

ОБЗОРЫ

АДЕНОВИРУСЫ

(Обзор иностранной литературы)¹

Доц. Н. Н. СПАССКИЙ

Роббинс, Эндерс и Уэллер [1] в 1950 г. установили, что при размножении вируса полимиелита в тканевых культурах происходят дегенерация и разрушение пораженных этим вирусом клеток. Это так называемое цитопатогенное действие вируса нетрудно наблюдать в зараженных тканевых культурах под небольшим увеличением микроскопа. В дальнейшем наблюдение цитопатогенного действия в зараженных различными материалами тканевых культурах стало новым методом обнаружения вирусов. С помощью этого метода и была открыта группа аденовирусов.

Впервые аденовирусы были выделены Роу, Гюбнер, Джилмор, Перрот и Уорд [3] в 1953 г. из дегенерировавших тканевых культур аденоидов, взятых при операциях. Затем Гиллмен и Вернер [4] в 1954 г. сообщили о выделении пяти штаммов вирусов от группы военных рекрутов во время эпидемии «острых респираторных заболеваний» и атипичных пневмоний. В последующие годы патогенные свойства этих вирусов были подтверждены многими исследователями в различных странах.

Название «аденовирусы» было принято на совещании в Нью-Йорке 25 мая 1956 г. [5]. Группа аденовирусов включает в себя 12 серотипов, выделенных от человека, и 2 серотипа, выделенных от обезьян.

Эндерс, Белл, Дингл, Фрэнсис, Гиллмен, Гюбнер и Пайн [5], указывают, что аденовирусы описаны в качестве возбудителей следующих заболеваний: острых респираторных заболеваний, вызываемых типом 4, фарингита или фаринго-конъюнктивальной лихорадки, вызываемых типом 3, фолликулярного конъюнктивита, при котором был выделен тип 6, кератоконъюнктивита, вызываемого типом 8, атипичной пневмонии, вызываемой типом 7. Из всех этих заболеваний наиболее часто встречаются и наиболее отчетливо дифференцируются острые респираторные заболевания и фаринго-конъюнктивальная лихорадка. При этом строгое этиологическое соответствие серотипов аденовирусов с определенными формами заболеваний не подтвердилось. Один и тот же тип может вызвать различные заболевания, и одно и то же заболевание может быть вызвано разными типами. Все-таки острые респираторные аденовирусные заболевания чаще всего вызываются типами 4 и 7, фаринго-конъюнктивальная лихорадка — типом 3.

Острые респираторные заболевания характеризуются как симптомами общего поражения организма, так и разнообразными проявлениями катара дыхательных путей. Болезнь начинается постепенно. Поднимается температура, появляются головные боли и общее недомогание, исчезает аппетит. Часто наблюдаются кашель и хрипота, обнаруживается ларингит. При перкуссии и аускультации меньше чем в половине случаев обнаруживаются признаки незначительного поражения органов дыхания. В 15—20% устанавливаются мелкие очаги инфильтрации легких. Лихорадка держится 2—4 дня с максимальной температурой до 39,2°С. Общие симптомы исчезают с падением температуры, но поражения дыхательных путей держатся еще 1—2 недели.

Наиболее детально значение аденовирусной инфекции при острых респираторных заболеваниях было изучено Роу, Сил, Гюбнер, Уайтсайд, Вулридж и Тернер [6].

Авторы дают следующую сводку симптомов 29 заболеваний, при которых были выделены аденовирусы и исключены стрептококковая и гриппозная инфекции:

Симптом	Число случаев	%	Симптом	Число случаев	%
Ангина	27	93	Охриплость	19	66
Общее недомогание . .	24	83	Головная боль	18	62
Лихорадка	23	79	Экссудативный фарингит	4	14
Озноб	22	76	Конъюнктивит	1	3
Насморк	21	72	Пневмония	1	3
Кашель	20	69			

¹ Доложено 4 июня 1958 г. в Казани в объединенном заседании научных обществ микробиологов, эпидемиологов и инфекционистов, терапевтов и отоларингологов.

Болезнь продолжалась в среднем 4 дня. Средняя температура у лихорадивших больных — 38° С. Среднее количество лейкоцитов — 9 400.

