

Жизнь Льва Александровича Зильбера (1894—1966) охватила, безусловно, самый трагический период истории России, включивший события русско-японской войны, революции 1905 г., двух революций 1917 г., двух мировых и гражданской войн, сталинского террора 30—50-х годов, ГУЛАГ, сессию ВАСХНИЛ (1948), Павловскую сессию (1950), "дело врачей" (1952), разгул антисемитизма, борьбу с космополитизмом. Только два коротких периода его жизни можно считать относительно нормальными: до 1917 и после 1953 г., а между этими датами было семь с половиной лет тюрем и лагерей.

Наш очерк о трагической (и счастливой!) судьбе ученого мы начнем с краткой характеристики его личности, потому что это позволит гораздо лучше понять его творческий путь. Десятилетия ежедневного общения с Л.А. Зильбером дают нам на это право.

Лев Александрович был натурой страстной, отдававшейся любому делу, любой идее, которая его захватила целиком, без остатка, с невероятной энергией, напором, нетерпением и неистовством. В его жизни не было ничего, что он бы делал по обязанности, по службе, наполовину, кое-как. У него было любимое выражение, не очень правильное с точки зрения нормативной грамматики, но очень для него характерное: "Как следует быть". Это могло касаться и опыта, который должен быть поставлен "как следует быть", и водопровода на даче, который он делал "как следует быть", и вообще всего окружающего.

Казалось бы, страстность натуры и неумная жизненная энергия должны были бы породить торопливость, спешку, нежелание заниматься одним и тем же долгое время. На самом деле Зильбер обладал редкостным терпением и настойчивостью в достижении целей, хотя на это уходили годы. Так, последние 20 лет его жизни ушли на поиск безупречного доказательства разработанной им вирусогенетической теории возникновения опухолей.

Лев Александрович ставил перед собой цели, которые никогда не были частными, узкими, второстепенными, его никогда не интересовало "пришивание последней пуговицы к сшитому мундиру" (выражение Зильбера). Его влекли к себе цели, которые либо были просто не видны окружающим, либо казались недостижимыми. Этот максимализм, нежелание работать в сложившихся областях науки, резкий уход из одной области и вторжение в другую, вначале выглядевшие иррациональными, следовали на самом деле внутренней логике, где ведущими были романтика неизведанного, сопротивление материала, трудность достижения результата.

Когда в микробиологии и бактериологии ему не осталось, как он тогда считал, сверхтрудных задач, он ушел в вирусологию, которой в то время как сложившейся науки просто не было, и именно это его привлекало. Когда медицинская инфекционная вирусология как наука обрела очертания, она уже стала неинтересной для Зильбера, и он начал строить неинфекционную онковирусологию. Меняя не направления в одной науке, а сами науки, он пронес через всю свою жизнь постоянную привязанность к иммунологии. С первых шагов в науке под руководством В.А.Барыкина* и до последних лет, когда он

работал над вакциной против опухолей, его увлечение проблемами иммунитета не ослабевало, а иммунологическими методами он пользовался всю жизнь. Нам кажется, что это тоже не случайно. Иммунология — одна из наиболее сложных областей биологии и медицины, которая весь XX в. оставалась в фокусе внимания исследователей.

Безусловно, иммунология — одна из самых, если так можно сказать, биологических дисциплин среди многих наук о жизни, пограничная с медициной, а если пользоваться современной терминологией, именно биомедицина была стержнем всей научной жизни Зильбера, имевшего два законченных высших образования — естественно-научное (Петербургский университет) и медицинское (Московский университет). Небезынтересно, что он родился в семье музыкантов, где до него не было ни одного человека науки, а отец категорически возражал против его поступления в университет, так как хотел непременно сделать из сына скрипача. Вирусологические интересы Зильбера буквально выросли из его работ по микробиологии, поскольку и бактерии и вирусы, сосуществуя в высших организмах, должны были, по мнению Льва Александровича, взаимодействовать между собой, причем это взаимодействие могло быть как симбиотическим, так и антагонистическим. Опыты начали с изучения адсорбции вируса оспенной вакцины *in vitro* на клетках дрожжей (совместно с Е. Воструховой, а позднее с А. Беляевой). Было доказано, что живые дрожжевые клетки способны адсорбировать значительные количества вируса осповакцины. Сотрудники Зильбера наблюдали аналогичное явление в опытах с другими вирусами и установили, что, помимо дрожжей, некоторые бактерии и простейшие (одноклеточные эукариоты) могут также адсорбировать вирусы.

Все эти данные привели Льва Александровича к концепции, постулировавшей симбиоз вирусов и микробов. Она получила название вирофории, а в более широком смысле — аллобиофории (термин Зильбера). Лев Александрович подчеркивал, что это явление имеет не только общебиологическое, но и важное практическое значение, так как может серьезно влиять на эпидемиологию некоторых вирусных инфекций [1]. Он считал, что в отдельных случаях вирус проникает в клетки микроорганизмов и в них размножается, поскольку опыты указывали на такую возможность. Эти воззрения Зильбера настолько обогнали свое время, что надолго оказались вне поля зрения современных ему исследователей.

Развитие отечественной вирусологии, особенно медицинской, было мощно стимулировано Всесоюзным совещанием по проблеме ультравирусов (1935). На совещании Зильбер выступил с программным докладом, где роль вирусов рассматривалась в самом широком теоретическом и практическом плане — в биологии, медицине, сельском хозяйстве. Поразительно, но уже в этом докладе он сформулировал вполне отчетливо перспективу вирусологического подхода к проблеме происхождения опухолей. Более того, в нем упоминалась возможность существования в опухолях чужеродных антигенов как маркеров присутствия опухолеродных вирусов. Доклад бесспорно свидетельствует о том, что при вхождении в вирусологию Зильбера уже волновали проблемы вирусологии и иммунологии рака.

