

Disciplina de microbiologie și inframicrobiologie
(cond.: conf. I. László) a I.M.F. din Tg.-Mureș

STADIUL ACTUAL AL CERCETĂRILOR CU PRIVIRE LA AGENTUL PATOGEN AL HEPATITEI EPIDEMICE

I. László

Hepatita epidemică face parte din acele boli infecțioase asupra cărora observațiile clinice și epidemiologice sînt unitare, dar părerile asupra etiologiei ei sînt încă divergente.

Există o concepție unitară în rîndul specialiștilor, în sensul că boala este provocată de un virus; părerile despre specia de virus care ar declanșa procesul patologic diferă.

După cel de al II-lea război mondial aspectul epidemic al hepatitei infecțioase a devenit evident, fapt care a îndemnat și pe specialiștii care s-au ocupat cu probleme de etiologie, la o muncă mai susținută.

Cercetările au contribuit la elucidarea unei serii de probleme (transmiterea bolii, perioada de incubație, recidivele, modificările histologice și histochimice etc.), dar rezultatele contradictorii fac ca datele în legătură cu etiologia să nu poată fi însumate.

Scopul acestui referat este de a contura rezultatele despre izolarea și caracteristicile agentului patogen, de a prezenta datele mai importante ale problemei în ordine cronologică și de a însuma pe baza lor tot ceea ce este mai important pentru înțelegerea etiologiei hepatitei.

Etiologia hepatitei epidemice se cercetează aproximativ de 30 ani, iar etiologia virotică a fost preconizată pentru prima dată în 1938 de *Siede și Meding* (1), respectiv de *Findlay, McCallum și Murgatroyd* în 1939 (2). *Siede și Meding*, utilizînd produsele patologice ale bolnavilor, reușesc să obțină alterări specifice pentru infecțiile virotice, pe membrana corio-alantoideană a oului embrionat. Cercetările lui *Findlay* și colab., efectuate timp de 7 ani cu privire la transmiterea experimentală a virusului hepatitei, nu s-au încheiat cu succes.

În următoarele decenii experiențele pe voluntari ale lui *Voegt* (3), *Cameron* (4), *Oliphant* (5), *McCallum și Bradley* (6), *Havens* și colab. (7), *Paul* și colab. (8), au confirmat concepțiile despre etiologia virotică a bolii, însă agentul cauzal nu a fost studiat amănunțit. În cursul cercetărilor s-a dovedit posibilitatea transmiterii virusului hepatitei pe cale parenterală și orală, unii dintre autori (*Neefe* și colab., 9), recomandînd încă în 1945 clorinarea apei potabile în scopul prevenirii hepatitei.

Nu s-au încheiat cu succes nici acele cercetări care au avut ca scop transmiterea virusului la diferite specii de animale. În anul 1938 *Andersen și Tulinius* (10) au presupus posibilitatea transmiterii virusului la porci, *Șt. S. Nicolau* și colab. (11) au declanșat boala prin inocularea produselor patologice ale bolnavilor în ficatul cobailor, șoarecilor și iepurilor, obținînd modificări similare hepatitei. Mai tîrziu însă, din cauza variației virusului în natură, aceste experiențe nu au putut fi reproduse întocmai.

Terskih (12), *Verlinde și Boér* (13) ajung la aceleași concluzii ca și *Șt. S. Nicolau*. Sînt demne de relevat cercetările lui *Dick, Niven și Gledhill* (14), precum și cele ale lui *Arakawa* și colab. (15), *Primavesi și Stöcker* (16), *Sanders, Soret și Padson* (17), *Kubelka* și colab. (18) și ale lui *Ratcliffe și Flick* (19).

Experiența lui *Wildführ* în legătură cu transmiterea agentului patogen la animale, prin care s-a reușit reproducerea hepatitei epidemice la hamsteri (20), au reprezentat un pas înainte. În anul 1957 și colectivul nostru de cercetări ajunge la aceeași concluzie.

În 1962 *Deindhardt, Courtois* și colab. (21) amintesc receptivitatea relativă a cimpanzeilor față de virusul hepatitei epidemice, fapt care oferă posibilități noi în studiul etiologic al hepatitei.