Белл, Роу, Энглер, Перротт и Гюбнер [21] подробно описали вспышку фаринго-конъюнктивальной лихорадки в одном летнем лагере среди детей в возрасте от 4 до 12 лет. Спорадические заболевания наблюдались и в двух соседних селениях. У 80 из трехсот заболевших был выделен аденовирус типа 3. Инкубационный период длился 5—9 дней. У 90% больных повышение температуры достигало 39—40° С и продолжалось 5—6 дней. В 72% случаев отмечались боли в горле и общая слабость. В глотке часто обнаруживалась гиперемия слизистой с выступающей зернистой гиперплазией фолликулов. Постоянно наблюдалась припухлость подчелюстных лимфатических узлов, даже при отсутствии жалоб на боли при глотании. Конъюнктивит наблюдался у 68% заболевших и продолжался от нескольких дней до двух недель. Чаще поражался один глаз. Обнаруживались гиперемия и нежная зернистость конъюнктивы век и глазных яблок со скудным серозным отделяемым. Роговица и радужная оболочка не поражались. Часто имелись жалобы на головные боли. Взрослые иногда жаловались также на боли в мышцах, костях и суставах. Изредка наблюдались носовое кровотечение, рвота и понос. Кашля и каких-либо признаков поражения легких не отмечалось. В крови и моче ничего патологического не обнаруживалось. Иногда инфекция протекала лишь в форме лихорадочного состояния без каких-либо других симптомов. Смертельных случаев не было.

Клинические проявления эпидемического кератоконъюнктивита охарактеризованы Джевич, Ханна, Колмен, Тайджсон и Николас [22] следующим образом:

После инкубационного периода в 7—10 дней развивается тяжелый фолликулярный конъюнктивит с резкой инъекцией конъюнктивы. Часто образуется тонкая псевдомембрана. Поражение конъюнктивы, иногда одностороннее, сопровождается припуханием околушных лимфатических узлов. Отделяемое глаз скудное, не содержит примесей гноя. Обильное слезотечение. Через 5—10 дней после начала конъюнктивита возникают поражения роговицы в форме круглых, субэпителиальных очагов помутнения без склонности к изъязвлению. Количество и размер очагов варьируют и, соответственно этому, в той или другой степени нарушают остроту зрения. Очаги помутнения роговицы медленно исчезают на протяжении от нескольких недель до двух лет.

Выделение аденовирусов было осуществлено: 1) из тканевых культур аденоидов и миндалин, удаленных при хирургических операциях, 2) из отделяемого глотки, носоглотки, носа и конъюнктивы, взятых тампонами или с промывными жидкостями, 3) из анального содержимого, взятого тампоном. К суспензиям исследуемых материалов в какой-либо индифферентной жидкости для подавления бактериальной микрофлоры прибавляют пенициллин и стрептомицин, обычно, по 1000 ед. на 1 мл, и затем эти суспензии вносят в жидкую часть культуры тканей человека. Наичаще пользуются культурами из лабораторного штамма раковых клеток «HeLa».

Цитопатогенное действие аденовирусов наиболее быстро и демонстративно проявляется в культурах эпителиальных клеток человека. Через 3—5 дней после заражения эпителиальные клетки представляются несколько увеличенными, округлившимися, гладко очерченными. Протоплазма их — гомогенная по периферии и зернистая в центре. Ядро клетки в неокрашенных культурах не различается. Затем клетки сморщиваются и уплотняются. Иногда проходит 1—2 недели со времени первоначального появления округлых клеток до полной деструкции тканей. Иногда в окрашенных культурах в период, предшествующий распаду ткани, в цитоплазме клеток обнаруживаются гиалиновые тельца [7].

В культурах клеток «HeLa» цитопатогенное действие аденовирусов в некоторых случаях можно установить уже через 24—48 часов. Пораженные клетки «HeLa» характерно округляются и скучиваются, в цитоплазме их появляется грубая зернистость. Затем клетки как бы сливаются, слои их сморщиваются и отстают от стенок сосуда [7]. Барски [8] установил в клетках «HeLa» тяжелые поражения ядер — образование вакуолей и внутриядерных включений в виде скоплений мельчайших базофильных зернышек и нитей.

В культурах фибробластов цитопатогенное действие аденовирусов проявляется очень медленно. Первоначально обнаруживаются только отдельные округлые, зернистые клетки. Часто проходит 2—3 месяца до полной деструкции ткани. В культурах, состоящих из эпителия и фибробластов, можно наблюдать, одновременно с резкими изменениями эпителиальных клеток, отсутствие всяких признаков поражения фибробластов [7].

