

УДК 616.832-004:(578.828)

## ЭКСПРЕССИЯ ГЕНА *ENVELOPE* ЭНДОГЕННОГО РЕТРОВИРУСА ЧЕЛОВЕКА *HERV – E λ 4 – 1* ПРИ АФФЕКТИВНЫХ РАССТРОЙСТВАХ

И.А. Гольдина<sup>1</sup>, Б.Г. Гольдин<sup>2</sup>

<sup>1</sup>НИИ фундаментальной и клинической иммунологии  
Новосибирск, Россия

<sup>2</sup>ФГБОУ ВПО «Новосибирский государственный педагогический университет»  
Новосибирск, Россия

**Аннотация.** Выявление эндогенных ретровирусов, способных к продукции протеинов, обладающих иммуотропными свойствами, в иммунокомпетентных клетках крови больных свидетельствует о том, что активация эндогенных ретровирусов вовлечена в этиопатогенез заболеваний с нарушением функционирования иммунной системы. Ряд аффективных расстройств, в частности, депрессия, рассматривается в настоящее время как полиэтиологическое иммуопосредованное заболевание. Учитывая иммуотропные свойства эндогенного ретровируса человека *HERV – E λ 4 – 1*, а также вовлеченность иммунологических механизмов в патологический процесс при депрессии, целью настоящего исследования явилось выявление ассоциации активации данного ретровируса и аффективных расстройств — депрессии и депрессивного расстройства. Мы изучали частоту экспрессии эндогенного ретровируса человека *HERV – E λ 4 – 1* в мононуклеарных клетках крови больных депрессией и депрессивным расстройством методом обратнo-транскриптазной полимеразной цепной реакции. В результате проведенного исследования была установлена различная частота экспрессии *env HERV – E λ 4 – 1* в мононуклеарных клетках крови здоровых и больных аффективными расстройствами в форме депрессивных реакций и депрессии. У больных депрессией данный показатель значительно превышал таковой больных с депрессивными реакциями и условно-здоровых лиц, что свидетельствует об ассоциации депрессии с активацией *HERV – E λ 4 – 1*.

**Ключевые слова:** депрессия, депрессивное расстройство, эндогенные ретровирусы.

**Введение.** Разработка валидных диагностических критериев психических расстройств, позволяющих выработать патогенетически обоснованные стратегии лечения, является актуальной задачей современной медицины. Несмотря на значительное количество исследований в этой области, в настоящее время классификация психических расстройств основывается преимущественно на феноменологических параметрах, ввиду отсутствия достоверных нейробиологических маркеров данной категории заболеваний [1].

Изменения в функционировании иммунной системы являются важным звеном этиологии, патопсихологии и патогенеза ряда психических расстройств — шизофрении, биполярного расстройства, аффективных расстройств, аутизма [2]. Высокая степень коморбидности с аутоиммунными, инфекционными и хроническими воспалительными заболеваниями, выявляемая у больных с психическими расстройствами, подтверждает гипотезу о наличии общих для данных патологических процессов иммуопосредованных механизмов



патогенеза [3]. Результатами современных исследований подтверждено, что как при аффективных, так и неаффективных психических нарушениях происходит активация моноцитарно-макрофагального звена иммунитета, проявляющаяся в виде моноцитоза, высокого уровня экспрессии провоспалительных генов, повышения соотношения глюкокортикоидных рецепторов  $\alpha/\beta$ , а также увеличения концентрации провоспалительных цитокинов в сыворотке крови, преобладания Т-хелперов I типа, что сопровождается активацией микроглии в головном мозге [4]. Исследования на моделях психотических состояний у животных выявили, что активация микроглии, наряду с воздействием стрессорных факторов, эндокринных изменений, является результатом и генетической предрасположенности, и воздействия факторов внешней среды, нарушающих функционирование иммунной системы. Активация микроглии и периваскулярных макрофагов в паренхиме головного мозга, наряду с подавлением функции астроцитов, сопровождающееся обратным захватом глутамата, что ведет к их гибели, выявлена и при депрессии [5]. При этом синтез макрофагами и клетками микроглии провоспалительных цитокинов и хинолиновой кислоты подавляет возбуждение транспортеров аминокислот, ответственных за их обратный захват, тогда как хинолиновая кислота еще и подавляет астроглиальную глутамат-синтазу, превращающую глутамат в глутамин, что сопровождается воспалением и гибелью клеток олигодендроглии, а, как известно, снижение количества олигодендроцитов является одним из наиболее значимых гистологических признаков депрессии.