În concluzie, deși un mare număr de rezultate sînt pozitive, nu s-a găsit un animal de experiență la care să fie posibilă declanșarea în mod permanent a hepatitei. Din acest motiv inoculările la animale pot fi evaluate numai în cazul folosirii unui număr suficient de animale de control care să servească în special pentru înregistrarea modificărilor biochimice, histologice, serologice și ale ultrastructurii după infecții cu virusuri candidate de hepatită, deoarece apariția unui icter tipic este foarte rară.

Cu privire la transmiterea virusului hepatitei epidemice la oul de găină embrionat, avem o serie de date, ca de ex. cercetările lui *Siede și Meding* (1), *Essen* (22), *Morzycky* și colab. (23), *Panaiotov* și colab. (24), *Primavesi* (25), *Stöcker* (26), *Replöf* și *Primavesi* (27), *Segagni* și colab. (20), *Baylet* și colab. (29).

Din rezultatele obținute reiese că virusul hepatitei epidemice este capabil să cauzeze alterări patologice în embrionul de găină, însă cu ocazia trecerilor succesive virusul își pierde din virulență. Toate aceste observații au fost confirmate și prin cercetările noastre.

Cercetările virusologice, efectuate prin introducerea cultivării țesuturilor și a celulelor, au intrat într-o etapă nouă, de importanță hotărîtoare, confirmată prin descoperirile virusologice din ultimii 15 ani (de ex. cultivarea virusului polio și prepararea vaccinului polio, descoperirea virusurilor ECHO, REO, Rhino, Ryan etc.).

Aplicarea liniilor de celule standard în cercetările virusologice a deschis noi posibilități pentru cultivarea în cantități însemnate a unor virusuri, ceea ce a făcut posibilă efectuarea unor cercetări biochimice. Au apărut noi substanțe pentru incluziunea celulelor (metacrilatul de metil și butil, Araldita, Epon, Durcupan etc.), putînd astfel rezolva examinarea electronmicroscopică a virusurilor în curs de multiplicare în interiorul celulelor. Aplicarea imunofluorescenței, a izotopilor radioactivi, a unor procedee histochemice au lărgit metodele clasice, fapt care a făcut posibilă aprofundarea acestei probleme.

Primele relații despre izolarea virusurilor din cazuri de hepatite datează din 1956 și aparțin lui *Rightsel* și colab. (30), respectiv lui *Morzycky* și colab. (31). Izolări pozitive sînt semnalate de *Bang și Niven* (32). Din nefericire aceste cercetări nu au putut fi reproduse în 1958 de *Aderca și Ianconescu* (33), *Kliaciko* (34) și în 1959 de *Franklin și Sinclair* (35).

Se pare că cercetările de acest gen au fost întrerupte, dar fenomenul era numai aparent, deoarece între timp numeroase colective au depus o muncă stăruitoare pentru izolarea virusului hepatitei propriu-zise.

Kubelka (36) izolează în 1959 la Praga dintr-un caz de hepatită un virus denumit „tulpina Motol“; acesta avea dimensiuni de 100—200 milimicroni, caractere interesante și era patogen pentru șoareci. Cercetările ulterioare ale lui *Spies* (37) din R.D.G. completează datele publicate de *Kubelka*.

Publicațiile referitoare la izolarea virusuri de hepatită apar una după alta; astfel *Davis* (38) izolează un virus pe celule pulmonare de embrion uman; acesta însă are înrudiri serologice cu adenovirusurile. La fel *Chang* (39), prin aplicarea celulelor hepatice de proveniență umană, izolează un agent patogen cu caractere speciale, denumit lipovirus, care se dezvoltă în nucleul celulelor, conține ADN, are dimensiuni de 15 milimicroni, cu posibilități de dispunere în formă de rozetă, cu un diametru de 100 milimicroni. După acest autor lipovirusul ar putea prezenta o legătură cu un virus al hepatitei.

Virusurile izolate de *O'Malley* și colab. (40), au dimensiuni reduse (10—15 milimicroni) și pot fi cultivate pe o serie de linii celulare, ca KB, HeLa, HEP2 etc.

Un ecou mare a stîrmit în rîndul specialiștilor comunicarea lui *Rightsel* și colab. din 1961 (41), în care se anunță izolarea virusului hepatitei epidemice pe celula Detroit-6 (PD) și că acesta are 3 serotipuri, dimensiuni de 12—18 milimicroni, iar în citoplasma celulelor formează agregate și are o termorezistență rela-

tivă. Cercetările efectuate pe voluntari confirmă în mod concludent rolul acestor virusuri în hepatita epidemică.

