

УДК 616.98:615.37

**НЕЙРОВАКЦИНА ПРИ СЫПНОМ ТИФЕ В
ТРУДАХ
М. М. ЦЕХНОВИЦЕРА
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

Моиссенко Т.Н.

**ГУ «Институт микробиологии и иммунологии
им. И.И. Мечникова НАМНУ»**

В настоящее время методы практической борьбы против сыпного тифа, а именно, иммунизация населения, мало проводится. Отсутствие этих мероприятий вызвано прежде всего тем, что вспышка данного заболевания не так часто регистрируется, хотя о полной победе над сыпным тифом говорить рано. Данная работа имеет теоритическое значение.

Большинство ученых Ш. Николая, позднее Н. Шпаррова занимались выяснением процесса патогенеза сыпного тифа, активацией вируса в организме. Тогда как М. М. Цехновицер свои эксперименты посвятил изучению нейровакцин.

В лаборатории Ш. Николая (Тунис) в 1911 - 1915 годах проводились опыты по вакцинации минимальными дозами живого вируса.

С 1923 г. Н. Шпаррова в Варшаве изучала вакцинацию на морских свинках минимальными дозами живого вируса содержащегося в эмульсии головного мозга сыпнотифозных свинок. Работа эта продолжалась в течении нескольких лет, часть опытов были поставлены в Тунисе, в лаборатории Ш. Николая. Результат сводится к следующему: предварительный титраж мозговой эмульсии сыпнотифозной свинки, убитой на 3 - 4-й день лихорадки, показал, что минимальная инфекционная доза мозга при внутрибрюшинном заражении здоровой свинки равнялась $0,0002 \text{ см}^3$ части мозга, а при подкожном введении - $0,001 \text{ см}^3$. Эксперимент проводился таким образом: весь головной мозг свинки эмульгировался в 10 см^3 физиологического раствора. Полученная эмульсия дозировалась так, что 1 куб. эмульсии содержал 0,1 всего мозга. Наблюдение проводилось в упомянутых дозах на 80 морских свинках в 5 сериях опытов на протяжении 3 - 4 лет.

Н. Шпаррова пришла к заключению, что для образования иммунитета к сыпному тифу у свинок, необходимо вводить животным субинфекционные дозы - одну или несколько инъекций с промежутками не более 5 дней. Чтоб у животных не успело развиться состояние сенсбилизации к вирусу и состояние скрытой инфекции, серии инъекций повторяли через 3 - 4 недели постепенно увеличивая дозу вируса. При анализе данных получен результат: 1) 1-я серия опытов (4 свинки) отпадает вследствие короткого наблюдения за температурой животных; 2) 2-я серия (18 свинок), вводились инъекции малых доз вируса через каждые

три дня и контрольное заражение через 3 недели после начала вакцинации, дала неудовлетворительные результаты, так как все вакцинированные свинки заболели сыпным тифом; 3) 3-я серия (24 свинки) при попытке увеличения доз вируса у иммунизированных свинок наблюдалось лихорадочное заболевание.

Результаты опытов Н. Шпаррова были не удачными: попытка повысить эффективность вакцинации путем увеличения доз живого вируса привела к заболеванию вакцинированных морских свинок сыпным тифом. [1]

Исследования Ш. Николая в данном направлении показали, что: 1) введение 2,5 инфекционных доз мозга свинки подкожно человеку не вызывало ни явного, ни скрытого сыпного тифа; 2) человек, получивший подкожно 25 вирулентных доз мозга сыпнотифозной свинки, зараженной вирусом 81-го пассажа - заразился сыпным тифом. Вышесказанное подтверждает то, что пассажный вирус является вирулентным для человека.

Получив результаты опытов, Ш. Николая в следующем эксперименте иммунизирует две группы добровольцев. Обе получают подкожно 3 серии инъекций с интервалом в 28 дней:

1-я серия - 6 ежедневных впрыскиваний, всего 5 вирулентных доз. Первые 4 инъекции представляли собой выдерженную на льду 24 часовую разведенную мозговую эмульсию (для ослабления вируса);

2-я серия - инъекция состояла из 9 инфекционных доз, первые две из которых - в виде охлажденной мозговой эмульсии, иммунизация проводилась ежедневно в течении 4 дней;

3-я серия - 4 ежедневных инъекции, из них первые две инъекции охлажденной эмульсии, а всего ввели 24 инфекционные дозы.