Среди этиологических факторов психических расстройств, изменяющих иммунный статус, рассматриваются персистирующие инфекции, например, *Toxoplasma gondii* [6], а также эндогенные ретровирусы, составляющие около 8% генома человека [7]. Эндогенные ретровирусы (ЭР), провирусная форма экзогенных, постоянно присутствуют в геноме человека [8] наследуются, согласно законам Менделя, и на основании особенностей своей структуры, объединены в 3 класса [9]. Экспрессия ЭР регулируется на нескольких уровнях — на уровне различных стрессорных сигналов (повреждение тканей, суперинфекция, факторы внешней среды, гормональные изменения), эпигенетических механизмов регуляции, а также на уровне

внутриклеточных факторов транскрипции, механизмов сплайсинга. Внутриклеточные факторы транскрипции мобильно и специфично модулируются стрессорными факторами, что вызывает экспрессию ЭР и, в ряде случаев, синтез вирусных белков, обладающих иммуномодулирующими свойствами [10]. Активация ЭР ассоциирована с некоторыми видами рака [11], воспалительными [12], неврологическими [13], психическими заболеваниями [14; 7]. Согласно данным литературы, а также результатам, полученным нами ранее, ЭР человека I класса *HERV-E $\lambda$ 4-1* ассоциирован с психическими заболеваниями — шизофренией и биполярным расстройством [7], а также рядом аутоиммунных заболеваний — системной красной волчанкой, рассеянным склерозом, ревматоидным артритом, причем частота и уровень его экспрессии в мононуклеарных клетках крови больных коррелирует с активностью заболевания [15; 16]. Данный ЭР репликационно компетентен, способен к продукции белков, его аминокислотная последовательность (8,8 кб) содержит открытые рамки считывания в регионах *gag* и *env*, причем антитела к *HERV-E $\lambda$ 4-1* в сыворотке крови здоровых индивидуумов не обнаруживаются [17].

Учитывая иммунотропные свойства *HERV-E $\lambda$ 4-1* [18], а также вовлеченность иммунологических механизмов в патологический процесс при депрессии, целью настоящего исследования явилось выявление ассоциации активации данного эндогенного ретровируса и аффективных расстройств — депрессии и депрессивного расстройства.

**Материалы и методы исследования.** *Доноры и больные:* В исследование были включены 17 больных (8 мужчин и 9 женщин) с установленным диагнозом аффективного расстройства в виде депрессии (F 32, согласно МКБ-10), 26 больных (12 мужчин и 14 женщин) с депрессивными реакциями (F 43, согласно МКБ-10), все больные в возрасте 26—45 лет с длительностью заболевания на момент включения в исследование от 3 месяцев. Контрольную группу составили 35 клинически здоровых лиц из числа доноров (20 мужчин и 15 женщин в возрасте 34—56 лет) Новосибирского центра крови. Диагноз депрессии или депрессивного расстройства был установлен на основании клинических критериев МКБ-10. Протокол



исследования соответствовал этическим стандартам, в соответствии с Хельсинской Декларацией «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г., и «Этическими принципами проведения научных медицинских исследований с участием человека», в соответствии с приказом Минздрава РФ № 266 (Правила клинической практики в Российской Федерации) от 19.06.2003 г.

