

В. КОРДЮМ

ЕВОЛЮЦІЯ ВІРУСІВ

Спроба нелінійного прогнозу

Історично усталене поняття «віруси» навіть сьогодні найчастіше пов'язують з інфекційними процесами, які в основі своїй реально чи потенційно патологічні. Однак традиційне уявлення, ніби єдиною властивістю вірусів є здатність викликати хвороби, в останні два десятиліття стрімко розвивається наростаючою лавиною експериментального матеріалу. І те, що тепер називають вірусами, дедалі менше відповідає первісному тлумаченню цього поняття. Звідси — необхідність визначити справжнє місце і роль вірусів у природі.

Поступово вимальовується фактична суть вірусів як одного з провідних механізмів, які забезпечують рух інформаційних потоків у біосфері. А в одному із своїх крайніх виявів — як інфекційне, патологічне начало — віруси є складовою іншого ключового процесу у біосфері — контролю чисельності популяцій. Саме їхня здатність викликати епідемії скрізь і завжди підкреслюється. Однак на те, що це один із контрольних механізмів біосфери, який забезпечує поряд з іншими контрольними механізмами її стабільність, здебільшого чомусь не зважають.

Не береться до уваги також інша функція вірусів як складової частини живого світу — підтримання «життєвого тону» еволюції. Ця функція виявляється у тому, що особини, популяції, види, які з огляду на ті чи інші причини почали втрачати резерви життєздатності (тобто певну її надлишковість), хворіють і гинуть. Саме завдяки вірусам за тривалих стабільних умов, які часто існували на Землі в минулому, живе (загалом) не виродилося внаслідок мутаційного «з'їдання» резервів функцій. І за різкої зміни зовнішніх умов воно може витримати навіть їхні крайні значення.

Таким чином, віруси забезпечують збереження надлишковості функцій, які без них у тривало стабільних умовах приборав би відбір дарвінівської еволюції з огляду на їх очевидну надмірність.

Таку роль виконували віруси протягом усього часу існування життя на Землі. Вони були основною складовою інформаційних потоків у біосфері, визначаючи її єдність та еволюцію, одним з контрольних механізмів чисельності популяцій, механізмом збереження функціональної надлишковості навіть протягом глобального чи локально тривалого (за еволюційними мірками) періоду стабільних умов існування на Землі.

І якщо підсумувати це все, то роль вірусів — строго еволюційна (рис. 1). Але її специфіка полягає в тому, що віруси є суто внутрішнім механізмом, який забезпечує стабільність й еволюцію біосфери. На відміну від інших її складових, віруси прямо не взаємодіють із неживою матерією.



Рис. 1. Місце і роль вірусів у біосфері

З останньої чверті XIX століття на планеті Земля стрибкоподібно результувалися зміни, які, хоч і накопичувалися дуже повільно протягом тривалого часу, але приблизно півтораєста років тому почали стрімко розвиватися. Відбулися зрушення, суть яких полягає у тому, що, пройшовши миттєво (за еволюційними мірками) підготовчу стадію, з'явилася нова, альтернативна біосфері, незалежна і самодостатня система — ноосфера. Її поява стала результатом того, що людство розірвало контрольні механізми з боку біосфери. Існування будь-якої системи можливе лише за наявності механізмів, котрі, з одного боку, підтримують саме існування, а з другого — забезпечують внутрішню стійкість, тобто самоконтроль за власними процесами, який не допускає їхнього виходу за певні рамки, що могло б призвести до руйнування самої системи.

Принцип існування системи ґрунтується на здатності живого до мультиплікації та мінливості — спадкової (у поколіннях) і фенотипічної (у рамках уже існуючих індивідуумів). Внутрішня ж стійкість базується на системі контролю за складовими біосфери: видами, популяціями, угрупованнями. В основі біосфери як системи лежить різноманітність її складових. Ця різноманітність надає стійкості системі, забезпечуючи виживання певній її частині за будь-яких локальних, всепланетарних і навіть почасти космічних процесів (спалахи на Сонці, космічні зливи елементарних частинок надвисокої енергії та ін.). Але для збереження різноманітності не можна дозволити одному виду (популяції, клону тощо) розвинутися настільки, щоб почати витіснити (з'їдати, затінити, топтати, труїти) всі інші види.

Для біосфери як системи не має значення, які види, популяції, особини входять до її складу. Треба лише, щоб вони існували в достатній кількості, різноманітності та у певних рамках рівноваги. Кількість і різноманітність визначаються принципом матричного синтезу інформаційної основи живого (при цьому неминучі порушення, які спричиняють різноманітність) і надлишковістю мультиплікації (завдяки чому за неминучих порушень матриць буде така їх кількість, щоб залишалися і ті, які виявляються незмінними і забезпечать існування їхніх носіїв). Цей механізм запобігає деградації біосфери. А для підтримання рамок рівноваги існують біосферні механізми підтримання чисельності (обмеження простору, придатного для заселення кожним видом, обмеження їжі, наявність видів-конкурентів і видів-вимищувачів, паразитів, хвороб та ін.).

Людство розірвало всі ці контрольні механізми. І ноосфера прискорено почала робити саме те, чому покликані були запобігати розірвані механізми, а саме — з'їдати, затінити, витоптувати, труїти, нищити біосферу. Практично всі складові останньої уже на момент появи ноосфери перетворилися, таким чином, на альтернативу їй. Автоматично біосфера як самодостатня система мала протистояти ноосфері.

Поява чогось якісно нового завжди супроводжується хоча б короткою нестационарною фазою стану, коли діє принцип «доки все стихне». Тому «з'ясування стосунків» між двома

альтернативними системами деякий час залишатиметься нестационарним — з одночасними різноспрямованими, швидкоплинними, нестійкими процесами. Але в усьому цьому є ще одна ускладнююча обставина: почавши своє існування як ноосферне (тобто таке, що визначається діями передусім розуму, а не біології), порушивши контрольні механізми з боку біосфери, єдиний поки що представник ноосфери є, однак, за своєю природою істотою біологічною. І від контролю з боку біосфери його відмежовує не принципова відмінність від решти видів (тобто не якийсь особливий стан, структура, склад, не підвладні їй за своєю природою), а лише ті численні, штучно створені надбудови ноосфери, які перешкоджають «дотягтися» контрольним механізмом біосфери до виду, що вийшов з-під контролю, і знищити його надлишковість, повернувши до незагрозливого, більш рівноважного стану (чи прибрати цей вид взагалі).

Отже, склалася ситуація, за якої один із видів, раніше цілком контрольований, створив систему захисту від контрольних механізмів біосфери і взявся руйнувати її як систему. За півтора мільярда років еволюції в міру ускладнення і вдосконалення живого контрольні механізми біосфери також удосконалювалися. Причому механізм удосконалення механізмів контролю добре відшліфований. Тому було б просто неймовірним, якби біосфера не почала нейтралізувати збурюючий фактор. Але сьогодні порівняно з минулими півтора мільярдами років таке «з'ясування стосунків» ноосфери з біосферою не просто динамічне, воно вибухоподібне.

Раніше зовнішні збурюючі фактори і, відповідно, реакція на них реалізовувалися протягом геологічних епох. Нині ж ці процеси визначаються швидкістю реалізації можливостей розуму. Вперше склалися умови, коли, з огляду на часові параметри, відповідь біосфери на збурюючий вплив ноосфери повною мірою можуть реалізувати лише віруси та мікроорганізми. Це пояснюється тим, що фізіологічні можливості відповіді на зовнішні фактори у живого доволі обмежені. А ноосфера і всі зумовлені нею руйнівні процеси тепер уже є зовнішніми стосовно біосфери. Звичайно, фізіологічна відповідь реалізується живим повною мірою. Але її недостатньо, щоб вистояти.

