

И. СОРАДИ

ОСНОВЫ
И ПЕДИАТРИЧЕСКИЕ
АСПЕКТЫ
ФАРМАКОГЕНЕТИКИ

ПРЕДИСЛОВИЕ
ПРОФ. Г. ФАНКОНИ



AKADÉMIAI KIADÓ
ИЗДАТЕЛЬСТВО АКАДЕМИИ НАУК ВЕНГРИИ
BUDAPEST

И. Соради

**ОСНОВЫ
и педиатрические аспекты
фармакогенетики**

akusher-lib.ru

И. Соради

ОСНОВЫ и педиатрические аспекты фармакогенетики

Предисловие
проф. Г. Фанкони



Akadémiai Kiadó
Издательство Академии наук Венгрии
Budapest, 1984

Предисловие

Чтение корректур этой превосходной книги еще раз подтвердило, что сегодня каждый исследователь, работающий в сверхспециализированных областях медицины, должен сотрудничать с клиницистами, фармакологами, генетиками и специалистами в области молекулярных исследований.

С развитием химии чрезвычайно увеличилось число новых соединений, каждый год организм человека вступает в контакт с 6000 их. Это лекарства, косметические средства, вещества для консервирования продуктов, средства против вредителей и пр. К сожалению, многие из них обладают патогенными свойствами и вызывают новые болезни (например, талидомид).

Некоторые из новых веществ могут обладать токсичностью во всех случаях, другие вызывают аллергические или даже идиосинкразические реакции лишь у некоторых лиц; реже чувствительность к лекарствам причиняется энзимопатиями (даже важные питательные вещества, как лактоза, фруктоза или галактоза, могут оказывать токсическое действие).

В организме человека обнаружено более 700 ферментов; большинство из них обладает множеством рецепторов, любой из которых может отсутствовать или подвергаться изменениям, так что возможно возникновение ряда болезней вследствие недостаточности одного фермента. Например, известно около 50 вариантов глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы, и многие из них вызывают сверхчувствительность к лекарствам, например кprimaхину, в форме тяжелой острой гемолитической анемии. Число таких лекарств увеличивается с каждым годом, и потому неудивительно, что некоторые описанные здесь энзимопатии были новостью для меня, они не упоминаются даже в новейших справочниках.

Для акушеров и педиатров чрезвычайно важно учитывать возможность медленного созревания ферментов, метаболизирующих лекарства и осуществляющих контроль над их действием. Плацента, в которой обнаруживается около 100 ферментов и которая является защитной преградой для зародыша, также может быть источником энзимопатий, и, следовательно, нужна особая осторожность при назначении новых лекарств беременным женщинам и новорожденным; трагедия, причиненная талидомидом, не должна повториться.

Автор обсуждает значение фармакогенетических болезней в профилактике и социальной медицине, растущее значение преподавания фармакогенетики.

*Проф. Г. Фанкони,
почетный Генеральный секретарь
Международной Ассоциации педиатров*

От автора

Здесь мне хотелось бы упомянуть всех, перед кем я в долгу за содействие и поддержку в ходе работы над книгой.

Прежде всего я признателен моему отцу, также врачу по профессии, и проф. K. Waltner, под чьим руководством я начал работать. Благодаря им я заинтересовался клинической фармакологией, а проф. M. Jancsó обратил мое внимание на важность фармакогенетики.

Я сердечно благодарен профессорам Lenart, Gerlóczy и Kiszely за их помощь и руководство, за полезные советы в связи с проблемами, возникшими при работе над книгой.

Я бы хотел выразить свою признательность коллективу Издательства Академии наук Венгрии и моим сотрудникам докторам Madácsy и Matusovits, I. Lippay, I. Pórg, G. Juháros, A. Sántha и Z. Navas.

Я глубоко признателен и моей жене за большую и кропотливую работу в связи с предварительной правкой и подготовкой рукописи, за поддержку и вдохновение.

Содержание

Введение	11
<i>Глава I. Фармакогенетика как часть клинической фармакологии</i>	17
Связь между фармакодинамикой и фармакогенетикой	17
Метаболизм лекарств	26
Ферменты, метаболизирующие лекарства	26
Метаболизм лекарств, его формы и вариабельность	41
<i>Глава II. Фармакогенетические энзимопатии</i>	57
Происхождение, обнаружение и наследование фармакогенетических энзимопатий	57
Энзимопатии, вызывающие изменение реакции на лекарства	69
Недостаточность уридиндифосфат-глюкуроновой трансферазы ..	69
Ацетилтрансфераза и изменение метаболизма метониазида	82
Акаталазия	91
Недостаточность глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы как фармакогенетическая энзимопатия	97
Недостаточность редуктазы глутатиона	112
Фармакогенетические аспекты врожденной недостаточности редуктазы метгемоглобина	116
Типичная и атипичная псевдохолинэстераза	122
Аномалии атропинэстеразы	129
<i>Глава III. Клинические аспекты фармакогенетики</i>	134
Педиатрия	134
Внутренние болезни	143
Психоневрология	148
Акушерство и гинекология	152
Хирургия и анестезиология	154
Кожные и аллергические заболевания	155
Другие области клинической практики	156
<i>Глава IV. Экспериментальная фармакогенетика</i>	158
<i>Глава V. Роль фармакогенетики в профилактической и социальной медицине (рекомендуемая система)</i>	168
<i>Глава VI. Преподавание фармакогенетики</i>	178
<i>Глава VII. Задачи и перспективы фармакогенетики</i>	184
Литература	188
Предметный указатель	243

Введение

Многолетний опыт показывает, что ответ на лекарства индивидуален. Данное лекарство может оказывать на одного человека более выраженное и продолжительное действие, чем на другого, в то время как у некоторых людей оно может вызвать необычные побочные явления. Иногда наблюдается семейное проявление крайних реакций на лекарства.

Необычные реакции на лекарства обнаруживаются и у животных. Например около ста лет тому назад обнаружено, что у кроликов определенных пород растения, содержащие белладонну, не вызывают признаков отравления, в то время как у других пород, принадлежащих к тому же виду, эти растения вызывают смерть.

В течение долгого времени индивидуальная чувствительность к лекарствам считалась редкостью, случайностью, капризом природы; ее проявление у групп населения не было обнаружено, ее важность не была осознана, и не предполагалось, что крайние реакции на лекарства обуславливаются определенными биологическими законами.

Не было найдено также удовлетворительного объяснения необычным нетоксическим реакциям на терапевтические дозы лекарств, хотя в начале века многие из них были отнесены к классическим аллергическим реакциям или к реакциям Гексхеймера. Кроме этого было обнаружено большое число проявлений чувствительности к лекарствам неизвестного происхождения (т. н. лекарственные идиосинкразии) как у человека, так и у животных.

Новые взгляды на многообразие и различия чувствительности к лекарствам сложились в результате наблюдений группового или массового ее проявления (семейное и т. д.), которое уже не считалось случайностью и редкостью, а было проявлением полиморфизма, хорошо известного в биологии.

Это открытие было сделано в результате достижения генетикой, фармакологией и биохимией определенного уровня развития. На основании первых работ Vogel, Motulsky, Kalow и других выдающихся ученых в начале 1960-х годов стало известно, что индивидуальная чувствительность к лекарствам в такой же степени принадлежит к фенотипу человека, как, например, светлые волосы или карие глаза. Это открытие привело к тесному сотрудничеству между двумя фундаментальными дисциплинами: молекулярной фармакологией и молекулярной генетикой, целью которого было выяснение общих проблем в свете множества экспериментальных и клинических наблюдений.

Так была создана новая наука, которую в 1958 году Vogel назвал *фармакогенетикой*. Первые работы в области фармакогенетики не определили, да в то время и не могли определить, точное содержание этой новой отрасли (Motulsky,

1957; Vogel, 1959; Kalow, 1961). Это все еще нерешенный вопрос вследствие обобщающего характера новой дисциплины и большого числа связанных с ней отраслей.

Таким образом, можно говорить о предмете фармакогенетики в широком и узком смысле.

В широком смысле предметом фармакогенетики является:

1) генетическая предропределенность и индивидуальные различия реакции на лекарства;

2) мутагенное действие лекарств;

3) тератогенетика (Jörgensen, 1964, 1967; Scholz, 1967).

Несмотря на то, что последние две отрасли тесно связаны с фармакогенетикой, они, строго говоря, не принадлежат к ней, и их следует рассматривать отдельно.

Хотя некоторые лекарства (жаропонижающие, кофеин, никотин, радиомиметические цитостатики, противомикробные вещества и пр.) безусловно оказывают мутагенное действие на некоторые растения, микроорганизмы, дрозофилу, культуры клеток животных и грызунов, как это наблюдается и в патологии человека (Jörgensen, 1964; Röhrborn, 1965; Vogel и сопр., 1967; Röhrborn и Vogel, 1967; Neel и Bloom, 1969; Szórády, 1970; Vogel и сопр., 1971), мутагенные поражения половых клеток человека до зачатия возникают обычно под действием других факторов (например, излучение). Действие лекарств вызывает в основном потерю плодовитости и аборт. Дальнейшие трудности возникают вследствие сложности испытания лекарств и ненадежности результатов тестов (Röhrborn, 1965; Auerbach, 1966; Bateman, 1966; Lüning, 1966), а также в связи с часто упускаемыми из виду различиями мутаций половых и соматических клеток (Marquardt, 1967).

Тератология изучает поражающее действие экзогенных веществ на зиготу, эмбрион или зародыш. Лекарства, оказывающие тератогенное действие на человека (например, thalidomide, aminopterin*, гестагены, применяемые внутрь, андрогены, кортикостероиды, противодиабетические средства, принимаемые внутрь, йод, хинин, тетрациклин и пр.), нарушают нормальный рост зародыша, вызывая тяжелые морфологические изменения и в результате этого появление врожденных уродств. Другие нелекарственные вещества, как и инфекции, могут оказывать аналогичное действие. Не может быть сомнений о значении для педиатрии связи между тератогенными веществами и врожденными уродствами у новорожденных (Landauer и Clark, 1964; Lenz, 1966; Smith, 1966; Kleiss,

* При переводе в качестве справочника по принятой в советской литературе номенклатуре лекарственных средств мы использовали книгу: М. Д. Машковский: Лекарственные средства (пособие по фармакотерапии для врачей). Изд-во «Медицина», Москва, 1978.

При отсутствии соответствующего лекарства в справочнике мы приводим название, принятое Всемирной Организацией Здравоохранения.

При различии названия, принятого в советской литературе и ВОЗ, в скобках мы приводим название ВОЗ.

При перечислении синонимов принят следующий порядок: название, употребляемое в советской литературе, название по номенклатуре ВОЗ, другие синонимы.

1967; Skoupy и сопр., 1967; Kretchmer, 1969; Szórády, 1970). В то же время тератологию, очевидно, не следует считать частью фармакогенетики, т. к. действие лекарств является лишь одним из тератогенных факторов и их воздействие определено случайно, индивидуально и не передается по наследству. Тератологию можно было бы включить в предмет фармакогенетики только после подтверждения предположения, высказанного Kalow (1962) и позже также Kalter (1968), что наследственные факторы также играют роль при проявлениях и вариациях тератогенных реакций на лекарства.

После исключения последних двух дисциплин различия реакции на лекарства и полиморфизм метаболизма лекарств являются центральными проблемами фармакогенетики.

Следовательно, в соответствии с нашими знаниями в настоящий момент, мы можем сформулировать такое определение: фармакогенетика в узком смысле — это наука, исследующая нормальное состояние и нарушения действия ферментов, метаболизирующих лекарства, патологические состояния, вызываемые этими нарушениями, а также изучающая вопросы их обнаружения, профилактики и лечения. Таким образом, предметом фармакогенетики является ферментативная биотрансформация лекарств, а также генетика, механизмы и отклонения в метаболизме лекарств. Можно сказать, что фармакогенетика является наукой, исследующей генетическую обусловленность реакций на лекарства (специфическое воздействие, побочные явления).

Различают генетические, биохимические и клинические аспекты фармакогенетики. Такое разделение проводится в ряде обзоров и книг. В настоящей монографии, как видно из заглавия, мы не претендуем на полноту и постараемся избежать обсуждения этих трех аспектов в отдельности, что, по нашему мнению, не оправдано даже в дидактических целях, при описании ферментов.

Это однако, нуждается в пояснении, а именно: как указал Vogel (1959), — фармакогенетика изучает те случаи генетически обусловленного полиморфизма, которые в первую очередь связаны и проявляются при применении лекарств. Следовательно, фармакогенетику можно считать «новой наукой. . . , основанной на изучении генетически обусловленных различий, проявляющихся под действием лекарств» (Schimke, 1969). Обусловленные генетически врожденные нарушения метаболизма, проявление которых не зависит от дачи лекарств или не определяется ею, фармакогенетикой не рассматриваются (Vogel, 1959; Evans, 1963; Rumler, 1963; Fraser-Roberts, 1967; Schimke, 1969). Первая нефармакогенетическая энзимопатия описана Garrod в 1902 г. (алкаптонурия), а в настоящее время их число превышает 200 (Hsia, 1959; Schreier, 1963; Waisman, 1966; Crouch и Evanhoe, 1967; Szabó, 1967; Harris, 1968). Симптомы этих энзимопатий (в отличие от фармакогенетических энзимопатий) проявляются спонтанно или под действием нелекарственных факторов (вода, рацион, инсектициды и пр.). Хотя при некоторых врожденных дефектах (например, пентозурия, болезнь Гирке) реакция на некоторые лекарства изменяется, это лишь вторичное явление. Врожденные нарушения, при которых лекарства значительно усугубляют симптомы (например, при недостаточности Г6ФД, недостаточности глюкоуроновой трансферазы), в настоящей книге будут обсуждаться с одной стороны

как врожденные дефекты, а с другой — как патологические фармакогенетические состояния.

Кроме врожденных нарушений существует ряд наследственных дефектов (например, гемоглобинопатии, болезнь Дауна, сахарный диабет, подагра, глаукома и пр.) и других состояний, изменяющих реакцию на лекарства, однако, их мы обсуждать не будем. Обширную информацию по этому вопросу можно получить из превосходной книги Kalow (1962).

*

Kalow (1962) впервые сформулировал основы фармакогенетики. В своей книге «Pharmacogenetics: Heredity and the Response to Drugs» он обобщил проблемы фармакогенетики, включая и аспекты, не связанные с человеком. Помимо него в Европе только Löhг и Waller (1966) дали подробный обзор этого вопроса, который был удостоен премии Hufeland. Следует отметить, однако, что ни Kalow, ни Löhг и Waller не указали на значение педиатрических аспектов и не отметили, что фармакогенетика является неотъемлемой частью клинической фармакологии.

Кроме этих двух книг недавно было опубликовано несколько обзоров по фармакогенетике, которые приводятся в первой части списка литературы.

Значительное число публикаций посвящено теоретическим проблемам и лишь некоторые из них — аспектам патологии и фармакологии человека. Редко подчеркивается связь между фармакогенетикой и фармакодинамикой (Simpson и Kalow, 1956). Можно сказать, что фармакогенетика все еще не заняла соответствующее место в фармакологии. Вследствие этого в справочниках и учебниках по фармакологии, даже в современных работах по молекулярной фармакологии, как, например, Holland и сопр. (1967), лишь коротко упоминается о фармакогенетике. Мало внимания уделяется фармакогенетике в книге Laurence «Клиническая фармакология» (1966). То же можно сказать о книге Goth «Медицинская фармакология» (1970). Из этого следует, что фармакогенетика все еще не получила признания как неотъемлемая часть фармакологии. Этому вопросу посвящена работа Jörgensen (1971). В настоящей монографии мы рассматриваем фармакогенетику как часть клинической фармакологии.

В справочниках по фармакологии и генетике человека (Fraser-Robert, 1967; Penrose, 1963, 1967/68) проблемам фармакогенетики также не уделяется должного внимания. В пяти томах книги Becker о генетике человека (1967/68) фармакогенетика обсуждается на четырех страницах. Lenz (1970) в своей книге «Медицинская генетика» лишь бегло упоминает о фармакогенетике.

В клинической медицине фармакогенетика связана в первую очередь с педиатрией. Очевидно, педиатр первым обнаруживает необычные реакции на лекарства. Его обязанностью является распознавание, оценка и учет этих реакций в ходе дальнейшей терапии. Раннее распознавание генетических особенностей, включая диагноз фармакогенетического фенотипа, зависит от квалификации врача. Следовательно, педиатр должен быть знаком с основами фармакогенетики не только потому, что он является первым лечащим врачом в жизни каждого человека, но также и потому, что в случае допущенной им ошибки ново-

рожденным и младенцам, особенно недоношенным детям, угрожает большая опасность, чем взрослым больным. Новорожденные гораздо более подвержены действию разных вредных веществ и, в общем, более неустойчивы. Таким образом, ответственность педиатра при применении лекарств является большей, чем у врачей, работающих в других областях медицины. Педиатрия связана с фармакогенетикой еще ввиду временной незрелости, недостаточности совокупности ферментов, включительно и ферментов, метаболизирующих лекарства, у недоношенных детей и новорожденных. Биохимические и клинические последствия, вызываемые временной недостаточностью ферментов и генетически обусловленными дефектами ферментов, одинаковы. Все эти причины, и особенно последняя из них, на которую мы указали впервые (Szórády, 1967), объясняют особое внимание, уделяемое в этой книге педиатрическим аспектам.

В европейской педиатрической литературе вопросы фармакогенетики затронуты впервые Wiedemann в его вступительной лекции в университете г. Кия, в 1962 г. Интересно привести некоторые из его мыслей: «Если выше уже высказалась мысль о желательности разработки фармакотоксикологии периода внутриутробного развития плода, то здесь следует подчеркнуть большую научную и практическую заинтересованность педиатрии в развитии фармакогенетики. На понятия „конституции” и детских „диатезов” или предрасположений к болезням, столь остроумно сформулированные Пфаундлером, яркий свет бросают не в последнюю очередь рассмотренные выше и приобретшие большое значение в последнее время биохимические исследования наследственности. При этом нельзя забывать о том, что еще в 1909 г. Черни предполагал, что в основе воспалительного или „экссудативного” диатеза лежит врожденный дефект обмена веществ организма. . . (Wiedemann, 1963).»

Не случайно, что сразу после выхода книги Kalow педиатры проявили интерес к новой науке и первыми приняли предположение о связи между существовавшей ранее концепцией о «биохимическом диатезе» и фармакогенетикой.

Хотя до настоящего времени из печати вышел целый ряд обзоров (Rumler, 1963; Porter, 1964; Szórády, 1967, 1969, 1970; Edwards, 1970) и статей по конкретным вопросам фармакогенетики (Weingärtner, 1964; Prader, 1966), написанных педиатрами, в справочниках и монографиях по педиатрии фармакогенетика все еще не рассматривается как отдельная дисциплина. Иногда, главным образом в разделах, посвященных энзимопатиям, нарушениям метаболизма или перинатальной фармакологии, упоминаются лишь некоторые связанные с ней вопросы (Г6ФД, глюкоуроновая трансфераза, каталаза и пр.). В этом отношении единственным исключением является обзор Nyhan, данный во втором издании «Детской терапии» под редакцией Shirkey (1966). В этой монографии из 1223 страниц фармакогенетике посвящено всего 4, но выделение ее в отдельную главу само по себе факт положительный. Даже в современных работах (Gardner, 1969), где рассматривается педиатрическая генетика, фармакогенетика не фигурирует как отдельная дисциплина.

В Венгрии фармакогенетика была впервые упомянута в 1964 году педиатром Lenart во время конференции за круглым столом, посвященной проблемам

клинической генетики. В 1966 году Lenart снова указал на значение этой дисциплины для педиатрии.

Осенью того же года Университет Мартина Лютера в Халле и Медицинский университет в Сегеде организовали совместную конференцию, на которой были представлены результаты первых фармакогенетических исследований в Венгрии. В том же году впервые в Европе подкомиссией по определению педиатрических доз для *VI Венгерской фармакопеи* (1970) были учтены и фармакогенетические аспекты (Lenart, Szórády, 1966). Два доклада было представлено на конференциях в Венгрии, организованных совместно Венгерским обществом педиатров и Венгерским обществом акушеров и гинекологов в 1966, а также Венгерским обществом педиатров и Венгерским обществом фармакологов в 1968 году. В Венгрии с 1967 года лекции по фармакогенетике включены в программу курсов повышения квалификации врачей и фармакологов. В то же время студентов лечебного и фармакологического факультетов Медицинского университета в Сегеде знакомят с проблемами фармакогенетики в рамках спецкурса, а для будущих биологов и генетиков фармакогенетика является частью обязательной программы.

*

Таково развитие фармакогенетики до настоящего времени. В обширной монографии Kalow (1961) обсуждается лишь ряд связанных с фармакогенетикой областей, а в небольшой по объему книге Löhg и Waller (1966) описывались преимущественно исследования самих авторов. Отсюда необходимость в работе, которая по своему содержанию и целям заполнила бы пробелы, оставленные этими монографиями, и в то же время указала на новые аспекты фармакогенетики.

Приняв эти новые аспекты — педиатрический и фармакологический, — предлагаем их вниманию всех, кто работает в этих областях.

Кроме того, выясняя связь между отдельными дисциплинами, мы попытались указать на место междисциплинарной науки фармакогенетики в клинической медицине и фармакологии. Это определило и структуру настоящей монографии: первая треть книги посвящена теоретическим основам, во второй части описаны клинические вопросы, а в третьей обсуждаются специальные вопросы практического характера (профилактика и социальная медицина, обучение, задачи на будущее).

Список специальной литературы приводится в конце книги. Мы ссылаемся в основном на статьи, опубликованные после выхода вышеуказанных фундаментальных трудов, но при необходимости указываем и на более ранние работы, в основном на литературу по фармакологии, педиатрии и генетике человека. Наиболее важные труды, прежде всего по фармакогенетике, приводятся в разделе «Основные источники». В ссылках на эти работы год издания напечатан курсивом.

Обсуждение конкретных методологических вопросов выходит за рамки настоящей книги, мы отсылаем интересующихся ими читателей к соответствующей литературе.

Фармакогенетика как часть клинической фармакологии

Фармакогенетика тесно связана с двумя фундаментальными областями науки, на основании которых она развивалась, а именно, с генетикой и фармакологией.

С практической точки зрения фармакогенетику удобнее всего обсуждать как часть фармакологии, точнее, клинической фармакологии.

Основными направлениями клинической фармакологии являются применение результатов, полученных при исследованиях на животных, при лечении людей и исследование реакции организма человека на лекарства (Laurence, 1966; Kleinsorge, 1967; Murphy и сопр., 1967; Káldor 1967; Szórády, 1968, 1969). Таким образом, клиническая фармакология является, в сущности, биофармакологией.

Принимая во внимание, что чувствительность организма к лекарствам определяется приобретенными и генетическими факторами, очевидно, фармакогенетику, как мы указали одновременно с Kalow (Szórády, 1968), следует считать неотъемлемой частью клинической фармакологии.

Судьба лекарства, введенного человеку или животному, зависит от подвижности этого лекарства в организме: его всасывания, распределения и кумуляции, метаболизма, выделения, т. е. от фармакодинамических и фармакокинетических факторов (Kurcz, 1964; Wagner, 1967; 1968; Dost, 1968; Garrett, 1969).

Клиническая фармакология изучает в первую очередь фармакодинамические процессы, а также связанные с ними практические вопросы, как дозировка, клинические испытания и побочные явления. Во второй части книги мы остановимся на связи этих проблем с фармакогенетикой.

Связь между фармакодинамикой и фармакогенетикой

Первым этапом на пути лекарства к рецепторам, где оно оказывает определенное воздействие, является всасывание. Этот этап отсутствует только при внутривенном введении и у зародыша, так как в этом случае лекарство попадает непосредственно в кровообращение. Плацента, в которой обнаруживается более 100 ферментов, играет роль селективного барьера, через него некоторые лекарства проникают свободно, а другие задерживаются (Zelenka, 1964; Moya и Smith, 1965; Nyhan и Lampert, 1965; Villee, 1965; Yaffe, 1966; Sas, 1966; Ankermann, 1967; Gillette, 1967; Kobyletzki, 1968; Kobyletzki и сопр., 1969; Long и Marks, 1970).

Сущностью *всасывания* является проникновение через полупроницаемую мембрану (кожу, слизистую оболочку, стенки капилляров), ему предшествует растворение и расщепление лекарства (Kurz, 1964; Reiss, 1966; Szamosi, 1968; Cuthbert, 1967; Láng, 1967; Jaminet, 1969; Cooke, 1969; Hogben, 1969). Проникновение через липидную мембрану осуществляется через клетки мембраны или через межклеточное пространство. Перенос может быть пассивным или активным; в последнем случае для его осуществления требуется затрата энергии со стороны организма. Всасывание зависит, с одной стороны, от растворения лекарства в воде и липидах (коэффициент распределения Мейера—Овертона), т. е. от его полярности, а с другой стороны — от состояния липидной мембраны и от физических и химических различий разделяемых мембраной сред. Обычно вещества, хорошо растворяющиеся в липидах (высокий коэффициент распределения), легко всасываются, и наоборот, водорастворимые вещества всасываются труднее. Всасывание лекарств, растворяющихся только в липидах или только в воде, происходит труднее, чем растворяющихся в обеих средах. На всасывание влияют снабжение поверхности проникновения капиллярами, гемодинамическое состояние и — при всасывании через желудочно-кишечный тракт — заполнение и рН последнего и подвижность ворсинок.

Несмотря на методологические трудности и ограниченное количество данных о всасывании лекарств в грудном и детском возрасте, есть основания считать, что оно осуществляется в основном как и у взрослых, хотя существуют и определенные особенности, которые следует иметь в виду (Done, 1964, 1966; Szamosi, 1966; Yaffe, 1966; Yaffe и Back, 1966a; Shirkey, 1967; Ankermann, 1967; Brenndorf, 1968; Szórády, 1968a; Weingärtner и сотр., 1968; Weingärtner, 1969). Такими особенностями являются, например, замедленное всасывание сульфаниламидов из желудочно-кишечного тракта у новорожденных и недоношенных детей или замедленное всасывание лекарств, вводимых под кожу, вследствие недостаточного снабжения капиллярами, а также относительно хорошее всасывание лекарств в грудном возрасте через кожу.

Недавно было предложено использовать слизистую оболочку полости рта в качестве модели для исследований *in vivo* всасывания лекарств через слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта (Beckett и Triggs, 1967).

Возникает вопрос, существуют ли наследственные различия всасывания лекарств у отдельных лиц или групп населения. Существуют ли генетические различия механизма резорбции? В соответствии с нашими знаниями, в настоящее время ответ на этот вопрос отрицателен. Несмотря на развитие молекулярной фармакологии и расширение наших знаний о процессах, происходящих на мембранах, генетических различий, вызывающих значительные внутривидовые вариации всасывания лекарств, не обнаружено.

Это и не удивительно. В соответствии с достижениями современной информационной генетики генетическая программа выражается преимущественно через синтез белков, и в первую очередь через функцию ферментов. В настоящее время не обнаружено генетических разновидностей ни среди ферментов желудочно-кишечного тракта, принимающих участие в процессах расщепления, гидролиза и т. д., предшествующих всасыванию лекарств, ни среди

внутриклеточных ферментов, поставляющих энергию для активного транспорта, наличие которых привело бы к специфическим изменениям всасывания лекарств у отдельных лиц или групп. Исследование механизма всасывания при помощи современных методов (например, при помощи изотопов), вероятно, приведет к выяснению этих вопросов в будущем. Однако проведение таких исследований на людях связано со значительными трудностями и риском.

После всасывания лекарство попадает в кровообращение, переносится и распределяется в жидкостях организма человека, кумулируется, метаболизируется и выделяется в исходной форме или в форме метаболитов (рис. 1).

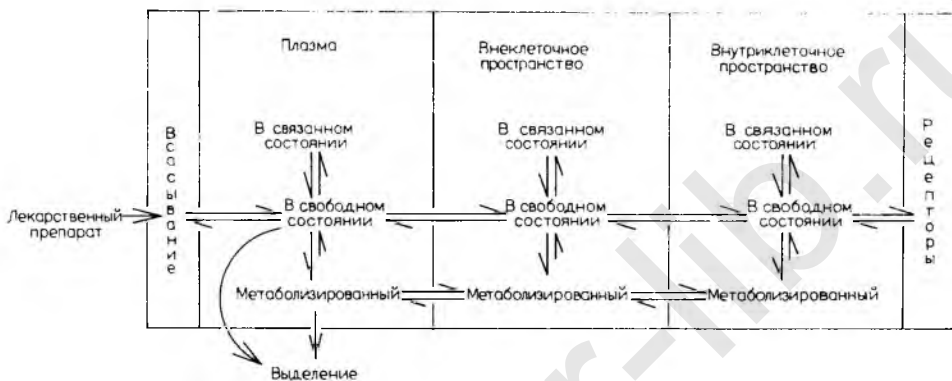


Рис. 1. Действие, распределение, метаболизм и выделение лекарств (по Yaffe и Black, 1966)

Перенос лекарств осуществляется в первую очередь белками крови. Лекарства связываются в основном с фракцией альбумина; среди белков сыворотки обратимая связь образуется только с альбумином (*New Engl. J. Med.*, 1970). Эритроциты также участвуют в переносе лекарств, но их роль в сравнении с белками крови незначительна. Поверхность белков крови, доступная для связывания, в 200 раз больше поверхности эритроцитов (Bennhold, 1932, 1963). Транспорт лекарств в крови показан на рис. 2.

Существует связь между способностью белков связывать лекарства и растворимостью лекарств в липидах. Препараты, обладающие высоким коэффициентом распределения (например, бутадиион, тиопентал, хинин, амидапирин, салициловая кислота), легче связываются с белками, чем обладающие низкой растворимостью (Kurz, 1964). Перенос лекарств белками крови исследован рядом авторов *in vitro*, реже — *in vivo* (Bennhold, 1963; Schanker, 1964; Meyer и Guttman, 1968).

В отношении связывания лекарств с белками крови следует указать на два факта, имеющие особое практическое значение. Во-первых, связывание с белками является фактически формой накопления. Во-вторых, связывание с белками не связывает с белками, т. е. циркулирующие свободные лекарственные вещества оказывают биологическое и терапевтическое воздействие.

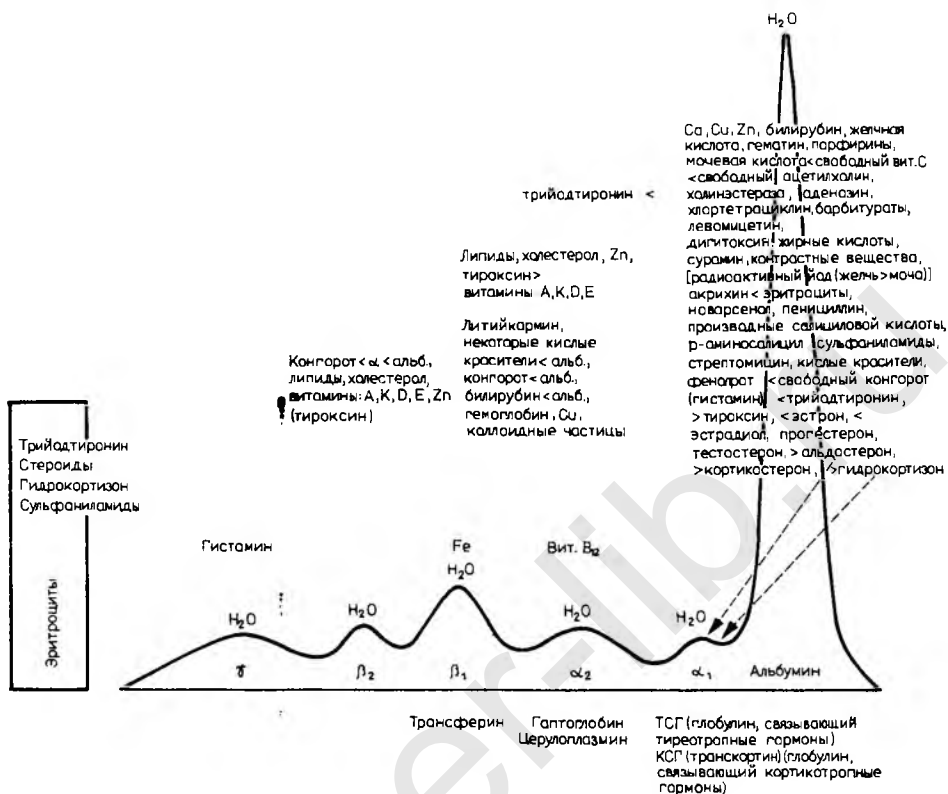


Рис. 2. Перенос лекарств кровью (по Bennhold, 1963)

В связи с этим Kurz (1964) указал, что «общий уровень лекарства в крови», хотя и дает известную информацию о всасывании, не может служить надежной характеристикой действия лекарства, так как отношение между количеством свободного и связанного с белками лекарства неизвестно. Только после определения несвязанного, находящегося в обращении компонента можно делать выводы об эффективности лекарства. Следует учитывать, что это количество лекарства содержится не в общем объеме крови в системе кровообращения, а в ее ультрафильтрате.

Перенос лекарств белками крови, его регуляция и определяющие факторы в организме человека еще не достаточно изучены (Gillette, 1967). То же относится к фармакогенетическим аспектам этого вопроса. Хотя в настоящее время известны некоторые генетические разновидности белков крови, в том числе и белков, принимающих участие в связывании и транспорте лекарств (Melartin, 1967; Clarke и сотр., 1968; Clarke, 1969; Harris, 1969a; Townes, 1969), а также видовые различия способности к связыванию лекарств, вызываемые этими генетическими факторами (Albert, 1967; Meyer и Gutman, 1968; Kucera и Vul-

lok, 1969; Seelig и Seelig, 1970; Chingel и Starkweather, 1971; Gladtkе, 1971; табл. 1), эти разновидности белков крови не играют важной роли в транспорте лекарств и реакции на лекарства у человека (Brodie, 1967a). В этом отношении единственным исключением являются новорожденные, белки плазмы которых обладают меньшей способностью к связыванию ряда лекарств в сравнении со взрослым организмом (Ganshorn и Kurz, 1968). Вероятно, способность белков плазмы к связыванию лекарств является функцией возраста, что особенно важно учитывать в перинатальный период (Ehrnebo и сотр., 1971).

ТАБЛИЦА 1
Связывание лекарств белками крови (по Albert, 1967)

Вид	Процент несвязанного лекарства			
	Бензилпенициллин	Слоxacillin	Сульфазин	Sulphafurazole
Человек	49	7	67	16
Лошадь	59	30	—	—
Кролик	65	22	45	18
Крыса	—	—	55	16
Мышь	—	—	93	69

Видовые различия связывания лекарств следует иметь в виду при перенесении результатов, полученных в опытах на животных, на человека (см. гл. IV). Следовательно, результаты исследований транспорта и связывания лекарств *in vitro* (инкубация и пр.) на животных нужно переносить на человека с большой осторожностью (Meуer и Guttman, 1968).

Альбуминовая фракция белков плазмы, как показано на рис. 1, связывает и переносит не только лекарства, но и эндогенные вещества, в том числе и билирубин. При *одновременном* переносе альбумином билирубина и какого-либо лекарства (или лекарств) между ними может возникнуть конкуренция. Если присутствие лекарства предотвращает связывание билирубина и альбумина, то жирорастворимый билирубин накапливается в крови, что приводит к желтухе. Опасность угрожает в первую очередь недоношенным детям и новорожденным в период физиологической желтухи, т. е. на первой неделе жизни, когда уровень билирубина, проявляющего непрямую реакцию ван ден Берга, в крови повышен (Done, 1964, 1966).

Сульфаниламиды (sulphadimethoxine, sulphisoxazole, sulphamethoxypyridazine, sulphadimethoxazole, sulphadiazine), салициловая кислота, новобиоцин, индометацин, целанид (Lanatoside-C) и синтетический витамин К особенно опасны с точки зрения конкуренции с билирубином (Nyhan, 1961; Kaufmann, 1965; Done, 1966; Yaffe, 1966; Brenndorff, 1968; Murányi, 1968; Weingärtner и сотр., 1968; Petite и сотр., 1969) (табл. 2).

У недоношенных или маленьких для своего возраста детей лекарства, легко связываемые с альбумином, могут вызвать тяжелые общие мозговые явления, чему способствует повышенная проницаемость гемато-энцефалического барьера (Szórády, 1959) и другие факторы (незрелость ферментов, рацион и

ТАБЛИЦА 2

Лекарства, препятствующие образованию связи между билирубином и альбумином
(по Done, 1966)

Выраженная	Способность к блокировке	
	Умеренная	Слабая
Новобиоцин	Салицилат	Диакарб
Индометацин	Sulphisoxazole*	Адреналин
Сульфадиметоксин*	Кофеин-бензоат натрия	Menadion Nabisulphite
Целанид	Лобелин	Норсульфазол
Menadiol Na diphosphate	Строфантин	Пенициллин G
	Бутамид	Эритромицин*
	Сульфазин*	Преднизолон
	Сульфапиридазин	Канамицин
		Аминазин
		Пропазин

* Результаты исследований *in vitro*, отмеченные звездочкой лекарства вызывают *in vivo* у животных (крысы Гунна) тяжелые общие мозговые явления.

т. д.), которые будут обсуждаться далее. По этим причинам указанных лекарств следует избегать при терапии новорожденных и недоношенных детей и заменять препаратами сходного действия.

Существует мало надежных данных о транспорте лекарств у детей. У зародыша альбумин отсутствует (Yaffe, 1966a), перенос лекарств осуществляется альбумином организма матери. На основании наблюдений над молодыми животными (Splinter, цит. Ankermann, 1967) и ограниченных исследований на людях (Ebadi и Kugel, 1970), некоторые авторы считают перенос лекарств у новорожденных недостаточным (Kaufmann, 1965; Ankermann, 1967; Brendorff, 1968; Page, 1969), хотя это не подтверждают электрофоретические исследования белков крови младенцев (Karte, 1964; Rosenkranz, 1969). Лишь в случае патологических гипопропротеинемий предполагается наличие временного расстройства переноса лекарств как у детей, так и у взрослых, которое, однако, не является генетически обусловленным.

Распределение лекарств во внеклеточном и внутриклеточном пространствах и в органах также осуществляется через коллоидные мембраны. Среди этих мембран самыми важными являются стенки капилляров, гематоэнцефалический барьер, барьер между кровью и спинномозговой жидкостью и клеточные мембраны. Лекарства во внутриклеточное пространство проникают исключительно быстро (20—30 минут). Концентрация некоторых лекарств выше во внеклеточном, а других — во внутриклеточном пространстве. Теоретически любое лекарство можно отнести к одной из этих групп, что, как мы увидим далее, является исключительно важным при определении дозировки. К сожалению, отсутствие точных данных в настоящее время не позволяет провести такое разделение лекарств. Этот вопрос ожидает решения в будущем.

Определение специфичности в отношении определенного органа, т. е. кумуляция лекарств в различных органах, также является нелегкой задачей, хотя в этом направлении в будущем можно ожидать получения новой информации за счет исследований при помощи изотопов. В настоящее время такая информация о людях, и особенно о младенцах и детях, отсутствует в связи со значительными опасностями, связанными с этими опытами.

Распределение лекарств в тканях и органах зародыша практически неизвестно. Недавно при помощи автордиографии исследовано распределение лекарств в зародыше мыши, получены обнадеживающие результаты (Jensen и Hansson, 1965; Airaksinen и Heikkila, 1967). Несмотря на существование данных о накоплении лекарств преимущественно в печени, наши знания о печени зародыша связаны главным образом с ферментами, а не с распределением лекарств.

Распределение лекарств у новорожденных и младенцев отличается от распределения у взрослых главным образом вследствие незрелости и сильно повышенной проницаемости мембран, особенно гемато-энцефалического барьера и барьера между кровью и спинномозговой жидкостью, на первых неделях жизни (Nyhan, 1961; Done 1964; Kaufmann, 1965; Yaffe и Back, 1966; Ankermann 1967; Brenndorff, 1968; Weingärtner и сотр., 1968; Weingärtner, 1969). Проницаемость гемато-энцефалического барьера и барьера между кровью и спинномозговой жидкостью (Dobbing, 1961; Rall, 1967) играет чрезвычайно важную роль с патомеханической и этиологической точек зрения при применении лекарственной терапии физиологической желтухи. Кроме повышенной проницаемости ограничивающих мембран, на распределение лекарств у новорожденных и детей оказывает большое влияние и объем внеклеточного пространства (около 40% веса тела в сравнении с 20% у взрослых). Специфические пропорции частей тела и соотношения между органами также являются важными факторами (например, преобладание у младенцев тканей с высоким содержанием липидов и пр.).

Сродство и кумуляция лекарств в разных органах определяются осмосом, диффузией и разностью электрических потенциалов и в грудном и детском возрасте (Szamosi, 1967). Как в случае взрослого, так и в случае развивающегося организма человека мало известно о факторах, влияющих на сродство лекарств к определенным органам (Gillette, 1967). Отсутствуют и данные о генетических различиях распределения и сродства лекарств к определенным органам. В настоящее время нет данных о существовании генетически определенных индивидуальных различий в распределении и органном сродстве лекарств, которые были бы ответственны за широкие вариации реакции на лекарства.

После всасывания и переноса активное (свободное) лекарство, не связанное с белком, оказывает фармакологическое действие на соответствующий рецептор в своей исходной форме или в форме метаболита. Исследования непосредственного воздействия лекарств на рецепторы на молекулярном уровне начались лишь недавно (Ehgenpreis и сотр., 1969). Новые аспекты, связанные с органотропностью, такие, как сродство к рецептору, связывание с рецептором и вытеснение с рецептора, являются в настоящее время основной целью молекулярно-фармакологических исследований. Важной проблемой молекулярной

фармакологии является и изменение чувствительности рецепторов с возрастом (Burmeister, 1967; Weingärtner, 1969).

Недавно были проведены исследования рецепторов некоторых тканей зародыша, которые рекомендуется использовать и в качестве общей модели (Boréus, 1969). Особенно интересны исследования различий чувствительности рецепторов матери и зародыша (Yaffe, 1966; Gillette, 1967).

Вопрос о существовании генетического контроля прямого органотропного действия следует решать в будущем на основании более полных знаний с генетических аспектов этих чрезвычайно сложных биохимических, электрофизиологических и патофармакологических проблем.

Последним этапом как для лекарств, так и для всех чужеродных веществ является *выделение* из организма. После освобождения из связи с белком-переносчиком большинство водорастворимых лекарств выделяется с мочой (Dubach, 1964; Portwich, 1964; *Lancet*, 1966; Kessler, 1967; Martin, 1967; Mudge, 1967; Weiner, 1967; Williams, 1967; Gardier и Bohrer, 1968; Mellett, 1969; Krauer, 1970; Gladtko, 1971). Лишь немногие лекарства выводятся другим путем (с пищеварительными соками, потом, молоком кормящей матери и пр.) (Knowles, 1965; Stowe и Plaa, 1968).

В табл. 3 показана связь между выделением лекарств и предшествующими фармакодинамическими процессами.

У недоношенных детей и новорожденных функция почек ограничена в течение нескольких недель после рождения, что проявляется, кроме прочего, и в замедлении выделения лекарств. Причиной этого является гистологическая и функциональная незрелость нефрона. На первых неделях жизни клиренс (очищение) эндогенных и экзогенных веществ составляет от 20 до 50% клиренса взрослых (Senft, 1960; Nyhan, 1961; Done, 1964; Yaffe, 1966; Yaffe и Back, 1966a; Gädeke, 1968; Rohwedder, 1968; Edelmann, 1969). Для некоторых веществ понижение клиренса может затянуться на несколько месяцев (Linneweh, 1965a; Szamosi, 1968). Тесной связи между понижением клиренса и весом новорожденного не существует (Yaffe, 1966).

Нормальное выделение лекарств из организма возможно только тогда, когда связь лекарства со связывающим его белком разрушается и лекарство существует в водорастворимой форме. Некоторые лекарства водорастворимы уже в период всасывания (например, антибиотики); такие лекарства выделяются без изменения. Большинство лекарств, однако, в своей исходной форме растворимы в липидах и должны быть превращены в водорастворимую форму перед выделением. Это превращение мы будем называть метаболизмом лекарств. Метаболизм лекарств пропорционален их уровню в крови: при высоком уровне лекарства необходима большая активность ферментов, метаболизирующих его, чем при низком уровне лекарства.

Превращение лекарства в удобную для выведения форму является важным, но не единственным результатом метаболизма. Продукты метаболизма некоторых лекарств, поляризованные метаболиты, могут обладать такой же терапевтической эффективностью, как и исходное лекарство (например, аминазин, кодеин, эфедрин); более того, именно метаболит может оказывать тера-

ТАБЛИЦА 3

Время полураспада веществ, выделяемых через почки
(по Butler, 1958)

Лекарство	Объем распределения* (л)	Очищение (мл/мин)	Время полураспада
А	50	1	24 дня
Б	50	125	280 мин
В	50	700	50 мин
Г	15	700	15 мин
Д	70 000	1	93 года
Е	70 000	700	49 дней

* Вычислено по концентрации несвязанного лекарства в плазме.

Лекарство А распределяется во всем объеме жидкости тела, и его реабсорбция почками осуществляется в том же отношении, как и вода. Это приблизительно действительно для этанола.

Лекарство Б распределяется во всем объеме жидкости тела. Оно выводится из крови при помощи фильтрации и не подвергается реабсорбции почечными канальцами. При реабсорбции лекарства в меньшей пропорции, чем вода, значения времени полураспада будут между А и Б.

Лекарство В распределяется во всем объеме жидкости тела и выделяется почечными канальцами с максимальной скоростью.

Лекарство Г выделяется по тому же механизму, но распределяется только во внеклеточном объеме воды.

Лекарство Д связывается в значительной мере с белками плазмы и тканей, причем наблюдается низкая концентрация несвязанного лекарства в плазме и очень большой «кажущийся» объем распределения. Это наблюдается для акрихина.

Свойства лекарства Е похожи на свойства лекарства Д, но оно выделяется почечными канальцами с максимальной скоростью. Фактический период распада акрихина — 7 дней. Метаболическое расщепление приводит к уменьшению наблюдаемого времени полураспада в сравнении с вычисленными значениями, указанными в таблице.

пептическое воздействие (например, стрептоцид). Существуют лекарства, метаболиты которых токсичны (Kurz, 1964; Uehleke, 1965; Gillette, 1966; Conney, 1969). Таким образом, неправильно называть этот процесс детоксикацией.

Выражения трансформация и биотрансформация, употребляемые главным образом в немецкой литературе, но встречающиеся иногда и в английской и американской литературе для обозначения метаболизма лекарств, также являются неточными, так как они не указывают на крайний продукт процесса (метаболит).

Yaffe и Back (1966a) перечисляют следующие общие свойства лекарственных метаболитов: пониженная растворимость в липидах, полярность, повышенная ионизация, уменьшение тенденции к кумуляции, способности к связыванию с белками плазмы и к проникновению в клеточные мембраны.

Молекулярные превращения лекарств, т. е. метаболизм лекарств, катализируются ферментами или группами ферментов. В соответствии с законами информационной генетики генетическая программа осуществляется в мета-

болизме особи посредством функции ферментов, вследствие чего предполагается, что причиной различий реакции на лекарства является существование генетически определенных разновидностей ферментов, метаболизирующих эти лекарства.

Метаболизм лекарств

Ферменты, метаболизирующие лекарства

Ферменты, принимающие участие в метаболизме лекарств, являются специфическими белками, биокатализаторами, которые при определенных оптимальных условиях (рН, температура, присутствие коферментов и т. д.) способствуют молекулярным превращениям лекарств, причем между их активными центрами и субстратом, т. е. лекарством, образуется химическая связь.

Параметры, характеризующие ферменты, метаболизирующие лекарства, как и остальные ферменты, являются, с одной стороны, структурными (первичная, вторичная, третичная и четвертичная структуры), а с другой — функциональными (специфичность в отношении субстрата, специфичность действия, стереохимическая специфичность, поведение в присутствии блокирующих и активирующих веществ, термодинамические, кинетические и биологические параметры). Генетическая определенность фермента является одним из его биологических параметров (Hess, 1966).

Ферменты, обнаруживаемые у данного вида в определенном органе (органа специфичность), исполняющие одни и те же функции, но обладающие различной молекулярной структурой (аминокислотная последовательность, молекулярный вес, термостойкость и пр.), называются *изоферментами* (Barton и сопр., 1965; Richterich, 1965; Sereni и Principi, 1965; Backmann, 1966; Richterich и Weismann, 1966; Englhardt, 1968; Markert, 1968; Markert и Schmidt, 1968; Schröter, 1968; Nerenberg, 1969; Südi, 1969; Schmidt и Schmidt, 1970). В настоящее время число ферментов, для которых обнаружены изоферменты, превышает 50 (лактатдегидрогеназа, дегидрогеназы, алдолаза, трансминаза, кислая и щелочная фосфатаза, моноаминоксидаза печени [MAO], аланинаспартатамино-трансфераза, креатинфосфокиназа, карбоангидраза, амилаза, пируваткиназа и пр.). Изоферменты можно разделить при помощи гель-электрофореза, физико-химических, кинетических и гистохимических методов (Bagon, 1965; Zinkham и сопр., 1966; Markert, 1968). Спектр изоферментов служит надежной характеристикой органов; это используют в клинической, в том числе и педиатрической диагностике при обнаружении и локализации болезней (Nitowsky, 1966; Zinkham и сопр., 1966; Schröter, 1968; Tangheroni и Cao, 1968; Gruber, 1969; Schmidt и Schmidt, 1970). В настоящее время еще мало данных о формировании (Karlsson, 1968; Marker и Whitt, 1968) и генетическом контроле (Vesell, 1965; Harris, 1969) изоферментов у человека.

Некоторые авторы (Nitowsky, 1966; Zinkham и сопр., 1966; Kirkman и Hanna, 1968; Harris, 1969a; De Oca, 1969; Hori, 1969) считают разновидности ферментов глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, ацетилтрансферазы, холинэстеразы сыворот-

ки (Harris, 1968) и каталазы (Nitowsky, 1966) изоферментами, что соответствует приведенному выше определению, но в фармакогенетике предпочтительно используется название «разновидность фермента».

В большинстве случаев ферментативное преобразование лекарств осуществляется в результате последовательности ферментативных реакций: продукт одной реакции служит субстратом для следующей и т. д., до получения конечного метаболита. Отдельные реакции связаны как с реакциями данной последовательности, так и с другими цепными реакциями. Таким образом, несколько ферментов могут участвовать в метаболизме одного лекарства, и наоборот: один фермент может катализировать метаболизм нескольких лекарств. Ферменты, метаболизирующие лекарства, не обладают выраженной субстратной специфичностью: эти ферменты могут не только метаболизировать несколько лекарств, но большинство из них может участвовать и в других метаболитных процессах, кроме метаболизма лекарств (Yaffe и Back, 1966a; Murányi, 1968; Polonovski и Etlenne, 1969).

Название «ферменты, метаболизирующие лекарства» применяют ко всем ферментам, влияющим на метаболизм лекарств, независимо от того, распространяется ли их специфичность только на молекулы лекарств (например, псевдохолинэстераза, атропинэстераза, ГИНК-ацетилаза) или и на другие субстраты (например, глюкуроновая трансфераза). Ферменты, принимающие участие исключительно в метаболизме лекарств, являются запасными ферментами в покое организме и активируются лишь при необходимости.

Название «ферменты, метаболизирующие лекарства», следует применять и к ферментам, субстратом которых не являются молекулы лекарств или их метаболиты, но которые катализируют процессы, тесно связанные с метаболизмом лекарств (например, редуктаза метгемоглобина, Г6ФД и редуктаза глутатиона в эритроцитах). Недостаточность этих ферментов проявляется при применении определенных лекарств. Таким образом, ферменты, связанные лишь косвенно с метаболизмом лекарств, также следует считать ферментами, метаболизирующими лекарства, как с практической, так и с дидактической точки зрения.

Ферменты, участвующие в метаболизме лекарств, являются группой белков, обладающих специальной функцией в организме (рис. 3).

Белковый синтез ферментов, метаболизирующих лекарства, как и в общем синтезе белков, контролируется генетически.

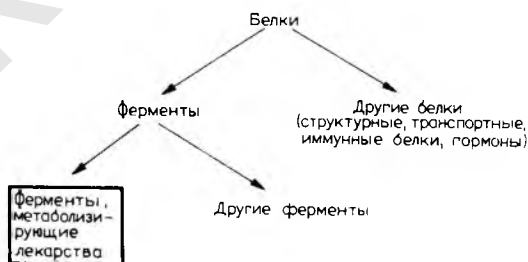


Рис. 3. Белки организма человека

При синтезе ферментов, метаболизирующих лекарства, соблюдаются общие закономерности синтеза белков (Jacob и Monod, 1961; Watson, 1965; Wiseman, 1965; Prader, 1966; Dán, 1967; Warner и Soeiro, 1967; Drews, 1968; Enghardt, 1968; Holldorf и сопр., 1968; Schröter, 1968; Straub, 1968; Dénes, 1969; Nomura, 1969; Glauser, 1970). Следует, однако, подчеркнуть, что эти результаты получены в основном при исследовании бактерий и вирусов и, реже, в экспериментах на животных, и, следовательно, при их перенесении на человека следует проявлять осторожность (Schreier и Pogath, 1965).

В соответствии с принятыми в настоящее время взглядами, генетическая информация, необходимая для синтеза белка (гетероредупликация и авторедупликация), закодирована при помощи дезоксирибонуклеиновой кислоты в хромосомах ядра клетки. Большая часть кодов находится в неактивном состоянии, и только небольшая часть их — в активном, в соответствии с конкретными условиями. Последовательность пуриновых (аденин или гуанин) и пиримидиновых (тимин или цитозин) оснований в линейной молекуле ДНК, образующей двойную спираль, определяет аминокислотную последовательность и стерическую структуру синтезируемых белков. Информация, необходимая для синтеза белка, содержится в одной из цепей ДНК, а комплементарная цепь служит для авторедупликации. Первым этапом синтеза белков является образование молекулы рибонуклеиновой кислоты (мессенджер-РНК = мРНК), последовательность оснований которой комплементарна цепи, кодирующей ДНК. Этот процесс называется *транскрипцией*. Транскрипция является, в сущности, «копированием триплетов» с кодирующей цепи на мРНК, так как каждая группа трех последовательных нуклеотидов (триплетов) кодирующей цепи определяет положение одного аминокислотного остатка. мРНК переносит скопированную информацию на поверхность рибосомы (полисомы) в цитоплазме, где растворимая или транспортная РНК (тРНК) осуществляет синтез белка (трансляция) путем выбора соответствующей коду молекулы из 20 активированных аминокислот, при этом используются митохондриальный или другие (АТФ) источники энергии. Таким образом, аминокислотная последовательность синтезированной полипептидной цепи соответствует коду, находящемуся в ядре.

Значительная часть ферментов, метаболизирующих лекарства, синтезируется в микросомах клеток печени (Gillette, 1966; Bartók, 1970; Ackermann, 1971; Remmer, 1971; Solymoss, 1971). Позже мы вернемся к этому вопросу.

Модели на бактериях и вирусах помогли выяснить некоторые стороны генетического контроля белкового синтеза ферментов.

В соответствии с существующими теориями первичная структура ферментов определяется специфически на уровне транскрипции т. н. структурными генами. Другие части молекулы ДНК — операторные гены — регулируют активность структурных генов, в то время как регуляторные гены определяют функцию операторных генов. Структурные и операторные гены следуют непосредственно друг за другом и составляют функциональную единицу — оперон. Регуляторный ген располагается на известном расстоянии от оперона и управляет синтезом вещества-репрессора, который блокирует функцию оперона. Вещества-индукторы могут вызывать де-репрессию, тем самым при

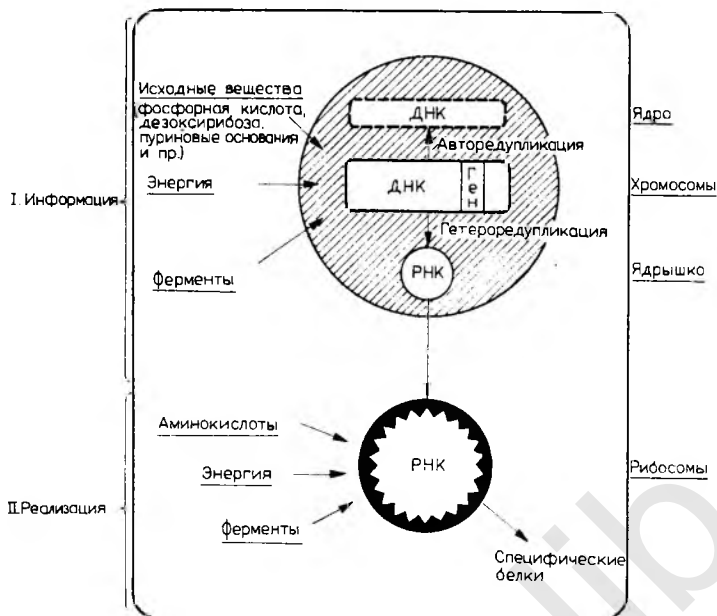


Рис. 4. Синтез белков (ферментов)

необходимости активируя систему (когда происходит накопление веществ, подвергающихся метаболизму). Некоторые лекарства или лекарственные метаболиты являются индукторами (Ankermann, 1967). Механизм репрессии-индукции является частью контрольной системы обратной связи, обеспечивающей регуляцию синтеза фермента.

В то время как структурные гены определяют структуру ферментов, операторные и регуляторные гены определяют скорость и время начала процесса. Проявление в данном фенотипе способности к синтезу фермента, определяемой структурными генами, зависит от специфических факторов среды, рациона и т. д., действие которых передается через регуляторные гены (рис. 4 и 5).

Следовательно, вся информация о совокупности ферментов особи закодирована в ДНК зародышевой клетки. Синтез ферментов, метаболизирующих лекарства, контролируется ДНК, обеспечивающей необходимую последовательность аминокислот в процессе синтеза, при наличии ненарушенного снабжения энергией.

Первый вопрос, возникающий в связи с ферментами, метаболизирующими лекарства: когда и как копируется «фармакогенетический код», другими словами, когда и как образуются ферменты, метаболизирующие лекарства. До настоящего времени этой интересной области фармакогенетики не уделяли должного внимания.

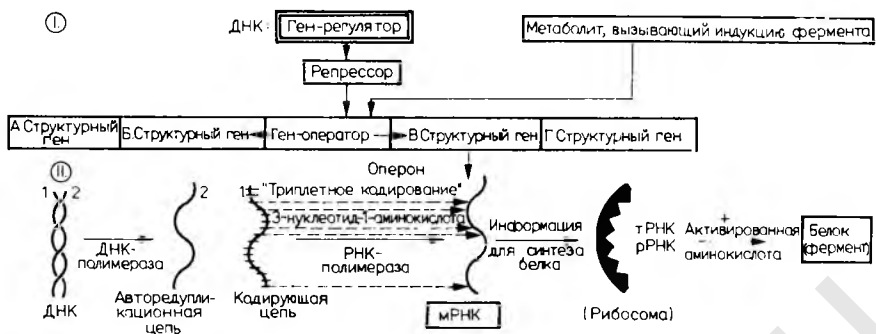


Рис. 5. Регуляция синтеза белков (ферментов)

Образование ферментов, метаболизирующих лекарства, можно рассматривать как с точки зрения специфических характеристик отдельных видов, так и с точки зрения индивидуальных характеристик.

Все живые организмы обладают характерной для соответствующего вида совокупностью ферментов, метаболизирующих лекарства. Существуют данные о видовых различиях ферментов, метаболизирующих лекарства, и об особенностях их образования (Brodie и Maickel, 1962; Remmer, 1966; Klinger, 1967; Englhardt, 1968). Эти различия в настоящее время уже не считаются зоологическим курьезом, а являются объектом тщательных фармакологических и фармакогенетических исследований, являющихся основой сравнительной фармакологии (см. гл. IV). У животных, достигших определенных стадий развития и живущих в различных условиях, обнаруживаются различия ферментов, метаболизирующих лекарства. Известно, что рыбы обладают способностью выделять растворяющиеся в липидах лекарства через жабры, при помощи пассивной диффузии, и вследствие этого не нуждаются в ферментах, метаболизирующих лекарства. Рыбы не обладают способностью ни к окислению, ни к сопряжению лекарств (Brodie и Maickel, 1962, цит. Kurz, 1964; Klinger, 1967), хотя при помощи современных методов (эксперименты на микросомах печени) недавно было установлено, что при определенных условиях (например, *in vitro*) у рыб и позвоночных, живущих в воде, может осуществляться окисление, восстановление и сопряжение лекарств (Adamson и сопр., 1965; Adamson, 1967; Dewaide, 1969). Земноводные обладают способностью к окислению, но не к сопряжению лекарств, в то время как виды, живущие на суше, в том числе и ракообразные, обладают ферментами, осуществляющими обе функции (Brodie и Maickel, 1962; рис. 6).

Следует отметить, что обнаружено сходство ферментативного метаболизма лекарств у насекомых и млекопитающих (Casida, 1969), а также сходство окисления лекарств в микросомах печени птиц и млекопитающих (Strittmatter и Umberger, 1969).

Неизвестно, насколько окружающая среда (вода, почва, воздух, климат) на протяжении миллионов лет повлияла на формирование характеристических

для каждого вида совокупностей ферментов, метаболизирующих лекарства (Klinger, 1967; Stormann, 1967).

Важной задачей сравнительной фармакогенетики в будущем является систематическое изучение образования и специфических функций постоянных, генетически определенных совокупностей ферментов, метаболизирующих лекарства, у разных видов. В этом направлении предстоит решить ряд проблем (экспериментальные фармакологические аспекты этого вопроса будут обсуждаться в гл. IV).

Хотя формирование ферментов, метаболизирующих лекарства, характерных для разных видов, не имеет первостепенного значения для экспериментальной медицины, индивидуальное развитие этих ферментов, несмотря на то, что заключения приходится делать на основании экспериментов на животных, очень важно с точки зрения медицины человека (особенно педиатрии, изучения периода новорожденности). Этот новый подход заслуживает более подробного рассмотрения.

Развитие ферментов, метаболизирующих лекарства, у особи проходит через две основных стадии: 1) пренатальное развитие (у зародыша) и 2) постнатальное созревание (в организме новорожденного): «биохимическая адаптация».

Для внутриутробного развития характерна последовательность ферментативных реакций, приводящих к образованию органов и функциональной дифференциации (Whipple, 1966; *рис. 7*). Этот процесс идет по определенной программе от тотипотентной оплодотворенной яйцеклетки до зрелого новорожденного, дифференцированной особи; в ходе этой программы генетически определенные функции ферментов следуют одна за другой и подвергаются репрессии на соответствующих этапах. Структурные ферменты зародыша, принимающие участие в образовании органов, играют роль в первую очередь при определении телосложения, т. е. при автономной дифференциации, в отличие от постнатальных, т. н. адаптивных ферментов (Lippeweh, 1965b). В то же время в развивающихся органах происходит не только морфологическая, но и ферментативная дифференциация (Englhardt, 1968; Schmidt и Schmidt, 1970).

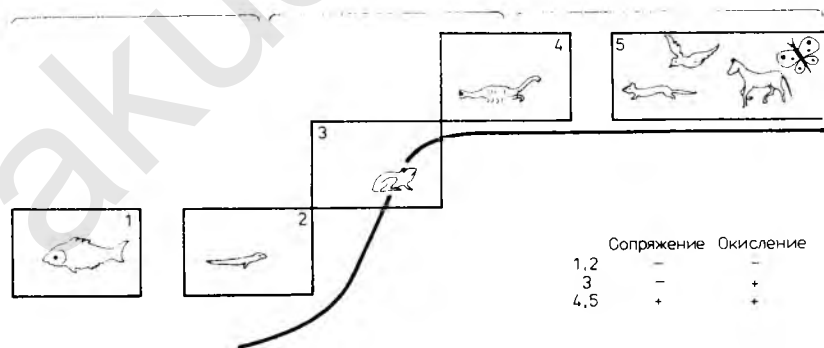


Рис. 6. Способность некоторых видов животных к метаболизированию лекарств (по Kurz, 1964)

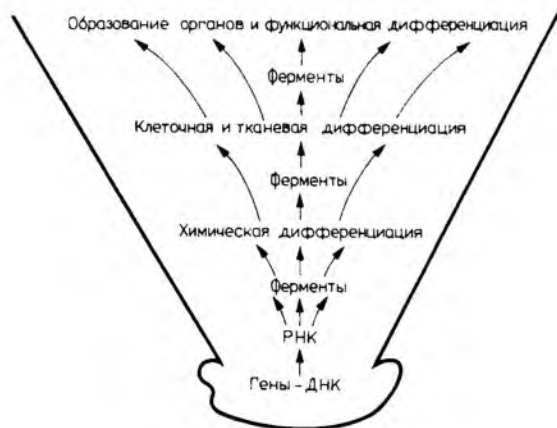


Рис. 7. Дифференциация функций ферментов зародыша (по Wilson, 1959)

Появление у зародыша клеточных органелл, и в первую очередь источников энергии — митохондрий, создает возможность для полной биохимической дифференциации (Haug и Kluge, 1966). Под влиянием веществ-индукторов: питательных веществ, гормонов, вероятно, и лекарств, принимаемых матерью (Fouts и Hart, 1965; Weinberg и сотр., 1966; Parke и Williams, 1969) в печени новорожденного начинается медленный синтез ферментов, необходимых для независимого осуществления метаболитных процессов (Dawkins, 1959; Schreier и Porath, 1965; Englhardt, 1968; Rähä, 1969; Schröter, 1971). Предполагается, что облучение беременного животного рентгеновскими лучами может вызвать нарушение гормонального контроля совокупности ферментов зародыша, ингибируя синтез ферментов (Nair и сотр., 1968). Вес печени составляет 6% веса тела зародыша, и в клетках этого органа, как показали исследования на крысах и кроликах, плацентация которых похожа на образование плаценты у человека, происходит активный синтез белков (Burns и сотр., 1963; Schreier и Porath, 1965). Известно, однако, что несмотря на относительно большие размеры печени зародыша, ткань этого органа остается незрелой в течение значительного периода времени как гистологически, так и функционально; объем гладкого эндоплазматического ретикулума незначителен, и в цитоплазме число рибосом понижено (Peters и сотр., 1963; Dallner и сотр., 1965; Fouts, 1965; Sereni и Principi, 1968). Функциональное созревание и появление ферментов, метаболизирующих лекарства, происходит параллельно с гистологическим созреванием до момента рождения (Sereni и Principi, 1968; Long и Marks, 1970). У зародыша отсутствует независимая активная совокупность ферментов, метаболизирующих лекарства, и, как и для других ферментов зародыша, для этой совокупности характерны пониженная функциональная способность и ограниченная активность (Gillette, 1967; Dixon и Willson, 1968; Sereni и Principi, 1968; Parke и Williams, 1969; Pomp и сотр., 1969; Long и Marks, 1970). У зародыша динамика действия лекарств определяется в первую очередь диффузией через

плаценту (Gillette, 1967), и хотя в зародыше синтезируется по крайней мере часть необходимого для транспорта альбумина (Yaffe, 1966), независимый метаболизм лекарств отсутствует. Метаболизирующие лекарства ферменты материнского организма помогают преодолеть трудности, возникающие вследствие незрелости ферментов зародыша, однако и в печени матери уровень цитохрома Р-450, необходимого для метаболизма лекарств, понижен. Кроме того, метаболизм лекарств ингибируется в известной степени высоким уровнем прогестерона в крови матери. С другой стороны, недавно было показано, что ткань плаценты обладает способностью к обезвреживанию ядов (Parke и Williams, 1969). Эти факторы играют защитную роль в отношении зародыша.

В гомогенате печени зародышей кроликов и морских свинок *in vitro* отсутствует ряд окислительных (N-дезалкилирование, O-дезалкилирование, гидрокселирование боковых цепей, O- и N-деметилирование и т. д.) и восстановительных процессов метаболизма лекарств (Fouts и Adamson, 1959; Jondorf и сотр., 1959; Fouts и Hart, 1965; Yaffe, 1966; Dixon и Willson, 1968; Pomp и сотр., 1969; Long и Marks, 1970). Добавление необходимых кофакторов (НАДФ·Н) не приводит к появлению нормального метаболизма лекарств. В зародыше человека установлена недостаточность сопряжения с глюкуроновой кислотой и глицином (Brown и сотр., 1958; Lathe и Walker, 1958; Dutton, 1959; Vest, 1964; Neubaug и Hollmann, 1966; Yaffe, 1966a; Di Foro и сотр., 1968; Schmidt и Schmidt, 1970). Хотя Pinto и Bartley (1969) обнаружили активность редуктазы глутатиона в печени зародышей крыс, известно, что она сильно зависит от рациона. Эксперименты на животных и наблюдения на людях показали, что в печени зародыша может осуществляться гидролиз зоксазоламина (Dixon и Willson, 1968) и сульфатное сопряжение стероидов (Pulkkinen, 1966). Активность Г6ФД обнаружена в эритроцитах зародыша (Vetrella и сотр. 1970) и в культуре клеток амниона, полученных при трансабдоминальном его проколе (Nadler, 1969), хотя в процессе беременности она уменьшается (Sereni и Principi, 1965). Vetrella и сотр. (1970) обнаружили, что после 20-й недели беременности в эритроцитах зародыша человека обнаруживается значительная активность редуктазы глутатиона.

Фермент, осуществляющий сопряжение с глюкуроновой кислотой (глюкуроновая трансфераза), Г6ФД и редуктаза глутатиона влияют на метаболизм ряда лекарств в постнатальный период, поэтому изучение созревания этих ферментов у зародыша исключительно важно.

Очевидно, нельзя говорить о полном отсутствии у новорожденных ферментов, метаболизирующих лекарства. Т. н. индукторы ферментов (например, барбитураты, бензругене), стимулирующие синтез ферментов, метаболизирующих лекарства, активируют ферменты, метаболизирующие лекарства, у зародыша лишь в конце беременности. Это действие индукции в пренатальный период следует исследовать подробнее вследствие ограниченности существующих данных и трудностей при их сравнении (Weinberg и сотр., 1966; Yaffe, 1966a; Yaffe и Back, 1966a; Pomp и сотр., 1969; Rane и Ackermann, 1971; Schröter, 1971; Vetrella и Barthelmai, 1971a, b).

Предполагается, что отсутствие активности ферментов, метаболизирующих лекарства, у зародыша объясняется действием некоторого ингибитора, подавляющего белковый синтез ферментов (блокировка регуляторных генов?). Сыворотка крови матери также вызывает блокировку ферментов (Linneweh, 1965b; Feuer и Liscio, 1969). В экспериментах на животных сделаны попытки обнаружить вещество, вызывающее блокировку ферментов, среди стероидов, выделяемых гонадами матери, которые, проникая через плаценту, оказывают на зародыш действие «естественного ингибитора». Выделение этих веществ прекращается после родов. Следовательно, медленное созревание ферментов, метаболизирующих лекарства, является физиологическим процессом снятия репрессии (Schreier и Porath, 1965; Klinger и Ankermann, 1966; Yaffe, 1966a; Klinger, 1968; Pomr и сотр., 1969). Причиной медленного созревания ферментов может быть гистологическая и функциональная незрелость органелл, поставляющих энергию (митохондрии и т. д.), необходимую для синтеза белка, и ограниченная возможность клеток обеспечить необходимую концентрацию аминокислот (Schreier и Porath, 1965).

Состояние покоя совокупности ферментов, метаболизирующих лекарства, у зародыша нельзя объяснить единственно отсутствием коферментов (Fouts и Adamson, 1959; Pomr и сотр., 1969). Решение этого вопроса ожидается в будущем в результате быстрого развития эмбриональной фармакологии (Logke, 1971; Saling и Hüter, 1971; Ullberg, 1971).

Переход от внутриутробной жизни к внеутробной, т. е. рождение, вызывает важные перемены и в ферментах, метаболизирующих лекарства. Синтез белка, скорость которого у новорожденных выше, чем у взрослых, переключается с синтеза структурных ферментов на синтез адаптивных ферментов. Это осуществляется, с одной стороны, активацией уже существующих ферментов с недостаточной активностью и, с другой стороны — синтезом ферментов *de novo*. Развитие совокупности ферментов, метаболизирующих лекарства, в неонатальный период является частью адаптации новорожденного (Schröter, 1971). В настоящее время неонатальной адаптацией в педиатрии называют совокупность быстрых функциональных изменений, которые происходят непосредственно после рождения под действием внешних факторов (в известной степени независимо от периода беременности) и целью которых является адаптация к внеутробной жизни (Linneweh, 1965b; Kerpel-Fronius, 1966; Sárkány, 1966; Voda, 1969). Эти изменения защищают организм от опасностей, возникающих в результате изменения условий окружающей среды (гипоксия, гипогликемия, ацидоз, перемещение между жидкостями, разделенными биологическими мембранами, понижение внешней температуры, иммунологическая незрелость). Пути, используемые организмом новорожденного для преодоления этих многочисленных трудностей, также многочисленны, но в конечном итоге все механизмы адаптации проявляются через метаболитные процессы, через цепь ферментативных реакций (Wiesener, 1964; Linneweh, 1965a, b; Rind и Gladtkе, 1965; Sereni и Principi, 1965; Willner, 1965; Haug и Kluge, 1966; Kerpel-Fronius, 1966; Whipple, 1966; Cordone и Gemme, 1967; Dieckhoff, 1968; Schröter, 1968; Windorfer, 1971). Kerpel-Fronius назвал адаптацию «биохимическим соз-

реванием». Переход от двойственного (материнского + зародышевого) метаболизма лекарств в утробной жизни к независимому метаболизму лекарств также является частью биохимического созревания. Следовательно, развитие совокупности ферментов, метаболизирующих лекарства, у новорожденных следует считать важным этапом в процессе адаптации (Haug и Kluge, 1966; Yaffe, 1966a; Ankermann, 1967; Szórády, 1967; Murányi, 1968).

Период развития совокупности ферментов, метаболизирующих лекарства, у новорожденных отличается от времени развития других белков и ферментов, обладающих иными функциями (Josephson, 1967; Stave, 1967).

Большая часть неактивных ферментов, метаболизирующих лекарства, у новорожденных содержится в микросомальной фракции эндоплазматического ретикула печени. Эндоплазматический ретикулум, состоящий из шероховатой и богатой ферментами, метаболизирующими лекарства, гладкой сети, плохо развит к моменту рождения. В неонатальный период его масса увеличивается, индукторы активируются, в результате чего снимается репрессия с ферментов. Этот процесс происходит постепенно, и если синтез ферментов, метаболизирующих лекарства, не подавляется каким-нибудь патологическим фактором, совокупность ферментов, характеризующаяся недостаточностью в момент рождения, спустя известное время становится полноценной. Из экспериментов на животных следует, что гормоны (преимущественно мужские половые гормоны) являются эндогенными индукторами (Dieckhoff, 1968), в то время как лекарства — экзогенными индукторами (Ankermann, 1967).

Множество работ посвящено временной недостаточности метаболизма лекарств у *новорожденных* (Nyhan, 1961; Vest, 1964; Done, 1964, 1966; Sereni и Principi, 1965; Uehleke, 1965; Yeary и сопр., 1966; Ankermann, 1967; Gillette, 1967; Heinrich и Klinger, 1967; Murányi, 1968; Parke, 1968; Conney, 1969; Parke и Williams, 1969; Remmer, 1971; Windorfer, 1971). Эти обзоры, однако, трудно оценить, так как в них одновременно приводятся результаты экспериментов на животных, наблюдений на людях и экспериментов *in vitro*. Ни в одной из этих работ не рассматривается совокупность ферментов, метаболизирующих лекарства, скорее анализируется действие отдельных лекарств. Из этих данных трудно, а иногда и невозможно, сделать заключения о функции одного фермента или ферментативной системы. Из этих исследований вытекает, что в общем у новорожденных (животных и людей) наблюдается недостаточность функции совокупности ферментов, метаболизирующих лекарства. Продолжительность временной неонатальной недостаточности ферментов зависит в первую очередь от вида, но влияние оказывает и возраст особи и применяемое лекарство. Обычно это продолжается до установления нормального активатор-ингибиторного контроля фермента или ферментов, участвующих в метаболизме данного лекарства (Murányi, 1968). Этот процесс у недоношенных детей протекает исключительно медленно.

Преходящая недостаточность ферментов наблюдается не только в печени, где обнаруживается гистологическая незрелость эндоплазматического ретикула гепатоцитов, синтезирующего и кумулирующего ферменты, метаболизирующие лекарства (Nyhan, 1961; Done, 1964), но и во всех остальных органах.

Willner (1965) указывает на недостаточность 32 ферментов у новорожденных, из которых 5 обнаруживается в центральной нервной системе, 16 — в печени, 5 — в желудочно-кишечном тракте, 5 — в почках и один в эритроцитах. Три из этих 32 ферментов принимают участие в метаболизме лекарств.

Активность УДФГК-глюкуроновой трансферазы в печени новорожденных сильно понижена (Brown и Zuelzer, 1958; Vest, 1959, 1964, 1965; Weiss и сопр., 1960; Vest и Rossier, 1963; Yaffe и Back, 1966a; Dohrmann, 1967; Vest и Girard, 1969): она составляет только одну сотую активности у взрослых (Weingartner, 1969). Активность достигает нормального уровня на 2—3-м месяце жизни (Vest, 1959; Bohrmann, 1967; Di Foro, 1968). Наибольшую опасность представляет отсутствие связывания билирубина с глюкуроновой кислотой, вызывающее желтуху и тяжелые общие мозговые явления; другой опасностью является недостаточное сопряжение левомицетина (chloramphenicol), особенно, если метаболизм этих двух веществ осуществляется в организме новорожденного или недоношенного ребенка одновременно (см. также гл. III и IV) (рис. 8).

«Созревание» фермента УДФГК-глюкуроновой трансферазы было исследовано у новорожденных животных (Vest, 1964; Yaffe и сопр., 1968; Bakken, 1969; рис. 9).

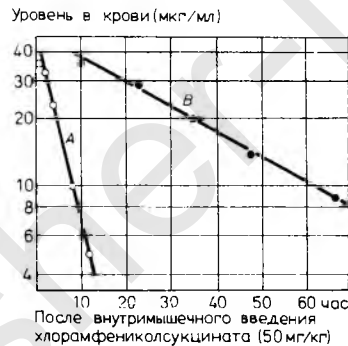


Рис. 8. Недостаточность метаболизма левомицетина у новорожденных. А. дети 4—5 лет; Б. новорожденные (1—2 дня) (по Weiss и сопр., 1960)

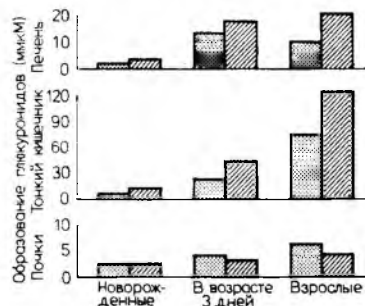


Рис. 9. Созревание глюкуроновой трансферазы у морских свинок (по Schachter и сопр., 1959)

У новорожденных наблюдается и недостаточность ацетилтрансферазы печени, осуществляющей ацетилирование определенных лекарств (ГИНК, сульфаниламиды) (*Brit. med. J.*, 1961; Vest и Rossier, 1963; Vest и Girard, 1969; Weingärtner, 1969). Несмотря на отсутствие исследований в этом направлении, вопрос о даче ГИНК новорожденным следует пересмотреть ввиду существующего риска.

В период новорожденности сопряжение с глицином также понижено (Vest и Rossier, 1963; Done, 1966), но предполагается, что это не имеет фармакологического и фармакогенетического значения.

У новорожденных обнаруживается недостаточность ферментативной системы печени, принимающей участие при окислении определенных лекарств (ацетанилид, pethidine, промазин, бутамид, барбитураты) (Jondorf и сопр., 1958; Fouts и Adamson, 1959; Vest, 1959; Nyhan, 1961; Hart и сопр., 1962; Done, 1964; Kato и сопр., 1964; Nitowsky и сопр., 1966; Gillette, 1967a). Ферменты, участвующие в окислении, созревают быстрее, в течение нескольких дней. Weingärtner (1969) высказал предположение, что повышенная чувствительность новорожденных к наркотикам связана с недостаточностью окисления лекарств.

Окислительно-восстановительная система ферментов, метаболизирующих лекарства, появляется у новорожденных после первой недели, а ее активность достигает уровня взрослого организма на восьмой неделе (Gillette, 1967a). У животных также наблюдается недостаточность на протяжении нескольких недель (Hart и сопр., 1962; Uehleke, 1965; Taylor, 1967; Vessell, 1968; Yaffe и сопр., 1968). В табл. 4 увеличенная продолжительность сна у молодых животных указывает на незрелость гексобарбитурат-оксидазы.

ТАБЛИЦА 4

Продолжительность действия гексобарбитала на кроликов разного возраста (по Fouts и Hart, 1965)

Возраст*	Средняя продолжительность сна** (мин)	Примечания
Моложе 5 дней	Бесконечно	Животные как голландской, так и новозеландской породы погибают от этой дозы барбитурата
7—10 дней	60—90	Это составляет примерно LD ₅₀ дозу для голландских кроликов — продолжительность сна выживших животных 1—2 часа
12—16 дней	30—40	Все животные выживают
21—28 дней	10—20	Животные в возрасте 28 дней могут не заснуть
Взрослые	0	Наблюдается отвисание головы, но обычно у животных почти не проявляются признаки депрессии центральной нервной системы

* Большинство животных принадлежит к голландской или английской породе. Новозеландские кролики более чувствительны к гексобарбиталу, чем голландские кролики.

** Гексобарбитал-натрий вводится внутривенно в дозе 75 мг/кг. За время сна принимается время отсутствия ориентировочного рефлекса. В таблице представлены интервалы значений, полученных при исследовании не менее шести животных.

Хотя в общем эстеразы, принимающие участие в гидролизе, в период новорожденности функционируют удовлетворительно (Yaffe и Back, 1966a), Heinrich и Klinger (1967) наблюдали недостаточность прокаи́нэстеразы в печени крыс, затянувшуюся на 60 дней; у новорожденных детей также обнаруживается пониженная активность псевдохолинэстеразы (Jones и Mc Cance, 1949; Lehmann и сотр. 1957).

Уменьшение активности Г6ФД в эритроцитах и паренхиматозных органах в постнатальный период обнаруживается только у животных (Hunter и Hagy, 1969), но не наблюдается у новорожденных детей (Done, 1964; Bartels, 1967; Barthelmaï, 1968; Schmidt и Sitzmann, 1969; Vetrella и сотр., 1970). То же относится и к редуктазе глутатиона (Bartels, 1967; Pinto и Bartley, 1969; Vetrella, 1970; Butenandt, 1971).

Активность редуктазы метгемоглобина, которая иногда участвует в метаболизме лекарств (Brown, 1966; Ross и Desforges, 1966; Bartos и сотр., 1966; Kröger, 1968; Pantlischko и сотр., 1970), и активность каталазы в эритроцитах (Brown, 1966) — в период новорожденности понижены. Некоторые из ферментов, метаболизирующих лекарства, временно отсутствующих в раннем детском возрасте в результате какой-то генетической ошибки, могут отсутствовать в течение всей жизни. Эти ферменты, могущие быть недостаточными по обоим вышеуказанным причинам, указаны в табл. 5. Что касается ферментов Г6ФД

ТАБЛИЦА 5

Ферменты, метаболизирующие лекарства, недостаточность которых может быть как временной, так и генетически обусловленной

Печень	Эритроциты	Сыворотка
Глюкуроновая трансфераза Ацетилтрансфераза	Редуктаза метгемоглобина Каталаза Г6ФД? Редуктаза глутатиона?	Псевдохолинэстераза

и редуктазы глутатиона, в таблице поставлен вопросительный знак, так как несмотря на то, что активность этих ферментов, исследованная отдельно, в раннем детском возрасте оказалась нормальной (Butenandt, 1971) более короткая продолжительность жизни эритроцитов, их склонность к разрушению и действие в области изменения ответа на лекарства в новорожденных обусловлены рядом связанных между собой ферментов эритроцитов, включая и те, при которых поставлен вопросительный знак (Willner, 1965; Weingärtner, 1969). Число известных нам ферментов, недостаточность которых определяется генетически, вероятно будет увеличиваться с расширением наших знаний о функции, генетическом контроле и дефектах ферментов, метаболизирующих лекарства, у новорожденных.

Подводя итоги, можно сказать, что совокупность ферментов, метаболизирующих лекарства, созревает не позже третьего месяца жизни. Это согласуется с

выводом, что процессы метаболизма в общем устанавливаются к концу первых трех месяцев жизни (Gladtkе и Rind, 1965; Parke и Williams, 1969; Long и Marks, 1970; Remmer, 1971).

Следовательно, зрелая, полная, функционирующая совокупность ферментов, метаболизирующих лекарства, является фенотипическим признаком здоровой особи, или, другими словами, полная нормальная функционирующая совокупность ферментов, метаболизирующих лекарства, является показателем нормального состояния организма, как и адекватная функция любого органа.

Возникает вопрос, изменяется ли зрелая совокупность ферментов, метаболизирующих лекарства, на протяжении жизни человека. Поскольку в начале жизни обнаружена зависимость этой ферментативной системы от возраста, можно предположить, что соответствующие изменения наступают и в пожилом возрасте. В литературе, однако, такие данные отсутствуют (Meier, 1963).

В настоящее время считается, что в пожилом возрасте на молекулярном уровне, и особенно на уровне ферментов наступают следующие изменения (Verzár, 1965, 1968; Nagy, 1969; Goldstein, 1971): уменьшение белкового синтеза ферментов, синтез измененных белков, уменьшение числа белковых связей и коллоидные изменения ферментов. На генетическом уровне эти изменения можно связать с изменениями ДНК (гетерохроматинизация, мутации). Kato и Takanaka (1968a, b), изучая ферменты, метаболизирующие лекарства, в микросомах печени старых крыс обнаружили, что хотя вес печени старых животных был понижен, количество белка в микросомах на грамм ткани не отличалось от установленного у молодых животных. В то же время у старых животных обоего пола обнаружена низкая активность НАДФ · Н-оксидазы, НАДФ · Н-цитохром-редуктазы, НАДФ · Н-неотетразолиумредуктазы и цитохрома Р-450 и, соответственно, уменьшение гидроксирования гексобарбитала и анилина, N-деметилование пирамидона (aminopurine) и окисление стрихнина. По нашим вычислениям, возраст этих животных соответствовал примерно 60 годам у человека (Altman и Dittmer, 1964).

Verzár (1965, 1968) одним из первых начал исследование процесса старения у людей на молекулярном уровне, в связи с синтезом белков.

Медицинские и фармакологические аспекты изменений ферментов, метаболизирующих лекарства, в пожилом возрасте требуют дальнейших исследований. В настоящее время существуют лишь ограниченные наблюдения изменений ферментов, метаболизирующих лекарства, с возрастом, и в будущем предстоит провести широкие исследования как в области экспериментальной, так и клинической генетики (см. гл. III и гл. IV).

Кроме возраста существуют и другие факторы, которые на более или менее продолжительный срок могут изменить функционирование совокупности ферментов, метаболизирующих лекарства. Одним из них является пол (Kato и Gillette, 1965; Gillette 1966, 1967; Schenkman и сотр., 1967; Davies и сотр., 1968; Hargreaves, 1968; Kato и сотр., 1968; Langecker, 1969; Mellett, 1969; Noordhoek и Rümke, 1969; Polonovski и Etlenne, 1969, Rümke и Noordhoek, 1969; Song и сотр., 1969). Влияние пола на совокупность ферментов, метаболизирующих лекарства, у животных наблюдается лишь для некоторых ферментов; существуют

ферменты, функции которых различаются у особей мужского и женского пола (ферменты, зависящие от пола), в то время как на функции других ферментов пол не оказывает влияния (Kato и сотр., 1968; Song и сотр., 1969). Зависимость от пола наблюдается преимущественно для ферментов, катализирующих окисление лекарств (гексобарбитал, пирамидон и пр.), при этом ферменты обладают большей активностью у животных мужского пола. Наглядным примером является продолжительность сна после дачи гексобарбитала при одинаковых экспериментальных условиях. Предполагается, что причиной различий является стимулирующее действие мужских половых гормонов на ферменты, метаболизирующие лекарства, в микросомах, что подтверждают наблюдаемые изменения метаболизма лекарств у животных мужского пола после кастрации или при нарушении функций желез внутренней секреции. Зависимость метаболизма лекарств от пола проявляется только на определенной стадии развития, обычно после достижения зрелости, когда заканчивается дифференцирование половых гормонов (Gillette, 1967; Davies и сотр., 1968; Hargreaves, 1968). Влияние различий, связанных с полом, зависит от субстрата и наблюдается не у всех животных (например, способность к метаболизму гексобарбитала у мышей, морских свинок и собак одинакова для самок и самцов, и на нее не влияет дача гормонов [Hargreaves, 1968]). У человека функционирование совокупности ферментов, метаболизирующих лекарства, не зависит от пола (Szamosi, 1966; Gillette, 1967a), или, другими словами, практически не наблюдается связанных с полом различий реакции на лекарства. Это мнение является общепринятым, хотя O'Malley и сотр. (1971) показали, что период полураспада антипирина зависит от пола и у людей. У подопытных животных активность совокупности ферментов, метаболизирующих лекарства, зависит и от рациона (Gillette, 1966, 1967a). Состав пищи и метаболиты, входящие в состав рациона, могут ингибировать или стимулировать активность ферментов, метаболизирующих лекарства (Gillette, 1966). У животных ингибирующее действие голодания на ферменты, метаболизирующие лекарства, зависит от пола (Kato и Takanaka, 1967). Однако в общем можно утверждать, что голодание и рацион с низким содержанием белков оказывают неблагоприятное воздействие на синтез ферментов, метаболизирующих лекарства (Gillette, 1966, 1967; Hargreaves, 1968; Kato и сотр., 1969; Mellett, 1969).

Изменения функционирования совокупности ферментов, метаболизирующих лекарства, могут наступить и вследствие патологических состояний. Изучение в будущем ферментативных, ферментативно-генетических и фармакогенетических аспектов этого вопроса является задачей *патофармакологии*. В настоящее время из экспериментов на животных известно, что поражения печени: гепатит, цирроз, опухоли печени, частичное удаление печени и пр. (Remmer, 1966; Gillette, 1967; Hargreaves, 1968; Mellett, 1969; Parke и Williams, 1969) и другие факторы, приводящие к заболеваниям этого органа, например, непроходимость кишечника (Kaltiala, 1969), могут привести к недостаточности ферментов, метаболизирующих лекарства, в эндоплазматической сети печени. Экспериментально вызываемые патологические состояния, в том числе изменения функций щитовидной железы (Kato и Takahashi, 1968), возникновение

опухолей (Willson, 1968; Rosso, 1969) и экспериментальный артрит (Morton и Chatfield, 1970), также влияют на функционирование ферментов, метаболизирующих лекарства. В настоящее время мы не можем оценить, до какой степени нарушения кислотно-щелочного равновесия, имеющего особое значение в педиатрической практике, недостаток калия или гипоксия влияют на эти ферменты (Milne, 1965; Voda, 1966). То же можно сказать о влиянии температуры тела (лихорадка, гипотермия, искусственная гипбернация), хотя есть основания предполагать существование определенной связи (Véghelyi, 1959; Koltay и сотр., 1961; Yaffe и Back, 1966a; Rex и Ackermann, 1967; Kalser и сотр., 1968; Stemer и Bligh, 1969). Боль и состояние стресса тоже могут влиять на функционирование ферментов, метаболизирующих лекарства (Driever и сотр., 1966; Vesell, 1968; Parke и Williams, 1969).

Наконец, следует указать на влияние генетических различий, наследственного полиморфизма ферментов, метаболизирующих лекарства (см. гл. II, III и IV).

Метаболизм лекарств, его формы и вариабельность

В ряде обзоров, появившихся в литературе, обсуждается генетический контроль функционирования совокупности ферментов, метаболизирующих лекарства, и различные формы метаболизма лекарств (Williams, 1959; Gillette, 1966, 1967, 1969; Remmer, 1966, 1966a; Stormann, 1967; Williams, 1967; Hargreaves, 1968; Parke, 1968; Conney, 1969; Mellett, 1969; Parke и Williams, 1969; Polonovski и Etienne, 1969). Из этих работ следует, что в общем преобразование лекарств ферментами является двухстадийным процессом. К реакциям стадии I относятся окисление, восстановление и процессы гидролиза, а к реакциям стадии II — сопряжение (синтез). В табл. 6 приводятся примеры этих типов реакций.

В результате *реакций стадии I* вещество может приобрести химически активные группы, как OH, NH₂, COOH и SH, вследствие чего далее оно может принять участие в процессах синтеза стадии II. При наличии у лекарства химически активных групп оно может прямо вступать в реакции стадии II. Некоторые лекарства могут быть полностью метаболизированы реакциями стадии I, так как они не подвергаются сопряжению вследствие специфических химических или физических свойств.

На *рис. 10* показано функционирование ферментов и ферментативных цепей, метаболизирующих лекарства, над которыми осуществляется генетический контроль. Преобразование лекарства, например α , в продукт α_3 в общем может осуществляться по одному из четырех основных путей метаболизма. При первом из них (путь I) лекарство α превращается в неактивное вещество α_2 в процессе реакций стадии I (окисление, восстановление или гидролиз). Далее, в результате реакций стадии II (сопряжение) вещество α_2 метаболизируется до неактивного вещества α_3 , которое выделяется из организма. В некоторых случаях биологически активное вещество α превращается в α_2 , активность которого может быть как сходной, так и различной в сравнении с активностью

ТАБЛИЦА 6

Основные пути метаболизма лекарств (по Gillette, 1967)

- I. Реакции окисления
- А. НАДФ · Н-зависимые оксигеназы со смешанной функцией микросом печени
- | | |
|------------------------------------|-----------------------------------|
| 1. Ароматическое гидроксילирование | 6. О-дезалкилирование |
| 2. Алифатическое гидроксילирование | 7. Окисление серосодержащих групп |
| 3. Деаминирование | 8. S-дезалкилирование |
| 4. N-дезалкилирование | 9. Десульфирование |
| 5. N-гидроксילирование | 10. Дегалогенизирование |
- Б. Дегидрогенизирование
- | | |
|-----------|--------------|
| 1. Спирты | 2. Альдегиды |
|-----------|--------------|
- В. Оксидазы (моноаминооксидазы)
- II. Реакции восстановления
- А. Реакции восстановления азогрупп в микросомах
- Б. Восстановление нитросоединений
- В. Восстановление карбониллов
- III. Реакции гидролиза
- А. Деэтерификация
- Б. Деаминирование
- IV. Реакции сопряжения
- А. Образование глюкуронидов
- Б. Метилирование
- В. Ацетилирование
- | | |
|-----------|-----------------|
| 1. Ацетат | 2. Аминокислоты |
|-----------|-----------------|
- Г. Образование меркаптуровых кислот
- | | |
|-----------------------------|-----------------------------------|
| 1. Премеркаптуровые кислоты | 2. Истинные меркаптуровые кислоты |
|-----------------------------|-----------------------------------|
- Д. Сульфатное сопряжение

α (путь II). α можно рассматривать и как биологически активное вещество, которое превращается при помощи метаболитного пути III в неактивный метаболит α_1 . α_1 может превратиться в α_2 при помощи механизма сопряжения. При пути IV при помощи реакций стадии II происходит непосредственное сопряжение активного или неактивного вещества α с образованием неактивного продукта α_3 . Пятой возможностью является выделение активного вещества α в его исходной форме. Некоторые лекарства (например, антибиотики) не подвергаются в организме действию метаболизирующих ферментов и потому не будут обсуждаться в нашем обзоре.

Лекарства воздействуют на рецепторы в своей активной форме. На рисунке рецепторы отмечены кружками (α , α_2 , β , β_2 , γ , γ_2). Пунктиром обозначено участие нескольких ферментов в метаболизме одного лекарства.

Механизм реакций стадии I, т. е. система переноса электронов и ее роль в процессах окисления хорошо изучены (Gillette, 1966; McMahon, 1966; Remmer, 1966; Conney, 1967; Gillette, 1969; Gillette и сотр., 1969; Staudinger и сотр., 1969). При окислении лекарств кроме молекулярного кислорода необходимо и присутст-

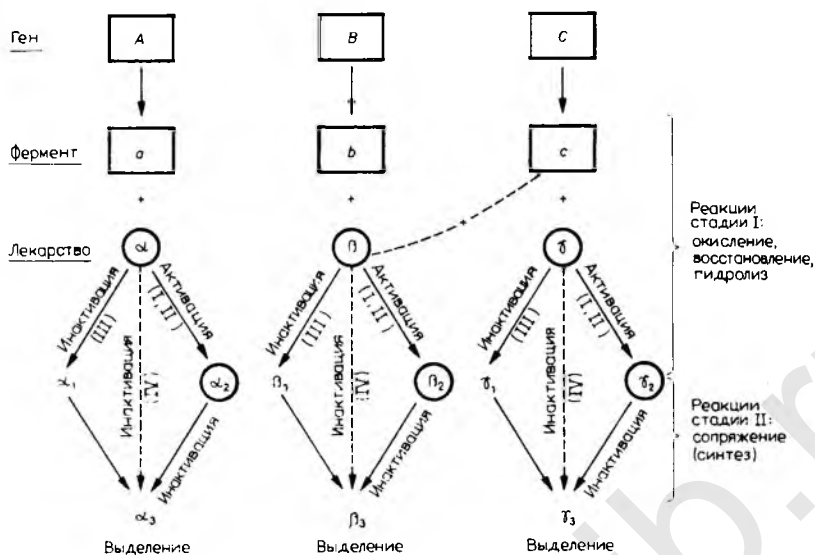


Рис. 10. Генетический контроль метаболизма лекарств (модификация по Williams, 1959)

вие восстановленного никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФ·Н). Gillette и сопр. (1957) наблюдали окисление НАДФ·Н до НАДФ микросомами печени в отсутствии экзогенного акцептора электронов (как цитохром С или лекарства) и высказали предположение, что ферментативная система НАДФ·Н оксидазы участвует в окислении лекарств. В этом процессе кислород активируется специфическим гем-цитохромом Р-450, который блокируется окисью углерода и при помощи которого осуществляется перенос кислорода к лекарству, связанному с ферментативным комплексом. Связанные с этим процессом ферменты, метаболизирующие лекарства, называются НАДФ·Н-зависимыми оксигеназами со смешанной функцией (см. табл. 6). Процесс транспорта электронов схематически изображен на рис. 11.

Определенные реакции стадии I играют важную роль в фармакогенетике. В первую очередь следует указать на высказанное Evans (1970) предположение о генетических различиях гидроксилирования лекарств. Vesell и Page (1968a, b, c) изучали лекарства, подвергающиеся гидроксилированию (как бутадиион, антипирин и кумарин), на близнецах и установили, что периоды полураспада этих лекарств у однояйцевых близнецов имеют близкие значения, в то время как у двухяйцевых близнецов могут наблюдаться большие различия. Между скоростью метаболизма кумарина и бутазона существует известная корреляция, в то время как между метаболизмом кумарина и антипирина корреляции не обнаружено. Из этого следует, что индивидуальные различия, наблюдаемые в метаболизме и реакциях организма на эти три лекарства, определяются в первую очередь генетическими факторами, а не факторами среды. Эти результаты указывают также на возможное существование общего генетического контроля метаболизма кумарина и бутазона (Evans, 1970).

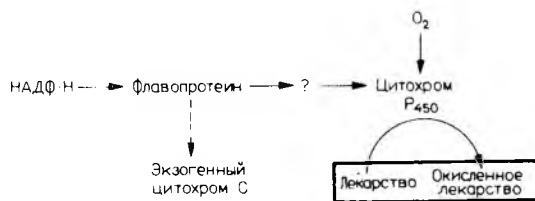


Рис. 11. Система переноса электронов (по Соппеу, 1967)

Solomon (1968) пришел к аналогичным выводам и высказал предположение, что метаболизм этих трех лекарств, описанный Vesell и Page (1968a, b, c), осуществляется той же гидроксилазой, что и дифенина (diphenylhydantoin). Kutt и сотр. (1964) указали на возможное участие генетических факторов в гидроксировании дифенина и определении индивидуальной чувствительности к дифенину.

