

RELAȚIILE METABOLISMULUI POTASIC CU REACȚIILE DE HIPERSENSIBILITATE DE TIP IMEDIAT

dr. Magdalena László B.

1. Reacțiile de hipersensibilitate fac parte din procesele imunobiologice, constituind o formă particulară de adaptare a organismului. În cursul filogenezei s-a dezvoltat în organisme vii un sistem imunitar, care supraveghează permanent integritatea lor antigenică, astfel încît o substanță străină, chiar nevătămătoare, declanșează cu legitate reacții, menite să o elimine cu orice preț, eventual printr-un șoc alergic. Reacția poate fi chiar mortală (Petrányi, 1970). Deci aceste procese imunologice servesc la menținerea și la dezvoltarea antigenic pură a speciei date.

Reacțiile de hipersensibilitate de tip imediat se caracterizează prin apariția lor promptă în urma contactului cu antigenul, forma violentă a simptomelor, reversibilitatea leziunilor produse și posibilitatea de transfer prin injecții de ser. Aici se încadrează: 1) șocul anafilactic (șocul alergic experimental), 2) anafilaxia pasivă (alergia experimentală pasivă), 3) anafilaxia in vitro (alergia in vitro), 4) anafilaxia locală (fenomenul Arthus), 5) șocul alergic (la om), 6) boala serului, 7) afecțiuni ale căilor respiratorii: rinitele alergice, astmul bronșic, 8) afecțiuni ale pielii: urticaria, eczema atopică (Cotăescu, 1971).

Între anafilaxia experimentală și alergia clinică nu există o diferență esențială în ce privește mecanismul imunologic, ci numai diferențe relative de ordin secundar datorită unor factori ca: natura și calea de pătrundere a antigenului, distribuirea anticorpilor în țesuturi și în organul de șoc. În acest sens, din punct de vedere teoretic, separarea acestor două fenomene nu are rost (Cirstea, 1965) iar utilizarea a doi termeni deosebiți (anafilaxia și alergia) este puțin justificată (Cotăescu, 1971).

Portier și Richet au meritul de a fi descris în 1901 prototipul stărilor de hipersensibilitate de tip imediat — anafilaxia experimentală. De atunci și pînă în zilele noastre cercetătorii se străduiesc să lămurească esența reacțiilor alergice. Datele experimentale acumulate pînă în prezent arată că ele constituie un fenomen celular, care decurge în două faze. Ro-

lul principal îl joacă reacția antigenului cu anticorpii fixat pe celulă (faza specifică), care probabil prin reacții enzimatic eliberează un număr mare de substanțe farmacologic active (în faza nespecifică), denumite curent mediatori anafilactici, cum sînt: histamina, acetilcolina, heparina, SRS-A, chininele, serotonina, potasiul, care răspund pentru simptomatologia anafilaxiei (Păunescu-Podeanu, 1959, Dimitriu, 1963, Cîrstea, 1965, 1969, Rajka, 1967, Nicolaescu, 1970, Smith, 1964).

2. Potasemia în alergii și anafilaxie.

Rolul potasiului în anafilaxie a fost mai puțin studiat decît al celorlalți mediatori anafilactici. Datele experimentale și cele clinice sînt sporadice. Ipotezele emise privind mecanismul de eliberare a potasiului, respectiv rolul lui în producerea fenomenelor anafilactice și clinice, sînt destul de contradictorii.

Leschke în 1927 și Schittenheim în 1928 (cit. Giertz, 1969 a) au observat că potasiul plasmatic crește în cursul șocului anafilactic la ciine. Kuschinsky în 1929 (cit. Giertz, 1969 a) a observat hiperpotasemie și în șocul histaminic iar Mincev (1935) a descris-o în ambele forme de șoc. Kaneko (1963) a constatat că în șocul anafilactic la ciine potasiul crește considerabil în singele venei hepatice.

