

## EFECTUL CLORPROMAZINEI ASUPRA DINAMICII FORMĂRII ANTICORPILOR ȘI A CONSUMULUI DE OXIGEN AL OMOGENATELOR SPLENICE ȘI HEPATICE LA COBAI

Dr. A. Cojocaru, dr. Gh. Főrika, dr. Magdalena László, N. Voloc  
dr. Elena Buzogány

În cercetările anterioare privind efectul clorpromazinei asupra șocului anafilactic la cobai (13) am arătat că sub influența tratamentului cronic cu Plėgomazine\*, manifestările clinice ale șocului anafilactic letal se atenuază evident. Dispar la doze moderate pareza membrelor posterioare, piloerecția, dispneea paroxistică, pierderea de urină și fecale, simptome constant prezente la animalele șocate. Se reduce semnificativ letalitatea la cobaii tratați cu clorpromazină.

Studiul influenței clorpromazinei asupra reacției Schultz—Dale (14) a relevat pe de altă parte faptul că tratamentul cronic cu clorpromazină diminuează contracția cornului uterin sensibilizat, declanșată de stimularea antigenică.

Efectul antianafilactic al clorpromazinei ar putea fi atribuit inhibiției receptorilor periferici sau proprietăților antihistaminice ale drogului, acțiunii sale inhibitorii asupra formației reticulate, influențării metabolismului celular și formării anticorpilor sau conjugării acestor mecanisme diverse (6, 12, 19, 22, 33).

În lucrarea de față ne-am propus să cercetăm efectul clorpromazinei asupra titrului anticorpilor și a consumului de oxigen al omogenatelor splenice și hepatice la cobai.

### Material și metodă

Cercetările au fost efectuate pe 48 de cobai împărțiți în 3 loturi experimentale. Loturile I (18 cobai) și II (18 cobai) au fost imunizate cu o suspensie de 10% eritrocite de oaie, administrată intraperitoneal 2 zile consecutiv, în doză de 1 ml 100 g, lotul III (12 cobai) servind de control. Animalele din lotul II au fost tratate cu Plėgomazine 1 mg/100 de g, administrat zilnic subcutanat, timp de 21 de zile.

Animalele din loturile I și II au fost sacrificate la 7, 14 și 21 de zile de la administrarea antigenului, determinându-se titrul hemolizinelor și hemaglutininelor, precum și consumul de oxigen al omogenatelor de splină și ficat cu metoda manometrică Warburg (3, 16, 26).

Rezultatele obținute au fost prelucrate statistic, utilizând testul „t” după Student (tabelele Student-Fischer). Întrucît la determinarea hemolizinelor și hemaglutininelor, diluțiile progresive de antiser reprezintă termenii succesivi ai unei progresii geometrice, în calculul statistic al me-

\* Plėgomazine — „Usines réunies de produits pharmaceutiques et diététiques”.  
Budapest

diei aritmetice ( $\bar{X}$ ) și al abaterii standard ( $S(\bar{X})$ ) s-a operat cu logaritmi în baza 10 a valorilor obținute, fiecare diluție din serul imun fiind egală cu  $\log \left(\frac{1}{2}\right)^{n-1}$  în care n este numărul eprubetei din serie. Titrurile medii au fost în final exprimate și prin antilogaritmi respectivi.

### Rezultate

Titrul hemolizinelor a crescut în ziua a 7-a de la administrarea antigenului, semnificativ la animalele imunizate și tratate cu clorpromazină, comparativ cu cele imunizate dar netratate de la -1,28 la -1,93. O creștere nesemnificativă de la -1,81 la -2,11 se constată în ziua a 14-a, care devine probabil semnificativă de la -1,42 la -1,90 în ziua a 21-a (tabelul nr. 1).

Titrul hemaglutininelor a crescut nesemnificativ la animalele imunizate și tratate cu clorpromazină la sfârșitul primei săptămâni de la administrarea antigenului, comparativ cu cele imunizate dar netratate de la -1,21 la -1,69. După 2 săptămâni se constată o creștere semnificativă de la -1,61 la -2,11. La 3 săptămâni de la administrarea antigenului titrul hemaglutininelor nu prezintă diferențe semnificative, crescând de la -1,33 la -1,55 (tabelul nr. 2).

