

В.П. Сергиев,*д.м.н., академик РАМН, профессор, заведующий кафедрой тропической медицины и паразитарных болезней, директор НИИ медицинской паразитологии и тропической медицины им. Е.И. Марциновского Первого МГМУ им. И.М. Сеченова***V.P. Sergiev,***MD, academician of RAMS, prof., head of the chair of tropical medicine and parasitic diseases, director of the Research Institute of medical parasitology and tropical medicine named after E.I. Martsinovsky of the I.M. Sechenov First MSMU*

СВИДЕТЕЛЬСТВО ЦИРКУЛЯЦИИ ВИРУСА ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА I-ГО ТИПА (ВИЧ-1) НА СЕВЕРЕ ЕВРОПЫ В ДРЕВНОСТИ. ПАЛЕОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

EVIDENCE OF ANCIENT HIV-1 TRANSMISSION IN THE NORTHERN EUROPE. PALAEOEPIDEMIOLOGICAL ANALYSIS

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Владимир Петрович Сергиев, заведующий кафедрой тропической медицины и паразитарных болезней, директор НИИ медицинской паразитологии и тропической медицины им. Е.И. Марциновского
Адрес: 119435, г. Москва, ул. М. Пироговская, д. 20
Телефон: 8 (499) 246–80–49
E-mail: snumb@mail.ru
Статья поступила в редакцию: 22.10.2013
Статья принята в печать: 11.11.2013

CONTACT INFORMATION:

Vladimir Petrovich Sergiev, head of the chair of tropical medicine and parasitic diseases, director of the Research Institute of medical parasitology and tropical medicine named after E.I. Martsinovsky
Address: 20 M. Pirogovskaya str., Moscow, 119435
Tel.: 8 (499) 246–80–49
E-mail: snumb@mail.ru
The article received: 22.10.2013
The article approved for publication: 11.11.2013

Аннотация. Длительная ко-эволюция человека и возбудителей инфекционных болезней привела к полиморфизму человека и появлению генетической резистентности к ряду патогенов. Единственным исключением является вирус иммунодефицита человека I-го типа (ВИЧ-1). Аллель CCR5Δ32 обеспечивает 99,9% невосприимчивость к заражению ВИЧ-1. Согласно принятой гипотезе ВИЧ-1 появился только в сер. XX в. в Африке. Столь короткий период циркуляции патогена в человеческой популяции недостаточен для выработки генетического механизма невосприимчивости. Эпицентром распространения мутации, обеспечивающей генетическую защиту от ВИЧ-1, является север Европы. Частота встречаемости CCR5Δ32 убывает по направлению с севера на юго-восток. Эта мутация не встречается среди африканцев, что противоречит гипотезе об африканском происхождении ВИЧ-1. Автор обосновывает гипотезу о первичном происхождении ВИЧ-1 на севере Европы 7–10 тыс. лет назад. Поэтому настоящая эпидемическая ситуация является не первой волной распространения ВИЧ-инфекции. Распространение ВИЧ-инфекции во 2-ой пол. XX в. связано с попаданием резерватного варианта ВИЧ-1 в популяцию иммунокомпрометированных наркоманов и гомосексуалов.

Annotation. Longitudinal co-evolution of human beings and pathogens resulted in polymorphism of Homo sapiens. CCR5Δ32 HIV-resistance allele is the exception to the rules. Recent origin of HIV-1 in Africa contradicted with the appearance of CCR5Δ32 allele in Northern Europe in previous ages. The author proposed non-contradictory theory of primary appearance of ancient HIV-1 in the Northern Europe 7–10 thousand years ago. The primary epidemics of HIV-infection had been stopped by the appearance of CCR5Δ32 mutation among the affected population. Re-emergence of HIV-1 nowadays resulted by the penetration of hibernated HIV-1 into population of drug addicts and men having sex with men.

Ключевые слова. Вирус иммунодефицита, происхождение ВИЧ-инфекции, CCR5Δ32 аллель.

Keywords. Human immunodeficiency virus, origin of HIV-1, CCR5Δ32 allele.

Гипотеза является необходимым средством познания.

В. Дильтерей

Многие эпидемические болезни с большей или меньшей регулярностью возвращаются.

К. Сталлибрас

Многие патогены оказывали выраженное воздействие на эволюцию человека. По мнению лауреата Нобелевской премии Дж. Ледерберга, само отделение человека от других гоминид является результатом воздействия микроорганизмов на геном [28]. Геном человека содержит множество следов от предшествующих встреч с различными патогенами. Первым обратил внимание на причинную связь полиморфизма человека и инфекций Дж.Б.С. Халдан в 1949 г. Этот исследователь постулировал, что инфекции являются одним из основных селективных пресов для человеческой эволюции и приводят к полиморфизму *Homo sapiens* [23]. Поэтому ВИЧ-инфекция является далеко не первой болезнью, сопровождающейся высокой летальностью и поражающей население на популяционном уровне.

