

Эволюция вирусов — попытка нелинейного прогноза

В. А. Кордюм

Институт молекулярной биологии и генетики НАН Украины
Ул. Академика Заболотного, 150, Киев, 03143, Украина

В обзоре рассматриваются нетрадиционные представления о возможной эволюции инфекций (в основном вирусных) и анализируются ее механизмы. Становление Ноосферы как самодостаточной системы, альтернативной Биосфере, запустило взрывную (по своим масштабам и темпам) эволюцию вирусов. Отмечено несоответствие скорости изменчивости вирусов и появления новых инфекций, на основании чего вводится представление о «неопределенности инфекций». Прогнозируется ускорение эволюции инфекций (преимущественно вирусных) и ее направленность. Обосновывается положение о «полигонах» эволюции инфекций и даются их характеристики. Констатируется начало чисто Ноосферного вклада в эволюцию инфекций.

Исторически сложившееся понятие «вирусы» и сегодня еще чаще всего связывают с инфекционными процессами, которые в своей основе реально или потенциально патологические. Однако такое традиционное представление о вирусах, единственным свойством которых является способность вызывать болезни, в последние пару десятилетий стало стремительно размываться нарастающей лавиной экспериментального материала. И то, что к ним сегодня еще относят, все меньше и меньше соответствует первоначальному понятию. Постепенно вырисовывается фактическая суть вирусов как одного из ведущих механизмов, обеспечивающих информационные потоки в Биосфере [1]. А в одном из своих крайних вариантов, теперь уже, действительно, как инфекционное, патологическое в своем проявлении начало, вирусы являются составляющей другого ключевого процесса в Биосфере — контроле численности популяций. Это их свойство — способность вызывать эпидемии — везде и всегда подчеркивается. Но то, что это один из контрольных механизмов Биосферы, обеспечивающих (наряду с другими контрольными механизмами) ее стабильность, почему-то не видят. Не видят и другого крайнего проявления вирусов как составной части живого мира — поддержания «жизненно-

го тонуса» эволюции. Эта их функция проявляется в том, что особи, популяции, виды, которые в силу любых причин начали утрачивать резервы жизнеспособности (т. е. некую ее избыточность), начинают болеть и гибнут. В результате благодаря вирусам при стабильных длительных условиях, достаточно часто существовавших на Земле в прошлом, живое (в целом) не вырождается (за счет мутационного «съедания» резервов функций). И при резких изменениях внешних условий оно может выдержать их крайние значения. Таким образом, вирусы обеспечивают сохранение избыточности функций, которые без них в длительно стабильных условиях убрал бы отбор Дарвиновской эволюции за ненужностью как очевидное излишество и неоправданное расточительство. Такова была роль вирусов на протяжении всего времени существования жизни на Земле — основной составляющей информационных потоков в Биосфере, определяющей ее единство и эволюцию, одного из контрольных механизмов численности популяций, механизма сохранения функциональной избыточности даже при глобальном или локальном длительном (по эволюционным меркам) периоде стабильных условий существования жизни на Земле. И если суммировать это все, то роль вирусов — строго эволюционная (рис. 1). Но эволюционно особая. Особая в том смысле, что вирусы являются сугубо внутренним механизмом, обеспечивающим стабильность и

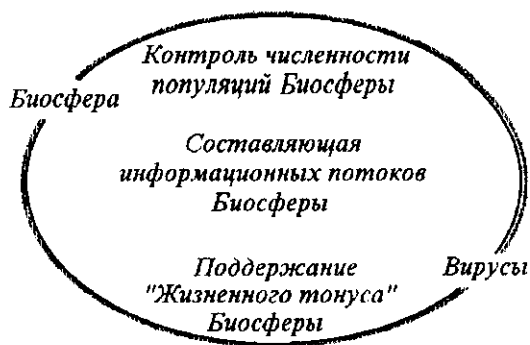


Рис. 1. Место и роль вирусов в Биосфере

эволюцию Биосферы. В отличие от всей остальной Биосферы вирусы прямо не взаимодействуют с неживой материей.

Начиная с последней четверти прошлого столетия на планете Земля, по эволюционным масштабам скачкообразно, результировались изменения, которые, хотя и накапливались очень медленно длительное время, но начали свое стремительное развитие всего, примерно, полторы сотни лет тому назад. Эти изменения радикально преобразовали всю ситуацию. Суть их в том, что мгновенно по меркам истории пройдя подготовительную стадию, появилась новая, сразу ставшая альтернативной Биосфере, независимая и самодостаточная система — Ноосфера. Ее появление стало результатом того, что человечество разорвало контрольные механизмы со стороны Биосферы. Существование любой системы возможно только в случае наличия механизмов, поддерживающих, с одной стороны, само существование, а, с другой, — внутреннюю устойчивость, т. е. самоконтроль за собственными процессами, не допуская выхода их за рамки, способные разрушить саму систему. Принцип существования Биосферы основан на свойствах живого к мультимпликации и изменчивости (наследственной, т. е. в поколениях, и фенотипической, другими словами, в рамках уже существующих индивидуумов). Внутренняя же устойчивость основана на системе контроля за составляющими Биосферы — видами, популяциями, сообществами. В основе Биосферы как системы лежит разнообразие ее составляющих. Это разнообразие придает устойчивость системе, обеспечивая выживание какой-то ее части при любых локальных, общепланетарных и даже частично космических процессах (вспышки на солнце, космические ливни элементарных частиц сверхвысоких энергий и т. д.). Но для сохране-

ния разнообразия нельзя, чтобы один вид (одна популяция, один клон и т. д.) развился настолько, что стал бы способным вытеснить собой (съесть, затенить, растоптать, отравить и т. д.) все остальные виды. Для Биосферы как системы не имеет значения, какие виды, популяции, особи ее составляют. Надо лишь, чтобы они были в достаточном количестве, разнообразии и определенных рамках равновесия. Количество и разнообразие определяются принципом матричного синтеза информационной основы живого (при котором неизбежны нарушения, приводящие к разнообразию) и избыточностью мультимпликации (обеспечивающей при неизбежных нарушениях матриц такое их количество, чтобы оставались и такие, которые окажутся неизменными и обеспечат существование их носителей). Это также и механизм предотвращения деградации Биосферы. А для поддержания рамок равновесия существуют Биосферные механизмы поддержания численности (ограничение пространства, пригодного для заселения каждым видом, ограничение пищи, наличие конкурирующих и истребляющих видов, паразиты, болезни и т. д.).

Человечество разорвало все эти контрольные механизмы. Но разорвав их, Ноосфера по ускоряющей начала делать именно то, что призваны были не допускать разорванные ею механизмы, а именно — съедать, затенять, вытаптывать, вытраивать и т. д. Биосферу. Практически все составляющие Биосферы превратились, таким образом, уже в момент появления Ноосферы в альтернативу ей. И автоматически Биосфера как тоже самодостаточная система должна была противостоять Ноосфере. Появление чего-то качественно нового всегда характеризуется наличием хотя бы короткой нестационарной фазы состояния (пока «все уляжется»). Поэтому процесс «выяснения отношений» между двумя альтернативными системами тоже должен стать (и еще какое-то время будет оставаться) нестационарным — с одновременно протекающими разнонаправленными, быстротечными, неустойчивыми процессами. Но во всем этом имеется еще одно осложняющее обстоятельство. Заключается оно в том что начав свое существование как Ноосферное (т. е. определяемое в первую очередь действиями разума, а не биологии), разорвав контрольные механизмы со стороны Биосферы, единственный пока представитель Ноосферы является, тем не менее, по своей природе существом биологическим. И в этом плане его от контроля со стороны Биосферы ограждает не принципиальное отличие от остальной Биосферы и ее возможностей (т. е. не какое-то такое особое состояние, структура, состав, по самой природе неподвластные ей), а только те искусст-

венно созданные построения Ноосферы, которые препятствуют «дотянуться» контрольным механизмом Биосферы до вышедшего из повиновения вида, чтобы уничтожить его избыточность, вернув в не угрожающее более равновесное состояние (или убрать вообще).

Таким образом, имеется следующая ситуация. Один вид Биосферы, до того полностью подконтрольный ей, создав систему защиты от ее контрольных механизмов, приступил к разрушению Биосферы как системы. За свои полтора миллиарда лет эволюции по мере усложнения и совершенствования живого контрольные механизмы Биосферы тоже совершенствовались. И механизм совершенствования механизмов контроля тоже отточен. Поэтому было бы просто неправдоподобным, чтобы Биосфера не начала действия по нейтрализации возмущающего фактора. Но здесь относительно прошедших полутора миллиардов лет имеется некое важное отличие. «Выяснение отношений» Ноосферы с Биосферой во времени не просто динамично, оно взрывообразно. Раньше внешние возмущающие факторы и соответственно ответы на них реализовались на протяжении геологических эпох. Теперь эти процессы определяются скоростью реализации возможностей разума. В таких впервые для Биосферы возникших условиях в силу временных параметров реакции ее ответ на возмущающее воздействие Ноосферы в полной мере могут реализовать только вирусы и микроорганизмы. Это объясняется тем, что физиологические возможности ответа на внешние факторы у живого весьма ограничены. А Ноосфера и все обуславливаемые ею разрушительные процессы теперь уже являются внешними по отношению к Биосфере. Конечно, физиологический ответ реализуется живым в полной мере. Но его недостаточно, чтобы устоять.

За прошедшие полтора миллиарда лет с момента появления жизни на Земле «крутых» событий для Биосферы было немало. Доходило до того, что вымирало большинство существовавших на момент такого события видов. Но ответ на них всегда реализовался только эволюционно, т. е. путем смены генетически меняющихся поколений. Но тогда и события допускали такое время для реализации ответа. Теперь же времени нет. Вызов Ноосферы по своим временным масштабам относительно масштабов эволюционных мгновений. Отреагировать на него эволюционно может лишь то, что мультиплицирует и генетически изменяется намного быстрее меняющегося взрывообразно вызова Ноосферы. Из всего состава Биосферы такое присуще только и именно вирусам и микроорганизмам. Для них же существуют отточенные механизмы молни-

Таблица 1
Вирусы, ассоциированные с болезнями человека, идентифицированными с 1977 по 1997 гг. [3]

Год	Агент	Болезнь
1977	Вирус Эбола	Геморрагическая лихорадка Эбола
1977	Вирус Хантаан	Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом
1980	Человеческий Т-клеточный лимфотропный вирус типа I (HTLV-I)	Т-клеточная лимфома/лейкемия
1982	Человеческий Т-клеточный лимфотропный вирус типа II (HTLV-II)	Волосато-клеточный лейкоз
1983	Человеческие вирусы папилломы типов 16 и 18	Цервикальный рак
1983	Вирус иммунодефицита человека типа I (HIV-I)	СПИД
1986	Вирус иммунодефицита человека типа II (HIV-II)	СПИД
1988	Герпесвирус человека 6 (HHV-6)	Розеола внезапная
1989	Вирус гепатита С (HCV)	Гепатит ни-А, ни-В
1990	Вирус болезни Борна	Нет адекватного диагноза
1990	Вирус гепатита Е (HEV)	Острый фекально-оральный гепатит
1990	Герпесвирус человека 7 (HHV-7)	Нет адекватного диагноза
1991	Вирус Гиантанта	Венесуэльская геморрагическая лихорадка
1993	Хантавирус (SNV)	Хантавирусная пневмония
1994	Вирус Sabia	Бразильская геморрагическая лихорадка
1994	Герпесвирус человека 8 (HHV-8)	Саркома Капоши
1995	Вирус гепатита G (HGV, GBV-C)	Нет адекватного диагноза
1997	Ретровирус, ассоциированный с множественным склерозом	Множественный склероз
1997	Человеческий ретровирус 5 (HRV-5)	Нет адекватного диагноза

еносной и массовой изменчивости с очень хорошим ее избыточным резервированием. Поскольку ничего другого в возможностях Биосферы нет, как раз они и будут на острие ответа. И не только сами по себе, изолированно от остального живого. Они включились уже во взрывообразную эволюцию —

сами и вовлекая в нее все остальное. Пусковым же механизмом и фактором селекции, который определит эволюционные направления ответа Биосферы, является Ноосфера. Противоречивая, разнонаправленная, нестационарная.

