ISSN 0233-7657. Біополімери і клітина. 2005. Т. 21. № 2

Роль молекулярної мімікрії у тестуванні ВІЛ-інфекції

Н. В. Іванська, С. Л. Рибалко

Інститут епідеміології та інфекційних хвороб АМН України
Вул. Академіка Амосова, 5, 03038, Київ

Огляд присвячено ролі молекулярної мімікрії у тестуванні та патогенезі інфекції, спричиненої вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ). Випадки наявності у білків різного походження або дуже подібної, або цілком тотожної первинної амінокислотної послідовності і структури оцінюють як антигенну мімікрію. Визначено, що білки ВІЛ мають тотожність з різними хазяйськими білками, тому в організмі виробляються антитіла, які взаємодіють з ними; це призводить до хибно-позитивних результатів при тестуванні сироваток крові серологічними методами.

Ключові слова: ВІЛ, молекулярна мімікрія, антитіла, діагностика.

Грецький термін «мімікрія» означає «уподібнення», захисне маскування під інший об'єкт. Досі його часто використовують у біології, описуючи, наприклад, миттєві пристосувальні (захисні) зміни забарвлення у тварин (наприклад, у хамелеона). Коли говорять про так звану молекулярну мімікрію (molecular mimicry), то мають на увазі наявність у різних гомологічних чи негомологічних білкових або нуклеотидних структур таких ділянок, які містять тотожні послідовності амінокислот чи нуклеотидів.

Подібна тотожність буває наслідком спільного походження двох чи багатьох структур певного функціонального призначення; деякі з них зберегли разючу схожість у дуже віддалених видів. Як приклад можна навести велику подібність низки гістонових білків або гемоглобінів у ссавців різних видів [1]. Часто подібність буває дуже значною, хоча й не йдеться про повну тотожність. У даному разі говорять про дивергенцію, розходження ознак у споріднених організмів у ході їхнього еволюційного розвитку. Дивергенція, звичайно ж, відіграла значну роль у виникненні та наступній еволюції тих об'єктів, які цікавлять нас у цьому огляді, — ВІЛ-1 і ВІЛ-2.

На сьогодні детальний аналіз амінокислотних і нуклеотидних послідовностей багатьох їхніх ізолятів достеменно довів, що ці збудники з усім невичерпним розмаїттям своїх варіантів, штамів і квазівидів виникли саме через мінливість своїх прапередників — інфекційних агентів, які викликають імунодефіцит у шимпанз, а також у нижчих мавп — мангабеїв і мандрилів ([2], http://id.medscape.com/Medscape/HIV/Clinical Mgmt/CM.v02/CM.v02-05.html., 2000). ВІЛ-1 бере свій початок від вірусу шимпанзе, тобто від SIVCPZ, а ВІЛ-2, менш вірулентний та «повільніший» щодо розвитку спричинюваної хвороби, — від збудника чи збудників імунодефіциту нижчих мавп.

Зараз зрозуміло також, що одне з основних джерел мімікрії з'явилося разом з виникненням «мандрівних» генетичних структур як переносників генетичної інформації поміж різними соматичними клітинами того самого організму; йдеться саме про передачу генетичної інформації, не пов'язану з процесом розмноження (http:/www.ncbi.nlm.gov/entrez/query.fcgiicmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids, 2004).

© Н. В. ІВАНСЬКА, С. Л. РИБАЛКО, 2005

Давно встановлено, що геноми сучасних багатоклітинних організмів містять численні ретровірусні послідовності, причетні до функціонування та регуляції хазяйського генома. Здатність ретровірусних геномів інтегруватися з геномом клітини-хазяїна призвела до виникнення численних ендогенних ретровірусних послідовностей, які вертикально передаються та розмножуються і розвиваються разом з хазяйським геномом. Вивчення таких вірусів дає змогу отримати відомості щодо прадавніх вірусних послідовностей, краще зрозуміти особливості еволюції ретровірусів; разом з тим такі інтегровані послідовності, які становлять, наприклад, біля 1 % ДНК людини, стають за певних умов динамічним компонентом генома [3, 4]. Однак часто ендогенні ретровіруси (endogenous retroviruses, ERVs), такі, зокрема, як інтерцистернальні часточки А-типу (intercysternal A-type particles, IAPs), не подібні до автономних ретровірусів.