Shadidi (1967) наблюдал побочные явления (метгемоглобинемия, симптомы со стороны нервной системы) при даче фенацетина (phenacetin, acetophenetidin) 13-летней девочке и ее сестре, которые он объяснил наличием аномалий метаболизма этого лекарства, и высказал предположение о генетическом контроле гидроксирования и дезэтилирования фенацетина.

Генетические факторы оказывают влияние также на реакции стадии I при превращениях гексобарбитала. Одним из первых этапов метаболизма этого лекарства является окисление боковой алифатической цепи в микросомах печени, с последующими деалкилированием и гидролитическим разрывом кольца барбитуровой кислоты (Grisk и сотр., 1967). Ход этой реакции у животных определяется рядом других факторов (возраст, пол, выводок, порода, условия содержания, болевые ощущения, температура окружающей среды, группирование и время дачи лекарства), в том числе и генетических (Mitoma и сотр., 1967; Fujii и сотр., 1968, Vesell, 1968). У человека механизм генетического контроля метаболизма гексобарбитала неизвестен, изучено только влияние возраста (см. табл. 4). Гексобарбитал имеет большое значение в фармакогенетике, так как время сна, вызываемого гексобарбиталом, является самым распространенным параметром при пробах ингибирования и индукции ферментов, что будет обсуждаться ниже (Fouts, 1964; Mitoma и сотр., 1967; Anders 1968; Coreg и сотр., 1968).

Недавно установлено, что активность алкогольдегидрогеназы (АДГП – алкогольдегидрогеназа печени) контролируется генетически (Wartburg и Schurch, 1968; Reynier, 1969; Terhly и сотр., 1969). Как видно из названия фермента, он участвует в метаболизме спиртов (этиловый спирт и пр.) и, вероятно, некоторых гидроксированных лекарств (Wartburg и Schurch, 1968; Reynier, 1969). В печени человека обнаружено три изофермента АДГП; у носителей атипичных форм, кроме алкоголя, нарушается и метаболизм наркотика acetaldol. Wartburg и Schurch (1968) обнаружили особенно редкую атипичную разновидность АДГП у 20% выборки населения Швейцарии и у 4% выборки населения

Лондона. Pyrazol (Reynier, 1969) вызывает блокировку АДГП, а SKF-525 А, который является сильным ингибитором ферментов (Tephly и сотр., 1969), — не вызывает. АДГП не поддается индукции фенобарбиталом (Tephly и сотр., 1969).

Г6ФД также является дегидрогеназой, над которой осуществляется генетический контроль. Этот фермент играет важную роль в метаболизме углеводов, а его ненормальные разновидности косвенно влияют на действие многих лекарств (Kalow, 1962; Löhr и Waller, 1966; Szórády, 1969, 1970a). Этот фермент, о временной недостаточности которого у новорожденных уже упоминалось выше, будет обсуждаться подробно в гл. II вместе с не менее важной с фармакогенетической точки зрения каталазой эритроцитов, которая принадлежит к группе оксидаз.

В настоящее время не существует данных о генетическом контроле процессов восстановления в метаболизме лекарств, за исключением редуктазы глутатиона и редуктазы метгемоглобина, играющих важную роль в метаболизме углеводов в эритроцитах, генетические дефекты функций которых косвенно влияют на метаболизм и действие ряда лекарств, аналогично Г6ФД и каталазе (Kalow, 1962; Löhr и Waller, 1966; Szórády, 1969; 1970) (см. гл. II).

Третьим типом реакций стадии I является гидролиз. Дезтерификация имеет большое фармакогенетическое значение; примером могут служить атропинэстераза, метаболизирующая атропин (Szórády и сотр., 1970), и псевдохоллинэстераза, метаболизирующая мышечный релаксант дитилин (succinylcholine chloride). Оба фермента находятся под генетическим контролем, и любое изменение их активности может проявляться в аномальных реакциях на лекарства (см. гл. II). Другой фермент, осуществляющий гидролиз, долантинэстераза, обнаруживаемая в печени человека и ряда видов животных (собака, кошка, крыса, морская свинка, лягушка и т. д.), имеет фармакологическое значение вследствие его субстратной специфичности (Ammon и Kamphues, 1969; Kamphues и Ammon, 1969). Этот фермент, кроме метаболизма Dolantine (pethidine), осуществляет и метаболизм некоторых других лекарств (tributyryn, Propamidine и т. д.). Генетический контроль этого фермента еще не изучен.

С фармакогенетической точки зрения самыми важными *реакциями стадии II* являются сопряжение с глюкуроновой кислотой (Kalow, 1962; Dohrmann, 1967; Hargreaves, 1968; Szórády, 1969, 1970) и ацетилирование (Kalow, 1962; Evans и White, 1964; Löhr и Waller, 1966; White и Evans, 1968; Szórády, 1969, 1970) (см. гл. II). Метилирование, которое также связано с механизмом сопряжения (Thomas, 1969), вероятно, является генетической основой аллергий (метаболизм гистамина).

Большинство ферментов, метаболизирующих лекарства, находятся в печени, но некоторые из них обнаруживаются и в почках, легких, кишечнике и крови. В общем большинство реакций стадии I и стадии II осуществляется в печени, за исключением катализируемых важными с фармакогенетической точки зрения ферментами (псевдохоллинэстераза, редуктаза глутатиона, редуктаза гемоглобина), находящимися только в крови, и атропинэстеразой, каталазой Г6ФД и ацетилтрансферазой, которые обнаруживаются во всем организме (Uehleke,

1965; Nitowsky и сотр., 1966; Klinger, 1967; Parke и Williams, 1969; Polonovsky и Etlenne, 1969; Popper и Medline, 1969). Существуют данные об участии кишечной микрофлоры в метаболизме лекарств (Scheline, 1968), что, вероятно, не имеет значения для медицинской практики.

Обнаруживаемые в печени ферменты, метаболизирующие лекарства, находятся в эндоплазматической сети (эргастоплазме) цитоплазмы клеток печени (Brodie и сотр., 1955; Fouts, 1964; Gillette, 1966; Remmer, 1966; Klinger, 1967; Hargreaves, 1968; Popper, 1968; Gruber, 1969; Parke и Williams, 1969; Polonovski и Etlenne, 1969; Popper и Medline, 1969; Song и сотр., 1969; Ackermann, 1970; Bartók, 1970; Remmer, 1971; Solymoss, 1971). Эндоплазматическая сеть является мембранной системой, состоящей из пузырьков и канальцев, которые легко обнаруживаются при помощи электронного микроскопа. Морфологически в эндоплазматической сети различают зернистую ретикулярную мембранную систему, или шероховатую эндоплазматическую сеть, и незернистую ретикулярную мембранную систему, или гладкую эндоплазматическую сеть (рис. 12).

Мембраны эндоплазматической сети богаты липидами и составляют около 20% общего объема гепатоцитов (примерно столько и митохондрии; Gruber, 1969). Эндоплазматическая сеть связана с клеточной мембраной, и вероятно, с внеклеточным пространством (Remmer, 1966a). Синтез белков происходит в рибосомах шероховатой эндоплазматической сети, в то время как большинство ферментов, метаболизирующих лекарства, расположены в мембранах гладкой эндоплазматической сети, например, аминопирин-деметилаза, аминазин (хлорамфеникол)-оксидаза, фенобарбитал-гидроксилаза. Содержание некоторых ферментов, метаболизирующих лекарства, в шероховатой и гладкой эндоплазматической сети примерно одинаково (например, прокаинаэстераза, гидроксилазы). Цитохром Р-450 присутствует в шероховатой и гладкой эндоплазматической сети в одинаковых количествах (Polonovski и Etlenne, 1969). В гладкой

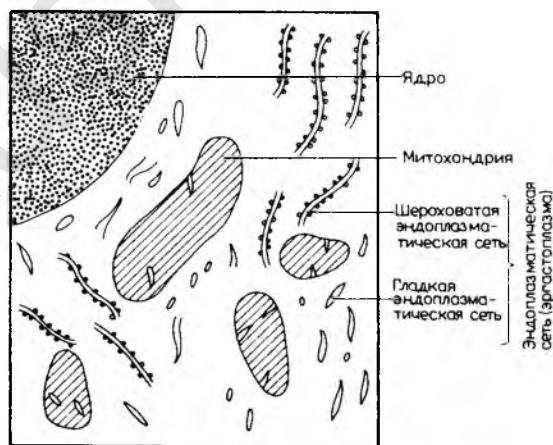


Рис. 12. Клетка печени (по Remmer 1966)

эндоплазматической сети осуществляется метаболизм не только лекарств, но и некоторых эндогенных веществ (холестерин, стероидные гормоны, билирубин и, вероятно, некоторые химические медиаторы; Popper, 1968). Определить точную локализацию отдельных ферментов, метаболизирующих лекарства, в эндоплазматической сети очень трудно, а в большинстве случаев — невозможно. В связи с этим для ферментов, метаболизирующих лекарства, используются морфологически менее точные названия «метаболизирующие ферменты микросом печени», или «ферменты микросом печени». Gillette в своей книге «Микросомы и окисление лекарств» (1969) не делает различия между двумя типами эндоплазматической сети и описывает ферментативную систему микросом печени, катализирующую конечное окисление лекарств, как единую группу.

Микросомы являются фракцией гомогената печени, которая получается после удаления клеточных ядер и мембран, а также митохондрий и лизосом. Гомогенат печени млекопитающих можно разделить при помощи дифференциального центрифугирования на отдельные фракции, среди которых в микросомальной фракции, утратившей структурную целостность, содержатся фрагменты эндоплазматической сети (Palade и Siekevitz, 1956; Remmer, 1966; Gram и сопр., 1967; Hargreaves, 1968; Gillette и сопр., 1969; Gruber, 1969; Mitchard, 1970). В настоящее время считается, что микросомы являются не независимыми компонентами клетки, а фракцией, получаемой при ультрацентрифугировании. Таким образом, правильнее говорить о микросомной фракции, а не о микросомах (рис. 13).

Хотя изучение фармакогенетических аспектов этого вопроса только начинается, следует упомянуть подавляющее и активирующее действие лекарств на компоненты совокупности ферментов, метаболизирующих лекарства. Эти два явления тесно связаны и в фармакологии известны под названием ингибирование и индукция лекарствами.

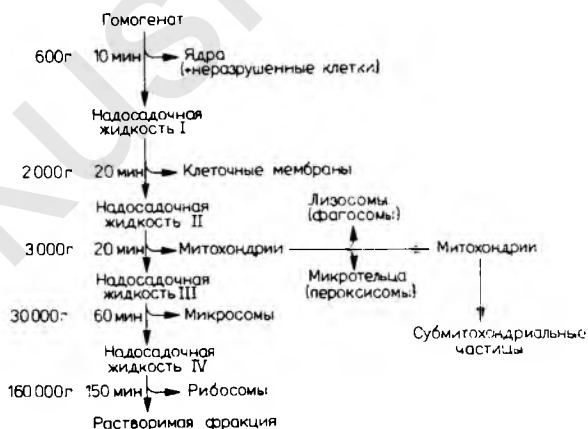


Рис. 13. Изолирование компонентов клетки дифференциальным и градиентным центрифугированием (по Gruber, 1969)

По нашему мнению, правильнее говорить об *ингибировании* или *индукции метаболизма лекарств*, а не о реакции на лекарства по следующим причинам: 1) так как фактически происходит индукция или ингибирование функции или синтеза одного или нескольких ферментов и 2) так как реакция на лекарства всегда зависит от конечного продукта, т. е. метаболита, образующегося в результате процесса, на который лекарство оказывает «ингибирующее» или «стимулирующее» действие (эффект зависимости от метаболита). Например индукция в зависимости от природы метаболита может вызвать усиление или уменьшение действия или оставить его без изменения (нейтральный метаболит).

В 1963 г. Gillette начал изучать ингибирующее действие лекарств на ферменты, метаболизирующие лекарства, в микросомах печени, позже этому вопросу был посвящен ряд работ (Burns и Conney, 1965; Hargreaves, 1968; Conney, 1967, 1969; Parke и Williams, 1969). Ингибирующее действие зависит от субстрата (лекарства) ингибируемого фермента и от активности образующегося метаболита. Блокировка ингибитором метаболизма лекарств, над которым осуществляется ферментативный контроль, на 20% обычно не вызывает клинических симптомов. Фармакологические изменения проявляются только при 75—90%, а иногда и 100% ингибирования (Fouts, 1964). К ингибиторам можно отнести и ингибиторы антихолинэстераз и моноаминоксидаз, как ипразид (iproniazid), ниаламид, phenelzine dihydrogensulphate, имизин (imipramine), pheniprazin и пр., хотя эти лекарства не оказывают непосредственного ингибирующего действия на ферменты, метаболизирующие лекарства, а их действие основывается на кумуляции в организме фармакологически активных веществ (ацетилхолин, серотонин, норадреналин). Среди применяемых в терапии лекарств triparanol, pethidine (Dolantine), meperidine, морфин, стероиды (Tephly и Mannering, 1968), некоторые нестероидные противовоспалительные средства (Tanaka и Iizuka, 1968), меридил (methylphenidate, Ritalin; Dayton и Perel, 1969), бутадиион, sulphaphenazole, phenyramidol и дикумарин (bishydroxycoumarine; Christensen и сотр., 1963; Solomon и Schrogie, 1966, 1967), как и ПАСК, левомецетин (хлорамфеникол) и ряд других ингибиторов являются действительными ингибиторами ферментов, метаболизирующих лекарства. Vesell и сотр. (1971b) описали ингибирующее действие тетурама (disulphiram) на метаболизм лекарств. SKF 525-A (β -диэтиламиноэтилдифенилпропилацетат) является важным, нетерапевтическим, широко используемым в экспериментальных исследованиях ингибитором ряда ферментов. Обычно ингибиторы оказывают неспецифическое ингибирующее действие на эндоплазматическую сеть и на цитохром P-450, но для некоторых из них как *in vitro*, так и *in vivo* обнаружено и специфическое действие, т. е. специфическая блокировка одного или нескольких ферментов, метаболизирующих лекарства. Таким специфическим действием является, например, эффект SKF 525-A на бутадиион у собак, на фенацетин у крыс (из чего следует, что ингибирующее действие может обладать видовой специфичностью), действие бутадииона, sulphaphenazole и phenyramidol на метаболизм бутамида (tolbutamide) у человека (Christensen и сотр., 1963; Solomon

и Schrogie, 1967), действие phenyramidol на дикумарин (Solomon и Schrogie, 1966, 1967), действие охуphenobutazone (Fox, 1964, цит. Burns и Conney, 1965), дикумарина на дифенин (Hansen и сотр., 1969) и метандростенолона (Дианабол) на охуphenobutazone (Tanderil; Burns и Conney, 1965).

Механизм действия ингибиторов ферментов, метаболизирующих лекарства, в точности не известен; в настоящее время установлено лишь, что 1) обычно действие проявляется вскоре после дачи препарата, но продолжается недолго — у человека не более нескольких часов (за исключением ПАСК); 2) обычно ингибиторы прочно связаны с ферментами микросом; 3) действие некоторых ингибиторов ферментов (например, SKF 525-A) является неконкурентным; 4) ингибиторное воздействие может быть острым (нерецидивирующим), но при длительном применении препарата первоначальное ингибиторное действие может перейти в активирование; 5) ингибиторное действие *in vivo* может отличаться от эффекта, наблюдаемого *in vitro*.

Ингибирование изучают *in vivo* при помощи параметров, определение которых не представляет труда (в большинстве случаев время сна, вызываемого гексобарбиталом); в экспериментах *in vitro* используют гомогенаты печени, точнее фракцию микросом, изолированный перфузный препарат печени (Stitzel и сотр., 1968), а в последнее время и культуры тканей. Широкое применение нашли и методы с использованием изотопов (Nebert и Gelboin, 1969).

На молекулярном уровне изучение ингибирующего действия антибиотиков проводится на бактериальных моделях (Kewitz, 1966; Neubert, 1966; Conney, 1967; Földes, 1967; Beard и сотр., 1969; Miller и сотр., 1969; Nagy, 1969). Антибиотики ингибируют белковый синтез ферментов, блокируя синтез ДНК (вещества, вызывающие алкилирование, Phleomycin), РНК (актиномицин, хингамин, соединения акридина) и рибосом (эритромицин), препятствуя связыванию активированных аминокислот с тРНК (puromycin) или блокируя тРНК (Mikamycin-A) путем ошибочной трансляции кода мРНК (стрептомицин, канамицин), ингибируя связывание мРНК с рибосомами (левомицетин) или рост белковой молекулы.

Поскольку лекарства, ингибирующие белковый синтез ферментов, оказывают токсическое действие на зародыш, возможно, что механизм этих явлений сходен или одинаков (Neuhoff, 1965; Neubert, 1966). Это, вероятно, играет роль в этиологии поражений плода.

Лекарства могут стимулировать белковый синтез ферментов, так как в норме в синтезе белка принимает участие лишь небольшая часть эндоплазматической сети (Remmer, 1958; Conney и сотр., 1959; Remmer, 1962; Fouts, 1964; Burns и Conney, 1965; Burns и сотр., 1965; Kalow, 1965; Kato и сотр., 1965; Sereni и Principi, 1965; Gillette, 1966; Remmer, 1966; Conney, 1967; Klinger, 1967; Kuntzman, 1967; Remmer, 1967; Hargreaves, 1968; Kappas и Song, 1968; Conney, 1969; Kuntzman, 1969; Kahl, 1971; Palmer, 1971; Remmer, 1971).

Термин «индукция», заимствованный из теории оперона, не является вполне адекватным в нашем случае, так как он был введен впервые в генетике бактерий. Поэтому некоторые авторы предпочитают говорить об «усилении активности фермента». Разница между значением термина «индукция» в бактерио-

ТАБЛИЦА 7

Сравнение индукции ферментов (по Kalow, 1965a)

	Бактерии	Микросомы печени млекопитающих
Природа индуктора	Индуктор не является обязательно субстратом	
Начало воздействия	Мгновенное действие	Эффект проявляется не ранее 3 часов после начала воздействия
После прекращения воздействия индукция фермента	Продолжается известное время	Продолжается в течение дней и недель
Число ферментов	Индукция нескольких ферментов может быть вызвана одновременно	
Увеличение активности фермента	10—10 000 раз	2—3 раза

логии и фармакологии становится ясной из таблицы, составленной Kalow (табл. 7).

Индукция связана с гипертрофией эндоплазматической сети и является *de novo* синтезом белков из активированных аминокислот. Очевидно, индукцию можно вызвать только для белков, генетический код для синтеза которых содержится в ДНК (Sereni и Principi, 1965; Simpson и Kalow, 1966).

Общий фармакологический эффект индукции лекарствами ферментов, метаболизирующих лекарства (уменьшение, усиление или неизменность действия лекарства), зависит также от конечного продукта (метаболита) и его активности, как и в случае ингибирования. Другим важным фактором является способ применения лекарства, вызывающего индукцию: однократная дача или длительное лечение.

Механизм действия индукторов ферментов еще не выяснен (Fouts, 1964; Gillette, 1966; Juchau и Fouts, 1966; Franke и Klinger, 1967; Meldolesi, 1967; Klinger, 1968; Klinger и сопр., 1968a, b; Alary и Brodeur, 1969; Agas и сопр., 1969; Greim и Remmer, 1969; Omura и Kuriyama, 1969; Gillette, 1971; Karlson, 1971). Индукторы могут стимулировать синтез ферментов, метаболизирующих лекарства, или предотвращать их разрушение; оба механизма могут действовать и одновременно. Существует возможность индукции кофермента цитохрома P-450 (Remmer и Merker, 1965; Remmer, 1967), а ингибитор синтеза белков этионин вызывает его блокировку (Hart и сопр., 1962).

Otgenius и сопр. (1969) указывают на следующие этапы процесса индукции (в скобках указано время после дачи лекарства, вызывающего индукцию):

- 1) лекарство-индуктор связывается с эндоплазматической сетью (3-й час);
- 2) увеличение обмена липидов в микросомах (3-й—15-й час);
- 3) увеличение активности ферментативной системы, осуществляющей гидролиз в микросомах шероховатой эндоплазматической сети (6-й час);
- 4) увеличение концентрации фосфолипидов в микросомах и активности РНК-полимеразы в ядре (8-й—12-й час);
- 5) увеличение активности ферментов гладкой эндоплазматической сети (12-й час);

б) достижение ферментами гладкой эндоплазматической сети активности ферментов шероховатой эндоплазматической сети;

7) увеличение веса печени.

Степень индукции ферментов, метаболизирующих лекарства, не одинакова. В общем легко вызвать индукцию ферментативных систем оксидаз, особенно окисляющих гексобарбитал, zoxazolamine и некоторые мышечные релаксанты (Koransky и сотр., 1969; Staudinger и сотр., 1969).

Индукцию изучают *in vivo* при помощи параметров, определение которых не представляет труда (в большинстве случаев продолжительность сна, вызываемого гексобарбиталом; Fouts, 1964; Mitoma и сотр., 1967; Anders, 1968; Coper и сотр., 1968; Fujii и сотр., 1969) и которые изменяются при увеличении активности фермента в результате индукции. Определение времени сна, вызываемого гексобарбиталом, является более адекватным параметром, чем продолжительность паралича, вызываемого zoxazolamine, однако последний метод вследствие его простоты используется чаще (Fujii и сотр., 1968). При исследовании индукции ферментов, метаболизирующих лекарства, используются и следующие параметры и вещества-индукторы: 1) период полураспада антипирина (причем полностью осуществляется метаболизм и распределение лекарства в жидкости организма); 2) метаболизм бутадiona; 3) уровень аскорбиновой кислоты в моче; 4) морфологические изменения гепатоцитов (пролиферация эндоплазматической сети; Welch и сотр., 1967). Вероятно, в недалеком будущем такие методы, как перфузия изолированной ткани печени (Benzi и сотр., 1967; Bahr и сотр., 1969), выделенные гепатоциты (Henderson, 1969), биопсия печени (Schmidt и Schmidt, 1970) и культуры тканей (Nebert и Gelboin, 1969), найдут применение в исследовании индукции ферментов. Предположение Hünter и сотр. (1971), что уровень D-глутаровой кислоты в моче является параметром, пропорциональным индукции ферментов печени, не поддерживается другими авторами (Aarts, 1971).

В настоящее время известно более 200 индукторов ферментов (Conney, 1967, 1969). В табл. 8, по данным Conney (1967), индукторы сгруппированы в соответствии с их фармакологическим воздействием. Число индукторов непрестанно увеличивается (Schwabe и Wendling, 1967; Heubel, 1969; Netter, 1969; Jori и сотр., 1969; Domschke и Domagk, 1970; Heubel и Frank, 1970; Solymoss и сотр., 1970; Szeberényi и Fekete, 1970; Palmer, 1971).

Полициклические углеводороды (methylcholanthrene, benzpyrene) и барбитураты являются самыми важными индукторами (Conney и Burns, 1959; Remmer, 1959; Conney и сотр., 1960; Kato и Vassanelli, 1962; Remmer, 1962, 1963; Remmer и Merker, 1963; Agias и De Leon, 1967; Conney, 1967; Gram и сотр., 1967; Uehleke, 1967; Ikeda и сотр., 1968; Maki и сотр., 1968; Menzer и Best, 1968; Kato и Takahashi, 1969; Orrenius и сотр., 1969; Page и Vesell, 1969; Singhal и сотр., 1969; Stein и Stein, 1969; Uehleke, 1969; Vesell и Page, 1969; Wittkop и сотр., 1969; Sotaniemi и сотр., 1970; Káldor и сотр., 1971).

Лекарство-индуктор может оказывать воздействие и не будучи полностью метаболизированным (Fouts, 1964).

ТАБЛИЦА 8

Исследование потенциальных стимуляторов метаболизма лекарств (по Соннеу, 1967)

Фармакологическое действие	Лекарство	Действие
Гипнотические и снотворные средства	Барбитураты	+
	Ноксирон (glutethimide, Doriden)	+
	Хлоробутанол (хлорэтон)	+
	Urethane	+
	Карбромал (адамин)	+
	Тетридин (Pyridion)	+
	Methyprylon (Noludar)	+
	Этанол	±
	Хлоралгидрат	±
	Ethinamate (valmid)	0
	Предион (Hydroxydione, viadril)	0
	Thalidomide	0
	Paraldehyde	0
	Средства для ингаляционного наркоза	Захись азота
Метоксифлуран		+
Фторотан (Halothane)		±
Эфир		±
Средства, стимулирующие центральную нервную систему	Кордиамин (Nikethamide, Coramine)	+
	Бемеград	+
	Коразол (Pentylentetrazol, Metrazol)	0
Противосудорожные средства	Фенамин (Amphetamine)	0
	Methylphenylethylhydantoin	+
	Дифенин (diphenylhydantoin)	+
	Paramehadione (Paradione)	+
Транквилизаторы	Триметин (trimethadione, Tridione)	0
	Phenaglycodol (Ultran)	+
	Мепротан (Meprobamate)	+
Нейролептические средства	Хлордиазепоксид (Librium)	+
	Аминазин (Chlorpromazine)	+
	Trifluromazine	+
Гипогликемические вещества, родственные сульфаниламидам	Пропазин (Promazine)	+
	Бутамид (Tolbutamide)	+
	Букарбан (Carbutamide)	+
	Этазол (Sulfaethidole)	0
Противовоспалительные средства	Стрептоцид (Sulfanilamide)	0
	Бутадион (Phenylbutazone)	+
	Мебедрол (Orphenadrine)	+
Мышечные релаксанты	Изопротан (Carisoprodol)	+
	Zoxazolamine	±
Анальгезирующие средства	Амидопирин (пирамидон)	+
	Аспирин	0
	Морфин и леморан (Levorphan)	Уменьшается
Противогистаминные препараты	Chlorcyclizine	+
	Димедрол (diphenhydramine)	+
Алкалоиды	Никотин	+
	Cotinine	+
Инсектициды	Chlordane	+
	DDT	+
	Hexachlorocyclohexane	+

ТАБЛИЦА 8 (продолжение)

Фармакологическое действие	Лекарство	Действие
Стероидные гормоны и родственные вещества	Dieldrin	+
	Aldrin	+
	Heptachlorepoхide	+
	Pyrethrum	0
	4-андростерон-3,17-дион	+
	Тестостерон	+
	4-хлортестостерон	+
	19-нортестостерон	+
	метилтестостерон	+
	4-хлор-19-нортестостерон ацетат	+
	4-хлор-17 α -метил-19-нортестостерон	+
	19 α -этил-19-нортестостерон	+
	Кортизон	+
	Преднизолон	+
	Norethynodrel	+
	Прогестерон	±
	Эстрадиол	Уменьшается
Холестерол	0	
Канцерогенные полициклические ароматические углеводороды	Оксисленный холестерол	+
	Оксисленный дигидрохолестерол	+
	Оксисленный эргостерол	+
	3-метилхолантрен-3,4-бензпирен,	
	1,2,5,6-дибензантрацен	+

При однократной даче действие индуктора продолжается обычно в течение нескольких (1—3) дней, гораздо реже — недель. Длительная индукция может перейти в ингибирование (Porper и Medline, 1969; Singhal и сотр., 1969), но, как мы уже отмечали, возможно и противоположное явление (Fouts, 1964). В экспериментальных условиях действие индуктора может быть заблокировано ингибиторами синтеза белков (алкилирующие вещества, антибиотики) (Maki и сотр., 1968).

Индукторы в большинстве случаев влияют на метаболизм нескольких лекарств. Это происходит вследствие того, что один фермент, метаболизирующий лекарства, может катализировать метаболизм нескольких лекарств, а также потому, что индукторы могут вызывать активирование целых ферментативных систем. Например фенобарбитал, который является самым важным индуктором, применяемым в медицине человека, активирует метаболизм пирамидона, антипирина, кодеина, гексобарбитала, дикумарина, аминазина (chlorgromazine), дифенина, Warfarin, phosphamidone, p-Phenitidin, как и ряда других лекарств. По этим причинам трудно оценить результаты исследований индукции у человека и получить надежные данные (Burns и Conney, 1965; Burns и сотр., 1965; Simpson и Kalow, 1966; Conney, 1967; Kuntzman, 1967; Yamashita, 1967; Palmer, 1971) (табл. 9).

ТАБЛИЦА 9

Индукция ферментов, метаболизирующих лекарства, в организме человека

Лекарство-индуктор	Лекарство, метаболизм которого подвергается индукции
Бутадион	Амидопирин (пирамидон)
Бутаамид	Бутадион
Фенобарбитал	Дикумарин, дифенин, гризеофулвин, анальгин, дигоксин
Гризеофулвин	Нарфарин (Warfarin)
Ноксирон	Анальгин (Dyprigone, Novamidazophenum, Novalgin), ноксирон (при длительном употреблении)
Мепротан	Мепротан (при длительном употреблении)

ТАБЛИЦА 10

Лекарства, стимулирующие свой собственный метаболизм при длительном применении (по Coppée, 1967)

Лекарство	Вид
Бутадион	Собака, крыса
Chlorcyclizine	Собака
Probenecide	Собака
Бутаамид	Собака
Гексобарбитал	Собака, крыса
Пентобарбитал	Крыса, кролик
Фенобарбитал	Собака, крыса
Амидопирин	Крыса
Мепротан	Человек, крыса
Ноксирон	Человек
Аминазин	Крыса
Хлордiazепоксид	Крыса
ДДТ	Крыса
Citrus red No 2	Крыса
Метоксифлуран	Крыса
3,4-бензпирен	Крыса
9,10-диметил-1,2-бензантрацен	Крыса
Бензол	Кролик

Из табл. 9 видно значение применения комбинаций лекарств для практики. Любое лекарство неизбежно влияет на метаболизм другого лекарства или лекарств, применяемых одновременно с ним, иногда усиливая, а в большинстве случаев уменьшая или даже блокируя их действие. Индукторы могут вызвать неожиданные, иногда тяжелые побочные явления (Fouts, 1964; Frohberg, 1970; Ariëns, 1971; Eichler, 1971; Melmon, 1971; Palmer, 1971; Perrin и Fabre, 1971; Solomon и сотр., 1971). С расширением применения индукторов и ингибиторов

неизбежно будет расти число «несовместимых» лекарств и проблемы «полифармации» (Стомие, 1969). (О практических аспектах этого вопроса см. гл. III.)

Существуют лекарства, при длительном применении активирующие свой собственный метаболизм. В настоящее время для человека известно два таких лекарства: ноксирон (glutethimide) и мепротан (meprobamate), для животных их число выше. Данные об этих лекарствах приводятся в табл. 10.

Клиническим результатом длительного применения этих препаратов является повышенная *выносливость к лекарствам*, а иногда и привыкание к нему (Kato, 1967; Klinger, 1967; Remmer, 1967; Hargreaves, 1968; Kalow, 1968). Например, при продолжительной даче собакам бутадииона, бутамида, probenecide, chlorcyclizine или гексобарбитала усиленный метаболизм этих лекарств вызывает значительное снижение их уровня в крови (рис. 14). Привыкание к лекарствам характеризуется видовой специфичностью, например, у некоторых видов животных развивается привыкание к бутадииону; привыкание к бутамиду происходит быстрее всего у собак (Remmer, 1967).

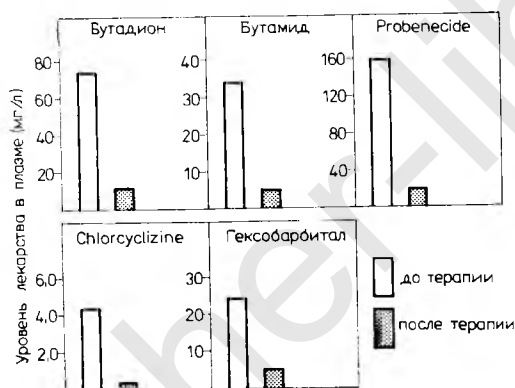


Рис. 14. Стимулирующее влияние длительного применения лекарств на их собственный метаболизм у собак (по Conney, 1969)

Kato (1967) после длительной дачи фенобарбитала, мепротана и морфина обнаружил у подопытных животных значительное сокращение времени сна, вызываемого фенобарбиталом, а также уменьшение продолжительности паралича, вызываемого мепротаном, и обезболивания морфином. Последнее явление происходит вследствие понижения чувствительности центральной нервной системы (действительная выносливость), в то время как устойчивость к фенобарбиталу и мепротану вызывается активированием метаболизма этих лекарств (кажущаяся выносливость).

Действительная выносливость проявляется примерно через две недели, а «самоиндукция» может проявиться раньше. Эти два явления можно различить при помощи блокировки этионином, так как ингибитор ферментов препятст-

вует метаболитной (видимой) устойчивости. В то же время эксперименты Kato подтверждают предположение Remmer (1967), что морфинизм не связан с индукцией ферментов.

С другой стороны, никотинизм можно хотя бы отчасти объяснить индукцией ферментов. Курение активирует метаболизм никотина у человека (Beckett и Triggs, 1967). В плаценте курящих женщин после родов обнаруживается значительное количество бензругене-гидроксилазы (Poppers и Finster, 1969). Вследствие того, что никотин, как и полициклические углеводороды, воздействуя на ферменты, изменяет действие ряда лекарств, можно предположить, что реакция курящих на лекарства отличается от реакции некурящих (Conney, 1969).

Алкоголь также является индуктором, повышающим активность ферментов, метаболизирующих лекарства, в микросомах (Rubin и сопр., 1968; Kater и сопр., 1969), чем объясняется необычная реакция алкоголиков на некоторые лекарства.

Индукция зависит от вида, возраста, пола, рациона, генетических факторов, на нее оказывает влияние ряд патологических состояний, например диабет (Conney, 1967; Kato, 1967; Fujii и сопр., 1968; Kato и сопр., 1968; Hospador и Manthei, 1968; Sotaniemi и Arvela, 1969; Adelman, 1970; Remmer, 1971). Преждевременная индукция структурных ферментов зародыша опасна, в то время как адаптивных — благоприятна для новорожденных (Schröter, 1971). Голодание и понижение температуры окружающей среды обычно усиливает действие индукторов. До сих пор мало внимания уделялось генетическим факторам, т. е. генотипу, играющему определяющую роль. Индукция, которая в сущности является дерепрессией, осуществляется путем генетического контроля синтеза ферментов и, таким образом, является генетически обусловленным процессом (Popper, 1968; Polonovski и Etlenne, 1969). Влияние генотипа на метаболизм лекарств и на индукцию проявляется в различиях продолжительности сна, вызываемого гексобарбиталом. Из экспериментальных работ известно, что среди подопытных животных (крысы, кролики) существуют особи с малой и большой продолжительностью сна. У первой группы животных наблюдается повышенная активность ферментов микросом печени в сравнении с последними (Mitoma, 1967). Исследования на близнецах подтвердили, что у человека реакция на индукторы зависит от генотипа (Vesell и Page, 1969; *Brit. med. J.*, 1970). В настоящее время отсутствуют фармакогенетические основы исследований индукции; до преодоления этого недостатка к имеющимся данным следует относиться с осторожностью.

Фармакогенетические энзимопатии

Происхождение, обнаружение и наследование фармакогенетических энзимопатий

Из предыдущей главы следует, что реакция на лекарства определяется общим воздействием окружающей среды и генетических факторов. Из того, что было сказано до сих пор, также видно, что генотип влияет на реакцию на лекарства, обуславливая в первую очередь метаболизм лекарств, в то время как генетические различия таких фармакодинамических параметров, как абсорбция, распределение и выделение лекарств — незначительны. Различия реакции на лекарства определяются вариантностью — полиморфизмом — ферментов, метаболизирующих их. Совокупность ферментов у здоровых лиц может адекватно метаболизировать все известные в настоящее время лекарства.

Генетический полиморфизм является свойством всех живых организмов (Childs и Kaloustian, 1968; Clarke и сопр., 1968; French, 1969; Harris, 1968; Motulsky, 1969); особи различаются по своему генотипу и, следовательно, и по фенотипу. Внутренняя биохимическая организация, т. е. совокупность ферментов также является фенотипическим признаком (Motulsky, 1969). Около одной трети совокупности ферментов организма человека изменчивы (Edwards, 1970), и вероятность того, что фенотип двух произвольно выбранных особей будет абсолютно одинаков в отношении хотя бы некоторых из их ферментов, составляет примерно 1 : 1200 (Harris, 1968). К изменчивым ферментам относятся и некоторые ферменты, метаболизирующие лекарства, значит, можно говорить о полиморфизме этой группы ферментов. Следует установить, представляет ли наличие полиморфного, атипичного фермента с измененной активностью опасность для организма человека, т. е. нужно ли считать это состояние патологическим. Разновидности ферментов (изоферменты), которые не влияют на действие лекарств, не следует разделять на «нормальные» и «ненормальные», так как их полиморфизм не представляет опасности (Harris и сопр., 1968). Сюда относятся ферменты, участвующие в разных процессах обмена веществ, как, например, регуляция роста, умственного развития и определения цвета глаз.

Иначе обстоят дела с ферментами, метаболизирующими лекарства. Разновидности ферментов, принимающих участие в реакциях I и II стадий метаболизма лекарств (НАДФ·Н-зависимые оксигеназы со смешанной функцией, редуктазы, ферменты, участвующие в процессах гидролиза и сопряжения), далеко не безопасные и ферменты; они являются патологическими изменениями, представляющими потенциальную опасность. Лица, в организме которых присутствуют такие разновидности ферментов, страдают скрытыми энзимопатиями.

Поэтому правильнее, особенно в фармакогенетике, использовать выражение изофермент только для безопасных разновидностей ферментов, а присутствие разновидностей фармакогенетических ферментов рассматривать как патологическое состояние, несмотря на то, что и среди них имеются безопасные, «молчащие» разновидности. Это также будет способствовать устранению существующих неточностей номенклатуры.

Как уже было сказано, почти все лекарства участвуют в процессах обмена веществ. Известны некоторые исключения, преимущественно антибиотики, действие которых осуществляется в их исходной молекулярной форме. Эти лекарства действуют и выделяются без участия метаболизирующих ферментов. Путь и действие лекарств, которые проходят через организм без изменения, очевидно, зависят прежде всего от условий среды. Действие лекарств, участвующих в обменных процессах, также зависит от факторов среды, но в различной степени. Существуют лекарства, действие которых определяется преимущественно генетическими факторами, в то время как действие других препаратов — факторами среды. К первой группе относятся лекарства, метаболизируемые ферментами с часто встречающимися полиморфными вариациями (например, изониазид, сульфаниламиды, дитилин, противомалярийные препараты, лекарства, способствующие образованию метгемоглобина и пр.). Одной из задач фармакогенетики является выявление и исследование лекарств, действие которых определяется в первую очередь генетическими факторами и в меньшей степени — условиями среды (La Du, 1969).

Как было сказано, действие ферментов, метаболизирующих лекарства, определяется, по крайней мере, одним геном. Скорость синтеза и распада ферментов, метаболизирующих лекарства, определяется преимущественно регуляторными генами, а их структура и стерическая конфигурация — структурными генами. Несмотря на то, что для человека это не доказано, на основании единства живой природы предполагается, что этот механизм осуществляется и у людей (см. гл. I). Следовательно, теория «один ген — один фермент (полипептидная цепь)» применима и к ферментам, метаболизирующим лекарства. Таким образом, патологические формы ферментов, метаболизирующих лекарства, характеризующиеся структурными изменениями фермента, обычно обуславливаются изменениями структурных генов, в то время как причиной количественных изменений и уменьшения активности фермента являются регуляторные гены.

Как указывают Moses и сотр. (1969), в случае дефекта регуляторного гена стероиды оказывают активирующее действие на ферменты с пониженной активностью. Таким образом, по мнению авторов, это доказывает генетическое происхождение врожденных дефектов.

В соответствии с другой теорией, рецессивно наследуемые энзимопатии связаны со структурными генами, в то время как наследуемые доминантно — с регуляторными генами (Jatzkewitz, 1970). Эта гипотеза кажется правдоподобной, так как большинство скрытых фармакогенетических энзимопатий, для которых характерны структурные изменения ферментов, наследуются рецессивно.

До полного выяснения генетического контроля белкового синтеза ферментов, метаболизирующих лекарства, у человека этиология энзимопатий может быть охарактеризована термином «генетический дефект»; при этом неизвестно, какие гены — структурные или регуляторные — являются причиной дефекта.

Полиморфизм ферментов, метаболизирующих лекарства, проявляется в наблюдаемых различиях реакции на лекарства. Возникает вопрос, является ли реакция на лекарства надежным параметром. Фармакогенетические исследования показали, что существует возможность объективной оценки реакции на лекарства.

При введении стандартной дозы лекарства при строго определенных условиях большому числу лиц индивидуальные значения некоторого легко определяемого параметра, характеризующего реакцию на лекарства (уровень в крови, период полураспада, содержание промежуточных продуктов в моче или крови), будут располагаться по обеим сторонам специфической средней величины на кривой Гаусса. Такие одномодальные кривые характерны в общем для лекарств, на метаболизм которых влияют преимущественно условия среды, а генетические факторы играют второстепенную роль. Этот тип реакции на лекарства, называемый еще «коллективной» или «кумулятивной» реакцией, является, таким образом, многофакторным. Лекарства, для которых характерны одномодальные кривые, являются относительно безопасными, несмотря на то, что и в этом случае, как показывает статистический анализ, генетические факторы играют важную роль (напр., при метаболизме дикумарина) (Motulsky, 1965).

Если в качестве параметра выбраны уровень лекарства в крови или период его полураспада, их значения отражают конечный результат нескольких последовательных этапов в ферментативном метаболизме лекарства (реакции I и II стадий, выделение) и таким образом не могут служить источником информации о каком-либо одном ферменте. Выбор адекватного параметра является нелегкой задачей и требует значительной методической практики (Kalow, 1962; Motulsky, 1965).

При аналогичных условиях существует и другой тип реакций, для которых характерны бимодальные, тримодальные, в общем — мультимодальные кривые. Эти кривые связаны с монофакторным, моногенетическим наследованием, и наблюдаемые две, три или более вершин определяют соответствующее число средних значений. Каждая вершина свидетельствует о наличии определенного фенотипа. Такие кривые отражают присутствие множественных аллельных генов в популяции. Как известно, аллельные гены, или аллели, являются парами генов, расположенных на соответствующих локусах хромосомных пар, альтернативными носителями некоторого нормального или патологического признака (система единичный ген-локус). Если оба аллеля хромосомной пары одинаковы, носитель является гомозиготой в отношении этого признака, а если аллели различны — гетерозиготой. Одна-единственная доза доминантного гена достаточна для существования нормального (среднего) или патологического признака, в то время как двойная доза рецессивного гена необходима для получения того же эффекта.

Если синтез фермента, метаболизирующего лекарства, при монофакторном наследовании определяется только двумя аллелями, то в зависимости от ряда факторов (среди них — числа гетерозигот) будут наблюдаться 2 или 3 вершины, которые в большей или меньшей степени удалены друг от друга. Если, однако, три или более аллеля определяют функционирование фермента, что, к счастью, бывает довольно редко, то (как, например, в случае сывороточной холинэстеразы) несколько вершин могут слиться, и кривая приобретает непрерывное (нормальное) распределение (Kalow, 1967). Таким образом, многовершинная кривая свидетельствует о различных молекулярных формах и удовлетворяет условию биологического полиморфизма у человека, в соответствии с которым частота проявления самой редкой разновидности должна составлять не менее одного процента популяции, над которой проводится наблюдение (Ford, 1965). Многовершинное распределение наблюдается, например, для ГИНК-ацетилтрансферазы и будет обсуждаться далее.

Основные типы кривых показаны на *рис. 15*, а некоторые аспекты генетически различных типов реакций на лекарства обобщены в *табл. 11*.

Каковы причины изменения нормального аллельного гена, приводящие в конечном итоге к энзимопатии, т. е. ненормальному метаболизму лекарств? В настоящее время преобладает мнение, что причиной этих биохимических изменений является спонтанная мутация гена (Harris, 1970).



Рис. 15. Фармакогенетический полиморфизм

ТАБЛИЦА 11

*Некоторые параметры, находящиеся под генетическим контролем
(по Kalow, 1965d)*

	Моногенные	Мультигенные = мультифакторные
Распределение в популяции	Бимодальное или тримодальное	Одномодальное = «нормальное»
Наследование	По Менделю	Нет определенного типа
Биохимия	Изменение одного белка	Нет биохимической корреляции

Мутация — это изменение структуры гена в соматической или половой клетке, приводящее к развитию нового признака. С точки зрения наследственности, мутация в половой клетке является решающим фактором при передаче измененного гена потомству.

Как уже было сказано, если нарушение функции фермента преимущественно структурного характера, то оно вызывается, вероятно, некоторыми изменениями структурного гена, а изменение скорости синтеза и активности фермента или ферментов, по-видимому, связано с определенными изменениями регуляторного гена. С точки зрения генетики, эти изменения являются, в сущности, мутацией двух типов генов (Kalow, 1967).

В большинстве случаев скрытые фармакогенетические энзимопатии вызываются т. н. точечными мутациями, т. е. молекулярными изменениями малого участка (мутона) молекулы ДНК. Мутон является предполагаемым наименьшим элементом, способным к мутации, и соответствует, вероятно, триплету (см. гл. I). Маловероятно, что причиной фармакогенетической энзимопатии является первичная мутация гена, так как спонтанные мутации гена происходят очень редко ($1 : 10^4$ — $1 : 10^8$); также маловероятно, что энзимопатии вызываются мутагенными факторами (радиация, цитостатики; Motulsky, 1965).

Последствия мутации гена аналогичны ошибке в коде синтеза белка; при этом изменяется последовательность оснований и информация, необходимая для синтеза белка, причем как структура, так и функции нового фермента различны в сравнении с исходным. Новый фермент может быть как патологической (энзимопатия), так и безвредной (изофермент) разновидностью (Richterich, 1965).

Теоретически в структуре гена могут произойти следующие изменения: 1) замещение одного нуклеотида другим; 2) перемена мест двух нуклеотидов; 3) выпадение или 4) дупликация нуклеотидов (Whipple, 1966). В каждом из вышеуказанных случаев могут изменяться одна или несколько пар оснований (Beadle, 1957, цит. Whipple, 1966). Процесс мутации генов показан на *рис. 16* (по данным Kiszely, 1967).

Энзимопатии, вызванные мутацией гена, могут быть как качественного, так и количественного характера. Предполагаются разные механизмы возникновения количественных (отсутствие или пониженное содержание фермента, уменьшение активности) и качественных (атипичный синтез) дефектов ферментов, но их действие для человека не доказано (Rumler, 1963; Harris, 1968). Наиболее распространенными являются предположения о нарушении равновесия между белковым синтезом фермента и его распадом (активаторы? ингибиторы?), о влиянии апофермента, о пониженной стабильности ферментов, метаболизирующих лекарства и пр.

С практической точки зрения энзимопатии можно разделить на три основные группы:

- 1) пониженная активность или отсутствие функции фермента (ферментов), метаболизирующих лекарства;
- 2) образование нетипичных ферментов;
- 3) появление аномального фермента (очень редко).

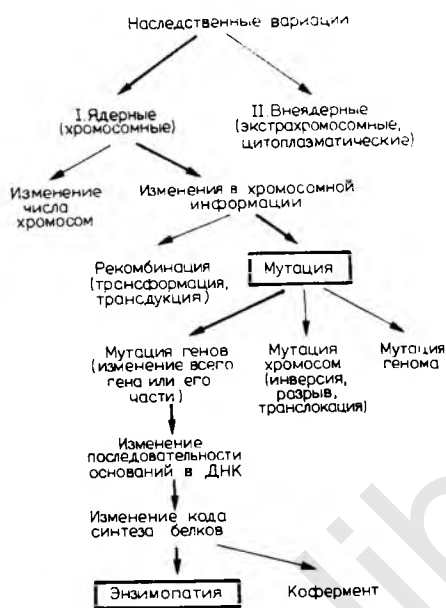


Рис. 16. Последствия мутаций генов

Например, УДФА-глюкуроновая трансфераза или ГИНК-ацетилтрансфераза относятся к первой группе, псевдохолинэстераза — ко второй и атропинэстераза — к третьей группе (см. ниже).

Лица, страдающие фармакогенетическими энзимопатиями, выглядят вполне здоровыми до введения им лекарства, которое они неспособны метаболизировать (существуют несколько исключений, например, псевдохолинэстераза C_3). На ненормальную реакцию на лекарства указывают необычные побочные явления, симптомы отравления, устойчивость к лекарству или ослабление (ниже среднего уровня) действия лекарства (рис. 17).

Следует обратить внимание, что здесь «токсичность» отличается от обычного отравления лекарствами, так как в этом случае симптомы вызваны терапевтическими дозами препарата.

Вероятно, правильнее говорить об обнаружении, чем о диагностике фармакогенетических энзимопатий, поскольку в большинстве случаев это латентные состояния. При этом на первом месте стоит доступный и обязательный для всех врачей метод — метод наблюдения. Любые необычные побочные явления должны навести врача на мысль о возможных фармакогенетических причинах.

Побочные явления называются необычными, если 1) они вызваны терапевтическими дозами и если возможность 2) аллергических реакций и 3) реакций Герцгеймера можно исключить. Сюда относятся реакции на лекарства, называемые в нашей книге «идиосинкразиями». Подробное рассмотрение их следует ниже, здесь мы ограничимся несколькими примерами: желтуха, вызванная

стероидной терапией (необычные побочные явления), метгемоглобинемия после дачи фурадонина (симптомы отравления), устойчивость к витамину D, кумарину или метиловому спирту. Необычные симптомы, вызываемые лекарствами, которые принято применять с особой осторожностью, менее очевидны, чем случаи, когда средние терапевтические дозы обычных лекарств вызывают необычную, неожиданную реакцию.

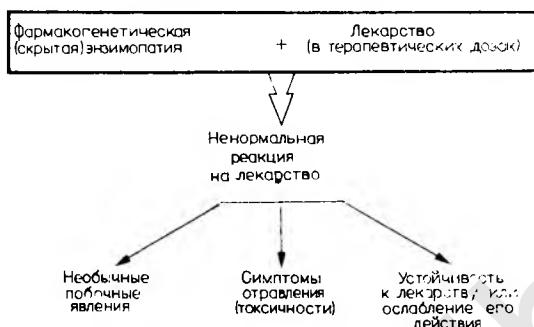


Рис. 17. Реакции на лекарства при фармакогенетических энзимопатиях

При возникновении сомнений относительно фармакогенетической энзимопатии следует немедленно произвести специфические тесты как *in vitro*, так и *in vivo* (табл. 12). Очевидно, тесты *in vitro* возможны только в том случае, если исследуемый симптом связан с функцией одного или нескольких ферментов, метаболизирующих лекарства, для которых возможно проведение точных лабораторных исследований. Методологические проблемы этих исследований подробно описаны в ряде учебников и обзоров (Linneweh, 1965; Richterich, 1965, 1966; Richterich и Wiesmann, 1966; Hsia и Inouye, 1967; Hess, 1968; Howell, 1968; O'Brien и сотр., 1968; Sitzmann, 1968). Экспрессные тесты, применяемые в широком масштабе для выявления врожденных дефектов нефармакогенетического характера (Kutter, 1967), менее пригодны для обнаружения фармакогенетических энзимопатий.

Тесты, проводимые *in vivo* для обнаружения фармакогенетических энзимопатий, бывают фармакологическими, генетическими или комбинированными. По сути, это тесты на выносливость, исследующие действие стандартной дозы (предпочтительно средней эффективной дозы = ED_{50}) на основании параметров, которые могут служить надежным источником информации о метаболизме лекарств (Kalow, 1965; Motulsky, 1965; Kalow, 1967). Существует ряд таких параметров (например, уровень лекарства в крови, период полураспада, выделение и пр.), характеризующих либо само лекарство, либо стандартный продукт его метаболизма. В качестве параметра могут быть использованы также продолжительность вызванного лекарством сна или время, необходимое для проявления известных побочных явлений (например, апноэ после введения стандартной дозы дитилина). Выбор самого подходящего параметра зависит от конкретного случая.

ТАБЛИЦА 12

Наиболее важные этапы обнаружения фармакогенетических энзимопатий

I. *Клинические симптомы*

Необычные побочные явления
Симптомы токсичности
Устойчивость к лекарству или ослабление его действия

II. *Исследования in vitro*

1. *Исследования ферментов*

Определение активности	Растворимость
Электрофорез (на крахмале и пр.)	Зависимость активности от pH
Хроматография	Термостойкость
Специфичность к субстрату	Гистохимические методы
Постоянная Михаэлиса	

2. *Гематологические тесты*

Определение стабильности глутатиона
Определение восстановления метгемоглобина

3. *Другие лабораторные тесты*

Дибукаиновое число
Культуры тканей
Аутопсия

III. *Исследования in vivo*

1. *Определение устойчивости к лекарствам*

Уровень в крови (лекарства, метаболита и т. д.)
Исследование мочи (лекарство, метаболит)

2. *Генетические исследования*

Исследования семейной и популяционной генетики
Исследования на близнецах

Семейные и популяционные генетические исследования следует предпринять, если 1) наблюдается массовое проявление в популяции необычных побочных явлений (см. рис. 17) или 2) обнаруживается большой разброс при проведении тестов *in vitro* или при определении выносливости у определенного индивидуума, что подтверждает наличие фармакогенетической энзимопатии.

Исследования в области популяционной генетики стимулируются не только спорадическими данными, но и наблюдениями на животных и организованными клиничко-фармакологическими исследованиями (системы контроля). Перспективы этих исследований будут более благоприятными при обособлении и дальнейшем развитии фармакогенетики.

Если при тестах на выносливость, проводимых при одинаковых условиях на нескольких членах одной семьи или на более широкой популяции, распределение исследуемого параметра задается многовершинной кривой, то этот факт вместе с результатами предшествующих клинических исследований и экспериментов *in vitro* доказывает наличие фармакогенетической энзимопатии в отношении данного лекарства.

Следующим этапом является установление типа наследования. Это осуществляется исследованием семьи больного, у которого обнаружены патологиче-

ские значения параметра. Параллельное обследование членов семьи дает возможность количественно оценить частоту проявления данной энзимопатии в семье носителя признака в сравнении со всей популяцией. В случае доминантного наследования признак проявляется у гетерозигот. Если определенная болезнь характеризуется ненормальной реакцией на лекарства, то она не наблюдается в здоровой (нормальной) популяции. Установить доминантное наследование фармакогенетических энзимопатий, даже при различной экспрессивности и пенетрантности, сравнительно нетрудно, так как обследование относительно небольшого числа родственников дает положительный результат в 50% всех случаев (хотя соотношение 1:1 точно не соблюдается), в то же время обследование других членов популяции дает отрицательные результаты. Недостаточность редуктазы глутатиона наследуется по аутосомному доминантному принципу.

Как будет показано далее, большинство фармакогенетических энзимопатий является аутосомными рецессивными болезнями (глюкуроновая трансфераза, ацетилтрансфераза, редуктаза метгемоглобина, каталаза, псевдохолинэстераза). В семье, состоящей из родителей и детей, довольно трудно доказать рецессивное наследование. В случае рецессивного наследования бимодальная кривая наблюдается и в популяции, будучи более выраженной у 25% сибсов. Распределения, наблюдаемые при аутосомном наследовании, изображены на *рис. 18*.

Среди ферментов, метаболизирующих лекарства, промежуточное наследование, сцепленное с X-хромосомой, характерно для Г6ФД. Наследование, сцепленное с X-хромосомой, показано на *рис. 19*.

При обнаружении фармакогенетических дефектов все шире используется близнецовый метод. Близнецы являются надежной естественной фармакогенетической моделью, при помощи которой можно установить определяющую роль генетических факторов или среды в контроле метаболизма определенного лекарства. Основой применения близнецового метода в фармакогенетических исследованиях является следующий принцип: если при метаболизме лекарств определяющими являются условия среды, а не генетический состав, то разница в параметрах (например, период полураспада после введения тест-дозы) будет примерно одинаковой в парах однояйцевых (МЗ) и двуяйцевых (ДЗ) близнецов; однако, если определяющими являются генетические факторы, то различия в парах однояйцевых близнецов малы, в то время как для двуяйцевых — значительны. Коэффициент наследования (в англ. *heritability index*, HI) является численным выражением корреляции между этими факторами:

$$KH (HI) = \frac{\text{вариация в парах двуяйцевых близнецов} - \text{вариация в парах однояйцевых близнецов}}{\text{вариация в парах двуяйцевых близнецов}}$$

Коэффициент наследования может принимать значения от 0 до 1. Значения, равные 1 или близкие к этому, указывают на генетическую определенность

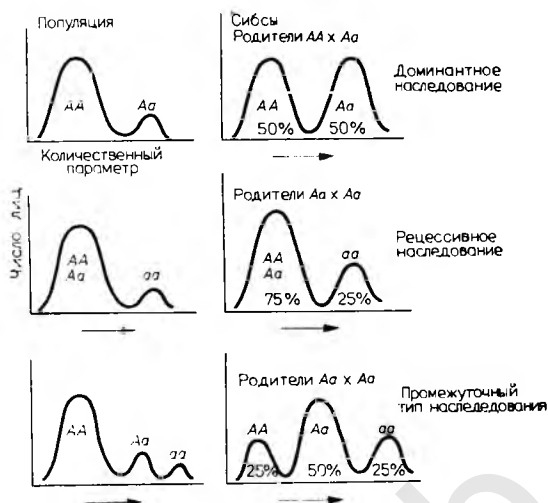


Рис. 18. Ауточное наследование. Кривые распределения при ауточном наследовании. На рисунке проводится сравнение кривых распределения в популяциях и среди сибсов. *Наверху*: при доминантном наследовании редких признаков у человека мутант является гетерозиготой (Aa).

Число таких особей в популяции может быть небольшим, но среди сибсов 50% являются носителями признака. *Посередине*: при рецессивном наследовании лица-носители обладают двойным количеством мутантного гена. Носителей-гетерозигот (Aa) часто нельзя отличить от нормальных гомозигот (AA). Среди сибсов признак проявляется у 25%. *Внизу*: если установление гетерозиготности возможно при помощи физиологических или биохимических методов, применяется выражение «промежуточное наследование». Среди сибсов наблюдается следующее соотношение: 25% нормальных гомозигот, 50% гетерозигот и 25% аномальных гомозигот. При изображении соотношения особей aa и Aa в популяции масштаб не соблюден; обычно число особей aa очень мало, и это трудно изобразить на рисунке (по Motulsky, 1965)

метаболизма исследуемого лекарства. Vesell и Page (1969) установили следующие значения коэффициента: 0,99 — для фенилбутазона, 0,98 — для антипирина и 0,97 — для дикумарина, что указывает на определяющую роль наследственности в метаболизме этих лекарств. Vesell и Page также показали, что индукция ферментов, метаболизирующих лекарства (в конкретном случае, индукция метаболизма антипирина фенобарбиталом), контролируется генетически.

Заключения, сделанные на основании исследований родословных и близнецового метода, могут быть проверены при помощи закона Харди—Вайнберга в популяционной генетике, хотя возможности в этом направлении в настоящее время еще ограничены. В соответствии с этим законом, при определенных условиях (например, при неизменных условиях среды и отсутствии отбора) проявление генов (доминантные гены, рецессивные гены) и генотипов в популяции постоянно. Это относится и к дефектным в фармакогенетическом смысле, мутантным генам. При применении этого закона генетические выводы о частоте проявления генов (по исследованиям родословных) могут быть проверены математически, независимо от числа (два или более) дефектных

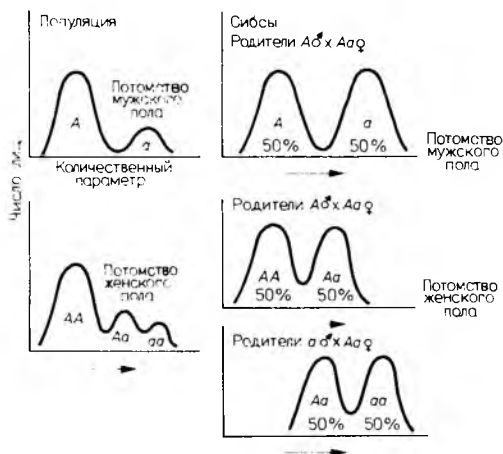


Рис. 19. Сопряженное с полом промежуточное наследование. Кривые распределения при промежуточном наследовании, сцепленном с X-хромосомой. Следует обратить внимание, что в популяции имеется два генотипических класса для особей мужского пола A и a и три генотипических класса для особей женского пола: AA , Aa , и aa . Если мать является генетическим носителем мутации Aa , половина сыновей будут нормальными A и половина — ненормальными a , независимо от генотипа отца (кривая в верхнем правом углу). Среди дочерей половина будет типа AA и половина Aa при нормальном генотипе отца (кривая посередине справа), или половина будет типа Aa и половина aa при ненормальном генотипе отца (внизу справа) (по Motulsky, 1965)

аллелей. Этот закон также можно использовать при оценке результатов тестов ГИНК-ацетилтрансферазы и псевдохолинэстеразы (Kalow, 1962).

В соответствии с законом Харди—Вайнберга соотношение нормальных гомозигот AA (p^2), гетерозигот Aa ($2pq$) и ненормальных гомозигот aa (q^2) фиксировано и зависит от частоты мутантного гена, q . Обычная форма записи закона:

$$p^2 + 2pq + q^2 = 1,$$

(AA) (Aa) (aa)

где $p + q = 1$.

При известном числе какого-либо одного класса можно вычислить относительное число лиц, принадлежащих к остальным генетическим классам. Если наблюдаемое число случаев, полученное из многовершинного распределения, совпадает с ожидаемым числом, то генетическая природа признака является доказанной на популяционной основе.

Исследования географических и расовых различий реакции на лекарства, т. е. относительной частоты появления генов, обуславливающих фармакогенетические энзимопатии, также связаны с популяционной генетикой и фармакогенетикой. Известно, что процент носителей определенных фармакогенетических

признаков в некоторых областях чрезвычайно высок: например, в то время как в Европе число быстрых инактиваторов ГИНК примерно равно числу медленных инактиваторов, в Японии, Китае и среди эскимосов преобладают быстрые инактиваторы, а в Израиле — медленные. Другим примером является недостаточность ГбФД, которая вызывает ненормальную реакцию на противомаларийные препараты и ряд других лекарств. Носители этого дефектного гена (около 100 миллионов) сосредоточены на побережье Средиземного моря, в Малой Азии, Индии и Экваториальной Африке.

На все исследования и выводы в области популяционной генетики в большей или меньшей степени оказывает влияние отрицательная селекция, обусловливаемая летальными и патологическими мутантами в реальной (неидеальной) популяции, а также и положительная селекция; фармакогенетические мутанты, приводящие к положительной селекции полезных мутантов, происходят редко (например, дефект ГбФД, предохраняющий носителей от малярии, акаталазия, вызывающая устойчивость к метиловому спирту, повышенная частота метгемоглобинемий, «предохраняющая» от отравлений цианистыми соединениями). Положительная селекция, как правило, означает увеличение числа гетерозигот, не приводящее, однако, к существенному сдвигу фармакогенетического равновесия в популяции (Kalmus, 1967).

Увеличение частоты гетерозиготности в популяции является общим и будет еще более значительным в результате профилактических и терапевтических мер (Lenart, 1966; Kiszely, 1967; Lenart, 1969). Обнаружение гетерозигот — носителей патологических генов, которые вследствие влияния модифицирующих генетических факторов и условий среды не составляют гомогенной группы, является одной из важнейших задач (Prader, 1966; Motulsky, 1968; Hsia, 1969). В этом отношении наиболее целесообразны прямые (ферментативные тесты) и косвенные (исследования выносливости) методы. Активность ферментов у гетерозигот обычно в два раза меньше активности у здоровых лиц, что относится и к ферментам, метаболизирующим лекарства. Такие тесты следует проводить в первую очередь на носителях известных признаков.

Наконец, следует обратить внимание на сходство фармакогенетических и переходящих (временных, связанных с созреванием) энзимопатий у новорожденных (табл. 13).

Из таблицы следует, что сходство обоих типов недостаточности (генетическая и негенетическая) состоит в следующем: 1) оба типа являются латентными энзимопатиями и проявляются только после применения лекарств; 2) недостаточность ферментов, метаболизирующих лекарства, вызываемая фармакогенетическими причинами, может быть обусловлена для тех же ферментов их незрелостью в период новорожденности, следовательно, 3) одни и те же лекарства вызывают патологическую реакцию и 4) при этом проявляются одни и те же симптомы.

Как было указано во введении, сходство обоих состояний является причиной особого интереса педиатров к фармакогенетике и в то же время дает основание для совместного рассмотрения генетической и негенетической, неонатальной недостаточности ферментов.

ТАБЛИЦА 13

Латентные фармакогенетические энзимопатии и временные энзимопатии периода новорожденности

	Здоровые лица	Латентные фармакогенетические энзимопатии	Временные энзимопатии периода новорожденности
1. Природа энзимопатии	—		Латентная
2. Аномальная реакция на лекарства	Отсутствует		Наблюдается
3. Активность ферментов, метаболизирующих лекарства	Нормальная		Недостаточная
4. Недостаточность ферментов, метаболизирующих лекарства	—	Глюкуроновая трансфераза, ацетилтрансфераза, редуктаза метгемоглобина, каталаза, псевдохолинэстераза сыворотки	
5. Генотип	Нормальный	Ненормальный	Нормальный
6. Причина энзимопатии	—	Генная мутация	Незрелость совокупности ферментов, метаболизирующих лекарства
7. Белковый синтез ферментов, метаболизирующих лекарства	Нормальная скорость	Нормальный, замедленный или отсутствует	Замедленный
8. Структура ферментов, метаболизирующих лекарства	Нормальная	В большинстве случаев атипичная	Нормальная
9. Продолжительность ненормальной реакции на лекарства	—	На протяжении жизни	2—3 месяца
10. Наличие признака в семье	—	Присутствует	Отсутствует
11. Наследственность	—	Присутствует	Отсутствует

Энзимопатии, вызывающие изменение реакции на лекарства

Недостаточность уридиндифосфат (УДФ)-глюкуроновой трансферазы

УДФ-глюкуроновая трансфераза является самым важным ферментом, присутствие которого необходимо для образования глюкуронидов (Kalow, 1962; László, 1964; Vest, 1964; Dohrmann, 1967; Hargreaves, 1968; Hohenwallner и сотр., 1970). Как уже было сказано в гл. I, этот фермент играет важную роль в реакциях лекарств или их метаболитов, относящихся ко II стадии, т. е. при их сопряжении с глюкуроновой кислотой. После сопряжения лекарства или продукты, образовавшиеся из них в результате реакций стадии I, превращаются в водорастворимые моно- или диглюкурониды. Отсутствие или недостаточность активности УДФ-глюкуроновой трансферазы приводит к появлению патологических симптомов.

До настоящего времени не удалось получить чистый препарат УДФ-глюкуроновой трансферазы, и ее точное химическое строение неизвестно. Из работ Dutton и Storey (1954, цит. Kalow, 1962; Dohrmann, 1967) и Axelrod (Axelrod и сотр., 1958, цит. Kalow, 1962), проведенных в начале 50-х годов, а также из более поздних наблюдений, известно, что самый высокий уровень фермента обнаруживается в микросомальной фракции печени, в гладкой эндоплазматической сети. Присутствие фермента связано с содержанием гликогена в печени (Fouts, 1962; цит. Hargreaves, 1968). Содержащие ртуть органические соединения и глутатион не блокируют функции фермента. Pogell и Leloig в 1961 году удалось солибилизировать фермент (Hargreaves, 1968). Сопряжение с глюкуроновой кислотой осуществляется сравнительно небольшой частью паренхимы печени; при физиологических условиях наличное количество фермента во много раз превосходит необходимое для связывания эндогенных и экзогенных веществ.

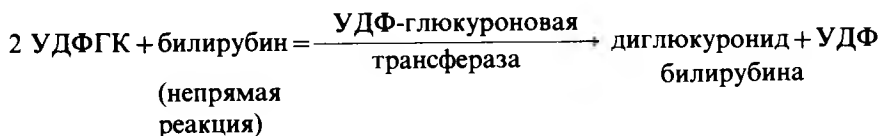
Образование глюкуронидов наблюдается не только в печени человека, но и у большинства млекопитающих (свинья, овца, собака, кролик, морская свинка, мышь, крыса, кошка). По-видимому, глюкуроновое сопряжение в печени кошки как в качественном, так и в количественном отношении отличается от характеристик, установленных для перечисленных выше видов. Кроме млекопитающих, ферментативные функции, связанные с глюкуроновым сопряжением, наблюдаются и у ряда других организмов (голубь, курица, лягушка, рыбы). У насекомых глюкуронового сопряжения не обнаружено.

Кроме печени, УДФ-глюкуроновая трансфераза находится еще в почках, слизистой оболочке кишечника и в мозгу. Глюкуроновое сопряжение в мозгу незначительно, а активность УДФ-глюкуроновой трансферазы в почках составляет примерно одну треть ее активности в печени. Активность фермента в слизистой оболочке кишечника неизвестна, но предполагается, что вместе с другими формами внепеченочного глюкуронового сопряжения она в известной степени может скомпенсировать недостаточность функции фермента, возникающую в результате поражений паренхимы печени или преходящей неонатальной недостаточности фермента. Синтез некоторых моноглюкуронидов, вероятно, может осуществляться и вне печени, однако образование диглюкуронидов происходит исключительно в печени (Bollman, 1957; Hoffman и Whitcomb, 1959). В крови, мышцах, селезенке, легких и плаценте не обнаруживается активности УДФ-глюкуроновой трансферазы.

Функция УДФ-глюкуроновой трансферазы заключается в переносе глюкуроновой кислоты с уридиндифосфатглюкуроновой кислоты (УДФГК) на субстрат — аглюкон. Субстратом может быть лекарство, лекарственный метаболит (крайний продукт реакций стадии I) или физиологическое вещество (билирубин, гормоны и т. д.). Глюкуроновая кислота является продуктом окисления D-глюкозы. Глюкурониды (моно- и диглюкурониды), образующиеся при сопряжении, являются водорастворимыми, биологически неактивными веществами и в зависимости от структуры лекарства могут быть простыми или сложными эфирами, глюкуронидами или *n*-глюкуронидами. Глюкуроновое сопряжение осуществляется в три этапа. Процессу, катализируемому УДФ-глюкуроновой трансферазой, предшествует два предварительных фермента-

тивных этапа, его непрерывность обеспечивается системой доноров, состоящей из УДФ, образующегося помимо крайнего продукта глюкоуронowego сопряжения, и процессом окисления глюкозы (рис. 20).

Если билирубин является акцептором, то сопряжение происходит следующим образом:



Диглюкуронид билирубина поступает в желудочно-кишечный тракт вместе с желчью и выделяется из организма.

Водорастворимые глюкурониды билирубина, для которых наблюдается прямая диазореакция, могут быть двух типов: моноглюкуронид билирубина (пигмент I) и диглюкуронид билирубина (пигмент II). При болезнях печени чрезвычайно важно уметь различать пигмент I и пигмент II, так как, например, при желтухе в крови повышается содержание пигмента I, в то время как при закупорке желчных протоков (например, при раке) — пигмента II.

С фармакогенетической точки зрения два вида акцепторов — лекарства и билирубин — являются чрезвычайно важными. Ввиду того, что глюкуроновая трансфераза катализирует сопряжение ряда лекарств с глюкуроновой кислотой, ранее установленный факт отсутствия строгой субстратной специфичности ферментов, метаболизирующих лекарства, имеет место и в этом случае.

УДФ-глюкуроновая трансфераза катализирует метаболизм не только лекарств, но и эндогенных физиологических веществ. Более важные субстраты

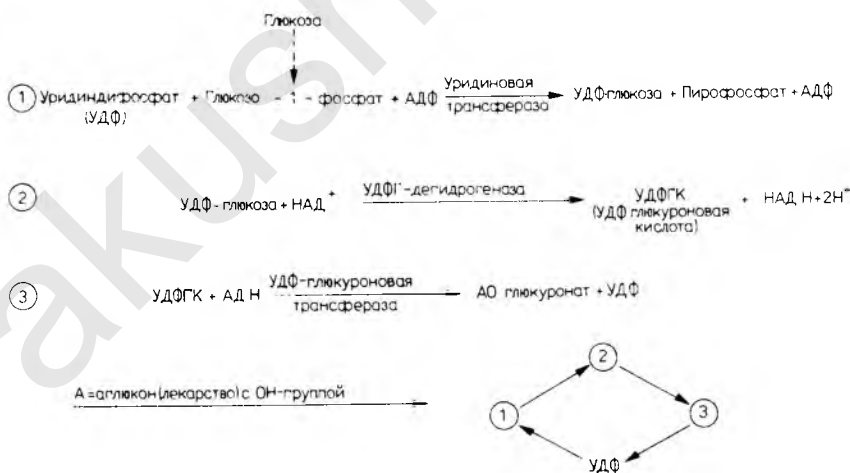


Рис. 20. Образование и цикл обмена глюкуронидов

этого фермента указаны в *табл. 14*. Большинство из указанных лекарств участвует в глюкуроновом сопряжении не в своей исходной форме, а после реакций стадии I, и субстратом служит метаболит или промежуточный продукт (например, ацетанилид сначала окисляется до *p*-аминофенола, и последний сопрягается с глюкуроновой кислотой). Хотелось бы еще раз обратить внимание на то, что уже было сказано о метаболизме лекарств в гл. I, и особенно на рис. 10. Важно подчеркнуть, что глюкуроновое сопряжение, будучи реакцией стадии II, всегда является последним этапом метаболизма лекарств. Фармакологическая активность лекарств и физиологическое и биологическое действие физиологических веществ прекращается после их сопряжения с глюкуроновой кислотой.

УДФ-глюкуроновая трансфераза также катализирует сопряжение гормонов. Как эндогенные, так и экзогенные гормоны сопрягаются с глюкуроновой кислотой. Предположение о различии глюкуронового сопряжения кортикоидов и остальных лекарств в эндоплазматической сети не нашло подтверждения; по-видимому, оба механизма идентичны.

Билирубин является самым важным физиологическим веществом, выделяемым при помощи глюкуронового сопряжения. Небольшие количества билиру-

ТАБЛИЦА 14

Лекарства и физиологические вещества, выделяемые при помощи глюкуронового сопряжения

I. Лекарства	II. Физиологические вещества
1. <i>Противобактериальные вещества</i>	1. <i>Билирубин</i>
Левомецитин	2. <i>Витамины</i>
Сульфаниламиды	Аналоги витамина К (производные
Парааминосалициловая кислота	нафтогидрохинона)
Парааминобензойная кислота	Никотиновая кислота
Новобноцин	3. <i>Гормоны</i>
2. <i>Снотворные и гипнотические вещества</i>	Эстрогены
Барбитураты	Гестагены
Опиаты (морфин, кодеин)	Андрогены
Хлоралгидрат	Кортикостероиды
Бромалгидрат	Трийодотиронин
Тribromoethanol (Avertin)	Адреналин
3. <i>Жаропонижающие и анальгетические средства</i>	Серотонин
Ацетанилид	4. <i>Другие вещества</i>
Фенацетин	Холестерол
Парацетамол	Некоторые аминокислоты
Антипирин (azophen)	
Пирамидон	
4. <i>Другие лекарства</i>	
Ментол	
Крезол	
Камфора	
Резорцин	
Фенолфталин	

бина, проявляющего непрямую реакцию ван ден Берга и требующего сопряжения с глюкуроновой кислотой, непрерывно образуются в организме из гема (35 мг «непрямого» билирубина из 1 г гемоглобина). Организм здорового человека может осуществить сопряжение количеств билирубина, превосходящих указанное в 30—40 раз. Если по каким-либо причинам гемолиз увеличивается, то количество билирубина, проявляющего непрямую реакцию ван ден Берга, в крови увеличивается, что приводит к желтухе. В этих случаях вся УДФ-глюкуроновая трансфераза организма может быть необходима для удаления этого опасного жирорастворимого вещества, проникающего в клетки разных органов и приводящего к расстройству их функций. Такие состояния встречаются в педиатрии главным образом при гипербилирубинемиях у новорожденных.

Нарушение выделения желчи (снижение билирубинового очищения, застой) могут вызвать патологические симптомы, даже при наличии достаточного количества УДФГК и ненарушенных функций фермента, вследствие застоя желчных пигментов. Непосредственное влияние температуры тела на УДФ-глюкуроновую трансферазу еще не выяснено полностью, но известно, что существует сильная корреляция между рационом и функцией фермента. Установлено, что голодание приводит к уменьшению активности фермента в слизистой оболочке кишечника, вероятно, из-за недостатка глюкозы; в печени аналогичного эффекта не обнаружено (Mittinen и Leskinen, 1962). В экспериментах на животных было показано, что диабет (Schriefers и сотр., 1965; Müller-Oerlinghausen, 1970) и экспериментальный артрит (Morton и Chatfield, 1970) могут привести к недостаточности УДФ-глюкуроновой трансферазы. На активность фермента влияет также возраст (созревание ферментов) и пол (Lange и сотр., 1969). Активность УДФ-глюкуроновой трансферазы ингибируется некоторыми гормонами, прежде всего прогестероном и его производными (прегнандиол; Lathe и Walker, 1958; Hsia, 1965; Lauritzen, 1965). Эти гормоны обнаружены в крови беременных женщин и в молоке кормящих матерей; установлено, что они являются 3- α -20- β -прегнандиолами (Arias и сотр., 1964; Lewi и сотр., 1964; Hsia, 1965; Rosta и Szöke, 1965; Stiehm и Ryan, 1965; Fontaine и сотр., 1968; Sas и сотр., 1969; Rosta и сотр., 1970). Ингибирующий стероид выделяется в молоко матери на протяжении 10—14 дней после родов, и в этот период затянувшаяся желтуха — при отсутствии других причин — может быть вызвана этим гормоном. Желтуха такого типа наблюдается у каждого 200—500-го новорожденного (Hsia, 1965). Если молоко матери действительно является причиной желтухи, отнятие от груди может значительно улучшить состояние больного. В исследованиях Rosta (1970) обнаружено повышенное содержание 3- α -20- β -прегнандиола в молоке матерей-контролей. По этим причинам необходимо подробное изучение разных аспектов этого вопроса.

Глюкуроновое сопряжение ингибируется цианистыми соединениями, уксуснокислым йодом (iodoacetate), фтористыми соединениями, динитрофенолом и сильной гипоксией (Lipschütz и Büding, 1939; Storey, 1950), четыреххлористым углеродом (Isselbacher и McCarthy, 1960; Chojecki и Kern, 1961), а также новобиоцином (Hargreaves и Holden, 1962; Lokietz и сотр., 1963).

С другой стороны, сопряжение стимулируется фруктозой (Beck и Richer, 1962; Beck и сотр., 1964), АТФ и УДФ-*N*-ацетилглюкозаминном (Pogell и Leloir, 1961), канцерогенными веществами 3,4-бензпиреном и 3-метилхолантреном, хингаминном (Inscoc и Axelrod, 1960; Agias и сотр., 1963), витамином В₁₂ (Vaisler и Costiner, 1963, цит. Dohrmann, 1967), применяемыми в терапевтических целях кордиамином (диэтиламид никотиновой кислоты) и фенобарбиталом (Lüders, 1970). Последние два лекарства будут обсуждаться подробно в связи с т. н. индукционным лечением неонатальной гипербилирубинемии. Из экспериментов на животных (Bakken, 1969) можно заключить, что сам билирубин, проявляющий непрямую реакцию ван ден Берга, может служить индуктором



Рис. 21. Конкуренция между лекарствами и билирубином

пренатальной активности фермента: «он является пусковым веществом для активности УДФ-глюкуроновой трансферазы». Важно иметь в виду, что влияние индукции фермента при генетической недостаточности УДФ-глюкуроновой трансферазы выражено менее, чем при преходящем, ненаследственном дефекте фермента (Hargreaves, 1968; Lüders, 1970).

Как мы уже отмечали, число субстратов УДФ-глюкуроновой трансферазы (лекарства, гормоны и другие физиологические вещества) сравнительно велико. Акцепторы субстратов могут значительно различаться (гидроксильная, карбоксильная, ароматическая аминогруппы), что вследствие различий субстратного сродства фермента может привести к конкуренции между акцепторами при одновременном сопряжении (например, билирубина и некоторых лекарств).

Конкуренция между двумя лекарствами или между лекарством и билирубином, как показано в гл. I, проявляется и в отношении сывороточного альбумина, при помощи которого осуществляется транспорт лекарств. Ввиду того, что почти все лекарства переносятся белковой фракцией, в которой обнаруживается также практически все количество билирубина, проявляющего непрямую реакцию ван ден Берга, одновременное присутствие в крови некоторого лекарства, подвергающегося глюкуроновому сопряжению, и билирубина почти во всех случаях вызывает конкуренцию в двух направлениях (рис. 21).

Существуют видовые и индивидуальные различия сродства фермента к субстрату. В связи с этим предполагают существование двух или нескольких разновидностей глюкуроновой трансферазы с различной специфичностью в отношении к субстрату, обусловленность различий в активности фермента генетическими различиями или влиянием обоих факторов. В то время как существование двух или более разновидностей ферментов является лишь возможностью (Fouts, 1962; Szabó и сотр., 1962; Dutton, 1966; Yaffe и Back,

1966a; Hargreaves, 1968; Yaffe и сотр., 1968), генетический контроль активности фермента точно доказан.

Существует два вида генетически predetermined недостаточности УДФ-глюкуроновой трансферазы у человека. Оба вида являются разновидностями т. н. семейной негемолитической желтухи: синдром Криглера—Наджара (синонимы: семейная негемолитическая желтуха с тяжелыми общими мозговыми явлениями; семейная негемолитическая желтуха новорожденных; врожденная негемолитическая желтуха с тяжелыми общими мозговыми явлениями; врожденная негемолитическая желтуха) и болезнь Жильбера (синонимы: болезнь Жильбера—Мейленграхта; семейная негемолитическая желтуха; органическое нарушение функций печени). Многочисленные синонимы создают трудности для читателя и являются проявлением излишнего индивидуализма.

В большинстве учебников эти болезни рассматриваются вместе с синдромами Дубина—Джонсона и Ротора, синонимы которых мало отличаются от перечисленных выше; однако, в этих случаях отсутствует гемолитическая желтуха и аномалии глюкуронового сопряжения.

Синдром Криглера—Наджара, описанный впервые в 1952 году, проявляется чаще всего, причем преимущественно у новорожденных. Симптомы проявляются непосредственно после рождения: выраженная хроническая желтуха (содержание сывороточного билирубина, проявляющего непрямую диазореакцию, 10—45 мг%) и спустя несколько недель или месяцев — тяжелые расстройства нервной системы (спастическое состояние мышц, оцепенелость, опистотонус, умственная отсталость). Симптомы нервной системы вызываются проникновением желчных пигментов, проявляющих непрямую реакцию, в ганглии большого мозга. В большинстве случаев симптомы развиваются на протяжении нескольких месяцев, приводя к смертельному исходу; вероятная продолжительность жизни 5 лет. Картина крови, ломкость красных кровяных телец и результаты тестов по Coombs и функции печени — нормальны. В моче не обнаруживается желчных пигментов. При биопсии печени патологические изменения наблюдаются только на поздних стадиях (перипортальный фиброз). В менее тяжелых случаях желтуха является единственным симптомом, прогноз благоприятный.

Характерным симптомом синдрома Криглера—Наджара как в легкой, так и в тяжелой форме, является недостаточность глюкуронового сопряжения, что, однако, может быть доказано только при помощи специальных тестов. Нарушено сопряжение всех перечисленных лекарств (например, производные салициловой кислоты, ментол, хлоралгидрат, трихлорэтанол) и билирубина; единственным исключением являются биологически активные стероиды эндогенного происхождения (Kalow, 1962). Нарушение глюкуронового сопряжения, ввиду описанной ранее двойной конкуренции (см. рис. 21), может вызвать не только тяжелую желтуху, но и специфические симптомы отравления у больных с дефектами глюкуроновой трансферазы, страдающих желтухой другой этиологии, после применения какого-либо из лекарств, перечисленных в табл. 14, вследствие их недостаточного сопряжения с глюкуроновой кислотой. В этих случаях уменьшенное количество активного фермента участвует или при

сопряжении билирубина, причем лекарство или его метаболиты вызывают симптомами отравления, или же фермент используется при сопряжении лекарств, что усугубляет существующую желтуху.

При синдроме Криглера—Наджара причиной нарушения сопряжения являются дефекты или недостаточность УДФ-глюкуроновой трансферазы в микросомах печени. В настоящее время считается, что это состояние передается по наследству редким рецессивным аутосомным геном. По этим причинам наблюдается семейное проявление болезни: состояние встречается у sibсов и двоюродных братьев и сестер, но не у родителей. Между некоторыми из исследованных семей установлено кровное родство.

Среди семей, исследованных Childs и сотр. (1959), рецессивность ненормального гена установлена только в отношении глюкуронового сопряжения билирубина, в то время как для других соединений, подвергающихся сопряжению, обнаружена неполная доминантность. Это было первым генетическим наблюдением в связи с синдромом Криглера—Наджара.

Из характера наследования следует, что болезнь проявляется только у гомозигот. Дефект фермента у гетерозигот может быть скрытым (Childs и сотр., 1959). В этих случаях присутствие аномального гена вызывает только уменьшение сопряжения производных салициловой кислоты, это единственный фактор, указывающий на наличие скрытой недостаточности.

Сходство болезни Жильбера, или синдрома Жильбера—Мейленграхта, и синдрома Криглера—Наджара состоит в следующем: 1) семейное проявление, 2) первичным дефектом в некоторых случаях является недостаточность УДФ-глюкуроновой трансферазы, 3) накопление в крови билирубина, проявляющего непрямую реакцию ван ден Берга, при отсутствии гемолиза. Разница заключается в следующем: болезнь Жильбера проявляется позднее (после 6 лет), в более легкой форме (содержание сывороточного билирубина не превышает 10 мг%), протекает по интермиттирующему типу, не сопровождается нервными и другими симптомами и гистологическими изменениями в печени, характер наследования также иной (аутосомное доминантное, с неполной *Crouch* и *Evanhoe*, 1967). Исследование сопряжения лекарств при этой болезни не проводилось. Болезнь проявляется неоднородно, так как во многих случаях недостаточность глюкуроновой трансферазы не обнаруживается (*Arias*, 1960; *László*, 1964).

Существует особая форма недостаточности глюкуроновой трансферазы, которая является переходной между проявляющимися и скрытыми формами; это т. н. временная семейная гипербилирубинемия в период новорожденности (*Lucey* и сотр., 1960), негемолитическая гипербилирубинемия без сопряжения. Она проявляется через несколько часов после рождения независимо от способа кормления новорожденного и является семейной болезнью. Желтуха может проявляться в тяжелой форме. Считается, что ее этиология связана со значительным увеличением уровня прегнандиола в крови матери при беременности. Сильное ингибирующее действие прегнандиола, вероятно, является причиной понижения и позднего проявления активности УДФ-глюкуроновой трансферазы в микросомах печени новорожденного. Таким образом, это

состояние можно считать особой формой преходящей недостаточности ферментов в период новорожденности. Тип наследования этого состояния не определен (Hsia, 1965).

Таким образом, генетически обусловленная недостаточность УДФ-глюкуроновой трансферазы бывает двух типов: 1) проявляющаяся (у гомозигот) и 2) скрытая (у гетерозигот). В настоящее время число известных латентных случаев невелико, но оно будет увеличиваться с улучшением методов диагностики и введением фармакогенетического скрининга. Kalow (1962) высказал предположение, что число гетерозигот больше числа гомозигот.

Следовательно, в случае гомозигот диагноз состояния основывается на 1) клинических симптомах болезни Криглера—Наджара; 2) семейном проявлении и 3) пониженной активности фермента.

До сих пор не удалось получить высокоочищенного препарата УДФ-глюкуроновой трансферазы, так что определение ее активности ставит ряд проблем. Ферментативную активность определяют *in vitro* (прямое определение) в ткани печени, полученной при биопсии. После нескольких этапов (инкубирование, гомогенизирование, замораживание и пр.) добавляют субстрат, т. е. акцептор, в присутствии УДФГК и определяют количество образующегося глюкуронида. В качестве субстрата обычно используют *o*-аминофенол (Hsia и Inoue, 1967). В качестве контроля берут необработанный гомогенат печени человека или крысы. Субстратом, очевидно, могут служить и другие вещества: билирубин, *n*-нитрофенол, фенолфталеин или 4-метилумбеллиферон (4-methylumbelliferone). Абсолютное значение активности фермента зависит от выбора субстрата (Winses, 1969). Точность и надежность этого метода ограничена из-за нестабильности фермента и применяемой обработки (гомогенизирование, замораживание); таким образом, активность фермента, определяемая из экспериментов *in vitro*, будет отличаться от его активности в живом организме. По этим причинам и вследствие известной специфичности фермента в отношении субстрата рекомендуется всегда использовать один и тот же субстрат.

При непрямом определении активности фермента *in vivo* используют тесты на выносливость. Известное количество вещества, подвергающегося сопряжению (обычно ментол, ацетанилид, билирубин, производные салициловой кислоты, фенолфталеин), вводится в организм при строго определенных условиях, после чего определяют в моче или, реже, в крови количество глюкуронидов, выделяющихся за единицу времени. Из этих данных вычисляют соотношение накапливаемого в организме и выделяемого глюкуронида (Fishman и Green, 1955; Childs и сотр., 1959; Beck и Kiani, 1960; Szabó и сотр., 1962; Dohrmann и сотр., 1965). Другие методы, как определение концентрации глюкуроновой кислоты в крови или моче, менее точные и не могут служить источником надежной информации об активности УДФ-глюкуроновой трансферазы (Dohrmann, 1967).

При скрытой форме диагноз помогают поставить 1) затянувшаяся желтуха в легкой форме; 2) серьезное ухудшение желтухи при применении лекарств, подвергающихся сопряжению, или неожиданные побочные явления, вызываемые терапевтическими дозами; 3) патологические значения параметров, полу-

ченные при тестах на выносливость; 4) наличие латентных симптомов в семье. Особое внимание следует уделять тестам на выносливость. Практикующий врач должен иметь в виду возможность существования латентного состояния при наблюдении вышеуказанных неспецифических симптомов. В этих случаях больному следует обратиться в специализированное отделение, где существуют возможности проведения необходимых диагностических тестов.

Вопрос о дифференциальном диагнозе возникает только при выраженной, а также латентной форме, если есть легкая форма желтухи. Синдром Криглера—Наджара можно отличить от доброкачественной (физиологической) желтухи у новорожденных и временной недостаточности фермента по тяжести желтухи, а от повышения количества красных кровяных телец (эритробластоз) у плода — по отсутствию гемолиза, картине крови, определению группы крови и реакции Кумбса, а от других форм желтухи, сопровождающихся накоплением билирубина, проявляющего непрямую реакцию ван ден Берга (синдром Дубина—Джонсона, синдром Ротора и пр.) — по типу билирубина.

Обнаружение и дифференциальный диагноз синдрома Криглера—Наджара осуществляется обычно педиатром.

Gunn (1938) наблюдал у крыс генетически определенное патологическое состояние, соответствующее во всех важных аспектах синдрому Криглера—Наджара. В результате спонтанной мутации гена в нескольких поколениях крыс породы Wistar у животных-гомозигот непосредственно после рождения проявляется наследственная желтуха. У новорожденных животных развиваются тяжелые общие мозговые явления. Лекарства, в первую очередь производные салициловой кислоты и сульфаниламиды (Schutta и Johnson, 1969), усугубляют симптомы со стороны нервной системы, как это наблюдается у новорожденных детей. У гетерозигот эти симптомы не проявляются. Причиной этого патологического состояния является недостаточность глюкуроновой трансферазы (Carbone и Grodsky, 1957). Таким образом, крысы линии Гунна являются чрезвычайно удобным объектом для модельных экспериментов при изучении синдрома Криглера—Наджара (см. гл. III).

Терапия недостаточности УДФ-глюкуроновой трансферазы необходима при явных формах, в то время как при латентных — профилактические меры. Обменное переливание крови является целесообразной мерой для предотвращения тяжелых общих мозговых явлений только в течение первых недель жизни, когда проницаемость гематоэнцефалического барьера достигает максимума. Другие меры — связывание и выведение билирубина при помощи вливания альбумина, ионно-обменных смол (напр., cholestyramine), дают лишь временный эффект. Фруктозная диета, несмотря на теоретически существующие преимущества — фруктоза легче превращается в диглюкурониды, также малоэффективна (Beck и сопр., 1964; Porath и Schreier, 1965).

В последнее время индукция ферментов лекарствами (фенобарбитал) используется в терапии синдрома Криглера—Наджара (Crigler и Gold, 1966, 1967; Ertel и Newton, 1969). Устойчивое снижение уровня билирубина в крови в результате этой терапии наблюдается только при наличии известного количества фермента в эндоплазматической сети печени, но при полном отсутствии УДФ-глю-

куроновой трансферазы фармацевтическая индукция безрезультатна (Thaler и Schmid, 1971). Индукцию фенобарбиталом применяют и при терапии болезни (Black и сопр., 1969).

В случае носителей генов и вообще всех недоношенных детей и новорожденных, как и больных, у которых происходит накопление билирубина, проявляющего непрямую реакцию ван ден Берга, не следует применять лекарства, подвергающиеся глюкуроновому сопряжению (см. табл. 14). При необходимости гетерозиготам вместе с лекарством следует вводить и индукторы.

Временная недостаточность глюкуроновой трансферазы может проявиться и без наличия генетических причин, вследствие незрелости ферментов у новорожденных, особенно у недоношенных детей. Недостаточность УДФ-глюкуроновой трансферазы наблюдается у животных в течение первых недель жизни (Kurunairatnam и сопр., 1949; Hartiala и Pulkkinen, 1955; Brown и сопр., 1958; Dutton, 1959; Ebnoeter и Vest, 1959; Grodsky и сопр., 1959; Vest и Rossier, 1963; Vest, 1964; Hargreaves, 1968; Murányi, 1968) и у детей до 2—3-месячного возраста (Lathe и Walker, 1958; Vest и Rossier, 1963; Vest, 1964, 1965; Willner, 1965; Dohrmann, 1967; Petite и сопр., 1969; Vest и Girard, 1969) несмотря на компенсирующее действие внепеченочного глюкуронового сопряжения (в слизистой оболочке кишечника и коже) и других форм сопряжения (сульфатное).

Переходящая недостаточность ферментов напоминает недостаточность генетического происхождения. В соответствии с этим симптомы можно разделить на две группы: 1) симптомы, связанные с недостаточным метаболизмом лекарств, и 2) симптомы, связанные с недостаточным сопряжением билирубина (Senft, 1960; Vest, 1965).

Синдром Грзя, вызываемый левомицетином, является примером недостаточного метаболизма лекарства. Этот препарат выделяется только после сопряжения с глюкуроновой кислотой, и в случае временного дефекта глюкуроновой трансферазы (очевидно, генетическая недостаточность приводит к аналогичным последствиям) клиренс левомицетина у новорожденных понижен, и даже терапевтические дозы приводят к тяжелым отравлениям. Период между 3 и 9 днями терапии наиболее опасен; при этом наблюдаются следующие симптомы: рвота, напряженный живот, понос, одышка, синюшность, пониженное кровяное давление; в некоторых случаях — смертельный исход (Burns и сопр., 1959; Kent и Wideman, 1959; Sutherland, 1959; Lambdin и сопр., 1960; Senft, 1960; Lischner, 1961; Murányi, 1968). После установления зависимости проявления синдрома от дозы лекарства число случаев значительно уменьшилось вследствие ограничения дозы лекарства до уровня, при котором все еще проявляется терапевтическое воздействие и в то же время вредные побочные явления не наблюдаются (25 мг на кг веса тела в день). Несмотря на это, у недоношенных детей и у всех новорожденных, особенно страдающих желтухой, даже малые дозы левомицетина следует применять только при опасности для жизни, после проведения *in vitro* тестов на чувствительность к антибиотику (сепсис, менингит, остеомиелит, абсцесс и пр.)

Сульфаниламиды, аналоги витамина К, стероидные гормоны и лекарства, перечисленные в табл. 14, вызывают симптомы отравления при временной

недостаточности глюкуроновой трансферазы в период новорожденности по аналогичному механизму.

Новобиоцин, как уже было сказано, вызывает побочные явления у новорожденных путем ингибирования фермента; то же относится к стрептомицину и левомицетину. Рекомендуется избегать эти лекарства при терапии новорожденных, тем более, что существуют другие препараты сходного действия.

Другим симптомом преходящей недостаточности глюкуроновой трансферазы в период новорожденности является гипербилирубинемия, вызываемая затянувшимся недостаточным сопряжением билирубина, проявляющего непрямую реакцию ван ден Берга, который образуется в больших количествах и при нормальном состоянии. По тяжести этот синдром приближается к состоянию больных, страдающих синдромом Криглера—Наджара. За исключением его временного характера, механизм этого состояния и состояния, вызываемого генетическим дефектом фермента, одинаков. Независимо от того, проявляется ли состояние в тяжелой форме, напоминающей явную форму синдрома Криглера—Наджара, или в более легкой форме, напоминающей латентную разновидность вышеуказанного состояния (наблюдаемого у гетерозигот) в форме болезни Жильбера—Мейленграхта или в форме преходящей семейной гипербилирубинемии периода новорожденности, описанной Lucey и сотр. (1960), применяемые терапевтические меры должны быть направлены на уменьшение желтухи. При этом применяются обменные переливания, вливания, обработка ионнообменными смолами, фруктозная диета, индукция фенобарбиталом и исключение из терапии всех лекарств, подвергающихся глюкуроновому сопряжению (Inscoc и Axelrod, 1960; Hart и сотр., 1962; Sereni и Principi, 1965; Yaffe и сотр., 1966; *New Engl. J. Med.*, 1967; Conney, 1967; Catz и Yaffe, 1968; Trolle, 1968; Crigler и Gold, 1969; Cunningham и сотр., 1969; Ertel и Newton, 1969; Gagy и Frank, 1969; Ramboer и сотр., 1969; Walker и сотр., 1969; Behrman и Fisher, 1970; Jouppila и Suonio, 1970; Stern и сотр., 1970; Levin и сотр., 1970; Theile и Reich, 1970; Vest и сотр., 1970; Ballowitz и Natzschka, 1971; Dobák и сотр., 1971; Gagy и Frank, 1971; Kisbán, 1971; *Lancet*, 1971; Maillard и сотр., 1971; Sinniah и сотр., 1971; Thaler и Schmid, 1971; Yeung, 1971; Zwacka и Frenzel, 1971).

В настоящее время проводятся опыты по использованию других лекарств (кроме фенобарбитала) в целях индукции при гипербилирубинемии периода новорожденности. При этом используются диэтилаид никотиновой кислоты (кордиамин) (Careddu и сотр., 1964; Sereni и сотр., 1967; Kintzel и Hinkel, 1969), бутадиион (Gmyrek и сотр., 1971) и бутамид (Hasselblatt, 1965; Müller-Oerlinghausen и сотр., 1967, 1969), но обычно действие этих лекарств менее эффективно, чем индукция фенобарбиталом (Lüders, 1970). Waltman и сотр. (1969) наблюдали, что внутривенное введение этанола матери перед родами оказывает благоприятное действие на уровень билирубина в сыворотке новорожденного (и недоношенного ребенка).