Consumul de oxigen al omogenatelor de splină, la animalele imunizate (lotul I), după 60 de minute de respirație tisulară comparativ cu lotul martor, nu prezintă modificări semnificative în primele 2 săptămâni, dar crește semnificativ la sfârșitul săptămânii a 3-a de la administrarea antigenului de la 106,9 la 238,0  $\mu\text{l O}_2/\text{g}$  țesut. Variații concordante cu cele menționate au fost obținute și după 120 de minute de respirație tisulară.

Consumul de oxigen al omogenatelor de splină la animalele imunizate și tratate cu clorpromazină (lotul II), la 60 de minute de respirație tisulară comparativ cu animalele imunizate dar netratate (lotul I), crește net la sfârșitul primei săptămâni de la 89,4 la 176,8  $\mu\text{l O}_2/\text{g}$  țesut, se menține după 2 săptămâni la valori ridicate (219,4 față de 96,2  $\mu\text{l O}_2/\text{g}$  țesut), probabil semnificative și revine la valorile lotului I la sfârșitul săptămânii a 3-a de la stimularea antigenică primară (248,6 față de 238,0  $\mu\text{l O}_2/\text{g}$  țesut-diferență nesemnificativă) (tabelul nr. 3).

Variațiile consumului de oxigen al omogenatelor de splină la cele 2 loturi, după 120 de minute de respirație tisulară sînt concordante cu cele obținute după 60 de minute, cu diferența că creșterea probabil semnificativă a consumului de oxigen la sfârșitul săptămânii a 2-a, devine nesemnificativă în acest caz (tabelul nr. 4).

În ceea ce privește omogenatele de ficat, se constată la animalele imunizate (lotul I), comparativ cu lotul martor (lotul III) după 60 de minute de respirație tisulară o scădere foarte semnificativă a consumului de oxigen în primele 2 săptămâni de la administrarea antigenului, de la 145,4 la 89,0, respectiv la 68,2  $\mu\text{l O}_2/\text{g}$  țesut. La sfârșitul săptămânii a treia, valorile se apropie de cele ale lotului martor (133,4 față de 145,4  $\mu\text{l O}_2/\text{g}$  țesut-diferență nesemnificativă). După 120 de minute valorile sînt concordante cu cele obținute după 60 de minute de respirație tisulară.

Consumul de oxigen al omogenatelor de ficat la animalele imunizate

Tabelul nr. 1

Titrul hemolizinelor la cobaii imunizați

Zile de la administrarea antigenului	Lotul experimental	Numărul animalelor de experiență	$\bar{X}$ ( $\log_{10} T$ )	$S_{\bar{X}}$	Titrul mediu (T)	P	S
Ziua a 7-a	Martori	4	-1,28	$\pm 0,15$	1 : 19,05	$p < 0,001$	+
	Tratați cu clorpromazină	5	-1,93	$\pm 0,16$	1 : 85,11		+
Ziua a 14-a	Martori	6	-1,81	$\pm 0,43$	1 : 64,55	$p > 0,10$	-
	Tratați cu clorpromazină	5	-2,11	$\pm 0,57$	1 : 128,81		-
Ziua a 21-a	Martori	7	-1,42	$\pm 0,49$	1 : 26,23	$0,05 > p > 0,02$	+
	Tratați cu clorpromazină	7	-1,90	$\pm 0,15$	1 : 79,43		+

Notă: - = ne semnificativ, + = semnificativ, ++ = foarte semnificativ

Tabelul nr. 2

Titrul hemaglutininelor la cobaii imunizați

Zile de la administrarea antigenului	Lotul experimental	Numărul animalelor de experiență	$\bar{X}$ ( $\log_{10} T$ )	$S_{\bar{X}}$	Titrul mediu (T)	p	S
Ziua a 7-a	Martori	4	-1,21	$\pm 0,43$	1 : 16,21	$p > 0,05$	-
	Tratați cu ciorpromazină	5	-1,69	$\pm 0,16$	1 : 48,97		
Ziua a 14-a	Martori	6	-1,61	$\pm 0,15$	1 : 40,73	$0,01 > p > 0,001$	+
	Tratați cu ciorpromazină	5	-2,11	$\pm 0,21$	1 : 128,81		
Ziua a 21-a	Martori	7	-1,33	$\pm 0,30$	1 : 21,37	$p > 0,05$	-
	Tratați cu ciorpromazină	7	-1,55	$\pm 0,11$	1 : 35,35		

