Михайло Андрейчин,
Василь Копча, Віктор Барштейн

Суперечки з приводу вердикту нобелівського комітету про першовідкривачів вірусу імунодефіциту людини

Тернопільський державний
медичний університет ім. І.Я. Горбачевського,
ДУ «Інститут харчової біотехнології та геноміки
Національної академії наук України», м. Київ

Розкрито перипетії навколо визнання пріоритету відкриття збудника одного з найзагадковіших і небезпечних інфекційних хвороб сучасності — вірусу імунодефіциту людини.

Зараз важко знайти людину, яка б не чула про ВІЛ — вірус імунодефіциту людини і СНІД — синдром набутого імунодефіциту. ВІЛ-інфекція, неначе пожежа, охопила зараз усі населені континенти. За незвичайно короткий час вона стала проблемою номер один для Всесвітньої Організації Охорони Здоров'я й ООН, відтіснивши на друге місце рак і серцевосудинні захворювання [1]. Мабуть, жодна хвороба не задавала вченим таких серйозних за-

гадок за такий незначний термін. Війна з вірусом СНІДу ведеться на планеті з наростаючими зусиллями. Щомісячно у світовій науковій пресі публікуються нові відомості про ВІЛ-інфекцію та її збудника, які часто змушують докорінним чином змінювати точку зору на патологію цього захворювання. Поки загадок більше...

За свою 27-річну історію ВІЛ-інфекція призвела до тяжких соціально-економічних і демографічних наслідків для багатьох країн, створила загрозу особистій і громадській безпеці. Більша частина захворюваності припадає на країни, що розвиваються [2, 3]. Й досі не знижуються, а подекуди значно зростають темпи розповсюдження ВІЛ-інфекції і смертність від СНІДу. За експертними оцінками, кількість ВІЛ-інфікованих у світі дорівнює не менше 35-40 млн [4]. І у більшості пострадянських республік, починаючи з 90-х років збіглого століття, відзначається стійке зростання захворюваності.

Епідемією ВІЛ-інфекції/СНІДу охоплені всі адміністративні території України. Починаючи з 1995 р., відбувається надзвичайно швидке зростання чисельності ВІЛ-інфікованих. Наша країна перебуває в епіцентрі епідемії ВІЛ у Східній Європі: кількість зареєстрованих нових випадків ВІЛ-інфікування майже вдвічі перевищує відповідний показник для Західної і майже в 14 разів — Центральної Європи. Таким чином, за критеріями Всесвітньої організації охорони здоров'я, оцінний показник поширеності ВІЛ-інфекції серед дорослого населення України є одним з найвищих у європейському регіоні і становить 1,63 % [5]. Викликають стурбованість високі темпи поширення такої інфекції не тільки у групах ризику, але й серед так званих благополучних груп населення [6].

У 2009 р. в нашій державі щоденно офіційно реєструвалися 54 випадки ВІЛ-інфекції, 12 випадків СНІДу, 7 випадків смерті від СНІДу [7].

За даними Українського центру профілактики та боротьби зі

СНІДом МОЗ України, з часу виявлення першого випадку ВІЛ-інфекції у 1987 р. і на І квартал 2010 р. серед громадян країни офіційно зареєстровано 166 183 інфікованих (у т.ч. 17,4 тис. дітей). За останні 5 років кількість випадків ВІЛ-інфекції в Україні зросла в 20 разів. На сьогодні захворіло на СНІД 32 545, 23 969, померло від СНІДу 18 562 людей, у тому числі 312 дітей. Відтак, показник смертності за останні 6 років збільшився в 3,4 разу. Щороку від СНІДу помирає 2-4 тис. молодих людей віком 15-49 років [7].

За останньою оцінкою вітчизняних фахівців та експертів ЮНЕЙДС, загальна кількість ВІЛ-інфікованих в Україні у 2010 р. може становити близько 350 тис. осіб, що становить 1,5 % населення віком 15-49 років). Міжнародний Альянс з ВІЛ/СНІДу прогнозує: у 2014 р. в Україні, за оптимістичним сценарієм, загальна кількість ВІЛ-інфікованих становитиме 479 тис., а за песимістичним — 820 тисяч. Відповідно у 2014 р. ВІЛ-інфекцію матимуть 2,0-3,5 % людей репродуктивного віку. Таким чином, прогнозована тривалість життя скоротиться на 2-4 роки для чоловіків і на 3-5 років — для жінок [6].

Усе почалося з того, що 27 років тому лікарі світу були спантеличені збільшенням числа пацієнтів з рідкісними захворюваннями, такими як саркома Капоші. Цей вид злоякісної пухлини, що локалізується у дермі, до 1980-х років реєстрували з частотою один-два випадки на десять мільйонів, причому всі пацієнти були старші 60 років. Більшості нових хворих ще не виповнилося 30 років.

