

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-4-149-152>

## Древнее происхождение вируса иммунодефицита человека

В. П. Сергиев\*

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

### Резюме

Анализ научной литературы показал, что циркуляция ВИЧ наблюдается среди людей в течение нескольких столетий, а, возможно, и тысячелетий. Это подтверждают не только молекулярно-генетические исследования, но и наличие у людей совершенной генетической защиты от ВИЧ. Формирование подобных изменений в геноме требует длительной ко-эволюции между человеком и патогеном. Вероятно, что этот человеческий вирус (ВИЧ) позднее попал от человека в популяцию обезьян и приматов.

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция, эволюция

Конфликт интересов не заявлен.

**Для цитирования:** Сергиев В. П. Древнее происхождение вируса иммунодефицита человека. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2023;22(4):149-152. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-4-149-152>

### The Ancient Origin of HIV

VP Sergiev

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia, Moscow, Russia

### Abstract

Analysis of scientific publications is revealed that HIV transmission been present among humans for centuries or thousand years. This evidence had been proved by molecular and genetic methods. Additionally, to molecular methods the fact been proved by the presence in humans of a perfect genetic defense against HIV. There is a long co-evolution between humans and their pathogens needed to develop genetic defense mechanisms.

**Keywords:** HIV, evolution

No conflict of interest to declare.

**For citation:** Sergiev VP. The Ancient Origin of HIV Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2023;22(4):149-152 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-4-149-152>

Общепринятые мнения и то, что каждый считает делом давно решенным, чаще всего заслуживают исследования.

**Г. Лихтенберг.**

Ничто так не мешает видеть, как точка зрения.

**А. Аминадо.**

Молекулярно-генетический анализ большинства линий ВИЧ-1, ВИЧ-2 и SIV подтверждают эволюционное развитие указанных выше вирусов по направлению от человека к шимпанзе и дымчатым мангобеям.

**P.W. Ewald**

За почти 55 лет «текущей» хронической эпидемии ВИЧ-инфекции вирусом иммунодефицита

человека, как полагают, могли заразиться более 70 млн человек. Из них смерть около половины зараженных некоторые эксперты, хотя бы косвенно, пытаются связать с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), открытым Люком Монтанье (L. Montagnier) в 1983 г. Однако эти, достаточно большие цифры, о которых сообщает программа ООН по ВИЧ и СПИД (UNAIDS или ONUSIDA), не делают ВИЧ-инфекцию «самой смертельной инфекцией, поразившей человечество». Достаточно вспомнить, что «испанка» в начале XX в. только за один год привела к гибели более чем 20 млн людей. В XIV в. «черная смерть» стала причиной гибели примерно 30% жителей Западной Европы [1]. Согласно данным ВОЗ, в настоящее время от туберкулеза умирает около 3 млн человек в год.

Роль инфекций в эволюции человека огромна. Даже само отделение *Homo sapiens*

\* Для переписки: Сергиев Владимир Петрович – ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). [v.sergiev@yandex.ru](mailto:v.sergiev@yandex.ru) ©Сергиев В. П.

\*\* For correspondence: Sergiev Vladimir P. – I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). [v.sergiev@yandex.ru](mailto:v.sergiev@yandex.ru) ©Sergiev VP

от других гоминид было вызвано воздействием инфекционных патогенов [2]. Инфекционные болезни навсегда изменили генофонд населения целых континентов. Защитные мутации в человеческом геноме, управляющие иммунной системой, увеличивали вероятность выживания. Поэтому люди наследовали эти изменения.

Первым обратил внимание на причинную связь полиморфизма человека и инфекций Дж.Б.С. Халдан (J.B.S. Haldane) в 1949 г. Этот исследователь постулировал, что инфекции являются одним из основных селективных прессов для человеческой эволюции и приводят к полиморфизму *Homo sapiens* [3]. В настоящее время в человеческом геноме обнаружено более 2 млн нелетальных мутаций, большинство из которых достаточно редки. Однако несколько сотен известных генных вариантов или однонуклеотидных полиморфизмов встречаются у 5–50% населения. Некоторые из этих генетических aberrаций непосредственно влияют на течение инфекций [4].

