



Роль системы цитохромов в биотрансформации ксенобиотиков и лекарственных средств (обзор)

© 2025. В. С. Понамарёв✉, О. С. Попова, О. А. Украинская

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

Вещества, не являющиеся естественными метаболитами для организма млекопитающих и представляющие собой потенциально токсичные соединения, в современной науке называют ксенобиотиками. В связи с интенсификацией химической и фармацевтической промышленности концентрация таких соединений в воздухе, воде, почве и кормах для животных возрастает соразмерно увеличению производственных оборотов специализированных предприятий. Биотрансформация ксенобиотиков и лекарственных средств, или процесс детоксикации, является естественным и наиболее эффективным путем удаления из живого организма метаболитов чужеродной природы. В данном процессе принимают активное участие специальные ферментные системы, в числе которых и система цитохромов. Функции и роль отдельных типов цитохромов семейства P450 в процессе биотрансформации ксенобиотиков у животных и человека частично изучены деятелями естественнонаучной области, однако значительное количество ферментов находится на стадии исследований. В обзоре представлен анализ результатов 60 научных публикаций по проблеме биотрансформации ксенобиотиков посредством систем цитохрома, выявлены основные особенности этого процесса и дан прогноз его использования при диагностике различных патологий.

Ключевые слова: цитохромы P450, ферментные системы, системы детоксикации, микросомальный монооксигеназный комплекс, CYP

Благодарности: исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда в рамках научного проекта № 24-76-10011 (<https://rscf.ru/project/24-76-10011/>)

Авторы благодарят рецензентов за их вклад в экспертную оценку этой работы.

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Понамарёв В. С., Попова О. С., Украинская О. А. Роль системы цитохромов в биотрансформации ксенобиотиков и лекарственных средств (обзор). *Аграрная наука Евро-Северо-Востока*. 2025;26(1):21–39. DOI: <https://doi.org/10.30766/2072-9081.2025.26.1.21-39>

Поступила: 26.09.2024

Принята к публикации: 06.02.2025

Опубликована онлайн: 26.02.2025

The role of the cytochrome system in the biotransformation of xenobiotics and pharmacaueticals (review)

© 2025. Vladimir S. Ponamarev✉, Olga S. Popova, Olga A. Ukrainskaya

Saint Petersburg State University of Veterinary Medicine, Saint Petersburg, Russian Federation

Modern science refers to substances that are potentially toxic and not natural metabolites for the mammalian organism as xenobiotics. Due to the intensification of the chemical and pharmaceutical industries, the concentration of such compounds in the air, water, soil, and animal feed increases proportionally to the increase in production turnover of specialized enterprises. The biotransformation of xenobiotics and medicines, or the detoxification process, is a natural and most effective way to remove foreign metabolites from a living organism. Special enzyme systems take an active part in this process, including the cytochrome system. The functions and role of individual types of P450 cytochromes in the process of xenobiotic biotransformation in animals and humans have been partially studied, but a significant number of enzymes are at the research stage. The review provides the analysis of the results of 60 scientific articles on the problem of biotransformation of xenobiotics by the cytochrome systems, the basic features of this process are revealed and the estimates of its application for the diagnostics of different pathologies is given.

Key words: cytochromes P450, enzyme systems, detoxification systems, microsomal monooxygenase complex, CYP

Acknowledgments: the research was carried out under the financial support of the Russian Science Foundation project No.24-76-10011 (<https://rscf.ru/project/24-76-10011/>).

The authors thank the reviewers for their contribution to the peer review of this work.

Conflict of interest: the authors stated that there was no conflict of interest.

