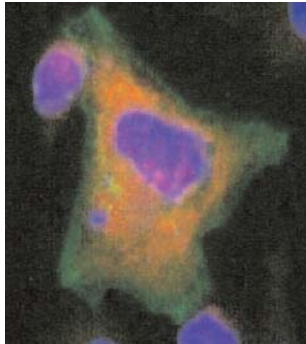


## Чи призводить гормональна терапія до раку молочної залози?



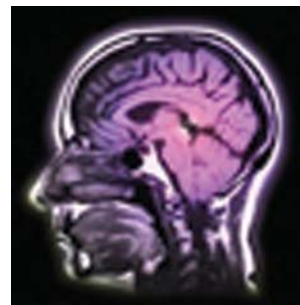
*У присутності протеїну АКТГ (зелений) протеїн BRCA1 (оранжевий) залишається за межами ядра (синій)*

Результати цієї роботи мають пояснити висновки епідеміологічних досліджень, які показали, що гормональна терапія збільшує ризик розвитку раку молочної залози. Роботу було опубліковано в журналі *Cancer Research*. Чотири з п'яти випадків раку молочної залози не є спадковими. Причини цих спорадичних випадків дотепер залишаються нез'ясованими. Спадковий рак, який становить усього 10–15% випадків, вивчають уже багато років, і ця робота мала наслідком ідентифікацію 10 генів, мутації в яких збільшують ризик його розвитку. Дев'ять із цих генів відповідальні за відновлення ДНК клітини в разі ушкодження (їхні протеїнові продукти входять у так звану систему репарації ДНК). Десятий ген кодує протеїн, що блокує АКТГ. Серед цих 10 генів 2 відповідальні за виникнення 50% випадків спадкового раку: *BRCA1* і *BRCA2*. Одержані дані про спадковий рак було використано дослідниками як вихідний пункт в їхній роботі з неспадкового раку. У 50% випадків неспадкового раку молочної залози у злоякісних клітинах спостерігається підвищена експресія АКТГ. Чи може цей протеїн відігравати ключову роль у схильності пацієнта до неспадкового раку? Намагаючись відповісти на це питання, вчені з'ясували, що активація АКТГ спричинює накопичення в цитоплазмі протеїну *BRCA1*. Протеїн не здатен проникнути в ядро, що не дозволяє йому виконувати свою роль у відновленні ДНК. Клітина починає поводитися так, ніби *BRCA1* в ній відсутній, хоча мутацій у гені немає (на відміну від спадкових форм захворювання, коли *BRCA1* зазнає зміни). Цей феномен присутній у 50% клітин спорадичного раку, демонструючи раніше невідомий зв'язок спадкових і спора-

дичних форм: дефект системи репарації ДНК. Дослідники також припустили, що гормональна терапія може сприяти розвитку раку молочної залози. Оскільки АКТГ активується певними речовинами, то гормональна терапія, поза сумнівом, може в деяких випадках зумовити хронічну активацію молекули. У цьому разі може відбуватися порушення регуляції *BRCA1*, що призводить до раку молочної залози.

За матеріалами сайту  
<http://www.cnrs.fr/paris-michel-ange/>

## Нейроімплантат дозволив німому пацієнтові заговорити



Електрод, імплантований у мозок пацієнта, не здатного рухатися і говорити, дозволив йому використовувати голосовий синтезатор і вимовляти з його допомогою явні звуки силою своїх думок. Дослідники

вважають, що це — перший серйозний крок на шляху лікування німоти, і що незабаром такі пацієнти отримають шанс знову заговорити. Франк Гюнтер (Frank Guenther) з Університету Бостона в Массачусетсі та його колеги працювали з пацієнтом, який перебував у так званій псевдокомі, — це стан, за якого людина залишається у повній свідомості, проте паралізована і здатна тільки на рухи повік. Гюнтер і його команда були першими, хто з'ясував, що мозок здорової людини здатен проводити певні мовні сигнали. Вони досліджували людський мозок, використовуючи техніку функціонального магніторезонансного сканування (functional magnetic resonance imaging fMRI), коли людина подумки вимовляла певні явні звуки. Коли дослідники встановили, що при цьому виникають строго певні сигнали, нейробіолог Філіп Кеннеді (Philip Kennedy) з фірми Neural Signals (штат Джорджія) створив електрод, який імплантували в мовний центр мозку пацієнта. Цей електрод відрізняється від тих, що їх зазвичай вико-

ристовують для встановлення взаємодії людського мозку з комп'ютером і фіксують у кістках черепа, а не в специфічній ділянці мозку. Це означає, що звичайні електроди залишаються рухомими і можуть періодично взаємодіяти з різними нейронами, і що їх не можна залишити в організмі пацієнта більш ніж на декілька місяців. Електрод, використаний науковою групою Гюнтера, містить нейротрофічні чинники, які стимулюють поділ і міграцію клітин-попередників нейронів навколо електрода. Після імплантації електрода учені застосували комп'ютерну модель мови, яку Гюнтер розробляв протягом останніх 15 років, аби навчитися розшифровувати сигнали, що генеруються мозком людини, і визначати, про які явні звуки вона в цей момент думає. Гюнтер представив свої результати на засіданні Нейробіологічного товариства (Society for Neuroscience) у Вашингтоні. Зараз пацієнт «здатен чітко вимовляти три голосних звуки, — говорить Гюнтер, — причому зі швидкістю, що відповідає нормальній мові». Дослідник має намір у найближчі п'ять років удосконалити методику взаємодії мозку і комп'ютера, щоб пацієнт зміг вимовляти цілі слова і набуті здатності до спілкування. Більшість подібних методик, розроблених до сьогодні, забезпечують проведення від мозку сигналу, що дозволяє контролювати рухи або протеза руки, або, як було показано в нещодавно проведеному дослідженні на мавпах, власної паралізованої кінцівки. Проте вперше схожу за принципом систему було застосовано щодо мовлення. Деякі дослідники вважають, що процедуру імплантації згодом можна зробити менш інвазивною, фіксуючи електроди на кістках черепа пацієнта. У будь-якому разі роботу Гюнтера і його колег вже можна назвати революційною, оскільки це перший практичний доказ теорій, які розвивалися упродовж багатьох років.

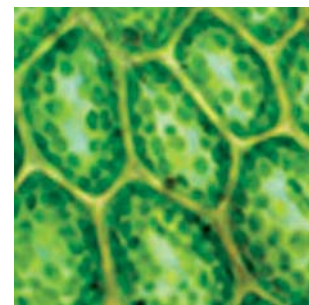
*За матеріалами сайту*

<http://www.cbio.ru/modules/news/article.php?storyid=3298>

### **Рослинні клітини синтезують фармакологічні субстанції**

Працюючи з двома видами рослин — тютюном і єгипетською блекотою, фінські учені вивчають генетичну регуляцію біосинтезу вторинних рослинних метаболітів. Результати їхніх експериментів можуть бути застосовані у виробництві ефективних фар-

мацевтичних препаратів у культурах клітин рослин. Рослини продукують широкий спектр невеликих молекул, які беруть участь у залученні комах-запилювачів і в захисних реакціях. Ці



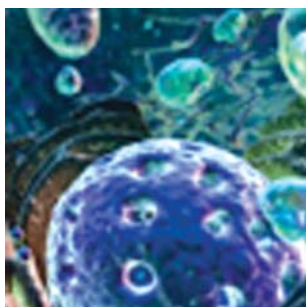
вторинні метаболіти зазвичай утворюються в дуже низьких концентраціях. Також часто вони є надто складними структурно, і штучний синтез їх надто важкий. Алкалоїди, такі як морфін і паклітаксель (paclitaxel), є вторинними метаболітами, їх широко застосовують у фармацевтичній промисловості. Використовуючи культури клітин, можна синтезувати ці цінні сполуки в контрольованих умовах. Проте, аби отримувати їх з найбільшою ефективністю, потрібно детально вивчити регуляцію їхнього біосинтезу, щоб мати можливість на генетичному рівні модифікувати культури рослинних клітин. У даній роботі було запропоновано технологію виявлення генів, залучених у вторинний метаболізм рослин. У результаті описано два гени алкалоїдів тютюну, які беруть участь у синтезі. Також із клітинних культур тютюну було ізольовано новий алкалоїд, що існує у вигляді двох ізомерів. Коли один із генів, відповідальних за синтез алкалоїдів єгипетської блекоти, було уведено в культуру кореневих клітин тютюну, з'ясувалося, що в разі додавання в середовище культивування гіосціаміну (hyoscyamine) клітини починають конвертувати його в скополамін (scopolamine), який є важливою фармакологічною субстанцією. Основна частина скополаміну виводилася клітинами в зовнішнє середовище, що прискорювало його синтез (оскільки продукт не накопичувався усередині клітин). Транспортування речовини в середовище культивування також було пришвидшено за допомогою трансфекції клітин тютюну геном мембранного транспортного протеїну дріжджів — *pdr-5*.