Эпидемии возникали по всему миру на протяжении тысячелетий, распространяя панику, разрушая целые культуры, изменяя ход человеческой истории. Они навечно оставили позади себя память о разрушительной силе, навсегда изменив генофонд населения целых континентов. Защитные мутации в человеческом геноме, увеличивали вероятность выживания. Поэтому люди наследовали эти изменения [4]. Аналогичное воздействие патогенов на гены, связанные с развитием иммунитета, в результате ко-эволюции с патогенами наблюдается и у других животных, включая приматов [35].

Географическое распространение благоприятных аллелей — это фундаментальный эволюционный процесс. Это относится также к распространению приспособительных реакций и ко-эволюции между патогенами и их хозяевами. В настоящее время в человеческом геноме обнаружено более 2-х млн. нелетальных мутаций, большинство из которых достаточно редки. Однако несколько сотен известных гонимых вариантов или однонуклеотидных полиморфизмов встречаются у 5–50% населения. Некоторые из этих генетических aberrаций могут оказывать влияние на исход инфекций [10].

Основным фактором генетического отбора у «европеоидов» выступал туберкулез. Эту болезнь белая раса получила после одомашнивания скота примерно 7–9 тыс. лет назад на территории Южной Европы и Ближнего Востока [46]. Пик эпидемии туберкулеза пришелся на XVII–XVIII вв., когда эта болезнь являлась причиной смерти 20% взрослых представителей белой расы. В дальнейшем смертность от туберкулеза сохранялась на высоком уровне. По оценке, между 1850-м и 1950-м

гг. от туберкулеза умерли свыше 1-го млрд. человек [10]. В настоящее время от туберкулеза продолжает умирать больше людей, чем от всех остальных инфекций вместе взятых.

Исчезновение лепры из Европы стало «побочным эффектом» распространения туберкулеза среди европейцев. Массовое распространение лепры в Европе началось с VI в. н. э. В последующие века тысячи лепрозиев для изоляции больных появились около европейских городов. По оценке, их число превысило 19 000 в XIII в. В дальнейшем, в XIV–XVI вв., число больных лепрой в Европе начинает снижаться, лепрозии начинают преобразовываться чаще всего в больницы [32]. Причиной сокращения заболеваемости лепрой, вероятно, стал противотуберкулезный иммунитет, продуцируемый возбудителем туберкулеза *Mycobacterium tuberculosis*, снижавший одновременно восприимчивость к родственному микроорганизму *Mycobacterium leprae* — возбудителю лепры.

Каждый третий житель Земли заражен возбудителем туберкулеза, но только 5–10% инфицированных заболевают клинически выраженным туберкулезом на протяжении жизни. Предполагается, что чувствительность к туберкулезу определяется внутренними факторами организма, такими как полиморфизм определенных генов. Манноза связывающий лектин (mannose binding lectin — MBL) является важным компонентом иммунной системы. Секретируемый печенью MBL способен распознавать и связывать углеводородные соединения большого числа патогенов, включая бактериальные, грибковые и паразитарные клетки, и активировать систему комплемента.

Доказано, что MBL-полиморфизм защищает жителей Западной Африки от туберкулеза. Потому аллель В гена MBL встречался достоверно реже среди больных туберкулезом афроамериканцев, чем в контроле. Подобных различий среди больных белой расы или выходцев из стран Латинской Америки обнаружено не было [39].

Инфекцией, имевшей наибольшее значение в формировании человека, бесспорно, является малярия. Полагают, что за всю историю человечества именно малярия унесла наибольшее число человеческих жизней, чем любая другая причина, включая войны и голод. По оценке, кумулятивное число умерших от одной малярии составляет 27 млрд. человек, что примерно в 5 раз превосходит численность современного человечества [25]. Наибольший прес-

синг возбудителей малярии испытали представители негроидной расы, проживающие в тропическом поясе Земли, у которых малярия выступала в качестве основного фактора генетического отбора. Однако специфические генетические аномалии выявлены у всех человеческих рас, в популяциях, проживавших на территории интенсивных очагов малярии.

Четыре наиболее частых из этих генетических aberrаций, непосредственно связанных с защитой от смертельных инфекций — серповидноклеточная анемия, талассемии, кистозный фиброз и дефицит глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы — вызывают хорошо известную патологию. Гетерозиготы по мутантному гену кистозного фиброза резистентны к холере и брюшному тифу [37]. Остальные три из мутации связаны с изменениями крови и защищают от смертельной тропической малярии [10]. В настоящее время выявлено 14 молекулярно-генетических механизмов [18], обеспечивающих защиту от смертельной тропической малярии (табл. 1).

Единственной аномалией, защищающей от малярии и не вызывающей патологию, является отсутствие антигенов Даффи у эритроцитов [28]. У жителей Западной и Центральной Африки эта мутация делает ее носителей невосприимчивыми к трехдневной малярии, т. к. *Plasmodium vivax* не в состоянии проникать в эритроциты, не имеющие антигенов Даффи. В прошлом для подтверждения невосприимчивости Даффи-негативных к трехдневной малярии в США намеренно заражали до-

бровольцев из числа афроамериканцев. Результат у гомозигот был полностью отрицательным [26].

