

VOJENSKÉ ZDRAVOTNICKÉ LISTY

ROČNÍK LI

ŘÍJEN 1982

ČÍSLO 5

623.458/.459:575.1:39

GENETICKÉ A ETNICKÉ ZBRANĚ

Plk. doc. MUDr. V. HRDINA, CSc., plk. doc. MUDr. M. BLÁHA, CSc.
Vojenský lékařský výzkumný a doškolovací ústav JEP v Hradci Králové
(náčelník: genmj. prof. MUDr. Jaroslav Vaňásek, CSc.)

Ve strategických válečných plánech imperia-
listů vůči socialistickým zemím se kromě jiné-
ho objevují zmínky o možnostech selektivního
zničení ras a etnických skupin, a to za pomoci
tzv. **genetických a etnických zbraní**.

Podle převládající koncepce je třeba pod tím-
to označením chápat všechny nové a zvláště
perspektivní druhy BCHL a BBP, které mohou
využít existujících genových a biochemických
rozdílů mezi rasami a etnickými skupinami
k přechodnému nebo k trvalému zneschopnění
až usmrcení vybrané populace. Koncepce je za-
ložena na přibývajícím počtu zjištění, že u oby-
vatelstva na zemi existují četné, geneticky pod-
míněné difference ve struktuře proteinů a enzy-
mů a že těchto mnohotvárností forem je teore-
ticky možné využít k dosažení vojenských cílů.

Nejlépe známými příklady existující mnoho-
tvárnosti (polymorfie) proteinů jsou krevní
skupiny ABO, dále Rh faktor a některé abnor-
mity molekuly hemoglobinu. Polymorfie se pro-
jevuje s různou frekvencí u obyvatel v určitých
oblastech země. Tak např. krev skupiny B se
prakticky nevyskytuje u většiny indiánských
národů žijících v Americe, ale naproti tomu ji
lze prokázat ve vysokém procentu (30 až 40 %) u
několika skupin obyvatelstva v jihovýchodní
Asii a severní Indii.

Vliv toku genů na genofond populace lze demonstrovat
na distribuci krevních skupin systému ABO v Evropě:
směrem od západu k východu stoupá výskyt krevní sku-
piny B a klesá frekvence skupiny A. Tato distribuce je
patrně následkem tatarsko-mongolských vpádů v letech
500 až 1500 před n. l. Dnešní potomci uprchlíků, kteří se
před těmito nájezdy uchýlili do horských pevností Kav-
kazu, mají stále nízkou frekvenci skupiny B (Nečas aj.,
1972).

Tab. 1

Krevní skupiny ABO*)

Populace	Fenotyp (%)			
	O	A	B	AB
Indiánský kmen: Cherokee	95	4	1	0
Indiánský kmen: Blackfeet, Blood, Piegan	17	82	0	1
Laos: Vientiane	23	22	45	10
Vietnam: Mnongs-Nong	20	32	31	17
Vietnam: Mnongs-Rlam	16	37	37	10
Indie: Madras	32	23	40	5

*) podle Mouranta (1954)

Rozdíly v krevních komponentách je účelné
posuzovat i ve světle důkazů, že četné patogen-
ní bakterie obsahují povrchové antigeny, které
zkříženě reagují s krevními skupinami ABO.
Existuje rovněž důkaz o spojitosti krevní sku-
piny s virovými chorobami, jako jsou pravé
neštovice a chřipka.

Pro ilustraci a jako příklad uvedeme ještě abnormality
molekuly lidského **hemoglobinu**. Hemoglobin je jedna
z nejvíce studovaných a také nejloubežji prozkoumaných
bílkovin po stránce chemické a biologické v současné
době vůbec. Poznatky o molekule hemoglobinu byly shr-
nuty ve velkém počtu přehledů nejrůznějších zaměření a
rozsahu a diskutovány na řadě sympozií (Libánský, 1973).

