

Dobowe zmiany farmakokinetyki antypiryny u cieląt żywionych dietą bogatowęglowodanową

KRZYSZTOF JANUS, MAGDALENA JUSZCZUK, ALEKSANDRA KWIECIEŃ, JOLANTA ANTOSZEK, SEBASTIAN SUSZYCKI, ZBIGNIEW MUSZCZYŃSKI, BEATA GROCHOWINA

Zakład Chemii Fizjologicznej Wydziału Biotechnologii i Hodowli Zwierząt AR, ul. Doktora Judyma 2, 71-466 Szczecin

Janus K., Juszcuk M., Kwiecień A., Antoszek J., Suszycki S., Muszczyński Z., Grochowina B.

Diurnal changes in antipyrine pharmacokinetics in calves fed a diet with a high-carbohydrate ratio

Summary

The aim of the study was to determine the diurnal changes of antipyrine pharmacokinetics in calves receiving a high-carbohydrate feed. The experiment was carried out on 20 calves (bulls) of Black-and-White breed (10 animals in the control and 10 animals in the experimental group) aged 14 days. During the experiment the calves from the control group were given feed containing: 250 g protein, 400 g carbohydrates and 250 g lipids. The calves from the experimental group received high-carbohydrate feed: 250 g protein, 500 g carbohydrates and 250 g lipids. An antipyrine test was carried out in the experimental group before 0 day and on day 7 following the administration of the feed containing the carbohydrate supplement. The pharmacokinetics of the model drug were calculated based on the plasma concentration (C) versus time (t) curves (TopFit 2.0 software) in two time-intervals (7.00-19.00 – day; 19.00-7.00 – night). Statistical analysis (day vs. night; control vs. experimental group) was performed using the paired Student-t-test.

The increase of the carbohydrate content in the food ration did not have a significant influence on the initial concentration (C_0) and distribution volume of (V_d) of antipyrine, compared to control group. However, a significant ($P < 0.01$) increase in the biological half-life - $t_{0.5}$ and decrease of metabolic clearance (Cl_m) of antipyrine was observed in calves receiving high-carbohydrate food. Significant day-night changes in some ($t_{0.5}$; Cl_m) pharmacokinetic parameters of antipyrine were observed in calves receiving feed containing the carbohydrate supplement. The obtained results indicated that calves receiving high-carbohydrate food were slower in metabolizing antipyrine, and the increase of the carbohydrate content in their food modified the diurnal rhythm of antipyrine metabolism, which, in turn may indicate changes in day-night activity in CYP450-linked mono-oxygenases.

Keywords: antipyrine, calves, diurnal changes, food, carbohydrate

Antypiryna (2,3-dimetylo-1-fenylpirazolon-5) zyskuje coraz większe znaczenie jako „marker” służący do oceny (w warunkach *in vivo*) biotransformacyjnej wydolności wątroby u ludzi i zwierząt (1, 7, 8, 12, 14, 36). Ten lek modelowy jest metabolizowany prawie wyłącznie w wątrobie (8, 15, 19, 20) oraz wiąże się jedynie w bardzo niewielkim stopniu z białkami osoczwymi i tkankowymi (8, 36). W hepatocytach antypiryna jest metabolizowana przez kompleks mikrosomalnych monoooksygenaz sprzężonych z cytochromem P450 (CYP450). Aktywność niektórych izoenzymów cytochromu P450 jest uwarunkowana genetycznie, a procesy przez nie katalizowane wykazują polimorfizm w obrębie populacji (14, 15, 17).

W licznych doświadczeniach przeprowadzonych na ludziach i zwierzętach laboratoryjnych wykazano, że zawartość makroskładników w dawce pokarmowej może w znaczącym stopniu wpływać na aktywność enzymów kompleksu MFO-CYP450 na skutek zmiany szybkości biosyntezy poszczególnych izoenzymów CYP450, ich aktywacji, dezaktywacji lub modyfikacji (2-6, 9).

W badaniach dotyczących wpływu zawartości węglowodanów w pokarmie na aktywność kompleksu MFO-CYP450 wykazano, iż stosowanie diety ubogo- lub bogatowęglowodanowej istotnie wpływa na szybkość biotransformacji wątrobowej u ludzi i zwierząt laboratoryjnych (4, 10, 11, 13, 16, 18). Na podkreślenie zasługuje fakt, iż w dostępnym piśmiennictwie brak jest publikacji dotyczących wpływu zawartości węglowodanów w diecie na dobowe zmiany szybkości biotransformacji wątrobowej u zwierząt gospodarskich. Dało to asumpt do podjęcia badań, których wyniki zostały zamieszczone w niniejszej pracy. Ich celem było określenie dobowych zmian farmakokinetyki antypiryny u cieląt żywionych dietą bogatowęglowodanową.