В Западной и Центральной Африке частота такой аномалии близка к насыщению — 97% населения являются носителями этой мутации. Только в этом регионе Земного шара встречаются гомозиготы по данной мутации. Массовое распространение Даффи-негативности эритроцитов привело к исчезновению трехдневной малярии на этой части ареала. Однако, несмотря на пренебрежимо малый риск заражения *vivax*-малярией в Западной и Центральной Африке, высокий уровень генетической защиты от малярии сохраняется у населения на протяжении веков.

Серповидно-клеточная анемия, или гемоглобиноз S, в 90% случаев защищает гетерозигот от летального исхода при смертельной тропической малярии. Однако гомозиготы без постоянной медикаментозной терапии редко доживают до половой зрелости. С репродуктивной точки зрения, гомозиготы по гемоглобину S физиологически стерильны, что определяет сохранность этой защитной мутации только в гетерозиготном состоянии.

Популяции с высокой частотой встречаемости гемоглобина S распространены практически по всей Африке, за исключением самой южной немалярийной части этого континента: по южному и восточному побережьям Средиземного моря, на Аравийском полуострове и Индийском субконтиненте вплоть до восточной границы современного Бангладеш [10].

Таблица 1.

Гемоглобинопатии, обеспечивающие защиту от тропической малярии

Полиморфизм	Белок, обеспечивающий защитный эффект
<i>Гемоглобинопатии</i>	
Серповидно-клеточная анемия	HbS
Альфа-талассемия	α -Hb
Бета-талассемия	β -Hb
Гемоглобин C	Hb C
Гемоглобин E	Hb E
<i>Мембранные белки эритроцитов</i>	
Наследственный сфероцитоз*	Spectrin, band 3, protein 4.2
Наследственный эллипсоцитоз*	Spectrin, protein 4.1
Наследственный пиропойкилоцитоз*	Spectrin
Овалоцитоз Юго-Восточной Азии	Band 3
Первая группа крови **	Glycosyl transferase
Другие антигены групп крови	Glycophorin A, B, C
Рецептор связывания комплемента	CR-1
<i>Ферменты эритроцитов</i>	
Дефицит глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы	Glucose-6-phosphate dehydrogenase G-6-PD
Дефицит пируват киназы	Erythrocyte pyruvate kinase PK

Примечание. Приведенные сведения основаны на клинических или эпидемиологических данных, подтвержденных экспериментально. Для данных, помеченных (*), имеются только экспериментальные подтверждения. В отношении первой группы крови (**) данные противоречивы: эпидемиологические наблюдения в Африке показывают несколько меньшую заболеваемость носителей этой группы крови.

Связь частоты обнаружения гена гемоглобина S с риском заражения малярией косвенно подтверждается при сравнительном изучении коренных жителей Африки и афроамериканцев, которые уже много поколений живут в США. Показано, что у первых частота гена гемоглобина S значительно выше. Это связано с тем, что в отсутствие селективного пресса малярии, наличие этого гена не дает никаких преимуществ для выживания и, даже напротив, уменьшает вероятность выживания за счет вымирания и физиологической бесплодности гомозигот. Вследствие этого в условиях отсутствия риска заражения тропической малярией частота встречаемости гена гемоглобина S в популяции афроамериканцев снизилась [17].

Как показывает анализ, все генетически обусловленные механизмы защиты от конкретных патогенов возникали исключительно в результате длительной ко-эволюции и многовекового селективного пресса возбудителя на человеческие популяции, проживавшие в условиях постоянного риска заражения. На этом фоне необъяснимым представляется обнаружение аналогичных генетических механизмов невосприимчивости к вирусу иммунодефицита человека I-го типа (ВИЧ-1).

Имеется два класса лиц, обладающих феноменом естественной резистентности к ВИЧ-1 инфекции. Первый вариант — т. наз. «незаражаемые» — был обнаружен у лиц, подвергшихся заражению, а иногда и многократным актам заражения, но, тем не менее, остающихся неинфицированными. Подобные лица были обнаружены среди разных групп риска: проституток, лиц, использующих незащищенный секс с серопозитивными лицами, детей, рожденных от инфицированных матерей, лиц, подвергшихся случайному профессиональному инфицированию, внутривенных наркоманов, использующих обмен шприцами, гемофиликов, получивших переливание зараженной крови.

Другая группа — это инфицированные лица, у которых на протяжении длительного времени не происходит прогрессирующего развития заболевания. Критериями принадлежности ко второй группе, т. наз. «непрогрессоров», служит продолжительное выживание (обычно выше 7-ми лет) на фоне сохраняющегося низкого уровня вираемии и высокой концентрации CD4+ клеток. Лица, принадлежащие ко второй группе, обнаружены среди мужчин, практикующих сексуальные отношения с другими мужчинами (гомосексуалов), внутривенных наркоманов и детей.

Генетическая защита человека от ВИЧ-1 связана с наличием мутации рецептора CCR5, связанной с утратой 32-х пар нуклеотидов и обозначаемой как CCR5Δ32. Для проникновения в клетку вирусу иммунодефицита (как и любому другому вирусу) требуется на первом этапе обеспечение надежного прикрепления к мембране атакуемой клетки. Для этой цели ВИЧ использует рецептор CD4, распо-

ложенный на мембране атакуемой клетки. В качестве корецептора выступает хемокиновый рецептор CCR5, обеспечивающий свыше 95% успешных заражений ВИЧ-1. При этом гомозиготы CCR5Δ32/CCR5Δ32 защищены от заражения ВИЧ-1 при гетеросексуальных контактах, при передаче вируса от матери плоду и при переливании крови в 99,9%, а гетерозиготы CCR5Δ32/CCR5+ встречаются с достоверно повышенной частотой среди «непрогрессоров», включая наркоманов [3, 43].