*За матеріалами сайту*

<http://www.cbio.ru/modules/news/article.php?storyid=3297>

### Розвиток імунної системи людини — нові дані

Транспортування антитіл від матері в організм новонародженого є необхідним для розвитку його імунної системи. Ці антитіла, що до народження транспортуються через плаценту, а після народження — через материнське молоко, формують імунну відповідь організму дитини на зовнішні патогени і також можуть впливати на автоімунні захворюван-



ня, що виникають згодом. Дослідники з Каліфорнійського технологічного інституту (California Institute of Technology) уперше розшифрували весь складний біохімічний шлях, який проходять антитіла від

материнського молока через шлунково-кишковий тракт дитини і потрапляють у його кровотік. Організм новонародженого здатен сприйняти материнські антитіла за допомогою протеїну, названого неонатальним Fc-рецептором (FcRn), який розташовується на плазматичній мембрані клітин слизової оболонки кишечника. FcRn зв'язує антитіло у просвіті кишечника, потім клітинна мембрана формує навколо рецептора та його ліганду бульбашку, або везикулу, яка спрямовується через цитоплазму клітини до її базальної ділянки, зверненої до стінки кишечника, і там вивільняє свій вміст у кровотік. Доктор Памела Бйоркман (Pamela Bjorkman) і її колеги зуміли зробити цей процес видимим, використавши антитіло, мічене частинками золота, і застосувавши метод електронної томографії. Електронна томографія — одне з відгалужень електронної мікроскопії; вельми поширена сьогодні лабораторна техніка, в якій можна отримати тривимірне зображення об'єкта. Електронна томографія показала, що комплекси FcRn з антитілами накопичуються в клітинах у великих везикулах мультивезикулярних тілах, які містять по декілька дрібніших бульбашок. Раніше вважали, що такі тіла відповідають тільки за накопичення продуктів клітинного метаболізму і не беруть участі у транспортуванні життєво важливих протеїнів. Багато таких тіл також утворювали трубочасті структури, зливалися одне з одним і розпадалися на дрібні везикули, які переносили антитіла у цитоплазмі клітини. Коли такі везикули досягали

ділянки клітинної мембрани, що контактувала з капіляром, вони зливалися з мембраною і вивільняли свій вміст у кров. На зовнішній поверхні везикул розташовувалася сіточка з протеїну клатрину. Досі вважали, що перед злиттям бульбашки з мембраною клітини клатринове «опушування» знімається, проте тепер стало зрозуміло, що лише невелика його частина знімається на тій ділянці бульбашки, яка безпосередньо контактує з мембраною клітини. На цей час наукова група займається дослідженням транспортування везикули в інших типах клітин, щоб з'ясувати, чи можна застосовувати одержані результати й до них. Процес транспортування, опосередкованого рецепторами, — це фундаментальний біологічний процес, без якого були б неможливі реакції клітин на гормони, лікарські препарати, не здійснювалася б міжклітинна комунікація, необхідна для нервових та імунних процесів, і багато іншого. А відтак інтерес до цих механізмів не слабшає.

За матеріалами сайту  
<http://www.cbio.ru/modules/news/article.php?storyid=3295>

### Мікро-РНК — ключ до безпечнішої протиракової терапії

Віруси, що протягом тривалого часу вважалися виключно збудниками захворювань, сьогодні використовуються у протираковій терапії. Суперечки щодо безпеки застосування так званих онколітичних вірусів точаться вже давно і стосуються в основному здатності таких вірусів вражати здорові тканини. Дослідники з Mayo Clinic виявили спосіб контролю над онколітичними вірусами, який дозволяє обмежити їхню патогенність винятково пухлинними клітинами. Було штучно створено ДНК вірусу, що несе в собі також специфічну генетичну послідовність, яка не дозволяє вірусу полишити певну тканину і розповсюдитися в організмі. Ця послідовність дозволяє мікро-РНК, що міститься у клітинах певних тканин господаря, дестабілізувати вірусний генном, позбавляючи його здатності до активної міграції





між клітинами. Відкриття опубліковано в останньому номері журналу *Nature Medicine*. Керівник дослідження Стефан Рассел (Stephen Russell) упевнений, що ця робота зніме з часом питання стосовно безпеки онколітичних вірусів і зробить їх одним з найефективніших засобів боротьби з раком. Мікро-РНК — це короткі послідовності з рибонуклеотидів, що не кодують жодного протеїну. Часто їхня роль у клітині полягає у пригніченні активності різних генів. У даному разі синтетичний вірус розроблено таким чином, що він реагує на специфічні мікро-РНК, характерні для певних тканин господаря. Застосовуючи цю оригінальну стратегію, учені зробили з вірусу, який у нормі руйнує м'язові клітини, такий, що інфікує виключно злоякісні клітини. Лабораторних мишей, що слугували моделлю онкологічних захворювань, за допомогою вірусу було виліковано від пухлин (меланоми), при цьому жодних негативних побічних ефектів не спостерігалось. Більшість вірусів можуть інфікувати декілька типів клітин, що призводить до розвитку цілого спектра симптомів вірусного захворювання. Тепер, коли віруси змінюють, виготовляючи з них вакцини, протиракові препарати та вектори для генної терапії, дослідники намагаються вирішити проблему обмеження інфекційності вірусів. З вирішенням цієї проблеми застосування онколітичних вірусів для лікування хворих онкологічного профілю стане реальністю.

За матеріалами сайту  
<http://www.cbio.ru/modules/news/article.php?storyid=329>

### Відкрито мікро-РНК, що контролюють формування серця в ембріогенезі

Учені з Гледстонського інституту серцево-судинних захворювань (Gladstone Institute of Cardiovascular Disease) в Сан-Франціско ідентифікували генетичний фактор, який відіграє ключову роль у формуванні камер серця, що розвивається. Виявлення мікро-РНК miR-138 може стати першим кроком до корекції вроджених дефектів серцево-судинної системи. Серце — один з перших і найважливіших органів, що розвиваються в ембріогенезі. У хребетних його формування починається з утворення серцевої трубки, яка потім згинається, утворюючи передсердя і шлуночок, між якими розташовується канал з клапаном. Цей про-

цес потребує послідовної активації та пригнічення роботи цілої низки генів. Мікро-РНК — це дуже короткі відрізки молекул РНК розміром від 20 до 25 нуклеотидів, що регулюють експресію більшості генів. Відомо близько 650 мікро-РНК людини, проте точні функції кожної з них в основному залишаються невідомими. Дослідження, яке очолила доктор Сара Мортон (Sarah Morton), було проведено на рибі *Danio rerio*, яка є улюбленим модельним об'єктом ембріологів. Ця рибка добре знайома акваріумістам; вона невелика, невибаглива і швидко розмножується. Тіло рибки прозоре, що дозволяє спостерігати процес формування серця *in vivo*. До того ж багато її молекулярних маркерів схожі з тими, що їх виявляють у людини. Наприклад, miR-138 у людини і в *Danio rerio* одна й та сама. І дивним видається, що одна лише крихітна молекула відповідає за управління таким складним процесом, як розвиток серця. У статті, опублікованій в журналі *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, зазначено, що miR-138 ідентифікується у певних ділянках серця, яке розвивається, у певний час, і порушення її експресії призводить до аномалій формування серцевих камер, пов'язаних з неможливістю диференціювання клітин-попередників кардіоміоцитів (клітин серцевого м'яза) у функціональні кардіоміоцити. З'ясовано, що miR-138 має обов'язково з'явитися в клітинах через 24–34 години після запліднення, аби запустити каскад активації генів ключових протеїнових чинників, зокрема ензиму, відповідального за синтез ретиноевої кислоти. Учені вважають, що ця молекула потребує подальшого вивчення, яке допоможе детально описати ембріогенез серця.

За матеріалами сайту  
<http://www.cbio.ru/modules/news/article.php?storyid=3292>

### Перешкоди на шляху створення вакцини проти ВІЛ-1

Вірус, що спричинює СНІД, було відкрито 25 років тому. Близько 60 млн. людей у світі були інфіковані ВІЛ-1 і більше половини з них вже немає серед живих. Створення безпечної і ефективною вакцини проти ВІЛ-1 дозволило б стримати розвиток пандемії СНІДу, але, на жаль, дотепер спроби одержати таку вакцину не мали успіху.

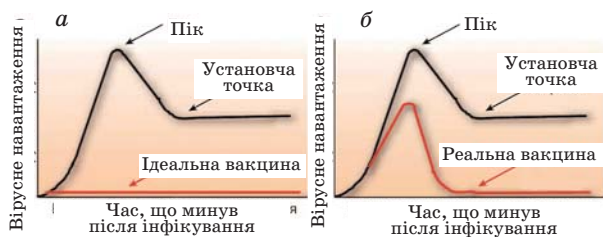


Рис. 1

Унікальні властивості вірусу — екстраординарна мінливість, здатність уникати реакцій системи набутого імунітету, нездатність до вироблення різних антитіл, раннє настання латентної фази в життєвому циклі та відсутність здорової імунної системи створюють безпрецедентні перешкоди на шляху створення вакцини проти ВІЛ-1.

