

Особенности распространения ВИЧ-инфекции в Украине и предпосылки для нового витка эволюции этиологического фактора СПИДа

В. А. Кордюм

Институт молекулярной биологии и генетики НАН Украины
Ул. Академика Заболотного, 150, Киев, 252143, Украина

Население Украины по состоянию иммунной системы может быть условно разделено на несколько уровней. Это относящиеся к категории «здоровых» люди с клиническими нарушениями иммунитета — I уровень; популяция населения особо экологически грязного Донецко-Приднепровского промышленного района и юга страны — II уровень и III — недавно сформировавшаяся группа инъекционных наркоманов (как правило, из населения со II уровнем), из которых особо выделяются употребляющие специфические для Украины наркотики на основе эфедрина. Именно эта последняя популяция населения с пониженным иммунным статусом (инъекционные наркоманы экологически особо грязных районов) является благоприятной средой для эволюции и дальнейшего распространения вируса иммунодефицита. Циркулируя в этой среде, дополнительно изменившись и приобретя новые свойства, вирус в дальнейшем может обрести способность поражать людей с менее нарушенной иммунной системой, охватывая при этом все более широкие слои населения.

Синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД) объединяет целый комплекс патологических проявлений, связанных с возникновением у человека глубокого разрушения иммунной системы, лишая тем самым организм способности противостоять различным болезням, в первую очередь, инфекционным. Причиной СПИДа является вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), принадлежащий к группе ретровирусов. В каждом регионе мира эпидемия СПИДа имеет свои особенности. Но то, что происходит в Украине, по ряду причин заслуживает особого внимания.

Наблюдения за инфицированными ВИЧ в Украине начались только с середины 1987 г. и, несмотря на массовое скринирование, количество вновь ВИЧ-инфицированных исчислялось лишь единицами. Так длилось до середины 1995 г. В этот период характер развития эпидемии был крайне вялым (рис. 1). Анализ динамики развития ВИЧ в Украине позволяет ретроспективно отнести появление первых ВИЧ-инфицированных среди местных жителей к 1985 г., а пребывание ВИЧ-инфициро-

ванных иностранных граждан — к еще более ранним срокам.

Столь длительный период адаптации ВИЧ к новому региону — примерно 10 лет — необычен и не характерен по опыту других стран, где процесс «освоения» вирусом новой популяции длился чаще всего 2—4 года. Такая медлительность тем более удивительна, что в Украине в тот период все профилактические меры (индивидуальная защита, пропаганда, обучение и т. д.), за исключением службы крови, были в совершенно неудовлетворительном состоянии.

Однако со второй половины 1995 г. в стране произошел взрыв инфицированности, который продолжается и в настоящее время (рис. 2).

Он совпал с началом выявления ВИЧ у наркоманов и в большей части затронул именно эту популяцию. Но одновременно взрывная ситуация отмечается и среди ненаркоманов (рис. 3).

Столь быстрый рост инфицированности не характерен для других регионов, где после периода адаптации также регистрировалось резкое ускорение развития эпидемии. Но оно не носило такого крутого характера. Согласно эпиданализу, в раз-

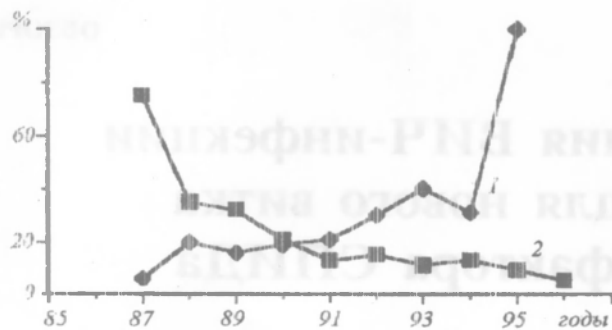


Рис. 1. Динамика численности вновь ВИЧ-инфицированных в Украине: 1 — жители Украины; 2 — иностранцы

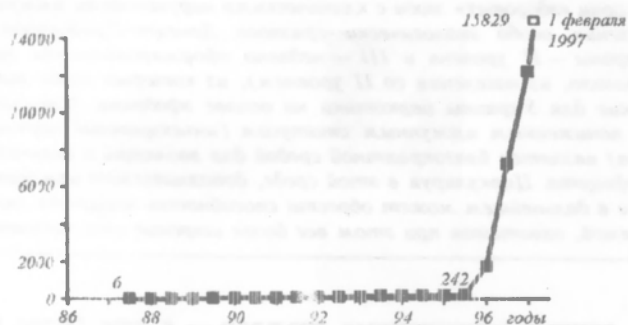


Рис. 2. Численность (ось ординат) вновь ВИЧ-инфицированных в Украине (данные приведены по состоянию на 1 января 1997 г.)

ных странах подъем даже в этот самый бурный по процентному приросту период проходил значительно медленнее — число вновь обнаруженных инфицированных каждый квартал увеличивалось в диапазоне 2—27 % [1]. Даже при максимальном проценте это дает в год увеличение инфицированных менее чем в три раза. Необычность происходящего в Украине становится тем более странной, если учесть, что в окружающих соседних странах, образовавшихся из бывшего СССР, в которых социально-политическое, бытовое и культурное наследие (в силу единства режима) было (и во многом остается поныне) очень сходно, подобного роста эпидемии, не происходит (рис. 4, 5). Нет

ничего подобного и в других странах мира. Можно было бы попытаться объяснить такое различие присутствием в России и других странах, расположенных по периметру Украины, только одного, наименее вирулентного субтипа ВИЧ, например В. Но это не так. В России и Белорусии достаточно широко представлены, кроме субтипа В, который действительно имеется, такие субтипы, как А, С, D и G [2]. И наркоманов там не меньше, чем в Украине. А темпы эпидемии разительно отличаются от того, что имеет место в Украине.

Возникают два ключевых вопроса — почему в Украине так долго происходила адаптация ВИЧ и почему столь быстро и круто началась эпидемия? Однозначного ответа на эти вопросы пока нет. Но очень высокая корреляция просматривается при сопоставлении экологической ситуации в Украине, состояния здоровья населения вообще и иммунной системы в особенности. В силу ряда причин Украина, площадь которой составляла 2,7 % общей площади СССР, производила на своей территории около 20 % общей промышленной и сельскохозяйственной продукции. При этом продукция в значительной мере вырабатывалась металлургической и химической промышленностью, предприятия для которой строили без необходимых очистных и защитных сооружений. Поэтому на эти 2,7 % прихо-

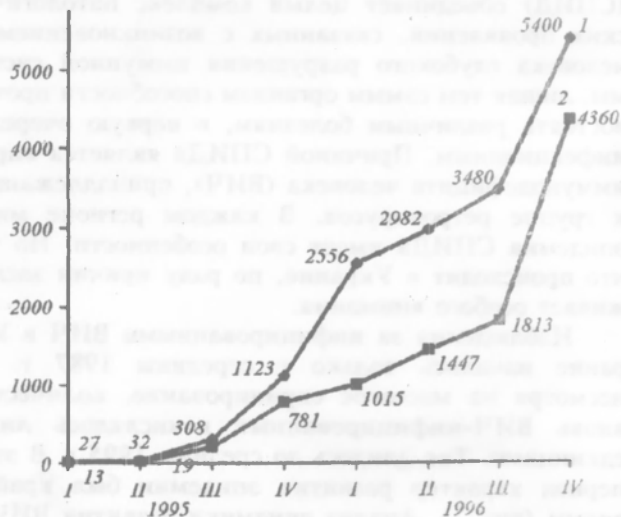


Рис. 3. Численность (ось ординат) вновь ВИЧ-инфицированных по кварталам 1995—1996 гг.: 1 — количество первично выявленных ВИЧ-инфицированных; 2 — из них наркоманов

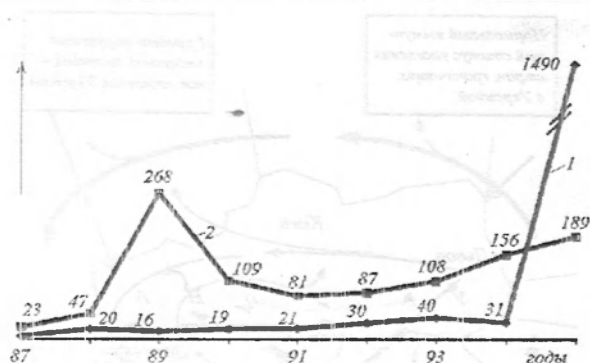


Рис. 4. Сравнительная динамика вновь ВИЧ-инфицированных в Украине (1) и России (2)



Рис. 5. Общее количество ВИЧ-инфицированных в странах европейской части СНГ на 31.12.1995 г.

дилось почти 25 % всех загрязнений природной среды, имевших место во всем СССР [3]. Возникает интересное сравнение. Вычтем из всей площади СССР площадь Украины и приходящиеся на нее загрязнения: теперь можно оценить, сколько оставшихся загрязнений приходится на оставшуюся площадь. И оказывается, что загрязнение Украины больше, чем в 10 раз, превышает таковое, приходящееся в среднем на любую аналогичную площадь в остальной части бывшего СССР — стране, занимавшей одну шестую всей суши планеты и имевшей самую экологически грязную экономику на этой планете. И поскольку такая ситуация посто-

янно наращивалась последние 40 лет, то, как минимум, на протяжении двух поколений просто не могла не происходить ускоренная деградация наследственного аппарата населения, следствием чего явилось нарастание общей болезненности (в том числе и детской), нарушения иммунной системы, смертности. Сегодня Украина официально объявлена страной сплошного экономического бедствия, а ВОЗ признала ее, кроме того, еще и страной с вымирающим населением.