Обе опытные группы хорошо переносили инъекции. Через 2,5 месяца проводилось контрольное заражение людей - добровольцев и морских свинок введением 20 инфекционных доз мозга, т. е. $0,004 \text{ см}^3$. Свинки заболели сыпным тифом. Тогда как опытные добровольцы остались здоровыми: сыворотка крови, взятой у них на 13-й день после контрольного заражения, была отрицательна в реакции Weil-Felix.

Таким образом, вакцинированные, за время проведения опыта, получили по 58 инфекционных доз мозга сыпнотифозной свинки, 20 из которых были ослаблены охлаждением. Эксперимент продолжался 70 дней. Обе опытные группы через 75 дней после вакцинации оказались иммунными к контрольному заражению.

Марк Моисеевич, резюмировал опыты Ш. Николая: 1) однократная инъекция субинфекционной дозой вируса (для человека), не вызывала заболевания, следовательно вырабатывала иммунитет; 2) многократные ежедневные инъекции доз вируса со значительными интервалами между сериями позволяли получить иммунитет против сыпного тифа.

В опыте *иммунизация живым сыпнотифозным нейровирусом* проводилась на 10 морских свинках, получавших различные дозы вируса. Контролями были реконвалесценты и здоровые, не иммунизированные свинки. Для контроля использовали 3 свинки, которым подкожно вводили эмульсии мозга в количествах от 0,01 см³ до 0,0001 см³. У 1 свинки, получившей дозу 0,001 см³ мозговой эмульсии, не было повышения температуры тела; 2-я свинка, которой ввели 0,0001 см³, не проявила никаких отрицательных реакций; а 3-я свинка, после впрыскивания 0,01 см³, дала невысокий подъем температуры. По происшествию 1 месяца 5 дней эти 3 свинки были подвергнуты заражению. В результате чего, в данной контрольной группе наблюдался типичный сыпной тиф у 2-ой морской свинки или незначительное повышение температуры, которое можно трактовать как abortивный сыпной тиф.

Опытным 7 свинкам для иммунизации вводили в брюшную полость эмульсии сыпнотифозного мозга в дозах от 0,0001 см³ до 0,00001 см³. При этом 5 свинок получили эмульсии мозга в указанных дозах только один раз, а две опытные свинки были иммунизированы 4 раза с 5-дневным интервалом дозами 1:50000 см³ и 1:250000 см³. Несколько свинок заболели сыпным тифом. У других животных, которые получали эмульсии сыпнотифозного мозга в дозах от 1:50000 см³ до 1:200000 см³, не наблюдалось повышения температуры за период иммунизации. Эти морские свинки были заражены контрольно. В результате у них наблюдался иммунитет, т. е. отсутствие температурной волны. Свинка, у которой после вакцинации был сыпной тиф, при повторном заражении давала типичный сыпной тиф. При тех же условиях контрольные пассажные реконвалесценты проявили себя следующим образом: один был иммунен к контрольному заражению, а у второго был тяжелый экспериментальный сыпной тиф.

Таким образом, результаты показали:

1. здоровые контрольные свинки дали отсутствие лихорадочного сыпного тифа в 17 % (1 свинка из 6);

2. свинки - реконвалесценты, перенесшие типичный экспериментальный сыпной тиф, оказались не иммунными и восприимчивыми к новому заражению;

3. подкожная иммунизация однократными дозами живого сыпнотифозного вируса, не вызывала у свинок лихорадочного заболевания или давала лишь abortивную температурную кривую, также она не предохраняла морских свинок от появления сыпного тифа при контрольном заражении;

4. однократное внутрибрюшинное введение живого вируса, в приведенных дозах, вызывало типичный сыпной тиф, при контрольном заражении животные тоже заболели, тогда как повторные инъекции малыми дозами вируса не вызывали у них повышения температуры.