За півтора мільярда років, які минули від моменту появи життя на Землі, «крутих» подій для біосфери траплялося чимало. Іноді вимирала більшість існуючих на час такої події видів. Однак відповідь на це завжди реалізовувалася лише еволюційно, тобто шляхом формування генетично змінених поколінь. Але тоді й події розвивалися такими темпами, що був час для реалізації відповіді. Тепер же часу немає.

Виклик ноосфери за своїми часовими масштабами відносно масштабів еволюції блискавичний. Зреагувати на нього еволюційно може лише те, що мультиплікує і генетично змінюється набагато швидше, ніж вибухоподібний виклик ноосфери. З усіх складових біосфери таку властивість мають лише віруси та мікроорганізми. У них є відшліфовані механізми блискавичної і масової мінливості з дуже хорошим її надлишковим резервуванням. Оскільки нічого іншого в арсеналі можливостей біосфери немає, саме віруси і мікроорганізми будуть на вістрі відповіді. І не тільки самі вони, ізольовано від усього живого. Вони вже включились у вибухоподібну еволюцію і втягують у неї все інше. Пусковим же механізмом і фактором селекції, який визначить еволюційне спрямування відповіді біосфери, є ноосфера — суперечлива, різноспрямована, нестационарна.

То як же розвиваються події і в яких напрямках можна очікувати розгортання фронтів відповіді?

З 1973 по 1999 р. описано 30 нових інфекцій та їхніх збудників [1], близько 20 нових людських вірусів [2]. Їх кількість досить переконлива. Питання лише в тому, нові це віруси (тобто такі, яких не було раніше взагалі), чи просто ті, котрі вийшли з ендемів. Це принципове питання, на яке далеко не завжди можна відповісти однозначно. В деяких випадках, можливо, вірус давно існував, але просто не був ідентифікований. І таких прикладів можна навести чимало.

Водночас еволюція вірусів продовжує прискорюватися і, зрештою, реалізується просто на очах. З кінця 1998 р. почали надходити перші повідомлення про випадки тяжкого вірусного енцефаліту в Малайзії серед фермерів та вирощуваних ними свиней, який розповсюдився (а може, незалежно виник) і в 1999 р. був виявлений уже в інших регіонах Азії, спричиняючи смертність майже у 50% випадків [3]. Приблизно у той же час зафіксовано спалахи інфекційного енцефаліту в Австралії з дуже високою смертністю, яка сягала у деяких групах населення 90% [4]. В обох випадках збудниками виявилися нові, не відомі раніше представники параміксовірусів.

Але навіть сучасний методичний арсенал не завжди дає змогу ідентифікувати збудника. Так, хвороба Кавасакі як нозологічна одиниця була ідентифікована у 1967 р., проте її етіологія не відома і понині, з'ясована лише інфекційна природа. Що ж до збудника, то всі можливі «кандидати» на цю роль (останніми були ретровіруси) не підтвердилися [5]. А тут ще різко активізувалися старі, відомі, але такі, що доти ніколи не виходили за межі ендемів, раніше малозначимі інфекції. І наприкінці 80-х років з'явилося поняття емерджентних вірусних хвороб, які у 90-і перетворилися на головну проблему охорони здоров'я [6].

Принципово важливо те, що вибухова еволюція патогенів охопила всю біосферу. Це дуже суттєво з двох причин.

Перша пов'язана з особливостями еволюції: вона йде всіма напрямками, але реалізується лише там, де для неї відкривається вільна ніша. Тому, якщо справді стався вибух в еволюції інфекцій, то поширитися він має на все. Але скрізь діють контрольні механізми біосфери. Вони працюватимуть на підтримання рівноваги, і якщо інфекції порушують її, то й проти інфекцій. А у ноосфері біосферні контрольні механізми вже не діють. Вона для інфекцій — відкрита ніша. На неї (оскільки тут немає, як у біосфері, контрольних механізмів) і поширюватиметься (по висхідній) основний еволюційний вибух інфекцій.

Друга причина полягає у тому, що, хоча контрольні механізми біосфери і гаситимуть у ній еволюційний вибух інфекцій, не допускаючи до загальнобіосферного масштабу, але їх рівень усе-таки зростатиме (і вже зростає). А це призведе до різкого посилення інформаційних потоків, які є одним з основних еволюційних механізмів [7, 8], і підвищать можливість біосфери протистояти ноосфері, зокрема щодо еволюції інфекцій. І справді, у біосфері почалися «раптом» зовсім незвичні для неї спалахи епідемій. Іридовіруси, хитридієві гриби, бактерії та інші мікроорганізми несподівано почали масово вражати амфібій, спричиняючи не відомий раніше синдром хворої водойми. Перед спеціалістами постало запитання: чому сьогодні з'явилася загроза інфекційних хвороб для групи тварин, вік яких — чверть мільярда років [9]? У червні 1995 р. раптово виникла масова епідемія, що вразила коралові рифи Флориди (а вік коралів ще поважніший, аніж амфібій). Збудником виявилася нова бактерія з групи, яка ще ніколи не зараховувалася навіть до потенційних патогенів, а саме — з групи протеобактерій. Вона почала руйнувати корали з неймовірною швидкістю — 2 см за добу [10].

Отже, вибухову еволюцію інфекцій можна визнавати чи не визнавати, але, як свідчить реальність, вона почалася, і її темпи стрімко наростають. Які ж механізми, рушійні сили і напрями цього процесу? Вони виявляються дуже несподіваними, якщо їх розглядати з традиційного погляду. Краще від інших вивчено вірус імунодефіциту людини і спричинюваний ним СНІД.

Симптоми СНІДу, виявлені в середовищі гомосексуалістів наприкінці 70-х років, привернули до себе увагу як ознаки появи нового захворювання. Однак про епідемію тоді не йшлося. Та на початку 80-х років, коли вже вдалося ідентифікувати етіологічний фактор СНІДу, хвороба набула масштабів, характерних для початку епідемії. Що сталося далі, добре відомо: всі континенти і країни охопила пандемія, яку не спроможні не те що ліквідувати, а хоча б просто сповільнити об'єднані зусилля всіх країн світу. Простежимо, що було до цього.

Перша людина, смерть якої задокументовано як смерть від СНІДу, померла з класичними симптомами цієї хвороби у 1959 р. Симптоми були настільки нелогічними для медицини, що частину органів зберегли. Це дало можливість через 30 років виділити і вивчити вірус ВІЛ, яким був уражений померлий. Вірус отримав спеціальне позначення ZR 59. У 1986 р. були опубліковані результати аналізу одного зі зразків крові, взятого у мешканця Африки у 1959 р. і збереженого дотепер. У ньому також виявили фрагменти ВІЛ. Нарешті, в 1998 р., після цілеспрямованих пошуків виділені і секвеновані фрагменти геному ВІЛ із зразка крові 1959 р., взятої тоді у людини, яка мешкає тепер у Кіншасі [11]. На підставі філогенетичного аналізу зроблено висновок про те, що вірус ВІЛ-1 походить від вірусу імунодефіциту мавп, який став джерелом принаймні трьох незалежних і практично одночасних інтродукцій у людську популяцію в інтервалі між 1940 і 1950 роками, давши початок підтипам ВІЛ В, D, F і, можливо, М [12—14]. Оскільки ізолятів тих перших ВІЛ зразка 40-х років не збереглося, існуючі можна порівняти зі зразком 1959 р., тобто із ZR 59. Таке порівняння не виявило в ньому нічого понад ту різноманітність мінливості ВІЛ, яка характерна для популяції хворих на СНІД і сьогодні.

До питання мінливості ми ще повернемося. А поки що простежимо хронологію поширення хвороби. У 1956 р. зареєстрований (і описаний!) перший випадок захворювання з маніфестуючим СНІДом. Оскільки хворий був певний час моряком, можливо, він інфікувався в Африці. У цей же час ВІЛ знаходять у зразках крові мешканців Африки, де тодішні побут, звичаї, умови життя не особливо відрізнялися від теперішніх (принаймні не були кращими). А перші хворі (причому не африканці) привертають до себе увагу лише наприкінці 70-х років, тобто аж через два десятиліття по тому. Ще через кілька років з'являються інфіковані в Африці. І лише з 1986 р. раптово і повсюдно спалахує пожежа пандемії: до 1998 р. у країнах Південної Африки було 22,5 млн ВІЛ-інфікованих, у Південно-Східній Азії — 6,7 млн, у Латинській Америці — 1,4 млн тощо [15].

