

ISSN 2311-4495

ISSN 2410-5155 (Online)

УДК 577.15:[636.028+611/612]:
616-092.4

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ОБЗОР АКТИВНОСТИ ФЕРМЕНТОВ СИСТЕМЫ ЦИТОХРОМА P450 ЧЕЛОВЕКА И ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ. ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ДОКЛИНИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ *IN VIVO*

Мирошников М. В., Султанова К. Т., Макарова М. Н.,
Макаров В. Г.

Акционерное общество «Научно-производственное объединение
«ДОМ ФАРМАЦИИ»», поселок городского типа Кузьмоловский,
Ленинградская область, Россия

Контактная информация:

Мирошников Михаил Владимирович,
АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ»,
ул. Заводская, 3, пгт Кузьмоловский,
Всеволожский район, Ленинградская
обл., Россия, 188663.
E-mail: miroshnikov.mv@doclinika.ru

Статья поступила в редакцию
06.10.2022 и принята к печати
01.11.2022.

Резюме

Ферменты цитохрома P450 играют ключевую роль в биотрансформации лекарственных средств. На экспрессию и активность каждого CYP450 влияет уникальное сочетание биохимических факторов, видовые и генетические особенности, возраст, пол, питание и воздействие окружающей среды.

Цитохромы P450 представляют собой семейство гемсодержащих белков, участвующих в метаболизме ксенобиотиков, лекарственных средств и эндогенных соединений. После совместного применения некоторые препараты выступают в качестве индукторов ферментов цитохрома P450, тогда как другие являются ингибиторами. Понимание механизмов ингибирования или индукции ферментов чрезвычайно важно в рамках доклинических исследований, а также при назначении комплексной терапии в клинической практике. У людей и у лабораторных животных существует значительная вариабельность активности этих ферментов. Одной из основных задач при разработке терапевтических средств является определение того, какие виды животных лучше всего соответствуют способностям человека к метаболизму определенных лекарств. Таким образом, изучение CYP и их взаимодействия с лекарственными средствами сегодня является актуальной проблемой доклинических исследований. Для ее решения необходимы адекватные и максимально схожие экспериментальные доклинические модели для исследования фармакокинетических и фармакодинамических свойств перспективных химических веществ и их влияния на определенные ферменты цитохрома P450.

В данном обзоре проведено сравнение основных подсемейств и их ферментов системы цитохрома человека и лабораторных животных, участвующих в метаболизме лекарственных веществ. Рассмотрены проблемы выбора биологических моделей *in vivo* в доклинических исследованиях при изучении лекарственных веществ. Проведен анализ прогностической ценности моделей *in vivo* доклинических исследований с точки зрения системы цитохрома P450 человека и лабораторных животных.

Ключевые слова: выбор релевантного вида, доклинические исследования, ксенобиотики, лабораторные животные, метаболизм лекарств, модель *in vivo*, система цитохрома P450, ферменты, человек, CYP.

Для цитирования: Мирошников М.В., Султанова К.Т., Макарова М.Н., Макаров В.Г. Сравнительный обзор активности ферментов системы цитохрома P450 человека и лабораторных животных. Прогностическая ценность доклинических моделей *in vivo*. Трансляционная медицина. 2022;9(5):44-77. DOI: 10.18705/2311-4495-2022-9-5-44-77.

A COMPARATIVE REVIEW OF THE ACTIVITY OF ENZYMES OF THE CYTOCHROME P450 SYSTEM IN HUMANS AND LABORATORY ANIMALS. PROGNOSTIC VALUE OF PRECLINICAL MODELS *IN VIVO*

Mikhail V. Miroshnikov, Kira T. Sultanova, Marina N. Makarova, Valery G. Makarov

Research and manufacturing company "Home of Pharmacy", Kuzmolovskiy, Leningrad oblast, Russia

Corresponding author:

Mikhail V. Miroshnikov,
Research and manufacturing company
"Home of Pharmacy",
Zavodskaya str., 3, Kuzmolovskiy,
Vsevolozhskiy district, Leningrad oblast,
Russia, 188663.
E-mail: miroshnikov.mv@doclinika.ru

Received 06 October 2022; accepted
01 November 2022.

Abstract

Cytochrome P450 enzymes play a key role in drug biotransformation. The expression and activity of each CYP450 is influenced by a unique combination of biochemical factors, species and genetic differences, age, sex, nutrition and etc.

Cytochromes P450 are a family of heme-containing proteins involved in the metabolism of xenobiotics, drugs, and endogenous compounds. Drugs could act as inducers or inhibitors of cytochrome P450 enzymes. Understanding the mechanisms of inhibition or induction of enzymes is extremely important in preclinical studies and prescribing complex therapy. One of the main challenges in the development of therapeutic agents is to determine which animal species reflects the human ability to metabolize certain drugs. The study of CYPs and their interaction with drugs is an urgent problem in preclinical studies. Thus, an adequate and maximally similar experimental preclinical models are necessary to study the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of promising chemicals and their effect on certain cytochrome P450 enzymes.

This review compares the main subfamilies and their enzymes of the cytochrome system of humans and laboratory animals involved in drug metabolism. The problems of choosing biological models *in vivo* in preclinical studies in the study of medicinal substances are considered. The predictive value of *in vivo* models of preclinical studies was analyzed from the point of view of the cytochrome P450 system in humans and laboratory animals.

Key words: CYP, cytochrome P450 system, drug metabolism, enzymes, human, *in vivo* model, laboratory animals, preclinical studies, selection of the relevant species, xenobiotics.

For citation: Miroshnikov MV, Sultanova KT, Makarova MN, Makarov VG. A comparative review of the activity of enzymes of the cytochrome P450 system in humans and laboratory animals. Prognostic value of pre-clinical models *in vivo* *Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine*. 2022;9(5):44-77. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2022-9-5-44-77.

Введение

Цитохромы P450 представляют собой большое суперсемейство гемсодержащих ферментов, встречающихся в организмах животных, растений, грибов, простейших, бактерий и вирусов [1]. Такое название ферментам P450 было дано, поскольку

они связаны с мембранами внутри клетки (цитоплазматической и митохондриальной) и содержат гемовый пигмент (хром и фосфор), который поглощает свет с длиной волны 450 нм при воздействии монооксида углерода [2]. Ферменты цитохрома P450 ответственны за метаболизм многочисленных экзогенных и эндогенных сое-

динений, включая стероиды, полиненасыщенные жирные кислоты, лекарственные препараты [3]. Как гемопротеины, CYP часто катализируют различные виды окислительных реакций, такие как гидроксирование, сульфоксидирование, деметилирование и деалкилирование, дезаминирование, дегалогенирование, эпоксидирование и пероксидирование субстратов [4].

Ферменты системы цитохрома обозначаются буквами CYP и арабской цифрой, обозначающей семейство (например, CYP1, CYP2, CYP3). Затем следует буква, обозначающая подсемейство (например, CYP1A), и еще одна арабская цифра, обозначающая индивидуальный ген/изофермент/изоформу (например, CYP1A1) [5].

Из 57 изоформ CYP, описанных у человека, большинство экспрессируется в печени: CYP1A1 — до 1 % от общего количества цитохромов печени, 1A2 — до 16 %, 2A6 — до 14 %, 2B6 — до 5 %, 2C8 — до 7,5 %, 2C9 — до 29 %, 2C19 — до 4 %, 2D6 — до 4 %, 2E1 — до 16 %, 2J2 — до 1 %, 3A4 — до 37 %, а 3A5 — до 1 % [6]. В легких экспрессируются — CYP1A1, 1B1, 2A6, 2B6, 2E1, 2F1, 2J2, 2S1, 3A5 и 4B1 [7]. Также некоторые CYP экспрессируются в почках, головном мозге, тонком кишечнике, периферических клетках крови, тромбоцитах, нейтрофилах. Также CYP присутствуют во внутренних мембранах митохондрий стероидогенных тканей, таких как кора надпочечников, семенники, яичники, молочная железа и плацента [8].

Роль таких ферментов, как CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 и CYP3A5, в метаболизме лекарств заслуживает особого внимания, поскольку эти ферменты метаболизируют более 90 % всех представленных на рынке лекарств. Более 50 % всех известных препаратов метаболизируются у человека одним или несколькими CYP, более трети посредством CYP3A4, ~ 30 % — CYP2D6, ~ 20 % — CYP2C8/9, ~ 5 % — CYP1A2 и ~ 20 % — CYP2B6 [1, 2, 3, 7].

Общая активность CYP, как правило, на 50 % выше у взрослых, чем у новорожденных. При этом у детей от 6 месяцев до 12 лет активность определенных ферментов может быть даже выше, чем у взрослых. А общее содержание CYP в печени приближается к взрослому уровню в первые 10 лет жизни. Считается, что это связано с развитием систем организма и значительно более высокой скоростью метаболизма по сравнению с взрослыми. Однако существуют и исключения, так, CYP3A7, отвечающий за 85 % от общей активности CYP в печени плода человека, быстро снижается до очень низкого уровня у взрослых. И наоборот,

CYP3A4, который отсутствует в печени плода человека, становится основным изоферментом CYP вскоре после рождения и остается таковым на протяжении всей жизни [9, 10].

Детальное понимание того, как ксенобиотики и лекарственные вещества воздействуют на организм посредством системы цитохрома P450, необходимо в таких областях, как токсикология, экспериментальная и клиническая фармакология [11–18].

Определяющим фактором в доклинических исследованиях, при разработке безопасных и высокоэффективных лекарственных средств является подбор релевантного вида животных [19]. В случае правильного и обоснованного выбора данные могут быть корректно экстраполированы на людей с достаточной точностью. Экстраполяция является одним из основных критериев оценки достоверности научных исследований. Результаты, полученные на животных в ходе доклинического этапа разработки лекарственного препарата, должны быть применимы и к клиническим условиям, сходимость имеет первостепенное значение [20].

В настоящее время известно о широкой межиндивидуальной вариабельности в активности цитохрома P450 у людей и животных [21], что обусловлено генетическим полиморфизмом, который приводит либо к отсутствию синтеза определенных белков, либо к вариации в уровне экспрессии генов цитохрома P450. При сравнении различных лабораторных видов животных показано, что каталитическая активность CYP2E1, CYP1A2, CYP2D и CYP3A довольно постоянна, но экстраполяция активностей CYP2A, 2B и 2C от животных к человеку часто значительно разнится между видами [22]. CYP животных во многих случаях имеют сходные последовательности ДНК — до 80 % и более гомологии последовательности с соответствующим геном CYP человека, вероятно, являясь ортологами — гомологичными генами филогенетически родственных организмов, разошедшихся в процессе видообразования [23]. Однако, несмотря на это сходство, ортологи проявляют различия в сродстве к субстрату, ингибировании, величине экспрессии и/или кинетике ферментов, что, вероятно, и опосредует межвидовую вариацию фармакокинетики и фармакодинамики лекарств у лабораторных животных и человека [14]. Как функционально важные ферменты, CYP хорошо изучены у людей, мышей и крыс, но данные по другим видам ограничены.

Целью обзора является сравнение имеющихся данных о ферментах CYP450 человека с таковыми у лабораторных животных, а также обозначение

их различий и сходств. Данная информация необходима для понимания прогностической ценности моделей *in vivo* в доклинических исследованиях и выбора релевантной тест-системы. Значительная часть статьи в основном посвящена цитохромам печени лабораторных животных и человека, принимающим участие в метаболизме большинства лекарственных средств.

Ниже представлены наиболее значимые ферменты системы цитохрома P450 человека и лабораторных животных, участвующие в метаболизме лекарственных веществ.

Человек

Цитохром P450 1A

CYP1A1 в основном распределен во внепеченочных тканях [24] и участвует в биохимической трансформации таких препаратов, как ацетаминофен, кофеин, пропранолол и теофиллин [25].

В печени человека на долю CYP1A2 приходится в среднем 16 % от общего CYP [26]. Фермент вовлечен в метаболизм около 5 % лекарств, представленных на рынке. CYP1A2 — печеночный фермент, который вовлечен в биотрансформацию таких препаратов, как кофеин, клозапин, такрин, теофиллин, пропранолол и ацетаминофен. Печеночный CYP1A2 значительно индуцируется омепразолом, курением, полиаамидами и жареным мясом. Экспрессируется на гораздо более высоком уровне в опухолевых клетках по сравнению с окружающими клетками [27].

Цитохром P450 2A

CYP2A6 в основном экспрессируется в печени человека, на его долю приходится около 14 % от общего количества печеночных CYP. Другие изоформы подсемейства P450 — 2A7 и 2A13, по-видимому, экспрессируются на еще более низких уровнях. CYP2A6 представляет собой кумарин-7-гидроксилазу, которая гидроксилирует такие лекарственные препараты, как тегафур, эфавиренз, пилокарпин и циклофосфамид, а также кумарин, никотин и нитрозамины. Ген, кодирующий CYP2A6, вариабелен, что может приводить к широкому спектру эффектов на одни и те же препараты у разных пациентов [28–30].

Цитохром P450 2B

У человека семейство CYP2B включает CYP2B6 и 2B7. CYP2B6 экспрессируется в печени и в некоторых внепеченочных тканях, экспрессия CYP2B7 была обнаружена в легочной ткани. CYP2B6 участвует в метаболизме почти 20 % лекарств, представленных сегодня на рынке — циклофосфамид,

тамоксифен, кетамин, пропофол, эфавиренз, невирапин, бупропион, а также проканцерогенов — афлатоксин B1, дибензантрацен и др. Среднее относительное содержание CYP2B6 в печени человека находится в диапазоне от 2 до 10 % от общего содержания CYP. В настоящее время описано как минимум 38 вариантов CYP2B6 [30, 31].

Цитохром P450 2C

У человека семейство CYP2C участвует в метаболизме около 20 % лекарств, представленных на рынке в настоящее время. CYP2C8 и 2C9 являются основными формами, на долю которых приходится от 35 % до 60 % от общего количества CYP2C человека, в то время как CYP2C18 и 2C19 являются незначительно выраженными изоформами — 4 % и 1 % соответственно. CYP2C8 метаболизирует значительное количество лекарственных препаратов — хлорохин, церивастатин, торасемид, монтелукаст, ацетилсалициловая кислота, диклофенак и др. CYP2C9 метаболизирует такие лекарственные препараты, как метронидазол, амитриптилин, флуоксетин, лозартан и др. Существует полиморфизм гена, который кодирует этот фермент, что приводит к ухудшению метаболического статуса. К примеру, этих пациентов может быть трудно стабилизировать на стандартных режимах варфарина. CYP2C18 способен метаболизировать толбутамид, фенитоин и верапамил. CYP2C19 метаболизирует фенитоин, омепразол, вориконазол, диазепам, пропранолол и амитриптилин. Существует ряд аномальных вариантов этого фермента, один из которых имеет важные клинические последствия. Было продемонстрировано, что люди с медленным метаболизмом, которым назначают ингибитор протонной помпы омепразол, показывают лучшую терапию по сравнению с пациентами с быстрым метаболизмом [29, 30, 32].

Цитохром P450 2D

Изоформы CYP2D участвуют в метаболизме различных лекарственных средств, включая дезипрамин, пропранолол, спартеин, декстрометорфан и метадон. У человека только одна изоформа CYP2D6 экспрессируется в различных тканях, таких как печень, почки, плацента, мозг, молочные железы, легкие и тонкий кишечник. В семействе CYP2D наблюдается генетический полиморфизм, приводящий к вариации функциональной активности в метаболизме лекарств у человека. На сегодняшний день каталогизировано более 70 форм CYP2D6. Хотя CYP2D6 экспрессируется в печени человека на низком уровне, составляя около 4 % от общего количества CYP, этот фермент участвует

в биотрансформации 30 % лекарств, представленных на рынке в настоящее время [11, 30, 33].

Цитохром P450 2E

Семейство CYP2E содержит только один фермент — CYP2E1, который отвечает за метаболизм небольших органических соединений, таких как этиловый спирт и четыреххлористый углерод, а также анестетиков галотана, энфлурана, трихлорэтилена, хлороформа, изофлурана и метоксифлурана, таких лекарственных препаратов как ацетаминофен, кофеин и хлорзоксазон, причем последний считается маркером активности CYP2E1. У человека на долю CYP2E1 приходится около 16 % от общего количества CYP в печени, и он участвует в метаболизме 2 % лекарств, представленных на рынке в настоящее время [11, 29, 30, 34].

Цитохром P450 3A

Подсемейство CYP3A является наиболее важным из всех человеческих ферментов, метаболизирующих лекарства, поскольку это подсемейство участвует в биотрансформации около 50 % терапевтических препаратов, имеющих в настоящее

время на рынке, хотя его содержание в печени составляет только 30 % от общего количества P450. Помимо лекарственных препаратов, CYP3A участвует в окислении различных эндогенных субстратов, таких как стероиды, желчные кислоты и ретиноевая кислота. У человека экспрессируются четыре фермента CYP3A — CYP3A4, 3A5, 3A7 и 3A43. CYP3A4 и родственный ему 3A5 являются наиболее распространенными изоформами CYP в печени человека и участвуют в биотрансформации большинства лекарств. CYP3A4 и 3A5 экспрессируются в печени, желудке, легких, тонком кишечнике и почечной ткани. CYP3A4 и 3A5 имеют общую субстратную специфичность, поэтому часто бывает трудно определить их относительный вклад в общий метаболизм субстрата. CYP3A43 имеет очень низкую экспрессию в печени [11, 29, 30, 35].

