ФАРМАЦИЯ
PHARMACIA

Том/Volume LVII **2010** **Книжка/Number 1-4**

СПИСАНИЕ НА БЪЛГАРСКОТО НАУЧНО ДРУЖЕСТВО ПО ФАРМАЦИЯ

JOURNAL OF THE BULGARIAN PHARMACEUTICAL SCIENTIFIC SOCIETY

Адрес на редакицията
Фармацевтичен факултет
ул.. "Дунав" 2, София 1000
Факс (02) 987 987 4
Гл. редактор: ✆ (02) 987 987 4
E-mail:snikolov@mbox.pharmfac.acad.bg

Address of Editorial Board
Faculty of Pharmacy
2, Dunav str., Sofia 1000
Fax (02) 987 987 4
Editor in Chief: ✆(+359 2) 987 987 4
E-mail:snikolov@mbox.pharmfac.acad.bg

С Ъ Д Ъ Р Ж А Н И Е

Оригинални статии

Обзори

C O N T E N T S

Original articles

Reviews

ФАРМАЦИЯ 1-4/2010
ISSN 0428-0296 УДК 615

Организационен секретар *Св. Цветанова*
Стилова редакция *Св. Цветанова и д-р Б. Станчева (на англ. ез.)*
Корекция *Св. Цветанова*
Терминологичен и семантичен контрол *д-р Б. Станчева*
Форматиране *О. Маркова*

Подписана за печат на 11.02.2011 г.
Печатни коли 11.5, формат 60 x 90/8

Централна медицинска библиотека
1431 София, ул. „Св. Г. Софийски" № 1, тел. 952-16-45, Fax: 851 82 65
e-mail: svetlamu@mail.bg

ХОРМОНАЛНО ОБУСЛОВЕНИ РАЗЛИЧИЯ В ЛЕКАРСТВЕНИЯ МЕТАБОЛИЗЪМ

Р. Симеонова, В. Вичева и М. Мичева

Катедра по фармакология, фармакотерапия и токсикология, Фармацевтичен факултет
Медицински университет – София

Резюме. В обзора са разгледани някои полови разлики в лекарствения метаболизъм при експериментални животни и хора. Основно влияние върху метаболизма оказват растежният хормон, половите хормони и други фактори. При плъхове и мишки различният профил на секреция на растежния хормон е отговорен за различната експресия на половозависими изоформи на цитохром Р450. Този факт лежи в основата на половите различия в лекарствения метаболизъм както при експериментални животни, така и при човека.

Ключови думи: цитохром Р450, растежен хормон, полови хормони, лекарствен метаболизъм

HORMONE-DEPENDENT DIFFERENCES IN DRUG METABOLISM

R. Simeonova, V. Vitcheva and M. Mitcheva

Department of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Pharmacy, Medical University – Sofia

Summary. This review discusses some sex differences in drug metabolism in experimental animals and humans. The growth hormone, sex hormones and other factors exert principal influence on drug metabolism. In rats and mice, sex-dependent differences in circulating growth hormone profiles are responsible for the differential expression of sex-dependent isoforms of cytochrome P450 which is the basis for the sexual dimorphism in drug metabolism both in experimental animals and human.