Возможности лечения гипербилирубинемии барбитуратами рассмотрены недавно в обзоре Lüders (1970). Эта терапия, о результатах которой судят по результатам фармакодинамических испытаний барбитуратов у беременной женщины, плода и новорожденного ребенка (Mellchior и Svensmark, 1967; Car-

гег и сотр., 1969), в большинстве случаев эффективна и безвредна (уменьшение желтухи). Терапия барбитуратами особенно эффективна, если ее начать на первом дне жизни, т. е. до появления желтухи (внутрь 5—10 мг фенобарбитала на кг веса тела в день), или если мать принимает фенобарбитал в течение нескольких дней до родов (50—100 мг в день). Из клинических наблюдений установлено, что сонливость является единственным побочным явлением, но при этом, как видно из обзора Lüders, существует множество нерешенных проблем. В результате сравнения экспериментальных и клинических данных (117 литературных источников) Lüders указывает на следующие 16(!) причин, по которым терапия гипербилирубинемии барбитуратами представляет опасность, и теоретически возможные побочные явления:

- 1) угнетающее действие на центральную нервную систему (сонливость, гипотермия, гиповентиляция),
- 2) увеличение смертности новорожденных (на основании опытов на животных),
- 3) опасность накопления (кумуляции),
- 4) увеличение выделения антидиуретического гормона,
- 5) ингибирование выделения АКТГ,
- 6) ингибирование метаболизма стероидов,
- 7) подавляющее действие на гормон щитовидной железы,
- 8) ингибирование синтеза холестерина,
- 9) конкуренция между барбитуратами и билирубином при сопряжении с глюкуроновой кислотой,
- 10) уменьшение содержания сывороточного альбумина,
- 11) конкуренция между барбитуратами и билирубином за связывание с альбумином, «вытеснение» билирубина из комплекса с альбумином,
- 12) увеличение печеночного («шунт») билирубина,
- 13) задержка выделения желчи в печени,
- 14) увеличение печени (пролиферация гепатоцитов),
- 15) симптомы при воздержании от приема барбитуратов,
- 16) повышенная при повторении терапии барбитуратами чувствительность к лекарству.

Хотя сам автор этого, в некоторых случаях слишком осторожного, обзора подчеркивает, что многие из перечисленных побочных явлений наблюдали только в экспериментах на животных, а другие были вызваны определенно токсическими дозами, множество возникающих вопросов и наблюдаемые побочные явления обуславливают необходимость дальнейших исследований. По этим причинам Lüders считает, что этот метод не следует вводить в практику. Особое внимание следует обратить на побочные явления, указанные в пунктах 1, 2, 7, 8 и 13. Далее автор указывает на факт, который не упоминается в других работах, а именно: при гипербилирубинемии фенобарбитал действует по сложному механизму, при котором, кроме индукции ферментов, играет роль и повышенное выделение желчи. Это подтверждается и наблюдением, что глюкуроновая трансфераза, несмотря на ее исключительное значение, не является единственным фактором, определяющим этиологию гипербилирубинемии пе-

риода новорожденности. Факторы, связанные с беременностью (прегнандиол), кишечно-печеночная циркуляция билирубина, затянувшееся закрытие венозных протоков, образование «шунт»-билирубина из других хромопротеинов или распределение билирубина между альбумином и митохондриями также могут играть определенную роль (Odell, 1966, 1967). Следует обратить внимание и на увеличение синтеза альбумина, играющего важную роль при переносе билирубина; это наблюдается при терапии фенобарбиталом (Remmer и Casals, 1971).

Ацетилтрансфераза и изменение метаболизма изониазида

В 1912 году Meyer и Mally синтезировали гидразид изоникотиновой кислоты (n-isonicotinyl hydrazide, l-isonicotinylhydrazide, Isonicid, isoniazid, Nydrazid, Neteben, Rimifon, INN и т. д.), сокращенно — ГИНК, которое, как было установлено 40 лет спустя, эффективно задерживает рост туберкулезной палочки как *in vitro* (Bernstein и сотр., 1952), так и *in vivo* (Grunberg и сотр., 1952).

Уже в первые годы применения оказалось, что ГИНК обладает отличными терапевтическими свойствами, но, как часто бывает с новыми лекарствами, через несколько лет, в середине 50-х годов, было установлено, что его действие не во всех случаях благоприятно. Наблюдали значительные индивидуальные различия реакции на лекарство, различные побочные явления, симптомы отравления, а также неэффективность и рецидивы.

Впервые объективные данные об индивидуальных различиях реакции на это лекарство были представлены Vönicke и Reif (1953), изучавшими выделение ГИНК. Авторы установили, что у некоторых лиц в течение 6 часов с мочой выделяется 6—7% введенного количества в метаболизированной (неактивной) форме, в то время как у других за тот же период времени выделяется вдвое больше. Аналогичные различия обнаружены и в количествах, выделенных за 24 часа. Таким образом, различают два типа выделения: медленное — т. н. *медленные инактиваторы*, и быстрое — *быстрые инактиваторы*. Индивидуальные различия в скорости выделения ГИНК были подтверждены Hughes и сотр. (1954), а также и другими авторами (Biehl, 1956, 1957; Iwainsky и сотр., 1956; Eidius и сотр., 1971). Новые доказательства были получены в результате первых тестов для определения уровня лекарства в крови (Mitchel и Bell, 1957): у медленных инактиваторов наблюдали высокий уровень ГИНК в крови после введения стандартной дозы (4 мг на кг), в то время как у быстрых инактиваторов — низкий. Evans и сотр. (1960) измеряли уровень ГИНК в плазме после дачи 9,8—10 мг на кг у 267 лиц и установили выраженную бимодальность (рис. 22 и 23). В конце 50-х годов, до утверждения и обособления фармакогенетики, было трудно объяснить эти наблюдения. Необходимо было найти причину «двух типов метаболизма» (Vivien и сотр., 1958; Schmiedel, 1960) и проверить высказанные предположения о наследственной передаче. Поскольку не существовало возможности связать различия в терапевтическом действии с микробиологическими причинами, проблему следовало решать на уровне макроорганизма, т. е. организма человека. Для углубления знаний о метаболизме ГИНК

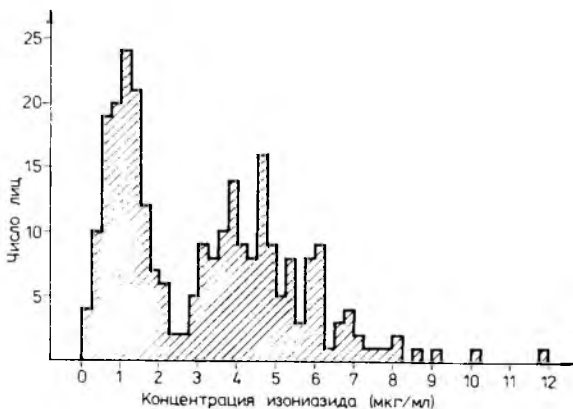


Рис. 22. Концентрация изониазида в плазме спустя 6 часов после введения его в дозе 9,8 мг/кг веса тела. Распределение частот для 267 членов 35 семей (по Evans и сотр., 1960a)

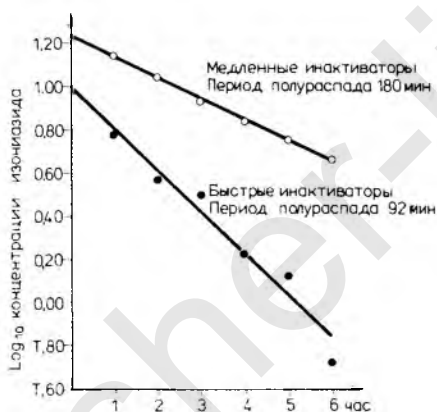


Рис. 23. Период полураспада изониазида у субъектов с быстрой и медленной инактивацией препарата (по Evans и сотр., 1960b).

и оценки ранее полученных результатов были проведены тщательные фармакодинамические тесты. ГИНК абсорбируется сравнительно легко и быстро. Всасывание при принятии внутрь зависит от ряда факторов (содержание желудка, подвижность и пр.) (Iwainsky и Siegel, 1959). Вследствие общего влияния этих факторов в норме всасывание варьирует от 43 до 80% (Iwainsky и сотр., 1960). В некоторых случаях, примерно в одном из десяти, уменьшенное всасывание может быть причиной низкого уровня ГИНК в крови (Launer и Favez, 1959; Kardos и Csokonay, 1964). Таким образом, различия во всасывании ГИНК не могут объяснить наличия быстрых и медленных инактиваторов, и индивидуальные различия уровня лекарства в крови существуют и при внутривенном введении (Kánitz и сотр., 1959; Jenne, 1960; Simon и сотр., 1964) (рис. 24).

При связывании поглощенной ГИНК с белками плазмы значительных отклонений не обнаружено. Распределение ГИНК в тканях и органах также можно считать однородным (Elmendorf и сотр., 1952), и у быстрых и медленных инактиваторов не существует различий в почечном очищении или всасывании ГИНК в почечных канальцах (Jenne и сотр., 1961).

Вследствие того, что при этих тестах не обнаружено существенных различий во всасывании, транспорте, распределении и почечном очищении ГИНК у быстрых и медленных инактиваторов, стало ясно, что эти вариации вызывает метаболизм, и особенно ацетилирование ГИНК (Hughes 1953; Hughes и сотр., 1954, 1955).

Метаболизм ГИНК осуществляется либо в процессе ацетилирования, при котором образуется ацетил-ГИНК (L-изоникотинил-2-ацетилгидразин) (Hughes, 1953), влияющая на рост туберкулезной палочки, или в процессе гидролиза, при котором образуются изоникотиновая кислота, изоникотиноилглицин и аммиак (De Ritter и сотр., 1952; Bönicke и Reif, 1953; Cuthbertson и сотр., 1953). Уровень в крови, выделение и скорость инактивирования являются функциями единственно ацетилирования (Evans, 1962; Evans и White, 1964; Hughes и сотр., 1954; Peters и сотр., 1964). Определяющая роль ацетилирования подтверждается также соотношением ГИНК и ее метаболитов, выделяемых с мочой. Hughes и сотр. (1954, 1955) показали, что 1) только небольшая часть ГИНК выделяется в исходной, активной форме; большая часть выделяется в неактивной, метаболитизированной форме (ацетил-ГИНК, изоникотиновая кислота и другие метаболиты); 2) у человека основным продуктом является ацетил-ГИНК (14—70% введенного количества ГИНК); 3) соотношение между свободным и ацетилированным веществом в моче является стандартным; 4) у данного индивидуума как соотношение между выделенными метаболитами, так и уровень в крови (Bönicke и Reif, 1953; Orlowsky 1961) постоянны даже в случае повторного или длительного лечения ГИНК.

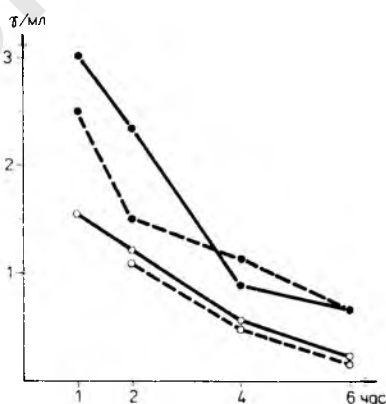
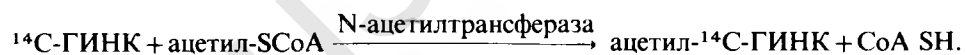


Рис. 24. Период полураспада ГИНК в крови быстрых (о) и медленных (●) инактиваторов после перорального (---) и внутривенного (—) введения лекарства в дозе 4 мг/кг веса тела (по Simon и сотр., 1964)

С 1963 года известно, что ацелирование ГИНК у человека и, вероятно, у всех приматов (Decker, 1964, цит. Netter, 1964; Weber и сотр., 1968) осуществляется при помощи трансацелирующего фермента в печени, N-ацелил-трансферазы (Evans и White, 1964; Jenne, 1965; Weber и Cohen, 1968, Weber и сотр., 1968). Индукции фермента не происходит (Levi и сотр., 1968), что согласуется с наблюдениями Sunahaga и сотр. (1963) и Conney (1967), в соответствии с которыми ферменты, участвующие в ацелировании, обнаруживаются в надосадочной, а не в микросомальной фракции гомогената печени (см. рис. 13). Известно, что в общем у ферментов микросомальной фракции можно вызвать индукцию. N-ацелилтрансфераза является, вероятно, митохондрияльным ферментом (Conney, 1967; Hargreaves, 1968). Этот фермент находится еще в слизистой оболочке тощей кишки, но отсутствует в клетках кожи, эритроцитах и лейкоцитах (Clarke и сотр., 1968). Ацелилтрансфераза, участвующая в метаболизме ГИНК, содержится в печени крысы (Weber и сотр., 1968), обезьяны (Peters и сотр., 1965; Goedde и Schloot, 1968; Schloot и Goedde, 1968; Weber и сотр., 1968), кролика (Weber и сотр. 1968) и *Ceropithecus aethiops sabaeus* (Goedde и Schloot, 1968) (см. гл. IV).

Evans и White (1964), как и Jenne (1965), показали, что *in vitro* активность фермента, полученного при биопсии печени быстрых инактиваторов, выше, чем у медленных инактиваторов, в то время как наиболее важные параметры полочищенных препаратов фермента (постоянная Михаэлиса, специфичность по отношению к субстрату, термоинактивация и пр.) для быстрых и медленных инактиваторов одинаковы. Из этих наблюдений следует, что причиной различий в скорости инактивации является не атипичная разновидность фермента, т. е. не качественные, а скорее количественные факторы. Другими словами, при метаболизме ГИНК у быстрых инактиваторов участвует большее количество фермента, чем у медленных инактиваторов (полиморфная мощность фермента).

N-ацелилтрансфераза печени переносит ацильные группы с донора (ацелил-SCoA = ацелил-S-кофермент А) на молекулу ГИНК. Существование этого каталитического процесса доказано Goedde и сотр. в опытах на обезьянах с меченой ГИНК (Baitsch и Goedde, 1964; Goedde и сотр., 1964):



Содержание продукта (ацелил- ^{14}C -ГИНК) определяется при помощи радиохроматографии на бумаге. В другой серии опытов с меченым донором ацильных групп было показано, что источником ацильных групп, принимающих участие в ацелировании ГИНК, является только ацелил-CoA.

Доказано, что кроме ГИНК N-ацелилтрансфераза участвует в ацелировании трех других лекарств: сульфадимезин (sulphadimidine, sulphamethazine, 2-sulphanilamido-4,6-dimethylpyrimidine), апессин (hydralazine, 1-hydrazinophthalazine, Apressoline) и phenelzine (beta-phenylethylhydrazine, Nardil) (Evans и White, 1964; Evans, 1965; White и Evans, 1968; Mattila и сотр., 1969; Evans, 1969; Parker, 1969). Недавно к перечисленным препаратам прибавилось новое, четвертое лекарство, а именно, диафенилсульфон (Dapson): полиморфизм аце-

тилирования этого лекарства установлен Gelber и сотр. (1971). Апрессин и phenelzine похожи в химическом отношении на изониазид по наличию боковой однократно замещенной цепи гидразина (Evans, 1964). Ацелирование этих трех лекарств является полиморфным процессом, и при семейных и популяционных генетических исследованиях наблюдаются би- и тримодальные распределения. Возможно сосуществование быстрой и медленной инактивации всех трех лекарств, так что при их одновременном применении следует учитывать возможность конкуренции.

С другой стороны, N-ацетилтрансфераза *не* участвует в ацелировании других сульфаниламидов (Peters и сотр., 1965; Mattila и сотр., 1969), парааминосалициловой кислоты (ПАСК) (Jene и сотр., 1961; Evans, 1963; Jenne, 1965), а также парааминобензойной кислоты (ПАБК) (Evans, 1964). У быстрых и медленных инактиваторов ГИНК не наблюдается различий метаболизма этих лекарств, что свидетельствует о мономорфном ацелировании.

Высказаны предположения о полиморфизме ацелирования следующих сульфаниламидов: sulphamethizole (sulphamethyl thiadiazole; Naito и Nelson, 1963), сульфамиридазина (sulphamethoxyuridazine; White и Evans, 1968) и sulphamargine (Clarke и сотр., 1968). Исследования в этом направлении продолжаются, но оценка результатов усложняется из-за возможности внепеченочного ацелирования. Если наличие внепеченочного ацелирования будет доказано, это будет подтверждением существования органоспецифических изоферментов ацетилтрансферазы (Harris, 1968).

Из всего, что было сказано до сих пор, следует, что в печени существует, по крайней мере, две системы ферментов, принимающих участие в ацелировании: полиморфная и мономорфная. Из постоянства соотношения продуктов ацелирования следует, что функция N-ацетилтрансферазы не зависит от факторов среды, рациона, пола, продолжительности терапии ГИНК, а также от возраста, хотя (как будет показано далее) в случае новорожденных необходима особая осторожность.

Важным, хотя иногда упускаемым из виду, наблюдением является наличие возникающего в результате полиморфизма ферментативной активности третьего инактиватора. Этот факт доказывается существованием тримодальных кривых, полученных при применении усовершенствованных методов скрининга. Возникает практический вопрос, связанный с терапией: какую группу, т. е. какую ферментативную активность следует считать *нормальной*? Может показаться странным, что этот фундаментальный вопрос нигде конкретно не поставлен. Только в книге Hsia (том I, стр. 45) и в работе Goedde и Schoerpf (1964) высказывается предположение, что медленные инактиваторы являются патологическим, а быстрые — нормальным типом. Этот вывод, однако, спорен и фактически противоречит клинической практике. Ясно, что понятия быстрая и медленная инактивация относительны и «нормальная» активность является промежуточной в сравнении с двумя крайними группами. Следовательно, уместно принять промежуточное значение параметра (активность фермента, уровень в крови или моче и пр.) за нормальное, а как быстрые (R), так и медленные (S) инактиваторы считать патологическими группами ввиду имею-

щихся клинических последствий. Такой подход согласуется и с генетическими данными, которые будут обсуждаться далее (эффект ген-доза). Следовательно, оба крайних случая можно основательно назвать энзимопатиями.

Описание этиологии скрытой недостаточности N-ацетилтрансферазы часто неоднозначно (при определении состояния как «количественный» или «качественный» дефект фермента используются выражения «или» и «и/или»). Поэтому следует подчеркнуть, что патологически быстрый или патологически медленный метаболизм ГИНК обуславливается низким или высоким содержанием фермента N-ацетилтрансферазы в печени или его отсутствием (гипоэнзимемия или анэнзимемия), т. е. повышенной или пониженной активностью фермента. Следовательно, энзимопатия является количественным эффектом.

К диагностическим методам относятся тесты на выносливость и генетические исследования. В большинстве случаев тесты на выносливость проводятся следующим образом: через 2, 4 или 6 часов после принятия внутрь однократной стандартной дозы ГИНК (4—10 мг на кг веса) определяют уровень ГИНК в крови. На основании результатов делают заключение о фенотипе (Mitchell и Bell, 1957; Vivien и сотр., 1958; Armstrong и Peart, 1960; Bartmann и Massmann, 1960; Evans и сотр., 1960; Sunahara и сотр., 1961; Антипова, 1964; Evans и White, 1964; Simon и сотр., 1964; Vivenzio, 1967). Важно определить концентрацию свободной ГИНК по крайней мере в двух пробах крови, так, например, в образцах, взятых через 6 часов после введения ГИНК, разница между быстрыми и медленными инактиваторами может исчезнуть (Simon и сотр., 1964; Vivenzio, 1967).

При использовании однократной дозы ГИНК (10 мг на кг) спустя 6 часов после введения уровень ГИНК в плазме будет 0,1—0,2 мкг на мл для быстрых инактиваторов и 3—14 мкг на мл для медленных. Антипова (1964) исследовала 320 случаев введения детям тест-дозы 5 мг на кг и установила (спустя 6 часов) следующие значения уровня лекарства в крови: 0,12 γ на мл у 41% больных (быстрые инактиваторы) и 0,978 γ на мл или выше у 13% (медленные инактиваторы). Остальные 46% охарактеризованы как промежуточная группа, у которой уровень лекарства в крови был 0,24—0,48 γ на мл. Simon и сотр. (1964) провели тесты на выносливость, используя эту же тест-дозу ГИНК (5 мг на кг), но сравнивали уровень препарата в крови 526 больных через 2 часа после дачи лекарства. Значения концентрации ГИНК ниже 0,6 γ на мл указывают на быструю инактивацию, а значения выше 1,2 γ на мл — на медленную.

Содержание ГИНК в крови можно определить при помощи химических или микробиологических методов. Химическое определение ГИНК в общем основывается на цветной реакции пиридинового кольца или гидразиновой группы и фотометрическом определении концентрации цветного продукта (De Ritter и сотр., 1952; Kelly и Poet, 1952). Для применяемых в клинической практике лабораторных тестов химические методы более удобны и достаточно надежны (Maher и сотр., 1957; Poole и Meyer, 1958; Schmiedel, 1958; Berte и сотр., 1959; Eidius и Hamilton, 1964; Goedde и сотр., 1967; Hsia и Inoue, 1967). В Венгрии самым распространенным методом является определение уровня ГИНК в крови при помощи динитрофенола (Poole и Meyer, 1958).

Тип инактивации можно установить и при помощи определения количества свободной ГИНК в моче через 6—12 часов после введения препарата. В основном ГИНК выделяется за 12 часов. Из соотношения уровня ГИНК в моче и крови можно вывести заключение о типе инактивации (Bönicke и Reif, 1953; Peukert и Iwainsky, 1958; Armstrong и Peart, 1960; Pfaffenberg и Jähler, 1960; Iwainsky и сотр., 1961; Fodor, 1964; Kardos и Csokonay, 1964; Csokonay и Kardos, 1965; Russell, 1970). В моче содержание свободной ГИНК также определяют при помощи микробиологических или химических методов. Микробиологические методы надежны, но требуют значительной затраты времени (Schmiedel, 1958). Для лабораторных тестов и скрининга более пригодны химические методы (Wollenberg, 1952; Peukert и сотр., 1957; Poole и Meyer, 1958; Iwainsky и сотр., 1960; Peters, 1960; Iwainsky и сотр., 1961; Maier и Moisescu, 1964; Csokonay и Kardos, 1965). Kardos и Csokonay (1964) вводили больным 300 мг ГИНК и считали содержание 30 мг в моче через 12 часов после введения (ночью) нормальным. Эти авторы сделали важное наблюдение, что у 29 (из 101) больных, считавшихся способными к быстрой инактивации на основании результатов внутривенного введения ГИНК, диагноз оказался неверным, вероятно, из-за пониженного всасывания.

Надежнее всего использовать параллельно как химические, так и микробиологические методы, но осуществить это на практике удается редко.

Тесты для определения уровня ацетил-ГИНК в крови и моче (Venkataraman и сотр., 1968) и других метаболитов, определение содержания ГИНК в других жидкостях и тканях (печень) организма осуществляется в настоящее время лишь в экспериментальных исследованиях. Тесты на выносливость с использованием других субстратов фермента, например сульфадимезина (White и Evans, 1968), в настоящее время для определения типа инактивации не используются.

Бимодальные (Sunahara и сотр., 1961) или тримодальные типы распределения индивидуальной способности к ацелированию лекарств в популяции указывают на то, что патологическое увеличение или уменьшение функции N-ацетилтрансферазы является наследственным признаком. Исследования Bönicke и Lisboa (1957, 1961) на близнецах доказали генетическую обусловленность фенотипа в процессах ацелирования. Эти авторы установили, что метаболизм и выделение ГИНК у однояйцевых близнецов одинаковы, в то время как у двуйцевых — различны. Семейные исследования (Mitchel и сотр., 1958; Knight и сотр., 1959; Evans и сотр., 1960; Pfaffenberg, 1961; Goedde и Schoepf, 1964) доказали аутосомный характер наследования этого состояния — фенотип ацелирования определяет аллельная пара генов: при медленном типе выделения это рецессивный аллельный ген Ac_S , а при быстром — доминантный аллельный ген Ac_R . Медленные инактиваторы являются гомозиготами по Ac_S гену (Ac_SAc_S), а быстрые инактиваторы — или гомозиготами (Ac_RAc_R), или гетерозиготами (Ac_RAc_S). Вследствие того, что последняя группа состоит из гетерозигот и монозигот, разграничение этих двух типов быстрых инактиваторов требует применения точных микробиологических методов (Sunahara и сотр., 1961; Baitsch и Goedde, 1964). Тесты для определения уровня ГИНК в крови, проводимые на достоверно установленных гетерозиготах и монозиготах

и гомозиготах, принадлежащих к типу быстрых инактиваторов, ясно показали т. н. эффект дозы гена: способность гетерозигот к инаktivации менее выражена, чем у гомозигот (Evans и сотр., 1960; Kalow, 1962).

В соответствии с аутосомным рецессивным типом наследования дети медленных инактиваторов все будут медленными инактиваторами, а если один из родителей принадлежит к типу быстрых, а другой — к типу медленных инактиваторов, среди детей будут как быстрые, так и медленные инактиваторы. Вероятно, вследствие неполного доминантного характера аллельного гена (Lenz, 1968), т. е. влияния, которое модифицирующие гены оказывают на степень экспрессивности (Evans, 1969), число возможных вариаций значительно. Несмотря на это, аутосомное доминантное наследование способности к быстрой инаktivации доказано наверняка.

Этот тип наследования, проверенный на близнецах и при семейных исследованиях, доказывается в популяционно-генетическом аспекте при помощи закона Харди—Вайнберга (Kalow, 1962).

Популяционно-генетические исследования в широком масштабе были проведены в ряде стран для установления генетической частоты проявления быстрого и медленного фенотипа (Rumler, 1963; Goedde и Schoepf, 1964; Jørgensen, 1964; Kalow, 1965; Löhr и Waller, 1966; Evans, 1969). Установлены следующие соотношения быстрых и медленных инактиваторов: 51:49 в Европе, 46:64 в Африке, 37:63 в Израиле, 41:59 в Индии, 85:15 в Японии, Китае и среди эскимосов. Наблюдаемые количественные различия между быстрыми инактиваторами в Азии и Северной Америке наводят на мысль, что при популяционно-генетических исследованиях следует учитывать влияние модифицирующих генов (Kalow, 1965b).

В настоящее время среди финнов обнаружено чрезвычайно низкое относительное число быстрых инактиваторов, аналогичное соотношению типов инактиваторов в Израиле. Из подробных статистик следует, что чаще всего быстрые инактиваторы встречаются среди эскимосов, в Японии и в Китае, а медленные инактиваторы — в скандинавских странах, Судане и Израиле. В настоящее время трудно установить, какой тип инаktivации — быстрый или медленный — более благоприятен. Оба типа, будучи крайними состояниями, представляют определенную опасность (в том числе в отношении неэффективности лекарства).

С клинической точки зрения сам по себе тип инаktivации не влияет на течение туберкулеза (McDermott и Kanda, 1960; Evans, 1963; Gow и Evans, 1964; Simon и сотр., 1964) и на возникновение устойчивости туберкулезной палочки к ГИНК (Harris, 1961), по высказанным ранее предположениям (Harris, 1961), терапевтическое действие ГИНК не является более выраженным у медленных инактиваторов в сравнении с быстрыми (Evans, 1963). Более того, медленная инаktivация является недостатком, так как средние терапевтические дозы ГИНК могут вызвать тяжелые побочные явления, главным образом полиневриты, для предотвращения которых назначают витамин В₆ (Biehl и Vilter, 1954; Hughes и сотр., 1954; Biehl, 1957; Devedatta, 1960; Goedde и сотр., 1965). При медленном типе инаktivации чаще проявляются побочные явления, вызываемые phenelzine

(Evans и сотр., 1965) и апрессинном (hydralazine). Апрессин может вызвать тяжелое состояние, напоминающее красную волчанку (Perry и сотр., 1967). Медленная инактивация (хотя это точно не доказано), вероятно, может влиять и на токсичность ГИНК: фенотип медленной инактивации может способствовать смертельному исходу при отравлениях, попытках к самоубийству (Iwainky и Wieszorek, 1965; Meyler, 1966; Emanuel, 1967; Huszka и Viszt, 1967; Veress и сотр., 1967). Фенотип медленной инактивации может быть и причиной тяжелых симптомов со стороны нервной системы, в первую очередь эпилептических припадков, вызываемых терапевтическими дозами ГИНК. Мы наблюдали такой случай у годовалого мальчика после дачи 11 мг/кг ГИНК в день в течение нескольких дней.

Очевидным недостатком быстрой инактивации является тот факт, что уровень ГИНК в крови ниже оптимального. Наблюдая 744 туберкулезных больных, Haggis (1961) не обнаружил более медленного протекания процесса выздоровления у быстрых инактиваторов на поздних стадиях болезни, однако этот автор установил, что на ранних стадиях болезни больные с быстрым типом инактивации более подвержены образованию каверн и больше времени требуется до получения отрицательного результата при исследовании мокроты. Iwainky и сотр. (1960) установили, что среди больных, подвергающихся повторному лечению при хроническом туберкулезе, тип быстрой инактивации отмечается чаще, чем среди тех, кто проходит лечение впервые. Simon и сотр. (1964) также считают быструю инактивацию опасной, а редкое (например, один раз в день) применение ГИНК в малых дозах неправильным.

Как указывалось в гл. I, способность новорожденных к ацетилированию в общем понижена вследствие незрелости совокупности ферментов. Несмотря на многочисленные наблюдения, подтверждающие этот факт, это верно лишь отчасти. Имея в виду, что в организме человека существует, по крайней мере, две системы ферментов, осуществляющих ацетилирование, этот вопрос предстает в несколько ином свете. Наличие временного понижения функции N-ацетилтрансферазы у новорожденных не доказано. Несмотря на это, осторожность при терапии новорожденных лекарствами, подвергающимися ацетилированию (в том числе и четырьмя лекарствами, ацетилирование которых полиморфно), оправдана вследствие опасности конкуренции с другими препаратами и повышенной чувствительностью рецепторов (нервной системы).

Недавно было доказано (Masnyk и сотр., 1969), что причиной высокого уровня ГИНК в крови молодых животных является относительно большое внеклеточное пространство; возможно, что это является одной из причин замедленного трансацетилирования и у новорожденных детей.

Предполагают, что предосторожность при даче новорожденным лекарств, подвергающихся ацетилированию, необходима из-за преходящей, связанной с питанием недостаточности пантотеновой кислоты в период новорожденности, которая угрожает младенцам до пятимесячного возраста даже в случае оптимального питания (Szórády, 1963a, b, 1967a). Пантотеновая кислота является важной составной частью донора N-ацетилтрансферазы — кофермента А. Значительная часть молекулы фермента состоит из пантотеновой кислоты. В слу-

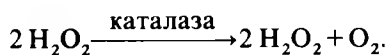
чае недостатка пантотеновой кислоты способность к ацелированию уменьшается (Vogner и сопр., 1958). В соответствии с некоторыми наблюдениями, побочные явления при отравлении ГИНК можно предотвратить или уменьшить введением пантотеновой кислоты (Manthei, 1957). Высказано также предположение, что у людей с медленным типом инактивации кроме уменьшения количества (активности фермента), возможно, этиологическим фактором является и недостаточное количество кофермента А (Goedde и Schoerpf, 1964). Так, у новорожденных и младенцев отсутствие пантотеновой кислоты может вызвать недостаток кофермента А, что приводит к расстройству системы донор ацильной группы — фермент. Вследствие гиповитаминоза в период новорожденности может возникнуть недостаточность моно- или полиморфной ферментативной системы ацелирования, и новорожденные временно становятся похожими на людей с медленным типом инактивации. Целесообразно исследовать этот вопрос подробнее, как это, хотя и без особого успеха, пытался сделать Evans (1967) у больных, страдающих язвой, в связи с существующей корреляцией между недостатком пантотеновой кислоты и язвой. Аналогично исследованиям Mattila и Tiitinen (1967), на больных диабетом важно провести определение типа ацелирования в широком масштабе, на большом числе патологических случаев с целью выявления возможной генетической обусловленности патологических изменений активности N-ацетилтрансферазы.

Акаталазия

Каталаза — один из 700 ферментов организма человека — заслуживает особого внимания по нескольким причинам. Этот издавна известный фермент описал впервые Thénard (1818, цит. Heller, 1966) под названием гемаза или супероксидаза (употребляемое в настоящее время название дал ферменту Loew в 1902 году [цит. Heller, 1966]). Наследственная недостаточность фермента, акаталазия, открытая Takahara и Miyamoto (1948), является первой известной фармакогенетической энзимопатией. Несмотря на посвященную этому ферменту обширную литературу (Heller, 1969), о его физиологической роли известно немного (Schreier, 1963; Heller, 1966).

Каталаза встречается в организме человека и животных, а также и в растениях. Каталаза содержится почти во всех тканях, органах и жидкостях организма. Самое высокое содержание обнаруживается в печени, но уровень в почках и красных кровяных тельцах также значителен. Каталаза составляет от 0,15 до 0,18% сухого вещества эритроцитов.

Этот фермент катализирует гидролиз встречающейся в природе перекиси водорода и перекисей, образующихся под действием экзогенных гемолитических веществ (Cohen и Hochstein, 1964):



Действие каталазы в эритроцитах основывается на аналогичном механизме. При нормальных условиях скорость реакции настолько велика, что перекись водорода не успевает окислить гемоглобин, придавая ему черную окраску. Это является возможным, так как каталаза — один из самых активных ферментов: одна-единственная молекула фермента может разложить 5 миллионов молекул H_2O_2 в минуту.

Каталаза — железосодержащий фермент (гемопроteid), состоящий из коллоидного термонестойкого апофермента и термостойкого железосодержащего кофермента (гемин). Последний называется простетической группой и является ответственным за функцию фермента. Молекулярный вес фермента 248 000, его белковая часть построена из 18 аминокислот. Хотя положение сульфгидрильных групп (SH) и стерическая структура молекулы каталазы известны, ее точная химическая структура еще не установлена.

Описано несколько молекулярных форм каталазы в эритроцитах человека (Price и Greenfield, 1954; Baur, 1963; Nishimura и сотр., 1964; Thorup и сотр., 1964; Holmes и Masters, 1965). Недавно Shibata и сотр. (1967) обнаружили в эритроцитах гетерозигот у больных, страдающих акаталазией (!), разновидность фермента типа каталазы, не обладающую активностью, т. н. *minor component*, структура и молекулярный вес которой отличаются от других известных ферментов каталазы. Этот фермент может быть предшественником или субъединицей нормального фермента каталазы.

Субстратом каталазы является перекись водорода (H_2O_2), как эндогенная, биогенная, так и экзогенная (например, при местной обработке раствором H_2O_2 поверхностей ран или слизистых оболочек).

Очень мало известно об условиях, при которых в человеческом организме образуется биогенная H_2O_2 , и следовательно, наши знания о физиологическом действии каталазы также ограничены. В тканях здорового организма концентрация H_2O_2 , образующаяся в результате функционирования различных окислительных систем, чрезвычайно мала. Вследствие этого для ее гидролиза достаточна концентрация Н (активность) каталазы ниже нормальной. Более того, вероятно, что при определенных концентрациях H_2O_2 преобладающим будет аналогичное действие пероксидазы глутатиона, а каталаза активируется лишь при более высоких концентрациях H_2O_2 (Cohen и Hochstein, 1963).

Как уже упоминалось, в крови каталаза играет защитную роль: предотвращает окисление гемоглобина перекисью водорода и тем самым — образование метгемоглобина и вытекающие из этого последствия: появление телец Гейнца, повреждение клеточной мембраны и гемолиз (Heller, 1966, 1969; Carson, 1970). При акаталазии или гипокаталазии в эритроцитах под действием H_2O_2 или рентгеновых лучей из гемоглобина образуется метгемоглобин (Aebi и сотр., 1962a). Некоторые авторы (Jaffé, 1964) ставят под вопрос защитную функцию каталазы в крови.

Независимо от распределения фермента в данном организме, каталаза является частью ферментативной системы, на активность и функции которой могут влиять разные внутренние и внешние факторы, как рацион (белки, фолиевая кислота, витамин B_{12} и т. д.), лекарства и реактивы (например, суль-

фаниламидами, соли ртути и олова оказывают ингибирующее действие на активность фермента), ионизирующее излучение (ингибирующее действие) и гистологическое состояние тканей. Образование каталазы в опухолях ниже нормального или полностью отсутствует. При воспалительных процессах, например при гепатите или туберкулезе, как и при ряде патологических состояний (анемии, определенных формах лейкемии и пр.) активность фермента также понижена. Эти патологические изменения активности фермента, естественно, индивидуальны и не всегда распространяются на всю ферментативную систему. В большинстве случаев изменяется активность каталазы в печени — органе с самым высоким содержанием фермента (Heller, 1969).

Гормоны (гипофиза, щитовидной железы и половые гормоны, а также кортизон) могут влиять на активность каталазы, и определенные ингибирующие токсические факторы (антикаталазы?) могут нарушать синтез фермента (Heller, 1966).

Каталаза также играет роль при метаболизме этилового и метилового спирта (Jacobsen, 1952; Williams, 1959). Акаталазия обычно сопровождается сверхчувствительностью к этанолу и устойчивостью к метанолу. Каталаза превращает метанол в формальдегид, который вызывает слепоту при отравлении метанолом. При акаталазии формальдегид не образуется. Этот случай мы уже приводили в качестве примера «преимущества» фармакогенетических энзимопатий. Относительность этого преимущества видна из наблюдающейся в то же время повышенной чувствительности к этанолу у носителей этого признака.

Расстройство любого из внутренних или внешних факторов, влияющих на защитные физиологические функции каталазы, или одновременное нарушение нескольких функций приводит к временным изменениям активности фермента.

Вторичную затянувшуюся гипокаталазию при 40% активности фермента наблюдали при недостаточности Г6ФД (Tarlov и Kellermeyer, 1961). Это можно рассматривать как промежуточное состояние между временной и постоянной энзимопатией.

С другой стороны, акаталазия является наследственным необратимым состоянием ферментативной системы каталазы, которая аналогично другим ферментативным системам контролируется генетически. Как показали Takahaga и сотр., при этой болезни наблюдается полное отсутствие активности каталазы (акаталазия) или значительно пониженная активность (гипокаталазия) фермента в крови и увеличение восприимчивости акаталазных эритроцитов и тканей к γ -излучению (Aebi и сотр., 1962) и H_2O_2 (Aebi и Suter, 1966; Sadamoto, 1966). Отсутствие ферментативной активности можно доказать иммунохимическими методами при помощи иммунной каталазной сыворотки, полученной от кроликов (Nishimura и сотр., 1962).

Первое наблюдение сделано Takahaga случайно. При операции гангренозной грануломы полости носа у 11-летней девочки он заметил, что после удаления опухоли при местной обработке раны перекисью водорода при смешении с кровью больной не образовалось пены, кровь приобрела коричнево-черный цвет. Takahaga предположил, что у больной нарушена функция каталазы, что

было подтверждено позднее. В этом и ряде других случаев была установлена недостаточность каталазы не только в крови, но и в разных тканях (слизистая оболочка носа и полости рта, печень, костный мозг; Takahara, 1952, 1961). Далее, он предположил, что недостаточное разложение H_2O_2 бактериального (стафило- или пневмококки) происхождения может быть причиной гангренозных некротических поражений полости рта (Takahara, 1962). Takahara обнаружил у 9 членов семьи одной больной аналогичные симптомы акаталазии. Большинство описанных случаев отмечено в японских и корейских семьях, с частыми браками между родственниками. Японские исследователи описали 60 случаев на основании наблюдений над 8000 лиц. Около половины больных с акаталазией страдали сепсисом полости рта, у остальных симптомы отсутствовали (Evans, 1963). Активность каталазы в семьях-носителях признака отличается от нормальной популяции, причем проявляется характерная бимодальность (средняя активность в нормальной популяции 5 ед., а у носителей признака от 0 до 2—3 ед.) (рис. 25).

Takahara и сотр. наблюдали следующие случаи в 25 семьях: 1) один из родителей здоровый, другой — с акаталазией; ребенок здоровый; 2) один из родителей здоровый, другой — с акаталазией; у всех детей обнаружена гипокаталазия; 3) у обоих родителей обнаружена гипокаталазия; дети здоровые, с гипокаталазией или акаталазией; 4) у одного из родителей обнаружена гипокаталазия, у другого — акаталазия; дети с гипо- и акаталазией.

Из этого следует, что акаталазия является аутосомным, рецессивным состоянием. Для нормальной функции каталазы необходима пара нормальных аллельных генов; в результате дефекта одного из генов (гетерозиготы) возникает гипокаталазия, а при дефекте обоих генов (гомозиготы) — акаталазия. Таким образом, в отношении активности каталазы существует три различных фенотипа: нормальный, гипокаталазный и акаталазный. Активность фермента у гетерозигот составляет примерно 50% активности у здоровых лиц (см. рис. 25) (Nishimura и сотр., 1959; Takahara и сотр., 1960; Aebi и сотр., 1962b).

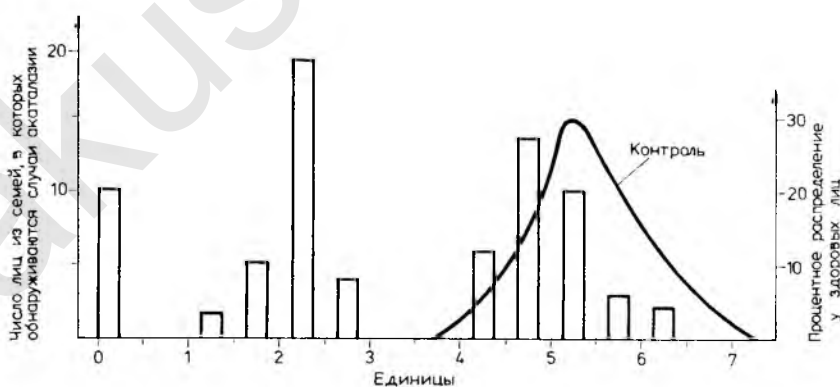


Рис. 25. Активность каталазы крови у членов семей, пораженных акаталазией, и у нормальных (контроль) лиц (по Evans, 1965)

После первых наблюдений на Дальнем Востоке аналогичные случаи установлены в Европе. В Швейцарии после обследования 18 459 лиц Aebi и сотр. (1961, 1962) нашли 2 швейцарские семьи с 8 гомо- и 30 гетерозиготами. В отличие от больных в Японии, больные в Швейцарии не страдали сепсисом полости рта и носа, у них обнаружена низкая активность каталазы в эритроцитах (0,1—1,3% нормальной активности).

Polster и сотр. (1968) описали случай акаталазии в ГДР, который, как и первые случаи в Японии, был открыт случайно. У четырехлетнего ребенка наблюдали повторяющиеся воспаления полости рта после прорезывания зубов и выпадение зубов. Ребенка отправили в детскую клинику в Лейпциге с тяжелым парадентозом, где при помощи лабораторных тестов была обнаружена акаталазия.

Hamilton и Neel (1963) описали случай акаталазии, отличающийся от предыдущих наблюдений. В исследованных семьях разница между гетерозиготами и здоровыми была менее выраженной, т. е. обе группы в известной степени перекрывались. Предполагается, что причина наблюдаемого явления заключается в мутации гена.

Частота патологического гена в Европе в 2,9 раза выше, чем в Азии (Evans, 1963). Однако тесты, проведенные до сих пор, недостаточны для окончательных заключений.

Существуют разные мнения о характере этой энзимопатии. Некоторые авторы (Schreier, 1963; Aebi и сотр., 1969) считают, что причиной акаталазии или гипокаталазии является мутация операторного гена, в то время как Matsubara и сотр. (1967) придерживаются мнения, что возникновение этой энзимопатии происходит в результате изменений структурного гена. Что касается белка каталазы в эритроцитах человека, Takahara и сотр. (1962) указывают на три этиологические возможности: 1) полное отсутствие молекулы каталазы; 2) наличие молекулы каталазы, но ингибирование ее активности; 3) синтез отличающегося по структуре от нормального и таким образом атипичного, неактивного фермента. Следовательно, обе теории (мутация операторного гена и мутация структурного гена) приемлемы.

Установление энзимопатии у гомозигот обычно не представляет трудностей. Подозрение на энзимопатию может возникнуть при наличии в анамнезе больного повторяющихся воспалений полости рта, зубов и десен, проявляющихся после прорезывания зубов, изъязвлений, некроза, нагноения корней зубов (а в тяжелых случаях и челюстной кости), альвеолярной гангрены или в случае обнаружения этих симптомов при осмотре больного. Часто наблюдаются и недоразвитие нижней челюсти и изъязвления миндалин.

Возраст является важным фактором: симптомы проявляются главным образом у детей до 10 лет (Weingärtner, 1964). При наблюдении описанных выше симптомов, если при смешивании крови больного с H_2O_2 не образуется пены, а кровь приобретает коричнево-черный цвет, необходимо проведение лабораторных тестов.

В сомнительных случаях можно провести простой скрининг-тест или определение активности фермента. В первую очередь кровь смешивают с перекисью

водорода и марганцовокислым калием. Если после прибавления марганцовокислого калия синий цвет не исчезает, в крови содержится каталаза, а если смесь обесцвечивается, каталаза в крови отсутствует или содержится в очень малых количествах (Rauen, 1956). Недавно были описаны простые скрининг-тесты с использованием полос фильтровальной бумаги или мазков крови по Kleihauer и Betke (Aebi и Cantz, 1966; Onkura и сотр., 1968; Gross, 1969); при более точных определениях используются спектрофотометрические, манометрические и колориметрические методы (Heller, 1969).

Активность каталазы приводится или в виде отношения (количества фермента на миллион эритроцитов), или в единицах (Bergmeyer, 1962). Активность каталазы у здоровых людей составляет примерно 4 ед. (Wakisaka и сотр., 1967; см. рис. 25). Отношения каталаза/Hb, каталаза/Fe и каталаза/уплотненный клеточный объем используют реже. В случае реакции преципитации с использованием иммунной каталазной сыворотки, полученной путем иммунизации кроликов, нормальный предел разведения крови составляет 1:125 (Evans, 1963). При исследованиях *in vitro*, например при определении активности каталазы в ткани печени, полученной при пункции (Wieseg и сотр., 1967), уровень фермента обычно соотносят с содержанием белка (Heller, 1969).

Активность фермента у гетерозигот в общем составляет 50% нормальной активности. Таким образом, при отсутствии других симптомов гетерозиготность может быть обнаружена при помощи определения активности фермента (Nishimura и сотр., 1959; Takahara и сотр., 1960; Aebi и сотр., 1962; Wakisaka и сотр., 1967). Гетерозигот можно выявить и при помощи тестов на культуре тканей (Krooth и сотр., 1962).

Интересные клинические результаты получены Wakisaka и сотр. (1967) на изолированной японской популяции. Кроме известных ранее симптомов (синуситы, отит), носители признака часто страдают гипертонией, аскаридозом, протениурией и глюкозурией. Для выяснения корреляции между этими симптомами и акаталазией или гипокаталазией необходимы дальнейшие исследования, в известных до сих пор случаях недостаточность каталазы не причиняет органических поражений, кроме уже описанных симптомов со стороны полости носа и рта. Прогноз при этой энзимопатии благоприятен. Продолжительность жизни больных не сокращается.

Терапия акаталазии и гипокаталазии состоит в даче антибиотиков и применении методов хирургической стоматологии при явных симптомах. Число рецидивов при удалении пораженных зубов и миндалин уменьшается. В настоящее время на основании результатов опытов на животных (Feinstein и сотр., 1966a) рекомендуется заместительная терапия с использованием капсул, содержащих каталазу (Nelson и сотр., 1969).

Профилактика, заключающаяся в обеспечении гигиены полости рта и исключении применения перекиси водорода, является не менее важной, чем терапия.

Наконец, следует остановиться на временной недостаточности каталазы у новорожденных. Чехословацкие исследователи обнаружили временное снижение активности каталазы в крови и печени новорожденных крыс (Нопова и

сотр., 1967). Brown (1966), Oski (1967), Berlin-Heimendahl (1963) и Butenandt (1971) также причисляют каталазу к ферментам, характеризующимся незрелостью в период новорожденности. Аналогично корреляции между незрелостью N-ацетилтрансферазы и связанной с питанием недостаточностью пантотеновой кислоты, такую же связь можно постулировать и для каталазы. Действительно, существует хорошая корреляция между поведением каталазы в крови и метаболизмом витаминов (Tögök и сотр., 1968). Vonomolo и De Ciccio (1958) обнаружили гипокаталазию у крыс с недостатком пантотеновой кислоты.

Акаталазия встречается и у животных. Мутантные линии мышей (Feinstein и сотр., 1966a, b), собаки и утки (Feinstein и сотр., 1968a) особенно удобны для модельных экспериментов, которые будут обсуждаться в гл. IV.

Недостаточность глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы как фармакогенетическая энзимопатия

Нормальная функция эритроцитов зависит от четырех факторов: 1) интактная фосфолипидная клеточная мембрана; 2) интактная ферментативная система (в мембране и клетке); 3) оптимум K—Na градиента; 4) восстановление постоянно образующегося метгемоглобина. Эти четыре требования отражают основной принцип единства между структурой и функцией. Для осуществления этих условий необходима энергия. Энергетические затраты в эритроцитах невелики, в них не происходит синтеза гликогена или белков, и метаболизм покрывает лишь их собственные нужды. Хотя в эритроцитах синтез белка отсутствует, они являются источником более простых веществ, необходимых для клетки, например восстановленный глутатион (GSH), дифосфопиридиндинуклеотид (ДПН) и аденозинтрифосфат (АТФ). АТФ является одновременно источником и аккумулятором энергии. В отличие от других клеток, в эритроцитах отсутствуют митохондрии и система цитохромов, и основным источником энергии является глюкоза.

Имеется два пути расщепления глюкозы в эритроцитах — анаэробный и аэробный (рис. 26). Первый — это путь Эмбдена—Мейергофа, по которому метаболизируются 90% глюкозо-6-фосфата, а другой — фосфоглюконатный путь (пентозофосфатный путь, гексозомонофосфатный путь), по которому утилизируются остальные 10%. Коферментом при пути Эмбдена—Мейергофа является дифосфопиридиндинуклеотид (ДПН — НАД — никотинамидадениндинуклеотид), а при фосфоглюконатном (пентозофосфатном) пути — трифосфопиридиндинуклеотид (ТПН — НАДФ — никотинамидадениндинуклеотидфосфат).

Первый путь (анаэробный гликолиз) не имеет фармакогенетического значения, в то время как второй (окислительный пентозофосфатный шунт) играет важную роль. Это объясняется тем, что синтез важных нуклеотидов, в том числе и восстановленного трифосфопиридиндинуклеотида (НАДФ · Н), осуществляется при помощи этой цепи реакций. При нормальных условиях пентозомонофосфатный шунт не играет значительной роли как источник энергии, но является

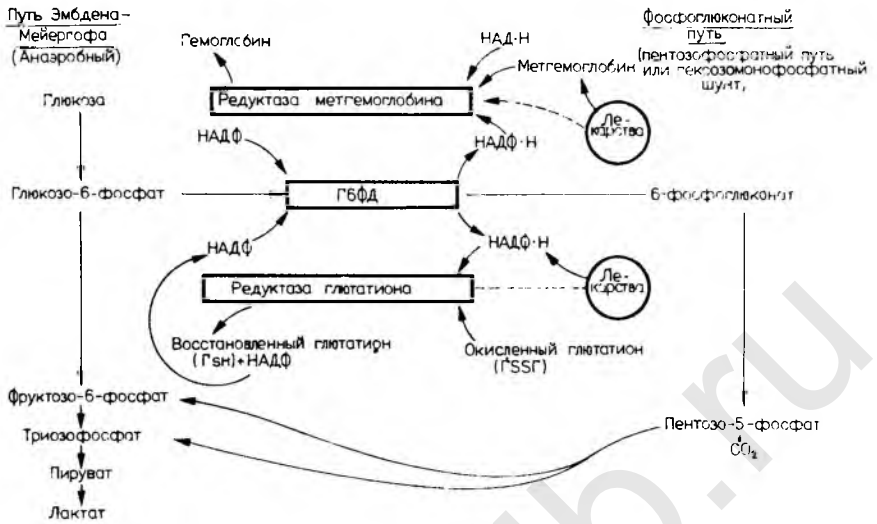
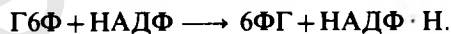
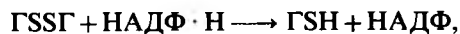


Рис. 26. Гликолиз в эритроцитах

определяющим при регуляции окислительно-восстановительных процессов в эритроцитах (Zinkham, 1968). Как доказали многочисленные исследования за последние 15 лет, ключевым ферментом в этих биохимических процессах является первый фермент фосфофруктоконатного пути — глюкозо-6-фосфат дегидрогеназа (Г6ФД), катализирующая превращение глюкозо-6-фосфата в 6-фосфофруктоконат (6ФГ). При этом необходимым кофактором является НАДФ (Kirkman и Hendrickson, 1962; Tsutsui и Marks, 1962), который восстанавливается до НАДФ·Н:



НАДФ·Н является в то же время кофактором (донором Н) для других двух ферментов в эритроцитах: редуктазы метгемоглобина и редуктазы глутатиона (Childs и сотр., 1958). НАДФ·Н обеспечивает устойчивость восстановленного глутатиона (GSH) в клетке. Он же, в свою очередь, предотвращает окисление ферментов, в состав которых входят сульфгидрильные группы, и гемоглобина (Carson, 1960; Löhr и Waller, 1961; Tarlov и сотр., 1962; Harley, 1965; Oski, 1965). В эритроцитах водород с НАДФ·Н используется при восстановлении окисленного глутатиона (GSSG):



при участии другого фермента — редуктазы глутатиона. Образующийся в ходе реакции НАДФ используется для восстановления метгемоглобина при помощи третьего фермента — редуктазы метгемоглобина.

Таким образом, функция Г6ФД тесно связана с функцией важных с фармакогенетической точки зрения ферментов — редуктазы глутатиона и (в меньшей степени) редуктазы метгемоглобина (рис. 26).

При попадании в кровь лекарств (в первую очередь, окисляющих, т. е. способствующих образованию метгемоглобина) или их метаболитов не происходит повреждения эритроцитов с нормальной совокупностью ферментов. При наличии нормальной совокупности ферментов в эритроцитах (Г6ФД, редуктазы глутатиона, редуктазы метгемоглобина) поддерживается оптимальная концентрация восстановленного глутатиона (GSH), необходимого для обеспечения их структурной целостности. Таким образом, нормальная *фармакогенетическая функция* также является аспектом нормальной функции Г6ФД, что часто упускается из виду.

Г6ФД находится не только в эритроцитах, но и в лейкоцитах, тромбоцитах и клетках паренхиматозных органов (Chan и сотр., 1965; Dubach, 1965; Bonsignore и сотр., 1966; Panaciulli и сотр., 1966; Hunter Nagy, 1969; Song и сотр., 1969; Lorenz и Jaspers, 1970; Schmidt и Schmidt, 1970). Г6ФД красных кровяных телец имеет особое значение в связи с ее ключевой ролью в метаболизме эритроцитов.

Следовательно, Г6ФД фактически является НАДФ-зависимой оксидоредуктазой (Г6ФД—НАДФ-оксидоредуктаза); фермент выделен в частично очищенной форме (Kirkman, 1962; Balinsky и Bernstein, 1963; Anstall и Trujillo, 1967; Rattazzi, 1969). Он проявляет наибольшее сродство к глюкозо-6-фосфату и НАДФ как субстратов. Молекулярный вес фермента 230 000—240 000, он состоит из 6 субъединиц. Различные формы и разновидности ферментов и их физико-химические свойства, а также физиологические и патологические функции стали известны в течение последнего десятилетия. Случайное наблюдение, сделанное в начале 30-х годов, возбудило интерес к Г6ФД.

Hockwald и сотр. (1952) наблюдали, что введение противомаларийного препарата примахина (8/4-амино-1-метилбутиламино/-6-метоксихинолин) вызывает гемолиз в кровеносных сосудах у 10% негров, чего обычно не происходит у представителей кавказской расы. Вскоре после этого Dern и сотр. (1954) доказали при помощи меченого ^{51}Cr примахина, что гемолиз вызывается пониженным содержанием и уменьшенной стабильностью восстановленного глутатиона в эритроцитах. Carson и сотр. (1956) в Чикаго, и годом позже, независимо от них Waller и сотр. в Европе показали, что *чувствительность к примахину*, т. е. гемолиз (точнее снижение концентрации и стабильности GSH в эритроцитах) вызывается недостаточной активностью или отсутствием Г6ФД, вследствие чего эритроциты становятся неустойчивыми не только в отношении примахина, но и ряда других лекарств: стрептоцида, фенацетина и phenylhydrazine (Dern и сотр., 1955).

В короткий срок были опубликованы сотни работ по этому вопросу. До 1965 года вышло 500, а после этого, по крайней мере, столько же работ, посвященных экспериментальным, клиническим, биохимическим и генетическим аспектам; к

сожалению, уровень и качество работ сильно варьируют (Kalow, 1962; Tarlov и сотр., 1962; Goedde и Schoepf, 1964; Kalow, 1965d; Marks и Banks, 1965; Michot и сотр., 1965; Oski, 1965; Löhr и Waller, 1966; Motulsky и Stamatoyannopoulos, 1966; Oski и Neiman, 1966; Simpson и Kalow, 1966; Rosta и сотр., 1967; Waser, 1967; Hsia, 1968; Peters, 1968; Seringe и сотр., 1968; Wessler и Avioli, 1968; Beutler, 1969; Evans, 1969; Hattersley, 1969; Vesell, 1969; Beutler, 1970; Carson, 1970). Среди исследований каталазы в последнее время особого внимания заслуживают работы советских авторов в области сравнительного определения активности каталазы у здоровых и больных детей (Шадрин, 1974; Кашаева и Шадрин, 1975; Комов и Рахманина, 1974; Жижина и сотр., 1979; Тетерина и сотр., 1973).

При помощи обычных гематологических методов, применяемых в практике, разница между нормальными и чувствительными к примахину эритроцитами не обнаруживается, в то время как при применении более точных биохимических тестов можно установить существенные изменения в эритроцитах с недостаточностью фермента. Эти перемены отражают ключевую роль Г6ФД в процессах, изображенных на рис. 26. Самые значительные изменения происходят в содержании восстановленного глутатиона: в чувствительных к примахину клетках содержание восстановленного глутатиона (GSH) и его стабильность сильно понижены (на 30% и более) (Flanagan и сотр., 1955; Gross и сотр., 1958). В клетках накапливается окисленный глутатион (GSSG). Под действием токсических веществ (лекарства и т. д., см. ниже) происходит денатурация гемоглобина и в результате этого в клетке появляются тельца Гейнца. Содержание НАДФ повышается, а НАДФ · Н — понижается, что вызывает ингибирование активности редуктазы метгемоглобина и умеренное накопление метгемоглобина в эритроцитах, что само по себе не приводит к гемолизу или расстройству функций (Beutler, 1969). При полном отсутствии восстановленного глутатиона и НАДФ · Н ферменты, в состав которых входят сульфгидрильные группы, аналогично гемоглобину утрачивают стабильность и подвержены действию разных окислителей. Содержание АТФ в клетке и восстановительный потенциал системы НАД снижаются, изменяется Na/K градиент и клеточная мембрана (Dávid, 1965; Weed и Reed, 1966; Fraser и Vesell, 1968).

Разрушение эритроцитов с недостаточностью фермента происходит селективно: обычно гемолизу подвергаются более старые эритроциты (по крайней мере, при чувствительности к примахину), в то время как более молодые клетки защищены от разрушения.

Несмотря на некоторые неясные стороны, предполагается, что при гемолизе, вызываемом лекарствами, осуществляется следующая последовательность процессов (Fraser и Vesell, 1968):

- 1) при метаболизме лекарства образуется продукт с более высоким окислительно-восстановительным потенциалом;
- 2) превращение этого метаболита в окисляющий промежуточный продукт;
- 3) повреждение мембраны эритроцита, вызываемое, вероятно, окислением сульфгидрильных групп;
- 4) ускорение разрушения старых эритроцитов в системе кровообращения в результате изменений, наступивших в мембране.

Kalow (1965d) указал на восстанавливающее действие НАДФ · Н на лекарства. Löhng и Waller (1962) использовали экспериментальный подход для решения этого вопроса и высказали предположение, что окисление НАДФ · Н и восстановленного глутатиона, как и уменьшение соотношения лактат-пируват и АТФ играют важную роль. Они обратили внимание также на значение ингибирования гексокиназы в сложном механизме гемолиза. Tarlov и сотр. (1962) указали, что для эритроцитов с недостаточностью Г6ФД характерны, кроме того, повышенная чувствительность глутатиона к кислороду, а в некоторых случаях компенсирующее увеличение активности редуктазы глутатиона и уменьшение активности каталазы.

Понижение активности Г6ФД на 20—30% в сравнении с нормальными клетками приводит к преждевременному разрушению эритроцитов, т. е. продолжительность их жизни значительно сокращается вследствие общего действия описанных факторов.

Иногда при этой энзимопатии изменения Г6ФД наблюдаются лишь в эритроцитах, но в большинстве случаев они обнаруживаются и в других клетках крови (лейкоциты, тромбоциты) и в клетках паренхиматозных и других органов (кожа, хрусталик и пр.) (Rumler, 1963; Simpson и Kalow, 1966; Rosta и сотр., 1967a, b; Vegemann, 1970).

Важным этапом в изучении Г6ФД было открытие полиморфизма этого фермента, имеющего около 50 молекулярных форм, изоферментов и разновидностей. Разновидности ферментов различаются по их изоэлектрической подвижности, кинетическим параметрам, кривым оптимума рН, значениям k_m для Г6ФД и НАДФ, поведению в отношении разных аналогов субстратов и термостойкости (Boyer и сотр., 1962; Nance и Uchida, 1964; Porter и сотр., 1964; Long и сотр., 1965; Kalow, 1965d; Simpson и Kalow, 1965; Nitowsky, 1966; Zinkham и сотр., 1966; Harris, 1968; Hopkinson, 1968; Kirkman, 1968; Kirkman и Hanna, 1968; Harris, 1969a, b; Porter, 1968; Beutler, 1969a; Oca и сотр., 1969; Hori, 1969; Valaes, 1969).

В последнее время описан ряд новых разновидностей Г6ФД, например тип Gd. Minas Gerais (Azevedo и Yoshida, 1969), тип Bangkok (Talalak и Beutler, 1969), тип Torrance (Tanaka и Beutler, 1969); в Европе тип Freiburg (Weinreich, 1968; Busch и Boie, 1970), тип Tübingen (Benöhrg и Waller, 1970) и ряд других разновидностей (Reys и Manso, 1968; Ramot и сотр., 1969; Bayani Sioson, 1969; Benöhrg и сотр., 1971; Kaplan и сотр., 1971). Классификация этих новых разновидностей в соответствии с единой номенклатурой (*Acta genetica*, Basel, 1967) и их лабораторная стандартизация (*WHO Technical Report*, 1967) являются важной проблемой, которую предстоит решить.

В зависимости от сродства к физиологическому субстрату (Г6Ф), электрофоретической подвижности в геле, и, в первую очередь, от их активности, нормальный фермент в эритроцитах здоровых людей может быть типа V^+ или A^+ (Boyer и сотр., 1962; Kirkman и Hendrickson, 1963). У здоровых представителей кавказской расы, как мужского, так и женского пола, встречается фермент типа V^+ , у мужчин-негров — тип A^+ (30% негров, живущих в Америке, принадлежит к этой группе), в то время как у негритянок фермент типа A^+ встречается

самостоятельно или совместно с ферментом типа V^+ . Таким образом, фермент типа A^+ встречается только у негров, в то время как тип V^+ — как у негров, так и у представителей кавказской расы. Эти наиболее распространенные типы фермента различаются главным образом по электрофоретической подвижности, которая выше у фермента типа A^+ . Ферменты типа Madison, Baltimore (тип C^+) и Ibadan—Austin являются необычными, но все еще нормальными разновидностями. Для всех трех разновидностей характерна низкая электрофоретическая подвижность фермента. Тип Madison встречается у мужчин белой расы, а два других типа — в негритянских семьях. Наличие одной из пяти нормальных разновидностей — хотя активность фермента типа Baltimore и Ibadan ниже, чем у остальных трех — не вызывает клинических симптомов (табл. 15).

С фармакогенетической точки зрения разновидности ферментов с недостаточностью можно разделить на две группы: 1) разновидности, которые не вызывают или очень редко вызывают чувствительность к лекарствам; 2) разновидности, вызывающие чувствительность к лекарствам.

Это разделение условно и оправдано только с практической точки зрения ввиду существующей обширной литературы о ГбФД.

Разновидности, перечисленные в табл. 16, принадлежат к группе 1. Это далеко не полный перечень; указаны только наиболее известные и важные типы (таблица начинается с ферментов, обладающих самой высокой активностью).

Все перечисленные в табл. 16 более или менее известные разновидности с различной частотой проявления, хотя и не вызывают или очень редко вызывают чувствительность к лекарствам (примахин и т. д.), могут быть причиной повышенной склонности к спонтанному гемолизу (хроническая несфероцитарная гемолитическая анемия). Обычно склонность к спонтанному гемолизу

ТАБЛИЦА 15
Варианты ГбФД (нормальные)

Разновидность (фенотип)	Электрофоретическая подвижность	Активность фермента в эритроцитах, %	Частота проявления	Клинические симптомы
Обычный V^+	Нормальная	100	Встречается чаще всего (кавказская раса, негры)	Нет
A^+ (африканский)	Высокая	88—110	30% американских негров-мужчин	Нет
Необычный Madison	Низкая	100	Кавказская раса (норвежцы)	Нет
Baltimore—Austin тип (C^+)	Низкая	75	Негры	Нет
Ibadan—Austin	Низкая	72	Негры	Нет

ТАБЛИЦА 16

Ненормальные разновидности ГбФД, с вероятной чувствительностью к лекарствам

Разновидность	Электрофоретическая подвижность	Активность фермента в эритроцитах, %	Частота проявления	Клинические последствия
Barbieri	Высокая	40—50	Кавказская раса (итальянцы)	л. ч. вероятна
Kerala	Низкая	50	Индусы в Юго-Восточной Азии	Нет (?)
Tel Hashomer	Низкая	25—40	Тунисские евреи	ХНСГА: нет л. ч.: вероятна
Колумбия	Нормальная	35	Негры	ХНСГА: нет л. ч.: вероятна
Athens	Низкая	25	Греки	ХНСГА: нет л. ч.: вероятна
Seattle I	Низкая	8—21	Уэльсы (шотландцы), греки (?)	ХНСГА: нет л. ч.: вероятна
West Bengal	Низкая	9	Азиатские индусы	ХНСГА: нет л. ч.
Markham	Нормальная	1,5—10	Новая Гвинея	ХНСГА: нет л. ч.
Loyola	?	15	?	?
Oklahoma	Нормальная	4—10	Западная Европа	ХНСГА
Ohio	Высокая	2—16	Итальянцы	ХНСГА
Milwaukee	Низкая	0—4	Пуэрто-Рико	ХНСГА
Essen	Низкая	0		?

Сокращения:

ХНСГА = кажущаяся хроническая несфероцитарная гемолитическая анемия (спонтанный гемолиз).

л. ч. = чувствительность к лекарствам, вызывающая гемолиз.

обусловливается наличием разновидности фермента с низкой активностью (например, типы Oklahoma, Ohio и Milwaukee). Очевидно, влияние оказывают и другие факторы, а не только недостаточность фермента, поскольку некоторые типы ферментов с относительно низкой активностью не вызывают склонности к спонтанному гемолизу (например, тип Chicago).

Этиология чувствительности к лекарствам в большинстве случаев связана с разновидностями ферментов, перечисленными в табл. 17. У носителей этих патологических разновидностей ферментов — как у представителей кавказской расы, так и у негров — примахин и ряд других лекарств (противомаларийные препараты, производные анилина, лекарства, способствующие образованию метгемоглобина) могут вызвать зависящий от дозы гемолиз. Например однократная доза примахина (30 мг), при применении которого впервые наблюдали это явление, вызывает гемолиз у носителей патологической разновидности фермента. Патологическая реакция продолжительна, и при непрерывной даче лекарства наблюдаются три стадии.

ТАБЛИЦА 17

Ненормальные разновидности ГбФД, вызывающие повышенную чувствительность к лекарствам (гемолиз, вызванный лекарствами)

Разновидность	Электрофоретическая подвижность	Активность фермента в эритроцитах, %	Частота проявления	Клинические последствия
В ⁻ (Средиземноморская)	Нормальная	0—7	0—50% мужчин в средиземноморских популяциях (греки, итальянцы, сефарды)	Чувствительность к лекарствам Неонатальная гипербилирубинемия Латиризм
А ⁻ (Негритянская)	Высокая	5—20	11% американских негров-мужчин	Чувствительность к лекарствам Вероятна неонатальная гипербилирубинемия
Кантон (Китайская)	Высокая	4—24	Вероятно, распространенная в азиатских популяциях	Чувствительность к лекарствам Неонатальная гипербилирубинемия
Чикаго	Нормальная	9—26	Редкая Западная Европа	Чувствительность к лекарствам Хроническая несфероцитарная гемолитическая анемия

1. *Острая гемолитическая стадия*, наступающая спустя 2—3 дня после начала терапии. Симптомы: желтуха, головная боль, боль в животе, депрессия, пониженный уровень гемоглобина, ретикулоцитоз, моча черно-коричневого цвета. При помощи изотопов установлено, что около 50% исходной популяции красных кровяных телец разрушается в течение одной недели.

2. *Стадия восстановления* характеризуется повышением уровня гемоглобина и уменьшением числа ретикулоцитов и наступает на 8—10 день после начала терапии. Продолжительность этой стадии 3—4 недели.

3. *Стадия равновесия*, при которой уровень гемоглобина, число эритроцитов и ретикулоцитов возвращаются к нормальным значениям. У носителей патологического гена наблюдается умеренный, компенсированный гемолиз.

Аналогичный механизм и клиническая картина существуют при введении других лекарств, вызывающих гемолиз.

Таким образом, несмотря на продолжение терапии гемолитическими препаратами, устанавливается состояние относительного равновесия, что указывает на самоограничение гемолиза, вызываемого лекарствами. При помощи изотопов доказано (Beutler и сотр., 1955), что у негров разрушаются только старые эритроциты (63—76 дней), а новые эритроциты (8—21 день) остаются без

повреждений. Таким образом, потеря эритроцитов и гемоглобина вследствие гемолиза компенсируется нормальной регенерацией красных кровяных телец. Это относится к недостаточности Г6ФД типа А⁻ (у негров). У населения побережья Средиземного моря при недостаточности типа В⁻ разрушению подвержены как старые, так и новые эритроциты, и самоограничения гемолиза не наблюдается (Salvidio и сотр., 1967). Поэтому при таком типе недостаточности фермента наблюдаются гораздо более тяжелые последствия, чем при типе А⁻ у негров.

Число лекарств, которые аналогично примахину вызывают гемолиз, значительно (Kalow, 1962; Tarlow и сотр., 1962; Beutler, 1966; Rosta и сотр., 1967; Kirkman, 1968; Begemann, 1969; Beutler, 1969; Szórády, 1967; Vesell, 1969). Не все лекарства этой группы одинаково опасны; если препараты классифицировать в соответствии с их гемолитическим действием, примахин, стрептоцид и acetanilid будут на первом месте, за ними последуют салазосульфациридин (salicylazosulphapyridine), фурадонин (nitrofurantoin), сульфациридазин (кинекс, sulphamethoxy-pyridazine), sulphapyridine, sulphoxone, фенацетин, витамин К, sulphafurazole (gantrisin) и probenecid. В табл. 18 приведены лекарства, которые могут вызвать гемолиз при недостаточности Г6ФД в эритроцитах. Они сгруппированы в соответствии с их фармакологическим действием, наиболее опасные препараты в каждой группе выделены курсивом.

Классификация и оценка опасных лекарств затрудняются тем обстоятельством (Beutler, 1969), что некоторые данные основываются на результатах экспериментов над группой объектов, в то время как другие являются случайными индивидуальными наблюдениями. Иногда существует разница между чувствительностью эритроцитов с недостаточностью фермента к лекарствам в экспериментах *in vitro* и *in vivo* (George и сотр., 1967). Следует принимать во внимание расовую принадлежность больного и применяемые дозы лекарства (Kirkman, 1968) (табл. 18). Кроме того, следует учитывать, что не только исходная молекула лекарства, но в некоторых случаях (например, продукты гидролиза примахина и acetanilide [Fraser и Vesell, 1968]) также и промежуточные или крайние продукты метаболизма лекарств могут повредить эритроциты и вызвать гемолиз.

Вызвать гемолиз у лиц с недостаточностью Г6ФД могут не только лекарства. Так, при недостаточности Г6ФД средиземноморского типа В⁻ включение в рацион красной смородины, крыжовника и особенно стручкового растения *Vicia fava* может иметь тяжелые (латиризм) последствия (Holt и Sladden, 1965; Busse, 1967; Tangheroni и сотр., 1967; Dyankov, 1968; Kattamis и сотр., 1969). Тяжелый гемолиз, иногда со смертельным исходом, наблюдается в случае недостаточности Г6ФД типа В⁻ (у негров латиризм не проявляется) при употреблении в пищу бобов вида *Vicia fava* или при вдыхании этого растения (Simpson и Kalow, 1966). Гемолиз может быть вызван случайным поглощением нафталина или инфекцией. Подверженность эритроцитов с недостаточностью фермента гемолизу увеличивается при гипогликемии или ацидозе. Эти факторы и в период новорожденности способствуют гемолизу, связанному с генетической или временной недостаточностью Г6ФД.

ТАБЛИЦА 18

Лекарства, вызывающие гемолиз при недостаточности ГбФД
(курсивом выделены лекарства, обладающие выраженным гемолитическим действием)
(Номенклатура ВОЗ)

- | | |
|---|--|
| <p>1. Противомаларийные препараты
 <i>Примахин (30 мг)</i>
 Pamaquine (30 мг)
 Хингамин (Chloroquine)
 Акрихин (Mepacrine)
 Хинин
 Хиноцид (30 мг)
 Pentaquine
 SM 3883
 SN 15324
 CN 1110</p> <p>2. Жаропонижающие и анальгезирующие средства
 <i>Ацетанилид (3,6 мг)</i>
 <i>Фенацетин</i>
 Ацетилсалициловая кислота
 Салициловая кислота
 Амидопирин (пирамидон)
 Антипирин (Phenazone)</p> <p>3. Сульфаниламиды
 <i>Стрептоцид (3,6 г)</i>
 <i>Salazo-sulphapyridine (6,8 г)</i>
 <i>Sulphapyridine (4 г)</i>
 Сульфапиридазин (2 г)
 <i>Sulphafurazole</i>
 Dimethylbenzoilsulphanilamide
 N₂-Acetylsulphanilamide
 Сульфацил
 Сульфадимезин
 Sulphisoxazole
 Sulphoxone</p> | <p>4. Производные нитрофурана
 <i>Фурадонин (Nitrofurantoin) (400 мг)</i>
 Фуразолин (Furaltadone) (1 г)
 Фуразолидон (400 мг)
 Фурацилин (Nitrofurazone) (1,5 г) (К)</p> <p>5. Сульфоны
 <i>Sulphoxone (Diasone)</i>
 Diaminodiphenylsulphone
 Thiazosulphone</p> <p>6. Разные лекарства
 Витамин К (водорастворимые аналоги)
 <i>Probenecid</i>
 Производные анилина
 Нафталин и его производные
 ПАСК
 Левомецетин (хлоромецетин)
 Новарсенол (600 мг)
 Метиленовая синька
 Бутамид
 Dimercaprol (BAL)
 Хинидин (0,8 г) (К)
 Тринитротолуол (К)
 p-Хлорбензойная кислота
 (противогрибковое средство)
 Раствор трех красителей (Solutio tricolorata)
 (антисептик для местного применения)
 Phenylhydrazine (30 мг)</p> |
|---|--|

Примечание: В скобках указаны дозы, вызывающие гемолиз у взрослых. К = гемолиз наблюдается преимущественно у представителей кавказской расы.

В настоящее время существуют лишь предположения о характере атипичных мутантов ГбФД, ответственных за различные патологические реакции (гемолиз и пр.) Проблема усложняется и тем фактом, что в некоторых случаях энзимопатия проявляется только в эритроцитах, в то время как в других случаях она может распространиться на лейкоциты, тромбоциты и даже на все клетки организма (Carson, 1960). В связи с этим причиной такого состояния может быть как полиморфизм специфических для данного органа ферментов, так и общее расстройство регуляции. Существующие теории предполагают наличие неактивных форм фермента, блокировку ГбФД, обладающую нормальной структу-

рой, ингибиторами, а также недостаточность функции активаторов (Rimon и сотр., 1960; Rumler, 1963; Kalow, 1965). Вероятно, что у негров с недостаточностью типа А⁻ скорость синтеза фермента нормальна, но ускорено его разрушение (этим объясняется нормальная активность Г6ФД в молодых эритроцитах и лейкоцитах (Valaes, 1969).

Turchetti в 1948 г. впервые указал на семейное проявление склонности к гемолизу. Семейные исследования доказали, что это относится и к гемолизу, вызываемому недостаточностью Г6ФД. Передача этой энзимопатии связана с X-хромосомой, т. е. осуществляется сцепленное с X-хромосомой неполное доминантное наследование (Carson и сотр., 1956; Browne, 1957; Alving и сотр., 1958; Childs и сотр., 1958; Sansone и Segni, 1958; Bowman и сотр., 1969; Epstein, 1969). Тип наследования этой энзимопатии отличается от других фармакогенетических энзимопатий.

Особого внимания заслуживают популяционно-генетические исследования, проведенные советскими учеными (Закавказье, Азербайджан, Архангельск, Ферганская долина и пр.) (Лысенко и сотр., 1973, 1976; Краснополянская и сотр., 1977; Ермильченко и Соловьева, 1973; Салиев и сотр., 1977; Бенедиктов и Лачинова, 1974; Воронов и Красильников, 1973).

Доказано, что структурный ген, осуществляющий контроль над синтезом Г6ФД, связан с дефектным локусом на X-хромосоме. Установлено, что этот локус находится недалеко от локуса, ответственного за неспособность различать красный цвет, и что существует связь между наследованием этих патологических признаков (Siniscalco и сотр., 1960; Adam, 1961; Porter и сотр., 1962; Siniscalco и сотр., 1964). Локус Г6ФД находится между локусами дейтроаномалии и протаномалии. Этот т. н. анализ связи подтверждает сцепленное с X-хромосомой наследование недостаточности Г6ФД. Регуляция всех разновидностей Г6ФД осуществляется аллелями, расположенными на одном и том же локусе X-хромосомы. Таким образом, потомки мужского пола могут быть здоровыми (XY) или гемизиготами-реакторами (XY), в то время как потомки женского пола могут быть здоровыми (XX) или гетерозиготами-реакторами (XX), т. е. передающими признак потомству, или в исключительных случаях, когда оба родителя являются носителями признака, гомозиготами (XX). Вследствие различной экспрессивности и неполной пенетрантности активность фермента у женщин-гетерозигот может быть: 1) нормальной; 2) ненормальной (возможно даже полное отсутствие активности); 3) промежуточной. При неполной доминантности определенную роль может играть и влияние других генов (Evans, 1969).

В норме уровень активности фермента, вероятно, контролируется нормальными аллельными генами (изоаллелями) и, следовательно, также обусловлен генетически (Davidson и сотр., 1964; Motulsky и Stamatoyannopoulos, 1966).

В то время как активность фермента у женщин-гетерозигот варьирует между 20 и 80%, у здоровых мужчин она составляет 100%, несмотря на то, что нормальная хромосома присутствует в обоих случаях. Причиной этого является мозаичная популяция эритроцитов у гетерозигот, в которой содержатся как нормальные, так и дефектные клетки; из двух локусов Г6ФД на X-хромосоме

только один обладает активностью (Kleihauer и Betke, 1963; Beutler и Baluda, 1964; Beutler, 1966; Kosower и сотр., 1967; Waller и сотр., 1970). Таким образом, уравновешивающее влияние дозы гена компенсирует теоретически существующий недостаток мужчин в сравнении с женщинами, у которых имеется 2 X-хромосомы, а в редких случаях проявляется и ненормальный избыток X-хромосомы (XXX, XXУ, XXXX и т. д.). В этих случаях не обнаружено повышенной активности фермента (Vesell, 1969). Это наблюдение согласуется с теорией Lyon (Lyon, 1961; Davidson, 1964), в соответствии с которой X-хромосомы мужчин и женщин являются носителями одинакового количества генетической информации, так как у женщин активность сохраняет лишь одна из X-хромосом, а другая инактивируется на 2-й неделе жизни зародыша, и X-хромосомы дочерних клеток также неактивны. Lyon считает, что популяция красных кровяных телец будет мозаичной, причем одна часть эритроцитов возникает из нормобластов, в которых содержатся активные X-хромосомы с нормальными генами (нормальная активность фермента), а остальные — из нормобластов, в которых содержатся активные X-хромосомы с ненормальными генами (пониженная активность фермента). Этим вызваны затруднения при выявлении женщин-гетерозигот при помощи лабораторных методов, основывающихся на определении активности фермента в полной популяции красных кровяных телец. Новым подходом является и микрометод Ермильченко (Ермильченко и Соловьева, 1975).

Недостаточность Г6ФД является наиболее распространенной энзимопатией. В соответствии с расчетами, число носителей дефектных генов (гетерозигот и гомозигот) во всем мире составляет около 100—200 миллионов. Частота гена обычно приводится в пересчете на мужчин. Частота реакторов, как уже упоминалось при обсуждении существующих разновидностей и как видно из табл. 16 и 17, у разных народов значительно варьирует (Kalow, 1962; Szabó и Virág, 1964; Walter и сотр., 1965; Löhr и Waller, 1966; Siniscalco и сотр., 1966; Rosta и сотр., 1967; Sulyok и Cholnoky, 1967; Walter и сотр., 1968; Ótós и сотр., 1969; Vegemann, 1970). На основании скрининга установлено, что самая высокая относительная частота дефектов Г6ФД наблюдается у т. н. сефардимов азиатского происхождения и среди населения Сардинии (соответственно 60% и 30%). Частота среди африканских и американских негров варьирует от 1 до 20%, в то время как в Юго-Восточной Азии патологические разновидности отмечаются не более чем у 2—3% населения. Пониженное содержание восстановленного глутатиона при недостаточности Г6ФД в эритроцитах создает неблагоприятные условия для интракорпускулярного размножения *Plasmodium vivax*; таким образом, дефект фермента является известным преимуществом при малярии (Browne, 1957; Childs и сотр., 1958; Allisone и Clyde, 1961). Этот вопрос, который будет обсуждаться в гл. V, в настоящее время все еще не решен (Wilson, 1961; Motulsky, 1964).

Szabó и Virág (1964) и Rosta и сотр. (1967) наблюдали по одному случаю недостаточности фермента (гетерозиготы) при проведении скрининга в Венгрии. Ótós и сотр. (1969) при обследовании 1200 лиц не обнаружили ни одного патологического случая; только Walter и сотр. (1965, 1968) обнаружили 3,9%

проявления недостаточности Г6ФД среди населения изолята в Северной Венгрии. Из этих исследований следует, что в Венгрии частота гена ниже средней для Центральной Европы.

В последнее время скрининг-тесты Г6ФД проведены в ряде стран: Румыния (Schneer, 1968), Египет (Nashem и Nour, 1969), Цейлон (Nagaratman и сотр., 1969), ФРГ (Bannert и сотр., 1969) и Австралия (Doegy и сотр., 1969), где в отличие от предыдущих наблюдений на аборигенах обнаружены мутанты с дефектами фермента.

Диагноз фармакогенетической недостаточности зависит от ее клинического проявления, которое может быть как спонтанным, так и индуцированным гемолизом.

При *хронической несфероцитарной гемолитической анемии (ХНСГА)*, которая обуславливается определенными разновидностями фермента (см. табл. 16 и 17), обнаруживается спонтанный гемолиз, характеризующийся длительными клиническими симптомами (гемолиз, анемия), проявляющимися без воздействия лекарства. Серьезные симптомы (гемолиз, тяжелая анемия, желтуха, тяжелые общие мозговые явления) также могут проявиться у новорожденных (Doxiadis и сотр., 1961; Kirkman и Riley, 1961; Szabó и Virág, 1964; Rosta и сотр., 1967; Deshmukh и Sharma, 1968; Di Tullio и Concolino, 1969; Khitrik и сотр., 1969; Ótós и сотр., 1969; Phornphutkul и сотр., 1969; Valaes, 1969). Среди 118 случаев тяжелой желтухи новорожденных в Венгрии Sulyok и Cholnoky (1967) не обнаружили ни одного случая пониженной активности Г6ФД. Спонтанный гемолиз или ХНСГА не являются фармакогенетическими проявлениями дефекта фермента, поэтому мы не будем подробно останавливаться на этом вопросе.

Фармакогенетический дефект фермента Г6ФД (аналогично описанному выше латиризму и другим типам гемолиза экзогенного, а не фармакологического происхождения) является *индуцированным гемолизом*, вызываемым у лиц, страдающих латентной энзимопатией, любым из лекарств, перечисленных в табл. 18 (Идельсон и сотр., 1973).

Таким образом, эта фармакогенетическая форма дефекта фермента характеризуется вызывающим его фактором (лекарство) и эпизодическим гемолизом. Клинические симптомы описаны выше в связи с классическим примером чувствительности к примахину (трехстадийный процесс). Аналогично ХНСГА, эта форма недостаточности встречается и у новорожденных, страдающих этим дефектом фермента, при даче им лекарственных препаратов. Нафталин (Jim и Chu, 1963; Valaes и сотр., 1963; Naiman и Kosoy, 1964; Brugsch, 1965; Brown и Boon, 1968), аналоги витамина К, особенно при даче недоношенным детям (Bound и Telfer, 1956; Lucey и Dolan, 1959), длительная терапия матери сульфаниламидами (кинекс; Brown и Cevik, 1965), ацетилсалициловой кислотой или фенацетином (Hagley и Robin, 1963), местное применение растворов трех красителей (гидрохлорид флавакридина, бриллиантовый зеленый, methylrosaniline chloride (в качестве антисептика; Freisler и сотр., 1965) особенно опасны для новорожденных с недостаточностью Г6ФД. Избегать следует и комбинации лекарств (Ifekwunigwe и Luzzatto, 1966). Зависимость гипербилирубинемии от ле-

карств у новорожденных с недостаточностью типа А⁻ еще не доказана (O'Flynn и Hsia, 1963; Szeinberg, 1963; Capps и сотр., 1963; Zinkham, 1963). К факторам, определяющим потенциальную опасность витамина К для новорожденных, кроме недостаточности Г6ФД, относятся и факторы, вызывающие желтуху (Valaes, 1969). Это, например, недоношенность, АВО-несовместимость, неизвестные генетические и ятрогенные факторы, значение которых зависят от расы и географического местоположения. Вероятно, к ятрогенным факторам можно причислить ацидоз (Boda, 1966; Beutler, 1969a), гипоксию, гипогликемию (Hsia, 1965), ингибиторное вещество, которое входит в состав молока матери (гл. II) и временную недостаточность глюкуроновой трансферазы.

Гемолитическая желтуха периода новорожденности, т. е. гипербилирубинемия неизвестного происхождения, всегда указывает на возможное существование временной негенетической недостаточности Г6ФД (Ross и Desforges, 1959; Zinkham, 1959; Khalil и сотр., 1966; Witt и Kuenzer, 1968; Beutler, 1969a; Kusunoki и сотр., 1969). В связи с этим Hsia (1965) подчеркивает, что пробы на чувствительность к лекарствам, активности Г6ФД и пр. следует проводить и в более позднем возрасте, так как негенетические, экзогенные факторы могут причинить временные изменения активности Г6ФД и у детей (Caruso и сотр., 1965), указывая в то же время на существование исключительно динамической ферментативной системы.

Westring и сотр. (1968) описали случаи недостаточности Г6ФД в педиатрии с выраженными клиническими симптомами (только некоторые из них имели связь с фармакогенетикой). Синдром состоял в следующем: гемолитическая анемия, при которой наступило ухудшение после терапии производными салициловой кислоты, катаракта и судорожные припадки. Мать была гетерозиготой. В хрусталике глаза ребенка после удаления обнаружена пониженная активность Г6ФД. Этот случай похож на описанную Kortен (1967) хорею Гантингтона, сопровождающуюся недостаточностью Г6ФД, и на поражения зрительного нерва, проявляющиеся совместно с этим типом недостаточности фермента (Cogan, 1966).

Фармакогенетическая недостаточность Г6ФД не вызывает клинических симптомов до терапии носителя признака каким-либо из опасных лекарств. В этом случае диагноз ставится на основании проявления неожиданных тяжелых побочных явлений (гемолитический кризис), как в случае примаксина, однако врач должен иметь в виду большие индивидуальные различия степени тяжести. Кроме клинических симптомов диагноз основывается на установлении гемолиза при помощи лабораторных тестов. Клинические симптомы могут также сопровождаться повышенной ломкостью красных кровяных телец (Fraser и Vesell, 1968; Vesell, 1969). У новорожденных основным симптомом является гемолитическая желтуха, вызываемая применением одного из лекарств, указанных в табл. 18.

Побуждением для определения активности фермента может быть индивидуальный или генетический (семейный, популяционный) анамнез. Тесты можно проводить с точным определением активности фермента, или же применять быстрые, но менее точные ориентировочные скрининг-тесты. В настоящее

время существует ряд надежных методов для проведения исследований обоих типов. Следует, однако, иметь в виду, что активность фермента зависит от возраста красных кровяных телец и результат всегда определяется возрастом фактической популяции эритроцитов в момент исследования. Так, например, преобладание в данный момент в популяции молодых эритроцитов может привести к завышенным значениям активности (Busse, 1963; Hennemann, 1963).

Непосредственное определение активности Г6ФД (описано несколько методов его) основывается на определении оптической плотности, измеряемой при длине волны 340 мкм вследствие восстановления НАДФ в гемолизате, содержащем буфер и Г6Ф (Ells и Kirkman, 1961; Richterich, 1965; Beutler, 1967; Hsia, 1967; WHO Techn. Rep. Series, 1967; O'Brien и сопр., 1968). Патологическими считаются значения от 1/10 до 1/20 нормальной активности фермента. Этот же параметр используется и в популяционно-генетических исследованиях. При принятом способе изображения результатов (по абсциссе — активность фермента, по ординате — число лиц), например при исследовании группы из 70 негритянок, ясно видна характерная бимодальность (Porter и сопр., 1962).

При скрининг-тестах (Beutler, 1968; Bannert и сопр., 1969) НАДФ · Н, количество которого зависит от активности фермента, окрашивается красителями (бриллиантовый креозол-синий, метиленовая синька). Чаще всего используется тест Мотульски—Кемпбелла с применением бриллиантового креозол-синего, при котором из гистограммы распределения частот в популяции видно, что лица с недостаточностью Г6ФД представлены меньшим пиком, для которого характерно более продолжительное время обесцвечивания (Motulsky и Campbell, 1961). На основании этого метода Tönz и Betke (1962) разработали упрощенный микрометод с применением метиленовой синьки, который далее был видоизменен Marti (1968).

При скрининге часто используется проба на редуктазу метгемоглобина (Brewer и сопр., 1960; Lubin и Oski 1967; Miller, 1968). Он основан на превращении гемоглобина в метгемоглобин в присутствии азотнокислого натрия. Метгемоглобин восстанавливается НАДФ · Н-зависимой редуктазой метгемоглобина до гемоглобина в присутствии метиленовой синьки и глюкозы, при условии, что Г6ФД обеспечивает достаточное количество НАДФ · Н. В случае отсутствия или недостаточности активности Г6ФД цвет смеси в пробирке отличается от нормального. Это простой и быстрый тест, занимающий обычно около 3 часов.

Тест Бейтлера основан на наблюдении телец Гейнца, образующихся в тонком слое крови при инкубации эритроцитов с ацетилфенилгидразином; их число зависит от активности Г6ФД. Другой широко распространенный скрининг-тест Г6ФД — проба на стабильность глютатиона — может быть проведен на той же системе, т. е. в присутствии ацетилфенилгидразина, который является окислителем (Beutler, 1956; Waller и Löhr, 1966). Аскорбат-циановый тест — также простой и быстрый метод для определений *in vitro*, основанный на денатурации гемоглобина (Jacob и Jandl, 1966; Lubin и Oski, 1967).

Далее, к скрининг-методам относятся микрометод Оски (Oski и Growney, 1965), проба с использованием флюоресцентного пятна (Beutler, 1966b, Beutler и

Mitchell, 1968), тест Фербенкса—Бейтлера (Fairbanks и Beutler, 1962), азозфирный тест (Kosower и сотр., 1967; Waller и сотр., 1970) и ряд других методов (Rakitzis, 1964; Kutter, 1967; Tan и Whitehead, 1970). В последнее время недостаточность фермента была обнаружена и на культуре тканей (Nitowsky и сотр., 1965; Yagil и Feldman, 1969).

Тест Г6ФД *in vivo* при помощи измерения времени жизни меченных изотопами эритроцитов при обменном переливании (Alving и сотр., 1958), очевидно, не может быть использован в качестве диагностического средства, а проводимые в последнее время исследования содержания Г6ФД в тканях при помощи электронной микроскопии имеют в настоящее время скорее теоретическое, чем практическое значение (Stolpmann и Gross, 1970).

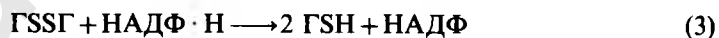
В настоящее время возможно только симптоматическое лечение дефектов Г6ФД, например переливание крови от тщательно подобранных доноров (нереакторов). В случае опасности тяжелых общих мозговых явлений жизнь недоношенных детей может быть спасена обменным переливанием.

И при этой энзимопатии самой важной задачей является профилактика, т. е. исключение опасных лекарств, выявление носителей патологического гена и информирование больных об их состоянии.

Недостаточность редуктазы глутатиона

Восстановление глутатиона в красных кровяных тельцах тесно связано с функцией глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы (см. рис. 26).

Цепь реакций, идущая от глюкозы до восстановленного глутатиона (GSH), проходит следующие три стадии:



АТФ = аденозинтрифосфат

Г6Ф = глюкозо-6-фосфат

АДФ = аденозиндифосфат

НАДФ = никотинамидадениндинуклеотидфосфат (трифосфопиридин нуклеотид)

6ФГ = 6-фосфоглюконат

НАДФ · Н = восстановленный трифосфопиридиннуклеотид

ГSSГ = окисленный глутатион

GSH = восстановленный глутатион

Реакцию (1) катализирует гексокиназа, реакцию (2) — Г6ФД и реакцию (3) — редуктаза глутатиона. Среди указанных ферментов Г6ФД и редуктаза глутатиона имеют особое значение с точки зрения фармакогенетики. Образование

НАДФ·Н, являющегося кофактором редуктазы глутатиона, обеспечивается нормальной функцией Г6ФД (Childs и сотр., 1958). Редуктаза глутатиона, как и Г6ФД и каталаза, предохраняют мембрану, гемоглобин и вообще ферменты (точнее, их свободные сульфгидрильные группы) красных кровяных телец от окисления, поддерживая постоянную концентрацию GSH (Nyhan, 1961).

Редуктаза глутатиона, кроме эритроцитов, присутствует также в лейкоцитах, тромбоцитах и других тканях. В состав очищенного фермента в качестве простетической группы входит флавинадениннуклеотид (ФАД) (Buzard и Корко, 1963; Scott и сотр., 1963; Icen, 1967). Активность фермента стимулируется *in vitro* добавлением ФАД (Beutler, 1969b), а *in vivo* у здоровых лиц — дачей рибофлавина (Beutler 1969b, c).

In vitro фермент чрезвычайно стабилен, сохраняет активность на протяжении месяцев и даже лет при хранении в виде гемолизата, и его инактивацию можно вызвать только высокими концентрациями оуаниде (D'Alessandri, 1969/70). В известной степени активность фермента зависит от содержания метгемоглобина в красных кровяных тельцах (Michot и Marti, 1966) и от содержания рибофлавина в рационе (Beutler, 1969b), но вследствие стабильности фермента его активность не зависит от возраста (D'Alessandri, 1969/70) или от факторов, обычно оказывающих влияние на другие ферменты (пол, раса и т. д.). За исключением новорожденных (см. ниже), возраст также не влияет на активность редуктазы глутатиона.

При помощи высоковольтного электрофореза редуктазу глутатиона из красных кровяных телец (Kaplan и Beutler, 1967; Long, 1967; Blume и сотр., 1968b; Rüdiger и сотр., 1968; Waller, 1968) можно разделить на медленно мигрирующую фракцию (GR I) и быстро мигрирующую фракцию (GR II). Вклад обеих фракций в активность фермента примерно одинаков, так что в случае недостаточности фермента, когда отсутствует фракция II, активность фермента составляет от 40 до 60% нормальной активности. Оптимум pH остаточного фермента сдвигается в кислую область, сродство фермента к окисленному глутатиону в качестве субстрата снижается, в результате чего активность фермента уменьшается (на 40—60%). Иногда наблюдается полное отсутствие активности. Эти изменения приводят к уменьшению концентрации восстановленного глутатиона в эритроцитах и вследствие этого к нарушению целостности клетки. Эритроциты лишаются защитного фактора против действия окислителей, происходит денатурация гемоглобина, который выпадает в осадок в клетке в виде сгустков и зерен (включения, тельца Гейнца); нарушается осмотическое равновесие, увеличивается проницаемость клеточной мембраны. Все это приводит к разрушению красных кровяных телец при наличии нормальной активности Г6ФД. Этот тип недостаточности фермента встречается не только в красных кровяных тельцах, но и в лейкоцитах, тромбоцитах и нервных клетках, отличающихся особенно высоким содержанием редуктазы глутатиона. В 50% случаев происходит спонтанный гемолиз, а в остальных 50% он вызывается окислителями у здоровых на вид лиц. В последнем случае энзимопатия определена фармакогенетического характера (Desforges и сотр., 1959; Carson и сотр., 1961; Löhr и Waller, 1962; Forniani и сотр., 1964; Brittinger и сотр., 1965;

Waller и сотр., 1965; Eriksson и сотр., 1967; Waller, 1968a; Waller и сотр., 1969; Begemann, 1970). До сих пор в литературе описано 50 случаев этой энзимопатии (Begemann, 1970).

Механизм гемолиза, как мы уже отмечали в связи с недостаточностью Г6ФД, еще не изучен полностью (Desforges, 1965; Weed, 1966; Dausset и сотр., 1967; Zinkham, 1967; Beutler 1969a, b; Carson, 1970).

Наследственная недостаточность редуктазы глутатиона, аналогично недостаточности Г6ФД, вызывает повышенную чувствительность к ряду окислителей, к ароматическим аминам, нитросоединениям, производным 8-аминохолина, а также к лекарствам, вызывающим гемолиз при недостаточности Г6ФД (см. табл. 18), к хинину, к diphenylsulphone, бутадииону, нарфарину, нитролакам и таллиу. Эти препараты или их метаболиты окисляют свободные сульфгидрильные группы ферментов в эритроцитах и НАДФ · Н и тем самым блокируют гликолиз и изменяют проницаемость клеточной мембраны, что приводит к гемолизу. Предполагается, хотя это еще не доказано, что эти лекарства также уменьшают активность редуктазы глутатиона и таким образом вызывают гемолиз. Этот механизм можно сравнить с декомпенсацией, вызываемой у компенсированного сердечного больного действием дополнительного стресса.

Это сравнение применимо и к остальным фармакогенетическим энзимопатиям.

Waller и сотр. (1969) считают, что в этиологии разрушения красных кровяных телец и анемии играют важную роль: 1) *a priori* пониженная активность и концентрация фермента в эритроцитах и 2) структурные дефекты клеточной мембраны, вследствие которых лекарства легче проникают в клетку.

Семейные исследования выявили наследственную природу недостаточности редуктазы глутатиона. Наследование этого признака осуществляется по ауто-сомному доминантному принципу (Waller и сотр., 1965; Blume и сотр., 1968a).

Этот признак проявляется довольно редко, хотя ограниченность данных не позволяет сделать окончательные заключения. Löhr и Waller (1966) считают, что частота этого гена в Германии выше, чем предполагалось раньше, и примерно равна частоте наследственного сфероцитоза. За исключением одной больной в Перу, все описанные случаи обнаружены среди населения Европы (Beutler, 1969; Begemann, 1970).