Tot în 1961 colectivul nostru comunică rezultatele cercetărilor în acest domeniu începute în anul 1957 (42). Încă în primele noastre experiențe am constatat că pe celulele hepatice embrionare umane, după 8—14 zile de la infectarea lor cu filtratul materiilor fecale provenite de la bolnavi de hepatită, apar modificări, în timp ce aplicarea filtratului de materii fecale provenite de la indivizi sănătoși nu produc modificări și nici nu pot fi transmise. La începutul anului 1961 am izolat din serul bolnavilor de hepatită, pe celule embrionare renale umane și pe celule Detroit-6, virusuri cu dimensiuni de 10—20 milimicroni (în general 15 milimicroni), având forme sferice cu tendință de aglomerare care se multiplică în citoplasma celulelor, însă se constată alterări și în nucleu. În sine, pe suprafața hematiilor, virusul se găsește în cantitate mare. Reacțiile serologice au subliniat rolul acestor virusuri în hepatită.

În U.R.S.S. cercetările lui *Ananiev și Subladze* (43), încearcă să dea un răspuns la problemele ridicate de etiologia virotică a hepatitei. Autorii folosesc pentru izolări celule embrionare umane cu ajutorul cărora reușesc să izoleze mai mulți agenți transmisibili din materiile fecale ale bolnavilor (tulpinile de virusuri K-3, K-9, K-40, K-42 etc.). În 1962 pun în evidență virusuri și din singele bolnavilor de hepatită (44). Într-o lucrare de sinteză (45) se relatează izolarea a 27 de tulpini de virusuri, din 204 probe efectuate. Este regretabil că majoritatea tulpinilor izolate au fost neutralizate de antiserurile Coxsackie A 11 și A 14. Părerea autorilor este că, deși nu au izolat virusul hepatitei epidemice propriu zis, totuși au putut pune în evidență tulpini de virusuri din produsele patologice ale bolnavilor, tulpini care se deosebesc de enterovirusurile cunoscute.

Nu este deci surprinzător faptul că din 24 de tulpini de virusuri, izolate de *Kerim-Zade* (46), 23 sînt adenovirusuri. Probabil că și acestea au rol în declanșarea hepatitei epidemice.

Orientarea etiologică justă este complicată prin publicațiile lui *Hsiung și colab.* (47), în care se relatează izolarea unui agent transmisibil din epidemia de hepatită de la Neapole în 1959 (virusul DA), cu caracter de mixovirus. *Essen, Lembke și Schlecht* (48), care s-au ocupat mult timp cu virusul hepatitei epidemice, au afirmat în 1962 că virusurile hepatitei se situează între virusurile mijlocii și mari (150 milimicroni), iar pentru dovedirea acestui fapt însăși o serie de date experimentale. Această dimensiune însă se opune observațiilor unor cercetători, care din cazuri de hepatită au pus în evidență particule de 10—20 milimicroni (*Rightsel, László, Davis, Chang, O'Malley, Ward* etc.).

Între timp s-au întreprins cercetări și pentru izolarea virusului hepatitei serice. Atît izolările lui *Bolin și colab.* (49), de la bolnavi, cît și cercetările pe voluntari au fost pozitive, dar o parte a tulpinilor izolate prezentau înrudiri serologice cu virusurile ECHO cunoscute.

În Japonia *Suzuki și Nakagawa* (50) studiază apariția anticorpilor față de virusul hepatitei serice, denumit Fa și izolat de *Ward și colab.* Virusul Fa rezistă la eter, are dimensiuni de 18 milimicroni, are o rezistență relativă la temperatura de 56°. Ne pare surprinzător faptul că în serul unor animale de experiență (cal, cobai, iepure, vițel) și în serul uman se găsesc anticorpi nespecifici față de acest virus. Din păcate, serul bolnavilor nu a neutralizat acest virus, fapt care poate să pledeze pentru existența mai multor tipuri antigenice de virusuri în hepatita serică.

Dintre virusurile izolate de *Schneider și Muirhead* (51), 2 sînt virusuri ale hepatitei canine; virusul „Brown” a lui *Mc Kee* (52), seamănă cu REO-virusurile, iar virusul descris de *Teoharova și colab.* (53) este un adenovirus.