Key words: cytochrome P450, growth hormone, sex hormones, drug metabolism

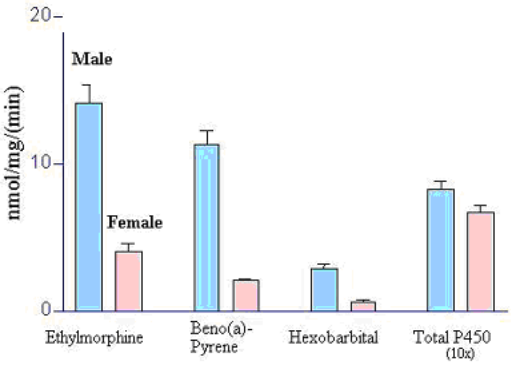
Въведение

Полови разлики се наблюдават на всяко ниво при биологичните изследвания – поведенчески, анатомични, физиологични, биохимични и молекулярни експерименти. Много от диморфните белези са станали дефиниция за полови разлики в гениталиите, репродуктивното поведение, хормоналния профил и т.н. Половият диморфизъм се дължи на вродени (унаследяващи се, генетични) или активиращи фактори или много по-често на комбинацията между тях. Генетично унаследяващите се белези се появяват в точно определен, видовоспецифичен критичен период и водят до необратим диморфизъм. Половият диморфизъм, следствие от активиращи детерминанти, е независим от критичните периоди на индивидуалното развитие и е обратим. Въпреки че много от вродените и активиращите фактори, отговорни за анатомичния и поведенчески полов диморфизъм, са установени, значително по-малко се знае за факторите, регулиращи половите разлики на молекулярно ниво. В този смисъл половите разлики в чернодробния лекарствен метаболизъм са характерни за много животински видове, включително риби, птици, бозайници [1]. Половите разлики в лекарствения метаболизъм се изучават вече повече от 30 години и се базират на най-ранните изследвания на Conney и Kato [8, 15].

Полови разлики при експериментални животни

При някои животински видове скоростта на лекарствения метаболизъм е няколко пъти по-висока при мъжките индивиди, отколкото при женските. Това е доказано както чрез in vivo фармакокинетични изследвания, така и с *in vitro* експерименти, при които е проследена скоростта на метаболитните превръщания на моделни субстрати на цитохром Р450, като етилморфин, бензо(а)пирен или хексобарбитал върху чернодробни микрозоми [31]. Такива различия в цитохром

Р450-медиирания метаболизъм са най-очевидни при плъховете, където половите разлики по отношение на скоростта на биотрансформация са по-големи от 5 пъти за някои субстрати [15, 18]. Тези данни са били доста неочаквани, тъй като количеството на тоталния чернодробен цитохром Р450 при мъжките плъхове е само с 20% повече, отколкото при женските (фиг. 1).



Фиг. 1. *Полови разлики в чернодробния лекарствен метаболизъм, базирани на проучвания върху чернодробни микрозоми от плъх. По D. J. Waxman [41]*

Половите разлики в активността на лекарство-метаболизиращи ензимни системи (ЛМЕС) в черния дроб на плъх са обект на множество научни изследвания. Kato и Gillette [15] установяват, че степента на тези различия зависи на първо място от вида на субстрата. Те констатират значими полови разлики в аминопирин-N-деметилирането и хексобарбиталовото хидроксилиране, докато при хидроксилирането на анилина, такива разлики липсват или са незначителни. При наши изследвания с мъжки и женски спонтанно хипертензивни плъхове също се установяват полови разлики [30].

До средата на 70-те години на XX век учените работят изключително само с мъжки животни. Първи Kato и Jillette [15] изучават ефекта на гладуването върху ЛМЕС при мъжки и женски плъхове. Те наблюдават отчетливо понижение на активността на аминопирин-N-деметилаза и хексобарбиталхидроксилаза при мъжки плъхове, докато хидроксилирането на анилина при тях не се променя. При женските животни обаче двамата автори установяват повишение в активността на ЛМЕС при гладуване. Гладуването при мъжките плъхове понижава активността на половозависимите, но не и на половонезависимите ЛМЕС. Експериментите, при които те кастрират животните и добавят андроген, показват, че се понижава активността само на стимулираните от андрогена ЛМЕС, но стимулирането намалява при гладуване.

Двамата автори изучават тези промени и при различни физиологични състояния [16]. Те ясно установяват наличието на половосвързани и несвързани промени в активностите на ЛМЕС в черен дроб на плъх при абнормни (напр. гладуване) физиологични условия.

Резултатите от изследванията, получени дотогава, показват възможно наличие на специфични форми на цитохром Р450 в чернодробните микрозоми на мъжки плъхове. По-късно T. Kamataki и съавт. [14] успяват да изолират и пречистят мъжки и женски специфични цитохроми Р450 (Р450 male и Р450 female) от мъжки и женски плъхове.

През 70-те и 80-те години на XX в. учените продължават да се занимават с този проблем, докато установяват, че в черния дроб са експресирани множество изоензими на цитохром Р450, всеки от които е кодиран от отделен ген, а само някои от тях са експресирани по половозависим начин [10, 36, 37].