Проведенные иммунологами выборочные исследования показали, что сегодня уже более половины населения страны, относящегося по принятым показателям к категории «здоровых», имеют клинические проявления, связанные с нарушением иммунитета. И по всему этому общему фону ослабленной популяции существуют районы с особой нагрузкой на организм. Они приходятся на восточные области, представляющие собой самый экологически грязный в бывшем СССР Донецко-Приднепровский промышленный район. Самый грязный даже по отношению к промышленности СССР в целом, которая из-за несовершенства, а порой и просто отсутствия очистных и защитных сооружений была более грязная, чем в других странах мира. Самый грязный даже для Украины с ее более чем десятикратной нагрузкой отбросами и выбросами по сравнению с остальной территорией страны. Для того чтобы представить ее давление на население, в качестве примера можно привести исследования, проведенные в Мариуполе (бывший Жданов). В нем мутагенное действие, вызываемое загрязненной окружающей средой, по уровню возникновения генетических нарушений у жителей соответствовало облучению дозой 180 бэр за 15 лет. И это еще не самый опасный город Украины. Соответственно и общая болезненность, и общая смертность в данном регионе также резко повышены. Ко всему в регионе прибавилась быстро набравшая темпы за последние 3—4 года наркомания. Как известно, употребление наркотиков приводит к угнетению иммунитета. В результате наркоманы имеют ослабленную иммунную систему [4, 5]. Но наркотики не только ослабляют иммунную систему. Они потенцируют также развитие ВИЧ, являясь его кофакторами [6]. Следует особо отметить, что иммунная система наркоманов ослаблена не просто «вообще», а по отношению к той популяции ненаркоманов, в которой они (т. е. наркоманы) находятся. Иммунитет этой популяции является базовым, от уровня которого идет дальнейшее его снижение вследствие дополнительного разрушающего фактора — употребления наркотиков. Но популяция Украины в целом уже и так имеет замет-

ные нарушения иммунной системы. Как указывалось выше, по данным выборочных исследований, примерно половина населения страны имеет клинические проявления нарушений иммунитета — первый уровень нарушения иммунитета, нарушения по сравнению с состоянием иммунитета у населения сопредельных государств. По отношению ко всей популяции, т. е. по фону уже первого уровня, имеется дополнительное сильное нарушение иммунитета у жителей Донецко-Приднепровского промышленного района. Такое нарушение имеет свой базовый уровень, которым является дефицит иммунной системы всего населения Украины. Оно представляет собой второй уровень нарушения иммунитета. И если, как указывалось выше, в среднем у населения Украины в целом, иммунитет нарушен у 50 % жителей, то, согласно проведенным исследованиям, у жителей Донецко-Приднепровского промышленного района нарушения были найдены почти у 95 % [7]. Они практически были такими же, как у ликвидаторов Чернобыльской атомной катастрофы. А среди популяции со вторым уровнем нарушения (на ее основе) возникла и быстро распространяется особая социальная группа — инъекционные наркоманы, у которых наркотика разрушают то, что еще осталось.

Таким образом возникает третий уровень нарушения иммунной системы. Но и он не такой, как в других странах. В Украине инъекционные наркоманы употребляют два типа наркотических средств. Один из них — опиаты и их производные, которые приготовлены в более грязном и потому более вредном для организма виде, чем в других странах. Другой, эфедрон, судя по заключению наркологов, обладает еще более разрушительным действием на организм. Он кустарно с использованием токсических реагентов готовится из эфедрина и за 2—4 года уничтожает человека. При этом приходит в полную негодность иммунная система, оставшаяся от второго уровня.

Оба типа наркотиков особенно широко распространены в самых экологически грязных регионах. Но второй тип, стремительно разрушающий организм, полностью доминирует в Донецко-Приднепровском промышленном районе. Наркоманы представляют достаточно замкнутую социальную группу, являясь фактически обособленной популяцией среди той популяции, в которой они территориально находятся и из которой они, начав употреблять наркотика, обособливаются. Так создается уже не просто третий уровень нарушения иммунитета, а третий уровень с двумя подуровнями. И именно среди этого второго, эфедронового, подуровня третьего уровня нарушения иммунной системы и

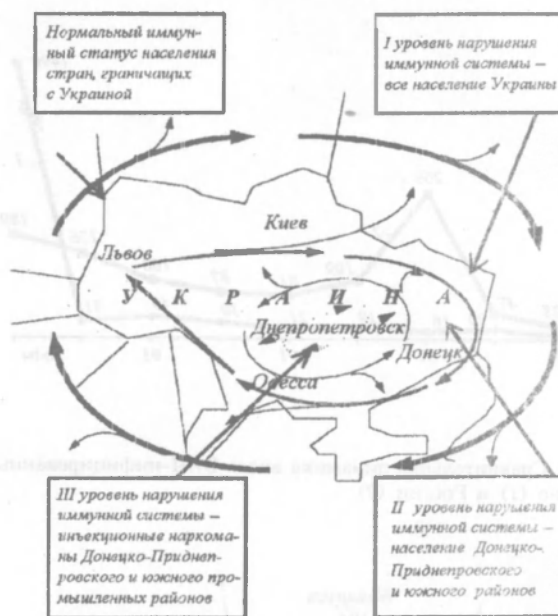


Рис. 6. Оценочные уровни иммунодефицита населения в Украине по регионам (изображение схематическое)

начался взрыв инфицирования ВИЧ. Со второго подуровня третьего уровня взрыв ВИЧ-инфицирования переместился на первый подуровень третьего уровня. И уже с обоих подуровней третьего уровня начал стремительно распространяться среди населения второго уровня иммунных нарушений. Так в Украине начался взрыв инфицированности ВИЧ. Если теперь наложить географию инфицированности на географию степени нарушенности иммунной системы населения, то четко видна картина уникальных по своему благоприятствию для эволюции ВИЧ условий. Она складывается из буквально «вложенных» одна в другую популяций с разной степенью нарушения иммунной системы — от полноценной (население стран, окружающих Украину) до полностью уничтоженной (эфедроновые наркоманы, живущие среди населения II уровня) (рис. 6).

Такова феноменология действительности. Но если такая действительность привела к беспрецедентному взрыву инфицированности ВИЧ, то это значит, что она обеспечила необходимые условия для его ускоренной эволюции. Ведь до взрыва в течение десяти лет инфекция ВИЧ едва тлела во всех регионах Украины. Взрыв инфицированности последовал вскорости после взрыва наркомании среди жителей II уровня подавленности иммуните-



Рис. 7. Общий принцип построения анализа эволюции ВИЧ

та, т. е. после образования III уровня с его двумя подуровнями. И нет никаких оснований надеяться, что эволюция на этом окончится.

Для оценки направленности эволюции ВИЧ и факторов, обуславливающих этот процесс, необходимо проанализировать предшествующий ход эволюции, ее направленность в разные периоды, а также ход эволюции, происходящей сегодня, и ее направленность сегодня. Принцип построения такого анализа представлен на рис. 7.

Меньше всего данных имеется о I этапе эволюции ВИЧ. Известно лишь, что он завершился способностью ВИЧ инфицировать наиболее восприимчивых людей. Можно предположить, что в результате развития потребности медицины в обезьянах и создания их заповедников, заказников, постоянного отлова постоянными людьми и т. д. создались условия длительного (на протяжении нескольких поколений) и достаточно тесного контакта людей и обезьян. Это обеспечивало «двойную» циркуляцию возбудителя. Циркуляцию как обычную (среди обезьян), так и такую, которая сопровождалась (благодаря тесным контактам) постоянным выходом на человека. При таких выходах возникала возможность некоторого времени существования возбудителя в новом хозяине, возврат к старому (но уже частично адаптированному к человеку прародителю ВИЧ) и т. д.

Постепенно время пребывания про-ВИЧ в человеке увеличивалось и, наконец, вирус смог полностью персистировать в человеке без обязательного, хотя бы короткого времени репликации в обезьяне. Началась циркуляция вируса среди людей. Схематически это можно изобразить так, как представлено на рис. 8.

На такой путь может указывать самая старая из обнаруженных в Африке (датируемая 1959 г.) сыворотка человека, а также ряд более поздних, но собранных тоже в Африке, позитивных в ИФА и реагирующих в иммуноблотинге как с белками ВИЧ, так и с некоторыми белками вируса иммунодефицита зеленых маргариток [8]. Реликт такого этапа описан в литературе. У проституток Сенегала и обитающих в этой стране зеленых маргариток найден общий вирус, сходный с ВИЧ. У имеющих его людей к этому вирусу вырабатываются антитела, но не развиваются симптомы СПИДа [9]. В результате I этапа эволюции вирус полностью перешел к циркуляции в человеческой популяции. Это привело к тому, что он перестал быть привязанным к локальным группам людей, стабильно контактирующих с обезьянами, и, таким образом, вошел во II этап эволюции — непрерывающейся персистенции в человеческой популяции. Как известно, до начала первой эпидемии СПИДа (еще не пандемии, а только начала эпидемии) ВИЧ достаточно долго (как минимум 25 лет) адаптировался к человеческой популяции [10, 11]. Сначала — к человеческой как таковой. И самым первым контингентом, первой социально изолированной группой, популяцией в популяции, среди которой началась эпидемия, циркулирующая внут-