Notă: - = nesemnificativ, +- = probabil semnificativ, + = semnificativ, ++ = foarte semnificativ

Tabelul nr. 3

Valorile consumului de oxigen al omogenatelor de splină la loturile imunizate și de control

Lotul experimental (cobai)	Numărul animalelor de experiență	Numărul de terminărilor	Zile de la administrarea antigenului	$\mu\text{l. O}_2/\text{g}/60 \text{ min.}$							
				$\bar{X}$	$S\bar{X}$	Loturile I și III		Loturile II și III		Loturile I și II	
						p	S	p	S	p	S
I. Imunizați											
	3	5	7	89,4	$\pm 22,1$	$p > 0,05$	—			$0,01 > p > 0,001$	+
	6	11	14	96,1	$\pm 40,1$	$p > 0,05$	—			$0,02 > p > 0,01$	+-
	7	14	21	238,0	$\pm 130,5$	$p < 0,001$	++			$p > 0,05$	—
II. Imunizați și tratați cu ciorpromazină											
	5	9	7	176,8	$\pm 33,4$					$p < 0,001$	++
	6	10	14	219,4	$\pm 144,1$					$0,02 > p > 0,01$	+-
	6	11	21	248,6	$\pm 96,2$					$p < 0,001$	++
III. Martori											
	12	37		106,9	$\pm 18,3$						

Notă: — = nesemnificativ, +- = probabil semnificativ, + = semnificativ, ++ = foarte semnificativ

Tabelul nr. 4

Valorile consumului de oxigen al omogenatelor de spină la loturile imunizate și de control

Lotul experimental (cobai)	Numărul animalelor de experiență	Numărul de terminări	Zile de la administrarea antigenului	$\bar{X}$	$S_{\bar{X}}$	$\mu\text{l O}_2/\text{g. 120 min.}$					
						Loturile I și III		Loturile II și III		Loturile I și II	
						p	S	p	S	p	S
I. Imunizați	3 6 7	5 11 14	7 14 21	148,2 152,0 411,1	29,3 54,4 212,2	p > 0,05 p > 0,05 p < 0,001	— — +	— — +	0,01 > p > 0,001 0,01 > p > 0,001 p > 0,05	+ + —	
II. Imunizați și tratați cu clorpromazină	5 6 6	9 10 11	7 14 21	271,3 413,0 445,0	63,6 297,2 220,3	p < 0,001 0,02 > p > 0,01 p < 0,001	++ + +	++ + +	p < 0,001 0,02 > p > 0,01 p < 0,001	+ + +	
III. Martori	12	37		174,2	31,0						

Notă: — = nesemnificativ, + = probabil semnificativ, ++ = semnificativ, +++ = foarte semnificativ

și tratate cu clorpromazină (lotul II), la 60 de minute de respirație tisulară, comparativ cu animalele imunizate dar netratate (lotul I), crește semnificativ de la 89,0 la 151,1  $\mu$ l O<sub>2</sub>/g țesut, la sfârșitul primei săptămâni de la imunizarea animalelor de experiență, scăzând apoi în următoarele 2 săptămâni la 98,7 respectiv 126,5  $\mu$ l O<sub>2</sub>/g țesut, valori similare cu cele ale lotului I, diferențele fiind neesențiale. Caracterul neesențial al acestor diferențe devine evident după 120 de minute de respirație tisulară, când consumul de oxigen nu se modifică semnificativ nici la sfârșitul primei săptămâni de la administrarea antigenului, valorile consumului la lotul II fiind similare cu cele ale lotului I (tabelul nr. 5 și 6).

Comparând între ele valorile consumului de oxigen al omogenatelor splenice și hepatice, la animalele imunizate, se constată, în experiențele noastre, că după 60 de minute de respirație tisulară ele nu diferă la sfârșitul primei săptămâni dar sînt mai ridicate pentru țesutul splenic în următoarele 2 săptămâni ale sensibilizării. La animalele imunizate și tratate cu clorpromazină, consumul de oxigen al omogenatelor splenice este considerabil mai crescut decît al omogenatelor de ficat.

### Discuții

Rezultatele obținute dovedesc că sub acțiunea tratamentului cronic cu clorpromazină, titrul anticorpilor crește semnificativ față de lotul animalelor imunizate netratate, la sfârșitul primei săptămâni de la inocularea antigenului pentru hemolizine, respectiv la sfârșitul săptămînii a doua pentru hemaglutinine. Observațiile noastre concordă cu datele lui Kocsár și colab. (22) privind efectul largactilului asupra formării anticorpilor.