След като експериментаторите успяват да изолират и пречистят индивидуалните Р450 и след това да клонират техните гени в много видове животни, става ясно, че при някои от тях, като мишки и плъхове [39, 41], лекарство-метаболизиращите Р450 ензими се експресират по половодетерминиращ начин и са обект на ендокринен контрол.

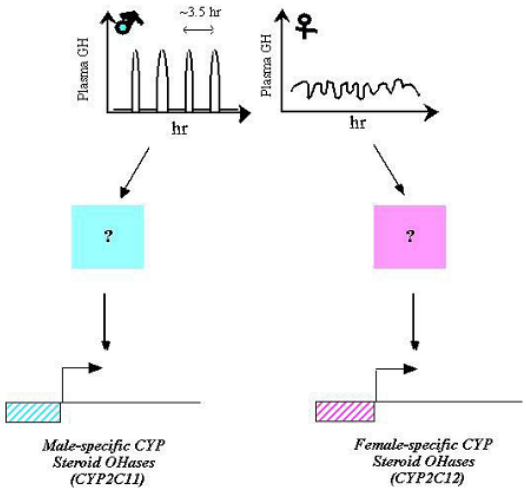
Shapiro [29] използва плъхове, за да проучи как и защо чернодробните ензими и в частност цитохром Р450 (CYPs) метаболизират лекарствата по различен начин. Повечето от конститутивните чернодробни Р450 изоформи, експресирани при плъх, показват полова разлика. Докато мъжките хепатоцити съдържат CYP2A2, 2C11 и 3A2, женските хепатоцити експресират CYP2C12 и 3 до 4 пъти повече 2C7 [4]. Тази полова диморфна експресия на чернодробните Р450 изоформи се регулира от половозависимия профил на секреция на растежния хормон (РХ) [27].

Изследванията върху ендокринната регулация на чернодробните Р450 ензими показват, че половите стероиди играят важна роля в регулацията на ензимната експресия, но само индиректно. Те действат посредством хипоталамуса, който регулира хипофизата и секретирания от нея полипептиден РХ.

Групата на Shapiro установява, че мъжките и женските плъхове секретират различни профили на растежния хормон в денонощието [29]. При женските индивиди този хормон се секретира в малки количества и непрекъснато в денонощието, докато при мъжките индивиди той се секретира в по-големи количества, но епизодично на всеки 3-3.5 часа (фиг. 2). Между отделните импулси този хормон не се открива в плазмата. Тази схема на секреция, която е под контрола на хипоталамуса и гонадите, се различава значително от схемата на секреция на РХ при женските плъхове. Множеството изследвания, проведени в различни лаборатории, показват, че именно характерът на секреция на хормона в двата пола диктува особеностите в генната експресия на чернодробния цитохром Р450 [22, 37]. За 24 часа обаче и двата пола отделят еднакво количество растежен хормон. Ето защо хипофизектомията на мъжки плъхове многократно понижава експресията на мъжките чернодробни Р450 изформи, като 2α- и 16α-хидроксилаза CYP2C11. Прилагането на РХ по схема, която отговаря на редовната пулсова секреция на ендогенния хормон при мъжките индивиди, възстановява експресията на този Р450 ген [40]. Когато РХ се прилага продължително време на интактни мъжки плъхове, имитирайки женския профил на секреция на РХ, експресията на CYP2C11 в черния дроб се потиска, а се индуцира експресията на стероидсулфат-15β-хидроксилаза Р450, CYP2C12, чиято експресия е характерна за женските плъхове. Тези разлики са особено характерни, когато се измерват на ниво ензимна активност, ензимен белтък или ниво на Р450 иРНК [26].

По-детайлни проучвания разкриват, че ефектите от секреционния профил на РХ върху черния дроб се манифестират на нивото на цитохром Р450 генната транскрипция, т.е. превръщането на геномната информация в иРНК, която впоследствие се транслира, за да произведе функционален Р450 протеин, който се включва в ендоплазмения ретикулум [32].

