигенов (чужеродных ГКГС или, например, микобактериальных суперантигенов) «на борту» антиген-представляющих ретровирусов-экзосом придает им суперантигенные свойства, внося первичный вклад в массивную (до 20-30%) активацию Т-лимфоцитов.

Присутствие аллоантигенов в составе ретровирусов-экзосом также позволяет объяснить устойчивость «ВИЧ»-инфицированных шимпанзе к развитию и прогрессированию СПИДа [73], поскольку их иммунная система воспринимает ВИЧ как обычный антиген без суперантигенных свойств.

В то же время, на фоне ретровирус-опосредованной гиперактивации иммунной системы, возникает серьезное противоречие, основанное на иммуносупрессивных свойствах поверхностных, трансмембранных и коровых белков «ВИЧ», модулирующих иммунные реакции и ингибирующих пролиферацию иммунных клеток [3, 35, 74]. Парадокс заключается в том, что отдельно взятые его белковые компоненты (gp120, gp41, p24, p7 и p6) не проявляют суперантиген-подобной активности [75]. Напротив, основной компонент вирусного ядра p24 ингибирует способность интерферона- $\gamma$  индуцировать HLA-DR транскрипты [76]. А Nef протеин, помимо снижения ГКГС экспрессии [77], приводит к утрате костимулирующих молекул CD80 и CD86 на антиген-презентирующих клетках [78]. Наконец, Env-протеин является прямым конкурентом ГКГС (естественного лиганда для CD4 [79]) за взаимодействие с CD4 рецептором, способствуя блокированию презентации антигена и пролиферации лимфоцитов, их апоптозу с последующим обрывом дальнейшего каскада иммунологических реакций. Иммуносупрессивное свойство Env-протеина особенно примечательно в свете

того, что: 1) Состояние клеточной активации, сопровождаемое экспрессией ГКГС класса II, приводит к увеличению экспрессии «ВИЧ» в Т-клетках и передача сигналов активации в Т- и В-клетках, также осуществляется молекулой ГКГС класса II [80]; 2) Максимальный апоптотический эффект лимфоцитов по причине их активации, также зависит от присутствия в вирионе белков ГКГС класса II [81]!

Поскольку экспрессия ЭР обусловлена раздражением иммунной системы, вышеизложенные обстоятельства наводят на предположение о том, что такая экспрессия может представлять собой звено цепи ингибирующей обратной связи, которая до определенного времени участвует в регуляции иммунного гомеостаза, сдерживающей гиперактивацию (рис. 3) [16, 33, 45, 82].

### **Эпидемиология и дифференциальная диагностика**

Детальный разбор эпидемиологии наглядно подтверждает предлагаемую гипотезу. Серопревалентность и клиническая инцидентность «удивительным» образом во многом совпадает с путями аллогенной иммунизации, как умеренной и естественной (при гетеросексуальных контактах, в ходе беременности и грудном вскармливании), так и чрезмерной, нигде в природе не встречающейся (при инъекциях, переливании крови и трансплантации, гомосексуальных контактах и половой распущенности).

1. Отправной точкой хронологии распространения является начало 80-х годов, когда среди групп лиц с пониженной биологической (от др.-греч. Βίος – жизнь) ответственностью начали массово регистрировать необычные случаи оппортунистических и онкологических заболеваний [83]. В данной группе нетрадиционный секс и количество сексуальных контактов/партнеров являлись дискриминационными факторами серопозитивности. Была отмечена четкая корреляция между числом гомосексуальных пассивных контактов и вероятностью развития иммунного истощения [84, 85].

Особенностью симптомокомплекса у данной группы является то, что он ничем не отличается от острого и хронического проявления РТПХ и развивается, главным образом, в результате чрезмерной искусственной аллоиммунизации [86-88].

Миллионы лет эволюции четко обозначили анатомические границы физиологического пребывания семенной жидкости в организме млекопитающих и человека. Искажение этих иммунологических барьеров влечет за собой тяже-

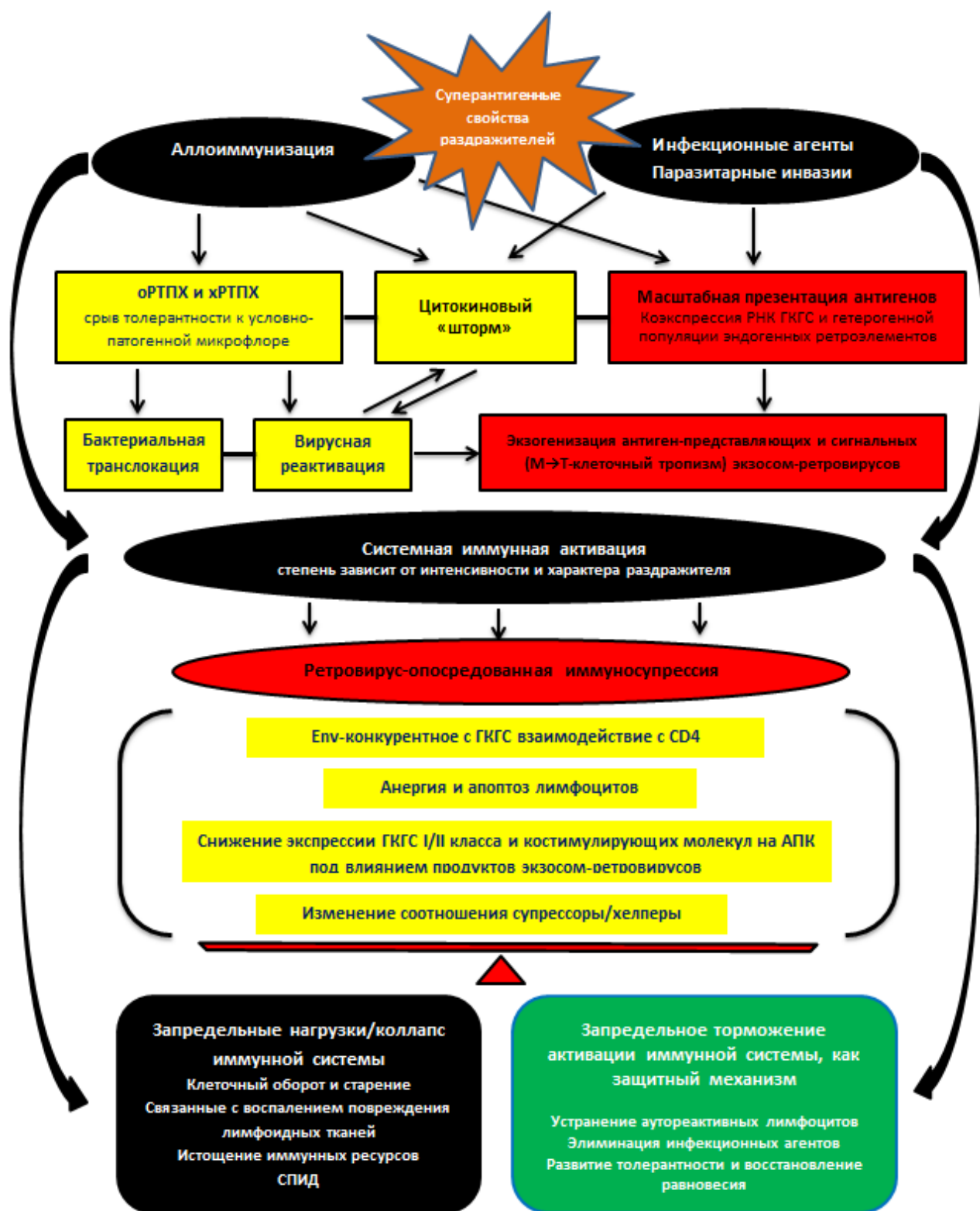


Рис. 3. Предполагаемая схема активации иммунной системы, опосредуемой и сопровождаемой экспрессией продуктов эндогенных ретроэлементов

лые нарушения, как для донора (аутоиммунные патологии), так и реципиента (РТПХ).