По аналогии с другими рассмотренными выше генетическими аномалиями, защищающими от некоторых инфекций, была заподозрена связь появления аллеля CCR5Δ32 с какой-либо инфекцией человека. При этом, как уже было указано, связь появления аллеля CCR5Δ32 с ВИЧ-инфекцией была отвергнута a priori. Большинство исследователей «уверовали», что ВИЧ-1 возник только во второй половине или даже в последней трети XX в. Поэтому за столь короткий исторический период этот патоген не мог вызвать формирование механизмов генетической резистентности у человека.

Общепринятая теория происхождения ВИЧ-1 в последней модификации исходит из того, что первично патоген шимпанзе SIVcpz за последние 100–200 лет преодолел межвидовой барьер и сначала проник в популяцию горилл (SIVgor), а затем привел к формированию ВИЧ-1 подтипы M и N, а в дальнейшем и других групп ВИЧ-1 — O и P [34, 44].

У этой примитивной зоонозной теории происхождения ВИЧ-1 имеется множество неразрешимых противоречий. Не понятно, почему ВИЧ-1 возник только в XX в., хотя период контакта шимпанзе и других приматов с человеком на территории Африки насчитывает миллионы лет [35]. Ни одного случая заражения человека SIVcpz или SIVgor не выявлено [12], а попытки заразить других обезьян этими патогенами демонстрируют быструю элиминацию вируса из организма несвойственного хозяина [31].

SIVcpz также как и ВИЧ-1 для проникновения в клетку нуждается не только в CD4 рецепторе, но и в ко-рецепторе — хемокиновом рецепторе CCR5. По аналогии с защитой от ВИЧ-инфекции людей, обеспечиваемой мутантным CCR5-Δ32, было предположено, что дефектный рецептор CCR5 у обезьян также может оказывать протективное действие в отношении ВИЧ-1/SIVcpz.

Специальное исследование было проведено на шимпанзе разных подвидов в сопоставлении с ранее полученными данными у людей в отношении хемокинового рецептора CCR5 по 50-ти соответствующим генетическим регионам у людей и шимпанзе. Сопоставление данных по вариативности 5'CCR5 выявило принципиальные различия между человеком и шимпанзе. Если у человека этот регион находился на протяжении многих лет в сбалансированном состоянии, то аналогичный регион генома

шимпанзе только в последнее время оказался под сильным селективным прессом.

При сопоставлении указанных генетических регионов у людей и шимпанзе было выявлено 10 вариантов позиции нуклеотидов у шимпанзе. Эта невысокая вариабельность существенно ниже, чем вариабельность любого другого генетического региона у шимпанзе. Вариабельность этого региона генома у человека настолько высока, что она предполагает неслучайный характер этого явления.

Это обстоятельство указывает на продолжительное время присутствия какого-то селективного пресса у человека и отсутствие такового у шимпанзе. Наблюдаемая у шимпанзе оппозиционная низкая вариабельность, выявляется на уровне достоверно меньшем, чем можно было бы ожидать исходя из случайного появления модификаций. Это может свидетельствовать только о том, что причина, воздействующая на фенотипический признак и на соответствующий участок генома, появилась только недавно [47]; а следовательно, не человек приобрел ВИЧ от шимпанзе, а наоборот — этот патоген только недавно проник в популяцию обезьян и, наиболее вероятно, от человека.

О недавнем проникновении ВИЧ в Африку также свидетельствует отсутствие у местных популяций

человека аллеля CCR5Δ32. Географическое распространение аллеля CCR5Δ32 является парадоксальным. Распространенность этой мутации в популяциях человека в Европе убывает по направлению с севера на юго-восток (табл. 2) [3, 6, 29, 42].

Только в Европе данная мутация встречается в гомозиготном состоянии примерно у 1% населения. В России мутация CCR5Δ32 распространена достаточно широко. Среди русских она встречается в 17–24,4% в гетерозиготном состоянии и в 1–2% — в гомозиготном [3]. Единичные гомозиготы CCR5Δ32/CCR5Δ32 были выявлены кроме русских среди басков (Испания), бельгийцев, венгров, литовцев, итальянцев, французов и шведов [29].

Другие исследователи также подтверждают наиболее широкое распространение этой мутации в Северо-Восточной Европе (в частности, в Балтийском регионе), что показали выборки из Швеции, Финляндии, Беларуси, Эстонии и Латвии. В России наличие мутации у населения подтвердили выборки из Москвы, Тязани и Волго-Уральского региона [30].

Логическое объяснение выявленного географического распространения аллеля CCR5Δ32 предполагает возникновение мутации на севере Европы - в

Таблица 2.