Морган, Гау, Роз и Мур [10] исследовали с помощью электронного микроскопа ультратонкие срезы из культур клеток «HeLa», зараженных аденовирусами серотипов 3, 4 и 7. Вирусные частицы оказались круглой или несколько вытянутой формы. Размеры вирусных частиц — 60—66 миллимикрон в диаметре. Внутри вирусных частиц дифференцируются уплотненные, круглые центральные тельца около 24 миллимикрон в диаметре. Вирусные частицы располагаются в ядрах клеток, образуя беспорядочные или кубообразные скопления, которые иногда занимают почти весь объем ядра. Через разрывы ядерной оболочки вирусные частицы иногда выходят в протоплазму, где обычно рассеиваются диффузно.

Роу, Гюбнер, Гертли, Уорд и Перротт [7] установили, что аденовирусы типов 1, 2 и 3 проходят без заметной потери через бактериальные фильтры американского производства (свечи Мандлера № 14 и «UF»). Все 6 штаммов аденовирусов, которые были в Москве выделены Дрейзин [11], проходили через асбестовые пластинки Зейтца.

Аденовирусы в культурах погибают при 56° С в течение 30 мин и сохраняют жизнеспособность при 2° С на протяжении 4 месяцев, а также при трехкратном повторном замораживании и оттаивании. Добавление к среде культивирования различных антибиотиков, а также препаратов сульфамидной группы не оказывает вредного влияния на аденовирусы [7].

Аденовирусы обладают двумя видами антигенов — групповым и типоспецифическим. Поэтому сыворотки лиц, перенесших аденовирусную инфекцию, а также сыворотки кроликов, иммунизированных аденовирусами, содержат два вида антител. Групповые антиген и антитело выявляются посредством реакции связывания комплемента. Типоспецифические антиген и антитело обнаруживаются в реакции нейтрализации вируса.

Роу с сотрудниками [7] показал, что реакция связывания комплемента происходит с растворимым антигеном, который накапливается в жидкой среде культур. Гиллмен, Вернер, Даскоум, Батлер и Стюарт [12] установили, что комплемент-связывающие антитела не снижают восприимчивости людей к аденовирусной инфекции.

Вирус-нейтрализующие антитела выявляются при добавлении иммунной сыворотки к жидкой части культуры клеток «HeLa», зараженной соответствующим типом аденовирусов. Отсутствие деструктивных изменений клеток, характерных для цитопатогенетического действия, свидетельствует о нейтрализации аденовируса и, следовательно, о вирус-нейтрализующих антителах. Вирус-нейтрализующая активность, как сывороток реконвалесцентов, так и кроличьих иммунных сывороток, обычно проявляется в десятикратных разведениях. Нетипоспецифические реакции нейтрализации иногда наблюдаются при слабых разведениях сывороток и почти всегда в форме лишь частичного подавления цитопатогенного действия гетерогенного типа.

Опыты прививки различных типов аденовирусов нескольким видам животных были произведены Роу, Гюбнер, Гертли, Уорд и Перротт.

В результате опытов не было обнаружено никаких клинических признаков заболеваний животных. У морских свинок, хлопковых крыс и шимпанзе после однократного введения вирусов наблюдалось иногда образование комплемент-связывающих антител. Антитела, связывающие комплемент и нейтрализующие аденовирусы различных типов, часто обнаруживались у непривитых шимпанзе.

Гинзберг, Беджер, Дингл, Джордан и Катц [13] в 1955 г. сообщили об удачных опытах заражения добровольцев свободным от бактерий отделяемым носоглотки больного острой респираторной аденовирусной инфекцией. У переболевших добровольцев было обнаружено образование антител к 4 типу аденовирусов. Затем в том же году Уорд, Гюбнер, Роу, Риан и Белл [14] произвели очень тщательно организованные опыты заражения 40 добровольцев культурами аденовирусов и выделениями от больных в период одной вспышки острых респираторных заболеваний. Прививочный материал наносился ватным тампоном на конъюнктиву одного глаза и на заднюю стенку глотки. От всех добровольцев перед прививкой, через 3 и 4 недели после прививки бралась кровь. Из 40 привитых добровольцев заболели 26. У всех заболевших наиболее резко были выражены симптомы конъюнктивита. Ангина наблюдалась у 20 человек, кашель — у 15, головная боль — у 13, насморк — у 12. В 24 случаях было увеличение окологлоточных лимфатических узлов.