Нетрадиционные контакты сопровождаются травмами слизистой прямой кишки, однослой-

ный столбчатый эпителий которой в 9-12 раз тоньше, чем вагинальный, представленный многослойным плоским эпителием. В силу неприспособленности к таким воздействиям и обильной



васкуляризации подслизистого слоя, семенная жидкость, представляющая собой крайне сложную в антигенном отношении среду, имеет возможность контактировать с «таргетными» CD4+ моноклеарными клеткам в Lamina propria и непосредственно с кровью. Содержание в ней Т-лимфоцитов, макрофагов, нейтрофилов, эпителиальных и незрелых половых клеток, сперматозоидов, экспрессирующих на своей поверхности антигены HLA, а также присутствие антигенов HLA в свободной форме, создает «благоприятные» условия для аллоиммунизации [89, 90].

Пусковым событием для РТПХ/ХПТ является распознавание CD4+ клетками донора и/или реципиента аллоантигенов хозяина. Болезнь может иметь различные особенности, в зависимости от генетики донора и реципиента, разновидности поступивших от донора клеточных популяций (их количества) и антигенной системы реципиента. Реакция может быть направлена на антигены ГКГС класса I, ГКГС класса II, на те и другие вместе или на отдельные минорные антигены комплекса гистосовместимости в здоровых тканях [87, 88, 91].

Результатом первичного иммунного ответа организма на аллоантигены (ГКГС класса II) и регуляторного сетевого ответа (анти-CD4) является продукция антител и клеток, которые эффективно блокируют связь между CD4+ лимфоцитами, В-клетками и антиген-презентирующими клетками, обуславливая иммуносупрессию. В конечном же итоге, эти ответы могут привести к прогрессирующему разрушению клеток-мишеней CD4+ и развитию СПИДа. Также при этом отмечается аутоиммунное разрушение дополнительных тканей-мишеней, экспрессирующих ГКГС (эпителий тимуса, кишечник и др.) [71, 92].

В зависимости от интенсивности и степени аллоиммунизации, клиническое значение приобретают последствия срыва толерантности организма к симбиотической (например, кишечника) и условно-патогенной микрофлоре (микобактерии, пневмоцисты, герпесвирусы, кандиды и др.) в ходе развития РТПХ/ХПТ. Так, в норме, антиген-представляющие клетки пограничные с внешней средой (резидентные макрофаги, эпителиальные энтероциты ворсинок кишечника и др.), экспрессируют ГКГС класса II конститутивно на низком уровне, который зависит от микробиологического статуса конкретного индивида. РТПХ/ХПТ способствуют повышению экспрессии ГКГС, что сопровождается многократным увеличением презентации антигенов в масштабах слизистых оболочек всего организма [93]. Кроме

того, в условиях генерализованного воспаления повышенный цитокиновый фон способствует снижению трансэпителиальной резистентности слизистых оболочек и повышению проницаемости, что в совокупности приводит к микробной транслокации и еще большей активации иммунной системы [38].

К сожалению, не имея возможности в рамках данной статьи подробно изложить последовательность и взаимосвязь всех иммунопатологических нарушений в ходе РТПХ/ХПТ, мы отправляем читателя к обзорам, содержащим необходимую информацию по данной болезни, патогенетически и клинически не отличимой от ВИЧ-индуцированной патологии (вызванной чрезмерной искусственной аллоиммунизацией), вплоть до мельчайших деталей [71, 86-88, 91, 92].

2. Катастрофически усугубляет положение потребление инъекционных наркотиков, оказывающих комплексный иммуносупрессивный эффект [94]. В результате сочетания потребления наркотических веществ (в т.ч. неоднократное использование общих игл во время инъекций) и половой распущенности, аллоантигены могут попадать уже в иммунологически обезоруженный (по аналогии с облучением перед аллотрансплантацией) организм, приводя к РТПХ-подобному симптомокомплексу. Дополнительно, посредством инъекций наркотиков в условиях далеких от стерильности, многократно возрастает риск бактериальной (суперантигены) и вирусной контаминации, создавая основной или дополнительный фактор истощения иммунной системы.

3. Также причиной чрезмерной аллоиммунизации с последующим развитием иммунологических осложнений могут стать любые клеточные элементы крови и белки плазмы при гемотрансфузии. Поэтому, одними из первых, кому был поставлен диагноз СПИД, стали пациенты, страдающие гемофилией [95, 96].

4. Африканский континент стал вторым местом в мире, где массово начали регистрировать случаи СПИД. Местные климатические особенности, компактное проживание, недостаток медобслуживания и антисанитария, создают оптимальные условия для эндемичности многих заразных болезней. Возбудители бактериальных инфекций и паразитарных инвазий, наряду с аллоантигенами, являются источниками суперантигенов. Поэтому не удивительно, что степень антигенной нагрузки, хронической активации иммунной системы и истощения несоизмеримо выше, чем в развитых странах [52, 97-99].

5. В настоящее время считается, что эпидемиологический вектор сместился в сторону благополучных социальных групп, а гетеросексуальный путь «передачи» является преобладающим.

В течение активной сексуальной жизни женский репродуктивный аппарат подвергается многократному введению огромного количества генетически чужеродных короткоживущих специализированных клеток – сперматозоидов. Как уже было отмечено, в семенной жидкости содержится примесь мононуклеарных клеток крови, а также разнообразные антигены семенной плазмы. В сравнении почти со всеми видами животных, у которых контакт с мужскими гаметами ограничен определенным сезоном, человек (женщина) является своеобразным примером наиболее частой и хронической аллоиммунизации в рамках физиологии [89].

Генитальный тракт, особенно матка, обильно насыщена иммунологически компетентными CD4+ клетками (Лангерганса, моноциты, макрофаги, лимфоциты), которые способны распознавать чужеродные HLA-антигены. Систематическая сенсibilизация женщины аллоантигенами мужа сопровождается клеточным и гуморальным иммунным ответом различной интенсивности. Следствием всасывания продуктов разрушенных сперматозоидов и их фагоцитоза иногда является увеличение лимфатических узлов, дренирующих матку [89].

Патологическим фактором во время сексуальной жизни, который может иметь иммунологические последствия с выработкой анти-HLA антител до беременности, являются воспаления и эрозии слизистой репродуктивного тракта, связанные с микроповреждениями. Антитела к антигенам сперматозоидов обнаруживали и в соскобе эндометрия, что было отмечено, в частности, у проституток. Эти локальные антитела, вероятно являются причиной повреждения и отторжения бластоцисты вследствие нарушения процессов овуляции, фертилизации и имплантации [89].

Как уже отмечалось, избыточная аллоиммунизация (при большом числе партнеров) может спровоцировать срыв толерантности к условно-патогенной микрофлоре репродуктивного тракта с развитием клинических последствий. Во-первых, в результате воспаления увеличивается число антиген-представляющих клеток и HLA в свободном виде. Это важно, поскольку иммунный ответ к аллоантигенам дозозависим. Во-вторых, бактериальные компоненты могут модифицировать аллоантигены, усиливая иммуногенность и чувствительность к ним [89].

Также, при сексуальных контактах существует возможность для пассивного переноса от донора состояния сенсibilизации иммунной системы с помощью иммунных клеток [100]. Однако это более актуально для группы инъекционных наркоманов и при переливании крови, когда состояние активированной иммунной системы передается иммунными клетками посредством сексуальных контактов или клеточными элементами при гемотрансфузии и/или из нестерильного шприца.

Мужчина в меньшей степени (за исключением связей с многочисленными партнерами), но также подвержен аллоиммунизации с женской стороны. Крайняя плоть и слизистая уретры в своей структуре имеют антиген-представляющие CD4+ клетки, которые улавливают HLA антигены иммунных и эпителиальных клеток, содержащиеся в эндо-цервикальной и влагалищной слизи [89, 90].