Mulți autori au observat hiperpotasemie în cursul șocului anafilactic la cobai (Goldberg, 1930, Corda, 1934, Berger, 1941, MacMillan, 1961, Majovic, 1962, Giertz, 1968, 1969 a, Cojocaru, 1971, 1973), iar alții la iepuri (Wenner, 1940, MacMillan, 1961, Troquet, 1966 a).

O creștere asemănătoare a potasiului seric a fost remarcată și după histamină la pisici (MacMillan, 1957 a), la cobai (Zwemer, 1956, MacMillan, 1961, Giertz, 1968, 1969 a), la iepuri (Zwemer, 1956, MacMillan, 1961), la șoareci (Zwemer, 1956) și la șobolani (Halpern, 1956).

Mincev (1935) a descris creșterea potasiului seric la ciini în șocul hemolitic menționînd că această creștere este mult mai mare decît cantitatea ce s-ar fi eliberat din hematiile lizate. Ștefan (cit. Hadnagy 1957), în șocul hemolitic declanșat la ciini cu antigen specific de grupă preparat din saliva umană, André (cit. Hadnagy, 1957), în șocul hemolitic provocat de transfuzia de sînge incompatibil, au semnalat hiperpotasemie. Hadnagy și Szabó (1957) au observat în șocul hemolitic la ciine, produs prin administrarea de suspensie de hematii de pisică, că potasiul seric crește considerabil. Or, după părerea lui Hadnagy și Szabó (1959), bazată pe o serie de determinări serologice și biochimice, șocul hemolitic — privind mecanismul de producere — este un fenomen similar cu cel anafilactic.

Siraganian și colab. (1968 a, b) au constatat in vitro că trombocitele de iepure (celule bogate în histamină și serotonină), cedează potasiul în cantitate mare în cursul reacțiilor alergice (măsurat prin efluxul de Rb^{86} intracelular) și apoi eliberează histamină. Autorii sînt de părere, că răspunsulergic al trombocitelor are un caracter citotoxic și nu necesită fixarea prealabilă a anticorpilor.

Hiperpotasemia a fost descrisă și în diferitele forme de alergii clinice. Rusk și colab. (1939) au semnalat fenomenul în unele stări alergice încă din 1939. Danilovic (cit. Majovic, 1962) a observat creșterea potasiului seric în astm bronșic, iar alți autori în urticarie, astm bronșic și în eczema infantilă (cit. Szórády, 1958). Parrôt și colab. (1962 b), studiînd histaminopexia la alergici, susțin că în stări alergice cîștigate, potasiul

poate să se elibereze datorită alterării celulare. *Vaccarezza* (1960) a observat la persoane suferind de boli alergice scăderea alfa-globulinelor, creșterea fracțiunii gamma precum și scăderea sodiului cu creșterea potasiului din ser, calcemia și magnezemia nefiind influențate. *Gavrilescu* și colab. (1966) sînt de părere că, în cadrul reacției alergice ca urmare a acțiunii mediatorilor chimici, raportul Ca K se schimbă, datorită creșterii potasiului și scăderii calciului. *Letterer* (1969) studiind reacțiile celulare și tisulare în alergii afirmă că prin modificarea structurală a moleculei lipidice din membrană se eliberează acetilcolină, care mărește permeabilitatea și astfel ionii de sodiu intră în celulă, pe cînd cei de potasiu ies.

Există însă și observații contrare. *Kile* și colab. (1940) au raportat un caz în care bolnavul a prezentat urticarie la frig și în care potasiul seric în cursul șocului a fost normal. *Hoffmann* și colab. (1968) nu au găsit modificări în potasemie la astmatici, însă au observat că potasiul a crescut mult în spută, fenomen pe care îl explică prin eliberarea potasiului din celulele distruse (eozinofile, leucocite, celule epiteliale bronșice). *Booth* și colab. (1970) au descris cazuri de șoc anafilactic la om, în care potasemia și proteinemia au fost normale.