Диагноз фармакогенетической латентной недостаточности редуктазы глутатиона основывается на трех группах симптомов.

1. Гематологические симптомы у видимо здоровых лиц в результате длительного лечения терапевтическими дозами окисляющих лекарств. К ним относятся образование телец Гейнца, гемолиз, анемия, пониженное содержание ГSH в красных кровяных тельцах, тромбоцитопения, иногда панцитопения, ретикулоцитоз, повышение уровня билирубина, проявляющего непрямую реакцию ван ден Берга, гиперсидеремия, понижение уровня гаптоглобина, гиперпластический мегалобластический костный мозг, увеличение печени и селезенки.

2. Ферментативные симптомы, среди которых следует указать на понижение активности фермента в гемолизате (Racker, 1955; Manso и Wroblewski, 1957; Beutler и Yeh, 1963; Richterich, 1965), отсутствие фракции II фермента, которое

обнаруживается при помощи высоковольтного электрофореза. Об активности фермента судят по скорости окисления НАДФ · Н в присутствии субстрата (ГССГ).

При скрининге используется простой и быстрый метод флюоресцентного пятна на полосках бумаги. Определение проводится путем сравнения скорости высвечивания флюоресценции буферного раствора НАДФ · Н и ГССГ до и после добавления контрольных клеток (Beutler, 1968). Патогномоническими симптомами являются характеристическое смещение оптимума рН и изменение сродства фермента к субстрату.

3. Симптомы со стороны нервной системы: симптомы пирамидного пути, патологические тэта-волны в электроэнцефалограмме и олигофрения (Waller и сотр., 1965); эти симптомы проявляются главным образом в нефармакогенетических случаях.

Если симптомы вызываются лекарствами, они могут исчезнуть после отмены препарата, однако продолжение терапии может привести к смертельному исходу.

Недостаточность синтеза глутатиона впервые обнаружена в Голландии (Oort и сотр., 1961), а позже — в ФРГ и Франции (Löhr и сотр., 1963; Boivin и Galand, 1965; Boivin и сотр., 1966). Это явление вызывается недостаточностью синтетазы глутатиона, что приводит к пониженной концентрации окисленного и восстановленного глутатиона в эритроцитах носителей дефектного гена. Дефект передается по аутосомному рецессивному принципу. Скипидарное масло или излучение радия усугубляют симптомы, аналогичные проявляющимся при недостаточности Г6ФД и редуктазы глутатиона (Vegetmann, 1970). Однако, в отличие от последней, в красных кровяных тельцах обнаруживается низкое содержание глутатиона. Эта недостаточность практически не имеет фармакогенетического значения.

Наконец, для полноты следует остановиться на временных изменениях активности редуктазы глутатиона. Увеличение активности фермента *in vivo* может наблюдаться при недостаточности Г6ФД (Schrier и сотр., 1958), сахарном диабете (Long и Carson, 1961), уремии (Brunetti и сотр., 1965), подагре (Long, 1967), после дачи больших количеств никотиновой кислоты (McNamara и сотр., 1967) и у новорожденных (Brown, 1966; Bartels, 1967; Vetrella и сотр., 1970). Пониженная активность фермента наблюдается при болезни, вызываемой гемоглобином С (Waller и сотр., 1967; Jaffe, 1968), при болезни Гошера (Hayduk и сотр., 1968) и при альфа-талассемии (Staal и сотр., 1968). Активность редуктазы глутатиона в эритроцитах может варьировать также после удаления желчного пузыря (Szilágyi и Székely, 1963) и при отравлении грибами (Hamon и Ganther, 1969).

Несмотря на то, что значения активности редуктазы глутатиона у новорожденных высоки, она не проявляется во всех тканях (Pinto и Bartley, 1969). Хотя предполагают, что этот фермент проходит процесс созревания, его активность у новорожденных удовлетворительна. Это подтверждается и тем фактом, что концентрация ГSH в крови пуповины и в более зрелом возрасте одинакова, однако ГSH в крови пуповины обладает меньшей стабильностью и повышен-

ной чувствительностью к окислителям. Причиной этой нестабильности является повышенная нестойкость донора водорода НАДФ · Н.

Целесообразно подробнее исследовать корреляцию между содержанием рибофлавина в рационе и активностью фермента (Beutler, 1969c; Carson, 1970) у недоношенных детей и новорожденных. Существующие в настоящее время взгляды следует пересмотреть в свете новых данных о потребности новорожденных в витаминах (*Recommended dietary allowances*, 1964; Szórády, 1966).

При недостаточности редуктазы глутатиона самой важной терапевтической мерой является отмена лекарства, вызывающего опасные симптомы. Кроме того, можно провести терапию кортикостероидами и анаболическими стероидами (индукция фермента?). Самое важное, однако, — это выявление носителей признака и исключение из терапии опасных лекарств.

Фармакогенетические аспекты врожденной недостаточности редуктазы метгемоглобина

В обзорах, посвященных врожденной недостаточности редуктазы метгемоглобина, обычно подчеркивается значение этой энзимопатии и трудности при ее исследовании (Paláshy, 1966; Krancsovcis, 1967; Rehowicz и сопр. 1967; Jaffé и Neumann, 1968; Tönz, 1968; Jaffé, 1969; Begemann, 1970). В литературе многократно отмечалось, что непрерывное восстановление метгемоглобина в крови осуществляется в результате сложной последовательности реакций, многие из биохимических деталей которых неизвестны. Это приводит к трудностям при выяснении и фармакогенетических аспектов. Вследствие отсутствия знания биохимических процессов, являющихся основой врожденной недостаточности редуктазы метгемоглобина, далее мы будем обсуждать это состояние с фармакологической точки зрения.

Известно, что значительное число лекарств способствует образованию метгемоглобина (табл. 19).

Лекарства, способствующие образованию метгемоглобина, как и множество других веществ, например ключевая вода с высоким содержанием нитратов, в исходной форме или их метаболиты окисляют двухвалентное закисное железо гемоглобина красных кровяных телец до трехвалентного окисного железа. В метгемоглобине содержится преимущественно или исключительно трехвалентное железо, не обладающее способностью переносить кислород. Предполагается, что некоторые лекарства не только способствуют образованию метгемоглобина (Jaffé и Neumann, 1968), но и замедляют восстановление метгемоглобина до гемоглобина, блокируя т. н. систему редуктазы метгемоглобина.

В зависимости от применяемых доз и продолжительности терапии эти препараты могут оказать вредное воздействие и на здоровых лиц. При уменьшении дозы метгемоглобинемия уменьшается и при отмене лекарства прекращается. В этих случаях метгемоглобинемия можно считать токсическим побочным явлением, вызываемым данным препаратом.

Лекарства, способствующие образованию метгемоглобина

- | | |
|---|---|
| <p>1. <i>Жаропонижающие и анальгезирующие средства</i>
 Производные анилина (ацетанилид, метил-ацетанилид, парацетамол)
 Phenazone
 Хинин</p> <p>2. <i>Противобактериальные средства</i>
 Сульфаниламиды
 Левомецетин
 ПАСК
 Фурадонин</p> <p>3. <i>Противомаларийные средства</i>
 Примахин
 Акрихин
 Pamaquine
 (Хинин)</p> <p>4. <i>Противоядия</i>
 Dimercaprol
 Метиленовая синь (в больших дозах)
 Тионин</p> | <p>5. <i>Дерматологические препараты</i>
 Марганцовокислый калий
 Пирогаллол
 Мази с содержанием дегтя и анестезина</p> <p>6. <i>Разные средства</i>
 Нитриты (нитроглицерин и пр.)
 Нитраты (нитрат аммония и т. д.)
 Сульфоны (diaminodiphenylsulphone и пр.)
 Хлораты
 Висмут
 Phenylhydrazine
 Aminophenol
 Phenylenediamine
 Toluenediamine
 Toluhydroxylamine
 α-Naphthylamine
 <i>p</i>-Aminopropiophenone
 Phenylhydroxylamine
 Динитробензол
 Tetraline
 Eosin</p> |
|---|---|

Положение изменяется, когда лекарство, способствующее образованию метгемоглобина, вводится в терапевтических или диагностических целях (например, азотистокислый натрий, para-aminopropiophenone) лицам с врожденной недостаточностью редуктазы метгемоглобина. На первой стадии процесса (образование метгемоглобина) разницы между здоровыми и страдающими энзимопатией лицами не обнаружено. Однако наблюдаются существенные различия между скоростью выведения и концентрацией метгемоглобина в крови в этих группах. Концентрация метгемоглобина в крови здоровых лиц уменьшается после дачи лекарства, так как метгемоглобин восстанавливается в эритроцитах в течение нескольких часов, в то время как у лиц с недостаточностью фермента высокое содержание метгемоглобина в крови поддерживается в течение длительного периода времени (рис. 27) (Eder и сотр., 1949).

Таким образом, дефект фермента не оказывает влияния на образование метгемоглобина под действием лекарств (или их метаболитов), а только на восстановление накапливающегося метгемоглобина.

Таким образом ясно, что ферменты организма человека должны быть в состоянии разложить и вывести метгемоглобин, образующийся под действием определенных лекарств или лекарственных метаболитов (автовосстановление). Такая защитная восстанавливающая система необходима не только в связи с действием лекарств, но и физиологически, так как метгемоглобин образуется в красных кровяных тельцах и в норме, хотя и в меньших количествах. В красных кровяных тельцах 0,1—3% всего гемоглобина содержит трехвалентное железо.

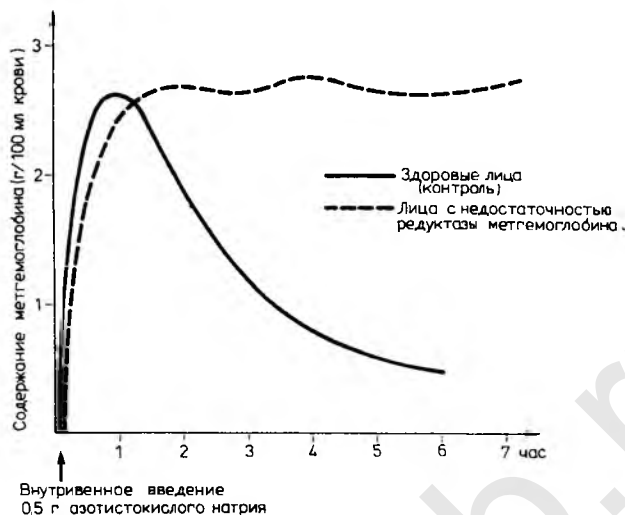


Рис. 27. Изменение уровня метгемоглобина в крови после внутривенного введения азотнокислого натрия здоровым (контроль) лицам и страдающим недостаточностью редуктазы метгемоглобина (по Eder и сотр., 1949)

Причиной больших вариаций нормальных значений являются большие изменения содержания метгемоглобина и скорости восстановления в молодых и старых клетках (Keitt и сотр., 1966).

В норме восстанавливающая система ферментов в эритроцитах превращает метгемоглобин в гемоглобин независимо от его эндогенного или экзогенного происхождения. В настоящее время считается, что самым важным фактором в этой сложной системе является редуктаза метгемоглобина (диафораза, диафораза I, ДПН · Н-диафораза, НАД · Н диафораза, НАД · Н-феригемоглобин оксидоредуктаза, кофермент фактор I, НАД · Н-активная редуктаза метгемоглобина, липоамиддегидрогеназа), которая восстанавливает метгемоглобин при помощи присутствующего в клетке донора электронов (водорода) НАД · Н. Другой фермент, осуществляющий восстановление 5% метгемоглобина, — это НАДФ · Н-редуктаза метгемоглобина (диафораза II); для функционирования фермента необходимо присутствие сильного восстановителя (напр., метиленовой синьки). Таким образом, это запасной фермент, в то время как НАД · Н-диафораза является физиологическим восстанавливающим ферментом (см. рис. 26). Эти ферменты различаются не только по степени участия в восстановлении метгемоглобина, но также и в отношении источника кофактора, необходимого для их функций: НАД · Н образуется в результате анаэробного гликолиза, а НАДФ · Н — в результате окислительного фосфоглюконатного пути (шунт). Скорости действия этих ферментативных систем также различны; скорость НАДФ · Н-редуктазы метгемоглобина в 10 раз больше, чем НАД · Н-редуктазы метгемоглобина. Это благоприятно для организма и даже может спасти жизнь больного при даче восстановителей в случае метгемоглобинемии.

Наконец, аскорбиновая кислота и восстановленный глутатион (GSH) также являются компонентами системы восстановления метгемоглобина в эритроцитах; эти вещества действуют непосредственно и восстанавливают примерно 25% метгемоглобина. Каталаза и пероксидаза глутатиона тоже играют роль в процессах восстановления (Peters, 1968).

Очевидно, врожденная недостаточность редуктазы метгемоглобина в красных кровяных тельцах вызывается дефектом НАД·Н-редуктазы метгемоглобина. Фармакогенетическим последствием этого дефекта является повышенная чувствительность к лекарствам, способствующим образованию метгемоглобина. До обсуждения скрытой формы болезни, которая проявляется только после дачи определенных лекарств, мы остановимся на симптомах явной формы, которые давно известны.

До настоящего времени описано 150 случаев выраженной врожденной недостаточности редуктазы метгемоглобина среди населения Европы, эскимосов Аляски, индейцев, индусов и жителей Северной Африки (Lutenbacher, 1949; Baltzan и Sugarman, 1950; Codounis, 1952; Dine, 1956; Scott и Hoskins, 1958; Scott и Griffith, 1959; Cawein и сотр., 1962; Bódis, 1963; Cristalli и сотр., 1966; Marti и сотр., 1966; Kushakovsky, 1967; Özsoylu, 1967; Varese, 1967; Moser и сотр., 1968; Bloom и Zarkowsky, 1969; Jaffé, 1969; Begemann, 1970). Пять случаев обнаружено в Венгрии (Fonó и сотр., 1953; Hermann, 1953; Szántó и Bódis, 1954; Krajcsovics, 1964). Основным симптомом этих выраженных клинических случаев является сильная синюшность, наблюдаемая с момента рождения. Степень синюшности зависит от рациона (содержание витамина С) и времени года. Иногда наблюдаются одышка, тахикардия, головокружение, головная боль, но обычно синюшность является единственным симптомом. Симптомы нервной системы (умственная отсталость, олигофрения, парез центральной нервной системы и т. д.) наблюдаются редко и связь их этиологии с недостаточностью фермента (гипоксия) еще не доказана (Kay и McMahon, 1953; Worster-Drought и сотр., 1953; Fialkow и сотр., 1965; Garofalo и сотр., 1966; Jaffé и сотр., 1966; Ronconi и Ferracin, 1968).

НАД·Н-редуктаза метгемоглобина (далее редуктаза метгемоглобина) получена в очищенном виде, установлены ее биохимические и энзимологические характеристики (Scott, 1962; Scott и McGraw, 1962). Термостойкость фермента и его устойчивость при изменениях рН у больных, страдающих врожденной метгемоглобинемией, отличаются от поведения фермента у здоровых лиц. Scott (1962) высказал предположение, что наличие двух разновидностей фермента доказывает этиологическую неоднородность его недостаточности. Это предположение подтвердили дальнейшие электрофоретические исследования (Kaplan и Beutler, 1967; Bloom и Zarkowsky, 1969; Jaffé, 1969; Kajita и сотр., 1969). Bloom и Zarkowsky (1969) различают три вида недостаточности фермента: 1) полное отсутствие фермента (его активности); 2) недостаточность фермента вследствие снижения его нормального уровня; 3) наличие разновидности фермента, отличающейся от нормальной в структурном отношении.

Если отвлечься от лабораторных показателей выраженной формы недостаточности фермента (содержание метгемоглобина, составляющее 10—40%

общего количества гемоглобина, компенсаторная полицитемия, небольшое увеличение билирубина, проявляющего непрямую реакцию ван ден Берга, нормальное содержание гемоглобина А в крови, моча коричнево-красного цвета) и сосредоточиться на генетических аспектах, встает вопрос о латентных формах болезни.

Исследования в области семейной и популяционной генетики доказали ауто-сомный рецессивный характер этой энзимопатии (Scott и Hoskins, 1958; Scott, 1960; Kalow, 1962; Jaffé и сотр., 1966; Angelopoulos и сотр., 1967; Kushakovsky, 1967). В популяции различают три группы: 1) здоровые гомозиготы с нормальной активностью фермента; 2) гомозиготы, у которых проявляются клинические симптомы и активность фермента отсутствует или понижена в значительной степени; 3) носители признака, страдающие латентной энзимопатией, с пониженной активностью фермента; в этих случаях выраженные клинические симптомы вызываются только лекарствами, способствующими образованию метгемоглобина. В соответствии с законом Харди—Вайнберга исследования Scott доказали ауто-сомный рецессивный характер наследования этого признака.

В некоторых случаях более или менее выраженные клинические симптомы проявляются и у гетерозигот, например умеренная временная синюшность у младенцев (Richard и сотр., 1964, 1966; Angelopoulos и сотр., 1967; Harpег и сотр., 1968), однако в большинстве случаев наблюдается полное отсутствие симптомов. По этой причине, а также имея в виду, что применение лекарств, способствующих образованию метгемоглобина, может внезапно привести к критическому состоянию, выявление гетерозигот-носителей признака среди населения имеет первостепенное значение (Hsia, 1969).

Следующие симптомы указывают на скрытую недостаточность редуктазы метгемоглобина:

1) внезапно проявляющаяся затяжная синюшность у видимо здоровых младенцев или детей;

2) кровь шоколадно-красного цвета, значительное повышение уровня метгемоглобина в крови (5% и выше), определяемое спектрофотометрическими или фотометрическими методами;

3) введение веществ, восстанавливающих метгемоглобин (например, внутривенное вливание метиленовой синьки, витамина С), уменьшает или облегчает метгемоглобинемию, т. е. синюшность лишь временно;

4) низкая активность редуктазы метгемоглобина в красных кровяных тельцах (50% или ниже);

5) ауто-сомно-рецессивный характер наследования;

6) возможность исключить гемоглобинопатию (на основании результатов спектрофоре-за).

Известно несколько методов определения активности редуктазы метгемоглобина (Scott, 1960; Ross, 1963; Richterich, 1965; Beutler, 1968; Jaffé, 1969; Vegemann, 1970; Kaplan и сотр., 1970). Спектрофотометрический метод Scott (1960) все еще считается самым удобным и используется чаще всего. Метод основывается на восстановлении и обесцвечивании синего красителя 2,6-ди-

хлорбензолиндофенола под действием НАД·Н-фермента в гемолизате, обработанном нитритом. Восстановление (обесцвечивание) красителя пропорционально активности фермента. Активность фермента в красных кровяных тельцах у взрослых гомозигот составляет $45,5 \pm 8,5$ ед. (варьирует от 28 до 81), у гетерозигот — $21,8 \pm 4,4$ ед. (варьирует от 15 до 29), у гомозигот с выраженными симптомами энзимопатии — $0,9 \pm 2,1$ ед. (варьирует от —3 до 5). При определении активности с помощью т. н. метода восстановления метгемоглобина активность фермента у взрослых в норме составляет 8—12 ед. В период новорожденности наблюдается характерная временная недостаточность редуктазы метгемоглобина (см. табл. 5) (Lees и Jolly, 1957; Ross и Desforges, 1959b; Rumler, 1960; McDonald и Huisman, 1962; Ross, 1963; Done, 1964; Nyhan и Lampert, 1965; Bartos и сопр., 1966; Brown, 1966; Lee и сопр., 1967; Kanazawa и сопр., 1968; Kröger, 1968; Mabry и сопр., 1968; Pantlischko и сопр., 1970). Kröger показал, что активность фермента в крови пуповины понижена на 30% и достигает значений, характерных для взрослых в норме, приблизительно на 12-й неделе жизни. Таким образом, у новорожденных обнаруживается промежуточная активность НАД·Н-редуктазы метгемоглобина, которая устанавливается под действием как временных, так и генетических факторов (Kraivitц и сопр., 1956; Sawein и сопр., 1964; Fialkow и сопр., 1965). Эти факторы могут действовать параллельно, на что указывает умеренная синюшность, наблюдаемая у новорожденных гетерозигот (Richard и Moinet, 1964), и недостаточность фермента в период новорожденности, проявляющаяся при отсутствии генетического дефекта фермента.

Предрасположенность к метгемоглобинемии периода новорожденности, кроме пониженной активности фермента, обуславливается и недостаточным образованием кофакторов (НАД·Н и т. д.) и главным образом большей чувствительностью гемоглобина-F, преобладающего в крови новорожденных, к окислителям в сравнении с HbA (Betke, 1954). Недостаток витамина С также способствует метгемоглобинемии.

Временная недостаточность редуктазы метгемоглобина в период новорожденности может вызвать не только метгемоглобинемию, но и подверженность к повреждению мембран красных кровяных телец (Jaffé и Neumann, 1968), что может сопровождаться выраженной гемолитической желтухой (Dine, 1956).

Этот тип временной недостаточности фермента периода новорожденности наблюдается и у кошек (Smith и Beutler, 1966).

При скрытой недостаточности редуктазы метгемоглобина нет необходимости в терапии, прогноз благоприятный. Терапия необходима только в случае острой метгемоглобинемии, вызываемой лекарствами. В этих случаях внутривенное введение метиленовой синьки (метилтионин хлорида) в дозах 1—2 мг на кг веса тела приводит к значительному уменьшению синюшности и установлению уровня метгемоглобина в крови ниже 2% в течение 30 минут. Краситель окрашивает мочу в синий цвет. Применять более высокие дозы метиленовой синьки (например, десятикратные дозы при принятии внутрь) не рекомендуется, так как этот препарат также может способствовать образованию метгемоглобина (см. табл. 19) и вызывать затяжные побочные явления (раздражение

слизистой оболочки). Worster-Drought и сопр. (1953), однако, не наблюдали побочных явлений при применении доз 10 мг на кг.

Внутривенное введение высоких доз аскорбиновой кислоты (100—1000 мг на кг веса тела) действует медленнее. Эффективность других препаратов (тионин, витамин К₃) сомнительна. После отмены лекарств, способствующих образованию метгемоглобина, нет необходимости в проведении химиопрофилактики (принятие внутрь витамина С).

Типичная и атипичная псевдохолинэстераза

Псевдохолинэстераза является исключительно важным ферментом с фармакогенетической точки зрения (Kalow, 1960, 1962, 1965, 1966; Robertson, 1966; Goedde и сопр., 1967a; Clark и сопр., 1968; Liddell, 1968; Waller, 1968; Evans, 1969; La Du, 1969; Vesell, 1969; Peck, 1970). До 1962 года вышло более 1300 работ, посвященных этому ферменту, и в настоящее время их число, вероятно, превышает 2000.

В сыворотке существует два вида холинэстеразы: 1) истинная холинэстераза, или ацетилхолинэстераза, основной функцией которой является гидролиз ацетилхолина; этот фермент не имеет фармакогенетического значения, и 2) псевдохолинэстераза, осуществляющая гидролиз холиновых эфиров, в состав которых входят алифатические и ароматические кислоты, *in vitro* на первом месте бензоилхолин, а *in vivo* — дитилин, широко используемый мышечный релаксант. Эти два субстрата псевдохолинэстеразы являются самыми важными с фармакогенетической точки зрения. Псевдохолинэстераза гидролизует также и ацетилхолин, но в существенно меньшей степени, чем ацетилхолинэстераза (Whittaker, 1951).

В литературе используется ряд синонимов для обозначения этого фермента: ЕС. 3.1.1.8 (Номенклатура Комиссии по энзимам), неспецифическая эстераза, холинэстераза, холинэстераза типа S, сывороточная холинэстераза, бутирилхолинэстераза, ацихолин ацилгидролаза. Множество синонимов создают трудности при обзоре литературы и часто являются причиной недоразумений.

Псевдохолинэстераза синтезируется в печени и обнаруживается в этом органе, а также в нервной ткани и вообще в большинстве тканей организма человека (Hess, 1966; Liddell, 1968). Поведение псевдохолинэстеразы в сыворотке и тканях одинаково как в норме, так и при патологии. Для псевдохолинэстеразы не обнаружено изоферментов, обладающих тканевой специфичностью (Kalow, 1962), однако наблюдаются видовые различия: псевдохолинэстераза содержится в тканях обезьян Rhesus (*Macaca mulatta*), лошадей, собак и кошек и не содержится в тканях крыс, свиней, крупного рогатого скота и кроликов (Goedde и Fuss, 1964a; Vincent и сопр., 1971). Фермент является кислым гликопротеидом с молекулярным весом 300 000; при электрофорезе он движется вместе с α_2 - β -глобулинами при pH 8,6. Активность фермента, физические, химические и биохимические свойства которого стали известны недавно из исследований атипичных ферментов, относительно постоянна на протяжении

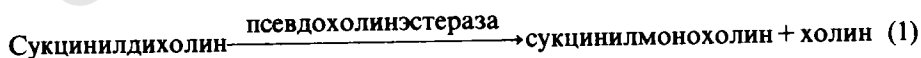
жизни, хотя достижение уровня, характерного для взрослого организма, происходит постепенно (см. ниже). На активность фермента *in vivo* влияет вес тела и содержание жиров (Berry и сотр., 1954), но она не зависит от других физиологических факторов. Ингибиторами фермента являются нефизиологические, экзогенные вещества (см. ниже); вопрос об индукции фермента еще не решен.

В отличие от описанных выше ферментов красных кровяных телец физиологические функции псевдохолинэстеразы в сыворотке не ясны. Предполагается, что этот фермент имеет защитную функцию в отношении ацетилхолинэстеразы, но это не доказано.

Внимание специалистов в области фармакогенетики к псевдохолинэстеразе привлекли сообщения о необычных явлениях, вызываемых появившимся в то время новым лекарством *дитилином* (Bourne и сотр., 1952; Evans и сотр., 1952; Bourne, 1953; Forbat и сотр., 1953). У некоторых больных вместо кратковременного расслабления мышц после дачи терапевтических доз (30—100 мг) мышечного релаксанта наблюдались угнетение дыхания и паралич дыхательных мышц на несколько часов. С течением времени число описанных случаев увеличилось (Lehmann и Ryan, 1956; Kalow и Gunn, 1957; Lehmann и сотр., 1961; Telfer и сотр., 1964; Bettex и Schärli, 1965; Alfano, 1966; Griffiths и сотр., 1966; Simpson и Kalow, 1966; Thompson и Whittaker, 1966; McLellan и Billings, 1967; Motulsky, 1967).

Дитилин — это дийодметилат β -диметиламиноэтилового эфира янтарной кислоты (suxamethonium является аналогичным дихлоридом), в котором янтарная кислота связывает две молекулы холина. Дитилин вводят внутривенно в терапевтических дозах 0,5—1 мг на кг веса. Вследствие деполяризации нервных окончаний препарат вызывает расслабление скелетных мышц на 3—5 минут, что используется в анестезиологии, особенно в торакальной хирургии и во время других операций, при которых поддерживается искусственное дыхание. Препарат выпускается под разными названиями (Anectine, Quelicin, Sucostrin, Suxinyl, Scoline, Cinchococaine, Analest, Celocurine, Ditilin, Lysthenon, Midarin, Pantolax и пр). Несмотря на то, что препарат известен с 1906 года, он впервые был применен в 1949 году (Vesell, 1969).

Исследования Glick (1941) и Bovet-Nitti (1949), как и эксперименты с использованием сыворотки здоровых людей (Evans и сотр., 1952; Whittaker и Wijesundera, 1952; Lehmann и Silk, 1953; Fraser, 1954; Földes и сотр., 1955; Goedde и сотр., 1967a), доказали, что *in vivo* за несколько минут псевдохолинэстераза гидролизует дитилин до фармакологически неэффективного сукцинилмонохолина. При помощи субстрата, меченного ^{14}C , Goedde и сотр. (1968a) доказали, что дальнейший гидролиз сукцинилмонохолина осуществляется тем же ферментом. Таким образом 2 стадии процесса можно записать следующим образом:



Поскольку ни в одном из описанных случаев, в которых отмечались необычные побочные действия, нарушений фармакодинамики лекарства (всасывание, чувствительность рецепторов, транспорт, распределение лекарства, выделение) не было обнаружено, очевидно, угнетение дыхания вызывается скрытой энзимопатией псевдохолинэстеразы (Kalow, 1956b; Kalow и Staron, 1957; Kalow и Davies, 1959; Davies и сотр., 1960). Были высказаны предположения, что в полученных результатах допущены количественные ошибки ввиду случаев временной энзимопении, а также случаев постоянной недостаточности фермента (Lehmann и Ryan, 1956; Bettex и Schärli, 1965; Gardner, 1969), но позже семейное проявление дефекта этого фермента привлекло внимание к качественной стороне вопроса, т. е. к выявлению атипичных разновидностей псевдохолинэстеразы (Forbat и сотр., 1953; Kalow и Staron, 1957; Kalow и Genest, 1959; La Motta и сотр., 1970). Подтверждением теории о качественном характере энзимопатии явилось обнаружение нескольких аллельных форм белка псевдохолинэстеразы. Пенетрантность и экспрессивность аллельных генов различны, и мутантные аллели ответственны за появление атипичных разновидностей фермента, отличающихся друг от друга по аминокислотному составу, сродству к субстрату и поведению в отношении ингибиторов.

Результаты определения устойчивости *in vitro* к специфическим ингибиторам (новокаин, фтор) и электрофоретические исследования показали, что существует 4 типа аутосомных аллельных генов на т. н. локусе *E*, определяющем генотип и фенотип (реакция на лекарства) в отношении псевдохолинэстеразы; наследование признака рецессивное (Kalow и Staron, 1957; Davies и сотр., 1960; Harris и сотр., 1960; Bush, 1961; Liddell и сотр., 1963; Harris, 1964a, b; Lehmann и Liddell, 1964; Motulsky, 1964).

Четыре аллельных гена могут привести к возникновению 10 генотипов и 7 фенотипов (табл. 20). Один из этих генов (*u*) контролирует образование типичного фермента (*N*, нормальный), а три остальных гена (*a*, *f*, *s*) — атипичных разновидностей фермента; в некоторых случаях молчащий (*s*) ген обуславливает отсутствие фермента.

Для четырех аллельных генов характерно следующее:

1. Наличие гена *u* (обычного) обеспечивает в гомозиготах $E_1^u E_1^u$ 100% активности фермента и ненарушенный метаболизм дитилина. У гетерозигот *u* является доминантным, т. е. при появлении в паре с атипичным геном, например с геном устойчивости к фтору (*f*) (см. ниже) или молчащим геном, его пенетрантность превосходит пенетрантность дефектного гена, вследствие чего уменьшается патологическое действие последнего (напр., $E_1^u E_1^f$ и $E_1^u E_1^s$). Типичный фермент, обнаруживаемый у носителей этого гена, определенно чувствителен к двум ингибиторам (дибукаин, фтор) *in vitro*. Совкаин (Dibucaine, Percaine) — ингибитор холинэстеразы, используется при обнаружении активности типичного или атипичного фермента. При этом вводится т. н. дибукаиновое число (ДЧ), значение которого указывает на процент ингибирования фермента *in vitro*. У гомозигот ДЧ примерно 80 (варьирует от 60 до 90). Фторное число (ФЧ), вычисляемое по тому же принципу, равняется примерно 60. Около 96% населения являются гомозиготами, принадлежащими к генотипу $E_1^u E_1^u$.

ТАБЛИЦА 20

Мутанты локуса холинэстеразы (E) (по Vesell, 1969)

Генотип	Фенотип			Тип фермента	Уровень эстеразы	Типичное значение ДЧ	Типичное значение ФЧ	Приблизительная частота
	Новая номенклатура*	Номенклатура Леманна	Новая номенклатура					
$E_1^u E_1^u$	$N-N$	U	Обычный	u	100	80	64	96%
$E_1^i E_1^i$	$N-D$	I	Промежуточный	$u + a$	78	62	48	4%
$E_1^a E_1^a$	$D-D$	A	Атипичный	a	25	20	23	1/3,000
$E_1^s E_1^s$	$S-N$	U	Обычный	u	65	80	64	1/150
$E_1^s E_1^s$	$S-S$	S	Молчащий; нуль	Отсутствует	0	—	—	1/100,000
$E_1^s E_1^a$	$S-D$	A	Атипичный	a	20	20	23	1/8,00
$E_1^f E_1^u$	$F-N$	UF	U_1	$f + u$	80	76	52	?
$E_1^f E_1^f$	$F-F$	F		f	50	67	34	Очень редко
$E_1^f E_1^a$	$F-D$	IF	I_1	$f + a$	60	50	30	?
$E_1^f E_1^s$	$F-S$	F		f	Еще не описан			?
$E_2 + E_2$		$C_5 +$		$u + C_5 +$	130	80	64	5%

* Новая номенклатура в соответствии с договоренностью ученых, работающих в этой области. E_1 = первый аллель локуса холинэстеразы (E); E_1^u = обычный фермент; E_1^a = атипичный, т. е. аллель с устойчивостью к дибукаину; E_1^f = аллель с устойчивостью к фтору; $E_2 +$ = неаллельный локус холинэстеразы (E_2), обуславливающий существование дополнительного изофермента холинэстеразы ($C_5 +$).

2. Аллель a (атипичный), описанный Kalow и Genest (1957), осуществляет контроль над синтезом т. н. устойчивого к дибукаину фермента. Его основной характеристикой является пониженная специфичность ко всем холиновым эфирам, а следовательно, и к дитилину в качестве субстрата (Wittaker и Nardisty, 1969), в то время как *in vitro* наблюдается увеличение устойчивости к дибукаину и фтору (Clark и сотр., 1968). Его стабильность также отличается от стабильности типичного фермента (Peck, 1969). Активность фермента у атипичных (A) гомозигот сильно понижена (ДЧ меньше 35). Самые тяжелые случаи удушья, иногда со смертельным исходом, наблюдаются у представителей этой группы, особенно если ДЧ меньше 20 (Kalow и Gunn, 1957). Гетерозиготы, у которых присутствует как типичный (u), так и атипичный ген (a) — $E_1^u E_1^a$, принадлежат к т. н. промежуточному типу; уровень ферментативной активности (или уровень фермента) у них составляет 30—80% нормальных значений, а ДЧ — 35—60. При помощи хроматографии на колонке можно разделить типичный и атипичный ферменты (Liddell и сотр., 1962).

Частота гена составляет примерно 0,02, что соответствует вероятности появления гетерозиготы 1 : 3000.

Семейные и популяционно-генетические исследования показали существование характеристического тримодального распределения как уровня фермента в плазме, так и ДЧ у гомозигот по атипичному (устойчивому к дибукаину) *a* гену или по типичному (нормальному) *b* гену, а также у гетерозигот, имеющих по одному из этих генов (рис. 28 и 29).

3. Атипичный аллель *f* несет информацию для синтеза фермента, устойчивого к фтору (Harris и Whittaker, 1961, 1963). В соответствии с названием, *in vitro* под действием фтористого натрия в определенной концентрации ($5 \cdot 10^{-5}$ М) происходит ингибирование фермента, степень которого приводится в процентах и называется фтористым числом (ФЧ). Кроме понижения специфичности к субстратам, общего для всех атипичных ферментов, самым характерным свойством псевдохолинэстеразы, устойчивой к фтору, является вызываемая присутствием этого фермента повышенная чувствительность к дитилину. Значение ФЧ в норме около 60, а у носителей гена *f* — 25—45. В то же время значения дибукаинового числа относительно велики (удовлетворительная устойчивость к дибукаину). Пониженные значения ФЧ редко сочетаются с низкими значениями ДЧ, и между этими параметрами не установлено тесной связи (см. табл. 20). Гомозиготы-носители гена *f* встречаются чрезвычайно редко (Griffiths, 1966). В настоящее время не существует точных данных о частоте гена псевдохолинэстеразы, устойчивой к фтору (как у гомозигот, так и у гетерозигот).

4. В 1962 году Liddell и сотр. открыли четвертый аллель, несущий информацию для синтеза псевдохолинэстеразы. У женщины-гречанки они наблюдали полное отсутствие псевдохолинэстеразы, хотя родители и родственники были здоровы. Liddell и сотр. предположили, что в данном случае присутствует молчащий ген (*s*), определяющий синтез неактивного фермента или блокирующий белковый синтез фермента псевдохолинэстеразы. У гомозигот-носителей молчащего гена наблюдается полное отсутствие активности фермента (Liddell и сотр., 1962; Doenicke и сотр., 1963; Dietz и сотр., 1965; Hodgkin и сотр., 1965; Neuwirth и Firth, 1967); активность фермента у гетерозигот составляет примерно 2/3 нормальной (Harris и сотр., 1963; Hodgkin и сотр., 1965). Дальнейшие наблюдения подтвердили эти выводы и дали новую информацию об этой редкой энзимопатии (Lehmann и Liddell, 1962; Baitsch и Goedde, 1964; Goedde и сотр., 1964; Simpson и Kalow, 1964; Dietz и сотр., 1965; Szeinberg и сотр., 1966; Kattamis и сотр., 1967; Goedde и Altland, 1968).

При помощи двухмерного гель-электрофореза на крахмале обнаружены новые разновидности атипичного фермента в сыворотке человека: разновидность C_5 , или «полоса C_3 ». Контроль этого атипичного фермента осуществляется локусом E_2 . Активность фермента, обнаруживаемого у 5% населения Британии, высока — 130%, что, однако, не влияет на чувствительность к дитилину (Harris и сотр., 1962, 1963).

В отличие от «британской разновидности», не имеющей фармакогенетического значения, «американская разновидность» при активности фермента в три (!) раза выше нормальной (Neitlich, 1966), вызывает выраженную устойчивость к дитилину. При гель-электрофорезе фермент мигрирует в зону V_4 и обладает не-

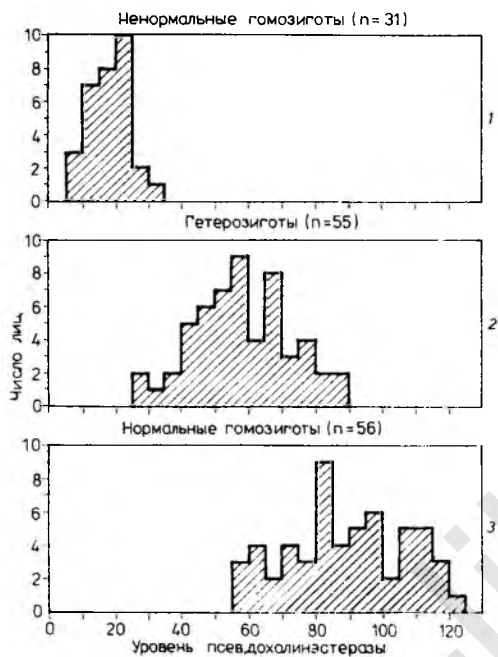


Рис. 28. Тримодальное распределение частот псевдохолинэстеразы в случае генотипов $E_1^a E_1^a$ (1), $E_1^a E_1^b$ (2), $E_1^b E_1^b$ (3) (по Lehmann и сотр., 1961)

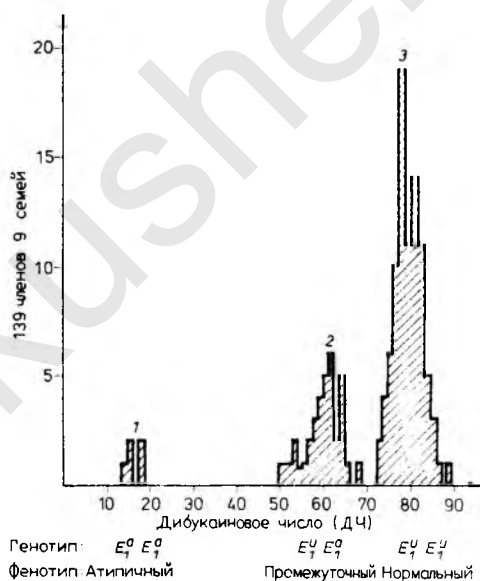


Рис. 29. Тримодальное распределение частоты дибукаинового числа в случае генотипов $E^a E_1^a$ (1), $E^a E_1^b$ (2), $E^b E_1^b$ (3) (по Kalow и Staron, 1957)

нормальной структурой (Yoshida и Motulsky, 1969). Дефект фермента является доминантным состоянием.

Whittaker (1968a, b, c) обнаружил новые разновидности фермента, которые ему удалось разделить на основании их поведения в отношении ингибиторов, использованных им впервые (алкиловые спирты, например бутиловый спирт). Биохимические и генетические свойства этих разновидностей еще не изучены. То же относится к классификации ферментов, основанной на ингибировании тетракаином.

Если сравнить эти клинические наблюдения с данными табл. 20, можно согласиться с Peters (1968), что для описанных случаев удушья характерны исключительно широкие вариации гено- и фенотипов. До открытия существования четырех аллелей Kalow (1959) установил, что лишь незначительную часть случаев удушья можно объяснить фенотипом А. Семь лет спустя Kalow и Simpson указали на особенно опасные фенотипы (*I, A, S, UF, IF*), о существовании которых стало известно за это время (Simpson и Kalow, 1966).

Семейные исследования подтвердили аутосомный рецессивный тип наследования и то, что контроль синтеза и функций разновидностей хслинэстеразы осуществляется четырьмя аллельными генами (Lehmann и Ryan, 1956; Kalow и Staron, 1957; Lehmann и сотр., 1961; Baitsch и Goedde, 1964; Goedde и Shoepf, 1964; Telfer и сотр., 1964; Goedde и сотр., 1965) (см. рис. 28). В больших популяциях эти выводы были подтверждены на основании закона Харди—Вайнберга (Kalow, 1962). Далее внимание было сосредоточено на определении частоты генов и проявления разных фенотипов в гомогенной популяции (Walter и сотр., 1965; Gutsche и сотр., 1967; Sayek и сотр., 1967; Schaap и сотр., 1967; Motulsky и Morrow, 1968; Neumann и Walter, 1968; Whittaker, 1968; Altland и сотр., 1969). По данным Altland и сотр. (1969), генетическая частота наиболее важного аллеля *a* является наиболее высокой ($> 0,014$) в Британии, Финляндии, Германии, Греции, Чехословакии, Португалии, Израиле, Северной Африке, Канаде, Бразилии, среди белых в Америке и берберов. В Венгрии частота гена находится на среднем уровне, за исключением одного изолята (Ivád), где обнаружена нетипичная его частота (Walter и сотр., 1965). Частота гена, осуществляющего контроль над псевдохолинэстеразой, и средняя частота различных фенотипов среди населения Европы приведены в табл. 20.

Обнаружение носителей дефектного гена является важной задачей, так как своевременный диагноз может предотвратить тяжелые побочные явления, иногда со смертельным исходом, вызываемые опасными лекарствами.

Скрининг-тесты и быстрые тесты для выявления атипичных разновидностей описаны Kalow и Davies (1959) и Harris и Robson (1963). (При определении диффузии на агаре используется избирательный ингибитор RO2-0683 Roche, и за сутки можно провести определение 200 проб крови.) Swift и La Du (1966) предложили метод исследования сыворотки *in vitro* в присутствии NaCl и фенол-рота; интенсивность цветной реакции является показателем активности фермента.

Все скрининг-тесты служат только для отбора возбуждавших сомнение образцов сыворотки, которые далее подвергают тщательному анализу, например,

при помощи спектрофотометрии (Simpson и Kalow, 1965), хроматографии (Liddell и сотр., 1962; Goedde и сотр., 1963) или других методов (Knedel и Böttger, 1967; Boutin и Brodeur, 1970; Cohen и сотр., 1970).

Определение дибукаинового и фтористого числа помогает определить тип псевдохоллинэстеразы в сыворотке (Kalow и Genest, 1957; Kalow и Staron, 1957; Ruff-Sondermeier и сотр., 1967; Haggis и Whittaker, 1961; см. табл. 20).

Причиной пониженной активности псевдохоллинэстеразы у новорожденных может быть не только генетический дефект, скорее это временная энзимопатия в результате незрелости фермента (см. табл. 5) (Jones и McCance, 1949; Lehmann и сотр., 1957; Kaufman и сотр., 1960; Weingärtner, 1969). Следует отметить, что несмотря на определенно существующую стадию созревания псевдохоллинэстеразы в постнатальный период (Lehmann и сотр., 1957; Kalow и Gunn, 1959), новорожденные, видимо, хорошо переносят дитилин (Sereni и Principi, 1968).

Негенетическая, временная недостаточность фермента при наличии или отсутствии чувствительности к дитилину наблюдается при болезнях печени (гипальбуминемия, отравления органическими фосфористыми веществами), при геморрагическом шоке, ожогах, дистрофии и детской пеллагре (квашиноркор) (Vorhaas и сотр., 1950; Evans и сотр., 1952; Doenicke и сотр., 1963; Plater и сотр., 1965; Scholz, 1967; Howell, 1968; Zaki и сотр., 1970), в то время как при нефрозе, тиреотоксикозе, шизофрении, гипертонии наблюдается временное увеличение активности фермента (Howell, 1968; Vesell, 1969).

Терапия удущья, вызываемого дачей дитилина лицам с атипичной псевдохоллинэстеразой, состоит в основном в переливании крови от здоровых (!) доноров и вливании плазмы. Использование очищенного фермента из сыворотки человека или животных еще недостаточно испытано, хотя получены первые обнадеживающие результаты (Folhoux и сотр., 1967; Goedde и сотр., 1967b, 1968a).

Аномалии атропинэстеразы

Рассмотрение наиболее важных с фармакогенетической точки зрения ферментов мы завершим атропинэстеразой, так как дефект этого фермента занимает промежуточное положение между экспериментальными и клиническими энзимопатиями. Интересно отметить, что существование генетических разновидностей атропинэстеразы у животных известно давно (Schroff, 1852; Fleischmann, 1910; Bernheim и Bernheim, 1938; Glick, 1940; Glick и Glaubach, 1941; Sawin и Glick, 1943), в то время как значение этого фермента в патологии человека установлено в последние годы (Kalow, 1962; Szemeré и сотр., 1969; Szórády и сотр., 1970).

Атропинэстераза, или гиосциамин ацилгидролаза является тропинэстеразой и обнаруживается в сыворотке и тканях некоторых животных; этот фермент катализирует гидролиз атропина до неактивного тропина и тропиновой кислоты. Молекулярный вес фермента 65 000, он не имеет кофермента. Кроме атропина, он гидролизует 1-гиосциамин, новатропин и иногда хоматропин (Ammon и Savelsberg, 1949; Abderhalden, 1962/63; Lendle и Paul, 1964; Margolis и

Feigelson, 1964; Netter, 1964; Werner, 1965; Adie и Davidson, 1967; Kalow, 1968). Атропинэстераза обладает значительной способностью к гидролизу атропина, которая не определяется исключительно ее сродством к субстрату; сыворотка одного кролика, в крови которого содержится атропинэстераза (АЭ-положительный), может гидролизовать несколько миллиграммов атропина в одну минуту (Hobbiger и Lessin, 1955). При наличии активности атропинэстеразы в сыворотке крови животных фермент обнаруживается также и в тканях разных органов (печень, слизистая оболочка кишечника, нервная ткань) (Glick и Glaubach, 1941). У АЭ-положительных кроликов растения, содержащие белладонну, не вызывают признаков токсичности, что впервые наблюдал ветеринар Schroff (1852). В крови и тканях этих животных в возрасте нескольких недель обнаруживается высокий уровень атропинэстеразы; причиной временной недостаточности атропинэстеразы, как и ряда других ферментов, в период новорожденности является постнатальное созревание фермента (Löhg и Waller, 1966). В результате наблюдений установлено, что атропинэстераза обнаруживается у 2/3 любой популяции кроликов (Sawin и Glick, 1943; Margolis и Feigelson, 1963; Adie и Davidson, 1967). В наших опытах мы также обнаружили 2/3 АЭ-положительных кроликов (Szórády и сотр., 1970).

Присутствие или отсутствие активности атропинэстеразы у кроликов контролируется генетически; синтез фермента задается геном A_s , а его отсутствие вызывается геном a_s . Активность атропинэстеразы у животных гомозигот $A_s A_s$ в два раза выше ее активности у гетерозигот $A_s a_s$; у гомозигот $a_s a_s$ активность фермента отсутствует. Признак наследуется по неполному доминантному принципу (Sawin и Glick, 1943). Наличие или отсутствие активности атропинэстеразы зависит от породы кроликов (Sawin и Glick, 1943; Margolis и Feigelson, 1963). Существует связь между геном, определяющим цвет шерсти животных, и геном, регулирующим синтез атропинэстеразы. Отсутствие активности атропинэстеразы, вероятно, вызывается количественным дефектом фермента, так как при помощи иммунохимических методов не было обнаружено неактивных разновидностей фермента: в этих случаях фермент полностью отсутствует (Margolis и Feigelson, 1964). У морских свинок, собак, крыс и коз может проявляться активность атропинэстеразы (Otorii, 1965; Miller и сотр., 1966; Thuránszky, 1968; Ammon и Hiller, 1970), в то время как у кошек, лошадей, коров и свиней она отсутствует. Otorii (1965) установил, что в сыворотке крови кур не обнаруживается активности атропинэстеразы, а Thuránszky (личное сообщение, 1968) получил противоположный результат. Мы в экспериментах обнаружили активность атропинэстеразы не только у кроликов, но в сыворотке всех исследованных нами 12 морских свинок и 20 крыс. Единственно Otorii сообщил об аналогичных результатах, в то время как Adie и Davison (1967) выразили сомнение относительно возможности гидролиза атропина в сыворотке морских свинок.

Предполагается, что активность атропинэстеразы влияет на реакцию при даче атропина. Если в качестве параметра выбрать расширение зрачка, вызываемое атропиновыми каплями для глаз, то это утверждение правильно (Ambache, 1955; Hobbiger и Lessin, 1955; Werner и Würker, 1959). Однако следует

иметь в виду, что фармакологическое действие атропина зависит не только от его метаболизма, но и других факторов, в том числе от его связывания с белком (Fleischmann, 1910; Lendle и Paul, 1964). В выделении (Cloetta, 1911; Lendle и Paul, 1964; Oelkers и Raetz, 1963; Woods и сопр., 1951), как и в чувствительности рецепторов, часто наблюдаются большие различия.

Следовательно, косвенное определение активности фермента *in vivo* по наблюдаемым фармакологическим эффектам (расширение зрачка, слюноотделение, торможение, прилив крови к лицу) ненадежно. К непосредственным методам определения активности фермента *in vitro* относятся хроматография на бумаге (Werner, 1961), определение при помощи аппарата Варбурга количества CO_2 , выделяемого смесью фермента и субстрата (Ammon и Savelsberg, 1949), или инкубационный метод (биологическое определение), предложенный впервые Fleischmann и использованный позже Dirner (1937) и другими авторами, как и метод агарной пластинки (Margolis и Feiglson, 1963).

При инкубационном методе сыворотку выдерживают с известным количеством сульфата атропина при комнатной температуре в течение определенного периода времени (от 30 минут до 72 часов). Содержание атропина в пробах, взятых через разные интервалы времени, определяют при помощи биологического титрования, т. е. по блокировке пилокарпиновых сокращений подвздошной кишки морских свинок в аппарате Магнуса. Эти результаты сравнивают с воздействием известных количеств атропина. Различие результатов (атропин — инкубированный атропин) указывает на изменение концентрации атропина, т. е. на присутствие атропинэстеразы в сыворотке.

При методе агарной пластинки в агаре, отлитом в чашку Петри, вырезают углубления диаметром около 4 мм и заполняют их атропином, крезол-ротом и гидроокисью натрия. В каждое углубление помещают по одной капле сыворотки. Если в сыворотке присутствует атропинэстераза, в течение четырех часов около углублений образуется видимое невооруженным глазом желтое кольцо.

Quinton (1966) разработал метод, который также используется при определении активности фермента.

В сыворотке людей до сих пор не обнаружено активности атропинэстеразы (Fleischmann, 1910; Dirner, 1937; Glick и Glaubach, 1941; Ammon и Savelsberg, 1949; Lendle и Paul, 1964; Otorii, 1965). По этим причинам атропинэстеразу не причисляют к ферментам, имеющим фармакогенетическое значение (Simpson, 1968). Повышение устойчивости к атропину, связанное с неонатальной физиологической ваготонией (Hüther, 1962; Rumler, 1963; Lampert, 1964; Szamosi, 1966), как и пониженная чувствительность молодых животных к атропину (Willberg, 1914), многократно упоминаются в литературе, хотя, по крайней мере, столько же работ указывает на повышенную чувствительность к атропину у новорожденных детей и молодых животных (Schlossmann, 1937; Unna и сопр., 1950; Nyhan, 1961, 1968). До сих пор не выяснено, почему у лиц, страдающих синдромом Дауна, наблюдается сильно повышенная чувствительность к атропину, о чем свидетельствует длительное расширение зрачков после применения атропиновых капель для глаз (Berg и сопр., 1959; O'Brien и сопр., 1960; Priest, 1960; Hoefnagel, 1961; Harris и Goodman, 1968).

Таким образом, нет оснований говорить о чувствительности или устойчивости к атропину у новорожденных, так как накопленные клинические данные свидетельствуют об индивидуальных особенностях и больших вариациях метаболизма атропина и, следовательно, чувствительности к атропину у младенцев (Ritte, 1926; Kramár, 1934; Pilcher, 1934). В связи с этим следует проявлять осторожность при перенесении результатов, полученных в опытах на животных, на человека (Jávog и сотр., 1965) и при определении индивидуальных доз атропина в педиатрии (Pilcher, 1934; Harnack и Borgcke, 1965; Bühlmeier, 1966).

По нашему мнению, индивидуальная чувствительность к атропину у новорожденных определяется в первую очередь временной чувствительностью рецепторов; в общем невозможно вывести надежные заключения о чувствительности новорожденных к атропину, судя по фармакологическому действию атропина на один рецептор. Вариации чувствительности к атропину в постнатальный период скорее рецепторного, чем ферментативного происхождения, поскольку атропинэстераза обнаруживается в крови устойчивых к атропину новорожденных и младенцев (Pilcher, 1934). Это не исключает влияния тканевых ферментов, хотя, на основании экспериментов на животных, такое действие маловероятно.

По этим причинам особенно интересен случай, обнаруженный при скрининге сыворотки крови больных в детской больнице г. Сегеда, ВНР (Szórády и сотр., 1970). Возраст больных варьировал от 3 месяцев до 12 лет. Определение активности 206 проб сыворотки проводили при помощи метода агарной пластинки, а 15 — при помощи инкубационного метода.

При применении обоих методов активность атропинэстеразы была обнаружена у 8-летнего ребенка, страдающего синдромом Дауна, поступившего в больницу с диагнозом максиллярный синусит. В сыворотке этого больного при помощи метода агарной пластинки была обнаружена временная активность атропинэстеразы, а в то же время повышенное расщепление атропина, установленное при помощи инкубационного метода. В то время как 0,2γ атропина в контрольном опыте вызывали блокировку пилокарпиновых сокращений кишечника морской свинки в аппарате Магнуса, то же количество атропина, инкубированное в течение 6 часов с сывороткой больного, не вызывало сокращений. В инкубационной смеси концентрация атропина понизилась до 1/3 исходного уровня под действием атропинэстеразы (рис. 30). Насколько нам известно из обзора литературы, это первое наблюдение активности атропинэстеразы в сыворотке крови.

Как мы уже отмечали, положительная активность атропинэстеразы была временной, и через несколько недель после выздоровления при исследовании сыворотки больного были получены отрицательные результаты. Видимо, появление активности атропинэстеразы было вызвано индукцией. По этим причинам через 18 месяцев со времени первого наблюдения после многократного повторения отрицательного результата ребенку вводили лекарства, применявшиеся во время болезни (когда была обнаружена активность атропинэстеразы) (пенициллин V, пирамидон, кодеин, салициловая кислота, витамин С, Polyvitaplex-8), в продолжение 5 дней каждое, и в конце периода проводили иссле-

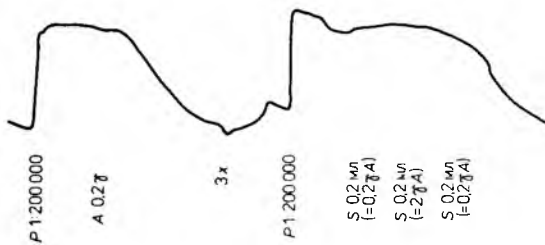


Рис. 30. Непрямое обнаружение атропинэстеразы в сыворотке ребенка. P — пилокарпин; A — атропин; S — сыворотка больного; x — промывание

дование сыворотки. Результаты были неизменно отрицательны, возможность индукции фермента каким-либо лекарством была исключена, было высказано предположение, что индукция атропинэстеразы у ребенка с установленной при помощи хромосомного теста трисомией 21 вызвана острой инфекцией в сочетании с синдромом Дауна, при котором наступают значительные изменения генома. Имея в виду общую ненормальную реакцию на атропин у лиц, страдающих болезнью Дауна, и наблюдаемые вариации чувствительности к атропину у младенцев, наше предположение об индукции фермента кажется правильным.

Это подтверждает высказанное Kalow (1968) мнение, что чувствительность к атропину и метаболизм атропина следует изучить подробнее, используя новейшие достижения энзимологии и фармакогенетики.

Клинические аспекты фармакогенетики

В предшествующих главах мы многократно обращали внимание на значение фармакогенетики в медицинской практике, а также на некоторые клинические аспекты этой новой науки. Уже из того, что было сказано до сих пор, убедительно следует, что фармакогенетика должна занять соответствующее место в современной терапевтической практике.

В этой главе мы постараемся указать на те области клинической медицины, с которыми особенно тесно связана фармакогенетика.

Педиатрия

После ознакомления с первыми двумя главами любому должно быть ясно, что из всех клинических отраслей фармакогенетика наиболее тесно связана с педиатрией, особенно с одной из ее областей: *фармакологией развития* (Nyhan, 1961; Berlin- Heimendahl, 1963; Lampert, 1964; Kaufman, 1965; Nyhan и Lampert, 1965; Done, 1964, 1966; Yearly и сопр., 1966; Brenndorff, 1968; Murányi, 1968; Szórády, 1968, 1969; Weingärtner, 1969, 1969a). Основой фармакологии развития является фармакология периода новорожденности и в связи с этим — исследование всех факторов, определяющих реакцию на лекарства в этой возрастной группе. В настоящее время в этом отношении известен ряд особенностей периода новорожденности, которые могут быть как фармакодинамического, так и фармакогенетического (ферментативного) характера (*табл. 21*).

Следует подчеркнуть, что преходящая (временная) недостаточность ферментов особенно выражено влияет на чувствительность к лекарствам у новорожденных, хотя в большей или меньшей степени является опасной для любого ребенка в возрасте до трех месяцев. Первые тридцать дней жизни, и особенно первые шесть дней, являются наиболее опасным периодом. Ферменты стадии I в случае дефекта негенетического характера могут начать функционировать в течение первой недели. С другой стороны, ферменты, принимающие участие в реакциях стадии II (сопряжение лекарств, сопряжение лекарственных метаболитов), вероятно, формируются медленнее и становятся полноценными лишь на 6—12-й неделе жизни.

Преходящая незрелость ферментов, метаболизирующих лекарства, как и их генетическая недостаточность, влекут за собой одинаковые последствия (неожиданные побочные явления применения лекарства, «токсическое» воздействие, в некоторых случаях полное отсутствие терапевтического воздействия). Поэтому различить эти два состояния в постнатальный период в общем не-

возможно (см. табл. 13), но с точки зрения принятия непосредственных мер это и не является необходимым. Преходящие и генетические дефекты ферментов трудно различать еще и потому, что у некоторых ферментов, метаболизирующих лекарства, могут проявляться оба вида недостаточности (см. табл. 5).

Практические проблемы являются тем не менее значительными, так как преходящая недостаточность ферментов, метаболизирующих лекарства, считается в настоящее время физиологическим явлением, т. е. этапом постнатальной биохимической адаптации.

ТАБЛИЦА 21

Физиологические факторы, влияющие на реакцию на лекарства в ранний постнатальный период

I. Фармакодинамические факторы

1. Малый вес тела
2. Большая поверхность в сравнении с весом тела
3. Высокая проницаемость некоторых мембран (кориум, капилляры, гематоэнцефалический барьер, барьер между мозгом и спинномозговой жидкостью)
4. Большой объем внеклеточной жидкости
5. Характерное связывание белков и лекарственных препаратов (транспорт)
6. Особенности гемодинамики (капилляризация и пр.)
7. Особенности чувствительности рецепторов
8. Характерные для возраста соотношения размеров органов и кумуляция лекарств (распределение)
9. Незрелость (нестабильность) регуляторных механизмов (нервная система, центр дыхания, вазомоторный центр, центр терморегуляции и пр.)
10. Тенденция к ацидозу
11. Особенности иммунного состояния
12. Пониженное очищение (клиренс)
13. Особенности рациона

II. Ферментативные факторы

Временная (преходящая) недостаточность ферментов, метаболизирующих лекарства, в крови и тканях

Самой важной задачей практикующего педиатра является распознавание симптомов, которые, проявляясь у новорожденных после применения некоторого лекарства, могут указывать на скрытую энзимопатию. Эти симптомы проявляются при недостаточности указанных ферментов не только у новорожденных, но и у взрослых. Наиболее важные скрытые энзимопатии, уже обсуждавшиеся в предыдущих главах, обобщены в *табл. 22* на основании их ведущих симптомов.

Из *табл. 22* видно, что наиболее часто встречающимся симптомом является желтуха, проявляющаяся неожиданно после применения лекарства, ее нельзя объяснить какой-либо иной причиной (иммунологической реакцией, несовместимостью, гемоглобинопатией и пр.).

ТАБЛИЦА 22

Симптомы латентных фармакогенетических энзимопатий

Наиболее важный симптом	Лекарства, вызывающие симптом	Недостаточность фермента
<i>Желтуха</i> Накопление билирубина, проявляющего непрямую реакцию ван ден Берга, при отсутствии гемолиза	Сульфаниламиды, хлоромифетин, новобиоцин, ПАСК, ПАБК Производные салициловой кислоты, пирамидон, антифебрин Морфин, опий, барбитураты Стероиды (глюкокортикоиды, эстрогены, прогестерон) Аналоги витамина К (производные нафтогидрохинона) Ментол Производные фенолфталеина	УДФ-ГЛЮКУРОНОВАЯ ТРАНСФЕРАЗА
<i>Симптомы «токсичности»</i> Полиневрит Синюшность (цианоз) Головная боль, раздражительность	Изониазид Сульфадимезин Апрессин Фенельсин Diphenylsulphone	АЦЕТИЛТРАНСФЕРАЗА*
<i>Цианоз</i> (метгемоглобинемия)	Лекарства, вызывающие образование метгемоглобина (см. табл. 19)	РЕДУКТАЗА МЕТГЕМОГЛОБИНА
<i>Воспаление десен</i> Изъязвления и гангрена полости рта Метгемоглобинемия	Перекись водорода	КАТАЛАЗА
<i>Гемолитическая желтуха</i>	Окисляющие лекарства (см. табл. 18)	Г6ФД
<i>Гемолитическая желтуха</i>	Окисляющие лекарства (см. табл. 18) Хинин, бутадиион Diphenylsulphone	РЕДУКТАЗА ГЛЮТАТИОНА
<i>Апноэ. Цианоз</i>	Дитилин	ПСЕВДОХОЛИНЭСТЕРАЗА

* Отсутствие реакции на лекарства при инактиваторе быстрого типа в колонке 1 не указано.

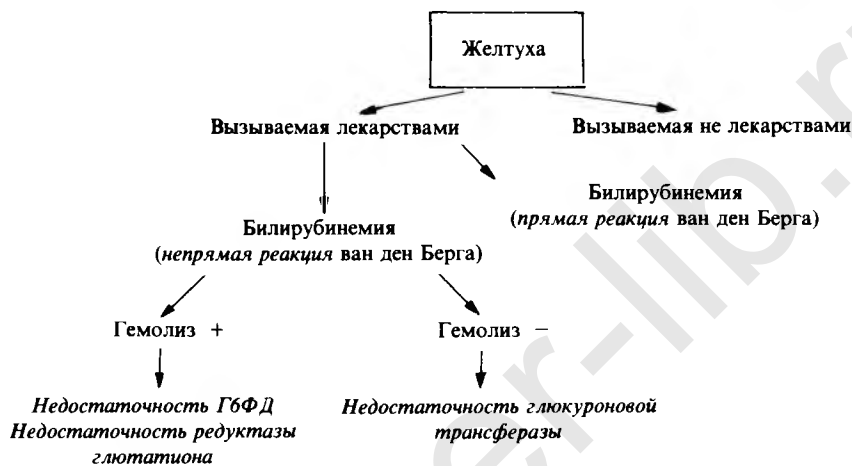
Следует иметь в виду, что сюда относится только желтуха, сопровождающаяся накоплением билирубина, дающего непрямую реакцию ван ден Берга (табл. 23).

Синюшность (цианоз) является другим ведущим симптомом при недостаточности ферментов; синюшность может быть вызвана метгемоглобинемией, апноэ или уже обсуждавшимся синдромом Грэя. Другие симптомы проявляются реже.

Если симптомы исчезают после отмены препарата или их можно вызвать даже после первых трех месяцев жизни, необходимо произвести специфические тесты для окончательного выяснения этиологии состояния (см. табл. 12).

В педиатрической практике чрезвычайно важным является предотвращение проявления скрытых фармакогенетических энзимопатий. Для этого необходимо знать, какие лекарства опасны для новорожденных. Существуют списки опасных фармацевтических препаратов и мер предосторожности при их употреблении.

ТАБЛИЦА 23
Фармакогенетический дифференциальный диагноз желтухи



Для новорожденных лекарство может быть опасным по нескольким причинам. Это связано или с уже описанными фармакодинамическими особенностями новорожденных — одной или несколькими, — или с адаптационной или генетической недостаточностью совокупности ферментов, метаболизирующих лекарства. Число и последовательность лекарств, включаемых в списки, а также оценка степени опасности примечаниями «применять запрещено» или «применять с осторожностью» зависят от индивидуальных соображений составителей списков. Следует отметить, что невозможно резко разграничить лекарства, которые применять запрещено и которые можно, но с осторожностью, да это и не является необходимым. Для практики важнее учитывать, что недоношенных детей, больных новорожденных и новорожденных, родители которых имеют повышенную чувствительность к лекарствам, следует рассматривать как группу, подвергающуюся наибольшей опасности. В случае маленьких для своего возраста, но доношенных новорожденных перспективы обычно более благоприятные.

На наш взгляд, при составлении списков опасных препаратов правильнее всего было бы выделить те лекарства, которые опасны для новорожденных по нескольким причинам, как, например, недостаточность ряда важных с фармакогенетической точки зрения ферментов или сосуществование фармако-

ТАБЛИЦА 24

Лекарства, опасные в неонатальном возрасте по нескольким причинам

Лекарство	Фармакогенетические причины (недостаточность ферментов)	Фармакодинамические причины
1. Сульфаниламиды	Глюкуроновая трансфераза Ацетилтрансфераза Г6ФД Редуктаза глутатиона Каталаза	Конкурентный антагонизм с сывороточным билирубином за связывание с альбумином Повышенная проницаемость гематоэнцефалического барьера Замедленное выделение
2. Хлоромидетин (левомицетин)	Глюкуроновая трансфераза Г6ФД	Пониженное очищение (клиренс) Конкурентный антагонизм с сывороточным билирубином за связывание с альбумином Повышенная проницаемость гематоэнцефалического барьера
3. Аналоги витамина К	Глюкуроновая трансфераза Г6ФД	Конкурентный антагонизм с сывороточным билирубином за связывание с альбумином Повышенная проницаемость гематоэнцефалического барьера
4. ПАСК	Глюкуроновая трансфераза Г6ФД	Конкурентный антагонизм с сывороточным билирубином за связывание с альбумином Повышенная проницаемость гематоэнцефалического барьера
5. Новобиоцин	Глюкуроновая трансфераза (+ ингибирование фермента)	Конкурентный антагонизм с сывороточным билирубином за связывание с альбумином Недостаточное выделение лекарства через печень
6. Морфин, опиаты	Глюкуроновая трансфераза	Повышенная чувствительность центральной нервной системы
7. Антифебрин (ацетанилид)	Глюкуроновая трансфераза Г6ФД Редуктаза метгемоглобина	
8. Примахин Нитрофурантоин	Г6ФД Редуктаза метгемоглобина	

генетических и фармакодинамических факторов. Такой список представлен в *табл. 24*.

К счастью, лекарства, указанные в табл. 24, обычно можно или исключить, или заменить менее вредными препаратами сходного действия. По-видимому, единственным исключением в этом смысле являются аналоги витамина К и

левомицетин (хлорамфеникол), которые приходится применять в случае опасности для жизни (например, при менингите или сепсисе, вызванных кишечной палочкой, чувствительной к хлорамфениколу). Левомицетин вызывает синдром Грэя только при применении больших доз (50, скорее даже 100 мг на 1 кг веса тела в день). Эту зависимость вредного действия от дозы подтверждают и наши собственные наблюдения (Szórády, 1970). Безвредным кажется и применение малых доз витамина К (1 мг на 1 кг веса тела в день, в течение нескольких дней).

Существуют, однако, другие лекарства, которые, несмотря на то, что вызываемые ими побочные явления связаны с преходящей или генетической недостаточностью одного-единственного фермента, должны быть упомянуты наряду с перечисленными в табл. 24 как потенциально опасные (хотя и в меньшей степени) препараты. Применения веществ (ментол), требующих сопряжения с глюкуроновой кислотой, нужно по возможности избегать в каплях для носа, мазях, препаратах для ингаляции (Dost и Leiber, 1967). По тем же причинам при лечении новорожденных не следует применять производные салициловой кислоты. По фармакогенетическим причинам осторожность оправдана при назначении новорожденным стероидных гормонов, гексобарбитала, изониазида, атропина и лидола (pethidine; синонимы: Dolantin, Dolargan). Например, вероятно, что на эффективность искусственной гипбернации, применяемой в педиатрии (Véghelyi, 1956), влияет адаптационная или генетическая недостаточность долантинэстеразы, открытой F. Bernheim и M. Bernheim в 1945 году.

С другой стороны, мы не можем согласиться с той точкой зрения, что все жаропонижающие средства должны быть исключены из терапии новорожденных. Наш опыт в согласии с литературными данными показывает, что из жаропонижающих средств всячески следует избегать только фенацетин, ацетанилид (антифебрин) и антипирин (phenazone); генетический контроль метаболизма последнего описали Vesell и Page (1968b). В настоящее время эти три препарата в педиатрии в качестве жаропонижающих не употребляются (Harnack и Venzke, 1970).

Существуют лекарственные препараты, которые опасны для новорожденных независимо от фармакогенетических и ферментативных причин: тетрациклин (вызывает обесцвечивание зубов); основные препараты группы стрептомицина (стрептомицин, канамицин, неомицин, полимиксин — токсичность для органов слуха, нервной системы и почек); капли для носа с содержанием производных имидазола; местное применение производных борной кислоты, марганцовокислого калия и дегтя (отравление вследствие повышенного всасывания) и кислородная терапия (вызывает ретролентарную фиброплазию при длительном применении высоких концентраций).

Открытие определяющей роли генетического контроля в механизме действия витамина D (Gerlóczy, 1951, 1956; Kalow, 1962, 1965; Childs, 1965; Blunt и сопр., 1968; *Nutr. Rev.*, 1966; Fanconi, 1967; Luca, 1967; 1969; Lawson, 1969; Wolf и Del Solar, 1969; Seelig, 1969; Isler, 1970; Burmeister, 1971; Luca, 1971) является чрезвычайно важным с точки зрения педиатрической практики. Предположение о

фармакогенетическом характере чувствительности к витамину D было высказано при наблюдении симптомов «токсичности», характерных для гипервитаминоза D, при введении терапевтических доз витамина (Lightwood, 1952; Creery и Neill, 1954; Bonham Carter и сопр., 1955; Lightwood, 1956; Stewart и сопр., 1964). В настоящее время преобладающим становится мнение, что индивидуальная чувствительность к витамину D связана с определенным локусом на X-хромосоме, который влияет на метаболизм витамина D в печени (Ponchon и сопр., 1969) или на систему транспорта фосфатов (Nagant de Deuxchaisnes и Ktane, 1967). При этом дефекте наблюдаются два крайних патологических проявления фенотипа: 1) патологически повышенная устойчивость к витамину D, проявляющаяся при разных формах рахита, не реагирующего на лечение витамином D (врожденная семейная гипофосфатемия, обусловленная доминантным геном, сцепленным с X-хромосомой; синдром ДеТони—Добре—Фанкони; рецессивный ложный рахит Прадера; спорадический ложный рахит; остеомаляция с устойчивостью к витамину D; витаминоустойчивый рахит, сопутствующий костному новообразованию и т. д.), и 2) идиопатическое повышение содержания кальция в крови, сопровождающееся надклапанном сужением аорты, дефектами умственного развития и симптомами, похожими на гипервитаминоз D (повышенное давление, дефекты скелета, поражение почек и пр.). В соответствии с этим как разные формы рахита с устойчивостью к витамину D (Albricht и Butler, 1937; Pedersen и McCarroll, 1951; Fancoi и Giradet, 1952; Prader, 1960; Prader и сопр., 1961; Bourgeois и Bierich, 1966; Donath и сопр., 1966; Luca и сопр., 1967; Stoor и сопр., 1967), так и идиопатическое повышение содержания кальция в крови (Griebetz и Wolf, 1959; Fraser и сопр., 1966; Friedman, 1967) могут считаться в конечном итоге патологическими проявлениями фенотипа, т. е. фармакогенетическими энзимопатиями. Однако ряд аспектов генетической основы чувствительности к витамину D остается невыясненным и требует дальнейших исследований. В настоящее время мы являемся свидетелями осуществления предсказания Kalow (1962), что исследования в области фармакогенетики в корне изменят существующие взгляды на рахит.

С точки зрения педиатрической практики индукция ферментов лекарствами (см. гл. I) является не менее важной областью фармакогенетики. Несмотря на множество невыясненных деталей, рассматриваемый круг вопросов не ограничивается решением сугубо теоретических проблем. С практической точки зрения имеется, по крайней мере, две веские причины для обсуждения вопроса об индукции ферментов.

Первой является практическая проблема сочетания лекарств (Fouts, 1964; Macgregor, 1965; Cromie, 1969; Frohberg, 1970). Общие правила сочетания лекарств применимы и в педиатрии, а именно:

1) индукция ферментов, метаболизирующих лекарства, возможна только в том случае, если задан генетический код и имеются все другие предпосылки синтеза фермента (профермент и пр.); следовательно, индукция ферментов, метаболизирующих лекарства, может быть вызвана только в случае нормального генотипа у новорожденных и недоношенных детей, если недостаточность совокупности ферментов обусловлена исключительно адаптационными при-

чинами, в то время как индукция у новорожденных с фармакогенетическими дефектами ферментов невозможна (Thaler и Schmid, 1971);

2) клинический эффект индукции ферментов, метаболизирующих лекарства, независимо от того, направлена ли она на фермент, осуществляющий метаболизм самого индуктора (автоиндукция), или на ферменты, метаболизирующие другие лекарства (гетероиндукция), в конечном итоге зависит от метаболитов, их активности (рис. 31).

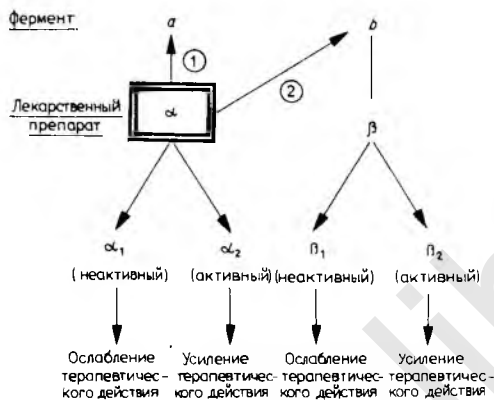


Рис. 31. Авто(1)- и гетеро(2)-индукция ферментов, метаболизирующих лекарства

В принципе педиатры стараются избегать те лекарственные препараты, в состав которых входит несколько действующих начал. Причиной этого являются затруднения при определении дозы такой комбинации лекарств, так как часто соотношение ингредиентов неподходяще. В таких случаях при заранее определенном составе лекарства невозможно назначить индивидуальную дозу, согласованную с чувствительностью ребенка к лекарствам. Кроме того, в случае комбинации лекарств может существовать благоприятное или неблагоприятное действие индукции, которое нельзя предсказать заранее. Несмотря на большее доверие педиатров к лекарствам, составленным по собственному усмотрению, чем к фабричным, и в этих случаях следует проявлять должную степень осторожности.

В табл. 9 были приведены некоторые важные случаи индукции ферментов, проявляющейся при использовании комбинации лекарств у взрослых, и, вероятно, и у новорожденных и детей. Как видно из таблицы, составленной на основании множества довольно противоречивых литературных данных, обобщающих результаты наблюдений как на людях, так и на животных, фенобарбитал стимулирует метаболизм анальгина (Noramidopyrine methanesulphopate, синонимы: Algorugin, Novamidazophen, Dipyrone, Novalgin), тем самым ускоряя распад лекарства и, вероятно, уменьшая терапевтический эффект или сокращая время действия лекарства. Барбитураты оказывают такое же действие на метаболизм дифенина (phenytoin) и дигоксина. Для терапевтической

практики все сказанное до сих пор означает, что, например, в случае тенденции к судорогам нерационально применять комбинацию барбитал-анальгин при лихорадке, при эпилепсии — комбинацию барбитал-дифенин (Sotaniemi и сопр., 1970), а в случае лихорадки у ребенка или новорожденного с сердечной недостаточностью с застойными явлениями — комбинацию барбитуратов с дигоксином.

В педиатрической практике следует обратить внимание на факт, указанный в той же табл. 9, что при длительном употреблении несильные успокаивающие средства мепротан (Koltay и Szórády, 1958) и ноксирон стимулируют свой собственный метаболизм. Со временем это приводит к уменьшению терапевтического эффекта, сокращению времени действия, т. е., другими словами, к привыканию и устойчивости к лекарству. Эту возможность всегда следует учитывать, например, при длительном лечении мепротаном нервных заболеваний у детей.

В соответствии с установившимися в настоящее время взглядами привыкание и устойчивость к лекарствам возникают двумя путями: 1) посредством индукции ферментов лекарствами, применяемыми в течение длительного периода времени, например, мепротаном или ноксироном, барбитуратами (Remmer 1959a, b; 1964) или некоторыми антигистаминами (Conney и сопр., 1960); 2) вследствие индивидуальных особенностей генотипа, т. е. при фармакогенетических энзимопатиях. Примером последнего являются устойчивость к витамину D у новорожденных и детей, а также описанная в предыдущих главах устойчивость к дитилину, атропину и метиловому спирту, которая вследствие своей генетической определенности проявляется у индивидуума в течение всей жизни. Такие состояния, в отличие от причиняемых индукцией ферментов, вряд ли можно назвать привыканием, скорее это устойчивость. Так, с точки зрения фармакогенетики следует разграничивать понятия «привыкание к лекарствам» и «устойчивость к лекарствам» (иначе говоря, первичную и приобретенную устойчивость).

В связи с этим следует упомянуть попытки Shirkey и сопр. (1962) лечить отравление атропином в детском возрасте сывороткой устойчивых к атропину (атропинэстераза-положительных) кроликов или полученной от таких животных вакциной против коклюша. Вследствие не вполне удовлетворительных результатов этот метод не был принят другими группами исследователей. Несмотря на это, не исключено, что будут проведены новые терапевтические эксперименты с использованием сыворотки или тканевого сока животных, устойчивых к лекарствам.

В соответствии с фармакодинамическими и ферментативными особенностями новорожденных, указанными в табл. 21, особые затруднения возникают при определении оптимальной дозы лекарств для этой возрастной группы. Благодаря фармакогенетике были выяснены ферментативные причины этих затруднений и было обращено внимание на то, что существующие в настоящее время методы расчета (Lenart, 1959; Sisson, 1964; Harnack, 1965; Harnack и Borcke, 1965; Shirkey, 1965; Ivády и Dirner, 1966; Burmeister, 1967; Harnack, 1967;

Burmeister, 1968; Ulbrich, 1968) неприменимы к недоношенным, новорожденным и вообще детям в возрасте до трех месяцев.

В связи с указанными причинами при составлении дозировочных таблиц эту возрастную группу следует рассматривать особо, индивидуально оценивая возможную опасность при применении каждого лекарства. Этими основными принципами мы руководствовались при определении педиатрических доз в *VI Венгерской фармакопее* (Lenart и Szórády, 1970), при составлении педиатрических примечаний к государственному реестру лекарственных средств (Szórády, 1968a), а также при составлении дозировочных таблиц венгерских лекарственных препаратов (Szórády, 1965; 1970 до 1971).

При определении лекарственных доз для детей старше трех месяцев также следует проявлять должную степень осторожности, принимая во внимание возможные осложнения фармакогенетического характера. Во избежание нередких осложнений при введении новых лекарственных средств в педиатрическую практику следует провести их испытание на новорожденных и молодых животных, а также в экспериментах *in vitro* с использованием тканей или тканевой жидкости лиц, страдающих определенными энзимопатиями (Done, 1964; Löhr и Waller, 1966).

Внутренние болезни

В химиотерапии внутренних болезней при постоянно увеличивающемся числе используемых лекарственных средств важно учитывать генетический контроль лекарственного метаболизма. В терапевтической практике следует иметь в виду те лекарства, употребление которых связано с возможным риском для больного. Хотя многие из этих лекарств уже обсуждались в первой, теоретической части настоящей книги, целесообразно указать на возникающие практические вопросы и привести некоторые новые данные.

Генетический контроль метаболизма двух производных пиразолона, используемых в качестве обезболивающих, жаропонижающих и противоревматических средств, а именно — антипирина и бутадiona (phenylbutazone), — можно считать доказанным (Brodie и Axelrod, 1950; Burns и сопр., 1953; Vesell и Page, 1968 a, b, c; Vesell, 1969; Vesell и Page, 1969; Evans, 1970). Как показали в своем классическом эксперименте Vesell и Page, время полураспада стандартной тест-дозы обоих лекарств в случае двухяйцевых близнецов значительно различается, в то время как у однойяйцевых нет. Этот факт обуславливает необходимость учета индивидуальной чувствительности и проявления осторожности при терапевтическом применении этих препаратов.

Метаболит I (oxyphenbutazone), образующийся из бутадiona в результате гидроксирования бензольного кольца исходной молекулы, как и бутадion, обладает противовоспалительными свойствами и используется в качестве лекарственного средства под названием Tanderil. Другой метаболит (метаболит II), образующийся при гидроксировании боковой бутильной цепи, способствует выведению мочевой кислоты (Conney, 1969). При применении бутадiona

вместе с противодиабетическим средством бутамидом (tolbutamid) он угнетает метаболизм последнего и может вызвать затяжную, глубокую гипогликемию (Conney, 1969). С другой стороны, бутамид стимулирует метаболизм бутадiona путем индукции метаболизирующих его ферментов (см. табл. 9). Выходит, что бутамид как бы защищает свой метаболизм от угрожающего ему бутадiona. С другой стороны, продолжительность действия амидопирина (пирамидона) сокращается при одновременном введении бутадiona (индукция) (Chen и сотр., 1962). Это приводит к уменьшению жаропонижающего действия комбинаций бутадiona и амидопирина (напр., Irgapyrine, Rheopyrine) в сравнении с действием одного амидопирина. Охуphenbutazone (Tanderil) продлевает действие дикумарина (dicoumarol) и тем самым увеличивает опасность кровотечения, в то время как на метаболизм Tanderil влияет введенный вместе с ним метандростенолон (Dianabol) (Burns и Conney, 1965).

Еще раз следует подчеркнуть, что индукция ферментов, метаболизирующих лекарства, возможна только в случае нормального генотипа, т. е. при наличии в ДНК кода для синтеза фермента.

Осторожность необходима с точки зрения фармакогенетики и при применении в качестве жаропонижающих средств производных анилина (ацетанилид, фенацетин), так как в случае недостаточности Г6ФД или редуктазы метгемоглобина эти лекарства могут вызвать гемолиз или метгемоглобинемию. В соответствии с существующими в настоящее время взглядами, полиморфная реакция почечных канальцев на фенацетин не является генетически обусловленной (Prescott, 1965, 1966). Считается, что генетические факторы не влияют на жаропонижающее, обезболивающее и противоревматическое действие производных салициловой кислоты, за исключением случая редко встречающейся у взрослых недостаточности глюкуроновой трансферазы, при которой замедляется выделение этих препаратов из организма (Evans, 1961).

Заслугой фармакогенетики является и то, что в настоящее время определению индивидуальных доз при терапии противосвертывающими препаратами уделяется особое внимание (Breckenridge и сотр., 1971; Koch-Weser и Sellers, 1971). Необычную реакцию на производные кумарина (нарфарин, bishydrocoumarin) можно связать со значительными вариациями биологического периода полураспада и скорости метаболизма антикоагулянтов (Weiner и сотр., 1950; O'Reilly и сотр., 1964; O'Reilly и Aggeler, 1965; Solomon, 1968). При помощи экспериментов на близнецах, описанных в гл. I, была доказана генетическая основа крайних реакций на антикоагулянты (Vesell и Page, 1968c). Вместо нормального биологического периода полураспада 27 ± 5 часов у некоторых лиц наблюдали периоды до 82 часов и наличие в этих случаях выраженной устойчивости к противосвертывающим препаратам группы кумарина (O'Reilly и сотр., 1963, 1964; O'Reilly и Aggeler, 1965; La Du, 1969). Причиной этой устойчивости к антикоагулянтам может быть не только фармакогенетический дефект фермента, но и доминантно наследуемое состояние (O'Reilly и Aggeler, 1965), при котором метаболизм лекарств не нарушен. В настоящее время существуют лишь теоретические предположения о генетической обусловленности и этиологии устойчивости к противосвертывающим препаратам

группы кумарина (Olson, 1964; O'Reilly и Aggler, 1965; O'Reilly и сотр., 1968). С практической точки зрения во избежание двух опасных крайностей — симптомов отравления и полного отсутствия воздействия при применении терапии противосвертывающими препаратами группы кумарина — за больными следует установить наблюдение и избегать комбинаций лекарств, которые могут нарушить метаболизм антикоагулянтов (La Du, 1969). Так, phenygamidol и Tanderil (Burns и Conney, 1965; Solomon и Schrogie, 1966) вследствие их угнетающего действия могут продлить эффект кумарина, в то время как дифенин (Hansen и сотр., 1971) и фенобарбитал (Dayton и сотр., 1961; Cucinell и сотр., 1965) при наличии неизмененного кода для синтеза ферментов, метаболизирующих лекарства, могут вызвать сокращение времени его действия посредством индукции. В ходе терапии противосвертывающими препаратами может проявиться и скрытая порфирия (Peters, 1968).

В клинической практике при лечении гипертонии часто употребляется апрессин (hydralazine, синоним: apresoline). Как уже было сказано, химический состав и метаболизм этого лекарства сходны с составом и метаболизмом изониазида: апрессин, как и изониазид, ацетируется одной и той же ацетилтрансферазой. Быстрые инактиваторы ГИНК быстро, а медленные инактиваторы — медленно инактивируют и апрессин, т. е. ацетилирование апрессина также является полиморфным процессом (Evans и White, 1964). И в этом случае первостепенной опасностью является медленная инактивация; симптомы «токсичности» при этом фенотипе были описаны в разделе о применении терапевтических доз апрессина: общее состояние, похожее на симптом системной красной волчанки (Peggy и сотр., 1967), на периферическое нервное заболевание и полиневрит. В связи с возможной конкуренцией ферментов всячески следует избегать одновременного применения изониазида и апрессина (Jenne, 1965).

Осложнения фармакогенетического характера возможны и при применении некоторых сердечных лекарств. В 1968 году Waller высказал предположение о связи семейной сверхчувствительности к строфантину с наследственной недостаточностью или отсутствием АТФ в мембране красных кровяных телец. Из-за индукции чувствительность к наперстянке уменьшается при одновременном введении фенобарбитала (Cucinell и сотр., 1965); в свою очередь, хинидин может причинить гемолиз при недостаточности ГбФД.

В связи с фармакогенетическими аспектами гормональных болезней надо иметь в виду следующее: 1) при диабете, где само патологическое состояние связано с генетическими факторами (Steinberg, 1959; Clarke, 1961), причиной наблюдаемых значительных вариаций гипогликемического действия некоторых противодиабетических средств, принимаемых внутрь (бутамид, Phenformin), могут быть еще невыясненные фармакогенетические причины (Butterfield и сотр., 1957, 1961; Bird и Schwalbe, 1965; Schulz и Brinkmann, 1968) или ингибирование ферментов другими лекарствами, принимаемыми вместе с противодиабетическими; при недостаточности ГбФД бутамид может вызвать гемолиз; 2) при определенных заболеваниях щитовидной железы проявляется характерное распределение лиц, способных или неспособных ощущать горький вкус фенилтиомочевины, которая раньше называлась фенилтиокарбамид (ФТК).

ФТК-ощущение наследственно обусловлено и передается аутосомальным рецессивным геном (Фох, 1932). Среди белых (кавказская раса) примерно 2/3 лиц ощущает и 1/3 не ощущает вкуса ФТК (Kitchin и сотр., 1959). ФТК обладает зоообразующим действием. У лиц, ощущающих горький вкус ФТК, часто наблюдается токсический диффузный зоб, а у неощущающих — узловатый зоб и атиреоидный кретинизм (Harris и сотр., 1949; Kitchin и сотр., 1959; Fraser, 1961; Henkin и сотр., 1963; Fischer и Griffin, 1964). Несмотря на связь типа ощущения горького вкуса ФТК и типа заболевания щитовидной железы, метаболизм тиреостатического препарата (метилтиоурацила) в обеих группах ненарушен (Evans и сотр., 1962).

Имеется еще одна область химиотерапии внутренних болезней, тесно связанная с фармакогенетикой, а именно: печеночная порфирия или наследственная кожная порфирия, проявляющиеся при применении барбитуратов, тиобарбитуратов, как thialbarbital (синоним: intranarcon), тиопентал-натрий (thiopental, синоним: pentothal), thiobutabarbital (синоним: inactin), транквилизаторов, обезболивающих средств, стероидов, принимаемых внутрь противозачаточных средств, противосвертывающих препаратов, бутамида, сульфаниламида и фунгицидов (гексахлорбензен, гризеофульвин) (Waldenström, 1957; Watson 1960; Ferlazzo и Caruso, 1964; Matteis, 1967; Levere и Kappas, 1968; Róth и Goreczky, 1968; Tschudy, 1968; Dean, 1969; Evans, 1969; Heilmeyer, 1969; With, 1969). Вследствие неточностей и ошибок в номенклатуре трудно обобщить существующую обширную литературу по данному вопросу. Для фармакогенетики наиболее важным является вывод, что терапевтические дозы вышеуказанных лекарственных средств вызывают увеличение синтеза порфирина у лиц со скрытой печеночной порфирией, другими словами, под влиянием этих лекарств проявляется скрытый генетический дефект фермента. Перечисленные лекарства в указанном случае скрытой энзимопатии играют роль индукторов ферментов, стимулируя образование митохондриального фермента синтетазы δ -аминолевулиновой кислоты (АЛК) в гепатоцитах, под действием которого вместо нормального гем-образования синтезируется и выделяется аномальное количество порфирина (Granick, 1966). Синтез синтетазы АЛК контролируется генетически и в случае всех наследственных порфирий — как выраженных, так и скрытых — обуславливается мутацией оператор-гена, приводящей к избыточному синтезу фермента (Granick, 1965; Kappas и Song, 1968). Так, в случаях порфирии сущностью дефекта фермента является его повышенная активность (Tschudy и сотр., 1965; Nakao и сотр., 1966). Болезнь передается аутосомальным доминантным геном (Goldberg, 1959), но пенетрантность (способность к проявлению гена) различна, что, вероятно, является причиной вариации симптомов. Для чаще встречающихся выраженных форм порфирии характерны спонтанные приступы, сопровождающиеся острыми кишечными коликами, симптомами поражения нервной системы (полиневропатия, душевное расстройство) и повышенной светочувствительностью кожи, в то время как реже встречающиеся скрытые формы характеризуются скудностью симптомов и проявляются лишь после применения определенных лекарственных препаратов. Скрытые формы следует иметь в виду в первую очередь при наличии в

семейном анамнезе больного выраженной порфиринурии; в этих случаях не следует применять вышеуказанные лекарства. При порфирии, вызванной лекарствами, преобладают изменения в моче (Gogeczky и сотр., 1970). В этих случаях при лабораторном анализе мочи коричнево-красного цвета обнаруживается повышенное содержание δ -аминолевулиновой кислоты, порфобилиногена, уропорфирина и копропорфирина. В сыворотке крови также наблюдается повышенное содержание фермента. Сопутствующими симптомами являются боли в брюшной полости, расстройства нервной системы и, реже, дерматозы.

В табл. 25 обобщены употребляемые в клинической практике противобактериальные и противомаларийные препараты, которые могут представлять опасность при скрытых энзимопатиях и употребление которых требует особой осторожности (см. также гл. II).

Наконец, следует остановиться на особой отрасли фармакотерапии внутренних болезней — на фармакологии пожилого возраста. Некоторые теоретические аспекты этого вопроса обсуждались в гл. I. Ответ на лекарства в пожилом возрасте (обычно старше 60 лет) отличается от реакции в зрелом возрасте. Как показывает клиническая практика, сам по себе пожилой возраст может быть причиной атипичного ответа на лекарства (Arnold, 1969; Hurwitz, 1969; Davison, 1970). Общие исследования пожилого возраста (Bürger, 1957; Doberauer и сотр., 1965—1969; Freeman, 1963; Schwarzmann, 1965; Biró, 1970; Goldstein, 1971), и особенно работы, связанные с реакцией на лекарства в этой возрастной группе (Bender, 1965; Mann, 1965; Brüscke и сотр., 1969; O'Malley и сотр., 1971), в согласии с экспериментальными результатами (Altman и Dittmer, 1964; Kato и Takanaka, 1968a, b; Adelman, 1970; Kuhlmann и сотр., 1970) показали, что в процессе биологического старения выносливость к лекарствам обычно снижается. За исключением некоторых лекарств (наперстянка, антибиотики), при лечении больных старше 65 лет следует применять измененные дозы лекарств.

ТАБЛИЦА 25

Дезинфектанты, опасные при латентных энзимопатиях

Дезинфектант	Фермент(ы), фармакогенетическая недостаточность которого(ых) может вызвать ненормальную реакцию на лекарства
Сульфаниламиды	Редуктаза метгемоглобина, ацетилтрансфераза, Г6ФД, глюкуроновая трансфераза
Левомецетин (хлоромецетин)	Редуктаза метгемоглобина, Г6ФД, глюкуроновая трансфераза
ПАСК	Редуктаза метгемоглобина, глюкуроновая трансфераза
Изониазид	Ацетилтрансфераза
Нитрофурантоин	Редуктаза метгемоглобина, Г6ФД
Противомаларийные средства	Редуктаза метгемоглобина, Г6ФД
Новобиоцин	Глюкуроновая трансфераза
ПАБК	Глюкуроновая трансфераза

ТАБЛИЦА 26

Факторы, вызывающие ненормальную реакцию на лекарства у новорожденных и в старческом возрасте

- | | |
|---|---|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Пониженное всасывание 2. Измененная чувствительность рецепторов 3. Характерная гемодинамика 4. Склонность к обезвоживанию, пониженной температуре тела и гипогликемии | <ol style="list-style-type: none"> 5. Измененная органотропность 6. Неполноценный (медленный) метаболизм лекарств 7. Пониженное очищение |
|---|---|

венных препаратов. В пятом издании *Венгерской фармакопеи* указаны уменьшенные дозы лекарств, рекомендуемые в пожилом возрасте.

Особо следует обратить внимание на тот часто упускаемый из виду факт, что пониженная выносливость к лекарствам и вообще измененный ответ на лекарства в старческом возрасте определяется факторами, характерными и для новорожденных (табл. 26).

Общность фармакодинамических характеристик в начале и в конце жизни наводит на мысль, что это фармакологическое сходство периода новорожденности и пожилого возраста определяется преходящей (негенетической) недостаточностью ферментов, метаболизирующих лекарства, в обеих возрастных группах. Разница преходящей недостаточности в обеих группах состоит, вероятно, только в направлении процесса: в то время как у новорожденных совокупность ферментов проходит стадию развития, созревания, в пожилом возрасте она находится в стадии деградации. Кроме ферментативного сходства, как указано в табл. 26, наблюдается общность и других, неферментативных характеристик. Исследования в области фармакогенетики показали, что неона-

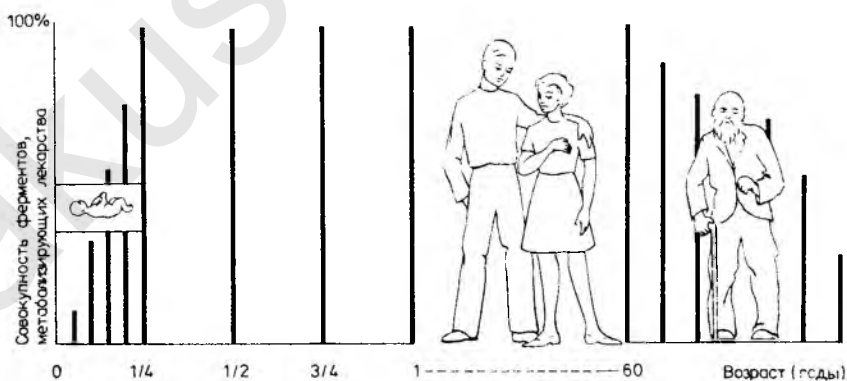


Рис. 32. Изменение совокупности ферментов, метаболизирующих лекарства, на протяжении человеческой жизни

тальная и генетическая недостаточность ряда ферментов вызывают одинаковые симптомы (см. гл. I) и с практической точки зрения ставят одинаковые проблемы. Необходимо было бы при совместном участии клинических фармакологов и гериатров провести систематическое исследование в пожилом возрасте функций тех ферментов, фармакогенетическая и неонатальная недостаточность которых встречается чаще всего. Если процесс биологического старения связан с деградацией ферментов (Verzág, 1965, 1968), то результаты, полученные при этих экспериментах, послужили бы новым доказательством сходства совокупности ферментов, метаболизирующих лекарства, у новорожденных и в пожилом возрасте (рис. 32).

Психоневрология

Современная терапия невро-психических расстройств особенно часто сталкивается с проблемами фармакогенетики. Положение усугубляется и трудностями при собирании анамнеза и оценке преувеличенных или неточно переданных симптомов. Кроме того, при терапии невро-психических больных в большинстве случаев в течение длительного периода времени приходится применять сильные, трудно заменимые препараты. Психоневрологу часто приходится применять комбинации лекарств и сталкиваться с особенно распространенными в этой клинической области устойчивостью и привыканием к лекарствам.

Мы уже указывали на большие отклонения индивидуальной чувствительности к дифенину (см. гл. II), широко применяемому при лечении эпилепсии (Loeser, 1961; Kutt и сотр., 1964). Это противосудорожное средство, как и многие другие лекарства, гидроксيليруется совокупностью оксигеназ со смешанной функцией эндоплазматического ретикулаума печени с образованием водорастворимого 5-фенил-5'пара-гидроксифенилгидантоина, который, связываясь с глюкуроновой кислотой, выделяется из организма. Мутация гена, осуществляющего контроль синтеза микросомальной гидроксилазы — фермента, ответственного за парагидроксилирование, — вызывает скрытую фармакогенетическую энзимопатию, которая вследствие латентности дефектного кода проявляется лишь при применении дифенина. При этом обычные, зависящие от дозы побочные явления (нистагм, атаксия, сонливость) проявляются уже при малых дозах лекарства (300 мг в день) вследствие недостаточности метаболизма, выражающегося в прочном повышении уровня лекарства в крови и замедленном его выделении (Kutt и сотр., 1964). Недостаточность гидроксилазы специфична по отношению к дифенину, гидрокселирование других субстратов (напр., фенobarбитала, фенилаланина) происходит нормально. Kutt и сотр. (1964) наблюдали обратное явление: наследственную устойчивость к дифенину в результате ускоренного гидрокселирования.