6. Беременность сопровождается сложнейшими иммунологическими перестройками женского организма на фоне взаимной аллосенсibilизации матери и плода. В ходе ее течения отмечается интенсивная миграция Т- и В-лимфоцитов в лимфатические узлы, дренирующие матку. Особенно увеличивается масса и объем местных лимфатических узлов к периоду имплантации яйцеклетки. Увеличение лимфоузлов тем более выражено, чем сильнее выражены ГКГС-различия отца и матери. Для полноценного развития беременности лимфоидный аппарат женского репродуктивного тракта должен получить информацию об отцовских аллоантигенах [89]. При этом активно развивающаяся при участии ретроэлементов плацента [11, 12, 67], становится иммунологическим буфером, осуществляющим связь между генетически чужеродными организмами.

Плацента не является абсолютным анатомическим барьером и играет роль «контрольно-пропускного пункта», обеспечивая двусторонний перенос стволовых клеток и лейкоцитов, поддерживая микрохимеризм у матери и плода, с соответствующей взаимной презентацией аллоантигенов. Первый пик появления клеток плода в крови матери связывают со становлением лимфоидной системы эмбриона и активной стимуляцией развития плаценты (~30 недель), второй пик – с увеличением проницаемости плаценты перед родами (~36 недель). Эти процессы закономерно сопровождаются иммунным откликом материнского организма.

Естественных антител к антигенам тканевой совместимости не существует и гуморальный ответ к чужеродным HLA-антигенам мужа и ЭРВ

возрастает с увеличением числа предыдущих беременностей. При первой беременности антитела к HLA в III-м триместре обнаруживаются у 20-30% женщин, при повторных беременностях их находят в 40-60% случаев. Рост серопозитивных женщин особенно высок в 3-м и 8-м месяцах [14,89], что и фиксируют серологические исследования на ВИЧ.

Продукция анти-HLA-антител не связана с какой-либо патологией беременности, это физиологический процесс, при котором антитела к антигенам отца стимулируют созревание плаценты. При этом, распознавание аллоантигенов плода иммунной системой матери и ее активация сопровождается одновременным усилением реакций супрессорного иммунитета [89].

Необходимо отметить, что свойства антител к ГКГС-антигенам, возникающие при беременности, отличаются от свойств антител при искусственной аллоиммунизации! В частности, цитотоксические антитела при беременности могут быть блокирующими и антиидиотипическими, способны подавлять распознавание ГКГС-антигенов отца Т-лимфоцитами матери [89]. Если при беременности иммуносупрессивная функция анти-HLA-антител/анти-CD4+ антител и компонентов сыворотки помогает сохранять и вынашивать плод, то вырабатываемые вне рамок физиологической аллоиммунизации анти-HLA-антитела могут послужить дополнительным фактором реализации иммуносупрессивного и/или аутоиммунного сценария [92].

Дифференциальное диагностическое значение в период беременности приобретает селективная иммуносупрессия, при которой меняется не столько общий пул Т-лимфоцитов, сколько соотношение разных его подклассов. Если в крови небеременных здоровых женщин соотношение Т-лимфоцитов хелперов/супрессоров состоит в пользу первых, то при беременности доля Т-хелперов снижается, а число супрессоров заметно возрастает. Абсолютное и относительное уменьшение CD4+ Т-хелперов (в III-м триместре до 2-х раз по сравнению с нормой в 500-1500 кл/мл) сопровождается также резким увеличением числа моноцитов. Однако, совокупность наблюдений о перераспределении Т-лимфоцитов в разных стадиях беременности не позволяет говорить о каком-либо генерализованном материнском иммунодефиците [89, 101, 102].

Взаимоотношения иммунной системы матери и ребенка не прекращаются сразу после рождения. Внутриутробная трансплацентарная

передача иммунитета сменяется передачей при грудном вскармливании.

В свою очередь, на фоне взаимной аллосенсибилизации «зеркальным образом» в русле супрессорного сценария пребывает и иммунная система ребенка. А именно, с рождения и в течение первого года жизни число лимфоцитов-супрессоров в его крови увеличено. Это является следствием усиленной продукции таких клеток во внутриутробном периоде и особенно важно в раннем постнатальном периоде, когда некоторые лимфоидные структуры плода все еще представляют собой химеры собственных и материнских клеток. Лимфоциты-супрессоры предохраняют новорожденного от РТПХ со стороны поступивших с молоком материнских лимфоцитов и регулируют своевременное созревание собственных эффекторных лимфоцитов [89].

Характерным свойством лимфоцитов новорожденных является способность угнетать ответ на антигены всех материнских лимфоцитов [89]. Такая физиологическая иммуносупрессия достигается лимфоцитами, в том числе, за счет экспрессии продуктов ЭР с одновременной секрецией экзосом-ретровирусов [19].

### **Лабораторная дифференциальная диагностика**

Лимфоциты пуповинной крови были использованы группой Л. Монтанье для первичной изоляции и характеристики экзогенного ретровируса, который в последствие назовут «ВИЧ» [1]. Изоляцию осуществляли методом сокультивирования лимфоцитов (предварительно активированных митогенами) из биоптата больного пациента с лимфоцитами здоровых (в т.ч. новорожденных) доноров. Погрешность данной методики, не учитывающей потенциал к экспрессии и экзогенизации ЭРВ, заключалась еще в том, что в условиях смешанных культур лимфоцитов происходит их активация от взаимной презентации аллоантигенов. А состояние активированных лимфоцитов в равной степени является главным условием генерации, как для ВИЧ, так и для ЭР [14, 36, 103]. Фактически, в результате их опыта была получена гибридная (с учетом возможности рекомбинации) популяция экзогенизированных экзосом-ретровирусов.

В настоящее время для изоляции и размножения «ВИЧ» также широко используют культуры опухолевых клеток (табл. 2), само существование которых поддерживается активностью ЭР. В этих культурах можно наблюдать либо экспрессию ретровирусных частиц различного типа, обрат-

но-транскриптазную активность, либо неконтролируемую пролиферацию с прямым участием промоторов ретроэлементов [6, 14, 18, 53, 104]. Кроме того, большинство этих культур клеток экспрессируют на своей поверхности HLA антигены, что является активирующим триггером при сокультивировании с лимфоцитами [51], а также источником приобретения аллоантигенного «вооружения» [54], наделяющего почкующиеся вирионные частицы-экзосомы суперантигенными и активирующими свойствами [80].

Геном полноразмерного эндогенного ретровируса содержит все необходимые для репликации вируса гены: *gag*, кодирующий внутренние структурные белки вириона; *pro*, протеазу; *pol*, обуславливает образование интегразы и обратной транскриптазы, использующей РНК в качестве матрицы; ген *env*, кодирующий белки оболочки вируса [16]. Несмотря на наличие дефектов, по меньшей мере, в одном из генов, комплекс факторов (чрезмерная активация иммунной системы, нарастание транскрипционного потенциала и генетическая нестабильность, многокопийность, разнообразие) в совокупности создают благоприятные условия для рекомбинации, формирования репликативно-компетентных частиц с последующей экзогенизацией и создания отправной точки для дальнейшей эволюции.

Лентивирус, помимо «базовых» генов, содержит дополнительные регуляторные последовательности – *vif*, *rev*, *tat*, *vpr*, *vpr* и *nef*. Однако, они не являются необходимыми для репликации вируса и большинство вирионов-экзосом в гетерогенной популяции «ВИЧ» попросту их лишены (либо эти гены с дефектами [25]), как лишены и инфекционных свойств [81]. При этом необходимо отметить, что отсутствие инфекционных свойств таких частиц не отменяет их иммуномодулирующий потенциал, обусловленный свойствами их компонентов [3, 35, 74, 105].