Geneticky podmíněnými změnami může dojít k synté-
ze vadného hemoglobinu. Abnormality v molekule hemo-
globinu jsou v současnosti již dobře známy, jejich množ-

ství přesáhlo stovku. Odlišné typy hemoglobinu bývají obvykle označovány podle místa, kde byly varianty nalezeny (Hemoglobin Zürich, Köln, Geneva, Sydney, Hammersmith, Bibba aj.). Některé varianty jsou nestabilní a jsou jednou z příčin **kongenitální nesférocytové hemolytické anémie**. Tato anémie může přicházet v těžkých krizích po podání některých medikamentů, po infekci apod. Klinický obraz se podobá defektům v enzymatické výbavě erytrocytů, jak bude uvedeno dále.

Záměrným podáním některých oxidativních látek, anebo umělým vyvoláním virových infekcí by mohla být populace, kde se daná abnormalita vyskytuje, vážně ohrožena. Teoreticky není vyloučen ani vznik některých abnormalit složení bílkovinné molekuly umělým zásahem, vlivem mutagenů apod.

Schopnosti některých virů předávat svoji DNA, obsahující genetickou informaci, do bakteriální DNA, by mohlo být využito k přípravě silné **bakteriální etnické zbraně**. Jednou z největších překážek při realizaci tohoto programu — a to platí obecně o bakteriologické válce — je okolnost, že bakterie, navzdory současným možnostem různě s ní manipulovat, zůstává parazitem, a tak nemůže setrvávat delší dobu v prostředí, které jí nesvědčí. Vzhledem k tomu, že mutace bakterií může proběhnout velice rychle (za příznivých podmínek to mohou být pouhé hodiny), může vzniknout situace, která by byla nebezpečná i pro toho, kdo by chtěl tento způsob vedení války praktikovat.

Přes tuto okolnost však již bylo použito chemické manipulace s RNA k dosažení vyšší rezistence bakterií na antibiotika a dále ke změně biochemických a imunologických charakteristik. Rozšířením vědomostí na poli molekulární biologie a biochemické genetiky bude možné provádět genové inženýrství v těch oblastech genetiky, které kontrolují virulenci nebo toxicitu patogenních zárodků (Holmberg, 1975). Variabilita proteinů a enzymů v lidské populaci otevírá možnost použití některých farmakologicky a toxikologicky účinných látek, ale i chemických mutagenů v prostředí k přípravě dlouhodobě působících **chemických genetických zbraní**.

Významem variability reakcí po podání chemických látek se zabývají ve stále větším rozsahu molekulární biologie, farmakogenetika a biochemická genetika.

Podle Hs'a (1959) vrozené anomálie metabolismu podmíněné nesprávnou genetickou informací je možno rozdělit na tři druhy onemocnění:

1. poruchy molekulární funkce (defekty enzymů),
2. poruchy molekulární syntézy (stavy z nedostatku proteinů),
3. poruchy molekulární struktury (patologicky změněné proteiny).

Společnou příčinou všech těchto „molekulárních chorob“, jak je označuje Pauling, je porucha genetického povelu k syntéze určitých proteinů, nebo podle Waldenströma změna „matri-

ce“ pro syntézu proteinů (Grosse-Brockhoff, 1969).

Geneticky podmíněné defekty enzymů — **poruchy molekulární funkce** — mohou postihovat všechny oblasti látkové výměny. Podle tohoto hlediska jsou známy poruchy metabolismu proteinů, sacharidů, hormonů a pigmentů. Následkem defektu enzymů organismus není schopen uskutečnit v plné míře, anebo vůbec není schopen uskutečnit nezbytný, enzymaticky katalyzovaný krok syntézy intermediárních produktů metabolismu. Taková blokáda látkové výměny může zavdat podnět ke vzniku pestrých klinických poruch založených buď na nahromadění intermediárních produktů, které již nejsou dále metabolizovány, nebo projevů založených na nedostatku některých látek.