Отже, за 20 років після першого випадку маніфестуючого СНІДу (з 1956 по 1976 р.) медицина не зареєструвала жодного хворого. Можливо, вони й були, проте у такій незначній кількості, що лишилися непоміченими. Потім починають виявляти перших хворих — спочатку локально, лише в одній групі (тоді СНІД навіть називали «хворобою гомосексуалістів»). Протягом кількох наступних років кількість випадків зростає. А далі — вибух, і менш як за 10 років кількість інфікованих сягає за 50 млн! І це попри те, що умови передачі доволі обмежені (лише ін'єкційним, статевим шляхами і через «брудні» медичні інструменти). Таким же чином передаються інші хвороби, наприклад сифіліс, однак нічого подібного ніколи раніше не траплялося.

Досить незвичайна ситуація складається і навколо пріонів. До середини 80-х років здавалося, що епідеміологічної загрози від них не можна чекати. Будучи білками, пріони, за всіма канонами молекулярної біології, не могли еволюціонувати як інфекційні агенти. Однак сьогодні накопичено чимало матеріалів, які дуже насторожують. Перші випадки пріонного захворювання корів можна було досить логічно пояснити тим, що вони заразилися через кісткове борошно від овець, для яких скрепі (перша пріонна хвороба, описана понад 100 років тому) — хоч не повсякденне, але й не унікальне захворювання. Але коли у червні 1998 р. в Англії з 4-мільйонного поголів'я корів 175 тис. виявилися інфікованими пріонами «коров'ячого сказу», і через підозру на інфікованість довелося забити 3,5 млн тварин, стало ясно, що звести механізм розповсюдження інфекції до згодовування кісткового борошна, як це робили доти, вже неможливо.

Отже, існує канал передачі з яскраво вираженою епідеміологічною значущістю?! Далі з'ясувалося, що у заражених від корів людей, на відміну від класичних пріонних захворювань (таких, як хвороба Крейтцфельда—Якоба), інфекційний агент часто спостерігається у периферійних тканинах, тобто набуває нових властивостей [16].

Несподіваний і абсолютно новий поворот в оцінці епідеміологічного потенціалу пріонів та його можливої еволюції викликали роботи, які припускали своєрідну двоїстість інфекційного агента.

Було висловлене припущення, що за поширення пріонних хвороб може відповідати мікробний носій. Він ініціює перехід нормального пріонного білка тварини і людини в інфекційний за рахунок властивостей власного білка, який забезпечує такий перехід. А далі цей процес самопідтримується за добре вивченими схемами [17]. У 2000 р. оприлюднено патент США, в якому містяться відомості про те, що зараження *Spiroplasma tigrum* щурів викликає у них губчастоподібну енцефалопатію, а фібрили, асоційовані зі скрепі, морфологічно ідентичні деяким білкам спіроплазми [18]. Але якщо це так (а теоретично таке не виключене), тоді з'являється можливість еволюції пріонів. Виникає також і певний селективний тиск. Викликаючи ланцюгову пріонну реакцію, збудник дезорганізує всі системи організму через порушення функцій мозку. В організмі з ушкодженими системами (серед яких також імунна) будь-який мікроорганізм чи вірус може мультіплікувати і простіше, і швидше, і з більшою множинністю.

І вже зовсім неймовірними видаються дані про те, що ініціатором інфекційних пріонів може бути мінеральна матриця [19]. Іншого варіанта просто не лишається, якщо справді після прожарювання інфекційного матеріалу при 600 градусів С, під час якого проби згорали і повністю мінералізувалися, вони все-таки зберігали здатність викликати захворювання у піддослідних тварин. Це нашоветує на радикальний перегляд багатьох підходів до теорії і практики інфекцій.

А як сьогодні розв'язується проблема еволюції інших вірусів? На жаль, ступінь їх вивченості не дає змоги змалювати точну картину. Однак тенденції, що окреслюються, дуже суттєві. Ось кілька прикладів.

Вірус гепатиту С (HCV) описано у 1989 р. Коли він з'явився в людській популяції, точно не відомо. Вважатимемо, що на час опису його епідемія вже почалася. Сьогодні інфіковано 3% населення планети. Цифра ця оціночна, але загалом ситуацію відбиває. З урахуванням чисельності населення Землі це означає, що вірусом інфіковано вже близько 200 млн осіб. Що буде далі, ніхто не скаже, але оскільки радикальні заходи для подолання епідемії не вживаються, то немає підстав сподіватися на її припинення. А якщо врахувати, що канали передачі вірусу гепатиту С подібні до каналів передачі ВІЛ-інфекції, то

екстраполяції виходять просто жахливі. Зрозуміло, що пандемія у розпалі. Судячи з різноманітності варіантів HCV, у розпалі і його еволюція. Вже описано понад 50 підтипів цього вірусу [20]. І навіть графічне зображення їх еволюції має форму вибуху (рис. 2). Нещодавно відкритий GBV-C, найімовірніше, тільки перейшов до пандемії. Спочатку його виявили як гепатотропний. Тепер учені схиляються до того, що він лімфотропний. За визначенням, серед донорів крові у розвинених країнах його частота становить 0,9—2 % [21]. Якщо вважати це репрезентативною вибіркою та екстраполювати на весь світ, то кількість інфікованих цим вірусом становитиме близько 100 млн осіб. І це лише початок.

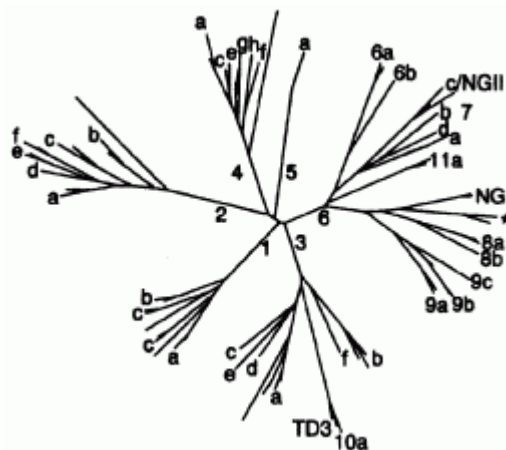


Рис. 2. Філогенетичний аналіз вірусу гепатиту С [20]

Недавно описано також віруси TTV і JCV, які, схоже, тільки «розкручуються». Це можна припустити на основі того, що через певні проміжки часу знаходять усе нові й нові їх клітини-мішені. В описаного як гепатотропний TTV почали виявляти варіанти, які надавали перевагу моноцитам [22]. А JCV, відомий як збудник дегенеративного захворювання головного мозку з переважаючим ураженням білої речовини, останнім часом виявили у значній кількості у клітинах нормальної слизової оболонки кишечника та його карциноматозних утвореннях [33]. Звичайно, це можна пояснити традиційно — вдосконаленням методів обстеження. Але з таким же успіхом — і еволюцією вірусів. Узагальнюючи все викладене, виділимо кілька груп патогенів за ступенем їх «готовності», зумовленої перебуванням на різних ділянках еволюційного шляху:

- старі віруси, що почали новий виток еволюції;
- нові віруси, які вже розповсюдилися і набули патогенності;
- широко персистуючі віруси, патогенність яких ще низька;
- вже широко персистуючі, але «непомітні» через відсутність патогенності, якої вони ще мають набути;
- віруси, що починають персистенцію.