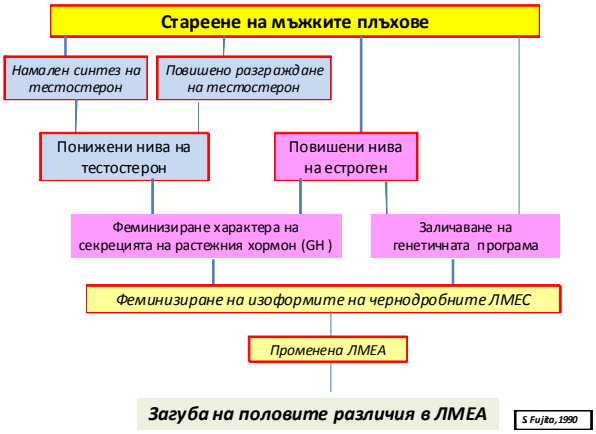
За да разберат как тази половозависима транскрипционна регулация се осъществява, Sundseth и сътр. [32] изказват хипотезата, че рецепторите за РХ върху повърхността на хепатоцита са способни да разграничават двата функционално различни профила на секреция на РХ. Впоследствие тази информация се предава по някакъв начин на ядрото чрез активиране на два различни вътреклетъчни сигнални пътя, единият – в отговор на епизодичните импулси на секреция на РХ, а другият – върху клетките, които са стимулирани от непрекъснатата секреция на РХ (фиг. 2).



Фиг. 2. *Ефект на пулсовия (ляво) спрямо непрекъснатия (дясно) плазмен профил на секреция на РХ (GH) върху генната експресия на CYP в черния дроб, медиирана от различни вътреклетъчни сигнални пътища*

Pampori [26] и Thangavel [34] също смятат, че отговорът на клетките се определя от пулсовия профил на секреция, а не от липсата или наличието на хормона.

Установено е, че с напредване на възрастта обаче половите разлики в чернодробния лекарствен метаболизъм изчезват. Най-вероятно това се дължи на функционалното феминизиране на мъжкия черен дроб с остаряването [12] (фиг. 3).



Фиг. 3. *Последствия от стареенето върху чернодробния лекарствен метаболизъм*

Както е показано на схемата, с напредване на възрастта плазмените нива на тестостерона се понижават поради ускорения метаболизъм на андрогена и намаления му тестикуларен синтез при възрастните плъхове. Това практически води до хормонална кастрация. От друга страна, се повишава нивото на плазмения естроген. Тези промени резултират в нарушаване профила на секреция на РХ и феминизиране на неговия характер [12].

Полов диморфизъм в лекарствения метаболизъм при хора

За да обяснят половите различия в ефектите на лекарствата при мъжете и жените, учените предлагат няколко механизъма. Това са физиологичните различия между тях, като тотално телесно тегло, разпределение на мазнините, свързване с плазмените протеини, стомашна киселинност, мотилитет на червата, скорост на гломерулната филтрация и влияние на половите хормони върху лекарствения метаболизъм. Все по-голямо внимание напоследък се обръща на влиянието на молекулярни фактори върху механизмите на половосвързаните разлики в лекарственото действие. Различния отговор на мъжете и жените към действието на някои групи лекарства се търси в половосвързаните вариации в експресията и активността на гените, кодиращи лекарствените транспортери, протеини и ензими, включени в I и II фаза на лекарствената биотрансформация [24].

Все повече доказателства се натрупват за връзката между ендогенните полови хормони и тяхната роля в регулацията на експресията и активността на чернодробните ензими [21]. Активността на CYP1A2 и CYP2E1 е по-висока при мъжете, отколкото при жените [18, 20, 25, 28], докато CYP2D6 активността е по-висока при жените [13]. Половите разлики в активността на CYP2C19 имат етнически вариации: по-висока активност на CYP2C19 проявяват китайските, израелските и афроамериканските жени, отколкото мъжете от тези общности [11, 33, 43].