În țara noastră, pe lângă cercetările efectuate de noi, *Mitroiu și colab.* (54), reușesc să izoleze mai multe tulpini de la bolnavi de hepatită; deși unele dintre acestea au caractere speciale, ele seamănă cu virusuri cunoscute [ECHO 7, 19, 20 (55)].

În 1964 *Buchner și Shreeve* (56) din Canada publică o lucrare despre izolarea

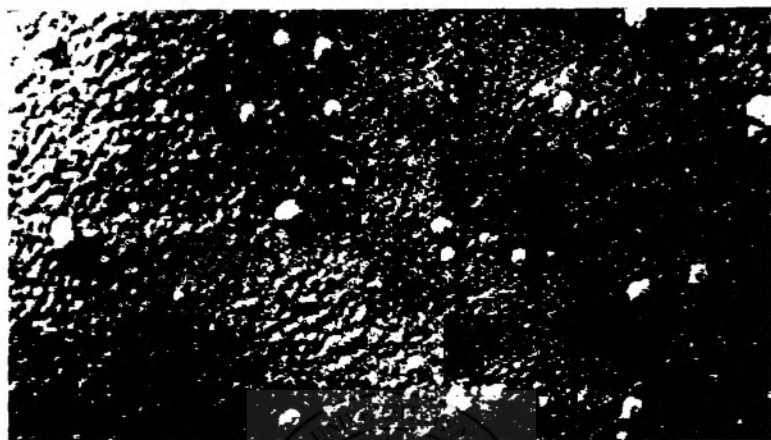


Fig. nr. 1: Virus izolat din singele unui bolnav de hepatită (tulpina V 9). Corpusculi elementari cu dimensiuni de cca. 50-80 milimicroni, compuşi din particule mai mici. Mărire: 5.000X.

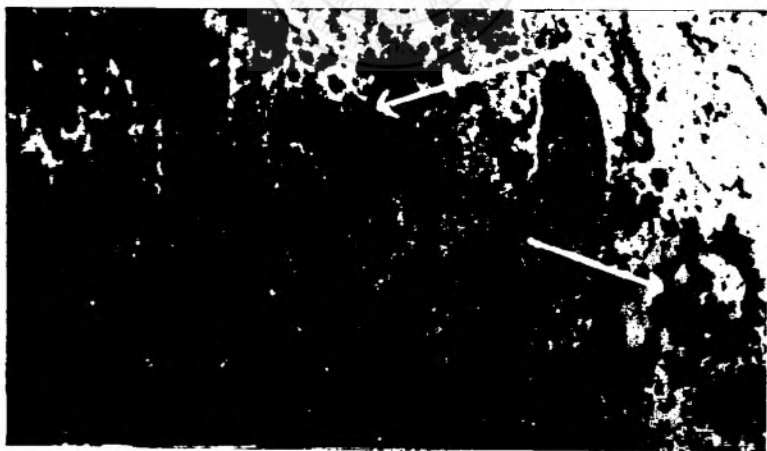


Fig. nr. 2: O parte a citoplasmei a celulei Detroit-6 (VA) infectată cu tulpina de virus R. izolată din hepatită. În zonele indicate cu săgeţi - într-un loc în interiorul unei vacuole - pot fi observate particule de virusuri cu dimensiuni de cca. 40-50 milimicroni.

unor virusuri care, deși nu prezintă o înrudire antigenică cu enterovirusurile cunoscute, nu dau reacții serologice cu serul bolnavilor de hepatită.

Anul acesta *Kubelka* (57) afirmă din nou că tulpina Motol ar avea rol în hepatită și cu toate că acest virus ne amintește de virusul DA izolat de *Hsiung* și colab. el este mai aproape de virusul herpetic, fiind însă rezistent la tripsină.

Tot în acest an apare un articol al italianului *Babudieri* (58) care, bazându-se pe cercetări personale, afirmă că virusurile sferice cu dimensiuni de 20 milimicroni joacă rol în hepatita epidemică.

Comisia de experți în problema hepatitei întrunită în cadrul O.M.S. la Geneva în 1963, a analizat amănunțit stadiul studiilor privind etiologia hepatitei (59). În raportul întocmit de *R. W. McCollum* se analizează și cercetările noastre, acestea fiind similare cu rezultatele prezentate de colectivul lui *Rightsel*. Raportorul susține că virusurile izolate de mulți cercetători prezintă o înrudire serologică cu un virus cunoscut, fiind chiar identic cu acesta (virusurile adeno, mixo, herpes, REO, ECHO, Coxsackie etc.).