Так как же начали уже развиваться события и в каких направлениях можно ожидать разворачивания фронтов ответа?

С 1973 по 1999 гг. были описаны 30 новых инфекций и их возбудителей [2], около 20 новых вирусов человека [3] (табл. 1). Их перечень весьма внушителен. Вопрос только в том, новые это вирусы (т. е. отсутствовавшие ранее вообще) или просто вышедшие из эндемов. Это принципиальный вопрос, на который далеко не всегда можно дать однозначный ответ. В некоторых случаях, возможно, вирус давно существовал, но просто «не был идентифицирован». Это очень хорошо видно на примере истории инфекционных гепатитов. Так, эпидемии «желтухи» впервые описаны Martin Jange в 1791 г., но только в 1942 г. на «добровольцах» была показана трансмиссивность инфекционного начала и его фильтруемость [4]. Но это относится к вирусам гепатита А и В. Вирус гепатита С описан только в 1989 г. А инфицировано им, по оценке ВОЗ, 3 % всех людей мира [5]. И последствия от такого инфицирования просто ошеломляющие — в течение 20 лет у 20 % инфицированных им развивается цирроз и еще у 5 % — рак печени [6]. Очень трудно представить себе, что раньше этого не замечали, ведь 85 % инфицированных вирусом гепатита С становятся его пожизненными носителями [7]. Но если по поводу гепатита С можно спорить, то уже совсем недавние открытия считать ранее незамеченными просто нельзя. В 1995 г. идентифицировали новый, относящийся к семейству *Flaviviridae*, вирус GBV-C/HGV [8], а в 1997 — безоболочечный ДНК-вирус ТТ с разными способами передачи [9, 10]. Сходная ситуация и с вирусами группы герпес, три типа которых (6, 7 и 8) идентифицированы, начиная с 1986 г. [11]. Новым (хотя и с более длительной историей) является и вирус иммунодефицита человека 1-го и 2-го типов (это будет проанализировано ниже). Но уже в 1999 г. был выдан патент США на новое открытое семейство СПИД-ассоциированных ретровирусов [12]. Также очень трудно себе представить, что раньше не замечали инфекций, вызываемых вирусами Марбурга и Эбола. Ведь смертность от Эбола составляет 75 % [13], а степень инфекционности исключительно высока. То же самое (кроме высокой смертности) относится и к новому кишечному вирусу Aichi, вызывающему у людей острый небактериальный гастроэнтерит и выделенному на осно-

вании анализа его первичной последовательности в новый род пикорнавирусов [14].

Но эволюция вирусов продолжает ускоряться и, наконец, стала реализовываться буквально «на глазах». С конца 1998 г. начали поступать первые сообщения о случаях тяжелого вирусного энцефалита в Малайзии среди фермеров и разводимых ими свиней, который распространился (или независимо возник) и начал обнаруживаться в 1999 г. в других регионах Азии, вызывая смертность почти в 50 % случаев [15]. Примерно в это же время появились вспышки инфекционного энцефалита в Австралии с очень высокой смертностью, которая достигала в некоторых группах населения 90 % [16]. В обоих случаях возбудителями оказались новые, неизвестные ранее представители парамиксовирусов. Но даже современный методический арсенал не всегда позволяет идентифицировать возбудителя. Так, болезнь Кавасаки как нозологическая единица была идентифицирована в 1967 г. Но ее этиология неизвестна и сегодня. Установлена лишь инфекционная природа. Что же касается возбудителя, то все выдвигавшиеся «кандидаты» (последними были ретровирусы) не подтверждались [17]. А тут еще резко активизировались старые, известные, но никогда не выходявшие за пределы эндемов, ранее мало значимые инфекции. И в конце 1980-х годов появилось понятие эмерджентные вирусные болезни, превратившиеся в 1990-е годы в главную проблему здравоохранения [18].

Для понимания масштабов проблемы принципиально важно то, что взрывная эволюция патогенов охватила всю Биосферу. Это очень существенно по двум причинам. Первая связана с особенностями эволюции. Она идет по всем направлениям, но реализуется там, где для нее открывается свободная ниша. Поэтому, если действительно произошел взрыв эволюции инфекций, то распространиться он должен на все. Но везде действуют контрольные механизмы Биосферы. Они будут работать в направлении поддержания равновесия. И если инфекции сдвигают его ниже нормы, то против инфекций. А для Ноосферы контрольные механизмы Биосферы уже не действуют. Она, Ноосфера, для инфекций — открытая ниша. В нее (поскольку здесь нет, как в Биосфере, контрольных механизмов) и пойдет (и по нарастающей) основной эволюционный взрыв инфекций.

Вторая причина заключается в том, что хотя контрольные механизмы Биосферы и будут гасить в ней эволюционный взрыв инфекций, не допуская его до общебиосферного масштаба, но их повышенный уровень все же будет иметь место (и действи-

тельно имеет место). А это приведет к резкому усилению информационных потоков, являющихся одним из основных эволюционных механизмов [1, 19], повысив таким образом, возможность Биосферы противостоять Ноосфере, в том числе и по линии эволюции инфекций. И в самом деле, в Биосфере «вдруг» начались совершенно необычные для нее вспышки эпидемий. Иридовирусы, хитридиевые грибы, бактерии и другие микроорганизмы вдруг начали массово поражать амфибий, вызывая неведомый ранее синдром больного водоема. И перед специалистами возник вопрос — почему сегодня появилась угроза инфекционных болезней для группы животных, возраст которых четверть миллиарда лет [20]. В июне 1995 г. внезапно возникла массовая эпидемия, поразившая коралловые рифы Флориды. А возраст кораллов еще почтеннее, чем амфибий. Возбудителем оказалась новая бактерия, относящаяся вообще к группе, никогда не причислявшейся даже к потенциальным патогенам, а именно — к протеобактериям, и сразу начавшая разрушать ткани кораллов с невероятной скоростью — 2 см в сутки [21] и т. д.

Таким образом, взрывную эволюцию инфекций можно признавать, можно не признавать, но, как показывает реальность, она началась и идет круто по нарастающей. Какие же ее механизмы, движущие силы и направления? Они оказываются очень неожиданными, если их рассматривать с традиционных позиций. Лучшее всего (буквально во всех отношениях) изучен вирус иммунодефицита человека и вызываемый им СПИД. О ВИЧ и СПИДе написаны уже целые библиотеки публикаций всех масштабов и жанров. Поэтому здесь будет приведено только то, что касается некоторых сторон эволюции ВИЧ.

Симптомы СПИДа у ряда гомосексуалистов, позволившие обратить на него внимание как на возможную еще даже не эпидемию, а новую болезнь, относятся к концу 70-х гг. В начале 80-х был идентифицирован этиологический фактор СПИДа, а болезнь приняла масштабы, характерные для начала эпидемии. Что стало потом, уже хорошо всем известно, — пандемия, охватившая все континенты, страны и народы, которую не могут не то, что ликвидировать, а хотя бы просто замедлить объединенные усилия всех стран мира. А что было до того? Это стало известно лишь недавно. Первый человек, для которого документирована смерть от СПИДа, умер с классическими симптомами этой болезни в 1959 г. Симптомы были столь нелогичны для медицины, что часть органов сохранили. Это позволило через 30 лет выделить и изучить поразивший его вирус, которым оказался

ВИЧ. Ему было дано специальное обозначение — ZR 59. Но первые симптомы СПИДа у больного появились в 1956 г. В 1986 г. опубликованы результаты анализа одного из образцов крови, взятого у жителя Африки в 1959 г. и сохраненного до наших дней. В нем также обнаружили фрагменты ВИЧ. Наконец, в 1998 г. после целенаправленных поисков выделены и секвенированы фрагменты генома ВИЧ из образца крови 1959 г., которые тогда были взяты у человека, сейчас проживающего в Киншасе [22]. На основании филогенетического анализа сделан вывод о том, что произошел ВИЧ-1 от вируса иммунодефицита обезьян, послужившего источником по меньшей мере трех независимых интродукций в человеческую популяцию практически одновременно в интервале между 1940 и 1950 гг., дав начало подтипам ВИЧ В, D, F, и, возможно, M [23—25]. Поскольку изолятов тех первых ВИЧ образца 40-х гг. не сохранилось, существующие можно сравнивать с образцом 1959 г., т. е. ZR 59. Такое сравнение не выявило в нем ничего сверх того разнообразия изменчивости ВИЧ, которое существует в популяции больных СПИДом и сегодня. К вопросу изменчивости мы еще вернемся. А пока совместим хронологию с феноменологией (рис. 2). В 1956 г. зарегистрирован (и описан!) первый случай больного с манифестирующим СПИДом. Поскольку этот больной был какое-то время моряком, возможно, инфицирован он был в Африке. В это же время в образцах крови жителей Африки обнаруживается ВИЧ. Быт, нравы, условия в африканских странах тогда не отличались особо от нынешних (по крайней мере, в лучшую сторону). А первые больные (и то не в Африке) обращают на себя внимание только в конце 70-х гг., т. е. через 20 лет. Через несколько лет появляются инфицированные в Африке. И только с 1986 г. вдруг сразу по всему миру начинается пожар пандемии: к 1998 г. в Южно-Африканских странах было 22,5 млн ВИЧ-инфицированных, в Юго-Восточной Азии — 6,7 млн, в странах Латинской Америки — 1,4 млн и т. д. [26]. За 20 лет после первого случая манифестирующего СПИДа (с 1956 по 1976 гг.) медицина всего мира не регистрировала больше ни одного больного. Возможно, они были. Но в столь небольшом числе, что остались незамеченными. Затем начинают выявляться первые больные — локально, только в одной группе (первоначально СПИД даже называли «болезнью гомосексуалистов») и в течение нескольких последующих лет число случаев начинает расти. А затем сразу взрыв и чуть более чем за 10 лет количество инфицированных переваливает за 50 млн! И это в общем-то при весьма ограниченных условиях передачи (толь-

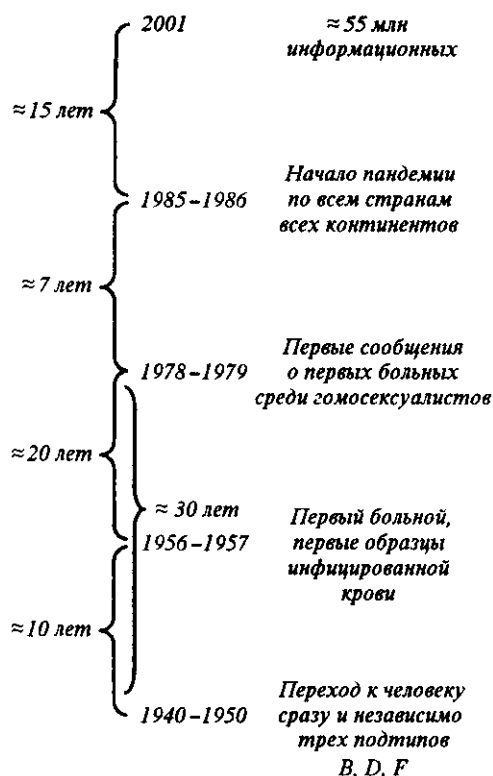


Рис. 2. Временные параметры эволюции вируса иммунодефицита человека

ко инъекционным, половым путями и через «грязные» медицинские инструменты). Таким же путем передаются и другие болезни (например, сифилис), но ведь ничего подобного никогда не было. И сейчас нет (даже в тех же африканских странах с теми же традициями).