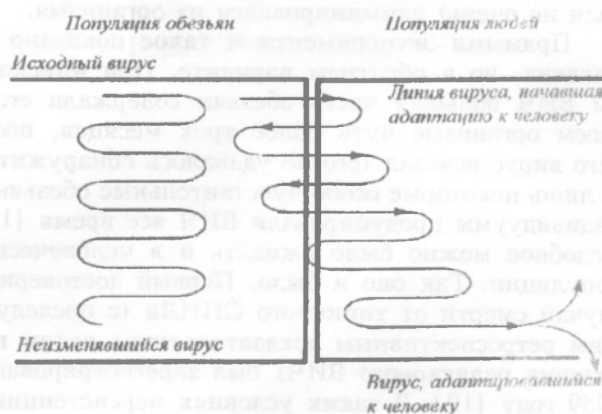


Рис. 8. Схема возможного перехода обезьяньего вируса иммунодефицита в человеческий

ри этой популяции, были гомосексуалисты [12]. Как теперь хорошо известно, последние имеют ослабленную иммунную систему. И не просто ослабленную, а ослабленную по системе, блокирующей мультипликацию ВИЧ. У гомосексуалистов имеет место достоверное снижение образования α - и γ -интерферонов [13]. А именно они (особенно α) важны для ограничения ВИЧ-инфекции. Это дает основание полагать, что ВИЧ адаптировался к человечеству в организмах индивидуумов, у которых иммунодефицит уже существовал до (а не вследствие как его вторичное проявление) попадания и последующего мультиплицирования этиологического фактора СПИДа. В образцах крови, собранной в Африке в 1959 г., из 818 человек 21 уже имел антитела к ВИЧ [14]. Это 2,6 % всей выборки, а если она репрезентативна, то и всего населения. А как показали ретроспективные исследования, за большую часть второго периода только буквально единицы на всей планете заболели настоящим СПИДом [15]. И не то, что пандемии, даже маленькой локальной эпидемии зарегистрировано не было. А в обширном регионе уже в 1959 г. 2,6 % населения тестировались ретроспективно на ВИЧ-присутствие как ИФА положительные! И процент этот не увеличивался — отдельные образцы (это первые единицы процентов) в начале 60-х годов [16]; чуть более 1 % в 1976 г. [17]. Так могло быть только в том случае, если у подавляющего большинства людей вирус на II этапе его эволюции либо не приживался в то время вообще, либо не мог эффективно мультиплицироваться. Тогда он давал иммунную реакцию, но сам быстро (или не очень) элиминировался из организма.

Прямыми экспериментами такое показано на макаках, но в обратном варианте. При инъекции им ВИЧ большая часть обезьян содержала его в своем организме чуть более трех месяцев, после чего вирус исчезал (его не удавалось обнаружить). И лишь некоторые особо чувствительные обезьяны индивидуумы продуцировали ВИЧ все время [18]. Подобное можно было ожидать и в человеческой популяции. Так оно и было. Первый достоверный случай смерти от типичного СПИДа (с последующим ретроспективным доказательством путем выделения реликтового ВИЧ) был зарегистрирован в 1959 году [19]. В таких условиях персистенции в особо восприимчивых организмах людей ВИЧ адаптировался до тех пор, пока не изменился так, что смог преодолевать защиту и в иммунокомпетентных индивидуумах. Начало эпидемии относят к 1976—1977 гг. Локализация ее в этот период в Африке, на Гаити и в США [20]. Хотя в то время клиника еще не давала о себе знать сколько-нибудь

заметно. Впервые СПИД как новая болезнь был описан в 1981 г. среди гомосексуалистов [21]. Он сначала и считался болезнью гомосексуалистов. Но к этому времени адаптация вируса на иммуноослабленных индивидуумах (а гомосексуалисты, как отмечалось выше, представляя частично замкнутую популяцию таких индивидуумов, создавали благоприятные условия для эволюции ВИЧ) окончилась. И начался его III этап. Начался с выхода на основную массу людей с нормальной иммунной системой. Хотя и сегодня (и это очень существенно для анализа эволюции) вероятность (т. е. предпочтительность и облегченность) заражения выше у лиц со сниженным иммунным ответом [22]. Для такой адаптации оказался достаточным всего один уровень подавленности иммунитета (гомосексуалисты). Зато понадобилось достаточно длительное время. В Украине имеются три уровня подавленности иммунитета, и время первой адаптации к данной популяции окончено. Теперь дополнительно измененный вирус может, адаптировавшись на популяции третьего уровня и освоив ее, переходить на популяцию второго уровня. Адаптировавшись к популяции второго уровня, переходить на первый. А после адаптации к первому перед ним уже окажется открытым все остальное человечество с полноценным иммунитетом. И так по каждому новому признаку.

Таковы предпосылки возможности эволюции ВИЧ в Украине. Для того чтобы оценить вероятность реализации предпосылок эволюции в эволюцию реальную, необходимо оценить наличие других факторов, обуславливающих эволюцию, внутренних особенностей объекта, т. е. самого ВИЧ. А чтобы представить себе направленность эволюции, надо выяснить наличие селективного давления и направленность такого давления. Сами свойства ВИЧ приобретаются (как и любого другого биологического объекта) в результате общей эволюции. Общая же эволюция составляется из суммы эволюционных процессов, характеризующихся теми конкретными механизмами, которые их обуславливают. Наиболее известная и хорошо изученная составляющая общей эволюции — Дарвиновская эволюция. Ее механизмом является отбор самых приспособленных и селективная направленность процесса. Другие составляющие общей эволюции, механизмами которой являются горизонтальный перенос информации, нейтральные мутации и т. д., в последующем тексте условно объединены все вместе под суммарным названием «недарвиновская эволюция». Общий принцип такого объединения заключается в том, что все эти механизмы могут работать (и реально работают) независимо от се-

лективного давления отбора, а часто и против него, по каким-то своим законам.

Известной внутренне присущей ВИЧ особенностью является уникально высокий уровень изменчивости. Он выше такового у любого биологического объекта. Так, уровень изменчивости ретровирусов в миллион раз выше, чем у ДНК-содержащих вирусов [23, 24]. А изменчивость ВИЧ, в свою очередь, выше, чем у других ретровирусов. Механизмы такой изменчивости известны. В процессе каждого цикла мультимпликации ВИЧ в каждом его геноме возникают 8—10 изменений по отношению к матрице, с которой происходит считывание [25]. Такого типа изменения у этиологического фактора СПИДа происходят значительно чаще, чем у других ретровирусов, и связаны с тем, что обратная транскриптаза ВИЧ наименее точная из всех известных обратных транскриптаз [26]. С учетом же чрезвычайно компактного генома ВИЧ почти каждое изменение будет менять его свойства. Благодаря этому в пуле ВИЧ всегда имеется чрезвычайно разнообразие его геномов по первичной нуклеотидной последовательности. Даже в одной клетке сосуществуют геномы ВИЧ со значительной дивергенцией нуклеотидных последовательностей [27]. И, тем не менее, все подобные изменения лишь ничтожная часть тех преобразований, которые происходят с геномами ВИЧ. У ретровирусов вообще и у ВИЧ в особенности исключительно высокая рекомбинационность. Она составляет примерно 2 % на одну тысячу нуклеотидов (которых у ВИЧ почти 10 тысяч) за каждый репликационный цикл! [28]. В результате при сосуществовании в клетке с другими вирусами возникают гибридные геномы, дающие начало качественно новым патогенам с совершенно непредсказуемыми свойствами. В этом плане для человечества все еще впереди. А вот возможные варианты того, что впереди, очень наглядно видны из экспериментов, проведенных в лабораториях. Вот только два примера для иллюстрации. При введении *in vitro* в лейкоцитарные клетки человека ВИЧ-1 и эндогенного вируса мышей образовалось целое семейство рекомбинантов с ускоренной мультимпликацией и расширенной клеточной специфичностью. А один из вновь образованных таким путем вирусов приобрел способность инфицировать не только Т4-лимфоциты человека, но и В-лимфоциты, клетки мышечной ткани и респираторного тракта [29]. Даже простая дупликация в LTR-участке у модели — обезьяньего вируса иммунодефицита, связывающего активатор транскрипции, клеточный белок pF-kE, привела к появлению варианта, вызывающего острую диарею у обезьян и свиней со смертельным исходом [30].

До человека в этих опытах, к счастью, дело не дошло, поэтому осталось неизвестным, что стало бы с ним. Но на просторах всей планеты любое новшество уже будет подхвачено отбором.

В результате ВИЧ имеет (и постоянно реализует) возможности для фактически сколь угодно быстрой изменчивости в любом направлении. А направление изменчивости обеспечивает селективное давление. Но у ВИЧ имеется еще одно, пока не понятное, внутренне присущее свойство, предопределяющее, по крайней мере, первые шаги дальнейшей эволюционной направленности. Детальное изучение распределения ВИЧ у больных СПИДом позволяет обнаружить тропность, возможно, развившуюся в процессе III этапа эволюции, к нервной и легочной тканям. Собственно говоря, способность данного вируса поражать чуть ли не все типы клеток человека известна. Указывалось на способность ВИЧ развиваться в опухолевых клетках [31], перевиваемых клетках прямой кишки [32], клетках мышц [33], сердечных миоцитах [34], клетках сетчатки глаза [35] и т. д. И каждый орган каждого инфицированного индивидуума и даже отдельные участки одного и того же органа содержали различающиеся по первичной последовательности ВИЧ [36]. Но теперь появляется все больше данных о том, что по такому фону имеется явно выраженная специфика к клеткам нервной [37—39] и легочной [40—42] тканей (не считая клеток белой крови, для которых предпочтительность доминирующая). В этом не просматривается логики Дарвиновской эволюции. Вирус передается через кровь. Селективное давление может быть направлено пока только в эту сторону. Следовательно, обнаруженная явная тропность к двум другим тканям связана с какими-то неизвестными внутренними свойствами вируса. Наконец, ВИЧ обладает способностью мультимплицироваться в неразмножающихся клетках. К внутренним особенностям ВИЧ следует отнести и способность высокоэффективно разрушать (до полного уничтожения) иммунную систему хозяина, благодаря чему и возникает СПИД — синдром приобретенного иммунодефицита.

