



НАДЕЖДА НА СПАСЕНИЕ ОТ СПИДА?

В № 2 этого журнала за 1997 г. под таким заголовком напечатано сообщение о ряде работ, обнаруживших зависимость вероятности инфицирования ВИЧ и специфики протекания заболевания от генетических особенностей индивидуума. Спора нет, открытие роли дополнительных корцепторов внешней мембраны клеток, ответственных наряду с основным клеточным рецептором CD4 за диффузию в клетку генетического материала ВИЧ, производит большое впечатление. Оно того и заслуживает. Может ли оно дать реальную надежду на спасение от СПИДа, покажет будущее. Нам эта перспектива не кажется столь очевидной, по крайней мере при настоящем уровне знаний. Достаточно вспомнить оптимизм примерно десятилетней давности, связанный с селективным блокированием специально сконструированными белками либо клеточного рецептора CD4, либо вирусного белка оболочки gp120, ответственного за связывание вируса с CD4. Однако до настоящего времени этот подход не дал практических результатов. Использование для мечения СПИДа пересадки костного мозга от людей с дефектным корцептором и поэтому не инфицирующихся ВИЧ также кажется проблематичным, так как вирус поселяется не только в постоянно образующихся клетках белой крови, но и в нереплицирующихся клетках, например нейронах ЦНС.

Хотелось бы здесь также обсудить равновеликое, как нам кажется, открытие, давшее возможность весьма значительно и длительно подавлять продукцию ВИЧ клетками крови человека. Данные, легшие в основу этого открытия, накапливались в течение нескольких лет, но были теоретически осознаны и применены для лечения СПИДа только в последний год.

Еще в конце 80-х годов было выявлено свойство ВИЧ быстро приобретать резистентность к применяемым для лечения СПИДа ингибиторам репродукции вируса. Молекулярный механизм этого процесса заключается в чрезвычайно высокой и не имеющей аналогий в природе вариабельности вируса, определяемой в первую очередь необычно низкой точностью воспроизведения генетического материала вируса (пониженной примерно на 6 порядков по сравнению с точностью биосинтеза генетического материала человека). При этом время возникновения высокой степени резистентности вируса к разным ингибиторам сильно варьирует – от 1 до 10 месяцев. Поэтому

ранее считалось, что эти различия в скорости образования резистентности вируса являются серьезным препятствием в комбинированной терапии разными типами ингибиторов, хотя эффект синергизма для многих сочетаний лекарств в публикациях отмечался.

Комбинированная терапия выявила неожиданные особенности возникновения резистентности вируса к лекарствам. Ряд сочетаний лекарств приводит к резкому замедлению возникновения резистентности [1]. Это, по-видимому, происходит благодаря сочетанию двух молекулярных механизмов. Один из них состоит в том, что некоторые точечные мутации в гене обратной транскриптазы, вызываемые лекарствами (например, в случае азидотимидина это мутации, приводящие к замене Met184 на Leu или Tyr183 на Phe), увеличивают точность обратной транскрипции и репликации провирусной ДНК [2]. В результате образуется популяция вируса, значительно менее подверженная мутациям. А другая часть исходной популяции вируса, в которой таких мутаций не возникло, мутирует по другим положениям гена за счет присутствия сильных мутагенов, содержащихся в комбинации лекарств. В большинстве случаев это приводит к значительному снижению жизнеспособности мутировавших вирусов, и после прохождения какого-то определенного количества мутаций они вообще становятся нежизнеспособными и погибают. Таким образом, популяция вируса быстро перерождается и выживают вирусы с пониженной скоростью мутагенеза благодаря более высокой точностью репликации этого вируса. Следует сказать, что из этих двух механизмов строго доказан только первый, доказать второй значительно труднее из-за быстрого катаболизма нежизнеспособных популяций вируса.

Какие это дает надежды? Если резкое замедление продукции вируса клетками под действием лекарств (что уже само по себе дает огромный лечебный эффект) совместить с возможностью уничтожения инфицированных вирусом клеток, можно, по-видимому, добиться практического уничтожения вируса в организме уже инфицированных людей. Уничтожению инфицированных клеток посвящено несколько направлений исследований, и в первую очередь это попытки вызвать апоптоз клеток действием лечебных вакцин. Ряд таких вакцин проходит клинические испытания.

Еще одним многообещающим подходом является создание химиотерапевтических препаратов, препятствующих инфицированию клеток ВИЧ. Теоретическая основа этого подхода возникла в результате серии работ, показавших, что ВИЧ начинает реплицироваться еще до диффузии в клетки – в межклеточной жидкости крови за счет присутствия в крови небольших концентраций dNTP [3]. И если эту репликацию подавить, инфекционность вируса по отношению к его основной мишени – неиммунизированным лейкоцитам резко падает. В то же время оболочка вируса по своим свойствам отличается от внешней мембраны клеток; в частности, она проницаема для dNTP. Известно, что большинство ингибиторов репродукции ВИЧ относится к группе модифицированных dNTP. Поэтому, если создать достаточно стабильные в крови модифицированные dNTP, способные селективно ингибировать обратную транскриптазу ВИЧ, можно надеяться, что основная инфицируемая ВИЧ популяция клеток крови окажется защищенной. Первые положительные

результаты на этом пути получены в Институте молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН при участии Кардиологического научного центра.

К сожалению, создание предупреждающей заболевание СПИДом вакцины в ближайшие 5–10 лет вряд ли возможно в силу особенностей биологии ВИЧ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Gazzard B., Moyle G. // J. HIV Combin. Ther. 1996. V. 1. P. 1–3.*
2. *Bakhanashvilli M., Avidan O., Hizi A. // FEBS Lett. 1996. V. 391. P. 257–262.*
3. *Zhang H., Dornadula G., Pomerantz R. // J. Virol. 1996. V. 70. P. 2809–2824.*

*Академик А. А. Краевский
ИМБ РАН, Москва*