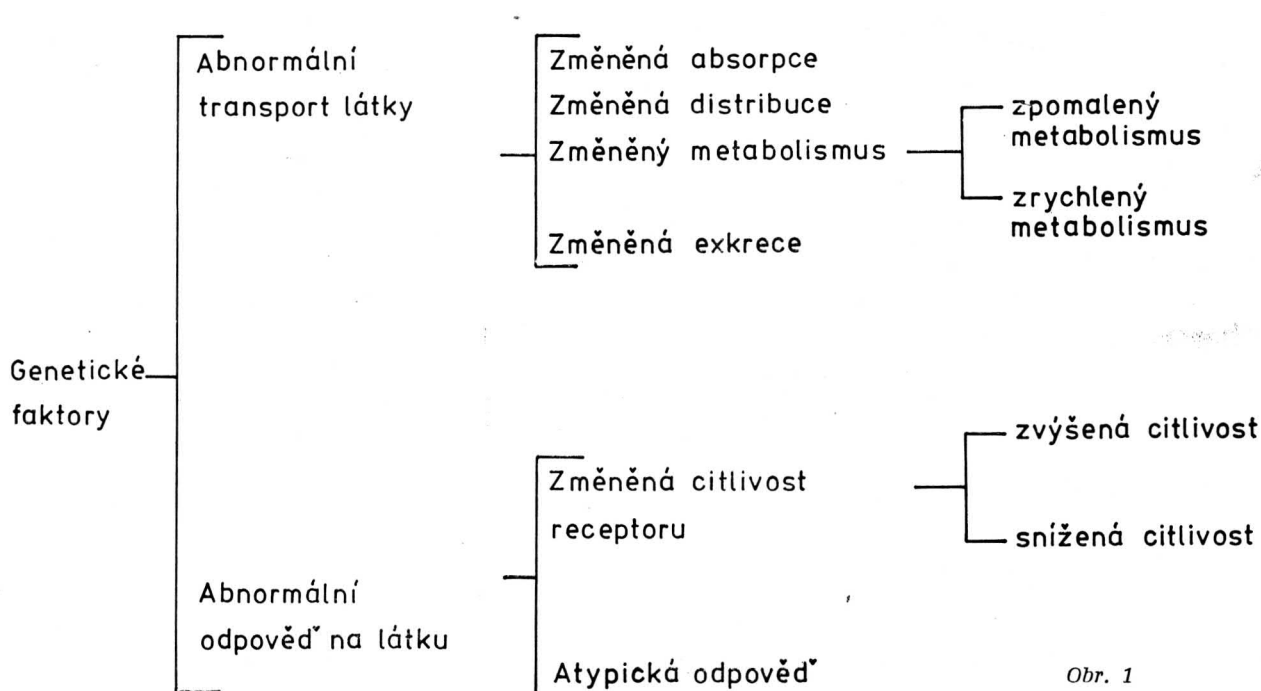
Jestliže v důsledku chybné genetické informace není postižena syntéza enzymového proteinu, nýbrž syntéza nějakého jiného strukturálního proteinu, pak výslednicí bývají stavy z nedostatku proteinů, tzv. **poruchy molekulární syntézy**. Sem patří různé stavy z nedostatku proteinů, které plní důležité funkce v procesu srážení krve, ale patří sem i stavy z nedostatkem různých komponent plazmových proteinů.

Konečně v důsledku mutace může být pozměněn příkaz k syntéze určitého proteinu. K tomu stačí, je-li postižen samotný kódový triplet pro aminokyselinu v proteinu — tzv. **poruchy molekulární struktury**. U této skupiny geneticky podmíněných nemocí látkové výměny lze v užším slova smyslu hovořit o „malformaci látkové výměny“. Jako příklad je možno uvést tvorbu nenormálního hemoglobinu u srpkovité anémie.