Дія вакцини проти ВІЛ-1 (рис. 1) має полягати в запобіганні інфікуванню або зниженні вірусного навантаження (концентрації вірусних частинок у крові) за клінічного розвитку хвороби у заражених індивідуумів. Ідеальна вакцина мала б повністю блокувати зараження і викликати стерильний імунітет до вірусу. Проте більшість наявних вакцин не здатна забезпечувати такий високий ступінь захисту. Йдеться про створення такої вакцини проти ВІЛ-1, яка хоч і не захищатиме від інфікування, але забезпечуватиме часткове імунне регулювання відтворення вірусу у ВІЛ-1-інфікованих. Таке часткове регулювання, проілюстроване зниженням піку і рівня вірусного навантаження (числа копій РНК ВІЛ) після зараження, було продемонстровано в декількох доклінічних дослідженнях вакцин, що викликають імунні відповіді, опосередковані Т-лімфоцитами. На підставі відомої відповідності величини вірусного навантаження та інфекційності ВІЛ-1, можна припустити, що вакцина, здатна забезпечити навіть частковий захист, справить величезний вплив на розповсюдження ВІЛ-1 на рівні популяції. Попри гостру необхідність у вакцині проти ВІЛ-1, на цей час тільки дві концепції зі створення вакцин було випробувано в клінічних умовах. Перша концепція ґрунтувалася на використанні пептиду Env gp120 ВІЛ-1, за допомогою якого сподівалися індукувати гуморальну імунну відповідь, специфічну до протеїну Env оболонки вірусу. Як показали ранні фази клінічних випробувань, протеїни вакцин gp120 спричинювали утворення специфічних антитіл, але виявилися незаттими до індукування нейтралізуючих антитіл широкого спектра дії. У двох клінічних випробуваннях ефективності фа-

зи 3, профінансованих біотехнологічною компанією VaxGen, такі експериментальні вакцини виявилися абсолютно не ефективними. Одержаний результат свідчив, що для захисту людей від зараження ВІЛ-1 недостатньо індукції імунних відповідей, які ґрунтуються на виробленні специфічних антитіл. В основі другої концепції розроблення вакцин проти ВІЛ-1, випробуваної у клінічних умовах, лежить індукція специфічних до вірусу клітинних імунних відповідей за допомогою серотипу 5 (rAd5), що кодуєть протеїни Gag, Pol і Nef ВІЧ-1. Ранні етапи клінічних випробувань дійсно продемонстрували розвиток клітинних імунних відповідей у більшості осіб після введення вакцин на основі векторів rAd5, хоча імунні реакції були значно слабкіші у Ad5-специфічних пацієнтів, які мають нейтралізуючі антитіла. Фаза 2b клінічних випробувань, профінансована компанією Merck і Національними інститутами здоров'я США (National Institutes of Health - NIH), була раптово перервана, коли перший проміжний експеримент показав нездатність такої вакцини запобігати зараженню ВІЛ-1 і зменшувати вірусне навантаження у ВІЛ-інфікованих, а імунізація осіб з імунітетом до аденовірусів зумовлювала підвищення інфекційності ВІЛ-1. Загалом ці результати поставили нові питання у проблемі розроблення вакцин проти ВІЛ-1.

#### Проблеми на шляху створення профілактичної вакцини проти ВІЛ-1:

1. Екстраординарна генетична різноманітність вірусу.
2. Раннє встановлення латентної фази вірусу в заражених клітках.
3. Не вивчено зв'язок імунітету із захистом від вірусу.
4. Здатність вірусу «ухилитися» від гуморальних і клітинних імунних відповідей.
5. Антитіла, що виробляються на вірус, зазвичай є типоспецифічними.
6. Не знайдено методів індукування нейтралізуючих антитіл широкого спектра дії.
7. Використання ослаблених вірусів небезпечно для здоров'я людини.
8. Не знайдено відповідних для експериментів модельних тварин малих розмірів.
9. Недостатній інтерес з боку фармацевтичної промисловості.

Імуноген вакцини має бути ефективним щодо величезної кількості різних видів ВІЛ-1, а противірусна дія, спричинювана вакциною, обов'язково має залежати від здатності імунних механізмів перехресно реагувати на різні підтипи вірусу. Незважаючи на на-

явні дані про перехресне реагування гуморальних і клітинних імунних реакцій на консервативні ділянки вірусу, можна припустити, що ефективність вакцини буде тим меншою, чим більша різниця між антигеном вакцини та інфікуючим вірусом. Іншою, не менш важливою проблемою на шляху створення вакцини проти ВІЛ-1 є відсутність здорової імунної системи у ВІЛ-1-інфікованих, що безпосередньо пов'язано зі ступенем противірусного захисту: заражений ВІЛ-1 організм не в змозі позбавитися від вірусу. Деякі припущення про зв'язок імунної системи зі ступенем захисту від ВІЛ-1 можуть бути зроблені за наслідками вірусних провокаційних тестів, отриманих на нелюдиноподібних приматах, і вивчення ВІЛ-1-інфікованих індивідуумів, яким притаманна здатність спонтанно регулювати реплікацію вірусів до дуже низьких рівнів. Проте достовірна картина зв'язку імунної системи зі ступенем захисту від ВІЛ-1 може виникнути тільки в контексті вдалих клінічних випробувань вакцини проти ВІЛ-1 на людях.

#### **Гуморальний імунітет, специфічний до ВІЛ-1**

Для більшості відомих противірусних вакцин основними показниками імунної системи, що характеризують її здатність захищати організм від конкретного вірусу, є концентрації специфічних до вірусу нейтралізуючих антитіл. Ранні спроби створення антиВІЛ-вакцини було спрямовано на одержання імуногенів на основі субодиниць протеїну зовнішньої оболонки вірусу Env. Отримані нещодавно дані стосовно структури і функцій протеїну Env частково пояснюють проблеми, пов'язані з індукуванням нейтралізуючих антитіл до ВІЛ-1 широкого спектра дії під час імунізації. По-перше, інтенсивно глікозилізовані N-кінці глікопротеїну Env ВІЛ-1, що створює тримери на поверхні віріону, приховують багато консервативних антигенних епітопів від антитіл. По-друге, важливі консервативні ділянки протеїну Env, такі як сайт зв'язування з хемокіновим корецептором, формуються тільки після зв'язування глікопротеїну з клітинним рецептором CD4 і подальшої конформаційної зміни. Крім того, експерименти зі спрямованого мутагенезу N-кінцевих глюканів показали, що протеїни мутантів Env за короткий проміжок часу ставали непомітними для нейтралізуючих антитіл організму.

У деяких ВІЛ-інфікованих було виявлено активні нейтралізуючі антитіла широко-

го спектра дії, причому взаємодія цих антитіл відбувалася переважно з консервативними ділянками глікопротеїну Env, такими як сайт зв'язування з рецептором CD4. Наприклад, широкого спектра дії b12 взаємодіють із сайтом скріплення CD4 протеїну Env. Іншою консервативною ділянкою є коломембранний зовнішній регіон (MPER) (membrane-proximal external region) протеїну gp41 (продукту гена *env*), який упізнається моноклональними антитілами широкого спектра дії 2F5 і 4E10. На жаль, індукція утворення MPER-специфічних нейтралізуючих антитіл за допомогою вакцинації може виявитися непростим завданням через низку причин, включаючи можливість тимчасову або постійну недоступність епітопу і особливості імунорегуляції.

Створення імуногенів, здатних індукувати утворення нейтралізуючих антитіл широкого спектра дії, є одним з найважливіших завдань у сфері розроблення вакцин проти ВІЛ-1. Доказом життєздатності цієї концепції можуть слугувати результати експериментів, які показали, що введення моноклональних антитіл широкого спектра дії нелюдиноподібним приматам здатне забезпечити стерилізуючий захист від інфекції. Проте досі ще не вдавалося індукувати утворення нейтралізуючих антитіл широкого спектра дії за допомогою вакцинації. Найімовірніше, вакцини на основі модифікованих протеїнів Env виявляться більш ефективними. Нині в цьому напрямі проводяться інтенсивні дослідження.