Инфекцией, имевшей наибольшее значение в формировании человека, бесспорно, является малярия. Полагают, что за всю историю человечества именно малярия унесла больше человеческих жизней, чем любая другая причина, включая эпидемии, войны и голод. По оценке, кумулятивное число умерших от малярии составляет 27 млрд человек, что примерно в 5 раз превосходит численность современного человечества [5]. Наибольший пресс 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, среди населения, проживавшего на территории интенсивных очагов малярии. Высказывается обоснованное предположение, что даже группы крови человека сформировались в ответ на селективный пресс малярии. Неудивительно, что три из четырех наиболее частых генетических aberrаций у человека связаны с малярией и предотвращают летальный исход тропической малярии [6].

Не только малярия, но и другие инфекции активно участвовали в эволюции *Homo sapiens*. Основным фактором генетического отбора у «европеоидов» выступал туберкулез. Эту болезнь белая раса получила после одомашнивания скота примерно 7–9 тысяч лет назад на территории Южной Европы и Ближнего Востока [7]. Пик эпидемии туберкулеза пришелся на XVII–XVIII вв., когда эта болезнь являлась причиной смерти 20% взрослых европейцев. В дальнейшем смертность от туберкулеза сохранялась на высоком уровне. По оценкам, между 1850 и 1950 гг. от туберкулеза умерли свыше 1 млрд человек [8]. В настоящее время от туберкулеза продолжает умирать больше людей, чем от всех остальных инфекций.

Исчезновение лепры из Европы было связано с распространением туберкулеза на этом континенте

и наличием перекрестного иммунитета между *Mycobacterium tuberculosis* и *M. leprae* [9].

В последние годы роль полиморфизма человека в возникновении, развитии и особенностях клинического течения установлена для многих болезней. Однако все подобные защитные генетические aberrации появились только в процессе многовековой ко-эволюции человека и конкретного инфекционного агента.

Единственным исключением является ВИЧ, который, согласно доминирующей гипотезе, появился только в середине XX века в Африке. В то же время наибольшее распространение генетическая защита от любого способа заражения ВИЧ имеет на севере Европы. Эта генетическая защита определяется наличием мутации хемокинового рецептора CCR5, связанной с утратой 32 пар нуклеотидов и обозначаемая как CCR5Δ32.

Официальная догма, что ВИЧ появился только в середине или даже в последней трети XX в. в Африке, в которую уверовали отдельные исследователи, не связанные с молекулярной вирусологией, не может считаться научно приемлемой. Исходя из нормальных естественных темпов эволюции *Homo sapiens*, генетическая защита от ВИЧ-инфекции за столь короткий исторический период в несколько десятилетий просто не могла сформироваться.

Гипотеза о недавнем происхождении ВИЧ на западе Центральной Африки от SIV madril основывается на данных о наибольшей вариабельности SIV в этом регионе [10]. Это не укладывается в каноны эпидемиологии, согласно которым пораженность в эпицентре распространения возбудителя не может быть спорадической. В то же время в конце XX в. на западе Африки наблюдалась только единичная встречаемость ВИЧ-позитивности [11].

Молекулярные исследования показывают: ВИЧ заражал людей на протяжении многих десятилетий, а возможно, и веков до своего официального обнаружения. Генетический анализ геномов ВИЧ-1 и ВИЧ-2 показал, что эти вирусы выделились от своего вируса-предшественника около 900 лет назад [12]. Другие исследования показали более позднее выделение – от двух веков до нескольких десятилетий [13].