Недостаточность парагидроксилирования дифенина, описанная Kutt и сотр., явилась первым примером генетического дефекта оксигеназ со смешанной функцией у людей (Vesell, 1969).

При совместном применении дифенина и изониазида в случае медленной инактивации ГИНК, изониазид ингибирует метаболизм дифенина, вызывая тем самым его накопление и повышенную токсичность (Kutt и сотр., 1966, 1968; Brennan и сотр., 1968).

Метаболизм дифенина угнетается при совместном применении с phenyramidol (Solomon и Schrogie, 1967) и стимулируется при применении с фенobarбиталом (Cucinell и сотр., 1965; Buchanan и сотр., 1969).

Из всего сказанного следует, что при определении дозы дифенина следует проявлять особую осторожность, тем более что возможности лабораторного определения его критического уровня в крови (40 мкг на мл) ограничены (Remter и сотр., 1969; Vesell, 1969). В соответствии с общей практикой при лечении эпилепсии рекомендуется медленно увеличивать дозу дифенина, наблюдая за возможным возникновением побочных явлений и избегая одновременного применения изониазида, phenyramidol и фенobarбитала.

Метаболизм трех антидепрессантов — phenelzine, desmethylimipramine и nortriptyline — также контролируется генетически (Evans и сотр., 1965; Proc. Roy. Soc. Med., 1970). Как известно, phenelzine метаболизируется той же полиморфной ацетилтрансферазой, что и ГИНК, вследствие чего его нормальные дозы могут вызвать тяжелые побочные явления у медленных инактиваторов (сонливость, головокружение, полиневрит, расстройства желудочно-кишечного тракта и т. д.); витамин В₆ в известной степени уменьшает эти эффекты (Evans и сотр., 1965). Генетический контроль метаболизма nortriptyline недавно был доказан исследованиями на близнецах (Alexanderson и сотр., 1969).

Индукция ферментов барбитуратами, хотя и является благоприятной в случае недостаточности глюкуроновой трансферазы у взрослых (Whelton и сотр., 1968), может вызвать тяжелые побочные явления и острую порфирию (Dean, 1953; Waldenström, 1957; Porter 1964; Evans, 1969), а также ускорение метаболизма применяемого одновременно с ними дифенина (Sotaniemi и сотр., 1970).

Генетическим предрасположением объясняется и реакция на фенотиазин: подверженность внепирамидным симптомам (Ayd, 1961; Barbeau, 1961; Myrianthopoulos и сотр., 1962; Evans, 1963); фармакогенетические аспекты этого вопроса требуют дальнейших исследований.

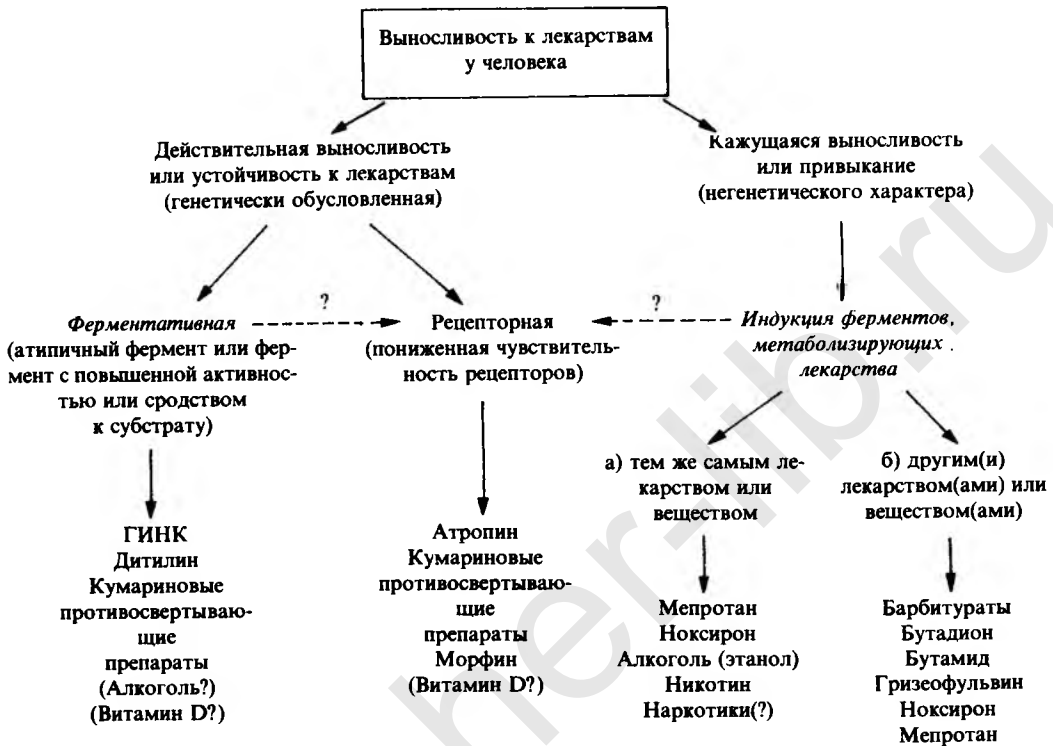
В соответствии с существовавшей ранее в некоторых странах практикой, электрошоковая терапия во избежание переломов конечностей проводилась в состоянии миорелаксации, вызываемом дачей дитилина (suxamethonium), часто без предварительного определения дибуканнового числа и без участия анестезиолога (Kalow, 1962). Имея в виду сказанное в гл. II о псевдохолинэстеразе, употребление дитилина в этих случаях следует исключить.

Наконец, вкратце следует остановиться на метаболизме алкоголя, его связи с алкоголизмом и устойчивостью к лекарствам.

Метаболизм алкоголя у людей осуществляется алкогольдегидрогеназой (АДГ) печени, которая не обладает абсолютной специфичностью по отношению к алкоголю в качестве субстрата и может быть как типичным, так и атипичным ферментом. В экспериментах *in vitro* сродство атипичного фермента к алкоголю оказывается сильнее, но это не подтверждается в наблюдениях

ТАБЛИЦА 27

Разные формы выносливости к лекарствам у человека



(см. табл. 9)

in vivo, судя по т. н. скорости распада этанола. Ряд аспектов этого чрезвычайно важного вопроса еще не выяснен (Kalow, 1962; Wartburg и сопр., 1965; Pikkarien и Riihä, 1967; Clarke и сопр. 1968; Vesell, 1968; Wartburg и Schurch, 1968; Evans, 1969; Reynier, 1969; Tephly и сопр., 1969). Недавно был доказан генетический контроль метаболизма алкоголя (Vesell и сопр., 1971a). Алкоголь, как и никотин (Beckett и Triggs, 1967), в отличие от морфина (Kato, 1967), является индуктором ферментов: с одной стороны, он стимулирует совокупность микросомальных ферментов печени, с чем, вероятно, связана повышенная выносливость алкоголиков к лекарствам (Rubin и сопр., 1968; Kater и сопр., 1969), а с другой — при регулярном приеме небольших количеств алкоголь стимулирует свой собственный метаболизм вследствие ускоренного синтеза АДГ (Mirsky и

сотр., 1941; Mistilis и Birchal, 1969). Хотя синтез АДГ контролируется генетически, строгой корреляции между скоростью распада этанола и скоростью метаболизма алкоголя не существует (Gregory, 1960). С точки зрения фармакогенетики повышенная выносливость к алкоголю определяется не генетически, а скорее индукцией ферментов. В этом смысле привычка к алкоголю похожа на привычку к никотину (Beckett и Triggs, 1967) и ко всем лекарствам (см. табл. 9), вызывающим автоиндукцию, т. е. ускорение собственного метаболизма (табл. 27). Следовательно, выносливость в этих случаях, которую Kato (1967) назвал кажущейся, негенетического характера, так как она проявляется у лиц с нормальным генотипом и нормальным кодом для синтеза ферментов.

С другой стороны, для редко встречающейся действительной выносливости к лекарствам характерны наследственное снижение чувствительности рецепторов или генетически обусловленный синтез атипичных ферментов, метаболизирующих лекарства, обладающих патологически повышенной активностью (или сродством к субстрату).

Несмотря на известную схематичность и возможные неточности, исправление которых связано с дальнейшими исследованиями в области фармакогенетики, целью табл. 27 является возбудить дальнейшие размышления и новые идеи в связи с обсуждаемыми вопросами.

Акушерство и гинекология

Ответственность акушера с точки зрения фармакогенетики является двойкой: с одной стороны, за здоровье матери, а с другой — за состояние плода.

С момента установления беременности в анамнезе беременной, как и в семейном анамнезе, следует выявить признаки, указывающие на существование лекарственной идиосинкразии. При наличии таких данных соответствующие лекарства должны быть абсолютно исключены не только в целях предотвращения опасной для беременной женщины реакции на лекарства, но и в целях защиты плода, имея в виду характерную физиологическую незрелость совокупности ферментов плода, усугубляемую в данном случае специфическими генетическими факторами. В случае фармакогенетической энзимопатии у матери вследствие недостаточности лекарственного метаболизма повышенное количество не полностью метаболизированного лекарства может проникнуть в плод (Schimke, 1969). Таким образом, на протяжении всей беременности опасными являются лекарства, требующие сопряжения с глюкуроновой кислотой (см. табл. 14): изониазид, апрессин и phenelzine (при недостаточности ацетилирования), перекись водорода (образование шоколадно-коричневого цвета пены при смешивании раствора перекиси водорода с кровью указывает на возможную акаталазию), лекарства, опасные при недостаточности Г6ФД (см. табл. 18), а также лекарства, способствующие образованию метгемоглобина (см. табл. 19). Вышеуказанные лекарственные препараты, часто необходимые, но опасные с фармакогенетической точки зрения антисептики (см. табл. 25), а также лекарства, описанные в предыдущих двух разделах, следует избегать при наличии

в анамнезе беременной данных или сомнений относительно недостаточности совокупности ферментов, метаболизирующих лекарства.

Кроме опасности фармакогенетического характера, некоторые лекарства вызывают возникновение уродств. Механизм возникновения уродств в настоящее время еще не выяснен, но предполагается, что при этом определяющим является генотип плода (Kalter, 1968; Langman, 1970). С этой точки зрения в течение первых трех месяцев беременности опасным является применение внутрь гестагенов, андрогенов, кортикостероидов, противодиабетических средств, тиреостатиков, лекарств с содержанием йода, солей хинина и тетрациклина (Szórády, 1970).

Некоторые, в большинстве случаев еще неразрешенные вопросы *фармакологии плода* (недостаточность или незрелость совокупности ферментов плода, значение индукции ферментов лекарствами во время беременности и пр.) подробно обсуждались в гл. I. На основании этих данных, в большинстве своем экспериментальных и гипотетических, ошибочно было бы делать далеко идущие выводы и заключения для практики. Исключением в этом смысле является применение фенобарбитала в конце беременности в целях индукции глюкуроновой трансферазы плода (см. гл. II). В связи с лекарствами, применяемыми при родах, следует иметь в виду, что их действие, а следовательно, и все побочные эффекты могут проявиться и у новорожденного (например, введение матери во время родов лекарств, способствующих образованию метгемоглобина, может вызвать метгемоглобинемию у новорожденного; Dudley и сотр., 1970). При этом клиницист должен оценить, является ли реакция случайной, временной или постоянной, генетически определенной.

Во время послеродового периода следует иметь в виду проникновение лекарств, принимаемых матерью, в молоко (Knowles, 1965). По всей вероятности, эти лекарства играют роль индукторов ферментов и могут оказать на вскармливаемого грудью ребенка как благоприятное, так и неблагоприятное действие. В случае недоношенных новорожденных, детей в возрасте до трех месяцев или детей, страдающих скрытыми фармакогенетическими энзимопатиями, поступление лекарства с молоком матери может представлять такую же опасность, как и введение лекарства самому ребенку. По этим причинам акушеру следует иметь в виду возможный риск и свести к минимуму количество лекарств, принимаемых кормящей матерью, хотя бы в течение первых трех месяцев.

В гл. I были приведены примеры, указывающие на связь реакции на лекарства и вообще метаболизма лекарств с полом. Метаболизм определенных лекарств у самок и самцов различен. Следует отметить, однако, что это результаты наблюдений над животными, у здоровых людей метаболизм лекарств у мужчин и женщин не различается. Среди описанных фармакогенетических энзимопатий единственно наследование недостаточности ГбФД является связанным с X-хромосомой, т. е. с полом (см. гл. II).

Хирургия и анестезиология

Наиболее важными областями хирургической практики, связанными с фармакогенетикой, являются премедикация и анестезиология. Следует упомянуть и применение дезинфектантов, метаболизм которых контролируется генетически (см. табл. 25), и антисептической перекиси водорода. До применения вышеуказанных лекарств хирургу следует убедиться, не представляют ли они опасности для больного, нет ли у него скрытых фармакогенетических энзимопатий.

В настоящее время введение лекарств перед операцией является скорее обязанностью анестезиолога, чем хирурга. С точки зрения фармакогенетики важно учитывать, что метаболизм ряда незаменимых в предоперационной подготовке больного лекарств контролируется генетически. У больных, страдающих скрытыми энзимопатиями, это может привести к опасным побочным явлениям (Kalow, 1966; Salehi, 1966; Bush, 1968; Simpson, 1968; Valenti и сотр., 1969). Такими лекарствами являются в первую очередь барбитураты (тиопентал-натрий, гексобарбитал и пр.), которые могут вызвать порфирию или парадоксальную реакцию; лекарства, в состав которых входят барбитураты, могут изменить действие остальных ингредиентов. Тиобарбитураты (Intrapancon, тиопентал-натрий, thiopentone, Inactin и т. д.) следует употреблять в детской хирургии с большой осторожностью.

При применении в хирургии успокаивающих (phenothiazine и др.) и обезболивающих (лидол и др.) средств, препаратов против повышенного кровяного давления, противосвертывающих лекарств и атропина больной должен находиться под непрерывным наблюдением, особенно после введения первой дозы. Следует учитывать также возможные устойчивость и привыкание к лекарствам (см. табл. 27). Дитилин часто употребляется в хирургии (при интубации, в хирургии грудной полости и т. д.) для кратковременного расслабления поперечнополосатых мышц (Kalow, 1962; Bush, 1968; Valenti и сотр., 1969; Whittaker, 1970). Затянувшееся расслабление или апноэ, вызванные нормальными дозами лекарства, если они не прекращаются спонтанно или через 2—5 минут после введения пантотеновой кислоты (Vahrson, 1968), указывают на присутствие атипичной псевдохолинэстеразы в сыворотке крови. До введения в практику определения дибукаинового числа применение этого лекарства (главным образом в форме капельного вливания) в ряде случаев было причиной гибели больных. Другой крайней реакцией является устойчивость к дитилину, фармакогенетическая основа которой уже обсуждалась.

При анестезии дитилином причиной апноэ может быть не только атипичная псевдохолинэстераза, но и ряд временных факторов (неонатальная недостаточность ферментов, ожоги, расстройство кислотно-щелочного равновесия, шок, повреждения печени, новообразование и пр.), которые изменяют чувствительность рецепторов или снижают уровень псевдохолинэстеразы в крови (Kalow, 1962, 1963b; Sereni и Principi, 1968; Kronschwitz, 1969). Дитилин наряду с другими анестетиками, применяемыми во время или после операции, может вызвать

синдром т. н. злокачественной гипертермии, или — точнее — злокачественной мышечной гипертонической гипертермии (Denborough, 1962; Kalow, 1962; Britt и Kalow, 1968; Bush, 1968; Valenti и сопр., 1969; Kalow, 1970). При этом наблюдаются следующие симптомы: высокая температура (40—41 °С), мышечная ригидность (не во всех случаях) и сильный ацидоз. Синдром проявляется при применении ряда анестетиков, в первую очередь фторотана и реже закиси азота, метоксифурана, циклопропана, эфира, дитилина или их комбинаций. Этиология состояния не выяснена, известны лишь вызывающие его факторы. Предполагается, что этот вызываемый лекарствами синдром передается доминантно по наследству и, в сущности, является скрытой фармакогенетической энзимопатией. До сих пор описано 100 случаев синдрома. Единственными действенными терапевтическими мерами являются щелочные вливания и энергичное охлаждение.

Гипотеза о генетическом контроле метаболизма фторотана была недавно подтверждена исследованиями на близнецах (Cascogbi и сопр., 1971).

Кожные и аллергические заболевания

Некоторые из препаратов, применяемых при лечении кожных болезней, представляют опасность с генетической точки зрения (см. гл. II). Например, марганцовокислый калий, мази, в состав которых входит пирогаллол и анестезин и деготь, являются опасными при недостаточности редуктазы метгемоглобина; нафталин, раствор трех красителей: гидрохлорид (xanthacridine) + бриллиантовый зеленый (viridium mitens) + methylrosaniline chloride и противогрибковая парахлорбензойная кислота могут вызвать гемолиз при недостаточности Г6ФД; дезинфектанты также могут быть опасными при ряде скрытых энзимопатий (см. табл. 25).

Распознавание побочных явлений кожи и слизистой оболочки — специфические дерматологические аспекты фармакогенетики. Диагноз и классификация этиологии состояния при изменении цвета кожи (умеренно желтушный, желтушный, синюшный и пр.), а также вызываемых лекарствами кожных сыпей, т. е. дерматологических побочных явлений проводится главным образом дерматологом или педиатром. Прежде всего следует установить, не является ли передозировка лекарства (токсическая доза) причиной наблюдаемых симптомов (токсические побочные явления). Если симптомы вызваны терапевтическими дозами, они указывают либо на реакцию Герксгеймера (редко), либо на аллергическую реакцию или являются следствием энзимопатии. Последнюю реакцию называли, а в некоторых случаях и в настоящее время называют «идиосинкразией». Проявление неожиданных, необычных дерматологических побочных явлений при применении вышеуказанных опасных препаратов в терапевтических дозах с большой вероятностью указывает на наличие фармакогенетической энзимопатии. В этих случаях терапию следует отменить или заменить вызвавшее реакцию лекарство другим препаратом, за больным установить наблюдение и сообщить о случившемся (см. гл. V).

В связи с важностью диагностики указанных случаев необходимо остановиться на корреляции аллергических реакций и фармакогенетики. Существует несколько спорных теорий о генетической обусловленности аллергий (Brown, 1964; Massie, 1968). В настоящее время самой вероятной считается теория о двойной роли генетической обусловленности, т. е. наследственности в механизме аллергий (Massie, 1968). В теории принимается, что генетически контролируется как обуславливающая аллергии проницаемость мембран, так и проявляющаяся при метаболизме некоторых естественных аллергенов недостаточность или атипичность ферментов.

Принимая во внимание, что аллергические и анафилактические реакции на лекарства наблюдаются только у некоторых видов и линий животных (напр., у крыс Wistar) (Jacobs и сотр., 1941; West и Harris, 1964; Kalow, 1968; Levine, 1968), генетическую обусловленность аллергических реакций и у человека можно рассматривать как особое проявление генетически определенного состояния (Goedde и сотр., 1965; Levine, 1968). Вероятно, дальнейшие исследования метаболизма мембранных белков, гистамина и гистаминазы, некоторых других медиаторов, а также генетического контроля их метаболизма и индукции ферментов лекарствами приведет к решению этого вопроса (Conney и сотр., 1960; Fed. Proc., 1965; Buffoni, 1966; Rosengren, 1966; Törnqvist, 1968; Cohn, 1969; Schloot и сотр., 1969; Thomas, 1969; White и сотр., 1969).

Другие области клинической практики

В дополнение к сказанному в предыдущих разделах о лекарствах, используемых в терапии внутренних болезней, в психоневрологии, хирургии и анестезиологии, в *офтальмологии* следует обратить внимание на чувствительность к атропину в связи с употреблением атропиновых капель для глаз (см. гл. II).

Фармакогенетические аспекты химиотерапии в *оториноларингологии* также обсуждались в предыдущих разделах.

В *стоматологии* при применении перекиси водорода может проявиться фармакогенетический дефект — акаталазия (см. гл. II).

В *клинической токсикологии* и *судебной медицине* фармакогенетика внесла ряд изменений в основные представления и создала новые возможности для практики.

В будущем следует разграничивать состояния отравления: с одной стороны, зависящие от дозы побочные явления, вызванные передозировкой, отравления лекарствами, отравления в промышленности и пр., а с другой стороны — фармакогенетические энзимопатии, которые не рассматриваются в классической токсикологии прежде всего из-за их генетической определенности, а также по этиологическим и патомеханическим причинам. В настоящее время токсикологами уделяется все больше внимания вопросу об индукции и угнетении метаболизма лекарств другими лекарствами, химическими препаратами и т. д., процессам индукции ферментов, которые могут изменить токсическое действие

при острых отравлениях (Fouts, 1964; *Proc. Roy. Soc. Med.*, 1965; Szamosi, 1966; Uehleke, 1968).

В судебной медицине энзимологические и фармакогенетические данные о метаболизме лекарств используются не только в судебной токсикологии (Smith, 1967), но в последнее время и в практических областях. Примером может служить использование данных о полиморфизме ферментов, метаболизирующих лекарства, при установлении отцовства (Goedde и сотр., 1965) или установление разновидности ферментов, метаболизирующих лекарства, в высохшей капле крови в целях опознавания в криминалистике (Lehmann и Davies, 1962).

akusher-lib.ru

Экспериментальная фармакогенетика

Экспериментальная фармакогенетика является сравнительной наукой, изучающей корреляцию между наследственными признаками и реакцией на лекарства у разных видов с целью установления фармакологических и генетических закономерностей. Для практики особенно важно такое сравнение между животными и человеком, так как в ряде случаев фармакологические и генетические выводы из наблюдений на животных могут быть перенесены и на человека. Целью фармакогенетических экспериментов может быть: 1) испытание нового лекарства; 2) определенное фармакогенетическое исследование лекарства (нового или уже находящегося в употреблении); 3) другие исследования (совокупности ферментов и т. д.).

Несмотря на теоретически существующую разницу между этими экспериментами, сущность проблем, с которыми в ходе их сталкиваются, одинакова. Поэтому вместо обсуждения каждого типа в отдельности далее мы остановимся на некоторых общих вопросах экспериментальной фармакогенетики.

Экспериментальная фармакогенетика изучает качественные и количественные различия реакций на лекарства у разных видов животных, а также у человека в сравнении с остальными видами (Meier, 1963; Green и Meier, 1965; Harpe, 1965; Lendle, 1966; Mark, 1966; Albert, 1967; Kalow, 1967; Welch, 1967; Williams, 1967; Burns, 1968; Kalow, 1968; *Proceedings of the Meeting held in Venice* — Материалы совещания, состоявшегося в Венеции, 1969; Reynolds, 1969; Smith, 1969; Szórády, 1970; West, 1970).

Фенотипическая вариантность реакции подопытных животных на лекарства определяется общим воздействием среды и генетических факторов. Наиболее важные из них обобщены в табл. 28.

Резкое разграничение влияния среды и генетических факторов проводится лишь для наглядности. Существует ряд факторов среды, как, например, первые пять в табл. 28, а также поверхность тела, соотношение белков сыворотки, проницаемость мембран, соотношение объема жидкости и очищение (клиренс), которые контролируются и генетически. Эти фармакодинамические факторы обсуждались в гл. I, в связи с анализом наблюдений Gillette и Hargreaves. Вышеуказанные характеристики, как и экспериментальные условия №№ 6, 7 и 8 из табл. 28, должны быть стандартизованы при проведении сравнительных исследований в целях достижения воспроизводимости результатов. Такую стандартизацию сравнительно легко осуществить, за исключением пре- и перинатального периодов, когда кроме клинико-фармакологических особенностей и технических трудностей, описанных в гл. I и II, существует ряд проблем, связанных с отысканием животного-модели, физиологическое состоя-

ТАБЛИЦА 28

Наиболее важные факторы, влияющие на реакцию на лекарства у подопытных животных

Фактор	Стандартизация и воспроизводимость в опытах на животных
I. <i>Факторы среды</i> 1. Возраст 2. Вес тела 3. Пол 4. Температура тела 5. Суточные и сезонные биоритмы 6. Другие условия среды (сезон, время, температура, рацион, индукторы, ингибиторы, стресс и т. д.) 7. Патологические состояния (ацидоз, гипоксия, заражение и т. д.) 8. План дачи лекарств	<i>Хорошая</i> (кроме пре- и перинатального периодов)
II. <i>Генетические</i> 1. Вид 2. Линия	<i>Плохая</i>

ние которого сходно с состоянием новорожденного или младенца. В настоящее время считается, что лучшей животной моделью человеческого зародыша являются овца и обезьяна Rhesus (Grausz, 1969), а младенца — поросенок (Glauser, 1966).

Возраст подопытных животных, используемых в качестве фармакологических моделей перинатального периода человека (как и в качестве моделей старческого возраста), следует выбирать, имея в виду среднюю продолжительность жизни животного в сравнении с человеком. Таким образом, возраст подопытного животного можно сопоставить с определенным периодом жизни человека. До сих пор, однако, насколько нам известно, подбор подопытных животных на основании относительных вычислений возраста в фармакологических и фармакогенетических экспериментах не проводился.

Выбор генетических факторов, влияющих на реакцию подопытных животных на лекарства, как и экспериментальных условий, обеспечивающих воспроизводимость результатов, является нелегкой задачей (см. табл. 28). В качестве подопытных животных следует выбирать виды, способность или неспособность которых к обмену исследуемого лекарства известна наверняка, или вид, обладающий некоторой разновидностью фермента, которая влияет на метаболизм данного лекарства. В соответствии со специфическими характеристиками и скоростью метаболизма лекарств все виды лабораторных животных являются в большей или меньшей степени адекватными фармакологическими моделями. Например испытание таких психоактивных веществ, как антагонисты барбитуровой кислоты лучше проводить на мышах, в то время как наиболее подходящим видом для испытаний пенициллина являются кошки. Нужно, однако, отметить, что строгого соответствия между лекарствами и видами живот-

ных, на которых их лучше испытывать, не существует по следующим причинам: 1) большинство животных является неспецифической моделью определенного типа метаболизма, обуславливающего обмен нескольких, а не одного-единственного лекарства; 2) в ряде случаев наблюдаются различия в реакции на лекарства даже среди разных линий одного вида. Все это следует учитывать при планировании экспериментов на животных.

Для практики особенно важным является установление различий между человеком и разными видами животных. При помощи сравнительных фармакологических исследований (Smith, 1967; Williams, 1967; Hargreaves, 1968; Mellett, 1969) для большинства ферментативных реакций, протекающих в организме человека при метаболизме лекарств, были найдены: 1) виды животных, у которых наблюдаются эти реакции; 2) виды, у которых скорость реакций (судя по биологическому периоду полураспада) близка к установленной для человека; 3) виды животных, промежуточные и конечные продукты метаболизма которых совпадают с найденными у человека; 4) наличие общности других характеристик ферментативных реакций в организме человека и определенных видов животных.

Возникает вопрос, существует ли вид животного, удовлетворяющий требованиям универсальной фармакогенетической модели человека. Ответ на этот вопрос отрицателен, так как, кроме близости основных физиологических характеристик животного и человека, необходимым условием является и сходство метаболизма исследуемого лекарства, что не всегда определяется общностью физиологических параметров. Следовательно, выбор оптимальной модели (вида и линии) зависит от цели конкретного эксперимента и должен удовлетворять обоим требованиям. По физиологическим характеристикам обезьяна, человекоподобная обезьяна, крупные млекопитающие и свинья являются адекватными моделями (Jørgensen, 1967; Smith, 1967; Friedrich, 1968), но высокая цена и трудности при содержании и обращении являются недостатком. Существуют и другие проблемы. Например, обезьяна, несмотря на филогенетическую близость, сходство физиологических характеристик (альбумин и т. д.) и некоторых процессов обмена веществ (сопряжение с глюкуроновой кислотой, ацетилирование), является неподходящим объектом для испытания лекарств, вызывающих образование метгемоглобина. Сходство ряда физиологических характеристик, рациона и иммунных свойств свиньи и человека предполагает использование этого вида в качестве модели, но наши знания о метаболизме лекарств (совокупности ферментов) в организме свиньи недостаточны (Friedrich, 1968).

В связи с этим следует отметить важность проведенных недавно исследований специфических характеристик эндоплазматического ретикулаума ряда видов животных (Gram и сотр., 1971).

Стоимость подопытных животных и их содержания является важным фактором при выборе вида животного для фармакогенетических исследований. Обычно животные, удовлетворяющие условию адекватности физиологических характеристик и сходства обмена веществ, не слишком дороги и их содержание не представляет трудности. Это т. н. мелкие лабораторные животные: мышь,

крыса, хомяк, кролик, морская свинка, а также собака, кошка и курица. В работах ряда авторов описаны фармакогенетические особенности мыши, крысы, хомяка, кролика и морской свинки (Meier, 1963), биологические и фармакогенетические особенности мыши (Green, 1966), крысы (Robinson, 1965) и кошки (Wilkinson, 1968). Из этих работ, как и из обзора Нарке (1965), следует, что мыши являются удобным объектом для исследований психоактивных препаратов, а также анальгетиков и противовоспалительных средств. Некоторые линии мышей, обладающие в результате спонтанной мутации повышенной чувствительностью к гексабарбиталу, используются в генетических исследованиях индукции, а мутанты с наследственной миопатией — в испытаниях мышечных релаксантов (Kalow, 1962). В настоящее время известно несколько сотен мутантных линий мышей с точно определенными особенностями фенотипа и генотипа. Это дает возможность выбрать объект, наиболее подходящий для конкретного фармакогенетического исследования (Green и Meier, 1965; Cholpo, 1970). Число линий крыс с известными, генетически определенными особенностями метаболизма лекарств также значительно; они используются при исследовании метаболизма тиомочевины, антипирина (Phenazon), алкоголя, резерпина и кортизона (Meier, 1963). Крысы являются подходящим объектом и при испытаниях диуретических средств (Ther, 1967). О т. н. крысах Гунна см. гл. II и ниже. Хомяков используют не при испытаниях лекарств, а лишь в качестве моделей болезней человека (например, диабета). Кролики, особенности атропинэстеразы которых будут обсуждаться далее в этой главе, особенно широко используются при испытаниях жаропонижающих средств вследствие их чувствительности к веществам, вызывающим повышение температуры. Морские свинки используются в фармакогенетических экспериментах благодаря их высокой чувствительности к пенициллину (Нарке, 1965). Обычно собаки являются подходящим объектом для исследования метаболизма лекарственных препаратов, главным образом процессов окисления (реакции стадии I), в то время как кошек, обладающих особой склонностью к вызванной лекарствами метгемоглобинемии, используют при испытаниях веществ, вызывающих образование метгемоглобина (Нарке, 1965).

Другой областью фармакогенетических исследований является изучение видов животных, которые могут служить моделью латентных (скрытых) фармакогенетических энзимопатий человека. Классическим примером животного-модели в фармакогенетике являются крысы Гунна, которые вследствие недостаточности глюкуроновой трансферазы могут служить моделью синдрома Криглера—Наджара у человека. Для этих крыс породы Wistar (Gunn, 1938) характерна рецессивно наследуемая недостаточность глюкуроновой трансферазы: у этих животных отсутствует способность к сопряжению ряда лекарств, а также некоторых физиологических веществ (билирубин и т. д.) с глюкуроновой кислотой. У животных-гомозигот проявляется желтуха и хорошо известные тяжелые общие мозговые явления.

Некоторые лекарства (сульфазин, sulphamethoxydin, sulphisoxazole, салициловая кислота) отягощают эти симптомы, аналогично их воздействию на новорожденных детей (Johnson и сопр., 1957). Активность фермента у живот-

ных-гетерозигот понижена, но уровень билирубина — нормальный (Johnson и сотр., 1959; Schutta и Johnson, 1969).

Существуют животные-модели полиморфизма ацетилтрансферазы. Как и у человека, полиморфная ацетилтрансфераза печени обнаружена у кроликов (Weber и Cohen, 1967; Weber и сотр., 1968), крыс (Weber и сотр., 1968) и некоторых обезьян Rhesus: *Macaca mulatta*, *Macaca cynomolgus*, *Cercocebus fulliginosus* и *Cercopithecus aethiops sabaesus* (Goedde и Schoepf, 1964; Peters и сотр., 1965; Goedde и сотр., 1967; Goedde и Schloot, 1968; Schloot и Goedde, 1968; Weber и сотр., 1968). После нагрузки ГИНК у обезьян Rhesus наблюдались различия как активности ацетилтрансферазы *in vitro* в гомогенате печени, так и содержания ГИНК в крови, аналогично существованию быстрых и медленных инактиваторов ГИНК среди людей. Групповые исследования помогли устранить мультимодальность, наблюдавшуюся в начальных экспериментах, и выделить среди животных фенотипы быстрых и медленных инактиваторов (Schloot и Goedde, 1968).

Существуют также животные-модели скрытых фармакогенетических дефектов ферментов эритроцитов человека. Так, генетически обусловленная гипопили акаталазия наблюдаются у некоторых мутантных линий морских свинок (Putilin, 1929; Radev, 1960), собак (Allison и сотр., 1957; Feinstein и сотр., 1968b), уток (Feinstein и сотр., 1968c) и мышей (Feinstein и сотр., 1966a, b; Aebi и сотр., 1968; Feinstein и сотр., 1967, 1968a, c). Лучше всего изучены линии мышей, установлено, что контроль активности каталазы осуществляется парой генов, и дефект фермента, вероятно, является следствием мутации структурного гена. У собак с недостаточностью каталазы функции этого фермента в печени оказываются ненарушенными, и животные, в отличие от людей, страдающих акаталазией с изъязвлениями и гангреной слизистой оболочки полости рта, не подвержены инфекциям. Пониженная активность сцепленного с X-хромосомой фермента глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы, аналогичная недостаточности этого фермента у человека, обнаружена у лошади, зайца (Ohno и сотр., 1965) и — чаще всего — в эритроцитах овцы (Sing и Vincke, 1965; Smith, 1968). Hollán и сотр., (1968) наблюдали различия активности Г6ФД в эритроцитах зародыша в сравнении со взрослым организмом и у некоторых видов животных (кролик, крыса, морская свинка, цыпленок). Кошка может быть использована в качестве модели недостаточности редуктазы метгемоглобина (Smith, 1966).

Среди животных существуют также аналоги недостаточности псевдохоллинэстеразы, влияющей на метаболизм дитилина (suxamethonium). В сыворотке крови крысы, свиньи, быка и кролика псевдохоллинэстераза практически не содержится (Goedde и Fuss, 1964). В соответствии с некоторыми наблюдениями, синтез псевдохоллинэстеразы у этих животных можно вызвать индукцией (Kalow, 1965). В сыворотке крови лошади обнаружена псевдохоллинэстераза, она служит источником фермента, используемого в терапевтических целях (Pham-Huu-Chanh, 1966; Folhoux и сотр., 1967; Goedde и сотр., 1967, 1968).

Опытные данные об атропинэстеразе и т. н. атропинэстераза-положительных и атропинэстераза-отрицательных животных разбирались в гл. II.

Для сравнительной фармакологии, и особенно патофармакологии (Venulet, 1965; Quevauviller, 1967) исключительно важным является изучение болезней и их ведущих симптомов, которые встречаются как у людей, так и у животных. Число обнаруженных моделей болезней (т. е. болезней животных, аналогичных болезням человека), как наследственных, так и ненаследственных, непрестанно увеличивается (Nachtsheim, 1959; Jörgensen, 1967; Doyle и сотр., 1968; Cornelius, 1969). В табл. 29 приведены данные о ряде таких болезней по Jörgens.

В настоящее время эти модели болезней не имеют непосредственного значения для фармакогенетики, но при растущем значении патофармакологии в экспериментальной медицине в будущем возможно распространение фармакогенетических исследований и на указанные болезни животных.

При обсуждении клинических аспектов фармакогенетики мы указывали на существование ряда явлений, которые, в отличие от хорошо известных энзимопатий, еще не выяснены (см. гл. II). Целесообразно коротко обобщить экспериментальные аспекты этих проблем. Одной из них является порфирия, которую можно вызвать у ряда животных (кролик, собака, свинья, бык и т. д.) введением порфириногенных лекарств (Kalow, 1962; Granick, 1965; Matteis, 1967). Несмотря на это, лишь немногие из вызванных лекарствами порфирий можно рассматривать, и то с известными оговорками, в качестве генетической модели печеночной порфирии (Kappas и Song, 1968), поскольку многие из них являются лишь токсическими порфиринауриями или (как, например, у кошки и свиньи; Meier, 1963) врожденными аномалиями, проявляющимися и без воздействия лекарств. Также трудно выделить из множества описанных нарушений свертывания крови (коагулопатий) случаи истинно фармакогенетического характера. Генетический контроль свертывания крови неоспорим (Meier, 1963, стр. 137—164), но фармакогенетическая сторона этого вопроса почти не изучена. Известно лишь, что у кроликов и крыс осуществляется генетический контроль реакции на противосвертывающие препараты (Solomon и Schrogie, 1966; Greaves и Ayres, 1967) и что наследственная устойчивость к кумарину может возникнуть и у крыс (O'Reilly и сотр., 1968).

Исследования генетического контроля способности к ощущению горького вкуса ФТК, обсуждавшейся в связи с некоторыми болезнями щитовидной железы человека, проводят на шимпанзе и некоторых линиях мышей (Fisher и сотр., 1939; Klein и De Fries, 1970a, b). Некоторые линии мышей оказываются также подходящими для изучения выносливости к алкоголю (McLearn и Rodgers, 1959; Kakihana и сотр., 1966; Whitney, 1968). Привычку к морфину удобно изучать на крысах, так как существуют линии, проявляющие склонность к регулярному приему этого лекарства (Nichols и Hsiao, 1967). Необходимо учитывать, что, как и у человека, на кажущуюся выносливость животных к лекарствам (табл. 27) может оказывать влияние генотип линии (Vesell и Page, 1969), а также вызванная рационом индукция (Vesell, 1967). Особая осторожность необходима при оценке аллергологических исследований чувствительности к гистамину, поскольку у разных видов и линий различаются три типа метаболизма гистамина (окислительное дезаминирование, метилирование и ацетилирование; Fink и Rothlauf, 1954; Parfentjev, 1955; Ambrus и сотр., 1955;

ТАБЛИЦА 29

Наследственные болезни человека и животных

Орган, система	Болезнь или аномалия	Человек	Кролик	Морская свинка	Крыса	Мышь	Хомяк	Кошка	Собака	Свинья	Бык	Лошадь	
<i>Кожа</i>	Альбинизм	x	x	x	x	x	x	x	x			x	
	Отсутствие зубов	x											
	Слоновость	x								x			
	Световая оспа	x										x	
	Гипотрихоз	x	x		x	x	x	x	x	x	x		
	Атрихоз	x											
	Ихтиоз	x	x			x					x	x	
	Кератоз	x	x										
	Атаксия	x	x				x	x					
	<i>Нервная система</i>	Эпилепсия	x	x			x	x					
Гидроцефалия		x	x		x	x							
Дистрофия мышц		x				x							
Врожденное расщепление позвонков		x	x										
Сирингомиелия		x	x										
<i>Органы чувств</i>		Ан-, микрофтальмия	x	x	x	x	x			x	x		
		Катаракта	x	x		x	x			x		x	
		Колобома	x	x		x	x						
		Глухота	x		x		x			x			
		Гидрофтальм	x	x									
	Пигментный ретинит	x			x	x		x	x				
	<i>Органы движения</i>	Брахидактилия	x	x			x						
		Олигодактилия	x				x					x	
		Остеопетроз	x	x			x					x	
		Многопалость	x		x		x		x	x	x		
Синдром Кальве—Пертеса		x									x		
Заячья губа, расщепление нёба		x								x			
Хондродистрофия		x	x				x			x	x	x	
Врожденное расщепление кисти руки		x							x				
Сращение пальцев		x					x			x			
Аплазия большой берцовой кости		x					x						
<i>Кровь</i>	Гемолитическая желтуха	x		x									
	Гемофилия	x								x			
	Водянка плода	x	x				x						
	Аномалия Пелджера	x	x										
	Сфероцитоз	x						x					
<i>Мочевая система</i>	Заболевания почек	x			x		x						
<i>Пищеварительная система</i>	Отсутствие передних зубов (резцов)	x	x				x						
<i>Железы внутренней секреции</i>	Диабет	x					x						
	Наносомия	x	x	x	x		x			x	x	x	
	Ожирение	x					x						
	Порфирия	x								x	x		

Meier, 1963); с этим, вероятно, связана разная степень анафилаксии и аллергических реакций у отдельных видов (Jacob и сотр., 1941; West и Harris, 1964; Kalow, 1968; Levine, 1968).

Следовательно, выбор наиболее подходящих линий и видов имеет решающее значение при проведении фармакогенетических экспериментов на животных. Что касается генетического состава идеальной популяции подопытных животных, то трудно дать общий, однозначный ответ (Harke, 1965; Kalow, 1962; Peters, 1967; Cholnoky и сотр., 1969). В основном это должна быть хорошо изученная, воспроизводимая популяция животных со смешанным генотипом, небольшой генетической вариантностью, разведение и содержание которой не представляют труда. Удовлетворить этим требованиям нелегко. На практике выбирают одну из следующих пяти популяций животных:

1. Смешанные гибриды неизвестного происхождения (*Ramschzucht*). Большинство крупных подопытных животных принадлежит к этой группе, которая вследствие своей неоднородности дает невоспроизводимые результаты.

2. Свободно перекрещивающаяся популяция (*Kolonienzucht*), разводится изолированно, но без планомерных скрещиваний (местное разведение), что также не обеспечивает воспроизводимости экспериментов. Генотип этих животных постоянен, но значительна генетическая вариантность. Большинство мелких лабораторных животных при местном разведении (например, мыши, крысы, морские свинки) относится к этой группе.

3. Инбредные линии, т. е. гомогенное, практически тождественное в генетическом отношении (изозиготное) поколение, полученное путем направленного скрещивания между родителями и сибсами на протяжении более двадцати генераций. Генетическая вариантность в инбредных популяциях незначительна. Почти всецело гомозиготная популяция, полученная таким образом, как указывал еще в 1927 году Winton, является исключительно удобной для фармакологических тестов, так как, за немногими исключениями, у инбредных животных можно ожидать однородную реакцию на лекарства. Наряду с изучением инбредных линий крыс и морских свинок, больше всего данных получено об инбредных линиях мышей (Meier, 1963).

4. F_1 -гибридная популяция, полученная при скрещивании двух инбредных линий. Для таких животных характерны небольшая генетическая вариантность и однородная гетерозиготность. Таким образом, F_1 -гибридная популяция обладает смешанным, но вполне определенным генотипом и хорошо воспроизводится.

5. Определенные мутанты, т. е. линии, соответствующие известным энзимопатиям человека (крысы Гунна, обезьяны Rhesus, обладающие ацетилтрансферазой S или R, мутантные мыши, страдающие акаталазией, и пр.).

Окончательный выбор подопытных животных зависит от целей исследования. Как писал Harke (1965), «универсальной мыши не существует» (*Allzweckmaus gibt es nicht*).

За исключением первой группы т. н. крупных лабораторных животных, которая вследствие своей генетической неопределенности не может быть использована для исследований в этой области, остальные четыре группы жи-

вотных являются подходящими объектами, для фармакогенетических тестов. Инбредные, F_1 -гибридные и мутантные по определенному признаку популяции используются чаще всего. У каждой из них имеются свои недостатки и преимущества. Например, хотя реакция изозиготных инбредов на лекарства является однородной, изозиготность влечет за собой ослабление и пониженную устойчивость по отношению к внешним воздействиям (McLaren и Michie, 1956; Becker, 1962); кроме того, такая однородная популяция животных мало похожа на неоднородные популяции людей. В этом отношении для фармакогенетических тестов более подходящими являются т. н. линии с известной (контролируемой) неоднородностью (Tögö, 1969), т. е. смешанные популяции животных, состоящие из особей с разными, но известными генотипами. Например, F_1 -гибриды являются более жизнеспособными и устойчивыми по отношению к внешним воздействиям. В то же время в связи с различиями реакций на лекарства у разных линий следует проводить сравнения результатов, полученных на нескольких линиях. Фармакодинамические тесты на F_1 -гибридах проводятся в ряде лабораторий в разных странах, но накопленный опыт все еще недостаточен. Самыми подходящими для фармакогенетических исследований являются мутантные линии по определенным признакам, но в настоящее время они являются редкостью и разводятся лишь в нескольких лабораториях. Однако с развитием сравнительной фармакогенетики можно ожидать увеличения числа этих линий и их доступности.

Подводя итоги сказанному об экспериментальных аспектах фармакогенетики, и в частности об испытаниях лекарств, следует подчеркнуть, что смешанные гибриды неизвестного происхождения являются подходящими объектами для информативных фармакологических (но не генетических) тестов; свободно перекрещивающаяся популяция — для информативных и специальных фармакологических и информативных фармакогенетических тестов; инбредные и F_1 -гибриды — для фармакогенетических исследований (мультимодальное наследование и пр.), а также патофармакологических и патофармакогенетических исследований, и, наконец, мутантные линии по определенному признаку используются в исследованиях известных фармакогенетических энзимопатий. Следует отметить, что нелегко определить, в каком случае лучше использовать инбредные и в каком — F_1 -гибридные группы (Chai, 1960). В будущем, вероятно, широкое использование составных популяций с известным, запланированным соотношением генетически определенных животных (мозаичная популяция) получит широкое применение (Green, 1964; Cholnoky и сопр., 1969).

Наконец, следует остановиться на связи экспериментальной фармакогенетики и клинической фармакологии (Szórády, 1969). Фармакогенетические тесты должны стать частью многосторонних испытаний всех новых лекарств, проводящихся до их введения в клиническую практику (Bayer и Fritz, 1959; Hunfalvi, 1959; Kalow, 1962; Juvancz, 1963; Trummert, 1963; Halbach, 1964; Misarová и Elis, 1964; Zaimis и Elis, 1964; Czeizel, 1967; Forgács, 1967; Boyd, 1968; Bückert, 1968; WHO Scientific Group, 1968; Tripod, 1968; Uvarov, 1968; Taylor, 1969; Clin. Pharmacol. Ther., 1969; Frohberg, 1970; West, 1970), и должны быть направлены не только на исследование тератогенности, но и на определение дозировки

лекарств на подопытных животных (Kalow, 1965), на изучение вопроса о применимости наблюдений на подопытных животных к человеку (Brodie, 1964; Uehleke, 1965; Koppányi и Avery, 1966; Taylor, 1967; Burns, 1968). В будущем по мере возможностей необходимо проводить сравнительные исследования новых лекарственных препаратов до их введения в клиническую практику как *in vivo* на животных с определенными энзимопатиями, на представителях разных рас и на лицах с известными энзимопатиями, так и *in vitro* на жидкостях тела и культурах тканей таких лиц (Löhr и Waller, 1966). Наряду с этими исследованиями необходимо проводить наблюдения на близнецах (Becker, 1967; гл. II), строго соблюдая, особенно в педиатрии, этические нормы (*Declaration of Helsinki* — Хельсинкская Декларация, 1964; Mitchel, 1964; Freund, 1965; Schulman, 1967; Cuggan и Beecher, 1969). Как указывают Wessler и Avioli (1968), даже наиболее тщательно продуманные клинико-фармакологические исследования, целью которых является оценка действия лекарственных препаратов, обречены на неуспех, если при их планировании не были учтены фармакогенетические требования.

Роль фармакогенетики в профилактической и социальной медицине (Рекомендуемая система)

Деятельность, направленная на сохранение здоровья и предотвращение болезней, возникла одновременно с медициной. Еще Гиппократ указывал, что «во избежание болезней врач должен заботиться и о здоровых». Несмотря на это, потребовались столетия, прежде чем принцип профилактики был воспринят и его значение осознано.

Высокая частота как скрытых (латентных) фармакогенетических энзимопатий в разных популяциях, так и похожих на них и не менее опасных переходящих энзимопатий неонатального периода убедительно свидетельствуют, что фармакогенетические болезни поражают широкие слои населения. С течением времени стало очевидным, что решение фармакогенетических проблем должно осуществляться организованно. Таким образом, фармакогенетика превратилась в раздел профилактической и социальной медицины (Szórády, 1967a).

Несмотря на то, что по мере развития фармакогенетика постепенно завоевала место во многих отраслях профилактической и социальной медицины, следует отметить, что и в настоящее время это скорее возможность, тенденция, а не целенаправленная, методическая деятельность. Связь фармакогенетики и профилактической медицины указана на *рис. 33*. Представленная на диаграмме система в настоящее время осуществляется лишь частично, проходя период развития и формирования. Поэтому далее мы опишем модель рекомендуемой системы, обладающей, однако, уже в настоящее время надежной основой, многие из элементов ее проверены на практике.

Из *рис. 33* следует, что первым и самым важным этапом является организованный сбор фармакогенетической информации. Эта деятельность осуществляется в первую очередь при помощи систем контроля, организованных в мировом масштабе. Системы контроля регистрируют все неблагоприятные реакции и неожиданные побочные явления, вызываемые лекарствами.

Обычно различают основное (терапевтическое, желательное) действие и побочные явления (нежелательное действие). Существует ряд систем классификации побочных явлений, вызываемых лекарствами, что приводит к ряду номенклатурных неточностей (Weingärtner, 1961; Braun и Fekete, 1962; Meyler и Peck, 1965; Witts, 1965; Matzon, 1966; Kelemen, 1968; Meyler, 1970). В *табл. 30* приведена классификация побочных явлений с учетом фармакогенетических аспектов.

Информация о неожиданных побочных явлениях поступает в больницу, государственный (национальный) или международный центр в письменном виде, на специальных бланках, существующих для этой цели. В экстренных случаях информацию передают по телефону, однако существуют большие раз-

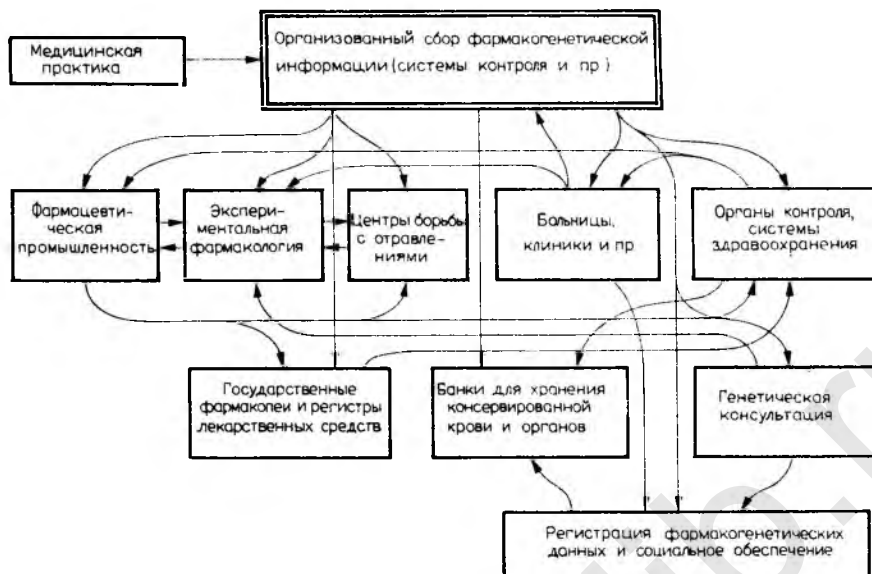


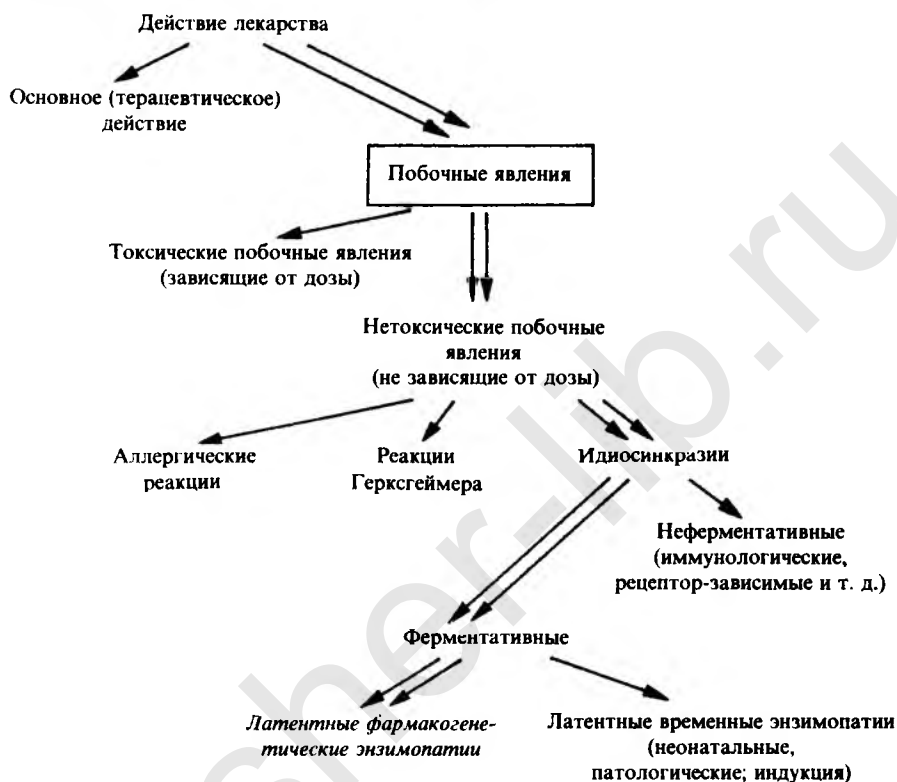
Рис. 33. Система профилактической фармакогенетики (модель)

личия среди принятых систем не только в разных странах, но и в разных больницах одной и той же страны (Naess, 1965; De Nosaquo, 1966; *J. Amer. med. Assoc.*, 1966, 1968; Pedersen, 1968; *Report of a WHO Meeting* — Доклад на заседании ВОЗ, 1969; Finney, 1970; Gardner и Watson, 1970). Во всех случаях система сбора информации состоит из следующих четырех элементов (Finney, 1970): 1) совокупность лиц, поставляющих информацию; таковыми являются врач, служащий больницы или другое уполномоченное лицо или отдел; 2) совокупность больных; таковыми являются все больные, находящиеся под наблюдением лиц, дающих информацию, или группа больных, например, дети или больные, страдающие определенной болезнью; 3) совокупность лекарств; она состоит из всех применяемых лекарств или из определенной группы лекарств; 4) совокупность неблагоприятных явлений, о которых сообщается. В рассматриваемом нами случае это неожиданные побочные явления, вызываемые применением лекарств.

Неожиданные или необычные побочные явления — это «идиосинкразии», вызываемые терапевтическими дозами лекарств. Их проявления отличаются от общеизвестных, ожидаемых побочных явлений, вызываемых данным лекарством. В большинстве случаев наблюдаются «положительные» побочные явления. Отрицательными побочными явлениями можно назвать устойчивость к лекарствам (см. табл. 27: не поддающийся лечению витамином D витаминоустойчивый рахит, отсутствие терапевтического воздействия в случае быстрых инактиваторов ГИНК и пр.). В этих случаях систематический контроль в широком масштабе оказывается неэффективным. Для их выявления необхо-

ТАБЛИЦА 30

Побочные явления, вызываемые лекарствами



димы специальные тесты и особый анализ данных. В табл. 30 к этим случаям генетически обусловленной устойчивости к лекарствам относятся рецептор-зависимые идиосинкразии «неферментативного» типа и вызываемые индукцией скрытые переходящие энзимопатии «ферментативного» типа.

Впервые, насколько нам известно, организованный сбор информации о неожиданных побочных явлениях, вызываемых лекарствами, был введен в практику в 1961 году в Федеративной Республике Германии. В настоящее время в ряде стран официально и полуофициально проводятся сбор и регистрация информации о необычных побочных явлениях. Международное сотрудничество стран в этой области осуществляется при содействии международного контрольного центра при Всемирной организации здравоохранения (*Report of a WHO Meeting, 1969*).

Ввиду важности и сложности поставленной задачи назначенная ВОЗ комиссия разработала подробный проект деятельности системы центров контроля, в котором даны основные определения.

а) Лекарственным средством называется любое вещество или препарат, который используется (или имеются планы его использования) в целях изменения или исследования физиологических систем или патологических состояний, с пользой для реципиента. Таким образом, сюда относятся и вакцины, сыворотки и диагностические средства.

б) Неблагоприятной реакцией в этом документе называется вредная и нежелательная реакция, проявляющаяся при применении доз, используемых в профилактике, диагностике или терапии человека. В соответствии с высказанными мнениями, при применении этого определения необходима некоторая гибкость; допускаются вариации в зависимости от обстоятельств, при условии, что это не приводит к неясностям.

в) Под контролем над лекарственными средствами подразумевается систематический сбор, регистрация и обработка информации о неблагоприятных реакциях на общедоступные лекарства, отпускаемые по предписанию и без предписания врача. Сбор информации о неблагоприятных реакциях может осуществляться как посредством добровольных сообщений, получаемых центрами контроля от практикующих врачей и больниц (спонтанный контроль), так и путем использования методов эпидемиологии, посредством систематического опроса определенных больниц, групп врачей и т. д. (интенсивный контроль).

г) Центр контроля над лекарственными препаратами при ВОЗ, находящийся в г. Александрия, США, — ведущая организация, задачей которой является обеспечение двустороннего обмена информацией о неблагоприятных реакциях на лекарства между ВОЗ и национальными центрами.

д) Национальным центром называется организация, обычно (но не исключительно) государственная, ответственная за лекарственный контроль в одной или нескольких странах. В настоящее время деятельность национальных центров основывается на спонтанных сообщениях практикующих врачей.

е) Специальным центром называется больница или отдел здравоохранения, уполномоченные проводить контроль лекарств в странах, где не существует национального центра.

В Венгрии система сбора информации о «неожиданных и непредсказуемых реакциях на лекарства» организована органами здравоохранения в 1967 году на основании спонтанного контроля. Сообщения принимаются и обрабатываются специализированной подкомиссией (Подкомиссия по контролю безопасности лекарственных средств) Комитета по исследованию и регистрации лекарственных средств при Научном совете по вопросам здравоохранения, находящемся в Будапеште. При установленной системе контроля основным источником информации являются больницы и клиники, но принимаются и индивидуальные сообщения. Бланки для сбора информации, предоставляемые больницам и врачам, состоят из 10 вопросов, их заполнение не требует особой затраты времени. Обеспечена и бесплатная пересылка в Центр в специальных конвертах. Информацию собирают о побочных явлениях, вызываемых любым —

новым или давно употребляемым — лекарственным препаратом, производимым в Венгрии (*Orv. Hetil.*, 1967). В Центре данные хранятся на карточках, удобных для обработки на вычислительных машинах. Обработка данных производится непрерывно.

Периодически рассылаются и специальные анкеты с целью сбора фармакогенетической информации. Например, в 1968 году из 267 заполненных анкет (приблизительно 70% всех разосланных) в 67 утвердительно ответили на вопрос «Приходилось ли Вам наблюдать необычные, неожиданные побочные явления при применении какого-нибудь венгерского лекарственного средства?» (Szórády, 1968). Несмотря на то, что при обработке анкет оказалось, что в большинстве случаев причиной побочных явлений была передозировка (токсические побочные явления) или аллергические реакции, этот пример показывает, что такой массовый опрос полезен даже в странах, где существуют национальные центры контроля лекарств, и даже если часть анкет остается незаполненной. Тем более, что в заполненных анкетах было сделано около 200 предложений, из которых 40% прямо или косвенно относились к возможностям предотвращения неблагоприятных реакций на лекарства. Эти предложения были направлены руководящим органам венгерской государственной фармацевтической промышленности.

Сбор фармакогенетической информации можно осуществлять во время организованных массовых осмотров. Основной целью этих осмотров может быть регистрация явных «нарушений метаболизма» или энзимопатий среди населения, но при этом могут быть обнаружены и некоторые фармакогенетические дефекты ферментов (напр., недостаточность Г6ФД) (*Pediatrics*, 1965; Hsia, 1966; Crouch и Evanhoe, 1967; Kutter, 1967; *WHO Techn. Rep. Ser.*, 1968; Szabó, 1968; Hsia, 1969; Stuber, 1969). Сбор специализированной фармакогенетической информации также можно проводить в форме массовых осмотров (например, определение типов ацетилирования ГИНК у туберкулезных больных, определение дибукаинового числа перед торакальными операциями, обследования гетерозигот в больших группах населения с целью выявления носителей дефектных генов каталазы, диафоразы или псевдохолинэстеразы, определение активности фермента, тесты на культуре тканей и пр.; Linneweh, 1962; Haggis, 1964; Motulski, 1968). Массовые исследования в области семейной и популяционной генетики, а также изучение близнецов могут быть источником фармакогенетической информации. Целенаправленные массовые фармакогенетические обследования целесообразно проводить на основании вызвавших подозрения симптомов (побочные явления при применении лекарств, семейный анамнез) и географических факторов (напр., Г6ФД), по возможности в раннем возрасте (в период новорожденности) и в легко поддающихся исследованию изолятах (в яслях, в школах, среди доноров, военнослужащих, жителей изолированных поселений).

Обмен собираемой и непрерывно обрабатываемой фармакогенетической информацией между институтами и отделами здравоохранения (см. рис. 33) является гарантией использования фармакогенетики в интересах всего населения. Как видно из довольно сложной схемы, между отдельными звеньями

системы профилактики осуществляется многосторонний обмен информацией и сотрудничество.

В первую очередь информация должна поступать в *фармацевтическую промышленность*, поскольку большинство скрытых фармакогенетических энзимопатий проявляется лишь при применении лекарственных препаратов. Огромная ответственность ложится на фармацевтические заводы. Получаемая информация должна быть использована при планировании испытаний новых лекарственных препаратов до их введения в практику. При этих испытаниях следует применять новые методы: фармакогенетические модели (эксперименты на подопытных животных) и исследования *in vitro* на тканях и сыворотке животных и людей, страдающих определенными энзимопатиями. В информации о производимых лекарствах заводам следует регулярно приводить и фармакогенетические данные. Это относится в первую очередь к побочным явлениям и дозировке лекарств, опасных с фармакогенетической точки зрения, например, изониазид, сульфадимезин (sulfadimidine), апрессин (hydralazine), phenelzine, перекись водорода, дитилин (suxamethonium) и т. д.; см. табл. 14, 18, 19 и 25. В информационных листках, поставляемых вместе с лекарственными препаратами, следует уделять больше внимания этим данным, чем до сих пор. При необходимости следует указать на возможное усиление или ослабление действия лекарства из-за наследственно обусловленных устойчивости и привыкания к нему (см. табл. 27) или индукции ферментов (ауто- и гетероиндукция), например, при применении комбинации лекарств (см. табл. 9 и 10). Особое внимание нужно уделять составлению информационных листков о лекарствах, опасных по фармакогенетическим и другим причинам для новорожденных, и в первую очередь для недоношенных детей (см. табл. 24). Наряду с показаниями всегда следует указывать на необходимость осторожности при применении лекарств. Далее, в информационном листке целесообразно обратить внимание на предупредительные меры, при помощи которых можно избежать нежелательных реакций на лекарства и уменьшить частоту их проявления или степень опасности (напр., профилактика витамином В₆ при применении изониазида или phenelzine, определение дибукаинового числа до применения дитилина и пр.). Следует подчеркнуть важность тщательного составления информационных листков производителями лекарств, поскольку, как показал наш опрос в 1968 году и данные Madácsy (1968), они являются основным источником информации для большинства практикующих врачей. Мы попытались предсказать появление фармакогенетических побочных явлений, вызываемых лекарствами (Kalow, 1967; Edwards, 1970), в ряде статей о применении в педиатрии венгерских лекарственных препаратов, находившихся в употреблении во время составления обзора (Szórády, 1970a—g).

Производители лекарств получают информацию не только из контрольного центра, но и исследовательских институтов и групп, работающих в области экспериментальной фармакологии. Эти данные используются при разработке, введении в практику и составлении информации о новых лекарственных препаратах.

Производители лекарств получают информацию и указания также от специализированных государственных органов системы здравоохранения, руководящих их деятельностью. Данные из контрольного центра передаются производителям лекарств этими специализированными органами; обмен информацией является двусторонним, так как производители лекарств обязаны представлять все предложения о введении новых лекарств, а в Венгрии и текст информационного листка на обсуждение и утверждение этим специализированным органам.

Наконец, связь осуществляется между производителями лекарств и токсикологическими центрами и составителями государственных фармакопей и реестров лекарственных средств.

Наряду с производителями лекарств базой профилактической фармакогенетики являются научно-исследовательские институты, работающие в области экспериментальной фармакогенетики. Их деятельность (опыты на животных, клинические, фармакологические и генетические исследования человека и т. д.) также является двойкой. С одной стороны, информация и данные, получаемые ими из контрольного центра, заводских исследовательских лабораторий, токсикологических центров и институтов здравоохранения, принимаются во внимание при планировании научно-исследовательской деятельности (такая информация дает возможность принятия безотлагательных мер в случае проявления массовых побочных явлений при применении нового лекарственного препарата).

С другой стороны, научно-исследовательские институты информируют заинтересованных производителей лекарств и токсикологические центры о результатах исследований (целью такого непосредственного контакта является экономия времени, например в случае новых малоизвестных лекарств).

В настоящее время растущее употребление химических средств и связанных с этим риск для здоровья обуславливают все большее значение токсикологических центров в системе здравоохранения. Первый и лучший в Европе токсикологический центр был основан в Цюрихе неутомимым профессором *Borbély* (*Borbély*, 1968; *Festschrift Franz Borbély*, 1970).

Основными задачами токсикологических центров являются: 1) сбор и обработка информации, 2) консультации в экстренных случаях, 3) исследовательская деятельность. Все три аспекта их деятельности связаны с фармакогенетикой. В токсикологических центрах хранится информация о препаратах, опасных по фармакогенетическим причинам (специальные препараты, сырье для фармацевтической промышленности, стандартные препараты, косметические средства, химические вещества, используемые в быту, сельском хозяйстве, промышленности и пр.). Молекулярная фармакология также является неотъемлемой частью токсикологических исследований (например, митохондриальные и микросомальные токсикологические тесты; *Czerwek*, 1968).

Обычно токсикологические центры поддерживают тесные контакты с кафедрами судебной медицины. Эксперты судебной медицины, расследуя, например, случаи отравления, учитывают и фармакогенетические факторы, которые могут оказать решающее влияние на исход как случайных, так и умышленных отравлений. Для судебной медицины очень важно уметь отличать фармакоге-

нетические, не вызванные передозировкой «токсические» явления от истинно токсических побочных явлений. Эти возможности следует иметь в виду особенно при отравлениях детей (Szamosi, 1966) и в случаях внезапной смерти младенцев (Müller, 1963).

В Венгрии в настоящее время осуществляется организация системы токсикологических центров (Hogváth, 1970).

Главным условием проведения фармакогенетической профилактики в институтах здравоохранения (больницах, клиниках, специализированных институтах и пр.) является осознание опасностей и возможных фармакогенетических побочных явлений, вызываемых некоторыми лекарствами. Источником такой информации, кроме информационных листов, поставляемых производителями лекарств, и специальной литературы, являются периодические бюллетени, издаваемые контрольным центром, и профилактические и терапевтические указания общего характера, издаваемые руководящими органами, также на основании информации, получаемой из контрольного центра. Особенно важно знание фармакогенетического анамнеза больного, поскольку это само по себе может навести врача на правильный путь. При этом необходимо учитывать как состояние больного, так и природу употребляемых лекарств. Если оба эти аспекта учтены и опасное по фармакогенетическим причинам лекарство нельзя заменить другим препаратом, то 1) следует произвести соответствующие предварительные тесты (определение дибукаинового числа, тесты *in vitro*, тест на выносимость, определение концентрации лекарства в крови, периода полураспада и пр.); 2) сначала следует ввести однократную тест-дозу; 3) за больным следует установить непрерывное наблюдение. При обнаружении побочных явлений лекарство следует отменить. Все это имеет первостепенное значение в период новорожденности, и особенно в случае недоношенных детей, для которых, как уже было сказано, некоторые лекарства могут быть чрезвычайно опасными (см. табл. 24).

Следует обратить внимание на фармакогенетический риск, связанный с химиопрофилактикой. По указанным в гл. III причинам к нежелательным последствиям может привести: профилактическое введение изониазида медленным инактиваторам, живущим в туберкулезной среде; массовая профилактика противомаларийными препаратами лиц с недостаточностью ГбФД в подверженных малярийному заражению районах (Zia и сотр., 1967); химиопрофилактика при ожогах и кожных или пре- и постоперативная профилактика хирургических больных опасными по фармакогенетическим причинам лекарствами (см. табл. 25). В последнем из указанных случаев необходимость защитной химиотерапии антибиотиками ставится под вопрос и по другим причинам. Химиопрофилактика противомаларийными препаратами у лиц с недостаточностью ГбФД, вероятно, не является необходимой, так как при этой энзимопатии условия размножения плазмодия в организме неблагоприятны, и, следовательно, носители этого признака в известной степени защищены от малярии и без химиопрофилактики (Motulsky, 1960; Allison и Clyde, 1961; Vesell, 1969). Это мнение, однако, не получило всеобщего признания (Harris и Gilles, 1961; Wilson, 1961; Bowman, 1967).

В гл. III были подробно описаны проблемы, связанные с назначением некоторых опасных по фармакогенетическим причинам лекарств (симптомы, свидетельствующие об энзимопатиях, диагноз, меры, которые следует принимать при проявлении побочных явлений и пр.).

Институты здравоохранения передают информацию о своих фармакогенетических наблюдениях в контрольный центр, органам системы здравоохранения, руководящим деятельностью фармацевтической промышленности, в фармацевтические исследовательские лаборатории и, наконец, в центр социального обеспечения (если таковой существует), который проводит регистрацию лиц с латентными фармакогенетическими энзимопатиями.

В разных странах названия и сфера деятельности органов, осуществляющих контроль, руководство и координацию системы фармакологической профилактики, различны. Эти же органы должны осуществлять и непрерывный обмен информацией. Организация и положение этих органов зависит от структуры системы здравоохранения в каждой стране. Однако все они должны обладать достаточной властью для организованного предотвращения опасностей фармакогенетического характера.

Фармакогенетические соображения при определении дозы должны быть указаны не только в информационных листках, поставляемых производителем лекарств, и в списках *опасных* лекарственных препаратов и других официальных материалах, но в первую очередь в дозировочных таблицах Государственных фармакопей и реестров лекарственных средств. К сожалению, даже официальные педиатрические таблицы, издаваемые ВОЗ, не удовлетворяют этому требованию, хотя на эти органы ложится ответственность за предотвращение риска в педиатрической практике. В Венгрии в *VI Венгерской фармакопее* опубликованы дозировочные таблицы для детей шести возрастных групп, составленные с учетом фармакогенетических аспектов (Szórády и Lenart, 1970). Насколько нам известно, это первый случай включения таких данных в государственную фармакопею. Работа в этом направлении продолжается.

Донорские центры и банки органов также должны играть роль в фармакогенетической профилактике, исключая из числа своих доноров носителей скрытых фармакогенетических энзимопатий (напр., недостаточности Г6ФД, псевдохолинэстеразы и пр.). В противном случае может возникнуть парадоксальная ситуация: например, переливание крови больному, страдающему удушьем вследствие введения сукцинилхолинхлорида (дитилина), от донора с аналогичной недостаточностью. В таких случаях, само собой разумеется, переливание крови неэффективно, или кровь донора с недостаточностью Г6ФД не следует использовать при обменном переливании крови желтушным новорожденным (Stuckey, 1966).

Наконец, следует остановиться на роли *генетических консультаций* в системе фармакогенетической профилактики. Число консультаций и их значение непрестанно увеличиваются (Townes, 1966; Whipple, 1966; Murphy, 1968; Fuhrmann и Vogel, 1968; Szemere, 1968; *WHO Techn. Rep. Ser.*, 1969; Donhoffer, 1970; Lenz, 1970; Lynch и сотр., 1970; Vogel, 1970; Gordon, 1971; László, 1971). В настоящее время в Венгрии имеется два таких консультативных центра — в

Будапеште и Сегеде (Lenart, 1966; Ramsey, 1967; Szél и сотр., 1969). Генетические консультации, кроме исполнения своей основной задачи — предотвращения мутаций хромосом и генома (см. рис. 16), — должны осуществлять сотрудничество с 1) центром контроля, который является самым важным источником информации, и с 2) научно-исследовательскими лабораториями по фармакогенетике. Fuhrmann и Vogel (1968) предложили включить две фармакогенетические энзимопатии (акаталазию и недостаточность псевдохолинэстеразы) в программу по исследованию гетерозигот, осуществляемую системой генетических консультаций. Недавно нами были составлены вопросы в дополнение к обычной анкете генетической консультации при Городском совете в г. Сегеде с целью сбора фармакогенетического анамнеза лиц, обращающихся в консультацию.

В настоящее время трудно сказать, на какой из вышеуказанных органов ляжет ответственность за выявление, регистрацию и анализ случаев фармакогенетических энзимопатий. Однако накопленный опыт и существующая необходимость будут способствовать созданию в недалеком будущем адекватной системы для осуществления деятельности в этом направлении.

Практической стороной этого вопроса является организованная помощь больным, страдающим скрытыми энзимопатиями. Во избежание неблагоприятных явлений следует обеспечить выдачу таким больным специальных документов или внесение этих данных о недостаточности фермента в удостоверение личности и медицинское свидетельство вместе с опасными для данного больного лекарствами. Например, в Канаде организована выдача удостоверений подверженным опасности больным с указанием их дибукаинового числа (Zoerb, 1968). Во Франции внесено предложение о «регистрации всех больных с повышенной чувствительностью специальным центром» (Mougeau и сотр., 1967).

Принципы фармакогенетической профилактики должны стать достоянием не только специалистов и работников здравоохранения (хотя и среди них следует вести разъяснительную работу в этом направлении), но и всего населения. Распространение среди населения информации о возможном риске для здоровья будет способствовать снижению числа фармакогенетических осложнений вследствие принятия неадекватных лекарств, самолечения и дачи лекарств без назначения врача новорожденным и детям.

Преподавание фармакогенетики

Фармакогенетика, будучи новой наукой, должна занять место в учебных планах университетов и курсов усовершенствования врачей, биологов и фармакологов. Отсутствие опыта в этом направлении и большое число смежных дисциплин ставит ряд проблем. Для понимания фармакогенетики необходимы обширные знания в области биохимии и генетики.

Замечание Cohen (1962) о проблемах коммуникации, связанных с изложением биохимических основ наследственности, применимо и к преподаванию фармакогенетики: «Развитие преκληических наук в настоящее время происходит настолько быстро, что внедрение новой информации в клиническую практику ставит ряд проблем. Одной из наиболее серьезных трудностей является осуществление элементарной коммуникации. Поскольку многие из достижений по своей сути являются химическими, их понимание зависит от готовности вчерашнего студента-медика восстановить свои знания и усвоить необходимый язык современной химии».

Трудности возникают не только в связи с разнородностью предмета, но также из-за номенклатуры. Употребление специальной терминологии из области химии, биологии, фармакологии и энзимологии ставит под угрозу доступность и ясность изложения фармакогенетики.

По указанным выше причинам фармакогенетику нецелесообразно преподавать на первом курсе университетов из-за недостаточных знаний по основным дисциплинам.

Впервые вопрос о времени и методах преподавания фармакогенетики был поставлен нами в 1969 году (Szórády, 1969). Имея в виду большие различия систем обучения в разных странах, на этот вопрос нельзя дать универсального ответа. Несмотря на это, по нашему мнению, существуют определенные общие принципы, которые должны быть общеприняты. В Венгрии преподавание фармакогенетики регулярно проводится в г. Сегеде в Медицинском институте и в Университете им. Аттилы Йожефа как в рамках общих курсов, так и в качестве отдельного предмета. В Венгрии фармакогенетику преподают и проходящим специализацию врачам, а также на курсах повышения квалификации для медиков и фармакологов.

С теоретической точки зрения важно ответить на следующий вопрос: следует ли включить фармакогенетику или хотя бы самые важные ее аспекты в курсы связанных с ней дисциплин или же ее целесообразно обособить в качестве отдельного факультативного предмета. Этот вопрос возникает в связи со всеми новыми дисциплинами. В нашем случае трудно сделать выбор между этими возможностями, и я считаю, что определенные вопросы фармакогенетики

следует включить в соответствующие разделы основных предметов, но целесообразно создать возможность и для специализированного курса на современном уровне.

Возникает и вопрос, на каких факультетах следует ввести или запланировать курс фармакогенетики. Фармакогенетику следует преподавать прежде всего студентам медицинских и фармакологических институтов, а также студентам университетов, специализирующимся в области биологии и генетики. Изучение фармакогенетики можно рекомендовать студентам, специализирующимся по ветеринарии, химии и сельскохозяйственным наукам (из-за связи этой дисциплины с промышленностью, земледелием и зоологией).

Среди преклинических наук большинство проблем фармакогенетики относится в первую очередь к биохимии и энзимологии. Понятия «ферменты, принимающие участие в метаболизме лекарств» и «совокупность ферментов, метаболизирующих лекарства» должны быть введены при преподавании вышеуказанных предметов, так как позже, при изучении патофизиологии и клинических дисциплин, это будет способствовать пониманию патологических процессов, являющихся основой латентных фармакогенетических энзимопатий. При знакомстве студентов-биологов с элементами строения клетки следует обратить их внимание на фракции, в которых обнаруживаются внутриклеточные ферменты, принимающие участие в метаболизме лекарств (см. рис. 13). На лекциях по патофизиологии, особенно при обсуждении врожденных нарушений метаболизма, уместно рассмотреть вопрос о латентных фармакогенетических энзимопатиях; то же относится к обсуждению патологии печени. На лекциях по общей биологии (см. рис. 6), изучению которой придается все большее значение при обучении медиков, фармакологов и химиков, целесообразно затронуть существующие различия совокупности ферментов, участвующих в метаболизме лекарств, у разных видов. Следует остановиться и на предполагаемом влиянии среды, т. е. рациона (Kalmus, 1968), на совокупность ферментов, метаболизирующих лекарства у разных живых организмов.

Кроме упомянутых выше случаев, существует ряд других возможностей для обсуждения связи фармакогенетики и биологии человека. Эти возможности зависят от того, ведется ли преподавание генетики в рамках общего курса биологии или в качестве отдельного предмета. Например, в медицинских институтах в Венгрии генетику преподают в рамках курса медицинской биологии, и наша страна является одной из первых, где был введен обязательный экзамен по генетике для студентов-медиков (Szabó, 1968). Преимуществом этой системы является знакомство студентов с основными принципами генетики в начале их обучения, но, с другой стороны, на первом и втором курсах недостаточные знания студентов в области биохимии, энзимологии и практически полное незнание клинических дисциплин препятствуют пониманию этой науки. Чтобы восполнить этот пробел позже в курсе обучения студенты могут прослушать лекции по генетике человека и клинической генетике. Однако даже студенты, прослушавшие эти специальные курсы, лишены возможности ознакомиться с фармакогенетикой, так как энзимопатии обычно в них не обсуж-

даются, обучение проходит по программе, обходящей фармакогенетику (см. тонкие стрелки на рис. 16).

При преподавании фармакологии все больше внимания уделяется молекулярной фармакологии — дисциплине, тесно связанной с метаболизмом лекарств (Holland и сотр., 1964). Преподавание фармакогенетики удобнее всего проводить в рамках курса клинической фармакологии. К сожалению, она обычно опускается за неимением времени. В программе курса фармакологии в Медицинском институте в г. Сегеде мне была предоставлена возможность прочитать обзорную лекцию по вопросам фармакогенетики, систематизировать и обобщить соответствующую информацию, полученную студентами ранее.

При рассмотрении вопросов, связанных с отравлениями (токсикология), побочными явлениями, выносливостью и привыканием к лекарствам, индукцией ферментов и взаимодействием лекарств (Fouts, 1964), уместно указать на фармакогенетические аспекты.

Это следует предпринять и в целях усовершенствования обучения фармакологов (Kohlstaedt, 1970), тем более, что преподавание т. н. фармакологической химии или фармакодинамики и токсикологии все еще не приведено в соответствие с последними достижениями биофармакологии, органической частью которой является фармакогенетика.

Фармакогенетические аспекты преподавания клинических дисциплин (педиатрия, внутренние болезни, психоневрология, хирургия, анестезиология и пр.) обсуждались в гл. III. При преподавании этих клинических дисциплин следует затрагивать самые важные вопросы, как, например, сходство неонатальной (преходящей) и фармакогенетической (постоянной) недостаточности ферментов, фармакологию неонатального периода в целом. При рассмотрении внутренних болезней следует остановиться на фармакогенетических аспектах гематологии (имеющих место и в педиатрии; Berry, 1966), в курсе психоневрологии — на лечении эпилепсии и на проблемах привыкания к лекарствам, а также на значении генетических аспектов в нейро- и психопатологии (Szabó, 1969), в то время как в ходе преподавания анестезиологии целесообразно остановиться на вопросах, связанных с псевдохолинэстеразой.

Фармакогенетику следует преподавать будущим ветеринарам (в рамках курсов физиологии и фармакологии) и в известной степени — учителям биологии и физиологии животных. Это необходимо не только в связи с проблемами, возникающими в практике (напр., дозировка лекарств животным), но также в связи с экспериментальными исследованиями в смежных областях науки (см. сравнительная фармакология, гл. IV).

Кроме включения вопросов фармакогенетики в курсы основных дисциплин, целесообразно давать обзор этой новой науки в рамках специального курса студентам, проявляющим особый интерес к ее проблемам, или тем, кто будет работать в областях, связанных с фармакогенетикой. В Медицинском институте и Университете им. Аттилы Йожефа в г. Сегеде такой курс читается в ходе одного семестра студентам-медикам, фармакологам, биологам и генетикам,

регулярно с 1967/68 учебного года, особое внимание в нем уделяется педиатрическим аспектам.

Причины, побудившие руководство обоих университетов к включению этого курса лекций в программу обучения, ясны из всего сказанного до сих пор. Следует, однако, указать, что с 1969 года этот курс с заключительным экзаменом по нему является обязательным для студентов-биологов и генетиков, которые намереваются работать в научно-исследовательских институтах в области биологии или генетики.

На лекциях, проводившихся раз в неделю по одному часу (всего 16 часов в течение семестра), обсуждались основы фармакогенетики и ее отношение к проблемам периода новорожденности.

Перед тем, как приступить к изложению нашего опыта в связи с методами преподавания этой дисциплины, следует еще раз подчеркнуть значение одно-временного преподавания педиатрических аспектов. В педиатрии существует опасность слишком узкой специализации (Voda, 1968; De Toni, 1969), усугубляемая и другими (индивидуальными, техническими, методическими и пр.) трудностями, связанными с ее преподаванием (Fanconi, 1965; Gerlóczy и Kocsis, 1966; Bakalova, 1967). Имея в виду, что будущие педиатры должны ознакомиться с новейшими достижениями как в области генетики, так и в области изучения периода новорожденности и детского возраста, в то время как имеющиеся справочники и учебники почти не касаются вопроса об энзимопатиях и часто обходят фармакогенетические аспекты, становится ясной необходимость специального курса, связанного с вопросами педиатрии, и особенно с проблемами лечения новорожденных.

Обучение проводится по следующей программе:

I. Обзор развития дисциплины, определения, смежные области (тератология, врожденные дефекты, токсикология и пр.).

II. 1. Фармакодинамика, метаболизм лекарств, контроль ферментов, адаптация ферментов, энзимопатии и их классификация.

2. Латентные фармакогенетические энзимопатии:

а) общее изложение,

б) наиболее часто встречающиеся дефекты ферментов.

3. Применение наблюдений фармакогенетики в медицинской практике (дозировка, списки опасных лекарственных препаратов и пр.).

4. Фармакогенетика и исследование лекарственных препаратов (экспериментальные аспекты и пр.).

5. Фармакогенетика и профилактика.

III. Перспективы.

Лекции проходят в непринужденной обстановке, студенты в любое время могут принять участие в дискуссии. Более того, дискуссии поощряются, мы считаем, что такой предмет не может и не должен быть ограничен жесткими рамками. Свободная дискуссия при обсуждении новой, развивающейся дисциплины является плодотворной как для преподавателя, так и для слушателей.

В целях достижения максимальной ясности и наглядности мы стараемся иллюстрировать лекции рисунками, диаграммами, диапозитивами и таблицами.

ми (Szórády, 1964). Многие из рисунков и таблиц, которые мы рекомендовали бы преподающим фармакогенетику, использованы в настоящей книге (рис. 1, 3, 4, 5, 6, 10, 15, 16, 17, 21, 25, 27, 31 и 32 и табл. 5, 6, 7, 12, 13, 21, 23, 24, 26, 27 и 30). Хотелось бы обратить особое внимание на рис. 10 и 32 и табл. 26, где проводится сравнение между периодом новорожденности и пожилым возрастом.

В конце семестра обычно проводится устный экзамен, который является необязательным для студентов-медиков и фармакологов и обязательным — для биологов и генетиков. Студентам предлагают ответить на два вопроса, и в этом случае также поощряется непринужденная дискуссия. Первый вопрос обычно носит общий характер, а второй относится к конкретной энзимопатии. В конце 1968/69 учебного года для студентов-биологов и медиков был проведен письменный экзамен, на котором им было предложено ответить на три вопроса. Первый вопрос был из области фармакодинамики, а остальные два — из энзимологии (напр., расовые и индивидуальные особенности развития совокупности ферментов или фармакогенетические дефекты ферментов красных кровяных телец).

Фармакогенетику следует включать и в курсы повышения квалификации. В Венгрии, как и в других странах, контроль над проведением усовершенствования кадров осуществляется специальным центральным органом. Однако полномочия и сфера деятельности этих органов в разных странах неодинаковы. Повышение квалификации обычно проводится для врачей, фармакологов и химиков (работающих, например, в заводских исследовательских лабораториях и в области фармацевтической химии). В настоящее время не существует сравнительных данных о программах курсов повышения квалификации, связанных с фармакогенетикой, в разных странах. Однако такие курсы, без сомнения, существуют, и желательно, чтобы в будущем их число увеличивалось. В Венгрии повышение квалификации врачей и фармакологов проводится Государственным институтом усовершенствования врачей и Государственным фармацевтическим институтом. Оба института ежегодно организуют курсы повышения квалификации продолжительностью от 2—4 недель до нескольких месяцев. С 1968 года регулярно проводятся лекции по фармакогенетике. Такие лекции организуются для врачей, специализирующихся в определенных областях клинической практики (педиатрия, внутренние болезни, гинекология). Читаются специальные курсы (токсикология, клиническая фармакология, эндокринология и пр.) для врачей, фармакологов, исследователей, работающих в фармацевтической промышленности и в специализированных научно-исследовательских институтах. Конкретная программа лекций зависит от круга интересов слушателей, но во всех случаях их целью является изложение основных принципов фармакогенетики. Недавно аналогичный курс повышения квалификации был организован для химиков и биохимиков Обществом венгерских химиков и Обществом венгерских биохимиков.

Источником информации являются и проводимые на конференциях и симпозиумах дискуссии за круглым столом по вопросам фармакогенетики, хотя, естественно, повышение квалификации не является их основной целью. Симпозиум такого типа, посвященный вопросам пре- и перинатального периодов,

был организован в 1966(!) году Обществом венгерских педиатров и Обществом венгерских акушеров и гинекологов. Наряду с другими проблемами генетики на симпозиуме обсуждался и ряд вопросов фармакогенетики (Szórády, 1967). На конференции, организованной Обществом венгерских педиатров и Обществом венгерских фармакологов в 1968 году для обсуждения вопросов терапии, во вступительном докладе (Szórády, 1968) была подчеркнута неотъемлемость фармакогенетики от клинической фармакологии. Материалы обеих конференций опубликованы. На XIII Международном педиатрическом конгрессе, состоявшемся в Вене в 1971 году, был организован коллоквиум, посвященный фармакогенетике.

Достижения этой новой науки могут стать достоянием специалистов и благодаря специальной литературе. Редакторы периодических изданий, как и авторы учебной литературы и составители справочников, должны сознавать свою ответственность и роль в повышении квалификации в этой области.

Желательно включить вопросы фармакогенетики и в программу обучения лаборантов и медсестер.

Решение этих вопросов — скорее дело будущего, чем настоящего. Однако первые шаги в этом направлении должны быть предприняты безотлагательно.

Задачи и перспективы фармакогенетики

Во всех предыдущих главах мы часто упоминали о проблемах, решение которых является делом будущего. Фармакогенетика должна дать ответ на ряд актуальных практических вопросов, по возможности в наиболее короткий срок (дозиметрия, токсикология). Это указывает на жизнеспособность фармакогенетики, на то, что эта новая наука успешно прошла испытание на первом этапе своего развития. Теоретические вычисления Motulsky (1970) показали, что полиморфизм у детей обнаруживается лишь в 0,21% случаев, а в 99% латентных случаев устанавливается ряд фармакогенетических энзимопатий.

Во избежание повторения сказанного, мы вкратце остановимся на тех областях, где ожидается быстрое развитие.

В первую очередь, исследования на близнецах являются простым методом установления генетического контроля метаболизма лекарств. Желательно ввести центральную регистрацию рождения близнецов. При наличии достаточного числа случаев и после определения зиготности следует отобрать добровольцев для испытания определенных лекарств. Известно, что лучшая конкордантность (меньший разброс) среди монозиготных близнецов в сравнении с двузиготными указывает на действие генетических факторов. Далее, если корреляция между двузиготными близнецами или сибсами лучше корреляции родители—дети, то вероятно существование рецессивных генетических факторов. С другой стороны, если корреляция родители—дети одинакова или лучше корреляции сибс—сибс, это указывает на присутствие доминантных генов. Этот метод можно использовать для изучения вариабельности метаболизма лекарств, вызванной множественными генетическими факторами. Исследования на близнецах должны проводиться для всех лекарств, находящихся в широком употреблении, или для их активных компонентов, в порядке частоты применения и степени опасности. Принимая во внимание наличие множества лекарственных препаратов и ограниченного числа близнецов, осуществление такой программы возможно лишь под руководством международной авторитетной организации (например, ВОЗ).

Другой важной задачей является испытание лекарств *в закрытых популяциях* — географических и прочих изолятах. Фармакогенетические исследования таких групп должны проводиться совместно с другими исследованиями в области генетики человека и популяционной генетики, при которых могут быть обнаружены исключительно важные с практической точки зрения генетические закономерности (выраженные признаки, группы крови и т. д., наследуемые вместе с фармакогенетическими признаками). Сравнительные фармакогенети-

ческие исследования изолированных и случайно выбранных популяций при одинаковых условиях могут привести к важным заключениям.

Систематическое изучение неблагоприятных реакций на лекарства, в том числе и механизма идиосинкразий, — одна из основных задач фармакогенетики. Являются ли фармакогенетические факторы причиной вызванного амидопирином агранулоцитоза, как считают Bernard и Dausset (1965)? Какова фармакогенетическая основа не зависящих от дозы неблагоприятных реакций, вызываемых дифенином, производными салициловой кислоты или фурадонием (nitrofurantoin)? Существует ли корреляция между ацетилированием лекарств или активностью каталазы и наличием пантотеновой кислоты? Какова степень выносливости к рибофлавиону у лиц с недостаточностью редуктазы глутатиона или редуктазы метгемоглобина? Какова связь фармакогенетики и аллергий? Влияет ли генотип на тератогенную реакцию у человека? Какие случаи выносливости к лекарствам имеют фармакогенетическое происхождение? Каково влияние (если таковое существует) генотипа на алкоголизм, никотинизм и привыкание к лекарствам? Все эти проблемы или вообще не решены, или решены лишь частично. Мы убедились, что при их решении следует использовать как индивидуальные тесты, так и семейные исследования.

Несмотря на то, что в настоящее время разработано и введено в практику множество методов, необходимо создание специфических тестов, особенно для установления гетерозиготности. Существует потребность более широкого применения культур тканей животных и других биологических испытаний, а также усовершенствования биологических моделей и введения новых методов для исследований *in vitro*. В будущем при фармакогенетических тестах вероятно использование тканей и органов жертв несчастных случаев, при которых смерть наступила внезапно. Вопросом будущего является и разработка методов массового контроля и микрометодов.

«Общество все яснее сознает растущую опасность загрязнения окружающей среды. В то же время сравнительно мало внимания уделяется „внутреннему загрязнению” в результате применения сильных лекарств» (Schimke, 1964), что указывает на важность организации фармакогенетической профилактики. Эти проблемы обсуждались подробно в гл. V, где были указаны пути создания такой системы в будущем. Хотелось бы снова указать на три основных вопроса: 1) фармакогенетический контроль доноров крови; 2) учет фармакогенетических аспектов в токсикологии и судебной медицине (например, в случае внезапной и неожиданной смерти младенца); 3) фармакогенетические соображения при введении в практику новых лекарственных препаратов и при назначении лекарств, уже находящихся в употреблении. При этом следует обеспечить испытание каждого лекарства или на лицах, страдающих определенными энзимопатиями (в этом отношении известны некоторые обнадеживающие результаты; Flatz и сотр., 1970), или в экспериментах *in vitro* на культурах тканей. В Государственных фармакопеех, учебниках и терапевтической информации должны содержаться и фармакогенетические данные о лекарственных препаратах. Было бы полезно наличие в каждой стране списков находящихся в употреблении лекарственных препаратов, *опасных* по фармакогенетическим причинам.

Венгерский генетик профессор Szabó в своей лекции на курсах генетики, организованных ВОЗ, указал на необходимость фармакогенетических тестов в клинических испытаниях новых препаратов. Он подчеркнул, насколько важно было бы знать о существовании быстрых и медленных инактиваторов во время введения ГИНК в терапевтическую практику.

Направление, в котором еще не много сделано, но где ожидаются значительные открытия, — это сравнительное изучение метаболизма лекарств в период новорожденности и в пожилом возрасте. Особенно важные задачи стоят перед генетикой человека в области педиатрии (Garn и Rohmann, 1966; Brunecky, 1967; Childs, 1967; Maneke, 1968; *WHO Techn. Rep. Ser.*, 1968a), и особенно в генетике периода новорожденности. Первые шаги в этом направлении уже сделаны (*WHO Techn. Rep. Ser.*, 1968a). Кроме тератологических аспектов, перинатальные тесты должны быть направлены на изучение мутагенности, корреляции между фармакогенетической совокупностью ферментов и весом новорожденного, особенно в случае маленьких для своего возраста детей и при внутриутробном голодании (Usher и Scott, 1966; Andrews, 1970; Falkner, 1970).

Терапия фармакогенетических энзимопатий — также вопрос будущего (Kiszely, 1964; Weingärtner, 1964; Feinstein и сопр., 1966; Lenart, 1966; Halmy и Dénes, 1967; Goedde и сопр., 1968; Lowe, 1969; Scriver, 1969); в этом направлении целесообразно попробовать замещение или блокировку продукта дефектного генетического кода. Конечной целью всех терапевтических методов является создание нормальной фенкопии у носителей ненормального генотипа.

Перспективы фармакогенетики многообещающие. Несмотря на постоянно увеличивающееся число новых разновидностей ферментов и гетерозигот, развитие медицины, профилактики, а также цивилизации приведет к осуществлению отбора, направленного на уменьшение выражения и пенетрантности вредных мутаций генов и на преобладание полезных мутаций. Конечной целью является создание оптимального генетического состава населения (евгеника). Это предполагает принятие некоторых положительных мер (напр., планирование семьи, профессиональная ориентация, повышение жизненного уровня, улучшение системы образования и пр.), а также и некоторых отрицательных мер (противозачаточные средства, обязательное лечение алкоголизма и венерических заболеваний, предохранение от мутагенных и тератогенных препаратов) (Sutter, 1950; Pfeiffer, 1966; Hirschhorn, 1969). Фармакогенетическая профилактика является частью этих мер.

Все это, однако, одна сторона проблемы. Другая сторона — воспроизведение нормальной фенкопии (зуфеника). Это является более близкой и достижимой целью генетики человека. В соответствии с требованиями зуфеники забота о здоровье детей, ради которого еще до рождения ребенка были приняты все возможные с точки зрения общества меры, должна осуществляться в связи с их фенотипом; государство и семья несут ответственность за полное проявление их талантов (зуфеническая педиатрия; Whipple, 1966). Одновременное влияние биологической и общественно-культурной эволюции, взаимодействующих на всех уровнях, указывает на ответственность человека перед будущими поколениями, перед всем обществом.

Можно усомниться в значимости совокупности метаболизирующих лекарства ферментов индивида для будущего всего человечества. Однако мы рассматриваем в первую очередь не индивидов; мы скорее имеем в виду массовое изменение совокупности ферментов вида *Homo sapiens*, частью которой являются и фармакогенетические ферменты. Важность этих ферментов с точки зрения фенотипа человека следует из того, что они защищают его от растущего числа химических ядовитых веществ, а также способствуют действию новых мощных терапевтических средств.

В связи с перспективами фармакогенетики следует упомянуть еще неиспользованные возможности применения этой науки в области этнографии, антропологии, археологии и исторических исследований. Происхождение и переселение народов можно проследить, используя фармакогенетические популяционные исследования для подтверждения или опровержения гипотез. Это еще раз указывает на многосторонние возможности применения этой дисциплины.

Длинный путь пройден от опытов Mendel по изучению наследственности и первых биохимических генетических исследований Garrod до создания искусственного гена. В соответствии с научными предвидениями, через 30 лет будет возможно предотвращать генетические аномалии, используя трансдукцию, направленный мутагенез и обращение мутаций, а спустя еще несколько десятилетий можно будет осуществлять и внутриядерные, внутрихромосомные манипуляции (Lenart, 1966; Herrmann, 1969; Wacker, 1971). В недалеком будущем станет возможным и устранение фармакогенетических дефектов.

В интересах развития человеческого общества, науки, цивилизации и культуры, человеческую расу следует оберегать от опасностей, исследуя биологические законы наследственности и используя их на благо всего человечества.