#### **ВІЛ-1-специфічний клітинний імунітет**

Частина стратегій у сфері розроблення антиВІЛ-1-вакцин ґрунтується на регуляції репродукції ВІЛ-1 специфічними до вірусу Т-лімфоцитами. Ранні дослідження показали, що одночасно з початковою імунною реакцією, яка виникає під час гострої стадії первинної інфекції, з'являються і вірусоспецифічні імунні реакції, опосередковані Т-лімфоцитами, які мають поверхневі CD8+ рецептори (CD8+ Т-лімфоцити). Важливу роль клітинних імунних відповідей в імунній регуляції ВІЛ-1 підтверджують експерименти, які засвідчили, що видалення Т-лімфоцитів у макак-резусів, інфікованих вірусом імунодефіциту мавп (ВИМ), призводило до втрати контролю імунної системи тварин над репродукцією вірусу. Здатність вірусу накопичувати мутації в епітопах, відповідальних за зв'язування з Т-лімфоцитами, накладає обмеження на вірусоспецифічні імунні реакції, опосередковані



Т-лімфоцитами, що, зрештою, робить вірус непомітним для системи клітинного імунітету. Присутність у вакцині, спрямованій на індукування Т-клітинного імунітету, максимальної кількості різноманітних епітопів для скріплення Т-лімфоцитів, дозволить не тільки підвищити сприйнятливність імунітету до різних штамів ВІЛ-1, але й знизити вірогідність невпізнання вірусу системою клітинного імунітету. Одним з найбільш серйозних можливих недоліків антиВІЛ-1-вакцини, що індукує клітинну імунну відповідь, може стати її нездатність захищати від зараження ВІЛ-1. Індуковані вакциною Т-клітинні імунні відповіді, ймовірно, не зможуть запобігти поступовому розвитку ВІЛ-1-інфекції, оскільки невдовзі після гострого періоду зараження настає латентна фаза, коли вірус «ховається» усередині інфікованих клітин. Окрім того, залишається невідомим, чи зможе індукована вакциною Т-клітинна імунна відповідь розвинути досить швидко, аби перешкодити іммунопатологічним процесам, що відбуваються протягом перших днів гострої ВІЛ-1 інфекції. ВІЛ-1 вражає переважно CD4+Т- лімфоцити і знищує більшість CD4+Т-лімфоцитів пам'яті в лімфоїдній тканині кишечника за перших 410 днів після зараження. Далі йде стадія прогресуючого імунодефіциту і хронічної активації імунітету, зумовленої частково мікробами, що безперешкодно проходять через ушкоджену слизову оболонку шлунково-кишкового тракту.

#### **Стратегії розроблення вакцин проти ВІЛ-1**

**Традиційні стратегії.** Стратегії, що застосовуються під час розроблення анти-ВІЛ-1-вакцин, можна розділити на традиційні й нові.

Традиційні стратегії розроблення антиВІЛ-1-вакцин ґрунтуються на використанні живих ослаблених вірусів, цілих мертвих вірусів і субодиноць вірусних протеїнів. Незважаючи на ефективність вакцин, заснованих на перелічених підходах, у захисті від інших вірусів, застосування цих стратегій до розроблення вакцин проти ВІЛ-1 може мати значні обмеження. Нещодавно проведені дослідження показали високу ефективність вакцин на основі живих ослаблених вірусів при ВІМ у макак-резусів. Проте навряд чи цю стратегію буде застосовано для профілактики і лікування ВІЛ-1-інфекції у людини з міркувань безпеки. На відміну від ефективності живих ослаблених вірусів, можливості вакцин на основі цілих мертвих

вірусів або субодиноць вірусних протеїнів обмежені через їхню низьку активність стосовно вироблення нейтралізуючих антитіл широкого спектра дії та індукування CD8+ Т-клітинних відповідей.

**Нові стратегії.** До нових стратегій у розробленні вакцин проти ВІЛ-1 належать методики адресного доставлення імуногенів, такі як плазмідні ДНК, що кодують конструкції для напрацювання антигенів ВІЛ-1. Під час випробування плазмідних ДНК-вакцин виникла проблема їх доставлення: для виявлення рівнів імунних реакцій, що детектуються, у людини і нелюдноподібних приматів потрібно було робити численні ін'єкції високих доз вакцин. У зв'язку з цим зусилля учених зосередилися на пошуку допоміжних засобів для підвищення ефективності ДНК-вакцини і поліпшення способу доставлення генетичного матеріалу. Стратегія доставлення ДНК-конструкції для напрацювання антигенів ВІЛ-1 на основі рекомбінантних векторів включає ослаблені віруси або такі, що не репродукуються, передусім аденовіруси та поксвіруси. Найбільш багатообіцяльними вакцинами (що проходять зараз клінічні випробування) є препарати на основі вірусних векторів. Серед інших систем — «претендентів» на можливість використання їх як системи доставлення антигенів ВІЛ-1 досліджують і такі, як вірус везикулярного стоматиту, аденоасоційовані віруси, вірус кінського венеціанського енцефаліту, цитомегаловірус, вірус простого герпесу та вірус кору, а також бактерії і мікобактерії, включаючи сальмонели, лістерії та бацили Кальметта-Герена (*Bacille Calmette-Guerin* — *BCG*).

#### **Широкомасштабні клінічні випробування вакцин проти ВІЛ-1 «STEP»**

**Доклінічна передісторія.** Компанія Merck зупинила свій вибір на рекомбінантних аденовірусних векторах Ad5 (rAd5), ґрунтуючись на результатах попереднього порівняльного аналізу характеристик різних векторів, який показав, що вектори rAd5 виявилися більш імуногенними у макак-резусів порівняно з багатьма іншими векторами. Більш того, вектори rAd5, що виробляють протеїн ВІО Gag, спричинювали значне зниження вірусного навантаження у макак-резусів після провокацій химерним вірусом імунодефіциту людини і мавпи SHIV-89.6P (simian-human immunodeficiency virus — SHIV). Цікаво, що ця сама вакцина практично не впливала на величину піку і стабільного рівня вірусного навантаження

(setpoint) у разі провокацій BIO SIVMAC239. Ці результати свідчать про те, що зараження вірусом імунодефіциту мавпи зумовлювало серйознішу інфекцію, аніж зараження SHIV-89.

**Клінічні випробування.** Багатообіцяльна вакцина, розроблена компанією Merck, була трикомпонентною сумішшю rAd5-векторів, що експресувала протеїни Gag, Pol і Nef ВІЛ-1. Фаза I клінічних випробувань показала, що у більшості волонтерів, які брали участь у дослідженні, вакцина добре переносилась і мала достатній ступінь імуногенності. Проте, як і передбачали доклінічні випробування, імунні відповіді, викликані вакциною, були частково ослаблені в осіб, які вже мали нейтралізуючі антигіла проти вірусного вектора вакцини. Той факт, що 30–40% населення США і Західної Європи та 80–90% жителів Південної Африки мають нейтралізуючі антигіла проти аденовірусів, дозволив передбачити зниження ефективності вакцини в індивідуумів, яким притаманний імунітет проти rAd5. Компанія Merck і Національний інститут здоров'я США ініціювали дві серії клінічних випробувань ефективності вакцини фази IIb для перевірки обґрунтованості концепції («proof of concept»), використаної під час розроблення вакцини: важливо було оцінити, чи зможуть специфічні ВІЛ-1 клітинні імунні відповіді, викликані вакциною, запобігти зараженню або знизити вірусне навантаження після інфікування. Мережа широкомаштабних клінічних випробувань вакцини проти ВІЛ-1 HVTN502 (HIV Vaccine Trials Network), відомих під назвою «STEP», охоплювала 3 000 жителів Америки, Карибських островів і Австралії. Паралельно з HVTN502 почалися клінічні випробування HVTN503, що також залучили 3 000 учасників з Південної Африки. Раптово, 18 вересня 2007 р., масштабні клінічні випробування HVTN502 було перервано під час проведення перших запланованих проміжних аналізів, коли Рада з моніторингу даних і безпеки (the Data and Safety Monitoring Board) оголосила про даремність дослідження, що проводилося. Несподіваним ефектом вакцинації виявився той факт, що серед добровольців Ad5-специфічні імунізовані вакциною особи, які мали нейтралізуючі антигіла, частіше заражались ВІЛ-1, аніж ті, хто отримував плацебо (рис. 2). Незважаючи на те, що біологічні основи цього ефекту залишаються невідомими, одержані результати вказують на можливий зв'язок застосування вакцин на основі векторів rAd5 і підвищеного ризику

зараження ВІЛ-1 у осіб, які мають імунітет до аденовірусів. Подальший аналіз даних показав, що до найбільшого ризику схильні чоловіки з нейтралізуючими антитілами до rAd5.