Весьма необычная ситуация складывается и в отношении прионов. До середины 80-х гг. казалось, что эпидемиологической опасности они представлять не могут. Являясь белками, прионы, по всем канонам молекулярной биологии, не могли эволюционировать как инфекционные агенты. Однако сегодня накоплены материалы, вызывающие крайнюю настороженность. Первые прионные заболевания коров можно было достаточно логично объяснить тем, что они заразились через костную муку от овец, для которых скрепи (первая прионная болезнь, описанная более 100 лет тому назад) — если не повседневное, то, по крайней мере, не уникальное заболевание. Но когда к июню 1998 г. в Англии из 4-млн поголовья коров 175000 оказались инфицированы прионами «коровьего безумия» [27], то всего в связи с подозрением на инфициро-

ванность пришлось забить 3,5 млн животных [28]. При таких масштабах эпидемии свести механизм распространения инфекции к скармливанию костной муки уже невозможно. Значит, существует канал передачи ярко эпидемиологической значимости?! Далее выяснилось, что у зараженных от коров людей в отличие от классических прионных заболеваний (таких, как при болезни Крейтцфельда—Якоба) инфекционный агент часто наблюдается в периферийных тканях, т. е. обладает новыми свойствами [29]. Неожиданный и совершенно новый поворот в оценке эпидемиологического потенциала прионов и его возможной эволюции вызвали работы, допускающие своеобразную двойственность инфекционного агента. Было высказано предположение о том, что за распространение прионных болезней может отвечать микробный носитель. Он инициирует переход нормального прионного белка животного и человека в инфекционный за счет свойств своего белка, обеспечивающего такой переход. А далее уже запущенный процесс становится самоподдерживаемым по хорошо изученным путям [30]. И в 2000 г. опубликован патент США, в котором содержатся сведения о том, что заражение *Spiroplasma murium* крыс вызывает у них губчатую энцефалопатию, а фибриллы, ассоциированные со скрепи, морфологически идентичны некоторым белкам спироплазмы [31]. Но если это так (а теоретически такое не может быть исключено), то тогда появляется возможность эволюции прионов. Появляется также и некое селективное давление. Вызывая цепную прионную реакцию, возбудитель дезорганизует все системы организма через нарушение функций мозга. В организме с нарушенными системами (среди которых и иммунитет) любому микроорганизму или вирусу мультиплицировать можно и проще, и быстрее, и с большей множественностью.

И уж совсем невероятными представляются данные о том, что инициатором инфекционных прионов может быть минеральная матрица [32]. Другого варианта просто не остается, если, действительно, после прокаливания инфекционного материала при 600 °С, при которых пробы сгорали и полностью минерализовались, сохранялась способность вызывать заболевание у экспериментальных животных (табл. 2). Но тогда теорию и практику инфекций придется вообще радикально пересматривать.

А в каком состоянии сегодня проблема эволюции других вирусов? К сожалению, степень их изученности не позволяет нарисовать точную картину. Но тенденции, тем не менее, вырисовываются очень существенные. Вот несколько примеров.

Таблица 2

Пропорция заболевших хомячков после внутримозгового введения 0,03 г инокулята свежей или в растворе формалина ткани мозга, инфицированной скрепи, в вариантах непрогретого или экспонированного при сухом нагреве в различное время при разных температурах [32]

Образец	Без разведения	Log ₁₀ разведения								
		-0,7	-1	-2	-3	-4	-6	-7	-8	-9
<i>Свежая ткань</i>										
Контроль (без нагревания)	—	—	—	4/4	—	7/7	12/12	11/11	10/12	0/12
Нагревание (5 мин), °C										
150	—	—	8/8	8/8	8/8	8/8	—	—	—	—
300	—	34/34	12/12	8/8	—	—	—	—	—	—
600	0/15	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1000	0/17	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Нагревание (15 мин), °C										
150	—	—	8/8	8/8	8/8	8/8	—	—	—	—
300	—	33/33	12/12	7/8	—	—	—	—	—	—
600	5/18	—	—	—	—	—	—	—	—	—
<i>Ткань, фиксированная формалином</i>										
Контроль (без нагревания)	—	—	—	—	7/8	—	5/12	3/12	1/12	0/12
Нагревание (5 мин), °C										
150	—	—	8/8	8/8	8/8	7/8	—	—	—	—
300	—	34/34	12/12	8/8	—	—	—	—	—	—
600	1/24	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Вирус гепатита С (HCV) описан в 1989 г. Когда он появился в человеческой популяции, точно сказать нельзя. Примем, что в то время (т. е. в 1989 г.) его эпидемия уже началась. Сегодня инфицировано 3 % населения планеты. Цифра эта оценочная, но в общем ситуацию отражает. С учетом численности населения Земли, это значит, что сегодня инфицировано ~ 200 млн человек. Что будет дальше, сказать никто не может, но поскольку радикальных мер пресечения пандемии нет, то нет и оснований думать, что она прекратится. И так как каналы передачи вируса гепатита С сходны с таковыми ВИЧ-инфекции, то экстраполяции получаются просто чудовищными. Ясно, что пандемия в разгаре. Судя по разнообразию вариантов HCV в

разгаре и его эволюция. Уже описаны более 50 подтипов этого вируса [33]. И даже само графическое изображение их эволюции имеет классическую форму взрыва (рис. 3). Недавно открытый GBV-C, скорее всего, только перешел к пандемии. Вначале его обнаружили как гепатотропный. Сейчас склоняются к тому, что он лимфотропный. По определению, среди доноров крови в развитых странах его частота составляет 0,9—2 % [34]. Если считать это репрезентативной выборкой и экстраполировать на весь мир, то инфицированных им будет около 100 млн человек. И это только самое начало.

Также недавно описанные вирусы TTV и JCV, похоже, только «раскачиваются». Это можно пред-

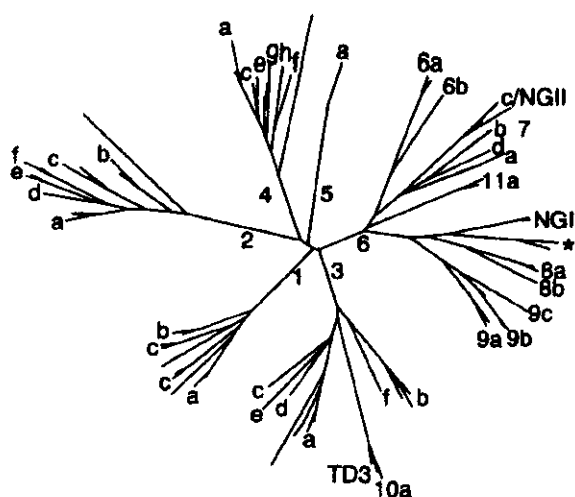


Рис. 3. Филогенетический анализ вируса гепатита С [33]

положить на основании того, что через какие-то промежутки времени обнаруживаются все новые и новые их клетки-мишени. Вначале у описанного как гепатотропный TTV начали обнаруживать варианты, предпочитающие моноциты [35]. Известный в качестве возбудителя дегенеративного заболевания головного мозга с преобладающим поражением белого вещества JCV начал в последнее время обнаруживаться в большом количестве в клетках нормальной слизистой оболочки кишечника и его карциноматозных образованиях [36] и т. д. Конечно, это можно объяснить традиционно — улучшением методов обследования. Но с таким же основанием можно объяснить и эволюцией вирусов. Обобщая весь изложенный материал, можно выделить несколько групп патогенов по степени их «готовности», обусловленной нахождением на разных участках эволюционного пути:

- I. Старые вирусы, начавшие новый виток эволюции.
- II. Новые вирусы, но уже распространившиеся и приобретшие патогенность.
- III. Широко персистирующие вирусы, но еще с низкой патогенностью.
- IV. Уже широко персистирующие, но «невидимые» из-за отсутствия патогенности, которую еще предстоит преобрести.
- V. Только начинающие персистенцию.

Чтобы разобраться в причинах такой странной

картины, проанализируем некоторые механизмы, лежащие в основе эволюции инфекций. Результаты получаем крайне необычные. И первое, что обращает на себя внимание, это странная противоречивость изменчивости вирусов. Исторически мутации были обнаружены существовавшими тогда методами их детекции (по фенотипу) как очень редкий процесс.

Представление о мутировании как о редком событии продолжает оставаться и поныне. Конечно, пишут о генах-мутаторах, горячих точках и т. д., резко повышающих скорость (т. е. вероятность) процесса, но относят это как само собой разумеющееся к разряду «не нормы», чего-то хотя и существующего, но тоже редко встречающегося реально. Там, где контрольные механизмы организма (клетки) работают высокоэффективно, так оно и есть. В ряде случаев подобное имеет место и для вирусов. Но только в ряде случаев. При анализе мутационного процесса основное внимание обращают на конечный результат — появление мутантного, т. е. уже способного передаваться далее в цепи мультипликации, объекта (организм, клетка, молекула ДНК или РНК). Именно по таким событиям и оценивают частоту мутаций. Но мутационный процесс сложный и многостадийный. На уровне своих первых этапов (возникновение изменений в матрице) да еще при ослаблении блокирующих этот процесс систем клетки (или даже при возникновении усиливающих) частота оказывается очень большой. А количество и разнообразие процедур, приводящих к изменению матриц, просто поразительное — ошибки репликации, повреждения оснований (самые разнообразные), ошибки репарации, рекомбинации внутри матрицы, рекомбинации между разными матрицами, репликация с переменной матрицы и т. д. И это лишь перечень на уровне классов процессов, в рамках каждого из которых имеется, в свою очередь, много разных конкретных вариантов, ведущих к изменению матрицы. Поскольку же вирус в период своего внутриклеточного существования является не самостоятельным, изолированным (как микроорганизмы) объектом, а органически вписываемым в метаболизм клетки системой своих макромолекул, то все свойственные клетке варианты мутагенеза в полной мере реализуются и на вирусном генетическом материале. Кроме этого, вирусы усиливают клеточный мутагенез и индуцируют специальными механизмами вдобавок и свой собственный. Сколько-нибудь подробный анализ мутационных процессов является предметом самостоятельного обзора. Поэтому вот всего лишь несколько примеров для иллюстрации реально происходящего. Обратная транскриптаза

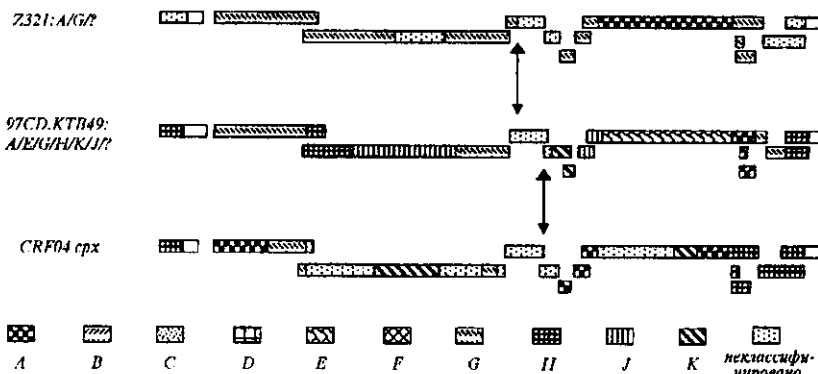


Рис. 4. Рекомбинационная характеристика трех изолятов ВИЧ [39]

ВИЧ-1 делает несколько ошибок на каждый геном вируса. Как одно из обнаруживаемых следствий — появление устойчивых вариантов в процессе лечения.