За сучасними уявленнями, віроїди і віруси виникли поліфілетично (неодночасно та від різних структурних попередників) саме від РНК- і ДНК-вмісних структур, які несли якусь частину інформації, закодованої в геномі хазяїна [5].

З часом багато з таких структур набули здатності проникати в інші, вже чужорідні клітини, багато в чому змінилися в ході пристосування до нових біотопів (до інших клітин того самого організму, до нових хазяїв). Але ці віруси частково зберегли генетичну спорідненість як з первинними клітинами-хазяями, від яких у багатьох випадках достатньо далеко відійшли, так і з іншими спорідненими вірусами. Якась частина інформації, занесеної «бродячими» структурами у чужорідні клітини, добре там «прижилася» і перейшла до далеких нащадків первинно інфікованих клітин. Тому не дивно, що вираження чужорідного гена у віддалених форм організмів цілком може призводити до мімікрії, до синтезу споріднених білків у віддалених форм. В результаті мімікрії спостерігається перехресне реагування антитіл, отриманих проти певної структури, не лише з гомологічним антигеном, але й антигеном, який кодує тотожна або гомологічна нуклеотидна структура в нащадків тих форм, звідки вона перейшла до нових хазяїв. Такі антитіла називають гетерофільними (heterophilic antibodies).

Отже, мімікрія може виникати завдяки горизонтальній передачі генетичної інформації, наприклад, через віруси, плазміди або фрагменти ДНК (у ході так званої генетичної трансформації, описаної у бактерій). Внаслідок присутності та вираження в клітині додаткової генетичної інформації (іноді фрагменти ДНК — носія цієї інформації інтегрують в геном) клітина отримує здатність синтезувати нові білки, які, можливо, матимуть антигенну (та іншу) схожість з білками дуже й дуже віддалених видів. Один з яскравих наочних прикладів схожості, яка виникла внаслідок генетичної трансформації, — практично цілковита антигенна тотожність оболонкових структур — високоімуногенних пептидогліканів у рикетсій Провачека (збудників висипного тифу) та в бактерії *Proteus vulgaris* OX19, висіяної з сечі хворого на висипний тиф. Саме завдяки цій тотожності від 20-х рр. минулого століття наявність у сироватці людини антитіл проти рикетсій визначають за реакцією Вейля-Фелікса, додавши до досліджуваної сироватки відмиті клітини *Pr. vulgaris* OX19 як антиген [6]. Якщо користуватися сучасною серологічною термінологією, то виходить, що при роботі з сироватками хворих на висипний тиф ми отримуємо хибно-позитивний результат (ХПР) щодо присутності в цих сироватках антитіл проти *Pr. vulgaris* OX19, оскільки цієї бактерії в організмі немає. Це один з тих випадків, коли Зільбер [7] говорив про «параімунітет».

Інший приклад горизонтальної передачі інформації — це виникнення вірулентності чи стійкості проти антибіотиків у раніше невірулентних або чутливих бактерій внаслідок передачі відповідних плазмід; така передача відбувається при співіснуванні бактерій різних видів у тій самій екологічній ніші, наприклад, у кишечнику. Окремі гени або набори генів, які передаються горизонтально, прискорюють пристосування різних живих систем до мінливих умов існування. Це стосується не самих лише бактерій; зокрема, транспозони дрозофіли, що передаються горизонтально мухам різних ліній, виступають як чинник гібридного дисгенезу.

Важливо зрозуміти різницю між подібністю (similarity) та гомологією (homology). Коли йдеться просто про подібність, то з загальної теорії еволюції зрозуміло, що вона може виникати внаслідок пристосування живих організмів зовсім різного походження до умов існування (виживання) за однакових чи за дуже подібних умов. Процес уподібнення називають конвергенцією, збігом окремих чи багатьох ознак [9]. Такий збіг (мімікрію) і виявля-

ють при горизонтальній передачі генетичної інформації та її вираженні у чужорідних організмах. Отже, існує так звана первинна мімікрія (спільні послідовності у близьких форм, які виникли з єдиного початкового предкового виду) і вторинна мімікрія (внаслідок внесення в організм нових, чужорідних генів).