На рисунке 1 схематично показаны подсемейства системы цитохрома P450, участвующие в биотрансформации большинства лекарственных препаратов в печени у человека. Стоит отметить, что это приблизительное участие каждого рассматриваемого CYP. Общее количество не равно 100 % ввиду того факта, что не всегда одно и то же ле-

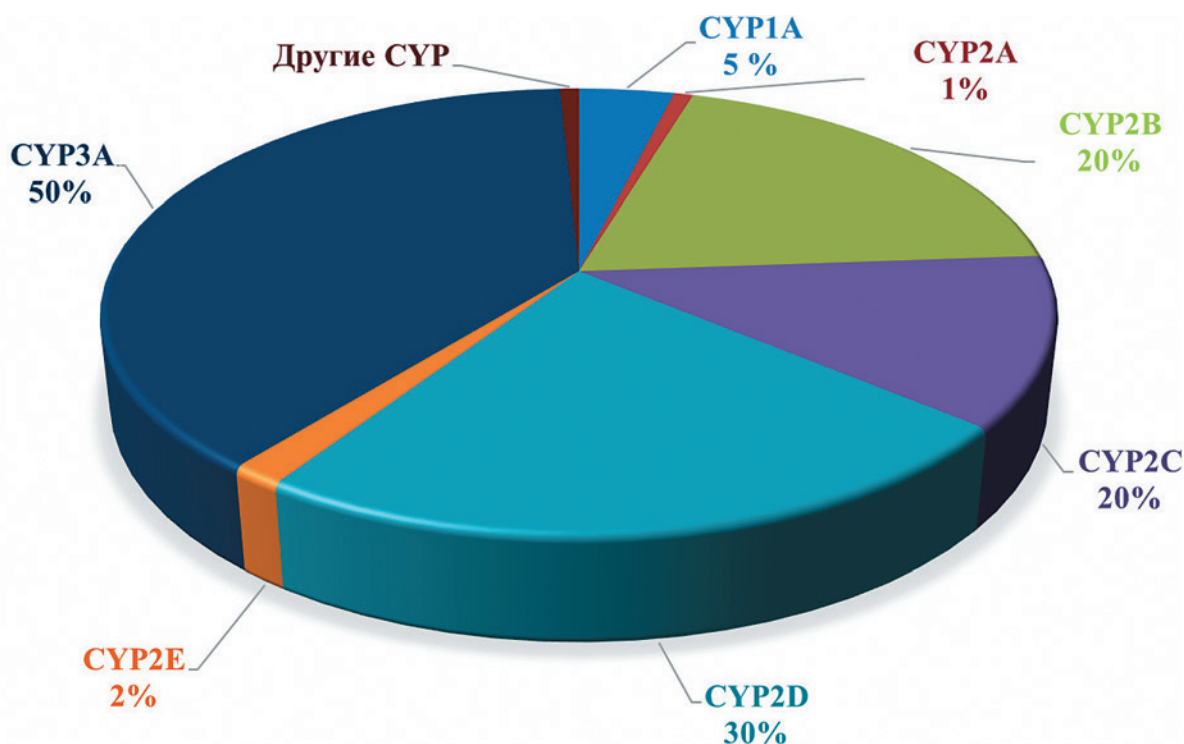


Рис. 1. Подсемейства системы цитохрома P450, участвующие в биотрансформации лекарственных препаратов в печени у человека

Figure 1. Subfamilies of the cytochrome P450 system involved in drug biotransformation in the human liver

карственное средство подвергается биотрансформации посредством только одного фермента системы цитохрома P450, например, таковыми являются кофеин и ацетаминофен. Отмечены и другие подсемейства системы цитохрома P450, чей вклад в метаболизм лекарственных средств также был описан, но он не столь значим в отличие от упомянутых CYP. Примерами других подсемейств являются CYP2J, принимающий участие в метаболизме эбастина, терфенадина, тиоридазина и даназола, а также CYP4F, участвующий в биотрансформации эритромицина, этилморфина и эбастина.

Мыши

Цитохром P450 1A

Подсемейство CYP1A мышей, как и у человека, состоит из двух членов — CYP1A1 и -1A2, демонстрируя значительное сходство с человеческим подсемейством CYP1A — 85 % и 80 % соответственно. CYP1A1 экспрессируется на низком уровне в печени мышей и является по существу внепеченочным ферментом, который присутствует преимущественно в тонком кишечнике, легких, плаценте и почках. CYP1A2 экспрессируется в основном в печени и не экспрессируется или слабо экспрессируется во внепеченочных тканях у мышей. Обе изоформы индуцибельны не только воздействием пищи или сигаретного дыма, но и воздействием определенных лекарственных препаратов, и профили их индукции весьма схожи между видами. Но также присутствуют и различия. К примерам видовой изменчивости CYP1A можно отнести тот факт, что у человека, в отличие от мышей, омепразол индуцирует CYP1A2. Также известно, что фурафиллин ингибирует активность CYP1A2 у мышей в меньшей степени по сравнению с человеком [14, 36, 37].

Цитохром P450 2A

Последовательности, кодирующие подсемейства CYP2A, 2B, 2C и 2D, присутствуют в геномах как мышей, так и человека. Но в целом CYP этих двух видов демонстрируют значительные различия в экспрессии и каталитической активности. Семейство CYP2 мышей в настоящее время является одним из самых больших с точки зрения количества различных идентифицированных генов CYP. Подсемейство CYP2A мышей содержит 4 члена. Подсемейство CYP2A у мышей включает в себя CYP2A4, 2A5, 2A12 и 2A22. У людей и грызунов CYP2A экспрессируются в печени и внепеченочных тканях, а субстратная специфичность человеческого CYP2A6 значительно отличается от ферментов CYP2A мышей. CYP2A4 конститутивно

экспрессируется в печени, почках, легких и слизистой оболочке носа [8, 16, 38].

Цитохром P450 2B

Подсемейство CYP2B мышей включает 6 членов. CYP2B9 и CYP2B10 являются основными изоферментами CYP2B у мышей, экспрессируясь преимущественно в печени и почках. Рассматриваемое семейство у мышей отличается половым диморфизмом — у самок выше экспрессия CYP2B9, чем у самцов, а экспрессия CYP2B10 одинакова у обоих полов. Фенобарбитал является мощным индуктором CYP2B у мышей и у многих видов животных, в отличие от человека. CYP2B13 демонстрирует преимущественную экспрессию в печени. CYP2B19 обнаружены в тонком кишечнике, кератиноцитах кожи, волосяных фолликулах и сальных железах. CYP2B20 обнаружен в тонком кишечнике. Аналогично CYP2A, CYP2B также в значительной степени отличается по активности от человеческих ортологов [8, 14, 38].

Цитохром P450 2C

Подсемейство CYP2C мышей является более крупным и сложным, чем его аналог у людей, и к настоящему времени обнаружено более 10 членов, не все из которых достаточно охарактеризованы на предмет экспрессии и функции [39]. CYP2C29 является основным членом CYP2C, обнаруженным в легких, яичках и яичниках, печени, сердце, почках, головном мозге, тонкой кишке, толстой кишке, селезенке, скелетных мышцах, надпочечниках, аорте и семенных пузырьках. Он экспрессируется на более высоком количественном уровне в печени самок, чем у самцов. CYP2C37 в большей степени специфичен для печени самцов. CYP2C38 обнаружен в печени, тонком кишечнике, почках, головном мозге, легких, придатке яичка и сердце. CYP2C39 в высокой степени экспрессируется в печени. CYP2C40 в большей степени экспрессируется в печени самок, чем у самцов. CYP2C40 является основным членом CYP2C и экспрессируется в толстой кишке, почках, коже, печени, головном мозге, сердце, тонкой кишке, глазах, легких, аорте и яичниках. CYP2C44 представлен в печени и надпочечниках. CYP2C50 в больших количествах встречается в печени и сердце, а CYP2C51 в основном локализован в аорте. CYP2C54 обнаружен в печени, почках и желудке. CYP2C55 обнаружен в печени, тонком кишечнике, почках, легких, головном мозге, сердце и яичках. Субстратная специфичность всего подсемейства в значительной степени отличается между изоформами человека и животных [16, 38], что, вероятно, свидетельствует о низкой экстраполяционной значимости полученных данных для исследова-

двух объектов, метаболизм которых в основном связан с CYP2C.

Цитохром P450 2D

Существует по крайней мере девять генов, кодирующих CYP2D у мышей — CYP2D9, 2D10, 2D11, 2D12, 2D13, 2D22, 2D26, 2D34 и 2D40, но некоторые из изоферментов не были охарактеризованы на предмет экспрессии и функции [40]. CYP2D10 экспрессируется на равных уровнях в печени самцов и самок мышей, а также обнаруживается в почках. CYP2D11 был обнаружен в печени. CYP2D26 обнаружен в печени, почках и яичках мышей. CYP2D22 является функциональным ортологом CYP2D6 человека, был обнаружен в большом количестве в печени, но полиморфизм CYP2D22 имеет строго ограниченный сравнительный анализ для человека. Примером может служить хинидин, который ингибирует CYP2D у людей, собак и обезьян, но не у крыс и мышей [14, 16].

Цитохром P450 2E

CYP2E1 мышей экспрессируется в печени, почках, легких, сердце, головном мозге, тонком кишечнике, коже, яичках и яичниках. Демонстрирует выраженную консервацию идентичности с человеческим CYP2E1 — около 80 %. Как и у человека, многие субстраты, такие как органические растворители, нитрозамины, и такие лекарства, как парацетамол, метаболизируются CYP2E1 мышей. Поэтому мыши могут быть подходящей моделью для изучения CYP2E1-зависимого метаболизма у человека [8, 14, 38].

Цитохром P450 3A

Подсемейство CYP3A мышей включает как минимум 8 членов [41]. CYP3A11 экспрессируется на высоких уровнях в печени, обнаружен в нейронах гиппокампа, обонятельных луковиц, мозжечке и других отделов мозга, скелетных мышцах, селезенке, легких, тонком кишечнике, желудке, сердце, почках, семенниках и яичниках. CYP3A13 обнаружен в печени, легких, головном мозге, тонком кишечнике, желудке, толстой кишке и почках. CYP3A11 и 3A13 демонстрируют максимальный уровень экспрессии в возрасте 4–8 недель, но уровни CYP3A13, обнаруженные в печени, были значительно (от 5 до 10 раз) ниже по сравнению с CYP3A11. Из изоформ CYP3A мышей, CYP3A11 схожа на 76 % с CYP3A4 человека. Кроме того, CYP3A11 так же, как и у человека CYP3A4, экспрессируется в тонком кишечнике. CYP3A16 был обнаружен в небольших количествах в печени, почках и тонком кишечнике. Экспрессия CYP3A16

более выражена в печени плода, чем в печени взрослого животного. CYP3A25 экспрессируется главным образом в печени, а его транскрипты обнаружены в почках, тонком и толстом кишечнике, головном мозге, легких и сердце. CYP3A41 в высокой степени экспрессируется в печени и демонстрирует специфичность для самок. CYP3A41 также был обнаружен в почках, желудке, тонком кишечнике, головном мозге, сердце, яичниках и семенниках. CYP3A44 найден в большом количестве в печени, также экспрессируется в энтероцитах тонкой кишки. Показано, что такие соединения, как афлатоксин В1 и этилморфин, метаболизируются изоформами CYP3A мышей аналогичным для человека образом. Кетоконазол является мощным и хорошо изученным ингибитором CYP3A у человека и животных и часто используется в исследованиях *in vitro* и *in vivo*. Однако изоформы CYP3A мышей проявляют отличную от человека субстратную специфичность, что делает экстраполяцию с животных на человека весьма сомнительной [42–44].

На рисунке 2 представлено сравнение вовлеченности подсемейств системы цитохрома P450 печени в метаболизм лекарственных веществ мыши и человека. Очевидно, что такие подсемейства, как CYP2A, CYP2B, CYP2C и CYP2D, в организме мышей функционируют не аналогично таковым у человека. Следовательно, фармакокинетические и фармакодинамические особенности исследуемых лекарственных веществ, чей метаболизм в основном связан с семейством CYP2 (кроме CYP2E) в организме человека, будут в значительной степени отличаться между двумя сравниваемыми видами. Иными словами, исследования на мышах таких лекарственных субстанций будут иметь низкую прогностическую ценность и низкую экстраполяцию на человека. С другой стороны, фармакокинетические и фармакодинамические особенности исследуемых лекарственных веществ, чей метаболизм в основном связан с семействами CYP1 и CYP3, с большей долей вероятности будут схожи у сравниваемых видов. Соответственно, прогностическая ценность и экстраполяция будут выше.

Крысы

Общее содержание CYP в печени у крыс примерно в два раза выше, чем у людей [45].

Цитохром P450 1A

Подсемейство CYP1A очень схоже с аналогичным у мышей, состоит из двух членов — CYP1A1 и 1A2 [46]. CYP1A также демонстрирует высокую идентичность человеческим ортологам — более

80 % [47]. CYP1A1 экспрессируется на низком уровне в печени крысы, является, в целом, внепеченочным ферментом, который присутствует преимущественно в тонком кишечнике, легких, плаценте и почках. CYP1A2, как и у человека, экспрессируется в основном в печени. Фурафиллин, как и у людей, считается селективным, неконкурентным ингибитором CYP1A2, в то время как α -нафтофлавон является ингибитором CYP1A1 и 1A2. Однако фурафиллин ингибирует CYP1A2 у крыс только в 1000 раз более высокой концентрации, чем требуется для ингибирования человеческого изофермента, что указывает на существенное различие в конформации активного сайта между ортологами CYP1A2 человека и крыс [47–49]. Было показано, что активность О-деэтилирования фенаcetина крыс, катализируемая CYP1A2 в микросомах печени, сопоставима с активностью у человека [45].

Цитохром P450 2A

CYP2A1 превалирует у самок крыс, а 2A2 — у самцов, они экспрессируются в печени. CYP2A3 экспрессируется в пищеводе, легких и носовом эпителии, но не в тонком кишечнике, печени или

почках. CYP2A1/2 крыс демонстрируют около 60 % гомологии по аминокислотной последовательности с CYP2A6 человека. В отличие от человека, эндогенные стероиды крыс являются субстратами CYP2A. CYP2A1 катализирует 7 α -гидроксилирование тестостерона (у человека задействован CYP3A), в то время как CYP2A2 отвечает за 15 α - и 7 α -гидроксилирование тестостерона [4, 50]. Субстратная специфичность CYP2A6 человека значительно отличается от ферментов CYP2A крыс. Описаны видовые различия в активности 7-гидроксилирования кумаринов, катализируемой ферментами CYP2A в микросомах печени. Показано, что активность у человека в 20 раз выше, чем у крыс [45], что может служить доказательством различной функциональной активности ферментов двух видов.

Цитохром P450 2B

Крысы экспрессируют как минимум три изофермента CYP2B — CYP2B1, 2B2 и 2B3. CYP2B1 и 2B2 являются структурно родственными изоферментами (около 95 % идентичности) с очень схожей субстратной специфичностью между собой.

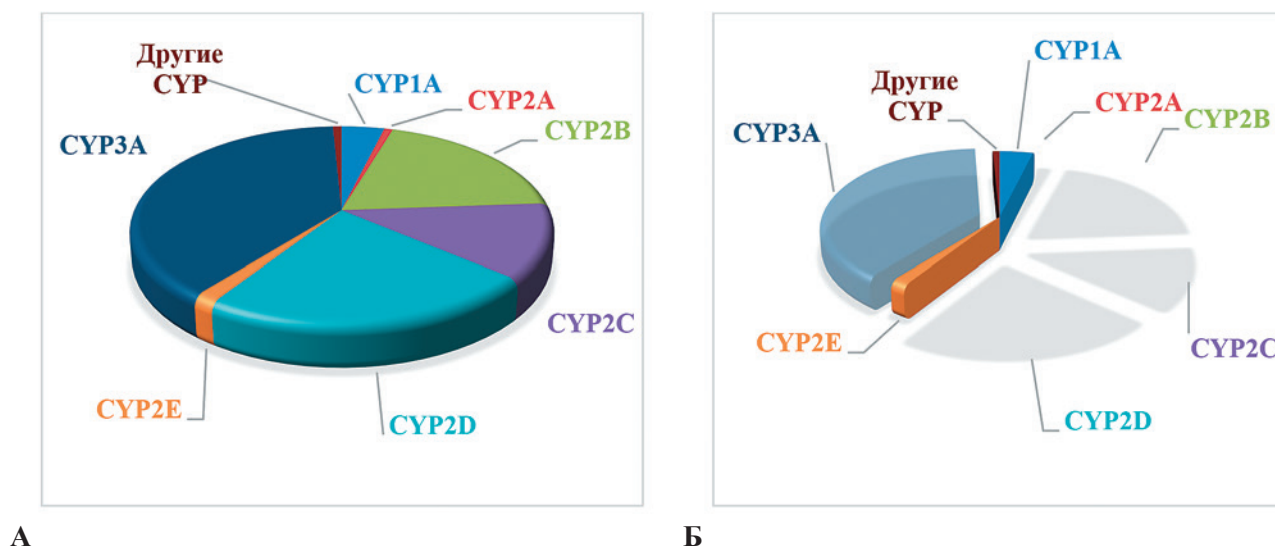


Рис. 2. Вовлеченность подсемейств системы цитохрома P450 в биотрансформацию большинства лекарственных веществ в печени человека (А) и мышей (Б)

Примечание: цветом выделены подсемейства CYP, проявляющие схожую функциональную активность в отношении лекарственных средств. Прозрачные доли диаграммы соответствуют подсемействам CYP, проявляющим определенные видовые различия в метаболизме лекарственных средств. Серым цветом выделены подсемейства CYP, чья функциональная активность имеет значительные отличия между рассматриваемыми видами.

Figure 2. Involvement of subfamilies of the cytochrome P450 system in the biotransformation of most drugs in the liver of humans (A) and mice (B)

Note: CYP subfamilies showing similar drug functional activity are highlighted in color. The transparent parts of the diagram correspond to CYP subfamilies that exhibit certain species differences in drug metabolism. Gray color indicates CYP subfamilies, whose functional activity has significant differences between the considered species.

Однако CYP2B1, как правило, гораздо более каталитически активен, чем CYP2B2. Оба экспрессируются в печени и внепеченочных тканях, таких как тонкий кишечник и легкие. В печени самцов крыс экспрессируется более высокий уровень CYP2B, чем у самок. Диморфизм может быть объяснен зависящей от пола секрецией гипофизарного гормона роста, который подавляет экспрессию CYP2B в большей степени у самок крыс, чем у самцов [51]. 2-изопропенил-2-метиладамантан и 3-изопропенил-3-метилдиамантан, являющиеся одними из самых мощных человеческих CYP2B6-селективных ингибиторов, обнаруженных на сегодняшний день, также ингибируют CYP2B2 у крыс, что свидетельствует о сходстве рассматриваемых цитохромов между человеком и крысами [14]. Также было показано, что активность О-деалкилирования пентоксифиллина, катализируемая CYP2B в микросомах печени, у человека примерно в 10 раз ниже, чем у крыс [45].

Цитохром P450 2C

У крыс подсемейство CYP2C включает несколько изоформ, таких как CYP2C6, 2C7, 2C11, 2C12, 2C13, 2C22 и 2C23. Наиболее распространены в печени крыс и участвуют в окислении дигидропиридинов и афлатоксина В1, а также в гидроксилировании стероидов [52]. Существуют зависящие от пола различия в экспрессии семейства CYP2C у крыс, которые регулируются развитием и проявляются у взрослых животных. CYP2C12 более высоко экспрессируется в печени самок взрослых крыс, чем у самцов, но эти различия отсутствуют у неполовозрелых и старых животных [53]. Изоформа CYP2C7, которая катализирует 4-гидроксилирование ретиноевой кислоты и 5 α -восстановление стероидов, преобладает у самок. CYP2C11 является преобладающей изоформой в печени самцов крыс, составляя до 50 % от общего содержания CYP, и также экспрессируется во внепеченочных тканях, таких как почки и тонкий кишечник, на более низких уровнях. CYP2C13 также специфичен для самцов и экспрессируется не только в печени, но и во внепеченочных тканях, например, в мозге крыс [54]. В отличие от этого, CYP2C6 экспрессируется независимо от пола и обнаруживается в печени и тонком кишечнике. CYP2C23 высоко экспрессируется в почках крыс и, как предполагается, играет важную роль в компенсаторной вазодилатации почечной артерии в ответ на солевую нагрузку [55]. Зависимая от пола экспрессия семейства CYP2C у крыс регулируется секрецией гормона роста на уровне гипоталамо-гипофизар-

но-надпочечниковой оси. Такие препараты, как фенobarбитал, дексаметазон, а также другие чужеродные химические вещества, такие как этанол, подавляют экспрессию CYP2C11 в печени [56]. Существует информация, что субстратная специфичность CYP2C крыс в значительной степени отличается от изоформ человека [22]. Примером может служить активность р-гидроксилирования фенитоина и активность 4-гидроксилирования мепхитоина, катализируемые в основном CYP2C9 и CYP2C19 в микросомах печени. Было показано, что у крыс данная активность в 2 раза выше, чем у человека [45].