Так, один из детально изученных случаев показал, что в крови исследованного ВИЧ-инфицированного имеется вирус, устойчивый к широкому кругу препаратов. Он содержал семь мутаций, увеличивавших устойчивость к ингибиторам протеаз, и четыре — усиливающих резистентность к ингибиторам обратной транскриптазы [37]. Это точечные и, что принципиально важно, не вообще имеющие место, а уже закрепленные отбором мутации. Но такие мутации — самые простые. Нуклеокапсидный белок ВИЧ-1 является самым сильным из известных усилителем рекомбинации, в результате чего не только увеличивается их частота в горячих точках, но и расширяются районы рекомбинации вообще [38]. В результате регистрируемые рекомбинанты ВИЧ состоят не только из представителей разных подтипов, но могут содержать вообще не определяемые последовательности, составляющие значительную часть их генома [39]. Несколько таких примеров представлено на рис. 4. Такое присуще и другим вирусам. В результате рекомбинации происходят как между разными ДНК, так и разными РНК, в том числе относящимися к разным вирусам и даже РНК хозяев [41]. Таким путем образуются и новые вирусы. Например, изучение двух штаммов коронавируса кошек типа II показало, что они образовались вследствие рекомбинационных событий между коронавирусом кошек типа I и коронавирусом собак двойной рекомбинацией в разных участках (рис. 5) [42]. Но самое, пожалуй, тревожное то, что изменения эти происходят стремительно. Так, изучение вирусов Марбург, выделенных во время четырех известных

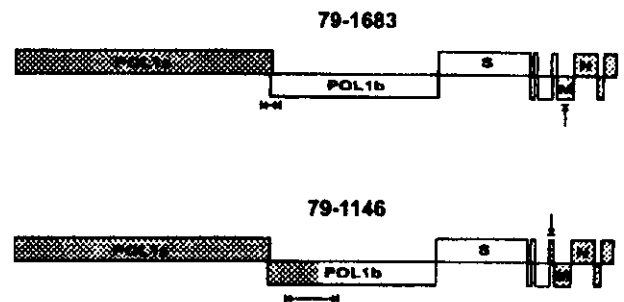


Рис. 5. Рекомбинационная характеристика двух штаммов (79-1146 и 79-1683) флавивируса кошек [42]

вспышек вызванной им геморрагической лихорадки, показало, что в последней вспышке вирус отличался от предыдущих на 21—23 % по содержанию аминокислот в сравниваемых генах. Такой же уровень отличий был и у вируса Эбола [43].

Но буквально взрывная эволюция вирусов идет даже на уровне одного индивидуума в процессе болезни. В эксперименте на шимпанзе было показано, что через 6 недель после первичного инфицирования вирусом гепатита С выделявшиеся варианты уже были мало похожи на варианты инокуляма и к тому же различались у разных обезьян. Через 1—6 недель после хронизации появились новые варианты. И, наконец, естественная эволюция вируса в одном организме (!) привела к таким изменениям, что стала возможной реинфекция первично инфицировавшим штаммом [44].

Подобная эволюция происходит и в человеке и характерна для других вирусов. Анализ изолятов HGV, выделенных от разных лиц, показал, что межсубъектное генетическое расстояние в 17,5—20,8 раза (в зависимости от конкретного гена

вируса) больше внутрисубъектного, которое, в свою очередь, было примерно таким же, как у HCV [45]. И вот при такой изменчивости особенности общего хода вирусной эволюции становятся необъяснимыми. ВИЧ в силу ряда присущих ему особенностей мутирует в миллион раз интенсивнее, чем ДНКовые структуры. В общем виде это означает, что за 1 год он может пройти такую же эволюцию, как какой-нибудь «малоповоротливый» (в плане мутирования) вирус, например, вирус оспы или герпеса проходит за 1 млн лет. А вместо этого, уже возникнув в человеческой популяции, уже вызывая классически манифестирующий СПИД, уже находясь в рамках существующего разброса вариантов, ВИЧ три десятилетия (это как минимум) никак себя не проявлял, а затем практически мгновенно взорвался.

Описаны гены человека, влияющие на развитие инфекции. Так, аллели HLA-B*35 и CW*04 ассоциированы с быстрым переходом инфекции в стадию СПИДа, отсутствие их замедляет развитие заболевания; на развитие болезни могут влиять некоторые аллельные варианты ряда компонентов рецепторов и т. д. [46]. Вроде бы как все понятно. Но на самом деле это только обостряет ситуацию. Скорость изменчивости ВИЧ чудовищна. У каждого больного человека он проходит миллионы раундов репликации, сопровождающихся изменчивостью всех типов, давая весь немыслимый спектр от нежизнеспособных до устойчивых ко всем созданным ухищрениями человечества препаратам. От исходно ко всему чувствительному до конечно ко всему устойчивому. За какой-нибудь год у одного человека. В течение всего одного (!) пассажа в культуре клеток с мышинным вирусом X-MuLV за 7 дней (!!) ВИЧ-1 приобрел способность развиваться в шести видах клеток (в том числе и диплоидных фибробластах легких человека), которые до того ему были недоступны (табл. 3) [47]. А здесь — на

всех просторах всех континентов такие ограничения. И могучий селективный отбор не подхватывает все мыслимое и немыслимое. То же самое и с другими вирусами.

Во время пандемии гриппа 1918 г. от него погибло (по разным оценкам) 40—50 млн человек. Чтобы понять, какие же фундаментальные отличия привели к такому невероятному результату, из образцов людей, умерших в 1918 г. и захороненных в вечной мерзлоте, выделили и изучили изоляты, являющиеся причиной той пандемии [48]. И что же оказалось?

Единственным достойным внимания отличием сочли изменения в гене нейроминидазы, схожей с таковой вируса гриппа птиц [49]. Но как раз ничего необычного в этом и нет. Собственно говоря, рекомбинационными событиями между генами вирусов гриппа, циркулирующих у свиней, птиц и людей в природе, и создаются новые варианты гриппа, периодически дающие начало эпидемиям. Так что же это было за роковое отличие? Единственное, что обнаружили в этом плане, — это дополнительный лизин на С-конце нейроминидазы и отсутствие олигосахаридной боковой цепи в положении 146, что должно было приводить к повышенному расщеплению этого белка с участием плазминогена [50]. И это все. Так ведь у вирусов (и особенно РНКовых, да еще с фрагментарным геномом, да еще с такой высочайшей изменчивостью, как вирус гриппа) подобные изменения должны проходить с вполне приемлемой вероятностью не то что при каждой эпидемии, а даже при весьма посредственной вспышке и одновременно не у одного индивидуума. Далее отбор исходя из эффективности самой болезни и способа ее передачи (испанка сопровождалась таким кашлем, что инфицировалось все и на значительные расстояния) вывел бы ее на просторы планеты. В действительности же ничего подобного не происходит. Вернее,

Таблица 3

Особенности заражения разных клеток вирусом ВИЧ-1 после совместного пассажа с мышинными ретровирусами [47]

Клетки-мишени	Источник получения клеток	Инфекционность ВИЧ-1 через 7 сут экспозиции с		
		HIV-1	HIV-1/X-MuLV	HIV-1/A-MuLV
HeLa	Неопластический эпителий	—	+	+
501-T	Диплоидные фибробласты легких человека	—	+	+
Raji	Неопластические В-лимфоидные клетки	—	+	+
A204	Неопластические скелетные мышцы	—	+	+
CD8 ⁺	Нормальные PB CD8 ⁺ N-лимфоидные клетки	—	+	+
SEM ₅₀ /ОКТ4a	CD4 ⁺ неопластические Т-лимфоидные клетки + ОКТ4a	—	+	+

происходит нечто странное. В 1997 г. в Гонконге вирусом гриппа А от птиц (у которых он вызвал массовую гибель) заразилось 18 человек, из которых 6 умерли. Однако передачи этого вируса от человека к человеку не наблюдалось [51]. И эволюция вируса (уже в человеке!) не произошла, и заражения не было. От цыплят к человеку было. Заболевание было (и какое — треть погибла!). А передачи не было. Сам же вирус гриппа непрерывно меняется, куда-то прогрессируя!

При анализе зависимости накопления фиксированных аминокислотных замен по годам видно, что вирус куда-то движется (рис. 6) — это не просто замены и реверсии вокруг некоего равновесного состояния [49]. А той ничтожной, по реальным меркам, изменчивости (учитывающей даже не все, а только фиксированные эволюцией замены), которая вызвала испанку, — нет. С чего бы это? И такое ведь происходит очень часто. В одном случае на 100—1000 больных гепатитом В развивается молниеносная форма с 80 %-й летальностью [52]. У четырех из пяти больных молниеносным гепатитом в кодоне 8 прекорового белка вируса была нонсенс-мутация, в другом случае тоже в прекоровом белке — миссенс-мутация (в положении 97). Еще в одном случае вирус был химерным между В и С [53]. И никакого распространения. Когда же проводят специальные эксперименты, выявляют какую-то просто таки мистическую тягу к некоему определенному статусу. В этом отношении очень интересно исследование по реверсии. Многократно пропуская через «горлышко бутылки» (т. е. ряд пассажей, каждый из которых начинался с одной корпускулы), отбирая после накопления вредных мутаций, сделали таким образом непригодными клоны вируса ящура. Исчерпывающее секвенирование показало, что эти клоны содержали необычную внутреннюю последовательность поли-А перед вторым иницирующим кодоном, а также несколько точечных мутаций, разбросанных по всему геному. Полученный (и исчерпывающе изученный по последовательности) клон начали пассировать через ту же линию клеток, на которой он потерял свою активность (теперь уже на уровне обычной множественности заражения), и определять возникающие изменения. Клон начал восстанавливать свои свойства. Но самое необычное было то, что четыре биологических субклона одного и того же непригодного клона восстановили тремя разными способами не новую, а исходную приспособленность: путем истинной реверсии с восстановлением последовательности дикого типа в области второго иницирующего кодона; укорочения внутренней поли-А последовательности; делецией области в 69

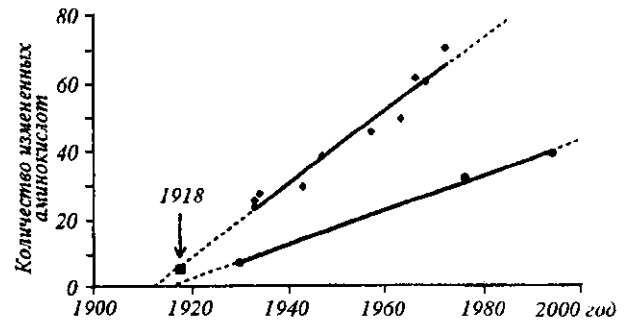


Рис. 6. Скорость изменений гена нейроминидазы вируса гриппа человека (верхняя линия) и свиньи (нижняя линия) [49]

нуклеотидов, содержащей поли-А последовательность. И, как заключают авторы исследования, РНКовый вирус может найти и реализовать множественные пути для достижения альтернативных пиков высокой приспособленности на ландшафте неприспособленности [54]. Так почему же все так строго канализировано? Почему возврат в то же русло, а не в новую приспособленность? Ведь уровень мутабельности и ее существующий репертуар могут творить все, что угодно, и очень быстро. Почему же все идет так медленно? Стандартный ответ звучит примерно так — приспособленность настолько глубокая, что выйти из нее вирус просто не может. Но все свидетельствует об обратном. Более того, в каких-то непонятных ситуациях такое обратное успешно реализуется.