Частота встречаемости CCR5Δ32 аллеля у различных популяций людей*

Этническая группа	Число обследованных	Доля лиц с CCR5Δ32 (%)	Этническая группа	Число обследованных	Доля лиц с CCR5Δ32 (%)
Русские (пермяки)	39	24,1	Испанцы	144	8,1
Русские (поморы)	42	17,9	Словенцы	110	7,7
Русские (сибиряки)	19	17,7	Татары	37	7,5
Мордвины	86	16,3	Удмурты	31	7,5
Шведы	329	14	Португальцы	101	6,4
Русские (Ленинградская обл.)	68	13,6	Турки	144	6,3
Эстонцы	118	13,3	Баски	88	6,2
Поляки	100	13,3	Итальянцы	361	5,5
Финны	293	12,4	Азербайджанцы	40	5
Украинцы	25	12,4	Болгары	29	4,5
Англичане	422	11,7	Греки	160	4,4
Литовцы	281	11,5	Узбеки	29	3,4
Ирландцы	31	11,3	Чеченцы	25	3,3
Немцы	208	10,8	Казахи	72	2,9
Норвежцы	100	10,5	Мексиканцы	42	2,4
Датчане	124	10,3	Уйгуры	45	2,2
Чехи	161	10,2	Тувинцы	67	1,5
Французы	428	10,1	Грузины	50	0
Испанцы	56	9,8	Ливанцы	51	0
Молдаване	33	9,7	Саудовская Аравия	100	0
Бельгийцы	696	9,2	Индусы	100	0
Австрийцы	36	8,9	Корейцы	50	0
Венгры	97	8,6	Китайцы	40	0
Албанцы	73	8,2			

*Примечание. Этнические группы расположены по градиенту убывания распространенности мутаций.

Скандинавии или на Европейском Севере России. Дальнейшее распространение мутантов по континенту связывают с викингами. Гипотеза о связи мутации с викингами исходит из того, что миграция викингов могла занести мутацию из северной Европы на запад до Исландии, на восток — в Россию и на юг в Центральную и Южную Европу [27].

Существует множество определений срока возникновения CCR5Δ32 в Европе. Даты у разных авторов варьируются от XX-го в. н. э. до 5-ти тыс. лет назад и раньше [38]. Следует сказать, что против недавнего возникновения мутации свидетельствуют данные исследования ДНК сиквенсов, полученных из скелетов людей, обитавших на территории современных Германии и Италии 2 900 лет назад, достоверно показавших присутствие аллеля CCR5Δ32 [21, 24].

Наибольшую трудность вызывает определение самой причины, вызвавшей появление аллеля CCR5Δ32. Расчетное моделирование показывает, что успешное первичное распространение мутации CCR5Δ32 было связано с преимуществами в здоровье, параметры которого укладывались в интервал 5–35% дополнительно выживавших носителей этой мутации по сравнению с нейтральными аллелями [36].

В качестве причины появления этой мутации разные авторы предлагали чуму, оспу, бруцеллез, сибирскую язву и даже неизвестную геморрагическую лихорадку, сходную с лихорадкой Эбола, которая могла быть распространена в Средние века в Европе, хотя и не упоминается ни в каких летописях, сказаниях и других источниках. При этом авторы гипотезы очень убедительно опровергали другие причины, предложенные другими авторами. Вероятно, предположения о причинной роли особо опасных инфекций в возникновении мутации CCR5Δ32 были «навеяны» авторам многочисленными публикациями о терроризме.

Экспериментальные материалы и сведения палеоэпидемиологии не подтверждают связи CCR5Δ32 с резистентностью ни к какой другой инфекции кроме ВИЧ-1. Кроме того, все указанные инфекции более широко распространены на юге, чем на севере, что также противоречит географическому распространению аллеля CCR5Δ32.

Имеется некоторая аналогия между механизмами воздействия CCR5 мутаций при ВИЧ-инфекции и генетическими механизмами защиты от малярии. Как CCR5-Δ32 мутация обеспечивает практически 100% защиту от ВИЧ-1, так и отсутствие антигенов Duffy обеспечивает 100% защиту от *Plasmodium vivax*.

В результате трехдневная малярия, вызываемая *P. vivax*, практически исчезла из Западной Африки. В дальнейшем ее заменила тропическая малярия, против которой человеком также была выработана генетическая защита, в частности, мутантный

гемоглобин S. Наивысший уровень распространения этой гемоглобинопатии отмечается в тропической Африке. В отличие от Даффи-негативности и CCR5Δ32 аллеля, патологическое воздействие у которых отсутствует, гемоглобиноз S, сопровождается выраженной патологией. Поэтому носительство этой аномалии у афроамериканцев, несколько веков проживавших в условиях отсутствия селективного пресса тропической малярии на территории США, существенно снизилось и сопоставимо со средней распространенностью CCR5 Δ32 среди европейцев.

Появление древних людей на Европейском континенте датируется концом ледникового периода (примерно 10 тыс. лет назад). В отличие от древних центров цивилизации — Индии и Китая, где цивилизационный процесс не прерывался на протяжении тысячелетий, — в Европе известно несколько перерывов в цивилизационном процессе [1, 5]. Первый перерыв возник при переходе от каменного века к бронзовому — 6–8 тыс. лет назад; второй — после падения Римской империи в IV в. н. э. Если причины второго перерыва в цивилизационном процессе в Западной Европе хорошо известны, то в отношении первого перерыва имеются только смутные указания древних сказаний. В средневековом Ирландском манускрипте «Установление владений Тары» и скандинавском сказании «Старшая Эдда» упоминается о гибели от мора первых племен («дети Партоланов»), заселивших север Европы «после потопа» [7, 8].