Усі вищезазначені події і явища близько причетні до болючих проблем клінічної (та іншої) діагностики. Наприклад, при сучасних дослідженнях сироваток людини на присутність ВІЛ-інфекції ми іноді стикаємося з випадками ХПР. За зведеними даними ВООЗ, специфічність тест-систем має бути не нижче 95 %, а при використанні найкращих діагностикумів для виявлення ВІЛ-інфекції частота ХПР становить 0,0004—0,0007 % [10]. При отриманні лабораторних даних, які не збігаються з клінічною картиною хвороби, треба зрозуміти, як виникають хибні результати при проведенні серологічних досліджень (phantom in the immunoassay) [11]. Через величезне епідеміологічне і соціальне значення ВІЛ-інфекції та її наслідків, найтрагічнішим з яких стає СНІД, проблема ХПР при обстеженнях на ВІЛ-інфекцію та інші питання антигенної мімікрії, пов'язаної з ВІЛ, представляють великий інтерес з дуже багатьох точок зору. У зв'язку з ХПР з'являється необхідність вияснити причини їхнього виникнення та механізми і чинники, які до того причетні.

Як відомо, одна з основних функцій імунної системи полягає в тому, щоб захистити організм, коли до нього потрапляють ті чи інші збудники захворювань [11]. Оскільки набір специфічностей В- і Т-клітин створюється протягом життя та розвитку організму цілком випадково, він неуникненно включає також велику кількість молекул, які специфічні до компонентів власного організму. Для попередження аутореактивності, агресивності проти власних структур діють необхідні механізми обмеження, самотолерантності, які дають змогу розрізняти «свої» і «чужі» антигенні детермінанти. Але завжди виникає ризик порушення самотолерантності. Відома ціла низка хвороб, які спричиняють такі порушення, що супроводжуються аутоімунними явищами. Оскільки самотолерантність ніколи не буває абсолютною, вірус (як і будь-який інший мікроорганізм) з певними епітопами може призводити до появи антитіл проти подібних хазяйських епітопів, спричинювати аутоімунний стан та викликаний ним імунопатогенез. Вважається, що в такий спосіб діють насамперед віруси, які пригнічують імунну систему, зокрема, ВІЛ. Деякі дослідники вважають, що молекулярна мімікрія належить до основних чинників зламу самотолерантності і що вона безпосередньо причетна до аутоімунних проявів, які виникають при вірусних інфекціях з ВІЛ включно ([12], http://www.google.com.ua/search"q=cache:DEIqSXpT0_oJ:hiv-eb.lang l.gov/ content/hi, 2004).

Роль гетерофільних антитіл у ХПР було визначено вже при початкових спробах тестування на ВІЛ-інфекцію і дані про них швидко накопичувалися у фаховій літературі. З отриманих спостережень випливало, що ХПР може виникати через присутність у тестованих сироватках якихось інших «природних антитіл» проти невідомих антигенів; звідси погано зрозумілі у багатьох випадках перехресні реагування. У ході поліпшення серологічної діагностики ВІЛ стало ясно, проти яких природних антигенів, чужорідних та власних, направлено імунні реакції, відповідальні за ХПР.

Показано, наприклад, що антитіла з сироваток осіб, інфікованих ВІЛ-2, впізнають серцевинні білки ВІЛ-1 та одного близькоспорідненого з обома ВІЛ мавп'ячого ретровірусу STLV-IIIAGM [13, 14]. ХПР при дослідженнях на ВІЛ можна отримати також в осіб з антитілами проти іншого ВІЛ-спорідненого ретровірусу — HTLV-1. Зрозуміло, що інфікованість спорідненими вірусами відповідальна за можливу діагностичну помилку. При подальшому вдосконаленні серологічних тест-систем для виявлення ВІЛ-специфічних антитіл доводиться особливо дбати про те, щоб користуватися не просто очищеними, але й «урізаними» антигенами (синтетичними і рекомбінантними), з яких видалено області, спільні для ВІЛ і споріднених з ним вірусів. Очевидно, саме з цим пов'язана висока специфічність найновіших тест-систем відомих фірм. Але можлива поява ХПР не обмежується самою лише присутністю в інфікованому організмі ВІЛ-споріднених ретровірусів.