Uvedeme několik typických příkladů z oblasti farmakogenetiky, která tvoří nedílnou součást klinické genetiky. Farmakogenetika studuje dědičně podmíněnou variabilitu odpovědi organismu na léky, které jsou klinicky významné. Bylo totiž prokázáno, že procesy spojené se vstřebáváním léků, s jejich vazbou na proteiny, distribucí v organismu, přenosem přes buněčnou membránu, stejně jako interakce s buněčnými receptory, biotransformace i vylučování z organismu jsou u většiny podávaných léků ovlivněny v různé míře genetickými faktory (Macek, 1978). Existují dále často značné rozdíly v reakci na podávaná farmaka mezi rasami a etnickými skupinami. Těmi se zabývá tzv. **etnofarmakologie**, která v některých zemích tvoří již samostatnou část farmakologie.

Na obr. 1 jsou uvedeny genetické faktory, jež ovlivňují vedlejší účinek látek.

Glukózo-6-fosfát dehydrogenáza (G6PD, E.C. 1.1.1.49) se vyskytuje v mnoha variantních formách v červených lidských krvinkách. Je to enzym, který katalyzuje dehydrogenaci glukózo-6-fosfátu na 6-fosfoglukonát. Hereditární deficit G6PD, vyskytující se poměrně často u černochů, ale také u Skandinávců, způsobuje vážnutí oxidativního metabolismu glukózy metabolickou cestou hexosomonofosfátů. Jde o enzyma-



Obr. 1

tickou poruchu přenášenou autosomálně recesivně. Deficit je vázán na pohlavní chromozóm a projevuje se klinicky zásadně jen u mužů, pokud jsou jeho nositeli. Je příčinou neonatální hyperbilirubinémie, ale také příčinou hemolytického syndromu po podání léků z řady analgetik (aspirin, fenacetin, amidopyrin), sulfonamidů (sulfanilamid, sulfapyridin), antimalarik (primachin, pentachin, chinakrin), léků s antibakteriálním účinkem (PAS, nitrofurantoin, chloramfenikol) a jiných, jako např. vitaminu K, fenyhydrazinu, metylénové modři, chininu. Je také příčinou hemolytické krize během některých infekčních nemocí (Šerý, 1979).

Snížená aktivita enzymu **glutathion-reduktázy** (E.C.1.6.4.2), který katalyzuje redukci glutathionu v erytrocytech, vede ke vzniku chronické hemolytické anémie, jejíž závažnost se zvyšuje podáváním některých léčiv, především fenybutazonu a fenothiazinových derivátů (Hyánek aj., 1980). Choroba je většinou děděna autosomálně recesivně.

Už jsme naznačili, že existují **hemoglobinopatie se zvýšenou citlivostí k lékům**. Je prokázáno, že u lidí s nestabilními typy hemoglobinu (př. Hb-Zürich, Hb-Torino a Hb-H) podání léků s oxidačními vlastnostmi vede k hemolýze, podobně jako u favismu.

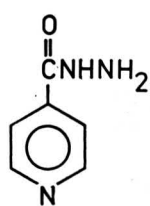
Srpkovitá anémie (drepanocytóza; „sickle-cell anaemia“) je způsobena abnormálním hemoglobinem S. Název se odvozuje od erytrocytů srpkovitého tvaru. Bylo zjištěno, že tato hemoglobinopatie postihuje asi 50 tisíc Američanů a že asi 10 % černošského obyvatelstva dědí gen pro tuto chorobu (Harper, 1977). Nositelé této dědičné poruchy vykazují rezistenci k nákaze malárií způsobené *P. falciparum*. *P. falciparum* totiž hůře přijímá zmutovanou molekulu

hemoglobinu. V malarických oblastech homozygoti hynou, ale heterozygoti přežívají. Zmutovaný jedinec se přizpůsobuje malarickému prostředí.