Взять хотя бы вирусы, передающиеся насекомыми. Но не механически, а размножаясь в них. Энцефалиты передаются клещами. Комары — резервуары и переносчики многих инфекций и т. д. В насекомых и человеке одни и те же вирусы размножаются, а в других клетках человека, значит, не могут выйти за пределы приспособляемости? Да что вирусы, многие одноклеточные эукариоты живут тем, что размножаются в насекомых и человеке (например, малярийный плазмодий). А для них уровень изменчивости (ведь его надо провести синхронно для многих генов) в сотни миллионов раз (если не миллиардов) идет медленнее, чем для вирусов. Ниже это будет проанализировано детальнее. И при таком невероятном разбросе приспособленности (одинаково успешная мультипликация в насекомых и человеке) специфичность оказывается просто фантастической — возбудитель не выходит за рамки своего существования ни на уровне насекомых, ни на уровне человека (т. е. не размножается даже в близких видах), ни на уровне разных

клеток хозяев. При таком фантастическом диапазоне хозяев (насекомое—человек), в котором приспособление успешно произошло, невозможно сдвинуться далее ни на вид и ни на клетку? Что-то здесь не так. Такое в рамках существующих представлений просто не может иметь место. А оно имеет, да еще как строго! Это значит только одно — в наших представлениях существует какой-то очень крупный, важный для понимания всей проблемы пробел. И пока он не будет найден, дальнейший анализ можно делать только «на ощупь», на основе экстраполяции тех темпов и того хода эволюции инфекций, которые сегодня известны. Но этот же анализ показывает, что почему-то может происходить непредвиденный взрыв эпидемии (испанки, гепатит С, СПИД и т. д.). Фактически мы сталкиваемся с тем, что можно назвать «неопределенностью инфекций». И до тех пор, пока она остается, можно ожидать чего угодно. Здесь предсказания невозможны. «Неопределенность инфекций» делает невидимой для человечества очень важный участок их эволюции. Поэтому необходимо выжать максимум информации из известного, для того чтобы понять ход эволюции инфекций на остальных участках ее траектории. Кое-что в данном направлении уже можно сделать. Но такой анализ приводит к очень необычным и очень тревожным выводам. И первой в этом плане является необходимость изменения представлений о «пространстве эволюции». Собственно говоря, до недавнего времени то, что относится к «пространству эволюции», т. е. особенностям темпов ее протекания в различных участках планеты, вообще даже не упоминалось. Были известны очаги инфекции, эндемы и т. д. Само же возникновение инфекций относили к очень далеким доисторическим временам. Когда-то как-то все возникло, значит, а теперь только перемещается из региона в регион. Грипп стал первой инфекцией, показавшей, что это не так. Но общее представление не смогла поколебать даже испанка со своей 50-млн «жатвой». Все сводили к неким флуктуациям (что-то чуть-чуть сдвинулось и все тут). Изменилась антигенная детерминанта, иммунитет настроен на старую, вот и пошла опять эпидемия гриппа. А все остальное как было, так и осталось. Потребовался СПИД, чтобы пробить брешь в представлениях об эволюции вирусов как событий только эпохи динозавров. Ну может быть чуть позже. Вот тогда была эволюция. Всего. И вирусов тоже. А как только появился человек — эволюция на планете прекратилась. Что-то, конечно, вымирало, исчезало, истреблялось. Но нового — ни-ни! И думать нельзя. Только сейчас начали понимать иллюзорность та-

кого подхода. Но инерция продолжает действовать, и развитие представлений о том, что эволюция шла всегда, идет сейчас, будет идти и дальше, происходит небыстро. Тем не менее, в отношении вирусов это уже признается. Признается и то, что имеются конкретные регионы, в которых может формироваться новая инфекция. ВИЧ — в Африке. Новые варианты гриппа, по большей части, — в Азии. Однако ситуация меняется настолько быстро, что надо вводить новые представления. Одно из них заключается в том, что в результате, с одной стороны, ноосферных процессов, а, с другой, — ответа Биосферы сформировались (и начинают очень эффективно функционировать) ярко выраженные полигоны эволюции инфекций, в первую очередь вирусных.

Необходимые условия для формирования «полигона» эволюции инфекций приведены ниже:

Сомкнутость популяции — «тесный контакт людей и их большое количество»;

Максимальная концентрация в одном регионе максимальной номенклатуры патогенов всех видов;

«Компетентность» значительной части популяции (высокая восприимчивость к инфекциям);

Наличие условий, обеспечивающих выход инфекционного агента (еще не имеющего соответствующих высокоэффективных механизмов) из организма старого хозяина (донора) и вход в организм нового хозяина (реципиента).

«Полигоны» — это места, особо благоприятные для максимально быстрой эволюции инфекций (даже с учетом того, что остается непонятной «неопределенность инфекций»). Попробуем сформулировать условия, ускоряющие эволюцию инфекций (пока только в направлении появления и становления новых). Во-первых, надо чтобы в одном месте было сконцентрировано как можно больше самых различных патогенных, непатогенных, условно патогенных вирусов самых разных организмов. Тогда появляется обширное пространство для многих важных событий. Какие-то патогены в силу случайных (или не очень) причин будут исходно готовы (с разной степенью) начать персистировать в человеке. Обилие (и высокая концентрация) инфекционных и неинфекционных начал приводит к повышению вероятности следующего очень важного для эволюции вирусов события — всем формам изменчивости. Среди них рекомбинационная позволяет получить сразу целые блоки (любых размеров) новой информации. И, наконец, надо чтобы объекты, в которых будут эволюционировать

вирусы, находились в достаточном количестве, в тесном контакте (обеспечивающем максимальную передачу) и были «компетентными», т. е. максимально восприимчивыми к еще плохо подготовленным или вообще неподготовленным потенциальным инфекциям.

Все это уже имеется и функционирует. Начнем с последнего. Для того чтобы человек стал «компетентен» к вирусам (как, впрочем, и другим инфекциям тоже), в нем (человеке) должны быть максимально подавлены все системы противодействия (из которых наиболее важной, но далеко не единственной является иммунная система). Решение «компетентности» обеспечено с двух сторон. Ноосфера поддерживает регионы с низким уровнем жизни и очень высоким уровнем загрязнения всех типов, весьма эффективно подавляющим все защитные системы организма (в том числе и иммунную). Биосфера уже созданными пандемиями в первую очередь СПИДа и туберкулеза обеспечивает «компетентность» человека на своем уровне. СПИД — это «Синдром Приобретенного ИммуноДефицита» и ВИЧ способствует его приобретению эффективнее всего, что существовало до того. Иммунная система при СПИДе уничтожается настолько, что в организме больного начинают развиваться вирусы и микроорганизмы, которые ранее не могли этого делать. В 1999 г. в мире было уже 33 млн живущих с ВИЧ/СПИДом и каждый день приносил 17000 новых случаев инфицирования [55]. Поскольку же все идет с ускорением, в 2001 г. число инфицированных и больных перевалило за 55 млн. 90 % их приходится на развивающиеся страны. Так обеспечивается максимальная «компетентность» для всего, что, попадая в организм больного, способно мультиплицировать, как если бы это была культура клеток *in vitro*. Вот только один пример. *Bartonella henselae* идентифицирована как каузальный агент бациллярного ангиоматоза — диссеминированной инфекции, встречающейся только у иммунокомпромиссных больных при болезни «кошачьих царапин». Но у ВИЧ-инфицированных 9,5 % были серопозитивными по IgG антителам к *B. henselae* и входили благодаря этому в группу риска бациллярного пелиозного гепатита, лихорадки с бактериемией, эцефалопатии, эндокардита и т. д. [56]. Но для эффективной эволюции надо еще, чтобы начавшие такой процесс будущие возбудители могли продолжать его, переходя от одного резко ослабленного организма к другому, да еще в массовом порядке. Это, в свою очередь, обеспечивает пандемия туберкулеза. О ней пишут меньше, чем о СПИДе. А зря. Уже к 1998 г. от туберкулеза в мире умирало 2—3 млн

человек ежегодно. Ежегодно регистрировали 7—8 млн случаев новых заболеваний. И все это в очень тесной связи со СПИДом: 15 % больных туберкулезом инфицированы ВИЧ, а у остальных, инфицированных ВИЧ, еще без палочки Коха, риск ее приобретения в 30 раз выше, чем в среднем по популяции [57]. Туберкулез в легочной форме (являющейся доминирующей) открывает «выходные ворота» для любой инфекции, обеспечивая массивные выбросы ее с кашлем вместе с кровью и остатками разрушенных тканей. СПИД широко открывает «входные ворота» инфекций обширными изъязвлениями всех слизистых организма (это в дополнение и как следствие подавления иммунитета). На слизистых полости рта — первых слизистых, с которыми массово сталкивается любой возбудитель, — такие поражения регистрируются у 80 % больных [58].

Так обеспечивается «компетентность» и циркуляция эволюционирующих патогенов. Далее идут возможности изменчивости. Развивающиеся страны, в которых, в основном, сконцентрированы и СПИД, и туберкулез, почти все находятся в тропическом поясе (более того — в зоне влажных тропиков). В этой зоне обилие вирусов и микроорганизмов — максимальное. Поэтому в них рекомбинационные процессы могут потенциально захватывать чуть ли не всю Биосферу. Но ВИЧ, кроме того, интенсифицирует и разнообразит рекомбинацию. А при СПИДе вследствие «задавленности» репарационных процессов и активации перекисных неизбежно должен быть максимализирован мутационный процесс. Такие регионы превратились в мощные «полигоны» эволюции патогенов. И в каждом из них эволюция патогенов идет по-своему. Так, для лучше всего изученного (и непрерывно контролируемого) ВИЧ показано не только общее различие эволюции, что хорошо видно по характеру распространения разных подтипов. Разная (и по скорости, и по спектру) эволюция идет в каждом «полигоне». Например, для субтипов «С» — в Индии и Южной Африке [59]. К сожалению, к «полигонам» эволюции инфекции относится и Украина. Взрыв СПИДа, стремительный рост туберкулеза, экологические катастрофы в сочетании с тем, что страна превратилась в центр миграционных потоков со всех «полигонов» эволюции инфекций мира, сделали ее таким же «полигоном». И над всем этим нависла «неопределенность инфекций».

При анализе проблемы эволюции инфекций неизбежно возникает вопрос — а зачем, собственно говоря, вирусам или микроорганизмам куда-то эволюционировать от того, где или в чем они и так существуют? Какие механизмы должны приводить

их в такое эволюционное движение и куда они должны эволюционировать? Почему и куда? И вообще, как Биосфера может «ответить». Система — она, конечно, система. Но ответ — это что-то осмысленное. Попробуем во всем этом разобраться.

Начнем с «почему». Начало было положено выходом человечества из-под контроля Биосферы. В результате такого выхода стремительно начала расти численность населения. Рост численности выше пределов естественных колебаний уже сам по себе является механизмом, включающим эпидемии. В основе этого механизма лежит сочетание двух следствий роста численности. Первое — это результат повышенной коммуникабельности, позволяющей инфекции (уже предсуществующей) из изолированных случаев переходить на новые организмы, приобретая цепной характер, свойственный эпидемии. Численность падает, сомкнутость популяции исчезает, передача инфекции прекращается, эпидемия затухает. Но так — в Биосфере. Ноосфера же свою численность не уменьшает, а, наоборот, стремительно наращивает.

Второе следствие роста численности в природе — это исчерпание условий существования (пищи, воды, места заселения и т. д.), в результате чего начинаются и быстро нарастают ослабление и истощение организмов такой избыточной численности, а инфекция из латентного, очень ограниченного в своих возможностях, состояния переходит к усиленной мультимпликации. Ноосфера в значительной мере убрала этот фактор. Но, кроме того, для человеческой цивилизации в 20-м веке на это все наложились ее мощные социальные (глобальные и локальные войны, экономические кризисы, техногенные катастрофы и т. д.) и экологические (загрязнения всем мыслимым и немыслимым во всех возможных и невозможных комбинациях) перегрузки. Такая ситуация круто усугублялась и к ней присоединились новые, свойственные только человеческой цивилизации, факторы усиления переноса информации в Биосфере. Информационные каналы существуют столько же, сколько и сама Биосфера. Но их интенсивность, поступление в них большего количества материального носителя информации, а также «входные ворота» для этой информации и ее восприятие реципиентами резко начали увеличиваться. Поступление информации (за счет всех форм ее переноса) усиливается при стрессовых для организмов условиях. Именно они вызывают нестабильность геномов (движение транспозонов, освобождение из клеток ДНК, активация латентных вирусов и т. д.), снижение сопротивляемости организмов (в том числе и систем, блокирующих поступление информации извне и

ограничение той, которая все же поступила). Экологический же прессинг на Биосферу только усиливает и разнообразит такие свойства всех организмов. А далее вследствие их сочетания в локальных местах (регионы, страны, популяции) появляются «полигоны» эволюции инфекций. Они набирают силу, раскручивая маховик эволюционных процессов. Так обстоит дело с ответом на вопрос «почему». Одновременно объясняется и кажущаяся осмысленность термина «ответ».