Повністю доведено антигенну мімікрію при ХПР у випадках, коли визначають антитіла проти ВІЛ у осіб, хворих на шистозоматоз. Були виявлені тотожні епітопи у дуже віддалених представників живого світу — гельмінта *Schistosoma mansoni*, поширеного у країнах з жарким кліматом, та у ВІЛ-1. Ідентифіковано спільний для обох видів В-епітоп, який складається з 14 амінокислот. Моноклональні антитіла проти цього епітопа реагують і з поверх-

невим антигеном *Sch. mansoni*, і з ВІЛ-1 (з його регуляторним білком Vif) [15].

При розсіяному склерозі сироватки хворих без участі ВІЛ-інфекції дають позитивну реакцію на всі три ретровіруси — ВІЛ-1, ВІЛ-2 і HTLV-1. Отже, йдеться вже про ХПР, що не пов'язані з антитілами проти власне вірусних білків. Правда, геном людини містить певні ендогенні ретровірусні послідовності, які можуть нагадувати коротші чи довші ділянки у геномах ретровірусів, патогенних для людини.

Така думка вагомо підтверджується тим, що в лабораторіях Копровського, Ноткінса та ін. показано, що приблизно 5 % моноклональних антитіл (МКА) проти 15 очищених препаратів різних вірусів реагують також з хазяйськими антигенними детермінантами. У проведених дослідах проаналізовано понад 800 МКА проти таких загальновідомих представників ДНК- та РНК-вмісних вірусів, як вірус простого герпесу, цитомегаловірус, вірус Епштейна-Барр, вірус вакцини, міксовіруси, параміксовіруси, аренавіруси, флавівіруси, ортовіруси, рабдовіруси, коронавіруси та ретровіруси людини [16—18]. Ці результати дали підставу для гіпотези про те, що молекули, кодовані неподібними генами, чи білкові продукти різних генів мають деякі подібні структурні особливості, що дають можливість для певної імітації. Вище вже зазначалося, що антигенна мімікрія, яка полягає у подібності лінійної послідовності амінокислот чи залежить від конформаційної подібності, дуже вірогідна, навіть коли йдеться про структури зовсім різного походження, наприклад, про антигенні детермінанти вірусу і хазяїна. Перехресну реактивність такого типу поміж антитілами проти різних білків встановили у дослідах з гуморальною і клітинною імунною відповіддю. Комп'ютерні порівняння теж довели мімікрію поміж вірусними та хазяйськими білками. Ці дані разом з відомостями про послідовності білків (пептидів), пов'язаних (за результатами рентгеноструктурного аналізу) з білками основного комплексу гістосумісності (МНС) класів I і II, підтверджують таку гіпотезу. Наведемо деякі фактичні матеріали з цього питання.

Наприклад, чітко доведено молекулярну мімікрію поміж трансальдолазою людини, яка селективно експресується в олігодендроцитах, та білками gag ВІЛ-1 [19]. У мозку людини ідентифіковано також білки розмірами 35, 55 і 110 кДа, які перехресно реагують з МКА проти ділянки петлі V3 gp120, що містить амінокислотні залишки 308—320 [20]. Цікаво, що поліклональні антитіла, отримані проти цілої молекули gp120, не впізнають три згаданих білки. Можливо, вони не реагують з лінійними епітопами, які розпізнаються МКА проти V3. Білок 55 кДа специфічний саме для центральної нервової системи (ЦНС). Тому виходить, що внаслідок імунної відповіді проти цієї ділянки петлі V3 gp120 можуть продукуватися антитіла, які руйнують ЦНС. Вважають, що тяжке пошкодження ЦНС під дією «противірусних» антитіл поступово призводить до деменції, яку нерідко спостерігають при СНІДі (http:/edcenter.med.cornell.edu/CUMC_PathNotes/HIV_Infection/HIV_Infection04.html., 2003).