В нескольких случаях наблюдались также общее недомогание, озноб, боли в груди и во всем теле, тугоподвижность шеи, охриплость. Повышение температуры до 37,8° С и больше отмечалось у 7 привитых. Инкубационный период продолжался от двух до семи дней. Обычная продолжительность болезни — 7—8 дней, в нескольких случаях больше десяти дней. У одного добровольца на 17-й день после прививки развилось воспаление нижней доли левого легкого. У 25 из 26 заболевших вирус был выделен с конъюнктивы или из глотки. У 5 из 16 незаболевших привитых также был выделен вирус. Результаты реакции нейтрализации вируса сыворотками привитых показали следующее: 1) из 20 лиц, сыворотка которых до прививки не нейтрализовала вирус в разведении 1:4, заболели все; из 11 лиц с титром антител до заражения 1:4 и 1:8 заболели четверо; из 10 человек с титром антител до прививок больше 1:8 заболели два; 2) резкое повышение титра антител произошло у 25 заболевших и у 4 незаболевших.

Эпидемиология аденовирусной инфекции изучалась главным образом при гриппоподобных заболеваниях. Выдающейся особенностью этой формы аденовирусной инфекции является резко выраженное преимущественное поражение ею военных рекрутов США.

Гиллмен, Голд, Батлер, Сталлонес, Гедберг, Вейрфилд и Андерсон [17] наблюдали на одной базе обучения рекрутов в США (форт Дик) за время с июня 1954 г. по май 1955 г. 9 503 острых респираторных заболеваний среди приблизительно 58 000 человек, проходивших восьминедельный курс подготовки. С декабря 1954 г. по февраль 1955 г. показатели заболеваемости колебались от 142 до 225 на 10 000 человек.

в неделю. Серологическое обследование установило, что у 60% переболевших повысился в 4 раза или больше титр комплемент-связывающих антител в реакции с аденовирусным антигеном. Поражаемость кадрового состава той же учебной базы острыми респираторными заболеваниями была в 8 раз меньше, а аденовирусной инфекцией — в 33 раза меньше.

Гиллмен, Сталлонес, Голд, Вейрфилд и Андерсон [23] подсчитали, что аденовирусная инфекция рекрутов обходится армии США ежегодно в 9 000 000 долларов дополнительных расходов.

Среди гражданского населения США аденовирусная инфекция при гриппоподобных заболеваниях устанавливается совсем не так часто. В частности, заслуживает внимания, что дети при поступлении в школы тоже нечасто поражаются аденовирусными гриппоподобными заболеваниями. Редко устанавливалась эта форма аденовирусной инфекции и у студентов. Сами по себе фактор «соединения» и возраст рекрутов не могут иметь решающего значения в массовом распространении аденовирусной инфекции. Можно было бы предполагать зависимость интенсивности распространения аденовирусной инфекции от соединения рекрутов в общих спальных помещениях, но этому противоречит отсутствие очаговости.

Вероятно, имеет решающее значение ослабление организмов под влиянием усиленной тренировки рекрутов на базах первичной подготовки. Некоторым обоснованием в пользу значения ослабления организмов при усиленной тренировке могут служить материалы Роу [10] и сотрудников о выделении аденовирусов от рекрутов по срокам службы: в первые 2—3 недели после призыва выделение аденовирусов ни разу не удалось, по истечении 2—3 недель службы аденовирусы были выделены от 3,6% обследованных рекрутов, по истечении 4—5 недель — от 4,7%, 6—7 недель — 8,9%, 8—9 недель — от 10,7%, 10—13 недель — от 12,5%.

Во время эпидемии аденовирусных гриппоподобных заболеваний рекрутов, вызванной типом 4, были произведены опыты выделения аденовирусов от 179 лиц, госпитализированных по поводу нереспираторных заболеваний. При этом ни разу аденовирусы выделены не были. В то же время были произведены исследования по выделению аденовирусов в различные сроки гриппоподобных заболеваний и реконвалесценции. Выделить аденовирусы удалось на первый день болезни в 88%, на второй — четвертый — в 75%. Позже от больных и реконвалесцентов аденовирусы не были получены. Поэтому Роу и сотрудники считают, что носительство аденовирусов типа 4, который наичаще является возбудителем гриппоподобных заболеваний, не может встречаться сколько-нибудь часто.