3. Interrelații potasiu-mediatori anafilactici.

Mecanismul de eliberare a potasiului în cursul reacțiilor de hipersensibilitate de tip imediat, cu toate că a fost multilateral studiat, este o problemă controversată și plină de incertitudini.

O serie de observații au sugerat ideea, că la unele specii de animale există o interacțiune între potasiu și histamină. *Halpern* și colab. (1956) au observat la șobolani creșterea potasemiei serice sub influența administrării intravenoase de histamină. *MacMillan* (1957 b, 1961) a arătat că histamina exogenă și endogenă mărește in vivo la cobai, iepuri și pisici nivelul potasiului plasmatic, permeabilitatea capilară și celulară. *Zwemer* și colab. (1956) au dovedit la fel o sinergie între acțiunea potasiului și a histaminei. Administrarea la soareci și la cobai a unor mici cantități din ambele substanțe duce la creșterea toxicității lor parțiale. *MacMillan* (1957 a), în carență cronică de potasiu la soareci, a observat o acțiune de protecție față de letalitatea prin histamină și invers un exces de potasiu a crescut efectul toxic al histaminei. *Parrôt* și colab. (1952) au demonstrat pe intestinul de cobai izolat că histamina și potasiul acționează sinergic și că eliberarea potasiului în cursul șocului anafilactic este un fenomen secundar datorit acțiunii histaminei. *Parrôt* și colab. (1961, 1962 a, 1962 b) au demonstrat, la cobai, șobolani și oameni atît in vivo, cît și in vitro, că potasiul este capabil să reducă sau să suspende complet capacitatea histaminopexică a serului timp de mai multe săptămîni, mărind astfel histaminemia. Autorul este de părere, că în caz de alergii efectele histaminemiei se manifestă mai puternic, deoarece capacitatea histaminopexică a serului este scăzută (*Parrôt* 1953 a).

Acest sinergism a fost dovedit și de *Smith* și colab. (1956), care au studiat reactivitatea sistemului vascular periferic față de histamină, acetilcolină și potasiu. Pe artera de ciine și de porc izolată ei au dovedit prin angioplectismografie că dacă în soluția de perfuzie concentrația de potasiu este ridicată de la 3 la 4 mEq/l sensibilitatea arterei față de histamină și acetilcolină crește și invers, reducerea concentrației de potasiu scade vasoconstricția sub nivelul de bază.

Popescu și colab. (1957) în cercetările lor efectuate pe 103 ciini, au dovedit prin metoda organelor perfuzate in situ, izolate din punct de vedere circulator, dar cu legături nervoase intacte, că ionul de potasiu, histamina și acetilcolina au o acțiune vasoconstrictoare asupra vaselor intestinale, exercitînd un efect similar și asupra musculaturii proprii a organului. Gárdos și colab. (1968), studiind in vitro transportul ionic pe eritrocitele umane, au ajuns la concluzia că histamina modifică potențialul de membrană, mărind permeabilitatea membranei și ușurînd astfel trecerea potasiului.

Unele observații nu pledează însă în mod incontestabil pentru acest sinergism. În cazul leucocitelor umane, revărsarea anafilactică a histaminei nu este asociată cu eliberarea de potasiu, pe cînd în cazul reacției citotoxice ea apare, însă cantitatea de histamină eliberată este mică (Lichtenstein, 1966). Bernauer și colab. (1968) au arătat pe un preparat inimă-plămîn de cobai că insuficiența cardiacă produsă de clorura de potasiu poate fi sistată prin administrarea de histamină. Histamina mărește toleranța față de KCl, astfel că la animalul intact, după potasiu, inima se oprește mai tîrziu, dacă anterior i s-a administrat histamină. Eliberarea potasiului precede și în cazul trombocitului cedarea histaminei în cursul reacțiilor alergice (Siraganian, 1968 a, b).