Экспрессию гена *env* ЭР человека *HERV-E λ 4 – 1* определяли в мононуклеарных клетках крови (МНК) однократно. МНК выделяли при помощи центрифугирования гепаринизированной венозной крови на градиенте плотности фиколла 1,078 г/см<sup>3</sup> (Lymphocyte separation medium, MP Biomedicals, LLC, Eschwege, Germany).

Выделение тотальной РНК проводили методом фенольной экстракции, с использованием тест-системы ВекторРНК — экстракция (Вектор-Бест, Новосибирск).

Аmplификацию полученной ДНК осуществляли в программируемом амплификаторе «Терцик», ДНК-технологии, Москва), с использованием пар олигонуклеотидных праймеров к гену *env* ЭР *HERV-E λ 4 – 1* [19]. Полученные фрагменты кДНК анализировали в 2% геле агарозы с добавлением 0,00001% бромистого этидия (ВекторДНК-ЭФ, Вектор-Бест, Новосибирск). Положительными считали образцы с наличием в геле полосы кДНК, соответствующей ожидаемому размеру ампликона. Продукты амплификации стандартизировали относительно β-актина и визуализировали

на денситометре Pharmacia-LKB. Полученный сегмент ДНК соответствующего размера выявляли и оценивали с использованием программы Image Master VDS (Software, USA).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программ Statistica v.7.0 (StatSoft, США). Для оценки достоверности различий применялся двусторонний вариант точного критерия Фишера. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** Клинически у всех больных, включенных в исследование, были выявлены признаки аффективных расстройств в форме депрессивных реакций или депрессии. Группа больных депрессией характеризовалась нарушением настроения, преимущественно в сторону угнетения, изменения настроения сопровождались снижением общего уровня эмоциональной и физической активности, имели тенденцию к повторяемости. Начало отдельных эпизодов подавленного настроения в ряде случаев было связано со стрессовыми ситуациями и событиями. Группа больных с депрессивными реакциями характеризовалась развитием аффективной симптоматики во всех случаях в ответ на физическое или психологическое стрессорное воздействие, сочетанием сниженного фона настроения с симптомами тревоги, вегетативными нарушениями в виде тахикардии, гиперемии кожных покровов, гипергидроза.

При выявлении экспрессии *env* ЭР *HERV-E λ 4 – 1* у этих больных были получены следующие данные (табл. 1).

Таблица 1

**Частота экспрессии гена *env* эндогенного ретровируса *HERV-E λ 4 – 1* в МНК больных аффективными расстройствами (n, %).**

Исследуемый параметр / Нозология	Контрольная группа, n = 35	Депрессивные реакции, n = 26	Депрессия, n = 17
Экспрессия <i>env</i> ЭР <i>λ 4 – 1</i>	1 (2,9%)	2 (7,7%)	9 (52%)*,**

Примечание: \* n (%), сравнение опытных и контрольной группы; \*\* сравнение опытных групп; двусторонний вариант точного критерия Fisher exact test, two-tailed.

Таким образом, экспрессия *env* ЭР *HERV-E λ 4 – 1* выявлена во всех исследуемых группах. При этом частота ее в группе условно-здоровых доноров была незначительной и согласовывалась с результатами [20], которые также свидетельствуют о выявлении в некоторых случаях экспрессии *env* ЭР *HERV-E λ 4 – 1* в МНК доноров, что,

возможно, связано с наличием у них персистирующих форм инфекций. Частота экспрессии *env* ЭР *HERV-E λ 4 – 1* в группе больных с депрессивными реакциями достоверно не превышала таковую у доноров, тогда как в группе больных депрессией данный параметр значительно превышал значения в группе и условно-здоровых лиц,



и больных с депрессивными реакциями. Следовательно, активация *env ЭР HERV-E λ 4 – 1* в МНК больных аффективными расстройствами ассоциирована с развитием депрессии.