Что касается латентной инфекции аденоидов и миндалин типами аденовирусов 1, 2 и 5, то она обнаруживается у детей очень часто [7], и дифференцировать ее от состояния носительства, собственно, не представляется возможным.

В период эпидемии среди рекрутов острых респираторных заболеваний различной этиологии Роу и сотрудники наблюдали смешанную аденовирусную и гриппозную инфекцию, а также аденовирусную и β -стрептококковую инфекцию. Но смешанная инфекция этого состава выявлена только в 6,9% обследованных заболеваний, тогда как отдельно гриппозная и β -стрептококковая этиология установлена в 52%. Следовательно, нет оснований к допущению широких возможностей активирования аденовирусов гриппозной или стрептококковой инфекцией.

Гиллмен и сотрудники [17] показали, что аденовирусная инфекция рекрутов чаще проявляется в периоды высокой общей респираторной заболеваемости. Соответственно этому, отмечается преимущественно зимне-весенняя сезонность аденовирусных гриппоподобных заболеваний.

Фарингоконъюнктивальная лихорадка встречается среди различных групп населения многих стран, но преимущественно у детей. Наблюдаются как эпидемии различного масштаба, так и спорадические заболевания. Белл и сотрудники [21], Гинзберг и Дингл [15], Джевич и сотрудники [24] и другие допускают возможность проникновения при этой форме инфекции аденовирусов через конъюнктиву. Опыты заражения добровольцев подтверждают эту возможность [14]. Предполагают, что заражение через конъюнктиву может происходить в купальных бассейнах. Особенно показательна в этом отношении эпидемия в Хельсинки, поразившая в августе — сентябре 1957 г. несколько сот человек, пользовавшихся плавательным бассейном (Форсселл Пер и др., — 25).

Эпидемический кератоконъюнктивит встречается в форме крупных вспышек в Европе, на Дальнем Востоке, на Гавайях и на американском побережье Тихого океана. В 1941—1942 гг. была эпидемия в Сан-Франциско, которая центрировалась вокруг верфей. В текущее десятилетие наблюдаются также спорадические заболевания. Нередко наблюдались вспышки, исходящие из врачебных кабинетов (Джевич и сотр. — 22).

Эпштейн (1958, 26) указывает, что аденовирусная инфекция встречается и в СССР. Дрейзин выделил 6 штаммов аденовирусов при латентной инфекции детей в Москве. Типы этих штаммов пока не были определены [11].

Вакцина для профилактики аденовирусных гриппоподобных заболеваний предложена Гиллмен, Сталлонес, Голд, Вейрфилд и Андерсон в 1956 г. [23]. Вакцина представляет из себя взвесь в физиологическом растворе хлористого натрия убитых фор-

малином аденовирусов, выращенных в тканевых культурах почек обезьян. Так как гриппоподобные аденовирусные заболевания наичаще вызываются типами 4 и 7, готовится бивалентная вакцина в составе именно этих типов. В опытах на добровольцах такого рода аденовирусная дивакцина вызвала образование вирус-нейтрализующих антител в среднем титре 1:128 к типам 4 и 7 и к гетерогенному типу 3 (в том же титре). Титр вирус-нейтрализующих антител достигал высшего уровня на второй неделе и медленно снижался в продолжение 14 недель. Комплемент-связывающие антитела у вакцинированных формировались в невысоком титре.

Иммуногенная эффективность вакцины была испытана зимой 1956 г. в одной базе обучения рекрутов в Нью-Джерси (форт Дикс). Под наблюдение было взято 624 рекрута, набранных приблизительно равными количествами из шести вновь сформированных рот. 311 рекрутов были привиты внутримышечно 2 раза с недельным промежутком аденовирусной дивакциной. 313 человек контрольной группы получили также внутримышечно и в те же сроки две прививки формализованного физиологического раствора хлористого натрия. Среди вакцинированных и в контрольной группе «неприятных» реакций не было. На первой неделе после прививок было установлено среди вакцинированных 15 аденовирусных гриппоподобных заболеваний и в контрольной группе — 11 заболеваний. На протяжении последующих четырех недель среди вакцинированных был выявлен только один случай аденовирусной инфекции, тогда как в контрольной группе заболел 61 человек. От 76 госпитализированных больных из глотки были выделены 47 штаммов аденовирусов, в том числе типа 4—21 штамм и типа 7—26 штаммов.

