

## SZCZEPIONKA RUDOLFA WEIGLA

Kuzminov B.P., Smolnytska V.L.

*Narodowy Uniwersytet Medyczny imienia Daniela Halickiego we Lwowie, Lwów, Ukraina*

**Streszczenie.** *Artykuł poświęcony jest historii powstania, technologii wytwarzania i zastosowania pierwszej skutecznej szczepionki przeciwko epidemicznemu tyfusowi plamistemu, opracowanej przez prof. Rudolfa Weigla, autora metody hodowli i akumulacji czynnika sprawczego tej choroby – rickettsiaje Prowazekii w jelita laboratoryjnych populacji wszy co doprowadziło do rozwoju riketsjologii na świecie.*

**Słowa kluczowe:** *epidemiczny tyfus plamisty, Rudolf Weigl, wszy, szczepionka, Rickettsia prowazekii.*

**Wprowadzenie.** W XX wieku epidemie tyfusu plamistego ściśle kontrolowały ludność, zwłaszcza podczas wydarzeń wojennych, masowych katastrof i przesiedleń, które nawiedzały ludzkość przez całą historię. Jedną z pierwszych skutecznych szczepionek przeciwko tej chorobie, która pochłonęła życie ponad 100 milionów ludzi, opracował profesor Rudolf Weigl.

**Cel badania.** Analiza i przedstawienie faktów naukowych dotyczących historii technologii otrzymywania skutecznej szczepionki przeciw tyfusowi epidemicznemu od jej pierwszej serii, uzyskanej w laboratorium, do okresu produkcyjnego.

**Materiały i metody badań.** Analityczny, systemowo-historyczny aspekt metody podejścia systemowego.

**Wyniki oraz ich omówienie.** Od *Rickettsia prowazekii*, czynnika wywołującego epidemiczny tyfus plamisty (ETP), przenoszonego przez wszy (*Pediculus humanus corporis*), w historii ludzkości zginęło więcej ludzi niż we wszystkich znanych wojnach [1].

Pierwszą skuteczną szczepionkę przeciwko tej strasznej chorobie opracował wybitny polski naukowiec, profesor Uniwersytetu Lwowskiego Rudolf Weigl [2].

Technologia wykonania szczepionki była dość trudna i czasochłonna. R.Weigl założył laboratoryjną kolonię wszy, na której eksperymenty prowadzono w 1918 roku. Owady zostały przez niego wywiezione z obozów wojskowych znajdujących się w tym czasie w południowej Polsce. Szczepionka była emulsją z jelit wszy tyfusowych, w których komórkach śródnałnkowych *R. prowazekii* gromadzą się w ciągu kilku dni (4-5) po podaniu doodbytniczym. Zakażenie (pod kontrolą szkła powiększającego) przeprowadzono w otworze odbytu wszy za pomocą cienkiej kapilary wypełnionej ustandaryzowaną ilością materiału zakaźnego. Nagromadzenie riketsji w jelitach wszy było ogromne – do 10-100 milionów komórek bakteryjnych. Szczepionka była fenolowaną (0,5% fenolu) emulsją z jelit zakażonych wszy, oczyszczoną z zanieczyszczeń przez odwirowanie i standaryzowaną do 25-30 jelit na cykl szczepienia. [3]. Szczepionkę podawano podskórną,

trzykrotnie w dawkach 2 miliardy (20 jelit) - 5 miliardów (50 jelit) - 10 miliardów (100 jelit) w odstępach.

Procedura obejmowała:

- karmienie zdrowych wszy umieszczonych w specjalnych klatkach przyczepionych do skóry dawcy;
- zakażenie wszy i rozmnażanie się *Rickettsia prowazekii* w jelitach wszy; preparacja wszy i usuwanie jelit;
- ostateczne przygotowanie szczepionki fenolowej.