Materiał i metody

Doświadczenie przeprowadzono na 20 klinicznie zdrowych cielętach (byczkach) rasy czarno-białej (cb) podzielonych na 2 liczące po 10 osobników grupy: grupę I – kontrolną oraz grupę II – doświadczalną. Badania wykonano w 10. i 17. dniu życia. W trakcie trwania eksperymentu zwierzęta

utrzymywane były w ujednoliconych warunkach środowiskowych. Cielęta z grupy kontrolnej przez cały czas eksperymentu żywione były dietą standardową zawierającą 280 g białka, 400 g węglowodanów oraz 260 g tłuszczu. Kaloryczność dawki pokarmowej wynosiła 5100 kcal. Cielęta z grupy doświadczalnej otrzymywały przez 7 dni dawkę pokarmową składającą się z 280 g białka, 500 g węglowodanów (125% zawartości węglowodanów w dawce standardowej) oraz 250 g tłuszczu. Kaloryczność dawki pokarmowej wynosiła 5460 kcal (108% kaloryczności diety standardowej). Masa ciała cieląt z grupy kontrolnej wynosiła w 10. dniu życia: $40,4 \pm 2,1$ kg, natomiast w 17. dniu życia $45,2 \pm 2,7$ kg. U cieląt z grupy doświadczalnej masa ciała w 10. i 17. dniu życia wynosiła odpowiednio $40,1 \pm 2,5$ kg oraz $47,1 \pm 2,0$ kg. Przed rozpoczęciem doświadczenia zwierzęta poddano zabiegowi katetyzacji żyły szyjnej zewnętrznej. Zabieg ten umożliwił pobieranie próbek krwi w krótkich odstępach czasu. W trakcie trwania badań cielęta nie otrzymywały żadnych preparatów mogących wchodzić w interakcję farmakokinetyczną i biochemiczną z antypiryną.

Test antypirynowy przeprowadzono, zarówno grupie kontrolnej, jak i doświadczalnej w 10. i 17. dniu życia cieląt. Cielętom podano antypirynę (20 mg/kg m.c.) w postaci jednorazowej iniekcji dożylniej, w formie 10% sterylnego roztworu.

Próbki krwi do analiz pobierano przed (0) oraz po upływie 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 18 i 24 godzin od podania substancji testowej. Krew pobierano do próbek z heparyną, a następnie odwirowywano (4000 g, 15 min.) w celu uzyskania osocza. Do czasu przeprowadzenia analiz próby przechowywano w temperaturze -20°C . Stężenie antypiryny w osoczu krwi i ślinie oznaczono metodą spektrofotometryczną.

Farmakokinetykę antypiryny określono według modelu jednokompartimentowego otwartego. Obliczenia przeprowadzono na podstawie krzywych eliminacji tej substancji modelowej (program TopFit 2.0) w dwóch przedziałach czasowych (7.00-19.00: dzień oraz 19.00-7.00: noc). Wykorzystano oznaczenia w fazie wolnej (β) eliminacji tej substancji. Wyliczono następujące parametry farmakokinetyczne: objętość dystrybucji – V_d (l); względną objętość dystrybucji – V_d (l/kg); okres półtrwania $t_{1/2\beta}$ (h); klirens metaboliczny – Cl_m (ml/min.); względny klirens metaboliczny – Cl_m (ml/min./kg).

Uzyskane wyniki opracowano statystycznie za pomocą testu t-Studenta (program Statistica v. 6.0).

Wyniki i omówienie

W grupie kontrolnej nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic objętości dystrybucji (+0,9 l), względnej objętości dystrybucji ($-0,04$ l/kg), okresu półtrwania ($-1,1$ h), klirensu metabolicznego (+5,6 ml/min.) oraz względnego klirensu metabolicznego antypiryny (+0,04 ml/min./kg) między cielętami 10- i 17-dniowymi (tab. 1).