Таким образом, имеются перспективы активной специфической профилактики аденовирусных гриппоподобных заболеваний. Из работы Гиллмен и сотрудников видно, что в США уже приступили к «коммерческому» производству аденовирусной вакцины. При этом в качестве усовершенствованного препарата готовится также депонированная вакцина, представляющая из себя взвесь убитых аденовирусов в минеральном масле. В опытах на свинках депонированная вакцина проявила повышенную антигенную активность.

ЛИТЕРАТУРА

1. Robbins F. C., Enders J. F. a. Weller T. H., 1950. *Pros. Soc. Exp. Biol.* (N. 1), 85, 391.
2. Sinkovics J. *Die Grundlagen der Virusforschung*. Budapest, 1956.
3. Rowe W. P., Huebner R. J., Gilmore L. K., Parrott R. H. a. Ward T. G. 1953, *Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med.*, 84, 570.
4. Hilleman M. R. a. Werner J. H. 1954. *Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med.*, 85, 183.
5. Enders J. F. Bell J. A., Dingle J. H., Francis T., Hilleman M. R., Huebner R. J. a. Payne A. M. M. 1956. *Science*, 124, 119.
6. Scherer W. F., Syverton J. T. a. Gey G. O. 1953. *J. Exp. Med.* 97, 695.
7. Rowe W. P., Huebner R. J., Hartley J. W., Ward T. G. a. Parrott R. H., 1955. *Am. J. Hyg.*, 61, 197.
8. Barski G., 1956. *Ann. Inst. Pasteur*, 91, 5, 614.
9. Grayston J. T., Johnston P. B., Smith M. E. a. Loosli C. G., 1956. *J. Inf. Dis.*, 90, 188.
10. Morgan C., Howe C., Rose H., Moore D. H., 1956. *J. Biophys. a. Biochem. Citol.*, 2, 3, 351.
11. Дрейзин P. C., 1957. *Вопросы вирусологии*, 1, 29.
12. Hilleman M. R., Werner J. H., Dascomb H. E., Butler R. L. a. Stewart M. T., 1955. *Am. J. Hyg.*, 62, 29.
13. Ginsberg H. S., Badger G. F., Dingle J. H., Jordan W. S. a. Katz S., 1955. *J. Clin. Invest.*, 34, 820.
14. Ward T. G., Huebner R. J., Rowe W. P., Ryan R. W., Bell J. A. 1955. *Science*, 122, 1086.
15. Ginsberg H. S. a. Dingle J. H., 1957. *Kl. Wschr.*, H. 4, 153.
16. Rowe W. P., Seal J. R., Huebner R. J., Whiteside J. E., Woolridge R. L. a. Twiner H. C., 1956. *Am. J. Hyg.*, 64, 211.
17. Hilleman M. R., Gauld R. L., Stallones R. A., Hedberg C. L., Warfield M. S. a. Anderson S. A. 1957. *Am. J. Hyg.* 66, 29.
18. Van der Veen J. a. Kok G. 1957. *Am. J. Hyg.*, 65, 119.
19. Zaiman E. 1956. *Postgraduate Med. J.*, 1956, 32.
20. Jordan W. S., Badger G. F., Curtiss C., Dingle J. H., Ginsberg H. S. a. Gold E. 1956. *Am. J. Hyg.*, 64, 336.
21. Bell J. A., Rowe W. P., Engler J. I., Parrott H. R. a. Huebner R. J. 1955. *J. Am. Med. Assoc.* 157, 1083.
22. Jawetz E., Kimura S. J., Hanna L., Coleman B. A., Thygeson Ph. a. Nicolas A., 1955. *Am. J. Ophthalmol.*, 40, 200.
23. Hilleman M. R., Stallones R. A., Gauld R. L., Warfield M. S. a. Anderson S. A. 1957. *Am. J. Publ. Health*, 47, 841.
24. Jawetz E., Hanna L., Kimura S. J., Thygeson Ph., 1956. *Am. J. Ophthalmol.*, 41, 231.
25. Реферат. журнал, 1957, 16.
26. Эпштейн Ф. Г. 1958. *Клин. медицина*, 1, 3.

Поступила 9 июня 1958 г.