Цитохром P450 2D

У крыс как минимум шесть изоформ CYP2D — CYP2D1, 2D2, 2D3, 2D4, 2D5 и 2D18 [33]. Изоформы CYP2D крысы и CYP2D6 человека имеют высокую идентичность последовательностей (> 70 %). Среди этих шести изоформ, CYP2D5 и 2D18 имеют более 95 % сходства с аминокислотной последовательностью CYP2D1 и 2D4 соответственно. Как и человеческий CYP2D6, эти шесть изоформ экспрессируются в различных тканях, таких как печень, почки и мозг. CYP2D2 и 2D3 в основном экспрессируются в печени, почках и тонком кишечнике. CYP2D4/18 экспрессируются в головном мозге, надпочечниках, яичниках и семенниках, печени, почках и тонком кишечнике. CYP2D4 также был идентифицирован в молочной железе крыс. Таким образом, специфическое тканевое распределение изоформ CYP2D крысы позволяет предположить, что каждая изоформа обладает разными каталитическими свойствами и играет специфическую роль в различных тканях. Среди шести изоформ, CYP2D1 крыс является ортологом CYP2D6 человека. У крыс профиль ингибирования хинидина, ритонавира и ингибиторов обратного захвата серотонина отличается от человеческого. Хинин обладает ингибирующим эффектом в отношении CYP2D у крыс, но не у человека [48, 57]. Активность гидроксилирования буфуралола, катализируемая CYP2D в микросомах печени, значительно выше у крыс, чем у человека [45].

Цитохром P450 2E

Идентичность CYP2E1 крысы с человеческим ортологом составляет примерно 80 % [58]. CYP2E1 экспрессируется в большом количестве в легких и печени. Активность CYP2E1 индуцируется этанолом и ацетоном как у грызунов, так и у людей. Как и у человека, многие субстраты, такие как ор-

ганические растворители, нитрозамины и такие лекарства, как парацетамол, также метаболизируются CYP2E1. Как и мыши, крысы могут быть подходящей моделью для изучения CYP2E1-зависимого метаболизма у человека [59]. Примером данного факта может быть активность р-гидроксилирования анилина, катализируемая CYP2E в микросомах печени, схожая у крыс и человека [45].

Цитохром P450 3A

У крыс известно большое количество изоформ CYP3A. Примерами являются CYP3A1, 3A2, 3A9, 3A18, 3A23 и 3A62 [60]. Эти формы CYP3A, по-видимому, экспрессируются у крыс в зависимости от пола. Например, CYP3A2 и 3A18 являются формами, специфичными для самцов, в то время как CYP3A9 является женской доминантной формой. Недавние исследования идентифицировали новый CYP3A62 крыс, и его профиль экспрессии похож на профиль экспрессии CYP3A4 человека и CYP3A9 крыс. CYP3A62 является преобладающей формой в кишечном тракте, в то время как CYP3A1 и 3A2 были обнаружены только в пече-

ни. Кроме того, CYP3A9 и 3A18 были обнаружены в печени и в тонком кишечнике. Крыса не является подходящей тест-системой при изучении индукции CYP3A4, потому что CYP3A1, основная форма CYP3A в печени крысы, отличается от формы человека [61]. Примером является отсутствие индукции рифампицином, типичным индуктором CYP3A у человека. Многие субстраты человеческих ферментов CYP3A, такие как дигидропиридин, нифедипин, не метаболизируются CYP3A1 у крыс [62]. Кетоконазол показывает ингибирование 4'-гидроксилазной активности диклофенака у крыс, что не обнаруживается у человека [63]. N-деметилирование бензфетамина и этилморфина у крыс, катализируемое CYP3A в микросомах печени, происходит в 5 раз активнее у крыс, чем у человека, а N-деметилирование эритромицина осуществляется в 3 раза активнее у крыс, чем у человека [45]. Эти различия в индукции между видами объясняются различиями в лиганд-связывающем домене, что означает, что их лигандная специфичность может значительно отличаться у человека и крыс. Поэтому экстраполяция данных, полученных от животных, на индуцируе-

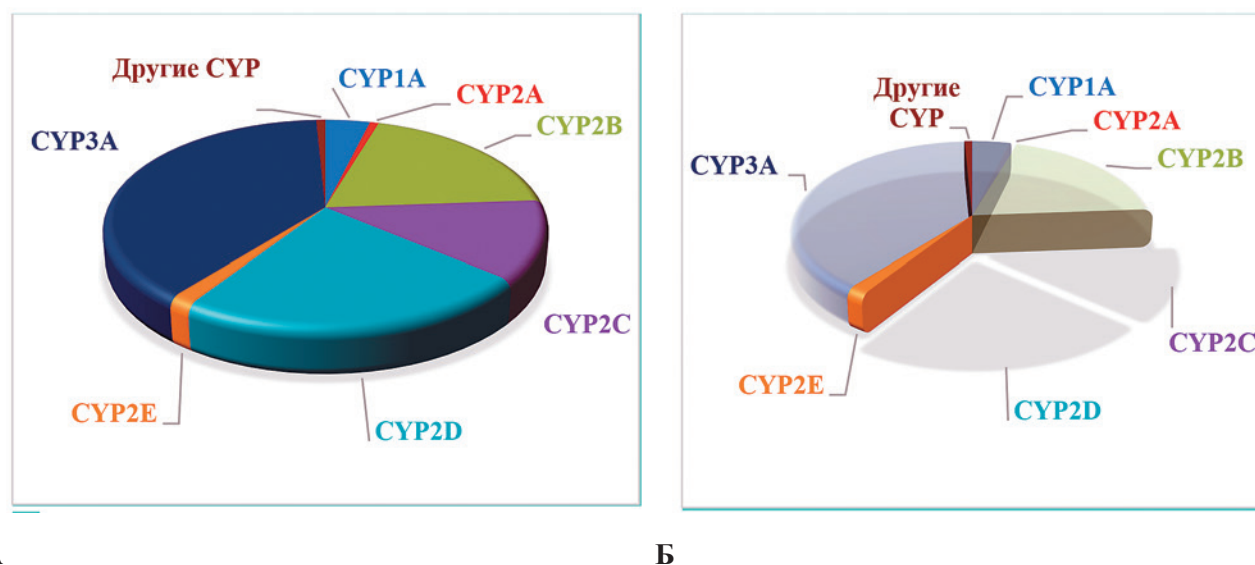


Рис. 3. Вовлеченность подсемейств системы цитохрома P450 в биотрансформацию большинства лекарственных веществ в печени человека (А) и крыс (Б)

Примечание: цветом выделены подсемейства CYP, проявляющие схожую функциональную активность в отношении лекарственных средств. Прозрачные доли диаграммы соответствуют подсемействам CYP, проявляющим определенные видовые различия в метаболизме лекарственных средств. Серым цветом выделены подсемейства CYP, чья функциональная активность имеет значительные отличия между рассматриваемыми видами.

Figure 3. Involvement of subfamilies of the cytochrome P450 system in the biotransformation of most drugs in the liver of humans (A) and rats (B)

Note: CYP subfamilies showing similar functional activity in relation to drugs are highlighted in color. The transparent parts of the diagram correspond to CYP subfamilies that exhibit certain species differences in drug metabolism. Gray color indicates CYP subfamilies, whose functional activity has significant differences between the considered species.

мость подсемейства CYP3A у человека может быть проблематичной.

На рисунке 3 представлено сравнение вовлеченности подсемейств системы цитохрома P450 печени в метаболизм лекарственных веществ крыс и человека. Как и у мышей, наибольшее расхождение в функциональной активности замечено во втором семействе системы P450, а именно CYP2C и CYP2D. Соответственно, фармакокинетические и фармакодинамические особенности исследуемых лекарственных веществ, чей метаболизм в основном связан с CYP2C и CYP2D (в организме человека), будет в значительной степени отличаться между двумя сравниваемыми видами, и прогностическая ценность опять же будет низкой. Что касается семейств CYP1 и CYP3, а также подсемейств CYP2A, CYP2B и CYP2E — их функциональная активность имеет более схожие черты с аналогами у человека. Соответственно можно предположить о наличии определенной прогностической ценности и экстраполяции на человека данных, полученных при изучении лекарственных веществ, чей метаболизм в основном связан с ферментами данных семейств и подсемейств.

Морская свинка

Общее содержание CYP в печени у морских свинок примерно в четыре раза выше, чем у людей [45].

Цитохром P450 1A

Аминокислотная последовательность CYP1A2 морских свинок идентична на 70–80 % последовательностям других CYP1A2 млекопитающих [64]. Метокси-4-нитроанилин (2-MeO-4-NA), индуцирующий ферменты цитохрома P450 1A, особенно CYP1A2, между крысами и другими грызунами, мышами и морскими свинками, обладает способностью индуцировать ферменты подсемейства CYP1A у крыс, но не у таких грызунов, как мыши и морские свинки. Предполагается, что 2-MeO-4-NA-опосредованная индукция у других грызунов происходит через иной путь, что подтверждает наличие видовых различий в функциональной активности CYP1A [65]. Также было описано, что активность О-деэтилирования фенацетина, катализируемая CYP1A в микросомах печени, у морской свинки в 4 раза выше, чем у человека. Карбендазим, пестицид широкого спектра действия, часто обнаруживаемый во фруктах и овощах, может вызывать потенциальные токсические риски для млекопитающих. CYP1A играет доминирующую роль в гидроксилировании карбендазима, что может ослабить его токсичность

путем превращения в менее токсичный метаболит. Метаболизм карбендазима посредством CYP1A у морских свинок осуществляется активнее, чем у человека. Возможно, это связано с тем фактом, что у морских свинок обнаружена гораздо более высокая экспрессия CYP1A, чем у человека, а также крыс и мышей [66].

Цитохром P450 2A

Метаболизм кумарина за 2 часа до 7-гидроксикумарина у крыс, мышей, морских свинок, яванских макаков и человека составлял 2 %, 21 %, 35 %, 91 % и 74 % соответственно [67, 68]. Это указывает на то, что метаболизм кумарина посредством CYP2A морских свинок осуществлялся быстрее, чем у человека. Но существуют и другие данные, в которых сообщается о том, что изоферменты цитохрома P450 2A человека и морских свинок проявляют схожую активность [45].

Цитохром P450 2B

Активность о-деалкилирования пентоксифиллина, катализируемая CYP2B в микросомах печени у человека примерно в 20 раз ниже, чем у морских свинок [45].

Цитохром P450 2C

Активность р-гидроксилирования фенитоина, катализируемая CYP2C9 в печени, у морских свинок сопоставима с человеческой. А активность 4-гидроксилирования мефенитоина, катализируемая CYP2C19 в 4 раза ниже, чем у человека [45].

Цитохром P450 2D

Было показано, что активность гидроксилирования буфуралола, катализируемая CYP2D, схожа у морских свинок и человека [45].

Цитохром P450 2E

Активность р-гидроксилирования анилина, опосредованная CYP2E, сопоставима у человека и морских свинок [45].

Цитохром P450 3A

Активность п-деметилования бензфетамин, этилморфина и эритромицина посредством CYP3A у морских свинок осуществляется в 2 раза активнее, чем у человека, а окисление нифедипина у морских свинок более чем в 4 раза активнее, чем у человека [45].

Сравнение вовлеченности подсемейств системы цитохрома P450 в биотрансформацию лекарственных веществ в печени морской свинки и человека представлено на рисунке 4. Отмечено высокое

сходство CYP2A, CYP2D и CYP2E между рассматриваемыми видами, и, соответственно, прогностическая ценность изучения веществ, чей метаболизм связан с данными подсемействами, будет высокой. Но наличие расхождений в активности ферментов подсемейств CYP3A, CYP2B, CYP2C морских свинок и человека указывает на то, что необходимо с осторожностью подходить к экстраполяции полученных данных на человека. Тем более, что ферменты CYP3A, CYP2B, CYP2C у человека участвуют в метаболизме значительного количества препаратов.

Кролики

Цитохром P450 1A

По одним данным CYP1A2 кроликов соответствует по своей активности ортологу человека [61], по другим — уступает в несколько раз [16]. Сообщается о том, что CYP1A2 человека и его ортологов у лабораторных животных соотносятся в порядке снижения структурного и функционального сходства таким образом: яванская макака > мини-пиг > собака > кролик > крыса.

Цитохром P450 2B

Ферменты CYP2B кроликов, по-видимому, наиболее идентичны функциональным свойствам CYP2B у крыс. Ортолог CYP2B6 человека не экспрессируется широко в организме кроликов, хотя существует информация, что он участвует в метаболизме циклофосфида, как и у человека [69].

Цитохром P450 2C

По некоторым литературным данным подсемейство 2C кроликов более схоже с человеческими формами CYP3A, чем с CYP2C [70]. Что указывает на то, что значительная часть лекарственных препаратов, в метаболизме которых принимает участие CYP2C, биотрансформируются иными путями.

Цитохром P450 2D

Человеческий фермент CYP2D6 не имеет похожего ортолога среди CYP форм кроликов. У кроликов присутствуют две формы — CYP2D23 и 2D24 [71], однако эти белки охарактеризованы не полностью, чтобы говорить об их влиянии на метаболизм различных веществ. Таким образом, у кроликов мета-

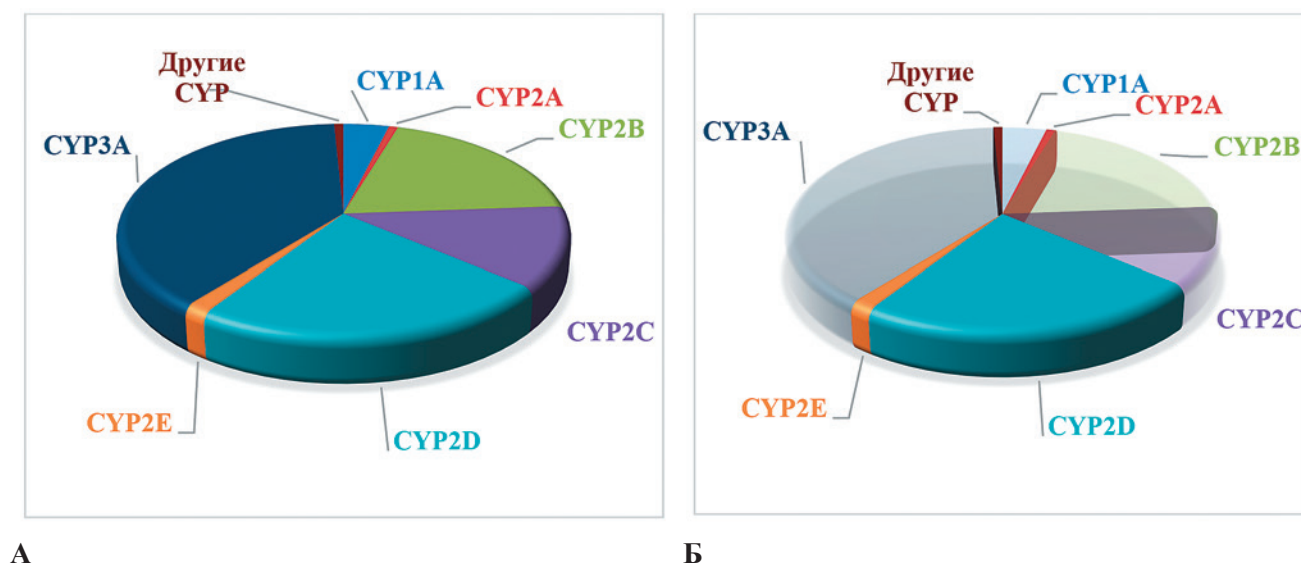


Рис. 4. Вовлеченность подсемейств системы цитохрома P450 в биотрансформацию большинства лекарственных веществ в печени человека (А) и морских свинок (Б)

Примечание: цветом выделены подсемейства CYP, проявляющие схожую функциональную активность в отношении лекарственных средств. Прозрачные доли диаграммы соответствуют подсемействам CYP, проявляющим определенные видовые различия в метаболизме лекарственных средств. Серым цветом выделены подсемейства CYP, чья функциональная активность имеет значительные отличия между рассматриваемыми видами.

Figure 4. Involvement of subfamilies of the cytochrome P450 system in the biotransformation of most drugs in the liver of humans (A) and guinea pigs (B)

Note: CYP subfamilies showing similar functional activity in relation to drugs are highlighted in color. The transparent parts of the diagram correspond to CYP subfamilies that exhibit certain species differences in drug metabolism. Gray color indicates CYP subfamilies, whose functional activity has significant differences between the considered species.

болизм одной трети лекарств, используемых в медицине, включает другие формы ферментов CYP.

Цитохром P450 2E

Фермент CYP2E1 кроликов соответствует его человеческому аналогу [72]. У молодых кроликов присутствует фермент CYP2E2, имеющий практически идентичную структуру и субстратную специфичность с CYP2E1 человека.

Сравнение вовлеченности подсемейств системы цитохрома P450 печени в метаболизм лекарственных веществ представлено на рисунке 5. Расхождения в структурной и функциональной активности замечены между подсемействами CYP2A, CYP2C, CYP2D и CYP3A двух видов. Принимая во внимание тот факт, что ферменты данных подсемейств у человека участвуют в биотрансформации значительного количества лекарственных средств, становится очевидным, что метаболизм тех же самых препаратов у кроликов, к примеру при пероральном применении, будет происходить иным образом, что непосредственно отразится на их фармакокинетических и фармакодинамических эффектах. Функцио-

нальная активность ферментов таких подсемейств, как CYP1A, CYP2B, CYP2E, схожа с ортологами человека. Иными словами, прогностическая ценность при изучении лекарственных средств, чей метаболизм связан в основном с данными подсемействами, будет схож у кроликов и человека.

Кошки

Цитохром P450 1A

Фурафиллин, мощный ингибитор человеческого CYP1A, не ингибирует CYP1A у кошек. Но активность CYP1A у кошек значительно выше, чем у собак и людей [73]. Значения метаболической активности производных резорфина CYP1A2 кошек сходны с таковыми CYP1A2 человека, в то время как метаболизм производных кумарина CYP1A2 кошек осуществляется примерно в семь раз эффективнее, чем у CYP1A2 человека [74, 75].