В это же время он создает Центральную вирусную лабораторию Наркомздрава РСФСР. Лаборатория стала первым самостоятельным вирусологическим учреждением нашей страны, чье вынужденно краткое (1934—1937) и блестящее существование навсегда осталось в истории отечественной науки. В Институте микробиологии АН СССР Лев Александрович организует отдел вирусологии. Характерно, что Зильбер всегда стремился к гармоническому развитию вирусологии и как части биологии, и как части медицины. В лаборатории упор делался на медицинские аспекты вирусологии, а в отделе — на общебиологические. Этот подход, заложенный Зильбером, до сих пор сохраняется в отечественной вирусологии, в трудах известных вирусологов. В работах Центральной вирусной лаборатории ярко проявился интегральный подход ученого к вирусологическим проблемам: исследуются не просто вирусы (в первую очередь вирус гриппа), но и иммунитет к ним. Обширные знания Зильбера в области иммунологии находят здесь новое приложение к крайне малоизученным объектам. Важнейшей задачей первых вирусологических учреждений в стране была подготовка кадров. Лев Александрович всегда предпочитал работать с молодежью, полной энтузиазма и способной легко воспринимать новые идеи и методы. Лаборатория состояла из очень молодых людей, да и их руководителю исполнилось только 40 лет. Поворотным пунктом в истории отечественной медицинской вирусологии и в судьбе большинства сотрудников Центральной вирусной лаборатории, триумфом и трагедией ее руководителя Льва Александровича Зильбера стала легендарная экспедиция на Дальний Восток в 1937 г. С начала 30-х годов в ряде мест Дальнего Востока врачи обнаруживали тяжелые острые заболевания, часто заканчивавшиеся смертью больных, так как поражалась центральная нервная система. Болезнь была совершенно не изучена и классифицировалась местными врачами как "токсический грипп". В 1935 г. врач А.Г.Панов, работавший на Дальнем Востоке, впервые установил, что эта болезнь — энцефалит; он считал ее уже известным в то время японским энцефалитом. В 1936 г. врачи дальневосточной Пастеровской станции, вводя мышам в мозг эмульсию мозга погибших от энцефалита людей, пытались выделить возбудителя, однако попытка не привела к успеху. Стало ясно, что местные медики не в силах справиться с этой болезнью и необходима помощь из центра.

Спустя много лет Зильбер вспоминал: "Когда Наркомздрав того времени формировал экспедицию, он хотел сделать комплексную группу, в которой должно было быть 10 профессоров. Я решительно отказался от участия в такой экспедиции и сказал, что что-нибудь одно — или я беру на себя всю ответственность и формирую экспедицию, или устраивайте, как считаете нужным. После крупного разговора мне отказали. Но Военно-санитарное управление было кровно заинтересовано в борьбе с энцефалитом. Вспомните то время — это был период не только широкого хозяйственного освоения Дальнего Востока, но и время, когда мы вынуждены были держать там крупные войсковые части, которые стояли прямо в тайге. Поэтому Военно-санитарное управление обратилось к Наркому обороны, и по его прямому распоряжению я единоначально возглавил экспедицию. Я мог подбирать в эту экспедицию кого угодно и работать так, как мы считали нужным. Я взял исключительно молодежь, и сделал это совершенно сознательно. Конечно, я их собрал и предупредил об опасностях и трудностях и обо всем остальном;

молодые люди имели в моих глазах огромное преимущество — они не были связаны старыми заблуждениями в отношении этого заболевания. До нас местные невропатологи утверждали, что это заболевание является японским летним энцефалитом, и даже в наших официальных документах, когда мы отправлялись на Дальний Восток, так и было написано — что мы отправляемся для изучения летнего энцефалита. Я не был убежден в этом, и мы составили три научных плана. Первый план на тот случай, если это действительно летний энцефалит, второй план — если это какой-нибудь другой энцефалит. И, наконец, третий план — на случай, если это вообще не энцефалит. Планы эти были детально разработаны. С самого начала я насаждал параллелизм в этой работе. Дело было поставлено таким образом, что мои сотрудники были разделены на два отряда, которые делали одно и то же для того, чтобы быть уверенными в результате, и для того, чтобы сократить время исследований. Эта система в тех, конечно, конкретных условиях, когда нужно было решить проблему очень быстро, себя оправдала полностью" [2, с. 48].

Дальнейшее написано сразу после экспедиции. "При первом же выезде 19 мая 1937 г. с группой сотрудников в тайгу в северный район заболеваний я столкнулся с фактами, которые заставили меня взять под сомнение существующую концепцию об эпидемиологии этого заболевания. В небольшой больничке расположенного в тайге леспромхоза я нашел истории болезни за последние три года. Их просмотр показал, что энцефалитом болеют преимущественно весной и только люди, работающие в тайге и часто не имеющие никакого контакта между собой. Эти данные никак не увязывались с теорией контактной или капельной инфекции. В этой же таежной больничке 19 мая я нашел больную энцефалитом, которая заболела 4 мая и уже поправлялась к моменту моего посещения. Она была первой больной этого сезона, и установление источника ее заражения могло иметь решающее значение для последующих исследований. Больная оказалась домашней хозяйкой, никуда не выезжавшей в течение двух лет из таежного поселка, где она жила, и не имевшей контакта ни с больными, ни с их семьями. Долго не удавалось установить хотя бы какую-нибудь вероятность происхождения этого заболевания. Оно опровергало и контактную теорию, и летнюю сезонность, и предположение о возможности переноса заболевания комарами, так как никаких комаров в это время в этом районе не было. После длительного расспроса больная вспомнила, что за 10—14 дней до заболевания она собирала в тайге прошлогодние кедровые орехи и, вернувшись домой, обнаружила у себя впившихся клещ