Zwiększenie zawartości węglowodanów w dawce pokarmowej cieląt o 25% (w porównaniu z dawką standardową) nie spowodowało istotnych zmian objętości dystrybucji (+1,3 l) oraz względnej objętości dystrybucji antypiryny ($-0,01$ l/kg). Zaobserwowano natomiast istotne ($p < 0,01$) wydłużenie okresu półtrwania (+2,6 h) oraz zmniejszenie klirensu metabolicznego ($-10,6$ ml/min.) i względnego klirensu metabolicznego tej substancji modelowej ($-0,26$ ml/min./kg) (tab. 2).

W przeprowadzonym doświadczeniu stwierdzono istotny wpływ zwiększonej zawartości węglowodanów w dawce pokarmowej na wielkość większości parametrów farmakokinetycznych antypiryny. Podobne wyniki uzyskali inni autorzy (7, 22, 28). Brak istotnych różnic V_d tego leku modelowego u cieląt z grupy kontrolnej oraz cieląt otrzymujących dietę bogatowęglowodanową może pośrednio świadczyć, iż dieta taka nie zmienia w znaczącym stopniu wiązania antypiryny przez białka osocza (8). Zaobserwowane wydłużenie okresu półtrwania oraz zmniejszenie klirensu metabolicznego tego leku modelowego może być tłumaczone obniżeniem aktywności enzymów biorących udział w biotransformacji antypiryny (głównie kompleksu CYP450) (5, 9, 19, 31). Strother i wsp. (34) stwierdzili, że zwiększenie zawartości węglowodanów w dawce pokarmowej myszy istotnie zmniejsza aktywność monoooksygenaz mikrosomalnych hepatocytów, co manifestuje się wydłużeniem snu wywołanego przez barbiturany. Dożylne podawanie glukozy powoduje znaczące zmniejszenie metabolicznego klirensu antypiryny (28). Z niektórych danych piśmiennictwa (10) wynika, że dieta z dużą zawartością sacharozy lub glukozy zwiększa u szczurów toksyczne działanie kofeiny i amfetaminy. Wykazano także, że stosowanie diety o zwiększonej zawartości monosacharydów istotnie zwalnia metabolizm fenobarbitalu (13). Doświadczenia Andersona i wsp. (6) oraz Feldmana i wsp. (16) dowiodły natomiast, iż zwiększenie podaży węglowodanów w dawce pokarmowej w znaczącym stopniu „upośledza” wątrobową biotransformację teofiliny. Ponadto, co bardzo istotne, zmniejszenie (inhibicja) aktywności wielu

Tab. 1. Parametry farmakokinetyczne antypiryny u cieląt z grupy kontrolnej (K) ($n = 10$, $\bar{x} \pm s$)*

Parametry farmakokinetyczne	10. dzień	17. dzień
V_d (l)	$29,2 \pm 2,60$	$31,10 \pm 3,10$
V_d (l/kg)	$0,73 \pm 0,06$	$0,69 \pm 0,08$
$T_{1/2\beta}$ (h)	$11,0 \pm 0,80$	$9,90 \pm 0,90$
Cl_m (ml/min.)	$30,7 \pm 3,20$	$36,30 \pm 4,40$
Cl_m (ml/min./kg)	$0,77 \pm 0,08$	$0,81 \pm 0,09$

Objaśnienie: * wyniki bez podziału „dzień/noc”

Tab. 2. Porównanie wielkości parametrów farmakokinetycznych antypiryny u cieląt z grupy kontrolnej (K) oraz cieląt otrzymujących dietę bogatowęglowodanową (D) ($n = 10$, $\bar{x} \pm s$); dane dla 17. dnia życia

Parametry farmakokinetyczne	K	D
V_d (l)	$31,1 \pm 3,10^a$	$32,40 \pm 3,70^a$
V_d (l/kg)	$0,69 \pm 0,08^a$	$0,68 \pm 0,04^a$
$T_{1/2\beta}$ (h)	$9,9 \pm 1,10^a$	$12,50 \pm 1,40^b$
Cl_m (ml/min.)	$36,3 \pm 4,40^a$	$25,70 \pm 3,60^b$
Cl_m (ml/min./kg)	$0,81 \pm 0,09^a$	$0,55 \pm 0,06^b$

Objaśnienia: wyniki bez podziału dzień/noc; a, b – średnie oznaczone różnymi literami różnią się istotnie przy $p < 0,01$

kluczowych enzymów zlokalizowanych zarówno w cytoplazmie, mitochondriach, jak ilość mikrosomach hepatocytów nie zależy od rodzaju cukrów (polisacharydy, disacharydy, monosacharydy) znajdujących się w pokarmie (2).