Основная загадка состоит в том, что не установлено, от кого вирус (SIV), обнаруженный у шимпанзе, попал в популяцию этих приматов – от других обезьян или от человека? Вирус ВИЧ (ANT 70), изолированный в Камеруне, отделился от линии «человек–шимпанзе» до того, как появилась более поздняя линия «шимпанзе–человек» [14]. Это доказывает, что между человеком и ВИЧ-предшественником существовала продолжительная ассоциация (тысячи лет). Впоследствии, примерно тысячу лет назад, этот вирус внедрился в обезьян (SIV white-crowed mangobey – дымчатый мангобей) и приматов (SIVcpz). Молекулярно-генетический анализ большинства линий ВИЧ-1, ВИЧ-2 и SIV,

проведенный D. Mindel, J. Shultz и P.W. Ewald, подтверждает эволюционное развитие указанных выше вирусов по направлению от человека к шимпанзе и дымчатым мангобеям [13]. Французские исследователи под руководством Л. Монтанье (L. Montagnier), получившего Нобелевскую премию за открытие ВИЧ, также независимо от американских ученых подтвердили направление эволюции указанной группы ретровирусов от человека к обезьянам и приматам [15]. Косвенно эволюционное развитие от человека к обезьянам и приматам подтверждает изучение обезьяньего CCR5Δ32.

SIVcpz так же, как и ВИЧ, 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 CCR5Δ32, было предположено, что дефектный рецептор CCR5 у обезьян также может оказывать протективное действие в отношении ВИЧ/SIVcpz.

Специальное исследование было проведено на шимпанзе разных подвидов в сопоставлении с ранее полученными данными у людей в отношении хемокинового рецептора CCR5 по 50 соответствующим генетическим регионам у людей и шимпанзе. Сопоставление данных по вариабельности 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 давлением.

Это обстоятельство указывает на продолжительное время присутствия какого-то селективного давления у человека и отсутствие такового у шимпанзе, что свидетельствует о том, что причина, воздействующая на фенотипический признак и на соответствующий участок генома, появилась у приматов только недавно, и, следовательно, не человек приобрел ВИЧ от шимпанзе, а наоборот, этот патоген недавно проник в популяцию обезьян и наиболее вероятно – от человека [16].

О недавнем проникновении ВИЧ в Африку также свидетельствует отсутствие у африканцев аллеля CCR5Δ32. Географическое распространение данного аллеля (CCR5Δ32) является парадоксальным. Распространенность этой мутации в популяциях человека в Европе убывает по направлению с севера на юго-восток [17,18].

Только в Северной Европе данная мутация встречается в гомозиготном состоянии примерно

у 1% населения. На севере европейской России мутация CCR5Δ32 распространена достаточно широко. Среди русских она встречается в 17–24,4% в гетерозиготном состоянии и в 1–2% – в гомозиготном [19]. Единичные гомозиготы CCR5Δ32/CCR5Δ32 были выявлены, кроме русских, среди басков (Испания), бельгийцев, венгров, литовцев, итальянцев, французов и шведов [20]. Гетерозиготное распространение аллеля CCR5Δ32 широко представлено на северо-востоке Западной Европы: Латвия, Финляндия, Швеция, Эстония. Эта мутация обнаружена у коренных жителей Беларуси, а также в Московской и Рязанской областях и Волго-Уральском регионе [21].

В Европе данный аллель присутствует у людей по крайней мере почти три тысячи лет, что подтверждают исследования сохранившихся скелетов того времени [22]. Расчетное моделирование показывает, что появление и успешное первичное распространение мутации CCR5Δ32 было связано с преимуществами в выживании в условиях длительного воздействия некоей смертельной причины (23). Детальный разбор предлагавшихся различных патогенов в качестве причины древнего (несколько тысяч лет назад) появления мутации хемокинового рецептора CCR5 показал, что единственной научно обоснованной причиной происхождения мутантного аллеля CCR5Δ32 была циркуляция ВИЧ среди людей Бронзового века на севере Европы [24].

Распространение ВИЧ на севере Европы несколько тысяч лет назад привело к появлению мутантного CCR5Δ32 аллеля, который обеспечивал выживание какой-то доли местной популяции людей Бронзового века. Персистенция вируса в виде длительного носительства происходила в организме гетерозигот. Этим объясняется относительно медленная диффузия мутантного аллеля, так как данная мутация была нейтральна и не давала никаких преимуществ носителю вне эпидемического распространения ВИЧ до появления новой эпидемии ВИЧ-инфекции, которую человечество переживает в настоящее время.