Крім почастішання випадків саркоми Капоші в лікарні Європи і США почали ушпиталювати пацієнтів зі злоякісною формою пневмоцистної пневмонії. Це захворювання спричиняється грибом Pneumocystis jirovecii (carinii) і украй рідко трапляється у людей з нормальним імунітетом.

У незвичайних пацієнтів були й інші захворювання і симптоми, наприклад, збільшені лімфовузли. Крім того, їх об'єднувала

ще одна ознака: більшість пацієнтів з рідкісними захворюваннями була гомосексуалістами. Стандартне лікування не давало помітного ефекту на стан пацієнтів, число яких росло. Крім чоловіків нетрадиційної орієнтації, симптоми виявлялися у людей, які страждали на гемофілію, наркоманів і пацієнтів після трансплантації органів. Через деякий час лікарі усвідомили, що всі ці, на перший погляд, незв'язані недуги зумовлені однією і тією ж причиною, але виявити її не вдавалося.

У 1982 р. до пошуків приєдналася група вірусологів з Інституту Пастера, яку очолював Люк Монтаньє (Luc Montagnier) (мал. 1). Одним із співробітників Монтаньє була Франсуаза Барр-Сінуссі (Francoise Barre-Sinoussi) (мал. 2). До того моменту, коли майбутні нобелівські лауреати зайнялися розгадкою страшної загадки (пацієнтам не допомагало лікування, і вони швидко помирали), один з учених, який також намагався зрозуміти причину нового симптомокомплексу, Віллі Розенбаум (Willy Rozenbaum) з клініки Біша в Парижі, припустив, що всі симптоми зумовлені ретровірусом.



Мал. 1. Люк Монтаньє.



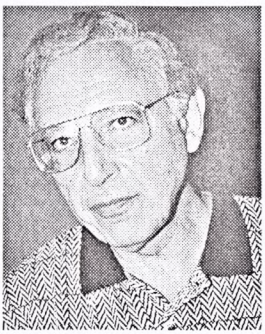
Мал. 2. Франсуаза Барр-Сінуссі.

Розенбаум послав Монтаньє зразок тканини лімфовузла одного з пацієнтів з характерними для невідомого захворювання симптомами. Монтаньє і Барр-Сінуссі ізолювали клітини лімфо-

вузла і виростили їх культуру. Дослідники виявили у клітинах активність ферменту, який необхідний ретровірусам для того, щоб вмонтувати свій геном у ДНК господаря. Генетична інформація ретровірусів знаходиться у формі РНК, а в ядрах заражених клітин — ДНК. Вірусний фермент зворотна транскриптаза перекладає геном вірусу з «мови РНК» на «мову ДНК».

Виявлення активності зворотної транскриптази є абсолютним доказом того, що в клітинах «господарює» ретровірус. Проте Монтаньє і Барр-Сінуссі продовжили роботу і виявили вірусні частинки, що відгалужуються від заражених клітин. Дослідники додали ці частинки до здорових клітин і переконалися, що віруси вбивають їх. Французькі науковці назвали новий вірус вірусом, що асоціюється з лімфоаденопатією — lymphadenopathy-associated virus (LAV). Проте ця назва не прижилася. Пізніше наукове співтовариство ухвалило дати новому вірусу те ім'я, яке ми знаємо сьогодні, — вірус імунодефіциту людини.

Чому дослідники вирішили, що Нобелівської премії достойні саме роботи з відкриття вірусу імунодефіциту, зрозуміло. Виникає питання, чому в число лауреатів не потрапив Роберт Галло (мал. 3), чиї роботи значною мірою сприяли доказу того, що ВІЛ є інфекційним агентом, що спричиняє СНІД. Команди Галло і Монтаньє опублікували свої роботи приблизно в один і той же час,



Мал. 3. Роберт Галло.

проте відносно деяких експериментів американського біохіміка виникли сумніви. Врешті-решт науковий світ прийшов до висновку, що Монтаньє і Барр-Сінуссі першими виділили ВІЛ, а Галло першим показав його зв'язок зі СНІДом. Проте в офіційному прес-релізі, присвяченому Нобелівській премії з фізіології і медицини 2008 р., ім'я Галло жодного разу не згадується [8].

Не можна заперечувати: Роберт Галло — визнаний світовий авторитет в галузі вивчення ретровірусів. Вчений почав досліджувати їх ще в 1970 р., а згодом розробив методику культивування лімфоцитів, що значно полегшило виділення і вивчення ретровірусів, які уражають організм людини.