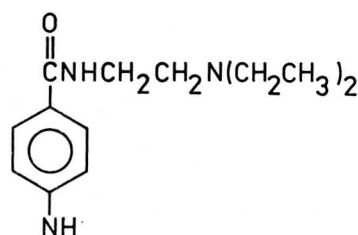
Z jiných hemoglobinopatií se nejčastěji popisují hemoglobinóza C, E a smíšená forma S — C, které bývají v některých případech smrtelné. K velmi vzácným a až dosud málo známým normálním hemoglobinům patří hemoglobin D Uled Rabah. Několik případů bylo nedávno objeveno v Alžírsku, odkud má své jméno. Neví se, zda je patologický.

Abnormální hemoglobiny vznikly mutacemi postihujícími kód pro sekvenci aminokyselin peptidových řetězců globinu. Mohou se však objevit i jiné mutace, které mění rychlost syntézy těchto řetězců a sekvenci aminokyselin ponechávají nedotčenou. Tento druh mutací je příčinou talasemií. **Thalassaemia major (Cooleyova anémie, též středomořská anémie)** vzniká následkem homozygotní dědičnosti talasemických genů. **Thalassaemia minor** je heterozygotní forma. Erytrocyty jsou malé a mají fragilní membránu. Vezmeme-li v úvahu, že se zvyšuje zaměstnanost dědičně postižených osob v průmyslových podnicích, vynoří se oprávněná otázka, zda takoví jedinci mohou být vůbec zaměstnáni při práci s chemickými sloučeninami typu benzenu, olova, aromatických uhlovodíků aj. Osoby s talasémií by neměly být exponovány olovu, nejen proto, že krevní obraz u talasémie nápadně připomíná obraz po expozici olovu, ale též proto, že otrava olovem se talasémií může výrazně zhoršit (Cuthbert, 1974).

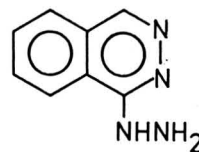
U některých etnických skupin se vyskytuje genetická anomálie ve formě **poruchy acetylace léčiv**. Pro tento metabolický stupeň je nezbytný enzym acetyltransferáza, který se nalé-



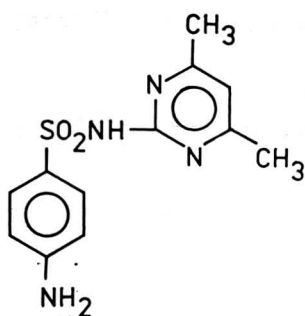
ISONIAZID (INH)



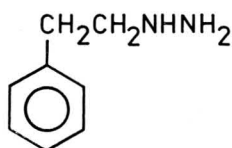
PROCAINAMID



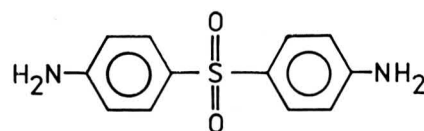
HYDRALAZIN



SULFAMETHAZIN



PHENELZIN



DAPSONE (DDS)

Obr. 2

zá většinou v játrech a jeho hlavním posláním je inaktivace některých léků (INH, sulfamethazin, phenelzin, dapson, hydralazin, prokainamid).

Geneticky podmíněný polymorfismus acetyltransferázy rozděluje populaci na dva základní typy: k prvnímu patří jedinci, kteří jsou schopni rychle inaktivovat zmíněná léčiva (tzv. rychlí acetylátoři), ke druhému typu pak jedinci schopní jen pomalu acetylovat léčiva (tzv. pomalí acetylátoři). Rychlá i pomalá acetylace jsou podrobně popsány na příkladu tuberkulostatika isoniazidu (INH). U Eskymáků, Japonců a Číňanů je enzym málo aktivní, a proto jsou tito lidé ohroženi toxickými účinky podávaných léků (v 5 až 15 %). Naproti tomu u Egypťanů a Židů je procento pomalých acetylátorů daleko vyšší, 70 až 80 %. Je-li INH inaktivován pomalou rychlostí, vznikají klinické symptomy nežádoucího účinku látky, které mohou vyústit až v toxickou periferní neuropatii, chronickou aktivní hepatitidu nebo jinou nežádoucí reakci. Periferní neuropatii po podávání INH u pomalých inaktivátorů je možno předejít podáváním pyridoxinu.