ей. Этот единственный факт, с которым можно было связать ее заболевание, естественно, привлек мое внимание" [3, с. 125, 126]. "Я полетел во Владивосток, чтобы хоть немного узнать что-то о клещах (я ничего не понимал в них тогда)... Там мне помогли, правда, только литературой, и я нашел в работе одного ветеринара кривую укуса коров клещами, которая совершенно совпадала с кривой нарастания заболевания у людей, только с опозданием на две недели; ясно, что это был инкубационный период" [4, с. 162]. "Вероятность переноса заболевания этим путем была для меня столь очевидной, что уже в конце мая я направил ряд врачей, в том числе и сотрудников экспедиции, в тайгу к партиям лиц, работающих исключительно в тайге, чтобы проинструктировать их об

опасности укуса клещей. В последующем оказалось, что из этих лиц в 1937 г. заболел только один человек, хотя в предыдущие годы это были наиболее поражаемые группы. Вместе со сбором эпидемиологических данных была организована и экспериментальная проверка клещевой теории. Соответствующие опыты, порученные мной М.П.Чумакову, увенчались полным успехом, и им была экспериментально доказана возможность передачи заболевания иксодовыми клещами. Эти и все последующие работы, особенно последующие обширные исследования академика Е.Н.Павловского и его сотрудников, полностью подтвердили выдвинутую мной теорию о передаче заболевания иксодовыми клещами" [5, с. 9].

Клещевая теория, выдвинутая Зильбером, обоснованная его сотрудниками и им самим, поражает нас даже спустя 65 лет после этих событий многими связанными с ней обстоятельствами. Идея появилась 19 мая 1937 г. — через два дня (!) после начала непосредственной работы в очаге заболевания, а уже спустя 20 (!) дней: "Я взял на себя ответственность, — пишет Зильбер, — предложить на специально созванном 10 июня совещании местных органов здравоохранения в корне изменить все мероприятия по борьбе с этими заболеваниями, сосредоточив основное внимание на противоклещевой профилактике" [2, с. 126]. Только человек, обладающий сочетанием многих качеств — научной интуицией, решительностью действий, чувством ответственности, быстротой мысли, внутренней убежденностью, гуманностью — мог в столь фантастические сроки пройти путь от научной гипотезы, возникшей буквально на пустом месте, до энергичных практических мер по спасению людей в тайге. Конечно, здесь в полной мере проявился стиль и характер Зильбера, всегда склонного к "стремительным" обобщениям. Однако было бы неверно и наивно думать, что одна больная, одно озарение, одна догадка обеспечили успех экспедиции. Сам Лев Александрович считал, что громадную роль в научном поиске играет подготовка исследования. Когда я думаю о той роли, которую играет подготовка исследований, я всегда вспоминаю нашу экспедицию 1937 г." [2, с. 51]. Все, от самого совершенного аппарата до последнего гвоздика, было предусмотрено при снаряжении экспедиции, не хватало только тропических обезьян. И из Японии навстречу экспедиции были отправлены срочно закупленные обезьяны. Они были нужны для решающих экспериментов.

Клещевая теория ответила на вопрос о переносчике заболевания и путях его распространения, так что она имела, помимо теоретического, огромное практическое значение. Разумеется, она не отвечала на вопрос о природе возбудителя болезни: клещи, в принципе, могли переносить и бактерии, и риккетсии, и вирусы. Только тщательно поставленные опыты (нелишне напомнить, что речь идет о дикой тайге, бездорожье, деревянных домишках, а отнюдь не о стерильных "боксах" и "ламинарах"!) могли дать ответ на этот вопрос. Придерживаясь исторической точности, предоставим слово первоисточнику: "...первые же летальные случаи заболевания дали материал, с помощью которого почти одновременно мной и Шубладзе на юге и Левкович и Чумаковым на севере был выделен возбудитель заболевания, оказавшийся ультравирусом, имеющим некоторое сходство с вирусами японского и американского энцефалитов. Несколько позже подобные же штаммы были выделены Соловьевым. В июне и июле 1937 г. мной и

Шубладзе поставлены опыты заражения обезьян эмульсией мозга погибших от энцефалита людей и полученным к тому времени пассажным вирусом. Эти опыты также подтвердили этиологическое значение выделенных нами штаммов, но нейтрализация этих штаммов сыворотками реконвалесцентов, то есть людей, перенесших энцефалит, долго нам не удавалась, что исключало признание выделенного вируса возбудителем заболевания. Только после того, как в опыты были взяты сыворотки более поздних сроков реконвалесценции, мы получили отчетливые положительные результаты, и стало ясным, что в наших руках находится возбудитель заболевания" [2, с. 127].

А теперь приведем оценку работы экспедиции "со стороны". «Собственно, вся работа по изучению таежного энцефалита была подвигом наших ученых. Подвиг стал как бы их повседневным бытом. Но хочется сказать особо о некоторых из ряда вон выходящих эпизодах, напоминающих о героизме бойцов на поле боя. Как-то в самый разгар работ начались проливные дожди. Разбушевавшаяся река прорвала плотину. Вода проникла в виварий — помещение, где находились животные. Нужно было их спасти во что бы то ни стало, спасти всех. Ученые объявили аврал. Работая по пояс в воде, они вытаскивали на сушу клетки с напуганными мышами и обезьянами. Животные были спасены. Вскоре заболел доктор Чумаков. Невзирая на сильные мышечные боли и слабость, он продолжал работать. Но температура ползла вверх. Появились первые признаки заболевания мозга. Чумаков слег. Товарищей охватила тревога, но он их успокаивал. "Пустяки, обойдется, — говорил он. — Это мой старый ревматизм проснулся". Однако это было не так: он заразился энцефалитом. Чумаков мужественно смотрел в глаза опасности и просил товарищей только об одном — довести их общее дело до конца» [6, с. 12,13]. Огромная воля и сила духа позволили М.П.Чумакову устоять перед страшной болезнью. Другой участник экспедиции В.Д.Соловьев также перенес энцефалит, к счастью, в более легкой форме.

