



Б. П. Кузьмінов, В. Л. Смольницька

Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького

Вакцина Рудольфа Вайгля у боротьбі з епідемічним висипним тифом

Вступ. Винайдення вакцини та вакцинація ознаменували поступ у історії існування людства, завдяки подоланню інфекційних хвороб, які супроводжували його упродовж тисячоліть.

У ХХ столітті винайдено вакцини проти епідемічного висипного тифу, що стали єдиним порятунком у подоланні епідемії.

На прикладі першої ефективної вакцини проти епідемічного висипного тифу, що її розробив видатний польський учений, професор Львівського університету Рудольф Вайгль, проведено дослідження історії створення вакцини та способу культивування *R. Prowazekii* в кишці *Pediculus humanus corporis* [1].

Від *Rickettsia Prowazekii* – збудника епідемічного висипного тифу, що передається одержною вошею (*Pediculus humanus corporis*), за час існування земної цивілізації загинуло більше людей, ніж за всі відомі війни [4].

Диференціював, докладно описав і дав видову назву збуднику епідемічного висипного тифу бразильський дослідник Енріке да Роше Ліма у 1916 р.

У 1920 р. Г. В. Епштейн, а також С. Бурт Вайлбах, Джон Л. Тодд і Ф. В. Палфрей у 1922 р. підтвердили етіологічну значущість *R. Prowazekii* за наявності епідемічного висипного тифу. З'ясовано біологічні та морфологічні характеристики, життєвий цикл збудника, неможливість розмножуватися на штучних живильних середовищах [2].

Мета дослідження. За результатами вивчення наукових джерел дослідити факти з історії технології розробки вакцини Р. Вайгля проти епідемічного висипного тифу від перших її серій, отриманих у лабораторних умовах, та з 1930 р., коли розпочалося її виробництво.

Матеріали й методи дослідження. Застосовано контент-аналіз, метод системного аналізу досліджень стосовно розробки вакцини проти епідемічного висипного тифу. Наукове дослідження розпочато з проведення ретроспективного аналізу наукових праць Р. Вайгля та його учнів. Відбір джерел здійснено в архівах і наукових бібліотеках м. Львова та Науково-до-

слідного інституту епідеміології і гігієни ЛНМУ імені Данила Галицького, в наукометричних базах інформації PubMed, Medline, Web of Science, Googl Scholar за ключовими словами: воші, епідемічний висипний тиф, Рудольф Вайгль, *R. Prowazekii*.

Проаналізовано 174 наукові праці англійською, українською, польською, французькою та російською мовами й відібрано джерела, у яких висвітлено створення вакцини проти епідемічного висипного тифу, технологію її виготовлення, ефективність застосування.

Результати дослідження та їх обговорення. Дослідження епідемічного висипного тифу Рудольф Вайгль розпочав у 1918 р., коли очолив військову бактеріологічну лабораторію у Перемишлі.

Спочатку довелося відібрати популяцію *Pediculus humanus corporis*, яка зможе жити в спеціально побудованих клітках, і збирати кров у людини не безпосередньо, а через марлю, плетену з *натуральних шовкових ниток* різної щільності [5].

Треба було підібрати сітки для личинок залежно від віку та для статевозрілих комах. Усі маніпуляції проводили за асептичних умов, оскільки воші, призначені для інфікування їх рикетсіями, мали бути без будь-яких бактерій.

Для реалізації концепції ректальної інфекції вошей вводили суспензію *R. Prowazekii* у просвіт середньої кишки комах. Для цього зробили тонкий капіляр, кінець якого був косо зрізаний, а край розплавлений, щоб не травмувати кишку. Суспензію вводили під тиском через капіляр звичайним шприцом.

Результати першого етапу досліджень щодо принципів зараження вошами та множення в них *R. Prowazekii*, а також погляди Р. Вайгля на природу та біологію цього мікроорганізму представлені у його праці "Untersuchungen und Experimente an Fleckfieberläusen. Die Technik der Rickettsia-Forschung («Дослідження і експерименти на тифозних вошах. Техніка дослідження рикетсій»), яка була опублікована німецькою мовою у виданні «Beiträge zur Klinik der Infektionskrankheiten und zur Immunitätsforschung. Leipzig, 1920» [10].