Цитохром P450 2A

Биотрансформация кломипрамина посредством CYP2 у кошек намного медленнее, чем у собак, крыс и людей. Более того, было замечено, что

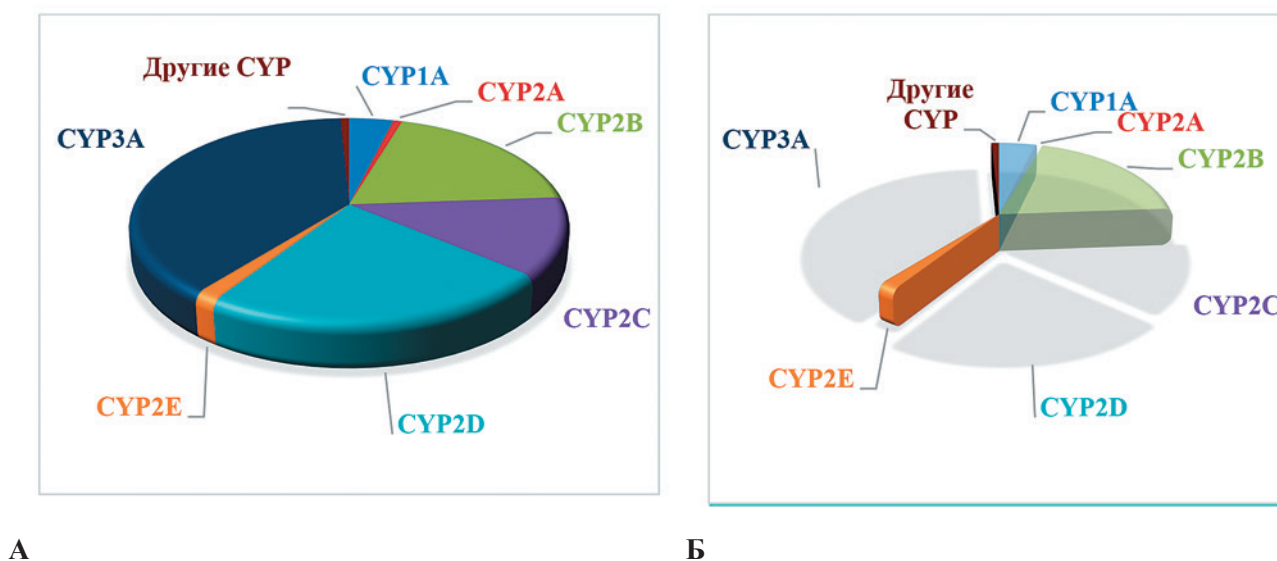


Рис. 5. Вовлеченность подсемейств системы цитохрома P450 в биотрансформацию большинства лекарственных веществ в печени человека (А) и кроликов (Б)

Примечание: цветом выделены подсемейства CYP, проявляющие схожую функциональную активность в отношении лекарственных средств. Прозрачные доли диаграммы соответствуют подсемействам CYP, проявляющим определенные видовые различия в метаболизме лекарственных средств. Серым цветом выделены подсемейства CYP, чья функциональная активность имеет значительные отличия между рассматриваемыми видами.

Figure 6. Involvement of subfamilies of the cytochrome P450 system in the biotransformation of most drugs in the liver of humans (A) and rabbits (B)

Note: CYP subfamilies showing similar functional activity in relation to drugs are highlighted in color. The transparent parts of the diagram correspond to CYP subfamilies that exhibit certain species differences in drug metabolism. Gray color indicates CYP subfamilies, whose functional activity has significant differences between the considered species.

у котов-самцов биотрансформация кломипрамина идет медленнее, чем у самок. CYP2A13 совместно с CYP2E2 и CYP2E1 являются тремя основными транскриптами в печени кошек (60 % всех цитохромов печени) [75]. Таким образом, можно предположить, что биотрансформация всех лекарственных средств, чей метаболизм опосредован CYP2A, будет происходить медленнее, чем у человека, или происходить по-другому.

Цитохром P450 2B

У кошек CYP2B6 не экспрессируется в печени, либо в очень незначительных количествах, и поэтому не играет важной роли в системном клиренсе ксенобиотиков [76]. Следовательно, метаболизм лекарственных веществ, который связан с CYP2B в организме человека, будет протекать иным образом, чем у кошек.

Цитохром P450 2C

У кошек также довольно низкая активность подсемейства CYP2C [77]. Период полувыведения фенитоина более 3 дней, к примеру, период полу-

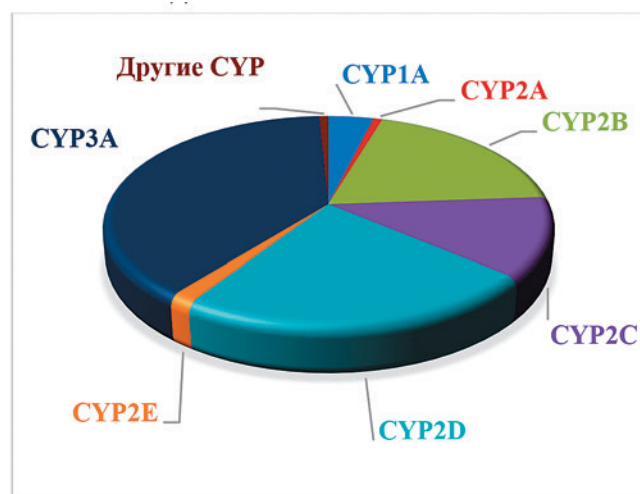
выведения у собак составляет всего 2 часа. Кошки не обладают активностью гидроксилирования толбутамида, связанной с активностью CYP2C9 у людей [73].

Цитохром P450 2D

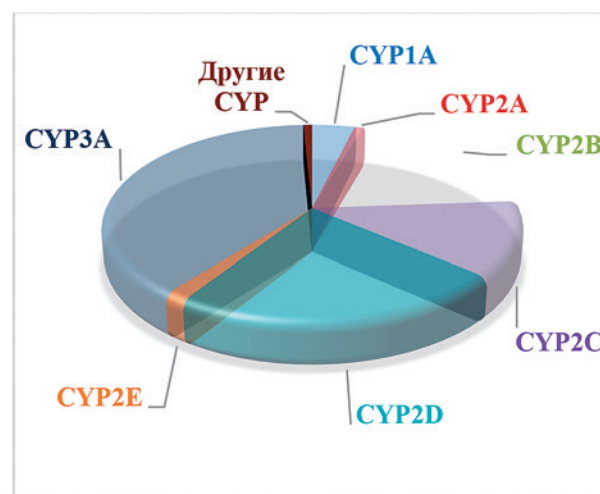
Скорость элиминации субстратов CYP2D у самок кошек схожа с собаками, а у самцов кошек активность ниже [77]. Как было сказано ранее, CYP2D проявляет схожую активность у собак и людей примерно на 70 %. Следовательно, CYP2D кошек будет проявлять схожую активность с человеческим ортологом примерно на 50–70 %.

Цитохром P450 2E

CYP2E2 — наиболее распространенная форма CYP2E у кошек и менее чувствительная к лекарственным препаратам в сравнении с человеком [78]. Следовательно, стоит ожидать более медленный метаболизм лекарственных веществ, связанных с данным подсемейством системы цитохрома, у кошек относительно людей.



А



Б

Рис. 6. Вовлеченность подсемейств системы цитохрома P450 в биотрансформацию большинства лекарственных веществ в печени человека (А) и кошек (Б)

Примечание: цветом выделены подсемейства CYP, проявляющие схожую функциональную активность в отношении лекарственных средств. Прозрачные доли диаграммы соответствуют подсемействам CYP, проявляющим определенные видовые различия в метаболизме лекарственных средств. Серым цветом выделены подсемейства CYP, чья функциональная активность имеет значительные отличия между рассматриваемыми видами.

Figure 7. Involvement of subfamilies of the cytochrome P450 system in the biotransformation of most drugs in the liver of humans (A) and cats (B)

Note: CYP subfamilies showing similar functional activity in relation to drugs are highlighted in color. The transparent parts of the diagram correspond to CYP subfamilies that exhibit certain species differences in drug metabolism. Gray color indicates CYP subfamilies, whose functional activity has significant differences between the considered species.

Цитохром P450 3A

Активность CYP3A у самок кошек в целом уступает активности человеческих ортологов, а у самцов она значительно ниже. CYP3A131 кошек показал в десять раз более низкую аффинность к 7-бензилокси-4-трифторметилкумарину, чем у CYP3A4 человека. CYP3A131 — преобладающая изоформа в тонком кишечнике кошек [74].

На рисунке 6 представлено сравнение вовлеченности подсемейств системы цитохрома P450 печени в метаболизм лекарственных средств у человека и кошек. Расхождения в структурной и функциональной активности замечены между подсемействами CYP2B двух видов. Все остальные рассмотренные подсемейства схожи с аналогичными ортологами человека, хотя скорость метаболизма лекарственных средств при системном введении у кошек и человека практически всегда отличается. В целом, прогностическая ценность кошачьей модели с точки зрения системы цитохрома P450 подвергается сомнению.

Собаки

Общее содержание CYP в печени у собак соответствует общему содержанию CYP в печени у людей [45].

Цитохром P450 1A

CYP1A1 и 1A2 собак идентичны друг другу примерно на 75 %. Оба фермента на 80 % схожи со своими ортологами у человека — CYP1A1 и 1A2 и составляют в среднем 4 % от общего количества CYP печени самцов и самок биглей [66]. Было показано, что фурафиллин ингибирует активность CYP1A2 у человека и собак, но в разной степени. Кофеин, мелатонин, 9-цис-ретинол и эстрадиол — маркеры активности CYP1A2 человека не являются маркерами активности CYP1A2 для собак [79]. С другой стороны, такрин, этоксиресорифин и фенацетин являются субстратами CYP1A2 для человека и собак [80]. CYP1A2 и CYP2A13 собак метаболизируют фенацетин, а у человека эту функцию осуществляет только CYP1A2 (без CYP2A6 человека — ортолога CYP2A13 собак). А активность о-деэтилирования фенацетина, катализируемая CYP1A в микросомах печени, у собак сопоставима с человеком [81].

Цитохром P450 2A

У собак семейство CYP2A включает CYP2A13 и 2A25. CYP2A13 является ортологом CYP2A6 человека. Известно о его более слабом ингибировании аналогичными соединениями в отличие от CYP2A6. К примеру, активность цитохрома оценивалась

по гидроксированию кумарина. Показано, что у человека оно выше в 2 раза, чем у собак [82, 83].

Цитохром P450 2B

В печени собак активность CYP2B гораздо ниже по сравнению с человеком [73]. А основной изоформой 2B является CYP2B11, которая на 75 % гомологична в отношении аминокислотной последовательности с CYP2B1 у крыс и на 78 % гомологична ортологу человека CYP2B6. Как и у людей, экспрессия данного фермента у собак происходит в основном в печени. Примечательно, что CYP2B11 катализирует N-деметилование декстрометорфана (опосредованное у человека CYP3A) и 4'-гидроксирование мефенитоина (этап метаболизма лекарственных средств, который у человека опосредован CYP2C19), и вместе с CYP3A12, CYP2B11 собак также участвует в (S)-варфарин-гидроксировании (опосредованном у человека CYP2C9) [83]. CYP2B6 человека и CYP2B11 собак метаболизируют пропופол, однако существуют значительные различия между видами [84]. Интересно, что CYP2B у человека проявляет половой диморфизм, но у собак этого свойства нет. В ряде работ было отмечено, что CYP2B11 и -3A12 являются основными кишечными изоформами у собак. Это контрастирует с незначительным количеством CYP2B в кишечнике человека [14]. Показано, что активность О-деалкилирования пентоксирезорифина, катализируемая CYP2B в микросомах печени, у человека примерно в 10 раз ниже, чем у собак [45]. Все это указывает на отсутствие достоверного сходства между CYP2B человека и его ортологов собак.

Цитохром P450 2C

У собак два изофермента CYP2C — CYP2C21 и -2C41. Эти две изоформы CYP2C демонстрируют 70 % идентичность. Более того, они идентичны на 75 % с CYP2C человека. В частности, CYP2C41 собак более гомологичен CYP2C человека, чем CYP2C21. Оба изофермента обнаружены в печени собак, но их экспрессия варьируется от породы. В популяции собак CYP2C41 может либо присутствовать, либо полностью отсутствовать. Метаболизм специфических человеческих субстратов CYP2C, таких как толбутамид, варфарин и (S)-мефенитоин нарушен в печени собак, что иллюстрирует видовое различие между метаболизмом лекарств у собак и человека [14]. Сульфafenазол является одним из самых мощных и селективных ингибиторов CYP2C9. У собак сульфafenазол демонстрирует сходный профиль ингибирования, хотя и в меньшей степени по сравнению с человеком. Ингибиторы CYP2C человека, такие как тра-

нилципромин (-2C19) и кверцетин, (-2C8) практически не ингибируют CYP2C собак. Но активность р-гидроксилирования фенитоина и 4-гидроксилирования мефенитоина, катализируемых CYP2C9 и CYP2C19 соответственно в микросомах печени, у собак была в 3 раза выше, чем у человека [45]. Одной из причин, по которой отдельные из обычных субстратов человека и ингибиторов CYP2C не взаимодействуют с CYP2C собак, является то, что собаки, по-видимому, лишены анионсвязывающего сайта, который присутствует в основной изоформе CYP2C9 человека [66].

Цитохром P450 2D

CYP2D15 является основным CYP2D у собак. Активность сходна с CYP2D6 человека [85]. CYP2D15 преимущественно экспрессируется в печени и составляет от 3 % до 20 % от общей экспрессии P450 в печени собак [16]. А активность гидроксилирования буфуралола, катализируемая CYP2D, схожа у собак и человека [45]. Кроме того, профили ингибирования хинидина демонстрируют сильное сходство, хотя хинидин оказался более слабым ингибитором CYP2D15 собак по сравнению с его влиянием на CYP2D6 человека [86]. CYP2D15 ингибируется кетоконазолом (CYP3A и CYP2C у человека), кломипрамином (CYP2C и CYP1A у человека) и лоперамидом (CYP2C и CYP3A у человека). Несмотря на то что целекосиб является субстратом CYP2D15 у собак, у людей целекосиб подвергается биотрансформации с помощью CYP2C, а не CYP2D6 (ортолог CYP2D15). Кроме того, дебризохин, который является стандартным пробным препаратом для активности CYP2D у людей, является плохим субстратом CYP2D у собак. Особый клинический интерес представляют известные субстраты CYP2D15 — флуоксетин (CYP2C у человека), метоклопрамид (CYP2D у человека) и трамадол (CYP2D, CYP2B, CYP3A у человека). В целом, по ряду литературных источников [14, 16, 63], изоферменты подсемейства CYP2D собак и людей проявляют схожую активность.

Цитохром P450 2E

Активность р-гидроксилирования анилина, опосредованная CYP2E, у собак в 2 раза ниже, чем у человека [45].

Цитохром P450 3A

У собак семейство CYP3A состоит из двух изоформ — CYP3A12 и 3A26. Обе они обнаружены в печени. Несколько различий в каталитической активности были выявлены между этими двумя ферментами. Человеческие изоформы CYP3A4

и 3A5 демонстрируют некоторые параллели по сравнению с CYP3A12 и 3A26 собак. У человека и собак рифампицин является сильным индуктором CYP3A, но дексаметазон индуцирует CYP3A у человека, но не у собак. Мидазолам метаболизируется исключительно CYP3A4 и CYP3A5 человека, тогда как у собак он метаболизируется с помощью CYP2B11. Активность п-деметилирования бензфетамин, этилморфина и эритромицина посредством CYP3A, а также окисление нифедипина у собак осуществляется схожим образом с человеком [87].

На рисунке 7 представлено сравнение вовлеченности подсемейств системы цитохрома P450 печени в метаболизм лекарственных веществ собак и человека. Расхождения в функциональной активности замечены во втором семействе системы P450, а именно: CYP2B и CYP2C. Соответственно, фармакокинетические и фармакодинамические особенности исследуемых лекарственных веществ, чей метаболизм в основном связан с ферментами данных подсемейств, будет в значительной степени отличаться между видами, следовательно, прогностическая ценность будет низкой. Что касается семейств CYP1 и CYP3, а также подсемейств CYP2A, CYP2D и CYP2E собак — их функциональная активность схожа с ортологами человека. Соответственно, можно говорить о наличии определенной прогностической ценности и экстраполяции на человека данных, полученных при изучении лекарственных веществ, чей метаболизм в основном связан с ферментами данных семейств и подсемейств. Стоит также обратить внимание, что у собак существуют и значительные внутривидовые особенности системы цитохрома P450 в зависимости от породы. Представленная информация в большей степени относится к породе бигль.

Свиньи

Общее количество CYP450 в печени у свиней по одним данным сопоставимо, по другим — примерно в 2 раза выше, чем у человека. Мини-пиги обладают самой высокой концентрацией P450 из всех представителей животных, наиболее часто используемых в доклинических исследованиях [88, 89].

Цитохром P450 1A

Активность у самок мини-пигов в 2–4 раза выше, чем у самцов. У человека обратная зависимость — активность у женщин в 3 раза ниже, чем у самцов. Индукция омепразолом CYP1A2 у человека осуществляется примерно в 3 раза активнее, чем у мини-пигов [88].

Цитохром P450 2A

У самцов мини-пигов метаболизм кумарина под действием CYP2A осуществляется в несколько раз медленнее, чем у самок, тогда как у человека обратная зависимость — у мужчин кумарин метаболизируется в 5 раз быстрее, чем у женщин [90].

Цитохром P450 2C

Толбутамид, который является селективным субстратом для CYP2C9 человека, показывает перекрестную реактивность у свиней, указывая на то, что субстрат неспецифичен, или на то, что в процесс вовлечены другие ферменты (в биотрансформацию также вносят вклад CYP2B22 и CYP51A1) [91]. Известно, что мидазолам и хлорзоксазон биотрансформируются в те же метаболиты у свиней, что и у людей.

Цитохром P450 2D

Свиньи обладают очень низким количеством CYP2D в организме по сравнению с человеком. Некоторые субстраты для CYP2D6 человека метаболизируются другими изоферментами у свиней. Свиньи, аналогично людям, могут биотранс-

формировать декстрометорфан в дексторфан и катализируют 1-гидроксилирование буфуралола [90]. Половых различий ни у свиней, ни у людей не показано.

Цитохром P450 2E

Активность CYP2E свиней аналогична человеческому ортологу, но, в отличие от человека, не является основным ферментом, метаболизирующим хлорзоксазон [92].

Цитохром P450 3A

Активность CYP3A выше у мини-пигов, чем у обычных свиней. CYP3A4, как у людей, является основным CYP и у свиней. CYP3A46 и CYP3A22 свиней участвуют в биотрансформации мидазолама [91]. Эти CYP показывают высокий процент идентичности с их эквивалентными ферментами CYP человека. Таким образом, мидазолам можно рассматривать как селективный субстрат свиней для оценки активности фермента CYP3A. Метаболизм тестостерона с участием CYP3A4 также демонстрирует высокую степень сходства между свиньями и людьми [93].