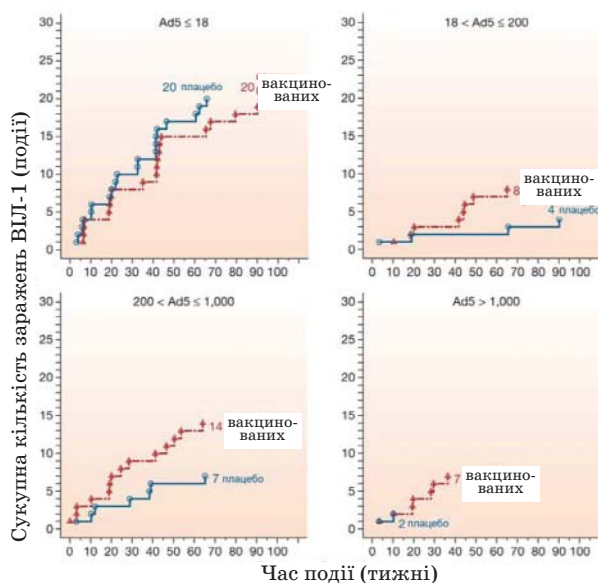


Рис. 2

Питання про те, чи є провал дослідження STEP наслідком неефективності вакцини rAd5-Gag/Pol/Nef компанії Merck, або ж це свідчить про неспроможність Т-клітинної концепції розроблення вакцин загалом, залишається відкритим. Несподівано виявлений підвищений ризик зараження ВІЛ-1 у групі імунізованих rAd-вакциною осіб, які мали імунітет до вектора вакцини до вакцинації, демонструє недолік наших знань про параметри, що визначають чутливість до ВІЛ-1-інфекції. Одним із пояснень цього ефекту може бути можливе підвищення чутливості Ad5-специфічних CD4+Т-лімфоцитів пам'яті до зараження ВІЛ-1 в імунізованих і осіб, які мають антигіла на момент вакцинації. Проте, згідно з останніми даними, rAd5-специфічні Т-клітинні імунні відповіді, викликані імунізацією rAd5, були набагато нижчі в осіб, які до вакцинації мали імунітет до вектора вакцини, ніж у добровольців з Ad5-специфічними нейтралізуючими антитілами. Іншим можливим поясненням може бути опсонізація rAd5-векторів, що виникла після імунізації і опосередкована Ad5-специфічними нейтралізуючими антитілами, яка могла призвести до запальної реакції.



### Висновки і перспективи

Незважаючи на невтішні результати STEP-випробувань, цей експеримент дає змогу зробити декілька висновків. По-перше, стало очевидним, що шлях до розроблення вакцини проти ВІЛ-1 буде не простим. По-друге, першочерговим завданням є з'ясування основ системної імунної відповіді й імунної відповіді слизових оболонок. По-третє, потрібні інтенсивні дослідження, спрямовані на з'ясування біологічних детермінантів зараження ВІЛ-1 і впливу на цей процес векторспецифічних і антигенспецифічних імунних відповідей. По-четверте, вимоги безпеки клінічних випробувань вакцин проти ВІЛ-1 мають бути переглянуті: наприклад, не слід проводити випробування вакцин у людей, які мають імунітет до вектора вакцини. По-п'яте, майбутні вакцини, спрямовані на індукування Т-клітинної імунної відповіді, мають бути піддані клінічним випробуванням лише за умови наявності переконливих доказів переваги їх перед невдалою rAd5-Gag/Pol/Nef-вакцинацією. По-шосте, для подальшого розроблення вакцин експерименти з вірусами імунодефіциту на моделях нелюдиноподібних приматів слід переглянути з урахуванням результатів дослідження STEP.

Широкомасштабне дослідження STEP не могло не вплинути на інші програми зі створення вакцин проти ВІЛ-1. Згадану вище програму HVTN503 теж було припинено, оскільки в цьому дослідженні використовувався той самий вектор rAd5, що і в STEP (HVTN502). Центром дослідження вакцин при NIH (NIH Vaccine Research Center) було розроблено вакцину, в якій використовувалася допоміжна ДНК на додаток до імуногенного вектора rAd5, що експресує Gag, Pol, Nef-антигени ВІЛ-1 і антигени Env. Попри виявлену в клінічних випробуваннях першої фази імуногенність цієї вакцини, у доклінічних випробуваннях аналогічних вакцин не вдалося встановити тривалого контролю над рівнем вірусного навантаження. Інші вакцини, створені з використанням допоміжної ДНК і вірусних векторів, зокрема вакцини на основі поксвірусних векторів (такі як модифікована вакцина Ankara-MVA і вакцина NYVAC), виявилися вельми імуногенними в клінічних випробуваннях фази I. Для подолання негативного ефекту Ad5-специфічних нейтралізуючих антитіл, що часто трапляються в людській популяції, розробляють стратегії створення вакцин проти ВІЛ-1 на основі рідкісних аденовірусів. Очікується, що безпека і ефективність

таких вакцин буде значно вища, ніж у вакцин на основі rAd5.

Підсумовуючи, можна стверджувати, що наука створення вакцин проти ВІЛ-1 перебуває на початковій стадії розвитку. Основні проблеми залишилися невирішеними і поряд з доклінічними і клінічними випробуваннями вакцин, поза всякими сумнівами, знадобляться нові фундаментальні дослідження в галузі імунології та патогенезу ВІЛ-1-інфекції. На цей час найбільш актуальними є клінічні випробування, спрямовані на перевірку наукових гіпотез, а не для оцінки ефективності конкретних вакцин. Певні концепції вакцин, наприклад стратегія, заснована на комбінації гетерологічних rAd-векторів і допоміжної ДНК, а також нові концепції розроблення антигенів, можуть виявитися вельми ефективними. Важливе значення має і залучення в цю галузь науки талановитих молодих учених та виділення спеціального фінансування. Спільні зусилля фармацевтичної і біотехнологічної промисловості, академічних та урядових інститутів дозволять розширити можливість для розроблення ефективної вакцини анти-ВІЛ-1.

*За матеріалами сайту*

*<http://www.cbio.ru/modules/news/article.php?storyid=3290>*

### Світовий ринок біоетанолу в 2007 році

Біоетанол — це неденатурований або денатурований (з додаванням до 5,0% бензину) зневоднений етиловий спирт, одержаний укороченою дистиляцією з рослинної (цукро- або крохмалевмісної) сировини і застосовуваний як присадка до моторного палива. Усього в 2007 р. у світі було вироблено 49,6 млрд. л біоетанолу. Сукупний середньорічний темп зростання обсягів виробництва біоетанолу в світі з 2002 р. до 2007 р. становив 19,0%. Світовими лідерами з виробництва

біоетанолу є США і Бразилія. Їхня частка у світовому обсязі виробництва досягала 87,9%. Також нарощують виробництво етанолу в ЄС, Китаї, Канаді, Таїланді, Індії, Австралії. Введено в дію перші потужності в Колумбії,



країнах Центральної Америки, у Туреччині, Пакистані, Перу, Аргентині, Парагваї.

**США.** За даними Міністерства енергетики США, Сполучені Штати використовують більше енергії, ніж будь-яка інша країна світу. Половина цієї енергії витрачається на потреби транспорту, у свою чергу, 98% її — за рахунок використання нафти.

Незважаючи на дискусії між фахівцями і в суспільстві про переваги та недоліки біоетанолу, у США останнім часом було введено в дію досить значні потужності з виробництва біоетанолу, щоб досягти у найближчі роки рівня виробництва 44,7 млрд. л. Нині у США діють 134 заводи з виробництва біоетанолу. Їхні потужності дозволяють виробляти 27,4 млрд. л паливного етанолу щороку. Ще 77 заводів загальною потужністю 23,5 млрд. л — на стадії будівництва (дані American Coalition for Ethanol). Цікаво, що 27% заводів належать фермерам, 30% ринку контролює Archer Daniels Midland (ADM), ще 43% припадає на частку інших фірм (серед них досить великі компанії VeraSun, Aventine, Abengoa і Cargill). Основною сировиною для виробництва біоетанолу в США є кукурудза. У 2007 р. обсяг виробництва біоетанолу в США досяг максимального показника 24,6 млрд. л. Сукупний середньорічний темп зростання обсягу виробництва біоетанолу в США з 2002 р. до 2007 р. досяг 25,0%. Частка США у світовому обсязі виробництва біоетанолу в 2007 р. становила 49,6%. Окрім того, у 2007 р. було імпортовано ще 1,7 млрд. л біоетанолу. Основним постачальником була Бразилія (44,3% від загального обсягу імпорту). 54,1% було імпортовано з країн Центральної Америки (Ямайка, Сальвадор, Тринідад і Тобаго, Коста-Ріка). У 2007 р. обсяг ринку біоетанолу в США досяг максимального показника 26,3 млрд. л. Сукупний середньорічний темп зростання обсягу ринку з 2002 р. до 2007 р. становив 26,1%. Частка імпортного біоетанолу в 2007 р. дорівнювала 6,5%.