Таким образом, внутренними особенностями ВИЧ являются уникальная изменчивость; общая способность развиваться в клетках разных тканей; доминирующая тропность к клеткам белой крови и намного меньшая, но заметная тропность к нервной и легочной ткани; возможность мультимплицироваться в неразмножающихся клетках; способность уничтожать иммунную систему хозяина. Все это — следствие уже происшедшей эволюции на ее I и II этапах (табл. 1 и 2).

Таблица 1
 I этап общей эволюции ВИЧ, предшествующий стабильному существованию в человеческой популяции на уровне субпопуляций особо восприимчивых индивидуумов (примерно оцениваемый период эволюции I этапа — 1900—1949 гг.)

Основные предполагаемые признаки Дарвиновской и недарвиновской эволюции I этапа	Результат, явившийся следствием Дарвиновской и недарвиновской эволюции I этапа
<p>Основные признаки I этапа связаны с возникновением у прародителей ВИЧ способности персистировать в клетках крови человека, колонизировать (хотя бы ограниченно) субпопуляции клеток крови и передаваться от одного человека к другому. Можно предположить, что это было реализовано за счет какого-то иного инфекционного агента-помощника. Последний, с одной стороны, обеспечил по своим каналам передачи челночный перенос про-ВИЧ между индивидуумами уже имевшегося в то время хозяина (предположительно, обезьяны) и хозяина будущего — человека. С другой стороны, такой агент выполнял дополнительно еще и вспомогательные функции или может быть «мягкий СПИД», т. е. снижал иммунитет у больных людей (больных болезнью, которую вызывал агент-помощник). Это происходило именно по тем функциям, снижение которых благоприятствовало развитию про-ВИЧ. Кроме того, вирус-помощник осуществлял также трансактивацию ВИЧ, облегчающую его существование в новом хозяине. Все эти функции широко распространены среди вирусов. К ним можно отнести псевдовироны, в которые могут упаковываться чужие геномы, коинтеграции и т. д. Таким образом, обеспечивается перенос и проникновение в клетки хозяина упаковочного вируса, а не только того, к которому специфичен упакованный геном. Для ВИЧ описана способность интегрироваться в геномы крупных вирусов, в частности, вируса герпеса [59]. В таком виде геном ВИЧ будет передаваться по каналам герпетической инфекции и проникать в клетки, к которым тропен вирус герпеса. Многие вирусы (в том числе и вирусы группы герпеса) несут функции трансактиваторов ВИЧ. Емкость генома всех вирусов группы герпеса столь велика, что коинтеграция в них генома — предшественника ВИЧ не нарушит инфекционности ни одного из компонентов, составляющих такой коинтеграат. Наконец, большинство вирусов группы герпеса тропны и наиболее интенсивно поражают клетки белой крови — вирус Эпштейна-Барра, вирусы герпеса 5-й и 6-й групп. Они широко распространены. Так про-ВИЧ мог попадать в те клетки, к которым у него сегодня максимальное предпочтение. А перенесший его вирус герпеса кондиционировал и эти клетки (блокировал их защитные функции и трансактивировал ВИЧ), и сам организм (подавляя иммунную систему). Это дает основание предположить, что вирусы группы герпеса и были теми агентами-помощниками, которые обеспечили первый этап эволюции ВИЧ. Дополнительными предпосылками к этому является то, что вирусы названной группы сегодня являются одним из фаворитов СПИДа, интенсифицируются у больных СПИДом и вызывают (у большинства из них) оппортунистические инфекции. На I этапе про-ВИЧ должен был обеспечить за счет своей недарвиновской эволюции сохранение развивающихся признаков к способности все более полноценно существовать в человеке после временного возврата в естественный резервуар (обезьяна) до следующего переноса человеку и долговременной адаптации в нем. И так цикл за циклом. Дарвиновская же эволюция должна была обеспечивать (теперь уже на основе селективности) в организме нового хозяина все более эффективное функционирование — способность к заражению субпопуляций клеток крови, закрепление в них, т. е. эффективную интеграцию в геном, образование полноценных корпускул, их выход из клетки и т. д.</p>	<p>Для превращения предшественника ВИЧ пусть еще в несовершенный, но уже в собственно ВИЧ требовалось сложное стечение обстоятельств: образование тесно сосуществующей популяции старого и будущего хозяина ВИЧ; возникновение между популяциями старого и будущего хозяев стабильной циркуляции некоей обобщенной популяции вируса, который станет агентом-помощником для про-ВИЧ; выполнение таким вирусом функции канала челночной циркуляции про-ВИЧ и т. д. Такое стечение обстоятельств — достаточно редкое и могло возникнуть лишь на каком-то этапе благодаря росту численности населения Земли, началу исследовательских работ на обезьянах, в результате чего возникли тесные и стабильные сообщества обезьяны — люди (прообразы заказников, питомников, живариев и т. д.). Но такие контакты в планетарном масштабе точечные; в историческом — кратковременные; в социальном аспекте — нестабильные. Прерваться они могли в любой момент и вся эволюция про-ВИЧ на том бы и закончилась. Подобное в истории, надо полагать, случалось часто. И приобретение про-ВИЧ способности к стабильному сохранению и передаче среди особых субпопуляций, но уже людей, вывело эволюцию ВИЧ на качественно новый круг хозяев, сделав, таким образом, весь последующий процесс необратимым, стабильным и потенциально способным к самоускорению.</p>

Теперь посмотрим, какие с учетом внутренних особенностей имеются внешние (по отношению к самому ВИЧ) возможности, способные обеспечить селективное давление и обозначить дальнейшую направленность эволюции инфекции.

Наиболее очевидным является направленность в сторону способности вызывать заражение все меньшим количеством вирусосодержащего материала. Здесь очень интересно сравнение с инфицируемым HTLV-1. Для того чтобы произошло эффективное заражение этим вирусом, требуется передача не просто вирусных корпускул, а клеток крови,

в которых содержатся провирусы, обеспечивающие продукцию вирусных корпускул. ВИЧ этот этап уже прошел. Можно думать, что он достиг и уровня оптимальной эффективности заражения через поврежденные слизистые. Все это — следствие уже прошедшей на III этапе Дарвиновской эволюции (табл. 3).

Следующий, качественно новый этап, по логике Дарвиновской эволюции, должен быть связан с приобретением способности проникновения через неповрежденные слизистые половых путей — основные «ворота» инфекции сегодня. Теперь уже

Таблица 2

II этап общей эволюции ВИЧ, предшествующий пандемии СПИДа (примерно оцениваемый период эволюции II этапа 1950—1980 гг.)

Признак и направленность его эволюции	Характеристика селективности для данного признака, дающая основание считать его следствием эволюции	Результат, явившийся следствием эволюции
---------------------------------------	---	--

Предшествующая пандемии Дарвиновская эволюция ВИЧ

Способность вирусной корпускулы проникать в клетки белой крови человека с последующей колонизацией клеток крови и повышение эффективности такого проникновения.

Селективная направленность на повышение эффективности заражения новых клеток.

Возрастающая способность ВИЧ к колонизации все большего процента клеток всей белой крови при локальном попадании вируса в кровь.

Способность к мультипликации в инфицированной клетке вирусных корпускул с тенденцией к такой мультипликации, чтобы в течение всего времени после заражения в крови имелись вирусные корпускулы.

Селективная направленность на повышение уровня продукции способных к инфицированию новых клеток вирусных корпускул с оптимизацией конечной эффективности продукции корпускул по критерию их содержания в кровотоке и числа существующих на каждый момент инфицированных клеток крови.

Появление высокоэффективной системы самоконтроля мультиплицирования ВИЧ, при которой инфицированные клетки живут достаточное время, необходимое для поддержания постоянного пула вирусосодержащих клеток, а сам вирус потенциально может продуцировать каждая такая клетка, «взрываясь» в основном, на терминальной стадии вирусным синтезом [60]. Кроме того, часть клеток постоянно хронизирована с низкой продукцией (или вообще без продукции), создавая дополнительный резерв для производства ВИЧ [61].

Способность к заражению нового индивидуума за счет проникновения через поврежденные слизистые клеток крови от ранее инфицированного индивидуума, клетки крови которого уже продуцируют ВИЧ.

Селективная направленность на повышение эффективности такого распространения ВИЧ за счет селекции форм, способных вызвать инфицирование меньшим количеством вирусосодержащих клеток.

Появление стабильной системы передачи инфекции. Она еще ограничена необходимостью одновременного совпадения ряда условий (наличия поврежденных слизистых у обоих партнеров для выхода вирусосодержащих клеток от донора и проникновения их в организм реципиента), без которых инфицирования не происходит, но уже обладает минимально достаточной эффективностью для распространения ВИЧ в человеческом обществе.

Способность к заражению нового индивидуума за счет проникновения через поврежденные слизистые одних только вирусных корпускул независимо от проникновения инфицированных клеток.

Селективная направленность на повышение эффективности заражения реципиента все меньшим количеством вируса. На первых этапах еще можно ожидать необходимости комбинированного проникновения — небольшого количества инфицированных клеток и большого числа вирусных корпускул; затем только большого числа вирусных корпускул и, наконец, снижения их количества до минимально необходимого для заражения.

Общее повышение эффективности распространения половым путем, при котором достаточно, чтобы только у одного партнера (являющегося либо донором, либо реципиентом) были повреждения слизистых. Требование «необходимости» массовости таких поражений для функционирования в качестве «ворот» инфекции (на выходе и входе) непрерывно снижается и доходит до уровня микроповреждений.