Съществуват противоречиви данни за половите различия в количеството и активността на цитохром Р450 3А4 (CYP3A4) и свързания с него мембранен транспортер Р-глюкопротеин (P-gp) при хората. Смята се, че тяхното количество е 2 пъти повече в мъжкия черен дроб, отколкото в женския [3]. По-нови изследвания доказват, че жените имат по-голямо съдържание на чернодробен CYP3A4 и лекарствометаболизиращ капацитет от мъжете [42]. Чернодробният клирънс на лекарства, които са субстрати едновременно на CYP3A4 и P-gp, като еритромицин и верапамил, изглежда е по-голям при жените, отколкото при мъжете, което може да се обясни с много по-ниската активност на чернодробния P-gp при жените, отколкото при мъжете [17, 19, 35].

Активността на някои изоензими от II фаза на лекарствения метаболизъм също показва полов диморфизъм. Тиопуринметилтрансферазната (TPMT) активност е с 14% по-ниска в чернодробна тъкан от жени, отколкото в мъжки черен дроб [3].

Установено е, че момчетата се нуждаят от по-голяма доза 6-меркаптопурин, който се метаболизира от тиопуринметилтрансфераза (TPMT), отколкото момичетата.

Така също активността на катехол-О-метилтрансферазата е по-ниска при жените [6]. Активността на някои изоензими на уридин-5-дифосфоглюкуронизилтрансферазната (UGT) суперфамилия – UGT1A1, UGT1A6, UGT1A8, UGT1A9 и UGT1A10, е също по-ниска при жените [2, 9, 23].

Едно финландско проучване показва, че фенол-сулфотрансферазната активност е с повече от 60% по-ниска при жените, отколкото при мъжете [7].

Смята се, че жените в пременопауза метаболизират по-бързо, отколкото мъжете, напр. теофилин, еритромицин, метилпреднизолон, фенитоин и др. Те обаче метаболизират по-бавно селективните антидепресанти и др. лекарствени препарати [5].

Библиография

1. Adler, N. T. Neuroendocrinology of Reproduction. In: Physiology and Behavior. 2nd Ed, New York, Plenum Press, 1981, 555-557.
2. Anderson, G. D. Sex differences in drug metabolism: cytochrome P-450 and uridine diphosphate glucuronosyltransferase. – J. Gend. Specif. Med., **5**, 2002, 25-33.
3. Anthony, M. Biologic and Molecular Mechanisms for Sex Differences in Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Pharmacogenetics. – Journal of Women's Health, **11**, 2002, 601-615.
4. Bandiera, S. et C. Dworschak. Effects of testosterone and estrogen on hepatic levels of cytochromes P450 2C7 and P450 2C11 in the rat. – Arch. Biochem. Biophys, **296**, 1992, 286-295.
5. Berg, M. J. Pharmacological differences between men and women. – In: Principles of Clinical Pharmacology, A. J. Atkinson, Jr., et al., eds., New York: Academic Press, 2001, 568-572.