Як встановлено, молекули МНС класу II (зокрема, HLA-DR і HLA-DK) мають певну гомологію (спільний епітоп) з оболонковими білками ВІЛ, зокрема з gp41. Тому оболонкові білки ВІЛ причетні до виникнення антитіл проти молекул МНС класу II; такі аутоантитіла знаходять у багатьох ВІЛ-інфікованих. Ці антитіла можуть заважати взаємодії молекул класу II з антигенними пептидами, які беруть участь у презентації макрофагами антигену хелперним та індукторним Т-клітинам CD4. Зазначені події ведуть до порушення функції імунної системи у заражених людей. Крім того, через таку мімікрію створюється певна імунна анергія; до Т-клітинних рецепторів CD4 приєднуються самі вірусні часточки, вільний компонент gp120, синтезований в інфікованому організмі, а також імунні комплекси, які містять цей білок та антитіла до нього. Заблоковані подібним чином рецептори Т-клітин не можуть приєднати антиген; звідси виникає послаблення імунної відповіді у ВІЛ-інфікованих хворих.

Отже, антитіла проти ВІЛ, які перехресно взаємодіють з клітинними структурами, можуть бути причетні до патогенезу ВІЛ-інфекції та до численних автоімунних проявів, які спостерігаються при СНІДі.

У сироватках ВІЛ-інфікованих осіб виявлено антитіла проти численних компонентів клітин людини (та інших видів) — це аутоантитіла проти лімфоцитів, тромбоцитів, нейтрофілів, еритроцитів, мієліну і основного мієлінового білка, ядерних компонентів, фосфоліпідів, CD4, HLA тощо [21].

Тому після низки випадкових спостережень, у яких визначено гомологію (мімікрію) деяких структур ВІЛ та хазяйських білків, вивчення цього

ктур ВІЛ та хазяйських білків, вивчення цього питання поглибилося завдяки цілеспрямованим пошукам у базах даних [22]. Один із підходів, яким керувалися в таких пошуках, грунтується на знаннях про склад основ у лентивірусних РНК (високий вміст аденіну, низький вміст цитозину) та про присутність у них незвичних кодонів (unusual codon preference); ці кодони істотно відрізняються від кодонів, характерних для більшості білків, представлених у базах даних PIR та Swiss-Prot. Для білків ВІЛ притаманний порівняно високий вміст триптофану; ця амінокислота належить до тих, які найрідше зустрічаються в еукаріотних білках та в білках більшості досі вивчених вірусів.

Інший напрямок пошуків у базах даних стосується порівняння білкових послідовностей ВІЛ та збудників, які належать до найпростіших, бактерій тощо. Укладено каталог послідовностей мікроорганізмів, спільних з ВІЛ [23]. До них належать, зокрема, фактори вірулентності, тобто поверхневі антигени. Виходячи з цього згадані дослідники обговорюють питання про порушення функції імунної системи, викликані такими досить далекими антигенами, як ВІЛ, з одного боку, та найпростіші (збудники малярії, лейшманіозу), бактерії роду *Pneumocystis* і *Treponema*, — з другого.

Крім того, поява в організмі ВІЛ-подібних білків і синтез антитіл проти них спостерігаються при численних станах, пов'язаних з різноманітними автоімунними проявами, наприклад, при вагітності (особливо багатоплідній) [24], дуже багатьох захворюваннях сполучної тканини (склеродермі, дерматоміозиті, хронічному поліартриті, викликаному синдромом Шегрена, системному червоному вовчаку, при наявності ревматоїдного фактора і взагалі імуноглобулінів, причетних до поліклональних гамапатій), при згадуваному вже розсіяному склерозі, а також в осіб з автоімунними реакціями при недугах, що первинно нібито ще не мають автоімунного характеру (проказа, коли синтезуються автоантитіла проти колагену, малярія, лейшманіоз, туберкульоз, різноманітні, мало не всі, інфекційні гепатити та алкогольний гепатит, ослаблена робота нирок і призначений через неї гемодіаліз). Часто ХПР отримують при наявності в організмі пухлин, зокрема, множинних мієлом, злоякісних захворювань крові та лімфи; позитивну реакцію з серцевинними білками ВІЛ-1 дають 24 % хворих з підшкірною Т-клітинною лімфомою, лімфопроліферативними хворобами та із симптомами, що їм передують. Щось подібне спостерігається при множинних бородавках; часом особи з такими утвореннями теж дають позитивну реакцію з серцевинними білками ВІЛ.