Предшествующая пандемии недарвиновская эволюция ВИЧ

Исключительно высокий уровень изменчивости, превосходящий таковой у любого иного биологического объекта и включающий все существующие механизмы изменчивости.

Уровень изменчивости столь высок, что большинство образующихся корпускул вообще нежизнеспособны. Известно, что мутанты по уровню мутирования, при котором нежизнеспособное потомство доминирует, селективно вытесняются формами с более низкой мутабельностью. И все близкие ретровирусы имеют более низкий уровень изменчивости. В отличие от них у ВИЧ имеется именно такой признак, против которого должна работать селекция и, тем не менее, этот признак стабильно сохраняется.

Результатом является постоянное наличие широкого спектра измененных геномов ВИЧ. Геном буквально каждой корпускулы имеет несколько точечных мутаций. Кроме того, существуют формы, измененные по всем иным известным механизмам. В результате всегда должны быть в наличии рекомбинанты с фрагментами клеточного генома и рекомбинанты с другими вирусами — как РНКовыми (за счет репликации со смесной матрицы) так и ДНКовыми (законная и незаконная рекомбинация) [62]. Помимо этого должны быть (и действительно реально описаны) коинтеграта с полными геномами других вирусов [63]. Это потенциально дает основу для возникновения новых путей распространения ВИЧ в человеческой популяции.

Окончание табл. 2

Признак и направленность его эволюции	Характеристика селективности для данного признака, дающая основание считать его следствием эволюции	Результат, явившийся следствием эволюции
---------------------------------------	---	--

Предшествующая пандемии неदारвиновская эволюция ВИЧ

Наличие многочисленных механизмов полного разрушения иммунитета хозяина до уровня, при котором в организме может развиваться то, что никогда не развивается даже при ином, не ВИЧ-обусловленном подавлении иммунитета. Кроме того, редкие формы болезни становятся доминирующими. Существенно, что это касается возбудителей всех редких форм: и таких, которые вообще редко встречаются, например пневмоцисты, и таких, которые могут давать (и ранее давали) массовые эпидемии, например туберкулез, но благодаря успехам медицины сведены были до единичных случаев.

Способность хотя и к невысокому, но реально реализуемому проникновению в разные клетки разных тканей человека и возможность прохождения в них полного цикла развития.

По способу распространения для передачи ВИЧ не требуется стадии манифестации болезни. Он весьма эффективно заражает реципиента и в самые ранние периоды болезни, когда вообще никаких болезненных проявлений у донора вообще нет. Само заражение осуществляется половым путем. И манифестация болезни блокирует (а не способствует) естественную передачу ВИЧ, так как больному человеку уже не до секса. Таким образом, блокируя иммунитет, ВИЧ блокирует собственное распространение по основному каналу передачи. Эволюция болезней, по классике, идет в сторону хронизации. А ВИЧ начал с хронизации и перешел на стадию, при которой он убивает хозяина. Те патогены, у которых хронизация прерывается острой формой (например герпес), передаются благодаря этой острой форме. В таких случаях селекция в сторону острой формы направлена для распространения вируса. ВИЧ же естественным путем передается при хронизации и имеет реальные ограничения естественной передачи при манифестации. Для него селекция должна была бы устранять острую форму. Но этого не произошло.

Поскольку вирус передается только при половых контактах при естественном распространении (и через кровь, а также ее препараты при несознательно-искусственном распространении), его развитие в других клетках, и их инфицирование селективно бессмысленно. Особенно если учесть, что вначале на II этапе эволюции для передачи инфекции требовались, как можно достаточно обоснованно предположить, не просто вирусные корпускулы, а инфицированные клетки крови.

Результатом является появление многочисленных каналов выхода ВИЧ из организма больного — через все повреждения, из которых во внешнюю среду выходит кровь (кожа, слизистые). Выхода, обусловленного не самим ВИЧ, а сопутствующими инфекциями, которым он дал возможность развиваться в организме, подавив иммунитет. Так образуется постоянный источник поступления ВИЧ в окружающее больного человека пространство. Возникают потенциальные возможности для появления новых путей распространения инфекции за счет того, что уже функционируют «выходные ворота» инфекции.

Способность к развитию и заражению (пусть даже малозффективному) разных клеток разных тканей человека создает пока еще потенциальные предпосылки, с одной стороны, для массового поражения разных тканей и создания новых очагов развития вируса, а с другой — для инфицирования их извне при попадании по различным каналам (так как клетки уже восприимчивы к ВИЧ).

возможны варианты, связанные с различными существующими механизмами такого проникновения. Строго говоря, он может быть как рецепторный, так и безрецепторный, на основе индукции пиноцитоза. Сравнительный анализ выведенной аминокислотной последовательности (или, что намного сложнее, пространственной структуры) белков и их стдельных фрагментов — продуктов экспрессии ВИЧ и соответствующих известных лигандов (или/и индукторов пиноцитоза) позволил бы уловить ход эволюции в данном направлении. Но, по крайней мере, в одном направлении ВИЧ уже совершил эволюционный прорыв. Проявились его субтипы — Е в Таиланде, С — в Индии, которые приобрели высокую тропность к клеткам Лангерганса и их рецепторам. Это обеспечивает очень

высокую эффективность инфекции ВИЧ через гетеросексуальные контакты [43]. При таком изменении эпидемия приобретает взрывной характер. Это хорошо видно на рис. 9, где представлена динамика инфицированности в Таиланде ВИЧ субтипом В, с которого началась пандемия СПИДа, и субтипа Е [44].

Но внутренние особенности ВИЧ допускают и другой, независимый от предыдущего, путь эволюции. Как отмечалось, дополнительной тропностью ВИЧ обладает к клеткам тканей дыхательных путей. Само по себе это еще не может привести к возникновению способности распространяться через дыхательные пути как капельная инфекция. Но первый шаг на пути к этому уже сделал — тропность к клеткам тканей дыхательных путей суще-

Таблица 3

III этап: общей эволюции ВИЧ, происходящей в настоящее время (примерно оцениваемое время эволюции III этапа 1981—2000 гг.)

Признак и направленность его эволюции	Характеристика селективности для данного признака, дающая основание считать его следствием эволюции	Результат, ожидаемый от идущей в настоящее время эволюции
Способность к заражению нового индивидуума за счет проникновения вируса (без наличия в инфекционном материале зараженных клеток крови донора) через неповрежденные слизистые. Вначале — слизистые половых путей. Затем и иных слизистых.	Принципиальной возможностью появления такого признака является, с одной стороны, наличие на клетках слизистых рецепторов для ВИЧ, обилие в слизистых лимфоцитов, имеющих рецепторы для ВИЧ, а с другой, — возможность появления аффинности (сначала низкой) к новым рецепторам слизистой. Это обеспечивает давление отбора — селективность, направленную в сторону повышения эффективности заражения через слизистые и снижения минимального количества вируса для инфицирования.	Сначала должна появиться низкоэффективная аффинность к клеткам слизистых, которая, в силу селективного давления (возможность более широкого распространения в популяции) будет повышаться. Результатом явятся при сохранении тех же ворот инфекции (слизистые половых путей) качественно новые возможности инфицирования. Это уже произошло примерно в середине 80-х гг. — появились новые субтипы с тропностью к клеткам Лангерганса и очень высокой эффективностью заражения при гетеросексуальных контактах. Одновременно создаются предпосылки для дальнейшей Дарвиновской эволюции в направлении создания новых «ворот» инфекции через любые слизистые.
Содержание вирусных корпускул во всех выделениях — слюне, слезной жидкостью, поте, слизистых выделениях дыхательных путей и т. д. и увеличение такого содержания.	Уже сегодня ВИЧ обнаруживается во всех выделениях человека: сперме [64], слезах [65], слюне и т. д. На примере исследований ВИЧ в слюне виден ход эволюции. В сообщении за 1985 г. этот вирус выделялся из слюны и был инфекционен лишь у 1,4 % ВИЧ-инфицированных [66]. В 1988 г. процент индивидуумов, содержащих инфекционный ВИЧ в своей слюне, поднялся до 5,5 % [67]. Дальнейшее повышение количества вирусносителей и больных СПИДом, содержащих ВИЧ в своих выделениях, и увеличение в последних числа инфекционных корпускул явятся следствием способности инфицирования реципиента вирусом через неповрежденные слизистые (сначала половых путей, где процесс уже хорошо развит, а затем — и иных слизистых). Давление отбора будет направлено в сторону увеличения вируса в выделениях человека, контактирующих со слизистыми реципиента. Увеличение вирусных корпускул повысит вероятность заражения и селекция будет работать в направлении повышения содержания инфекционного агента в выделениях.	Результатом явится сначала возрастание эффективности заражения при половых контактах, а затем (сначала на особо чувствительных индивидуумах) появление и увеличение вероятности заражаемости при неполовых контактах, опосредованно через элементы окружения, а также капельным путем. Инфекция начнет приобретать характер бытовой и капельной.
Способность к заражению через микроповреждения кожи.	Предпосылкой заражения через кожу является наличие CD4 рецепторов на поверхности клеток кожи и клеток Лангерганса, расположенных под кожей [68]. Способность ВИЧ развиваться в клетках кожи больных СПИДом уже обнаружена экспериментально [64]. А для реализации имеющейся предпосылки нужна, также уже созданная эволюцией, способность ВИЧ осуществлять заражение только одними вирусными корпускулами. И такая реализация уже началась. Описано немало случаев заражения здоровых людей ВИЧ как при прямом попадании инфицированной крови на внешне неповрежденную кожу [69, 70], так и через непрямой контакт с зараженной кровью [71]. Эволюция в этом направлении будет развиваться по мере увеличения содержания в выделениях от больного вирусных корпускул и дальнейшего развития тропности к разным клеткам. Селективное давление будет работать в направлении повышения эффективности заражения.	Результатом явится все более выраженный характер бытовой инфекции. Вначале реципиентами будут лица с хроническими повреждениями кожи и одновременно с повышенной чувствительностью к ВИЧ. Затем процесс начнет распространяться и на обычных индивидуумов.
Ускорение эволюции ВИЧ по линии селектогенеза.	Расширение пандемии, появление все большего количества ВИЧ-инфицированных во всех регионах мира увеличивают вероятность появления новых селективных признаков. Как пример можно привести то, что особо быстрый рост эпидемии в Таиланде и Кении обусловлен мозаичным рекомбинантом субтипов А и Е; в Уганде — А и D; в Замбии — А и С [72, 73].	Результатом явится ускорение инфицирования, увеличение каналов передачи, появление новых признаков и, что особенно важно, — дальнейшее непрерывное нарастание скорости эволюции ВИЧ.