6. Boudikova, B., C. Szumlanski, B. Maidak et R. Weinshilboum. Human liver catechol-Omethyltransferase pharmacogenetics. – Clin. Pharmacol. Ther., **48**, 1990, 381-389.
7. Britelli, A., C. et al. Interethnic and interindividual variabilities of platelet sulfotransferases activity in Italians and Finns. – Eur. J. Clin. Pharmacol., **55**, 1999, 691-695.
8. Conney, A. H. Pharmacological implications of microsomal enzyme induction. – Pharmacol. Rev., **3**, 1967, 317-366.
9. Court, M. H. et al. Interindividual variability in acetaminophen glucuronidation by human liver microsomes: identification of relevant acetaminophen UDP-glucuronosyltransferase isoforms. – J. Pharmacol. Exp. Ther., **299**, 2001, 998-1006.
10. Dannan, G. A., F. P. Guengerich et D. J., Waxman. Hormonal regulation of rat liver microsomal enzymes. Role of gonadal steroids in programming, maintenance, and suppression of delta-4-steroid 5-alpha-reductase, flavin-containing monooxygenase, and sex-specific cytochromes P450. – J. Biol. Chem., **261**, 1986, 10728-10735.
11. Edeki, T. I., J. A., Goldstein, S. M., de Morais et al. Genetic polymorphism of S-mephenytoin 4′-hydroxylation in African-Americans. – Pharmacogenetics, **6**, 1996, 357-360.
12. Fujita, S. et al. Alteration of plasma sex hormone levels associated with old age and its effect on hepatic drug metabolism in rats. – J. Pharmacol. Exp. Ther., 253, 1990, 369-374.
13. Hagg, S., O. Spigset et R. Dahlqvist. Influence of gender and oral contraceptives on CYP2D6 and CYP2C19 activity in healthy volunteers. – Br. J. Clin. Pharmaco., **51**, 2001, 169-173.
14. Kamataki, T. et al. Sex difference of cytochrome P450 in the rat. Purification, characterization, and quantitation of constitutive forms of cytochrome P450 from liver microsomes of male and female rats. – Arch. Biochem. Biophys., **225**, 1983, 758-770.
15. Kato, R. et J. R. Gillette. Effect of starvation on NADP-dependent enzymes in liver microsomes of male and female rats. – J. Pharmacol. Exp. Ther., **150**, 1965a, 279-284.
16. Kato, R. et J. R. Gillette. Sex differences in the effects of abnormal physiological states on the metabolism of drugs by rats liver micrisomes. – J. Pharmacol. Exp. Ther., **150**, 1965b, 285-291.
17. Kim, R. B., C. et al. Interrelationship between substrates and inhibitors of human CYP3A and P-glycoprotein. – Pharm. Res. **16**, 1999, 408-414.
18. Kim, R. B. et D. O'Shea. Interindividual variability of chlorzoxazone 6-hydroxylation in men and women and its relationship to CYP2E1 genetic polymorphisms. – Clin. Pharmacol. Ther., **57**, 1995, 645-655.
19. Kinirons, M. T. et al. Failure of erythromycin breath test to correlate with midazolam clearance as a probe of cytochrome P4503A. – Clin. Pharmacol. Ther., **66**, 1999, 224-231.
20. Lucas, D., C. et al. Cytochrome P450 2E1 genotype and chlorzoxazone metabolism in healthy and alcoholic Caucasian subjects. – Pharmacogenetics., **5**, 1995, 298-304.
21. Meibohm, B., I. Beierle et H. Derendorf. How important are gender differences in pharmacokinetics? – Clin. Pharmacokinet., **41**, 2002, 329-342.
22. Mode, A. et al. Growth hormone regulation of hepatic cytochrome P450 expression in the rat. – Adv. Enzyme Regul., **32**, 1992, 255-263.
23. Morissette, P. et al. In vivo higher glucuronidation of mycophenolic acid in male than in female recipients of a cadaveric kidney allograft and under immunosuppressive therapy with mycophenolate mofetil. – Ther. Drug. Monit., **23**, 2001, 520-525.
24. Ofotokun, I. Sex differences in the pharmacologic effects ofantiretroviral drugs: potential roles of drug transporters and phase 1 and 2 metabolizing enzymes. – Top HIV Med., **13**, 2003, 79-83.
25. Ou-Yang, D. S. et al. Phenotypic polymorphism and gender-related differences of CYP1A2 activity in a Chinese population. – Br. J. Clin. Pharmacol., **49**, 2000, 145-151.
26. Pampori, N. A. et B. H. Shapiro. gender differences in the responsiveness of the sex-dependent isoforms of hepatic P450 to the feminine plasma growth hormone profile. – Endocrinology, **3**, 1999, 1245-1254.
27. Pampori, N. A. et B. H. Shapiro. Over-expression of CYP2C11, the major male-specific form of hepatic cytochrome P450, in the presence of nominal pulses of circulating growth hormone in adult male rats neonatally exposed to low levels of monosodium glutamate. – J. Pharmacol. Exp. Ther., **271**, 1994, 1067-1073.
28. Relling, M. V. et al. Racial and gender differences in N-acetyltransferase, xanthine oxidase, and CYP1A2 activities. – Clin. Pharmacol. Ther., **52**, 1992, 643-658.
29. Shapiro, B. H., A. K. Agrawal et N. A. Pampori. Gender differences in drug metabolism regulated by growth hormone. – J. Int. Biochem. Cell. Biol., **27**, 1995, 9-20.
30. Simeonova, R., M. Mitcheva et V. Vitcheva. Sexual dimorphism in some drug metabolizing enzyme activity in spontaneously hypertensive rats (SHR) versus normotensive rats (NTR). – Arch. Balkan Med. Union, **44**, 2009, 35-37.
31. Skett, P. Hormonal regulation and sex differences of xenobiotic metabolism. – Prog. Drug Metab., **10**, 1987, 85-139.
32. Sundseth, S. S., J. A. Alberta et D. J. Waxman. Sex-specific, growth hormone-regulated transcription of the cytochrome P450 2C11 and 2C12 genes. – J. Biol. Chem. **267**, 1992, 3907-3914
33. Sviri, S., S. et al. Phenotypic-genotypic analysis of CYP2C19 in the Jewish Israeli population. – Clin. Pharmacol. Ther., **65**, 1999, 275-282.
34. Thangavel, C., W., Dworakovski et B. H., Shapiro. Inducibility of male-specific isoforms of cytochrome P450 by sex-dependent growth hormone profiles in hepatocyte cultures from male but not female rats. – Drug. Met. Disp., **34**, 2006, 409-410.
35. Wacher, V. J., C. Y. Wu et L. Z. Benet. Overlapping substrate specificities and tissue distribution of cytochrome P450 3A and P-glycoprotein: impli-cations for drug delivery and activity in cancer chemotherapy. – Mol. Carcinog., **13**, 1995, 129-134.
36. Waxman, D. J. Rat hepatic cytochrome P450 isoenzyme 2c. Identification as a male-specific, developmentally induced steroid 16 alfa-hydroxylase and comparison to a female-specific cytochrome P450 isoenzyme. – J. Biol. Chem., **259**, 1984, 15481-15490.
37. Waxman, D. J. Regulation of liver-specific steroid metabolizing cytochromes P450: Cholesterol 7alpha-hydroxylase, bile acid 6beta-hydroxylase, and growth