Саме Роберт Галло у 1980 р. першим виділив ретровірус людини — HTLV (Human T-Cell Leukemia Virus), який спричиняє злоякісне переродження Т-лімфоцитів людини, що призводить до розвитку лейкозу. Ще один ретровірус людини, HTLV-2, відповідальний за виникнення так званого волосяноклітинного Т-лейкозу, був виділений ним же двома роками пізніше.

Зіставивши епідеміологічні особливості захворювання, що пізніше отримало назву СНІД, і різке падіння у хворих числа Т-лімфоцитів, Галло припустив, що за розвиток СНІДу відповідає представник родини ретровірусів. За неофіційною версією, один із співробітників Люка Монтаньє, який відвідував лабораторію Галло, передав цю ідею своєму шефові, так що по суті група Монтаньє займалася перевіркою гіпотези Галло.

Роберт Галло: «Досвід роботи з HTLV дозволив нам прогнозувати майбутнє, зокрема, розвиток ВІЛ-епідемії. Ми зрозуміли механізми передачі вірусу: через сексуальний контакт, кров, від матері до дитини через грудне молоко, за допомогою клітинного тропізму, родинних ретровірусів приматів і копитних...» [9].

Попри це, як вже ми відзначали раніше, у 1983 р. французька команда під керівництвом Л. Монтаньє — дійсно першою — виділила новий вірус з лімфовузлів хворого, імовірно Фредеріка

Брюж'єра (Brugiere). Група здогадувалася, що саме цей вірус (з префіксом «ретро-», як і передбачав Галло), був причиною хвороби, але ретельно перевірити його властивості і роль у захворюванні не змогла — не вистачило виділеної кількості вірусних частинок. Стаття про відкриття вірусу LAV була опублікована в Science у травні 1983 р. [10].

У свою чергу, Галло в травні 1984 р. у своїй статті в тому ж Science [11] також оголосив про виділення «ще одного з ретровірусів», вже третього за рахунком, названого ним HTLV-III B. При цьому Галло переконливо показав, що цей вірус є причиною СНІДу.

Пізніше з'ясувалося, що французькі й американські учені вели мову про один і той же вірус. У 1986 р. він був офіційно названий вірусом імунодефіциту людини — ВІЛ. Незаперечна важливість відкриття була підтверджена присудженням Монтаньє і Галло (спільно з Майроном Ессексом) Ласкерівської премії, яку вважають за ознаку отримання незабаром премії Нобелівської. Відзначимо, це відбулося в тому ж 1986 р., майже відразу після відкриття, що трапляється украй рідко.

А незадовго до вручення премії з'ясувалося, що обидві групи досліджували не просто один і той же вірус, але навіть один і той же штам вірусу. З'ясування питання про те, кому належить пріоритет відкриття ВІЛу, тривало майже шість років.

У 1983 і 1984 рр. обидві лабораторії активно обмінювалися не тільки інформацією про дослідження. Відомо, що група Галло у 1983 р отримала з Пастерівського інституту декілька зразків зі штамом вірусу, виділеного у пацієнта, позначеного кодом BRU.

У 1985 р. групи незалежно опублікували генетичні послідовності своїх перших штамів — тут-то і з'ясувалася неймовірна схожість LAV і HTLV-III B. Штами були майже ідентичні, відмінності генетичного матеріалу не перевищували 2 %, що примітно, тому що цей вірус надзвичайно швидко мутує. «Навіть два ізо-

ляти одного і того ж штаму можуть розрізнятися майже на 3 %, а якщо проаналізувати генетичний матеріал, отриманий від двох ВІЛ-позитивних людей, то штами відрізнятимуться в середньому приблизно на 13 %», — відзначає Філліда Браун з New Scientist у статті, присвяченій розслідуванню [12].

Припущення про те, що Роберт Галло свідомо використовував у своїх дослідженнях штам, вперше виділений Люком Монтаньє, очевидно, не витримує критики. Галло мав у своєму розпорядженні методику напрацювання необхідних вірусів у достатньо великих кількостях, і у нього не було потреби використовувати для досліджень чужі штами. Мабуть, мова повинна йти просто про помилку.

Проте Галло довго відмовлявся визнати її. Однією з причин могло бути те, що у 1985 р. він отримав американський патент як творець тесту на наявність у крові антитіл до ВІЛу, хоча група Монтаньє подала заявку на випробування тесту в США на чотири місяці раніше. Пастерівський інститут опротестував право на цей патент. Хоча до суду тоді справа не дійшла, але питання два роки розбиралося на найвищому рівні, за участю президентів США і Франції — Рональда Рейгана і Франсуа Міттерана. Відтак було ухвалене соломонове рішення про «спільне» відкриття і, відповідно, спільне володіння патентом.