Porównanie wyników badań własnych z rezultatami badań przeprowadzonych na dorosłych ludziach (4, 5, 7, 24, 30) pozwala na wysunięcie hipotezy, że zwiększona podaż węglowodanów w dawce pokarmowej powoduje znacznie wyraźniejsze i szybsze zmniejszenie „wydolności metabolicznej” układu MFO-CYP450 u osobników we wczesnym okresie postnatalnym w porównaniu z osobnikami dorosłymi. Interpretując uzyskane wyniki należy jednak mieć na uwadze dużą odrębność gatunkową aktywności monoooksygenaz mikrosomalnych hepatocytów (21), dlatego potwierdzenie tej hipotezy wymagałoby przeprowadzenia badań dotyczących wpływu diety bogatowęglowodanowej na szybkość biotransformacji wątrobowej u cieląt starszych i bydła dorosłego.

Tab. 3. Dobowe różnice wielkości parametrów farmakokinetycznych antypiryny u 10-dniowych cieląt z grupy kontrolnej ($n = 10$, $\bar{x} \pm s$)

Parametry farmakokinetyczne	Dzień	Noc
V_d (l)	28,80 \pm 2,40	29,60 \pm 2,80
V_d (l/kg)	0,72 \pm 0,06	0,74 \pm 0,07
$T_{1/2\beta}$ (h)	10,50 \pm 0,70	11,50 \pm 0,90
Cl_m (ml/min.)	28,90 \pm 3,20	29,70 \pm 3,70
Cl_m (ml/min./kg)	0,72 \pm 0,08	0,74 \pm 0,07

Tab. 4. Dobowe różnice wielkości parametrów farmakokinetycznych antypiryny u 17-dniowych cieląt z grupy kontrolnej ($n = 10$, $\bar{x} \pm s$)

Parametry farmakokinetyczne	Dzień	Noc
V_d (l)	30,80 \pm 3,40	31,40 \pm 3,10
V_d (l/kg)	0,68 \pm 0,07	0,70 \pm 0,08
$T_{1/2\beta}$ (h)	9,60 \pm 0,60	10,20 \pm 0,80
Cl_m (ml/min.)	37,00 \pm 4,20	35,50 \pm 3,20
Cl_m (ml/min./kg)	0,82 \pm 0,09	0,79 \pm 0,07

Tab. 5. Dobowe różnice wielkości parametrów farmakokinetycznych antypiryny u cieląt żywionych dietą bogatowęglowodanową* ($n = 10$, $\bar{x} \pm s$)

Parametry farmakokinetyczne	Dzień	Noc
V_d (l)	32,20 \pm 3,10 ^a	33,70 \pm 4,00 ^a
V_d (l/kg)	0,68 \pm 0,05 ^a	0,71 \pm 0,07 ^a
$T_{1/2\beta}$ (h)	10,80 \pm 1,10 ^a	13,70 \pm 1,80 ^b
Cl_m (ml/min.)	35,10 \pm 4,40 ^a	23,30 \pm 2,70 ^b
Cl_m (ml/min./kg)	0,75 \pm 0,06 ^a	0,50 \pm 0,08 ^b

Objaśnienia: * po 7 dniach stosowania diety bogatowęglowodanowej – 17. dzień życia; a, b – jak w tab. 2

Mechanizm, na którego drodze węglowodany wywierają hamujący wpływ na metabolizm wielu środków farmakologicznych (w tym leków modelowych) nie został do tej pory wyjaśniony. Peraino i wsp. (29) są zdania, że obserwowane u osobników, u których stosuje się dietę „bogatowęglowodanową”, zmniejszenie aktywności enzymatycznej kompleksu MFO-CYP450 spowodowane jest odkładaniem się glikogenu w obrębie siateczki śródplazmatycznej gładkiej, co z kolei blokuje syntezę wielu enzymów katalizujących metabolizm ksenobiotyków. Wykazano także istnienie tzw. efektu glukozowego charakteryzującego się zmniejszeniem aktywności wielu enzymów mitochondrialnych i mikrosomalnych hepatocytów, zahamowaniem syntezy mRNA oraz zwiększeniem zawartości cGMP (z jednoczesnym zmniejszeniem ilości cAMP) (18, 29). Alvares i wsp. (?) uważają natomiast, że zwiększona zawartość glukozy w diecie powoduje znaczące zmniejszenie aktywności (oraz podatności na indukcję) syntetazy Δ -aminolewulinianowej, enzymu „limitującego” syntezę hemu w hepatocytach. Ponieważ znacząca część powstającego w wątrobie hemu jest wykorzystywana do syntezy cytochromu P450, prawdopodobna wydaje się hipoteza, iż obserwowane pod wpływem zwiększonej podaży węglowodanów w dawce pokarmowej zmniejszenie aktywności enzymów układu MFO-CYP450 jest spowodowane (przynajmniej częściowo) zwolnieniem tempa syntezy hemu w hepatocytach.