У 1920 р. побачила світ праця Р. Вайгля "Badania nad Rickettsią Prowazekii" («Дослідження рикетсії Провачека») на сторінках журналу "Przegląd Epidemiologiczny" (1920) [8]. У ній він відкинув панівну теорію про те, що рикетсія є проміжною ланкою між бактеріями та вірусами, стверджуючи, і майбутнє це підтвердило, що рикетсії – це бактерії [5].

У лекції "O zarazku "Rickettsia Prowazekii" i znaczeniu jego przy durze osutkowym" («Про вірус «Рикетсії Провачека» та його значення при висипному тифі»), "Obezyt wygłoszony dn. 9.IV.1920 na posiedz. nauk. w Szpitalu Ujazdowakim" (виголошеній 9 квітня 1920 р. у Варшаві на науковій нараді в Уяздовському шпиталі – Головному військовому шпиталі Польщі) Вайгль надає певні й переконливі докази того, що Rickettsia є збудником тифозної лихоманки. Публікація з'явилася у "Lekarz Wojskowy. Warszawa, 1920" [9].

На знак визнання фундаментальних наукових досліджень у 1920 р. Р. Вайгля призначають професором загальної біології на медичному факультеті у Львівському університеті Яна Казимира [7], де він створює лабораторію епідемічного висипного тифу для подальших наукових досліджень і виготовлення вакцини.

Технологія виготовлення вакцини була досить трудомісткою і вимагала багато часу. Вакцина була фенолізованою (0,5% фенол) емульсією з кишок висипнотифозних вошей, у внутрішньоепітеліальних клітинах яких *R. Prowazekii* нагромаджуються через чотири-п'ять днів після інтравектального введення. Зараження проводили (під контролем лупи) в анальний отвір вошей за допомогою тонкого капіляра, наповненого стандартизованою кількістю інфекційного матеріалу. Нагромадження рикетсій у кишках вошей було величезним – до 10–100 млн бактерійних клітин. Отриману емульсію очищали від домішок центрифугуванням і стандартизували до 25–30 кишок на курс вакцинації [6].

Вакцину вводили підшкірно, тричі дозами 2 млрд (20 кишок) – 5 млрд (50 кишок) – 10 млрд (100 кишок) із інтервалами.

Процедура включала:

- годування здорових вошей, поміщених у спеціальні клітки, які прикріплювали до шкіри донорів;
- зараження вошей і розмноження *R. Prowazekii* у кишках вошей; препарування вошей і видалення кишок;
- остаточна підготовка фенолізованої вакцини.

Донорів у лабораторії Р. Вайгля, через специфіку їхньої роботи, називали «годувальниками» (hodowca wszy), а співробітників, які заражали вошей, – «шприцувальниками» (strzykacze) [3].

Під час годування вошей 7–11 кліток із комахами розміщували екраном донизу на носі «годувальника» (стегно у жінок, гомілка у чоловіків). Стінки екрана кліток були притиснуті до шкіри й утримувалися під широкою гумкою. Висунувши голови крізь сітку екрана, воші могли проколоти шкіру і смоктати кров близько 45 хв, один раз на день, близько 12 днів. Червоні плями розміром 2,5×5,0 см, які з'являлися на шкірі, промивали 60,0% спиртом. Після годування кишки

вошей, а також все тіло набухали як повітряна кулька, оскільки кожна воша ковтала кількість крові, що дорівнювала масі тіла. Зараження вошей *R. Prowazekii* проводили вручну спеціально навчені «шприцувальники» за допомогою скляного мікрокапіляра 0,05–0,10 мм. Весь цикл ін'єкції тривав приблизно 1 с. Після ін'єкції кожну партію (приблизно 500 вошей) годували ще п'ять днів «шприцувальники», яких попередньо вакцинували.

Препарування вошей і видалення кишок здійснював «дисектор» (preparator) тонким скальпелем під бінокулярним мікроскопом 16×. Розтин близько 300 вошей за годину для дисектора було нормою. Видалені кишки переносили в банки з 0,5% розчином фенолу, відтак подрібнювали до дрібної суспензії у ступці Р. Вайгля. Залишки видаляли за 1 000 об./хв, суспензію осаджували за 6 000 об./хв і кінцево ресуспендували у 0,5% фенольному буфері. Емульсію, еквівалентну 15, 30 і 45 кишкам вошей, вносили у скляні ампули. Вакцинацію здійснювали тричі з тижневими проміжками. На початку 20-х років минулого століття інфікованих вошей годували й тестували на тифозну вакцину з використанням морських свинок. Р. Вайгль, який не був лікарем, неохоче проводив експерименти на людях.