Литература

ОСНОВНЫЕ ИСТОЧНИКИ

Монографии

- KALOW, W. (1962): *Pharmacogenetics. Heredity and the Response to Drugs*. Saunders, Philadelphia—London
- LÖHR, G. W. и WALLER, H. D. (1966): *Pharmakogenetik und Präventivmedizin*. Thieme, Stuttgart
- MEIER, H. (1963): *Experimental Pharmacogenetics. Physiopathology of Heredity and Pharmacologic Responses*. Academic Press, New York—London

Обзоры и статьи

- BAITSCH, H. и GOEDDE, H. W. (1964): *Pharmacogenetik — Ergebnisse und Probleme*. Arch. Julius Klaus Stiftung Vererbungsforsch. Sozialanthropol. Rassenhyg. 39, 9—24
- CLARKE, C. A., EVANS, D. A. P., HARRIS, R., MCCONNELL и WOODROW, J. C. (1968): *Genetics in medicine: a review. Part II. Pharmacogenetics*. Quart. J. Med. 37, 183—219
- DAVIES, D. S. и THORGEIRSSON, S. S. (1971): *Individual differences in the plasma half-lives of lipid soluble drugs in man*. Acta Pharmacol. Toxicol. 29, Suppl. 3, 181—190
- DEGENHARDT, K. H. (1965): *Pharmakogenetische und therapeutische Aspekte der Langzeittherapie*. Landarzt 41, 892—900
- EDWARDS, J. H. (1970): *The genetical background of therapy*. Proc. roy. Soc. Med. 63, 169—172
- EVANS, D. A. P. (1963): *Pharmacogenetics*. Amer. J. Med. 34, 639—662
- EVANS, D. A. P. (1965): *Genetics and drug response*. Glaxo Volume 29, 32—43
- EVANS, D. A. P. (1968): *Clinical pharmacogenetics*. In: BARON, D. W., COMPTON, N. and DAWSON, A. M. (Eds): *Recent Advances in Medicine* (15th ed.). Churchill, London
- EVANS, D. A. P. (1969a): *Genetic factors in drug therapy*. In: *The Scientific Basis of Medicine. Annual Reviews, 1969*. British Postgrad. Med. Feder., Univ. of London, The Athlone Press, London
- EVANS, D. A. P. (1969b): *Pharmacogenetics*. In: CLARKE, C. A. (Ed.): *Selected Topics in Medical Genetics*. Oxford University Press, London—New York—Toronto
- EVANS, D. A. P. (1971): *Inter-individual differences in metabolism of drugs: the role of genetic factors*. Acta Pharmacol. Toxicol. 29, Suppl. 3, 156—163
- EVANS, D. A. P. и Clarke, C. A. (1961): *Pharmacogenetics*. Brit. Med. Bull. 17, 234—240
- GOEDDE, H. W., LÖHR, G. W. и WALLER, H. D. (1965): *Ergebnisse und Probleme der Pharmakogenetik*. Arzneimittel-Forsch. 15, 1460—1468
- GOEDDE, H. W. и SCHOEPF, E. (1964): *Pharmakogenetik (Klinische Probleme und biochemisch-genetische Grundlagen)*. Med. Klin. 59, 1849—1860
- JÖRGENSEN, G. (1964): *Pharmakogenetik*. Med. Welt 16—23
- JÖRGENSEN, G. (1967): *Vergleichende Pharmakogenetik des Menschen und der Säugetiere*. Med. Welt 18, 32—36; 84—91
- JÖRGENSEN, G. (1971): *Pharmakogenetik*. In: KUEMMERLE, H. P., GARRETT, W. R. und SPITZY, K. H. (Hrsg.): *Klinische Pharmakologie und Pharmakotherapie*. Urban und Schwarzenberg, München—Berlin—Wien, S. 93—114
- KALMUS, H. (1968): *Scope and limitations of pharmacogenetics*. Proc. roy. Soc. Med. 61, 167—168
- KALOW, W. (1961): *Unusual response to drugs in some hereditary conditions*. Canad. Anaesth. Soc. J. 8, 43—52
- KALOW, W. (1965a): *Contribution of hereditary factors to the response to drugs*. Fed. Proc. 24, 1259—1265

- KALOW, W. (1965b): Individual variation in drug metabolism as cause of drug toxicity. In: *Drugs and Enzymes. Proceedings of the 2nd International Pharm. Meeting, Prague, 20—23 August, 1963.* Pergamon Press, Oxford—Czechoslovak Medical Press, Prague, pp. 245—255
- KALOW, W. (1965c): Genetic factors in relation to drugs. *Ann. Rev. Pharmacol.* 5, 9—26
- KALOW, W. (1967): Pharmacogenetics and the predictability of drug response. In: WOLSTENHOLME, G. and PORTER, R. (Eds): *Drug Response in Man.* Churchill, London, pp. 220—238
- KALOW, W. (1968): Pharmacogenetics in animals and man. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 151, 694—698
- LA DU, B. N. (1965): Altered drug response in hereditary disease. *Fed. Proc.* 24, 1287—1292
- LA DU, B. N., JR. (1969): Pharmacogenetics. *Med. Clin. N. Amer.* 53, 839—856
- LENZ, W. (1964): Pharmakogenetik. *Pharmakotherapie* 2, 3—16
- LENZ, W. (1968): Pharmakogenetik. *Münch. med. Wschr.* 110, 1225—1233
- LENZ, W. (1970): *Medizinische Genetik.* Thieme, Stuttgart, S. 212—214
- MOTULSKY, A. G. (1957): Drug reactions, enzymes and biochemical genetics. *J. Amer. med. Ass.* 165, 835—837
- MOTULSKY, A. G. (1964): Pharmacogenetics. *Prog. med. Genet.* 3, 49—74
- MOTULSKY, A. G. (1967): Biochemical genetics in medicine. *Acta paediat. (Uppsala)* 172, Suppl. 156—169
- MOTULSKY, A. G. (1968): The genetics of abnormal drug responses. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 151, 167—177
- MOTULSKY, A. G. (1969): Drugs and genes. *Ann. intern. Med.* 70, 1269—1272
- NETTER, K. J. (1964): Genetische Ursachen abnormer Arzneimittelwirkungen. *Internist (Berl.)* 5, 224—232
- NYHAN, W. L. (1966): Pharmacogenetics. In: SHIRKEY, A. C. (Ed.): *Pediatric Therapy* (2nd ed.). Mosby, Saint Louis
- PETERS, J. H. (1968): Genetic factors in relation to drugs. *Ann. Rev. Pharmacol.* 8, 427—452
- PORTER, I. H. (1964): Comment. Genetic basis of drug metabolism in man. *Toxicol. appl. Pharmacol.* 6, 499—511
- RITSCHEL, W. A. (1971): Pharmakogenetik. *Pädiat. Praxis* 10, 469—475
- RUMLER, W. (1963): Über Pharmakogenetik. *Dtsch. Gesundh.-Wes.* 18, 1477—1482
- SCHIMKE, R. N. (1969): Drugs and heredity. *J. Kans. med. Soc.* 70, 146—150
- SCHOLZ, W. (1967): Die klinische Bedeutung der Pharmakogenetik. *Dtsch. med. Wschr.* 92, 852—856
- SIMPSON, N. E. и KALOW, W. (1966): Pharmacology and biological variation. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 134, 864—872
- STENGEL, H. (1966): Pharmakogenetik, ein neues Forschungsgebiet der Vererbungslehre. *Öff. Gesundh.-Dienst* 28, 11—15
- SZEINBERG, A. и SHEBA, C. H. (1968): Pharmacogenetics. *Israel J. med. Sci.* 4, 488—494
- SZÓRÁDY, I. (1967): Pharmakogenetikai problémák az újszülöttkorban (Фармакогенетические вопросы периода новорожденности). *Gyógyszereink* 17, 385—432
- SZÓRÁDY, I. (1969): Pharmakogenetika (Фармакогенетика). *Orv. Hetil.* 110, 2077—2082
- SZÓRÁDY, I. (1970): Pharmacogenetics. *Ther. hung.* 18, 143—149
- VESELL, E. S. (1969): Recent progress in pharmacogenetics. *Advanc. pharmacol. Chemother.* 7, 1—91
- VOGEL, F. (1959a): Moderne Probleme der Humangenetik. *Ergebn. inn. Med. Kinderheilk.* 12, 52—125
- VOGEL, F. (1959b): Bedeutung der Phänogenetik für die innere Medizin. *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* 64, 91—101
- WALLER, H. D. (1968): Arzneimittelnebenwirkungen bei erblichen Varianten in der Enzymausstattung des Organismus. *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* 74, 837—848
- WASER, P. G. (1967): Pharmakogenetik. *Helv. med. Acta, Suppl.* 47, 5—14

Другие источники

- AARTS, E. M. (1971): D-glucaric-acid excretion as a test for hepatic enzyme induction. *Lancet* i, 859
- ABDERHALDEN, R. (1962/63): Die Fermente. *Z. Vitamin-, Hormon-, Fermentforsch.* 62, 81
- ABLONCZY, P. и KOVÁCS, S. (1969): A glucuronidsynthesis vizsgálata hepatobiliáris betegségeknel (Изучение синтеза глюкуронидов при заболеваниях печени). *Orv. Közl.* 5, 193—208
- ABRAMS, B. и FREEMAN, T. (1969): Serum protein concentrations in normal infants. *Clin. Sci.* 37, 575—582

- ACKERMANN, E. (1970): Die Bedeutung der Leber für die biologische Aktivität der Pharmaka. Dtsch. Z. Verdau. u. Stoffwechselkr. 30, 3—8
- Acta genet. (Basel): Nomenclature of glucose-6-phosphate dehydrogenase in man. Editorial. 17, 542—552 (1967)
- ADAM, A. (1961): Linkage between deficiency of glucose-6-phosphate dehydrogenase and colour-blindness. Nature (Lond.) 189, 686
- ADAMSON, R. H. (1967): Drug metabolism in marine vertebrates. Fed. Proc. 26, 1047—1055
- ADAMSON, R. H., DIXON, R. L., FRANCIS, F. L. и RALL, D. P. (1965): Comparative biochemistry of drug metabolism by azo and nitro reductase. Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.) 54, 1386—1391
- ADELMAN, R. C. (1970): Reappraisal of biological ageing. Nature (Lond.) 228, 1095—1096
- ADIE, P. A. и DAVIDSON, C. K. (1967): The distribution of atropine esterase and homatropine esterase in rabbit and guinea pig liver cell fractions and sera. Biochim. biophys. Acta (Amst.) 139, 180—182
- AEBI, H. и CANTZ, M. (1966): Über die celluläre Verteilung der Katalase im Blut homozygoter und heterozygoter Defekträger (Akatalasie). Humangenetik 3, 50—63
- AEBI, H., HEINIGER, J. P., BÜTLER, H. и HÄSSIG, A. (1961): Experientia (Basel) 17, 466—500
- AEBI, H., HEINIGER, J. P. и SUTER, H. (1962a): Methaemoglobinbildung durch Röntgenstrahlen in normalen und Katalase-freien Erythrocyten des Menschen. Experientia (Basel) 18, 129—130
- AEBI, H., JEUNET, F., RICHTERICH, R., SUTER, H., BUTLER, R., FREI, J. и MARTI, H. R. (1962b): Observations in two Swissfamilies with acatalasia. Enzym. biol. clin. 2, 1—22
- AEBI, H. и SUTER, H. (1966): Über die Peroxydemfndlichkeit von Akatalasie-Erythrocyten. Humangenetik 2, 328—343
- AEBI, H., SUTER, H. и FEINSTEIN, R. N. (1968): Activity and stability of catalase in blood and tissues of normal and acatalasemic mice. Biochem. Genet. 2, 245—251
- AIRAKSINEM, M. M. и HEIKKILA, J. E. I. (1967): Radioautographic study on the distribution of oxyptertine (Win 18, 501) in mice and cats. Psychopharmacologia (Berl.) 10, 400—408
- ALARY, J. G. и BRODEUR, J. (1969): Studies on the mechanism of phenobarbital induced protection against parathion in adult female rats. J. Pharmacol. exp. Ther. 169, 159—168
- ALBERT, A. (1967): Patterns of metabolic disposition of drugs in man and other species. In: WOLSTENHOLME, G. and PORTER, R. (Eds): Drug Responses in Man. Churchill, London, pp. 55—82
- ALBRIGHT, F. и BUTLER, A. M. (1937): Rickets resistant to vitamin D therapy. Amer. J. Dis. Child. 54, 529—547
- ALEXANDERSON, B., EVANS, P. D. A. и SJÖQVIST, F. (1968): Steady-state plasma levels of nortriptyline in twins. Influence of genetic factors and drug therapy. Brit. med. J. 4, 764—780
- ALFANO, J. E. (1966): Pseudocholinesterase, cholinesterase and congenital glaucoma. Amer. J. Ophthal. 61, 985—987
- ALLISON, A. C. и CLYDE, D. F. (1961): Malaria in African children with deficient erythrocyte glucose-6-phosphate dehydrogenase. Brit. med. J. 1, 1346—1349
- ALLISON, A. C., REES, W. и BURN, G. P. (1957): Genetically controlled difference in catalase activity of dog erythrocytes. Nature (Lond.) 180, 649—650
- ALTLAND, K., BUCHER, R., KIM, T. W., BUSCH, H., BROCKELMANN, C. и GOEDDE, H. W. (1969): Population genetic studies on pseudocholinesterase polymorphism in Germany, Czechoslovakia, Finland and among Laps. Humangenetik 8, 158—161
- ALTMAN, PH. L. и DITTMER, D. S. (1964): Biology Data Book. Federation of American Societes for Experimental Biology, Washington
- ALVING, A. S., KELLERMEYER, R. W., TARLOV, A., SCHRIER, S. L. и CARSON, P. (1958): Biochemical and genetic aspects of primaquine-sensitive hemolytic anemia. Ann. intern. Med. 49, 240—248
- AMBACHE, N. (1955): The use and limitation of atropine for pharmacological studies on autonomic effectors. Pharmacol. Rev. 7, 467—494
- AMBRUS, J. L., GUTH, P. S., GOLDSTEIN, S., GOLDBERG, M. E. и HARRISSON, J. W. E. (1955): Toxicity of histamine and antagonism between histamine and antihistamines in various strains of mice. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) 88, 457—459
- AMMON, R. и HILLERT, E. (1970): Das Vorkommen der Atropinesterase bei Ratten als Kriterium der Erbgleichheit. Enzymologia 38, 168—176
- AMMON, R. и КАМПУЕС, V. (1969): Anreicherung von Dolantinesterase aus Kaninchenleber. Enzymologia 31, 343—355

- AMMON, R. и SAVELSBURG, W. (1949): Die enzymatische Spaltung von Atropin, Cocain und chemisch verwandten Estern. *Z. physiol. Chem.* 284, 135—140
- ANDERS, M. W. (1968): Inhibition of microsomal drug metabolism by methylenedioxybenzenes. *Biochem. Pharmacol.* 17, 2367—2370
- ANDREWS, B. F. (Ed.) (1970): The small-for-date infant. *Pediat. Clin. N. Amer.* 17, 185—198
- ANGELOPOULOS, B., KARALIS, D., TSOUKANTAS, A. и ELEFThERiADOU, A. (1967): Hereditary methemoglobinemia due to DPNH-methemoglobin reductase deficiency. *Acta haemat. (Basel)* 37, 284—293
- ANKERMANN, H. (1967): Probleme der perinatalen pharmakologie. In: *Pädiatrie der Zukunft (Vorträge eines Symposiums)*. Friedrich-Schiller-Universität, Jena, S. 131—155
- ANSTALL, H. B. и TRUJILLO, J. M. (1967): Glucose-6-phosphate dehydrogenase: its purification and properties. *Amer. J. clin. Path.* 47, 296—302
- ARIAS, I. M. (1960): Recent advances in the metabolism of bilirubin and their clinical implications. *Med. Clin. N. Amer.* 44, 607—621
- ARIAS, I. M. и DE LEON, A. (1967): Estimation of the turnover rate of barbiturate sidechain oxidation enzyme in rat liver. *Molec. Pharmacol.* 3, 216—218
- ARIAS, I. M., DOYLE, D. и SCHIMKE, R. T. (1969): Induction stabilisation and turnover of endoplasmic reticulum proteins. In: GILLETTE, J. R., CONNEY, A. H., COSMIDES, G. J., ESTABROOK, R. W., FOUTS, J. R. and MANNERING, G. J. (Eds): *Microsomes and Drug Oxidations*. Academic Press, New York—London, pp. 453—474
- ARIAS, I. M., GARTNER, L., FURMAN, M. и WOLFSON, S. (1963): Effect of several drugs and chemicals on hepatic glucuronide formation in newborn rats. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* 112, 1037—1040
- ARIAS, I. M., GARTNER, L. M., SEIFTER, S. и FURMAN, M. (1964): Prolonged neonatal unconjugated hyperbilirubinaemia associated with breast feeding and α steroids, pregnene-3(α), 20(β)-diol, in maternal milk that inhibits glucuronide formation in vitro. *J. clin. Invest.* 43, 2037—2047
- ARIËNS, E. J. (1970): Reduction of drug-action by drug combination. *Progr. Drug Res.* 14, 11—58
- ARMSTRONG, A. R. и PEART, H. E. (1960): A comparison between the behavior of eskimos and non-eskimos to the administration of isoniazid. *Amer. Rev. resp. Dis.* 81, 588—594
- ARNOLD, H. (1969): Die Pharmakotherapie in der Geriatrie des praktischen Arztes. *Öff. Ges.-Wesen* 31, 505—509
- AUERBACH, C. (1966): Drosophila-tests in pharmacology. *Nature (Lond.)* 210, 104
- AYD, F. A. (1961): A survey of drug-induced extrapyramidal reactions. *J. Amer. med. Ass.* 175, 1954—1969
- AZEVEDO, E. S. и YOSHIDA, A. (1969): Brazilian variant of glucose-6-phosphate dehydrogenase (Gd Minas Gerais). *Nature (Lond.)* 222, 380—382
- BACHMANN, K. D. (1966): Leberdiagnostik. In: OPITZ, H. und SCHMID, F. (Hrsg.): *Handbuch der Kinderheilkunde*. Bd. II. Teil I. Springer, Berlin, S. 331—350
- BAHR, C. von, BORGÅ, O., SJÖQVIST, F. и ORRENIUS, S. (1969): Studies of drug metabolism in the isolated perfused liver. Fourth International Congress on Pharmacology, July 14 to 18, Basel, Switzerland, Abstracts, p. 230
- BAKALOVA, L. (1967): Aufgaben und Perspektiven des Pädiatrieunterrichts an den medizinischen Hochschulen. In: PLENERT, W. (Hrsg.): *Pädiatrie der Zukunft. Vorträge eines Symposiums der Sektion Pädiatrie in der Deutschen Gesellschaft für klinische Medizin*, Friedrich-Schiller-Universität, Jena, S. 190—192
- BAKKEN, A. F. (1969): Effects of unconjugated bilirubin on bilirubin UDP glucuronyl transferase activity in liver of newborn infants. *Pediat. Res.* 3, 205—209
- BALINSKY, D. и BERNSTEIN, R. E. (1963): The purification and properties of glucose-6-phosphate dehydrogenase from human erythrocytes. *Biochim. biophys. Acta (Amst.)* 67, 313—315
- BALLOWITZ, L. и NATSCHKA, J. (1971): Neugeborenenhyperbilirubinämie. *Experimentelle Grundlagen der Phototherapie und der Enzyminduktion*. *Pädiatrie u. Pädologie* 6, 342—356
- BALTZAN, D. M. и SUGARMAN, H. (1950): Hereditary cyanosis. *Canad. med. Ass. J.* 62, 348—350
- BANNERT, N., THAL, W. и LUBAS, E. (1969): Glucose-6-phosphatdehydrogenase-Mangel als Ursache des hämolytischen Ikterus bei einer deutschen Familie. *M Schr. Kinderheilk.* 117, 675—679
- BARBEAU, A. (1961): Dopamine and basal ganglia disease. *Arch. Neurol.* 4, 97—102
- BARON, D. N. (1965): Laboratory Tests in Medicine. In: BARON, D. N., COMPSTON, N. and DAWSON, A. M. (Eds): *Recent Advances in Medicine (Beaumont and Dodds) (14th ed.)*. Churchill, London

- BARTELS, H. (1967): Die Enzyme des Energiestoffwechsels in Erythrocyten junger Säuglinge. *Z. Kinderheilk.* 101, 338—347
- BARTHELMAI, W. (1968): Die Entwicklung der Enzymaktivitäten in Erythrocyten während des kindlichen Lebensalters. *Mtschr. Kinderheilk.* 116, 410—412
- BARTMANN, K. и MASSMANN, W. (1960): Der Blutspiegel des INH bei Erwachsenen und Kindern. *Beitr. Klin. Tuberk.* 122, 239—250
- BARTÓK, I. (1970): Az endoplazmás retikulum detoxikáló funkciója a májban (Обезвреживание ядов эндоплазматическим ретикуломом печени). *Magy. Tud. Akad. Biol. Osztály Közl.* 13, 259—271
- BARTOS, H. R., DESFORGES, J. F. и CLARK, N. (1966): Erythrocyte DPNH dependent diaphorase levels in infants. *Pediatrics* 37, 991—993
- BATEMAN, A. J. (1966): Testing chemicals for mutagenicity in a mammal. *Nature (Lond.)* 210, 205—206
- BAUR, E. W. (1963): Catalase abnormality in a Caucasian family in the United States. *Science* 140, 816—817
- BAYANI SIOSON, P. S. (1969): Some biochemical polymorphic traits (Filippino population). II. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and electrophoretic variants. *Acta med. philipp.* 5, 156—163
- BAYER, I. и FRITZ, G. (1959): A gyógyszerkutató és új gyógyszerek bevezetése (Исследование лекарственных препаратов и введение новых лекарств в практику). *Nepegészségügy* 40, 118—121
- BEARD, M. SH., ARMENTROUT, S. A. и WEISBERGER, A. S. (1969): Inhibition of mammalian protein synthesis by antibiotics. *Pharmacol. Rev.* 21, 213—245
- BECK, K. и KIANI, B. (1960): Zur Frage der Glucuronbildung bei der funktionellen Hyperbilirubinämie unter Berücksichtigung der renalen Glucuronid-Clearance. *Klin. Wschr.* 38, 428—433
- BECK, K. и RICHTER, E. (1962): Über die Störung der Glucuronidbildung beim hämolytischen Ikterus und deren Beeinflussung durch die Milzexstirpation. *Klin. Wschr.* 40, 1041—1045
- BECK, K., SÖLLING, K. D. и RICHTER, E. (1964): Vergleichende Untersuchungen über den Einbau von C¹⁴-Glucose und C¹⁴-Fructose in die gepaarten Glucuronsäuren bei Kaninchen. Zur Frage der Wirkung der Fructose auf die Glucuronidsynthese. *Klin. Wschr.* 42, 361—362
- BECKER, W. A. (1962): Choice of animals and sensitivity of experiments. *Nature (Lond.)* 193, 1264—1266
- BECKER, W. A. (1967/68): Humangenetik. Thieme, Stuttgart
- BECKETT, A. H. и TRIGGS, E. J. (1967a): Enzyme induction in man caused by smoking. *Nature (Lond.)* 216, 587
- BECKETT, A. H. и TRIGGS, E. J. (1967b): Buccal absorption of basic drugs and its application as an in vivo model of passive drug transfer through lipid membranes. *J. Pharm. Pharmacol.* 19, Suppl. 31—41
- BEGEMANN, H. (1970): Klinische Hämatologie. Thieme, Stuttgart
- BEHRMAN, R. E. и FISCHER, D. E. (1970): Phenobarbital for neonatal jaundice. *J. Pediat.* 76, 945—948
- BENDER, A. D. (1965): Gerontological basis for modification in drug activity with age. *J. pharm. Sci.* 54, 1225
- BENNHOLD, H. (1932): Über die Vehikelfunktion der Serumeiweisskörper. *Ergebn. inn. Med. Kinderheilk.* 42, 273—375
- BENNHOLD, H. (1963): Die pathogenetische Bedeutung des Versagens gewisser Transportfunktionen des Organismus. *Triangel* 6, 98—110
- BENÖHR, I. CHR. и WALLER, H. D. (1970): Eigenschaften der Glucose-6-P-Dehydrogenase Typ „Tübingen“. *Klin. Wschr.* 48, 71—74
- BENÖHR, H. CHR., WALLER, H. D., ARNOLD, H., BLUME, K. G. и LÖHR, G. W. (1971): Glucose-6-P-Dehydrogenase Typ Bodensee (eine neue Enzymvariante). *Klin. Wschr.* 49, 1058—1062
- BENZI, G., BERTÉ, F. и CREMA, A. (1967): Investigation of hepatic drug metabolism by isolated perfused liver in situ. *J. Pharm.* 56, 893—895
- BERG, J. M., GILLIAN BRANDON, M. W. и KIRMAN, B. H. (1959): Atropin in mongolism. *Lancet*, ii, 441—442
- BERGMEYER, H. U. (1962): Methoden der enzymatischen Analyse. Verlag Chemie GmbH, Weinheim
- BERLIN-HEIMENDAHL, S. (1963): Gefährdung des Neugeborenen durch nichtinduzierte oder unzureichende Massnahmen. *Arch. Kinderheilk.* 169, 215—235
- BERNARD, J. и DAUSSET, J. (1965): L'agranulocytose due au pyramidon. *Rev. franç. Étud. clin. biol.* 10, 21—24
- BERNHEIM, F. и BERNHEIM, M. L. C. (1938): Hydrolysis of homatropine and atropine by various tissues. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 64, 209—216
- BERNHEIM, F. и BERNHEIM, M. L. C. (1945): The hydrolysis of Demerol by liver in vitro. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 85, 74—77

- BERNSTEIN, J., LOTT, W. A., STEINBERG, B. A. и YALE, H. L. (1952): Chemotherapy of experimental tuberculosis. V. Isonicotinic acid hydrazine (Nydrazid) and related compounds. *Amer. Rev. Tuberc.* 65, 357—364
- BERRY, D. H. (1966): Erythrocyte enzyme deficiency anemias in children: a review. *Lancet* 86, 144—148
- BERRY, W. T. C., COWIN, P. J. и DAVIES, D. R. (1954): A relationship between body fat and plasma pseudo-cholinesterase. *Brit. J. Nutr.* 8, 79—82
- BERTE, S. J., LEIFHEIT, H. C., DEWLETT, H. J. и TUCKER, E. B. (1959): A critical analysis of the accuracy of a chemical and biologic method of determining serum free Isoniazid. *Amer. Rev. Tuberc.* 79, 344—350
- BETKE, K. (1954): Der menschliche rote Blutfarbstoff bei Fetus und reifem Organismus: Eigenschaften, Differenzen und ihre klinische Bedeutung. Springer, Berlin
- BETTEX, M. и SCHÄRLI, A. (1965): Verlängerte Apnoe infolge atypischer Pseudocholinesterase. *Helv. paediat. Acta* 20, 586—591
- BEUTLER, E. (1956): In vitro studies of the stability of red cell glutathione, a new test for drug sensitivity. *J. clin. Invest.* 35, 690—691
- BEUTLER, E. (1966a): Cellular mosaicism and heterogeneity in red cell disorders. *Amer. J. Med.* 41, 724—730
- BEUTLER, E. (1966b): A series of new screening procedures for pyruvate kinase deficiency, glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency, and glutathione reductase deficiency. *Blood* 28, 553—562
- BEUTLER, E. (1967): Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Diagnosis, clinical and genetic implications. *J. clin. Path.* 47, 303—311
- BEUTLER, E. (1968): Klinische Aspekte erythrocytärer Enzymdefekte und ihr Nachweis. *Triangel* 8, 267—272
- BEUTLER, E. (1969a): Drug induced haemolytic anemia. *Pharmacol. Rev.* 21, 73—103
- BEUTLER, E. (1969b): Genetic disorder of red cell metabolism. *Med. Clin. N. Amer.* 53, 813—826
- BEUTLER, E. (1969c): Effect of flavin compounds on glutathione reductase activity: in vivo and in vitro studies. *J. clin. Invest.* 48, 1957—1966
- BEUTLER, E. (1969d): Glutathione reductase: Stimulation in normal subjects by riboflavin supplementation. *Science* 165, 613—616
- BEUTLER, E. (1970): Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Brit. J. Haemat.* 18, 117—121
- BEUTLER, E. и BALUDA, M. (1964): The separation of glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient erythrocytes from the blood of heterozygotes for glucose-6-phosphate deficiency. *Lancet*, i, 189—192
- BEUTLER, E., DERN, R. J. и ALVING, A. S. (1954a): The hemolytic effect of primaquine. III. A study of primaquine-sensitive erythrocytes. *J. Lab. clin. Med.* 44, 177—184
- BEUTLER, E., DERN, R. J. и ALVING, A. S. (1954b): The hemolytic effect of primaquine. IV. The relationship of cell age to hemolysis. *J. Lab. clin. Med.* 44, 439—442
- BEUTLER, E., DERN, R. J., FLANAGAN, C. L. и ALVING, A. S. (1955): The hemolytic effect of primaquine. VII. Biochemical studies of drug-sensitive erythrocytes. *J. Lab. clin. Med.* 45, 286—295
- BEUTLER, E. и MITCHELL, M. (1968): Special modifications of the fluorescent screening method for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Blood* 32, 816—818
- BEUTLER, E. и YEH, M. K. Y. (1963): Erythrocyte glutathione reductase. *Blood* 21, 573—585
- BIHEL, J. P. (1956): The role of the dose and the metabolic fate of isoniazid in the emergence of isoniazid resistance. In: *Trans. 16th Conf. Chemotherapy Tuberc.*, St. Louis. pp. 729—782
- BIHEL, J. P. (1957): Emergence of drug resistance as related to the dosage and metabolism of isoniazid. In: *Transactions of the Conference on the Chemotherapy of Tuberculosis* 16, 108—113
- BIHEL, J. P. и VILTER, R. V. (1954): Effect of isoniazid on vitamin B₆ metabolism: its possible significance in producing isoniazid neuritis. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* 85, 389—392
- BIRD, E. D. и SCHWALBE, F. C., JR. (1965): Prolonged hypoglycemia secondary to tolbutamide. *Ann. inter. Med.* 62, 110—112
- BIRÓ, I. (1970): Idős betegek diagnosztikai és terápiás problémái (Проблемы диагностики и терапии в старческом возрасте). В ред. FISCHER, A.: *Az orvostudomány aktuális problémái (Современные вопросы медицины)*. Medicina, Budapest, стр. 71—110
- BLACK, M., FEVERY, J., PARKER, D. S. и BILLING, B. H. (1969): The effect of phenobarbitone on the handling of C¹⁴ labelled bilirubin by patients with Gilbert's syndrome. IVth Meeting of the European Association for the Study of the Liver. Vienna
- BLOOM, G. E. и ZARKOWSKY, H. S. (1969): Heterogeneity of the enzymatic defect in congenital methemoglobinaemia. *New Engl. J. Med.* 281, 919—922

- BLUME, K. G., GOTTLIK, M., LÖHR, G. W. и RÜDIGER, H. W. (1968a): Familienuntersuchungen zum Glutathionreduktasemangel menschlicher Erythrocyten. *Humangenetik* 6, 163—170
- BLUME, K. G., RÜDIGER, H. W. и LÖHR, G. W. (1968b): Electrophoresis of glutathion reductase from human red blood cells. *Biochim. biophys. Acta (Amst.)* 151, 686—688
- BLUNT, J. W., DE LUCA, H. F. и SCHNOES, H. K. (1968): 25-hydroxycholecalciferol. A biologically active metabolite of vitamin D₃. *Biochemistry* 7, 3317—3322
- BODA, D. (1968): A specializálódás és a gyermekgyógyászat jövője (Specializáció и будущее педиатрии). *Orv. Hetil.* 109, 2663—2666
- BODA, D. (1969): Az újszülöttkor patológiája (Патология периода новорожденности). В ред. FISCHER, A.: *Az orvostudomány aktuális problémái (Современные проблемы медицины)*. 1/1969, *Medicina*, Budapest, стр. 121—148
- BODA, D., TÓTH, GY., MURÁNYI, L. и ЕСК, Е. (1966): Acid-base and electrolyte changes during exchange transfusion. *Acta paediat. (Uppsala)* 55, 217—223
- BÓDIS, I. (1963): Fälle von familiärer Methämoglobinämie aus zwei Sippen. *Ann. Paediat.* 201, 455—472
- BOGNER, K., ENGLHARDT-GÖLKE, A. и PIRNER, F. (1958): Über den Einfluss von Krankheit und Nahrungsaufnahme, sowie von Pantothenäure und Kohlenhydrat-Gaben auf die Azetylierungsfähigkeit des menschlichen Organismus. *Klin. Wschr.* 36, 301—307
- BOIVIN, P. и GALAND, C. (1965): La synthèse du glutathion au cours de l'anémie hémolytique congénitale avec déficit en glutathion réduit. Déficit congénital en glutathion synthétase érythrocytaire? *Nouv. Rev. franç. Hémat.* 5, 702—707
- BOIVIN, P., GALAND, C., ANDRÉ R. и DEBRAY, J. (1966): Anémies hémolytiques congénitales avec déficit isolé en glutathion réduit par déficit en glutathion synthétase. *Nouv. Rev. franç. Hémat.* 6, 859—866
- BOLLMAN, J. L. (1957): Bile pigments of serum in diseases of liver. In: HARTMAN, F. W. (Ed.): *Hepatitis Frontiers*. Little, Brown and Co., Boston, pp. 467—474
- BONHAM CARTER, R. E., DENT, C. E., FOWLER, D. I. и HARPER, C. M. (1955): Calcium metabolism in idiopathic hypercalcemia of infancy with failure to thrive. *Arch. Dis. Childh.* 30, 399—404
- BÖNICKE, R. и LISBOA, B. P. (1957): Über die Erbbedingtheit der intraindividuellen Konstanz der Isoniazidausscheidung beim Menschen. *Naturwissenschaften* 44, 314
- BÖNICKE, R. и LISBOA, B. P. (1961): Vergleichende Untersuchungen über die Isoniazidausscheidung bei eineigen und zweieigen Zwillingen In: FREERKSEN, E. (Hrsg.): *Jahresbuch Borstel*. Bd. V. Springer, Berlin—Göttingen—Heidelberg, S. 87—92
- BÖNICKE, R. и REIF, W. (1953): Enzymatische Inaktivierung von Isonicotinsäurehydrazid im menschlichen und tierischen Organismus. *Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak.* 220, 321—333
- BONOMOLO, A. и DE CICCO, A. (1958): Acido pantotenico e sintesi dell'eme. *Boll. Soc. ital. Biol. sper.* 34, 1623—1625
- BONSIGNORE, A., FORNAINI, G., LEONCINI, G., SEGNI, M. и FANTONI, A. (1966): Eterogeneità molecolare della glucoso-6-fosfato deidrogenasi eritrocitaria e leucocitaria dei soggetti mutanti per tale enzima. *Metabolismo* 2, 89—112
- BORBÉLY, F. (1968): Spezifische und unspezifische Therapie von Vergiftungen. *Pharm. Acta Helv.* 43, 449—461
- BORÉUS, L. O. (1969): Drug receptor interaction in the human fetus. Fourth Internat. Congress on Pharmacology. July 14 to 18, Basel, Switzerland. Abstracts, p. 499
- BOUND, J. P. и TELFER, T. P. (1956): Effects of vitamin K dosage on plasma bilirubin levels in prematures. *Lancet* i, 720—722
- BOURGOIS, M. и BIERICH, J. E. (1966): Die genuine Vitamin-D-resistente Rachitis und ihre Behandlung mit hohen Vigantol-Dosen. *Mshr. Kinderheilk* 114, 472—476
- BOURNE, J. G. (1953): Long action of suxamethonium (succinylcholin) chloride. *Brit. J. Anaesth.* 25, 116—129
- BOURNE, J. G., COLLIER, H. O. S. и SOMERS, G. F. (1952): Succinylcholine (Succinoylcholine)-muscle relaxant of short action. *Lancet* i, 1225—1229
- BOUTIN, D. и BRODEUR, J. (1970): An automated method for simultaneous determination of serum pseudocholinesterase activity, dibucaine number and fluoride number. *Clin. Biochem (Toronto)* 3, 245—254
- BOVET-NITTI, F. (1949): Degradazione di alcune sostanze curarizzanti per azione di colinesterasi. *Rend. Ist. Super Sanita* 12, 138—157

- BOWMAN, J. E. (1967): G-6-PD deficiency and malaria. *Lancet* *i*, 1158—1159
- BOWMAN, J. E., CARSON, P. E. и FRISCHER, H. (1969): The segregation in one family of three alleles at the glucose-6-phosphate dehydrogenase locus. *Hum. hered.* *19*, 25—35
- BOYD, E. (1968): Predictive drug toxicity. Assessment of drug-safety before human use. *Canad. med. Ass. J.* *98*, 278—293
- BOYER, S. H., PORTER, I. H. и WEILBACHER, R. G. (1962): Electrophoretic heterogeneity of glucose-6-phosphate dehydrogenase and its relationships to enzyme deficiency in man. *Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.)* *48*, 1868—1876
- BRAUN, P. и FEKETE, GY. (1962): A modern gyógyszeres terápiá veszélyei (Риск в современной фармакотерапии). *Medicina, Budapest*
- BRECKENRIDGE, A., L'E ORME, M., THORGEIRSSON, S., DAVIES, D. S. и BROOKS, R. V. (1971): Drug interactions with Warfarin: studies with dichloralphenazone, chloral hydrate and phenazone (Antipyrine). *Clin. Sci.* *40*, 351—364
- BRENNAN, R. W., ДЕНЕЖА, Н., KUTT, H. и McDOWELL, F. (1968): Diphenylhydantoin intoxication attendant to slow inactivation of isoniazid. *Neurology* *18*, 283
- BRENDORFF, A. I., von (1968): Arzneimittelschäden beim Fetus und Säugling. *Mtschr. Kinderheilk.* *116*, 626—627
- BREWER, G. J., TARLOV, A. R. и ALVING, A. S. (1960): Methemoglobin reduction test. A new simple, in vitro test for identifying primaquine sensitivity. *Bull. Wld Hlth Org.* *22*, 633—640
- Brit. med. J.*: Dosage for the newborn. Editorial *ii*, 947—948 (1961)
- Brit. med. J.*: Spread of a gene. Editorial *ii*, 1601—1602 (1963)
- Brit. med. J.*: Metabolism of drugs. Editorial *i*, 767—768 (1970)
- BRITT, B. A. и KALOW, W. (1968): Hyperrigidity and hyperthermia associated with anesthesia. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* *151*, 947—958
- BRITTINGER, G., LÖFFLER, G. и KÖNIG, E. (1965): Angeborene nichtsphärocytäre hämolytische Anämie bei familiärem Mangel an DPNH- und TPNH-abhängiger Glutathionreduktase in Erythrocyten. *Klin. Wschr.* *43*, 427—429
- BRODIE, B. B. (1964): Difficulties in transposing experimental results obtained with animals to man. *Actualités pharmacol.* *17*, 1—40
- BRODIE, B. B. (1967): (Discussion's remark). In: WOLSTENHOLME, G. and PORTER, R. (Eds): *Drug Responses in Man*. A Ciba Foundation Volume. Churchill, London, p. 217
- BRODIE, B. B. и AXELROD, J. (1950): The fate of antipyrine in man. *J. Pharmacol. exp. Ther.* *98*, 97—104
- BRODIE, B. B., AXELROD, J., COOPER, J. R., GAUDETTE, L. E., LA DU, B. N., MITOMA, C. и UDENFRIEND, S. (1955): Detoxication of drugs and other foreign compounds by liver microsomes. *Science* *121*, 603—604
- BROWN, A. K. (1966): Erythrocyte metabolism and haemolysis in the newborn. *Pediat. Clin. N. Amer.* *13*, 879—903
- BROWN, A. K. и CEVIK, N. (1965): Hemolysis and jaundice in the newborn following maternal treatment with sulfamethoxypyridazine (Kynex). *Pediatrics* *36*, 742—744
- BROWN, A. K., ZUELZER, W. W., BOLLET, A. J. и BURNETT, H. H. (1958): Further studies in glucuronide conjugation in the newborn. *Amer. J. Dis. Child.* *96*, 487—492
- BROWN, A. K., ZUELZER, W. W. и BURNETT, H. H. (1958): Studies on the neonatal development of the glucuronide conjugation system. *J. clin. Invest.* *37*, 332—340
- BROWN, W. R. и BOON, W. H. (1968): Hyperbilirubinaemia and kernicterus in glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient children in Singapore. *Pediatrics* *41*, 1055—1062
- BROWNE, E. A. (1957): The inheritance of an intrinsic abnormality of the red blood cell predisposing to drug induced hemolytic anemia. *Bull. Johns Hopk. Hosp.* *101*, 115
- BROWNE, E. A. (1964): Enzymes and allergy. A review. *Ann. Allergy* *22*, 475—493, 547—569, 611—631
- BRUGSCH, H. (1965): Akute Naphthalinvergiftung im Säuglings- und Kleinkindensalter. *Pädiat. Praxis* *4*, 443—445
- BRUNECKY, Z. (1967): Prespektivy genetiky v pediatrii. *Čs. Pediat.* *22*, 522—526
- BRUNETTI, P., PARMA, A. и NENCI, G. G. (1965): Studies on renal anemias. I. Increase of erythrocyte glutathion-reductase in uremic states. *Haematologica* *50*, 415—446
- BRÜSCHKE, G., OEHME, P. и SCHULTZ, F. H. (1969): Aktuelle Probleme der Pharmakotherapie. VI. Besonderheiten einer gezielten Pharmakotherapie im hohen Alter. *Dtsch. Gesundh.-Wes.* *24*, 1315—1319

- BUCHANAN, R. A., HEFFELFINGER, J. C. и WEISS, CH. F. (1969): The effect of phenobarbital on diphenylhydantoin metabolism in children. *Pediatrics* 43, 114—116
- BÜCKERT, A. (1968): Aufgaben der klinischen Forschung bei der Entwicklung neuer Heilmittel. *Wien. klin. Wschr.* 80, 627—631
- BUFFONI, F. (1966): Histaminase and related amine oxidases. *Pharmacol. Rev.* 18, 1163—1200
- BÜHLMAYER, K. (1966): Herzkatheterismus. In: OPITZ, H. und SCHMID, F. (Hrsg.): *Handbuch der Kinderheilkunde*. Springer, Berlin—Heidelberg—New York, S. 274—282
- BÜRGER, M. (1957): *Altern und Krankheit*. Thieme, Leipzig
- BURMEISTER, W. (1967): Pharmakokinetische Besonderheiten zur unterschiedlichen Dosierung bei Kindern und Erwachsenen. *Int. Z. Klin. pharmakol. Therap. Toxikol.* 2, 126—129
- BURMEISTER, W. (1968): Zur Anwendung der Körperoberfläche als Bezugsgröße im Kindersalter. *Arch. Kinderheilk.* 177, 2—5
- BURMEISTER, W. (1971): Neues zum Vitamin-D-Stoffwechsel. *Arch. Kinderheilk.* 183, 1—4
- BURNS, J. J. (1968): Variation of drug metabolism in animals and the prediction of drug action in man. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 151, 959—967
- BURNS, J. J. и CONNEY, A. H. (1965): Enzyme stimulation and inhibition in the metabolism of drugs. *Proc. roy. Soc. Med.* 58, Suppl., 955—960
- BURNS, J. J., CONNEY, A. H. и KOSTER, R. (1963): Stimulatory effect of chronic drug administration on drug metabolizing enzymes in liver microsomes. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 104, 881—893
- BURNS, J. J., CUCINELL, S. A., KOSTER, R. и CONNEY, A. H. (1965): Application of drug metabolism to drug toxicity studies. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 123, 273—286
- BURNS, J. J., ROSE, B. K., CHENKIN, T., GOLDMAN, A., SCHULERT, A. и BRODIE, B. B. (1953): The physiological disposition of phenylbutazone (Butazolidin) in man and a method for its estimation in biological material. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 109, 346—357
- BURNS, L. E., HODGMANN, J. E. и CASS, A. (1959): Fatal circulatory collapse in premature infants receiving Chloramphenicol. *New Engl. J. Med.* 261, 1318—1321
- BUSCH, D. и BOIE, K. (1970): Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Defekt in Deutschland. II. Eigenschaften des Enzyms (Typ „Freiburg“). *Klin. Wschr.* 48, 74—78
- BUSH, G. H. (1961): Prolonged apnoea due to suxamethonium. *Brit. J. Anaesth.* 33, 454—462
- BUSH, G. H. (1968): Pharmacogenetics and anesthesia. *Proc. roy. Soc. Med.* 61, 171—174
- BUSSE, K. (1963): Über die Bedeutung der Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Aktivität in Erythrozyten für die Differentialdiagnose der Anämien. *Blut* 9, 362—368
- BUSSE, K. (1967): Zur Klinik des Favismus. *Med. Klin.* 62, 1539—1541
- BUTENANDT, O. (1971): Glutathion, Glutathionperoxydase, Glutathionreduktase, Glukose-6-Phosphatdehydrogenase, Lactatdehydrogenase und Katalase in Erythrocyten von Neugeborenen, Säuglingen und Kindern und ihre Beziehung zur Heinzkörperbildung. *Z. Kinderheilk.* 111, 149—161
- BUTLER, T. C. (1958): Introduction, termination of drug action by elimination of unchanged drug. *Fed. Proc.* 17, 1158—1162
- BUTTERFIELD, W. J. H., CAMP, J. L., HARDWICK, C. и HOLLING, H. E. (1957): Clinical studies on the hypoglycaemic action of the sulfonylureas. *Lancet* i, 753—756
- BUTTERFIELD, W. J. H., FRY, I. K. и WHICHELOW, M. J. (1961): The hypoglycaemic action of phenformin-studies in diabetics, after short-term therapy. *Lancet* ii, 563—567
- BUZARD, J. A. и КОПКО, F. (1963): The flavin requirement and some inhibition characteristics of rat tissue glutathion reductase. *J. biol. Chem.* 238, 464—468
- CAPPS, F. P. A., GILLES, H. M., JOLLY, H. и WORLEDGE, S. M. (1963): G-6-PD deficiency and neonatal jaundice in Nigeria. Their relation to the use of prophylactic vitamin K. *Lancet* ii, 379—383
- CARBONE, J. V. и GRODSKY, G. M. (1957): Constitutional nonhemolytic hyperbilirubinaemia in the rat: defect of bilirubin conjugation. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 94, 461—463
- CAREDDU, P., SERENI, P., GIUNTA, A. и SERENI, F. (1964): Sulla possibilità di attivare i processi di coniugazione e di escrezione epatica della bilirubina mediante alcuni farmaci. *Minerva med. (Torino)* 55, Suppl. 2555—2562
- CARRIER, G., HUME, A. S., DOUGLAS, B. H. и WISER, W. L. (1969): Disposition of barbiturates in maternal blood, fetal blood, and amniotic fluid. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 105, 1069—1071
- CARSON, P. E. (1960): Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in hemolytic anemia. *Fed. Proc.* 19, 995—1006

- CARSON, P. E. (1970): Clinical, metabolic and molecular consequences of genetic disorders of the pentose phosphate pathway. *Proc. roy. Soc. Med.* 63, 175—176
- CARSON, P. E., BREWER, G. J. и ICKES, C. E.: (1961): Decreased glutation reductase with susceptibility to hemolysis (Abstarct). *J. Lab. clin. Med.* 58, 804
- CARSON, P. E., FLANAGAN, C. L., ICKES, C. E. и ALVING, A. S. (1969): Enzymatic deficiency in primaquine-sensitive erythrocytes. *Science* 124, 484—485
- CARUSO, P., CONTI, F. и LONDRILLO, A. (1965): Comportamento delle attività enzimatiche endocitocitarie in varie condizioni morbose nel bambino. *Clin. pediat. (Bologna)* 47, 460—469
- CASCORBI, H. F., VESELL, E. S., BLAKE, D. A. и HELRICH, M. (1971): Genetic and environmental influence on Halothane metabolism in twins. *Clin. Pharmacol. Ther.* 12, 5055
- CASIDA, J. E. (1969): Insect microsomes and insecticide chemical oxidations. In: GILLETTE, J. R., CONNEY, A. H., COSMIDES, G. J., ESTABROOK, R. W., FOUTS, J. R. and MANNERING, G. J. (Eds): *Microsomes and Drug Oxidations*. Academic Press, New York—London, pp. 517—530
- CATZ, C. и YAFFE, S. S. (1968): Barbiturate enhancement of bilirubin conjugation and excretion in young and adult animals. *Pediat. Res. (Basel)* 2, 361—370
- CAWEIN, M., BEHLEN, C. H. и LAPPAT, E. J. (1962): A study of methemoglobinemia due to congenital diaphorase deficiency. *J. Lab. clin. Med.* 60, 866
- CAWEIN, M., BEHLEN, C. H., LAPPAT, E. J. и COHN, J. E. (1964): Hereditary diaphorase deficiency and methemoglobinemia. *Arch. intern. Med.* 113, 578—585
- CHAI, C. K. (1960): Response of inbred and F₁ hybrid mice to hormone. *Nature (Lond.)* 185, 514—518
- CHEN, W., VRINDTEN, P. A., DAYTON, P. G. и BURNS, J. J. (1962): Accelerated aminopyrine metabolism in human subjects, pretreated with phenylbutazone. *Life Sci.* 2, 35—46
- CHIGNELL, C. F. и STARKWEATHER, D. K. (1971): Species differences in the binding of phenylbutazone to plasma albumin. *Pharmacology* 5, 235—244
- CHILDS, B. (1965): Genetic origin of some sex differences among human beings. *Pediatrics* 35, 798—812
- CHILDS, B. (1967): Genetics and child development. *Amer. J. Dis. Childh.* 114, 464—469
- CHILDS, B. и KALOUSTIAN, V. M. D. (1968): Genetic heterogeneity. *New Engl. J. Med.* 279, 1267—1274
- CHILDS, B., SIDBURY, J. B., MIGEON, J. C. (1959): Glucuronic acid conjugation by patients with familial, nonhemolytic jaundice and their relatives. *Paediatrics* 23, 903—913
- CHILDS, B., ZINKHAM, W. H., BROWNE, E. A., KIMBRO, E. L. и TORBERT, J. V. (1958): A genetic study of a defect in glutathione metabolism of the erythrocyte. *Bull. Johns Hopk. Hosp.* 102, 21—37
- СНОЛНОКУ, Е. (1970): Личное сообщение
- СНОЛНОКУ, Е., FISCHER, J. и JÓZSA, S. (1969): Aspects of genetically defined population in toxicity testing. I. A comparative survey of populations obtained by different breeding systems and "mosaic populations". *Z. Versuchstierk.* 11, 298—311
- CHRISTENSEN, L. K., HANSEN, J. M. и KRISTENSEN, M. (1963): Sulfaphenazole-induced hypoglycemic attacks in tolbutamide-treated diabetics. *Lancet* 2, 1298—1301
- CLARK, S. W., GLAUBINGER, G. A. и LA DU, B. N. (1968): Properties of plasma cholinesterase variants. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 151, 710—722
- CLARKE, C. A. (1961): The genetics of diabetes mellitus. *Diabetes* 10, 175—177
- CLARKE, C. A. (1969): Polymorphism. In: CLARKE, C. A. (Ed.): *Selected Topics in Medical Genetics*. A review from the Nuffield Unit of Medical Genetics, Liverpool University. London, pp. 22—44.
- CLARKE, C. A., PRICE EVANS, D. A., HARRIS, R., MCCONNEL, R. B. и WOODROW, J. C. (1968): Genetics in medicine: a review (Part I). *Quart. J. Med.* 37, 1—61
- Clin. Pharmacol. Ther.*: Application of metabolic data to the evaluation of drugs. A report prepared by the committee on problems of drug safety of the drug research board, National Academy of Sciences—National Research Council. *Editorial.* 10, 607—634 (1969)
- CLOETTA, M. (1911): Über Angewöhnung an Atropin. *Arch. exp. Path. Pharmacol.* 64, 427—438
- CODOUNIS, A. (1952): Hereditary methaemoglobinaemic cyanosis. *Brit. med. J.* ii, 368—371
- COGAN, D. G. (1966): Ocular correlates of inborn metabolic defects. *Canad. med. Ass. J.* 95, 1055—1065
- COHEN, G. и HOCHSTEIN, P. (1963): Glutathione peroxidase: the primary agent for the elimination of hydrogen peroxide in erythrocytes. *Biochemistry* 2, 1420—1428
- COHEN, G. и HOCHSTEIN, P. (1964): Generation of hydrogen peroxide in erythrocytes by hemolytic agents. *Biochemistry* 3, 895—900

- COHEN, P. J., REYNOLDS, R. C. и NAIDL, J. (1970): A simple test for abnormal pseudocholinesterase. *Anesthesiology* 32, 281—282
- COHEN, S. S. (1962): Recent advance in the chemistry of inheritance. *J. Pediat.* 60, 586—600
- COHN, V. H. (1969): Studies on the inhibition of histamine metabolism. Fourth International Congress on Pharmacology, July 14 to 18, Basel, Switzerland. Abstracts, p. 232
- CONNEY, A. H. (1967): Pharmacological implication of microsomal enzyme induction. *Pharmacol. Rev.* 19, 317—366
- CONNEY, A. H. (1969): Drug metabolism and therapeutics. *New Engl. J. Med.* 280, 653—660
- CONNEY, A. H. и BURNS, J. J. (1959): Stimulatory effect of foreign compounds on ascorbic acid synthesis and on drug-metabolizing enzymes. *Nature (Lond.)* 184, 363—364
- CONNEY, A. H., DAVIDSON, C., GASTEL, R. и BURNS, J. J. (1960): Adaptive increases in drug-metabolizing enzymes induced by phenobarbital and other drugs. *Pharmacol. exp. Ther.* 130, 1—8
- CONNEY, A. H., GILLETTE, J. R., INSCOE, J. K., TRAMS, E. G. и POSNER, H. S. (1959): Induced synthesis of liver microsomal enzymes which metabolize foreign compounds. *Science* 130, 1478—1479
- COOKE, A. R. (1969): Percentage absorption of a drug from the stomach. *Gastroenterology* 57, 365—366
- COPER, H., DEYHLE, G., HARRATH, D. и VEIT, J. (1968): Zum Mechanismus der schlafverlängernden Wirkung verschiedener Pharmaka. *Arch. exp. Path. Pharmacol.* 260, 366—378
- CORDONE, G. и GEMME, G. (1967): Sulla maturazione enzimatica. Attività della glucosio-6-fosfatodeidrogenasi nel fegato dell'immaturato. *Minerva pediat.* 19, 1329—1331
- CORNELIUS, CH. E. (1969): Animal models — a neglected medical resource. *New Engl. J. Med.* 281, 934—944
- CREERY, R. D. G. и BEILL, D. W. (1954): Idiopathic hypercalcaemia in infants with failure to thrive. *Lancet* ii, 110—114
- CREMER, J. E. и BLYGH, J. (1969): Body-temperature and responses to drugs. *Brit. med. Bull.* 25, 299—306
- CRIGLER, J. F., JR. и GOLD, N. I. (1966): Sodium phenobarbital-induced decrease in serum bilirubin in an infant with congenital nonhemolytic jaundice and kernicterus. *J. clin. Invest.* 45, 998—999
- CRIGLER, J. F., JR. и GOLD, N. I. (1967): Effect of sodium phenobarbital on the metabolism of bilirubin-³H and ¹⁴C in an infant with congenital nonhemolytic jaundice and kernicterus. *J. clin. Invest.* 46, 1047
- CRIGLER, J. F., JR. и GOLD, N. I. (1969): Effect of sodium phenobarbital on bilirubin metabolism in an infant with congenital, nonhemolytic unconjugated hyperbilirubinaemia and kernicterus. *J. clin. Invest.* 48, 42—55
- CRIGLER, J. F., JR. и NAJJAR, W. A. (1952): Congenital familial nonhemolytic jaundice with kernicterus. *Pediatrics* 10, 169—179
- CRISTALLI, M., LAMEDICA, G. M. и REBOA, E. (1966): Metemoglobinemia congenita da deficit della diaforasi. (Studio di tre componenti di una famiglia.) *Minerva pediat.* 18, 2259—2263
- CROMIE, B. W. (1969): Are drug combinations necessary? *J. Mond. Pharm.* 12, 287—296
- CROUCH, W. H. и EVANHOE, C. M. (1967): Inborn errors of metabolism. *Ped. Clin. N. Amer.* 14, 269—282
- CSOKONAI, L. и KARDOS, K. (1965): Egyszerű módszer INH inaktiválás vizsgálatára (Простой метод исследования инаktivации гидразида изоникотиновой кислоты [INH]). *Tuberk. és Tüdőbetegs.* 18, 303—305
- CUCINELL, S. A., CONNEY, A. H., SANSUR, M. и BURNS, J. J. (1965): Drug interactions in man. I. Lowering effect of phenobarbital on plasma levels of bishydroxycoumarin (Dicumarol) and diphenylhydantoin (Dilantin). *Clin. Pharmacol. Ther.* 6, 420—429
- CUNNINGHAM, M. D., MACE, J. W. и PETERS, E. R. (1969): Clinical experience with phenobarbitone in icterus neonatorum. *Lancet* i, 550—551
- CURRAN, W. J. и BEECHER, H. K. (1969): Experimentation in children. A reexamination of legal ethical principles. *J. Amer. Med. Ass.* 210, 77—83
- CUTHBERT, A. W. (1967): Membrane lipids and drug action. *Pharmacol. Rev.* 19, 59—106
- CUTHBERTSON, W. F. J., IRELAND, D. M. и WOLFF, W. (1953): Detection and identification of some metabolites of isonicotinic acid hydrazide (Isoniazid) in human urine. *Biochem. J.* 55, 669—671
- CZEJEL, E. (1967): A magzati károsodások kialakulásának alapelvei, különös tekintettel a farmakológiai vonatkozásokra (Принципы возникновения поражений плода и их фармакологические аспекты). *Gyógyszereink* 17, 97—144
- CZERWEK, H. (1968): Europäische Gesellschaft für Arzneimitteltoxikologie. *Pharm. Industrie* 30, 309
- D'ALESSANDRI, A. (1969/70): The stability of erythrocyte glutathione reductase. *Helv. med. Acta* 35, 118—124

- DÁN, S. (1967): A betegségi folyamatok enzimológiai szemlélete (Энзимологический подход к болезненным процессам). *Orvosképzés* 42, 328—349
- DAUSSET, J. и CONTU, L. (1967): Drug induced hemolysis. *Ann. Rev. Med.* 18, 55—70
- DÁVID, J. (1965): A vörösvérsejtek anyagcseréje és rendellenességei. I. Enzymopathiák. A Péterffy Sándor utcai kórház-rendelő évkönyve (Метаболизм и расстройства красных кровяных телец. I. Энзимопатии. Ежегодник больницы-амбулатории ул. Péterffy Sándor). Budapest, стр. 272—284
- DAVIDSON, R. G. (1964): The Lyon hypothesis. *J. Pediat.* 65, 765—775
- DAVIDSON, R. G., CHILDS, B. и SINISCALCO, M. (1964): Genetic control of erythrocyte glucose-6-phosphate dehydrogenase activity. *Ann. hum. Genet.* 28, 61—70
- DAVIES, D. S., GIGON, P. L. и GILLETTE, J. R. (1968): Sex differences in the kinetic constants for the N-demethylation of ethylmorphine by rat liver microsomes. *Biochem. Pharmacol.* 17, 1865—1872
- DAVIES, R. O., MARTON, A. V. и KALOW, W. (1960): The action of normal and atypical cholinesterase of human serum upon a series of esters of choline. *Canad. J. Biochem.* 38, 545—551
- DAVISON, W. (1970): Medikamentöse Risiken in der Geriatrie. *Pädiat. Praxis* 9, 349—354
- DAWKINS, M. J. R. (1959): Respiratory enzymes in the liver of the newborn rat. *Proc. roy. Soc. B.* 150, 284—298
- DAYTON, P. G. и PEREL, J. M. (1969): Inhibition of drug metabolism by methylphenidate. Fourth International Congress on Pharmacology, July 14 to 18, Basel, Switzerland, Abstracts, pp. 233—234
- DEAN, G. (1953): Porphyria. *Brit. med. J.* ii, 1291—1294
- DEAN, G. (1969): The porphyrias. *Brit. med. Bull.* 25, 48—51
- Declaration of Helsinki in *Brit. med. J.* 2, 177 (1964)
- DENBOROUGH, M. A. (1962): Anaesthetic deaths in a family. *Brit. J. Anaesth.* 34, 395—396
- DÉNES, G. (1969): Az enzimszintézis genetikai szabályozása (Генетический контроль синтеза ферментов). В ред. NOVÁK, E. и PERÉNYI, T.: A genetikai biokémia problémái (Биохимические проблемы генетики), т. III, Budapest, стр. 387—407
- DERN, R. J., BEUTLER, E. и ALVING, A. S. (1954): The hemolytic effect of primaquine. II. The natural course of hemolytic anemia and the mechanism of its self-limited character. *J. Lab. clin. Med.* 44, 171—176
- DERN, R. J., BEUTLER, E. и ALVING, A. S. (1955): The hemolytic effect of primaquine. V. Primaquine sensitivity as a manifestation of a multiple drug sensitivity. *J. Lab. clin. Med.* 45, 30—39
- DERN, R. J., WEINSTEIN, I. M., LE ROY, G. V., TALMADGE, G. W. и ALVING, A. S. (1954): The hemolytic effect of primaquine. I. The localization of the drug induced hemolytic defect in primaquine sensitive individuals. *J. Lab. clin. Med.* 43, 303—309
- DE ROBERTS, E. D. P., NOWINSKI, W. W. и SAEZ, F. A. (1965): *Cell Biology* (4th ed. of *General Cytology*). Saunders, Philadelphia—London
- DESFORGES, J. F. (1965): Erythrocyte metabolism in hemolysis. *New Engl. J. Med.* 273, 1310—1321
- DESFORGES, J. F., THAYER, W. W. и DAWSON, J. P. (1959): Hemolytic anemia induced by sulfoxone therapy, with investigations into the mechanisms of its production. *Amer. J. Med.* 27, 132—136
- DESHMUKH, V. V. и SHARMA, K. G. (1968): Deficiency of erythrocyte G-6-PD as a cause of neonatal jaundice in India. *Indian Pediat.* 5, 401—405
- DEVADATTA, S., GANGADHARAM, P. R. J., ANDREWS R. H., FOX, W., RAMAKRISHNAN, C. V., SELKON, J. B. и VELU, S. (1960): Peripheral neuritis due to isoniazid. *Bull. Wld Hlth Org.* 23, 587—598
- DEWAIDE, J. H. (1969): Metabolism of drugs in fishes. Fourth Internat. Congress on Pharmacology, July 14 to 18, Basel, Switzerland. Abstracts, pp. 234—235
- DIECKHOFF, J. (1968): Einführungsvortrag zum Hauptthema Adaptation. *Wiss. Z. Humboldt Univ., Berlin, Math-nat. Reihe* 17, 609—614
- DIETZ, A. A., LUBRANO, T. и RUBINSTEIN, H. M. (1965): Four families segregating for the silent gene for serum cholinesterase. *Acta genet. (Basel)* 15, 208—217
- DINE, M. S. (1956): Congenital methemoglobin in the newborn period. *Amer. J. Dis. Childh.* 92, 15—19
- DIRNER, Z. (1937): Über die Resorption und Elimination der Tropeine. *Arch. exp. Path. Pharmacol.* 186, 409—427
- DIXON, R. L. и WILLSON, V. J. (1968): Metabolism of hexobarbital and zoxazolamine by placental and fetal liver supernatant fraction and response to phenobarbital and chlordane treatment. *Arch. int. Pharmacodyn.* 172, 453—466

- DOVÁK, E., VAJTAI, G., AMBRUS, M., SERES, G. и HASITZ, S. (1971): Phenobarbital kezelés hatása az érett újszülöttek sárgaságára (Влияние терапии фенобарбиталом на желтуху у доношенных новорожденных). *Gyermekgyógyászat* 22, 190—196
- DOBING, J. (1961): The blood-brain barrier. *Physiol. Rev.* 41, 131—188
- DOBERAUER, W., NISSEN, R., HITTMAYER, A. и SCHULZ, F. H. (Hrsg.): (1965—1969) *Handbuch der praktischen Geriatrie.* Enke Verlag, Stuttgart
- DOENICKE, A., GURTNER, TH., KREUTZBERG, G., REMES, J., SPIESS, W. и STEINBEREITHNER, A. (1963): Serum cholinesterase anenzymia. Report of a case confirmed by enzyme-histochemical examination of liver biopsy specimen. *Acta anaesth. scand.* 7, 59—68
- DOERY, J. C. G., HIRSCH, J. и DE GRUCHY, G. C. (1969): Erythrocyte and platelet glucose-6-phosphate dehydrogenase in normal and mutant Caucasians. *Scand. J. Haemat.* 6, 5—9
- DOHRMANN, R. E. (1967): Glukuronidierung — Teilsfunktion des Entgiftungsstoffwechsels. *Med. Klin.* 62, 537
- DOHRMANN, R. E., UHLES, H. J. и MAAS, G. (1965): Das Verhalten von β -Glucuronidase-Aktivität in Serum und Glucuronsäureausscheidung unter Belastung mit Salicylamid. *Klin. Wschr.* 43, 946—950
- DOMSCHKE, W. и DOMAGK, G. F. (1970): Enzyminduktion in der Rattenleber durch Soman. *Naturwissenschaften* 57, 39
- DONATH, A., KÄSER, H. и ROSSI, E. (1966): Rachitisme vitamino-résistant apparu à l'âge scolaire, accompagné d'une hyperaminoacidurie spécifique. *Schweiz. med. Wschr.* 96, 416—424
- DONE, A. K. (1964): Developmental pharmacology. *Clin. Pharmacol. Ther.* 5, 432—479
- DONE, A. K. (1966): Perinatal pharmacology. *Ann. Rev. Pharmacol.* 6, 189—208
- DONHOFFER, SZ. (1970): Az öröklődő betegségek pathogenesiséről, gyógyításuk és megelőzésük perspektívájáról (Патогенез, терапия и профилактика наследственных болезней). *Orvosképzés* 45, 91—104
- Dosage-Posology Handbook (1965): Usual Doses for Infants and Children. American Pharmaceutical Association, Washington, D. C.
- DOST, F. H. (1965): Grundlagen der Pharmakokinetik (2. Aufl.). Thieme, Stuttgart
- DOST, F. H. (Ed.) и LEIBER, B. (1967): Menthol and menthol-containing external remedies. International Symposium, Paris, April 1966. Thieme, Stuttgart
- DOXIADIS, A. A., FESSAS, P., VALAES, T. и MASTROKALOS, N. (1961): Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: a new aetiological factor of severe neonatal jaundice. *Lancet* i, 297—301
- DOYLE, R. E., GARB, S., DAVIS, L. E., MEYER, D. K. и CLAYTON, F. W. (1968): Domesticated farm animals in medical research. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 147, 129—204
- DREWS, J. (1968): Der RNS-Stoffwechsel der Säugetierzelle. *Klin. Wschr.* 46, 513—519
- DRIEVER, C. W., BOUSQUET, W. F. и MIYA, T. S. (1966): Stress stimulation of drug metabolism in the rat. *Int. J. Neuropharmacol.* 5, 199—205
- DUBACH, U. C. (1964): Niere und Medikament. *Schweiz. med. Wschr.* 94, 1509—1514
- DUBACH, U. C. (1965): Quantitative distribution of glucose-6-phosphate dehydrogenase and isocitric dehydrogenase in the human nephron. *Experientia (Basel)* 21, 263
- DUDLEY, A. G., CONRAD, L. L. и MARTIN, D. M. (1970): Newborn methemoglobinemia following propitocaine intrapartum epidural block. *Obstet. and Gynec.* 35, 75—77
- DUTTON, G. J. (1959): Glucuronide synthesis in foetal liver and other tissues. *Biochem. J.* 71, 141—148
- DUTTON, G. J. (1966): Variations in glucuronide formation by perinatal liver. *Biochem. Pharmacol.* 15, 947—951
- DYANKOV, E. (1968): Cytochemical identification of the enzyme glucose-6-phosphate dehydrogenase in some anemias of childhood. *Pediaatria (Sofia)* 7, 609—613
- EBADI, M. S. и KUGEL, R. B. (1970): Alteration in metabolism of acetyl-salicylic acid in children with Down's syndrome, decreased plasma binding and formation of salicyluric acid. *Pediat. Res.* 4, 187—193
- EBNOETER, P. и VEST, M. (1959): On the problem of hyperbilirubinaemia and kernicterus. *Ann. paediat. (Basel)* 193, 279—289
- EDELMANN, CH. M. Jr. и SPITZER, A. (1969): The maturing kidney. *J. Pediat.* 75, 509—519
- EDER, H. A., FINCH, C. и MCKEE, R. W. (1949): Congenital methemoglobinemia. A clinical and biochemical study of a case. *J. clin. Invest.* 28, 265—272
- EDWARDS, J. H. (1970): The genetical background of therapy. *Proc. roy. Soc. Med.* 63, 169—172

- EHRENPREIS, S., FLEISCH, J. H. и MITTAG, TH. W. (1969): Approaches to the molecular nature of pharmacological receptors. *Pharmacol. Rev.* 21, 131—181
- EHRNEBO, M., AGURELL, S., JALLING, B. и BORÉUS, L. O. (1971): Age differences in drug binding by plasma proteins, studies on human foetuses, neonates and adults. *Europ. J. clin. Pharmacol.* 3, 189—193
- EICHLER, I. (1971): Inkompatibilitäten von Arzneimitteln. *Pädiat. Prax.* 10, 303—309
- EIDIUS, L. и HAMILTON, E. J. (1964): Screening test for fast Isoniazid inactivators. *Clin. Chem.* 10, 591—598
- EIDIUS, L., LING, G. M. и HARNANANSINGH, A. M. T. (1971): Isoniazid excretion in fast and slow inactivators and its practical aspect for phenotyping. *Arzneimittel-Forsch.* 21, 1696—1699
- ELLS, H. A. и KIRKMAN, H. N. (1961): A colorimetric method for assay of erythrocytic glucose-6-phosphate dehydrogenase. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* 106, 607—609
- ELMENDORF, D. F., CAWTHORN, W. W., MUSCHENHEIM, C. и MCDERMOTT, W. (1952): The absorption, distribution, excretion and short-term toxicity of isonicotinic acid hydrazide (Nydrasid) in man. *Ann. Rev. Tuberc.* 65, 429—442
- EMANUEL, B. и RAMANATHAN, K. (1967): Isoniazid-induced convulsions. *Clin. Pediat.* 6, 433
- ENGLHARDT, A. (1968): Endokrine und metabolische Steuerungsmechanismen der Enzymsynthese und der Enzymaktivität. *Med. Welt* 11—19
- EPSTEIN, C. J. (1969): Mammalian oocytes: X chromosome activity. *Science* 163, 1078—1079
- ERIKSSON, A. W., FELLMAN, W. J., FORSIUS, H., GUSTAFSSON, B., LINDSTRÖM, C., KIRJARINTA, L., KIRJARINTA, M., LEHMAN, W., BENÖHR, H. и WALLER, H. D. (1967): Red cell glutathion reductase deficiency among Skolt Lapps. *Bull. Europ. Soc. hum. Genetics* 1, 73—74
- ERTEL, I. J. и NEWTON, W. A., Jr. (1969): Therapy in congenital hyperbilirubinaemia: phenobarbital and diethylnicotinamide. *Pediatrics* 44, 43—48
- EVANS, D. A. P. (1962): Pharmacogénétique. *Méd. et Hyg. (Genève)* 20, 905—909
- EVANS, D. A. P. (1964): Acetylation polymorphisms. *Proc. roy. Soc. Med.* 57, 508—511
- EVANS, D. A. P. (1967): The acetylator phenotypes of duodenal ulcer patients. *Scand. J. Gastroent.* 2, 289—292
- EVANS, D. A. P. (1968): Genetic variations in the acetylation of isoniazid and other drugs. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 151, 723—733
- EVANS, D. A. P. (1969): The Porphyria. In: CLARKE, C. A. (Ed.): *Selected Topics in Medical Genetics.* Oxford University Press, London—New York—Toronto, pp. 196—227
- EVANS, D. A. P. (1970): The hydroxylation of drugs — a pharmacogenetic problem? *Proc. roy. Soc. Med.* 63, 178
- EVANS, D. A. P., DAVISON, K. и PRATT, R. T. C. (1965): The influence of acetylator phenotype on the effects of treating depression with phenelzine. *Clin. Pharmacol. Ther.* 6, 430—435
- EVANS, D. A. P., KITCHIN, F. D. и RIDING, J. E. (1962): The metabolism of methyl thiouracil and thiopentone in tasters and non-tasters of P. T. C. *Ann. hum. Genet.* 26, 123—133
- EVANS, D. A. P., MANLEY, K. A. и MCKUSICK, V. A. (1960a): Genetic control of isoniazid metabolism in man. *Brit. med. J.* 2, 485—491
- EVANS, D. A. P., STOREY, P. B., WITTSTADT, K. A. и MANLEY, K. A. (1960b): The determination of the isoniazid inactivator phenotype. *Amer. Rev. resp. Dis.* 82, 853—861
- EVANS, D. A. P. и WHITE, T. A. (1964): Human acetylation polymorphism. *J. Lab. clin. Med.* 63, 394—403
- EVANS, F. T., GRAY, P. W. S., LEHMANN, H. и SILK, E. (1952): Sensitivity to succinylcholine in relation to pseudocholinesterase. *Lancet* 262, 1229—1230
- FAIRBANKS, V. F. и BEUTLER, E. (1962): A simple method for detection of erythrocyte glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency (G-6-PD-spot test). *Blood* 21, 591—601
- FALKNER, F. (1970): Prenatal influences upon small-for-date infants: an introduction. *Pediat. Clin. N. Amer.* 17, 5—8
- FANCONI, A. (1967): Vitamin D und Dihydrotachysterin: Indikation und Gefahren. *Schweiz. med. Wschr.* 57, 1239—1243
- FANCONI, G. (1965): Wandel des Medizinunterrichtes besonders in der Pädiatrie, wie ich ihn erlebt habe. *M Schr. Kinderheilk.* 113, 386—389
- FANCONI, G. и GIRARDET, P. (1952): Familiärer persistierender Phosphatdiabetes mit D-vitaminresistenter Rachitis. *Helv. paediat. Acta* 7, 14—41
- FANCONI, G. и WALLGREN, A. (1967): *Lehbuch der Pädiatrie* (8. Aufl.). Benno Schwabe, Basel
- Fed. Proc. (1965): Symposium: Catabolism of histamine (Part I). 24, 759

- FEINSTEIN, R. N., BRAUN, J. T. и HOWARD, J. B. (1966a): Reversal of H_2O_2 toxicity in the acatalasemic mouse by catalase administration: suggested model for possible replacement therapy of inborn errors of metabolism. *J. Lab. clin. Med.* 68, 952—957
- FEINSTEIN, R. N., BRAUN, J. T. и HOWARD, J. B. (1968a): Nature of the heterozygote blood catalase in a hypocatalasemic mouse mutant. *Biochem. Genet.* 1, 277—285
- FEINSTEIN, R. N., FAULHABER, J. T. и HOWARD, J. B. (1968b): Acatalasemia and hypocatalasemia in the dog and the duck. *Prcc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* 127, 1051—1054
- FEINSTEIN, R. N., HOWARD, J. B., BRAUN, J. T. и SEAHOLM, J. E. (1966b): Acatalasemic and hypocatalasemic mouse mutants. *Genetics* 53, 923—933
- FEINSTEIN, R. N., SACHER, G. A., HOWARD, J. B. и BRAUN, J. T. (1967): Comparative heat stability of blood catalase. *Arch. Biochem.* 122, 338—343
- FEINSTEIN, R. N., SUTER, H. и JAROSLOV, B. N. (1968c): Blood catalase polymorphism: some immunological aspects. *Science* 159, 638—640
- FEKETÉ, GY. и BRAUN, P. (1967): A therápia aktuális kérdései, 1966 (Современные вопросы терапии). *Medicina, Budapest*, стр. 298
- FERLAZZO, A. и CARUSO, P. (1964): Le porfirie nell'infanzia. Prefazione di BARBERI, S., Ediz. Omnia Medica, Pisa
- Festschrift FRANZ BORBÉLY, zu seinem 70. Geburtstag. Gewidmet von Mitarbeitern, Freunden und Kollegen. Verlag Schweizerisches Toxikologisches Informationszentrum, Zürich, 1970
- FEUER, G. и LISCIO, A. (1969): Origin of delayed development of drug metabolism in the newborn rat. *Nature (Lond.)* 223, 68—70
- FIALKOW, P. J., BROWDER, J. A., SPARKES, R. S. и MOTULSKY, A. G. (1965): Mental retardation in methemoglobinemia due to diaphorase deficiency. *New Engl. J. Med.* 273, 840—845
- FINK, M. A. и ROTHLAUF, M. V. (1954): Variations in sensitivity to anaphylaxis and to histamine in inbred strains of mice. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* 85, 336—384
- FINNEY, D. J. (1970): The life history of therapeutic drugs. *Előadás a Magyar Tudományos Akadémián* (Доклад перед Венгерской Академией наук). Budapest
- FISCHER, R. и GRIFFIN, F. (1964): Pharmacogenetic aspects of gestation. *Arzneimittelforsch.* 14, 673—686
- FISHER, R. A., FORD, E. B. и HUXLEY, J. (1939): Taste testing in the anthropoid apes. *Nature (Lond.)* 144, 750—766
- FISHMAN, W. H. и GREEN, S. (1955): Microanalysis of glucuronide acid as applied to β -glucuronidase and glucuronic acid studies. *J. biol. Chem.* 215, 527—537
- FLANAGAN, C. L., BEUTLER, E., DERN, R. J. и ALVING, A. S. (1955): Biochemical changes in erythrocytes during hemolysis induced by aniline derivatives (Abstract). *J. Lab. clin. Med.* 46, 814
- FLATZ, G., VOSS, B. и VOSS, S. (1970): Zur Anwendung von Sulfamethoxy-pyrazin bei Personen mit Mangel der Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase der Erythrocyten. *Klin. Wschr.* 48, 88—91
- FLEISCHMANN, P. (1910): Atropinentgiftung durch Blut. *Arch. exp. Path. Pharmacol.* 61, 518
- FODOR, T. (1964): Az INH adagolás kérdéséhez (К вопросу о дозировке гидразид азоникотиновой кислоты [INH]). *Tuberk. Tüdöbetegs.* 17, 182—184
- FOLDES, F. F. (1968): Discussion of the paper of Goedde et al.: Prolonged apnoea. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 151, 751—752
- FOLDES, F. F., VANDERVORT, R. S. и SHANOR, S. P. (1955): Fate of succinylcholine in man. *Anesthesiology* 16, 11—21
- FÖLDES, I. (1967): Molekuláris pharmacologia (Gyógyszerek hatása a nucleinsav- és fehérjeanyagcserére) (Молекулярная фармакология. Влияние лекарств на метаболизм нуклеиновых кислот и белков.). *Tuberk. Tüdöbetegs.* 20, 129—134
- FOLKHOUS, P., COO, H., LALLEMAND, F. и BOCQUET, P. (1967): Quelques effets pharmacologiques de la pseudo-cholinestérase purifiée injectable. *Thérapie* 22, 905—918
- FONÓ, R., FORBÁTH, P. и ROVICSEK, F. (1953): Congenitalis familiaris methaemoglobinaemia (Врожденная семейная метгемоглобинемия). *Orv. Hetil.* 94, 610—611
- FONTAINE, G., KELLER, M., FARRIEAUX, J. P. и BONIFACE, L. (1968): L'ictère néonatale prolongé lié à l'allaitement maternel. *Sém. Hôp. Paris* 44, 3010—3016
- FORBAT, A., LEHMANN, A. и SILK, E. (1953): Prolonged apnoea following injection of succinylcholine. *Lancet* ii, 1067—1068

- FORD, E. B. (1965): Genetic Polymorphism. Faber and Faber, London
- FORGÁCS, L. (1967): Új gyógyszerek klinikai kipróbálása (Клинические испытания новых лекарств). В ред. FEKETE, Gy. и BRAUN, P.: A therápia aktuális kérdései, 1966 (Современные вопросы терапии). Medicina, Budapest, стр. 302
- FORNAINI, G., BIANCHINI, E., LEONCINI, G. и FANTONI, A. (1964): Metabolic aspects of red cells in congenital nonspherocytic haemolytic anaemia. Brit. J. Haemat. 10, 23—25.
- FORO, R. DI, LUPI, L. и ANSANELLI, V. (1968): Glucuronation of the liver in premature babies. Nature (Lond.) 219, 265—267
- FOUTS, J. R. (1962): Discussion remark: In: Perinatal Pharmacology. Report of the 41st Ross Conference on Pediatric Research, Ohio, p. 61
- FOUTS, J. R. (1964): Drug interactions: effects of drugs and chemicals on drug metabolism. Gastroenterology 46, 486—490
- FOUTS, J. R. и ADAMSON, R. H. (1959): Drug metabolism in newborn rabbit. Science 129, 897—898
- FOUTS, J. R. и HART, L. G. (1965): Hepatic drug metabolism during the perinatal period. Ann. N. Y. Acad. Sci. 123, 245—250
- FOX, A. L. (1932): The relationship between chemical constitution and taste. Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.) 18, 115—120
- FRANKE, H. и KLINGER, W. (1967): Untersuchungen zum Mechanismus der Enzyminduktion. X. Die Wirkung von Barbital auf die Substruktur der Leberzellen von Ratten verschiedenen Alters. Acta biol. med. germ. 18, 99—119
- FRASER, D., KIDD, L. B. S., KOCH, S. W. и PAUNIER, L. (1966): A new look at infantile hypercalcemia. Ped. Clin. N. Amer. 13, 503—525
- FRASER, G. R. (1961): Cretinism and taste sensitivity to phenylthiocarbamide. Lancet i, 964—965
- FRASER, I. M. и VESELL, E. S. (1968): Effects of drug metabolites on erythrocytes from normal and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient individuals. Ann. N. Y. Acad. Sci. 151, 777—794
- FRASER, P. J. (1954): Hydrolysis of succinylcholine salts. Brit. J. Pharmacol. 9, 429—436
- FRASER-ROBERTS, J. A. (1967): Introduction to Medical Genetics. Oxford Univ. Press, London
- FREEMAN, J. T. (1963): Clinical Principles and Drugs in the Aging. Thomas, Springfield
- FREIER, S., MAYER, K., АБРАХАМОВ, А. и LEVENE, C. (1965): Neonatal jaundice in infants with enzymatic defect of the red blood cell. Israel J. med. Sci. i, 844—847
- FRENCH, T. M. (1969): Pharmacogenetics: inherited factors in drug action. I. Polymorphism. J. Hosp. Pharm. 27, 220—223
- FREUND, P. A. (1965): Ethical problems in human experimentation. New Engl. J. Med. 273, 687—692
- FRIEDMAN, W. F. (1967): Vitamin D as a cause of the supravalvular aortic stenosis syndrome. Amer. Heart J. 73, 718—720
- FRIEDRICH, G. (1968): Schweine als Versuchstiere in der humanmedizinischen Forschung. Dtsch. Gesundh.-Wes. 23, 1143—1148
- FROHBERG, H. (1970a): Aufgaben und Möglichkeiten der Toxikologie in der pharmazeutischen Industrie. Pädiat. Praxis 9, 523—534
- FROHBERG, H. (1970b): Derzeitiger Stand der Arzneimittel-Toxikologie. Münch. med. Wschr. 112, 1532—1543
- FUHRMANN, W. и VOGEL, FR. (1968): Genetische Familienberatung. Springer, Berlin—Heidelberg—New York
- FUJII, K., JAFFE, H. и EPSTEIN, S. (1968): Factors influencing the hexobarbital sleeping time and zoazolamine paralysis time in mice. Toxicol. appl. Pharmacol. 13, 431—438
- GÄDEKE, R. (1968): Arzneimittelschäden bei Neugeborenen. Hippokrates 39, 13—16
- GAGYI, D. и FRANK, K. (1969): Az icterus gravis neonatorum barbiturát kezelése (Лечение барбитуратами тяжелой желтухи новорожденных). Orv. Hetil. 110, 903—904
- GAGYI, D. и FRANK, K. (1971): Der therapeutische und prophylaktische Wert des Phenobarbitals in der Prävention und Behandlung von Ikterus gravis neonatorum. Mschr. Kinderheilk. 119, 614—617
- GANSHORN, A. и KURZ, H. (1968): Unterschiede zwischen der Proteinbindung Neugeborener und Erwachsener und ihre Bedeutung für die pharmakologische Wirkung. Arch. exp. Path. Pharmacol. 260, 117—118
- GARDIER, R. W. и BOHRER, B. (1968): Sex specific diuresis. Proc. Soc. exp. Biol. Med. 127, 405—408

- GARDNER, P. и WATSON, L. J. (1970): Adverse drug reactions: a pharmacist-based monitoring system. *Clin. Pharmacol. Ther.* 11, 802—807
- GARN, S. M. и ROHMANN, C. G. (1966): Interaction of nutrition and genetics in the timing of growth and development. *Pediat. Clin. N. Amer.* 13, 353—379
- GAROFALO, E., MASTELLA, G. и ZARDINI, V. (1966): Nuova osservazione di metemoglobinemia congenita da deficit enzimatico con grave cerebropatia. *Acta paediat. lat. (Reggio Emilia)* 19, 89—103
- GARRETT, E. R. (1969): Pharmacogenetics and their clinical significance. *Int. Z. Klin. Pharmakol.* 2, 193—196
- GELBER, R., PETERS, J. H., GORDON, C. R., GLAZKO, A. J. и LEVY, L. (1971): The polymorphic acetylation of dapsone in man. *Clin. Pharmacol. Ther.* 12, 225—238
- GEORGE, J. N., SEARS, D. A., MCCURDY, P. R. и CONRAD, M. E. (1967): Primaquine sensitivity in Caucasians: hemolytic reactions induced by Primaquine in G-6-PD deficient subjects. *J. Lab. clin. Med.* 70, 80—93
- GERLÓCZY, F. (1951): Rachitis és tetania (Рахит и тетания.) Egészségügyi Kiadó, Budapest
- GERLÓCZY, F. (1956): A rachitis időszerű gyakorlati kérdései (Рахит — современные вопросы практики). *Orv. Hetil.* 97, 785—791
- GERLÓCZY, F. и KOCIS, M. (1966): A gyermekgyógyászat tanításának metodikai problémái (Методические вопросы преподавания педиатрии). В ред. DONÁTH, T. и FEKETE, J.: *Az orvosképzés néhány kérdése (Некоторые проблемы медицинского обучения)*. Tankönyvkiadó, Budapest, стр. 107—141
- GILBERT, A., LEREBoullet, P. и HERSCHER, M. (1907): Les trois cholémies congénitales. *Bull. Soc. méd. hôp.* Paris 24, 1203—1206
- GILLETTE, J. R. (1967): Individually different responses to drugs according to age, sex and functional or pathological state. In: WOLSTENHOLME, G. and PORTER, R. (Eds): *Drug Responses in Man. A CIBA Foundation Volume*, Churchill, London, pp. 24—49
- GILLETTE, J. R. (1969): Significance of mixed oxygenases and nitroreductase in drug metabolism. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 160, 558—570
- GILLETTE, J. R. (1971): Effect of various inducers on electron transport system associated with drug metabolism by liver microsomes. *Metabolism* 20, 215—227
- GILLETTE, J. R., BRODIE, B. V. и LA DU, B. N. (1957): The oxidation of drugs by liver microsomes: on the role of TPNH and oxygen. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 119, 532—540
- GILLETTE, J. R., CONNEY, A. H., COSMIDES, G. J., ESTABROOK, R. W., FOUTS, J. R. и MANNERING, G. J. (Eds) (1969): *Microsomes and Drug Oxidations*. Academic Press, New York—London
- GLADTKE, E. (1971): Beeinflussung der Arzneimittelwirkung durch Transport- und Ausscheidungsvorgänge. *M Schr. Kinderheilk.* 119, 389—392
- GLADTKE, E. и RIND, H. (1965): Der Stoffwechsel als werdende Funktion beim Kind. A. Untersuchungen mit körperfremden Stoffen. *M Schr. Kinderheilk.* 113, 299—302
- GLAUSER, A. (1970): Neue Einsichten über die natürlichen immunologischen Abwehrmechanismen. *Schweiz. Apoth. Z.* 108, 59—66
- GLAUSER, E. M. (1966): Advantages of piglets as experimental animals in pediatric research. *Exp. Med. Surg.* 24, 181—190
- GLICK, D. (1940): Properties of tropine esterases. *J. biol. Chem.* 134, 617—625
- GLICK, D. (1941): Some additional observation on the specificity of cholinesterase. *J. biol. Chem.* 137, 357—362
- GLICK, D. и GLAUBACH, S. (1941): The occurrence and distribution of atropinesterase, and the specificity of tropinesterases. *J. genet. Physiol.* 25, 197—205
- GMYREK, D., PIETSCH, I., KALZ, M., WIEGAND, U. и SCHMEHL, U. (1971): Zur medikamentösen Prophylaxe der Neugeborenenhyperbilirubinämie. I. Einfluss von Phenylbutazon auf Bilirubinspiegel und Extracellularraum. *Dtsch. Gesundh.-Wes.* 26, 681—686
- GOEDDE, H. W. и ALTLAND, K. (1968): Evidence for different “silent genes” in the human serum pseudocholinesterase polymorphism. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 151, 540—544
- GOEDDE, H. W. и ALTLAND, K. (1970): Genetisch bedingte Variabilität der Arzneimittelwirkung. *Med. Klin.* 65, 1507—1517
- GOEDDE, H. W., ALTLAND, K. и BROSS, K. (1963): Genetik und Biochemie der Pseudocholinesterasen. *Dtsch. med. Wschr.* 52, 2510—2522

- GOEDDE, H. M., ALTLAND, K. и DOENICKE, A. (1967a): Pseudocholinesterasen, Pharmakogenetik, Biochemie, Klinik. Springer, Berlin—Heidelberg—New York
- GOEDDE, H. W., ALTLAND, K. и SCHLOOT, W. (1968a): Therapy of prolonged apnea after suxamethonium with purified pseudocholinesterase: new data on kinetics of succinylcholine and succinylmonocholine and further data on N-acetyltransferase-polymorphism. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 151, 742—751
- GOEDDE, H. W., ALTLAND, K. и SCHOLLER, K. L. (1967b): Pharmakogenetische Reaktion auf Succinylcholin: Therapie der verlängerten Apnoe. *Med. Klin.* 62, 1631—1635
- GOEDDE, H. W. и FUSS, W. (1964a): Untersuchungen zur Phylogenetik der Pseudocholinesterasen. *Humangenetik* 1, 126—140
- GOEDDE, H. W. и FUSS, W. (1964b): Differenzierung von Pseudocholinesterase Varianten im Diffusionstest. *Klin. Wschr.* 42, 286—289
- GOEDDE, H. W., FUSS, W., GEHRING, D. и БАЙТШ, H. (1964): Studies on formal genetics of the pseudocholinesterase polymorphism; an atypical segregation in a family. *Biochem. Pharmacol.* 13, 603—608
- GOEDDE, H. W., FUSS, W., RITTER, H. и БАЙТШ, H. (1965): Über die Verwendung des Pseudocholinesterase-Polymorphismus im Paternitätsgutachten. *Humangenetik* 1, 311—318
- GOEDDE, H. W., GEHRING, D. и HOFMAN, R. A. (1965): On the problem of a "silent gene" in pseudocholinesterase polymorphism. *Biochim. Biophys. Acta (Amst.)* 107, 391—393
- GOEDDE, H. W., HELD, K. R. и ALTLAND, K. (1968b): Hydrolysis of succinylcholine in human serum. *Molec. Pharmacol. (N. Y.)* 4, 274—287
- GOEDDE, H. W. и SCHLOOT, W. (1968): Untersuchungen zum Polymorphismus der Acetylierung von Isonicotinsäurehydrazid (INH). *Med. Welt (Stuttg.)* 19, 2812—2821
- GOEDDE, H. W., SCHLOOT, W. и BENKMANN, H. G. (1967c): Arbeitsvorschrift zur Bestimmung des INH im Serum. *Chemotherapie* 12, 61—67
- GOEDDE, H. W., SCHLOOT, W. и VALESKY, A. (1967d): Individual different response to drugs: characterisation of an INH-acetyllating system in Rhesus monkeys. *Biochem. Pharmacol.* 16, 1793—1799
- GOLDBERG, A. (1959): Acute intermittent porphyria. *Quart. J. Med.* 28, 183—209
- GOLDSTEIN, S. (1971): The biology of aging. *N. Engl. J. Med.* 285, 1120—1129
- GORDON, H. (1971): Genetic counseling. Considerations for talking to parents and prospective parents. *J. Amer. med. Assoc.* 217, 1215—1225
- GORECZKY, L., RÓTH, I. и BRECKNER, M. (1970): A porphyriek mennyiségi viszonyai egészségesekben és kóros viszonyok között (Количественные соотношения порфиринов у здоровых лиц и в патологических случаях). *Kisér. Orvostud.* 22, 225—236
- GOTTL, A. (1970): *Medical Pharmacology* (5th ed.). Mosby, St. Louis
- GOW, J. G. и EVANS, D. A. P. (1964): A study of the influence of the isoniazid inactivator phenotype on reversion in genito-urinary tuberculosis. *Tubercle* 45, 136—143
- GRAM, T. E., ROGERS, L. A. и FOUTS, J. R. (1967a): Further studies on the metabolism of drugs by subfractions of hepatic microsomes. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 155, 479—493
- GRAM, T. E., ROGERS, L. A. и FOUTS, J. R. (1967b): Effect of pretreatment of rabbits with phenobarbital or 3-methylcholanthrene on the distribution of drug-metabolizing enzyme activity in subfractions of hepatic microsomes. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 157, 435—445
- GRAM, T. E., SCHROEDER, D. H., DAVIS, D. C., REAGAN, R. L. и GUARINO, A. M. (1971): Enzymic and biochemical composition of smooth and rough microsomal membranes from monkey, guinea pig and mouse liver. *Biochem. Pharmacol.* 20, 1371—1381
- GRANICK, S. (1965): Hepatic porphyria and drug induced or chemical porphyria. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 123, 188—197
- GRANICK, S. (1966): The induction in vitro of the synthesis of δ -aminolevulinic acid synthetase in chemical porphyria: a response to certain drugs, sex hormones, and foreign chemicals. *J. biol. Chem.* 241, 1359—1375
- GRAUSZ, J. P. (1969): The fetus and the newborn. *Med. Clin. N. Amer.* 53, 1051—1062
- GREAVES, J. H. и AYRES, P. (1967): Heritable resistance to warfarin in rats. *Nature (Lond.)* 215, 877—878
- GREEN, E. L. (1964): Fitness of populations of irradiated mice. *Planning of populations. Genetics* 50, 417—421

- GREEN, E. L. (1966): *Biology of the Laboratory Mouse* (2nd ed.). McGraw-Hill, New York—Toronto—Sidney—London
- GREEN, E. L. и MEIER, H. (1965): Use of laboratory animals for the analysis of genetic influences upon drug toxicity. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 123, 295—304
- GREGORY, I. (1960): Family data concerning the hypothesis of hereditary predisposition toward alcoholism. *J. ment. Sci.* 106, 1068—1072
- GREIM, H. и REMMER, H. (1969): Induction of microsomal protein synthesis by phenobarbital. Fourth International Congress on Pharmacology, July 14 to 18, Basel, Switzerland, Abstracts, p. 25
- GRIEBETZ, D. и WOLF, B. S. (1959): Idiopathic hypercalcemia. *Amer. J. Med.* 26, 936—944
- GRIFFITHS, P. D., DAVIES, D. и LEHMANN, H. (1966): A second family demonstrating the homozygote for fluoride-resistant pseudocholinesterase variant. *Brit. med. J.* ii, 215—216
- GRISK, A., MÖRITZ, K. V., HEGEWALD, G. и BÄRENWALD, G. (1967): Entgiftungsleistung der Rattenleber unter dem Einfluss von Choleretika. *Verh. dtsch. Ges. exp. Med.* 16, 280—286
- GRODSKY, G. M., CARBONE, J. V. и FANSKA, R. (1959): Identification of metabolites of sulphobromophthalain. *J. clin. Invest.* 38, 1981—1988
- GROSS, J. (1969): Katalase-Siebstest für Massenuntersuchungen auf Hypo- und Akatalasie. *Z. med. Labortech.* 10, 90—95
- GROSS, R. T., HURWITZ, H. E. и MARKS, P. A. (1958): An hereditary defect in erythrocyte metabolism: glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *J. clin. Invest.* 37, 1176—1184
- GRUBER, W. (1969): Bestimmung von Enzymaktivitäten in vivo. *J. Mond. Pharm.* 12, 203—228
- GRUNBERG, E., LEIWANT, B., D'ASCENSIO, I.-L. и SCHNITZLER, R. J. (1952): On the lasting protective effect of hydrazine derivatives of isonicotinic acid in the experimental tuberculosis infection in mice. *Dis. Chest.* 21, 369—377
- GUNN, C. H. (1938): Hereditary acholuric jaundice in a mutant strain of rats. *J. Hered.* 29, 137—139
- GUTSCHE, B. V., SCOTT, E. M. и WRIGHT, R. C. (1967): Hereditary deficiency of pseudocholinesterase in Eskimos. *Nature (Lond.)* 215, 322—323
- HALBACH, H. (1964): Development of a WHO programme for drug safety. *Pharmakother.* 2, 208—212
- HALMY, L. и DÉNES, I. (1967): Acut intermittáló porphyria adenosin-phosphorsavas kezelésé (Лечение острой интермиттирующей порфирии аденозинфосфорной кислотой). *Magyar belorv. Arch.* 20, 99—102
- HAMILTON, H. B. и NEEL, J. V. (1963): Genetic heterogeneity in human acatalasia. *J. hum. Genet.* 15, 408—419
- HAMON, A. и GANTHER, H. E. (1969): On the relationship of glutathion reductase to mushroom poisoning. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 132, 596—598
- HANSEN, J. M., KRISTENSEN, M., SKOVSTED, L. и CHRISTENSEN, L. (1966): Dicoumarol-induced diphenylhydantoin intoxication. *Lancet* ii, 265
- HANSEN, J. M., SIERSBAEK-NIELSEN, K., KRISTENSEN, M., SKOVSTED, L. и KORSGAARD CHRISTENSEN, L. (1971): Effect of diphenylhydantoin on the metabolism of dicoumarol in man. *Acta med. scand.* 189, 15—19
- HAPKE, H. J. (1965): Die Bedeutung des Versuchstieres in der pharmakologischen Forschung. *Med. Welt* 2827—2834
- HARGREAVES, T. (1968): *The Liver and Bile Metabolism*. North-Holland, Amsterdam and Appleton-Century-Crofts, Division of Meredith Corporation, New York
- HARGREAVES, T. и HOLTON, J. B. (1962): Jaundice of the newborn due to Novobiocin. *Lancet* i, 839
- HARLEY, J. D. (1965): Role of reduced glutathione in human erythrocytes. *Nature (Lond.)* 206, 1054—1055
- HARLEY, J. D. и ROBIN, H. (1963): Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: Prenatal and postnatal implications. *Med. J. Austr.* 1, 198—201
- HARNACK, G.-A., VON (1962): Arzneimittelschäden beim Fetus und Neugeborenen. *Arch. Kinderheilk.* 166, 209—215
- HARNACK, G.-A., VON (1967): Pädiatrische Dosistabellen. Deutscher Apotheker-Verlag, Stuttgart
- HARNACK, G.-A., VON и BORCKE, R. (1965): Das kompilatorisch-statistische Verfahren zur Dosiermittlung in Kindesalter. *Pädiat. Pädol.* 1, 27—37
- HARNACK, G.-A., VON и VENZKE H. (1970): Medikamentöse Therapie. *Pädiat. Praxis* 9, 179—185
- HARPER, M. A., ROBIN, H. и HARLEY, J. D. (1968): Transient infantile cyanosis in a disphorase-deficient male. *Austr. Pediat. J.* 4, 144—149