В самом общем виде (точнее не позволяет «неопределенность инфекций») можно понять и «куда» идет эволюция. При том, что эволюция инфекций идет по всей Биосфере, главным объектом удара является человечество. Это обусловлено тем, что только человечество перестало подчиняться контрольным механизмам Биосферы. Только в нем сохраняются все те условия, которые Биосфера бескомпромиссно ликвидирует выработанными для самоконтроля механизмами. Для Ноосферы характерна сомкнутая численность, в которой контакты для эволюционирующих патогенов по всей планете обеспечиваются коммуникациями, массовым туризмом, глобальным перемещением материальных масс всех видов — от комнатных экзотических животных, до товаров массового потребления. Только человечество благодаря своей численности (и несмотря на всю свою защищенность) является и будет являться в обозримом будущем свободной экологической нишей гигантского масштаба для проникновения, расселения, размножения и эволюции всех реальных и потенциальных патогенов. Инфекционность — качество, необходимое для расселения. Сложнее ответить на вопрос, зачем персистирующему инфекционному агенту нужна патогенность. «Зачем» в смысле, какие механизмы заставляют его перейти от скрытой персистенности к явной патогенности. Один из них лежит на поверхности. Чтобы распространяться в популяции, надо иметь механизмы входа в новый организм и выхода из уже «освоенного». Как показывает опыт инфекций, одним из таких очень эффективных механизмов является острая фаза болезни, сопровождаемая разрушением клеток, тканей, органов, и в результате этого массовое, активное выделение в окружающую среду инфекционного агента: при прямых контактах, через воздух, общие резервуары воды, пищи и т. д. Но имеются и другие, не столь ярко выраженные, но не менее (и даже более) эффективные механизмы. Примером одного из них является ВИЧ. Он готовит «для себя» организм инфицированного, подавляя его иммунитет. Подавив иммунитет, ВИЧ заселяет буквально весь организм. А далее такой неспособный противо-

стоять внешним (даже слабым) и внутренним, до того латентным, инфекциям организм заселяется ими и уже эти инфекции, изъязвляя слизистые, разрушая ткани, обеспечивают выход ВИЧ и в окружающую среду, и через контакты в другие организмы. Что можно ждать еще? Ответ очевиден — повышение эффективности заражения по уже существующим каналам и освоение новых. Новые — это не только прямо через кровь, половые контакты и «грязные» инструменты. Такой вариант был проанализирован и предсказан [60]. И подтверждается (очень осторожно) как «нетипичная передача» в быту [61]. Однако признание того, что ВИЧ может передаваться в быту при обычных контактах, способно вызвать столь мощные социальные потрясения, что его откровенного признания избегают любыми путями. Так, описывая ситуацию со СПИДом в России, отмечают, что в 30—40 % случаев передача вируса остается неизвестной, но все (!) и без конкретно проведенного расследования списывается только и без исключений на лень, консерватизм и безразличие местных властей [62].

По такому пути (подавление иммунитета) идет эволюция почти у всех вирусов, только с очень разной эффективностью. Но сам путь этот настолько селективно выгоден, что в данном направлении можно ожидать эволюцию очень многих инфекций, уже начавших свой путь, а также тех, которые станут на него. В качестве иллюстраций разной продвинутой в этом направлении, кроме уже разобранных выше ВИЧ, можно привести два примера. Цитомегаловирус (ЦМВ) при всем его уже массовом распространении в человеческой популяции, если и дает вспышку, то она тут же гасится иммунной системой. Но если иммунная система ослаблена, ЦМВ развивается с эффективностью, пропорциональной иммунодефициту [63]. У этого вируса способность к повышению иммуносупрессии только начинает развиваться. А вот у другого представителя той же группы — вируса герпеса человека 7-го типа, который распространен повсеместно, способность к подавлению иммунитета уже высокоэффективна [64]. Иммуносупрессия открывает очень широко «входные ворота» также для других инфекций, способствуя и их эволюции. В результате в полном соответствии с печальной логикой такого процесса инфекции являются основной причиной смертности у больных с нарушенным иммунным статусом [65].

Какие еще направления эволюции инфекций можно прогнозировать, кроме в общем-то давно хорошо известного и достаточно изученного (по крайней мере, в плане распространения) подавле-

ния иммунной системы хозяина? Одно из них уже хорошо обозначено, но как направление эволюции пока не воспринимается. Это — создание в организме (который для патогена как уже существующего, так и эволюционирующего является экологической нишей) новой, более благоприятной, чем здоровые ткани и клетки, дополнительной экологической ниши, т. е. ниши в нише. Таковой является злокачественная опухоль. В ней клетки пролиферируют и уже благодаря этому лучше обеспечивают развитие большинства вирусов, чем это происходит в неделящихся клетках. Опухоль изолирует себя от иммунной системы организма, а заодно и существующих в ней патогенов. Опухоль подавляет по мере развития иммунную систему, обеспечивая далее из нее колонизацию теперь уже беззащитных, нормальных тканей и клеток. И многие недавно описанные вирусы идут по такому пути. HCV вызывает очень высокий уровень не только гепатокарцином, но и злокачественных лимфолифферативных заболеваний [66]. Совсем «свежий» GBV-C при весьма неярком патогенезе широко распространен в гепатоклеточной карциноме и т. д. Постепенно все большее признание получает представление о том, что вирусы (не относящиеся к ретровирусам), микоплазмы, бактерии могут быть этиологическими факторами опухолей не только как редкие исключения. Но надо сделать еще один шаг. Признать, что такое свойство селективно выгодно и является одним из направлений эволюции инфекций. И не в эпоху динозавров, а сегодня. Более того. Давление Ноосферы стремительно загоняет на этот путь патогены. Загоняет очевидным механизмом. Препаратов, блокирующих вирусную репродукцию, становится все больше. А уничтожать клетки опухолевые, не трогая нормальные, пока остается голубой мечтой. Вызвав опухоль, вирус перестает быть объектом лечения — опухоль, возникнув, развивается теперь уже без его участия. Лечение переключается на опухоль (становится не до вируса). В результате вирусы, «тихо» вызывающие опухоли, получают преимущество в результате направленности лечения. Эффективность такой эволюции оказывается высокой и, к сожалению, ее прогресс в этом направлении следует ожидать достаточно быстро. Но и это еще не все. Характерной особенностью опухолей является предельно высокая (т. е. еще допускаемая уровнем элиминации) нестабильность генома [67]. Нестабильность генома — своеобразный апофеоз всех форм мутагенеза. Вирусы, персистирующие в таких клетках, также будут подвергаться максимально возможному уровню мутагенеза, что в свою очередь ускорит их эволюцию, в том числе

и как факторов малигнизации. Получается своеобразный эволюционный саморазгон.

Достаточно нетрадиционно просматривается еще одно направление эволюции вирусов. С позиции Дарвиновской эволюции, вирус должен меняться в сторону все большей приспособленности к мультипликации в его экологической нише, т. е. в организме. С этих позиций подавление иммунной системы и организация второй экологической ниши в виде опухоли вполне логичны. Но вирус мультиплицирует не в организме вообще, а в клетках. И для того, чтобы преодолеть внутриклеточную защиту, у вирусов должны существовать действенные системы. Они и существуют в виде продуктов генов, нарушающих (изменяющих, дополняющих и т. д.) клеточные процессы. Но в клетке существует особая, пока еще малоизученная система, получившая название «внутриклеточного иммунитета». Она разнообразна и просто так — изменением одного—двух метаболических циклов, ее не разрушить. И здесь обращает на себя внимание давно и хорошо известное явление — вирусный мутагенез. При его анализе выясняется нечто удивительное. Вирусный мутагенез не просто повышает частоту мутаций, он буквально мутационно взрывает клетку, часто имея для этого специальные функции. Классическим примером в этом отношении является краснуха. Но сегодня уже очевидно, что не менее (а может быть и более) мощными мутагенными свойствами обладают многие вирусы. Более того, оказалось, что мутагенез, обусловливаемый вирусами, может быть тесно связан с канцерогенезом. Так, в частности, ведет себя ВИЧ-1. А мощный мутагенез в клетке определяется функцией специального гена *Vpr* [68]. Но мутагенный потенциал оказывается весьма различным для разных вариантов одного и того же вида. Вирус гриппа не является в целом мощным фактором мутагенеза. Но свойство это сильно различается между разными его вариантами. Например, вирус гриппа A2/НК/68 — ярко выраженный мутаген и тератоген [69]. Но такая гетерогенность и является показателем эволюции. Селективное давление в сторону повышения мутагенности вирусов может обеспечиваться двумя факторами. Первый связан с тем, что мутагенез нарушает любые функции, в том числе и относящиеся к пока еще малоизученным процессам, объединяемых общим термином «внутриклеточный иммунитет». Конечно, процесс мутагенеза случаен. Но чем он сильнее, тем большая вероятность выключения и внутриклеточного иммунитета, который для вирусов должен иметь особое значение. Вирусы мультиплицируют только внутри клетки. И внутриклеточный иммунитет, по

логике его локализации, должен иметь основной задачей блокирование именно вирусов. Кроме того, повышенная мутабельность клетки неизбежно должна вызывать и повышенную мутабельность находящихся в ней вирусных нуклеиновых кислот. Повышенная мутабельность вируса — одна из реально реализуемых возможностей уходить от иммунной системы хозяина. И в признаваемое уже в последние годы возрастание числа заболеваний, которые в той или иной мере имеют наследственный характер [70], вирусный мутагенез вносит и свой вклад. Поэтому увеличение этого вклада и соответственно роста поражений наследственного аппарата человека можно прогнозировать на обозримую перспективу. В этом направлении также существует эволюционный саморазгон.

Реакции на инфекционные угрозы у Ноосферы оказываются такими, которые и должны быть у альтернативной по отношению к Биосфере системы. Внутрибиосферная реакция на внутрибиосферные воздействия у составляющих Биосферы — это адаптация. Она может быть чисто физиологической или в поколениях. Реакция Ноосферы — это изоляция от Биосферы, блокирование ее составляющих, уничтожение того, что проникло. Изоляция непрерывно совершенствуется. Сначала это была чисто механическая изоляция за счет снижения прямых контактов с Биосферным окружением, затем правила гигиены, санитарии, профилактика инфекционных болезней и т. д. После обнаружения в 50-х годах прошлого столетия в полиомиелитной вакцине постороннего, да еще и онкогенного вируса SV 40 [71] началась разработка бессывороточных сред, которые теперь уже почти обязательны в производствах. Резко возросли требования к чистоте пищевых продуктов, гигиеническим мероприятиям и т. п. То, что все же прорывается, блокируют вакцинами, число которых скоро превысит количество инфекционных начал. Развивающегося в организме возбудителя уничтожают лекарственными препаратами, один перечень которых с трудом помещается в объемистых многотомниках. А Биосфера на все это реагирует по биосферному, т. е. чисто приспособительно. По историческим масштабам времени — мгновенно. Эта мгновенная эволюция патогенов (которую упорно называют просто «изменчивостью») удивительно эффективно воспринимает Ноосферные условия существования человека. Так, внутрибольничные инфекции используют для своего проникновения и размножения техническое обеспечение помещений: внутрибольничные пневмонии — механическую вентиляционную систему [72], легионеллы — систему кондиционеров; в последние 30 лет стали очень распространенными



Рис. 7. Трансгенная при помощи кДНК ВИЧ мышь с внешне регистрируемыми проявлениями болезни в возрасте 20 дней (справа) и такая же нетрансгенная (слева) [80]

инфекции среди госпитализированных в отделениях интенсивной терапии и т. д. [73]. В «обычных» ноосферных условиях самым массовым негативным фактором является стресс. Психологический стресс реактивирует вирус простого герпеса [74]. Как результат — социум привел к резкому росту заболеваемости социально значимыми инфекциями [75]. А лекарственные препараты создают мощное селективное давление в сторону все более тесного приближения структур и функций макромолекул патогенов к клеточным макромолекулам. Ибо чем ярче выражено такое приближение, тем труднее создается лекарство, блокирующее патоген и не-токсичное для организма.