Pentru a clarifica dacă în șocul anafilactic eliberarea de potasiu este provocată de histamină, s-au făcut și cercetări cu antihistaminice. Neoanterganul la cobai (Parrôt, 1953 b), la șobolani prometazina (Halpern, 1956) suprimă efectul hiperpotasemic al histaminei. Difenhidramina, prometazina, pirilamina și fenerganul la pisici intacte reduc semnificativ, dar nu inhibă complet eliberarea potasiului declanșată de histamina endogenă și exogenă (MacMillan 1956, 1957 b). În cercetări sistematice cu mepiramină la cobai Giertz și colab. (1968, 1969 a) au comparat nivelul de potasiu în șocul anafilactic, histaminic, anafilatoxic și șocul Forssman în condiții identice de histaminemie. Autorii au observat că mepiramina inhibă eliberarea potasiului în șocul anafilactic, histaminic și anafilatoxic, însă nu și în șocul Forssman. Această constatare îndreptățește pe autori să tragă concluzia, că hiperpotasemia este indusă de histamină. Autorii susțin că antihistaminele inhibă eliberarea de potasiu prin blocarea depleției de histamină. De aceea eliberarea de potasiu în șocul Forssman, care este independentă de histamină, nu a fost influențată de antihistaminice. Cercetările lui Cojocar și colab. (1971) pledează și ele în acest sens. Autorii au dovedit că plegomazina reduce simptomele șocului anafilactic la cobai concomitent cu scăderea hiperpotasemiei. Alții (Szórády, 1961; Stoica, 1961) însă au demonstrat și acțiunea hipopotasemică directă a clorpromazinei.

Interrelația dintre potasiu și ceilalți mediatori anafilactici este și ea semnalată de datele din literatura de specialitate. Astfel serotonina administrată intravenos ridică nivelul potasiului plasmatic la pisici; mărimea și durata hiperpotasemiei însă sînt variabile, și nu depind de doza administrată (MacMillan, 1961). De asemenea a fost descris sinergismul dintre acetilcolină și potasiu (Hazard, 1954 a, b, Smith, 1956, Popescu, 1957, Letterer, 1969). Hiperpotasemia se poate datori și bradikininei, despre care s-a demonstrat că scade conținutul potasic al arterelor și venelor de ciine in vitro (Huang, 1967).

Creșterea nivelului potasemiei în diferitele forme de hipersensibilitate poate fi o urmare a hipoxiei. Astfel de exemplu se poate observa o creștere a potasemiei prin ligaturarea traheei (*Giertz*, 1968), în șocul traumatic (*Kováč*, 1965), în hipobarism (*Carapancea*, 1970), în hibernarea (*Paris*, 1970), fenomene caracterizate prin hipoxie celulară. În producerea hiperpotasemiei poate interveni de asemenea și eliberarea adrenalinei (*Bernauer*, 1971) — printr-un mecanism de reechilibrare, — această acțiune a sa fiind cunoscută (*Todd*, 1970). În orice caz *Giertz* și colab. (1968, 1969 a) susțin că în cursul șocului trebuie să se mobilizeze o cantitate foarte mare de potasiu deoarece pentru a obține o potasemie egală cu cea de șoc trebuie să se administreze o doză letală de KCl (25 mg/kg).

4. Potasiul; mediator anafilactic sau factor atenuant?

Cu privire la contribuția potasiului în producerea fenomenelor anafilactice opiniile sînt foarte diferite. *Zwemer* și colab. (1956) sînt de părere că efectul histaminei și al potasiului eliberate în circulația generală din țesuturile hipoxice este sinergic și poate să producă o stare severă, asemănătoare șocului. *Păunescu-Podeanu* (1959) a descris fenomene toxice datorite ionului de potasiu în cursul reacțiilor alergice. Potasiul chiar și singur poate produce bronhoconstricție (*Schild* cit. *Rocha e Silva* (1966). Și alți autori (*Kinsell* cit. *Majovic* 1962, *Majovic* 1962) afirmă că ionul de potasiu ia parte activă la determinarea fenomenelor anafilactice, ba chiar unii (*Cirstea* 1964, 1965, 1969, *Rednic* 1970) îl consideră ca un mediator anafilactic esențial. *Troquet* și colab. (1966 b) susțin că hiperpotasemia poate contribui la apariția semnelor patologice de ECG în cursul șocului anafilactic la iepuri.