Datorită faptului că există doar puține date care accentuează rolul virusurilor în hepatită, virusuri care se deosebesc de cele cunoscute, și dat fiind că pînă în prezent nu s-au făcut cercetări comparative între acestea, ar trebui să le numim virusuri candidate de hepatită. *Mc. Lean* le numește hemovirusuri (60). Virusurile izolate de noi le putem încadra în acest grup.

Este evident faptul că includerea numai a unor tulpini de virusuri în grupul virusurilor candidate de hepatită nu înseamnă negarea rolului celorlalte virusuri în declanșarea hepatitei. Variabilitatea virusurilor, în special a virusurilor hepatitei, descrise pentru prima dată de *Șt. S. Nicolau* (61), poate să fie cauza dispariției și totodată a apariției unor caractere tipice. În cursul acestei variații devine posibilă apariția unor agenți cu structură antigenică similară unor virusuri cunoscute.

Așa cum a arătat *Nicolau* (62) este cert și faptul că în organism unele virusuri pot fi găsite în stare biofită, latentă și că ele pot fi izolate temporar din diferite produse patologice (materii fecale, suc duodenal, urină, sînge). Față de aceste virusuri organismul poate să răspundă cu producere de anticorpi, însă prezența acestora încă nu subliniază pe deplin rolul virusului izolat în declanșarea hepatitei epidemice.

Oare putem vorbi despre polietiologia hepatitei epidemice sau a existenței pluralității virusurilor?

Pe baza celor înșirate mai sus, poziția polietiologică în hepatită este discutabilă. Pluralitatea virusurilor candidate de hepatită și totodată rolul lor etiologic în hepatită sînt sprijinite de rezultatele unor cercetări complexe.

Se poate admite concepția că în declanșarea hepatitei epidemice iau parte virusuri cu caractere morfologice și biologice identice, aparținînd aceluiași grup, dar se deosebesc serologic unul de altul.

Cercetările efectuate de colectivul nostru în cursul celor 9 ani, ne permit să susținem că există o strînsă analogie între virusurile candidate de hepatită izolate de noi, și cele izolate de colectivul american (*Rightsel* și colab.). Caracterizarea morfologică, biologică și imunologică a celor 21 de tulpini izolate de noi, ne permite să tragem următoarele concluzii:

1. În produsele patologice ale bolnavilor de hepatită s-au pus în evidență niște virusuri cu dimensiuni de 15 milimicroni care în cultură de celule pot cauza, după 6—14 zile de la infecție, în parte alterări nucleare și totdeauna modificări citoplasmice. Aceste virusuri au tendința de a forma agregate (agregate de 70 milimicroni), sînt așezate inegal (dispersate) sau în șiruri simetrice, alterează mitocondriile și totodată cauzează acumularea ARN în citoplasmă. Din punct de vedere morfologic diferă de virusurile cunoscute.

2. Cultivarea virusurilor izolate este dificilă, deoarece numai la un pH de 7,6 pe liniile de celule speciale și medii speciale are loc replicarea lor. Se adaptează cu ușurință la liniile de celule și în acest caz acțiunea lor citopatică nu poate fi totdeauna evaluată. Sînt rezistente la eter și penicilină și au o termorezistență apreciabilă, care crește în cursul trecerilor.

3. Tulpinile virusurilor izolate de noi în embrionii de găină precum și în ficatul hamsterilor, provoacă apariția unor corpusculi elementari caracteristici. Serul hamsterilor infectați conține anticorpi neutralizanți specifici față de virusul omolog și într-un titru redus față de toate tulpinile din același grup.

4. Cu ocazia infecției accidentale de laborator, virusul omolog din sângele bolnavului cu hepatită acută a putut fi reizolat și titrul anticorpilor neutralizanți a atins valori ridicate. Este de remarcat faptul că la examinări săptămânale ale serurilor unor bolnavi de hepatită s-a înregistrat creșterea anticorpilor specifici, față de tulpinile noastre de virusuri.

În ficatul hamsterilor infectați în scop experimental s-au găsit cu ajutorul microscopului electronic particule virotice caracteristice, iar din materiile fecale ale acestor animale s-a putut reizola tulpina de virus originală.