Stimularea producerii de anticorpi a fost obținută sub influența unei mari diversități de substanțe chimice: agarul, albastrul de metilen, acidul salicilic, gelatina, metalele coloidale, pilocarpina, salvarsanul, sărurile de magneziu, radiul, toriul, extractele de suprarenală etc. iar gelul de hidroxid de aluminiu și adjuvantul Freund au intrat de mult în practica curentă a laboratoarelor de imunologie. Numeroase studii au fost consacrate hemolizei imune (7, 18, 21, 24, 25, 28, 30), proprietăților precum și factorilor care influențează formarea hemolizinelor (4, 9, 11, 17, 27, 29, 31, 34, 35) și hemaglutininelor (2, 5, 10, 23).

Clorpromazina ar putea influența nivelul hemolizinelor și hemaglutininelor serice fie prin acțiunea sa adrenolitică și creșterea consecutivă a tonusului parasimpatic, cu efecte stimulatorii asupra biosintezei proteinelor, fie prin creșterea permeabilității de membrană a imunocitelor și modificarea raportului dintre anticorpii circulanți și sesili, fie, în fine, printr-o influență directă asupra metabolismului celular și a sintezei imunoglobulinelor specifice.

Rolul sistemului nervos vegetativ în formarea anticorpilor a fost studiat de Bellák și colab. (citați de 38), după care anticorpii (aglutinine, lizine etc.), substanțe parasimpatergice, sînt în raport direct cu tonusul funcțional al sistemului nervos parasimpatic, respectiv în raport invers cu concentrația catecolaminelor.

Becker și Pisciotta (4), studiind efectele clorpromazinei, prometazinei și tioridazinei asupra difuziunii hemolizinelor din celulele splenice imunizate, cu tehnica plăcilor de hemoliză a lui Jerne, constată că în con-

Tabelul nr. 5  
 Valorile consumului de oxigen al omogenatelor de ficat la loturile imunizate și de control

Lotul experimental (cobai)	Numărul animalelor de experiență	Numărul de-terminărilor	Zile de la administrarea antigenului	ml O <sub>2</sub> /g/ 60 min.																
				$\bar{X}$	$S\bar{X}$	Loturile I și III		Loturile II și III		Loturile I și II										
						p	S	p	S	p	S									
I. Imunizați	5	6	7	89,0	30,8	p < 0,001	++													
	8	15	14	68,2	23,3	p < 0,001	++													
	7	12	21	133,4	50,5	p > 0,05	—													
II. Imunizați și tratați cu clorpromazină	5	17	7	151,1	48,8	p > 0,05	—													
	6	14	14	98,7	70,2	p < 0,02	+-													
	6	12	21	126,5	68,2	p > 0,05	—													
III. Martori	12	28		145,4	24,6															

Notă: — = nesemnificativ, +- = probabil semnificativ, + = semnificativ, ++ = foarte semnificativ



Tabelul nr. 6  
 Valorile consumului de oxigen al omogenatelor de ficat la loturile imunizate și de control

Lotul experimental (cobai)	Numărul animalelor de experiență	Numărul de terminații	Zile de la administrarea antigenului	ml O <sub>2</sub> /g. 120 min.									
				$\bar{X}$	$S\bar{X}$	Loturile I și III		Loturile II și III		Loturile I și II			
						p	S	p	S	p	S		
I. Imunizați	5	6	7	181,6	53,2	p < 0,001	+	+					
	6	15	14	153,8	30,0	p < 0,001	+	+					p > 0,05
	7	12	21	317,0	113,4	p > 0,05	-	-					p > 0,05
II. Imunizați și tratați cu clorpromazină	5	17	7	223,8	164,3				p > 0,05				
	6	14	14	182,0	101,1				0,01 > p > 0,001		+		
	6	12	21	298,1	142,7				p > 0,05		-		
III. Martori	12	28		271,3	46,7								

Notă: — = neseemnificativ, +- = probabil semnificativ, + = semnificativ, ++ = foarte semnificativ

centrație de  $2.10^{-3}$  M, derivații fenotiazinici menționați potențează net formarea focarelor de hemoliză în preparatele de agar, date care nu concordă cu rezultatele obținute prin experiențele in vivo ale aceluiași autori. *Spirtes și Guth* (citați de 4) atribuie clorpromazinei un efect de stabilizare a membranelor celulare și microsomale precum și de prevenire a „swelling-ului” mitocondriilor celulare hepatice. Chestiunea controversată a acțiunii derivaților fenotiazinici asupra permeabilității membranelor celulare inclusiv a celulelor imunocompetente, rămâne astfel o problemă deschisă.