Dawcy w laboratorium Weigla, ze względu na charakter ich pracy, nazywani byli „karmicielami” (hodowca wszy), a personel, który zarażał wszy – „strzykaczami” [4]. Podczas karmienia wszy 7–11 klatek z owadami zostało umieszczonych na nodze „karmiciela” (uda u kobiet, gołonie u mężczyzn). Ściany ekranu klatek były dociskane do skóry i trzymane pod szeroką gumką. Wkładając głowę w ekran, wszy mogły przebijać skórę i ssać krew przez około 45 minut, raz dziennie, przez około 12 dni. Czerwone plamy o wymiarach  $2,5 \times 5$  cm, które pojawiły się na skórze, splukiwano 60% alkoholem. Po karmieniu jelita wszy, a także całe ciało puchły jak balon, ponieważ każda wsza połknęła ilość krwi równą masie całego ciała. Zakażenie wszy *R. prowazekii* przeprowadzono ręcznie za pomocą specjalnie przeszkolonych „strzykaczy” przy użyciu szklanej mikrokapilary 0,05-0,10 mm. Cały cykl wtrysku trwał około jednej sekundy. Po wstrzyknięciu każdą partię około 500 wszy karmiono przez kolejne 5 dni wstępnie zaszczepionymi „strzykaczami”. Preparację wszy i usunięcie jelita przeprowadzono za pomocą „preparatora” pod mikroskopem dwuokularowym  $16\times$  przy użyciu cienkiego skalpela. Sekcja około 300 wszy na godzinę dla preparatora była normą. Usunięte jelita przeniesiono następnie do słoików zawierających 0,5% roztwór fenolu, a następnie zmielono na drobną zawiesinę w moździerzku Weigla. Pozostałość usunięto przy 1000 obr/min, zawiesinę wytrącono przy 6000 obr/min i ostatecznie zawieszono ponownie w 0,5% buforze fenolowym. Emulsję odpowiadającą 15, 30 i 45 wszom jelitowym wprowadzono do szklanych ampulek. Szczepienia prowadzono w trzech dawkach w odstępach tygodniowych. Na początku lat 20. XX wieku świnki morskie żywiły się zakażonymi wszami i badały szczepionkę przeciw tyfusowi. R.Weigl, który nie był lekarzem, niechętnie eksperymentował na ludziach.

Skuteczność szczepionki została potwierdzona w obszernym materiale epidemiologicznym.

Wyniki pierwszego etapu badań nad zasadami zakażenia wszami i rozmnażania się w nich *R. prowazekii*, a także poglądy R.Weigla na naturę i biologię tego drobnoustroju przedstawia w swojej pracy „Untersuchungen und Experimente an Fleckfieberläusen. Die Technik der Rickettsia-Forschung („Badania i eksperymenty na wszy durowej. Technika badań nad riketsjami”), która została opublikowana w języku niemieckim w publikacji Beiträge zur Klinik der Infektionskrankheiten und zur Immunitätsforschung. Lipsk, 1920 »[5].

W 1920 r. w czasopiśmie „Przegląd Epidemiologiczny, 1920” ukazała się praca R. Weigla „Badania nad Rickettsią Prowazeki” [6].

W niej R. Weigl, jedyny w tym czasie, odrzucił panującą teorię, że rickettsia jest pośrednim ogniwem między bakteriami a wirusami. Twierdził, a przyszłość potwierdziła, że rickettsiae to bakterie.

W wykładzie „O zarazku Rickettsia Prowazeki” i znaczeniu jego przy durze osutkowym», „Obezyt wygłoszony dn. 9.IV.1920 naposiedz. nauka. w Szpitalu Ujazdowakim ”(wygłoszony dnia 09 kwietnia 1920 r. w Warszawie na spotkaniu naukowym w Szpitalu Ujazdowskim – Głównym Szpitalu Wojskowym RP) R.Weigl dostarcza niezbitych i przekonujących dowodów, że Rickettsia jest przyczyną duru brzuszego, o czym było nadrukowano w czasopiśmie «Lekarz Wojskowy. Warszawa, 1920» [7].

Wśród wielu ważnych wniosków, jakie zawdzięczamy badaniom Weigla, należy podkreślić, że R. Prowazekii rozmnaża się tylko w komórkach wszy jelitowych, a nie w żadnej innej części wszy.

Stało się jasne, że tyfus nie jest przenoszony przez ukąszenia wszy, ale przez wcieranie zainfekowanego kału w miejsce ugryzienia.