Вместе с тем, последовательности регуляторных генов не являются уникальным маркерным атрибутом «ВИЧ» и гибридизуются с генами

нормальных клеток и ЭРВ [27, 33, 61, 62, 68, 107-110]. Таким образом, лентивирусный «upgrade» представляет собой наиболее сложноорганизованный сценарий в цикле размножения и селекции патофизиологически активированных ЭРВ и является результатом эволюционных событий в пределах их гетерогенной популяции. В свою очередь, «ВИЧ» можно рассматривать, как собирательное название гетерогенной популяции патофизиологически активированных ЭРВ.

Индикация вирусспецифических антигенов в «инфицированном» материале с использованием моноклональных анти-«ВИЧ»-антител оказалась также не информативна. Например, применение «специфичных» (анти-p17 *gag*-протеин и анти-gp120/160 *envelope* протеин) антител обнаружило их взаимодействие с антигенами трофобласта здоровых доноров в различные сроки беременности. Кроме того, электронно-микроскопическими исследованиями было выявлено присутствие ретровирус-подобных частиц типа С в образцах плаценты. Это обстоятельство наглядно подтверждает, что аллоиммунизация во время беременности сопровождается активной экспрессией ретроэлементов, отражая нормальную особенность дифференцировки трофобласта и развития плаценты [67, 113, 117, 118].

Эндогенные ретровирусы занимают до 8 % генома современного вида человека, а производные от них ретроэлементы составляют почти половину его генома, т.е. структуры типа провируса «ВИЧ» и есть геном человека [4, 111]! Их активность и экспрессия продуктов постоянно сопровождает физиологические (иммунный ответ, беременность) и патологические (воспаление, инфекции и инвазии, онкология и аутоиммунные болезни) состояния организма. Поэтому не удивительно, что перекрестные реакции при диагностике «ВИЧ» [14, 28, 112-116], делают весьма затруднительным, если вообще возможным проводить скрининговые исследования, а также задают ключевой вопрос об интерпретации полученных результатов. Приняв во внимание

**Таблица 2. Примеры культур клеток, используемых для изоляции и размножения «ВИЧ»**

| Культура клеток        | Ткань или тип клеток | Болезнь                       |
|------------------------|----------------------|-------------------------------|
| MOLT-4 clone 8 (M4C8)  | T-лимфобласты        | Острый T-лимфобластный лейкоз |
| H9 (derivative Hut 78) | Кожные T-лимфоциты   | Лимфома                       |
| U-937                  | Морфология моноцитов | Гистиоцитарная лимфома        |
| SEM/C1                 | T-лимфобласты        | Острая лимфобластная лейкемия |
| Jurkat cells           | T-лимфоциты          | Острая T-клеточная лейкемия   |
| MT-4                   | Лимфобластный        | Острая T-клеточная лейкемия   |



вышеизложенное, компонент р24, можно рассматривать, как белок «острой фазы», наподобие С-реактивного протеина. А широко используемый клинический показатель «вирусной» нагрузки и обратнo-транскриптазную активность необходимо расценивать, как индикаторы степени активации иммунной системы.

### Лечение и профилактика

В настоящее время флагманом этиотропной терапии является высокоактивная антиретровирусная терапия (ВААРТ), элементы которой направлены на обрывание цикла репликации ВИЧ на различных стадиях. Ее широкое внедрение в клиническую практику проходило в то время, когда еще только накапливался массив данных о роли ЭР в биологии человека. Сейчас, когда стало очевидно отсутствие четко обозначенных критериев их патогенности [119] и специфичности ВААРТ, наглядно видно, что в спектр блокирующего воздействия антиретровирусной терапии попадают все физиологические процессы, сопровождаемые экспрессией ЭР. Это особенно важно в периоды беременности, эмбриогенеза, ранний постнатальный период, когда их активность наиболее высока. У взрослого же человека, процессы деления клеток, активация и V(D)J-перестройки Т- и В-лимфоцитов, сперматогенез и многие другие процессы обязаны активности ретроэлементов и их ферментов [9-13, 20, 46, 67, 82].

Некоторым клиническим успехам ВААРТ также обязана повсеместному присутствию ретроэлементов в живых организмах. Это обуславливает широкий диапазон чувствительности к препаратам раковых клеток, бактерий и грибов, за счет чего происходит снижение антигенной нагрузки и активации иммунной системы [120]. Однако эти положительные эффекты полностью нивелируются на фоне системного токсического, мутагенного и тератогенного потенциала ВААРТ в ходе долгосрочного применения [111, 121-124].

Ингибируя обратнo-транскриптазную активность антиретровирусными препаратами, была показана необратимая остановка развития раннего эмбриона мыши на стадии 2-4 клеток. Эмбрионы оставались жизнеспособными, но демонстрировали перепрограммированный профиль экспрессии генов по сравнению с нормальными [9]. Применение иммуносупрессивных факторов (в т.ч. ингибиторов обратной транскриптазы) также отрицательно сказывается на репродукции, как в момент имплантации бластоцисты, так и при последующем развитии плода. Это вполне закономерно, поскольку в клетках 3-дневного

зародыша человека оказалось настолько много ретровирусных белков, что они объединялись в некое подобие готовых вирусных частиц. При этом белок Рес повышал уровень экспрессии интерферон-индуцированного трансмембранного протеина (IFITM1) на клеточной поверхности, реализуя, возможно, самый ранний механизм защиты эмбриона от экзогенных вирусных инфекций [20].

Являясь активными участниками экосистемы макроорганизма-хозяина, ЭР начинают приспособляться к ингибирующему воздействию ВААРТ и проходить соответствующую селекцию, направленную уже не на поддержание симбиотических отношений и биологического равновесия, а исключительно на выживание. Учитывая колоссальные рекомбинаторные возможности, результатом патологической селекции является масштабная генерация ретроэлементов с новыми свойствами (устойчивость, онкогенность), а также генерация новых антигенных детерминант, не обозначенных толерантностью иммунной системы [33], при этом создавая перманентный источник ее активации [26, 105], что наиболее выражено после прекращения ВААРТ (синдром отмены) [125].

Указанные факты задают необходимость альтернативных стратегий с учетом радикального пересмотра причины развития болезни и дифференциальной диагностики. Успешная реализация терапии больного может быть достигнута только на основе патогенетической оценки рисков раздражителей иммунной системы и их поэтапного устранения. Осведомленность практикующих клиницистов и инфекционистов о факторах (алло-, бактериальные суперантигены и др.), способных гиперактивировать иммунную систему, неодинаковой иммуногенности одних и тех же антигенов при различных путях введения, значительно облегчает разработку и осуществление адекватной перспективной индивидуальной стратегии лечения и профилактики. При этом, полиэтиологичность и многофакторность иммуносупрессивных состояний, объединенных патофизиологической активностью ретроэлементов, предполагает первостепенное лечение основного заболевания в сочетании с симптоматической терапией, направленной, в том числе, на устранение чрезмерной активации иммунной системы и ее последствий.

Приняв во внимание изложенные факты о тесной взаимосвязи ЭР с иммунной системой, функционирующих по принципу обратной связи, стратегия профилактики могла бы складываться

из минимизации стресс-факторов, раздражающих иммунную систему. Осуществление же специфической профилактики в отношении патофизиологически активированных ЭР бессмысленно по причине их особого условно-патогенного статуса и масштабной интеграции с ДНК человека.