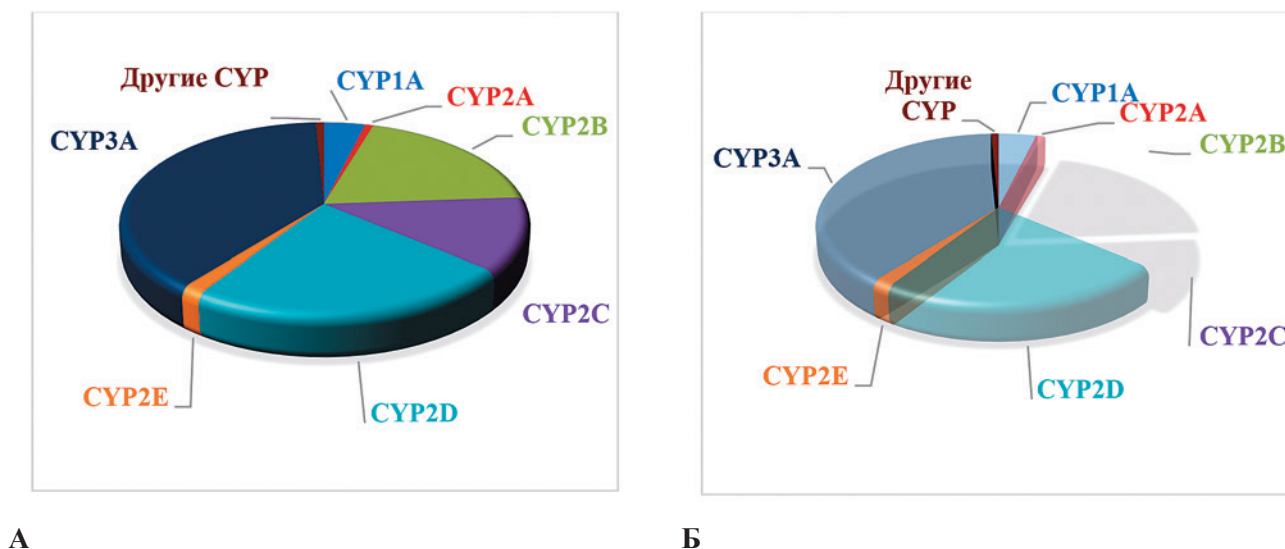


Рис. 7. Вовлеченность подсемейств системы цитохрома P450 в биотрансформацию большинства лекарственных веществ в печени человека (А) и собак (Б)

Примечание: цветом выделены подсемейства CYP, проявляющие схожую функциональную активность в отношении лекарственных средств. Прозрачные доли диаграммы соответствуют подсемействам CYP, проявляющим определенные видовые различия в метаболизме лекарственных средств. Серым цветом выделены подсемейства CYP, чья функциональная активность имеет значительные отличия между рассматриваемыми видами.

Figure 5. Involvement of subfamilies of the cytochrome P450 system in the biotransformation of most drugs in the liver of humans (A) and dogs (B)

Note: CYP subfamilies showing similar functional activity in relation to drugs are highlighted in color. The transparent parts of the diagram correspond to CYP subfamilies that exhibit certain species differences in drug metabolism. Gray color indicates CYP subfamilies, whose functional activity has significant differences between the considered species.

Сравнение вовлеченности подсемейств системы цитохрома Р450 печени в метаболизм лекарственных веществ человека и свиньи представлено на рисунке 8. В целом, свинья, как модель *in vivo* в доклинических исследованиях, является прогностически ценной при изучении лекарственных средств.

Приматы

Общее содержание СYP в печени у яванских макаков примерно в три раза выше, чем у людей. Соответственно, в образцах печени обезьян в целом наблюдается более высокая активность, чем у людей [45].

Цитохром Р450 1А

Подсемейство СYP1А состоит из двух членов, СYP1А1 и 1А2 [94]. СYP1А демонстрирует сильную идентичность к человеку, более 80 % (95 % для обоих СYP1А1 и 1А2). У обезьян ферменты СYP1А могут различаться по своей активности в пределах одного вида, СYP1А2 менее выражен у яванских макаков. Фурафиллин ингибирует активность СYP1А2 у человека, мышей, крыс и собак в разной степени, в то время как ингибирования не наблюдается у обезьян [61].

Активность О-деэтилирования фенацетина в 3 раза выше у обезьян, чем у человека [45].

Цитохром Р450 2А

Активность гидроксилирования кумарина, катализируемая СYP2А в микросомах печени, у обезьян примерно в 10 раз выше, чем у человека [45].

Цитохром Р450 2В

В организме яванских макаков существует только одна изоформа СYP2В — СYP2В17, которая схожа с ортологом -2В6 человека на 95 % [94]. Активность о-деалкилирования пентоксизеруфина у человека примерно в 7 раз ниже, чем у приматов [45].

Цитохром Р450 2С

У обезьян семейство СYP2С в основном состоит из двух изоформ — СYP2С20 и 2С43 [95]. Обе эти изоформы экспрессируются в печени и показывают идентичность 85 % и 75 % соответственно. СYP2С43 и СYP2С20 высокоидентичны к СYP2С9 человека — на 90 % и 80 % соответственно, к СYP2С18 — 75 % и 80 % соответственно и к СYP2С8 — 80 %

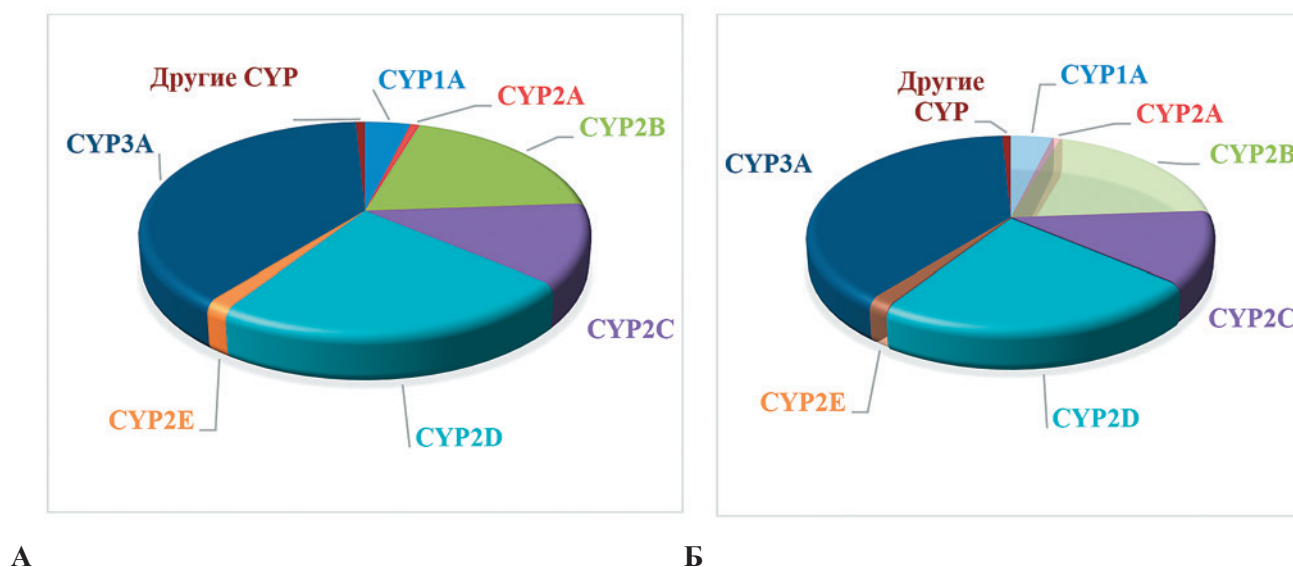


Рис. 8. Вовлеченность подсемейств системы цитохрома Р450 в биотрансформацию большинства лекарственных веществ в печени человека (А) и свиньи (Б)

Примечание: цветом выделены подсемейства СYP, проявляющие схожую функциональную активность в отношении лекарственных средств. Прозрачные доли диаграммы соответствуют подсемействам СYP, проявляющим определенные видовые различия в метаболизме лекарственных средств. Серым цветом выделены подсемейства СYP, чья функциональная активность имеет значительные отличия между рассматриваемыми видами.

Figure 8. Involvement of subfamilies of the cytochrome P450 system in the biotransformation of most drugs in the liver of humans (A) and pigs (B)

Note: CYP subfamilies showing similar functional activity in relation to drugs are highlighted in color. The transparent parts of the diagram correspond to CYP subfamilies that exhibit certain species differences in drug metabolism. The CYP subfamilies, whose functional activity has significant differences between the species under consideration, are highlighted in gray.

и 70 % соответственно [96]. CYP2C43, но не CYP2C20 метаболизирует (S)-мефенитоин, который является субстратом CYP2C19 у человека. В отличие от этого CYP2C43 не способен метаболизировать толбутамид, субстрат для CYP2C9 у человека [14]. Таким образом, CYP2C43 макака, по-видимому, функционально связан с CYP2C19 человека, но не с CYP2C9. Яванские макаки, по-видимому, являются наиболее схожим с человеком видом в отношении CYP2C19. У яванских макак существует форма CYP2C76, которая в меньшей степени соответствует CYP2C человека. Этот факт может быть объяснен расхождением ортологов. Было показано, что активность р-гидроксилирования фенитоина посредством CYP2C9 в печени, у обезьян примерно в 2 раза выше, чем у человека. А активность 4-гидроксилирования мефенитоина посредством CYP2C19 была в 3 раза выше у приматов, чем у человека [45].

Цитохром P450 2D

У яванских макак CYP2D17, у макак-резусов CYP2D42, а у мармозеток CYP2D30 практически идентичны человеческому CYP2D6 [97]. Тем

не менее, изоформа хинина обладает ингибирующим эффектом в отношении CYP2D у крыс, собак и обезьян, но не у человека. Активность гидроксилирования буфуралола, катализируемая CYP2D в печени, осуществляется более чем в 10 раз активнее у приматов, чем у человека [45].

Цитохром P450 2E

У обезьян активность CYP2E1 в микросомах печени, по-видимому, сходна с человеческой CYP2E1 [61], однако индуцируемость этого фермента 3-метилхолантроном (индуктором CYP1A у человека) указывает на присутствие некоторых различий в механизме индукции CYP2E1. К тому же, активность р-гидроксилирования анилина, катализируемая CYP2E в печени, в 2 раза ниже у обезьян, чем у человека [45].

Цитохром P450 3A

У яванских макак CYP3A8 составляет около 20 % от общего числа CYP в печени обезьян и на 95 % идентичен человеческому CYP3A4 [98]. Принимая во внимание более высокий общий уровень

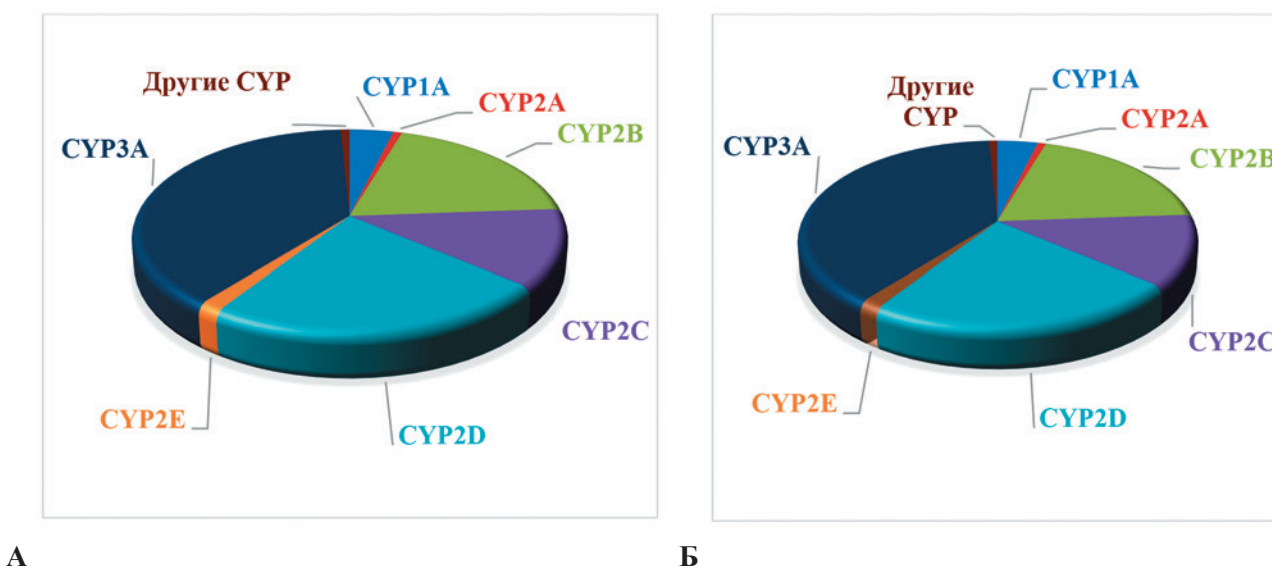


Рис. 9. Вовлеченность подсемейств системы цитохрома P450 в биотрансформацию большинства лекарственных веществ в печени человека (А) и приматов (Б)

Примечание: цветом выделены подсемейства CYP, проявляющие схожую функциональную активность в отношении лекарственных средств. Прозрачные доли диаграммы соответствуют подсемействам CYP, проявляющим определенные видовые различия в метаболизме лекарственных средств. Серым цветом выделены подсемейства CYP, чья функциональная активность имеет значительные отличия между рассматриваемыми видами.

Figure 9. Involvement of subfamilies of the cytochrome P450 system in the biotransformation of most drugs in the liver of humans (A) and primates (B)

Note: CYP subfamilies showing similar functional activity in relation to drugs are highlighted in color. The transparent parts of the diagram correspond to CYP subfamilies that exhibit certain species differences in drug metabolism. Gray color indicates CYP subfamilies, whose functional activity has significant differences between the considered species.

СУР в печени у обезьян по сравнению с человеком, это означает в 4–5 раз более высокие уровни СУР3А8 по сравнению с СУР3А4 на единицу печени [16]. Кроме того, активность *п*-деметилирования бензфетамина, этилморфина и эритромицина посредством СУР3А в печени у приматов осуществляется в 2 раза активнее, чем у человека [45].

Сравнение вовлеченности подсемейств системы цитохрома Р450 печени в метаболизм лекарственных веществ человека и приматов представлено на рисунке 9. Таким образом, прогностическая ценность модели приматов в доклинических исследованиях является крайне высокой.

Прогностическая ценность и аспекты выбора релевантной модели *in vivo* в доклинических исследованиях

Экспрессия и активность некоторых форм СУР у человека демонстрирует значительную межиндивидуальную изменчивость, которая обусловлена влиянием окружающей среды — индукцией или ингибированием ксенобиотиками, возрастом, генетической предрасположенностью, а также различными патологическими состояниями (воспаление, онкологический процесс) [99]. Генетическая предрасположенность в первую очередь определяется полиморфизмом семейств СУР [100]. Если метаболизм вещества опосредован только одной изоформой фермента, генетический полиморфизм может привести к клинически значимому изменению действия препарата. А с точки зрения способности к биотрансформации лекарственных веществ, человеческая популяция обычно распределяется на медленных, промежуточных, нормальных и сверхбыстрых метаболизаторов [101].

Ввиду вышесказанного выбор релевантного вида животного в доклинических исследованиях является важнейшей основой для последующего изучения тестируемого объекта [102, 103]. Стоит отметить, что все исследования на животных подвержены влиянию различных факторов, которые, в конечном счете, обуславливают низкую экстраполяцию в клинику. К примеру, лабораторные животные могут содержаться в условиях, затрудняющих экстраполяцию результатов на человека. К числу таких условий можно отнести содержание в однополых группах, отсутствие возможностей для физических упражнений, температуру окружающей среды, стресс, диету. К другим серьезным проблемам, ведущим к несоответствиям доклинических и клинических исследований, относится тот факт, что животные, используемые в исследованиях, как правило, молодые и здоровые, тогда как многие заболевания человека проявляются в более

зрелом возрасте. Кроме того, многим моделям на животных не хватает «сложности», необходимой для точного воспроизведения условий жизни человека. Хотя достигнуты определенные успехи в лечении заболеваний, основанных на дефектах одного гена, которые можно воспроизвести *in vivo*, большинство болезней человека имеют тенденцию развиваться с течением времени как часть жизненного цикла (например, развитие онкологического процесса). Другими словами, используемые в настоящее время модели животных не имитируют медленную, прогрессирующую и дегенеративную природу многих хронических заболеваний человека, а также не связаны со сложностью сопутствующей патологии или полипрагмазией. То же относится и к периоду восстановления после тяжелого патологического состояния. Например, инсульт — у людей восстановление может занять годы, но животные могут оправиться от экспериментального инсульта в течение нескольких дней или недель. К тому же на фармакокинетические и фармакодинамические характеристики лекарственных средств и их метаболитов помимо системы цитохрома могут влиять и такие факторы, как режим дозирования и способ введения веществ.

Но даже если большинство описанных выше проблем доклинических исследований условно можно исключить, то проблему различия видов, то есть различия между животными и людьми, с точки зрения лежащей в их основе биологии, генетики и биохимических процессов, исключить не получится. Исследования на животных — довольно сложные модели, которые позволяют изучать СУР динамическим способом. Переваривание, всасывание и внепеченочный метаболизм соединений могут быть исследованы, но ни одна модель *in vivo* не может полностью воспроизвести метаболизм человека. Ввиду вышесказанного, модели на животных могут служить хорошим аналогом для изучения общих принципов, но не конкретных деталей. Сегодня выбор модели в ряде областей, по-видимому, не является рациональным с точки зрения доказательной базы или уместности по отношению к соответствующему состоянию человека. Таким образом, в настоящее время существует большое количество моделей *in vivo*, которые широко используются для прогнозирования кинетики и токсичности лекарственных веществ во время I фазы исследований метаболизма у людей. Но ни одна из систем СУР животных не является полностью идентичной системе СУР человека. Более того, высокая степень идентичности аминокислотных последовательностей при сравнении изоформ разных видов не означает автоматически схожую экспрессию СУР, субстрат-

ную специфичность, каталитическую активность. Выбор подходящей модели, основанной на метаболизме лекарственных средств посредством системы цитохрома P450, требует тщательного рассмотрения. Релевантная модель должна укладываться в определенные характеристики. Одной из них является сходство с человеком в отношении распределения, количества и активности СYP в тканях организма, которое в дальнейшем позволит адекватно экстраполировать данные фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств на человека. По имеющимся литературным данным, общее количество ферментов системы цитохрома P450 в печени человека в норме сопоставимо с таковым у собак и свиней, у крыс общее количество примерно в 2 раза больше, а у обезьян и морских свинок — выше более чем в 3 раза.