- HARRIS, H. (1964a): The genetic control of enzyme formation in man In: Second International Conference on Congenital Malformations, New York City, July 14—19, 1963. The International Medical Congress, Ltd., pp. 135
- HARRIS, H. (1964b): The genetics of serum cholinesterase "deficiency" in relation to suxamethonium apnoea. *Proc. roy. Soc. Med.* 57, 503—506
- HARRIS, H. (1968): Molecular basis of hereditary disease. *Brit. med. J.* 2, 135—141
- HARRIS, H. (1969a): Enzyme and protein polymorphisms in human populations. *Brit. med. Bull.* 25, 5—13
- HARRIS, H. (1969b): Genes and isozymes. *Proc. roy. Soc. Med.* 62, 1—31
- HARRIS, H. (1970): Genetical theory and the "inborn errors of metabolism". *Brit. med. J.* i, 321—327
- HARRIS, H., HOPKINSON, D. A. и LUFFMAN, J. (1968): Enzyme diversity in human populations. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 151, 232—242
- HARRIS, H., HOPKINSON, D. A. и ROBSON, E. B. (1962): Two-dimensional electrophoresis of pseudocholinesterase-components in normal human serum. *Nature (Lond.)* 196, 1296—1298
- HARRIS, H., HOPKINSON, D. A., ROBSON, E. B. и WHITTAKER, M. (1963): Genetical studies on a variant of serum cholinesterase detected by electrophoresis. *Ann. hum. Genet.* 26, 359—382
- HARRIS, H., KALMUS, H. и TROTTER, W. R. (1949): Taste sensitivity to P. T. C. in goitre and diabetes. *Lancet ii*, 1038—1039
- HARRIS, H. и ROBSON, E. B. (1963): Screening tests for the "atypical" and "intermediate" serum-cholinesterase types. *Lancet ii*, 218—221
- HARRIS, H. и WHITTAKER, M. (1961): Differential inhibition of human serum cholinesterase with fluoride: Recognition of two types of phenotypes. *Nature (Lond.)* 191, 469—498
- HARRIS, H. и WHITTAKER, M. (1963): Differential inhibition of "usual" and "atypical" cholinesterase by NaCl and NaF. *Ann. hum. Genet.* 27, 53—58
- HARRIS, H., WHITTAKER, M., LEHMANN, H. и SILK, E. (1960): The pseudocholinesterase variants. Esterase levels and dibucaine numbers in families selected through suxamethonium. *Acta genet. (Basel)* 10, 1—16
- HARRIS, H. W. (1961): High-dose isoniazid compared with standard-dose isoniazid with PAS, in the treatment of previously untreated cavity pulmonary tuberculosis. *Trans. Conf. Chemotherapy of Tuberculosis, 20th Conf.*, pp. 39—68
- HARRIS, R. и GILLES, H. M. (1961): Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in the peoples of the Niger-Delta. *Ann. hum. Genet.* 25, 199—205
- HARRIS, W. S. и GOODMAN, R. M. (1968): Hyper-reactivity to atropine in Down's syndrome. *New Engl. J. Med.* 279, 407—410
- HART, L. G., ADAMSON, R. H., DIXON, R. L. и FOUTS, J. R. (1962): Stimulation of hepatic microsomal drug metabolism in the newborn and fetal rabbit. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 137, 103—106
- HARTIALA, K. J. V. и PULKKINEN, M. (1955): Studies on detoxication mechanisms. Glucuronide synthesis in foetal rabbit. *Ann. Med. exp. Fenn.* 33, 246—248
- HASSELBLATT, A. (1965): Die Ausscheidungsfunktion der Leber für Bromsulphalein und Bilirubin unter Tolbutamid. *Klin. Wschr.* 43, 913
- HATTERSLEY, P. G. (1969): Hemolytic anemia and G-6-PD deficiency. *J. Amer. Med. Ass.* 209, 1720—1721
- HAUG, H. и KLUGE, A. (1966): Über die Entwicklung von Stoffwechselleistungen in der Fetalzeit. *Arch. Gynäk.* 203, 442—448
- HAUSCHILD, F. (1961): *Pharmakologie und Grundlagen der Toxikologie* (3. Aufl.). Thieme, Leipzig
- HAYDUK, K., EGGSTEIN, M., KAUFMANN, W. и WALLER, H. D. (1968): Morbus Gaucher mit Glutathion-Reduktase-Mangel in den Blutzellen. *Dtsch. med. Wschr.* 93, 1063—1066
- HEILMEYER, L. (1969): Die Porphyria acuta intermittens und ihre biochemische Pathogenese. *Münch. med. Wschr.* 111, 905—909
- HEINRICH, I. и KLINGER, W. (1967): Die Aktivität der prokainspaltenden Esterase in der Rattenleber während der postnatalen Entwicklung und nach Vorbehandlung mit Barbital. *Verh. dtsh. Ges. exp. Med.* 19, 545—551
- HELLER, H. (1966): Das Katalaseproblem in Klinik und Forschung. *Arzneimittelforsch.* 16, 1318—1323
- HELLER, H. (1969): Bedeutung der Katalase für die Praxis. *Med. Welt* 2482—2487
- HENDERSON, P. Th. (1969): Metabolism of drugs in isolated hepatocytes. Fourth International Congress on Pharmacology. July 14 to 18, Basel, Switzerland. Abstracts, p. 237

- HENKIN, R. I., GILL, J. R. и BARTTER, F. C. (1963): Studies on taste thresholds in normal man and in patients with adrenal cortical insufficiency: the role of adrenal cortical steroids and of serum sodium concentration. *J. clin. Invest.* **42**, 727—735
- HENNEMANN, H. H. (1963): Die Erhöhung der Glucose-6-Phosphatdehydrogenaseaktivität der Erythrocyten und ihre klinische Beurteilung. *Klin. Wschr.* **41**, 1014—1018
- HERMANN, B. (1953): Congenitalis familiaris methaemoglobinaemia (Врожденная семейная метгемоглобинемия). *Orv. Hetil.* **94**, 607—610
- HERRMANN, L. (1969): Ein Blick in die medizinische Zukunft. *Z. ärztl. Fortbild.* **63**, 1302—1310
- HESS, B. (1966): Enzyme im Blutplasma. Thieme, Stuttgart
- HEUBEL, F. (1969): Interferenz von Diazepam und Pentobarbital an der Ratte und am Menschen. *Arch. Pharmakol.* **264**, 246
- HEUBEL, F. и FRANK, L. (1970): Zur induktiven Wirkung von Diazepam. *Arzneimittel-Forsch.* **20**, 1706—1708
- HEYWORTH, R. и FIRTH, H. M. J. (1967): Silent gene for serum-cholinesterase. *Lancet* *ii*, 1422—1430
- HIRSCHHORN, K. (1969): Research trends in genetics and immunology. *Amer. J. Dis. Childh.* **118**, 824—829
- HOBBIGER, F. и LESSIN, A. W. (1955): Correlation between transience of atropin-block and the incidence of atropine-esterase in rabbits. *J. Physiol.* **128**, 71
- HOCKWALD, R. S., ARNOLD, J., CLAYMAN, C. B. и ALVING, A. S. (1952): Status of primaquine. 4. Toxicity of primaquine in negroes. *J. Amer. Med. Ass.* **149**, 1568—1570
- HODKIN, W. E., GIBLETT, E. R., LEVINE, H., BAUER, W. и MOTULSKY, A. G. (1965): Complete pseudocholinesterase deficiency: genetic and immunologic characterization. *J. clin. Invest.* **44**, 486—493
- HOEFNAGEL, D. (1961): Toxic effects of atropine and homatropine eyedrops in children. *New Engl. J. Med.* **264**, 168—171
- HOFFMAN, H. N. и WHITCOMB, F. F. (1959): Current concepts of bilirubin metabolism in jaundice. *Postgrad. Med.* **26**, 279—282
- HOGBen, C. A. (1969): Percentage absorption of a drug from the stomach. *Gastroenterology* **57**, 366
- HONENWALLNER, W., BEREITNER, E. и BERGER, H. (1970): Bedeutung der Glukuronyltransferase der Leber in der Pädiatrie. *Wien. klin. Wschr.* **82**, 744—750
- HOLLAND, W. C., KLEIN, R. L. и BRIGGS, A. H. (1964): *Introduction to Molecular Pharmacology*. Macmillan, New York, pp. 239—244
- HOLLAND, W. C., KLEIN, R. L. и BRIGGS, A. H. (1967): *Molekulare Pharmakologie*. Thieme, Stuttgart
- HOLLÁN, Zs., SZELÉNYI, J. и ÁRKY, S. (1968): Differences between permeability and structure of fetal and adult erythrocytes. In: *Metab. Membrane Permeability, Erythrocytes, Thrombocytes*, Ist. Int. Symp. Thieme, pp. 465—469
- HOLLDORF, A. W., FÖRSTER, E. и FALK, H. (1968): Probleme der Stoffwechselregulation in der Leber. I. Allgemeine Grundlagen der Regulation von Stoffwechselfvorgängen. *Acta hepato-splenol. (Stuttg.)* **15**, 130—141
- HOLMES, R. S. и MASTERS, C. J. (1965): Catalase heterogeneity. *Arch. Biochem. Biophys.* **109**, 196—197
- HOLT, J. M. и SLADDEN, R. A. (1965): Favism in England. Two more cases. *Arch. Dis. Child.* **40**, 271—273
- HONOVA, E., IVANOV, V. и ДРАГОТА, Z. (1967): Development of catalase activity in the liver and blood of the rat. *Physiol. bohemoslav.* **16**, 227—231
- HOPKINSON, D. A. (1968): Genetically determined polymorphisms of erythrocyte enzymes in man. *Adv. clin. Chem.* **11**, 21—79
- HORI, S. H. и SASAKI, M. (1969): Glucose-6-phosphate dehydrogenase isoenzyme patterns and chromosomes in primary liver tumors of the rat. *Cancer Res.* **29**, 880—891
- HORVÁTH, D. (1970): Tapasztalatok a klinikai toxikológia területéről (Наблюдения в области клинической токсикологии). *Népegészségügy* **51**, 113—117
- HOSPADOR, M. A. и MANTHEI, R. W. (1968): Influence of age and diet on the induction of hexobarbital-metabolizing enzymes in the mouse. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* **128**, 130—132
- HOWEL, R. R. (1968): Diagnostic enzymology. In: COOKE, R. E. (Ed.): *The Biological Basis of Pediatric Practice*. McGraw-Hill, New York—Toronto—Sidney—London
- HSIA, D. Y.-Y. (1965): Bilirubin metabolism. *Ped. Clin. N. Amer.* **12**, 713—722
- HSIA, D. Y.-Y. (1966): The screening of hereditary metabolic defects among newborn infants. *Canad. med. Ass. J.* **95**, 247—251

- HSIA, D. Y.-Y. (1968): Inborn Errors of Metabolism. Part 1: Clinical Aspects. Year Book Medical Publishers, Chicago
- HSIA, D. Y.-Y. (1969): The detection of heterozygous carriers. *Med. Clin. N. Amer.* 53, 857—874
- HSIA, D. Y.-Y. и INOUE, T. (1967): Inborn Errors of Metabolism. Part 2: Laboratory methods. Year Book Medical Publishers, Chicago
- HUGHES, H. B. (1953): On the metabolic fate of isoniazid. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 109, 444—452
- HUGHES, H. B., BIEHL, J. P., JONES, A. P. и SCHMIDT, L. H. (1954): Metabolism of isoniazid in man as related to the occurrence of peripheral neuritis. *Amer. Rev. Tuberc.* 70, 266—273
- HUGHES, H. B., SCHMIDT, L. H. и BIEHL, L. P. (1955): The metabolism of isoniazid; its implications in therapeutic use. *Trans. Conf. Chemotherapy of Tuberculosis. 14th Conf.*, pp. 217—222
- HUNFALVI, G. (1959): A gyógyszerek ellenőrzéséről (О лекарственном контроле). *Népegészségügy* 40, 121—126
- Vith Hungarian Pharmacopoeia (1970): Ed. by LÁNG, B. Akadémiai Kiadó, Budapest
- HUNTER, F. и HAGY, G. W. (1969): Interactions of tissue glucose-6-phosphate dehydrogenase (G-6-PD) activity with age and sexual development in the rat. *Endokrinologie* 54, 95—97
- HUNTER, J., CARRELLA, M., MAXWELL, J. D., STEWART, D. A. и WILLIAMS, R. (1971): Urinary D-glutaric acid excretion as a test for hepatic enzyme induction in man. *Lancet* i, 572—575
- HURWITZ, N. (1969): Predisposing factors in adverse reactions to drugs. *Brit. med. J.* i, 536—539
- HUSZKA, E. и VISZT, J. (1967): Acut INH-intoxicatio (Острое отравление гидразидом изоникотиновой кислоты [INH]). *Orv. Hetil.* 108, 647—650
- HÜTHER, W. (1962): Dosierung von Arzneimitteln im Kindesalter. *Dtsch. Apoth. Z.* 102, 1250—1258
- ICEN, A. (1967): Glutathion reduction of human erythrocytes. Purification and properties. *Scand. J. clin. Lab. Invest.* 96, Suppl. 1—67
- IFEKWUNIGWE, A. E. и LUZZATTO, L. (1966): Kernicterus in G-6-PD deficiency. *Lancet* i, 667
- IKEDA, M., CONNEY, A. H. и BURNS, J. J. (1968): Stimulatory effect of phenobarbital and insecticides on warfarin metabolism in the rat. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 162, 338—343
- INSCOE, J. K. и AXELROD, J. (1960): Some factors influencing glucuronide formation in vitro. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 129, 128—131
- ISLER, O. (1970): Developments in the fields of vitamins. *Experientia (Basel)* 26, 225—240
- ISSEKUTZ, B. и ISSEKUTZ, L. (1969): Gyógyszerrendelés (Назначение лекарств). *Medicina, Budapest*
- ISSELBACHER, K. и MCCARTHY, E. (1960): Effect of carbon tetrachloride upon glucuronide formation by guinea pig liver. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* 103, 819—822
- IVÁDY, G. и DIRNER, Z. (1963): A gyermekgyógyászati pharmacotherapia alapvonalai (Основы педиатрической фармакотерапии). *Medicina, Budapest*
- IVÁDY, G. и DIRNER, Z. (1966): Ein neues, einfaches Verfahren zur Berechnung von Arzneimitteldosis im Kindesalter. *M Schr. Kinderheilk.* 114, 493—495
- IWAISKY, H., GERLOFF, W. и SCHMIEDEL, A. (1961): Die Differenzierung zwischen INH-Inaktivieren und normal abbaubenden Patienten mit Hilfe eines einfachen Testes. *Beitr. Klin. Tuberk.* 124, 384—389
- IWAISKY, H., KAUFMANN, G. W., SIEGEL, D. и GERISCHER, CHR. (1960): Über den Einfluss des INH-Stoffwechsels auf die Behandlung der Lungentuberkulose. *Beitr. Klin. Tuberk.* 122, 324—332
- IWAISKY, H., SIEBERT, H. и PEUKERT, D. (1956): Zum Stoffwechsel des Isonikotinsäurehydrazid und seiner Derivate im Makroorganismus. *Z. Tuberk.* 109, 327—335
- IWAISKY, H. и SIEGEL, D. (1959): Über den Stoffwechsel von α -Ketosäuren und seine Beeinflussung durch Isonicotinsäurehydrazid bei experimentellem Leberschaden. *Beitr. Klin. Tuberk.* 120, 129—132
- IWAISKY, H. и WIEZOREK, W.-D. (1965): Die akute Isoniazid-Vergiftung. Angriffspunkte im Makroorganismus, Symptome und Massnahmen zur Behandlung. *Beitr. Klin. Tuberk.* 131, 315—330
- JACOB, F. и MONOD, J. (1961): Genetic regulatory mechanisms in the synthesis of proteins. *J. molec. Biol.* 3, 318—356
- JACOB, H. S. и JANDL, J. H. (1966): A simple visual screening test for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency employing ascorbate and cyanide. *New Engl. J. Med.* 274, 1162—1167
- JACOBS, J. K., KELLEY, J. J. и POMMERS, J. (1941): Hereditary predisposition to sensitization in guinea pigs. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 48, 639—641
- JACOBSEN, E. (1952): The metabolism of ethyl alcohol. *Pharmacol. Rev.* 4, 107—135

- JAFFÉ, E. R. (1964): Metabolic processes involved in the formation and reduction of methaemoglobin in human erythrocyte. In: BISHOP, C. and SURGENOR, D. M.: The Red Blood Cell. Academic Press, New York, pp. 397
- JAFFÉ, E. R. (1968): Discussion of paper by H. D. WALLER: Glutathione reductase deficiency. In: BEUTLER, E. (Ed.): Disorders of Erythrocyte Metabolism. Grune and Stratton, New York, pp. 205
- JAFFÉ, E. R. (1969): DPNH-Methemoglobin Reductase (Diaphorase). In: Biochemical Methods in Red Cell Genetics. Academic Press, New York
- JAFFÉ, E. R. и NEUMANN, G. (1968): Hereditary methemoglobinemia, toxic methemoglobinemia and the reduction of methemoglobin. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 151, 795—806
- J. Amer. med. Ass.: Reporting adverse drug reactions. Editorial. 196, 429—430 (1966)
- J. Amer. med. Ass.: Registry of adverse drug reaction. Editorial. 203, 31—34 (1968)
- JAMINET, F. (1969): Résorption des médicaments. *Pharma. Acta Helv.* 44, 261—289
- JATZKEWITZ, H. (1970): Zerebrale Sphingolipidosen als angeborene Stoffwechselstörungen. *Dtsch. med. Wschr.* 95, 131—138
- JÁVOR, T., GYÖRFFY, Á., MÓZSIK, GY., DOBI, S. и NAGY, GY. (1965): Clinical pharmacology of some parasympatholytic drugs. *Acta med. Acad. Sci. hung.* 21, 271—277
- JENNE, J. W. (1960): Studies of human patterns of isoniazid metabolism using an intravenous fall-off technique with a chemical method. *Amer. Rev. resp. Dis.* 81, 1—8
- JENNE, J. W. (1965): Partial purification and properties of the isoniazid transacetylase in human liver. Its relationship to the acetylation of p-aminosalicylic acid. *J. clin. Invest.* 44, 1992—2002
- JENNE, J. W., MACDONALD, F. M. и MENDOZA, E. (1961): A study of the renal clearances, metabolic inactivation rates and serum fall-off interaction of isoniazid and para-aminosalicylic acid in man. *Amer. Rev. resp. Dis.* 84, 371—378
- JENSEN, N. E. и HANSSON, E. (1965): Distribution in mice of 14-C-8-(4-methylpiperidino)-p-fluorobutyrophenone hydrochloride (FG 5111), a butyrophenone derivate with tranquillizing properties. *Acta pharmacol. (Kbh.)* 23, 65—72
- JIM, R. T. S. и CHU, F. K. (1963): Hyperbilirubinaemia due to glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in a newborn Chinese infant. *Pediatrics* 31, 1046—1049
- JOHNSON, L., BLANC, W. A., LUCEY, J. F. и DAY, R. (1957): Kernicterus in rats with familial jaundice. *Amer. J. Dis. Childh.* 94, 548—556
- JOHNSON, L., SARMIENTO, F., BLANC, W. A. и DAY, R. (1959): Kernicterus in rats with an inherited deficiency of glucuronyl transferase. *Amer. J. Dis. Childh.* 97, 591—608
- JONDORF, W. R., MAICKEL, R. P. и BRODIE, B. B. (1959): Inability of newborn mice and guinea pigs to metabolize drugs. *Biochem. Pharmacol.* 1, 352—354
- JONES, P. E. H. и MCCANCE, R. H. (1949): Enzyme activities in the blood of infants and adults. *Biochem. J.* 45, 464—467
- JORI, A., PRESTINI, P. E. и PUGLIATTI, C. (1969): Effect of diazepam and chlorthalidone on the metabolism of other drugs. *J. Pharm. Pharmacol.* 21, 387—390
- JOSEPHSON, B. (1967): Kemiska organfunktioner och det kemiska plasmamönstrets utveckling hos spädbarn. *Läkartidningen* 64, 3732—3739
- JOUPPILA, P. и SUONIO, S. (1970): The effect of phenobarbital given to toxemic and normal parturients on the serum bilirubin concentration of newborn infants. *Ann. clin. Res.* 2, 209—213
- JUCHAU, M. R. и FOUTS, J. R. (1966): Effects of 3,4-benzpyrene, phenobarbital, and chlordane on the nucleic acid and protein content of subfractions of rat liver homogenates. *Biochem. Pharmacol.* 15, 1453—1464
- JUVAN CZ, I. (1963): Gyógyeljárások tervszerű kipróbálása (Планомерные испытания терапевтических методов). *Orv. Hetil.* 104, 706—708
- KAHL, G. F. (1971): Veränderungen der Abbaugeschwindigkeit von Arzneimitteln und ihre Bedeutung für die Pharmakotherapie. *Klin. Wschr.* 49, 384—396
- КАЛИТА, А., KERVAR, G. K. и HUENNEKENS, F. M. (1969): Multiple forms of methemoglobin reductase. *Arch. Biochem.* 130, 662—673
- КАКИНАНА, R., BROWN, D. R., MCCLEARN, G. E. и ТЕВЕРШАУ, I. R. (1966): Brain sensitivity to alcohol inbred mouse strains. *Science* 154, 1574—1575
- КÁLDOR, A. (1967): Klinikai pharmacologia (Клиническая фармакология). *Medicina*, Budapest

- KÁLDOR, A., JUVAN CZ, P., DEMECZKY, M. и SEBESTYÉN, K. (1971): Az alphamethyl dopa metabolizmusának fokozása barbituráttal emberben (Стимуляция метаболизма α -метил ДОФА барбитуратами у человека). *Orv. Hetil.* 112, 2843—2844
- KALOW, W. (1956): Familial incidence of low pseudocholinesterase level. *Lancet* *ii*, 576—577
- KALOW, W. (1959): The distribution, destruction and elimination of muscle relaxants. *Anesthesiology* 20, 505—518
- KALOW, W. (1960): Cholinesterase Types. Ciba Foundation Symposium, Biochemistry of Human Genetics. Little, Brown & Co., Boston
- KALOW, W. (1965): Dose-response relationships and genetic variation. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 123, 212—218
- KALOW, W. (1966): Pharmacogenetische Probleme in der Anaesthesie. *Anesthesist* 15, 13—18
- KALOW, W. (1970): Malignant hyperthermia. *Proc. roy. Soc. Med.* 63, 178—180
- KALOW, W. и DAVIES, R. O. (1959): The activity of various esterase inhibitors towards atypical human serum cholinesterase. *Biochem. Pharmacol.* 1, 183—192
- KALOW, W. и GENEST, K. (1957): A method for the detection of atypical forms of human serum cholinesterase: Determination of dibucaine numbers. *Canad. J. Biochem.* 35, 339—346
- KALOW, W. и GUNN, D. R. (1957): The relation between dose of succinylcholine and duration of apnea in man. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 120, 203—214
- KALOW, W. и GUNN, D. R. (1959): Some statistical data on atypical cholinesterase of human serum. *Ann. hum. Genet.* 230, 239—250
- KALOW, W. и STARON, N. (1957): On distribution and inheritance of atypical forms of serum cholinesterase as indicated by dibucaine numbers. *Canad. J. Biochem.* 35, 1305—1317
- KALSER, S. C., KELVINGTON, E. J., KUNIG, R. и RANDOLPH, M. M. (1968): Drug metabolism in hypothermia. Uptake, metabolism and excretion of C^{14} procaine by the isolated, perfused rat liver. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 164, 396—404
- KALTER, H. (1968): Teratology and pharmacogenetics. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 151, 997—1000
- KALTIALA, E. H. (1969): The effect of intestinal obstruction on liver microsomal enzymes in rats (with special reference to changes of hexobarbital, chlorpromazine and pethidine metabolizing enzymes in vitro). *Acta chir. scand.* 125, Suppl. 402
- KAMPHUES, V. и AMMON, R. (1969): Eigenschaften und Substratspezifität der Dolantinerase aus Kaninchenleber. *Enzymologia* 31, 356—377
- KANAZAWA, Y., HATTORI, M., KOSAKA, K. и NAKAO, K. (1968): The relationship of NADH-dependent diaphorase activity and methaemoglobin reduction in human erythrocytes. *Clin. chim. Acta* 19, 524—526
- KÁNITZ, É., BÖSZÖRMÉNYI, M., ERDŐS, T., DEMETER, J. и ТОМСАНЫИ, А. (1959): Adatok az INH inaktíválás klinikai jelentőségéhez. 32. TBC Nagygyűlés (Данные о клиническом значении инактивации гидразида изоникотиновой кислоты). 32-я общая конференция по туберкулезу. Budapest, стр. 427—430
- KAPLAN, J. C. и BEUTLER, E. (1967): Electrophoresis of red cell NADH- and NADPH-diaphorases in normal subjects and patients with congenital methemoglobinemia. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 29, 605—610
- KAPLAN, J. C. и BEUTLER, E. (1968): Electrophoretic study of glutathion reductase in human erythrocytes and leucocytes. *Nature (Lond.)* 217, 256—258
- KAPLAN, J. C., HANZLICKOVA-LEROUX, A., NICOLAS, A. M., ROSA, R., WEILER, C. и LEPERCQ, G. (1971): A new glucose-6-phosphate dehydrogenase variant (G6PD Port-Royal). *Enzyme* 12, 25—32
- KAPLAN, J. C., NICOLAS, A. M., HANZLICKOVA-LEROUX, A. и BEUTLER, E. (1970): A simple spot screening test for fast detection of red cell NADH-diaphorase deficiency. *Blood* 36, 330—333
- KAPPAS, A. и SONG, CH. S. (1968): Enzyme induction in the liver. *Gastroenterology* 55, 731—734
- KARDOS, K. и CSOKONAY, L. (1964): Adatok az INH anyagcseréjéhez (Данные о метаболизме гидразида изоникотиновой кислоты [INH]). *Tuberk. és Tüdőbetegs.* 17, 235—238
- KARDOS, K. и CSOKONAY, L. (1965): Új szempontok a vizelet INH tartalmának meghatározásához (Новые аспекты определения содержания гидразида изоникотиновой кислоты [INH] в моче). *Kísérlet. Orvostud.* 17, 332—334
- KARLSON, P. (1971): Biochemische Grundlagen der Enzyminduktion. *M Schr. Kinderheilk.* 119, 248—250
- KARLSSON, B. W. (1968): Lactic and malic dehydrogenase activities and isoenzyme patterns in blood sera of developing neonatal piglets. *Biol. Neonat. (Basel)* 13, 34—52

- KARTE, H. (1964): Eiweiss-Stoffwechsel. In: WIESENER, H. (Hrsg.): Entwicklungsphysiologie des Kindes. Springer, Berlin, S. 164—186
- KARUNAIRATNAM, M. C., KERR, L. M. H. и LEVY, G. A. (1949): Glucuronide synthetizing system in the mouse and its relationship to β -glucuronidase. *Biochem. J.* 45, 496—499
- KATER, R. M. H., TONON, F. и IBER, F. L. (1969): Increased rate of tolbutamide metabolism in alcoholic patients. *J. Amer. Med. Ass.* 207, 363—365
- KATO, R. (1967a): Effect of phenobarbital treatment on the activities of NADPH-dependent enzymes of liver microsomes in fasted or sucrose fed rats. *Jap. J. Pharmacol.* 17, 181—198
- KATO, R. (1967b): Analysis and differentiation of the mechanism in development of drug tolerance. *Jap. J. Pharmacol.* 17, 499—508
- KATO, R. и GILLETTE, J. R. (1965): Sex differences in the effects of abnormal physiological states on the metabolism of drugs by rat liver microsomes. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 150, 285—291
- KATO, R., LOEB, I. и GELBOIN, H. B. (1965): Increased sensitivity of microsomes from phenobarbital-treated rats to synthetic messenger RNA (polyuridylic acid): lack of effects of ribosomes. *Nature (Lond.)* 205, 668—669
- KATO, R., OSHIMA, T. и TOMIZAWA, S. (1968): Toxicity and metabolism of drugs in relation to dietary protein. *Jap. J. Pharmacol.* 18, 356—366. Ref.: *Excerpta med. (Amst.) Sect. XXX* 22, 499 (1969)
- KATO, R. и ТАКАHASHI, A. (1968): Thyroid hormone and activities of drug-metabolizing enzymes and electron transport systems of rat liver microsomes. *Molec. Pharmacol. (N. Y.)* 4, 109—120
- KATO, R. и ТАКАHASHI, A. (1969): Effect of phenobarbital on the activities of drug-metabolizing enzymes and electron transport system of liver microsomes in alloxan diabetes and thyroxine treated rats. *Jap. J. Pharmacol.* 19, 45—52
- KATO, R. и ТАКАНАКА, A. (1967): Effect of starvation on the in vivo metabolism and effects of drugs in female and male rats. *Jap. J. Pharmacol.* 17, 208—217
- KATO, R. и ТАКАНАКА, A. (1968a): Metabolism of drugs in old rats. I. Activities of NADPH linked electron transport and drug metabolizing enzyme systems in liver microsomes of old rats. *Jap. J. Pharmacol.* 18, 381—388
- KATO, R. и ТАКАНАКА, A. (1968b): Metabolism of drugs in old rats. II. Metabolism in vivo and effect of drugs in old rats. *Jap. J. Pharmacol.* 18, 389—396
- KATO, R., ТАКАНАКА, A. и ONODA, K. (1968): Species and sex differences in aminopyrine N-demethylating activity of liver microsomes under unphysiological conditions. *Jap. J. Pharmacol.* 18, 516—517
- KATO, R., ТАКАНАКА, A. и ТАКАЯНАГИ, M. (1968): Studies on mechanism of sex difference in drug oxidizing activity of liver microsomes. *Jap. J. Pharmacol.* 18, 482—489
- KATO, R. и VASSANELLI, P. (1962): Induction of increased meprobamate metabolism in rats pretreated with some neurotropic drugs. *Biochem. Pharmacol.* 11, 779—794
- KATO, R., VASSANELLI, P., FRONTINO, G. и CHIESARA, E. (1964): Variation in the activating of liver microsomal drug-metabolizing enzymes in rats in relation to the age. *Biochem. Pharmacol.* 13, 1037—1051
- KATTAMIS, C., DAVIES, D. и LEHMANN, H. (1967): The silent serum cholinesterase gene. *Acta genet. (Basel)* 17, 299—303
- KATTAMIS, C. A., KYRIAZAKOU, M. и CHAIDAS, S. (1969): Favism. Clinical and biochemical data. *J. med. Genet.* 5, 34—41
- KAUFMAN, L., LEHMANN, H. и SILK, E. (1960): Suxamethonium apnoea in an infant. Expression of familial pseudocholinesterase deficiency in three generation. *Brit. med. J.* i, 167—169
- KAUFMAN, H. J. (1965): Die Gefährdung des Neugeborenen durch Medikamente. *Pädiat. Praxis* 4, 1—6
- KAY, W. W. и МСМАНОН, J. F. (1953): Idiopathic familial methemoglobinemia (2 cases). *Proc. roy. Soc. Med.* 46, 717—718
- КЕЙТ, А. S., SMITH, T. W. и JANDL, J. H. (1966): Red cell "pseudomosaicism" in congenital methemoglobinemia. *New Engl. J. Med.* 275, 397—405
- KELEMEN, K. (1968): Váratlan gyógyszer mellékhatások (Неожиданные побочные явления, вызванные лекарствами). *Gyermekgyógyászat* 19, 349—355
- KELLY, J. M. и ПОЕТ, R. B. (1952): Estimation of isonicotinic acid hydrazid in biologic fluids. *Amer. Rev. Tuberc.* 65, 484—495
- KENT, S. P. и WIDEMAN, G. L. (1959): Prophylactic antibiotic therapy in infants born after premature rupture of membranes. *J. Amer. Med. Ass.* 171, 1199—1203

- KERPEL-FRONIUS, Ö. (1966): Adaptatio ex extrauterin élethez (Адаптация к внеутробной жизни). In: Prae-es perinatalis kérdések (Проблемы пре- и перинатального периодов). Протокол симпозиума по проблемам пре- и перинатального периодов. Ifjúsági Lapkiadó Vállalat, Budapest, стр. 203—213
- KESSLER, R. H. (1967): Predictable and unpredictable responses to drugs: the kidney. In: WOLSTENHOLME, G. and PORTER, R. (Eds): Drug Responses in Man. Churchill, London, pp. 125—130
- KEWITZ, H. (1966): Variation der Enzymausstattung der Zelle durch Pharmaka. Internist (Berl.) 7, 391—400
- KHALIL, M., IBRAHIM, A.-H., EL-KHATEEB, S., AREF, K., GABR, Y. и AMIN, N. (1966): Studies on erythrocyte glucose-6-phosphate dehydrogenase activity. J. trop. Med. Hyg. 69, 264—267
- KINTZEL, H. W. и HINKEL, G. K. (1969): Der Einfluss von Nikethamid auf den Serumbilirubinspiegel des Frühgeborenen. Mschr. Kinderheilk. 117, 84—87
- KIRKMAN, H. N. (1962): Glucose-6-phosphate dehydrogenase from human erythrocytes. J. biol. Chem. 237, 2364—2370
- KIRKMAN, H. N. (1968): Glucose-6-phosphate dehydrogenase variants and drug-induced hemolysis. Ann. N. Y. Acad. Sci. 151, 753—764
- KIRKMAN, H. N. и HANNA, J. E. (1968): Isozymes of human red cell glucose-6-phosphate dehydrogenase. Ann. N. Y. Acad. Sci. 151, 133—148
- KIRKMAN, H. N. и HENDRICKSON, E. M. (1962): Glucose-6-phosphate dehydrogenase from human erythrocytes. II. Subactive states of the enzyme from normal persons. J. biol. Chem. 237, 2371—2376
- KIRKMAN, H. N. и HENDRICKSON, E. M. (1963): Sex linked electrophoretic difference in glucose-6-phosphate dehydrogenase. Amer. J. hum. Genet. 15, 241—258
- KIRKMAN, H. N. и RILEY, H. D., JR. (1961): Congenital nonspherocytic hemolytic anaemia. Amer. J. Dis. Childh. 102, 313—320
- KISBÁN, G. (1971): Az újszülöttkori icterusok phenobarbiturát-kezeléséről (Лечение фенобарбиталом желтухи у новорожденных). Gyermekgyógyászat 22, 97—100
- KISZELY, Gy. (1964): Örökléstan, genetika, küzdelem az örökletes betegségek ellen (Диспут о наследственности, генетика, борьба с наследственными болезнями). Orvosképzés 39, 321—335
- KISZELY, Gy. (1967): In: A Korányi Sándor Társaság tudományos ülései, V. A genetikai kutatások jelentősége a klinikumban (Научные сессии Общества им. Шандора Кораньи. V. Значение исследований в области генетики в клинической практике). В ред. Lenart, Gy. Akadémiai Kiadó, Budapest, стр. 33—36
- KITCHIN, F. D., HOWEL-EWANS, W., CLARKE, C. A., MCCONNELL, R. B. и SHEPPARD, P. M. (1959): P. T. C. taste response and thyroid disease. Brit. med. J. i, 1069—1074
- KLEINHAUER, E. и BETKE, K. (1963): Elution procedure for the demonstration of methemoglobin in red cells of human blood smears. Nature (Lond.) 199, 1196—1198
- KLEIN, T. W. и DE FRIES, J. C. (1970a): Similar polymorphism of taste sensitivity to PTV in mice and men. Nature (Lond.) 225, 555—557
- KLEIN, T. W. и DE FRIES, J. C. (1970b): Taste sensitivity in infrahuman species: use of alternative measures. Behaviour Res. Meth. Ind. 2, 106—107
- KLEINSORGE, H. (1967): „Klinische Pharmakologie“ aus klinischer Sicht. Dtsch. Gesundh.-Wes. 22, 36—39
- KLEISS, E. (1967): Probleme der Teratogenes. Dtsch. Med. Wschr. 92, 1507—1515
- KLINGER, W. (1967): Biotransformation von Arzneimitteln. Z. ärztl. Fortbild. 61, 534—539
- KLINGER, W. (1968a): Untersuchungen zum Mechanismus der Enzyminduktion. XII. Der Einfluss einer Leberschädigung mit CCl_4 . Acta Biol. med. germ. 20, 21—31
- KLINGER, W. (1968b): Probleme der Biotransformation von Arzneimitteln in Abhängigkeit von Lebensalter. Wiss. Z. Humboldt Univ. Berl., Math.-nat. Reihe 17, 614—618
- KLINGER, W. и ANKERMANN, H. (1966): Die Hexobarbitalnarkose bei infantilen Ratten. Acta biol. med. germ. 17, 357—359
- KLINGER, W., KUSCH, T., NEUGEBAUER, A., SPLINTER, F.-K. и ANKERMANN, H. (1968a): Untersuchungen zum Mechanismus der Enzyminduktion. XIV. Der Einfluss des Lebensalters auf die Induzierbarkeit der Phenazon-Hydroxylase, Aminophenazon-N-Demethylase, Kodein-O-Demethylase und Nitro-Reduktase der Rattenleber. Acta Biol. med. germ. 21, 257—269
- KLINGER, W., ZWACKA, G. и ANKERMANN, H. (1968b): Untersuchung zum Mechanismus der Enzyminduktion. XIII. Die Übertragung eines zytoplasmatischen Hemmfaktors der Entwicklung mikrosomaler Leberenzyme aus der Leber von Rattenfoeten auf infantile Ratten. Acta Biol. med. germ. 20, 137—145

- KNEDEL, M. и BÖTTGER, R. (1967): Eine kinetische Methode zur Bestimmung der Aktivität der Pseudocholinesterase (Acyl-cholin-acylhydrolase 3.1.1.8.). *Klin. Wschr.* 45, 325—327
- KNIGHT, R. A., SELIN, M. J. и HARRIS, H. W. (1959): Genetic factors influencing isoniazid blood levels in humans. *Trans. Conf. Chemotherapy of Tuberculosis, 18th Conf.*, pp. 52—58
- KNOLL, J. (1956): Gyógyszertan (Фармакология). *Medicina, Budapest*
- KNOWLES, J. A. (1965): Excretion of drugs in milk — a review. *J. Pediat.* 66, 1068—1082
- KOBYLETZKI, D., von (1968): Eigene Untersuchungen über die Pharmakokinetik während der Stillzeit. *Med. Welt (Stuttg.)* 19, 2010—2019
- KOBYLETZKI, D., von (1969): Pharmakokinetik in der Schwangerschaft und unter der Geburt. *Mkurse ärztl. Fortbild.* 19, 485—488
- KOBYLETZKI, D., von, GELLÉN, J., MORVAY, J. и SZONTÁGH, F. (1969): Pharmakokinetikai vizsgálatok emberi koraterhességben (Фармакокинетические исследования во время начального периода беременности у человека). *Orv. Hetil.* 110, 1785—1786
- KOCH-WESER, J. и SELLERS, E. M. (1971): Drug interactions with coumarin anticoagulants. *New Engl. J. Med.* 285, 487—497
- KOHLSTAEDT, E. (1970): Modernisierung des Studiums der Pharmazie. *Med. Welt (Stuttg.)* 21, 131—134
- KOLTAY, M. и SZÓRÁDY, I. (1958): Über die klinische Bedeutung der Ataractika (Tranquillantien) unter besonderer Berücksichtigung ihrer Anwendung in der Kinderheilkunde. *Mshr. Kinderheilk.* 106, 493—498
- KOLTAY, M., SZÓRÁDY, I., DOMBRÁDI, G. и TAKÁCS, Ö. (1961): Étude du métabolisme des électrolytes au cours de l'hibernation artificielle. *Agressologie* 2, 79—84
- KOPPÁNYI, T. и AVERY, M. A. (1966): Species differences and the clinical trial of new drugs: a review. *Clin. Pharmacol. Ther.* 7, 250—270
- KORANSKY, W., MAGOUR, S., NOACK, G. и SCHULTE HERMANN, R. (1969): Über den Einfluss induzierender Substanzen auf Fremdstoff-Oxydasen und andere Redoxenzyme der Leber. *Arch. exp. Path. Pharmacol.* 263, 281—296
- KORTEN, J. J. (1967): Huntington's chorea combined with alkaptonuria and G6PD deficiency. *Ned. T. Geneesk.* 111, 1152—1155
- KOSOWER, N. W., VANDERHOFF, G. A. и LONDON, I. M. (1967): The regeneration of reduced glutathione in normal and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient human red blood cells. *Blood* 29, 313—319
- KRAJCSOVICS, P., Jr. (1964): Congenitalis familiaris methaemoglobinaemia (Врожденная семейная метгемоглобинемия). *Orv. Hetil.* 105, 369—370
- KRAJCSOVICS, P. (1967): A csecsemő- és gyermekkori methaemoglobinaemiákról (О метгемоглобинемиях в младенчестве и детстве). *Orvosképzés* 42, 73—80
- KRAMÁR, E. (1934): Untersuchungen zur Pharmakologie und Pharmakodynamik des Kindesalters. I. Mitt. *Arch. Kinderheilk.* 102, 153—164
- KRAUER, B. (1970): Intraindividuelle Variabilität der Arzneimittel elimination. *Z. Kinderheilk.* 108, 231—237
- KRAWITZ, H., ELEGANT, L. D., KAYSER, E. и KAGAN, B. M. (1956): Methemoglobin values in premature and mature infants and children. *Amer. J. Dis. Childh.* 91, 1—5
- KRECHMER, N. (1969): A projection for pediatric research: developmental biology. *Amer. J. Dis. Childh.* 118, 836—846
- KRIEGLSTEIN, J. (1969): Zur Plasmaproteinbildung von Arzneimitteln. *Klin. Wschr.* 47, 1125—1130
- KRÖGER, W. (1968): Methämoglobinreduktase beim Neugeborenen und Säugling. *Pädiat. Pädol.* 4, 280—291
- KRONSCHWITZ, H. (1969): Die klinische Dosierung von Suxamethonium. *Fortschr. Med.* 87, 1045—1048
- KROOTH, R. S., HOWELL, R. R. и HAMILTON, H. B. (1962): Properties of acatalasemic cells growing in vitro. *J. exp. Med.* 115, 313—328
- KUCERA, J. L. и BULLOCK, F. J. (1969): The binding of salicylate to plasma protein from several animal species. *J. Pharm. Pharmacol.* 21, 293—296
- KUHLMANN, K., ОДУАН, М. и СOPER, Н. (1970): Über die Wirkung von Barbituraten bei Ratten verschiedenen Alters. *Arch. exp. Path. Pharmacol.* 265, 310—320
- KUNTZMAN, R. (1967): Metabolism of drugs and steroids by enzymes in liver microsomes as influenced by age and chronic drug treatment. In: *Proceedings of the Conference on Pediatric Pharmacology,*

- Washington, February 19—21, 1967. Ed. by U. S. Dept. of Health, Education and Welfare, Public Health Service, Food and Drug Administration, Washington, pp. 27—34
- KUNTZMAN, R. (1969): Drugs and enzyme induction. *Ann. Rev. Pharmacol.* 9, 21—36
- KURZ, H. (1964): Die Bedeutung physikalisch-chemischer Faktoren für Resorption, Umbau und Ausscheidung von Arzneistoffen. *Mitt. Dtsch. pharm. Ges.* 34, 73—90
- KUSUNOKI, T., КАТАОКА, S., ТАНАКА, K. и YATSUYA, T. (1969): Changes in glucose-6-phosphate dehydrogenase activity of erythrocytes with age and in thyroid disorders. *Horumon To Rinsho* 17, 189—193. Ref.: *Chem. Abstr.* 71, 150
- KUTT, H., VEREBELY, K. и MCDOWELL, F. (1968): Inhibition of diphenylhydantoin metabolism in rats and in rat liver microsomes by antitubercular drugs. *Neurology (Minneapolis)* 18, 706—710
- KUTT, H., WINTERS, W. и MCDOWELL, F. (1966): Depression of parahydroxylation of diphenylhydantoin by antituberculosis chemotherapy. *Neurology (Minneapolis)* 16, 594—602
- KUTT, H., WOLK, M., SCHERMAN, R. и MCDOWELL, F. (1964): Insufficient parahydroxylation as a cause of diphenylhydantoin toxicity. *Neurology (Minneapolis)* 14, 542—548
- KUTTER, D. (1967): Schnelltests für den praktischen Arzt und das klinische Laboratorium (2. Aufl.). Urban & Schwarzenberg, München—Berlin—Wien
- LAMBDIN, M. A., WADDELL, W. W., Jr. и BIRDSONG, M. (1960): Chloramphenicol toxicity in the premature infant. *Pediatrics* 25, 935—940
- LA MOTTA, R. V., VORONICK, C. L. и REINFRANK, R. F. (1970): Multiple forms of serum cholinesterase: molecular weights of the isoenzymes. *Arch. biochem. biophys.* 136, 448—451
- LAMPERT, F. (1964): Iatrogene Schäden. *Med. Klin* 59, 961—983, 1001—1008
- Lancet*: Urinary pH and drug excretion. *i*, 1256 (1966)
- Lancet*: Jaundice of the newborn and phenobarbitone (Editorial). *i*, 119—120 (1971)
- LANDAUER, W. и CLARK, E. M. (1964): Teratogenic risks of drug synergism. *Nature (London)* 203, 527—528
- LÁNG, B. (1967): A gyógyszerhatás időbeni lefolyásának gyógyszer technológiai vonatkozásai (Фармако-технологические вопросы зависимости действия лекарств от времени). *Gyógyszerészet* 11, 250—254, 325—328, 361—366
- LANGE, F. C., STRÖDER, J. и HOFFMANN, G. (1969): Über den Einfluss des Geschlechtes auf das Serumbilirubin bei Hepatitis epidemica des Kindes. *Helv. paediat. Acta* 24, 644—647
- LANGECKER, H. (1969): Geschlechtsdifferenzen von Enzymaktivitäten in verschiedenen Organen. *Arzneimittelforsch.* 19, 1769—1777
- LANGMAN, J. (1970): Medizinische Embryologie. Thieme, Stuttgart, S. 96
- LÁSZLÓ, B. (1964): Functionalis hyperbilirubinaemiák (Функциональные гипербилирубинемии). В ред. BRAUN, P.: *Ritka kórképek (Редкие картины болезней)*. Medicina, Budapest, стр. 11—26
- LÁSZLÓ, J. (1971): A genetikai tanácsadásról (О генетических консультациях). *Orv. Hetil.* 112, 2455—2459
- LATHE, G. H. и WALKER, M. (1958a): Inhibition of bilirubin conjugation in rat liver slices by human pregnancy and neonatal serum and steroids. *Quart. J. exp. Physiol.* 43, 257—265
- LATHE, G. H. и WALKER, M. (1958b): The synthesis of bilirubin glucuronide in animal and human liver. *Biochem. J.* 70, 705—712
- LAUNER, H. и FAVEZ, G. (1959): The inhibition of isoniazid inactivation by means of PAS and benzoyl-PAS in man. *Amer. Rev. resp. Dis.* 80, 26—37
- LAURENCE, D. R. (1966): *Clinical Pharmacology*. Little, Brown, Boston
- LAURITZEN, Ch. и LEHMANN, W.-D. (1965): Die Bedeutung der Steroidhormone für Hyperbilirubinämie und Icterus neonatorum. *Geburtsh. u. Frauenheilk.* 25, 962—973
- LAWSON, D. E. (1969): Studies on the mode of action of vitamin D. *Bibl. "Nutr. et Dieta" (Basel)* 13, 6—16
- LEE, W. M., BRAGG, F. E. II. и JAFFÉ, E. R. (1967): Reduction of methemoglobin in human adult and cord blood erythrocytes incubated with glucose or inosine. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* 124, 214—216
- LEES, M. H. и JOLLY, H. (1957): Severe congenital methemoglobinemia in an infant. *Lancet* *ii*, 1147—1150
- LEHMANN, H., COOK, J. и RYAN, E. (1957): Pseudocholinesterase in early infancy. *Proc. roy. Soc. Med.* 50, 147—150
- LEHMANN, H. et al. (1961): *Brit. med. Bull.* 17, 230
- LEHMANN, H. и DAVIES, D. (1962): Identification of the pseudocholinesterase type in human blood spots. In: *Medicine, Science and the Law*. Vol. 2, Sweet & Maxwell, London, pp. 180

- LEHMANN, H. и LIDDELL, J. (1962): Transmission héréditaire de la pseudocholinestérase sérique. *Méd. Hyg. (Genève)* 20, 961—970
- LEHMANN, H. и LIDDELL, J. (1964): Genetical variants of human serum pseudocholinesterase. *Progr. Med. Genet.* 3, 75—105
- LEHMANN, H. и RYAN, E. (1956): The familial incidence of low pseudocholinesterase level. *Lancet* *ii*, 124
- LEHMANN, H. и SILK, E. (1953): Succinylmonocholine. *Brit. med. J.* *i*, 767—768
- LENART, GY. (1959): Gyógyszeradagolás a gyermekkorban (Дозировка лекарств в детском возрасте). *Medicina, Budapest*
- LENART, GY. (1966): Humángenetika és orvostudomány (Генетика человека и медицина). *Orv. Hetil.* 107, 1229—1230
- LENART, GY. (ред.) (1967): A Korányi Sándor Társaság tudományos ülései. V. A genetikai kutatások jelentősége a klinikumban (Ученые сессии Общества „Korányi Sándor”. V. Значение исследований в области генетики в клинической практике). *Akadémiai Kiadó, Budapest*
- LENART, GY. (1969): A mutációk káráról és hasznáról (О пользе и вреде мутаций). *Orv. Hetil.* 110, 1957—1960
- LENART, GY. и SZÓRÁDY, I. (1970): In: LÁNG, B. (Ed.): *Vlth Hungarian Pharmacopoeia. Akadémiai Kiadó, 1970, Vol. IV, pp. 11—65*
- LENDLE, L. (1966): Zur Deutung der Empfindlichkeitsunterschiede verschiedener Tierarten gegen Arzneistoffe und Gifte. *Dtsch. tierärztl. Wschr.* 73, 218—222
- LENDLE, L. и PAUL, H. A. (1964): Eliminationsgeschwindigkeit und Wirksamkeit im Atropin bei verschiedenen Tierarten und Individuen. *Arch. exp. Path. Pharmacol.* 249, 295—305
- LENZ, W. (1966): Malformations caused by drugs in pregnancy. *Amer. J. Dis. Childh.* 112, 99—106
- LENZ, W. (1970): Humangenetische Gesichtspunkte in der Familienplanung. *Öff. Gesundh.-Wes.* 32, 61—67
- LEVERE, R. D. и KAPPAS, A. (1968): Biochemical and clinical aspects of the porphyrias. *Adv. clin. Chem.* 11, 133—174
- LEVI, A. J., SHERLOCK, S. и WALKER, D. (1968): Phenylbutazone and isoniazid metabolism in patients with liver disease in relation to previous drug therapy. *Lancet* *i*, 1275—1279
- LEVIN, G. E., McMULLIN, G. P. и МОВАРЕК, А. N. (1970): Controlled trial of phenobarbitone in neonatal jaundice. *Arch. Dis. Childh.* 45, 93—96
- LEVINE, B. B. (1968): Genetic factors in hypersensitivity reactions to drugs. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 151, 988—996
- LEWI, S., WALTER, P. и CLARKE, T. K. (1964): Breast feeding and hyperbilirubinaemia in newborn infants. A controlled study of 51 pairs of babies. *Biol. Neonat. (Basel)* 7, 294—304
- LIDDELL, J. (1968): Cholinesterase variants and suxamethonium apnoea. *Proc. roy. Soc. Med.* 61, 168—170
- LIDDELL, J., LEHMANN, H., DAVIES, D. и SHARIF, A. (1962): Physical separation of pseudocholinesterase variants in human serum. *Lancet* *i*, 463—464
- LIDDELL, J., LEHMANN, H. и SILK, E. (1962): A „silent“ pseudocholinesterase gene. *Nature (Lond.)* 193, 561—562
- LIDDELL, J., NEWMAN, G. E. и BROWN, D. F. (1963): A pseudocholinesterase variant in human tissues. *Nature (Lond.)* 198, 1090—1091
- LIGHTWOOD, R. (1952): Idiopathic hypercalcaemia with failure to thrive: nephrocalcinosis. *Proc. roy. Soc. Med.* 45, 401
- LIGHTWOOD, R. (1956): Hypercalcemia in infants and vitamin D. *Brit. med. J.* *ii*, 149
- LINNEWEH, F. (1962): Fortschritte in der Erkennung heterozygoter Merkmalsträger bei erblichen Enzymopathien. *Klin. Wschr.* 40, 553—558
- LINNEWEH, F. (1965a): Wesen und Bedeutung der Pädologie. *Pädiat. Pädol.* *i*, 51—58
- LINNEWEH, F. (1965b): Postnatale Adaptation. In: *Fortschritte der Pädologie*. Springer, Berlin—Heidelberg—New York, S. 1—11
- LINNEWEH, F. (1965c): Probleme der quantitativen Diagnostik erblicher Stoffwechselkrankheiten. *Klin. Wschr.* 43, 1071—1074
- LIPSCHÜTZ, W. L. и BÜDING, E. (1939): Mechanism of the biological formation of conjugated glucuronic acids. *J. biol. Chem.* 129, 333—358
- LISCHNER, H., SELIGMAN, S. J., KRAMMER, A. и PARMELEE, A. H. (1961): An outbreak of neonatal deaths among term infants associated with administration of chloramphenicol. *J. Pediat.* 59, 21—34

- LOESER, E. W. (1961): Studies on the metabolism of diphenylhydantoin. *Neurology* 11, 424—429
- LÖHR, G. W., BAUM, P. и КАММ, G. (1963): Toxische hämolytische Anämien. *Med. Klin.* 58, 2111—2120
- LÖHR, G. W. и WALLER, H. D. (1961): Biochemie und Pathogenese der enzymopenischen hämolytischen Anämien. *Dtsch. med. Wschr.* 86, 27, 87
- LÖHR, G. W. и WALLER, H. D. (1962): Eine neue enzymopenische hämolytische Anämie mit Glutathion-Reduktase-Mangel. *Med. Klin.* 57, 1521—1525
- LOKIETZ, H., DOWBEN, R. M. и HSIA, D. Y.-Y. (1963): Studies on the effect of Novobiocin on glucuronyl transferase. *Pediatrics* 32, 47—51
- LONG, R. F. и MARKS, J. (1970): Der Durchtritt von Medikamenten durch die Plazenta. *Literatur Eildienst „Roche“* 38, 21—28
- LONG, W. K. (1967): Glutathion reductase in red blood cells: Variant associated with gout. *Science* 155, 712—713
- LONG, W. K. и CARSON, P. E. (1961): Increased erythrocyte glutathione reductase activity in diabetes mellitus. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 5, 394—399
- LONG, W. K., KIRKMAN, H. N. и SUTTON, H. E. (1965): Electrophoretically slow variants of glucose-6-phosphate dehydrogenase from red cells of Negroes. *J. Lab. clin. Med.* 65, 81—87
- LORENTZ, K. и JASPERS, G. (1970): Untersuchungen zur biliären Elimination von Enzymen. I. Verhalten von Coeruloplasmmin, Acylcholinhydrolase, Benzoylcholinhydrolase, alkalischer Phosphatase, Ornithin-Carbamyl-Transferase, Glutamatdehydrogenase und Glucose-6-Phosphatdehydrogenase. *Klin. Wschr.* 48, 215—218
- LÖRKE, D. (1971): Methods in experimental fetal pharmacology. *Acta pharmacol. toxicol.* 29, Suppl. 4, 83
- LOWE, Ch. U. (1969): Modification of human metabolism. *Amer. J. Dis. Childh.* 118, 817—823
- LUBIN, B. H. и OSKI, F. A. (1967): An evaluation of screening procedures for red cell glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in the newborn infant. *J. Pediat.* 70, 788—792
- LUCA, H. F. DE (1967): Mechanism of action and metabolic fate of vitamin D. *Vitam. and Horm.* 25, 315—367
- LUCA, H. F., DE (1969): Recent advance in the metabolism and function of vitamin D. *Fed. Proc.* 28, 1678—1689
- LUCA, H. F., DE (1971): Vitamin D: a new look at an old vitamin. *Nutr. Rev.* 29, 179—181
- LUCA, H. F. DE, LUND, J., ROSENBLUM, A. и LOBECK, CH. C. (1967): Metabolism of tritiated vitamin D₃ in familial vitamin D-resistant rickets with hypophosphatemia. *J. Pediat.* 70, 828—832
- LUCEY, J. F., ARIAS, I. и MCKAY, R. (1960): Transient familial neonatal hyperbilirubinaemia. *Amer. J. Dis. Childh.* 100, 787—789
- LUCEY, J. F. и DOLAN, R. G. (1959): Hyperbilirubinaemia of newborn infants associated with the parenteral administration of a vitamin K analogue to the mothers. *Pediatrics* 23, 553—560
- LÜDERS, D. (1970): Das Für und Wider der Luminalbehandlung von Hyperbilirubinämien. *Mtschr. Kinderheilk.* 118, 94—102
- LÜNING, K. G. (1966): Pharmacology. Drosophila-test in pharmacology. *Nature (Lond.)* 209, 84—86
- LUTENBACHER, R. (1949): Cyanose congénitale héréditaire et familiale. *Presse Méd.* 57, 276—277
- LYNCH, H. T., MULCAHY, G. M. и KRUSH, A. J. (1970): Genetic counseling and the physician. *J. Amer. med. Ass.* 211, 647—651
- LYON, M. F. (1961): Gene action in the chromosome of the mouse (*Mus musculus* L.). *Nature (Lond.)* 190, 372—373
- MAVRY, C. CH., ROECKEL, I. E., GEVEDON, R. E., и KOEPE, J. A. (1968): Recent Advances in Pediatric Clinical Pathology. Grune & Stratton, New York—London
- MACGREGOR, A. G. (1965): Review of points at which drugs can interact. *Proc. roy. Soc. Med.* 58, 943—946
- MADÁCSY, L. (1968): A klinikai pharmacologia experimentális kérdései. A szakajtó szerepe (Экспериментальные вопросы клинической фармакологии. Роль научной печати). *Gyermekgyógyászat* 19, 312—314
- MAHER, J. R., WHITNEY, J. M., CHAMBERS, J. S. и STANONIS, D. J. (1957): The quantitative determination of isoniazid and p-aminosalicylic acid in body fluids. *Amer. Rev. Tuberc.* 76, 852—861
- MAIER, N. и MOISESCU, V. (1964): Eine schnelle Methode zur Bestimmung der Konzentration des durch die Nieren ausgeschiedenen INH. *Beitr. Klin. Tuberk.* 128, 213—217

- MAILLIARD, E., DUPREZ-LEFEBVRE, A., DURIEUX-BOTTES, G., COOREN-DELMAS, P., BAYART-GENNEQUIN, F., DELECOUR, M. и FONTAINE, G. (1971): Le traitement des hyperbilirubinémies néo-natales par le phénobarbital. *Rev. Péd.* 7, 741—749
- MAKI, Y., KANDA, M. и YOSHIDA, H. (1968): Effect of antineoplastic agents on induction of microsomal drug metabolizing enzymes. *Kumamoto med. J.* 21, 129—136
- MANEKE, M. (1968): Risiko-Eltern und Risiko-Kinder. *Öff. Gesundh.-Wes.* 30, 45—60
- MANN, D. E., Jr. (1965): Biological aging and its modification of drug activity. *J. pharm. Sci.* 54, 499—510
- MANSO, C. и WROBLEWSKI, F. (1957): Glutathione reductase activity in blood and body fluids. *J. clin. Invest.* 37, 214—218
- MANTHEI, R. W. (1957): Effect of calcium pantothenate on isoniazid toxicity in the guinea pig. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* 95, 402—404
- MARGOLIS, F. и FEIGLSON, P. H. (1963): Purification and characterization of a genetically determined rabbit serum esterase. *J. biol. Chem.* 238, 2620—2627
- MARGOLIS, F. и FEIGLSON, P. H. (1964): Genetic expression and developmental studies with rabbit serum atropinesterase. *Biochim. biophys. Acta (Amst.)* 90/i, 117—125
- MARK, L. C. (1966): On species differences. 2. Computers. *Anesthesiology* 27, 113—114
- MARKERT, C. L. (1968): The molecular basis for isozymes. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 157, 14—40
- MARKERT, C. L. и WHITT, G.-S. (1968): Molecular varieties of isoenzymes. *Experientia (Basel)* 24, 977—991
- MARKS, P. A. и BANKS, J. (1965): Drug-induced hemolytic anemias associated with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: a genetically heterogenous trait. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 123, 198—206
- MARQUARDT, H. (1967): Neuere Ergebnisse der somatischen Genetik. *Naturwissenschaften* 54, 217—222
- MARTI, H. R. (1968): Semiquantitative assay of erythrocyte glucose-6-phosphate dehydrogenase activity by a new modification of the Motulsky test. *Experientia (Basel)* 24, 416
- MARTI, H. R., DORTA, T. и DEUBELBEISS, K. A. (1966): Familiäre Methämoglobinämie durch Diaphorase-mangel: eine dritte Schweizer Sippe. *Schweiz. med. Wschr.* 96, 355—357
- MARTIN, B. K. (1967): Treatment of data from drug urinary excretion. *Nature (Lond.)* 214, 247—249
- MASNYK, ST., GROSSMANN, V. и NIČÁK, A. (1970): Distribution of Isoniazide in relation to the development stage in rats. In: *Proceedings of the Fourth International Congress on Pharmacology*. Benno Schwabe, Basel
- MASSIE, S. (1968): Recent advances in pediatric allergy. *Med. Coll. Va. Quart.* 4, 189—193
- MATSUBARA, S., SUTER, H. и АЕБИ, H. (1967): Fractionation of erythrocyte catalase from normal, hypocatalatic and acatalatic humans. *Humangenetik* 4, 29—41
- MATTEIS, F., DE (1967): Disturbances of liver porphyrin metabolism caused by drugs. *Pharmacol. Rev.* 19, 523—557
- MATTILA, M. J. и ТИИТИНЕН, H. (1967): The rate of isoniazid inactivation in Finnish diabetic and non-diabetic patients. *Ann. Med. exp. Fenn.* 45, 423—427
- MATTILA, M. J., ТИИТИНЕН, H. и АЛHAVA, E. (1969): Acetylation patterns of different sulphonamides in rapid and slow isoniazid inactivators. *Ann. Med. exp. Fenn.* 47, 308—315
- MATZON, G. (1966): A gyógyszeres kezelés kockázatai (Риск в фармакотерапии). *Gyógyszereink* 16, 529—558
- MCDERMOTT, W. M. и KANDA, M. (1960): Antimicrobial therapy of pulmonary tuberculosis. *Bull. Wld Hlth Org.* 23, 427—461
- MCDONALD, C. D., JR. и HUISMAN, T. H. J. (1962): A comparative study of enzymic activities in normal adult and cord blood erythrocytes as related to the reduction of methemoglobin. *Clin. chim. Acta* 7, 555—559
- MCLAREN, A. и MICHIE, D. (1956): Variability of response in experimental animals. A comparison of the reactions of inbred, F₁ hybrid, and random bred mice to a narcotic drug. *J. Genetics* 54, 440—471
- MCLEARN, G. E. и RODGERS, D. A. (1959): Differences in alcohol preferences among inbred strains of mice. *Quart. J. Stud. Alcohol* 20, 691—695
- MCELLAN, G. H. и BILLINGS, J. D. (1967): Suxamethonium sensitivity. *N. Z. Med. J.* 60, 159—162
- MCMAHON, R. E. (1966): Microsomal dealkylation of drugs. Substrate specificity and mechanism. *J. Pharm. Sci.* 55, 457—466
- MCSNAMARA, J. V., FRISCHER, H., RIECKMANN, K. H., STOCKERT, T. A., POWELL, R. D. и CARSON, P. E. (1967): Increased activity of erythrocyte glutathione reductase during administration of nicotinic acid. *J. Lab. clin. Med.* 70, 989

- MELARTIN, L. (1967): Albumin polymorphism in man. *Acta path. microbiol. scand.* 71, Suppl. 191
- MELDOLESI, J. (1967): On the significance of the hypertrophy of the smooth endoplasmic reticulum in liver cells after administration of drugs. *Biochem. Pharmacol.* 16, 125—129
- MELLCHIOR, J. C. и SVENSMARK, O. (1967): Placental transfer of phenobarbitone in epileptic women, and elimination in newborns. *Lancet* ii, 860
- MELLETT, L. B. (1969): Comparative drug metabolism. *Prog. Drug Res.* 13, 136—169
- MELMON, K. L. (1971): Preventable drug reactions — causes and cures. *New Engl. J. Med.* 284, 1361—1368
- MENZER, R. E. и BEST, N. H. (1968): Effect of phenobarbital on the toxicity of several organophosphorous insecticides. *Toxicol. appl. Pharmacol.* 13, 37—42
- MEYER, H. и MALLY, J. (1912): Über Hydrazinderivate der Pyridincarbonsäuren. *M Schr. Chem.* 33, 393—414
- MEYER, M. C. и GUTTMAN, D. E. (1968): The bindings of drugs by plasma proteins. *J. pharm. Sci.* 57, 895—918
- MEYLER, L. (Ed.) (1966): Side Effects of Drgus. Excerpta Med. Foundation, Amsterdam, Vol. V, pp. 259—262
- MEYLER, L. (1970): Durch Medikamente verursachte Erkrankungen. *Pädiat. Praxis* 9, 139—145
- MEYLER, L. и PECK, H. M. (1965): Drug Induced Diseases. Excerpta Med. Foundation, Int. Congr. Ser. 85, Amsterdam
- MICHOT, F. и MARTI, H. R. (1965): Die klinische Bedeutung der Glukoze-6-Phosphat Dehydrogenase Aktivität der Erythrozyten. *Schweiz. med. Wschr.* 95, 1450—1452
- MICHOT, F. и MARTI, H. R. (1966): Der Einfluss von Methämoglobin auf die Glutathion-Reduktase der Erythrocyten. *Clin. chim. Acta* 13, 269—272
- MILLER, D. R. и КОТОК, D. (1968): The micro-methemoglobin reduction screening test for G-6-PD deficiency in childhood. *Pediatrics* 41, 528—539
- MILLER, H. H., JOHNSON, R. K., DONAHUE, J. D. и JONDORF, W. R. (1969): The inhibition of liver microsomal drug metabolizing enzymes in rats pretreated with various glutarimid antibiotics. In: Fourth International Congress on Pharmacology, July 14 to 18, Basel, Switzerland. Abstracts, p. 191
- MILLER, R. G., WALKER, V. L., SCHMIDT, G. C. и SHIRKEY, H. C. (1966): Evidence for the presence of an atropine-degrading enzyme in goat serum. *J. pharm. Sci.* 55, 849—851
- MILNE, M. D. (1965): Influence of acide-base balance on efficacy and toxicity of drugs. *Proc. Roy. Soc. Med.* 58, Suppl. 961—963
- MIRSKY, I. A., PIKER, P., ROSENBAUM, M. и LEDERER, H. (1941): "Adaptation" of central nervous system to varying concentrations of alcohol in blood. *Quart. J. Stud. Alcohol* 2, 35—45
- MISAROVÁ, Z. и ELIS, J. (1964): Převod nových léku do praxe. *ČS. Pediat.* 19, 289—299
- MISTILIS, S. и BIRCHAL, A. (1969): Induction of alcohol dehydrogenase in the rat. *Nature (Lond.)* 223, 199—200
- MITCHARD, M. (1970): Preparation of active, drug metabolizing microsomal enzymes under optimal conditions and by iso-electric precipitation. *J. Pharm. Pharmacol.* 22, 253—260
- MITCHELL, R. G. (1964): The child and experimental medicine. *Brit. med. J.* i, 721—727
- MITCHELL, R. S. и BELL, J. (1957): Clinical implications of isoniazid blood levels in pulmonary tuberculosis. *New Eng. J. Med.* 257, 1066—1070
- MITCHELL, R. S., RIEMENSNIER, D. K., HARSCH, J. R. и CARROLL BELL, J. (1958): New information on the clinical implication of individual variations in the metabolic handling of antituberculous drugs, particularly isoniazids. *Trans. Conf. Chemotherapy of Tuberculosis, 17th Conf.*, pp. 77—85
- MITOMA, C., NEUBAUER, S. E., BADGER, N. L. и SORICH, T. J. (1967): Hepatic microsomal activities in rats with long and short sleeping times after hexobarbital: a comparison. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* 125, 284—288
- MITTINEN, T. A. и LESKINEN, E. (1962): Effect of EDTA on glucuronidation of 8-nitrophenol in rat liver, kidney and intestine. *Ann. Med. exp. Fenn.* 40, 427—432
- MORTON, D. M. и CHATFIELD, D. H. (1970): The effects of adjuvant-induced arthritis on the liver metabolism of drugs in rats. *Biochem. Pharmacol.* 19, 473—481
- MOSER, K., PANTLITSCHKO, M. и WEIPPL, G. (1968): Erythrocytenstoffwechsel bei kongenitalem Methämoglobinreduktase-Mangel. *Klin. Wschr.* 46, 1260—1263
- MOSES, Sch. W., LEVIN, S., CHAYDTH, R. и STEINITZ, K. (1966): Enzyme induction in a case of glycogen storage disease. *Pediatrics* 38, 111—121

- MOTULSKY, A. G. (1960): Metabolic polymorphism and the role of infectious diseases in human evolution. *Human Biol.* 32, 28—62
- MOTULSKY, A. G. (1964): Pharmacogenetics. In: STEINBERG, A. G. and BEARN, A. G. (Eds): *Progress in Medical Genetics*. Vol. 3, Grune and Stratton, New York
- MOTULSKY, A. G. (1965): The genetics of abnormal drug responses. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 123, 167—177
- MOTULSKY, A. G. (1967): In: SIEGLER, P. E. and MOYER, J. H. (Eds): *Pharmacologic Techniques in Drug Evaluation*. Chicago
- MOTULSKY, A. G. (1968): Human genetics, society and medicine. *J. Hered.* 59, 329—336
- MOTULSKY, A. G. (1970): General remarks on genetic factors in anesthesia. *Humangenetik* 9, 246—249
- MOTULSKY, A. G. и CAMPBELL, J. M. (1961): Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency, haemolytic disease of the newborn, and malaria. *Lancet* *i*, 1168—1169
- MOTULSKY, A. G. и MORROW, A. (1968): Atypical cholinesterase gene E_1^+ -variety in Negroes and most orientals. *Science* 159, 202—203
- MOTULSKY, A. G. и STAMATOYANNOPOULOS, G. (1966): Clinical implications of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Ann. intern. Med.* 65, 1329—1334
- MOUREAU, P., DODINVAL, P., HEUSDEN, A. и WILLEMS, C. (1967): La sensibilité héréditaire aux médicaments. *Rev. méd. Liège* 22, 181—186
- MOYA, F. и SMITH, B. E. (1965): Uptake, distribution and placental transport of drugs and anesthetics. *Anesthesiology* 26, 465—476
- MUDGE, G. H. (1967): Renal pharmacology. *Ann. Rev. Pharmacol.* 7, 163—184
- MÜLLER, G. (1963): *Der plötzliche Kindstod*. Thieme, Stuttgart
- MÜLLER-OERLINGHAUSEN, B. (1970): Über die gestörte Glucuronidsynthese in der Leber diabetischer Ratten. *Arch. exp. Path. Pharmacol.* 265, 372—382
- MÜLLER-OERLINGHAUSEN, B., HASSELBLATT, A. и JAHNS, R. (1967): Auswirkung von Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels auf die Glucuronsäurepaarung in der Leber. *Klin. Wschr.* 45, 1262
- MÜLLER-OERLINGHAUSEN, B., JAHNS, R., KÜNZEL, B. и HASSELBLATT, A. (1969): Die Wirkung von Tolbutamid auf Blutglucose und Glucuronsäureconjugation im Lebergewebe normaler und adrenalectomierter Mäuse. *Arch. exp. Path. Pharmacol.* 262, 17—28
- MURÁNYI, L. (1968): Újszülötték gyógyszeres kezelése (Фармакотерапия новорожденных). *Gyermekgyógyászat* 19, 381—392
- MURPHY, C. W. (1967): Symposium on problems in clinical pharmacology. *Canad. med. Ass. J.* 97, 99—128
- MURPHY, E. A. (1968): The rationale of genetic counseling. *J. Pediat.* 72, 121—130
- MYRIANTHOPOULOS, N. C., KURLAND, A. A. и KURLAND, L. T. (1962): Hereditary predisposition in drug induced Parkinsonism. *Arch. Neurol.* 6, 5—9
- NACHTSHEIM, H. (1959): Probleme vergleichender Genetik bei Säugern. *Naturwissenschaften* 46, 565—573
- NADLER, H. L. (1969): Prenatal detection of genetic defects. *J. Pediat.* 74, 132—143
- NAESS, K. (1965): Reporting of drug-induced complications. *T. Norsk. Laegeforen* 85, 1413—1415
- NAGANT DE DEUXCHAISNES, C. и KRANE, S. M. (1967): The treatment of adult phosphate diabetes and Fanconi syndrome with neutral sodium phosphate. *Amer. J. Med.* 43, 508—543
- NAGARATMAN, N., LEELAWATHIE, P. K. и WEERASINGE, W. M. T. (1969): Enzyme glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency among Sinhalese in Ceylon as revealed by the methaemoglobin reduction test. *Indian J. med. Res.* 57, 569—572
- NAGY, M. (1969): Bevezetés az általános biológiába (Введение в общую биологию). *Mezőgazdasági Kiadó, Budapest*
- NAIMAN, J. L. и KOSOY, M. H. (1964): Red cell glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency — a new recognized cause of neonatal jaundice and kernicterus in Canada. *Canad. med. Ass. J.* 91, 1243—1249
- NAIR, V., BAU, D. и SIEGEL, S. (1968): Effects of prenatal X irradiation: studies on the mechanism of X irradiation induced inhibition of microsomal enzyme development in rat liver. *Pediat. Res.* 36, 493—507
- NAITO, S.-I. и NELSON, E. (1963): Acetylation of sulfamethyl thiadiazole. *J. Pharm. Sci.* 52, 707
- NAKAO, K., WADA, O., KITAMURA, T., UONO, K. и URATA, G. (1966): Activity of aminolevulinic acid synthetase in normal and porphyric human livers. *Nature (Lond.)* 210, 838—839
- NANCE, W. E. и UCHIDA, I. (1964): Turner syndrome, twinning and an unusual variant of glucose-6-phosphate dehydrogenase. *Amer. J. hum. Genet.* 16, 380—392
- NASHEM, N. и NOUR, A. (1969): Studies on glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient Egyptian families. *J. med. Genet.* 6, 150—156

- NEBERT, D. W. и GELBOIN, H. W. (1969): Drugs and microsomal enzyme formation in vivo and in mammalian cell culture. In: GILLETTE, J., CONNEY, A. H., COSMIDES, C. J., ESTABROOK, R. W., FOUTS, J. R. and MANNERING, G. J. (Eds): *Microsomes and Drug Oxidations*. Academic Press, New York—London, pp. 389—430
- NEEL, J. V. и BLOOM, A. D. (1969): The detection of environmental mutagens. *Med. Clin. N. Amer.* 53, 1243—1256
- NEITLICH, H. W. (1966): Increased plasma cholinesterase activity and succinylcholine resistance: a genetic variant. *J. clin. Invest.* 45, 380—387
- NERENBERG, S. T. и POGOJEFF, G. (1969): Laboratory diagnosis of specific organ diseases by means of combined isoenzyme patterns. *Amer. J. Clin. Path.* 51, 429—439
- NETTER, K. J. (1964): Genetische Ursachen abnormer Arzneimittelwirkungen. *Internist (Berl.)* 5, 226—232
- NETTER, K. J. (1969): Untersuchungen zur mikrosomalen Naphthalinhydroxylierung. *Arch. exp. Path. Pharmacol.* 262, 375—387
- NEUBAUR, J. и HOLLMANN, S. (1966): Die Aktivität der Glucuronyltransferase in der Leber des menschlichen Feten und Frühgeborenen. *Klin. Wschr.* 44, 723—724
- NEUBERT, D. (1966): Beeinflussung des Nucleinsäure- und Proteinstoffwechsels durch Pharmaka. *Internist (Berl.)* 7, 435—454
- NEUHOFF, V. (1965): Störung der Induktion und Morphogenese durch Pharmaka. *Arzneimittel-Forsch.* 15, 827—835
- NEUMANN, S. и WALTER, H. (1968): Frequencies of pseudocholinesterase variants in Icelanders, Greeks and Pakistanis. *Nature (Lond.)* 219, 950
- New Engl. J. Med.: Bilirubin, phenobarbital and the liver. Editorial. 277, 1370—1371 (1967)
- New Engl. J. Med.: Drugs, receptors and serum protein binding. Editorial. 281, 1188—1189 (1970)
- NICHOLS, J. R. и HSIAO, S. (1967): Addiction liability of albino rats: breeding for quantitative differences in morphine drinking. *Science* 157, 561—563
- NISHIMURA, E. T., CARSON, S. N. и KOBARA, T. Y. (1964): Isozymes of human and rat catalases. *Arch. biochem. biophys.* 108, 452—459
- NISHIMURA, E. T., HAMILTON, H. B., KOBARA, T. Y., TAKAHARA, S., OGURA, Y. и DOI, K. (1959): Carrier state in human acatalasemia. *Science* 130, 333—334
- NISHIMURA, E. T., KOBARA, T. Y., TAKAHARA, S., HAMILTON, H. B. и MADDEN, S. C. (1962): Immunologic evidence of catalase deficiency in human hereditary acatalasemia. *Lab. Invest.* 10, 333—340
- NITOWSKY, H. M. (1966): A new chapter in molecular diversity. *Pediatrics* 37, 3—6
- NITOWSKY, H. M., DAVIDSON, R. G., SODERMANN, D. D. и CHILDS, B. (1965): Glucose-6-phosphate dehydrogenase activity of skin fibroblast cultures from enzyme-deficient subjects. *Bull. Johns Hopk. Hosp.* 117, 363—373
- NITOWSKY, H. M., MATZ, L. и BERZOFSKY, J. A. (1966): Studies on oxidative drug metabolism in the full-term newborn infant. *J. Pediat.* 69, 1139—1149
- NOMURA, M. (1969): Ribosomes. *Sci. Amer.* 221, 28—35
- NORDHOEK, J. и RÜMKE, L. CHR. (1969): Sex differences in the rate of drug metabolism in mice. *Arch. int. Pharmacodyn.* 182, 401
- NORTON, D. M. и CHATFIELD, D. H. (1970): The effects of adjuvant-induced arthritis on the liver metabolism of drugs in rats. *Biochem. Pharmacol.* 19, 473—481
- NOSAQUO, N., DE (1966): The American Medical Association Registry on adverse reactions. *Ann. intern. Med.* 64, 1325—1327
- Nutr. Rev.: Vitamin D and protein synthesis. Editorial. 24, 18—19 (1966a)
- Nutr. Rev.: Serum transport of vitamin D. Editorial. 24, 149—151 (1966b)
- NYHAN, W. L. (1961): Toxicity of drugs in the neonatal period. *J. Pediat.* 59, 1—20
- NYHAN, W. L. (1968): The infant. *Pharmacology*. In: COOKE, R. E. (Ed.): *The Biologic Basis of Pediatric Practice*. McGraw-Hill, New York—Toronto—Sidney—London
- NYHAN, W. L. и LAMPERT, F. (1965): Response of the fetus and newborn to drugs. *Anesthesiology* 26, 487—500
- O'BRIEN, D., HAAKE, M. W. и BRAID, B. (1960): Atropine sensitivity and serotonin in mongolism. *Amer. J. Dis. Childh.* 100, 873—874
- O'BRIEN, D., ИВВОТ, F. A. и RODGERSON, D. O. (1968): *Laboratory Manual of Pediatric Micro-Biochemical Techniques* (4th ed.). Hoeber Med. Div., Harper & Row, New York—Evanston—London

- OCA, FR. M. DE, MACY, M. L. и SHANNON, J. E. (1969): Isoenzyme characterization of animal cell cultures. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* 132, 462—469
- OCELL, G. B. (1966): The distribution of bilirubin between albumin and mitochondria. *J. Pediat.* 68, 164—180
- OCELL, G. B. (1967): "Physiologic" hyperbilirubinaemia in the neonatal period. *New Engl. J. Med.* 277, 193—195
- OEKERS, H. A. и RAETZ, W. (1933): Untersuchungen über die Zerstörung von Cocain und Atropin im Tierkörper. *Klin. Wschr.* 12, 1985—1986
- O'FLYNN, M. E. D. и HSIA, D. Y.-Y. (1963): Serum bilirubin levels in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *J. Pediat.* 63, 160—161
- OHKURA, K., NUMATA, N. и ANAN, K. (1968): A simple screening test for the blood catalase activity. *Jap. J. hum. Genet.* 13, 208—215
- OHNO, S., POOLE, J. и GUSTAVSSON, I. (1965): Sex-linkage of erythrocyte glucose-6-phosphate dehydrogenase in two species of wild hares. *Science* 150, 1737—1738
- OLSON, R. E. (1964): Vitamin K induced prothrombin formation; antagonism by actinomycin D. *Science* 145, 926—928
- O'MALLEY, K., CROOKS, J., DUKE, E. и STEVENSON, I. H. (1971): Effect of age and sex on human drug metabolism. *Brit. med. J.* 2, 607—609
- OMURA, T. и KURIYAMA, Y. (1969): Effect of phenobarbital on the turnover of microsomal enzymes. In: GILLETTE, J. R., CONNEY, A. H., COSMIDES, G. J., ESTABROOK, R. W., FOUTS, J. R. и MANNERING, G. J. (Eds): *Microsomes and Drug Oxidations*. Academic Press, New York—London, pp. 475—493
- OORT, M., LOOS, J. A. и PRINS, H. K. (1961): Hereditary absence of reduced glutathione in the erythrocytes — a new clinical and biochemical entity? *Vox Sang. (Basel)* 6, 370—373
- O'REILLY, R. A. и AGGELER, P. M. (1965): Studies on coumarin anticoagulant drugs: hereditary resistance in man. *Fed. Proc.* 24, 1266—1273
- O'REILLY, R. A., AGGELER, P. M., HOAG, M. S., LEONG, L. S. и KROPATKIN, M. L. (1964): Hereditary transmission of exceptional resistance to coumarin anticoagulant drugs. *New Engl. J. Med.* 271, 809—815
- O'REILLY, R. A., AGGELER, P. M. и LEONG, L. S. (1963): Studies on the coumarin anticoagulant drugs; the pharmacodynamics of warfarin in man. *J. clin. Invest.* 42, 1542—1551
- O'REILLY, R. A., POOL, J. G. и AGGELER, P. M. (1968): Hereditary resistance to coumarin anticoagulant drug in man and rat. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 151, 913—931
- ORLOWSKI, E. H. (1961): Der INH-Blutspiegel als Ausdruck der individuellen INH-Inaktivierung und seine Beziehungen zum Therapie-Effekt. In: FREERKSEN, E. (Hrsg.): *Jahresbericht Borstel*. Bd. V. Springer, Berlin—Göttingen—Heidelberg, S. 625—642
- ORRENIUS, S., DAS, M. и GNOSSPELIUS, Y. (1969): Overall biochemical effects of drug induction on liver microsomes. In: GILLETTE, J. R., CONNEY, A. H., COSMIDES, G. J., ESTABROOK, R. W., FOUTS, J. R. and MANNERING, G.-J. (Eds): *Microsomes and Drug Oxidations*. Academic Press, New York—London, pp. 251—278
- Orv. Hetil.: Felhívás az orvosokhoz! (Обращение к врачам). ETT Gyógyszerkutatói és Törzskönyvezési Bizottság Gyógyszerbiztonsági Albizottsága 108, 765 (1967)
- OSKI, F. A. (1965): The metabolism of erythrocytes, and its relation to hemolytic anemias in the newborn. *Ped. Clin. N. Amer.* 12, 687—712
- OSKI, F. A. (1967): Red cell metabolism in premature infant. II. The pentose phosphate pathway. *Pediatrics* 39, 689—695
- OSKI, F. A. (1969): Red cell metabolism in the newborn infant. V. Glycolytic intermediates and glycolytic enzymes. *Pediatrics* 44, 84—91
- OSKI, F. A. и GROWNEY, P. M. (1965): A simple micromethod for the detection of erythrocyte glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *J. Pediat.* 66, 90—93
- OSKI, F. A. и NAIMAN, J. L. (1966): *Hematologic Problems in the Newborn*. Saunders, Philadelphia
- OTORII, T. (1965): Enzymatic hydrolysis of atropine and related drugs. *Folia Pharmacol. Jap.* 61, 407—420. Ref.: *Excerpta Med. (Amst.) Sect. IIC*, 20, 58 (1967)
- ÓTÓS, M., BARANYAI, J., ORBÁN, B., CSORDÁS, J. и KOVÁCS, S. (1969): Nagy anyagon végzett glukóz-6-foszfát dehidrogenáz enzim szűrő-vizsgálatok (Массовое исследование глюкозо-6-фосфат Orv. Hetil. 110, 1732—1733

- ÖZSOYLU, S. (1967): Hereditary methemoglobinemic cyanosis due to diaphorase deficiency in 3 successive generations. *Acta haemat. (Basel)* 37, 276—283
- PAGE, J. G. и VESELL, E. S. (1969): Hepatic drug metabolism in ten strains of Norway rat before and after pretreatment with Phenobarbital. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* 131, 256—261
- PAGE, L. A. (1969): In vivo and in vitro studies on the synthesis of albumin by perinatal pigs. *Develop. Biol.* 20, 125—145
- PALADE, G. E. и SIEKEVITZ, P. (1956): Liver microsomes. An integrated morphological and biochemical study. *J. biophys. biochem. Cytol.* 2, 171—200
- PALÁSTHY, G. (1966): Methaemoglobinaemia congenita (recessia) esete (Врожденная [рецессивная] метгемоглобинемия). *Gyermekgyógyászat* 12, 83—89
- PALMER, R. F. (1971): Drug interactions. *Med. Clin. N. Amer.* 55; 495—502
- PANNACCIULLI, I., TIZIANELLO, A. и SALVIDIO, E. (1966): L'attività della G-6-PD e 6-PGD dei leucociti, delle piastrine, delle cellule midollari, spleniche, epatiche e di tessuto gastrico in soggetti con eritroenzimopenia familiare. *Boll. Soc. ital. Biol. sper.* 42, 1552—1555
- PANTLITSCHKO, M., WEIPL, G. и KRÖGER, W. (1970): Die Aktivität der NADH-abhängigen Diaphorase beim Neugeborenen und Säugling. *Wien, klin. Wschr.* 82, 123—124
- PARFENTJEV, I. A. (1955): Anaphylaxis and histamine shock in mice. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* 89, 297—299
- PARKE, D. V. (1968): *The Biochemistry of Foreign Compounds*. Pergamon Press, London
- PARKE, D. V. и WILLIAMS, R. T. (1969): Metabolism of toxic substances. *Brit. med. Bull.* 25, 256—263
- PARKER, J. M. (1969): Human variability in the metabolism of sulfamethazine. *Human Hered.* 19, 402—409
- PECK, A. W. (1969): Hydrolysis of suxamethonium by different forms of acetylcholine acyl-hydrolase (butyryl-cholinesterase, Ch. E). Fourth International Congress on Pharmacology, July 14 to 18, Basel, Switzerland. Abstracts, p. 194
- PECK, A. W. (1970): Aspects of suxamethonium hydrolysis in man and animals. *Proc. roy. Soc. Med.* 63, 172—174
- PEDERSEN, A. (1968): Registration of side effects of drugs in Denmark. *Ugeskr. Loeg.* 130, 823—827
- PEDERSEN, H. E. и MCCAROLL, H. R. (1951): Vitamin-resistant rickets. *J. Bone Jt Surg.* 33, 203—220
- Pediatrics: Committee on Fetus and Newborn: Screening of newborn infants for metabolic disease. 35, 499—501 (1965)
- PENROSE, L. S. (1963): *Outlines of Human Genetics*. Heinemann, London.
- PENROSE, L. S. (1967/68): *Humangenetik*. Thieme, Stuttgart
- PERRIN, L. H. и FABRE, J. (1971): Gegenseitige Beeinflussung von Medikamenten und deren klinische Auswirkungen. *Schweiz. Apoth.-Ztg.* 109, 607—628
- PERRY, H. M., JR., SAKAMOTO, A. и TAN, E. M. (1967): Relationship of acetylating enzyme due to hydralazine toxicity. *Proc. centr. Soc. Res.* 40, 81—82
- PETERS, J. (1960): Studies on the metabolism of Isoniazid. I. Development and application of a fluorometric procedure for measuring Isoniazid in blood plasma. *Amer. Rev. resp. Dis.* 81, 485—497
- PETERS, J. H., GORDON, G. R. и BROWN, P. (1965): Studies on the metabolism of isoniazid in subhuman primates. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* 120, 575—579
- PETERS, J. H., MILLER, K. S. и BROWN, P. (1964): Acetylation as the genetic determinant of the metabolism of isoniazid by man. *Fed. Proc.* 23, 280
- PETITE, J. P., CHRISTOPOROV, B., ETIENNE, J. P. и HOUSSET, R. (1969): Tolérance des médicaments par l'ictérique. *Thérapie* 24, 61—74
- PEUKERT, D. и IWAINSKY, H. (1958): Zum Stoffwechsel des Isonicotinsäurehydrazid und seiner Derivate im Makroorganismus. *Z. Tuberk.* 111, 190—197
- PEUKERT, D., IWAINSKY, H. и SIEBERT, H. (1957): Zum Stoffwechsel des Isonicotinsäurehydrazid und seiner Derivate im Makroorganismus. I. Die Bestimmung von Isonicotinsäurehydrazid in biologischem Material. *Arzneimittelforsch.* 7, 159—161
- PFÄFFENBERG, R. H. (1961): Über die Bedeutung des Isoniazid-Stoffwechsels als hereditäre Stoffwechseleigenschaft Gesunder. *Klin. Wschr.* 39, 204—205
- PFÄFFENBERG, R. H. и JÄHLER, H. (1960): Zum Problem des vorzeitigen INH-Abbaues. *Z. Tuberk.* 116, 121—131
- PFEIFFER, R. A. (1966): Pränatale und perinatale Vor- und Fürsorge. *Eugenik*. In: OPITZ, H. und SCHMID, F.: *Handbuch der Kinderheilkunde*. Bd. III. Springer, Berlin, S. 321—326

- PHAM-HUU-CHANH (1966): Action comparée du chromae, du molybdate, du tungstate et du métavanadate de sodium sur la pseudocholinestérase. *Agressologie* 7, 161—165
- PHORNPHUTKUL, CH., WHITAKER, J. A. и WORATHUMRONG, N. (1969): Severe hyperbilirubinemia in Thai newborns in association with erythrocyte G6PD deficiency. *Clin. Ped.* 8, 275—278
- PIKKARAINEN, P. H. и RÄIHÄ, N. C. R. (1967): Development of alcohol dehydrogenase activity in the human liver. *Pediat. Res.* 1, 165—168
- PILCHER, J. D. (1934): Atropin tolerance in infants and children: the negative action of the serum of tolerant subjects. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 52, 196—205
- PINTO, R. E. и BARTLEY, W. (1969): The effect of age and sex on glutathion reductase and glutathion peroxidase activities on aerobic glutathion oxidation in rat liver homogenates. *Biochem. J.* 112, 109—115
- PLATER, E. D., CALCARAMI, J. R., CASTRO, J. A., IRIBARNE, A., GARIBOTTO, L., MOUZET, M. T. и CESARSKY, M. (1965): Investigación de los sistemas enzimáticos en suero de lactantes distróficos. *Arch. argent. Pediat.* 63, 1—7
- POGELL, B. M. и LOLOIR, L. F. (1961): Nucleotide activation of liver microsomal glucuronidation. *J. biol. Chem.* 236, 293—298
- POLONOVSKI, J. и ETLLENNE, J. (1969): Métabolisme hépatique des médicaments. *Thérapie* 24, 7—25
- POLSTER, H., BEYREISS, K. и NOSTITZ, H.-J. (1968): Akatalasie bei einem vierjährigen Jungen. *Kinderärztl. Praxis* 36, 367—370
- POMP, H., SCHNOOR, M. и NETTER, K. J. (1969): Untersuchungen über die Arzneimitteldemethylierung in der fetalen Leber. *Dtsch. med. Wschr.* 94, 1232—1240
- PONCHON, G., KENNAN, A. L. и LUCA, H. F., DE (1969): "Activation" of vitamin D by the liver. *J. clin. Invest.* 48, 2032—2037
- POOLE, N. E. и MEYER, A. E. (1958): Comparison of new chemical methods of determining isonicotinoyl hydrazide in serum with microbiological assay. *Proc. Soc. exp. Biol. Med. (N. Y.)* 98, 375—377
- POPPER, H. (1968): Pediatric aspects of organelle pathology of the liver. *J. Mt Sinai Hosp.* 35, 155—164
- POPPER, H. и MEDLINE, A. (1969): Die „Organellen-Pathologie“. *Münch. med. Wschr.* 111, 1569—1574
- PORATH, U. и SCHREIER, K. (1965): Untersuchungen zur Entwicklungsphysiologie der Glucuronidierung. *Mtschr. Kinderheilk.* 113, 304—308
- PORTER, I. H. (1968): Variants of glucose-6-phosphate dehydrogenase. *Ann. intern. Med.* 68, 250—252
- PORTER, I. H., BOYER, S. H., WATSON-WILLIAMS, E. J., ADAM, A., SZEINBERG, A. и SINISCALCO, M. (1964): Variation of glucose-6-phosphate dehydrogenase in different populations. *Lancet* i, 895—899
- PORTER, I. H., SCHULZE, J. и MCKUSICK, V. A. (1962): Genetical linkage between the loci for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and colour-blindness in American Negroes. *Ann. hum. Genet.* 26, 107—122
- PORTWICH, FR. (1964): Untersuchung des Mechanismus der Nierenausscheidung von Arzneimitteln. *Pharmakokinetik u. Arzneimitteldosierung, Kolloquium; Borstel 1962. Antibiot. et Chemother. (Basel)* 12, 41—52
- PRADER, A. (1960): Die hereditäre hypophosphataemische Vitamin-D-resistente Rachitis (Phosphatdiabetes). *Mod. Probl. Paediat.* 6, 337—341
- PRADER, A. (1966): Fortschritte und Bedeutung der Genetik in der Pädiatrie. *Mtschr. Kinderheilk.* 114, 188—193
- PRADER, A., ILLIG, R. и HEIERLI, E. (1961): Eine besondere Form der primären Vitamin-D-resistenten Rachitis mit Hypocalcaemie und autosomal-dominantem Erbgang: die hereditäre Pseudomangel-Rachitis. *Helv. Paediat. Acta* 16, 452—468
- PRESCOTT, L. F. (1965): Effects of acetyl acid, phenacetin, paracetamol and caffeine on renal tubular epithelium. *Lancet* ii, 91—96
- PRESCOTT, L. F. (1966): The nephrotoxicity of analgesics. *J. Pharm. Pharmacol.* 18, 331—344
- PRICE, V. E. и GREENFIELD, R. E. (1954): Liver catalase. II. Catalase fractions from normal and tumor-bearing rats. *J. biol. Chem.* 209, 363—376
- PRIEST, J. H. (1960): Atropine response of the eyes in mongolism. *Amer. J. Dis. Childh.* 100, 869—872
- Proceedings of the Meeting held in Venice, March-April, 1969: The problems of species difference and statistics in toxicology. Vol. XI, 1970. Excerpta Medica Foundation, Amsterdam, 1970
- Proc. roy. Soc. Med.: Symposium on interaction between drugs: Panel discussion: drug interaction in relation to acute poisoning. 58, 943—946, 995—998 (1965)

- PULKKINEN, M. O. (1966): Sulphate conjugation during development in human, rat and guinea pig. *Acta physiol. scand.* 66, 115—119
- QUEVAUVILLER, A. (1967): Drug activity as a function of the experimental pathological state. *Actualités Pharmacol.* 20, 133—167
- QUINTON, R. M. (1966): Simple methods for the detection of tropinesterase in rabbits. *J. Pharm. Pharmacol.* 18, 579—588
- RACKER, E. (1955): In: COLOWICK, S. P. and KAPLAN, D. (Eds): *Methods in Enzymology*. Academic Press, New York
- RADEV, T. (1960): Inheritance of hypocalasaemia in guinea pig. *Genetics* 57, 169—172
- RÄIHÄ, N. C. R. и LINDROS, K. O. (1969): Development of some enzymes involved in gluconeogenesis in human liver. *Ann. Med. exp. Fenn.* 47, 146—150
- RAKITZIS, E. T. (1964): Test for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Lancet* ii, 1182—1183
- RALL, D. P. (1967): Comparative pharmacology and cerebrospinal fluid. *Fed. Proc.* 26, 1020—1023
- RAMBOER, C., THOMPSON, R. P. H. и WILLIAMS, R. (1969): Controlled trials of phenobarbitone therapy in neonatal jaundice. *Lancet* i, 966—968
- RAMOT, B., BEN-BASSAT, I. и SHCHORY, M. (1969): New glucose-6-phosphate dehydrogenase variants observed in Israel and their association with congenital nonspherocytic hemolytic diseases. *J. Lab. clin. Med.* 74, 895—901
- RANE, A. и ACKERMANN, E. (1971): Evidence for drug metabolism in the human fetal liver. Studies in different cell fractions. *Acta pharmacol. (Kbh.)* 29, Suppl. 4, 84
- RATTAZZI, M. C. (1969): Isolation and purification of human erythrocyte glucose-6-phosphate dehydrogenase from small amounts of blood. *Biochim. biophys. Acta (Amst.)* 181, 1—11
- RAUERN, H. M. (1956): *Biochemisches Taschenbuch*. Springer, Berlin—Göttingen—Heidelberg, S. 993
- Recommended dietary allowances. 6th revised edition. — Publ. 1146. National Academy of Sciences, National Res. Council, Washington, 1964, pp. 21—22
- REHOWICZ, K., SZYMANOWSKA, Z., KONOPKA, L., MURAWSKI, K. и PAWELSKI, S. (1967): Methaemoglobinemia due to insufficiency of the reducing systems of erythrocytes. *Haematologia* 1, 421—427
- REISS, F. (1966): Therapeutics: Percutaneous absorption, a critical and historical review. *Amer. J. Med. Sci.* 252, 588—602
- REMMER, H. (1958): Die Beschleunigung des Evipanabbaues unter der Wirkung von Barbituraten. *Naturwissenschaften* 45, 189
- REMMER, H. (1959a): Der beschleunigte Abbau von Pharmaka in den Lebermicrosomen unter dem Einfluss von Luminal. *Arch. exp. Path. Pharmacol.* 237, 296—307
- REMMER, H. (1959b): Die Beschleunigung des Abbaues als Ursache der Gewöhnung an Barbiturate. *Naturwissenschaften* 46, 580—581
- REMMER, H. (1962a): *Drugs as Activators of Drug Enzymes*. Oxford Press, N. Y.
- REMMER, H. (1962b): Drug tolerance. In: MONGAR, J. L. and DE REUCK, A. V. S. (Eds): *Ciba Foundation Symposium on Enzymes and Drug Action*. Little, Brown, Boston, pp. 276—298
- REMMER, H. (1963): Die Ursache der Gewöhnung an oxydable Barbiturate. *Arch. exp. Path. Pharmacol.* 244, 311—333
- REMMER, H. (1964): Gewöhnung an Hexobarbital durch beschleunigten Abbau. *Arch. int. Pharmacodyn.* 152, 346—359
- REMMER, H. (1966a): Die Elimination von Arzneimitteln durch enzymatischen Abbau in der Leber. *Internist (Berl.)* 7, 413—418
- REMMER, H. (1966b): Die Entgiftung von Pharmaka. *Dtsch. med. Wschr.* 91, 289—296
- REMMER, H. (1967): Die Induktion arzneimittelabbauender Enzyme im endoplasmatischen Retikulum der Leberzelle durch Pharmaka. *Dtsch. med. Wschr.* 92, 2001—2008
- REMMER, H. (1970): Induction of drug metabolizing enzymes in different animal species. In: *The Problems of Species Difference and Statistics in Toxicology*. Proceedings of the Meeting held in Venice, March-April, 1969. Excerpta Med. Foundation, Amsterdam, pp. 14—18
- REMMER, H. (1971): Änderungen der Wirkung von Arzneimitteln durch ihren Umsatz in der Leber. *Mtschr. Kinderheilk.* 119, 382—387
- REMMER, H. и CASALS, J. (1971): Die Steigerung der Albuminsynthese durch Phenobarbital. *Arch. Pharmak. exp. Pathol.* 269, 455—456