Щоб розібратися у причинах такої дивної картини, проаналізуємо деякі основні механізми еволюції інфекцій. Отримані результати вкрай несподівані. Перше, що привертає увагу, це дивна суперечливість у мінливості вірусів. Історично мутації були виявлені методом їх детекції (за фенотипом) і розглядалися як дуже рідкісний процес.

Уявлення про мутування як про рідкісну подію побутує і сьогодні. Пишуть про гени-мутатори, гарячі точки та інші чинники, здатні різко підвищувати швидкість (тобто

ймовірність) процесу, але відносять це до розряду «не норми», чогось такого, що хоча й існує, але рідко трапляється в реальності. Там, де контрольні механізми організму (клітини) працюють високоефективно, так воно і є. В ряді випадків подібне справедливо і щодо вірусів, але далеко не завжди. Аналізуючи мутаційний процес, дослідники звертають основну увагу на кінцевий результат — появу мутантного, тобто вже здатного передаватися далі, ланцюгом мультиплікації, об'єкта (організм, клітина, молекула ДНК чи РНК). Саме за такими подіями й оцінюють частоту мутацій. Але мутаційний процес складний і багатостадійний. На рівні своїх перших етапів (появи змін у матриці) та ще за умови ослаблення систем клітини, які блокують цей процес (а то й виникнення тих, які посилюють), частота виявляється дуже великою. А кількість і різноманітність процедур, що призводять до зміни матриць, просто вражають — помилки реплікації, найрізноманітніші ушкодження основ, помилки репарації, рекомбінації всередині матриці, рекомбінації між різними матрицями, реплікація зі зміною матриці тощо. І це лише перелік на рівні класів процесів. А в рамках кожного з них є багато різних конкретних варіантів, які спричиняють зміну матриці.

Оскільки вірус у період свого внутрішньоклітинного існування є не самостійним, ізольованим (як мікроорганізми) об'єктом, а органічно вписаною у метаболізм клітини системою своїх макромолекул, то всі властиві клітині варіанти мутагенезу повною мірою реалізуються і на вірусному генетичному матеріалі. Окрім цього, віруси посилюють клітинний мутагенез та індукують спеціальними механізмами на додачу і свій власний. Розглянемо лише кілька прикладів того, що реально відбувається.

Зворотна транскриптаза ВІЛ-1 робить кілька помилок на кожен геном вірусу. Один із виявлених наслідків цього — поява стійких варіантів у процесі лікування. Так, один із детально вивчених випадків показав, що в крові обстежуваного ВІЛ-інфікованого є вірус, стійкий до широкого кола препаратів. Він містив сім мутацій, які збільшували стійкість до інгібіторів протеаз, і чотири — посилюючих резистентність до інгібіторів зворотної транскриптази [24]. Це точкові мутації і, що принципово важливо, не випадкові, а вже закріплені відбором. Але такі мутації — найпростіші. Нуклеокапсидний білок ВІЛ-1 є найсильнішим з відомих посилювачів рекомбінації, дія якого не лише підвищує їх частоту в гарячих точках, а й розширює райони рекомбінації загалом [25]. У результаті реєстровані рекомбінанти ВІЛ складаються не тільки з представників різних підтипів, а й можуть містити взагалі не визначувані послідовності, які становлять значну частину їхнього геному [26]. Це стосується й інших вірусів. Таким чином, рекомбінації відбуваються як між різними ДНК, так і між різними РНК, у тому числі між тими, які належать до різних вірусів, і навіть між РНК хазяїв. Таким шляхом утворюються і нові віруси. Найтривожнішим є те, що зміни ці відбуваються надто стрімко. Так, дослідження вірусів Марбург, виділених під час чотирьох відомих спалахів геморагічної лихоманки, показало, що в останньому спалаху вірус відрізнявся від попередніх на 21—23% за вмістом амінокислот у порівнюваних генах. Такий самий рівень відмінностей виявили і у вірусу Ебола [27].

Буквально вибухова еволюція вірусів спостерігається навіть на рівні одного індивідуума у процесі хвороби. В експерименті на шимпанзе показано, що через 6 тижнів після первинного інфікування вірусом гепатиту С виділені варіанти вже були мало схожі на варіанти інокулюму, до того ж різнилися у різних мавп. Через 1—6 тижнів після хронізації з'явилися нові варіанти. І, нарешті, природна еволюція вірусу в одному організмі (!) призвела до таких змін, що стала можливою реінфекція первісно інфікуючим штамом [28].

Подібна еволюція відбувається і в людині, причому вона характерна також для інших вірусів. З огляду на таку мінливість особливості загального ходу вірусної еволюції стають не поясненними. ВІЛ завдяки притаманним йому особливостям мутує у мільйон разів інтенсивніше, ніж ДНКові структури. Загалом це означає, що за рік він може пройти таку еволюцію, яку проходить якийсь «неповороткий» (у плані мутування) вірус, наприклад вірус віспи чи герпесу, за 1 млн років. Але при цьому, вже виникнувши в людській популяції, викликаючи класично маніфестуючий СНІД і функціонуючи в рамках існуючого багатоманіття варіантів, ВІЛ три десятиліття (це як мінімум) ніяк себе не виявляв, а потім практично миттєво вибухнув.

Описано гени людини, які впливають на розвиток інфекції. Але це лише загострює ситуацію. Швидкість мінливості ВІЛ жахлива. У кожного хворого він проходить мільйони раундів реплікації, які супроводжуються мінливістю всіх типів — від нежиттєздатних варіантів до стійких проти всіх препаратів, створених стараннями людини. Тобто незорий спектр — від вкрай чутливих варіантів до надзвичайно стійких. І це за якийсь рік в однієї людини. Водночас у глобальних масштабах, коли вірус поширюється на просторах усіх континентів, спрацьовує якесь обмеження. Могутній селективний відбір не підхоплює все мислиме і немислиме. Те саме стосується інших вірусів.

Під час пандемії грипу, названого іспанкою, у 1918 р. загинуло (за різними підрахунками) 40—50 млн осіб. Щоб зрозуміти, які ж фундаментальні відмінності вірусу призвели до таких жахливих наслідків, у людей, померлих у 1918 р. і похованих у вічній мерзлоті, взяли й вивчили ізоляти, що стали причиною тієї пандемії [29]. Спочатку як єдину варту уваги відмінність вивчали зміни у гені нейромінідази, схожій з такою ж у вірусу грипу птахів [30]. Але якраз у цьому нічого незвичайного й немає. Власне кажучи, рекомбінаційними подіями між генами вірусів грипу, які циркулюють у свиней, птахів і людей у природі, і створюються нові варіанти грипу, що періодично спричиняють епідемії. У чому ж полягала справжня фатальна відмінність?

Єдине, що виявили в цьому плані, — це додатковий лізин на С-кінці нейромінідази і відсутність олігосахаридного бокового ланцюга у положенні 146, що мало вести до підвищеного розщеплення цього білка за участю плазміногену [31]. І це все. Але ж у вірусів (а надто РНКових, та ще й із фрагментарним геномом, та ще й з такою величезною мінливістю, як у вірусу грипу) подібні зміни мають виникати з цілком прийнятною вірогідністю не те що за кожної епідемії, а навіть за досить посереднього спалаху, причому одночасно у багатьох індивідуумів. Насправді ж нічого подібного не відбувається. Точніше, відбувається дещо дивне.

У 1997 р. у Гонконзі вірусом грипу А від птахів (у яких він викликав масову загибель) заразилися 18 осіб, з них 6 померли. Однак передачі цього вірусу від людини до людини не спостерігалось [32]. І еволюція вірусу (вже в людині!) не відбулася. Від курчат до людини зараження передалося, захворювання розвинулося (ще й яке — третина загинула!). А далі воно не поширилося. Як бачимо, вірус грипу безперестанку змінюється, прогресуючи в якомусь напрямку.