E posibilă, în fine, stimularea directă a sintezei imunoglobulinelor specifice sub influența clorpromazinei. De fapt, consumul de oxigen al omogenatelor splenice net crescute în experiențele noastre, la animalele imunizate și tratate, față de cele imunizate, dar netratate cu derivatul fenotiazinic studiat, ilustrează posibilitatea unui atare mecanism. E interesant de notat că prelungirea tratamentului cu clorpromazină, tinde să anuleze după 21 de zile de la administrarea antigenului diferențele semnificative dintre loturile menționate.

Titrul crescut de hemolizine și în măsură mai redusă de hemaglutinine se realizează la sfârșitul celei de a treia săptămâni de la stimularea antigenică primară, cu un consum mai redus de oxigen al omogenatelor splenice la animalele tratate cu clorpromazină. Astfel, diferența de consum de oxigen la omogenatele de splină dintre valorile înregistrate la 7 și 21 de zile de la stimularea antigenică primară este de  $+71,8 \mu\text{l O}_2/\text{g}$  țesut, la animalele imunizate și tratate cu clorpromazină, comparativ cu  $+148,6 \mu\text{l O}_2/\text{g}$  țesut, la cele imunizate, dar netratate.

Se remarcă de asemenea că stimularea antigenică determină creșterea semnificativă a consumului de oxigen numai al omogenatelor splenice, nu și al celor hepatice și aceasta abia la sfârșitul perioadei de sensibilizare, când titrul anticorpilor tinde să scadă. E posibil ca scăderea titrului anticorpilor serici să stimuleze procesele metabolice și să intensifice consecutiv producția de imunoglobuline, printr-un mecanism de feed-back, similar cu cel descris de exemplu, în reglarea nivelului sanguin al glicocorticoizilor. E interesantă de asemenea constatarea că în plin efort imunobiologic ficatul își reduce semnificativ consumul de oxigen care revine la valori concordante ca ale lotului martor abia la sfârșitul perioadei de imunizare. Deși ficatul deține un rol important în sinteza proteinelor, nu este după cum se știe direct interesat în producția globulinelor anticorpi, acest rol revenind cu predilecție organelor limfoide (1, 8, 32). Reducerea consumului hepatic de oxigen ar putea fi expresia unei reacții fiziologice de adaptare la cerințele metabolice create de stimularea antigenică, adaptare care implică intervenția mecanismelor neuromorale de reglare a metabolismului.

Pentru natura diferențiată a efectelor pe care clorpromazina le exercită asupra metabolismului organelor periferice pledează cercetările lui *Wolleman* (37), *Teitel* (36), *Costăchel* (15) și alții.

Cert este că clorpromazina, al căreia efect inhibitor asupra formației reticulate (care include și centrul nervos cu rol în reglarea metabolismului proteic) a fost riguros demonstrat (6, 20), exercită la nivelul splinei un efect stimulator asupra proceselor metabolice, fără să modifice semnificativ consumul hepatic de oxigen.

## Concluzii

1. Clorpromazina administrată cronic în doză de 1 mg/100 g mărește titrul hemolizinelor și hemaglutininelor la cobaii imunizați cu eritrocite de oaie.

2. Consumul de oxigen al omogenatelor splenice crește semnificativ la animalele imunizate și netratate, la sfârșitul săptămânii a treia de la administrarea antigenului.

3. Consumul de oxigen al omogenatelor hepatice la animalele imunizate netratate, se reduce semnificativ în primele două săptămâni de la stimularea antigenică primară, revenind după 3 săptămâni la valori similare cu cele ale lotului martor.

4. Clorpromazina administrată cronic în doză de 1 mg/100 g mărește la animalele imunizate, comparativ cu cele imunizate dar netratate, semnificativ consumul de oxigen al omogenatelor splenice, fără a produce modificări caracteristice în consumul de oxigen al omogenatelor de ficat.