Но Ноосфера не была бы Ноосферой, если бы и в области собственных болячек она не поступала бы иначе, чем Биосфера. Ноосферная деятельность основана на разуме. И он начал уже создавать свое, то, что Биосфера сделать пока не смогла. На F-плазмидный репликон поместили полноразмерный геном вируса Эпштейна-Барра. Эта молекулярная химера благодаря F-репликону устойчиво существует в *Escherichia coli* и при последующей передаче в В-клетки человека проявляет все свойства вируса Эпштейна-Барра дикого типа [76]. Ген прионного белка человека, клонированный в составе специально сконструированной рекомбинантной молекулы, эффективно экспрессировал и обеспечивал наработку белков, которые в зависимости от ряда параметров в физиологическом диапазоне приобретали различные α - и β -спиральные формы, перекрывая, таким образом, и нормальный, и патологический диапазон состояния приона [77]. Подобных примеров накопилось много, и нормальная микрофлора человека как носитель всего спектра мыслимых и немыслимых вирусных инфекций

смотрится очень эффектно. А уж как ее успешно реализовать, проблем не составит. Уже сегодня в Интернете существуют 450 электронных страниц, на которых предлагается купля—продажа самых опасных патогенов. Но такое Ноосферное решение в общем-то прямолинейно-примитивное. Имеются и намного более элегантные варианты. Ну, например, получено около десятка линий трансгенных мышей, несущих полноразмерную кДНК вируса гепатита С (который по природе своей, т. е. созданный Биосферой, РНКовый) под клеточным гепатоспецифичным промотором. У одной линии трансгенных мышей в печени выявлялись мРНК и коровый белок HCV [78]. Подобную процедуру проделали с кДНК вируса иммунодефицита человека. И появились мыши, болеющие, ну не СПИДом в чистом виде, но весьма тяжело, с экспрессией генома ВИЧ (рис. 7) и передачей такового в поколениях [79, 80]. Мыши (конечно, не лабораторные), несущие в своем геноме информацию на продукцию вирусов для человека и продуцирующие такие вирусы, выглядят весьма впечатляюще. Но следует помнить, что имеется много еще куда более впечатляющего — птицы, насекомые и вообще все, что угодно. Законы Ноосферы пока не начали даже пытаться понять. И внутри нее, для ее развития не только на основе человека, вполне возможно, будет создаваться как движущая сила эволюции Ноосферы что-то очень и очень необычное по сегодняшним меркам. Например, исчерпывающий набор всего, призванного уничтожить *Homo sapiens*.

Но все это — прогнозируемые ответы Биосферы на уровне классических представлений о вирусах как инфекционных началах. В полном же виде ответ будет включать также реализацию информационных каналов и всего переноса по ним генетического материала, в котором вирусы задействованы, хотя всего лишь как одна из составляющих, зато очень эффективная. Что же можно прогнозировать в этом направлении? На этот вопрос автор попытается ответить в следующей части обзора.

V. A. Kordyum

Viruses evolution — an attempt of non-linear prognosis

Summary

The non-traditional ideas about the possible evolution of the infections (mainly, viral), and its mechanisms are discussed and analysed in the review. The formation of Noosphere as a self-sufficient system, alternative to Biosphere caused the explosive (as for the scope and the rate) viral evolution. The discrepancy between the rate of viral variability and the rise of new infections is noted which suggests the «indefiniton of infections». The acceleration and direction of the evolution of the infections (mainly, viral) a forecasted. The condition about the «ranges» of the infections' evolution is proved and the criteria for such «ranges» are for-

mulated. The beginning of pure Noosphere contribution into the evolution of the infections is noted.

В. А. Кордюм

Еволюція вірусів — спроба нелінійного прогнозу

Резюме

В огляді розглянуто нетрадиційні уявлення щодо можливої еволюції інфекцій (в основному вірусних) та аналізуються її механізми. Становлення Ноосфери як самодостатньої системи, альтернативної Біосфери, спричинило вибухоподібну (за своїми масштабами і темпами) еволюцію вірусів. Відмічено невідповідність зміни вірусів і появи нових інфекцій, на основі чого вводиться поняття про «невизначеність інфекцій». Прогнозується пришвидчення еволюції інфекцій (переважно вірусних) і її спрямованість. Обґрунтовується положення стосовно «полігонів» еволюції інфекцій та формулюються їхні характеристики. Констатується початок саме Ноосферного внеску в еволюцію інфекцій.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Кордюм В. О концепции вирусы и их месте в биосфере // Биополимеры и клетка.—2000.—16, № 2.—С. 87—98.
2. Kistemann T., Exner M. Bedrohung durch Infektionskrankheiten? // Dtsch. Arztebl.—2000.—97, N 5.—S. 197—201.
3. Kellam P. Molecular identification of novel viruses // Trends Microbiol.—1998.—6, N 4.—P. 160—166.
4. Micoud M. Histoire des hépatites au cours du XX^e siècle // Med. et malad. infec.—2000.—30, Suppl. 1.—P. 5—7.
5. Stauber R. Epidemiologie und Übertragungswege der Hepatitis C // Wien. Med. Wochenschr.—2000.—150, N 23—24.—S. 460—462.
6. Laurent A. Hépatite C: l'épidémie silencieuse traquée // Usine nouv.—1999.—Hors Ser.—S. 34—35.
7. Shedding light on the shadow epidemic // Harvard Health Lett.—1999.—24, N 9.—P. 1—3.
8. Heisen A., Fomsgaard A. Hepatitis G-virus eller Gb virus-C // Ugeskr. Laeger.—1999.—161, N 18.—S. 2653—2656.
9. Kao J.-H., Chen W., Hsiang S.-C., Chen P.-J., Lai M.-Y., Chen D.-S. Prevalence and implication of TT virus infection: Minimal role in patients with non-A-E hepatitis in Taiwan // J. Med. Virol.—1999.—59, N 3.—P. 307—312.
10. Huang Y.-H., Wu J.-C., Lin C.-C., Sheng W.-Y., Lee P. C., Wang Y.-J., Chang F.-Y., Lee S.-D. Prevalence and risk factor analysis of TTV infection in prostitutes // J. Med. Virol.—2000.—60, N 4.—P. 393—395.
11. Menz A. M., Eggers H. J. Die neuen herpesviren HHV6, HHV7, HHV8 und ihre Krankheitsbilder // H + G.—1998.—73, N 4.—S. 200—206.
12. Пат. США 5858374, МПК6 А61К 39/21, А61К 39/12//N 484944. Purified AIDS-associated virus // J. A. Lavy: University of California // Заявл. 07.06.95; Оpubл. 12.01.99; НПК 424/208.1.
13. Georges A. J., Baize S., Leroy E. M., Geogrges-Courbot M. C. Virus Ebola: L'essentiel pour le praticien // Med. trop.—1998.—58, N 2.—P. 177—186.
14. Yamashita T., Sakae K., Tsuzuki H., Suzuki Y., Ishikawa N., Takeda N., Miyamura T., Yamazaki S. Complete nucleotide sequence and genetic organization of aichi virus, a distinct member of the Picornaviridae associated with acute gastroenteritis in humans // J. Virol.—1998.—72, N 10.—P. 8408—8412.
15. Chua K. B., Goh K. J., Wong K. T., Kamarulzaman A., Tan P., Seow K., Ksiazek T. G., Zaki S. R., Paul G., Lam S. K., Tan C. T. Fetal encephalitis due to Nipah virus among pig-farmers in Malaysia // Lancet.—1999.—354, N 9186.—P. 1257—1259.
16. Gibbs W. Wayt. Trailing a virus // Sci. Amer.—1999.—281, N 2.—С. 65—71.
17. Quinet B. Les hypotheses etiologiques non toxiques de la maladie de Kawasaki: Pap. «Kawasaki Disease» 13th Symp. Infect. Pediat. Pathol. (Marseille, May 10, 1996) // Med. et malad. infec.—1998.—28, N 7.—Spec.—P. 560—563.
18. Griffin G., Krishna S. Infectious diseases // J. Roy. Coll. Phys. London.—1998.—32, N 4.—P. 306—309.
19. Кордюм В. Эволюция и биосфера.—Киев: Наук. думка, 1982.—264 с.
20. Anderson I. Is it too late to halt the world's amphibian plagues? // New Sci.—1998.—159, N 2144.—P. 21.
21. Guillaume M. Le tueur de corail identifié // Biofutur.—1998.—N 179.—P. 6.
22. Balter M. Virus from 1959 sample marks early of HIV // Science.—1998.—279, N 5352.—P. 801.
23. Christensen D. AIDS virus jumped from chimps // Sci. News.—1999.—155, N 6.—P. 84.
24. Gao F., Bailes E., Robertson D. L., Chen Y., Rodenburg C. M., Michael S. F., Cummins L. B., Arthur L. O., Peeters M., Shaw G. M. Origin of HIV-1 in the chimpanzee Pan troglodytes // Nature.—1999.—397, N 6718.—P. 436—441.
25. Korber R. T., Sharp P. M., Ho D. D. Dating the origin of HIV-1 subtypes // Nature.—1999.—400, N 6742.—P. 325—326.
26. Blasutti F. Sida: Echec de la cooperation? // J. SIDA (savoir, inf., debat., anal).—1999.—N 115.—P. 26—29.
27. Savey M. L'encephalopathie bovine spongiforme en Europe et en France. De la maladie animale au risque en sante publique // Rev. Palais decouv.—1998.—27, N 263.—P. 25—34.
28. Gavaghan H. ESB: Accueil mitigé de la levée de l'embargo // Biofutur.—1999.—N 192.—P. 9.
29. Dormont D. Le nouveau variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob // Eurosurveillance.—2000.—5, N 9.—P. 95—97.
30. Fuzi M. Is the pathogen of prion disease a microbial protein? // Med. Hypoth.—1999.—53, N 2.—P. 91—102.
31. Пат. США 6033858, МПК7 С12Q 1/68// N 09/050585. Detection of transmissible spongiform encephalopathies / F. O. Bastian // Заявл. 30.03.98; Оpubл. 07.03.00; НПК 435/6.
32. Brown P., Rau E. H., Johnson B. K., Bacote A. E., Gibbs C. J., Carleton G. D. New studies on the heat resistance of hamster-adapted a srepie agent: Threshold survival after ashing at 600 °C suggests an inorganic template of replication // Proc. Nat. Acad. Sci. USA.—2000.—97, N 7.—P. 3418—3421.
33. Inchauspe G. Responses et mecanismes immunitaires lies aux infections par le virus de l'hépatite C // Med. et malad. infec.—2000.—30, Suppl. 1.—P. 21—26.
34. Zhelezova G. Z., Karaivanova L. A. GB virus C/hepatitis G virus — is it a novel human' hepatitis' virus? // Clin. Microbiol. and Infec.—1998.—4, N 12.—P. 677—681.
35. Okamoto H., Kato N., Iizuka H., Tsuda F., Miyakawa Y., Mayumi M. Distinct genotypes of a nonenveloped DNA virus associated with posttransfusion non-A to G hepatitis (TT virus) in plasma and peripheral blood mononuclear cells // J. Med. Virol.—1999.—57, N 3.—P. 252—258.
36. Altschuler E. L. Is JC polyoma virus the cause of ulcerative colitis and multiple sclerosis? // Med. Hypoth.—2000.—55, N 4.—P. 335—336.
37. HIV joints the superbug set // New Sci.—1998.—159, N 2141.—P. 24.
38. Megroni M., Buc H. Copychoice recombination by reverse transcriptase: Reshuffling of genetic markers mediated by RNA