5. În materialul obținut prin puncție biotică în cazuri de hepatită umană, am reușit să decelăm cu ajutorul microscopului electronic virusuri identice cu cele găsite în celulele infectate cu serul și cu filtratul materiilor fecale ale bolnavilor și cu cele găsite în ficatul hamsterilor și a embrionilor de găină infectați în prealabil.

6. Reacțiile de seroneutralizare și reacția de fixare a complementului, efectuate cu serul bolnavilor de hepatită în prezența virusurilor izolate, au fost pozitive în 91%. Pe baza acestor date se pare că virusurile izolate de noi au mai multe tipuri (cel puțin 3). Virusurile izolate nu au fost neutralizate cu serurile unor enterovirusuri (ser anti polio, Coxsackie, ECHO).

7. Tulpinile de virusuri R, V/9, V/6, RT 110, 163 S etc. izolate de noi, se aseamănă din punct de vedere al replicării și morfologiei cu unele virusuri ale hepatitei animale, studiate de numeroși autori ca: *Pollard* (63), *Haff* (64), *Tapani V.* (65) și *Clementi* și colab. (66).

8. Tulpinile noastre de virusuri, inactivate cu formol, își păstrează proprietatea imunogenă și conferă hamsterilor o imunitate față de infecția cu virusul viu omolog.

Factorul caracteristic al unei infecții este specificitatea ei. O boală infecțioasă trebuie să fie declanșată de același agent patogen chiar dacă procesul infecțios se manifestă prin simptome variate. Chiar dacă acceptăm numai în parte postulatele lui *Koch*, care subliniază importanța specificității într-un proces infecțios, aceste criterii au fost îndeplinite în cursul cercetărilor noastre prin:

— izolarea agentului patogen; presupusul virus al hepatitei a fost izolat atât din cazuri umane, cât și din cazuri experimentale;

— cultivarea virusului pe linii celulare adecvate și obținerea lui la un titru ridicat;

— reproducerea modificărilor specifice cu ajutorul virusului izolat, în organismul hamsterilor relativ receptivi, cu menținerea specificității serologice; în caz de infecții accidentale de laborator virusurile au provocat hepatită tipică.

Conform acestor aprecieri credem că denumirea și interpretarea unor virusuri izolate din hepatite (între acestea și cele izolate de noi) ca virusuri candidate de hepatită, este întemeiată.

Din lipsă de spațiu nu am putut insista asupra cercetărilor unor autori ca *Cossel* (67), *Bearcroft* (68), *Gueft* (69), *Braunsteiner* și colab. (70), care au constatat în materialul obținut prin puncție hepatică prezența aceluiași corpusculi elementari, pe care și noi i-am izolat de la indivizi cu hepatită (71, 72).

Hepatita epidemică este o problemă a cercetărilor virusologiei moderne care preocupă pe mulți cercetători. Este necesar să se depună eforturi în studierea acestor virusuri cu proprietăți interesante, prin aplicarea de noi linii celulare, noi medii de cultură, precum și alte procedee în domeniul cercetărilor.

Totodată se cere lărgirea relațiilor cu acele centre de cercetare care se ocupă cu cercetări similare, în scopul de a contribui la realizarea măsurilor profilactice sau chiar terapeutice adecvate. >

Sosit la redacție: 9 aprilie 1966.