Доказанная древность первичной циркуляции возбудителя ВИЧ-инфекции на севере Европы является научно обоснованной. При этом эта древняя циркуляция ВИЧ никоим образом не влияет на характер и целесообразность применения разработанных в последние годы мер по сдерживанию распространения ВИЧ-инфекции и лечебных мероприятий по продлению жизни ВИЧ-инфицированных.

## Литература

1. Васильев К. Г., Сегал А. Е. История эпидемий в России. М.: МедГиз, 1960, 398 с.
2. Lederberg J. Infectious diseases as an evolutionary paradigm. *Emerg Infect Dis* 1997;3:417–423.
3. Haldane J.B.S. Disease and evolution. *Ric. Scient. Suppl.*, 1949;18:68–76.
4. Сергеев В. П., Филатов Н. Н. Инфекционные болезни на рубеже веков. Осознание биологической угрозы. М.: Наука, 2006, 572 с.
5. Hyde J.E. *Molecular parasitology*. Buckingham: Open Univ. Press, 1999, 302 p.
6. Сергеев В. П., Филатов Н. Н. Человек и его паразиты. Соперничество геномов и молекулярное взаимодействие. М.: Наука, 2010, 398 с.
7. White E., Brown D.M. *The first men*. Nederland: Time-Life Intern, 1973, 354 с.

8. Iseman M.D. Evolution of drug-resistant tuberculosis: a tale of two species. In: Roisman B. (ed.) *Infectious diseases in the age of change. Impact of human ecology and behavior on disease transmission*. Washington: National Academy Press, 1995, pp. 135–140.
9. Benenson A.S. (ed.) *Control of communicable diseases in man*. Washington: APHA, 1990. 532 p.
10. Stenberg S. HIV comes in five family groups. *Science* 1992. 256:966.
11. Mavongou D. AIDS epicenter. *Science* 1992. 257:598–599.
12. Eigen M., Nieselt-Struwe K. How old is the immunodeficiency virus? *AIDS*, 1990. 4, (Suppl. 1):S85–S93.
13. Ewald P.W. *Evolution of infectious diseases*. NY: Oxford, 1994, 298 p.
14. Myers G., Maclnnes K., Korber B. The emergence of simian/human immunodeficiency viruses. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. 1992. 8:373–386.
15. Agut H., Rabanel B., Remy G., et al. Isolation of atypical HIV-1-related retrovirus from AIDS-patient. *Lancet*. 1992. 340:681–682.
16. Wooding S., Stone A.C., Dunn D.M., et al. Contrasting effect of natural selection on human and chimpanzee CCR5 chemokine receptor. *S. Am. J. Hum. Genet.* 2005. 76:291–301.
17. Кофиади И. А., Хаитов Р. М., Алексеев Л. П. и др. Иммуногенетика человека: чувствительность и устойчивость к ВИЧ/СПИД. *Физиол. и патол. иммун. сист.* 2009, м. 13, с. 3–9.
18. Stephens J.C., Reich D.E., Goldstein D.B., et al. Dating the origin of the CCR5Δ32 AIDS-resistance allele by the coalescence of haplotypes. *Am. J. Hum. Genet.* 1998. 62:1507–1515.
19. 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.
20. Liber F., Cochaux P., Beckman G., 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.
21. Limbovska S.A., Balanovsky O.P., Balanovskaya E.V., et al. Analysis of CCR5Delta32 geographic distribution and its correlation with some climatic and geographical factors. *Hum. Hered.* 2002. 53:49–54.
22. 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.
23. November J., Galvani A.P., Slatkin M. The geographical spread of the CCR5 32 HIV-resistance allele. *PLoS Biol.* 2005. 3:1954–1963.
24. Сергиев В. П. Гипотеза о внеафриканском происхождении вируса иммунодефицита человека 1-го типа (ВИЧ-1) Ж. инфектологии. 2012. 4(4):97–104.