Питання про підозрілу схожість вірусів, виділених двома групами, залишилося тоді відкритим, і Галло знову спробував порушити його у 1991 р., після того, як досліджував штам BRU, отриманий з Франції. Як виявилось, він все ж таки не збігається зі штамом HTLV-III B.

Французи були вимушені провести власне ретельне розслідування, у ході якого виявили, що в п'яти відправлених до США зразках були насправді два штами вірусу, а не один, як вони припускали раніше. Більше того, з'ясувалося, що вірус LAV, описаний Монтаньє, був виділений зі взірців, отриманих від пацієнта під

кодом LAI, а не BRU. Вивчення штаму LAI показало, що він ідентичний HTLV-III B. Таким чином, пріоритет відкриття вірусу залишився все ж таки за французькою стороною.

Роберту Галло, загалом, залишалося тільки погодитися з цим висновком. У своїй книзі «Полювання на вірус», випущеній у світ в 1991 р., Галло згадує роботу свого співробітника Мікі Поповича: «Він безперервно повторно заражав, знову і знову додаючи вірус до клітинної лінії або додаючи нові клітини за необхідності... Тепер він мав об'єднаний вірус десяти пацієнтів... До цього дня ми не знаємо, від якого пацієнта він був отриманий», — визнає Галло.

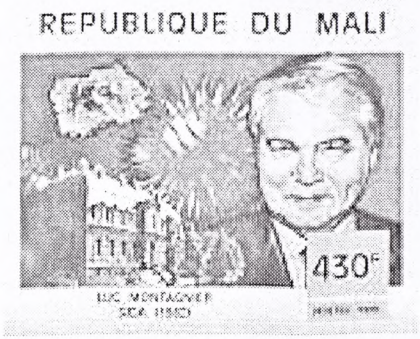
Крапку в суперечці двох учених, очевидно, поставило рішення Нобелівського комітету, що визнав пріоритет відкриття ВІЛу за Люком Монтаньє. До честі Монтаньє, він так прокоментував висновок шведських експертів: «Він (Галло — прим. авт.) тією ж мірою заслуговує на присудження премії, як і ми двоє» (маючи на увазі себе і Франсуазу Барре-Сінуссі) [13].

Роберт Галло у відповідь назвав Люка Монтаньє своїм «давнім товаришем і колегою», і подякував за визнання своїх заслуг у дослідженні вірусу. «Я радий, що Нобелівський комітет цими нагородами вирішив визнати важливість [досліджень] СНІДу, — відзначив Роберт Галло. — І горджуся тим, що я і мої колеги продовжуємо пошук вакцин проти СНІДу...» [13].

Доказ того, що страшне захворювання спричиняє ретровірус, і розробка технології його виділення дозволили вченим всього світу розпочати більш «прицільне» вивчення «чуми XX століття». До тих пір, поки не стало ясно, що саме викликає симптоми, лікувати хворобу було неможливо. Після того, як вбивця був ідентифікований, дослідження пішли значно швидше. У 1985 р. була отримана повна послідовність РНК вірусу. Нині ВІЛ є найбільш вивченим з усіх відомих вірусів. Сучасні ліки впливають на різні стадії процесу зараження і розмноження вірусу й дозволяють пацієнтам довгий час вести практично нормальний спосіб жит-

тя. До того ж вивчення геному ВІЛу, його антигенних властивостей та особливостей імунної відповіді макроорганізму дозволяє вченим сподіватися, що незабаром буде створена дієва вакцина, здатна захищати людей від зараження цим смертельним вірусом.

Відкриття вірусу імунодефіциту людини спричинило значний резонанс у всьому світі, і не тільки в медичних колах. Своєрідним підтвердженням цього факту є відповідна філателістична тематика (мал. 4-7). А 1988 р. ООН проголосила 1 грудня Всесвітнім днем боротьби зі СНІДом.



Мал. 4. Марка Республіки Малі з портретом Л. Монтаньє, зображенням Інституту Пастера та моделі вірусу імунодефіциту людини (1999 р.).



Мал. 5. Марка Королівства Бутану з портретом Л. Монтаньє та зображенням вірусу імунодефіциту людини (2000 р.).



Мал. 6. Блок марок Коморських островів 2009 р. (Нобелівська премія 2008), що складається з 6 марок.