В таблицах 1 и 2 представлена обобщающая информация по функциональной активности ферментов системы цитохрома P450, участвующих в метаболизме лекарственных средств, в сравнении с человеческими аналогами. Так, несмотря на высокий процент структурного сходства между CYP1A у разных видов (табл. 2), их ингибиторы проявляют разную активность. Например, α -нафтофлаван ингибирует CYP1A человека и мышей на 80–100 %, а CYP1A мини-пигов на 60–80 % [104]. Аналогичным образом, активность фермента CYP1A мини-пигов в 6 раз ниже, чем активность CYP1A человека [61] (табл. 1). У мышей и крыс наблюдается выраженное структурное сходство CYP1A с ортологами человека (табл. 1), хотя фурафин метаболизируется по-разному. CYP1A кошек схож с человеческим аналогом, но актив-

Таблица 1. Сопоставление некоторых изоферментов цитохрома P450 животных в сравнении с их ортологами человека

Table 1. Comparison of some animal cytochrome P450 isoenzymes in comparison with their human orthologues

Подсемейство СYP	Вид животного						
	Мыши	Крысы	Морские свинки	Кролики	Кошки	Собаки	Свиньи
1A	+	+/-	+/-	+↓	+↑	+/-	+↓
2A	—	—	+	+/-	+↓	+↓	+/-
2B	—	+	+↑	+	—	—	+/-
2C	—	—	+/-	—	+↓	—	+
2D	—	+/-	+/-	—	+/-	+/-	+
2E	+	+	+/-	+	+/-	+/-	+/-
3A	+/-	+/-	+/-↑	+/-	+/-↓	+/-	+

Примечания:

“+” — общая активность ферментов подсемейства, сопоставима с активностью ортологов человека;

“—” — общая активность ферментов подсемейства, не сопоставима с активностью ортологов человека;

“+/-” — общая активность ферментов подсемейства, сопоставима приблизительно на 50% с активностью ортологов человека;

“↑” — общая активность фермента превосходит активность ортологов у человека;

“↓” — общая активность фермента уступает активности ортологов человека.

Notes:

“+” is the total activity of enzymes of the subfamily, comparable to the activity of human orthologues;

“—” is the total activity of enzymes of the subfamily, not comparable with the activity of human orthologues;

“+/-” is the total activity of enzymes of the subfamily, approximately 50% comparable with the activity of human orthologues;

“↑” — the total activity of the enzyme exceeds the activity of orthologues in humans;

“↓” — the total activity of the enzyme is inferior to the activity of human orthologues.

Таблица 2. Сопоставление некоторых изоферментов цитохрома P450 человека и их ортологов у лабораторных животных [1–139]

Table 2. Comparison of some isoenzymes of human cytochrome P450 and their orthologues in laboratory animals [1–139].

Изоферменты цитохрома P450 человека	Мыши	Хомяки	Крысы	Морские свинки	Хорьки	Кролики	Кошки	Собаки	Свиньи	Минипиги	Обезьяны	
											Мармозетки	Макаки-резус
CYP1A1	CYP1A1 (78)	CYP1A1 (50)	CYP1A1 (78)	CYP1A1 (77)	CYP1A1 (79)	CYP1A1 (76)	CYP1A1 (81)	CYP1A1 (80)	CYP1A1 (81)	CYP1A1 (75)	CYP1A1 (90)	CYP1A1 (94)
CYP1A2	CYP1A2 (73)	CYP1A2 (50)	CYP1A2 (75)	CYP1A2 (77)	CYP1A2 (75)	CYP1A2 (75)	CYP1A2 (80)	CYP1A2 (82)	CYP1A2 (81)	–	CYP1A2 (88)	CYP1A2 (93)
CYP1B1	CYP1B1 (81)	–	CYP1B1 (78)	CYP1B1 (81)	CYP1B1 (84)	CYP1B1 (85)	CYP1B1 (82)	CYP1B1 (84)	CYP1B1 (50)	–	CYP1B1 (92)	CYP1B1 (94)
CYP2A6	CYP2A12 (71)	CYP2A8 (74)	CYP2A3 (56)	CYP2B18A (75)	–	CYP2A11 (85) CYP2G1 (50) CYP2B5 (50) CYP2B4 (50)	CYP2A13 (85)	CYP2A13 (89)	CYP2A19 (88)	CYP2A (70%)	CYP2A6 (90)	CYP2A24 (95)
	CYP2A22 (71)	CYP2A17 (50)	CYP2B15 (50)									
	CYP2A4 (84)	CYP2A9 (50)	CYP2A1 (60)									
	CYP2A5 (85)	CYP2A9 (50)	CYP2A2 (60)									
CYP2A7	CYP2A12 (71)	CYP2A9 (50) CYP2A17 (50)	CYP2A3 (56)	–	–	CYP2A11 (83)	CYP2A13 (83)	CYP2A13 (87) CYP2A25 (70)	CYP2C42 (50) CYP2A19 (87)	–	CYP2A6 (90) CYP2A7 (90)	CYP2A24 (94)
	CYP2A22 (71)											
	CYP2A4 (82)											
	CYP2A5 (84)											
CYP2A13	CYP2A12 (74)	–	CYP2A3 (58)	–	–	CYP2A11 (88)	CYP2A13 (87) CYP2A25 (50)	CYP2A13 (92)	CYP2A19 (89)	–	CYP2A7 (90) CYP2A6 (90)	CYP2A6 (94)
	CYP2A22 (73)											
	CYP2A4 (87)											
	CYP2A5 (88)											

Изоферменты цитохрома P450 человека	Мыши	Хомяки	Крысы	Морские свинки	Хорьки	Кролики	Кошки	Собаки	Свиньи	Минипиги	Обезьяны	
											Мармозетки	Макаки-резус
CYP2B6	CYP2B10 (78) CYP2B13 (71) CYP2B19 (75) CYP2B23 (75) CYP2B9 (72) CYP2B9 (70)	CYP2A9 (50) CYP2A17 (50)	CYP2B2 (73) CYP2B15 (72) CYP2B12 (72) CYP2B3 (67) CYP2B1 (74) CYP2B9 (71)	CYP2B18 (74)	CYP2B6 (74)	CYP2B4 (77) CYP2B5 (76)	CYP2B6 (74)	CYP2B11 (74)	CYP2B22 (75)	CYP2B22 (72)	CYP2B6 (82)	CYP2B6 (86)
	CYP2C29 (71) CYP2C39 (72) CYP2C40 (62) CYP2C38 (72) CYP2C37 (68) CYP2C50 (69) CYP2C67 (65) CYP2C54 (68) CYP2C66 (72) CYP2C65 (73) CYP2C68 (66) CYP2C69 (66) CYP2C55 (65) CYP2C44 (65)	CYP2C26 (50) CYP2C28 (50) CYP2C27 (50) CYP2C25 (50)	CYP2C7 (69) CYP2C6 (71) CYP2C12 (65) CYP2C13 (65) CYP2C22 (65) CYP2C23 (65) CYP2C11 (65)	CYP2C8 (75)	CYP2C8 (69)	CYP2C5 (74) CYP2C4(73) CYP2C16(73)	CYP2C8 (70)	CYP2C21 (66) CYP2C41 (70)	CYP2C49 (72) CYP2C42 (76)	CYP2C49 (70)	CYP2C8 (87)	CYP2C8 (92)
CYP2C8												

Изоферменты цитохрома P450 человека	Мыши	Хомяки	Крысы	Морские свинки	Хорьки	Кролики	Кошки	Собаки	Свиньи	Минипиги	Обезьяны	
											Мармозетки	Макаки-резус
CYP2C9	CYP2C29 (76)		CYP2C7 (72)	CYP2C9 (77)	CYP2C9 (75)	CYP2C5 (77)	CYP2C9 (74)	CYP2C21 (69)	CYP2C49 (79)	CYP2C (50%)	-	CYP2C43 (93)
	CYP2C39		CYP2C6 (75)			CYP2C4 (77)			CYP2C42 (80)			CYP2C75 (94)
	CYP2C40 (63)		CYP2C12 (67)			CYP2C16 (77)						
	CYP2C38 (72)		CYP2C13 (67)									
	CYP2C37 (73)											
	CYP2C50 (73)											
	CYP2C67 (67)	-										
	CYP2C54 (71)											
	CYP2C66 (76)											
	CYP2C65 (76)											
	CYP2C68 (66)											
	CYP2C69 (67)											
CYP2C18	CYP2C55 (76)		CYP2C55 (76)			CYP2C2 (73)		CYP2C21 (69)	CYP249 (81)	-	CYP2C18 (93)	CYP2C18 (96)
	CYP2C54 (50)		CYP2C13 (78)	-	-	CYP2C14 (78)	-		CYP2C42 (82)			
	CYP2C37 (50)	-	CYP2C11 (77)									
	CYP2C50 (50)											
	CYP2C37 (50)											
	CYP2C37 (50)											
CYP2C19	CYP2C29 (75)		CYP2C7 (72)	-		CYP2C5 (77)		CYP2C21 (70)	CYP2C49 (78)	-	-	-
	CYP2C39 (73)		CYP2C6 (75)			CYP2C4 (77)			CYP2C42 (80)			
	CYP2C40 (63)		CYP2C12 (68)			CYP2C16 (76)						
	CYP2C38 (72)	CYP2C26 (50)										
	CYP2C37 (72)	CYP2C28 (50)										
	CYP2C50 (72)	CYP2C27 (50)										
	CYP2C67 (67)	CYP2C27 (50)										
	CYP2C54 (71)	CYP2C25 (50)										
	CYP2C66 (75)											
	CYP2C65 (76)											
	CYP2C68 (66)											
	CYP2C69 (67)											

Изоферменты цитохрома P450 человека	Мыши	Хомяки	Крысы	Морские свинки	Хорьки	Кролики	Кошки	Собаки	Свиньи	Минипиги	Обезьяны	
											Мармозетки	Макаки-резус
CYP2D6	CYP2D26 (71) CYP2D22 (75) CYP2D11 (67) CYP2D9 (69) CYP2D34 (68) CYP2D10 (69) CYP2D12 (68)	CYP2D20 (50)	CYP2D2 (71) CYP2D5 (70) CYP2D3 (71) CYP2D4 (76) CYP2D1 (70) CYP2D18 (70)	CYP2D16 (72)	-	CYP2D23 (76) CYP2D24 (78)	CYP2D6 (75)	CYP2D15 (50)	CYP2D25 (78)	CYP2D25 (75)	CYP2D30 (89)	CYP2D42 (82)
	CYP2E1 (78)	-	CYP2E1 (79)	CYP2E1 (79)	CYP2E1 (78)	CYP2E1 (50)	CYP2E2 (77)	CYP2E1 (77)	CYP2E1 (79)	CYP2E1 (79)	CYP2E1 (71)	CYP2E1 (90)
	CYP2J9 (73) CYP2J13 (72) CYP2J5 (70) CYP2J6 (76) CYP2J11 (68) CYP2J12 (71) CYP2J7 (70) CYP2J8 (70)	CYP2J3 (50)	CYP2J3 (70) CYP2J4 (78) CYP2J10 (70)	CYP2J2 (39)	CYP2J2 (80)	CYP2J1 (81)	CYP2J2 (76)	CYP2J2 (79)	CYP2J34 (78)	-	CYP2J2 (90)	CYP2J2 (95)
	CYP3A13 (75) CYP3A16 (70) CYP3A44 (69) CYP3A11 (73) CYP3A1A (71) CYP3A1B (71) CYP3A25 (70)	CYP3A10 (50) CYP3A9 (50)	CYP3A9 (72) CYP3A1 (72)	CYP3A14 (71) CYP3A17 (70)	CYP3A (50)	CYP3A6 (76)	CYP3A132 (78) CYP3A131 (79)	CYP3A12 (81)	CYP3A22 (72) CYP3A48 (75) CYP3A22 (70)	CYP3A29 (60) CYP3A (80)	CYP3A4 (90)	-

Изоферменты цитохрома P450 человека	Мыши	Хомяки	Крысы	Морские свинки	Хорьки	Кролики	Кошки	Собаки	Свиньи	Мини-пиги	Обезьяны	
											Мармозетки	Макаки-резус
CYP3A5	CYP3A13 (74)											
	CYP3A16 (70)											
	CYP3A44 (70)		CYP3A9 (73) CYP3A1 (72) CYP3A23 (71)	CYP3A14 (70) CYP3A17 (69)	-	CYP3A6 (75)	CYP3A132 (78) CYP3A131 (78)	CYP3A12 (79) CYP3A26 (77)	CYP3A22 (69)	CYP3A29 (60)	CYP3A5 (89)	CYP3A66 (90)
	CYP3A11 (73)	-										
	CYP3A41A (72) CYP3A41B (72)											
CYP3A7	CYP3A13 (72)											
	CYP3A16 (68)											
	CYP3A44 (67)		CYP3A9 (70) CYP3A1 (69) CYP3A23 (68)	CYP3A14 (69) CYP3A17 (67)	-	CYP3A6 (74)	CYP3A132 (74) CYP3A131 (74)	CYP3A12 (76)	CYP3A22 (68)	-	CYP3A4 (86)	CYP3A5 (86)
	CYP3A11 (70)	-										
	CYP3A41A (69) CYP3A41B (69)											
CYP4F2	CYP4F14 (79) CYP4F15 (78) CYP4F40 (77)	CYP4F6 (50) CYP4F4 (50)	CYP4F1 (79) CYP4F4 (79) CYP4F18 (78) CYP4F40 (79)	-	CYP4F8 (50) CYP4F6 (50)	-	-	-	-	-	CYP4F2 (82)	CYP4F2 (94)
	CYP4F14 (79) CYP4F15 (77) CYP4F40 (78)	CYP4F5 (50)	CYP4F1 (79) CYP4F4 (78) CYP4F40 (80)	-	-	-	-	-	CYP4F3 (50)	-	-	CYP4F11 (91)
CYP4F12	CYP4F14 (75) CYP4F15 (74) CYP4F40 (74)	CYP4F6(50) CYP4F1(50)	CYP4F1 (75) CYP4F4 (74) CYP4F40 (74)	-	-	-	-	CYP4F22 (50)	-	-	CYP4F12 (84)	CYP4F12 (92)

Примечание: в скобках указан процент

Note: percentage of similarity with the corresponding human ortholog is indicated in parentheses

ность выше, зато активность CYP1A кроликов ниже. Ортолог CYP1A собак аналогичен человеческому, но они метаболизируют вещества с разной эффективностью. CYP1A2 обнаружен у всех рассмотренных в обзоре лабораторных видов животных. Показана выраженная идентичность данного фермента с ортологом человека. Подводя итог сравнения подсемейства между CYP1A человека и его аналогами у лабораторных животных, можно сделать заключение о том, что, в целом, ортологи проявляют схожую активность. И в случае, если изучаемое лекарственное вещество метаболизируется в большей степени посредством CYP1A, можно ожидать схожие эффекты как у человека, так и у лабораторных животных.

У млекопитающих семейство CYP2 содержит наиболее разнообразную группу CYP. Большинство CYP2 остаются неизвестными либо не совпадающими между видами. Аналоги мышей, крыс и кроликов значительно отличаются по структуре и функциям подсемейств CYP2A, CYP2B, CYP2C и CYP2D человека (табл. 1). Сопоставляя данную информацию со структурным сходством (табл. 2) семейства CYP2 мышей, крыс и кроликов с ортологами человека, можно заметить, что у рассматриваемых лабораторных животных существует большее количество различных изоферментов CYP2, обладающих разной каталитической активностью. Данное несоответствие может объяснять разницу в фармакокинетике и фармакодинамике одних и тех же препаратов у рассматриваемых лабораторных видов и человека.

Совершенно другая ситуация у свиней. У них присутствует зависимость — активность CYP2A более высокая у самцов, чем у самок, а у человека наоборот. А CYP2C49 свиней имеет 82 %, 83 % и 85 % идентичность нуклеотидов с CYP2C8, CYP2C9 и CYP2C18 человека соответственно. А количество CYP2D в организме свиней значительно ниже, чем у человека и других видов, что в свою очередь может привести к появлению разных эффектов или интенсивности на прием одного и того же тестируемого объекта между человеком и свиньей. У кошек и собак CYP2A осуществляет каталитическую активность медленнее, чем у человека. Ортологи CYP2B и CYP2C кошек — либо совсем не экспрессируются в печени животного, либо в очень незначительных количествах, тем самым они не играют значительной роли в метаболизме лекарственных веществ. CYP2B собак значительно различается в строении и функциях от такового у человека, а семейство CYP2C значительно варьируется в зависимости от породы. CYP2D собак в целом схож по структуре и функ-

циям с ортологом человека, а подсемейство CYP2D кошек аналогично таковому у собак, но у самцов активность ниже. Активность CYP2A, CYP2B, CYP2C, CYP2D яванских макак и макак-резусов, в целом, аналогична таковой у человека. Это подтверждается как структурным сходством (табл. 2), так и способностью к метаболизму одних и тех же препаратов. Подсемейство CYP2E имеет значительное сходство с ортологом человека и мышей, крыс, собак, свиней, кроликов и приматов. У кошек данный фермент менее активен, чем у человека.

CYP2 человека и грызунов в значительной степени отличаются как по структурным, так и по функциональным особенностям, что не может гарантировать адекватной экстраполяции на человека. Стоит ли планировать проведение доклинических исследований лекарственного вещества на данных видах лабораторных животных, если заведомо известно, что метаболизм исследуемого соединения у человека будет осуществляется в основном посредством CYP2? Не все так однозначно. С одной стороны, эти исследования могут дать начальную информацию об эффектах тестируемого объекта или оценить его токсичность. Но, конечно, прогностическая ценность таких исследований будет значительно ниже, чем, к примеру, исследования на свиньях или приматах. За последние годы становится очевидным, что свиньи более похожи на людей в отношении регуляции генов CYP и метаболизма лекарственных веществ по сравнению с мышами и крысами. Примером разного метаболизма веществ посредством семейства CYP2 между видами является биотрансформация толбутамида, варфарина и мефенитоина с помощью CYP2C у собак и человека. Мыши и обезьяны показывают более низкую биодоступность лозартана (CYP2C), по сравнению с человеком при пероральном применении, но биодоступность у крыс, собак и мини-пигов была схожа с биодоступностью у людей. Другим примером является омепразол, также метаболизируемый преимущественно CYP2C. При пероральном применении у собак, обезьян и мини-пигов биодоступность в несколько раз ниже, чем у человека, и заметно ниже у мышей и крыс. Еще одним примером является метаболизм ритонавира и большинства ингибиторов обратного захвата серотонина посредством CYP2D у мышей и крыс. Данные процессы биотрансформации значительно отличаются от аналогичных у человека.

У мышей и крыс подсемейство CYP3A хотя и схоже с человеческими ортологами, но существуют структурные различия, которые следует учитывать в ходе планирования исследования. К тому же у крыс очень много различных изоформ данного

подсемейства, что ведет к разделению функциональной активности. Также у крыс выявлен половой диморфизм, о котором говорилось ранее. Все это в совокупности опосредует проблемы при экстраполяции данных с крысы на человека. Например, противогрибковый препарат кетоконазол, который является ингибитором CYP3A у людей и свиней, но не у крыс [102], однако другой противогрибковый препарат, клотримазол — является ингибитором CYP3A у крыс, но не у людей [103]. У кошек активность подсемейства CYP3A значительно ниже, чем у человека, особенно у самцов. Выявлены различия в метаболизме дексаметазона и мидазолама у собак и человека, хотя рифампицин метаболизируется у человека и собак одинаково, что свидетельствует о функциональных и структурных различиях между видами. У свиней зарегистрирована высокая степень сходства между ортологами CYP3A. А у макаков данное подсемейство практически идентично человеческому, но активность в 5 раз выше, чем у человека. Известно, что мидазолам метаболизируется в основном с помощью CYP3A у людей, мышей, крыс, собак, обезьян и свиней. Было показано, что биодоступность мидазолама при пероральном применении у человека схожа с таковой у мини-пиггов, тогда как у крыс, мышей и обезьян она примерно в 3 раза выше.