Нелишне привести мнение одного из руководителей второй экспедиции на Дальний Восток (1938) А.А.Смородинцева, впоследствии ведущего вирусолога, академика АМН СССР (оно относится к 1984 г.): "Надо сказать, что более подходящей кандидатуры, конечно, чем Л.А.Зильбер, для решения столь сложной задачи, в эту пору подобрать было невозможно"; "Лев Александрович Зильбер в буквальном смысле шел на неведомое и блестяще обосновал вирусную природу возбудителя клещевого энцефалита" [7, с. 18]. Эти свидетельства представляют особую ценность, поскольку Смородинцев не только хорошо знал все связанные с экспедицией 1937 г. обстоятельства, но и был не согласен с Зильбером по многим вопросам общей вирусологии, которые ими открыто дискутировались в послевоенные годы.

Зильбер со свойственным ему лаконизмом подвел итоги экспедиции: "К 15 августа [1937 г.] работа экспедиции на месте была закончена. В течение трех месяцев нами было установлено существование новой, не известной ранее формы энцефалита, выделено 29 штаммов ее возбудителя, установлена эпидемиология заболевания и ее переносчик, в основном изучены клиника, патологическая анатомия и гистология заболевания. Этот успех был омрачен лабораторными заражениями сотрудников... Трудно установить

обстоятельства, при которых они заразились. Все меры обычной профилактики при работе с заразным материалом тщательно проводились всеми сотрудниками. Наиболее опасные опыты с назальным заражением обезьян были проведены лично мной с помощью Шубладзе. Невозможно было предположить, что вирус обладает какой-то особой экстраординарной инфекциозностью. В конце концов мы были пионерами в этой области, мы были первыми людьми на Земле, которые держали в руках этот неизвестный ранее вирус. Возможно, что некоторое значение имели сравнительно примитивные условия, в которых велась работа, и большое утомление от ежедневной работы по 12 и более часов в течение трех месяцев с единственным за это время выходным днем. Но я не мог удержать моих сотрудников от этой напряженной работы: все они работали с исключительным увлечением и подлинным энтузиазмом. В последующие годы смертельные заражения имели место при работе с нашим вирусом в Москве в специальных вирусологических лабораториях, когда принимали специально разработанные меры для предупреждения заражений. Эти факты заставляют думать о необычайно высокой инфекциозности нашего вируса, и неудивительно, что первое знакомство с ним не обошлось без жертв. Они могли быть гораздо более значительными" [3, с.128].

Казалось бы, люди, в течение трех месяцев буквально ежечасно рисковавшие жизнью, вправе рассчитывать хотя бы на благодарность за то, что было ими совершено. Однако шел 1937 г., и по чудовищному, абсурдному и кощунственному доносу арестовали руководителя экспедиции и двух его близких сотрудников А.Д.Шеболдаеву и Т.М.Сафонову. В отсутствие арестованных и без их фамилий публикуется первое научное сообщение об этиологии клещевого энцефалита. Ряд участников зильберовской экспедиции, а также руководители и участники второй и третьей экспедиций 1938 и 1939 гг. (Е.Н.Павловский, А.А.Сморodinцев, П.А.Петрищева) были награждены Сталинской премией 1-й степени. Среди лауреатов нет Л.А.Зильбера, А.Д.Шеболдаевой, Т.М.Сафоновой.

О периоде с 1937 по 1939 г. Лев Александрович почти никогда не рассказывал, однако изредка упоминались Лефортово, Лубянка, Бутырки, Суханово — для сотен тысяч граждан нашей страны эти названия тюрем означали чудовищные физические и душевные страдания, почти неизбежную гибель. Зильбер прошел через все это, не подписав признания в несуществующих преступлениях. Много лет спустя он был на ежегодном медицинском освидетельствовании, и молодая женщина-врач, глядя на снимок его грудной клетки, воскликнула: "У вас же сломаны ребра! А в карточке об этом не написано". "Да, — ответил Зильбер, — до войны я попал в тяжелую автомобильную катастрофу". Он был очень доволен, как ловко провел доверчивую молодую женщину.

В 1939 г. Зильбер был освобожден. Мы не можем сказать сейчас, что было решающим в этом освобождении: абсурдность ли обвинений, энергичные ли и бесстрашные действия преданных друзей или "пересменка" в НКВД, когда вместо кровавого палача Ежова пришел новый палач — Берия, начавший свою деятельность с освобождения очень небольшой части заключенных. Выйдя на свободу, Зильбер публикует классическую,

основополагающую работу по клещевому энцефалиту [5], написанную по свежим следам экспедиции еще в 1937 г., пишет монографию по энцефалитам, сдает ее в издательство в декабре 1939 г. Книга набрана, должна выйти в свет в следующем году, но в 1940 г. последовал второй арест. К счастью, сохранился один экземпляр этой книги. Было бы крайне удивительно, можно даже сказать, "ненормально", если бы такая яркая личность, как [Лев Зильбер](#), остался бы в то время на свободе. Поразительно другое — как он выжил, уцелел, сохранил интеллект и волю к жизни и научному творчеству. Мы думаем, что Зильбера спасло то, что он не подписал признаний своей "вины", несмотря на пытки, а его друзья, несмотря на террор НКВД, не убоились письменно заявить о его полной невиновности. Безусловно, они совершили гражданский подвиг, если вспомнить, что это было военное время, а Зильбер обвинялся ни больше ни меньше, как в "измене Родине". Поэтому спасение Зильбера, его возвращение на свободу — не результат "восстановления истины", "признания ошибки" теми, кто его мучил и держал за решеткой, а конечный результат его мужества, силы воли, с одной стороны, и дружеской, профессиональной солидарности — с другой. Это был не дар судьбы, а исход борьбы нескольких людей со сталинской машиной смерти. В этом, может быть, главный нравственный урок жизни Зильбера, имеющий непреходящую, абсолютную ценность.

Может возникнуть вопрос: почему, рассказывая об открытии вируса и переносчика клещевого энцефалита, мы пользовались обширными цитатами из работ Зильбера? Причина проста: история этого открытия долгое время искажалась до неузнаваемости, а потому мы считаем себя обязанными в интересах научной истины обращаться к "показаниям" главного участника событий.