Верхнє зображення — Гаральд цур Гаузен (нім. Harald zur Hausen) — лауреат Нобелівської премії в галузі медицини и фізіології 2008 р., яку він розділив с Люком Монтаньє і Франсуазою Барре-Сінуссі. Цур Гаузен відкрив роль папіломавірусів у розвитку раку шийки матки. Справа від портрету — капсид папіломавірусу людини. Те ж зображення і на марці.

Нижче, зліва — Франсуаза Барре-Сінуссі. Вище портрету — модель вірусу імунодефіциту людини. Те ж зображення (у розрізі) і на марці.

Справа — портрет Макото Кобаясі на фоні дослідницького обладнання. Це — японський фізик, лауреат Нобелівської премії з фізики 2008 р., співавтор відомої статті, присвяченої порушенню CP-симетрії. Стаття «CP Violation in the Renormalizable Theory of Weak Interaction» (1973 р.) написана

разом з Тосіхіде Маскаво, на 2007 р. займає третє місце за кількістю цитувань серед статей з фізики високих енергій (і друге, якщо не враховувати роботи за авторством коллаборацій).

Нижче, в центрі — Мартті Ойва Калеві Ахтисаарі (фін. Martti Oiva Kalevi Ahtisaari) — президент Фінляндії у 1994-2000 рр., фінський дипломат, співробітник ООН. Лауреат Нобелівської премії миру 2008 р.

Нижче, зліва — Еїтіро Намбу (англ. Yoichiro Nambu) — японський і американський фізик-теоретик, лауреат Нобелівської премії з фізики 2008 р. за відкриття механізму спонтанного порушення симетрії в субатомній фізиці.

Справа — Тосіхіде Маскава — японський фізик-теоретик, лауреат Нобелівської премії з фізики 2008 р. Співавтор згаданої вище статті, присвяченої порушенню CP-симетрії.



Мал. 7. Марка с купоном (Франція, 1994 р.). На марці напис — відкриття вірусу СНІДу у 1983 р.

Насамкінець відзначимо, що описана Нобелівська премія (2008 р.) була присуджена за відкриття, зроблені четверть століття тому (1983 р.). Як це не сумно, але такий термін є звичайним для цієї премії. За цей час ученим вдалося здійснити значний поступ у розробці ліків проти СНІДу, проте так і не вдалося повністю перемогти цю хворобу. Можливо, науковий світ так довго тягнув з нагородженням першовідкривачів ВІЛу в надії, що випаде можливість нагородити творця панацеї від цієї напасті. Залишається сподіватися, що нинішні лауреати зможуть коли-небудь привітати учених, які закінчать розпочату їх попередниками справу.

Література

1. *Барлет Д., Галант Д. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции. — ММНІV, 2007. — 557 с.*
2. *Онищенко Г.Г. Основные направления деятельности по противодействию эпидемии ВИЧ/СПИДа в Российской Федерации // Иммунология. — 2006. — № 6. — С. 356-361.*
3. *Zakażenia HIV i AIDS w praktyce lekarskiej / Pod red. W. Haloty. — Szczecin: SWA Ottonianum, 1999. — 171 s.*
4. *Щербінська А.М., Бочкова Л.В., Александрін А.В. Епідемічна ситуація з ВІЛ-інфекції/СНІДу в Україні // Актуальні проблеми профілактики особливо небезпечних інфекцій та біологічної безпеки (матеріали наради-семінару). — Сімферополь, 2008. — С. 79-80.*
5. *Щербінська А.М., Миронюк І.С., Молчанець О.В. Організаційні засади протидії епідемії ВІЛ-інфекції в Україні // Інфекційні хвороби. — 2009. — № 2. — С. 5-12.*
6. *Андрейчин М.А. Інфекційна захворюваність в Україні: ілюзії та реалії // Інфекційні хвороби. — 2008. — № 3. — С. 77-84.*
7. *ВІЛ-інфекція в Україні // Інформаційний бюлетень. — № 31. — Київ, 2009. — 32 с.*
8. *http://lenta.ru/articles/2008/10/06/nobelmed/30.07.2010*
9. *Gallo R.C. History of the discoveries of the first human retroviruses: HTLV-1 and HTLV-2 // Oncogene. — 2005. — V. 24. — P. 5926-5930.*
10. *Barre-Sinoussi F., Chermann J.C., Rey F. et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS) // Science. — 1983. — V. 220. — P. 868-871.*
11. *Gallo R.C., Salahuddin S.Z., Popovic M. et al. Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk for AIDS // Science. — 1984. — V. 224. — P. 500-503.*
12. *Brown Ph. The strains of the HIV war // New Scientist. — 1991. — N 1770, V. 130. — P. 20-21.*
13. *http://www.strf.ru/organization.aspx?CatalogId=379&d_no=16021*