Учитывая, что депрессия в настоящее время представляется как полиэтиологическое иммуноопосредованное заболевание, среди ее этиологических факторов рассматриваются инфекционные агенты, в патогенезе депрессии выявлены изменения иммунологических параметров, мы исследовали возможность ассоциации эндогенного ретровируса человека *HERV E λ 4 – 1*, транскрипты которого идентифицированы в головном мозге больных психическими заболеваниями [7], с развитием аффективных расстройств в форме депрессивных реакций или большой депрессии. Известно, что одним из механизмов реализации биологических эффектов эндогенных ретровирусов является выработка протеинов, обладающих иммуотропными свойствами, а суперинфекция, эпигенетический статус генома (гипометилирование ДНК, деацетилирование гистонов) вызывают экспрессию ЭР и, в ряде случаев, синтез вирусных белков. *HERV – E λ 4 – 1* является репликационно компетентным ЭР, и его аминокислотная последовательность (8,8 кб) содержит открытые рамки считывания в регионах *gag* и *env*, поэтому данный вирус способен к продукции полипептидов. Следовательно, его активация сопровождается продукцией вирусных протеинов. Ранее нами было выявлено, что при введении экспериментальным животным рекомбинантного 17-аминокислотного пептида, гомологичного региону *env HERV – E λ 4 – 1* (CKS – 17 λ 4 – 1) происходит увеличение массы селезенки мышей, независимо от массы тела животного, за счет увеличения количества ядросодержащих клеток. При изучении массы и количества клеток тимуса было обнаружено увеличение как абсолютной и относительной массы органа, так и количества тимоцитов, 94% которых были представлены Т-лимфоцитами различной степени зрелости. Исследование функциональной активности тимоцитов и спленоцитов по уровню спонтанной и митоген-стимулированной пролиферации продемонстрировало, что и спонтанная, и ConA-стимулированная пролиферация под действием данного олигопептида превышает таковую в контрольных группах, что свидетельствует об увеличении функциональной активности Т-лимфоцитов. CKS – 17 λ 4 – 1, по сравнению с конт-

рольным пептидом, стимулировал клеточный иммунный ответ, повышая уровень бласттрансформации культур МНК крови доноров и больных РС, как не стимулированных митогенами, так и обогащенных в результате митогенной стимуляции Т-лимфоцитами, а также увеличивая выраженность реакции гиперчувствительности замедленного типа [15; 18]. Эти данные позволили нам заключить, что синтетический 17-аминокислотный пептид эндогенного ретровируса человека *HERV – E λ 4 – 1* обладает сиквенс-специфичными иммуностимулирующими свойствами. Таким образом, активация *HERV – E λ 4 – 1*, выявленная нами у больных депрессией, может обуславливать изменения в иммунном статусе этих больных и обуславливает актуальность дальнейших исследований роли *HERV – E λ 4 – 1* в патогенезе депрессии, с целью выявления возможных диагностических маркеров данного заболевания и разработки новых патогенетически обоснованных стратегий терапевтической коррекции.

**Заключение.** В результате проведенного исследования была установлена различная частота экспрессии *env HERV – E λ 4 – 1* в мононуклеарных клетках крови здоровых и больных аффективными расстройствами в форме депрессивных реакций и депрессии. У больных депрессией данный показатель значительно превышал таковой больных с депрессивными реакциями и условно-здоровых лиц, что свидетельствует об ассоциации депрессии с активацией *HERV – E λ 4 – 1*.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Leboyer M., Berk M., Yolken R.H., Tamouza R., Kupfer D., Groc L. Immuno-psychiatry: an agenda for clinical practice and innovative research // BMC Med. 2016. V. 14. P. 173. doi: 10.1186/s12916-016-0712-5.
2. Khandaker G.M., Cousins L., Deakin J., Lennox B.R., Yolken R., Jones P.B. Inflammation and immunity in schizophrenia: implications for pathophysiology and treatment // Lancet Psychiatry. 2015. V. 2(3). P. 258—270.
3. Rozenblat J.D., Levey D., Le-Niculescu H., Niculescu E., Kurian S.M., Salomon D. Psychiatric blood biomarkers: avoiding jumping to premature negative or positive conclusions // Mol. Psychiatry. 2015. V. 20(3). P. 286—288.
4. Bergink V., Gibney S.M., Drexhage H.A. Autoimmunity, inflammation, and psychosis: a search for peripheral markers // Biol. Psychiatry. 2014. V. 75(4). P. 324—331. doi: 10.1016/j.biopsych.2013.09.037.