Так, за зведеними даними, існує біля 70 хвороб або інших чинників, які призводять до отримання ХПР при дослідженні серологічними методами з ІФА включно. Що з більшою кількістю чужих антигенів і збудників контактує обстежувана особа, тим вища ймовірність отримати хибно-позитивний результат. Створюється враження, що ХПР зустрічаються при численних ситуаціях, причетних до поліклональної активації В-лімфоцитів, коли незалежно від фактора, який викликав таку активацію (деякі бактеріальні інфекції — туберкульоз, сифіліс тощо; інфекції, спричинені вірусами простого герпесу, Епштейна-Барр, грипу; вакцинація проти вірусних гепатитів, грипу, багатьох бактеріальних інфекцій та ін.), синтезується багато видів антитіл.

Таким чином, при діагностиці ВІЛ-інфекції потрібно враховувати можливий внесок численних і різноманітних патологічних чинників (інфекційної та іншої природи) у виникнення ХПР і постійно вдосконалювати діагностичні тест-системи.

Н. В. Иванская, С. Л. Рибалко

Роль молекулярной мимикрии в тестировании ВИЧ-инфекции

Резюме

Обзор посвящен роли молекулярной мимикрии в тестировании и патогенезе инфекции, обусловленной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). Случаи наявности у белков разного происхождения или очень подобной, или полностью идентичной первичной аминокислотной последовательности и структуры оценивают как антигенную мимикрию. Установлено, что белки ВИЧ подобны разным хозяйским белкам, поэтому в организме вырабатываются антитела, взаимодействующие с ними. Это приводит к ошибочно-позитивным результатам при тестировании сывороток крови серологическими методами.

Ключевые слова: ВИЧ, молекулярная мимикрия, антитела, диагностика.

N. V. Ivanskaya, S. L. Rybalko

Role of molecular mimicry in detection of HIV infection

Summary

This review deals with a role of molecular mimicry in detection of the infection caused by the human immunodeficiency virus (HIV). The molecular mimicry is determined as the presence of either similar or completely identical primary amino acid sequence in proteins of different origin. Some HIV protein sequences are shown to be identical with several host ones, so the organism synthesizes antibodies interacting with its own structures; such situation may be a cause of false-positive results of sera testing by serological assays.

Key words: HIV, molecular mimicry, antibodies, diagnostics.