MacMillan (1958, 1961) în experiențele sale pe iepuri și cobai a găsit un nivel de potasiu seric netoxic, adică pieirea animalelor nu s-a putut explica prin hiperpotasemie. Autorul a menținut la pisici timp de două ore și jumătate un nivel ridicat de potasiu plasmatic, dar nu a observat modificarea semnificativă a presiunii arteriale. Nici administrarea histaminei nu a provocat o stare severă asemănătoare șocului. Autorul a ajuns la concluzia că eliberarea histaminei, a potasiului și a serotoninei răspunde de efectul mortal, dar este evident că nici ceilalți factori nu pot fi neglijăți. Alți autori (*Mongar*, 1962, *Shapira* cit. *Majovic*, 1962) susțin că potasiul nu este un factor determinant al declanșării șocului anafilactic și nu joacă un rol în apariția șocului hemolitic (*De Gowin*, 1940). Părerea se bazează și pe semnele diferite de ECG, ce apar în șocul hemolitic experimental, respectiv sub efectul potasiului (*Szabó*, 1957).

Cu privire la consecințele hiperpotasemiei reacțiilor anafilactice s-a observat că tratamentul cu KCl aplicat la cobai a avut un efect de atenuare a simptomelor (*Giertz*, 1968, 1969 a). Autorii presupun că la cobai potasiul face parte din acele substanțe eliberate în timpul șocului, ca heparina (*Orosz*, 1970), histaminaza (*Giertz*, 1969 b) și hormonii suprarenalei (*Piper*, 1967, *Bernauer*, 1971), care au un rol mai ales în procesele de compensare și reechilibrare. Tratînd în prealabil animalele cu KCl în doză de 25 mg/kg se observă o atenuare a simptomelor șocului și scăderea mortalității la administrarea intravenoasă a histaminei (*Giertz*, 1968).

Rezultatele clinice bune obținute cu sărurile de potasiu în tratamentul stărilor alergice ca: rinita vasomotorică, astmul, eczema, urticaria (*Hars*, 1940), astmul bronșic (*Rackemann*, 1940), febra de fîn (*Miller*, 1940), polinoza (*Rubin*, 1940), pot fi interpretate în lumina celor de mai sus. Este

plauzibilă ideea că potasiul restabilește echilibrul celular; totuși cercetări repetate nu au reușit să dovedească efectul favorabil al potasiului în ameliorarea simptomelor bolilor alergice (Goodman, 1960).

În concluzie putem afirma că în toate formele de hipersensibilitate de tip imediat se instalează o oarecare hiperpotasemie. Mecanismul eliberării potasiului este incomplet elucidat, el fiind probabil un fenomen secundar, o urmare a acțiunii mediatorilor chimici, sau a hipoxiei celulare. În ce privește rolul său în determinarea fenomenelor alergice datele sînt incerte, dar cele moderne pledează totuși mai mult pentru un rol protector decît pentru unul declanșator.

Sosit la redacție: 26 octombrie 1972.