V důsledku pomalu probíhající acetylace hydralazinu se objevuje syndrom, který je charakteristický pro systémový lupus erythematosus (Reidenger, 1980) a který se objevuje také po prokainamidu, nikoli však po jeho acetylovaném metabolitu N-acetylprokainamidu. Pomalá acetylace a tím pomalá inaktivace je znakem dědičným autosomálně recesivně.

Methemoglobinémie, projevující se klinicky

známkami nedostatečného zásobení tkání kyslíkem (tachykardie, dyspnoe, cyanóza a bolest hlavy), bývá buď kongenitální, nebo hereditární, avšak genetická porucha u heterozygotů (recesivní forma) se objevuje pouze v případě snížené aktivity methemoglobinreduktázy (diaphorasy) v erythrocytech. Nositelé dědičné poruchy — familiární chronické methemoglobinémie — bývají v porovnání s normální populací daleko citlivější k látkám zvyšujícím koncentraci methemoglobinu v krvi. K nim patří nitrity, nitrobenzen, nitrofenol, arzenovodík, nitroglycerin, anilin, fenacetin, antifebrin aj. V populaci je 1 % nosičů s 50% aktivitou tohoto enzymu.

Na druhé straně u osob s touto formou enzymopatie se prudce zvyšuje tolerance k toxickému působení kyanovodíku a jeho solí. Griglewski (1970), cit. Skakun (1976) v této souvislosti uvádí, že KCN v dávce až 40krát převyšující dávku letální ještě nevykazoval výraznější toxický efekt.

Pod genetickou kontrolou se nalézá také schopnost **organolepticky vnímat kyanovodík a kyanidy**. Je všeobecně známo, že tyto látky mají typický hořkomandlový zápach, ale část populace (odhad se pohybuje od 20 do 40 %) za normálních okolností tento zápach nepociťuje.

Deficit alfa₁-antitrypsinu v séru některých osob je označován za hlavní příčinu familiárního plicního enfyému. Dá se předpokládat, že postižení jedinci budou výrazně citliví na expozici látkám dusivým a dráždivým.

U obyvatelstva afrického původu se ve velkém procentu vyskytuje geneticky determinovaná **neutropenie**. Z hlediska vojenské toxikologie i z hlediska radiační ochrany je tento nálezh neobvykle důležitý, zejména ve spojitosti s látkami zpuchýřujícími, ale neméně důležitý je právě u obyvatelstva afrického původu zaměstnaného při práci s alkylačními činidly v chemickém průmyslu. Je-li zjištěna neutropenie, znamená to vždy, že u dotyčného jedince je snížena celková odolnost v důsledku postižení hematopoetického aparátu. Tato okolnost by mohla hrát důležitou roli také v rozvoji nemoci z ozáření.

Je zjištěno, že přibližně 4 % populace v Kanadě a ve Velké Británii je vybaveno geny, které mají přímý vliv na **sníženou syntézu acetylcholinesterázy (AChE)**, tedy na snížení hydrolytické účinnosti tohoto enzymu. Na základě této skutečnosti je třeba předpokládat, že postižení jedinci budou přecitlivělí k působení nervově paralytických látek (organofosfátů i karbamátů), jejichž mechanismus účinku je primárně založen na inhibici cholinesteráz.

Porucha jaterních oxidáz je příčinou abnormálního metabolismu difenylhydantoinu (Phenytoin^R), která vede k intoxikaci tímto lékem v důsledku chybějící parahydroxylace a je dominantně děděna. Poruchou oxidáz je vysvětlována přecitlivělost na bishydroxykumarin a také autosomálně recesivně přenášená methemoglobinémie po acetophenetidinu.