ПЕРЕЛІК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Бреслер С. Е.* Введение в молекулярную биологию.—М.; Л.: Наука, 1966.—514 с.
2. *Bertoletti A., Cham F., McAdam S., Rostron T., Rowland-Jones S., Corrah T., Ariyoshi K., Whittle H.* Cytotoxic T-cells from human immunodeficiency virus type 2-infected patients frequently cross-react with different human immunodeficiency virus type1 clades // J. Virol.—1998.—72, N 3.—P. 2439—2448.
3. *Nakagawa K., Harrison L. C.* The potential role of endogenous retroviruses in immunity // Immunol. Revs.—1996.—152.—P. 193—236.
4. *Gifford R., Tristem M.* The evolution, distribution and diversity of endogenous retroviruses // Virus Genes.—2003.—26, N 3.—P. 291—315.
5. *Свердлов Е. Д.* Болезни генома и новая молекулярная генетика // Мол. генетика, микробиология и вирусология.—1999.—№ 1.—С. 3—29.
6. *Абелев Г. И.* Предисловие // Бактерии, вирусы, рак, иммунитет / Под ред Н. Н. Блохина.—Л.: Медицина, 1971.—С. 3—34.
7. *Зильбер Л. А.* Основы иммунологии.—М., 1958.—251 с.
8. *Реймерс Н. Ф.* Популярный биологический словарь.—М.: Наука, 1991.—544 с.
9. *Selby C.* Interference in immunoassay // Ann. Clin. Chem.—1999.—36.—P. 704—721.
10. *Аноним.* Гарантия качества при лабораторном обследовании инфицированности вирусом иммунодефицита человека: Семинар под эгидой Европейского бюро Всемирной организации здравоохранения.—Санкт-Петербург, 1993.—39 с.
11. *Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д.* Иммунология.—М.: Мир, 2000.—592 с.
12. *Bisset L. R.* Molecular mimicry in the pathogenesis of AIDS: the HIV/MHC/mycoplasma triangle // Med. Hypotheses.—1994.—43.—P. 388—396.
13. *Kanki P. J., Barin F., M'Boup S., Allan J. S., Romet-Lemonne J. L., Marlink R., McLane M. F., Lee T. H., Arbeille B., Denis F.* New human T-lymphotropic retrovirus related to simian T-lymphotropic virus type III (STLV-IIIAGM) // Science.—1986.—232.—P. 238—243.
14. *Brun-Vizinet F., Rey M. A., Katlama C.* Lymphoadenopathy-associated virus type 2 in AIDS and AIDS-related complex: clinical and virological features in four patients // Lancet.—1987.—1.—P. 128—132.
15. *Владыко А. С.* Перекрестная иммунореактивность среди особо опасных фило- (Эбола, Марбург) и арена- (Ласса, Мачупо) вирусов // Санитарная охрана территории Украины и профилактика особо опасных инфекций: материалы научно-практической конференции, посвященной 60-летию Украинской государственной противочумной станции (Одесса, 30—31 окт. 1997 г.).—Одесса, 1997.—С. 35—50.
16. *Srinivasappa J., Saegusa B. V., Prabhakar M. K., Gentry M. K., Buchmeier M. J., Wiktor T. J., Koprowski H., Oldstone M. B., Notkins A. L.* Molecular mimicry: frequency of reactivity of monoclonal antiviral antibodies with normal tissues // J. Virol.—1986.—57.—P. 397—401.
17. *Fujinami R. S., Oldstone M. B. A.* Molecular mimicry as a mechanism of virus-induced autoimmunity // Immunol. Res.—1989.—8.—P. 3—15.
18. *Oldstone M. B. A.* Viruses and autoimmune diseases // Scand. J. Immunol.—1997.—46, N 4.—P. 320—325.
19. *Trujillo J. R., McLane M. F., Lee T.-H., Essex M.* Molecular mimicry between the human immunodeficiency virus type 1 gp120 loop and human brain proteins // J. Virol.—1993.—67, N 12.—P. 7711—7715.
20. *Price R. W., Brew B., Sidtis J., Rosenblum M., Scheck A. C., Cleary P.* The brain in AIDS: central nervous system HIV-1 infection and AIDS dementia complex // Science.—1988.—239.—P. 586—592.
21. *Levy J. A.* HIV and the Pathogenesis of AIDS.—Washington: ASM press, 1994.—359 p.
22. *Fitzgerald D. J., Bronson E. C., Anderson J. N.* Compositional similarities between the human immunodeficiency virus and surface antigens of pathogens // AIDS Res. Hum. Retroviruses.—1996.—12.—P. 99—106.
23. *Korber B., Brander Ch., Haynes B., Koup R., Moore J., Walker B.* Human retroviruses and AIDS. A compilation and analysis of nucleic acid and amino acid sequences.—Los Alamos: National Laboratories press, 1999.—235 p.
24. *Doran T. I., Parra E.* False-positive and indeterminate human immunodeficiency virus test results in pregnant woman // Arch. Family Med.—2000.—9.—P. 924—929.

УДК 616.98:578.828.6
Надійшла до редакції 21.04.04