**Бразилія.** Бразилія — унікальна країна, якій вдається задовольняти майже 50% внутрішнього попиту на паливо за рахунок біоетанолу. Дві третини автотранспорту країни здатні функціонувати на біоетанолі. Початок економічного буму в Бразилії припав на 70-ті роки 20 ст. У 1973–74 рр. країні потрібно було в терміновому порядку вирішувати одразу дві проблеми: триразове зростання цін на нафту та значне падіння попиту на цукор. У цій ситуації глава держави Ернесто Гізел ухвалив доленосне рішення про старт державного проекту з пе-

реведення автомобілів на спирт. Паралельно вирішувалася проблема зі стимуляції постачальників цукру, що опинилися у кризі. У 1975 р. набув чинності закон, що зобов'язав АЗС додавати у бензин не менше 20% етанолу. Компанії, що виявили бажання побудувати заводи з виробництва етанолу, отримували кредити під мінімальні відсотки. Держава почала оптом купувати спирт у виробників і водночас підняла ціни на бензин, домігшись рентабельності використання етанолу як палива. Успіхи виявилися приголомшливими: до 1979 р. було відзначено п'ятиразове збільшення обсягу виробництва паливного етанолу. На початок 80-х усі найбільші автомобільні концерни були зобов'язані випускати автомобілі, здатні їздити на чистому етанолі (E100). Громадяни, що побажали переобладнати свої бензинові авто під нове паливо, отримали пільги. Усі ці події супроводжувалися широкомасштабною рекламною компанією. У 1985 р. Бразилія святкувала нову перемогу — згідно зі статистикою, половина автопарку країни перейшла на етанол. До 2007 р. результати повсюдного застосування етанолу були такі: 4,3 млн. транспортних засобів працювали повністю на етанолі, решта 17 млн. використовували як паливо суміш етанолу з бензином. П'ять із шести бразильських АЗС продають чистий етанол (E100). У бразильській програмі з біоетанолу зайнято понад 700 тис. працівників, а економія з імпорту нафтопродуктів за 1975–2007 рр. становила більш ніж 65 млрд. дол. США. У 2007 р. обсяг виробництва біоетанолу в Бразилії досяг максимального показника 19,0 млрд. л. Сукупний середньорічний темп зростання обсягу виробництва біоетанолу в Бразилії з 2002 р. до 2007 р. досяг 8,6%. Частка Бразилії в світовому обсязі виробництва біоетанолу в 2007 р. становила 8,3%. Частка експорту біоетанолу в обсязі виробництва — 21,1%. Основними імпортерами бразильського біоетанолу є Японія, США і країни ЄС. У 2007 р. обсяг ринку біоетанолу в Бразилії дорівнював 15,0 млрд. л (92,5% від максимального рівня в 1997 р.). Сукупний середньорічний темп його зростання (CAGR) з 2002 до 2007 рр. досяг 4,8%.

**ЄС.** У ЄС проблема біопалива взагалі й біоетанолу зокрема лежить у площині головної стратегії європейців — збереження екології та боротьба з глобальним потеплінням планети, що значною мірою базується на відмові від нафти й газу і переході на новий вид палива, у тому числі й моторне. У цьому контексті основна увага

приділяється біодизелю. У 2007 р. обсяг виробництва біоетанолу в ЄС досяг максимального показника 2,2 млрд. л. Сукупний середньорічний темп зростання обсягів виробництва біоетанолу в ЄС з 2002 р. до 2007 р. становив 35,1%. Частка ЄС у світовому обсязі виробництва біоетанолу в 2007 р. склала 4,4%. Загалом ЄС істотно поступається США і Бразилії в обсязі виробництва біоетанолу. Слід зазначити, що, незважаючи на прогрес у галузі виробництва біоетанолу, його частка в моторному паливі ще вкрай мала і становить трохи менше 1%. У 2007 р. в країнах ЄС було 32 виробники біоетанолу. Найпотужніші виробництва біоетанолу в Європі розташовано в Німеччині, Іспанії і Франції. Частка трьох європейських країн-лідерів у загальному обсязі виробництва біоетанолу у 2007 р. досягла 77,9%. Окрім того, значні обсяги біоетанолу в 2007 р. було вироблено в Польщі, Швеції та Італії. У підсумку частка шести країн виробників біоетанолу становила 92,6%. Окрім свого виробництва, ЄС активно імпортує біоетанол. У 2007 р. обсяг імпорту був понад 900 млн. л. Практично весь обсяг імпортованого біоетанолу — бразильського походження. У 2007 р. обсяг ринку біоетанолу в ЄС становив 3,0 млрд. л. Сукупний середньорічний темп його зростання з 2002 до 2007 рр. досяг 38,2%. Частка імпортного біоетанолу в обсязі ринку дорівнювала 38,3%.

**Китай.** Перші партії біоетанолу в Китаї було вироблено в кінці 2003 р. За три роки Китай зумів увійти до четвірки найбільших виробників паливного етанолу в світі. У 2007 р. обсяг виробництва біоетанолу досяг максимального показника 1,8 млрд. л. Сукупний середньорічний темп зростання обсягу виробництва біоетанолу з 2003 р. до 2007 р. становив 124,2%. Частка Китаю у світовому обсязі виробництва біоетанолу в 2007 р. дорівнювала 3,7%. Зовнішньоторговельних операцій з біоетанолом відзначено не було. У 2007 р. в Китаї було шість виробників біоетанолу. Найбільшим з них є компанія Jilin Fuel Ethanol Co. (потужність 600 тис. т). У Китаї біоетанол виробляють з пшениці, рису, маніоку і цукрового сорго. Країна планує докласти ще більше зусиль у розвиток поновлюваної енергетики і скоротити емісію парникових газів, щоб підтримати життєздатне економічне зростання у найближчі роки. Згідно з даними Національної комісії розвитку і реформ, необхідно інвестувати більше 2 трлн. юанів, або 10 відсотків валового національного про-

дукту, аби досягти поставленої мети з виробництва поновлюваної енергії до 2020 року. Середньостроковою і довгостроковою метою є розвиток індустрії поновлюваної енергії, яка відіграватиме важливу роль у забезпеченні розвитку економічного майбутнього країни. Китай планує підняти частку поновлюваної енергії в загальному споживанні енергії до 10% до 2010 року і 15% до 2020 року порівняно з 8% на цей час. Зараз на вугілля припадає щорічно 70% загального енергоспоживання Китаю, що залишає великий потенціал для розвитку гідроелектроенергії, метану, геліо-, вітроенергетики та інших чистих і поновлюваних джерел енергії. Водночас Китай і далі розвиватиме виробництво ліквідного біологічного палива згідно з попередньою умовою щодо забезпечення безпеки продовольства. Китай не заохочуватиме використання зерна як сировини для біопалива, але зверне увагу на непродовольчі зернові культури типу батату і сорго звичайного для виробництва ліквідного біологічного палива, включаючи етанол і біодизель. Більшість таких непродовольчих зернових культур ростуть на солончаку і безплідних землях, які є непридатними для вирощування зерна.

**Росія.** Станом на 1 січня 2008 р. в Росії не було виробництва паливного етанолу. Імпорту й експорту біоетанолу також не спостерігалось, оскільки в товарній номенклатурі ВЕД не визначено коди товарів, що відповідають різним видам біопалива. Згідно з чинним законодавством біоетанол і паливні суміші з етиловим спиртом є підакцизними товарами, що значною мірою впливає на розвиток внутрішнього ринку. За даними різних джерел, у Росії існує близько 10 проектів будівництва заводів з виробництва біоетанолу, однак лише один проект (ГК «Титан», Омська обл.) задіяно. Крім того, чимало експертів вважають, що будь-який російський завод з виробництва харчового етилового спирту легко переорієнтувати на виробництво біоетанолу. При цьому витрати виробництва (без урахування акцизних зборів) становитимуть 910 рублів за 1 л, що навіть нижче за витрати у процесі виробництва харчового етилового спирту, оскільки немає потреби використовувати устаткування для очищення спирту. Інші експерти прагматичніші і вважають, що тільки заводи потужністю більше 140 тис. т спирту можуть легко переорієнтувати свої потокові лінії. Вони також відзначають, що переорієнтація потребуватиме значних інвестицій у технології. Високий акцизний



податок на етиловий спирт (23,5 рубля за літр) обмежує виробництво біоетанолу для внутрішнього ринку. У Росії біоетанол класифікований у загальній категорії «Спирт етиловий зі всіх видів сировини (зокрема етиловий спирт-сирець зі всіх видів сировини)» і не розглядається законодавством як продукт специфічного призначення. Ця обставина дуже контрастує в порівнянні з іншими країнами, де біоетанол зазвичай звільнений від акцизних зборів. Згідно з чинним російським законодавством, існує лише один шлях для запобігання акцизному збору: коли продукти, що містять етиловий спирт, є експортними, акцизні збори повертаються виробникові. По суті, біоетанол може надходити на зовнішні ринки без оподаткування акцизним митом і зміни чинного законодавства. Порівняно висока вартість виробництва і зростаюча ринкова вартість зерна також обмежують виробництво біоетанолу в Росії. Якщо ринкова ціна на зерно зростатиме й далі, то його застосування як сировини для виробництва біоетанолу буде економічно не вигідним. З другого боку, такі сировинні джерела як, наприклад, бурякова меляса-патока можуть стати реальною альтернативою зерну. У короткостроковій перспективі в Росії очікуються зміни законодавства стосовно біопалива. Зараз починає змінюватися законодавча база: приймається повний перелік законодавчих актів, для того щоб етанол став окремим продуктом саме як паливна складова. При цьому в Росії з'явилося те, чого не було раніше, — намір використовувати біопаливо на внутрішньому ринку, і зараз у РФ на державному рівні розробляються стандарти бензинів з додаванням біоетанолу. Експерти вважають, що вироблений в Росії біоетанол має непогані перспективи для просування на ринках Європейського Союзу і Японії. Потенційний обсяг ринку російського біоетанолу оцінено експертами у 850 млн. л.