Окончание табл. 3

Признак и направленность его эволюции	Характеристика селективности для данного признака, дающая основание считать его следствием эволюции	Результат, ожидаемый от идущей в настоящее время эволюции
---------------------------------------	---	---

Происходящая в настоящее время недарвиновская эволюция ВИЧ

Тропность к нервным тканям, хотя и менее выраженная, чем к клеткам крови, но явная по сравнению со способностью проникать и развиваться в большинстве других клеток других тканей.	Нервные клетки являются тупиковыми для ВИЧ по возможности инфицирования через них новых реципиентов. А изоляты ВИЧ из центральной нервной системы больных людей отличаются неспособностью инфицировать Т-клеточные линии [74]. Это значит, что даже попав в кровь здорового человека вирус не сможет вызвать заражения. В силу такой тупиковости отбор должен работать против возникновения данного признака, а при случайном возникновении — на его исчезновение. Но признак есть и, по крайней мере, не ослабевает (а, возможно, и усиливается). В подтверждение этого указывается на резкое возрастание в последние годы числа заболеваний ЦНС, связанных со СПИДом. Более того, — у 10 % неврологические симптомы являются первым признаком СПИДа. Патологические изменения в мозгу можно обнаружить практически у всех больных СПИДом [75].	Результатом является изменение поведения больных, особенно на терминальной стадии, в направлении ослабления самоконтроля и появления различных психических нарушений. При возможности бытового заражения и капельной передачи это приведет к возрастанию вероятности инфицирования по сравнению с ситуацией, при которой психика больных не нарушена.
Тропность к клеткам тканей легких, хотя и меньшая, чем к клеткам крови, но явно выраженная и большая, чем к клеткам других тканей.	Клетки легочной ткани тупиковые для заражения через них ВИЧ новых индивидуумов, поскольку естественное заражение происходит при половых контактах. Более того, ВИЧ, развивающийся в клетках легочной ткани, плохо заражает клетки, циркулирующие в кровотоке (или даже вообще не заражает их). Поэтому селекция должна работать против такой тропности и такой мультипликации. Тем не менее, тропность к клеткам легочной ткани имеется и, как минимум, не ослабевает (а, возможно, и усиливается).	Результатом является готовность и к выходу через легкие в окружающую среду и к потенциальной возможности проникновения инфекции через легкие. Пока для этого нет необходимой эффективности заражения. Но путь, который селективно возникнуть не мог в силу законов Дарвиновской эволюции, уже пройден. А выход ВИЧ через поврежденную легочную ткань при сопутствующих инфекциях (например, открытая форма туберкулеза) и капельное рассеивание при этом создают предпосылки для начала Дарвиновской эволюции в направлении появления полноценно функционирующего нового канала инфекции.
Высокий уровень продукции ВИЧ в клетках легких.	Появление и развитие этого признака произошло против давления отбора по причинам, изложенным в предыдущем пункте — тупиковости для заражения через функционирующие в настоящее время входные «ворота» инфекции.	Результатом явилось прохождение второго этапа на пути возникновения нового канала передачи ВИЧ — через легкие, а именно: повышение уровня продукции вирусных корпускул в клетках тканей легких. Для окончания создания первой «головины» нового канала передачи — «выходных ворот» инфекции, осталось только открыть выход вируса в окружающую среду. Но и это уже осуществляется, как указано в предыдущем пункте.
Ускорение эволюции ВИЧ, не связанное с селектогенезом.	Быстрое нарастание числа инфицированных во всех регионах мира увеличивает вероятность рекомбинации со все расширяющейся номенклатурой генетического материала (все вирусы человека, многих животных, геномы бактерий оппортунистических инфекций и т. д.). Одновременно нарастает темп и нерекombинантной изменчивости. Так, межиндивидуальные различия у больных СПИДом в районе С2-М3 генома вируса составляли 5,2 %, а в 1995 г. — уже 13,2 %. Соответственно по району p17 в 1981 г. — 2,1 %, а в 1995 г. — 5,3 % [76].	Такая эволюция, сливаясь с Дарвиновской, резко увеличивает и ускоряет появление патогенов с новыми свойствами. А также делает борьбу с пандемией все более сложной. Нарастание темпов эволюции ВИЧ должно привести к появлению новых ветвей патогена в ранге новых инфекционных начал с новыми комплексными свойствами. Следует ожидать начала веерной эволюции.

стствует. Тропность — это способность заражать данные клетки и мультиплицироваться в них. Следующий шаг (который тоже уже сделан) связан со способностью подавлять иммунную систему и облегчать заражаемость другими патогенами. В рас-

сматриваемом плане здесь особую роль можно ожидать от возбудителя туберкулеза. Дело в том, что в отличие от других инфекций (в том числе и поражающих дыхательные пути) открытая легочная форма туберкулеза неизбежно дает для ВИЧ

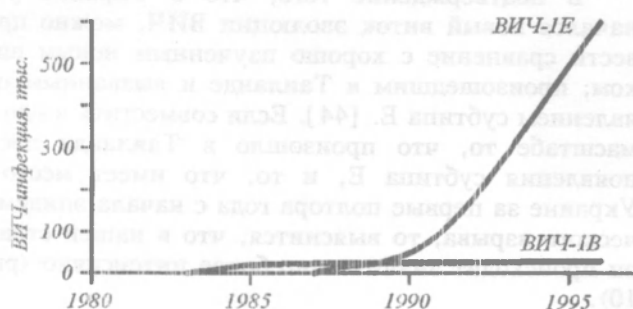


Рис. 9. Динамика эпидемии в Таиланде по двум субтипам

выход в окружающую среду через легкие и верхние дыхательные пути. Находясь в крови (и мокроте) при кашле больных СПИДом с открытой формой туберкулеза, ВИЧ практически проходит первую половину пути к капельной инфекции — он обеспечивает себе выход из организма больного через новые для него «выходные ворота» инфекции. И выход регулярный, в течение длительного времени — всего периода протекания открытой формы туберкулеза легких. Особо важно здесь то, что эта половина пути не имела селективной направленности. И без перечисленного выше стечения внутренних особенностей ВИЧ в этом направлении Дарвиновская эволюция вируса просто не шла бы. Но все эти факторы уложились воедино, и среди больных СПИДом в последние годы во всем мире неуклонно начал распространяться туберкулез легких [45—47]. Микобактерии туберкулеза относятся к группе восьми возбудителей, которые наиболее часто ведут к смертельному исходу при СПИДе [48]. И не просто относятся, а являются наиболее активным возбудителем оппортунистических инфекций [49]. Будут способствовать выходу ВИЧ через легкие и другие легочные оппортунистические инфекции. Так, при развитии пневмоцистного поражения отмечено резкое возрастание альвеолярной проницаемости [50]. Масштабность поражения легких при СПИДе очень высока. У более чем 50 % больных СПИДом отмечаются осложнения со стороны легких [51].

Так оказалась уже даже не просто полностью пройденной первая половина пути, но пройденной с высокой степенью эффективности. А вторая половина уже имеет очевидное селективное давление, способное обеспечить дальнейшую эволюционную

направленность — классическую Дарвиновскую эволюцию. И даже более того, все необходимые элементы, обеспечивающие начало селективного давления в направлении развития такого пути, также уже имеют высокую эффективность необходимого функционирования. Это — хорошо выраженная тропность к клеткам дыхательных путей. ВИЧ уже обладает способностью интенсивно проникать в них и эффективно мультиплицироваться [52]. Теперь измененные формы ВИЧ, способные все более эффективно проникать через слизистые дыхательных путей (вначале, возможно, поврежденные, например, у больных туберкулезом, но без СПИДа), будут подхватываться отбором. Собственно говоря, этот процесс уже описан даже на уровне клинической практики. К ВИЧ восприимчивы клетки слизистых [53], и в правилах работы с ВИЧ-инфицированным материалом предполагается возможность заражения воздушно-капельным путем [54]. При этом степень риска инфицирования при попадании на слизистые ВИЧ-содержащего материала сравнима с таковой парентального инфицирования и оценивается в 0,5 % [55]. Кстати, с такой же эффективностью при половых контактах начинался III этап эволюции. И теперь начнется тот путь, которым вирус эволюционировал на первом этапе своей адаптации. Но уже адаптации не к человеческой популяции как таковой, а адаптации к новым входным «воротам» инфекции.