hormone-responsive steroid hormone hydroxylases. – J. Ster. Biochem. Molec. Biol. **43**, 1992, 1055-1072.

38. W a x m a n , D. J., G. A. Dannan et F. P. Guengerich. Regulation of rat hepatic cytochrome P450: age-dependent expression, hormonal imprinting, and xenobiotic inducibility of sex-specific isoenzymes. – Biochemistry, **24**, 1985, 4409-4417.
39. W a x m a n , D. J., J. J. Morrissey et G. A. LeBlanc. Female-predominant rat hepatic P-450 forms j (IIE1) and 3 (IIA1) are under hormonal regulatory controls distinct from those of the sex-specific P-450 forms. – Endocrinology, **124**, 1989, 2954-2966.
40. W a x m a n , D. J., N. A. et al. Interpulse interval in circulating growth hormone patterns regulates sexually dimorphic expression of hepatic cytochrome P450. – Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **88**, 1991, 6868-6872.
41. W a x m a n , D. J. et T. K. H. Chang. Hormonal regulation of liver cytochrome P450 enzymes. – In: Cytochrome P450: Structure, Mechanism and Biochemistry P. R. Ortiz de Montellano, ed. Plenum Press, New York, 1995, 391-417.
42. W o l b o l t , R. et al. Sex is a major determinant of CYP3A4 expression in human liver. – Hepatology, **38**, 2003, 978-988.
43. X i e , H. G. et al. Allelic, genotypic and phenotypic distributions of S-mephenytoin 4′-hydroxylase (CYP2C19) in healthy Caucasian populations of European descent throughout the world. – Pharmacogenetics, **9**, 1999, 539-549.

✉ **Адрес за кореспонденция:**
Румяна Симеонова
Фармацевтичен факултет
ул. "Дунав" № 2
1000 София
✆ (+359 2) 9236548
e-mail: rsimeonova@yahoo.com

✉ **Address for correspondence:**
Rumyana Simeonova
Faculty of Pharmacy
2, Dunav St.
1000, Sofia, Bulgaria
✆ (+359 2) 9236548
e-mail: rsimeonova@yahoo.com