5. Mechawar N., Savitz J. Neuropathology of mood disorders: do we see the stigmata of inflammation? // *Transl. Psychiatry*. 2016. V. 6(11). P. e946. doi: 10.1038/tp.2016.212.
6. Torrey E.F., Bartko J.J., Lun Z.R., Yolken R.H. Antibodies to *Toxoplasma gondii* in patients with schizophrenia: a meta-analysis // *Schizophr. Bull.* 2007. V. 33(3). P. 729—736.
7. Frank O., Giehl M., Zheng C., Hehlmann R., Leib-Mösch C., Seifarth W. Human endogenous retrovirus expression profiles in samples from brains of patients with schizophrenia and bipolar disorders // *J. Virol.* 2005. V. 79(17). P. 10890—10901.
8. Boeke J.D., Stoye J.P. Retrotransposons, endogenous retroviruses and the evolution of retroelements. In *Retroviruses*, edited by Coffin J.M., Huges S.H., Varmus H.E. Cold Spring Harbor, NY: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1997. P. 343—435.
9. Griffiths D.J. Endogenous retroviruses in the human genome sequence // *Genome Biol.* 2001. V. 2. reviews 1017—1017.5.
10. Natio T., Ogasawara H., Kaneko H., Hishikawa T., Sekigawa I., Hashimoto H., Maruyama N. Immune abnormalities induced by human endogenous retroviral peptides: with reference to the pathogenesis of systemic lupus erythematosus // *J. Clin. Immunol.* 2003. V. 23. P. 371—376.
11. Yi J.-M., Kim H.-S., Molecular phylogenetic analysis of the human endogenous retrovirus E (*HERV - E*) Family in human tissues and human cancers // *Genes Genet. Syst.* 2007. V. 82. P. 89—98.
12. Goldina I.A., Pavlov V.V., Mitrofanov I.M., Gaidul K.V. Human endogenous retrovirus *HERV-E λ 4-1* expression in coxae arthroplastic // *Eur. J. of Nat. History*. 2014. N. 1. P. 10—14. URL: [www.world-science.ru/euro/502-33236](http://www.world-science.ru/euro/502-33236) (дата обращения: 18.06.2014).
13. Ramagopalan S.V., Dobson R., Meier U.C. Multiple sclerosis: risk factors, prodromes, and potential causal pathways // *Lancet Neurol.* 2010. V. 9. P. 727—739.
14. Douville R.N., Nath A. Human endogenous retroviruses and the nervous system // *Handb. Clin. Neurol.* 2014. V. 123. P. 465—485. doi: 10.1016/B978-0-444-53488-0.00022-5.
15. Гольдина И.А., Гайдуль К.В., Смагин А.А., Сафронова И.В., Гольдин Б.Г., Павлов В.В., Любарский М.С., Козлов В.А. Экспрессия гена envelope эндогенного ретровируса человека I класса в мононуклеарных клетках крови больных рассеянным склерозом // *Молекулярная медицина*. 2011. № 1. С. 31—35.
16. Perron H., Lang A. The human endogenous retrovirus link between genes and environment in multiple sclerosis and in multifactorial diseases associating neuroinflammation // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2010. V. 39. P. 51—61.
17. Piotrowski P.C., Duriagin S., Jagodzinski P.P. Expression of human endogenous retrovirus clone 4 – 1 may correlate with blood plasma concentration of anti – U1 RNP and anti-Sm Nuclear antibodies // *Clin. Rheumatol.* 2005. V. 24. P. 620—624.
18. Гольдина И.А., Гайдуль К.В. Иммунотропные свойства эндогенного ретровируса человека *HERV - E λ 4 - 1* при прижизненном введении его протеина региона *ENV* экспериментальным животным // *Международный научно-исследовательский журнал*. 2013. № 9 (16). С. 20—24
19. Rasmussen H.B., Geny C., Deforges L. Expression of endogenous retroviruses in blood mononuclear cells and brain tissue from multiple sclerosis patients // *Acta Neurol. Scand.* 1997. V. 169. P. 38—44.
20. Medstrand P., Lindeskog M., Blomberg J. Expression of human endogenous retroviral sequences in peripheral blood mononuclear cells of healthy individuals // *J. Gen. Virol.* 1992. V. 73. P. 2463—2466.