### Заключение

Комплексная диагностика любого инфекционного и инвазионного заболевания обязана строиться с учетом масштабного присутствия в ДНК человека ЭР, являющихся неотъемлемой структурно-функциональной частью врожденного и приобретенного иммунитета. Сопровождающая различные состояния организма активация иммунной системы и презентация антигенов раздражителя не обходится без экспрессии ре-

троэлементов и их продуктов, с соответствующим иммунным откликом различной интенсивности, учитывая индивидуальные особенности и степень раздражения. Указанные обстоятельства задают вопрос интерпретации возможной чрезмерной активности ЭР, критерии и границы патогенности которых четко не обозначены. В рамках обсуждаемой проблемы важно отметить, что чем выше степень раздражения и активации иммунной системы, выходящей за рамки физиологии, тем интенсивнее будет происходить презентация антигенов с параллельной экспрессией ЭР. Патологическая активация может привести к потере эпигенетического контроля и открыть дорогу для ускоренной эволюции эндогенных ретровирусов в ущерб биологическому равновесию с организмом-хозяином.

### Литература

1. 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; 220(4599): 868-71. DOI: 10.1126/science.6189183.
2. Douek D.C., Roederer M., Koup R.A. Emerging concepts in the immunopathogenesis of AIDS. *Annu. Rev. Med.* 2009; 60: 471-84. DOI: 10.1146/annurev.med.60.041807.123549.
3. Denner J. The transmembrane proteins contribute to immunodeficiencies induced by HIV-1 and other retroviruses. *AIDS*. 2014; 28(8): 1081-90. DOI: 10.1097/QAD.0000000000000195.
4. Супотницкий М. В. Эволюционная патология. М.: Вуз. книга. 2009, 400 с.
5. Ryan F. *Virology*. Collins, 2009. 390 pp. пер. с англ. М.: Ломоносов, 2014, 312 с.
6. Сидельников Г.Д., Валихов А.Ф. О роли эндогенных ретровирусов в биологии опухолевого роста. *Вопросы онкологии*. 2016; 62(6): 758-766.
7. Bannert N., Kurth R. Retroelements and the human genome: New perspectives on an old relation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2004; 101 (Suppl. 2): 14572-14579. DOI: 10.1073/pnas.0404838101.
8. van de Lagemaat L.N., Landry J.R., Mager D.L., Medstrand P. Transposable elements in mammals promote regulatory variation and diversification of genes with specialized functions. *Trends Genet.* 2003; 19: 530-536. DOI: 10.1016/j.tig.2003.08.004.
9. Spadafora C. A reverse transcriptase-dependent mechanism plays central roles in fundamental biological processes. *Review and Hypothesis. Systems Biology in Reproductive Medicine*. 2008; 54: 11-21. DOI: 10.1080/19396360701876815.
10. Hutchins A. P., Pei D. Transposable elements at the center of the crossroads between embryogenesis, embryonic stem cells, reprogramming and long non-coding RNAs. *Sci. Bull.* 2015; 60 (20): 1722-1733. DOI: 10.1007/s11434-015-0905-x.
11. Larsson E., Andersson A.C., Nilsson B.O. Expression of an endogenous retrovirus (ERV3 HERV-R) in human reproductive and embryonic tissues - evidence for a function for envelope gene products. *Upsala J. Med. Sci.* 1994; 99: 113-120. DOI: 10.3109/03009739409179354.
12. Stoye J.P., Coffin J.M. A provirus put to work. *Nature*. 2000; 403(6771): 715-717. DOI: 10.1038/35001700.
13. Галактионов В.Г. Происхождение специфических иммуноглобулинов. *Природа*. 2004; 7: 40-46.
14. Urnovitz H.B., Murphy W.H. Human endogenous retroviruses: nature, occurrence, and clinical implications in human disease. *Clin Microbiol Rev.* 1996; 9(1): 72-99.
15. Vargiu L, Rodriguez-Tomé P, Sperber GO, Cadeddu M, Grandi N, Blikstad V, et al. Classification and characterization of human endogenous retroviruses; mosaic forms are common. *Retrovirology* 2016; 13: 7. DOI: 10.1186/s12977-015-0232-y.
16. Grandi N., Tramontano E. Human Endogenous Retroviruses Are Ancient Acquired Elements Still Shaping Innate Immune Responses. *Front Immunol.* 2018 Sep 10; 9: 2039. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02039.
17. Moyes D., Griffiths D.J., Venables P.J. Insertional polymorphisms: a new lease of life for endogenous retroviruses in human disease. *Trends Genet.* 2007; 23(7): 326-33. DOI: 10.1016/j.tig.2007.05.004.
18. Johnston J.B., Silva C., Holden J., et al. Monocyte activation and differentiation augment human endogenous retrovirus expression: implications for inflammatory brain diseases. *Ann Neurol*. 2001; 50(4): 434-442. DOI: 10.1002/ana.1131.
19. Dourmashkin R.R., Bucher D., Oxford J.S. Small virus-like particles bud from the cell membranes of normal as well as HIV-infected human lymphoid cells. *J. Med. Virol.* 1993; 39(3): 229-32. DOI: 10.1002/jmv.1890390310.
20. Grow E.J., Flynn R.A., Chavez S.L., et al. Intrinsic retroviral reactivation in human preimplantation embryos and pluripotent cells. *Nature*. 2015; 522(7555): 221-225. DOI: 10.1038/nature14308.
21. Lee Y.N., Bieniasz P.D. Reconstitution of an Infectious Human Endogenous Retrovirus. *PLoS Pathog.* 2007; 3(1): e10. doi: 10.1371/journal.ppat.0030010.
22. Christensen T., Pedersen L., Sørensen P.D., Møller-Larsen A. A Transmissible Human Endogenous Retrovirus. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2002; 18(12): 861-866. DOI: 10.1089/08892220260190344.
23. Contreras-Galindo R., Kaplan M.H., Dube D., et al. Human Endogenous Retrovirus Type K (HERV-K) Particles Package and Transmit HERV-K-Related Sequences. *J. Virol.* 2015; 89(14): 7187-7201. DOI: 10.1128/JVI.00544-15.
24. Inoue M., Hoxie J.A., Reddy M.V., et al. Mechanisms associated with the generation of biologically active human