W doświadczeniach dotyczących wpływu diety bogatowęglowodanowej na proces biotransformacji wątrobowej wykazano również istnienie dużej zmienności osobniczej w podatności enzymów systemu CYP450 na inhibicję spowodowaną zwiększoną zawartością węglowodanów w pokarmie. W badanych populacjach występowały zarówno osobniki reagujące bardzo silnie na zwiększenie zawartości węglowodanów w pokarmie (istotne zmiany wielkości parametrów farmakokinetycznych antypiryny), jak i osobniki niereagujące w ogóle lub reagujące w bardzo niewielkim stopniu (brak istotnych zmian okresu półtrwania i klirensu metabolicznego tego leku modelowego) (28, 30, 34). U badanych cieląt otrzymujących dietę bogatowęglowodanową nie zaobserwowano znaczących różnic międzypodmiotowych w szybkości metabolizmu antypiryny. Może to wskazywać na to, że enzymy kompleksu CYP450 u tych zwierząt charakteryzują się stosunkowo niewielką zmiennością w zakresie podatności na inhibicję przez czynniki żywieniowe.

U 10-dniowych cieląt z grupy kontrolnej nie zaobserwowano istotnych dziennie-nocnych (D/N) różnic wielkości badanych parametrów farmakokinetycznych antypiryny: objętości dystrybucji ($-0,8$ l), względnej objętości dystrybucji ($-0,02$ l/kg), okresu półtrwania ($-1,0$ h), klirensu metabolicznego ($-0,8$ ml/min.) oraz względnego klirensu metabolicznego ($-0,02$ ml/min./kg) (tab. 3). Podobne zjawisko zaobserwowano w przypadku cieląt 17-dniowych: objętość dystrybucji ($-0,6$ l), względna objętość dystrybucji ($-0,02$ l/kg), okres półtrwania ($-0,6$ h), klirens metaboliczny ($+1,5$ ml/min.), względny klirens metaboliczny ($+0,03$ ml/min./kg) (tab. 4). U cieląt otrzymujących dawkę pokarmową o zwiększonej zawartości węglowodanów nie zaobserwowano istotnych dziennie-

-nocnych różnic objętości dystrybucji antypiryny (-1,5 l) oraz względnej objętości dystrybucji (-0,03 l/kg). Stwierdzono natomiast istotnie ($p < 0,01$) dłuższy okres półtrwania (+2,9 h) oraz zmniejszony, zarówno bezwzględny (-11,8 ml/min.), jak i względny klirens metaboliczny (-0,25 ml/min./kg) (tab. 5).

Uzyskane wyniki (zwłaszcza zmiany wielkości $t_{1/2\beta}$ i Cl_m) wskazują, że zwiększona (o 25%) zawartość węglowodanów w dawce pokarmowej cieląt istotnie modyfikuje farmakokinetykę antypiryny w ciągu doby. Dotyczy to głównie wielkości okresu półtrwania oraz klirensu metabolicznego tego leku modelowego. Interpretacja pojawienia się dziennie-nocnych różnic wielkości parametrów farmakokinetycznych antypiryny u cieląt żywnych diety bogatowęglowodanową jest stosunkowo trudne. W dostępnym piśmiennictwie jest bowiem niewiele publikacji dotyczących oceny dobowych zmian aktywności enzymów biorących udział w biotransformacji leków, a przeprowadzonych na zwierzętach gospodarskich (20, 27). Zaobserwowane w ciągu dnia zmniejszenie szybkości metabolizmu antypiryny może być wynikiem inhibicji poszczególnych izoenzymów cytochromu P450 (17). W innych badaniach (20) wykazano, iż enzymy kompleksu CYP450 wykazują mniejszą aktywność w godzinach nocnych. Należy mieć również na uwadze fakt, że dziennie-nocne zmiany aktywności enzymów biorących udział w metabolizmie leków (w tym leków modelowych) mogą być efektem dobowych zmian wydzielania hormonów, głównie pochodnych cholesterolu (25, 32, 33). Hormony w istotny sposób modyfikują aktywność polimerazy RNA II, a więc pośrednio syntezę mRNA w hepatocytach, efektem czego jest przyspieszenie lub zwolnienie szybkości syntezy enzymów katalizujących wiele reakcji w ramach procesu biotransformacji wątrobowej (23, 26, 35).