Результаты проведенного опыта подтверждают данные работ ученых

Ш. Николя и Н. Шпаррова. Доказано, что в процессе иммунизации против сыпного тифа появление лихорадочного заболевания у иммунизируемых морских свинок или свинок - реконвалесцентов не приводит к формированию иммунитета. Вышесказанное видно при последующем контрольном заражении животных сыпным тифом. [2]

Если последовать примеру Ш. Николя и приступить к иммунизации людей, возникло ряд вопросов. При приготовлении мозговой субстанции мозгов 15 - 20 морских свинок хватает для иммунизации 800 человек на протяжении 2,5 месяцев. Длительный период нужно поддерживать свежий вирус, что представляет затруднение в работе. Для развития иммунитета к сыпному тифу нет необходимости иммунизировать свинок живым нейровирусом, а можно перейти на убитую культуру.

Вторая группа опытов посвящена вопросу об активной иммунизации свинок против сыпного тифа с помощью убитого вируса.

Иммунизация карболизованной сыпнотифозной нейровакциной

Мозг сыпнотифозной свинки, убитой на пике лихорадки, на 2 - 3-й день, эмульгировался в физиологическом растворе в соотношении 1гр. мозга на 10 кубиков соли при добавлении 0,5 % кристаллической карболизованной кислоты. Через сутки полученная эмульсия разбавлялась в 100 раз и вводилась морским свинкам. Общее количество введенной эмульсии за период вакцинации не превышало 0,011 см³. За время иммунизации указанное введение карболизованного вируса у 8 животных не вызывало повышения температуры. Через месяц после окончания иммунизации все иммунизированные свинки со здоровыми и реконвалесцентами были контрольно заражены. Учёный получил следующие результаты: одна опытная свинка, которой инъекцию впрыскивали подкожно, дала короткий подъем температуры; у 2 контрольных свинок появились не типичные для сыпного тифа приступы, а остальные животные оказались иммунными. Иммунные морские свинки были повторно вакцинированы, 2 из которых внутрибрюшинным введением препарата, а 3 – субкутанно. При аналогичных условиях контрольные здоровые животные все заболели, а контрольные реконвалесценты ни одного заболевшего сыпным тифом.

Таким образом, описанная выше методика иммунизации морских свинок карболизованной нейровакциной не вызывала у экспериментальных животных типичной сыпнотифозной лихорадки.

Иммунизация формализованной сыпнотифозной нейровакциной

Марк Моисеевич, приводит материалы об эффективности формализованной сыпнотифозной вакцины в экспериментах на морских свинках и на добровольцах. Было продолжено работу в данном направлении убитой вакциной. Учёный хотел доказать максимальное сохранение её антигенных свойств, поэтому провел эксперимент на этой нейровакцине.

Серия работ М. М. Цехновицера по активной иммунизации показала стойкий иммунитет к вирусу сыпного тифа при использовании в качестве вакцины инактивированного формалином нейровируса сыпного тифа. [3, 4]

Полученные результаты способствовали проведению экспериментов в данном направлении. Опыты заключались в следующем: мозг свинки, убитой в разгаре лихорадки на 2 - 4-й день, эмульгировался 10 % физиологическим раствором и к этой эмульсии добавлялся 1 % формалин. Эту взвесь ставили в термостат на час и разводили в 100 раз физиологическим раствором.

Нейривакциной иммунизировано 8 морских свинок. Все животные по 4 раза с 5-дневными интервалами получали подкожно инъекции в дозе 0,001 см³ до 0,005 см³. Из всех опытных свинок только у 2-х длилась двухнедельная температура до 39,5°C. Остальные животные не проявляли признаков сыпного тифа.

Через месяц учёный взял 3 иммунные морские свинки и подверг заражению. В результате все животные заболели тифом.