- immunodeficiency virus type 1 particles from defective proviruses. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 1991; 88(6): 2278–2282. DOI: 10.1073/pnas.88.6.2278.
25. Bruner K. M., Murray A. J., Pollack R. A., et al. Defective proviruses rapidly accumulate during acute HIV-1 infection. *Nat Med.* 2016 Sep; 22(9): 1043–1049. DOI: 10.1038/nm.4156.
26. Pollack R. A., Jones R. B., Perteu M., et al. Defective HIV-1 proviruses are expressed and can be recognized by cytotoxic T lymphocytes which shapes the proviral landscape. *Cell Host Microbe.* 2017 Apr 12; 21(4): 494–506.e4. DOI: 10.1016/j.chom.2017.03.008.
27. Balada E., Ordi-Ros J., Vilardell-Tarrés M. Molecular mechanisms mediated by human endogenous retroviruses (HERVs) in autoimmunity. *Rev. Med. Virol.* 2009; 19(5): 273–286. DOI: 10.1002/rmv.622.
28. Кожемякин Л.А., Бондаренко В.Г. Нестабильность генома и СПИД. *Биохимия.* 1992; 57(9): 1417–1426.
29. Schulz W.A., Steinhoff C., Florl A.R. Methylation of endogenous human retroelements in health and disease. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2006; 310: 211–250. DOI: 10.1007/3-540-31181-5\_11.
30. Aivaliotis I.L., Pateras I. S., Papaioannou M. et al. How do cytokines trigger genomic instability? *J. Biomed. Biotechnol.* 2012; 536761. DOI: 10.1155/2012/536761.
31. Daskalos A., Nikolaidis G., Xinarianos G., et al. Hypomethylation of retrotransposable elements correlates with genomic instability in non-small cell lung cancer. *Int. J. Cancer.* 2009; 124(1): 81–87. DOI: 10.1002/ijc.23849.
32. Attig J., Young G.R., Stoye J.P., Kassiotis G. Physiological and Pathological Transcriptional Activation of Endogenous Retroelements Assessed by RNA-Sequencing of B Lymphocytes. *Front Microbiol.* 2017 Dec 12; 8: 2489. DOI: 10.3389/fmicb.2017.02489.
33. Nakagawa K., Harrison L.C. The potential roles of endogenous retroviruses in autoimmunity. *Immunol Rev.* 1996; 152: 193–236. DOI: 10.1111/j.1600-065x.1996.tb00917.x.
34. Garcia-Montojo M, Doucet-O'Hare T, Henderson L, Nath A. Human endogenous retrovirus-K (HML-2): a comprehensive review. *Crit Rev Microbiol.* 2018 Nov; 44(6): 715–738. DOI: 10.1080/1040841X.2018.1501345.
35. Oostendorp R.A., Meijer C.J., Scheper R.J. Immunosuppression by retroviral-envelope-related proteins, and their role in non-retroviral human disease. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 1993; 14(3): 189–206. DOI: 10.1016/1040-8428(93)90009-s.
36. Fauci A.S. Host factors and the pathogenesis of HIV-induced disease. *Nature.* 1996; 384(6609):529–34. DOI: 10.1038/384529a0.
37. Fauci A.S. Multifactorial nature of human immunodeficiency virus disease: implications for therapy. *Science.* 1993; 262(5136): 1011–1018. DOI: 10.1126/science.8235617.
38. Appay V., Sauce D. Immune activation and inflammation in HIV-1 infection: causes and consequences. *J. Pathol.* 2008; 214(2): 231–241. DOI: 10.1002/path.2276.
39. Brodziak A., Ziółko E., Muc-Wierzgoń M., et al. The role of human endogenous retroviruses in the pathogenesis of autoimmune diseases. *Med Sci Monit.* 2012; 18(6): RA80–8. DOI: 10.12659/msm.882892.
40. Andersson G., Svensson A.C., Setterblad N., Rask L. Retroelements in the human MHC class II region. *Trends Genet.* 1998; 14(3): 109–114. DOI: 10.1016/s0168-9525(97)01359-0.
41. Medstrand P., Lindeskog M., Blomberg J. Expression of human endogenous retroviral sequences in peripheral blood mononuclear cells of healthy individuals. *J. Gen. Virol.* 1992; 73 (Pt 9):2463–6. DOI: 10.1099/0022-1317-73-9-2463.
42. Balestrieri E., Pica F., Matteucci C., et al. Transcriptional activity of human endogenous retroviruses in human peripheral blood mononuclear cells. *Biomed Res. Int.* 2015; 2015:164529. DOI: 10.1155/2015/164529.
43. Kelleher C.A., Wilkinson D. A., Freemanet J. D. al. Expression of novel-transposon-containing mRNAs in human T cells. *J. Gen. Virol.* 1996; 77 ( Pt 5):1101–10. DOI: 10.1099/0022-1317-77-5-1101.
44. Brodsky I., Foley B., Haines D., et al. Expression of HERV-K proviruses in human leukocytes. *Blood.* 1993; 81(9):2369–74.
45. Krieg A.M., Gourley M.F., Klinman D.M., et al. Heterogeneous expression and coordinate regulation of endogenous retroviral sequences in human peripheral blood mononuclear cells. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 1992; 8(12):1991–8. DOI: 10.1089/aid.1992.8.1991.
46. Liu K., Schoonmaker M.M., Levine B.L., et al. Constitutive and regulated expression of telomerase reverse transcriptase (hTERT) in human lymphocytes. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 1999; 96(9):5147–52. DOI: 10.1073/pnas.96.9.5147.
47. Tassabehji M. Identification of a novel family of human endogenous retroviruses and characterization of one family member, HERV-K(C4), located in the complement C4 gene cluster. *Nucleic Acids Res.* 1994; 22(24):5211–7. DOI: 10.1093/nar/22.24.5211.
48. Scherdin U. Transcriptionally active genome regions are preferred targets for retrovirus integration. *J. Virol.* 1990; 64(2):907–12.
49. Hirsch M. S., Phillips S.M., Solnik C., et al. Activation of Leukemia Viruses by Graft-Versus-Host and Mixed Lymphocyte Reactions In Vitro. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 1972; 69(5): 1069–1072. doi: 10.1073/pnas.69.5.1069.
50. Tacke S.J., Kurth R., Denner J. Porcine endogenous retroviruses inhibit human immune cell function: risk for xenotransplantation? *Virology.* 2000; 268(1):87–93. DOI: 10.1006/viro.1999.0149.
51. Termijtelen A. T-cell allorecognition of HLA class II. *Hum Immunol.* 1990; 28(1):1–10. DOI: 10.1016/0198-8859(90)90097-9.
52. Ohmen J.D., Barnes P.F., Grisso C.L., et al. Evidence for a superantigen in human tuberculosis. *Immunity.* 1994; 1(1):35–43. DOI: 10.1016/1074-7613(94)90007-8.
53. Larsson E., Venables P., Andersson A.C., et al. Tissue and differentiation specific expression on the endogenous retrovirus ERV3 (HERV-R) in normal human tissues and during induced monocytic differentiation in the U-937 cell line. *Leukemia.* 1997; 11(Suppl.3):142–4.
54. Gould S.J., Booth A.M., Hildreth J.E. The Trojan exosome hypothesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2003; 100(19):10592–7. DOI: 10.1073/pnas.1831413100.
55. Wurdinger T., Gatzon N.N., Balaj L., et al. Extracellular vesicles and their convergence with viral pathways. *Adv. Virol.* 2012; 2012:767694. DOI: 10.1155/2012/767694.
56. Izquierdo-Useros N., Puertas M.C., Borrás F.E., et al. Exosomes and retroviruses: the chicken or the egg? *Cell Microbiol.* 2011; 13(1):10–7. DOI: 10.1111/j.1462-5822.2010.01542.x.
57. Marcos V. S. Dias, Cristina S. Costa and Luis L. P. DaSilva. The Ambiguous Roles of Extracellular Vesicles in HIV Replication and Pathogenesis. *Front Microbiol.* 2018; 9: 2411. DOI: 10.3389/fmicb.2018.02411
58. Беркос А.С., Николаев Г.В. Пути распознавания чужеродных антигенов при адаптивном иммунном ответе на аллогенную трансплантацию органов. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2015; 17(4):104–117.
59. Schuitemaker H., Koot M., Kootstra N.A., et al. Biological phenotype of human immunodeficiency virus type 1 clones at different stages of infection: progression of disease is associated with a shift from monocytotropic to T-cell-tropic virus population. *J. Virol.* 1992; 66(3):1354–60.
60. Захарова М.Н., Логунов Д.Ю., Кочергин И.А., Бакулин И.С. Эндогенные ретровирусы: от фундаментальных исследований к этиотропной терапии рассеянного склероза. *Фундаментальная неврология.* 2015; 9(4):49–53.