Изучение митохондриальной ДНК, полученной из останков древних европейцев, проживавших на континенте ранее 7,5 тыс. лет назад, показало, что эти древние поселенцы не оказали преобладающего влияния на геном современных европейцев [15, 22]. Подобный перерыв в генетическом наследовании свидетельствует о периоде значительного сокращения численности древних людей, что подтверждает сведения, содержащиеся в древних эпосах. Можно предположить, что именно ВИЧ-инфекция и стала причиной гибели этих первых племен на территории Европы.

Гипотеза о внеафриканском происхождении ВИЧ-1 и СПИДа, не противоречащая всем известным генетическим и эпидемиологическим данным, была выдвинута автором настоящей статьи в 2003 г. [9]. Согласно этой гипотезе, в настоящее время мы являемся свидетелями не первой пандемии ВИЧ-1. Вероятно, ранее этот лентивирус появился среди разрозненных неолитических племен, обитавших на севере Европы 15–10 тыс. лет назад. Распространение ВИЧ-1 на севере Европы 7–10 тыс. лет назад привело к появлению мутантного CCR5Δ32 аллеля, который обеспечил выживание некоторого числа людей из местной популяции. Персистирование вируса в виде длительного носительства происходило в организме

гетерозигот. Этим объясняется относительно медленная диффузия мутантного аллеля, т. к. данная мутация была нейтральна и не давала никаких преимуществ носителю вне эпидемического распространения ВИЧ-1 до нового появления новой эпидемии СПИДа. Математическое моделирование подтверждает возможность длительного сохранения подобной нейтральной мутации [38].

Современный переход патогена ВИЧ-1 из «резерватного» состояния к эпидемическому варианту (согласно теории В.Д. Белякова [2] о саморегуляции паразитарных систем) произошел недавно; и этот переход определил современную эпидемическую ситуацию по СПИДу в мире. Провоцирующим условием фазового перехода вируса в эпидемическое состояние могло послужить попадание его в иммунологически компрометированную популяцию мужчин, практикующих гомосексуальные половые связи, на территории США. Именно в этой когорте в 1970-е гг. началось эпидемическое распространение ВИЧ-1, откуда современная версия этого патогена и распространилась по Земному шару.

Другой специфически пригодной для увеличения вирулентности патогена следует рассматривать когорту лиц, употребляющих психотропные препараты парентерально. У лиц, регулярно употребляющих наркотические препараты, достоверно ниже активность Т-лимфоцитов. Церебральная тропическая малярия у наркоманов протекает тяжелее. Кома развивается уже на стадии невысокой паразитаемии и в более ранние периоды заболевания [11], что свидетельствует о развитии выраженного иммунодефицита на фоне наркомании.

В последние годы существенно возросло внимание археологических и антропологических исследований к изучению признаков патологии у ископаемых людских останков, что позволяет выявлять истинное распространение многих болезней, поражавших древнего человека [40]. В этой области сформировались новые научные направления — палеопатология, палеоэпидемиология, палеопаразитология, палеомикробиология и др.

Если вначале по сохранившимся останкам определялась патология, связанная с поражением костной ткани [19], то в дальнейшем благодаря исследованию мумифицированных останков удалось выявлять не только поражения мягких тканей и опухоли различного генеза [10, 33], но и обнаруживать возбудителей инфекций и инвазий, послуживших причиной гибели древних людей. Для этой цели с успехом используется полимеразная цепная реакция, позволяющая выявлять и идентифицировать даже фрагменты ДНК [14].

Указанным методом удалось доказать циркуляцию среди людей возбудителя болезни Шагаса в 5-м тысячелетии до н. э. [13], бруцеллеза в I в. н. э. [16], папилломавируса человека в XVI в. [20].

Документальное подтверждение циркуляции ВИЧ-1 на севере Европы в древности возможно только при проведении аналогичного палеоэпидемиологического и палеопатологического изучения захоронений людей того периода на севере Скандинавии и России на наличие антигенов или РНК ВИЧ-1. Именно с помощью таких исследований было доказано, что фараон Древнего Египта Тутанхамон умер от тропической малярии [45].