Эффективность нейривакцины не была подтверждена. Марк Моисеевич это объяснил разностью качества вируса и устойчивостью гемато-энцефалитического барьера морских свинок к различным вирусам. [5]

Проведенные опыты М. М. Цехновицера резюмировал следующим образом:

1. здоровые морские свинки в 6 - 10 % могут переносить заражение сыпнотифозным вирусом, не вызывая заболевания;

2. свинки - реконвалесценты, при повторном заражении, становятся инфицированными сыпнотифозной лихорадкой;

3. при вакцинации нейровирусом достигнуто: а) однократная суб-инфекционная доза не вызывала заболевания и не предохраняла против контрольного заражения; б) однократные инфекционные дозы вызывали заболевание, при этом не вырабатывали иммунитет; в) повторные дозы, не вызывая заболевания, могут формировать иммунитет;

4. в результате иммунизации карболизованной сыпнотифозной нейривакциной образовался иммунитет к тифу;

б. мозговая эмульсия здоровых морских свинок никакого иммунизирующего действия против сыпного тифа не вызывала.

Перспективным для иммунизации человека против сыпного тифа является сыпнотифозная вакцина, представленная убитыми вирусами.

Referents

1. N. Shparrova / Typhus /Shparrova, N. //Ann. Paster de Tunis,1927.- Т.XVI. - №1.
2. Tzekhnowitz M.M. Of etiological and immunization properties bacilli X₁₉ Weil - Felix`a and of its relation to etiological typhous infection / M.M. Tzekhnowitz // Collection of articles on microbiology. Is dedicated to the memory of prof. P.I. Shatilova, 1922.

- P. 1-36.

3. Tzekhnowitz M.M., Palant B.L. Neurovaccinia with typhus in the experiment /M.M. Tzekhnowitz, B.L. Palant // Journal of Microbiology and Immunobiology, 1933. - Т.XI. - № 3. - P. 352-365.

4. Tzekhnowitz M.M. Research work of the bacteriological institutions for 1917-1937gg/M.M. Tzekhnowitz //Proceedings of the Institute of Ukrainian Mechnikovskogo, 1939. - Т.I. - P. 230-231.

5. Tzekhnowitz M.M. Life and work of M. M. Tzekhnowitz / M.M. Tzekhnowitz // The Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunology, 1945. - № 9. - P. 5-9.

УДК 616.98:615.37

НЕЙРОВАКЦИНА ПРИ ВИСИПНОМУ ТИФУ В РОБОТІ

М. М. ЦЕХНОВИЦЕРА
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Моїсеєнко Т.М.

У статті розглянуті пріоритетні напрямки роботи М. М. Цехновицера. Описано отримання різних типів нейривакцин. Охарактеризована імунізація тварин живим висипнотифозним нейровірусом. Проаналізовано ефективність карболизованої і формалізованої нейривакцин в експериментах на мурчаках та добродичнях. Розглянуто теоритичне значення праць М. М. Цехновицера в сучасній вакцинопрофілактиці.

Ключові слова: нейровірус, титраж, суб`інекційні дози, ін`екція, висипний тиф, вакцина, імунітет.

УДК 616.98:615.37

НЕЙРОВАКЦИНА ПРИ СЫПНОМ ТИФЕ В ТРУДАХ

М. М. ЦЕХНОВИЦЕРА
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Моисеевко Т.Н.

В статье рассмотрены приоритетные направления работы М. М. Цехновицера. Описано получение различных типов нейривакцин. Охарактеризована иммунизация животных живым сыпнотифозным нейровирусом. Проанализирована эффективность карболизованной и формализованной нейривакцин в экспериментах на морских свинках и добровольцах. Рассмотрено теоритическое значение трудов М. М. Цехновицера в современной вакцинопрофилактике. **Ключевые слова:** нейровирус, титраж, субинфекционные дозы, инъекция, сыпной тиф, вакцина, иммунитет.

UDC 616.98:615.37

NEUROVACCINIA WITH TYPHUS IN THE WORKS OF

M. M. TZEKHNOWITZER
(REVIEW)

Moiseyenko T.N.

The article describes the work priorities M. M. Tzekhnowitz. Describes the production of various types neurovaccinia. Characterized by immunization of

animals living typhous neyrovirusom. The efficiency formalized and karbolizovannoy neurovaccinia in experiments on guinea pigs and human volunteers. Considered theoretically important works M. M. Tzekhnowitzer in modern vaccine.

Keywords: neyrovirus, titrazh, subinfektsionnye dose, injection, typhus, vaccine, immunity.