Аналіз залежності накопичення фіксованих амінокислотних заміни по роках показує, що це не просто заміни і реверсії навколо певного рівноважного стану [30], а якась спрямована мінливість. Водночас тієї нікчемної, за реальними мірками, мінливості (яка враховує навіть не все, а лише фіксовані еволюцією заміни), що викликала іспанку, тут не виявлено. Чому? Досить часто дослідникам доводиться спостерігати те, що у межах існуючих уявлень просто неможливо. А це означає лише одне — в наших уявленнях існує якась дуже велика, важлива для розуміння проблеми прогалина. І поки вона не буде віднайдена,

подальший аналіз можна робити лише навімання, тільки на основі екстраполяції тих темпів і того ходу еволюції інфекцій, які сьогодні відомі. Цей аналіз показує, що може відбуватися непередбачуваний вибух епідемії (іспанки, гепатиту С, СНІДу тощо). Фактично ми зіштовхуємося з тим, що можна назвати «невизначеністю інфекцій». І доти, доки існує ця невизначеність, нічого передбачити неможливо. «Невизначеність інфекцій» робить невидимою для людства дуже важливу ділянку їхньої еволюції. Тому необхідно вилучити максимум інформації з відомого, щоб зрозуміти хід еволюції інфекцій на інших ділянках її траєкторії. Дещо у даному напрямі вже можна зробити. Але аналіз підказує дуже незвичайні і тривожні висновки.

Перший такий висновок стосується необхідності зміни уявлень про «простір еволюції». Власне кажучи, донедавна те, що належить до «простору еволюції», тобто до особливостей її темпів у різних частинах планети, взагалі навіть не згадувалося. Були відомі осередки інфекції, ендеми та ін. Саме ж виникнення інфекцій відносили до дуже далеких доісторичних часів. Мовляв, колись вони виникли, а тепер лише переміщуються з регіону в регіон. Грип став першою інфекцією, яка показала, що це не так. Але загальне уявлення не змогла похитнути навіть іспанка зі своїм 50-мільйонним «ужинком». Вважали, що змінюється антигенна детермінанта, а імунітет налаштований на стару, от і починаються знову епідемії грипу. Треба було дочекатися СНІДу, щоб зробити пролом в уявленнях про еволюцію вірусів (та й усього живого) як про явище виключно епохи динозаврів, ну, може, трішки пізніше.

Однак інерція продовжує діяти. Уявлення про те, що еволюція відбувалася завжди, триває нині й триватиме далі, розвиваються повільно. Однак стосовно вірусів це вже визнано. Визнано і те, що є конкретні регіони, в яких може формуватися нова інфекція. Наприклад, ВІЛ — в Африці, нові варіанти грипу — частіше в Азії. Однак ситуація змінюється настільки швидко, що треба вводити нові уявлення. Одне з них полягає в тому, що в результаті, з одного боку, ноосферних процесів, а з другого — відповіді біосфери сформувалися (і починають дуже ефективно функціонувати) яскраво виражені полігони еволюції інфекцій, насамперед вірусних.

«Полігони» — це місця, особливо сприятливі для максимально швидкої еволюції інфекцій (навіть з урахуванням того, що залишається незрозумілим явище «невизначеності інфекцій»). Спробуємо сформулювати умови, які прискорюють еволюцію інфекцій (поки що тільки у напрямі появи і становлення нових). По-перше, треба, щоб в одному місці було сконцентровано якомога більше патогенних, непатогенних, умовно патогенних вірусів найрізноманітніших організмів. Тоді з'являється великий обшир для багатьох важливих подій. Певні патогени через випадкові чи не зовсім випадкові причини матимуть готовність (хоч і різного ступеня) до персистування в людині. Велика кількість і висока концентрація інфекційних і неінфекційних начал підвищує ймовірність дуже важливого для еволюції вірусів явища — мінливості у різних формах. Серед них рекомбінаційна дає змогу отримати відразу цілі блоки (будь-яких розмірів) нової інформації. І, нарешті, треба, щоб об'єкти, в яких еволюціонуватимуть віруси, перебували в достатній кількості, в тісному контакті (що забезпечує максимальну передачу) і були «компетентними», тобто максимально сприйнятливими до ще погано підготовлених чи взагалі не підготовлених потенційних інфекцій.

Усе це вже існує. Почнемо з останнього. Людина стає «компетентною» до вірусів (як і до інших інфекцій) тоді, коли всі її системи протидії максимально пригнічені (з них найважливішою, але далеко не єдиною, є імунна система). Умова «компетентності» забезпечується з двох сторін. Ноосфера підтримує регіони з низьким рівнем життя і дуже високим рівнем забруднення різних типів, що досить ефективно пригнічує всі захисні

системи організму (зокрема імунну). Біосфера вже створеними пандеміями (передусім СНІДу і туберкульозу) забезпечує «компетентність» людини на своєму рівні. Згадаймо, що СНІД — це синдром набутого імунodefіциту, а ВІЛ сприяє його набуттю ефективніше за все, що існувало досі. Імунна система у разі СНІДу руйнується настільки, що в організмі хворого починають розвиватися віруси та мікроорганізми, які раніше не могли цього робити.

У 2001 р. кількість інфікованих і хворих на СНІД сягнула за 55 млн. Причому 90% припадає на країни, що розвиваються. Саме тут забезпечується максимальна «компетентність» для всього, що, потрапляючи в організм людини, здатне мультиплікувати так, ніби це культура клітин *in vitro*. Для ефективної еволюції збудників треба, щоб, уразивши один різко ослаблений організм, вони могли переходити до інших, таких же незахищених організмів, та ще й масово. Це, у свою чергу, забезпечує пандемія туберкульозу. Туберкульоз у легеневій (домінуючій) формі відкриває «вихідні ворота» для будь-якої інфекції, викидаючи її під час кашлю разом з кров'ю та рештками зруйнованих тканин. СНІД же широко відкриває «вхідні ворота» інфекціям через виразки на всіх слизових оболонках організму (це наслідок пригнічення імунітету). У порожнині рота — а це перші слизові, на які потрапляє будь-який збудник, — такі ураження реєструються у 80% хворих [33].

Так забезпечуються «компетентність» і циркуляція еволюціонуючих патогенів. Далі вирішальну роль відіграють можливості мінливості. Країни, що розвиваються, де в основному і сконцентровані СНІД і туберкульоз, майже всі розташовані в тропічному поясі (більше того — в зоні вологих тропіків). Тут кількість вірусів і мікроорганізмів максимальна. Тому в них рекомбінаційні процеси можуть захоплювати мало не всю біосферу. Але ВІЛ, окрім того, інтенсифікує та урізноманітнює рекомбінацію. А в разі СНІДу внаслідок пригніченості репараційних та активізації перекисних процесів неминує має бути максималізований мутаційний процес. Такі регіони перетворилися на потужні «полігони» еволюції патогенів. Але в кожному з них ця еволюція відбувається по-різному. Так, спостерігається не тільки загальна відмінність еволюції ВІЛ, а й різна — і за швидкістю, і за спектром — його еволюція в кожному полігоні.

На жаль, до полігонів еволюції інфекцій належить і Україна. Тут спостерігається вибух СНІДу, стрімке зростання захворюваності на туберкульоз, екологічні катастрофи. Ставши центром міграційних потоків з усіх «полігонів» еволюції інфекцій світу, Україна й сама перетворилася на такий полігон. А над усім цим тяжіє «невизначеність інфекцій».

Аналіз проблеми еволюції інфекцій неминує породжує низку запитань: чому вірусам чи мікроорганізмам треба кудись еволюціонувати? Які механізми підштовхують їх до такого еволюційного руху і куди прямує ця еволюція? Тобто чому і куди? І як біосфера може «відповісти»? Почнемо з «чому?» У результаті виходу людства з-під контролю біосфери стрімко почала зростати кількість населення. Те, що вона перевищила межі природних коливань, уже саме собою є механізмом, який запускає епідемії. В основі цього механізму лежить поєднання двох наслідків зростання чисельності. Перший — підвищена комунікабельність, яка дає змогу інфекції з ізольованих випадків поширюватися на нові організми, набуваючи ланцюгового характеру, властивого епідемії. Чисельність падає, зімкнутість популяції зникає, передача інфекції припиняється, епідемія згасає. Але так відбувається у біосфері. Ноосфера ж свою чисельність не зменшує, а, навпаки, стрімко нарощує.