Ефективність вакцини була підтверджена на великому епідеміологічному матеріалі.

Першу масову вакцинацію проведено в 1920 р. під час спалаху епідемічного висипного тифу в передгір'ях Карпат. Завдяки вакцинації 2734 людей вдалося запобігти епідемії [8].

Пізніше вакцинацію проводили бельгійські місіонери у Внутрішній Монголії (на півночі Китаю). Вакцина Р. Вайгля була успішно застосована в Африці, зокрема в Абіссинії (Ефіопія), де йшла війна і лютував епідемічний висипний тиф [11], із незмінним успіхом широко застосовувалася у багатьох країнах.

Виробництво вакцини Вайгля розпочалося з 1930 р. Спочатку виготовляли лише декілька тисяч одиниць вакцини за рік. У 1931–1932 рр. у 2790 осіб, щеплених вакциною Р. Вайгля, фіксували незначну місцеву та загальну реакцію; біль голови та підвищення температури до 38,0 °С спостерігали досить рідко [8].

Р. Вайгль виступав із лекціями та доповідями про своє відкриття в Лізі Націй у Женеві (1937), у Шведській Академії наук (1939), у багатьох столицях Європи.

Щеплення повною дозою вакцини Р. Вайгля не гарантує захист від зараження, але знижує захворюваність, повністю виключає смертність і полегшує перебіг епідемічного висипного тифу [8].

Висновки. Вакцина, виготовлена в лабораторії Р. Вайгля, незважаючи на складність її приготування, понад 20 років слугувала єдиним імунобіологічним засобом у боротьбі з висипним тифом.

Завдяки Рудольфу Вайглю та його учням, які часто ціною свого життя вивчали *R. Prowazekii* і створили вакцину проти епідемічного висипного тифу, що винищив мільйони людей, земна цивілізація уникла подальших нищівних епідемій.