*За матеріалами сайту*

*<http://www.cbio.ru/modules/news/article.php?storyid=3287>*

### **Прогноз розвитку світового ринку біоетанолу. Проблеми індустрії**

*Прогноз світового споживання біоетанолу*

Очікується, що на етанол припадатиме основна частина зростання споживання біопалива у світі, оскільки витрати на його

виробництво скорочуватимуться швидше, ніж на виробництво біодизельного палива. Нові технології в галузі виробництва біопалива, зокрема виробництво етанолу з лігноцелюлози, дозволять вирішити цю проблему. Проте, для того щоб ці технології стали комерційно життєздатними, слід вирішити великі технічні проблеми. Згідно з оптимістичним прогнозом, очікуваний обсяг виробництва біоетанолу в світі у 2020 р. становитиме 281,5 млрд. л. Сукупний середньорічний темп зростання обсягу ринку біоетанолу в 2008–2020 рр. досягне 12,8%. За песимістичним прогнозом, очікуваний обсяг споживання біоетанолу в світі у 2020 р. дорівнюватиме 187,5 млрд. л. Сукупний середньорічний темп зростання обсягу ринку біоетанолу в 2008–2020 рр. становитиме 10,0%. За обох сценаріїв, у 2020 р. обсяг світової торгівлі складатиме близько 10% від світового обсягу виробництва. Лідерами, як і раніше, залишаться США і Бразилія, їхня частка у світовому виробництві до 2020 р. становитиме від 55 до 65%.

**США.** Згідно з оптимістичним прогнозом, виробництво етанолу в США збільшиться в зазначений період у 2 рази. При цьому в 2008 р. приріст відносно попереднього року сягне 40%, після чого темпи зростання сповільняться. Ці прогнозні показники значно перевищують вимоги, визначені Стандартом поновлюваного палива США. Песимістичний прогноз більше відповідає вимогам, передбаченим у США. За оптимістичним прогнозом, очікуваний обсяг споживання біоетанолу в США в 2020 р. становитиме 111,4 млрд. л. Сукупний середньорічний темп зростання обсягу ринку біоетанолу в США з 2008 р. до 2020 р. дорівнюватиме 9,7%. Згідно з песимістичним прогнозом, очікуваний обсяг споживання біоетанолу в США в 2020 р. досягне 90,1 млрд. л. Сукупний середньорічний темп зростання обсягу ринку біоетанолу в США з 2008 р. до 2020 р. складе 8,4%. За обома сценаріями внутрішнє споживання біоетанолу практично повністю забезпечуватиметься власним виробництвом.

**Бразилія.** Оптимістичний варіант розвитку внутрішнього ринку біоетанолу в Бразилії складено виходячи з того, що в країні буде здійснено поступовий перехід на споживання суміші бензину з етанолом зі вмістом останнього як мінімум 85%, песимістичний — зі вмістом біоетанолу від 25 до 85%. В обох варіантах розрахунок споживання біоетанолу проводився з урахуванням існуючих темпів зростання споживання

бензину в країні. Згідно з оптимістичним прогнозом, очікуваний обсяг споживання біоетанолу в Бразилії в 2020 р. становитиме 54,0 млрд. л. Сукупний середньорічний темп зростання обсягу ринку біоетанолу в країні з 2008 р. до 2020 р. досягне 9,6%. За песимістичним прогнозом, очікуваний обсяг споживання біоетанолу в 2020 р. дорівнюватиме 30,6 млрд. л. Сукупний середньорічний темп зростання обсягу ринку біоетанолу з 2008 р. до 2020 р. становитиме 5,4%. За обома сценаріями внутрішнє споживання біоетанолу в країні практично повністю забезпечуватиметься власним виробництвом. Окрім того очікується, що до 15% від обсягу виробництва біоетанолу експортуватиметься.

**ЄС.** В ЄС було прийнято Директиву, що встановлює мету заміщення рідкого палива біопаливом (біоетанол, біодизель) — на 2% до 2005 р., 5,75% — до 2010 р. і 10% — до 2020 р. ЄС готовий до 2020 р. замінити 10% ринку автотранспортного палива на біопаливо, проте наголошується, що для ефективного розвитку цього ринку потрібно організувати сировинний імпорт із третіх країн. Потужності з виробництва біоетанолу, що діють на цей час, в ЄС становлять понад 3,5 млрд. л на рік. У найближчі 3 роки обсяг виробничих потужностей може бути збільшено до 6,5 млрд. л на рік. Згідно з оптимістичним прогнозом, очікуваний обсяг споживання біоетанолу в ЄС в 2020 р. досягне 10 млрд. л. Сукупний середньорічний темп зростання обсягу ринку біоетанолу з 2008 р. до 2020 р. становитиме 8,7%. За песимістичним прогнозом, очікуваний обсяг споживання біоетанолу в ЄС в 2020 р. дорівнюватиме 7 млрд. л. Сукупний середньорічний темп зростання обсягу ринку біоетанолу з 2007 р. до 2017 р. становитиме 5,6%. В обох сценаріях потреба ЄС в біоетанолі частково компенсуватиметься імпортом постачанням розміром від 10 до 25% від обсягу ринку.

**Китай.** У 2006 р. Національна комісія розвитку і реформ Китаю опублікувала 5-річний план, в якому була окреслена мета — збільшити до 2010 р. щорічне виробництво етанолу до 6 млрд. л. Уряд Китаю, побоюючись зростання цін на зернові, не затвердив план. Аналітики прогнозують збільшення до 2016 р. виробництва етанолу в Китаї, в основному з кукурудзи, до 3,5 млрд. л. Це в 2,5 раза перевищує показник 2008 р. За аналогічний період споживання кукурудзи етаноловою галуззю зростає в 2,6 раза — до 9 млн. т. Окрім того, Китай може ще збільшити виробництво етанолу на 1,5–2,0 млрд. л, використовуючи маніок, сорго, рис та іншу

сировину. Згідно з оптимістичним прогнозом, очікуваний обсяг споживання біоетанолу в Китаї у 2020 р. становитиме 7,4 млрд. л. Сукупний середньорічний темп зростання обсягу ринку біоетанолу з 2008 р. до 2020 р. прогнозується на рівні 10,6%. За песимістичним прогнозом, очікуваний обсяг споживання біоетанолу в 2020 р. дорівнюватиме 5,6 млрд. л, а сукупний середньорічний темп зростання обсягу ринку біоетанолу з 2008 р. до 2020 р. — 8,5%. В обох сценаріях внутрішнє споживання біоетанолу повністю забезпечуватиметься власним виробництвом.

**Росія.** Для розвитку внутрішнього споживання біоетанолу в Росії та його експорту необхідна державна підтримка розвитку виробництва біоетанолу. Насамперед це стосується законодавчої галузі та сфери нормативно-правового регулювання, яка має забезпечити розроблення нормативних документів, зокрема національного стандарту на денатурований паливний етанол, та зміну оподаткування біопаливних продуктів. На сьогодні біоетанол розглядається в системі оподаткування РФ не як компонент моторного палива, а як спиртовмісний продукт, оподатковуваний надмірно високим акцизом. Перший крок, необхідний для розвитку виробництва паливного біоетанолу в Росії, — відміна акцизу на біоетанол. Наступним етапом державної підтримки може стати стимулювання виробництва бензину з поліпшеними характеристиками, оскільки навіть використання біоетанолу в суміші зі звичайним паливом сприяє поліпшенню екологічних характеристик останнього. Основною перешкодою на шляху впровадження паливного біоетанолу в Росії є наявність високого акцизу на будь-яку спиртовмісну продукцію, що зумовлює істотне підвищення його вартості та робить виробництво цього виду палива для споживання на внутрішньому ринку не рентабельним. Можливе використання біоетанолу як присадки, що підвищує октанове число й екологічні характеристики бензину. Однак і тут існує низка проблем. По-перше, необхідність забезпечення автозаправних станцій установками для змішування бензину та біоетанолу. Виконання цієї операції безпосередньо на нафтопереробному заводі ускладнено жорсткою вимогою виключити потрапляння води в суміш бензину з етанолом, наявність якої навіть у невеликих кількостях призводить до розшарування отриманої суміші бензину з етанолом. По-друге, застосування в Росії біоетанольних присадок об-