В школьных учебниках 1950—1970-х годов по биологии открытие переносчика энцефалита связывалось только с именем Е.Н.Павловского, фамилия Зильбера не упоминалась вообще, хотя имена некоторых участников первой экспедиции (М.П.Чумаков, Е.Н.Левкович, В.Д.Соловьев, А.К.Шубладзе) кое-где фигурировали. Ни в коей мере не умаляя ценности работ экспедиций 1938 и 1939 гг., следует подчеркнуть, что честь открытия вируса как новой, самостоятельной позологической единицы и честь обнаружения переносчика вируса — клеща, безраздельно принадлежат участникам экспедиции 1937 г. Последующие экспедиции полностью подтвердили ее результаты, дополнили их, детализировали, углубили, но ни в чем не опровергли. Такова историческая правда.

Почему мы считаем экспедицию 1937 г. под руководством Зильбера вехой в истории отечественной вирусологии?

Во-первых, после открытия вируса табачной мозаики Д.И. Ивановским, положившим начало вирусологии как науки и, к стыду России того времени и Нобелевского комитета, не отмеченного Нобелевской премией, обнаружение вируса и переносчика клещевого энцефалита стало самым ярким достижением отечественной вирусологии. Ни до, ни после не было, к сожалению, столь бесспорного и значительного по своим научным и практическим последствиям открытия в истории российской вирусологии.

Во-вторых, экспедиция оказала решающее влияние на формирование отечественной школы медицинских вирусологов, ее быстрое становление и развитие. Напомним, что участники первой экспедиции — М.П.Чумаков, А.К.Шубладзе, Е.Н.Левкович, В.Д.Соловьев — стали ведущими вирусологами страны, которые создали позже свои научные направления, подготовили своих учеников. Медицинская вирусология в СССР после экспедиции 1937 г. получила мощный импульс к развитию, возникла сеть вирусологических учреждений, играющих сейчас существенную роль в отечественной вирусологии.

В-третьих, последующие исследования как самого Льва Александровича и его учеников, так и других исследователей доказали, что клещевой энцефалит не эндемичен для Дальнего Востока, а распространен гораздо шире — не только в Сибири, но и в Европе — везде, где в природе встречаются иксодовые клещи. Поэтому достижения участников экспедиции 1937 г. выходят далеко за пределы первичного очага заболевания, где были получены первые результаты, и имеют гораздо более широкое географическое значение. Поэтому сейчас, безусловно, следует отказаться от названия "дальневосточный весенне-летний энцефалит", и в дальнейшем пользоваться названием "клещевой энцефалит", подчеркивая его важнейшую характерную особенность — природу переносчика.

В-четвертых, история первой экспедиции, пожалуй, уникальна тем, насколько ничтожно малым был интервал между исследовательской работой и непосредственным выходом в практику. Задолго до окончания экспедиции (хотя три месяца для столь сложной работы — весьма краткий срок!) практические рекомендации по борьбе с клещами привели к резкому падению заболеваемости не только населения, но и военнослужащих, что в 1937—1939 гг. спасло тысячи жизней.

Экспедиция 1937 г. — хрестоматийный пример эффективности фундаментальной науки как средства решения практических проблем страны.

Находясь в заключении (1937—1939, 1940—1944), Зильбер часть срока отбывал в лагерях на Печоре. Здесь в условиях тундры он создал препарат против пеллагры и спас жизнь сотням заключенных, погибавших от полного авитаминоза (им даже получено авторское свидетельство на изобретение, — и это в нечеловеческих условиях лагерного заключения!). Во время второго заключения он работал в так называемой шарашке — закрытом учреждении НКВД, в котором арестованные ученые трудились под постоянным и бдительным контролем. Тем не менее, работа в "шарашке" была отдушиной, позволившей хотя бы частично вернуться в науку, без которой Лев Александрович существовать не мог. Как он позже писал, "обстоятельства сложились так, что у меня было достаточно времени, для того чтобы подумать". Действительно, работа в "шарашке" предоставила эту возможность, там не вызывали на допросы, не истязали.

Завершением таежной эпопеи можно считать выход в свет в 1946 г. монографии Зильбера, написанной шестью годами раньше. Она не только обобщает опыт изучения клещевого энцефалита, но и рассматривает проблему эпидемических энцефалитов в целом. Эта монография была удостоена в 1946 г. Сталинской премии 2-й степени. В том

же году достижения отечественной вирусологии в изучении клещевого энцефалита становятся известны англоязычному читателю: публикуется большой обзор Зильбера, написанный совместно с В.Д.Соловьевым .

Вернувшись в свою лабораторию в Центральном институте эпидемиологии и микробиологии (ныне Институт эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф.Гамалеи РАМН), Лев Александрович пополнил вирусологические исследования, в частности, по западному энцефалиту, гриппу, противовирусному иммунитету, однако центр его научных интересов отчетливо смещается в область онковирусологии.

Почему Зильбер, ставший при жизни классиком инфекционной (эпидемической) вирусологии, создавший первую и лучшую в стране школу медицинских вирусологов, после освобождения из тюрьмы в марте 1944 г. не возвращается в ту область, где его ждала легкая жизнь пожинателя заслуженных лавров и "стрижка купонов" с выдающегося открытия? Нам кажется, что причин было несколько. Во-первых, более семи лет тюрем и лагерей, последовавших за успехом экспедиции 1937 г., а затем наглая фальсификация истории открытия клещевого энцефалита, которую до 1953 г. никто не торопился исправить, не могли не нанести тяжелейшей моральной травмы даже такому мужественному человеку, как Зильбер.