Заключение

Экспериментальный подход выбора тест-системы в доклинических исследованиях основан на системах метаболизма изучаемых веществ у животных и используется для прогнозирования и экстраполяции кинетики и токсичности на человека. Однако принцип межвидового сравнения подвергается критическому анализу ввиду определенных ограничений, поскольку конкретные изоформы экспрессируются в разных видах, и даже при высокой степени идентичности между изоформами это не означает сходную каталитическую активность. Выбор релевантного вида животных для использования в доклинических исследованиях является сложной задачей, и, в зависимости от конкретного типа исследования (например, метаболизм, индукция или ингибирование определенного вещества) могут потребоваться различные модели *in vivo*. Ни один из видов животных не является полностью схожим с человеком в отношении активности всех ферментов CYP. Оценка абсолютного количества изоформ CYP у разных животных и в разных органах поможет выявить и понять видовые различия с точки зрения органной специфичности и каталитической активности, а также предсказать метаболический

клиренс у человека. Однако сходство между видами стоит искать не в полной совокупности всей системы цитохрома P450, а у отдельных, наиболее важных подсемейств или ферментов, играющих значительную роль в метаболизме конкретного соединения в конкретной моделируемой ситуации. В данном обзоре поднимались вопросы различия и схожести человека и лабораторных животных только в контексте системы цитохрома P450, никакие другие особенности не учитывались.

Таким образом, подводя общий итог обзора, мы понимаем, что нет необходимости в выборе наиболее схожей с человеком *in vivo* модели для доклинических исследований с точки зрения метаболизма изучаемого объекта. Вместо этого в исследованиях необходимо использовать другой подход. Например, если исследуемый объект интенсивно метаболизируется CYP2D, что приводит к активным схожим метаболитам, использование животного со схожим CYP2D было бы оправдано. Другими словами, вместо того, чтобы искать глобальное метаболическое сходство, можно сосредоточиться на отдельных специфических ферментах и метаболических путях, для которых показано близкое сходство по отношению к человеку.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Finnigan JD, Young C, Cook DJ, et al. Cytochromes P450 (P450s): A review of the class system with a focus on prokaryotic P450s. *Adv Protein Chem Struct Biol.* 2020; 122:289–320. DOI: 10.1016/bs.apcsb.2020.06.005.
2. Werck-Reichhart D, Feyereisen R. Cytochromes P450: a success story. *Genome Biol.* 2000; 1(6):REVIEWS3003. DOI: 10.1186/gb-2000-1-6-reviews3003.
3. Manikandan P, Nagini S. Cytochrome P450 Structure, Function and Clinical Significance: A Review. *Curr Drug Targets.* 2018; 19(1):38–54. DOI: 10.2174/1389450118666170125144557.
4. Pan ST, Xue D, Li ZL, et al. Computational Identification of the Paralogs and Orthologs of Human Cytochrome P450 Superfamily and the Implication in Drug Discovery. *Int J Mol Sci.* 2016; 17(7):1020. DOI: 10.3390/ijms17071020.
5. Nebert DW, Russell DW. Clinical importance of the cytochromes P450. *Lancet.* 2002; 360(9340):1155–1162. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)11203-7.
6. He ZX, Chen XW, Zhou ZW, et al. Impact of physiological, pathological and environmental

factors on the expression and activity of human cytochrome P450 2D6 and implications in precision medicine. *Drug Metab Rev.* 2015; 47(4):470–519. DOI: 10.3109/03602532.2015.1101131.

7. Zhang JY, Wang Y, Prakash C. Xenobiotic-metabolizing enzymes in human lung. *Curr Drug Metab.* 2006; 7(8):939–948. DOI: 10.2174/138920006779010575.

8. Hrycay EG, Bandiera SM. Expression, function and regulation of mouse cytochrome P450 enzymes: comparison with human P450 enzymes. *Curr Drug Metab.* 2009; 10(10):1151–1183. DOI: 10.2174/138920009790820138.

9. Blanco JG, Harrison PL, Evans WE, et al. Human cytochrome P450 maximal activities in pediatric versus adult liver. *Drug Metab Dispos.* 2000; 28(4):379–382.

10. Yokoi T. Essentials for starting a pediatric clinical study (1): Pharmacokinetics in children. *J Toxicol Sci.* 2009; 34 Suppl 2:SP307–312. DOI: 10.2131/jts.34.sp307.

11. Pelkonen O, Turpeinen M, Hakkola J, et al. Inhibition and induction of human cytochrome P450 enzymes: current status. *Arch Toxicol.* 2008; 82(10):667–715. DOI: 10.1007/s00204-008-0332-8.

12. Coleman MD. Human drug metabolism. New-York: John Wiley & Sons. 2020. p.688.

13. Faqi AS. A comprehensive guide to toxicology in preclinical drug development. New-York: Academic Press. 2012. p.1024.

14. Martignoni M, Groothuis GM, de Kanter R. Species differences between mouse, rat, dog, monkey and human CYP-mediated drug metabolism, inhibition and induction. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2006; 2(6):875–894. DOI: 10.1517/17425255.2.6.875.

15. Dalgaard L. Comparison of minipig, dog, monkey and human drug metabolism and disposition. *J Pharmacol Toxicol Methods.* 2015; 74:80–92. DOI: 10.1016/j.vascn.2014.12.005.

16. Bogaards JJ, Bertrand M, Jackson P, et al. Determining the best animal model for human cytochrome P450 activities: a comparison of mouse, rat, rabbit, dog, micropig, monkey and man. *Xenobiotica.* 2000; 30(12):1131–1152. DOI: 10.1080/00498250010021684.

17. Turpeinen M, Ghiciuc C, Opritoui M, et al. Predictive value of animal models for human cytochrome P450 (CYP)-mediated metabolism: a comparative study in vitro. *Xenobiotica.* 2007; 37(12):1367–1377. DOI: 10.1080/00498250701658312.

18. Sharma V, McNeill JH. To scale or not to scale: the principles of dose extrapolation. *Br J Pharmacol.* 2009; 157(6):907–921. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2009.00267.x.

19. Zhang D, Luo G, Ding X, et al. Preclinical experimental models of drug metabolism and disposition in drug discovery and development. *Acta Pharmaceutica Sinica B.* 2012; 2(6):549–561. DOI: 10.1016/J.APSB.2012.10.004.

20. Jolivet LJ, Ward KW. Extrapolation of human pharmacokinetic parameters from rat, dog, and monkey data: Molecular properties associated with extrapolative

success or failure. *J Pharm Sci.* 2005; 94(7):1467–1483. DOI: 10.1002/jps.20373.

21. Lewis DF, Ioannides C, Parke DV. Cytochromes P450 and species differences in xenobiotic metabolism and activation of carcinogen. *Environ Health Perspect.* 1998; 106(10):633–641. DOI: 10.1289/ehp.98106633.

22. Hammer H, Schmidt F, Marx-Stoelting P, et al. Cross-species analysis of hepatic cytochrome P450 and transport protein expression. *Arch Toxicol.* 2021; 95(1):117–133. DOI: 10.1007/s00204-020-02939-4.

23. Sezutsu H, Le Goff G, Feyereisen R. Origins of P450 diversity. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2013; 368(1612):20120428. DOI: 10.1098/rstb.2012.0428.

24. Chun YJ, Kim MY, Guengerich FP. Resveratrol is a selective human cytochrome P450 1A1 inhibitor. *Biochem Biophys Res Commun.* 1999; 262(1):20–24. DOI: 10.1006/bbrc.1999.1152.

25. Walsh AA, Szklarz GD, Scott EE. Human cytochrome P450 1A1 structure and utility in understanding drug and xenobiotic metabolism. *J Biol Chem.* 2013; 288(18):12932–12943. DOI: 10.1074/jbc.M113.452953.

26. Nebert DW, Wikvall K, Miller WL. Human cytochromes P450 in health and disease. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2013; 368(1612):20120431. DOI: 10.1098/rstb.2012.0431.

27. Zhou SF, Yang LP, Zhou ZW, et al. Insights into the substrate specificity, inhibitors, regulation, and polymorphisms and the clinical impact of human cytochrome P450 1A2. *AAPS J.* 2009; 11(3):481–494. DOI: 10.1208/s12248-009-9127-y.

28. Murray GI, Melvin WT, Greenlee WF, et al. Regulation, function, and tissue-specific expression of cytochrome P450 CYP1B1. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2001; 41:297–316. DOI: 10.1146/annurev.pharmtox.41.1.297.

29. Hasler JA, Estabrook R, Murray M, et al. Human cytochromes P450. Molecular aspects of medicine. 1999; 20(1–2):1–137. DOI: 10.1016/S0098-2997(99)00005-9.

30. Lewis DF. 57 varieties: the human cytochromes P450. *Pharmacogenomics.* 2004; 5(3):305–318. DOI: 10.1517/phgs.5.3.305.29827.

31. Tompkins LM, Wallace AD. Mechanisms of cytochrome P450 induction. *J Biochem Mol Toxicol.* 2007; 21(4):176–181. DOI: 10.1002/jbt.20180.

32. Elfaki I, Mir R, Almutairi FM, et al. Cytochrome P450: Polymorphisms and Roles in Cancer, Diabetes and Atherosclerosis. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2018; 19(8):2057–2070. DOI: 10.22034/APJCP.2018.19.8.2057.

33. Hiroi T, Chow T, Imaoka S, et al. Catalytic specificity of CYP2D isoforms in rat and human //Drug metabolism and disposition. 2002; 30(9): 970–976. DOI: 10.1124/dmd.30.9.970.

34. Sweeney BP, Grayling M. Smoking and anaesthesia: the pharmacological implications. *Anaesthesia.* 2009; 64(2):179–186. DOI: 10.1111/j.1365-2044.2008.05686.x.

35. Pan ST, Xue D, Li ZL, et al. Computational Identification of the Paralogs and Orthologs of Human Cytochrome P450 Superfamily and the Implication in Drug Discovery. *Int J Mol Sci.* 2016; 17(7):1020. DOI: 10.3390/ijms17071020.
36. Funae Y, Imaoka S. Cytochrome P450 in rodents. *Cytochrome P450*. Springer, Berlin, Heidelberg, 1993; 221–238. DOI: 10.1007/978-3-642-77763-9_15.
37. Kapelyukh Y, Henderson CJ, Scheer N, et al. Defining the Contribution of CYP1A1 and CYP1A2 to Drug Metabolism Using Humanized CYP1A1/1A2 and Cyp1a1/Cyp1a2 Knockout Mice. *Drug Metab Dispos.* 2019; 47(8):907–918. DOI: 10.1124/dmd.119.087718.
38. Muruganandan S, Sinal CJ. Mice as clinically relevant models for the study of cytochrome P450-dependent metabolism. *Clin Pharmacol Ther.* 2008; 83(6):818–828. DOI: 10.1038/clpt.2008.50.
39. Graves JP, Gruzdev A, Bradbury JA, et al. Characterization of the Tissue Distribution of the Mouse Cyp2c Subfamily by Quantitative PCR Analysis. *Drug Metab Dispos.* 2017; 45(7):807–816. DOI: 10.1124/dmd.117.075697.
40. Nelson DR, Zeldin DC, Hoffman SM, et al. Comparison of cytochrome P450 (CYP) genes from the mouse and human genomes, including nomenclature recommendations for genes, pseudogenes and alternative-splice variants. *Pharmacogenetics.* 2004; 14(1):1–18. DOI: 10.1097/00008571-200401000-00001.
41. Cui JY, Renaud HJ, Klaassen CD. Ontogeny of novel cytochrome P450 gene isoforms during postnatal liver maturation in mice. *Drug Metab Dispos.* 2012; 40(6):1226–1237. DOI: 10.1124/dmd.111.042697.
42. Sakuma T, Takai M, Endo Y, et al. A novel female-specific member of the CYP3A gene subfamily in the mouse liver. *Arch Biochem Biophys.* 2000; 377(1):153–162. DOI: 10.1006/abbi.2000.1747.
43. Dai D, Bai R, Hodgson E, et al. Cloning, sequencing, heterologous expression, and characterization of murine cytochrome P450 3a25* (Cyp3a25), a testosterone 6 β -hydroxylase. *J Biochem Mol Toxicol.* 2001; 15(2):90–99. DOI: 10.1002/jbt.4.
44. van Heeswijk RP, Dannemann B, Hoetelmans RM. Bedaquiline: a review of human pharmacokinetics and drug-drug interactions. *J Antimicrob Chemother.* 2014; 69(9):2310–2318. DOI: 10.1093/jac/dku171.
45. Shimada T, Mimura M, Inoue K, et al. Cytochrome P450-dependent drug oxidation activities in liver microsomes of various animal species including rats, guinea pigs, dogs, monkeys, and humans. *Arch Toxicol.* 1997; 71(6):401–408. DOI: 10.1007/s002040050403.
46. Budinsky RA, LeCluyse EL, Ferguson SS, et al. Human and rat primary hepatocyte CYP1A1 and 1A2 induction with 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin, 2,3,7,8-tetrachlorodibenzofuran, and 2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuran. *Toxicol Sci.* 2010; 118(1):224–235. DOI: 10.1093/toxsci/kfq238.
47. Sridhar J, Goyal N, Liu J, et al. Review of Ligand Specificity Factors for CYP1A Subfamily Enzymes from Molecular Modeling Studies Reported to-Date. *Molecules.* 2017; 22(7):1143. DOI: 10.3390/molecules22071143.
48. Kobayashi K, Urashima K, Shimada N, et al. Selectivities of human cytochrome P450 inhibitors toward rat P450 isoforms: study with cDNA-expressed systems of the rat. *Drug Metab Dispos.* 2003; 31(7):833–836. DOI: 10.1124/dmd.31.7.833.
49. Eagling VA, Tjia JF, Back DJ. Differential selectivity of cytochrome P450 inhibitors against probe substrates in human and rat liver microsomes. *Br J Clin Pharmacol.* 1998; 45(2):107–114. DOI: 10.1046/j.1365-2125.1998.00679.x.
50. Waxman DJ, Chang TKH. Hormonal Regulation of Liver Cytochrome P450 Enzymes. *Cytochrome P450*. Springer, Cham. 2015; 813–850. DOI: 10.1007/978-3-319-12108-6_11.
51. Boyle SP, Craft JA. The effect of gender, sexual maturation and xenobiotic treatment on the formation of hydroxymethyl metabolites from 7, 12-dimethylbenz[a]anthracene in rat liver microsomes. *Toxicol Lett.* 2000; 117(1-2):1–9. DOI: 10.1016/s0378-4274(00)00230-7.
52. Imaoka S, Hashizume T, Funae Y. Localization of rat cytochrome P450 in various tissues and comparison of arachidonic acid metabolism by rat P450 with that by human P450 orthologs. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2005; 20(6):478–484. DOI: 10.2133/dmpk.20.478.
53. Waxman DJ, Holloway MG. Sex differences in the expression of hepatic drug metabolizing enzymes. *Molecular pharmacology.* 2009; 76(2): 215–228. DOI: 10.1124/mol.109.056705.
54. Kushida H, Matsumoto T, Ikarashi Y, et al. Gender differences in plasma pharmacokinetics and hepatic metabolism of geissoschizine methyl ether from *Uncaria hook* in rats. *J Ethnopharmacol.* 2021; 264:113354. DOI: 10.1016/j.jep.2020.113354.
55. DeLozier TC, Tsao CC, Coulter SJ, et al. CYP2C44, a new murine CYP2C that metabolizes arachidonic acid to unique stereospecific products. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.* 2004; 310(3): 845–854. DOI: 10.1124/JPET.104.067819.
56. Parkinson A. An overview of current cytochrome P450 technology for assessing the safety and efficacy of new materials. *Toxicol Pathol.* 1996; 24(1):48–57.
57. Edmund GHC, Lewis DFV, Howlin BJ. Modelling Species Selectivity in Rat and Human Cytochrome P450 2D Enzymes. *PLOS ONE.* 2013; 8(5): e63335. DOI: 10.1371/journal.pone.0063335.
58. Lewis DF, Bird MG, Parke DV. Molecular modelling of CYP2E1 enzymes from rat, mouse and man: an explanation for species differences in butadiene metabolism and potential carcinogenicity, and rationalization of CYP2E substrate specificity. *Toxicology.* 1997; 118(2–3):93–113. DOI: 10.1016/s0300-483x(96)03583-4.