## References

1. Vasiliev K.G., Segal A.E. The history of epidemics in Russia. M.: MedGiz. 1960, 398 p. (In Russ.).
2. Lederberg J. Infectious diseases as an evolutionary paradigm. *Emerg Infect Dis* 1997;3:417–423.
3. Haldane J.B.S. Disease and evolution. *Ric. Scient. Suppl.*, 1949;18:68–76.
4. Sergiev V.P., Filatov N.N. Infectious diseases at the century's boundary. M.: Nauka, 2006, 571 p. (In Russ.).
5. Hyde J.E. *Molecular parasitology*. Buckingham: Open Univ. Press, 1999, 302 p.
6. Sergiev V.P., Filatov N.N. Man and its parasites. Genomes competition and molecular cooperation. M.: Nauka, 2010, 398 p. (In Russ.).
7. White E., Brown D.M. *The first men. Nederland: Time-Life Intern*, 1973, 354 c.
8. Iseman M.D. Evolution of drug-resistant tuberculosis: a tale of two species. In: Roisman B. (ed.) *Infectious diseases in the age of change. Impact of human ecology and behavior on disease transmission*. Washington: National Academy Press, 1995, pp. 135–140.
9. Benenson A.S. (ed.) *Control of communicable diseases in man*. Washington: APHA, 1990. 532 p.
10. Stenberg S. HIV comes in five family groups. *Science* 1992. 256:966.
11. Mavongou D. AIDS epicenter. *Science* 1992. 257:598–599.
12. Eigen M., Nieselt-Struwe K. How old is the immunodeficiency virus? *AIDS*, 1990. 4, (Suppl. 1):S85–S93.
13. Ewald P.W. *Evolution of infectious diseases*. NY: Oxford, 1994, 298 p.
14. Myers G., Maclnnes K., Korber B. The emergence of simian/human immunodeficiency viruses. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. 1992. 8:373–386.
15. Agut H., Rabanel B., Remy G., et al. Isolation of atypical HIV-1-related retrovirus from AIDS-patient. *Lancet*. 1992. 340:681–682.
16. Wooding S., Stone A.C., Dunn D.M., et al. Contrasting effect of natural selection on human and chimpanzee CCR5 chemokine receptor. *S. Am. J. Hum. Genet.* 2005. 76:291–301.
17. Kofiadi I.A., Khaitov R.M., Alekseev L.P., et al. Man's immunogenetic: susceptibility and resistance to HIV/AIDS. *Physiol. and pathol. of immune syst.* 2009, 13:3–9 (In Russ.).
18. Stephens J.C., Reich D.E., Goldstein D.B., Shin H.D., Smith M.W. и др. Dating the origin of the CCR5Δ32 AIDS-resistance allele by the coalescence of haplotypes. *Am. J. Hum. Genet.* 1998. 62:1507–1515.
19. Bobkova M.R. Molecular-genetic methods in the study of pathogens transmitted by parenteral rout. *DSci (biol) thesis M.*, 2002, 42 p. (In Russ.).
20. Liber F., Cochaux P., Beckman G., 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.
21. Limbovska S.A., Balanovsky O.P., Balanovskaya E.V., et al. Analysis of CCR5Delta32 geographic distribution and its correlation with some climatic and geographical factors. *Hum. Hered.* 2002. 53:49–54.
22. 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.
23. November J., Galvani A.P., Slatkin M. The geographical spread of the CCR5 Δ32 HIV-resistance allele. *PLoS Biol.* 2005. 3:1954–1963.
24. Sergiev V.P. Hypothesis of out of Africa origin of HIV-1. *J. infectol.* 2012, 4(4):97–104 (In Russ.).

## Об авторе

- **Владимир Петрович Сергиев** – академик РАН, д. м.н., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). v.sergiev@yandex.ru

Поступила: 29.05.2023. Принята к печати: 03.06.2023.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

## About the Author

- **Vladimir P. Sergiev** – Academician of the Russian Academy of Sciences Dr. Sci. (Med.), Professor I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). v.sergiev@yandex.ru

Received: 29.05.2023. Accepted: 03.06.2023.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.