Список литературы

1. Абрашкин А.А. Древние цивилизации Русской равнины. М.: Эксмо. 2012. 320 с.
[Abrashkin A.A. Ancient civilizations of Russian plains. M.: Eksmo. 2012. 320 p.]
2. Беляков В.Д., Голубев Д.Б., Каминский Г.Д., Тец В.В. Саморегуляция паразитарных систем (молекулярно-генетический механизм). Л.: Медицина. 1987. 240 с.
[Belyakov V.D., Golubev D.B., Kaminsky G.D., Tets V.V. Self-regulation of parasitic systems (molecular genetic mechanism). L.: Medicina. 1987. 240 p.]
3. Бобкова М.Р. Молекулярно-генетические методы в изучении эпидемиологии инфекций, возбудители которых передаются парентеральным путем. Автореф. дисс. ... д-ра биол. наук. М. 2002. 42 с.
[Bobkova M.R. Molecular genetic methods in the study of the epidemiology of infections that are transmitted by the parenteral route. Doctoral diss. abstract. M. 2002. 42 p.]
4. Брик Н.И., Зуева Л.П., Покровский В.И., Сергиев В.П., Шкарин В.В. Эпидемиология. Учебник: в 2 т. М.: МИА. 2013. 1488 с.
[Briko N.I., Zueva L.P., Pokrovsky V.I., Sergiev V.P., Shkarin V.V. Epidemiology. Textbook: in 2 vol. M.: MIA. 2013. 1488 p.]
5. Вуд М. В поисках первых цивилизаций. М.: СТОЛИЦА-ПРИНТ. 2007. 288 с.
[Wood M. In search of first civilizations. M.: STOLICA-PRINT. 2007. 288 p.]
6. Кофиади И.А., Хаитов Р.М., Алексеев Л.П., Сидорович И.Г., Карамов Э.В. Иммуногенетика человека: чувствительность и устойчивость к ВИЧ/СПИД // Физиол. и патол. иммун. сист. 2009; 13: 3–9.
[Kofiadi I.A., Khaitov R.M., Alekseev L.P., Sidorovich I.G., Karamov E.V. Immunogenetics of human sensitivity and resistance to HIV / AIDS // Fiziol. i patol. immun. sist. 2009; 13: 3–9.]
7. Петрухин В.Я. Мифы Древней Скандинавии. М.: АСТ. 2011. 463 с.
[Petrukhin V.Ya. Myths of Ancient Scandinavia. M.: AST. 2011. 463 p.]
8. Прозоров Л.З. Русь языческая. М.: Яуза-пресс. 2011. 542 с.
[Prozorov L.Z. Pagan Rus'. M.: Yauza-press. 2011. 542 p.]
9. Сергиев В.П. Болезни человека как отражение межвидовой борьбы. М.: Русский врач. 2003. 56 с.
[Sergiev V.P. Human disease as a reflection of interspecies struggle. M.: Russkij vrach. 2003. 56 p.]
10. Сергиев В.П., Филатов Н.Н. Человек и его паразиты: соперничество геномов и молекулярное взаимодействие. М.: Наука. 2010. 398 с.
[Sergiev V.P., Filatov N.N. Man and his parasites: rivalry genomes and the molecular interaction. M.: Nauka. 2010. 398 p.]