59. Gonzalez FJ, Fang ZZ, Ma X. Transgenic mice and metabolomics for study of hepatic xenobiotic metabolism and toxicity. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2015; 11(6):869–881. DOI: 10.1517/17425255.2015.1032245.
60. Dayyih WA, Hamad M. Determination of Sitagliptin Levels in Rats Serum by HPLC and its Pharmacokinetic Investigation in Existence of Sucralose. *Indonesian Journal of Pharmacy.* 2018; 29(3):117. DOI: 10.14499/indonesianjpharm29iss3pp117.
61. Zuber R, Anzenbacherová E, Anzenbacher P. Cytochromes P450 and experimental models of drug metabolism. *J Cell Mol Med.* 2002; 6(2):189–198. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2002.tb00186.x.
62. Hrycay EG, Bandiera SM. Cytochrome P450 enzymes. In ed. by Shayne CG: *Preclinical development handbook: ADME and biopharmaceutical properties*. Hoboken: Wiley. 2008: 627–696. DOI: 10.1002/9780470249031.ch18.
63. Tang W, Stearns RA, Wang RW, et al. Roles of human hepatic cytochrome P450s 2C9 and 3A4 in the metabolic activation of diclofenac. *Chem Res Toxicol.* 1999; 12(2):192–199. DOI: 10.1021/tx9802217.
64. Mori T, Itoh S, Ohgiya S, et al. Regulation of CYP1A and CYP3A mRNAs by ascorbic acid in guinea pigs. *Arch Biochem Biophys.* 1997; 348(2):268–277. DOI: 10.1006/abbi.1997.0409.
65. Souma S, Sekimoto M, Degawa M. Species difference in the induction of hepatic CYP1A subfamily enzymes, especially CYP1A2, by 2-methoxy-4-nitroaniline among rats, mice, and guinea pigs. *Arch Toxicol.* 2006; 80(11):739–747. DOI: 10.1007/s00204-006-0103-3.
66. Lv X, Li JX, Wang JY, et al. Regioselective hydroxylation of carbendazim by mammalian cytochrome P450: A combined experimental and computational study. *Environ Pollut.* 2022; 293:118523. DOI: 10.1016/j.envpol.2021.118523.
67. Fletcher N, Hanberg A, Håkansson H. Hepatic vitamin A depletion is a sensitive marker of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) exposure in four rodent species. *Toxicol Sci.* 2001; 62(1):166–175. DOI: 10.1093/toxsci/62.1.166.
68. Steensma A, Beamand JA, Walters DG, et al. Metabolism of coumarin and 7-ethoxycoumarin by rat, mouse, guinea pig, cynomolgus monkey and human precision-cut liver slices. *Xenobiotica.* 1994; 24(9):893–907. DOI: 10.3109/00498259409043288.
69. Schwartz PS, Waxman DJ. Cyclophosphamide induces caspase 9-dependent apoptosis in 9L tumor cells. *Mol Pharmacol.* 2001; 60(6):1268–1279. DOI: 10.1124/mol.60.6.1268.
70. Waxman DJ, Attisano C, Guengerich FP, et al. Human liver microsomal steroid metabolism: identification of the major microsomal steroid hormone 6 beta-hydroxylase cytochrome P-450 enzyme. *Arch. Biochem. Biophys.* 1988; 263: 424–436. DOI: 10.1016/0003-9861(88)90655-8.
71. Yamamoto Y, Ishizuka M, Takada A, et al. Cloning, tissue distribution, and functional expression of two novel rabbit cytochrome P450 isozymes, CYP2D23 and CYP2D24. *J Biochem.* 1998; 124(3):503–508. DOI: 10.1093/oxfordjournals.jbchem.a022141.
72. Ding XX, Pernecky SJ, Coon MJ. Purification and characterization of cytochrome P450 2E2 from hepatic microsomes of neonatal rabbits. *Arch Biochem Biophys.* 1991; 291(2):270–276. DOI: 10.1016/0003-9861(91)90134-5.
73. van Beusekom CD, Schipper L, Fink-Gremmels J. Cytochrome P450-mediated hepatic metabolism of new fluorescent substrates in cats and dogs. *J Vet Pharmacol Ther.* 2010; 33(6):519–527. DOI: 10.1111/j.1365-2885.2010.01199.x.
74. Okamatsu G, Kawakami K, Komatsu T, et al. Functional expression and comparative characterization of four feline P450 cytochromes using fluorescent substrates. *Xenobiotica.* 2017; 47(11):951–961. DOI: 10.1080/00498254.2016.1257172.
75. Court MH, Greenblatt DJ. Molecular genetic basis for deficient acetaminophen glucuronidation by cats: UGT1A6 is a pseudogene, and evidence for reduced diversity of expressed hepatic UGT1A isoforms. *Pharmacogenetics.* 2000; 10(4):355–369. DOI: 10.1097/00008571-200006000-00009.
76. Okamatsu G, Komatsu T, Ono Y, et al. Characterization of feline cytochrome P450 2B6. *Xenobiotica.* 2017; 47(2):93–102. DOI: 10.3109/00498254.2016.1145754.
77. Shah SS, Sanda S, Regmi NL, et al. Characterization of cytochrome P450-mediated drug metabolism in cats. *J Vet Pharmacol Ther.* 2007; 30(5):422–428. DOI: 10.1111/j.1365-2885.2007.00902.x.
78. Visser M. Canine and Feline Differences in the Cytochrome P450 Transcriptome and Drug Metabolism. <https://etd.auburn.edu/handle/10415/6108> (17 April 2018)
79. Zhou SF, Wang B, Yang LP, et al. Structure, function, regulation and polymorphism and the clinical significance of human cytochrome P450 1A2. *Drug Metab Rev.* 2010; 42(2):268–354. DOI: 10.3109/03602530903286476.
80. Mise M, Hashizume T, Komuro S. Characterization of substrate specificity of dog CYP1A2 using CYP1A2-deficient and wild-type dog liver microsomes. *Drug Metab Dispos.* 2008; 36(9):1903–1908. DOI: 10.1124/dmd.108.022301.
81. Whiterock VJ, Morgan DG, Lentz KA, et al. Phenacetin pharmacokinetics in CYP1A2-deficient beagle dogs. *Drug Metab Dispos.* 2012; 40(2):228–231. DOI: 10.1124/dmd.111.041848.
82. Yamamiya I, Yoshisue K, Ishii Y, et al. Species variation in the enantioselective metabolism of tegafur to 5-fluorouracil among rats, dogs and monkeys. *J Pharm Pharmacol.* 2014; 66(12):1686–1697. DOI: 10.1111/jphp.12304.
83. Xu L, Das B, Prakash C. CYP 450 Enzymes in Drug Discovery and Development: An Overview. In

- ed. by Lyubimov A, Encyclopedia of drug metabolism and interactions. Hoboken: Wiley. 2011: 1–35. DOI: 10.1002/9780470921920.edm117.
84. Court MH. Canine cytochrome P-450 pharmacogenetics. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2013; 43(5):1027–1038. DOI: 10.1016/j.cvs.2013.05.001.
85. Nishimuta H, Nakagawa T, Nomura N, et al. Species differences in hepatic and intestinal metabolic activities for 43 human cytochrome P450 substrates between humans and rats or dogs. *Xenobiotica.* 2013; 43(11):948–955. DOI: 10.3109/00498254.2013.787155.
86. Mills BM, Zaya MJ, Walters RR, et al. Current cytochrome P450 phenotyping methods applied to metabolic drug-drug interaction prediction in dogs. *Drug Metab Dispos.* 2010; 38(3):396–404. DOI: 10.1124/dmd.109.030429.
87. Chen J, Tran C, Xiao L, et al. Co-induction of CYP3A12 and 3A26 in dog liver slices by xenobiotics: species difference between human and dog CYP3A induction. *Drug Metab Lett.* 2009; 3(1):61–66. DOI: 10.2174/187231209787176399.
88. Skaanild MT, Friis C. Cytochrome P450 sex differences in minipigs and conventional pigs. *Pharmacol Toxicol.* 1999; 85(4):174–180. DOI: 10.1111/j.1600-0773.1999.tb00088.x.
89. Puccinelli E, Gervasi PG, Longo V. Xenobiotic metabolizing cytochrome P450 in pig, a promising animal model. *Curr Drug Metab.* 2011; 12(6):507–525. DOI: 10.2174/138920011795713698.
90. Skaanild MT. Porcine cytochrome P450 and metabolism. *Curr Pharm Des.* 2006; 12(11):1421–1427. DOI: 10.2174/138161206776361183.
91. Millemcam J, De Clerck L, Govaert E, et al. The Ontogeny of Cytochrome P450 Enzyme Activity and Protein Abundance in Conventional Pigs in Support of Preclinical Pediatric Drug Research. *Front Pharmacol.* 2018; 9:470. DOI: 10.3389/fphar.2018.00470.
92. Skaanild MT, Friis C. Is bupropion a more specific substrate for porcine CYP2E than chlorzoxazone and p-nitrophenol? *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2007; 101(3):159–162. DOI: 10.1111/j.1742-7843.2007.00083.x.
93. Donato MT, Castell JV, Gómez-Lechón MJ. Characterization of drug metabolizing activities in pig hepatocytes for use in bioartificial liver devices: comparison with other hepatic cellular models. *J Hepatol.* 1999; 31(3):542–549. DOI: 10.1016/s0168-8278(99)80049-x.
94. Uno Y, Iwasaki K, Yamazaki H, et al. Macaque cytochromes P450: nomenclature, transcript, gene, genomic structure, and function. *Drug Metab Rev.* 2011; 43(3):346–361. DOI: 10.3109/03602532.2010.549492.
95. Mitsuda M, Iwasaki M, Asahi S. Cynomolgus monkey cytochrome P450 2C43: cDNA cloning, heterologous expression, purification and characterization. *J Biochem.* 2006; 139(5):865–872. DOI: 10.1093/jb/mvj093.
96. Emoto C, Yoda N, Uno Y, et al. Comparison of p450 enzymes between cynomolgus monkeys and humans: p450 identities, protein contents, kinetic parameters, and potential for inhibitory profiles. *Curr Drug Metab.* 2013; 14(2):239–252.
97. Narimatsu S, Nakata T, Shimizudani T, et al. Regio- and stereoselective oxidation of propranolol enantiomers by human CYP2D6, cynomolgus monkey CYP2D17 and marmoset CYP2D19. *Chem Biol Interact.* 2011; 189(3):146–152. DOI: 10.1016/j.cbi.2010.12.014.
98. Uno Y, Kito G. Effect of estradiol on gene expression profile in cynomolgus macaque liver: implications for drug-metabolizing enzymes. *Drug Metab Dispos.* 2011; 39(11):2003–2007. DOI: 10.1124/dmd.111.041004.
99. Shahabi P, Siest G, Meyer UA, et al. Human cytochrome P450 epoxigenases: variability in expression and role in inflammation-related disorders. *Pharmacol Ther.* 2014; 144(2):134–161. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2014.05.011.
100. Rodriguez-Antona C, Ingelman-Sundberg M. Cytochrome P450 pharmacogenetics and cancer. *Oncogene.* 2006; 25(11):1679–1691. DOI: 10.1038/sj.onc.1209377.
101. Koopmans AB, Braakman MH, Vinkers DJ, et al. Meta-analysis of probability estimates of worldwide variation of CYP2D6 and CYP2C19. *Transl Psychiatry.* 2021; 11(1):141. DOI: 10.1038/s41398-020-01129-1.
102. Elsherbiny ME, El-Kadi AO, Brocks DR. The metabolism of amiodarone by various CYP isoenzymes of human and rat, and the inhibitory influence of ketoconazole. *J Pharm Pharm Sci.* 2008; 11(1):147–159. DOI: 10.18433/j3sg66.
103. Turan VK, Mishin VM, Thomas PE. Clotrimazole is a selective and potent inhibitor of rat cytochrome P450 3A subfamily-related testosterone metabolism. *Drug Metab Dispos.* 2001; 29(6):837–842.
104. Pasanen M. Species differences in CYP enzymes. *Monografías de la Real Academia Nacional de Farmacia.* <https://core.ac.uk/download/pdf/230312707.pdf> (2004)
105. Antonovic L, Martinez M. Role of the cytochrome P450 enzyme system in veterinary pharmacokinetics: where are we now? Where are we going? *Future Med Chem.* 2011; 3(7):855–879. DOI: 10.4155/fmc.11.37.
106. Mosher CM, Court MH. Comparative and veterinary pharmacogenomics. *Handb Exp Pharmacol.* 2010; (199):49–77. DOI: 10.1007/978-3-642-10324-7_3.
107. Fink-Gremmels J. Implications of hepatic cytochrome P450-related biotransformation processes in veterinary sciences. *Eur J Pharmacol.* 2008; 585(2–3):502–509. DOI: 10.1016/j.ejphar.2008.03.013.
108. Uno Y, Matsuno K, Nakamura C, et al. Cloning, expression, and characterization of CYP3A43 cDNA in cynomolgus macaque (*Macaca fascicularis*). *Drug Metab Lett.* 2009; 3(4):228–233. DOI: 10.2174/187231209790218127.
109. Zanger UM, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme

activities, and impact of genetic variation. *Pharmacol Ther.* 2013 Apr;138(1):103–41. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2012.12.007. Epub 2013 Jan 16. PMID: 23333322.

110. Drug Interactions Flockhart Table. <https://drug-interactions.medicine.iu.edu/MainTable.aspx> (March 2022).

111. Alfentanil <https://go.drugbank.com/drugs/DB00802> (March 2022).

112. Inhibitors, inducers and substrates of cytochrome p450 isozymes. https://www.d.umn.edu/~jfitzake/Lectures/DMED/TAA/Q_A/CYP450InteractionTable.htm (March 2022).

113. Drug Development and Drug Interactions | Table of Substrates, Inhibitors and Inducers. <https://www.fda.gov/drugs/drug-interactions-labeling/drug-development-and-drug-interactions-table-substrates-inhibitors-and-inducers> (March 2022).

114. List of cytochrome P450 modulators https://en.wikipedia.org/wiki/List_of_cytochrome_P450_modulators (March 2022).

115. Li Y, Meng Q, Yang M, et al. Current trends in drug metabolism and pharmacokinetics. *Acta Pharm Sin B.* 2019; 9(6):1113–1144. DOI: 10.1016/j.apsb.2019.10.001.

116. Raunio H, Kuusisto M, Juvonen RO, et al. Modeling of interactions between xenobiotics and cytochrome P450 (CYP) enzymes. *Front Pharmacol.* 2015; 6:123. DOI: 10.3389/fphar.2015.00123.

117. Dey A. Cytochrome P450 2E1: its clinical aspects and a brief perspective on the current research scenario. *Subcell Biochem.* 2013; 67:1–104. DOI: 10.1007/978-94-007-5881-0_1.

118. De Montellano PRO. Cytochrome P450: structure, mechanism, and biochemistry. New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers. 2005. p.115.

119. Preissner S, Kuzman D, Pischon N. Drug interactions involving the cytochrome P450 enzymes: Analysis of common combinations of antibiotics and pain relieving drugs. *J Drug Metab Toxicol.* 2012; 3:131. DOI: 10.4172/2157-7609.1000131.

120. Hrycay EG, Bandiera SM. Monooxygenase, peroxidase and peroxygenase properties and reaction mechanisms of cytochrome P450 enzymes. *Adv Exp Med Biol.* 2015; 851:1–61. DOI: 10.1007/978-3-319-16009-2_1.

121. Alyautdin RN, Preferanskiy NG, Preferanskaya NG. Pharmacology. GEOTAR-Media. 2016. p.704. In Russian [Аляутдин Р.Н., Преферанский Н.Г., Преферанская Н.Г. Фармакология. ГЭОТАР-Медиа. 2016. с.704.]

122. Niwa T, Morimoto M, Hirai T, et al. Effect of penicillin-based antibiotics, amoxicillin, ampicillin, and piperacillin, on drug-metabolizing activities of human hepatic cytochromes P450. *J Toxicol Sci.* 2016; 41(1):143–146. DOI: 10.2131/jts.41.143.

123. Park GR. Molecular mechanisms of drug metabolism in the critically ill. *Br J Anaesth.* 1996; 77(1):32–49. DOI: 10.1093/bja/77.1.32.

124. Zhou SF. Drugs behave as substrates, inhibitors and inducers of human cytochrome P450 3A4. *Curr Drug Metab.* 2008; 9(4):310–322. DOI: 10.2174/138920008784220664.

125. Lynch T, Price A. The effect of cytochrome P450 metabolism on drug response, interactions, and adverse effects. *Am Fam Physician.* 2007; 76(3):391–396.

126. Anzenbacher P, Anzenbacherová E. Cytochromes P450 and metabolism of xenobiotics. *Cell Mol Life Sci.* 2001; 58(5–6):737–747. DOI: 10.1007/pl00000897.

127. Dekker SJ, Dohmen F, Vermeulen NPE, et al. Characterization of kinetics of human cytochrome P450s involved in bioactivation of flucloxacillin: inhibition of CYP3A-catalysed hydroxylation by sulfaphenazole. *Br J Pharmacol.* 2019; 176(3):466–477. DOI: 10.1111/bph.14548.

128. Ioannides C. Xenobiotic metabolism: an overview. In Ioannides C Enzyme systems that metabolise drugs and other xenobiotics. New-York: Willey. 2001: 1. DOI:10.1002/0470846305.

129. Sychev DA, Otdelenov VA, Denisenko NP, et al. The study of the activity of isoenzymes of cytochrome P450 for the prediction of drug-drug interactions of medicines in terms of polypharmacy. *Pharmacogenetics and Pharmacogenomics.* 2016; (2):4–11. In Russian [Сычѳв Д.А., Отделенов В.А., Денисенко Н.П. и др. Изучение активности изоферментов цитохрома P450 для прогнозирования межлекарственных взаимодействий лекарственных средств в условиях полипрагмазии. Фармакогенетика и фармакогеномика. 2016; (2):4–11.]

130. Jalaie M, Arimoto R, Gifford E, et al. Prediction of drug-like molecular properties: modeling cytochrome p450 interactions. *Methods Mol Biol.* 2004; 275:449–520. DOI: 10.1385/1-59259-802-1:449.

131. Jannetto PJ. Pharmacogenetics of Cytochrome P450 Enzymes. *Molecular Diagnostics.* Academic Press. 2010. 421–432. DOI: 10.1016/B978-0-12-369428-7.00034-3.

132. Esteves F, Rueff J, Kranendonk M. The Central Role of Cytochrome P450 in Xenobiotic Metabolism-A Brief Review on a Fascinating Enzyme Family. *J Xenobiot.* 2021; 11(3):94–114. DOI: 10.3390/jox11030007.

133. Lewis DF, Ito Y, Lake BG. Electronic and structural aspects of p450-mediated drug metabolism. *Drug Metab Lett.* 2009; 3(2):87–100. DOI: 10.2174/187231209788654090.

134. Parke DV, Ioannides C, Lewis DF. The 1990 Pharmaceutical Manufacturers Association of Canada keynote lecture. The role of the cytochromes P450 in the detoxication and activation of drugs and other chemicals. *Can J Physiol Pharmacol.* 1991; 69(5):537–549. DOI: 10.1139/y91-081.

135. Bolhuis MS, Panday PN, Pranger AD, et al. Pharmacokinetic drug interactions of antimicrobial drugs: a systematic review on oxazolidinones, rifamycines, macrolides, fluoroquinolones, and Beta-lactams. *Pharmaceutics.* 2011; 3(4):865–913. DOI: 10.3390/pharmaceutics3040865.

136. Rooney PH, Telfer C, McFadyen MC, et al. The role of cytochrome P450 in cytotoxic bioactivation: future therapeutic directions. *Curr Cancer Drug Targets*. 2004; 4(3):257–265. DOI: 10.2174/1568009043333014.

137. McDonnell AM, Dang CH. Basic review of the cytochrome p450 system. *J Adv Pract Oncol*. 2013; 4(4):263–268. DOI: 10.6004/jadpro.2013.4.4.7.

138. Ioannides C. Cytochrome p450 expression in the liver of food-producing animals. *Curr Drug Metab*. 2006; 7(4):335–348. DOI: 10.2174/138920006776873544.

139. Zhou SF, Xue CC, Yu XQ, et al. Clinically important drug interactions potentially involving mechanism-based inhibition of cytochrome P450 3A4 and the role of therapeutic drug monitoring. *Ther Drug Monit*. 2007; 29(6):687–710. DOI: 10.1097/FTD.0b013e31815c16f5.

Информация об авторах:

Мирошников Михаил Владимирович, к.м.н., руководитель отдела лабораторной диагностики АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ»;

Султанова Кира Тимуровна, к.м.н., руководитель отдела экспериментальной фармакологии и токсикологии АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ»;

Макарова Марина Николаевна, д.м.н., директор АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ»;

Макаров Валерий Геннадьевич, д.м.н., профессор, научный руководитель АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ».

Author information:

Mikhail V. Miroshnikov, PhD, Head of Laboratory Diagnostics Department, Research and manufacturing company “Home of Pharmacy”;

Kira T. Sultanova, PhD, Head of the Department of Experimental Pharmacology and Toxicology, Research and manufacturing company “Home of Pharmacy”;

Marina N. Makarova, MD, Director, Research and manufacturing company “Home of Pharmacy”;

Valery G. Makarov, M.D., professor, scientific supervisor, Research and manufacturing company “Home of Pharmacy”.