## THE HUMAN ENDOGENOUS RETROVIRUS *HERV - E λ 4 - 1* ENVELOPE GENE EXPRESSION AT AFFECTIVE DISORDERS

I.A. Goldina<sup>1</sup>, B.G. Goldin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Scientific Research Institute of the fundamental and clinical immunology  
Novosibirsk, Russia

<sup>2</sup>Federal State Government-financed Educational Institution of High professional education  
«Novosibirsk's State Pedagogical University», Novosibirsk, Russia

**Annotation.** The identification of endogenous retroviral proteins which are capable to produce proteins possessing immunotropic properties in immunocompetent blood cells of patients suggests that the activation of endogenous retrovirus is involved in the etiopathogenesis of diseases with impaired immune function. A number of mood disorders, particularly depression, regarded now as an immune-mediated multifactorial disease. Taken into consideration the immunotropic properties of human endogenous retrovirus *HERV - E λ 4 - 1*, as well as the involvement of immunological mechanisms in





the pathological process at depression, the aim of this study was to identify the association of this retrovirus activation and mood disorders - depression and depressive disorders. We studied the frequency of the endogenous human retrovirus *HERV - E λ 4 - 1* expression in blood mononuclear cells of patients with depression and depressive disorder by the method of reverse-transcriptase polymerase chain reaction. Consequently of the conducted study the different expression rate of the *env HERV - E λ 4 - 1* in blood mononuclear cells of healthy subjects and patients with affective disorders in the form of depressive reactions and depression was identified. In patients with depression this parameter was significantly higher than that of patients with depressive reactions and of conditionally healthy individuals, that indicating the association of depression with the activation of *HERV - E λ 4 - 1*.