Дополнительной эволюционной возможностью является изменение ВИЧ, обуславливающее его превращение в бытовую инфекцию. Уже имеющаяся тропность (и эффективное заражение) через клетки Лангерганса могут стать предпосылкой Дарвиновской эволюции в направлении адаптации к таким входным «воротам» инфекции, как слизистые рта и кожные покровы. Например, при пародонтозе десна кровит, облегчая и выход вируса, и возможность его доступа к клеткам Лангерганса слизистых рта. А не очень тщательно обеззараживаемая посуда послужит механическим переносчиком. Для кожи выходными и входными «воротами» инфекции могут стать различные повреждения покрова. И это уже не просто умозаключительное допущение. Так, документально зафиксированы случаи передачи ВИЧ через повреждения кожи при экземе на руках [56]. Не случайно стандарты Управления по безопасности и охране труда США предусматривают работу с материалами от инфицированных ВИЧ (кровь и другие жидкости организма) по правилам высшей защиты — обязательное использование халатов, масок, перчаток, загубников и мешков для принудительной вентиляции легких [57]. А на то, что «процесс



Рис. 10. Сравнительная динамика развития эпидемии в Украине (1) и в Таиланде (2)

пошел», может указывать статистика. На работников здравоохранения США стабильно приходится 10 % всех больных СПИДом с неидентифицированными факторами риска. И наиболее уязвимой среди них оказалась категория лиц, ухаживающая за больными СПИДом [58].

Нетрудно оценить необходимые для такой эволюции внешние условия. Им будет благоприятствовать максимально иммунно ослабленная популяция. Это нужно для того, чтобы хватило вируса, выходящего с кровью и мокротой из легких больного СПИДом и туберкулезом одновременно, из слизистых полости рта, из поврежденной кожи и т. д., для заражения нового хозяина. У членов такой популяции к тому же должны иметься повреждения слизистых дыхательных путей, слизистых полостей рта, кожных покровов. Наиболее благоприятным окажется тот же туберкулез — он дает обширные, длительно незаживающие повреждения, пародонтоз, экземы и т. д. Но в иммуноослабленном (без ВИЧ) организме будут и другие возможности поражения покровов. Наконец, ценным для эволюции окажется ступенчатость — возможность поэтапного освоения все более здоровой популяции с промежуточной адаптацией к промежуточному иммунодефицитному уровню. Именно такая ситуация сегодня имеет место в Украине. И на нее необходимо обратить особое внимание. В Украине сложились все предпосылки для нового и ускоренного витка эволюции ВИЧ в его особо опасных направлениях. А взрыв ВИЧ-инфицирования может указывать на то, что такая эволюция уже началась и идет по нарастающей.

В подтверждение того, что в Украине уже начался новый виток эволюции ВИЧ, можно привести сравнение с хорошо изученным новым витком, произошедшим в Таиланде и вызванным появлением субтипа E. [44]. Если совместить в одном масштабе то, что произошло в Таиланде после появления субтипа E, и то, что имеет место в Украине за первые полтора года с начала эпидемического взрыва, то выяснится, что в нашей стране он происходит значительно более интенсивно (рис. 10).

Кордюм В. А.

Особенности розповсюдження ВІЛ-інфекції в Україні та передумови для нового витка еволюції етіологічного фактора СНІДу

Резюме

Населення України за станом імунної системи можна умовно поділити на декілька рівнів. Це так звані «здорові» люди, у яких вже спостерігаються клінічні зрушення імунітету, — I рівень; популяція населення особливо екологічно забрудненого Донецько-Придніпровського промислового району та півдня країни — II рівень та III — група, що недавно сформувалася з ін'єкційних наркоманів (як правило, серед населення з II рівнем), із яких особливо вирізняються такі, що споживають специфічні для України наркотики на основі ефедрину. Саме ця остання популяція населення із зниженим імунним статусом (ін'єкційні наркомани особливо екологічно забруднених районів) є сприятливим середовищем для еволюції та подальшого розповсюдження вірусу імунодефіциту. Циркуюючи в цьому середовищі, додатково змінившись та набувши нових властивостей, вірус надалі може бути здатним уражати людей з менш порушеною імунною системою, охоплюючи при цьому все ширші кола населення.

V. A. Kordyum

The peculiarities of AIDS distribution in Ukraine and the premise for a new step in its evolution

Summary

The Ukrainian people can be divided into several categories on the basis of the immune system status: level I includes — people with clinical immune disturbances; level II covers people from the especially polluted regions (Donetsk and Southern regions of Ukraine); level III presents the group of drug addicted people, who use specific for Ukraine drugs, based on the ephedrine. The last group of people which is characterized by low immune status (drug addicted people from polluted regions) creates favorable conditions for HIV evolution and its further distribution. Circulating through this group, HIV varies and acquires new features, allowing the attack of people with less affected immune system and elevating the sensibility to this virus in the population.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. WHO-bericht Nr. 15 zur AIDS-Verbreitung in Europa (Stand: 30 September 1987) // AIDS-Forsch.—1988.—3, N 3.—P. 168—175.
2. Lukashov V. V., Cornelissen M. T., Goudsmit J. et al. Simultaneous introduction of distinct HIV-1 subtypes into

- different risk groups in Russia, Byelorussia and Lithuania // AIDS.—1995.—9.—P. 435—439.
3. Гольчинский А. Возродить принципы союзной экономики — значит снова попасть в капкан иллюзии // Всеукр. ведомости.—1996.—5 июня.
 4. deMare-Canac V. Et le SIGA, docteur? // Tempo med.—1985.—N 205.—P. 29—30; 32-34; 37-38.
 5. MacGregor R. R. Alcohol and drugs as co-factors for AIDS // Adv. Alcohol. and Subst. Abuse.—1987.—7, N 2.—P. 47—71.
 6. Peterson Ph. K., Gekker G., Chao Chun C. et al. Cocaine potentiates HIV-1 replication in human peripheral blood mononuclear cell cocultures: Involvement of transforming growth factor-beta // J. Immunol.—1991.—146, N 1.—P. 81—84.
 7. Фролов В. М., Пересадин Н. А., Казакова С. Е., Сафонова Е. Ф. Состояние иммунитета у лиц с невропсихическими расстройствами, принимавшими участие в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС и эффективности иммунокоррекции // Иммунология.—1993.—№3.—P. 55—61.
 8. Nzimias A. J., Weiss J., Yao X. et al. Evidence for human infection with an HTLV-III/LAV-like virus in central Africa, 1959 // Lancet.—1986.—N 8492.—P. 1279—1280.
 9. Africa and the origin of AIDS // Science.—1985.—230, N 4730.—P. 1141.
 10. Koziek R. Das-Undenkbare-denken. Die Entstehungsgeschichte von AIDS // Wechselwirkung.—1988.—10, N 36.—S. 34—37.
 11. Smith T. F., Srinivasan A., Schochetman G. et al. The phylogenetic history of immunodeficiency viruses // Nature.—1988.—333, N 6173.—P. 473—575.
 12. Sonnet J., Michaux J.-L., Zech F. et al. Early AIDS cases originating from Zaire and Burundi (1962—1976) // Scand. J. Infect. Diseases.—1987.—19, N 5.—P. 511—517.
 13. Bergstrom T., Eberfeldt G., Bottiger B. et al. Impaired production of alpha and gamma interferon in asymptomatic homo-sexual males // Eur. J. Clin. Microbiol.—1986.—5, N 5.—P. 523—529.
 14. Afrika: HTLV-III-Antikörper bereits 1959 nachweisbar // AIDS-Forsch.—1986.—1, N 9.—S. 482—483.
 15. Lefevre Chr. Adam était-il séropositif? // Sci. et vie.—1990.—N 874.—P. 50—55.
 16. Sansone R., Carobbi S., Alloro G., Strigini P. AIDS in Africa // Ann. IG: Med. Prev. Comunita.—1989.—1, N 3—4.—P. 1057—1066.
 17. Getchell J. P., Hicks D. R., Srinivasan A. et al. Human immunodeficiency virus isolated from a serum sample collected in 1976 in Central Africa // J. Infect. Diseases.—1987.—156, N 5.—P. 833—837.
 18. Zhang Y., Patkonen P., Albert J. et al. Stable biological and antigenic characteristics of HIV-2 in nonpathogenic infection of macaques // Virology.—1994.—200, N 2.—P. 583—589.
 19. Brown P. «Earliest» AIDS case offer to virus // New Sci.—1990.—127, N 1725.—P. 34.
 20. Les années Sida. Un entretien avec Jonathan Mann // J. Int. Med.—1987.—N 87.—P. 177—178; 181; 183; 185; 187; 189; 191—192.
 21. Adler M. W. AIDS an introduction // Med. Inf. (Gr. Brit.).—1988.—N 56.—P. 2326—2330.
 22. Cougoir J. Immunocentered HIV co-factors of AIDS // AIDS.—1987.—1, N 7.—P. 304—305.
 23. Li W.-H., Tanimura M., Sharp P. M. Rates and dates of divergence between AIDS virus nucleotide sequences // Genetics.—1987.—116, N 1.—Pt 2, Suppl.—P. 44.
 24. Penny D. Origins of the AIDS virus // Nature.—1988.—333, N 6173.—P. 494—495.
 25. SIDA: variabilité génétique du virus et progression de l'épidémie // M/s: Med. sci.—1986.—2, N 8.—P. 461.
 26. Roberts J. D., Bebenek K., Kunkel Th. A. The accuracy of reverse transcriptase from HIV-1 // Science.—1988.—242, N 4882.—P. 1171—1173.
 27. Bronson E. C., Anderson J. N. Nucleotide composition as a driving force in the evolution of retroviruses // J. Mol. Evol.—1994.—38, N 5.—P. 506—532.
 28. Hu W.-S., Temin H. M. Genetic consequences of packaging two RNA genomes in one retroviral particle: pseudodiploidy and high rate of genetic recombination // Proc. Nat. Acad. Sci. USA.—1990.—87, N 4.—P. 1556—1560.
 29. Dunois B. Manipulations génétiques: Apocalypse-virus // J. Int. Met.—1990.—N 163.—P. 15—16.
 30. Des mutants virulents et hypervirulents de virus de l'immunodéficience simienne (SIV) // M/s: Med. sci.—1990.—6, N 7.—P. 693.
 31. Adachi A., Koenig S., Gendelman H. et al. Productive, persistent infection of human colorectal cell lines with human immunodeficiency virus // J. Virol.—1987.—61, N 1.—P. 209—213.
 32. Rectal/colon cells: AIDS incubatos? // Bioerg. News.—1987.—8, N 3.—P. 2.
 33. Baum R. M. AIDS researches make introads in understanding a complex virus // Chem. and Eng. News.—1986.—64, N 48.—P. 7—12.
 34. Proffitt M. R., Ven-Lieberman B., Hobbs R. et al. Isolation of HIV (HTLV-III/LAV) from the heart muscle of a patient with AIDS-related complex (ARS) and cardiomyopathy: Abstr. Annu. Meet. (Atlanta, Ga, 1—6 March, 1987).—Washington: D. S., 1987.—P. 329.
 35. Pomerantz R. J., Kuritzker D. R., de la Monte S. M. et al. Infection of the retina by human immunodeficiency virus type // N. Engl. J. Med.—1987.—317, N 26.—P. 643—647.
 36. Donaldson Y., Holmes E. C., Rebus S. et al. Variation in HIV: [Abstr.] 167th Meet. Pathol. Soc. G. Brit. and Irel. (Edinburgh, 7—9 July, 1993) // J. Med. Microbiol.—1993.—39, Suppl., N 1.—P. 8.
 37. Wiley C. A., Schrier R. D., Nelson J. A. et al. Cellular localization of human immunodeficiency virus infection within the brains of acquired immune deficiency syndrome patients // Proc. Nat. Acad. Sci. USA.—1986.—83, N 18.—P. 7089—7093.
 38. Funke I., Hahn A., Rieber E. P. et al. The cellular receptor (CD4) of the human immunodeficiency virus is expressed on neurons and glial cells in human brain // J. Exp. Med.—1987.—165, N 4.—P. 1230—1235.
 39. Koyanagi Y., Miles S., Mitsuyasu R. et al. Dual infection of the central nervous system by AIDS viruses with distinct cellular tropisms // Science.—1987.—336, N 4803.—P. 819—822.
 40. Agostini C., Trentin L., Zambello R. et al. HIV-1 and the lung. Infectivity, pathogenic mechanisms and cellular immune responses taking place in the lower respiratory tract // Amer. Rev. Resp. Diseases.—1993.—147, N 4.—P. 1030—1047.
 41. Clarce J. R., Coker R. J., Harris J. R. et al. Rapidly evolving HIV-1 infection in lung of AIDS patient // Lancet.—1994.—344, N 8923.—P. 679—680.
 42. Angelique V. W. B., Ran L. J., Koorstra V. A. et al. Analysis of the temporal relationship between human immunodeficiency virus type I quasispecies in sequential blood samples and various organs obtained at autopsy: Abstr.—Vancouver, 1996.—Vol. 2.—P. 278; Tu. A. 2074.
 43. Luis S.-R., Renjito B., Marlin K. R. et al. Differential growth of HIV-1 subtypes in Langerhans' cells, relation to transmission route: Abstr.—Vancouver, 1996.—Vol. 1.—Tu. A. 2074.
 44. Cohen J. Differences in HIV strains may underlie disease patterns // Science.—1995.—270.—P. 30—31.