Список літератури

1. Кузьмінов БП, Смольницька ВЛ. Історія одного ювілею. До 100-річчя створення Рудольфом Вайглем лабораторії висипного епідемічного тифу. Новини медицини та фармації. 2021;6(758):16–17 (Kuzminov BP, Smolnytska VL. The story of one anniversary. To the 100th anniversary of the establishment of Rudolf Weigl's laboratory for typhus. News of Medicine and Pharmacy. 2021;6(758):16–17) Доступно: <http://www.mif-ua.com/archive/article/50664> (Ukrainian)
2. Кутя СА, Сатаєва ТП. История изучения сыпного тифа (обзор литературы). Український морфологічний альманах. 2014;12(3):97–100 (Kutya SA, Sataeva TP. History of the study of typhus (Literature review). Ukrainian Morphological Almanac. 2014;12(3):97–100) (Russian)
3. Alphabetical list of 507 persons employed in prof. Rudolf Stefan Weigl Institute (1939–1944) and professions of some of them after WWII (according to the document. Professor Rudolf Stefan Weigl and his Institute for Epidemic Typhus in Lwów in the years 1939–1944. Published by Muzeum Arsenał. Wrocław [Internet]; 1994. Available from: <http://www.lwow.home.pl/weigl/weiglowcy.html>. (Data modyfikacji strony: 2021-02-22).
4. Gray M. Rickettsia, typhus and the mitochondrial connection. Nature. [Internet]. 1998;396(6707):109–110. Available from: <https://doi.org/10.1038/24030> <https://doi.org/10.1038/24030>
5. Kryński S. Kartki ze wspomnień starego profesora: Kartka dwudziesta ósma (O prof. Rudolfie Weiglu i tyfusie plamistym). Gazeta AMG Gdańsk. 1997 (Kryński S. Cards from the memories of the old professor: Twenty-eighth card (About prof. Rudolf Weigl and typhus) AMG Gdańsk newspaper. 1997) (Polskie) Available from: <http://www.lwow.home.pl/weigl/krynski.html>
6. Kryński S, Becla E, Machel M. Weigl's method of intrarectal inoculation of lice in production of typhus vaccine and experimental works with Rickettsia provazeki. Annales Academiae Medicae Gedanensis. [Internet]. 1974;(4):19–51. Available from: <http://www.lwow.home.pl/Weigl/krynski/teoria.html>
7. Mosing H. Rudolf Weigl uczony i człowiek na 50-lecie jego badań nad tyfusem plamistym. Zwyciężyć tyfus – Instytut Rudolfa Weigla we Lwowie. Dokumenty i wspomnienia. Wrocław: SUDETY; 2001 (Mosing H. Rudolf Weigl, a scientist and man on the 50th anniversary of his research on typhus. Winning typhus - the Rudolf Weigl Institute in Lviv. Documents and memories. Wrocław: SUDETY; 2001). (Polskie). Available from: <http://www.lwow.home.pl/weigl/henryk.html>
8. Weigl R. Badania nad Rickettsią Prowazekii. Przegląd Epidemiologiczny. 1920;I(1):4–17 (Weigl R. Research on Rickettsia Prowazekii. Epidemiological Review. 1920;I(1):4–17) (Polskie).
9. Weigl R. O zarazku "Rickettsia Prowazekii" i znaczeniu jego przy durze osutkowym (Obezyt wygłoszony dn. 9.IV.1920 na posiedz. nauk. w Szpitalu Ujazdowakim). Lekarz Wojskowy. Warszawa, 1920;I(17):1–16 (Weigl R. About the germ of "Rickettsia Prowazekii" and its importance in the case of the aspirin (Lecture delivered on April 9, 1920 at a scientific meeting at the Ujazdowski Hospital). Military Doctor. Warsaw; 1920;I(17):1–16) (Polskie).
10. Weigl R. Untersuchungen und Experimente an Fleckfieberläusen. Die Technik der Rickettsia-Forschung. Beiträge zur Klinik der Infektionskrankheiten und zur Immunitätsforschung. Leipzig; 1920;8:353–376 (Weigl R. Studies and experiments on typhus lice. The Technique of Rickettsia Research. Contributions to the clinic of infectious diseases and to immunological research. Leipzig; 1920;8:353–376) (Deutsch).
11. Zinsser H. Epidemiology and immunity in the rickettsial diseases. Virus and Rickettsial Diseases. Harvard School of Public Health. Cambridge: Harvard University Press; 1940:872–907.

Стаття надійшла до редакції журналу 31.01.2022 р.

Конфлікт інтересів

Автори цієї статті стверджують, що конфлікту інтересів немає.

Вакцина Рудольфа Вайгля у боротьбі з епідемічним висипним тифом

Б. П. Кузьмінов, В. Л. Смольницька

Вступ. Від *Rickettsia Prowazekii* – збудника епідемічного висипного тифу, що передається одежною вошею (*Pediculus humanus corporis*), за час існування земної цивілізації загинуло більше людей, ніж за всі відомі війни. На прикладі першої ефективної вакцини проти епідемічного висипного тифу, яку розробив видатний польський учений, професор Львівського університету Рудольф Вайгль, проведено дослідження історії створення вакцини та способу культивування *R. Prowazekii* у кишці *Pediculus humanus corporis*.

Мета. За результатами вивчення наукових джерел дослідити факти з історії технології розробки вакцини Р. Вайгля проти епідемічного висипного тифу від перших її серій, отриманих у лабораторних умовах, та з 1930 р., коли розпочалося її виробництво.

Матеріали й методи. Застосовано контент-аналіз, метод системного аналізу досліджень стосовно розробки вакцини проти епідемічного висипного тифу. Відбір джерел здійснено в архівах і наукових бібліотеках м. Львова та Науково-дослідного інституту епідеміології і гігієни ЛНМУ імені Данила Галицького, в наукометричних базах інформації PubMed, Medline, Web of Science, Google Scholar за ключовими словами: воші, висипний епідемічний тиф, Рудольф Вайгль, *R. Prowazekii*.

Результати. Вакцина, яку розробив професор Рудольф Вайгль, автор методу культивування і нагромадження збудника цієї хвороби – *R. Prowazekii* в кишці лабораторної популяції вошей, незважаючи на складність її приготування, понад 20 років була єдиним імунобіологічним засобом у боротьбі з висипним тифом.