**Key words:** depression, depressive disorders, endogenous retroviruses.

## REFERENCES

1. Leboyer M, Berk M., Yolken R.H., Tamouza R., Kupfer D., Groc L. Immuno-psychiatry: an agenda for clinical practice and innovative research. *BMC Med*, 2016, vol. 14, p. 173. doi: 10.1186/s12916-016-0712-5.
2. Khandaker G.M., Cousins L., Deakin J., Lennox B.R., Yolken R., Jones P.B. Inflammation and immunity in schizophrenia: implications for pathophysiology and treatment. *Lancet Psychiatry*, 2015, vol. 2(3), pp. 258—270.
3. Rozenblat J.D., Levey D., Le-Niculescu H., Niculescu E., Kurian S.M., Salomon D. Psychiatric blood biomarkers: avoiding jumping to premature negative or positive conclusions. *Mol. Psychiatry*, 2015, vol. 20(3), pp. 286—288.
4. Bergink V., Gibney S.M., Drexhage H.A. Autoimmunity, inflammation, and psychosis: a search for peripheral markers. *Biol. Psychiatry*, 2014, vol. 75(4), pp. 324—331. doi: 10.1016/j.biopsych.2013.09.037.
5. Mechawar N., Savitz J. Neuropathology of mood disorders: do we see the stigmata of inflammation? *Transl. Psychiatry*, 2016, vol. 6(11), p. e946. doi: 10.1038/tp.2016.212.
6. Torrey E.F., Bartko J.J., Lun Z.R., Yolken R.H. Antibodies to *Toxoplasma gondii* in patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr. Bull.*, 2007, vol. 33(3), pp. 729—736.
7. Frank O., Giehl M., Zheng C., Hehlmann R., Leib-Mösch C., Seifarth W. Human endogenous retrovirus expression profiles in samples from brains of patients with schizophrenia and bipolar disorders. *J. Virol.*, 2005, vol. 79(17), pp. 10890—10901.
8. Boeke J.D., Stoye J.P. Retrotransposons, endogenous retroviruses and the evolution of retroelements. In *Retroviruses*, edited by Coffin J.M., Huges S.H., Varmus H.E. Cold Spring Harbor, NY: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1997. P. 343—435.
9. Griffiths D.J. Endogenous retroviruses in the human genome sequence. *Genome Biol.* 2001, vol. 2, reviews 1017—1017.5.
10. Natio T., Ogasawara H., Kaneko H., Hishikawa T., Sekigawa I., Hashimoto H., Maruyama N. Immune abnormalities induced by human endogenous retroviral peptides: with reference to the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *J. Clin. Immunol.*, 2003, vol. 23, pp. 371—376.
11. Yi J.-M., Kim H.-S., Molecular phylogenetic analysis of the human endogenous retrovirus E (HERV – E) Family in human tissues and human cancers. *Genes Genet. Syst.*, 2007, vol. 82, pp. 89—98.
12. Goldina I.A., Pavlov V.V., Mitrofanov I.M., Gaidul K.V. Human endogenous retrovirus *HERV-E λ 4-1* expression in coxae arthroplastic. *Eur. J. of Nat. History*, 2014, no. 1, pp. 10—14. URL: www.world-science.ru/euro/502-33236 (data of appearance: 18.06.2014).
13. Ramagopalan S.V., Dobson R., Meier U.C. Multiple sclerosis: risk factors, prodromes, and potential causal pathways. *Lancet Neurol.*, 2010, vol. 9, pp. 727—739.
14. Douville R.N., Nath A. Human endogenous retroviruses and the nervous system. *Handb. Clin. Neurol.*, 2014, vol. 123, pp. 465—485. doi: 10.1016/B978-0-444-53488-0.00022-5.
15. Goldina I.A., Gaidul K.V., Smagin A.A., Safronova I.V., Goldin B.G., Pavlov V.V., Lubarskiy M.S., Kozlov V.A. Ekspressiya gena envelope endogennoogo retrovirusa cheloveka I klassa v mononuclearnykh kletkakh krovi bolnykh rasseyannym sklerosom. *Molekuliarnaya medicina*, 2011, no. 1, pp. 31—35.
16. Perron H., Lang A. The human endogenous retrovirus link between genes and environment in multiple sclerosis and in multifactorial diseases associating neuroinflammation. *Clin. Rev. Allergy Immunol.*, 2010, vol. 39, pp. 51—61.
17. Piotrowski P.C., Duriagin S., Jagodzinski P.P. Expression of human endogenous retrovirus clone 4 – 1 may correlate with blood plasma concentration of anti – U1 RNP and anti-Sm Nuclear antibodies. *Clin. Rheumatol.*, 2005, vol. 24, pp. 620—624.
18. Goldina I.A., Gaidul K.V. Immunotropnye svoystva endogennoogo retrovirusa cheloveka *HERV – E λ 4 – 1* pri priyiznennom vvedenii ego protein regiona *ENV* eksperimentalnym jivotnym. *Mejdunarodnyi nauchno-issledovatel'skiy jurnal*, 2013, no. 9 (16), pp. 20—24.
19. Rasmussen H.B., Geny C., Deforges L. Expression of endogenous retroviruses in blood mononuclear cells and brain tissue from multiple sclerosis patients. *Acta Neurol. Scand.*, 1997, vol. 169, pp. 38—44.
20. Medstrand P., Lindskog M., Blomberg J. Expression of human endogenous retroviral sequences in peripheral blood mononuclear cells of healthy individuals. *J. Gen. Virol.*, 1992, vol. 73, pp. 2463—2466.