11. Щербаков А.М., Озерецковская Н.Н., Ань Ч.К., Фан В.Т., Май Н.Т.Н. и др. Сравнительная характеристика течения тропической малярии у лиц, страдающих и не страдающих наркоманией // *Мед. паразитол.* 1985; 4: 25–27.
- [Scherbakov A.M., Ozereckovskaya N.N., An' Ch.K., Fan V.T., Maj N.T.N. et al. Comparative characteristics of the flow of tropical malaria in individuals with and without drug addiction // *Med. parazitol.* 1985; 4: 25–27.]
12. Apetrei C., Robertson D.L., Marx P.A. The history of SIVS and AIDS: epidemiology, phylogeny and biology of isolates from naturally SIV infected non-human primates (NHP) in Africa // *Front. Biosci.* 2004; 4: 225–254.
13. Aufderhaide A.C., Salo W., Madden M. A 9000-year record of Chagas' disease // *Proc. N. Acad. Sc. USA.* 2004; 101: 2034–2039.
14. Bramanti B., Hummel S., Chiarelli B., Herrman D. Ancient DNA analysis of the Delta F508 mutation // *Human Biology.* 2003; 75: 105–115.
15. Bramanti B., Thomas M.G., Haak W., Unterlaender M., Jores P., Tambets K., Antanaitis-Jacobs I., Haidle M.N., Jankaikas R., Kind C.J., Lueth F., Terberger T., Hiller J., Matsumura S., Forster P., Burger J. Genetic discontinuity of local hunter-gatherers and central Europe's first farmers // *Science.* 2009; 326 (5949): 137–140.
16. Capasso L. Brucellosis at Herculaneum 79 (AD) // *Int. J. Osteopathology.* 1999; 9: 277–288.
17. Carter R., Mendis K.N. Evolutionary and historical aspects of the burden of malaria // *Clin. Microbiol. Rev.* 2002; 14: 564–594.
18. Durand P.M., Coetzer T.L. Hereditary red cell disorders and malaria resistance // *Haematologica.* 2008; 93: 961–965.
19. Formaciari G., Gluffra V. The «gout of the Medicis» making the modern diagnosis using paleopathology // *Gene.* 2013; 528: 46–50.
20. Formaciari G., Lavaglia K., Giusti L. Yuman papillomavirus in a 16-th century mummy // *Lancet.* 2003; 362: 1160.
21. Galvani A.P., Slatkin M. Evaluation of plague and smallpox as historical selective pressure for CCR5-Δ32 HIV-resistance allele // *Proc. Nat. Acad. Sc. USA.* 2003; 100: 15276–15279.
22. Haak W., Forster P., Bramanti B., Matsumura S., Drandt G., Tanzer M., Vilems R., Ruffew C., Gronenborn D., Alt K.W., Burger J. Ancient DNA from first European farmers in 7500-year-old Neolithic site // *Science.* 2005; 310 (5750): 1016–1018.
23. Haldane J.B.S. Disease and evolution // *Ric. Scient. Suppl.* 1949; 18: 66–76.
24. Hummel S., Schmidt D., Kremeyer D., Herrmann B., Oppermann V. Detection of the CCR5-Delta32 HIV resistance gene in Bronze Age skeletons // *Genes Immunol.* 2005; 6: 371–374.
25. Hyde J.T. Molecular parasitology. *Buckingham: Open University Press*, 1990. 302 p.
26. Lachman H.M. Battle of the genomes. Struggle for survival in a microbial world. *Enfield: Science Publishers.* 2006. 334 p.
27. Lacotte G., Mercier G. Distribution of the CCR5 gene 32 deletion in Europe // *J. Acquire. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol.* 1998; 19: 174–177.
28. Lederberg J. Infectious diseases as an evolutionary paradigm // *Emerg. Infect. Dis.* 1997; 3: 417–423.
29. Liber F., Cochaux P., Beckman G., Samson M., Aksenova M. et al. The Δccr5 mutation conferring protection against HIV-1 in Caucasian population has a single and recent origin in Northeast Europe // *Hum. Mol. Genet.* 1998; 7: 399–406.
30. Limbovska S.A., Balanovsky O.P., Balanovskaya E.V., Smolinsky P.A., Achadrina M.I. Analysis of CCR5Delta32 geographic distribution and its correlation with some climatic and geographical factors // *Hum. Hered.* 2002; 53: 49–54.
31. Marx P.A., Apetrei C., Drucker E. AIDS as a zoonosis? Confusion over the origin of the virus and the origin of the epidemics // *J. Med. Primatol.* 2004; 33: 220–226.
32. McNeill W.H. Plagues and people. *Harmondsworth: Penguin Books Ltd.* 1976. 330 p.
33. Minozzi S., Catalano P., Caldari C., Fornaciari G. Paleopathology of human remains from the Roman Imperial Age // *Pathobiology.* 2012; 79: 268–283.
34. Neel C., Etienne L., Li Y., Rudicell R., Bass I.N. Molecular epidemiology of simian immunodeficiency virus infection in wild-living gorillas // *J. Virol.* 2010; 84: 1464–1476.
35. Nielsen R., Bustamante S., Clark A.G., Glanowski S. A scan for positively selected genes in the genomes of humans and chimpanzees // *PloS Biol.*, 2005; 3: 179–179.
36. November J., Galvani A.P., Slatkin M. The geographical spread of the CCR5-Δ32 YIV-resistance allele // *PLoS Biol.* 2005; 3: 1954–1963.
37. Poolman E.M., Galvani A.M. Evaluating candidate agents of selective pressure for cystic fibrosis // *J. R. Soc. Interface.* 2007; 4: 91–98.
38. Sabeti P.C., Walsh E., Schaffner S.F., Varilly P., Fry D. The case for selection at CCR5-Δ32 // *PLoS. Biol.* 2005; 3: 1963–1969.
39. Sahly el H.M., Reich R.A., Jun Dou S., Musser J.M., Graviss E.A. The effect of mannose binding lectine gene on susceptibility to tuberculosis in different ethnic group // *Scan. J. Infect. Dis.* 2004; 36: 106–108.
40. Sallares R. Pathocenoses ancient and modern // *Hist. Phil. Life Sc.* 2005; 27: 201–220.
41. Salemi M., Strimmer K., Hall W.W., Duffi M., Delaporte E. Dating the common ancestor of SIVcpz and HIV-1 group M and the origin of HIV-1 subtypes using a new method to uncover clock-like molecular evolution // *FASEB J.* 2001; 2: 276–278.
42. Stephens J.C., Reich D.E., Goldstein D.B., Shin H.D., Smith M.W. Dating the origin of the CCR5Δ32 AIDS-resistance allele by the coalescence of haplotypes // *Am. J. Hum. Genet.* 1998; 62: 1507–1515.
43. Taboga-Venegas N., Zapata W., Rugeles M.T. Genetic and immunological factors involved in natural resistance to HIV-1 infection // *Open Vir. J.* 2011; 5: 35–43.
44. Takehisa J., Kraus M.H., Ayoub A., Bailes E., Van Heuverswyn F. Origin and biology of simian immunodeficiency virus in wild-living western gorillas // *J. Virol.* 2009; 83: 1635–1648.
45. Taylor G., Rutland P., Molleson T. A sensitive polymerase chain reaction method for the detection of Plasmodium species DNA in ancient human remains // *Ancient Biomolecules.* 1997; 1: 193–203.
46. White E., Brown D.M. The first men. *Nederland: Time-Life Intern.* 1973. 354 p.
47. Wooding S., Stone A.C., Dunn D.M., Mummid S., Jorde L.B. Contrasting effect of natural selection on human and chimpanzee CC chemokine receptor // *S. Am. J. Hum. Genet.* 2005; 76: 291–301.