Bibliografie

1. SIEDE W., MEDING G.: Klin. Wschr. (1941), 20/43, 1064; 2. FINDLAY G. M., MCCALLUM, F. O., MURGATROYD F.: Trans. Roy. Soc. Trop. Med. and Hyg. (1939), 32, 575; 3. VOGT H.: Münch. Med. Wschr. (1942), 89, 76; 4. CAMERON J. D.: QUART. J. Med. (1943), 12, 139; 5. OLIPHANT: cit. Paul și colab.: J.A.M.A. (1945), 128, 13, 911; 6. MCCALLUM, F. O., BRADLEY W. H.: Lancet (1944), 2, 228; 7. HAVENS W. P. Jr., WARD R., DRILL V. A., PAUL J. R.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. (1944), 57, 206; 8. PAUL J. R., HAVENS W. P., SABIN A. B., PHILIP C. B.: J.A.M.A. (1945), 128, 13, 911; 9. NEEFE J. R., STOKES J., BATY J. B., REINHOLD J. G.: J.A.M.A. (1945), 128, 15, 1076; 10. ANDERSEN T. T., TULINIUS S.: Acta med. Scand. (1938), 95, 497; 11. NICOLAU ȘT. S.: Hepatitele infecțioase inframicrobiene (1957), Ed. Acad. R.P.R. București; 12. TERSKIH: cit. ȘT. S. NICOLAU; 13. VERLINDE J. D., BOER H. D.: Archiv f. ges. Virusforsch. (1948), Bd. IV., Heft 1, 1; 14. DICK W. G., NIVEN G. S., GLEDHILL A. W.: Brit. J. Exp. Path. (1956), 37, 90; 15. ARAKAWA S., MURAOKA T., KANEKO T., SEKI T., GOTO N.: Jap. J. Microbiol. (1960), 4/4, 371; 16. PRIMAVESI K. A., STÖCKER E. M.: Zeitschr. Hyg. (1958), 145, 181; 17. SANDERS M., SORET M., PADSON E.: Trans. N. Y. Acad. Sci. (1958), 21, 17; 18. KUBELKA V., SLAVIK K., SOUSEK O., BARTH P.: Acta Univ. Carolinae. Ser. Med. Praha (1959), Suppl. 7; 19. RATCLIFFE H. L., FLICK J. A.: Am. J. Path. (1961), 39/6, 711; 20. WILDFÜHR G.: Zeitschr. ges. Inn. Med. (1953), 8, 573; 21. DEINDHARDT F., COURTOIS G., DHERTE PAULETTE, OSTERRIETH P., NINANE G., HENLE W.: Am. J. Hyg. (1962), 75/3, 311; 22. ESSEN W.: Deutsches Arch. Inn. Med. (1949), 195, 280; 23. MORZYCZYK J., TAYLOR K., JUSZKIEWICZ E.: Bull. Stat. Inst. Mar. Trop. Med. Gdansk, Poland (1956), 7, 49; 24. PANAIOTOV P. și colab.: Dokladi Bolg. Akad. Nauk. (1958), 11/4, 313; 25. PRIMAVESI K. A.: Zeitschr. Hyg. Infektionskrh. (1959), 145/5, 461; 26. STÖCKER E. M.: Arch. Hyg. Bakt. (1960), 144/7, 535; 27. REPLOH H., PRIMAVESI K. A.: Deutsche Med. Wschr. (1960), 85, 801; 28. SEGAGNI E., ANSALDI N., NIGRO N.: Min. Ped. (1960), 12/11, 303; 29. BAYLET R., KHOURY B., ARDOUIN CH., MOULANIER M.: Bul. Soc. Méd. Afr. Noire Igue, frse. (1962), 7/3, 347; 30. RIGHTSEL W. A., KELTSH R. A., TEKUSHAN F. M., McLEAN, J. W. Jr.: Science (1956), 124, 226; 31. MORZYCZYK J., MORZYCZKA M., GEORGIADES J., HIRSCHLEROWA Z., KAVECZKI Z.: Bul. Stat. Inst. Mar. Trop. Med. Gdansk, Poland, (1956), 7, 17; 32. BANG F. B., NIVEN G. S.: Hepatitis Frontiers, Henry Ford Hosp. Internat. Symposium. Detroit oct. 1956, 173; 33. ADERCA I., IANCONESCU M., FRIDMAN A.: St. cerc. Inframicrobiol. (1958), 2, 233; 34. KLIACIKO N. S.: Tr. Inst. Epid. microb. i ginienii im. Pastera (1958), 17, 127; 35. FRANKLIN E. E., SINCLAIR I. C.: Canad. J. Microbiol. (1959), 5/6 567; 36. KUBELKA V.: CSL. Gastroent. VYZ. (1960), 14, 1—2; 37. SPIES K.: Wissenschaft. Zschr. der Humboldt Univ. zu Berlin. Mathematisch Naturwiss. Reihe. (1961), 3/4, 375; 38. DAVIS E. V.: Science (1961), 133, 3470, 2059; 39. CHANG R., MEYER H. M., SMADEL J. E.: Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. (1961), 108, 200; 40. RIGHTSEL W. A., KELTSH R. A., TAYLOR A. R., BOGGS J. D., McLEAN, J. W.: J.A.M.A. (1961), 177, 671; 41. LÁSZLÓ J., PÉTER M., FILEP GY., ÁBRÁHÁM S., BÁLINT E., PAÁL GYÖRGYI, DOMOKOS L., KASZA L., BEDŐ S.: Orvosi Szemle (1962), 1, 8, 45; 42. ANANIEV V. A., SUBLADZE A. K.: Probl. de