Podsumowując, wyniki przeprowadzonych badań wykazały, że cielęta otrzymujące dawkę pokarmową o zwiększonej zawartości węglowodanów wolniej metabolizują antypirynę, co pośrednio świadczy o zmniejszeniu aktywności enzymów kompleksu CYP450. Równocześnie zwiększenie zawartości węglowodanów w diecie cieląt modyfikuje dobowy rytm farmakokinetyki antypiryny.

Piśmiennictwo

1. *Ali B. H., Elsheikh H. A.*: Pharmacokinetics of antipyrine and sulphadimidine in camels, sheep and goats. *Eur. J. Pharmacol.* 1990, 183, 184.
2. *Alvares A. P., Anderson K. E., Conney A. H.*: Interactions between nutritional factors and drug biotransformation in man. *Proc. natl. Acad. Sci.* 1986, 74, 2501-2504.
3. *Anderson K. E., Conney A. H., Kappas A. I.*: Nutritional influences on chemical biotransformation in humans. *Nutr. Rev.* 1982, 40, 161-171.
4. *Anderson K. E., Kappas A., Conney A. H., Bradlow H. L., Fishman J.*: The influence of dietary protein and carbohydrate on the principal oxidative biotransformation of estaradiol in normal subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1984, 59, 103-109.
5. *Anderson K. E.*: Influence of diet and nutrition on clinical pharmacokinetics. *Clin. Pharmacokinet.* 1988, 14, 325-331.
6. *Anderson K. E., Mc Cleery R. B., Vesell E. S.*: Diet and cimetidine induce comparable changes in the theophylline metabolism in normal subjects. *Hepatology* 1991, 13, 941-945.
7. *Anderson V., Sonne J., Larsen S.*: Antipyrine, oxazepam, and indocyanine green clearance in patients with chronic pancreatitis and healthy subjects. *Scand. J. Gastroenterol.* 1999, 34, 813-817.
8. *Antoszek J., Janus K., Muszczyński Z.*: Dostępność biologiczna antypiryny u cieląt w pierwszych dwóch miesiącach życia. *Medycyna Wet.* 1999, 55, 123-125.