Pierwsze masowe szczepienia przeprowadzono w 1920 r. podczas epidemii ETP, która wybuchła u podnóża Karpat. W wyniku szczepień 2734 osób udało się zapobiec rozprzestrzenianiu się choroby wśród ludności [6]. Szczepienia zostały później przeprowadzone przez belgijskich misjonarzy w Mongolii Wewnętrznej w Chinach. Szczepionka Weigla była z powodzeniem stosowana w Afryce, Abisynii (Etiopia), gdzie szalała wojna i szalała ETP [8] i była szeroko stosowana w wielu krajach.

W latach 1931-1932 2790 osób zaszczepionych szczepionką Weigla miało niewielkie reakcje miejscowe i ogólne, a ból głowy i gorączka do 38°C były rzadkie [6].

R. Weigl wygłaszał wykłady i sprawozdania ze swojego odkrycia w Lidze Narodów w Genewie (1937), w Szwedzkiej Akademii Nauk (1939), w wielu stolicach Europy.

Szczepienie szczepionką Weigla w pełnej dawce nie gwarantuje ochrony przed infekcją, ale zmniejsza zachorowalność, całkowicie eliminuje śmiertelność i ułatwia przebieg ETP [8]. Według ucznia i naśladowcy R. Weigla, doktora G.S.Mosinga, „...każdy nowy przypadek epidemii tyfusu plamistego opóźnia moment całkowitego wytopienia tej choroby w kraju. Każdy nowy przypadek tyfusu jest możliwym źródłem szkód i strat w przyszłości, a ostateczna likwidacja tyfusu w kraju nastąpi wtedy, gdy procesy demograficzne doprowadzą do całkowitej eliminacji nosicieli uporczywej infekcji”[9].

Wytworzona w laboratorium R. Weigla szczepionka, mimo złożoności jej przygotowania, od ponad 20 lat jest jedynym lekiem immunobiologicznym w walce z tyfusem [10].

Powinniśmy być wdzięczni badaczom R. Weiglowi i H. Mosingowi, którzy często kosztem własnego życia badali *Rickettsia prowazekii* i opracowali szczepionkę na tyfus, wpłynęli na bieg historii, odkrywając i badając czynnik sprawczy jedynej antropogenicznej riketsjozy, która zabiła miliony ludzi na naszej planecie. Henryk Mosing, uczeń i współpracownik profesora Weigla, analizujący rozwój riketsjologii, powiedział: „...geniusz Weigla polega na tym, że zamienił wszę – symbol brudu, kłopotów i wstrętu – w użyteczny obiekt badań laboratoryjnych i na tej podstawie otrzymał szczepionkę przeciwko tyfusowi, która służyła ludzkości”.

**Wnioski i perspektywy.** Na podstawie wyników badań materiałów archiwalnych dotyczących działalności naukowej wynalazcy pierwszej skutecznej szczepionki przeciw tyfusowi plamistemu Rudolfa Weigla przedstawiono technologię wytwarzania szczepionki inaktywowanej oraz procedurę jej wdrażania. Opinie riketsjologów na temat ewentualnego powrotu ETP są obecnie niejednoznaczne. Z jednej strony zakłada się, że powrót postaci epidemicznej riketsjozy *Provazekii* w Europie jest mało prawdopodobny, natomiast z drugiej strony nie wyklucza się możliwości epidemii ETP spowodowanej bioterroryzmem.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Gray M.W. *Rickettsia*, typhus and the mitochondrial connection. *Nature*. 1998. Vol. 396, N 6707. P. 109–110.
2. Кузьмінор Б., Смольницька В. Історія одного ювілею. До 100-річчя створення Рудольфом Вайглем лабораторії висипного епідемічного тифу. *Новости медицины и фармации*. 2021. № 6 (758). URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/50664>
3. 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*. 1974. 4. P. 19–51. URL: <http://www.lwow.home.pl/Weigl/krynski/teoria.html> (Last accessed 30.04.2021).
4. 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, 1994 URL: <http://www.lwow.home.pl/weigl/weiglowcy.html> (Last accessed 30.04.2021).
5. Weigl R. Untersuchungen und Experimente an Fleckfieberläusen. Die Technik der Rickettsia-Forschung. *Beiträge zur Klinik der Infektionskrankheiten und zur Immunitätsforschung*. Leipzig, 1920. Band VIII. P. 353–376.
6. Weigl R. Badania nad *Rickettsią Provazeki*. *Przegląd Epidemiologiczny*. 1920. Tom I, Nr. 1. S. 4–17.