Во-вторых, как это ни парадоксально, клещевой энцефалит не был в планах Центральной вирусной лаборатории, проблема возникла в ответ на острую потребность практической медицины и военных. Она не вписывалась в стратегические планы Зильбера, как он их изложил на собрании вирусологов в 1935 г. Таежная эпопея в этом смысле была проявлением азарта исследователя, жаждой борьбы с неизвестностью и опасностью, и напоминала подавление вспышки чумы в Нагорном Карабахе в 1930 г., которое Зильбер блестяще осуществил и потом рассказал об этом с присущим ему мастерством. Кроме того, клещевой энцефалит был в принципе побежден (избегать клещей!), а заниматься детализацией Лев Александрович не хотел, это ему было просто неинтересно.

В-третьих, тюремные опыты, о которых мы расскажем ниже, еще больше укрепили его уверенность в том, что вирусы и рак — понятия совместимые и поддающиеся экспериментальной атаке. Как мы уже упоминали, еще в 1935 г. Зильбер в докладе на совещании вирусологов говорил о вирусной теории происхождения рака.

Учитывая все эти факторы, вместе взятые, уход в онковирусологию и онкоиммунологию представляется логичным для Зильбера: область совершенно не разработана, трудности кажутся непреодолимыми, научное сообщество настроено скептически — все это не отталкивает, а привлекает Льва Александровича. Нельзя сказать, что Зильбер был первым, кто высказал идею о вирусах как этиологических факторах при возникновении неоплазий. К тому времени были выделены вирусы, способные вызывать опухоли у животных и птиц — вирус саркомы кур (П.Раус, 1911), вирус папилломы кроликов (Р.Шоуп, 1932), вирус опухолей молочных желез мышей (Дж.Битнер, 1936) [11]. Естественно, что в те годы опыты проводили только на экспериментальных животных, метод культуры тканей и клеток появился на 15 лет позже. Но где достать этих животных в условиях тюрьмы? Лев

Александрович быстро находит выход. Он договаривается с заключенными, и те начинают ловить ему мышей и крыс, которых в "шарашке" хватало, а расплачивается за эту работу табаком, выдававшимся заключенным.

В начале 1940-х годов было известно, что опухоли у экспериментальных животных можно вызывать обработкой канцерогенными веществами, несколькими вирусами и имплантацией им живых опухолевых клеток. Что же предпринимает Зильбер? Он вызывает опухоли у грызунов канцерогенами, а затем с помощью бесклеточных экстрактов из этих опухолей, то есть разрушенных клеток, пропущенных через фильтр Зейца, пытается вызвать опухоли у взрослых мышей. Эти опыты (за исключением двух) дали отрицательный результат, тогда как клеточные гомогенаты, не пропущенные через фильтр Зейца, сохраняли способность к образованию опухолей.

Однако два случая привлекли внимание Зильбера. В одном — у погибшей случайно (а не в результате развития опухолевого процесса) крысы, которой были инокулированы бесклеточные экстракты, обнаружили небольшой опухолевый узелок ("молодая" опухоль). Экстракт этой опухоли, в свою очередь, индуцировал опухоль у другого, реципиентного животного. Во втором случае возможный вирусный агент также присутствовал в "молодой" опухоли. Все это навело Зильбера на мысль, что вирус может присутствовать только в опухолях на ранних стадиях ("молодых"). Таким образом, вирус лишь запускает неопластический процесс, а в дальнейшем опухолевая клетка в вирусе не нуждается. Лев Александрович проверяет свое предположение, используя пропущенные через фильтр Зейца экстракты "молодых" опухолей, которые были получены в результате обработки канцерогенами. Эти бесклеточные экстракты вводили животным. Последних обрабатывали малыми дозами канцерогенов, не вызывающими сами по себе образования опухолей. Позитивные результаты, отмеченные у 15% животных, позволили Льву Александровичу сформулировать новую концепцию происхождения опухолей. В своем первоначальном виде (1944—1945) она базировалась на двух основных положениях: опухоли имеют вирусное происхождение, но вирус выполняет лишь иницирующие функции в опухолевой прогрессии.

Лев Александрович считал, что эти идеи должны быть доведены до исследователей. Он добился приема у одного из высоких чинов НКВД и просил опубликовать свои результаты в научном журнале, хотя бы и под вымышленной фамилией. Ему было с издевкой в этом отказано. Тем не менее он сумел (несмотря на неусыпный догляд) изложить свои мысли микроскопическими буквами на папиросной бумаге и, обманув бдительность тюремщиков, передать текст З.В.Ермольевой во время короткого свидания в марте 1944 г., накануне 50-летия Зильбера, его освободили из мест заключения. Причиной тому, по-видимому, стало письмо о невиновности ученого, направленное Сталину и подписанное Главным хирургом Красной Армии Н.Н.Бурденко, вице-президентом АН СССР Л.А.Орбели, писателем В.А.Кавериным (младшим братом Зильбера), биохимиком В.А.Энгельгардтом и, конечно, З.В.Ермольевой, которая приложила гигантские усилия к тому, чтобы письмо достигло высоких кабинетов. К тому времени З.В.Ермольева организовала производство отечественного пенициллина, и ее имя было широко известно. Первое, что делает Лев

Александрович, выйдя из тюрьмы, — публикует свою научную концепцию в газете "Известия".

Летом 1945 г. он узнает, что чудом уцелела его семья (жена, сестра жены и двое сыновей), которая провела в немецких рабочих лагерях три с половиной года. Лев Александрович находит и вывозит семью на родину. В 1945 г. его избирают действительным членом только что созданной Академии медицинских наук, он становится научным руководителем Института вирусологии АМН СССР и возглавляет отдел вирусологии и иммунологии опухолей Института эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф.Гамалеи, где и работал все последующие годы.

В 1946 г. Зильбер четко формулирует свою концепцию происхождения опухолей, основные положения которой состоят в следующем:

"...роль вируса в развитии опухолевого процесса сводится к тому, что он изменяет наследственные свойства клетки, превращая ее из нормальной в опухолевую, а образовавшаяся таким образом опухолевая клетка служит источником роста опухоли; вирус же, вызвавший это превращение, или элиминируется из опухоли благодаря тому, что измененная клетка является неподходящей средой для его развития, или теряет свою болезнетворность и поэтому не может быть обнаружен при дальнейшем росте опухоли...