61. Parmentier H. K., van Wichen D.F., Meyling F.H., et al. Epitopes of human immunodeficiency virus regulatory proteins tat, nef, and rev are expressed in normal human tissue. *Am. J. Pathol.* 1992; 141(5): 1209–1216.
62. Neto E.H., Coelho A.L., Sampaio A.L., et al. Activation of human T lymphocytes via integrin signaling induced by RGD-disintegrins. *Biochim. Biophys. Acta.* 2007; 1773(2):176–84. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2006.09.026.
63. Hurst T.P., Magiorkinis G. Activation of the innate immune response by endogenous retroviruses. *J. Gen. Virol.* 2015; 96(Pt 6):1207–18. DOI: 10.1099/jgv.0.000017.
64. Manghera M., Douville R.N. Endogenous retrovirus-K promoter: a landing strip for inflammatory transcription factors? *Retrovirology.* 2013; 10:16. DOI: 10.1186/1742-4690-10-16.
65. O'Flaherty E., Wong W.-K., Pettit S. J., et al. Regulation of T-cell apoptosis: a mixed lymphocyte reaction model. *Immunology.* 2000; 100: 289–299. DOI: 10.1046/j.1365-2567.2000.00048.x.
66. Ahr B., Robert-Hebmann V., Devaux C., Biard-Piechaczyk M. Apoptosis of uninfected cells induced by HIV envelope glycoproteins. *Retrovirology.* 2004; 1:12. DOI: 10.1186/1742-4690-1-12.
67. Muir A., Lever A., Moffett A. Expression and functions of human endogenous retroviruses in the placenta: an update. *Placenta.* 2004; 25 (Suppl.A):S16–25. DOI: 10.1016/j.placenta.2004.01.012.
68. Zagury J.F., Cantalloube H., Achour A., et al. Striking similarities between HIV-1 Env protein and the apoptosis mediating cell surface antigen Fas. Role in the pathogenesis of AIDS. *Biomed. Pharmacother.* 1993; 47(8):331–5. DOI: 10.1016/0753-3322(93)90082-v.
69. Jerzak M., Bischof P. Apoptosis in the first trimester human placenta: the role in maintaining immune privilege at the maternal-foetal interface and in the trophoblast remodelling. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2002; 100(2):138–42. DOI: 10.1016/s0301-2115(01)00431-6.
70. Yates A. J. Theories and Quantification of Thymic Selection. *Front Immunol.* 2014; 5:13. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00013.
71. Ziegler J.L., Stites D.P. Hypothesis: AIDS is an autoimmune disease directed at the immune system and triggered by a lymphotropic retrovirus. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 1986; 41(3):305–13. DOI: 10.1016/0090-1229(86)90001-2.
72. Zandman-Goddard G., Shoefeld Y. HIV and autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2002; 1(6):329–37. DOI: 10.1016/s1568-9972(02)00086-1.
73. Heeney J., Jonker R., Koornstra W., et al. The resistance of HIV-infected chimpanzees to progression to AIDS correlates with absence of HIV-related T-cell dysfunction. *J. Med. Primatol.* 1993; 22(2–3):194–200.
74. Morozov V.A., Dao Thi V.L., Denner J. The transmembrane protein of the human endogenous retrovirus-K (HERV-K) modulates cytokine release and gene expression. *PLoS One.* 2013; 8(8):e70399. DOI: 10.1371/journal.pone.0070399.
75. Rossio J.L., Bess J. Jr., Henderson L.E., et al. HLA class II on HIV particles is functional in superantigen presentation to human T cells: implications for HIV pathogenesis. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 1995; 11(12):1433–9. DOI: 10.1089/aid.1995.11.1433.
76. Nong Y., Kandil O., Tobin E.H., et al. The HIV core protein p24 inhibits interferon-gamma-induced increase of HLA-DR and cytochrome b heavy chain mRNA levels in the human monocyte-like cell line THP1. *Cell Immunol.* 1991; 132(1):10–6. DOI: 10.1016/0008-8749(91)90002-s.
77. Stumptner-Cuvelette P., Morchoisne S., Dugast M., et al. HIV-1 Nef impairs MHC class II antigen presentation and surface expression. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001 Oct 9; 98(21): 12144–12149. DOI: 10.1073/pnas.221256498.
78. Chaudhry A., Das S.R., Hussain A., et al. The Nef protein of HIV-1 induces loss of cell surface costimulatory molecules CD80 and CD86 in APCs. *J. Immunol.* 2005; 175(7):4566–74. DOI: 10.4049/jimmunol.175.7.4566.
79. Odum N., Martin P.J., Schieven G.L., et al. Signal transduction by HLA class II antigens expressed on activated T cells. *Eur. J. Immunol.* 1991; 21(1):123–9. DOI: 10.1002/eji.1830210119.
80. Saifuddin M., Spear G. T., Chang C.-H., Roebuck K. A. Expression of MHC class II in T cells is associated with increased HIV-1 expression. *Clin. Exp. Immunol.* 2000; 121(2): 324–331. doi: 10.1046/j.1365-2249.2000.01290.x.
81. Esser M.T., Bess J.W. Jr., Suryanarayana K., et al. Partial activation and induction of apoptosis in CD4(+) and CD8(+) T lymphocytes by conformationally authentic noninfectious human immunodeficiency virus type 1. *J. Virol.* 2001; 75(3):1152–64. DOI: 10.1128/JVI.75.3.1152-1164.2001.
82. Krieg A.M., Gause W.C., Gourley M.F., Steinberg A.D. A role for endogenous retroviral sequences in the regulation of lymphocyte activation. *J. Immunol.* 1989;143(8):2448–51.
83. Centers for Disease Control (CDC). Update on acquired immune deficiency syndrome (AIDS)—United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1982; 31(37):507–8, 513–4.
84. Nicholson J.K., McDougal J.S., Jaffe H.W., et al. Exposure to human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus and immunologic abnormalities in asymptomatic homosexual men. *Ann. Intern. Med.* 1985. 103:37–42. DOI: 10.7326/0003-4819-103-1-37.
85. Phair J., Jacobson L., Detels R., et al. Acquired Immune Deficiency Syndrome Occurring Within 5 Years of Infection with Human Immunodeficiency Virus Type-1: The Multicenter AIDS Cohort Study. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 1992. 5:490–496.
86. Daar E.S., Moudgil T., Meyer R.D., Ho D.D. Transient high levels of viremia in patients with primary human immunodeficiency virus type 1 infection. *N. Engl. J. Med.* 1991; 324(14):961–4. DOI: 10.1056/NEJM199104043241405.
87. Ефимов Г. А., Вдовин А. С., Григорьев А. А. и др. Иммунобиология острой реакции «Трансплантат против хозяина» // Медицинская иммунология. 2015; 6:499–516. DOI: 10.15789/1563-0625-2015-6-449-516
88. Кудяева О.Т., Ткачёв В.О., Гаврилова Е.Д. и др. Цитокиновый профиль Th1- и Th2-зависимых вариантов хронической РТПХ. *Медицинская иммунология.* 2012;14(1-2):67–74. DOI: org/10.15789/1563-0625-2012-1-2-67-74
89. Говалло В.И. Иммунология репродукции. М.: Медицина. 1987, 304 с.
90. Kiyono H., Pearay L., Ogra, J. R. McGhee. *Mucosal Vaccines.* Elsevier. 1996; 479 pp.
91. Fukushi N., Arase H., Wang B., et al. Thymus: a direct target tissue in graft-versus-host reaction after allogeneic bone marrow transplantation that results in abrogation of induction of self-tolerance. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1990; 87(16):6301–5. DOI: 10.1073/pnas.87.16.6301.
92. Бедулева Л. В., Меньшиков И. В., Иванов П. В. Роль аутоиммунной реакции против cd4 в патогенезе СПИДа // Вестник Удмуртского университета. Серия «Биология. Науки о Земле». 2013; 3:64–77.
93. Bland P.W. and Whiting C.V. Induction of MHC class II gene products in rat intestinal epithelium during graft-versus-host disease and effects on the immune function of the epithelium. *Immunology.* 1992; 75(2): 366–371.
94. Ковалев И.А., Шаркова В.А. Клинико-иммунологические особенности опиийной наркомании. *Современные проблемы науки и образования.* 2016; 6.
95. Dowdle W.R. The epidemiology of AIDS. *Public Health Rep.* 1983; 98(4):308–12.
96. Johnson R.E., Lawrence D.N., Evatt B.L., et al. Acquired immunodeficiency syndrome among patients attending hemophilia treatment centers and mortality experience of hemophiliacs in the United States. *Am. J. Epidemiol.* 1985; 121(6):797–810. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a114051.