5. Reducerea consumului hepatic de oxigen ar putea fi expresia unei reacții fiziologice de adaptare la cerințele metabolice crescute ale organelor limfoide create de stimularea antigenică.

Sosit la redacție: 31 octombrie 1973.

## Bibliografie

1. Abramoff P., *La Via M. F.*: Biology of the Immune Response. McGraw-Hill Book Company, New York, 1970;
2. Allen N. K., *Brilliantine* Laura: J. Immunol. (1969), 102, 1295;
3. Bálint P.: Klinikai laboratórium diagnosztika, Medicina Kiadó, Budapest, 1962, 921, 949;
4. Becker G. A., Pisciotto A. V.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. (1967), 124, 764;
5. Bellanti J. A., Buescher E. L., Brandt W. E., Dangerfield H. G., Crozier D.: J. Immunol. (1967), 98, 171;
6. Benetato Gr., Oprîșiu C., Baciu I., Vasilescu V.: J. Physiol. (1957), 49, 811;
7. Borsos T., Rapp H. J.: J. Immunol. (1967), 99, 263;
8. Campbell P. A., *La Via M. F.*: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. (1967), 124, 571;
9. Chapman Susan E., Susdorf D. H.: J. Immunol. (1967), 98, 860;
10. Chatteraj Aparna: J. Immunol. (1967), 98, 75;
11. Ćirković D. M., Simić M. M.: J. Immunol. (1967), 99, 327;
12. Cirstea M.: Fiziol. norm. patol. (1964), 10, 17;
13. Cojocarú A., Gyöngyösi M., László M., Pálffy O.: Allergie und Immunologie (1971), 17, 285;
14. Cojocarú A., Pálffy O., Turi O.: Rev. Med. (1972), 18, 295;
15. Costăchel O., Furnică M.: Stud. cercet. chim. (1958), 6, 59;
16. Dénes G., Székely M.: Manometriás mérő-módszerek. in: Kovách A.: A kísérletes orvostudomány vizsgáló módszerei, Akadémiai Kiadó, Budapest, 1958, 423;
17. Draper L. R., Owens J. R.: J. Immunol. (1967), 99, 142;
18. Frank M. M., Dourmashkin R. R., Humphrey J. H.: J. Immunol. (1970), 104, 1502;
19. Gheorghiu P., Schwartz R., Stroescu V.: Fiziol. norm. patol. (1961), 7, 419;
20. Gheorghiu P., Stroescu V.: Elemente de farmacologie aplicată, Ed. Med., București, 1965;
21. Hyslop N. E., Roeder Jr., Ellen M.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. (1966), 121, 514;
22. Kocsár L., Szilágyi T., Veress O., Bán A.: Kísérletes Orvostudomány (1958), 10, 416;
23. Levine B. B., Levytška Vera: J. Immunol. (1967), 98, 648;
24. Linscott W. D.: J. Immunol. (1967), 98, 991;
25. Linscott W. D.: J. Immunol. (1969), 102, 986;
26. Manta I., Lazăr Tr.

C., Cătană R., Pîrvu M., Duma D., Popoviciu L., Șerban M.: St. Cerc. Neurol. (1964), 9, 527; 27. Merchant B.: J. Immunol. (1970), 104, 1565; 28. Okada H., Kojima K., Yoshida T. O., Nishioka K.: J. Immunol. (1972), 108, 59; 29. Rice F. A. H., Ciavarra R., Borsos T.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. (1972), 140, 471; 30. Romeyn J. A., Ross Stephen: J. Immunol. (1969), 102, 1242; 31. Rosse W. F., Rapp H. J., Borsos T.: J. Immunol. (1967), 98, 1190; 32. Saslaw S., Carlishe H. N.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. (1964), 116, 738; 33. Szegváry G., Járαι J., Mestyán G.: Kísérletes Orvostudomány (1957), 9, 412; 34. Taliaferro W. H., Taliaferro L. G.: J. Immunol. (1969), 103, 559; 35. Taliaferro W. H., Taliaferro L. G.: J. Immunol. (1970), 104, 1364; 36. Teitel A., Schwartz R., Stroescu V.: Fiziol. norm. patol. (1961), 7, 43; 37. Wollemann M.: Métabolisme des médiateurs chimiques du système nerveux, Akadémiai Kiadó, Budapest, 1970; 38. Zilber L. A.: Bazele imunologiei, Ed. Med., București, 1959, 231.

---