о, что принцип, аналогичный тому, который действует при серологической трансформации микробов, действует и при трансформации вирусов... Можно также предположить, что мутация, которая имеет место при превращении нормальной клетки в опухолевую, обусловлена генетическим аппаратом клетки...

При опухолях основной патологический процесс вызывается вовсе не вирусом, роль которого сводится к превращению нормальной клетки в опухолевую, а самой опухолевой клеткой которая дает начало опухоли...

Если некоторые неопухолевые вирусы и другие инфекционные агенты способны вызывать клеточную пролиферацию, то это еще не значит, что они способны вызывать наследственные изменения свойств клетки. Последняя способность присуща только опухолевым вирусам и характер их воздействия на клетку принципиально отличается от характера воздействия инфекционных агентов, вызывающих в основном воспалительные и некротические изменения..." .

Теория Зильбера была вирусогенетической, хотя это название он ей дал несколько позже. Таким образом, Лев Александрович еще в 1946 г. предельно ясно сформулировал принципиальные положения теории онкогенеза: опухоли могут вызываться вирусами, которые изменяют наследственный аппарат клетки и служат лишь иницилирующим фактором в превращении нормальной клетки в трансформированную, сами при этом не участвуя непосредственно в возникновении опухоли.

Положения теории Зильбера, особенно касающиеся взаимодействия вируса и генетического аппарата клетки, были настолько новыми и оригинальными, что более

десяти лет эту концепцию невозможно было проверить экспериментально из-за отсутствия адекватных методических подходов. В поисках последних Лев Александрович приходит к мысли об использовании иммунологических маркеров для идентификации онковирусов и его белковых продуктов в опухолях человека. Фактически Зильбер и его сотрудники были пионерами в новой области иммунологии — обнаружении специфических опухолевых антигенов. С течением времени Лев Александрович все больше уделял внимания поискам прямых доказательств вирусогенетической теории рака, а более конкретно, доказательству интеграции генома опухолеродного вируса с геномом клетки. Именно в такой интеграции он видел специфические отличия опухолеродных вирусов от инфекционных, именно в ней заключалось, как полагал Зильбер, критическое событие, ведущее к опухолевой трансформации зараженной вирусом клетки. Он стремился сфокусировать работу своей лаборатории на обнаружении упомянутой интеграции, стремился решать проблемы на молекулярном уровне. Это убеждение в конечном счете оказалось правильным. Окончательным доказательством интеграции вирусного и клеточного геномов стало открытие обратной транскриптазы Г.Теминим и Д.Балтимором и опыты Р.Дальбеко по выявлению вирусной ДНК как интегральной части клеточной ДНК в опухолях. Все эти ученые стали нобелевскими лауреатами. Но это было позже, а самые первые прямые доказательства интеграции были получены в опытах по соматической гибридизации "безвирусных" опухолей, первоначально вызванных вирусом, с чувствительными для этих вирусов клетками. Дорога, приведшая к этим доказательствам, пролегла через открытие патогенности вируса куриной саркомы Рауса для млекопитающих, которое сделали в 1957 г. Л.А.Зильбер и И.Н.Крюкова и одновременно Г.Я.Свет-Молдавский и А.Скорикова. Как и всякое подлинное открытие, оно имело своеобразную историю.

В 1954 г. в Москву приезжал Питер Медавар с лекциями по толерантности, только что им обнаруженной. И его лекции, и он сам — лорд и красавец, блестящий лектор — произвели в Москве сильнейшее впечатление. Эмбриолог Крюкова, незадолго до того начавшая работать у Льва Александровича, была на лекции Медавара и рассказала об открытии иммунологической толерантности на конференции лаборатории. Зильбер, поглощенный тогда поисками специфических антигенов в опухолях, решил использовать для этих целей толерантность. Введение антигенов нормальной ткани крысам и кроликам во внутриутробный период должно было подавить у них образование антител к "нормальным" антигенам, не затрагивая способности отвечать антителами на специфические антигены злокачественных опухолей.

Итоги работы были доложены 6 мая 1957 г. на конференции в Институте эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф.Гамалея и опубликованы в том же году [15]. Введение вируса куриной саркомы Рауса эмбрионам крыс с последующим его введением родившимся крыскам вызывает развитие у них геморрагической болезни, характеризующейся поражением сосудов, точечными и разлитыми кровоизлияниями, образованием множественных кист, заполняющихся серозным, а позднее геморрагическим содержимым. В ряде случаев на основе кист сформировались опухоли. Эффект с очевидностью вызывался вирусом Рауса, так как его давал только один штамм вируса.

Возникшие кисты не содержали вируса Рауса [15,16]. Одновременно Свет-Молдавский и Скорикова, вводя гомогенат саркомы Рауса крысам, получили у них настоящие саркомы, также вируса не содержащие (см. [17]).

Главный вывод для авторов этих работ заключался в преодолении межклассовых барьеров для опухолеродного вируса. Это было абсолютно новым и неожиданным и ставило вопрос о возможной роли вирусов животных в возникновении опухолей человека, как сейчас это предполагают в случае коровьего бешенства. Инфекционный компонент в кистах и опухолях отсутствовал. Антитела к саркоме Рауса с гомогенатами кист или опухолей не реагировали, то есть никаких следов вируса в вызванных ими опухолях не обнаруживалось.

Лев Александрович сделал из этого весьма важный вывод: вирус, вызывающий опухоли, может "исчезать" в возникшей опухоли или находиться в ней в замаскированном состоянии. Но это положение уже было высказано им ранее, оно лишь подтверждало и расширяло его прежние взгляды.