45. *Assoziation von HIV-Infektion und Tuberkulose // AIDS-Forsch.*—1987.—2, N 5.—S. 254.
46. *Le Joëlle M. SIDA: peut-on sauver l'Afrique? // J. Int. Med.*—1992.—N 256.—P. 13—16.
47. *Brown Ph. New tuberculosis risk // World AIDS.*—1992.—N 21.—P. 10.
48. *Ponle H. D. Opportunistische infektionen bei AIDS // Sitzungsber. Ges. Naturforsch. Frunde Berlin.*—1990.—29—30.—S. 119—124.
49. *Gilks C. F. Clinical challenge of the HIV epidemic in the developing world // Lancet.*—1993.—N 8878.—P. 1037—1039.
50. *O'Doherty M. J., Page C. J., Bradbeer C. S. et al. Pneumocystis carinii. Alveolar permeability in HIV antibody positive patients with Pneumocystis carinii pneumonia // Genitourin. Med.*—1987.—63, N 4.—P. 268—270.
51. *Penna F. De Masi A. L., Bianchino G. et al. Interessamento polmonare in corso di AIDS // Arch. Monaldi fisiol. e malat. appar. respir.*—1985.—40, N 3—4.—P. 165—186.
52. *Agness-Lavrence C., Sanchez G., Le Contel C. et al. HIV-1 replication in epithelial intestinal cells: Abstr.—Vancouver, 1996.—Vol. 1.—P. 217; Tu. A. 142.*
53. *Ehvert W. Überlebensfrage: wie macht das AIDS — virus AIDS? // Med. aktuell.*—1992.—18, N 12.—P. 14; 16—18.
54. *Ezell C. Hospital workers have AIDS virus // Nature.*—1987.—327, N 6120.—P. 261.
55. *Jecker N. S. The responsibility to treat AIDS patients // AIDS Patient Care.*—1990.—4, N 1.—P. 2—4.
56. *Koch M. G. Y. Internationale AIDS-Konferenz in Montreal, 4—9 Juni 1989 // AIDS-Forsch.*—1990.—5, N 6.—S. 304—316.
57. *AIDS protection rules set for health workers // Chem. and Eng. News.*—1991.—69, N 49.—P. 6.
58. *AIDS and HIV update: acquired immunodeficiency syndrome and human immunodeficiency virus infection among health-care workers // IAMA.*—1988.—259, N 19.—P. 2817—2818; 2821.
59. *Isfort R., Dan J., Rhonda K. et al. Retrovirus insertion into herpesvirus in vitro and in vivo // Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*—1992.—89, N 3.—P. 991—995.
60. *Cell killing by AIDS virus // Science.*—1988.—242, N 4885.—P. 1487.
61. *Brown P. DNA test finds HIV's Hideout // New Sci.*—1993.—138, N 1874.—P. 17.
62. *Goodrick D. W., Duesberg P. H. Retroviral recombination during reverse transcription // Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*—1990.—87, N 6.—P. 2052—2056.
63. *Hirschan S. Z., Zucker M. L. Recombinant DNA related to hepatitis B and human immunodeficiency viruses in mononuclear cells of patients with AIDS // J. Med. Virol.*—1988.—26, N 2.—P. 145—152.
64. *SIDA: nouvelles menaces, nouveaux espoirs // Sci. et avenir.*—1988.—N 497.—P. 76—80.
65. *Ablashi D. V., Sturzenegger S., Hunter E. A. et al. Presence of HTLV-III in tears and cells from the eyes of AIDS patients // J. Exp. Pathol.*—1987.—3, N 4.—P. 693—703.
66. *Ho D. D., Schooley R. T., Rota T. R. Infrequency of isolation of HTLV-III virus from saliva in AIDS // N. Engl. J. Med.*—1985.—313, N 25.—P. 1606.
67. *Levy J. A., Greenspan D. HIV in saliva // Lancet.*—1988.—N 8622.—P. 1248.
68. *Enzensberger W., Fischer P.-A. Primäre HIV-Komplikationen des Nervensystems // AIDS-Forsch.*—1987.—2, N 11.—S. 603—614.
69. *Kay L. A. Immunology of human skin and susceptibility to HIV infection // Lancet.*—1987.—N 8551.—P. 166.
70. *Scheiermann N., Marcus I. HIV und AIDS: Risiken für den Arzt und seine Mitarbeiter // MTA.*—1987.—2, N 11.—S. 883—884.
71. *Horton R. Renewed US AIDS strategy // Lancet.*—1993.—N 8885.—P. 1478.
72. *Lean G. K., Salminen M. O., Leinikki P. et al. First full length sequence prototypes of HIV-1 Clades C, E and G: two of three are mosaic genomes: Abstr.—Vancouver, 1996.—Vol. 1.—P. 216.—Tu.*
73. *McCuthan F. E., Salminen M. O., Carr J. K. et al. Break-points in the full-length genomes of intergenotypic recombinants of HIV-1 and their functional implications: Abstr.—Vancouver, 1996.—Vol. 1.—P. 278—279; Tu. A. 2077.*
74. *Cheng-Mayer C., Tateno M., Seto D., Levy J. A. Distinguishing features of neurotropic human immunodeficiency viruses // Vaccinators'88: New Chem. and Genet. Approaches Vaccinat.: Prev. AIDS and Other Viral, Bact., and Parasit. Diseases: Conf. (Cold Spring Harbor, New York, Sept. 9, 1987).—New York: Cold Spring Harbor Lab. publ., 1988.—P. 259—263.*
75. *Ruscalleda J. Infections of central nervous system and AIDS general overview // Riv. neuroradiol.*—1990.—3, N 2, Suppl.—P. 109—113.
76. *Kenneth R. E., Jaffe H. W., Schable C. A. et al. XI International conference on AIDS: Abstrs.—Vancouver, 1996.—Vol. 1.—P. 216; Tu. A. 102.*

УДК 616.97

Поступила в редакцию 01.04.97