Другий наслідок збільшення чисельності у природі — це вичерпання умов існування (їжі, води, місць заселення тощо), внаслідок чого швидко наростає ослаблення і виснаження

організмів такої надлишкової чисельності, а інфекція з латентного, дуже обмеженого у своїх можливостях, стану переходить до посиленої мультиплікації. Ноосфера значною мірою усунула цей фактор. Окрім того, для людської цивілізації у ХХ ст. на все це наклалися потужні перевантаження — соціальні (глобальні та локальні війни, економічні кризи, техногенні катастрофи тощо) та екологічні (забруднення всіма мислимими і немислимими речовинами в усіх можливих і неможливих комбінаціях). Таку ситуацію загострюють нові, властиві лише людській цивілізації фактори прискорення перенесення інформації у біосфері.

Інформаційні канали існують стільки ж часу, скільки і сама біосфера. Але тепер різко зросла інтенсивність надходження до них матеріальних носіїв інформації, розширилися «вхідні ворота» для неї та її сприйняття реципієнтами. Надходження інформації (за рахунок усіх форм її перенесення) активізується за стресових для організмів умов. Саме такі умови викликають нестабільність геномів (рух транспозонів, звільнення з клітин ДНК, активацію латентних вірусів та ін.), знижують опірність організмів (у тому числі й систем, що блокують надходження інформації іззовні та обмежують ту, яка усе ж проникла). Екологічний пресинг на біосферу лише посилює та урізноманітнює ці властивості організмів. Внаслідок поєднання відповідних зовнішніх та внутрішніх чинників у різних місцях (регіони, країни, популяції) виникають «полігони» еволюції інфекцій. Вони набирають сили, розкручуючи маховик еволюційних процесів. Так можна відповісти на запитання, «чому» еволюціонують віруси.

У найзагальнішому вигляді можна досягнути і те, «куди» спрямована їх еволюція (точніша відповідь неможлива через «невизначеність інфекцій»). Хоча еволюція інфекцій поширюється на всю біосферу, головним об'єктом удару є людство. Це зумовлене тим, що тільки людство перестало підкорятися її контрольним механізмам. Лише у ньому зберігаються всі ті умови, які біосфера безкомпромісно ліквідує виробленими для самоконтролю механізмами. Ноосфері притаманна зімкнута чисельність, де контакти для еволюціонуючих патогенів на всій планеті забезпечуються комунікаціями, масовим туризмом, глобальним переміщенням матеріальних мас усіх видів — від кімнатних екзотичних тварин до товарів широкого вжитку. Лише людство внаслідок своєї чисельності (попри всю його захищеність) є і буде у доступному для прогнозування майбутньому вільною екологічною нішею гігантського масштабу для проникнення, розселення, розмноження та еволюції усіх реальних і потенційних патогенів. Інфекційність — якість, необхідна для розселення.

Складніше відповісти на запитання, навіщо персистуючому інфекційному агенту потрібна патогенність. Тобто які механізми примушують його перейти від прихованої персистентності до явної патогенності. Один з них цілком очевидний. Для того, щоб поширюватися у популяції, потрібно мати механізми входу в новий організм і виходу з уже «освоєного». Одним з таких дієвих механізмів є гостра фаза хвороби, яка супроводжується руйнуванням клітин, тканин та органів, внаслідок чого відбувається масове, активне виділення в навколишнє середовище інфекційного агента: під час прямих контактів, через повітря, спільні резервуари води, їжі та ін.

Є також інші, не так яскраво виражені, але не менш (якщо не більш) ефективні механізми. Один з них — ВІЛ. Він «готує для себе» організм інфікованого, пригнічуючи його імунітет, а здійснивши це, буквально окупує весь організм. Далі такий організм стає нездатним протидіяти зовнішнім (навіть слабким) і внутрішнім (до того ж латентним) інфекціям, які заселяють його. І вже ці інфекції, уражуючи слизові оболонки, руйнуючи тканини, забезпечують вихід ВІЛ у довкілля і — через контакти — в інші організми. Як

наслідок — ефективність зараження уже існуючими каналами підвищується, відбувається освоєння нових.

Нові — це не лише безпосередньо через кров, статеві контакти чи «брудні» інструменти. Аналіз дав підстави передбачити й інший варіант [34], який підтверджується (дуже обережно) як «нетипова передача» у побуті [35]. Однак констатація того, що ВІЛ може передаватися у побуті і за звичайних контактів, здатна викликати такі потужні соціальні потрясіння, що цього відвертого визнання намагаються будь-що уникнути. Так, описуючи ситуацію зі СНІДом у Росії, зазначають, що в 30—40% випадків спосіб передачі вірусу лишається невідомим. Але це без конкретного розслідування пояснюється лінощами, консерватизмом і байдужістю місцевої влади [36].

Шляхом пригнічення імунітету відбувається еволюція майже всіх вірусів, тільки з різною ефективністю. Цей шлях настільки селективно вигідний, що саме на ньому можна очікувати еволюцію дуже багатьох інфекцій, які вже почали свій розвиток у даному напрямі або тільки готуються «заявити про себе». Візьмемо цитомегаловірус (ЦМВ). Хоча він масово поширений у людській популяції і навіть може давати спалахи, однак вони відразу ж гасяться імунною системою. Але якщо імунна система інфікованих ослаблена, ЦМВ еволюціонує з ефективністю, пропорційною імунодефіциту [37]. У цього вірусу здатність до підвищення імуносупресії лише починає розвиватися. А ось в іншого представника тієї ж групи — поширеного повсюдно вірусу герпеса людини 7-го типу — вже сформувалась високоефективна здатність до пригнічення імунітету [38]. А імуносупресія розчиняє «вхідні ворота» для багатьох інших інфекцій, сприяючи їхній еволюції. Як наслідок — інфекції є основною причиною смертності у хворих з порушеним імунним статусом [39].

Можна прогнозувати й інші напрями еволюції інфекцій, окрім пригнічення імунної системи хазяїна. Один із них уже чітко визначився, але як напрям еволюції поки що не сприймається. Це створення в організмі, так би мовити, ніші в ніші. Адже для патогена — як уже існуючого, так і еволюціонуючого — організм є екологічною нішею. Але можливе також формування нової, сприятливішої для збудника, ніж здорові тканини і клітини, додаткової екологічної ніші. Такою є злоякісна пухлина. У ній клітини проліферують і вже завдяки цьому забезпечують кращий розвиток більшості вірусів, ніж це відбувається у клітинах, які не діляться. Пухлина ізолює себе від імунної системи організму і водночас, розростаючись, пригнічує імунну систему, колонізує тепер уже беззахисні, нормальні тканини і клітини. Багато які з недавно описаних вірусів ідуть саме таким шляхом. HCV викликає дуже високий рівень не тільки гепатокарцином, а й злоякісних лімфопроліферативних захворювань [40]. Зовсім свіжий GBV-C за доволі неясного патогенезу широко представлений у гепатоклітинній карциномі тощо.

Поступово дедалі більшого визнання набуває твердження про те, що віруси (які не належать до ретровірусів), мікоплазми, бактерії можуть бути етіологічними факторами пухлин не тільки як рідкісні винятки. Але треба зробити ще один крок — визнати, що така селективна здатність вигідна для патогенів і є одним із напрямів еволюції інфекцій. І не в епоху динозаврів, а сьогодні. Більше того: тиск ноосфери стрімко заганає патогени на цей шлях. Препаратів, які блокують вірусну репродукцію, стає дедалі більше. Водночас знищувати пухлинні клітини, не чіпаючи нормальні, поки що залишається недосяжною мрією. Спричинивши виникнення пухлини, вірус перестає бути об'єктом лікування — пухлина розвивається вже без його участі. Лікування спрямовується на неї (стає не до вірусу). Отож віруси, які «тихо» породжують пухлини, отримують перевагу в результаті спрямованості лікування. Ефективність такої еволюції висока, і, на жаль, її прогресу в цьому напрямі слід очікувати дуже скоро.