межується невисоким попитом на паливо з поліпшеними характеристиками, що пов'язано з неготовністю до використання їх російською автомобільною промисловістю. На думку експертів, основним напрямом збуту біоетанолу, виробленого в Росії, має стати його експорт у країни ЄС і Японію, де на сьогодні діють пільги на біоетанол, що ввозиться, тому це дозволить виробництву цього продукту стати економічно ефективним. Передбачається, що перший завод з виробництва біоетанолу в Росії, будівництво якого розпочалося в листопаді 2006 р. в Омській області, найближчим часом буде введено в дію. Виробнича потужність біокомплексу становить 190 млн. л біоетанолу на рік. На першому етапі біоетанол планується експортувати. Цей продукт широко затребуваний в державах ЄС і в деяких країнах Південно-Азійського регіону. Необхідність використання біоетанолу в Росії багато в чому пов'язана з потребами російських виробників бензину і дизельного палива. На цей час лише «ЛУКОЙЛ» і «Газпромнефть» виявили інтерес до закупівель біоетанолу. Окрім будівництва заводу з виробництва біоетанолу в Омській області, різними компаніями в Росії розглядаються як мінімум ще п'ять проектів заводів загальною потужністю понад 900 млн. л біоетанолу на рік. На жаль, зараз досить складно визначити ступінь державної підтримки російського ринку біоетанолу в майбутньому. Компанією Abercade підготовлено два сценарії розвитку російського ринку біоетанолу. Оптимістичний прогноз — високий ступінь державної підтримки ринку, наприклад: включення заводів з виробництва біоетанолу в пріоритетний національний проект «Розвиток АПК» з компенсацією процентної ставки за кредитом з федерального бюджету в розмірі до 100%, включаючи об'єкти, зв'язані одним технологічним ланцюжком (co-products) з основним виробництвом, а також створення і підтримку інфраструктури; ухвалення закону «Про зниження забруднення повітря в мегаполісах», що встановлює обов'язкову наявність принаймні 5% біоетанолу в автомобільному паливі; надання субсидій виробникам сільськогосподарської сировини, використаної для виробництва біоетанолу; надання, відповідно до регіонального законодавства, пільги з податків і зборів. Песимістичний прогноз — низький ступінь державної підтримки ринку. Проте, найімовірніше, що 2010–2011 рр. стануть переломними для російського ринку біоета-

нолу. Російський автопарк зростає останнім часом досить високими темпами. За оцінками, споживання бензину в Росії збільшиться з 27 млн. т (за профіциту виробництва 4 млн. т) у 2006 р. до близько 38 млн. т (за дефіциту виробництва 6 млн. т) у 2015 р. Експерти вважають, що дефіцит бензину може виникнути вже в 2010 р., коли попит і виробництво палива практично зрівняються. Саме в цей час Росію чекає різкий стрибок цін, пов'язаний з перевищенням попиту над пропозицією і необхідністю імпорту палива, або введення нормованого відпуску бензину, а це, у свою чергу, призведе до розвитку тіньового ринку. Окрім того, новий попит переважно стосуватиметься автомобілів, які використовують бензин з октановим числом 95 і вище. У структурі продажу автомобілів у Росії вже відбувся перелом — у 2005 р. частка продукції вітчизняної автомобільної промисловості впала нижче 50%, хоча її частка в автопарку все ще становить 75–80%. А це означає, що до 2010–2012 рр., очевидно, відбудеться якісна зміна структури попиту на паливо у бік високооктанових марок бензину. Застосування біоетанолу як присадки до бензинів може деякою мірою нівелювати проблеми російського ринку бензину, що скоротить дефіцит бензину і дозволить підвищити якість низькооктанового бензину. Згідно з оптимістичним і песимістичним прогнозами, очікуваний об'єм споживання біоетанолу в Росії у 2020 р. становитиме 3,3 і 1,0 млрд. л, відповідно. За обома сценаріями споживання повністю забезпечуватиметься внутрішнім виробництвом. Сукупний середньорічний темп зростання обсягу ринку біоетанолу в Росії з 2009 р. до 2020 р. досягне 47,5 і 33,4%, відповідно. Внутрішнє споживання біоетанолу повністю забезпечуватиметься власним виробництвом. Окрім того, очікується, що значні об'єми біоетанолу експортуватимуться в країни Європи і Азії.

#### **Проблеми світової індустрії біопалива**

Індустрії паливного етанолу загрожує перша структурна криза. Експерти ставлять під сумнів екологічну доцільність виробництва етанолу й економічну ефективність галузі, а деякі звинувачують її в підвищенні цін на сільгосппродукти. На думку спостерігачів, аби уникнути серйозної кризи перевиробництва, екологічних проблем і підвищення цін на продукти харчування, гравцям індустрії паливного етанолу слід вживати термінових заходів. Перший і головний аргумент супротивників паливного



етанолу полягає в тому, що на його виготовлення витрачаються пшениця, кукурудза та інші сільськогосподарські культури, тимчасом як мільйони жителів Землі потерпають від голоду. Крім того, експерти вважають, що саме активізація виробників біологічного палива призвела до зростання цін на продовольство, а єдиним виходом із ситуації, що склалася, є зупинка його виробництва. З таким радикальним підходом згодні далеко не всі фахівці. Об'єм зернових, що йде на виробництво біологічного палива, значно менший від загальних показників урожаю і стати причиною продовольчої кризи аж ніяк не може. Виробництво біопалива ще не набуло такого розвитку, щоб справляти вплив на світовий ринок продовольства. Зараз його виробництво можна назвати експериментальним. У свою чергу, голова FAS USDA Chuck Conner зазначив, що не слід перебільшувати роль індустрії біопалива у зростанні цін на продовольство. Наприклад, у Бразилії інфляція знизилася через рекордне виробництво паливного етанолу. Дешевий етанол зумовлює зниження цін у всіх галузях промисловості Бразилії. Проте виробництво етанолу з кукурудзи є менш ефективним, аніж із цукрової тростини. Але навіть у цьому разі виробництво етанолу впливає на ціну кукурудзи менше, ніж на ціну нафти. Частка кукурудзи або зерна у вартості кінцевого продукту є незначною, тоді як під час садіння, вирощування, збирання, перероблення, упакування, доставлення готової продукції до споживача витрачається велика кількість енергії. Наприклад, у країнах Євросоюзу на вартість зерна в готовому хлібі припадає всього 15%. Тому зростання цін на нафту призводить до зростання витрат у всьому ланцюгу вирощування, виробництва, доставлення. У США вартість продовольства в останні три роки зростала у середньому на 2,7% за рік. На думку керівництва USDA, основна причина цього — високі ціни на нафту. Другим аргументом супротивників біопалива є відсутність екологічного ефекту. Багато експертів вважають, що швидка переорієнтація світового енергетичного ринку на біологічні види палива може істотно

підірвати екологічний баланс на планеті. У багатьох регіонах планети у процесі виробництва біопалива використовують брудні технології, які небезпечніші, ніж викиди сучасних нафтопереробних підприємств. Уже зараз у країнах Південної Америки, які швидко збільшують масштаби вирощування сільськогосподарських культур під виробництво біопалива, посилились негативні тенденції. Під плантації енергетичної сировини знищуються ліси Центральної Америки. Фермери, в гонитві за прибутком, продають дедалі більшу кількість сільгосппродукції енергетикам, що призвело до дефіциту продовольчого зерна в деяких регіонах. Прикриваючись нехарчовим призначенням сільськогосподарських культур, аграрії у великих обсягах використовують шкідливі хімічні добрива. Без вироблення єдиних міжнародних правил, що обмежують негативний вплив на екосистеми планети, багато регіонів світу можуть опинитися на межі екологічної і продовольчої катастрофи. У зв'язку з цим спостерігачі дедалі частіше говорять про те, що компаніям, зайнятим у виробництві етанолу, а також урядам необхідно вживати термінових заходів для виходу із ситуації, що склалася, і запобігання можливій кризі — першій структурній кризі індустрії паливного етанолу. Компаніям, що спеціалізуються на виробництві біоетанолу, конче потрібна консолідація, як свого часу відбувалося з виробниками інших енергоносіїв — нафти, газу. На думку експертів, це дозволить більш потужним виробникам ефективніше розміщувати виробництво сировини в районах, призначених для цього, і вирішувати проблеми, що виникають у процесі виробництва етанолу.

*За матеріалами сайту  
<http://www.cbio.ru/modules/news/article.php?storyid=3286>*

**Матеріал підготував  
 д.б.н. Є. Л. Левицький**