- REMMER, H., HIRSCHMANN, J. и GREINER, I. (1969): Die Bedeutung von Kumulation und Elimination für die Dosierung von Phenytoin. *Dtsch. med. Wschr.* 94, 1265—1272
- REMMER, H. и MERKER, H. J. (1963): Drug-induced changes in the liver endoplasmic reticulum: association with drug-metabolizing enzymes. *Science (N. Y.)* 142, 1657—1658
- REMMER, H. и MERKER, H. J. (1965): Effect of drugs on the formation of smooth endoplasmic reticulum and drug-metabolizing enzymes. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 123, 79—97
- REMSEY, I. (1967): A genetikai tanácsadásról (О генетических консультациях). *Magyar Pediát.* 1, 41—43
- REX, H. и ACKERMANN, E. (1967): Mikrosomaler Stoffwechsel in der Leber unter verschiedenen Temperaturen. *Verh. dtsh. Ges. exp. Med.* 19, 540—544
- REYNIER, M. (1969): Pyrazole inhibition of liver alcohol dehydrogenase and drug metabolism: ethanol and hexobarbital. Fourth Internat. Congress on Pharmacology, July 14 to 18, Basel, Switzerland, Abstracts, p. 194
- REYNOLDS, H. H. (1969): Nonhuman primates in the study of toxicological effects on the central nervous system: a review. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 162, 617—629
- REYS, L. и MANSO, C. (1968): Variants of erythrocyte glucose-6-phosphate dehydrogenase found in Mozambique. *Arch. port. Sci. Biol.* 16, 67—78
- RICHARD, J. и MOINET, J. (1964): A propos d'un cas de méthémoglobinémie de type récessif: Cyanose des premiers mois chez un hétérozygote. *Pédiatrie* 19, 329—338
- RICHARD, J., MOINET, J. и CHEVALIER, V. (1966): État actuel des connaissances sur les méthémoglobinémies congénitales. A propos d'une observation. *Sém. Hôp. Paris (Ann. Pédiat.)* 42, 2359—2373
- RICHTERICH, R. (1965a): Von der Zellulärpathologie zur Enzympathologie der Zelle. *Mkurse ärztl. Fortbild* 15, 556—564
- RICHTERICH, R. (1965b): *Klinische Chemie. Theorie und Praxis.* Karger, Basel—New York
- RICHTERICH, R. (1966): Enzym-Bestimmungen im pädiatrischen Laboratorium. In: OPITZ, H. und SCHMID, F. (Hrsg.): *Handbuch der Kinderheilkunde. Bd. II. Teil 1,* Springer, Berlin, S. 782—804
- RICHTERICH, R. и WIESMANN, U. (1966): Enzymdiagnostik. Grundsätzliches zur Bestimmung von Serumenzymen. In: OPITZ, H. und SCHMID, F. (Hrsg.): *Handbuch der Kinderheilkunde. Bd. II. Teil 1,* Springer, Berlin, S. 768—781
- RIMON, A. J., ASHKENAZI, J., RAMOT, B. и SHEBA, C. (1960): Activation of glucose-6-phosphate dehydrogenase of enzyme deficient subjects. I. Activation by stroma of normal erythrocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2, 138—141
- RIND, H. и GLADTKE, E. (1965): Der Stoffwechsel als werdende Funktion beim Kind. B. Untersuchungen mit Körper eigenen Metaboliten. *Mtschr. Kinderheilk.* 113, 302—304
- RITTE, F. (1926): Weitere Atropinstudien bei Kindern. *Arch. Kinderheilk.* 79, 89—101
- RITTER, E., DE, DREKTER, L., SCHEINER, S. и RUBIN, S. H. (1952): Urinary excretion of hydrazide derivatives of isonicotinic acid in normal humans. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* 79, 654—658
- ROBERTSON, G. S. (1966): Serum cholinesterase deficiency. I. Disease and inheritance. *Brit. J. Anaesth.* 38, 355—360
- ROBINSON, R. (1965): *Genetics of the Norway Rat.* Pergamon Press, Oxford
- RÖHRBORN, G. (1965): Über mögliche mutagene Nebenwirkungen von Arzneimitteln beim Menschen. *Humangenetik* 1, 205—231
- RÖHRBORN, G. и VOGEL, F. (1967): Mutationen durch chemische Einwirkung bei Säugern und Mensch. 2. *Dtsch. med. Wschr.* 92, 2315—2321
- ROHWEDDER, H.-J. (1968): Über die Clearance in der ersten Lebenszeit. *Fortschr. Pädol.* 2, 218—231
- RONCONI, G. и FERRACIN, G. (1968): Su una nuova osservazione di metemoglobinemia congenita da deficit di diaforasi con grave cerebropatia. *Fracastoro* 61, 121—128
- ROSENGREN, E. (1966): Histamin metabolism in pregnancy. *Acta Univ. Lundensis Sect. II*
- ROSENKRANZ, A. (1969): Serumweißkörperuntersuchungen beim Frühgeborenen und Neugeborenen. *Wien. klin. Wschr.* 81, 913—917
- ROSS, J. D. (1963): Deficient activity of DPHN-dependent methemoglobin diaphorase in cord blood erythrocytes. *Blood* 21, 51—62
- ROSS, J. D. и DESFORGES, J. F. (1959a): Erythrocyte glucose-6-phosphate dehydrogenase activity and methemoglobin reduction. *J. Lab. clin. Med.* 54, 450—455
- ROSS, J. D. и DESFORGES, J. F. (1959b): Reduction of methemoglobin by erythrocytes from cord blood. Further evidence of deficient enzyme activity in the newborn period. *Pediatrics* 23, 718—726

- ROSSO, R., DONELLI, M. G. и FRANCHI, G. (1969): Impairment of microsomal drug metabolism in tumor bearing rats and mice. Fourth International Congress on Pharmacology, July 14 to 18, Basel, Switzerland. Abstracts, pp. 194—195
- ROSTA, J., MAKÓI, Z., FEHÉR, T. и KORÁNYI GY. (1970): Steroid inhibition of glucuronisation. *Acta paediat. Acad. Sci. hung.* 11, 67—69
- ROSTA, J., MAKÓI, Z. и REIF, M. (1967a): Investigations regarding glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Hungary. *Acta paediat. Acad. Sci. hung.* 8, 41—51
- ROSTA, J., MAKÓI, Z. и REIF, M. (1967b): Glukóz-6-foszfát-dehidrogenáz hiány kutatása Magyarországon (Исследование недостаточности глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы в Венгрии). *Gyermekgyógyászat* 18, 191—200
- ROSTA, J. и SZÓKE, L. (1965): Prolonged icterus neonatorum of breast-fed infants. *Acta paediat. Acad. Sci. hung.* 6, 221—225
- RÓTH, I. и GORECZKY, L. (1968): A porphyrinopathiák gyakorlati jelentősége és diagnosztikája (Практическое значение и диагностика порфиринопатий). *Orv. Hetil.* 109, 685—690
- RUBIN, E., HUTTERER, F. и LIEBER, C. S. (1968): Ethanol increases hepatic smooth endoplasmic reticulum and drug-metabolizing enzymes. *Science* 159, 1469—1470
- RÜDIGER, H. W., BLUME, K. G., LÖHR, G. W. и SCHALHORN, A. (1968): Elektrophoretische Trennung der Isoenzyme der Glutathionreductase und Pyruvatkinase menschlicher Erythrocyten. *Klin. Wschr.* 46, 397—398
- RUFF-SONDERMEIER, D., GÜNTHER, J. и ZOBEL-BANSI, M. (1967): Eine photometrische Methode zur Bestimmung verschiedener Serumcholinesterasetypen mit Indoxylacetat. *Dtsch. Gesundh.-Wes.* 22, 743—744
- RUMLER, W. (1960): On the methemoglobinemias. *Z. inn. Med.* 15, 56—63
- RÜMKE, CHR. L. и NOORDHOEK, J. (1969): Sex differences in the duration of hexobarbital narcosis and in serum MUP content in mice. *Arch. int. Pharmacodyn.* 182, 399—400
- RUSSELL, D. W. (1970): Simple method for determining Isoniazid acetylator phenotype. *Brit. med. J.* 3, 324—325
- SADAMOTO, M. (1966): Nature of cultured cells of the skin from acatalasemic individuals with Takahara's disease. *Acta med. Okayama* 20, 193—202
- SALEHI, E., (1966): Prämedikation als wichtiger Bestandteil der Narkose. *Med. Welt* 17, 391—396
- SALING, E. и HÜTER, K. A. (1971): Fortschritte der perinatalen Medizin. Thieme, Stuttgart, S. 110—128
- SALVIDIO, E., PANNACCIULLI, I., TIZIANELLO, A. и AJMAR, F. (1967): Nature of hemolytic crises and the fate of G6PD deficient, drug damaged erythrocytes in Sardinians. *New Engl. J. Med.* 276, 1339—1344
- SANSONE, G. и SEGNI, G. (1958): Neuvi aspetti dell'alterato biochimismo degli eritrociti di favici: assenza pressoché completa della glucoso-6-P deidrogenasi. *Boll. soc. ital. biol. sper.* 35, 327—329
- SAS, M. (1966): Iatrogén magzati ártalmak (Ятрогенные поражения плода). Протокол симпозиума Общества венгерских педиатров по вопросам пре- и перинатального периодов, ноябрь 1966 г. Ifjúsági Lapkiadó Vállalat, стр. 119—127
- SAS, M., VISKI, S. и GELLÉN, J. (1969): Der Steroidgehalt der Frauenmilch. *Arch. Gynäk.* 207, 452—459
- SAWIN, P. B. и GLICK, D. (1943): Atropin esterase, a genetically determined enzyme in the rabbit. *Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.)* 29, 55—59
- SAYEK, I., KARAHASANOGLU, A. M. и ÖZAND, P. (1967): Pseudocholinesterases. III. The presence of pseudocholinesterase variants in a Turkish population. *Turk. J. Pediat.* 9, 8—12
- SÁRKÁNY, J. (1966): Az újszülöttkor egyes sajátosságairól (Некоторые особенности периода новорожденности). *Orvosképzés* 41, 72—80
- SCHAAP, T., FRÉZAL, J., BRIARD-GUILLENOT, M. L. и LAMY, M. (1967): Fréquence du gène E_7^a (cholinestérase atypique) dans une population française. *Bull. Inst. nat. Santé Rech. Méd. (Paris)* 22, 1119—1127
- SCHACHTER, D., KASS, D. J. и LANNON, TH. J. (1959): *J. biol. Chem.* 234, 201
- SCHANKER, L. S. (1964): Physiological transport of drugs. *Advanc. Drug Res.* 1, 71—106
- SCHELINE, R. R. (1968): The metabolism of drugs and other organic compounds by the intestinal microflora. *Acta Pharmacol.* 26, 332—342
- SCHENKMAN, J. B., FREY, I., REMMER, H. и EASTBROOK, R. W. (1967): Sex differences in drug metabolism by rat liver microsomes. *Molec. Pharmacol. (N. Y.)* 3, 516—525

- SCHLEIERMACHER, E., SCHROEDER, T. M., ADLER, I. D., VRBA, M. и VOGEL, F. (1967): Mutationen durch chemische Einwirkung bei Säugetier und Mensch. Zytogenetische Untersuchungen in vivo und in vitro. Dtsch. med. Wschr. 92, 2343—2350
- SCHLOOT, W. и GOEDDE, H. W. (1968): Studies on the polymorphism of isoniazid (INH) acetylation in Rhesus monkeys. Acta Genet. (Basel) 18, 394—398
- SCHLOOT, W., TIGGES, FR.-J., BLAESNER, H. и GOEDDE, H. W. (1969): N-Acetyl-transferase and serotonin metabolism in man and other species, I. Hoppe-Seylers Z. Physiol. Chem. 350, 1353—1361
- SCHLOSSMANN, H. A. (1937): Relationship between age and action of atropine and morphine. J. Pharmacol. exp. Ther. 80, 14—31
- SCHMIDT, E. и SCHMIDT, F. W. (1970): Enzyme activities in human liver. Enzym. biol. Clin. 11, 67—129
- SCHMIDT, E., SCHMIDT, F. W. и WILDHIRT, E. (1959): Ergebnisse der Untersuchungen weiterer 7 Enzyme des energieliefernden Stoffwechsels in der normalen und pathologisch veränderten menschlichen Leber. Untersuchungen über den Eiweiss- und Blutgehalt in Leberpunktaten. VI. Mitt. über Ferment-Aktivitäts-Bestimmungen in der menschlichen Leber. Klin. Wschr. 37, 1221—1229
- SCHMIDT, R. и SITZMANN, F. C. (1969): Intraerythrozytäre Enzymaktivitäten bei Frühgeborenen und Säuglingen verschiedenen Körpergewichts. Med. Ernähr. 10, 48—49
- SCHMIEDEL, A. (1958a): Der Vertikaldiffusionstest als Methode zur Resistenzbestimmung von Tuberkelbakterien und zur INH-Spiegeltestung. Z. Tuberk. 112, 48—56
- SCHMIEDEL, A. (1958b): Die hochgradige Isoniazid-Inaktivierung im Körper, ihre Häufigkeit, ihr Wesen und klinische Bedeutung. Beitr. Klin. Tuberk. 119, 206—217
- SCHMIEDEL, A. (1960): Weitere Untersuchungen über das Wesen und die klinische Bedeutung der hochgradigen Isoniazidinaktivierung im Körper. Beitr. Klin. Tuberk. 122, 232—238
- SCHNEER, J. H. (1968): A survey for erythrocyte glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Rumania. Acta haemat. (Basel) 40, 44—47
- SCHREIER, K. (1963): Die angeborenen Stoffwechselanomalien. Thieme, Stuttgart
- SCHREIER, K. и PORATH, U. (1965): Eiweiss-synthese in der Prä- und Postnatalperiode. Fortschr. Pädol. 1, 11—30
- SCHRIEFERS, H., KECK, BR. и OTTO, M. (1965): Biosynthesis of steroid glucuronides in various metabolic states. Acta endocrin. (Kbh) 50, 25—34
- SCHRIER, S. L., KELLERMEYER, R. W., CARSON, P. E., ICKES, C. E. и ALVING, A. S. (1958): The hemolytic effect of primaquine. IX. Enzymatic abnormalities in primaquine-sensitive erythrocytes. J. Lab. clin. Med. 52, 109—117
- SCHROFF, C. D. (1852): Über Belladonna, Atropin und Datura. Z. ges. Ärzte (Wien) 3, 211
- SCHRÖTER, W. (1968): Grundlagen der intracellulären Stoffwechselregulation in der Perinatalperiode. Mschr. Kinderheilk. 116, 162—169
- SCHRÖTER, W. (1971): Bedeutung und Problematik der Enzyminduktion durch Substrate beim Neugeborenen. Mschr. Kinderheilk. 119, 250—257
- SCHULMAN, I. (1967): Clinical investigation in children. Pediat. Res. 1, 196—199
- SCHULTZ, E. и BRINKMANN, W. (1968): Rezidivierendes hypoglykämisches Koma infolge Abbaustörung von Tolbumatid. Dtsch. med. Wschr. 93, 485—491
- SCHUTTA, H. S. и JOHNSON, L. (1969): Clinical signs and morphologic abnormalities in Gunn rats treated with sulfadimethoxine. J. Ped. 75, 1070—1079
- SCHWABE, U. и WENDLING, I. (1967): Beschleunigung des Arzneimittel-Abbaus durch kleine Dosen von DDT und anderen Chlorkohlenwasserstoff-Insektiziden. Arzneimittelforsch. 17, 614—618
- SCHWARZMANN, P. (1965): A gyakorlati orvos geriátiája (Учение о болезнях старости для практикующего врача). Medicina, Budapest
- SCOTT, E. M. (1960): The relation of diaphorase of human erythrocytes to inheritance of methemoglobinemia. J. clin. Invest. 39, 1176—1179
- SCOTT, E. M. (1962): Purification of diphosphopyridine nucleotide diaphorase from methemoglobinemic erythrocytes. Biochem. biophys. Res. Commun. 9, 59—62
- SCOTT, E. M., DUNCAN, I. V. и EKSTRAND, V. (1963): Purification and properties of glutathion reductase of human erythrocytes. J. biol. Chem. 238, 3928—3933
- SCOTT, E. M. и GRIFFITH, I. V. (1959): The enzymic defect of hereditary methemoglobinemia: diaphorase. Biochim. biophys. Acta (Amst.) 34, 584—586

- SCOTT, E. M. и HOSKINS, D. D. (1958): Hereditary methemoglobinemia in Alaskan Eskimos and Indians. *Blood* 13, 795—802
- SCOTT, E. M. и MCGRAW, J. C. (1962): Purification and properties of diphosphopyridine nucleotide diaphorase of human erythrocytes. *J. biol. Chem.* 237, 249—252
- SCRIVER, CH. R. (1969): Treatment of inherited disease: realized and potential. *Med. Clin. N. Amer.* 53, 941—963
- SEELIG, R. и SEELIG, H. P. (1970): Das Serumalbumin und seine elektrophoretisch darstellbare Polymorphie. *Dtsch. med. Wschr.* 95, 2493—2499
- SELIKOFF, I. J. и ROBITZEK, E. H. (1952): Tuberculosis chemotherapy with hydrazine derivatives of isonicotinic acid. *Dis. Chest* 21, 385—388
- SENFIT, G. (1960): Fehlen enzymatischer Reaktionen als Ursache für toxische Arzneimittelwirkungen bei Früh- und Neugeborenen. *Internist (Berl.)* 1, 465—468
- SERENI, F. и PRINCIPI, N. (1965): The development of enzyme systems. *Ped. Clin. N. Amer.* 12, 515—534
- SERENI, F. и PRINCIPI, N. (1968): Developmental pharmacology. *Ann. Rev. Pharmacol.* 8, 453—467
- SERENI, F., PERLETTI, L. и MARINI, A. (1967): Influence of diethylnicotinamide on the concentration of serum bilirubin of newborn infants. *Pediatrics* 40, 446—449
- SERINGE, PH., HOFFEL, J. C., KAPLAN, J. C. и MME ROSA (1968): La glucose-6-phosphate-déshydrogénase en clinique: déficit enzymatique et variantes qualitatives. *Sém. Hôp.* 44, 1269—1277
- SHADIDI, N. T. (1967): Acetophenetidin sensitivity. *Amer. J. Dis. Childh.* 113, 81—82
- SHIBATA, Y., HIGASHI, T., HIRAI, H. и HAMILTON, H. B. (1967): Immunochemical studies on catalase. II. An anticatalase reacting component in normal, hypocatalasic, and acatalasic human erythrocytes. *Arch. biochem. Biophys.* 118, 200—209
- SHIRKEY, H. C. (1965): Drug dosage for infants and children. *J. Amer. med. Ass.* 193, 443—446
- SHIRKEY, H. C. (1966): *Pediatric Therapy* (2nd ed.). Mosby, Saint Louis
- SHIRKEY, H. C., SCHMIDT, G. C., MILLER, R. C., HONKOMP, L. и FLAMM, G. (1962): Animal sera and specific enzymes in the treatment of poisoning. *J. Ped.* 60, 711—715
- SIMON, E., JUHÁSZ, P. и GALAMBOS, G. (1964): Adatok az INH-inaktiválás kérdéséhez (Данные об инаktivации гидразида изоникотиновой кислоты [INH]). *Tuberk. és Tüdőbetegs.* 17, 208—213
- SIMPSON, N. E. (1968): Genetics of esterases in man. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 151, 699—709
- SIMPSON, N. E. и KALOW, W. (1964): The "silent" gene for cholinesterase. *Amer. J. hum. Genet.* 16, 180—188
- SIMPSON, N. E. и KALOW, W. (1965): Comparisons of two methods for typing of serum cholinesterase and prevalence of its variants in a Brazilian population. *Amer. J. hum. Genet.* 17, 156—162
- SINGH, M. K. и VINCKE, E. (1965): Die Primachin-Sensitivität von Schafserythrocyten. *Arzneimittelforsch.* 15, 917—919
- SINGHAL, R. L., VALADARES, J. R. E. и SCHWARK, W. S. (1969): Inhibition by phenobarbitone of oestrogen-stimulated increases in uterine enzymes. *J. Pharm. Pharmacol.* 21, 194—195
- SINISCALCO, M., BERNINI, L. и FILIPPI, G. (1966): Population genetics of hemoglobin variants, thalassemia and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency, with particular reference to the malaria hypothesis. *Bull. Wld Hlth Org.* 34, 379—393
- SINISCALCO, M., FILIPPI, G. и LATTE, B. (1964): Recombination between protan and deutan genes; data on their relative positions in respect of the G-6-PD locus. *Nature (Lond.)* 204, 1062—1064
- SINISCALCO, M., MOTULSKY, A. G., LATTE, B. и BERNINI, L. (1960): Genetica-Indagini genetiche sulla predisposizione al favismo. II. Datti familiari. Associazione genica con il daltonismo. *Alli Acad. Naz. Lincei* 28, 903—909
- SINNIAH, D., TAY, L. K. и DUGDALE, A. E. (1971): Phenobarbitone in neonatal jaundice. *Arch. Dis. Childh.* 46, 712—715
- SISSON, TH. R. C. (1964): The determination of pediatric drug dosage. *Exp. Med. Surg.* 22, 183—186
- SITZMANN, F. C. (1968): *Die Enzymdiagnostik bei Erkrankungen im Kindesalter.* Enke, Stuttgart
- SKOUPY, M., SKOUPÁ, M. и SAXL, O. (1967): Angeborene Missbildungen und Arzneimittel. *Dtsch. Gesundh.-Wes.* 22, 1267—1273
- SMITH, C. C. (1959): Value of nonhuman primates in predicting disposition of drugs in man. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 162, 604—609
- SMITH, C. C. (1967): Comments of comparative patterns of drug metabolism. *Fed. Proc.* 26, 1044—1046

- SMITH, D. W. (1966): Dysmorphology (teratology). *J. Pediat.* 69, 1150—1169
- SMITH, J. E. (1968): Low erythrocyte glucose-6-phosphate dehydrogenase activity and primaquine insensitivity in sheep. *J. Lab. clin. Med.* 71, 826—833
- SMITH, J. E. и BEUTLER, E. (1966): Reduced diphosphopyridine nucleotide-dependent diaphorase in foetal, newborn and adult cattle. *Nature (Lond.)* 211, 756—757
- SMITH, R. L. (1967): Drug metabolism and forensic toxicology. *J. Forensic Sci. Soc.* 7, 71—85
- SOLOMON, H. M. (1968): Variations in metabolism of coumarin anticoagulant drugs. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 151, 932—935
- SOLOMON, H. M., BARAKAT, M. J. и ASHLEY, C. J. (1971): Mechanism of drug interaction. *J. Amer. med. Ass.* 216, 1997—1999
- SOLOMON, H. M. и SCHROGIE, J. J. (1966): Effect of phenyramidol on metabolism of bishydroxycoumarin. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 154, 660—666
- SOLOMON, H. M. и SCHROGIE, J. J. (1967): Effect of phenyramidol and bishydroxycoumarin on metabolism of tolbutamide in human subjects. *Metabolism* 16, 1029—1033
- SOLYMOSS, B. (1971): A microsomalis májenzymek szerepe a szervezet védekező reakcióiban (Роль микросомальных ферментов печени в защитных реакциях организма). *Az Orvostudomány Aktuális Problémái* 3/1971, стр. 87—143
- SOLYMOSS, B., VARGA, S. и KRAJNY, M. (1970): Increased drug metabolism induced by various steroids and its suppression by SKF 525-A. *Acta physiol. Acad. Sci. hung.* 37, 145—149
- SONG, CH. S., RIFKIND, A. B., GILLETTE, P. N. и KAPPAS, A. (1969): Hormones and the liver. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 105, 813—847
- SOTANIEMI, E. и ARVELA, P. (1969): The influence of environmental temperature on barbiturate metabolism. Fourth Internat. Congress on Pharmacology, July 14 to 18, Basel, Switzerland, Abstracts, p. 243
- SOTANIEMI, E., ARVELA, P., HAKKARAINEN, H. и HUHTI, E. (1970): The clinical significance of microsomal enzyme induction in the therapy of epileptic patients. *Ann. clin. Res.* 2, 223—227
- STAAL, G. E. J., HELLEMAN, P. W., MILLIGEN-BOERSMA, P. W., VAN и VERLOOP, M. C. (1968): Properties of glutathion reductase purified from erythrocytes with normal and with diminished activity of the enzyme. *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 112, 1008—1009
- STAUDINGER, H., DEGKWITZ, E. и ULLRICH, V. (1969): Oxydativer Arzneimittellabbau. *Med. Welt* 20, 2747—2754
- STAVE, U. (1967): Age-dependent changes of metabolism. III. The effect of prolonged hypoxia upon tissue enzyme activities of newborn and adult rabbits. *Biol. Neonat. (Basel)* 11, 310—327
- STEIN, Y. и STEIN, O. (1969): Effect of phenobarbital on rat liver acyl-phosphohydrolases. *Israel J. Med. Sci.* 5, 985—990
- STEINBERG, A. G. (1959): The genetics of diabetes: a review. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 82, 197—207
- STERN, L., KHANNA, N. N., LEVY, G. и YAFFE, S. J. (1970): Effect of phenobarbital on hyperbilirubinaemia and glucuronide formation in newborns. *Amer. J. Dis. Childh.* 120, 26—31
- STEWART, W. K., MITCHELL, R. G., MORGAN, H. G., LOWE, K. G. и THOMPSON, J. (1964): The changing incidence of rickets and infantile hypercalcaemia as seen in Dundee. *Lancet* i, 679—682
- STIEHM, E. R. и RYAN, J. (1965): Breast-milk jaundice. Report of eight cases and effect of breast feeding on incidence and severity of unexplained hyperbilirubinaemia. *Amer. J. Dis. Childh.* 109, 212—216
- STITZEL, R. E., TEPHLY, T. R. и MANNERING, G. J. (1968): Inhibition of drug metabolism. VI. Inhibition of hexobarbital metabolism in the isolated perfused liver of the rat. *Molec. Pharmacol. (N. Y.)* 4, 15—19
- STOLPMANN, H.-J. и GROSS, U. M. (1970): Elektronmikroskopischer Enzymnachweis in Suspensionen von Zellbestandteilen. *Klin. Wschr.* 48, 209—212
- STOOP, J. W., SCHRAAGEN, M. J. C. и TIDDENS, H. A. W. M. (1967): Pseudo vitamin D deficiency rickets. Report of four new cases. *Acta paediat. (Uppsala)* 56, 607—616
- STOREY, J. D. E. (1950): Synthesis of glucuronides by liver slices. *Biochem. J.* 47, 212—222
- STORMANN, H. (1967): Umbau und Ausscheidungsmöglichkeiten von Arzneimitteln. *Wien. klin. Wschr.* 79, 81—87
- STOWE, C. M. и PLAA, G. L. (1968): Extrarenal excretion of drugs and chemicals. *Ann. Rev. Pharmacol.* 8, 337—356
- STRAUB, F. B. (1958): Биохемия (Биохимия). *Medicina, Budapest*
- STRAUB, F. B. (1968): A fehérjeszintézis molekuláris biológiája (Молекулярная биология синтеза белков). *Gyermekgyógyászat* 19, 458—464

- STRITTMATTER, F. и UMBERGER, F. T. (1969): Oxidative enzyme components of avian liver microsomes. Changes during embryonic development and the effects of phenobarbital administration. *Biochim. biophys. Acta* (Amst.) 180, 18—27
- STUBER, A. (1969): Egészséges újszülöttekből származó vér és vizelet aminosav-összetétele: szűrővizsgálat enzypathológiák kimutatására (Аминокислотный состав крови и мочи здоровых новорожденных: массовые осмотры в целях выявления энзимопатий). *Orv. Hetil.* 110, 1315—1320
- SÓDI, K. (1969): Az evolúció néhány enzimológiai vonatkozása: izoenzimek és enzim hibridek (Некоторые энзимологические аспекты эволюции: изоферменты и гибридные ферменты). В ред. NOVÁK, É. и PERÉNYI, T.: A genetika biokémiai problémái (Биохимические проблемы генетики). Том. 3, стр. 511—541
- SULYOK, E. и CHOLNOKY, P. (1967a): The role of erythrocyte glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in icterus gravis neonatorum. *Acta paediat. Acad. Sci. hung.* 8, 323—326
- SULYOK, E. и CHOLNOKY, P. (1967b): A vörösvérsejtek glucose-6-phosphat dehydrogenase hiányának szerepe hazai beteganyagon vizsgált icterus gravis esetekben (Роль недостаточности глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы в эритроцитах при желтухе новорожденных [icterus gravis] среди населения Венгрии). *Orv. Hetil.* 108, 581—584
- SUNAHARA, S., URANO, M. и OGAWA, M. (1961): Genetic and geographic studies on isoniazid inactivation. *Science* 134, 1530—1531
- SUTHERLAND, J. M. (1959): Fatal cardiovascular collapse of infants receiving large amounts of chloramphenicol. *Amer. J. Dis. Childh.* 97, 761—767
- SUTTER, J. (1950): *L'éugénique*. Paris
- SWIFT, M. R. и LA DU, B. N. (1966): A rapid screening test for atypical serum-cholinesterase. *Lancet*, 513—514
- SZABÓ, G. (1967): A genetika és az orvostudomány (Генетика и медицина). *Orvosképzés* 42, 166—173
- SZABÓ, G. (1968): A genetika és az orvostudomány (Генетика и медицина). *Magy. Tud.* 13, 439—448
- SZABÓ, G. (1969): A genetika és pszichiatriai szemlélet (Генетика и психиатрия). *Ideggyógy. Szle* 22, 262—271
- SZABÓ, L. (1967): A congenitalis anyagcserebetegségek növekvő jelentősége a gyermekgyógyászatban (Растущее значение врожденных нарушений обмена веществ в педиатрии). Тезисы, Szeged
- SZABÓ, L. (1968): A mentális retardatio és a congenitalis anyagcserebetegségek (Diagnosztikai szempontok, eljárások a klinikai gyakorlatban) (Умственная отсталость и врожденные нарушения обмена веществ [вопросы диагностики, методики, применяемые в клинической практике]). *Magy. Pediat.* 2, 129—238
- SZABÓ, L., KOVÁCS, Z. и ÉVREY, P. (1962a): Crigler—Najjar betegség (icterus anhaemolyticus congenitus) két esete (Два случая болезни Криглера—Наджара [врожденная негемолитическая желтуха]). *Orv. Hetil.* 103, 2469—2474
- SZABÓ, L., KOVÁCS, Z. и ÉVREY, P. (1962b): Congenital non-haemolytic jaundice. *Lancet* *i*, 322
- SZABÓ, L. и VIRÁG, I. (1964): A vörösvérsejtek glucose-6-phosphat dehydrogenase enzimdefectusa (Szűrővizsgálatok: akut haemolyticus anaemia) (Дефект фермента глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы в эритроцитах [случаи острой гемолитической анемии, обнаруженные при массовых осмотрах]). *Orv. Hetil.* 105, 2318—2321
- SZAMOSI, J. (1966): Gyermekkori mérgezések (Отравления в детском возрасте). *Medicina*, Budapest
- SZÁNTÓ, I. и BÓDIS, I. (1954): A congenitalis familiaris methaemoglobinaemia néhány kérdéséről egy eset kapcsán (О некоторых вопросах врожденной семейной метгемоглобинемии в связи с одним случаем болезни). *Orv. Hetil.* 95, 946—950
- SZEKERÉNYI, SZ. и FEKETE, GY. (1970): Influence of spironolactone on the action and metabolism of various drugs. *Excerpta Med. (Amst.) Internat. Congr. Series: Third International Congress on Hormonal Steroids*. Hamburg, G. F. R., 7—12 Sept., 1970, No. 210, p. 182
- SZEINBERG, A., OLIVER, M., SCHMIDT, R., ADAM, A. и SHEVA, C. (1963): Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and hemolytic disease of the newborn in Israel. *Arch. Dis. Childh.* 38, 23—28
- SZEINBERG, A., PIPANO, S. и OSTFELD, E. (1966a): Frequency of atypical pseudocholinesterase in different population groups in Israel. *Acta anaesth. scand.* 24, Suppl., 199—205
- SZEINBERG, A., PIPANO, S., OSTFELD, E. и EVIATAR, L. (1966b): The silent gene for serum pseudocholinesterase. *J. Med. Genet.* 3, 190—193

- SZÉL, É., SZEMERE, GY. и SZÓKE, M. (1969): A genetikai tanácsadás szerepe a praenatalis védelemben (Роль генетической консультации при наблюдении за беременной женщиной). *Gyermekgyógyászat* 20, 162—164
- SZEMERE, GY. (1968): A genetikai prevenció (Генетическая профилактика). *Népegészségügy* 49, 368—370
- SZEMERE, G., SZÓRÁDY, I., HEGEDŰS, G. и MAGYARLAKI, A. (1969): Data concerning atropinesterase in children. Fourth Internat. Congress on Pharmacology, July 14 to 18, Basel, Switzerland. Abstracts, pp. 377
- SZILÁGYI, G. и SZÉKELY, Zs. (1963): Schwankung des reduzierten Glutathionspiegels der roten Blutkörperchen nach Gallenblasenoperationen. *Zbl. Chir.* 88, 2011—2014
- SZÓRÁDY, I. (1959): A fokozott capillaris permeabilitas mint pathomechanikai tényező gyermekgyógyászati körképekben (Повышенная проницаемость капилляров как патомеханический фактор при детских болезнях). *Orv. Hetil.* 100, 1353—1359
- SZÓRÁDY, I. (1963a): Die diätische Bedeutung der Pantothenensäure. *Mshr. Kinderheilk.* 111, 10—12
- SZÓRÁDY, I. (1963b): Pantothenic acid: experimental results and clinical observations. *Acta paediat. Acad. Sci. hung.* 4, 73—79
- SZÓRÁDY, I. (1964): A szemléltetés szerepe a gyermekgyógyászat elméleti oktatásában (Роль наглядных пособий при теоретическом преподавании педиатрии). *Felsőokt. Szle* 13, 445—448
- SZÓRÁDY, I. (1965): Adatok néhány fontos hazai gyógyszerkészítmény gyermekgyógyászati rendeléséhez (Данные о назначении в педиатрии некоторых важных венгерских фармацевтических препаратов). *Gyógyszereink* 15, 469—478
- SZÓRÁDY, I. (1966): A vitamin-szükséglet alakulása a csecsemő- és gyermekkorban (Потребность в витаминах в младенчестве и детстве). *Orvosképzés* 41, 430—436
- SZÓRÁDY, I. (1967a): A megelőzés elvének érvényesítése a gyermekgyógyászat oktatásában (Приведение в действие принципа профилактики при преподавании педиатрии). *Felsőokt. Szle* 16, 747—751
- SZÓRÁDY, I. (1967b): Die klinische Bedeutung der Pantothenensäure unter besonderer Berücksichtigung der Kinderheilkunde. *Studia Medica, Szeged*
- SZÓRÁDY, I. (1968a): A Formulae Normales Ed. V. gyermekgyógyászati jelentősége (Значение V-го издания Государственного реестра лекарственных средств в педиатрии). *Gyógyszereink* 18, 385—395
- SZÓRÁDY, I. (1968b): A klinikai pharmacologia a gyermekgyógyászatban (Клиническая фармакология в педиатрии). *Gyermekgyógyászat* 19, 291—300
- SZÓRÁDY, I. (1969): Clinical pharmacology. *Ther. Hung.* 17, 103—109
- SZÓRÁDY, I. (1970a): Egyes gyógyszerkészítmények gyermekgyógyászati adagolása, I. (Дозировка некоторых фармацевтических препаратов в педиатрии I). *Gyógyszereink* 20, 128—138
- SZÓRÁDY, I. (1970b): Egyes gyógyszerkészítmények gyermekgyógyászati adagolása, II. (Дозировка некоторых фармацевтических препаратов в педиатрии II). *Gyógyszereink* 20, 184—187
- SZÓRÁDY, I. (1970c): Egyes gyógyszerkészítmények gyermekgyógyászati adagolása, III. (Дозировка некоторых фармацевтических препаратов в педиатрии III). *Gyógyszereink* 20, 225—230
- SZÓRÁDY, I. (1970d): Egyes gyógyszerkészítmények gyermekgyógyászati adagolása, IV. (Дозировка некоторых фармацевтических препаратов в педиатрии IV). *Gyógyszereink* 20, 273—280
- SZÓRÁDY, I. (1970e): Egyes gyógyszerkészítmények gyermekgyógyászati adagolása, V. (Дозировка некоторых фармацевтических препаратов в педиатрии V). *Gyógyszereink* 20, 324—330
- SZÓRÁDY, I. (1970f): Egyes gyógyszerkészítmények gyermekgyógyászati adagolása, VI. (Дозировка некоторых фармацевтических препаратов в педиатрии VI). *Gyógyszereink* 20, 369—376
- SZÓRÁDY, I. (1970g): Egyes gyógyszerkészítmények gyermekgyógyászati adagolása (folyt.) (Дозировка некоторых фармацевтических препаратов в педиатрии [продолж.]). *Gyógyszereink* 20, 421—423
- SZÓRÁDY, I. (1970h): Gyógyszerátalmak a fejlődési rendellenességek aetiológiájában (Вредное действие лекарств в этиологии пороков развития). *Magy. Peditier* 4, 45—49
- SZÓRÁDY, I. (1970i): Wie unterrichte ich die Pharmacogenetik? In: Proceedings of the Fourth International Congress on Pharmacology. Benno Schwabe, Basel
- SZÓRÁDY, I. (1971): A Chinoin-gyógyszerkészítmények gyermekgyógyászati alkalmazása (Применение фармацевтических препаратов фирмы Хиноин [Chinoin] в педиатрии). *Medicina, Budapest*
- SZÓRÁDY, I.: Chloramphenicol in paediatric practice in Hungary. *Therapia Hungarica* (В печати)
- SZÓRÁDY, I., SZEMERE, GY., MAGYARLAKI, A. и HEGEDŰS, G. (1970): Some observations concerning atropine esterase. *Acta biol. Acad. Sci. hung.* 21, 293—297

- TAKAHARA, S. (1952): Progressive oral gangrene probably due to lack of catalase in the blood (acatalasemia) *Lancet* *ii*, 1101—1104
- TAKAHARA, S. (1961): Acatalasemia. Paper presented at the 2nd International Conference on Human Genetics, Rome
- TAKAHARA, S. (1962): Acatalasemia and hypocatalasemia. In: LINNEWEH, F.: *Erbliche Stoffwechselkrankheiten*. Urban und Schwarzenberg, München—Berlin—Wien, S. 535
- TAKAHARA, S., HAMILTON, H. B., NEEL, J. B., KOBARA, T. Y., OGURA, Y. и NISHIMURA, E. T. (1960): Hypocatalasemia: a new genetic carrier state. *J. clin. Invest.* *39*, 610—619
- TAKAHARA, S., MIHARA, S., TSUGAWA, K. и DOI, M. (1952): Acatalasemia. II. Contents of catalase in blood and tissues of men and animals. *Proc. Jap. Acad.* *28*, 383—390
- TAKAHARA, S. и MIYAMOTO, H. (1948): Three cases of progressive oral gangrene due to lack of catalase in the blood. *J. otorhinolaryng. Soc. Jap.* *51*, 163—175
- TAKAHARA, S., OGATA, M., KOBARA, T. Y., NISHIMURA, E. T. и BROWN, W. J. (1962): The "catalase protein" of acatalasemic red blood cells. *Lab. Invest.* *11*, 782—790
- TALALAK, P. и BEUTLER, E. (1969): G6PD Bangkok: a new variant found in congenital nonspherocytic hemolytic disease (CNHD). *Blood* *33*, 772—776
- TAN, I. K. и WHITEHEAD, T. P. (1969): Automated fluorometric determination of glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) and 6-phosphogluconate dehydrogenase (6PGD) activities in red blood cells. *Clin. Chem.* *15*, 467—479
- TANAKA, K. и BEUTLER, E. (1969): Hereditary hemolytic anemia due to glucose-6-phosphate dehydrogenase Torrance: a new variant. *J. Lab. clin. Med.* *73*, 657—667
- TANAKA, K. и IZUKA, Y. (1968): Suppression of enzyme release from isolated rat liver lysosomes by non-steroidal antiinflammatory drugs. *Biochem. Pharmacol.* *12*, 2023—2032
- TANGHERONI, W. и CAO, A. (1968): Significo e clinico degli isoenzimi in pediatria. *Minerva Pediat.* *20*, 1349—1422
- TANGHERONI, W., FALORNI, A., CAO, A. и VESPA, M. (1967): Studio dei rapporti tra la trasmissione ereditaria del difetto eritrocitario e piastrinico in glucosio-6-fosfatodeidrogenasi nei soggetti sardi affetti da favismo. *Pediatria (Napoli)* *75*, 60—68
- TARLOV, A. R., BREWER, G. J., CARSON, P. E. и ALVING, A. S. (1962): Primaquine sensitivity — glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency; an inborn error of metabolism of medical and biological significance. *Arch. int. Med.* *109*, 209—234
- TARLOV, A. R. и KELLERMAYER, R. W. (1961): The hemolytic effect of primaquine. XI. Decreased catalase activity in primaquine-sensitive erythrocytes. *J. Lab. clin. Med.* *58*, 204—216
- TAYLOR, W. J. R. (1967): The propriety of relating animal data to humans. *Int. J. clin. Pharm.* *2*, 87—91
- TAYLOR, W. J. R. (1969): New drug development. *Internat. Z. Klin. Pharmakol. Toxikol.* *2*, 105—113
- TELFER, A. B. M., MAC DONALD, J. J. F. и DIN WOODIE, A. J. (1964): Familial sensitivity to suxamethonium due to atypical pseudocholinesterase. *Brit. med. J.* *i*, 153—156
- TEPHLY, T. R. и MANNERING, G. J. (1968): Inhibition of drug metabolism. V. Inhibition of drug metabolism by steroids. *Molec. Pharmacol. (N. Y.)* *4*, 10—14
- TEPHLY, T. R., TINELLY, F. и WATKINS, W. D. (1969): Alcohol metabolism: role of microsomal oxidation in vivo. *Science* *166*, 627—628
- THALER, M. M. и SCHMID, R. (1971): Drugs and bilirubin. *Pediatrics* *47*, 807—810
- THEILE, H. и REICH, J. (1970): Die Wirkung von Phenobarbital auf den Bilirubinspiegel bei Frühgeborenen. *Helv. paediat. Acta* *25*, 77—82
- THER, L. (1967): Fehlerhafte Beurteilung und Grenzen der Deutung einiger pharmakologischen Reaktionen. *Verh. dtsh. Ges. exp. Med.* *19*, 27—40
- THOMAS, H. (1969): Methylierungsvorgänge im Stoffwechsel. *Med. Welt* *20*, 383—387
- THOMPSON, J. C. и WHITTAKER, M. (1966): A study of the pseudocholinesterase in 78 cases of apnoea following Suxamethonium. *Acta genet. (Basel)* *16*, 209—222
- THORUP, C. A., JR., CARPENTER, J. T. и HOWARD, P. (1964): Human erythrocyte catalase: demonstration of heterogeneity and relationship to erythrocyte ageing in vivo. *Brit. J. Haematol.* *10*, 542—550
- THURÁNSZKY, C. (1968): Личное сообщение
- TUUTINEN, H., MATTILA, M. J. и ERIKSON, A. W. (1967): Isoniazid inactivation in Finns and Lapps. *Bull. Europ. Soc. hum. Genet.* *1*, 77—78

- TONI, G., DE (1969): Importanza oreminente della pediatria negli studi medici (Necessita di mantenere l'unita evitando le superspecializzazioni). *Minerva Ped.* 21, 1—6
- TÖNZ, O. (1968): The Congenital Methemoglobinemias. *Physiology and Pathophysiology of the Hemoglobin Metabolism.* (Bibl. Haematol. Nr. 28.) Karger, Basel—New York
- TÖNZ, O. и ВЕТКЕ, К. (1962): Einfacher Farbttest zur Bestimmung der Glucose-6-Phosphatdehydrogenase in menschlichen Erythrocyten (Modifikation des "Motulsky Testes"). *Klin. Wschr.* 40, 649—653
- TOWNES, P. L. (1966): Genetic counseling. *Pediat. Clin. N. Amer.* 13, 337—352
- TOWNES, P. L. (1969): Human polymorphism. *Med. Clin. N. Amer.* 53, 887—901
- TÖRNQVIST, A. (1968): Some aspects of the influence of histamine on the sensitivity to and the metabolism of exogenous histamine during pregnancy. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 47, Suppl., 9
- TÖRÖ, I. (1969): A torzfejlődés és gyógyszerhatás (Возникновение уродств и действие лекарств). В ред.: BORSY, J.: A gyógyszerteratogenitás problémái. A Magyar Farmakológiai Társaság Experimentális Szekciója rendezésében, 1969. május 15-én tartott előadásai (Вопросы тератогенности лекарств. Симпозиум экспериментальной секции Венгерского фармакологического общества, май, 1969 г.). Budapest
- TÖRÖK, G., MAGYARLAKI, A. и DIRNER, Z. (1968): Ascorbinsav hatása a vércatalazéra és a vörösvérsejtekre újszülöttkorban (Влияние аскорбиновой кислоты на каталазу крови и на красные кровяные клетки в период новорожденности). *Gyermekgyógyászat* 19, 415—419
- TRIPOD, J. (1968): Präklinische Untersuchung und Prüfung der Unschädlichkeit von Arzneimitteln in der pharmazeutischen Industrie. *Schweiz. med. Wschr.* 98, 1152—1158
- TROLLE, D. (1968): Decrease of total serum-bilirubin concentration in newborn infants after phenobarbitone treatment. *Lancet* ii, 705—708
- TRUMMERT, W. (Hrsg.) (1963): Der Weg der neuen Arzneimittel. Lehmanns, München
- TSCHUDY, D. P. (1968): Clinical aspects of drug reactions in hereditary hepatic porphyria. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 151, 850—860
- TSCHUDY, D. P., PERLROTH, M. G., MARVER, H. S., COLLINS, A., HUNTER, G., JR. и RECHCIGL, M., JR. (1965): Acute intermittent porphyria: the first "overproduction disease" localized to a specific enzyme. *Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.)* 53, 841—847
- TSUTSUI, E. A. и MARKS, P. A. (1962): A study of the mechanism by which triphosphopyridin nucleotide affects human erythrocyte glucose-6-phosphate dehydrogenase. *Biochem. Biophys.* 8, 338—341
- TULLIO, A. T., DI и CONCOLINO, B. (1969): Su di un caso di'ittero grave del neonato da deficit di glucosio 6 fosfate deidrogenasi. *Pediatria (Napoli)* 77, 126—135
- TURCHETTI, A. (1948): Forme poco frequenti di emoglobinuria da farmaci in corco di infezione malaria. *Riforma Med.* 62, 325—328
- UEHLEKE, H. (1965): Stoffwechsel und Wirkung von Arzneimitteln. *Med. Welt* 2771—2783
- UEHLEKE, H. (1967): Stimulierung einiger mikrosomaler Fremdstoffoxydationen durch Phenobarbital. Methylcholanthren und Chlorphenothan — einzeln und in Kombinationen. *Arch. exp. Path. Pharmacol.* 259, 66—90
- UEHLEKE, H. (1968): Stoffwechsel von Arzneimitteln als Ursache von Wirkungen, Nebenwirkungen und Toxizität. *Mitt. dtsh. pharm. Ges.* 38, 1—15
- UEHLEKE, H. (1969): N-Hydroxylierung von p-Phenetidin in vivo und durch isolierte Mikrosomen aus Lebern und Nieren: Stimulierung durch Phenobarbital-Vorbehandlung. *Arch. exp. Path. Pharmacol.* 264, 434—461
- ULBERG, S. (1971): Uptake and distribution of drugs in the fetus. *Acta Pharmacol. toxicol.* 29, Suppl. 4, p. 81
- ULBRICH, I. (1968): Probleme der Arzneimitteldosierung im Kindensalter. *Med. Welt* 19, 1910—1912
- UNNA, K. R., GLASER, K., LIPTON, E. и PATTERSON, P. R. (1950): Dosage of drugs in infants and children. I. Atropin. *Pediatrics* 6, 197—207
- USHER, R. и SCOTT, K. E. (1966): Judgement of fetal age. II. Clinical significance of gestational age and an objective method for its assessment. *Pediat. Clin. N. Amer.* 13, 835—848
- UVAROV, O. (1968): Clinical evaluation of drugs in man and animals. *Proc. roy. Soc. Med.* 61, 569—574
- VAHRSON, H. (1968): Über die Anwendung des Panthenol als Antidot gegen Succinylcholin. *Z. prakt. Anästh.* 3, 391—397
- VALAES, T. (1969): Bilirubin and red cell metabolism in relation to neonatal jaundice. *Postgrad. med. J.* 45, 86—106

- VALAES, T., DOXIADIS, S. A. и FESSAS, P. H. (1963): Acute hemolysis due to naphthalene inhalation. *J. Pediat.* 63, 904—915
- VALENTI, B., BAIUCCI, P. и DAL POZZO, G. (1969): Importanze della farmacogenetica in anesthesiologia. *Minerva anest.* 35, 466—472
- VARESE, L. A. (1967): Metemoglobinemia congenita di tipo recessivo. Illustrazione di due casi. *Minerva pediat.* 19, 439—442
- VÉGHELYI, P. (1959): A mesterséges hibernáció (Искусственная гибернация). Akadémiai Kiadó, Budapest
- VENKATARAMAN, P., EIDUS, L. и TRIPATHY, S. P. (1968): Method for the estimation of acetylioniazid in urine. *Indian J. med. Res.* 56, 895—902
- VENULET, J. (1965): Influence de l'état pathologique sur les propriétés pharmacologiques de quelques médicaments. *Ann. Pharm. Franç.* 23, 749—754
- VERES, L., KÓSA, F., BASCH, A. и RENGEI, B. (1968): Öngyilkosság INH-val (Самоубийство посредством гидразида изоникотиновой кислоты [INH]). *Orv. Hetil.* 109, 22—25
- VERZÁR, F. (1965): Experimentelle Gerontologie. Enke, Stuttgart
- VERZÁR, F. (1968): Gegenwart und Zukunft der experimentellen Gerontologie. *Bull. Schweiz. Akad. Med. Wiss.* 24, 319—326
- VESELL, E. S. (1965): Genetic control of isozyme patterns in human tissues. *Progr. med. Genet.* 4, 128—175
- VESELL, E. S. (1967): Induction of drug-metabolizing enzymes in liver microsomes of mice and rats by softwood bedding. *Science* 157, 1057—1058
- VESELL, E. S. (1968a): Genetic and environmental factors affecting hexobarbital metabolism in mice. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 151, 900—912
- VESELL, E. S. (1968b): Factors altering the responsiveness of mice to hexobarbital. *Pharmacology* 1, 81—97
- VESELL, E. S. и PAGE, J. G. (1968a): Genetic control of drug levels in man: Phenylbutazone. *Science* 159, 1478
- VESELL, E. S. и PAGE, J. G. (1968b): Genetic control of drug levels in man: Antipyrine. *Science* 161, 72—73
- VESELL, E. S. и PAGE, J. C. (1968c): Genetic control of dicumarol levels in man. *J. clin. Invest.* 47, 2657—2663
- VESELL, E. S. и PAGE, J. G. (1969a): Genetic control of drug levels in man. Fourth International Congress on Pharmacology, July 14 to 18, Basel, Switzerland. Abstracts, p. 489
- VESELL, E. S. и PAGE, J. G. (1969b): Genetic control of the phenobarbital induced shortening of plasma antipyrine half-lives in man. *J. clin. Invest.* 48, 2202—2209
- VESELL, E. S., PAGE, J. G. и PASSANANTI, G. T. (1971): Genetic and environmental factors affecting ethanol metabolism in man. *Clin. Pharmacol. Ther.* 12, 192—201
- VESELL, E. S., PASSANANTI, G. T. и LEE, C. H. (1971): Impairment of drug metabolism by disulfiram in man. *Clin. Pharmacol. Ther.* 12, 785—792
- VEST, M. F. (1959): Studien zur Entwicklung des Glukuronidbildungsvermögens der Leber beim neugeborenen. *Schweiz. med. Wschr.* 89, 102—105
- VEST, M. F. (1964): Die Entwicklungsphysiologie der Leber. In: WIESENER, H. (Hrsg.): Einführung in die Entwicklungsphysiologie des Kindes. Springer, Berlin—Göttingen—Heidelberg, S. 214—233
- VEST, M. F. (1965): The development of conjugation mechanism in the newborn. *Biol. Neonatal.* (Basel) 8, 258—266
- VEST, M. F. и GIRARD, J. (1969): Development of drug metabolism in infants. Fourth International Congress on Pharmacology, July 14 to 18, Basel, Switzerland. Abstracts, p. 482
- VEST, M. F., SIGNER, E., WEISSER, K. и OLAFSSON, A. (1970): A double blind study of the effect of phenobarbitone on neonatal hyperbilirubinaemia and frequency of exchange transfusion. *Acta paediat. scand.* 59, 681—684
- VETRELLA, M. и BARTHELMAI, W. (1971a): Enzyme activities in the erythrocytes of human fetuses. *Z. Kinderheilk.* 110, 99—103
- VETRELLA, M. и BARTHELMAI, W. (1971b): Erythrocyten-Enzyme bei menschlichen Feten. *Mshr. Kinderheilk.* 119, 265—267
- VETRELLA, M., BARTHELMAI, W. и RIETKÖTTER, J. (1970): Aktivität der Glutathion Peroxidase in Erythrocyten vom Fetal- bis zum Erwachsenenalter. *Klin. Wschr.* 48, 85—88
- VILE, C. A. (1965): Placental transfer of drugs. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 123, 237—244
- VINCENT, D., PERRIER, H. и ROUZIQUX, J. M. (1971): Sur les isoenzymes de la cholinestérase sérique chez quelques espèces animales. *C. R. Soc. Biol. (Paris)* 164, 1767—1769

- VIVENZIO, L. (1967): Sul metabolismo dell'isoniazide nell'organismo: il problema dell'inattivazione rapida. *Arch. Tisiol.* 22, 637—667
- VIVIEN, J. N., THIBIER, R., GROSSET, J. и LEPEUPLE, A. (1958): Résultats précoces de l'isoniazidothérapie en fonction du taux d'isoniazide actif dans le sérum: une étude de 100 cas. *Rev. Tuberc.* 22, 208—222
- VOGEL, F. (1970): Probleme der genetischen Familienberatung in der Kinderheilkunde. *Arch. Kinderheilk.* 182, 1—6
- VOGEL, F., KRÜGER, J., RÖHRBORN, G., SCHLEIERMACHER, E. и SCHRÖDER, T. M. (1967): Mutationen durch chemische Einwirkung bei Säuger und Mensch. 2. *Dtsch. med. Wschr.* 92, 2382—2388
- VOGEL, F., RÖHRBORN, G. и SCHLEIERMACHER, E. (1971): Chemischinduzierte Mutationen bei Säugetier und Mensch. *Naturwissenschaften* 58, 131—141
- VOGEL, F., RÖHRBORN, G., SCHLEIERMACHER, E. и SCHRÖDER, T. M. (1967): Mutationen durch chemische Einwirkung bei Säuger und Mensch. 1. *Dtsch. med. Wschr.* 92, 2249—2254
- VORHAUS, J. J., SCUDAMORE, H. H. и KARK, R. M. (1950): Measurement of serum cholinesterase activity in study of diseases of liver and biliary system. *Gastroenterology* 15, 304—315
- WACKER, A. (1971): Utopisches Denken in Biochemie und Medizin. *Wien. med. Wschr.* 121, 751—758
- WAGNER, J. G. (1967): Use of computers in pharmacokinetics. *Clin. Pharmacol. Ther.* 8, 201—218
- WAGNER, J. G. (1968): Pharmacokinetics. *Ann. Rev. Pharmacol.* 8, 67—94
- WAISMAN, H. A. (1966): Some newer inborn errors of metabolism. *Pediat. Clin. N. Amer.* 13, 469—501
- WAKISAKA, G., YAMAMOTO, T., YAMAMOTO, I., SAKAMOTO, K., IWASAKI, Y., INUKI, T., КОЛМА, Н., КОБАЯШИ, С., SAWADA, M. и YUGE, S. (1967): Field investigations for acatalasemia gene carriers (Japanese). *Jap. Arch. Intern. Med.* 14, 151—157
- WALDENSTRÖM, J. (1957): The porphyrias as inborn errors of metabolism. *Amer. J. Med.* 22, 758—773
- WALKER, W., HUGHES, M. I. и BARTON, M. (1969): Barbiturate and hyperbilirubinaemia of prematurity. *Lancet i*, 548—550
- WALLER, H. D. (1968a): Glutathione reductase deficiency. In: BEUTLER, E. (Ed.): Hereditary disorder of erythrocyte metabolism, City of Hope Symposium Series. Vol. 1, Grune & Stratton, New York, pp. 185—208
- WALLER, H. D. (1968b): In: Kongressbericht. 74. Tagung der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin. 1968, Wiesbaden. *Med. Klinik* 63, 861—880
- WALLER, H. D., BENÖHR, H. CHR., HEUER, B. и NERKE, O. (1970): Die Glutathionreduktion in Erythrocyten von Gesunden und Enzymdefektträgern. Anwendung des Azoester-Test nach Kosower et al. — bei Glucose-6-P-Dehydrogenase und Glutathionreductase-Mangel. *Klin. Wschr.* 48, 79—85
- WALLER, H. D., BENÖHR, H. CHR. и WAUMANS, P. (1969): Zur Entstehung der medikamentinduzierten Anämie bei Glutathionreduktasemangelträgern. *Klin. Wschr.* 47, 25—30
- WALLER, H. D., BREMER, J., SCHÖNTAL, H. и DOROW, W. (1967): C-Homozygotie mit Glutathionreduktase-Mangel in den Blutzellen. *Klin. Wschr.* 45, 824—826
- WALLER, H. D. и LÖHR, G. W. (1966): Die Diagnostik enzymopenischer hämolytischer Anämien mit Mangel oder Instabilität des reduzierten Glutathions. *Dtsch. med. Wschr.* 91, 1603—1605
- WALLER, H. D., LÖHR, G. W. и ТАБАТАБАИ, М. (1957): Hämolyse und Fehlen von Glukose-6-Phosphatdehydrogenase in roten Blutzellen (Eine Fermentanomalie der Erythrocyten). *Klin. Wschr.* 35, 1022—1027
- WALLER, H. D., LÖHR, G. W., ZYSNO, E., GEROK, W., VOSS, D. и STRAUSS, G. (1965): Glutathionreduktasemangel mit hämatologischen und neurologischen Störungen (Autosomal dominant vererbliche Bildung eines pathologischen Enzymes). *Klin. Wschr.* 43, 413—426
- WALTER, H., NEUMANN, S., BACKHAUSZ, R. и NEMESKÉRI, I. (1965a): Populationsgenetische Untersuchungen über die Pseudocholinesterase-Varianten bei Ungarn und Deutschen. *Humangenetik* 1, 551—556
- WALTER, H., NEUMANN, S. и NEMESKÉRI, I. (1965b): Populationsgenetische Untersuchungen über die Verteilung von Hämoglobin S und Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel im Bodroγκöz (Nordostungarn). *Humangenetik* 1, 651—657
- WALTER, H., NEUMANN, S. и NEMESKÉRI, I. (1968): Investigations on the occurrence of glucose-6-phosphate-dehydrogenase deficiency in Hungary. *Acta genet. (Basel)* 18, 1—11
- WALTMAN, R., NIGRIN, G., BONURA, F. и PIPAT, C. (1969): Ethanol in prevention of hyperbilirubinemia in the newborn. *Lancet ii*, 1265—1267
- WARNER, J. R. и SOEIRO, R. (1967): The involvement of RNA in protein synthesis. *New Engl. J. Med.* 276, 563—570, 613—617, 675—680

- WARTBURG, J. P., PAPPENBERG, J. VON и AEBI, H. (1965): An atypical human alcohol dehydrogenase. *Canad. J. Biochem.* **43**, 889—898
- WARTBURG, J. V., VON и SCHURCH, P. M. (1968): Atypical human liver alcohol dehydrogenase. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **151**, 936—946
- WATSON, C. J. (1960): The problem of porphyria — some facts and questions. *New Eng. J. Med.* **263**, 1205—1215
- WATSON, J. D. (1965): *Molecular Biology of the Gene*. Benjamin, New York
- WEBER, W. W. и COHEN, S. N. (1967): N-acetylation of drugs: isolation and properties of an N-acetyltransferase from rabbit liver. *Molec. Pharmacol. (N. Y.)* **3**, 266—273
- WEBER, W. W. и COHEN, S. N. (1968): The mechanism of isoniazid acetylation by human N-acetyltransferase. *Biochim. biophys. Acta (Amst.)* **151**, 276—278
- WEBER, W. W., COHEN, S. N. и STEINBERG, M. S. (1968): Purification and properties of N-acetyltransferase from mammalian liver. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **151**, 734—741
- WEED, R. I. и REED, C. F. (1966): Membrane alterations leading to red cell destruction. *Amer. J. Med.* **41**, 681—698
- WEINBERG, M. S., GOLDHAMER, R. E. и CARSON, S. (1966): Acute oral toxicity of various drugs in newborn rats after treatment of the dam during gestation. *Toxicol. appl. Pharmacol.* **9**, 234—239
- WEINER, I. M. (1967): Mechanisms of drug absorption and excretion of drugs and related compounds. *Ann. Rev. Pharmacol.* **7**, 39—56
- WEINER, M., SHAPIRO, S., AXELROD, J., COOPER, J. R. и BRODIE, B. B. (1950): The physiological disposition of dicumarol in man. *J. Pharmacol. exp. Ther.* **99**, 409—420
- WEINGÄRTNER, L. (1961): Unerwünschte Arzneimittelwirkungen. *Mtschr. Kinderheilk.* **109**, 517—526
- WEINGÄRTNER, L. (1964): Angeborene Enzymstörungen im Kindesalter. *Z. ärztl. Fortbild.* **58**, 1289—1296
- WEINGÄRTNER, L. (1969a): Pharmakotherapie in der Neu- und Frühgeborenenperiode. *Med. Klinik*, **64**, 547—553
- WEINGÄRTNER, L. (1969b): Spezielle pharmakologische Fragen der Neugeborenenperiode aus klinischer Sicht. *Z. ärztl. Fortbild.* **63**, 741—747
- WEINGÄRTNER, L., PATSCH, R., WEIGEL, W. и MÜLLER, R. (1968): Ampicillin — ein halbsynthetisches Penicillin — in Schwangerschaft, Neu- und Frühgeborenenperiode. *Mtschr. Kinderheilk.* **116**, 63—68
- WEINREICH, J., BUSCH, D., GOTTSTEIN, U., SCHAEFFER, J. и RÖHR, J. (1968): Über zwei neue Fälle von hereditärer nichtsphärocytärer hämolytischer Anämie bei Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase Defekt in einer norddeutschen Familie. *Klin. Wschr.* **46**, 146—149
- WEISS, C. F., GLAZKO, A. J. и WESTON, J. K. (1960): Chloramphenicol in the newborn infant. A physiologic explanation of its toxicity when given in excessive doses. *New Engl. J. Med.* **262**, 787—794
- WELCH, A. D. (1967a): Pharmacological differences, qualitative and quantitative, between man and other species. In: WOLSTENHOLME, G. and PORTER, R. (Eds): *Drug Responses in Man*. Churchill, London, pp. 3—25
- WELCH, R. M. (1967b): Implications of enzyme induction in drug toxicity studies. *Toxicol. appl. Pharmacol.* **10**, 340—351
- WERNER, G. (1961): Untersuchungen zum Stoffwechsel von Tropen-Alkaloiden bei einigen Säugetieren. *Planta med.* **9**, 293—316
- WERNER, G. (1965): Fermentdefekte als Ursache unterschiedlicher mydriatischer wirksamkeit von Atropin und Cocain bei Kaninchen. *Arch. exp. Path. Pharmacol.* **251**, 320—334
- WERNER, G. и WÜRKER, R. (1959): Untersuchungen zur Mydriasis bei Kaninchen durch (—)-Hyoscyamin. *Naturwissenschaften* **22**, 627
- WESSLER, S. и AVIOLI, L. V. (1968): Pharmacogenetics. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *J. Amer. med. Ass.* **205**, 679—683
- WEST, G. B. (1970): Importance of animal genetics in the testing of drugs and foods. *Proc. roy. Soc. Med.* **63**, 177
- WEST, G. B. и HARRIS, J. M. (1964): Pharmacogenetics. A fresh approach to the problem of allergy. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **118**, 441—452
- WESTRING, D. W. и PISCIOTTA, A. V. (1966): Anemia, cataracts, and seizures in patient with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Arch. int. med.* **118**, 385—390
- WHELTON, M. J., KRUSTEV, L. P. и BILLING, B. (1968): Reduction in serum bilirubin by phenobarbital in adult unconjugated hyperbilirubinaemia. *Amer. J. Med.* **45**, 160—164

- WHIPPLE, D. V. (1966): Dynamics of Development: Euthenic Pediatrics. McGraw-Hill, New York
- WHITE, T. A. и EVANS, D. A. P. (1968): The acetylation of sulfamethazine and sulfamethoxy-pyridazine by human subjects. *Clin. Pharmacol. Ther.* 9, 80—88
- WHITE, T. A., JENNE, J. W. и EVANS, D. A. P. (1969): Acetylation of serotonin in vitro by a human N acetyltransferase. *Biochem. J.* 113, 721—725
- WHITNEY, G. D. (1968): Ethanol toxicity in the mouse and its relationship to ethanol selection. *Quart. J. Stud. Alcohol* 29, 44—48
- WHITTAKER, M. (1968a): The pseudocholinesterase variants. Differentiation by means of alkyl alcohols. *Acta genet. (Basel)* 18, 325—334
- WHITTAKER, M. (1968b): Differential inhibition of human serum cholinesterase with n-butyl alcohol: recognition of new phenotypes. *Acta genet. (Basel)* 18, 335—340
- WHITTAKER, M. (1968c): An additional pseudocholinesterase phenotype occurring in suxamethonium apnoea. *Brit. J. Anaesth.* 40, 579—582
- WHITTAKER, M. (1968d): The frequency of the fluoride resistant gene in a population of British students. *Acta genet. (Basel)* 18, 563—566
- WHITTAKER, M. и HARDISTY, C. A. (1969): Properties of "usual" and "atypical" serum cholinesterases using o-nitrophenyl butyrate as substrate. *Clin. Chem.* 15, 445—451
- WHITTAKER, V. P. (1951): Specificity, mode of action and distribution of cholinesterases. *Physiol. Rev.* 31, 312—343
- WHITTAKER, V. P. (1970): Genetic aspects of succinylcholine sensitivity. *Anesthesiology* 32, 143—150
- WHITTAKER, V. P. и WJESUNDERA, S. (1952): The hydrolysis of succinylcholine by cholinesterase. *Biochem. J.* 52, 475—479
- WHO Techn. Rep. Ser.: Standardization of procedures for the study of glucose-6-phosphate dehydrogenase. 366, 1—53 (1967)
- WHO Techn. Rep. Ser.: Report of a WHO Scientific Group: Pediatric Research. 400 (1968a)
- WHO Techn. Rep. Ser.: Screening for inborn errors of metabolism. Distribution and Sales Unit, Geneva. Editorial. 401, 1—57 (1968b)
- WHO Techn. Rep. Ser.: Report of a WHO Scientific Group; Principles for the Clinical Evaluation of Drugs. 403 (1968c)
- WHO Techn. Rep. Ser.: Genetic counselling. Third Report of the WHO Expert Committee on Human Genetics. 416 (1969a)
- WHO Techn. Rep. Ser.: International Drug Monitoring (The role of the hospital). 425 (1969b)
- WHO Techn. Rep. Ser.: Genetic factors in congenital malformations. 438 (1970)
- WIEDEMANN, H.-R. (1963): Aufgaben und Fragen der Pädiatrie heute. *Med. Welt* 79—88
- WIESENER, H. (1964): Entwicklungsphysiologie des Kindes. Springer, Berlin—Göttingen—Heidelberg
- WIESER, O., VOLM, M., MOHR, U. и NAWRATH, H. (1967): Bestimmung von Katalase-Aktivität an Leberpunkten. *Münch. med. Wchr.* 109, 484—487
- WILKINSON, G. T. (1968): A review of drug toxicity in the cat. *J. small Anim. Pract.* 9, 21—32
- WILLBERG, M. A. (1914): Die natürliche Resistenz einiger Tiere dem Atropin gegenüber. *Biochem. Z.* 66, 389—407
- WILLIAMS, R. T. (1959): Detoxication Mechanisms (2nd ed.). Wiley, New York
- WILLIAMS, R. T. (1967a): Patterns of excretion of drugs in man and other species. In: WOLSTENHOLME, G. and PORTER, R. (Eds): Drug Response in Man. A Ciba Foundation Volume, Churchill, London, pp. 71—82
- WILLIAMS, R. T. (1967b): Comparative patterns of drug metabolism. *Fed. Proc.* 26, 1029—1039
- WILLNER, M. M. (1965): Maturational deficiencies of the fetus and newborn: relationships to drug effects. *Clin. Ped.* 4, 3—12
- WILSON, J. G. (1959): Experimental studies on congenital malformations. *J. chron. Dis.* 10, 111—130
- WILSON, J. T. (1968): Prevention of the normal postnatal increase in drug-metabolizing enzyme-activity in rat liver by a pituitary tumor. *Pediat. Res.* 2, 514—518
- WILSON, T. (1961): Malaria and glucose-6-phosphate dehydrogenase. *Brit. med. J.* 2, 245—246
- WINDORFER, A. (1971): Untersuchungen über das fremdstoffabbauende Enzymssystem des Neugeborenen. *Pädiat. Pädol.* 6, 108—112
- WINSES, A. (1969): Activation in vitro of glucuronyltransferase. *Biochim. biophys. Acta (Amst.)* 191, 279—291

- WINTON, F. R. (1927): The rat-poisoning substance in red squills. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 30, 123—130
- WISEMAN, A. (1965): Organisation for Protein Synthesis. Blackwell, Oxford
- WITH, T. K. (1969): Porphyria. Definition, subdivision, heredity and clinical and chemical features. *Nord. Med.* 81, 592—599
- WITT, L. и KUENZER, W. (1968): Glutathione and metabolism of erythrocytes in newborn infants. In: 1st Int. Symp. Metab. Membrane Permeability Erythrocytes Thrombocytes. Thieme, Stuttgart, pp. 95—97
- WITTKOP, J. A., PROUGH, R. A. и REED, D. J. (1969): Oxidative demethylation of N-methylhydrazines by rat liver microsomes. *Arch. Biochem. Biophys.* 134, 308—315
- WITTS, L. J. (1965): Adverse reactions to drugs. *Brit. Med. J.* ii, 1081—1086
- WOLF, H. и DEL SOLAR, E. (1969): Vitamin D. *Dtsch. med. Wschr.* 94, 1996—2000
- WOLLENBERG, C. (1952): Ein Beitrag zur colorimetrischen Bestimmung von Isonicotinsäurehydraziden. *Klin. Wschr.* 30, 906—907
- WOODS, L. A., MCMAHON, F. G. и SEEVERS, M. H. (1951): Distribution and metabolism of cocaine in the dog and rabbit. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 102, 200—204
- WORSTER-DROUGHT, C., WHITE, J. C. и SARGENT, F. (1953): Familial idiopathic methemoglobinemia associated with mental deficiency and neurological abnormalities. *Brit. med. J.* ii, 114—118
- YAFFE, S. J. (1966): Some aspects of perinatal pharmacology. *Ann. Rev. Med.* 17, 213—234
- YAFFE, S. J. и BACK, N. (1966a): Perinatal pharmacology. *Pediat. Clin. N. Amer.* 13, 527—541
- YAFFE, S. J. и BACK, N. (1966b): Pediatric pharmacology. *Postgrad. Med.* 40, 192—201
- YAFFE, S. J., KRASNER, J. и CATZ, CH. S. (1968): Variations in detoxication enzymes during mammalian development. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 151, 887—899
- YAFFE, S. J., LEVY, G., MATSUZAWA, T. и BALIAH, T. (1966): Enhancement of glucuronide-conjugating capacity in a hyperbilirubinemic infant due to apparent enzyme induction by phenobarbital. *New Engl. J. Med.* 275, 1461—1466
- YAGIL, G. и FELDMAN, M. (1969): The stability of some enzymes in cultured cells. *Exp. cell. Res.* 54, 29—36
- YAMASHITA, K. (1967): Experimental and clinical studies of drug metabolism. *Acta Hepat. Jap.* 8, 119—129
- YEARY, S. A., BENISH, R. A. и FINKELSTEIN, M. (1966): Acute toxicity of drugs in newborn animals. *J. Pediat.* 69, 663—667
- YEUNG, C. Y. (1971): Phenobarbitone prophylaxis for neonatal hyperbilirubinaemia. *Pediatrics* 48, 372—376
- YOSHIDA, A. и MOTULSKY, A. G. (1969): A pseudocholinesterase variant (E. Cynthiana) associated with elevated plasma enzyme activity. *Amer. J. hum. Genet.* 21, 486—498
- ZAIMIS, E. и ELIS, J. (1964): Evaluation of New Drugs in Man. Pergamon Press, Oxford
- ZAKI, A. H., КАММАH, В. EL, FAYAD, L., SHEHATA, A. H. и МАHMOUD, S. (1970): Serum enzymes in protein malnutrition. *Acta biol. med. germ.* 24, 137—140
- ZELENKA, L. (1964): Racionális gyógyszer-therápia a terhességben (Рациональная лекарственная терапия при беременности). В ред. FEKETE, Gy. и BRAUN, P.: A therápia aktuális kérdései (Современные вопросы терапии). Medicina, Budapest, стр. 7—36
- ZIAI, M., АМИРНАКИМИ, G. M., REINHOLD, J. G., ТАВАТАБЕЕ, М. и GETTNER, M. E. (1967): Malaria prophylaxis and treatment in G-6-PD deficiency. An observation on the toxicity of primaquine and chloroquine. *Clin. Pediat.* 6, 242—243
- ZINKHAM, W. H. (1959): An in vitro abnormality of glutathione metabolism in erythrocytes from normal newborns: mechanism and clinical significance. *Pediatrics* 23, 18—32
- ZINKHAM, W. H. (1963): Peripheral blood and bilirubin values in normal full-term primaquine-sensitive Negro infants: Effect of vitamin K. *Pediatrics* 31, 983—995
- ZINKHAM, W. H. (1967): The selective hemolytic action of drugs: clinical and mechanistic considerations. *J. Ped.* 70, 200—210
- ZINKHAM, W. H. (1968): Hereditary enzymopathies. In: COOKE, R. E. and LEVIN, S. (Eds): The Biological Basis of Pediatric Practice. The Blakiston Division, McGraw-Hill, New York—Toronto—Sidney—London, pp. 444—448
- ZINKHAM, W. H., BLANCO, A. и КУПЧУК, L. (1966): Isozymes: Biological and clinical significance. *Pediatrics* 37, 120—131
- ZOERB, D. L. (1968): Atypical pseudocholinesterase activity: a review and presentation of two cases. *Canad. Anaesth. Soc. J.* 15, 163—171

- ZWACKA, G. и FRENZEL, J. (1971): Untersuchung zur Beeinflussung der Hyperbilirubinämie unreifer Neugeborener durch Kurzzeitinduktion mit Phenobarbital. *Pädiat. Pädol.* 6, 102—107
- Анистратенко, Г., Бебешко, В. Г., Гринченко, А. Н., Митькова, Е. М., Кузьменко, И. А., Шморгун, С. С. (1976): Про гемолитическую анемию у детей, обусловленную дефицитом фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в эритроцитах. *Педиатрия, акуш. и гинекол.* 5, 30—31
- Антипова, Т. И. (1964): Профилактика и лечение туберкулеза. 128—130
- Безверхая, И. С., Западнюк, В. И. (1980): Возрастные аспекты фармакокинетики. *Фармакол. и токсикол.* 43, 115—119
- Бенедиктов, И. И., Лачинова, Р. И. (1974): Определение частоты дефицита и активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы у коренного сельского населения Азербайджана. *Проблемы гематологии и переливания крови* 19, 55—56
- Болтенко, В. М., Велигура, С. К. (1976): Наблюдение злокачественной гипертермии и мышечной гипертонии во время наркоза и операции. *Клин. хирург.* 10, 67—69
- Большев, В. Н. (1980): Индукторы и ингибиторы ферментов метаболизма лекарств (обзор литературы). *Фармакол. и токсикол.* 43, 373—380
- Воронов, А. А., Красильников, А. А. (1973): Популяционные исследования дефицита фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в Закавказье. *Проблемы гематологии и переливания крови* 18, 21—23
- Воронцов, И. М., Коростовцев, Д. С. (1974): Новые аспекты метаболизма витамина D и синдром гипокальциемического рахита. *Педиатрия* 10, 75—80
- Грачева, А. Н. (1977): Некоторые аспекты патогенеза рахита. *Педиатрия* 8, 77—80
- Давыдов, В. П., Куликов, В. А., Кулешова, А. И. (1975): Каталаза, глутатион и альдолаза крови при острой пневмонии у детей младшего возраста. *Педиатрия* 4, 37—38
- Дервиз, Г. В. (1976): Метод определения активности НАД · Н₂ зависимой метгемоглобинредуктазы в крови (эритроцитах). *Лаб. дело* 4, 220—224
- Дервиз, Г. В. (1977): Наследственная энзимопеническая метгемоглобинемия. *Клин. мед. (Москва)* 55, 8—15
- Демин, А. А. (1978): Введение в клиническую фармакологию. *Тер. арх.* 50, 126—133
- Дюков, В. А. (1976): О фармакогенетических исследованиях в клинической психиатрии. *Ж. невропатол. и психиатр.* 76, 597—604
- Ермильченко, Г. В., Соловьева, Н. П. (1973): Изучение частоты дефицита активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в крови у лиц из популяции Архангельской области. *Проблемы гематологии и переливания крови* 18, 23—26
- Ермильченко, Г. В., Соловьева, Н. П. (1975): Микрометод определения активности Г6ФД в крови. *Лаб. дело* 1, 53
- Жижина, Т. В., Манохина, Л. Б., Сторожук, П. Г., Грязнова, Т. П. (1979): О клинической оценке активности каталазы и карбоангидразы крови при ревматизме у детей. *Вопр. ревматизма* 2, 36—40
- Идельсон, Л. И., Рустамов, Р. Ш., Лысенко, А. Я., Абрашкин, Жучков Р. Г., Горбунова, Ю. П. (1973): Попытка предупреждения гемолитического действия примаксина у людей с дефицитом активности Г6ФД в эритроцитах одновременным вливанием ксилата и рибофлавина. *Проблемы гематологии и переливания крови* 18, 24—28
- Кашаева, Т. А., Шадрин, С. А. (1975): Возрастные особенности активности каталазы крови у здоровых и больных острой пневмонией детей. *Педиатрия* 4, 38—39
- Керпель-Фронюс, Э. (1981): *Педиатрия. Изд-во Академии наук Венгрии, Будапешт*
- Комов, В. П., Рохманина, Т. Ф. (1974): О молекулярной гетерогенности каталазы в эритроцитах человека. *Бисхимия* 39, 1128—1131
- Краснопольская, К. Д., Шатская, Т. Л., Филиппов, И. К., Анненков, Г. А., Захарова, Т. В., Мехтиев, Н. Х., Мовсум-Заде, К. М. (1977): Генетическая гетерогенность Г6ФД-недостаточности: исследование мутатных аллелей Г6ФД в Шекинском районе Азербайджанской ССР. *Генетика* 13, 1455—1461
- Кудрин, А. Н., Давыдова, О. Н. (1975): Влияние пищи на усвоение организмом лекарственных препаратов и их фармакодинамику. *Клин. мед. (Москва)* 53, 13—17

- Кудрин, А. Н., Бабкина, Т. А., Пашин, Ю. В. (1976): Современные проблемы фармакогенетики. Тер. арх. 48, 134—140
- Кудрин, А. Н., Скаун, Н. П., Шендевицкий, В. И., Сытник, В. А. (1976): Основные достижения и задачи фармакогенетики. Фармация 25, 82—86
- Кушаковский, М. С. (1967): О генетическом дефекте при семейной форме врожденной метгемоглобинемии. Тер. арх. 39, 93—97
- Лакин, К. М., Крылов, Ю. Ф., Горьков, В. А. (1980): Актуальные вопросы фармакогенетики. Фармакол. и токсикол. 43, 5—16
- Лысенко, А. Я., Абрашкин-Жучков, Р. Г., Алексеева, М. И., Горбунова, Ю. П., Красильников, А. А., Неуймин, Н. И., Кошелев, Б. А., Мирсиябов, А. Ю., Идельсон, Л. И. (1973): Распространения наследственного дефицита активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы эритроцитов в Азербайджанской ССР. Проблемы гематологии и переливания крови 18, 16—21
- Лысенко, А. Я., Идельсон, Л. И., Алексеева, М. И., Горбунова, Ю. П., Воронов, А. А. (1976): Распространение в СССР, клиника, лечение и профилактика гемолитических анемий, обусловленных наследственным дефицитом активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Тер. арх. 48, 107—114
- Мансурова, И. Д. (1973): Роль печени в обмене лекарственных препаратов (обзор литературы). Сов. мед. 36, 83—87
- Мхеидзе, М. О. (1974): Основные направления генетических исследований в фармакогенетике. Клини. мед. (Москва) 52, 74—79
- Мхеидзе, М. О., Пекарская, Н. А., Шапошников, А. М. (1979): Экспресс-метод выявления мутантных форм холинэстеразы сыворотки крови человека. Вопр. мед. химии 25, 359—363
- Могоряну, П. Д., Пшенко, Л. Г. (1980): Фенобарбитал-индуцированные формы рахита. Педиатрия 7, 72—73
- Наджимутдинов, К. Н., Камилев, И. К. (1973): Взаимное влияние фармакологических веществ, метаболизирующихся в печени (обзор литературы). Фармакол. и токсикол. 36, 745—751
- Нестерин, М. Ф., Коньшев, В. А. (1980): Роль питания в метаболизме лекарственных веществ. Фармакол. и токсикол. 43, 238—244
- Панченко, Л. Ф., Герасимов, А. М., Коган, Я. М., Королева, Л. А. (1975): Повышение активности глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы печени крыс при введении фенобарбитала. Фармакол. и токсикол. 38, 334—337
- Салиев, К. К., Сеттарова, Д. А., Чуканин, Н. Н., Черняк, Н. Б., Токарев, Ю. Н., Нурматов, К., Кулагин, М. Н., Мелихова, А. (1977): Распространение недостаточности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы эритроцитов среди этнических групп населения Ферганской долины. Проблемы гематологии и переливания крови 22, 59—60
- Сергеев, П. В., Вгдерникова, Н. Н., Майский, А. И., Арчаков, А. И. (1973): Механизм индукции барбитуратами ферментных систем, метаболизирующих лекарственные соединения. (Обзор литературы.) Фармакол. и токсикол. 36; 365—371
- Скаун, Н. П. (1974): Фармакогенетика, ее успехи и перспективы. Врач. дело 3, 1—4
- Скаун, Н. П. (1975): Генетическая патология уридиндифосфат глюконовой трансферазы и проблемы отрицательного действия некоторых лекарств. Врач. дело 4, 85—88
- Скаун, Н. П. (1978): Роль генетических факторов в действии лекарственных средств. Фарм. журнал 2, 43—48
- Скаун, Н. П. (1978): Генетически детерминированные осложнения фармакотерапии, их профилактика и лечение. Клини. мед. 56, 19—28
- Спиричев, В. Б. (1978): Патогенез и профилактика рахита в свете современных представлений об обмене и механизме действия витамина D (Сообщение 2). Педиатрия 1, 70—71
- Струков, В. И., Барлыбаева, Н. А. (1980): Побочные и токсические реакции на витамин D. Педиатрия 3, 56—58
- Сушко, Л. И., Лукиенко, П. И. (1979а): Влияние витаминов на окислительный метаболизм ксенобиотиков. Фармакол. и токсикол. 42, 567—570
- Сушко, Л. И., Лукиенко, П. И. (1979б): Действие тиамин на активность ферментов эндоплазматического ретикулаума печени, метаболизирующих лекарственные вещества. Фармакол. и токсикол. 42, 56—59

- Таболин, В. А., Лукина, Л. И. (1977): Актуальные проблемы фармакотерапии в периоде новорожденности. *Педиатрия* 10, 72—75
- Тетерина, З. Ш., Соболева, М. С., Можайцева, А. Г. (1973): Активность каталазы крови при некоторых заболеваниях сердечно-сосудистой и кроветворной системы. *Сов. мед.* 36, 142
- Тиунов, Л. А., Нечипоренко, С. П., Меньшикова, З. И., Петушков, Н. М., Иванова, В. А., Колосова, Т. С., Ахматова, М. А. (1977): Действие бензола на активность микросомальных энзимов печени белых крыс. *Фармакол. и токсикол.* 40, 97—100
- Филов, В. А. (1974): Фармакокинетика и токсикокинетика. *Фармакол. и токсикол.* 37, 490—493
- Хитрик, Г. М., Ковалев, Ю. Р., Мирвис, А. Б. (1969): Гемолитическая желтуха, обусловленная недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в эритроцитах. *Педиатрия* 48, 10—14
- Шадрин, С. А. (1974): Каталазная активность крови у здоровых детей дошкольного и школьного возраста. *Педиатрия* 12, 44—46
- Шилов, А. В., Новиков, П. В. (1979): Дифференциальная диагностика рахитоподобных заболеваний у детей. *Педиатрия* 9, 65—70
- Шифкин, М. А., Заикин, В. Н., Гармаш, В. Я., Тихан, А. К., Котелевцева, Н. В., Ланкин, В. З. (1977): Изменение активности глутатион-пероксидазы и глутатион-редуктазы в крови при неспецифических воспалительных заболеваниях легких. *Тер. арх.* 49, 50—55

Предметный указатель

А

агранулоцитоз 185
адаптационная недостаточность новорожденных 137
АДГП 44, 45
АДФ 112
акаталазия 68, 91, 152, 156, 162, 177
—, терапия 96
— у животных 97
акридин 49
акрихин 106, 117
актиномицин 49
акцепторы 71
алкоголь 56, 150, 151, 152, 161, 163
аллели (аллельные гены) 59, 60
альфа-нафтиламин 117
— -талассемия 115
амидопирин 144, 185
аминофенол 117
анаболиты 116
аналест 123
аналоги витамина К 79, 136, 139
анальгезирующие средства 117
анальгин 141
андрогены 153
анектин 123
анемия 102, 109
анестезин 117, 155
антибиотики 58, 147
антигистамины 142
антидепрессанты 150
антикоагулянты 146
антипирин 43, 51, 66, 106, 138, 143, 161
антисептика 152
антифебрин 136, 139; табл. 22, 24
апноэ 154
апрессин 85, 90, 136, 145, 152, 173
аскорбат-циановый тест 111
атропин 129, 130, 138, 142, 152, 154, 166
атропинэстераза 129—133, 161, 162
АТФ 74, 100, 112
ацетанилид 105, 106, 117, 138, 144
ацетилсалициловая кислота 106, 109; табл. 18
ацетилтрансфераза 65, 82, 136, 145, 162
ацетилхолин 122
ацетилхолинэстераза 122

Б

бактериальные модели 49
барбитураты 81, 136, 141, 152, 154; табл. 27
белладонна 130
билирубин 136, 162
биологические (животные) модели 158—162
«биохимическое созревание» 34
бисгидроксикумарин 144
близнецовый метод 65, 66
болезнь Жильбера 75, 76
боль в животе 104
борная кислота 138
бриллиантовый зеленый 109
бутадиион 31, 48, 55, 80, 114, 136, 144, 152; табл. 22, 27
бутазон 43
бутамид 55, 80, 106, 144, 145, 146, 152; табл. 18, 27

В

вещества, вызывающие анкилирование 49
— -индукторы 28
— -репрессоры 28
висмут 117
витамин В₆ 143, 150
— С (аскорбиновая кислота) 119—122, 132, 151
— D 142, 169
— К 105, 106, 109, 110, 122, 138
воздействие лекарств на рецепторы 23
всасывание лекарств 17, 18
выделение лекарств 24, 59; табл. 3
выносимость к лекарствам 55

Г

гантризин 105
гексахлорбензен 146
гексобарбитал 44, 55, 56, 138
гемолиз, вызываемый лекарствами 100, 105, 106, 110; табл. 18
—, индуцированный 107, 109
—, спонтанный 102, 103, 109, 113
гемолитический кризис 110

геморрагический шок 129
гены, доминантные 66
—, молчашие 126
—, мутантные 61, 66
—, операторные 29
—, регуляторные 29
—, рецессивные 66
—, спонтанная мутация 60
—, структурные 28, 61
генетическая определенность 65
генетические консультации 186
генетический контроль 60
— полиморфизм 57
генотип 57, 66
гепатоциты 51
гестагены 153
гидралазин 145
гидроксилирование лекарств 43
гидролиз 45
гидрохлорид флавакридина 109
ГИНК 138, 145, 147, 150, 152, 169, 173, 175; табл.
22, 27
—, ацелирование 84, 86
—, -ацетилтрансфераза 62, 67
—, быстрые инактиваторы 68
—, всасывание 83
—, выделение 82
—, медленные инактиваторы 68
—, метаболизм 84, 85
—, нагрузка 162
—, распределение в тканях 84
—, уровень крови 87
—, содержание в моче 88
—, химическое определение 87, 88
гипербилирубинемия 80
гипогликемия 105, 110
гипокаталазия 96, 162
гипоксия 110
гистамин 156, 163
гликолиз, анаэробный 97
— в эритроцитах 98
глюкурониды, образование 70
глюкуроновая кислота 138, 149, 152
— трансфераза 65
глюкуроновое сопряжение 72, 73
гризофульвин 146, 152; табл. 27
Г6ФД 38, 45, 65, 68, 93, 97—99, 101, 102, 105—
113, 136, 162; табл. 18, 22
—, недостаточность 114, 153, 172
глутатион, восстановленный 107, 112, 113

Д

D-глутаровая кислота 51
деготь 117, 138, 155
дезинфектанты 147, 154; табл. 25
дельта-аминолевулиновая кислота 146
депрессия 104
дерепрессия 56
десметилимипрамин 150
диабет 161
диафенилсульфон 106; табл. 18
диафораза 118
дибукановое число (ДЧ) 124, 125, 150, 173, 175,
177
дитоксин 141
дикумарин 49, 66, 144
димеркапрол 106, 117; табл. 18, 19
диметилбензоилсульфаналамид 106
динитробензол табл. 19
дистрофия 129
дитилин 63, 123, 124, 126, 129, 136, 142, 150, 152,
154, 155, 162, 173
диуретические средства 161
дифенилсульфон 114, 136; табл. 22
дифенин 49, 141, 145, 149, 150
диэтиламид 80
ДНК зародышевой клетки 29
долантинэстераза 138
доларган см. лидол
душевное расстройство 146

З

закись азота 155
закон Харди—Вайнберга 66, 67, 89, 120, 128

И

идиосинкразия 62, 151
изониазид см. ГИНК
изоферменты 57, 58
имизин 48
инактиваторы, быстрые 68
—, медленные 68
инактин 154
ингибиторы антихолинэстераз 48
— моноаминоксидаз 48
индукция 50

интранаркон 154
ипразид 48
иргапирин 144

К

канамицин 49, 138
каталаза 45, 65, 91, 92, 96, 113, 136; табл. 22
—, активность 96
—, недостаточность у новорожденных 96
квелицин 123
кинекс 105
коагулопатия 163
кодеин 132
коклюш 175
копропорфирин 147
кордиамин 74, 80
кортизон 161
кортикостероиды 116, 153
кофермент А 91
коэффициент наследования 65
кресол-рот 111, 131
кумарин 43, 144, 145, 153, 163; табл. 27

Л

латиризм 105
левомицетин 49, 117, 147; табл. 18, 25
лекарства, стимулирующие свой метаболизм 54
лекарственные метаболиты 25
лидол (петидин) 138, 154
лидоамиддегидрогеназа 118
листенон 123

М

малярия 107
марганцовокислый калий 117, 138, 165
массовые осмотры 172
ментол 136, 138; табл. 22
мепротан 55, 142, 152; табл. 27
метаболизм лекарств 25, 26, 41; табл. 6
метандростенолон 49, 144
метгемоглобин 117, 152; табл. 19
метгемоглобинемия 116, 136
метгемоглобулинемия 144
метилацетанилид 117
метиленовая синька 106, 117, 118, 120, 121
метиловый спирт 142
метилрозанилин-хлорид 109
метилтиоурацил 146

метод флюоресцентного пятна 115
метоксифуран 155
мидарин 123
микамицин-А 49
микросомы 47
морфин 55, 136, 139, 151, 152, 163; табл. 24, 27

Н

N₂-ацетилсульфаниламид табл. 18
N-ацетилтрансфераза 86
НАДФ 110, 112
НАДФ · Н 97—100
наперстянка 145, 147
нарфарин 144
наследование, аутосомное 65, 66
—, коэффициент 65
—, промежуточное 67
—, рецессивное 65
—, типы 64
нафталин 105, 106, 109, 114, 155
невропсихические расстройства 148
недостаточность метаболизма лекарств 35, 36
— ферментативной системы печени 37
неомицин 136
нефроз 129
ниаламид 48
никотинизм 56
никотиновая кислота 115, 151, 152
нитриты 117; табл. 19
нитролаки 114
n-нитрофенол 77
нитрофурантоин (фурадонин) 139, 147; табл. 24, 25
новарсеноль 106
новатропин 129
новобиоцин 80, 139, 147; табл. 22, 24, 25
ноксирон 142, 152; табл. 27
нортритилин 150

О

o-аминофенол 77
одышка 119
ожоги 129, 175
оксифенбутазон 143
опиагы 139
опий 136; табл. 22
отравление грибами 115
— органическими фосфористыми веществами 123

ПАБК 136, 147
 памакин 106, 117
p-аминопропиофенон табл. 19
 пантолакс 123
 пантотеновая кислота 90, 154, 185
 парааминобензойная кислота 86
 парааминосалициловая кислота 86
 парахлорбензойная кислота 155
 парацетамол 117
 ПАСК 106, 117, 136, 139, 147
 пеллагра, детская (квашиноркор) 129
 пенициллин 132, 159, 161
 пентакин 106
 перекись водорода 152, 159, 173
 перенос (транспорт) лекарств 19, 20, рис. 2
 печеночная порфирия 146
 пилоткарпиновые сокращения 132
 пиразолон 143
 пирамидон 132, 136
 пирогаллол 117, 155
 поливитаплекс-8 132
 полимиксин 138
 полиморфизм ферментов 59
 полиневрит 145
 полиневропатия 146
 полициклические углеводороды 61
 полицитемия 120
 положительная селекция 68
 популяционная генетика 64, 89
 порфиринурия 147
 порфирия 145, 147, 150, 154, 163
 порфобилиноген 147
 преобразование лекарств ферментами 41
 примахин 99, 102, 103, 105, 106, 109, 110, 117, 139
 пробенецид 105, 106
 производные анилина 103, 106, 117
 — салициловой кислоты 136
 — фенолфталеина 136
 противобактериальные препараты 147
 противодиабетические препараты 153
 противозачаточные средства 146
 противомаларийные препараты 103, 106, 117, 147, 175
 противосвертывающие препараты 144, 152, 154
 противоядия 117; табл. 19
 псевдохолинэстераза 62, 65, 67, 122—129, 136, 176, 177, 180
 —, атипичная 154
 пуромидин 49
 путь Эмбдена—Мейергофа 97
p-хлорбензойная кислота 106; табл. 18

распределение лекарств 22
 раствор трех красителей 155; табл. 18
 реакция Герцгеймера 62, 155
 — на лекарства 59
 — метаболизма 57
 редуктаза глутатиона 45, 65, 99, 114, 136; табл. 22
 — метгемоглобина 38, 45, 65, 99, 111, 116, 120, 121, 136, 144, 185
 резерпин 161
 реопирин 144
 ретикулоцитоз 104
 рибосомы 49
 рибофлавин 113, 116, 185
 РНК 49

салазосульфамиридин 105, 106
 салициловая кислота 106, 110, 132, 161, 185
 самоиндукция 55
 светочувствительность кожи 146
 связывание лекарств с белками крови 19, 21; табл. 1
 селекция, отрицательная 68
 —, положительная 68
 селокурин 123
 симптомы пирамидного пути 115
 синдром Грэя 79, 136, 138
 — Дауна 131, 132
 — Де Тони—Добре—Фанкони 140
 — Дубина—Джонсона 75, 78
 — Жильбера—Мейленграхта 76
 — злокачественной гипертермии 155
 — Криглера—Наджара 75, 76, 78, 161
 — Ротора 75
 синтез АДГ 151
 — ДНК 49
 — ферментов 28, 30, 39; рис. 4, 5
 синхококаин 123
 синюшность 119—121, 136
 сколин 123
 совкаин 124
 соли хинина 153
 сродство фермента к субстрату 74
 стабильность глутатиона 111
 стероиды 58, 138, 146, 179, 180
 стрептомицин 49, 138
 стрептоцид 105, 106
 строфантин 145

сукострин 123
сукцинил 123
сукцинилдихолин 123
сукцинилмонохолин 123
сульфадимезин 85, 106, 136, 173
сульфазин 161
сульфаметоксидин 161
сульфаметоксипиридазин 105
сульфанил 106
сульфаниламиды 79, 86, 106, 109, 117, 136, 146, 147
сульфапиридазин 106
сульфапиридин 105, 106
сульфизоксалол 106, 161
сульфоксон 105, 106
сульфоны 117
сфероцитоз, наследственный 114
SKF 525-A

Т

таллий 114
гандерил 145
тахикардия 119
тельца Гейнца 113, 114
тератогенная реакция 185
тератология 181
тесты, генетические 63
— *in vitro* 63
— *in vivo* 63
—, комбинированные 63
—, фармакологические 63
тетралин 117
тетрациклин 138, 153
тетурам 48
тиазосульфен 106
тиалбарбитал 146
тиобарбитураты 154
тиобутабарбитал 146
тиомочевина 161
тионин 117, 122
тиопентал 146
— -натрий 146, 154
тиопентон 154
тиреостатики 153
тиреотоксикоз 129
толугидроксиламин 117
толуэндиамин 117
транквилизаторы 146
тримодальное расщепление 127
тринитротолуол 106
трифосфопиридиннуклеотид 97
тропин 129
тропиновая кислота 129

У

удушье 128
УДФГК 71, 77
УДФ-глюкуроновая трансфераза 36, 62, 69, 70, 72, 78, 136
уропорфирин 147

Ф

фармакогенетическая модель 160
фармакогенетические энзимопатии 57
феназол 117
фенацетин 48, 105, 106, 108, 138, 144
фенелзин 86, 87, 150, 152, 173
фенилаланин 149
фенилбутазон 66
фенилгидразин 106, 117
фенилгидроксиламин 117
5'-фенил-5'-пара-гидроксифенилгидантоин 149
фенилендиамин 117
фенирамидол 145, 150
фенобарбитал 53, 55, 66, 141, 145, 149, 150, 153, 158
фенотиазин 150, 154
фенотип 57
фенформин 145
ферментативные реакции 31, 41
ферменты, белковый синтез 27
—, метаболизирующие лекарства 26—32, 38, 40, 41, 141, 142, 144, 148, 179
—, неонатальная недостаточность 68
—, система мономорфная 86
—, — полиморфная 86
—, структурные зародыша 31
флавинадениннуклеотид 113
фтористое число 125, 126
фторотан 155
фунгициды 146
фурадонин 105, 106, 117, 185
фуразолидон 106
фуразолин 106
фурацилин 106

Х

хингамин 49, 74, 106; табл. 18
хинидин 106
хинин 106, 114, 136; табл. 19, 22
хиноцид табл. 18

хлорамидин (левомидин) 136, 139; табл. 22,
24

хлораты табл. 19
хлорциклизин 55
холинэстераза 122
хоматропин 129

Ц

циклопропан 155
цитохром Р-450 129

Э, Я

энзимопатии, вызванные мутацией гена 61
—, классификация 61 —
—, латентные 68
—, фармакогенетические, обнаружение 64; табл.
12
—, этиология 59
эозин 117
эпилепсия 142, 149, 150, 180
эритромицин 49
эфир 155
янтарная кислота 123

Ответственный издатель
генеральный директор Издательства и Типографии
Академии наук Венгрии
академик
Д. ХАЗАИ

Ответственный редактор
М. АЛЕКСА

Технический редактор
Ю. ЭРДИ

Заказ: АК 1425. Издательство и Типография АНВ