Osoby s geneticky podmíněnou nedostatečnou funkcí katalázy (tento stav se jmenuje **hypokatalasie**) budou neobvykle vnímavé k alkoholovým nápojům vzhledem ke snížení rychlosti okysličování etanolu. U osob s **akatalasií** budou naproti tomu následky otravy metanolem méně vyjádřeny. Je to tím, že u těchto osob okysličování metanolu na formaldehyd a kyselinu mravenčí probíhá méně intenzivně. Vyskytuje se hlavně ve Švýcarsku a v Japonsku až u 1 % obyvatel.

Deficit uridin-difosfát-glukuronyltransferázy je děděn autosomálně recesivně. Je příčinou Criglerova-Najjarova syndromu nehemolytické žloutenky s jadrovým ikterem. U této choroby vážně tvorba glukuronidů a tím detoxikace léků (sulfonamidy, vitamín K, novobiocin, chloramfenikol, steroidy, včetně steroidních kontraceptiv). Přechodná enzymatická insuficience v novorozeneckém období může být též geneticky podmíněná a může vést k jadrovému ikteru. Je vhodné proto u novorozenců dosáhnout stimulace tohoto enzymu, např. fenobarbitalem.

Dalším příkladem polymorfismu, který zahrnuje primární smysly člověka, je **neschopnost chuťového vnímání fenylthiomočoviny**, která je z neznámého důvodu také pod genetickou kontrolou. Asi 30 % obyvatelstva USA není schopno chuťově vnímat uvedenou látku, zatímco v některých afrických zemích taková situace je pouze u 3 % obyvatelstva. Choroba se dědí autosomálně recesivně. Rozdílná reakce patrně

souvisí s činností štítné žlázy a koreluje s vnímavostí některých jedinců k uzlové formě strumy.

Jiným příkladem genetické poruchy zasahující proces trávení a resorpce sacharidů je značně rozšířená **intolerance laktózy**, mléčného cukru, hlavně mezi dospělou populací v Asii a v Africe. Příčinou této nesnášenlivosti laktózy je nedostatek střevního enzymu laktázy. Nověji se však zdůrazňuje, že spíše jde o neenzymový deficit transportu laktózy ve sliznici tenkého střeva, neboť aktivita laktázy bývá normální (Hyánek aj., 1980). Syndrom v žádném případě není možno zaměňovat s nesnášenlivostí mléka, která pramení z přecitlivělosti na proteiny mléka, obvykle na beta-laktoglobulin. Symptomy malabsorpce laktózy (nadýmání, křeče v dutině břišní, průjem a chřadnutí) se objevují záhy po narození. Vyloučením mateřského mléka a přívodem stravy kaloricky bohaté, ale bez laktózy, lze dosáhnout vymizení symptomů a postižené dítě začne opět prospívat (Harper, 1977). Dědičnost onemocnění je autosomálně recesivní.

Nakonec pro ilustraci se zmíníme o atypické cholinesteráze, která se vyskytuje u homozygotů pro atypickou alelu a způsobuje **přecitlivělost na sukcinylcholin (suxamethonium iodatum)**. Důsledkem je protrahovaná apnoe při chirurgických zákrocích a svalová paralýza, trvající i několik hodin, použije-li se toto svalové relaxans, které se u zdravých pacientů snáší jinak velice dobře (Rašková aj., 1970). Tato životu nebezpečná reakce je léčitelná podáním čerstvé plazmy od zdravého dárce nebo injekcí purifikovaného enzymu. Nejvyšší zjištěná frekvence aberantních genů, jednou působících pokles aktivity enzymu, po druhé jeho naprostý nedostatek, je 10 až 15 %.