Але і це ще не все. Характерною особливістю пухлин є гранично висока (тобто ще припустима рівнем елімінації) нестабільність геному [41]. нестабільність геному — своєрідний апофеоз усіх форм мутагенезу. Віруси, які персистують у таких клітинах, також піддаватимуться максимально можливому рівню мутагенезу, що, у свою чергу, прискорить їхню еволюцію, зокрема і як факторів малігнізації. Так відбувається своєрідний еволюційний саморозгін.

Досить нетрадиційним здається ще один напрям еволюції вірусів. Якщо виходити з дарвінівських уявлень про еволюцію, вірус має змінюватися у бік дедалі більшої пристосованості до мультиплікації у своїй екологічній ніші, тобто в організмі. З цих позицій пригнічення імунної системи та організація другої екологічної ніші у вигляді пухлини цілком логічні. Проте вірус мультиплікує не в організмі взагалі, а в клітинах. І для того, щоб подолати внутрішньоклітинний захист, у нього мають бути дієві системи. Вони й існують у вигляді продуктів генів, які порушують (змінюють, доповнюють і т. д.) клітинні процеси.

Але в клітині є особлива, поки що мало вивчена система, яка отримала назву «внутрішньоклітинний імунітет». Вона різноманітна і просто так — зміною одного-двох метаболічних циклів — її не зруйнувати. І тут привертає до себе увагу давно і добре відоме явище — вірусний мутагенез. Внаслідок його аналізу з'ясувалося, що він не просто підвищує частоту мутацій, а буквально мутаційно підриває клітину. Більше того, виявилось, що мутагенез, ініційований вірусами, може бути тісно пов'язаний з канцерогенезом (так, зокрема, поводитьсь ВІІ-1).

Селективний тиск у напрямі підвищення мутагенності вірусів може забезпечуватися двома факторами. Перший пов'язаний з тим, що мутагенез порушує всі функції, зокрема ті, які належать до маловивчених, об'єднаних загальним терміном «внутрішньоклітинний імунітет». Звичайно, процес мутагенезу випадковий. Але чим він активніший, тим більша ймовірність «вимикання» і внутрішньоклітинного імунітету, який для вірусів повинен мати особливе значення. Адже вони мультиплікують лише всередині клітини, і внутрішньоклітинний імунітет, за логікою його локалізації, повинен бути спрямований на блокування саме вірусів. Крім того, підвищена мутабільність клітини неминує має викликати і підвищену мутабільність вірусних нуклеїнових кислот, які є в ній. Підвищена мутабільність вірусу — одна з реально здійснюваних можливостей «втікати» від імунної системи хазяїна. До вже визнаного в останні роки зростання кількості захворювань, які тією чи іншою мірою мають спадковий характер [42], вірусний мутагенез робить і свій внесок. Тому збільшення цього внеску і, відповідно, зростання уражень спадкового апарату людини можна прогнозувати на доступну для огляду перспективу. У цьому напрямі також існує еволюційний саморозгін.

Реакції на інфекційні загрози у ноосфері виявляються такими, які і мають бути в альтернативної стосовно біосфери системи. Внутрішньобіосферна реакція на внутрішньобіосферні впливи у складових біосфері — це адаптація. Вона може бути суто фізіологічною чи проявлятися у поколіннях. Реакція ноосфери — це ізоляція від біосфери, блокування її складових, знищення того, що проникло. І така ізоляція неухильно вдосконалюється. Спочатку це була суто механічна ізоляція за рахунок зниження прямих контактів з біосферним оточенням, потім — вироблення правил гігієни, санітарії, профілактики інфекційних захворювань і т. ін.

Після виявлення у 50-х роках минулого століття у поліомієлітній вакцині стороннього, до того ж онкогенного вірусу SV 40 [43], почалася розробка безсироваткових середовищ. Різко зросли вимоги до чистоти харчових продуктів, більше уваги приділяється

дотриманню гігієнічних норм тощо. Те, що все-таки проривається, блокують вакцинами, кількість яких незабаром перевищить кількість інфекційних чинників. Збудника, що розвивається в організмі, знищують лікарськими препаратами, для самого лише переліку яких знадобилися б величезні багатотомники.

А біосфера на все це реагує по-біосферному, тобто суто пристосувально. В історичних масштабах часу — миттєво. Така миттєва еволюція патогенів (яку вперто називають просто «мінливістю») напрочуд ефективно сприймає ноосферні умови існування людини. Так, внутрішньолікарняні інфекції використовують для свого проникнення та розмноження технічне забезпечення приміщень — механічну вентиляційну систему, систему кондиціонерів тощо.

За минулі 30 років дуже поширилися інфекції серед госпіталізованих у відділеннях інтенсивної терапії [44]. За «звичайних» ноосферних умов найбільш масовим негативним фактором є стрес. Психологічний стрес реактивує вірус простого герпесу [45]. Як наслідок — різке зростання захворювань, спричинених соціально значущими інфекціями [46]. А лікарські препарати створюють потужний селективний тиск у напрямі дедалі тіснішого наближення структур і функцій макромолекул патогенів до клітинних макромолекул. Адже чим яскравіше виражене таке наближення, тим складніше створити ліки, які блокують патоген і водночас не є токсичними для організму.

Але ноосфера не була б ноосферою, якби не розв'язувала всі проблеми інакше, ніж біосфера. Ноосферна діяльність ґрунтується на розумі, і він уже почав створювати те, що біосфера зробити поки що не змогла.

На F-плазмідний реплікон помістили повнорозмірний геном вірусу Епштейна—Барра. Ця молекулярна химера завдяки F-реплікону стійко існує в *Escherichia coli* і після подальшої передачі у В-клітини людини виявляє всі властивості вірусу Епштейна—Барра дикого типу [47].

Ген пріонного білка людини, клонований у складі спеціально сконструйованої рекомбінантної молекули, ефективно експресував і забезпечував утворення білків, які, залежно від низки параметрів у фізіологічному діапазоні, набували різних α - та β -спіральних форм, перекриваючи, таким чином, і нормальний, і патологічний діапазони стану пріона [48]. Подібних прикладів зафіксовано дослідниками вже досить багато.

Нормальна мікрофлора людини як носій усього спектра мислимих і немислимих вірусних інфекцій не може не вражати увагу. А вже як це успішно реалізувати — то не проблема. Сьогодні в Інтернеті існують 450 електронних сторінок, де пропонується купівля-продаж найнебезпечніших патогенів. Однак таке ноосферне рішення надто прямолінійно-примітивне. Існують і значно елегантніші варіанти. Наприклад, отримано близько десятка ліній трансгенних мишей, які несуть повнорозмірну к ДНК вірусу гепатиту С (а він за своєю, тобто створеною біосферою, природою РНКовий) під клітинним гепатоспецифічним промотором. В однієї лінії трансгенних мишей у печінці виявили мРНК і коровий білок HCV [49]. Подібну процедуру здійснили з кДНК вірусу імунодефіциту людини. І з'явилися миші, які хворіють, хоч і не на СНІД у чистому вигляді, але доволі серйозно, з експресією геному ВІЛ і передачею його у поколіннях [50, 51]. Існують не лише миші, що несуть у своєму геномі інформацію щодо продукування вірусів для людини і продукують такі віруси, а й різні незвичайні птахи, комахи і бозна-що ще. Закони ноосфери не вивчені і поки що навіть не вивчаються. А всередині неї, для її розвитку (не тільки на основі людини), цілком можливо, створюватиметься як рушійна

сила еволюції щось дуже і дуже незвичне за сьогоднішніми мірками. Наприклад, вичерпний набір засобів, спрямованих на знищення *Homo sapiens*.