virusol. (1961), 10, *71; 44. ANANIEV V. A., SUBLADZE A. K.: Vopr. virusol. (1962), 3, 342; 45. ANANIEV V. A., SUBLADZE A. K., NARSKI S. V., BARINSCHI I. F., KAVERIN N. V., EVSTIGNEEVA N. A.: St. cerc. inframicrobiol. (1963), 14, 3, 261; 46. KERIM-ZADE K.: Vopr. virusol. (1962), 5, 382; 47. HSIUNG G. D., ISACSON P., McCOLLUM, R. W.: J. Immunol. (1962), 88/3, 284; 48. ESSEN W. LEMBKE A., SCHLECHT S.: Zbl. Bakt. I. Abt. Orig. (1962), 187/2, 168; 49. BOLIN V. S., BRAUNINGER G. E., PARDEE J., ELSEWER J. B.: Transfusion (1963), 376, 455; 50. SUZUKI S., NAKAGAWA T.: Ann. Report, Inst. Virus Res., Kyoto Univ. (1964); 7, 115; 51. SCHNEIDER: cit. R. W. McCOLLUM; 52. MUIRHED: cit. R. W. McCOLLUM; 53. TEOHAROVA M., MAS LAGO P., ROGES R., ANDONOV P.: Boletín Higiene y epidemiologia (1963), I—III, 79; 54. MITROIU O., BARBU C., CAJAL N., DEMETRESCU R., IONESCU T., POPA M., RĂDULESCU M., DOBRESCU C., ONIȚIU L.: Șt. cerc. inframicrobiol. (1963), 3, 319; 55. MITROIU O., IONESCU TH., POPA M.: Șt. cerc. inframicrobiol. (1965), 16, 1, 55; 56. BUCHNER B. K., SHREEVE M.: Canad. J. Publ. Health. (1964), 55, 7, 299; 57. KUBELKA V.: Méd. Hyg. (1966), 721, 151; 58. BABUDIERI B., FIASCHI E., SCURO L. A., NACCARATO R., PAPA G., TANGUCCI F.: Méd. Hyg. (1966), 721, 162; 59. McCOLLUM R. W.; Review of information on possible and suspected etiologic agents based on WHO Questionnaires on the properties of candidate strains of hepatitis virus (1963). Geneve WHO. Hepatitis. 24; 60. MCLEAN I. W. Jr.: Postgrad. Med. (1964), 35, 5, 481; 61. NICOLAU ȘT. S.: Hepatitele infectioase inframicrobiene. Edit. Acad. R.P.R. București. 1957; 62. NICOLAU ȘT. S.: Elemente de inframicrobiologie generală. Edit. Acad. R.P.R. București (1956); 63. POLLARD M., STARR TH. J.: Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. (1959), 101/3, 521; 64. HAFF R. F.: Virology (1962), 18/3, 507; 65. TAPANI VAINIO: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. (1961), 107, 326; 66. CLEMENTI F., MANTEGAZZA P., NAKAMURA Y., SCAMAZZO T.: Ricerca Sci. 33 Serie 2, Sez. B. (1963), 3/2, 79; 67. COSSEL L.: Acta Hepato-Splen. (1961), 8/6, 333; 68. BEARCROFT, W. G. C.: Nature (1961), 190, 4775, 549; 69. GUEFT B.: Archiv Path. (1961), 72, 61; 70. BRAUNSTEINER H., FELLINGER K., PAKESCH F.: Klin. Wschr. (1962), 4, 210; 71. LÁSZLÓ J., BÁLINT E., FILEP V., PÉTER M., ÁBRAHÁM A., ALMÁSI ZSUZSA: Nature (1965), 207, 326; 72. LÁSZLÓ J., PÉTER M., FILEP GY., BÁLINT E., ÁBRAHÁM S., IZSÁK B., ALMÁSI ZSUZSA, SÁBÁU MONICA, KASZA L.: Orv. Szle (1964), 10, 267.