7. Weigl R. O zarazku «Rickettsia Prowazeki» i znaczeniu jego przy durze osutkowym. (Obezyt wygłoszony dn. 9.iv.1920 na posiedz. nauk. w Szpitalu Ujazdowakim). *Lekarz Wojskowy*. Warszawa, 1920. Rok 1, Nr. 17. S. 1–16
8. Zinsser H. Epidemiology and immunity in the rickettsial diseases. *Virus and Rickettsial Diseases*. Cambridge: Harvard University Press, 1943: 872–907.
9. Мосинг Г.С. Некоторые вопросы эпидемиологии сыпного тифа. *Вопросы вирусологии*. 1956. № 4. С. 3-4.
10. Пантюхина А. Н., Шпынов С. Н., Белоусова Л.С., Тарасевич И. В. Исторические аспекты разработки и применения вакцин против эпидемического сыпного тифа (материалы для подготовки лекции). *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2019. Т. 8, № 1. С. 84 – 94.

#### LINKI

1. Gray, M.W. (1998), “Rickettsia, typhus and the mitochondrial connection”, *Nature*, 396, 6707, 109–110.
2. Kuzminov, B., Smolnitskaya, V. (2021), «The story of one anniversary. To the 100th anniversary of the establishment of Rudolf Weigl's laboratory of typhus», *News of Medicine and Pharmacy*, 6, 758, Bibliogr 9 titles. URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/50664>
3. Kryński, S., Becla, E. and Machel, M. (1974), “Weigl’s method of intrarectal inoculation of lice in production of typhus vaccine and experimental works with Rickettsia provazeki”, *Annales Academiae Medicae Gedanensis*, 4, 19–51.
4. 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” (1994), Muzeum Arsenał, Wrocław.
5. Weigl, R. (1920), "Investigations and experiments on typhus lice. The technique of Rickettsia research. Contributions to the clinic of infectious diseases and immunity research”, Leipzig, VIII, 353-376.
6. Weigl, R. (1920), "Research on Rickettsią Prowazekii", *Przegląd Epidemiologiczny*, 1, 1, 4–17.
7. Weigl, R., (1920) "About the germ of" Rickett sows Prowazeki "and its importance in the aspirin. (Lecture delivered on April 9, 1920 at a science meeting at the Ujazdowski Hospital), *Military Physician*, Warszawa, 1, 17, 1-16.
8. Zinsser, H. (1943), “Epidemiology and immunity in the rickettsial diseases. *Virus and Rickettsial Diseases*”, Harvard University Press, Cambridge, 872–907.

9. Mosing, G.S. (1956), "Some questions of the epidemiology of typhus", *Issues of Virology*, 4, 3-4.
10. Pantyukhina, A.N., Shpynov, S.N., Belousova, L.S. and Tarasevich, I.V. (2019) "Historical aspects of the development and use of vaccines against epidemic typhus (materials for preparing a lecture)", *Infectious diseases: news, opinions, training*, 8, 1, 84–94.

### **ВАКЦИНА РУДОЛЬФА ВАЙГЛЯ**

**Кузьмінов Б.П, Смольницька В.Л.**

*Анотація. Стаття присвячена історії створення, технології виготовлення та застосування першої ефективної вакцини проти епідемічного висипного тифу, яку розробив професор Рудольф Вайгль, автор методу культивування та накопичення збудника цієї хвороби *Rickettsia prowazekii* в кишечнику лабораторної популяції вошей, що призвело до розвитку рикетсіології у світі.*

**Ключові слова:** епідемічний висипний тиф, Рудольф Вайгль, воші, вакцина, *Rickettsia prowazekii*

### **RUDOLF WEIGL'S VACCINE**

**Kuzminov B.P., Smolnytska V.L.**

*Summary. The article is devoted to the history of creation, the technology of production, and application of the first effective vaccine against epidemic typhus, developed by Professor Rudolf Weigl, author of the method of cultivation and accumulation of the causative agent of this disease - *Provachek's rickettsia* in the intestines of laboratory populations of lice which led to the development of rickettsiology in the world.*

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

Кузьмінов Борис, ORCID ID 0000-0002-8693-1046, +380980196889,  
kuzminovborys@gmail.com  
Смольницька В., ORCID ID 0000-0002-3875-4356