97. Bentwich Z., Kalinkovich A., Weisman Z. Immune activation is a dominant factor in the pathogenesis of African AIDS. *Immunol Today*. 1995; 16(4):187-91. DOI: 10.1016/0167-5699(95)80119-7.
98. Quinn T.C., Piot P., McCormick J.B., et al. Serologic and immunologic studies in patients with AIDS in North America and Africa. The potential role of infectious agents as cofactors in human immunodeficiency virus infection. *JAMA*. 1987; 257(19):2617-21.
99. Zumla A. Superantigens, T cells, and microbes. *Clin. Infect. Dis*. 1992; 15(2):313-20. DOI: 10.1093/clinids/15.2.313.
100. Hiramane C., Hojo K. Requirement of B lymphocytes in local adoptive transfer of experimental allergic orchitis (EAO) by lymph node cells. *Am. J. Reprod. Immunol*. 1984; 6(3):85-91. DOI: 10.1111/j.1600-0897.1984.tb00120.x.
101. Sridama V., Pacini F., Yang S.L., et al. Decreased levels of helper T cells: a possible cause of immunodeficiency in pregnancy. *N. Engl. J. Med*. 1982; 307(6):352-6. DOI: 10.1056/NEJM198208053070606.
102. Waltrez S.S., Baker D.A., Pullis C.K. et al. Alterations in lymphocyte subset during human pregnancy. *J. Transplantation*. 1982; 34: 307-308.
103. Zack J.A., Arrigo S.J., Weitsman S.R., et al. HIV-1 entry into quiescent primary lymphocytes: molecular analysis reveals a labile, latent viral structure. *Cell*. 1990; 61(2):213-22. DOI: 10.1016/0092-8674(90)90802-l.
104. Dourmashkin R.R., O'Toole C.M., Bucher D., Oxford J.S. The presence of budding virus-like particles in human lymphoid cells used for HIV cultivation. VII-th International Conference on AIDS. In: Vol. I, Abstracts VII International Conference on AIDS, Florence, 1991, p.122.
105. Imamichi H., Dewar R. L., Adelsberger J. W., et al. Defective HIV-1 proviruses produce novel protein-coding RNA species in HIV-infected patients on combination antiretroviral therapy. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2016 Aug 2; 113(31): 8783–8788. DOI: 10.1073/pnas.1609057113.
106. Brake D.A., Debouck C., Biesecker G. Identification of an Arg-Gly-Asp (RGD) cell adhesion site in human immunodeficiency virus type 1 transactivation protein, tat. *J. Cell Biol*. 1990; 111:1275-1281. DOI: 10.1083/jcb.111.3.1275.
107. Horwitz M.S., Boyce-Jacino M.T., Faras A.J. Novel human endogenous sequences related to human immunodeficiency virus type 1. *J. Virol*. 1992; 66(4):2170-9.
108. Yang J., Bogerd H. P., Peng S., et al. An ancient family of human endogenous retroviruses encodes a functional homolog of the HIV-1 Rev protein. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1999; 96(23): 13404–13408. DOI: 10.1073/pnas.96.23.13404.
109. Hobohm U., Sander C. Does the HIV Nef protein mimic the MHC? *FEBS Lett*. 1993; 333(3):211-3. DOI: 10.1016/0014-5793(93)80655-e.
110. Towler E.M., Gulnik S.V., Bhat T.N., et al. Functional characterization of the protease of human endogenous retrovirus, K10: can it complement HIV-1 protease? *Biochemistry*. 1998; 37(49):17137-44. DOI: 10.1021/bi9818927.
111. Супотницкий М.В. ВИЧ/СПИД-пандемия — проблема, требующая переосмысления. К 30-летию открытия вируса иммунодефицита человека. *Актуальная инфектология*. 2014; 3:45–63.
112. Lyden T. W., Johnson P. M., Mwenda J., Rote N. S. Anti-HIV monoclonal antibodies cross-react with normal human trophoblast. *Placenta*. 1994;15(Suppl.1):19-32. doi.org/10.1016/S0143-4004(05)80333-9.
113. Lyden T.W., Johnson P.M., Mwenda J.M., Rote N.S. Expression of endogenous HIV-1 crossreactive antigens within normal human extravillous trophoblast cells. *J. Reprod. Immunol*. 1995; 28(3):233-45. DOI: 10.1016/0165-0378(95)00924-a.
114. Zaitseva M.B., Moshnikov S.A., Kozhich A.T., et al. Antibodies to MHC class II peptides are present in HIV-1-positive sera. *Scand. J. Immunol*. 1992; 35(3):267-73. DOI: 10.1111/j.1365-3083.1992.tb02858.x.
115. Blackburn R., Clerici M., Mann D., et al. Common sequence in HIV 1 GP41 and HLA class II beta chains can generate crossreactive autoantibodies with immunosuppressive potential early in the course of HIV 1 infection. *Adv. Exp. Med. Biol*. 1991; 303:63-9. DOI: 10.1007/978-1-4684-6000-1\_8.
116. Wilfingseder D., Spruth M., Ammann C.G., et al. Complement-mediated enhancement of HIV-1 neutralisation by anti-HLA antibodies derived from polytransfused patients. *Int. Arch. Allergy Immunol*. 2003; 131(1):62-72. DOI: 10.1159/000070437.
117. Lyden T.W., Johnson P.M., Mwenda J.M., Rote N.S. Ultrastructural characterization of endogenous retroviral particles isolated from normal human placentas. *Biol. Reprod*. 1994; 51(1):152-7. DOI: 10.1095/biolreprod51.1.152.
118. Faulk W.P., Labarrere C.A. HIV proteins in normal human placentae. *Am. J. Reprod. Immunol*. 1991; 25(3):99-104. DOI: 10.1111/j.1600-0897.1991.tb01074.x.
119. Young G.R., Stoye J.P., Kassiotis G. Are human endogenous retroviruses pathogenic? An approach to testing the hypothesis. *Bioessays*. 2013; 35(9):794–803. DOI: 10.1002/bies.201300049.
120. Mastrolorenzo A., Rusconi S., Scozzafava A., et al. Inhibitors of HIV-1 protease: current state of the art 10 years after their introduction. From antiretroviral drugs to antifungal, antibacterial and antitumor agents based on aspartic protease inhibitors. *Curr. Med. Chem*. 2007; 14(26):2734-48. DOI: 10.2174/092986707782360141.
121. Watts D.H. Teratogenicity risk of antiretroviral therapy in pregnancy. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2007; 4(3):135-40. DOI: 10.1007/s11904-007-0020-y.
122. Franchi L.P., Pentiado N.H., Silva Rdo N., et al. Mutagenic and recombinogenic effects of lamivudine and stavudine antiretrovirals in somatic cells of *Drosophila melanogaster*. *Food Chem. Toxicol*. 2009; 47(3):578-82. DOI: 10.1016/j.fct.2008.12.014.
123. Moraes Filho A.V., Carvalho C.J., Carneiro C.C., et al. Genotoxic and Cytotoxic Effects of Antiretroviral Combinations in Mice Bone Marrow. *PLoS One*. 2016; 11(11):e0165706. DOI: 10.1371/journal.pone.0165706.
124. Zeller A., Koenig J., Schmitt G., et al. Genotoxicity profile of azidothymidine in vitro. *Toxicol Sci*. 2013; 135(2):317-27. DOI: 10.1093/toxsci/kft149.
125. Lempicki R. A., Kovacs J. A., Baseler M. W., et al. Impact of HIV-1 infection and highly active antiretroviral therapy on the kinetics of CD4+ and CD8+ T cell turnover in HIV-infected patients. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000 Dec 5; 97(25): 13778–13783. DOI: 10.1073/pnas.250472097.

#### Сведения об авторе:

Георгий Дмитриевич Сидельников – к.в.н., независимый исследователь, тел. моб. +79036482477, e-mail: sidgeorge@yandex.ru, 432017, Россия, г.Ульяновск.

Поступила 19.11.2019 г.