Bibliografie

1. Berger E.: *Berichte Physiol.*, (1941), 123, 500; 2. Bernauer W., Bollhagen S., Lange B.: *Arch. int. Pharmacodyn.*, (1968), 176, 2, 367; 3. Bernauer W., Hagedorn M., Filipowski P.: *N. Sch. Arch. Pharmacol.*, (1971), 270, 326; 4. Booth B., Patterson R.: *JAMA* (1970), 211, 4, 627; 5. Carapancea M. și colab.: *St. cerc. fiziol.*, (1970), 15, 5, 395; 6. Cirstea M.: *Fiz. norm. pat.*, (1964), 10, 1, 17; 7. Cirstea M.: *St. cerc. fiziol.*, (1965), 10, 6, 509; 8. Cirstea M.: *St. cerc. fiziol.*, (1969), 14, 6, 507; 9. Cojocaru A., Gyöngyösi M., László M., Pálffy O.: *Allergie u. Immunologie*, (1971), 17, 4, 285; 10. Cojocaru A., László Magdalena, Sbircea V.: *Metabolismul potasiului în șocul anafilactic experimental la cobai*, 1973, (sub redacție); 11. Corda D.: *Berichte Physiol.* (1934), 79, 452; 12. Cotăescu I.: *Fiziopatologie*, Ed. didactică și pedagogică, București, 1971, 175; 13. De Gowin E. L., Hardin R. C., Harris J. E.: *JAMA*, (1940), 114, 10, 858; 14. Dimitriu G. Gh.: *Med. int.*, (1963), 15, 9, 1033; 15. Gavrilescu N., Mureșan D., Popa V.: *Alergia, Fiziopatologie, diagnostic, tratament*, Ed. medicală, București, 1966, 20; 16. Gárdos G. Szász Ilma: *Acta Biochim. Biophys. Acad. Sci. Hung.* (1968), 3, 1, 13; 17. Giertz H., Krakó K.: *N. Sch. Arch. Pharmacol.*, (1968), 260, 2—3, 120; 18. Giertz H., Krakó K.: *Arch. int. Pharmacodyn.*, (1969 a), 181, 2, 423; 19. Giertz H., Hahn P.: *Int. Arch. Allergy*, (1969 b), 36, 1—2, 41; 20. Goldberg J., Meglickij P.: *Berichte Physiol.*, (1930), 53, 611; 21. Goodman L. S., Gilman A.: *Bazele farmacologice ale terapiei*, Ed. medicală, București, 1960, 684; 22. Hadnagy Cs., Szabó I.: *A vérátömlesztés szövödményei*, Ed. medicală, București, 1957; 23. Hadnagy Cs., Szabó I.: *Brit. Med. J.* (1959), 5131, 1227; 24. Halpern B. N., Briot M., Mouton D., Truffert J.: *Exp. Med. Physiol.*, (1956), 9, 4537; 25. Harsh G. F., Donovan P. B.: *JAMA*, (1940), 114, 19, 1859; 26. Hazard J.: *Le potassium en biologie et en thérapeutique*, *Exp. Scient. France*, Edit. 1954, 51; 27. Hazard R.: *Sem. Hôp.* (1954), 30, 72, 4010; 28. Hoffmann H., Ebel H.: *Allergie u. Asthma* (1968), 14, 5, 6, 227; 29. Huang C. C., De Pasquale N. P., Bursch G. E.: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, (1967), 125, 2, 503; 30. Kaneko H.: *Exp. Med. Microbiol.* (1963), 16, 11, 5152; 31. Kile R. L., Rusk H. A.: *JAMA*, (1940), 114, 12, 1067; 32. Kovách A., Kellner Marianne, Maklári Erzsébet: *Kisér. Orvostud.*, (1965), 17, 3, 277; 33. Letterer E.: *Dtsch. med. Wschr.* (1969), 94, 9, 442; 34. Lichtenstein L. M., Osler A. G.: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, (1966), 121, 3, 808; 35. MacMillan W. H.: *Fed. Proc.*, (1956), 15, 399; 36. MacMillan W. H.: *Amer. J. Physiol.*, (1957 a),