9. *Bidlack W. R., Brown R. C., Mohan C.*: Nutritional parameters that alter hepatic drug metabolism, conjugation and toxicity. *Fed. Proc.* 1986, 45, 142-146.
10. *Boyd E. M.*: Benzylpenicillins toxicity in albino rats fed synthetic high starch versus high sugar diets. *Chemotherapy* 1980, 15, 1-5.
11. *Campbell T. C., Hayes J. R.*: Role of nutrition in the drug metabolizing enzyme system. *Pharmacol. Rev.* 1984, 24, 171-176.
12. *Depelchin B. O., Bloden S., Mitchaux C., Ansay M.*: Effect of age sex and breed on antipyrine disposition in calves. *Res. Vet. Sci.* 1998, 44, 135-138.
13. *Dickerson J. W. T., Basu T. K., Parke D. V.*: Activity of drug metabolizing enzymes in the liver of growing rats fed diet high sucrose, glucose and fructose. *Proc. Natur. Soc.* 1991, 30, 27-34.
14. *Elsheikh H. A., Ali B. H., Homeida A. M., Hassan T., Hapke H. J.*: Pharmacokinetics of antipyrine and sulphadimidine (sulfamethazine) in camels, sheep and goats. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 1991, 14, 269-275.
15. *Engel G., Hofmann U., Heidemann H., Cosme J., Eichelbaum M.*: Antipyrine as a probe for human oxidative drug metabolism: Identification of the cytochrome P-450 enzymes catalyzing 4-hydroxyantipyrine, 3-hydroxymethylantipyrine and norantipyrine formation. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1996, 59, 613-622.
16. *Feldman G. H., Hutchinson V. E., Pippenger C. E., Blumenfeld T. A., Feldman B. R., Davis W. J.*: Effect of dietary protein and carbohydrate on theophylline metabolism in children. *Pediatrics.* 1980, 66, 956-962.
17. *Gawrońska-Szklarz B.*: Klasyfikacja enzymów mikrosomalnych cytochromu P-450. *Probl. Ter. Monit.* 1995, 6, 159-165.
18. *Hartshorn R. D., Demers L. M., Sultans L. G., Vesell E. S., Lang M. C., Hughes H. C.*: Effect of chronic parenteral carbohydrate administration on hepatic drug metabolism in the rat. *Pharmacology* 1989, 18, 103-110.
19. *Homeida M., Karrar Z. A., Robert J. C.*: Drug metabolism in malnourished children a study with antipyrine. *Arch. Dis. Child.* 1999, 54, 299-302.
20. *Janus K., Suszycka J., Muszczyński Z.*: Dobowe zmiany szybkości biotransformacji antypiryny u cieląt. *Medycyna Wet.* 1998, 54, 314-317.
21. *Kalow W.*: Genetic variation in human hepatic cytochrome P-450 system. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1997, 31, 633-645.
22. *Kappas A., Anderson K. E., Conney A. H., Alvaes A. P.*: Influence of dietary protein and carbohydrate on antipyrine and theophylline metabolism in man. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1986, 20, 643-648.
23. *Klinger W.*: Biotransformation of drugs and other xenobiotics during postnatal development. *Pharmacol. Therap.* 1998, 16, 377-401.
24. *Krishnaswamy K., Kalameghar R., Naidu A. N.*: Dietary influences on the kinetics of antipyrine and aminopyrine in human subject. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1984, 17, 139-145.
25. *Krzyżak G., Plewka A., Czekał P., Kamiński M.*: Rytmika dobowy i sezonowa mikrosomalnego układu oksydaz o funkcji mieszanej w wątrobie szczurów 60- i 100-dniowych. *Fol. Med. Cracov.* 1990, 31, 237-250.
26. *Markiewicz A.*: Chronobiologiczne uzależnienie dostępności leków. *Pol. Tyg. Lek.* 1993, 38, 305-308.
27. *Navaz M.*: Some physiological factors affecting disposition of sulphadimidine in sheep during summer and winter. *Pakistan Vet. J.* 2001, 3, 137-141.
28. *Pantuck E. J., Pantuck C. B., Kappas A.*: Effects of protein and carbohydrate content of diet on drug conjugation. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1991, 50, 254-257.
29. *Peraino C., Lamar C., Pitot H. C.*: Studies on mechanism of carbohydrate repression in rat liver. *Adv. Enzyme Regul.* 1996, 4, 199-213.
30. *Piroli R. J.*: Influence of dietary protein and carbohydrate on oxidative biotransformation of drugs in normal adults and children with asthma. *Nutr. Rev.* 1991, 39, 232-238.
31. *Scholtens E., Basra A. J., Mulder G. J.*: Effect of variation in the dietary supply of cysteine and methionine on liver concentrations of glutathione and active sulfate: relation to the metabolism of acetaminophen. *J. Nutr.* 1993, 113, 1363-1366.
32. *Sieradzki J.*: Problemy badania rytmiczności zjawisk (na przykładzie biorytarów hormonów). *Pol. Tyg. Lek.* 1983, 38, 293-295.
33. *Starek A., Rachtan R., Piekoszewski W.*: Eliminacja fenacetyny i antypiryny u szczurów w różnych porach doby. *Fol. Med. Cracov.* 1990, 31, 251-257.
34. *Strother A., Throckmorton J. K., Herzer C.*: The influence of high sugar consumption by mice on the duration of action of barbiturates and „in vitro” metabolism of barbiturates, aniline and p-nitroanisole. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1991, 179, 490-497.
35. *Vaxman D. J.*: Interactions of hepatic cytochromes P-450 with steroid hormones. *Biochem. Pharmacol.* 1998, 37, 71-79.
36. *Wasfi I. A., Boni N. S., Elghazali M., Alkhatheeri N. A., Abdel Hadi A. A., Al Muharami A. M., Berazaig I. M.*: Lack of effect of repeated administration of tripeleminamine on antipyrine disposition in camels. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 2000, 23, 409-412.