Висновки. Завдяки Рудольфу Вайглю та його учням, які часто ціною власного життя вивчали *R. Prowazekii* і створили вакцину проти епідемічного висипного тифу, який винищив мільйони людей на планеті, земна цивілізація уникла нищівних епідемій.

Ключові слова: епідемічний висипний тиф, Рудольф Вайгль, воші, вакцина, *R. Prowazekii*.

Rudolf Weigl's Vaccine in the Fight Against Typhus

B. Kuzminov, V. Smolnytska

Introduction. Vaccination has made a breakthrough in history by overcoming the infectious diseases that have plagued humanity for millennia. The twentieth century was marked by the invention of vaccines against epidemics typhus, which have become the only salvation in overcoming this disease. The history of the vaccine was developed on the example of the first effective vaccine against epidemic typhus, developed by a prominent Polish scientist, professor at the University of Lviv Rudolf Weigl, the history of vaccine development and the method of culturing *R. Prowazekii* in the intestine of *Pediculus humanus corporis* was studied. From *Rickettsia Prowazekii* - the causative agent of epidemic typhus transmitted by aphids (*Pediculus humanus corporis*) in the history of mankind killed more people than in all known wars.

Brazilian researcher Enrique da Rocha Lima differentiated described in detail and gave a specific name to the causative agent of typhus in 1916. In 1920, GW Epstein, as well as S. Burt Weilbach, John L. Todd and FW Palfrey in 1922 confirmed the etiological significance of *R. Prowazekii* in the presence of typhus.

Biological and morphological characteristics, the life cycle of the pathogen and the impossibility of reproduction on artificial nutrient media were established.

The aim of the study. According to the study of scientific sources to investigate the history of the technology of *R. Weigl* vaccine against epidemic typhus from its first series obtained in the laboratory and from 1930, when its production began, the period covering the 20-30s of the twentieth century. To establish that the scientific achievements of the scientists are not only the history of microbiology and virology, it is relevant today.

Materials and methods. Content analysis, a method of systematic analysis of research on the typhus vaccine, was used. The implementation of scientific research began with a retrospective analysis of the scientific works of *R. Weigl* and his students. Selection of sources was carried out in the archives and scientific libraries of Lviv and the Research Institute of Epidemiology and Hygiene of Danylo Halytsky Lviv National Medical University, in scientometric databases PubMed, Medline, Web of Science, Google Scholar by keywords: lice, typhus, rubella, *R. Prowazekii*. 174 scientific works in English, Ukrainian, Polish, French and Russian were analyzed and sources were selected in which the issue of creating a vaccine against typhus, technology of its production, efficiency of application was covered.

Results. The vaccine, developed by Professor Rudolf Weigl, author of the method of cultivating and accumulating the causative agent of this disease - *R. Prowazekii* in the intestine of the laboratory population of lice, despite the complexity of its preparation, for over 20 years was the only immunobiological drug to control typhus.

Conclusions. We should be grateful to Rudolf Weigl and his students, who have often studied *R. Prowazekii* at the cost of their lives and developed a vaccine against typhus, which has killed millions of people on our planet. Vaccination with a full dose of *R. Weigl's* vaccine does not guarantee protection against infection, but reduces morbidity, completely eliminates mortality and facilitates the course of epidemic typhus.

Keywords: epidemic typhus, Rudolf Weigl, lice, vaccine, *Provachek's rickettsia*

Відомості про авторів

1. Кузьмінів Борис Павлович; Львівський національний університет імені Данила Галицького; Науково-дослідний інститут епідеміології та гігієни (79005, м. Львів, вул. Зелена, 12; +38(032)260-12-00, 260-11-69); доктор медичних наук, професор, директор інституту; +38(095)050-317-17-30, kuzminovborys@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-8693-1046>
2. Смольницька Валентина Леонідівна; Львівський національний університет імені Данила Галицького; Науково-дослідний інститут епідеміології та гігієни (79005, м. Львів, вул. Зелена, 12; +38(032)260-12-00); завідувачка наукової бібліотеки, керівниця Музею Г. Мосінга; +38(097)241-89-19, valentinas2002@ukr.net; <http://orcid.org/0000-0002-3875-4356>