191, 3, 583; 37. MacMillan W. H.: Amer. J. Physiol., (1957 b), 191, 3, 587; 28. MacMillan W. H.: J. Pharmacol., (1958), 122, 46 A; 39. MacMillan W. H.: Arch. int. Pharmacodyn., (1961), 133, 1—2, 66; 40. Majovic M.: Acta Allerg. (Kbh) (1962), 17, 5, 430; 41. Miller H., Pinesse G.: JAMA (1940), 114, 1627; 42. Mincev A.: Berichte Physiol., (1935), 85, 182; 43. Mongar J. L., Schild H. O.: Phys. Rev., (1962), 42, 2, 226; 44. Nicolaescu V.: St. cerc. med. int., (1970), 11, 5, 379; 45. Orosz L.: Orv. Hetil., (1970), 111, 37, 2187; 46. Paris R., Garcin H.: C. R. Acad. Sci., (Paris), (1970), 271, 4, 419; 47. Parrôt J. L., Thouvenot J., Longuevalle S.: C. R. Soc. Biol., (1952), 146, 359; 48. Parrôt J. L., Labor de C. L.: Presse Méd., (1953 a), 61, 63, 1267; 49. Parrôt J. L., Thouvenot J., Longuevalle S.: J. Physiol., (Paris), (1953 b), 45, 1, 215; 50. Parrôt J. L. Dambrine-Mordelet Madelaine, Trinquet G.: Bull. Acad. nat. Méd. (1962 a), 146, 15—16, 335; 51. Parrôt J. L., Dambrine-Mordelet Madelaine: J. Physiol., (Paris), (1962 b), 54, 4, 579; 52. Parrôt J. L., Dambrine-Mordelet Madelaine: J. Physiol., (1961), 53, 2, 439; 53. Păunescu-Podeanu A.: Elemente de alergie clinică, Ed. medicală, București, 1959, 35; 54. Petrányi Gy.: Orvosképzés, (1970), suppl. 3; 55. Piper P. J., Collier H. O. J.: Nature, (1967), 214, 5078, 838; 56. Popescu M., Mirza A., Florea I., Zissu E., Mogoșanu A.: Fiz. norm. patol., (1957), 4, 2, 105; 57. Rackemann F. M.: JAMA, (1940), 114, 20, 1998; 58. Rajka Ö.: Orvosképzés, (1967), 42, 2, 81; 59. Rednic Carmen, Faur A., Dușu Doina, Henegarua Tisa: Med. int. (1970), 22, 8, 981; 60. Rubin S. S., Aronson A. L., Kaplan M. A., Feinberg S. M.: JAMA (1940), 114, 24, 2359; 61. Rusk H. A., Weichselbaum T. E., Somogyi M.: JAMA (1939), 112, 24, 2395; 62. Rocha e Silva M.: Release of histamine in Anaphylaxis, in Rocha e Silva M., Histamine and Anti-Histaminics. Ed. Springer, Berlin—Heidelberg—New York, 1966, 435; 63. Szabó St., Hadnagy Cs.: Fiz. norm. pat., (1957), 4, 5, 387; 64. Siraganian R. P., Secchi A. G., Osler A. G.: J. Immunol. (1968 a), 101, 6, 1130; 65. Siraganian R. P., Secchi A. G., Osler A. G.: J. Immunol. (1968 b), 101, 6, 1148; 66. Smith D. J., MacMillan W. H.: Fed. Proc., (1956), 15, 485; 67. Smith W. G.: Allergy und Tissue Metabolism, William Heinemann Medical Books Limited, London, 1964; 69. Szórady J.: Gyermekgyógyászat (1958), 8, 5, 65; 69. Szórady J. și colab.: Kisér. Orvostud., (1961), 13, 4, 337; 70. Stoica E., Strungaru G., Ghizari E.: St. cerc. neurol., (1961), 6, 4, 601; 71. Troquet J. și colab.: Arch. int. Pharmacodyn., (1966 a), 162, 1, 232; 72. Troquet J., Colinet-Lagneaux D.: J. Physiol., (1966 b), 58, 5, 629; 73. Todd E. P. și colab.: Exp. Med. Physiol., (1970), 23, 8, 3725; 74. Vaccarezza J. R.: Ann. Allergy (1960), 18, 961; 75. Wenner W. F., Buhrmester C. C.: JAMA, (1940), 114, 9, 1859; 76. Zwemer R. L., Martorano J. I., Truscoe R.: Amer. J. Physiol., (1956), 184, 3, 479.