Але все це — прогнозовані відповіді біосфери на рівні класичних уявлень про віруси як про інфекційні чинники. У повному ж вигляді її відповідь включатиме також реалізацію інформаційних каналів і перенесення ними генетичного матеріалу, де віруси задіяні лише як одна із складових, однак дуже ефективна.

1. *Kistemann T., Exner M.* Bedrohung durch Infektionskrankheiten? // Dtsch. Arztebl. — 2000. — **97**, N 5. — S. 197—201.
2. *Kellam P.* Molecular identification of novel viruses // Trends Microbiol. — 1998. — **6**, N 4. — P. 160—166.
3. *Chua K.B., Goh K., Wong K.T. et al.* Fetal encephalitis due to Nipah virus among pig-farmers in Malaysia // Lancet. — 1999. — **354**, N 9186. — P. 1257—1259.
4. *Gibbs W.* Wayt. Tralling a virus // Sci. Amer. — 1999. — **281**, N 2. — P. 65—71.
5. *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.
6. *Griffin G., Krishna S.* Infectious diseases // J. Roy. Coll. Phys. London. — 1998. — **32**, N 4. — P. 306—309.
7. *Кордюм В.* О концепции вирусов и их месте в биосфере // Биополимеры и клетка. — 2000. — **16**, № 2. — С. 87—98.
8. *Кордюм В.* Эволюция и биосфера. — К.: Наук. думка, 1982. — 264 с.
9. *Anderson I.* Is it too late to halt the world's amphibian plagues? // New Sci. — 1998. — **159**, N 2144. — P. 21.
10. *Guillaume M.* Le tueur de corail identifie // Biofutur. — 1998. — N 179. — P. 6.
11. *Balter M.* Virus from 1959 sample marks early of HIV // Science. — 1998. — **279**, N 5352. — P. 801.
12. *Christensen D.* AIDS virus jumped from chimps // Sci. News. — 1999. — **155**, N 6. — P. 84.
13. *Gao F., Bailes E., Robertson D.L., Chen Y. et al.* Origin of HIV-1 in the chimpanzee *Pan troglodytes* // Nature. — 1999. — **397**, N 6718. — P. 436—441.
14. *Korber R.T., Sharp P.M., Ho D.D.* Dating the origin of HIV-1 subtypes // Nature. — 1999. — **400**, N 6742. — P. 325—326.
15. *Blasutti F.* Sida: Echech de la cooperation? // J. SIDA (savoir, inf., debat., anal). — 1999. — N 115. — P. 26-29.
16. *Dormont D.* Le nouveau variant de la maladie de Creutzfeldt Jakob // Eurosurveillance. — 2000. — **5**, N 9. — P. 95-97.

17. *Fuzi M.* Is the pathogen of prion disease a microbial protein? // *Med. Hypoth.* — 1999. — **53**, N 2. — P. 91—102.
18. *Пам. CIIIА 6033858, МПК7 C12Q 1/68// N 09/050585.* Detection of transmissible spongiform encephalopathies / F. O. Bastian // *Заявл.* 30.03.98; *Опубл.* 07.03.00; *НПК* 435/6.
19. *Brown P., Rau E.H., Johnson B.K. et al.* New studies on the heat resistance of hamster-adapted a srepie agent: Threshold survival after ashing at 600eC suggests an inorganic template of replication // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* — 2000. — **97**, N 7. — P. 3418-3421.
20. *Inchauspe G.* Responses et mecanismes immunitaires lies aux infections par le virus de l'hepatite C// *Med. et malad. infec.* — 2000. — **30**, Suppl. 1. — P. 21—26.
21. *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.
22. *Okamoto H., Kato N., Iizuka H. et al.* 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.
23. *Altschuler E.L.* Is JC polyoma virus the cause of ulcerative colitis and multiple sclerosis? // *Med. Hypoth.* — 2000. — **55**, N 4. — P. 335—336.
24. *HIV* joints the superbug set // *New Sci.* — 1998. — **159**, N 2141. — P. 24.
25. *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.
26. *McCutchan F.E., Carr J.K., Bajani M. et al.* 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.
27. *Sanchez A., Trappier S.G., Stroher U. et al.* Variation in the glicoprotein and VP53 genes of Marburg virus strains // *Virology.* — 1998. — **240**, N 1. — P. 138—146.
28. *Wyatt C.A., Andrus L., Brotman B. et al.* Immunity in chimpanzees chronically infected with hepatitis C virus: Role of minor quasispecies in reinfection // *J. Virol.* — 1998. — **72**, N 3. — P. 1725—1730.
29. *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.
30. *Reid A.H., Fanning T.G., Janczewski T.A. et al.* Characterization of the 1918 «Spanish» influenza virus neuraminidase gene // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* — 2000. — **97**, N 12. — P. 6785—6790.
31. *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.

32. *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.
33. *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.
34. *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.
35. *Belec L., Mohamed A.S., Muller-Trutwin M.C. et al.* 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.
36. *Polomeni P.* Usages de drogues: Sombre Europe de l'East: 12e Congr. Int. SIDA «Reduire ecart» (Geneve, 28 juin-3 juill., 1998) // *J. SIDA (savoir, inf., debat., anal.)*. — 1998. — Num. special. — P. 56—57.
37. *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 at MSKCC: Abstr. Annu. IDSA Meet // *Clin. Infec. Dis.* — 1999. — **29**, N 4. — P. 1081.
38. *Тимофеев И.В., Перминова Н.Г., Палецкая Т.Ф.* Вирус герпеса 7-го типа — новый представитель герпесвирусов человека // *Биотехнология.* — 1999. — № 1. — С. 44—47.
39. *Risi G.F., Tomascak V.* Prevention of infection in the immunocompromised host // *Amer. J. Infec. Contr.* — 1998. — **26**. — P. 594—604.
40. *Игнатова Т.М., Анросина З.Г., Серов В.В. и др.* Внепеченочные проявления хронического гепатита С // *Терапевт. Архив.* — 1998. — **70**, № 11. — С. 9—16.
41. *Кордюм В.* Опухоль— как она видится сегодня с позиций молекулярной генетики // *Биополимеры и клетка.* — 2001. — **17**, № 2. — С. 109—139.
42. *Wadman M.* US urged to monitor some genetic tests // *Nature.* — 1997. — **385**, N 6616. — P. 477.
43. *Rizzo P., Di Resta I., Powers A. et al.* 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.
44. *Karchmer A.W.* Nosocomial bloodstream infections: Organisms, risk factors, and implications // *Clin. Infec. Diseases.* — 2000. — **31**, Suppl. 4. — P. 139—143.
45. *Padgett D.A., Sheridan J.F., Dorne J.* Social stress and the reactivation of latent herpes simplex virus type 1 // *Proc. Nat. Acad. Sci USA.* — 1998. — **95**, N 12. — P. 7231—7235.
46. *Беляева Т.В.* Роль инфекций в патологии человека // *Учен. записки СПбГМУ.* — 2000. — **7**, № 1. — С. 7—10.

47. *Delecluse 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.
48. *Jackson G.S., Hill A.F., Joseph C. et al.* Multiple folding pathways for heterologously expressed human prior protein // *Biochim. et biophys. acta (Protein Struct. and Mol. Enzymol.)* — 1999. — **1431**, N 1. — P. 1—13.
49. *Matsuda J.-I., Suzuki M., Nozaki C. et al.* Transgenic mouse expressing a full-length hepatitis C virus cDNA // *Z. J. Cancer Res.* — 1998. — **89**, N 2. — P. 150—158.
50. *Leonard J.M., Abramszuk J.W., Pezen D.S. et al.* Development of disease and virus recovery in transgenic mice containing HIV proviral DNA // *Science.* — 1988. — 243.— P. 1665—1670.
51. *Hanna Z., Kay D.G., Cool M.* 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.