- chaperones // Proc. Nat. Acad. Sci. USA.—2000.—97, N 12.—P. 6385—6390.
39. *McCutchan F. E., Carr J. K., Bajani M., Sanders-Buell E., Harry T. O., Stoeckli T. C., Robbins K. E., Gashau W., Nasidi A., Janssens W., Kalish M. L.* Subtype G and multiple forms of A/G intersubtype recombinant human immunodeficiency virus type 1 in Nigeria // *Virology*.—1999.—254, N 2.—P. 226—234.
 40. *Peeters M.* Recombinant HIV sequences: Their role in the global epidemic // *HIV Mol. Immunol.* / Eds B. T. M. Korber et al.—Los Alamos, 2000.—P. 39—54.
 41. *Worobey M., Holmes E. C.* Evolutionary aspects of recombination in RNA viruses // *J. Gen. Virol.*—1999.—80, N 10.—P. 2535—2543.
 42. *Herrewegh A. A. P. M., Smeenk I., Horzinek M. C., Rottier P. J. M., de Groot R. J.* Feline coronavirus type II strains 79-1683 and 78-1146 originate from a double recombination between feline coronavirus type I and canine coronavirus // *J. Virol.*—1998.—72, N 5.—P. 4508—4514.
 43. *Sanchez A., Trappier S. G., Stroher U., Nichol S. T., Bowen M. D., Feldmann H.* Variation in the glycoprotein and VP53 genes of Marburg virus strains // *Virology*.—1998.—240, N 1.—P. 138—146.
 44. *Wyatt C. A., Andrus L., Brotman B., Huang F., Lee D.-H., Prince A. M.* Immunity in chimpanzees chronically infected with hepatitis C virus: Role of minor quasispecies in reinfection // *J. Virol.*—1998.—72, N 3.—P. 1725—1730.
 45. *Gimenez-Barcons M., Ibanez A., Tajahuerce A., Sanchez-Tapias J.-M., Rodes J., Martinez M.-A., Saiz J.-C.* Genetic evolution of hepatitis G virus in chronically infected individual patients // *J. Gen. Virol.*—1998.—79, N 11.—P. 2623—2629.
 46. *Zuniga J., Vargas-Alarcon G., Salgado N., Flores C., Martinez-Tripp S., Miranda A., Balbuena A., Osnaya N., Juarez F., Granados J., Reyes-Teran G.* Los factores geneticos determinantes de la resistencia a la infeccion por VIH y del control de la progression al SIDA: Implicaciones sobre la patogenesis y las estrategias terapeuticas para la erradicacion del VIH. Una revision // *Rev. invest. clin.*—2000.—52, N 3.—P. 234—295.
 47. *Lusso P., Veronese F. M., Ensali B., Franchini G., Jemma C., de Rocco S. E., Kayanaraman V. S., Gallo R. C.* Expanded HIV-1 cellular tropism by phenotypic mixing with murine endogenous retroviruses // *Science*.—1990.—247.—P. 848—851.
 48. *Caidan S.* A new containment level 4 facility for 1918 influenza virus work: Abstr. Congr. of the Inst. of Biomed. Sci. (IBMS) (Birmingham, 1999) // *Brit. J. Biomed. Sci.*—2000.—57, N 1.—P. 100.
 49. *Reid A. H., Fanning T. G., Janczewski T. A., Taubenberger J. K.* Characterization of the 1918 «Spanish» influenza virus neuraminidase gene // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*.—2000.—97, N 12.—P. 6785—6790.
 50. *Goto H., Kawaoka Y.* A novel mechanism for the acquisition of virulence by a human influenza A virus // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*.—1998.—95, N 17.—P. 10224—10228.
 51. *Barclay W. S.* Influenza A H5N1: The Hong Kong outbreak: Abstr. Congr. of the Inst. of Biomed. Sci. (IBMS) (Birmingham, 1999) // *Brit. J. Biomed. Sci.*—2000.—57, N 1.—P. 99.
 52. *Dhumeaux D.* Acquis et perspectives — hépatites virales // *Med. et chir. dig.*—1997.—25, N 8.—P. 343—344.
 53. *Yuasa R., Takahashi K., Vu D. B., Binh N. H., Morishita T., Sato K., Yamamoto N., Isomura S., Yoshioka K., Ishikawa T.* Properties of hepatitis B virus genome recovered from Vietnamese patients with fulminant hepatitis in comparison with those of acute hepatitis // *J. Med. Virol.*—2000.—61, N 1.—P. 23—28.
 54. *Escarmis C., Davila M., Domingo E.* Multiple molecular pathways for fitness recovery of an RNA virus debilitated by operation of Muller's ratchet // *J. Mol. Biol.*—1999.—285, N 2.—P. 495—505.
 55. *Johnston M.* Preventing the plague // *Chem. Brit.*—1999.—35, N 6.—P. 36—40.
 56. *Tsukahara M., Tsuneoka H., Goto M., Iwamoto A.* Sero-prevalence of Bartonella henselae among HIV-1 infected patients in Japan // *J. Jap. Assoc. Infec. Dis.*—1999.—73, N 12.—P. 1241—1242.
 57. *Piesen Y.* Tuberculose dans le monde; Donnees epidemiologiques // *Concours med.*—1998.—120, N 23.—P. 1634.
 58. *Данилевский Н. Ф., Борисенко А. В., Несин А. Ф., Рахний Ж. И.* Проявления СПИД на слизистой оболочке полости рта // *Журн. практ. лікаря*.—1999.—№ 1.—С. 8—10.
 59. *Novitsky V. A., Montano M. A., McLane M. F., Renjifo B., Vannberg F., Foley B. T., Ndung'u T., Rahman M., Makhema M. J., Marlink R., Essex M.* Molecular cloning and phylogenetic analysis of human immunodeficiency virus type 1 subtype C: A set of 23 full-length clones from Botswana // *J. Virol.*—1999.—73, N 5.—P. 4427—4432.
 60. *Кордюм В. А.* Особенности распространения ВИЧ-инфекции в Украине и предпосылки для нового витка эволюции этнологического фактора СПИДа // *Биополимеры и клетка*.—1999.—15, № 3.—С. 179—194.
 61. *Belec L., Mohamed A. S., Muller-Trutwin M. C., Gilquin J., Gutmann L., Safar M., Barre-Sinoussi F., Kazatchkine M. D.* Genetically related human immunodeficiency virus type 1 in three adults of a family with no identified risk factor for intrafamilial transmission // *J. Virol.*—1998.—72, N 7.—P. 5831—5839.
 62. *Polomeni P.* Usages de drogues: Sombre Europe de l'Est: 12e Congr. Int. SIDA «Reduire ecart» (Geneve, 28 juin—3 juill., 1998) // *J. SIDA (savoir, inf., debat., anal.)*.—1998.—Num. special.—P. 56—57.
 63. *Sebti A., Kiehn T. E., Stiles J. J., Sepkowitz K. S.* Invasive CMV in cancer patients without previously established risk factors: A 3-year retrospective study as MSKCC: Abstr. Annu. IDSA Meet // *Clin. Infec. Dis.*—1999.—29, N 4.—P. 1081.
 64. *Тимофеев И. В., Перминова Н. Г., Палецкая Т. Ф.* Вирус герпеса 7-го типа — новый представитель герпесвирусов человека // *Биотехнология*.—1999.—№ 1.—С. 44—47.
 65. *Risi G. F., Tomascek V.* Prevention of infection in the immunocompromised host // *Amer. J. Infec. Contr.*—1998.—26.—P. 594—604.
 66. *Игнатова Т. М., Апросина З. Г., Серов В. В., Мухин Н. А., Крель П. Е., Семенкова Е. Н., Попова И. В., Танащук Е. Л.* Внепеченочные проявления хронического гепатита С // *Терапевт. Архив*.—1998.—70, № 11.—С. 9—16.
 67. *Кордюм В.* Опухоль — как она видится сегодня с позиций молекулярной генетики // *Биополимеры и клетка*.—2001.—17, № 2.—С. 109—139.
 68. *Minemoto Y., Shimura M., Ishizaka Y., Masamune Y., Yamashita K.* Multiple centrosome formation induced by the expression of Vpr gene of human immunodeficiency virus // *Biochem. and Biophys. Res. Commun.*—1999.—258, N 2.—P. 379—384.
 69. *Lakshmi A. N. V., Ramana M. V., Vijayashree B., Ahuja Y. R., Sharma G.* Detection of influenza virus induced DNA damage by Comet assay // *Mutat. Res. Genet., Toxicol. and Environ. Mutagen.*—1999.—442, N 1.—P. 53—58.
 70. *Wadman M.* US urged to monitor some genetic tests // *Nature*.—1997.—385, N 6616.—P. 477.
 71. *Rizzo P., Di Resta I., Powers A., Ratner H., Carbone M.*

- Unique strains of SV 40 in commercial poliovaccines form 1955 not readily identifiable with current testing for SV 40 infection // *Cancer Res.*—1999.—59, N 24.—P. 6103—6108.
72. Katti M. K., Sathyajith V. K., Shanmugham J. Emergence of multiresistant bacterial pathogens — isolated from endotracheal aspirates // *J. Commun. Diseases.*—1999.—31, N 1.—P. 57—59.
73. Karchmer A. W. Nosocomial bloodstream infections: Organisms, risk factors, and implications // *Clin. Infec. Diseases.*—2000.—31, Suppl. 4.—P. 139—143.
74. Padgett D. A., Sheridan J. F., Dorne J., Berntson G. G., Candelora J., Glaser R. Social stress and the reactivation of latent herpes simplex virus type 1 // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*—1998.—95, N 12.—P. 7231—7235.
75. Беллева Т. В. Роль инфекций в патологии человека // Учен. записки СПбГМУ.—2000.—7, № 1.—С. 7—10.
76. Delectuse H.-J., Hilsendegen T., Pich D., Zeidler R., Hammerschmidt W. Propagation and recovery of intact, infectious Epstein-Barr virus from prokaryotic to human cells // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*—1998.—95, N 14.—P. 8245—8250.
77. Jackson G. S., Hill A. F., Joseph C., Hosszu L., Power A., Walther J. P., Clarke A. R., Collinge J. Multiple folding pathways for heterologously expressed human prion protein // *Biochim. et biophys. acta (Protein Struct. and Mol. Enzymol.)*—1999.—1431, N 1.—P. 1—13.
78. Matsuda J.-I., Suzuki M., Nozaki C., Shinya N., Tashiro K., Mizuno K., Uchinuno Y., Yamamura K.-I. Transgenic mouse expressing a full-length hepatitis C virus cDNA // *Jpn. J. Cancer Res.*—1998.—89, N 2.—P. 150—158.
79. Leonard J. M., Abramszk J. W., Pezen D. S., Rutledge R., Belcher J. H., Frances H., Shearer G., Samperth L., Fravis W., Fredrickson T., Notkins A. S., Martin M. A. Development of disease and virus recovery in transgenic mice containing HIV proviral DNA // *Science.*—1988.—243.—P. 1665—1670.
80. Hanna Z., Kay D. G., Cool M., Jothy S., Rebai N., Jolicoeur P. Transgenic mice expressing human immunodeficiency virus type 1 in immune cells develop a severe AIDS-like disease // *J. Virol.*—1998.—72, N 1.—P. 121—132.

УДК 577.1

Надійшла до редакції 28.12.2000