Патогенность куриного вируса для млекопитающих была столь странным и неожиданным феноменом, что породила у многих желание воспроизвести его на других животных. Я.Свобода из Института генетики в Праге — ученик М.Гашека, одного из первооткрывателей толерантности — получил ряд опухолей у крыс, вызванных вирусом Рауса, и разными способами старался возродить в них исходный вирус. Среди его безуспешных попыток было введение курам бесклеточных гомогенатов опухолей или гомогенатов облученных опухолей. Только одна из опухолей — саркома ХС — дала опухоли у кур при введении клеточной суспензии. Более того, совместное культивирование живых (не убитых!) клеток приводило к фокусам трансформации *in vitro*: в образовавшихся опухолях выявлялся вирус Рауса. Свобода назвал ХС виrogenной опухолью. Он высказал предположение, что вирус в опухоли содержится в "скрытой" форме, но при совместном культивировании с чувствительными к нему клетками единичные частицы зрелого вируса заражают куриные клетки. Более того, Свобода предположил, что активация вируса может происходить в редко возникающих соматических гибридах саркомы ХС и чувствительных к вирусу куриных клеток. Эти данные вплотную подводили к выводу о том, что в саркоме ХС геномы вируса и клетки интегрированы. Но как РНК-овый вирус Рауса интегрирует с ДНК-овым геномом? Обратная транскриптаза еще не была открыта. До этого события оставалось четыре года.

Вскоре после скоропостижной кончины Зильбера были опубликованы исследования П.Гербера по "освобождению" ДНК-ового вируса SV40 из "безвирусных" опухолей, вызванных этим вирусом (см. [17]). Гербер использовал прием, предложенный Гаррисом, для получения гибридов соматических клеток: воздействие на суспензию клеток симпласт-образующего вируса Сендай, вызывающего слияние оболочек самых различных клеток, с последующим образованием двух ядерных гетерокарионов, которые не утрачивают жизнеспособности и способности к дальнейшему делению. Он применил этот прием к саркомам хомячков, вызванным SV40, слив их с чувствительными клетками, и стимулировал "освобождение" вируса. При этом "освобождался" именно тот штамм

вируса, которым была исходно вызвана данная саркома, в течение многих генераций не обнаруживавшая вирус. То же было показано и для "безвирусных" опухолей крыс, порожденных вирусом саркомы Рауса. Прошло почти 60 лет после появления вирусогенетической концепции происхождения опухолей в ее первоначальном варианте — период достаточный, чтобы объективно оценить ее значение для развития онкологии и биологии в целом. Необходимо подчеркнуть, что как единое целое теория оказалась верной. Ее основные положения, такие как способность вирусов вызывать опухоли, интеграционный путь взаимодействия вирусного и клеточного геномов, иницирующая роль вирусов в канцерогенезе, оказались справедливыми.

Значение той или иной теории для прогресса научных исследований можно оценивать по-разному, например, как теория способствовала развитию определенной области науки в период ее создания и привлечению в эту область новой плеяды исследователей или в какой степени основные идеи теории оказались перспективными и обеспечили появление в будущем новых принципиальных экспериментальных и теоретических подходов и направлений. В 50—60-х годах прошлого века уверенность Зильбера в том, что вирусы могут вызывать опухоли, была настолько нестандартной и "инфекционно"-романтической, что под его знамена постепенно перешли многие исследователи. Онковирусология в СССР получила мощный толчок — появились новые лаборатории.

Совершенно очевидно, что в основе эволюции наших взглядов о механизмах возникновения рака, приведшей к современному представлению о том, что рак является заболеванием генома клетки, лежит вирусогенетическая концепция Зильбера, ее ключевая идея о молекулярном механизме канцерогенеза как воздействию вируса на генетический аппарат клетки. Второй кардинальный вопрос вирусогенетической теории — роль вирусов в возникновении всех опухолей. Обнаружение множества опухолеродных вирусов у большинства изученных видов животных, включая эндогенные ретровирусы, убедительно подтвердило правильность этого предвидения.

Для человека вопрос о роли вирусов в канцерогенезе приобретает все большее значение. Получены убедительные доказательства, что некоторые вирусы прямо связаны с опухолями человека (по частоте встречаемости на их долю приходится примерно четверть всех опухолей человека). Это — рак шейки матки, этиологическим агентом которого являются несколько типов вирусов папиллом человека, рак печени, при котором выявлен интегрированный геном вируса гепатита В, лимфома Беркитта и рак носоглотки, где, по всей видимости, вирус Эпштейна-Барр выступает этиологическим агентом в цепи событий, ведущих к возникновению опухоли, вирус герпеса типа 8, связанный с саркомой Капоши, а также вирус Т-клеточного лейкоза взрослых. Современная онковирусология стремительно развивается благодаря вторжению в онкологию молекулярно-биологических подходов, о значении которых многократно писал Лев Александрович в последние годы своей жизни.

Необходимо напомнить еще об одном чрезвычайно важном направлении в современной онковирусологии, которое также тесно связано с исследованиями Зильбера, — о создании вакцин против рака. В 1960-е годы Лев Александрович активно работал над этой

проблемой, но решить ее тогда не удалось. Сегодня ситуация изменилась, созданы вакцины против вирусов гепатита В и вирусов папиллом человека, и весьма высока вероятность, что именно эти вакцины окажутся эффективными для профилактики рака печени и рака шейки матки.

Вирусолог Л.А.Зильбер по праву стоит в ряду биологов, которыми гордится российская наука, — это генетик Н.И.Вавилов, биолог Н.К.Кольцов, физиологи И.П.Павлов и И.М.Сеченов, иммунолог И.И.Мечников, радиобиолог и генетик Н.В.Тимофеев-Ресовский, вирусолог Д.И.Ивановский.

Выдающийся русский микробиолог, создатель крупной отечественной школы микробиологии, директор Микробиологического института Наркомздрава РСФСР в 1920—1930-х годах

Спустя 20 лет соавторы этой работы написали письмо в редакцию журнала "Вопросы вирусологии", где попросили восстановить историческую и научную истину и цитировать авторов этой статьи, начиная с Зильбера и кончая Шеболдаевой.