Je velice pravděpodobné, že doposud byla přesně definována jen menší část polymorfismů, neboť se odhaduje, že celkem asi 15 % lidských proteinů podléhá polymorfii. To znamená, že z celkového množství kolem 50 tisíc geneticky specifických proteinů by mělo být přibližně 7,5 tisíc polymorfních (Hammer-schlag, 1977). Tak jak přibývá informací o genové výbavě jednotlivých ras, tak vojenští farmakologové a toxikologové mají postupně stále více možností navrhnout svým velitelům použití takových látek, které mají předpoklad maximálně vyřadit živou sílu nepřítele (Larson, 1970).

Ministerstvo obrany USA (Defense Department) je sponorem výzkumu prováděného v civilním sektoru v rámci genetického programu. Cílem výzkumu prováděného v minulých letech bylo např. zjištění geografické distribuce krevních skupin a dalších zděděných krevních znaků, z čehož lze usuzovat na možný vojenský význam.

Souhrn

Zásluhou dynamického rozvoje všech odvětví lékařské vědy je v současné době možné zá-

měrně vyvolat poškození genetického aparátu u vybrané populace, anebo při zvolení vhodných látek využít existujících polymorfismů proteinů k dosažení vojenských cílů. Článek uvádí některé typické příklady geneticky podmíněných chorob a geneticky determinované zvýšené, nebo naopak snížené citlivosti ke klinicky používaným farmakům a dalším chemikáliím, které uvedené možnosti dokládají.

Klíčová slova: Genetické a etnické zbraně; Účinky.

Literatura

1. Boobis, A. R.: Genetic factors affecting side effects of drugs. In: Drug toxicity. Ed. by J. W. Gorrod. Taylor & Francis Ltd., London 1979, s. 51–89.
2. Cuthbert, J. W.: Industrial toxicology. In: Modern trends in toxicology — 2. Ed. by E. Boyland and R. Goulding. Butterworths 1974, 263 s.
3. Grosse-Brockhoff, F.: Pathologische Physiologie, 2. Aufl. Berlin Springer Verlag, 1969, 797 s.
4. Hammerschlag, R.: Ethnic weapons. A paper held at the Committee on chemical and biological warfare, Los Angeles, April 1, 1974. A report of the Committee on chemistry and public affairs, s. 19–24.
5. Harper, H. A.: Přehled fyziologické chemie. Praha, Avicenum 1977, 639 s.
6. Holmberg, Bo: Biological aspects of chemical and biological warfare. AMBIO, 4, 1975, č. 5–6, s. 211 až 215.
7. Hsia, D. Y.: Inborn errors of metabolism. Chicago, Year Book Publ., Inc., 1959.
8. Hyánek, J. aj.: Klinické a biochemické aspekty vrozených metabolických poruch. Praha, Avicenum 1980, 208 s.
9. Larson, C. A.: Ethnic weapons. Mil. Rev., 50, 1970, č. 11, s. 3–11.
10. Libánský, J.: Pokroky v hematologii. Praha, Avicenum 1973, s. 39–54.
11. Macek, M.: Farmakogenetika. In: Kučerová, M. aj., Úvod do klinické genetiky. Praha, Avicenum 1978, s. 222–227.
12. Mourant (1954). Cit. Hammerschlag (1974).
13. Nečas, O., Hoja, Š., Macků, J., Magrot, T., Soška, J., Šmarda, J.: Obecná biologie, 2. vyd., Praha, Avicenum 1972, 584 s.
14. Rašková, H., Vaněček, J., Votava, Z., Wenke, M.: Farmakologie. Praha, Avicenum 1970, 678 s.
15. Reidenberg, M. M.: Adverse drug reactions: special cases of chemically-induced diseases. In: Trends in Pharmacological Sciences. Elsevier, 1980, s. 180 až 181.
16. SIPRI II, The problems of chemical and biological warfare. CB weapons today. Stockholm, Almqvist & Wiksell 1973, s. 319–321.
17. Skakun, N. P.: Osnovy farmakogenetiki. Kijev, Zdrov'ja 1976, 167 s.
18. Šerý, V.: Nemoci na Zemi. Praha, Academia 1979, 355 s.