For citations: Ponamarev V. S., Popova O. S., Ukrainskaya O. A. The role of the cytochrome system in the biotransformation of xenobiotics and pharmacaueticals (review). *Agrarnaya nauka Evro-Severo-Vostoka* = Agricultural Science Euro-North-East. 2025;26(1):21–39. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.30766/2072-9081.2025.26.1.21-39>

Received: 26.09.2024

Accepted for publication: 06.02.2025

Published online: 26.02.2025

В последние годы среди научных исследователей естественно-научной сферы наблюдается рост интереса к проблеме химического загрязнения окружающей среды¹ [1, 2, 3, 4]. В связи с этим одним из наиболее динамичных направлений современной физиологии, биологической химии и токсикологии является исследование молекулярных механизмов поддержания организмом гомеостаза² [5, 6]. К числу первостепенных задач, стоящих в настоящее время перед научными деятелями, относится изучение ферментных систем, активно участвующих в биохимическом преобразовании и выведении молекул ксенобиотиков и лекарственных средств [7, 8, 9]. Сбор данных о ферментах биотрансформации и их функциональных аспектах в организме млекопитающих при различных физиологических и патологических состояниях в перспективе позволит проводить мониторинг уровня чувствительности животного к интоксикациям, а также в какой-то степени регулировать степень резистентности организма в отношении контактных и неконтактных болезней.

Актуальность изучения данной системы обуславливается возрастающей экспрессией и разнообразием ксенобиотиков, с которыми сталкиваются живые организмы в условиях современного мира [10, 11]. Понимание механизмов, лежащих в основе их метаболизма, критически важно для разработки безопасных и эффективных лекарственных средств, а также для оценки риска воздействия окружающей среды на здоровье животных. Важность системы цитохромов также заключается в её влиянии на индивидуальные различия в метаболизме, что может привести к вариативности в фармакологических ответах при введении различных лекарственных средств [12].

Цель обзора – анализ результатов опубликованных научных исследований по проблеме биотрансформации ксенобиотиков посредством систем цитохрома, выявление основных особенностей данного процесса и прогнозирование его использования при диагностике различных патологий.

Материал и методы. В качестве основных источников информации были использованы 60 научных публикаций, в которых представлены результаты исследований отечественных и зарубежных деятелей в сфере токсикологии, биологической химии, физиологии

(нормальной и патологической) и фармакологии за последние десять лет. Поиск необходимой информации по исследуемой теме был осуществлен в открытых электронных библиографических базах – «CyberLeninka», Pubmed, ScienceDirect, eLibrary, Elsevier, Clarivate, а также в библиотечной системе университета по таким ключевым словосочетаниям, как «цитохромы и биотрансформация», «цитохромы и фармакокинетика», «цитохром и токсикокинетика». Основным критерий использования материала найденных статей – наличие критически важной для понимания темы информации и количество цитирований. В качестве ключевых методов в ходе данного теоретического исследования были использованы принципы анализа отдельных элементов изученных материалов, их суммирование и синтез.

Основная часть. Общие сведения о роли системы цитохрома в биотрансформации. Особенности индивидуальной реакции организма на соединения токсической природы и лекарственные вещества определяются, в том числе, набором различных ферментов детоксикации. Биотрансформация ксенобиотиков представляет собой сложный трехступенчатый процесс, состоящий из следующих этапов: активация (I фаза), собственно детоксикация (II фаза) и выведение (III фаза) [13, 14, 15].

В ходе первого этапа осуществляется окислительно-восстановительное или гидролитическое преобразование исходной молекулы чужеродного соединения, в результате чего она приобретает полярные функциональные группы и, следовательно, гидрофильные свойства, а также становится более реакционно-способной, то есть более токсичной [14]. Данный метаболит называют промежуточным или реактивным. По своей природе он является нестабильным звеном биотрансформации, легко подвергающимся дальнейшим преобразованиям [15, 16]. Главная опасность продукта первой фазы заключается в угрозе повреждения биологических систем на молекулярном уровне. На данном этапе ключевая роль в осуществлении реакций окислительно-восстановительного и гидролитического типа принадлежит таким ферментам, как алкогольдегидрогеназа, альдегиддегидрогеназа, пероксидаза, эстераза, амидаза, флавиносодержащим монооксигеназам и, в особенности, монооксигеназам семейства цитохромов P450 (CYP1-CYP3, рис. 1.) [9, 14].

¹Вергейчик Т.Х. Токсикологическая химия: учебник. М., 2013. 432 с.

²Нельсон Д., Кокс М. Основы биохимии Ленинджера: в 3 т. М.: Бином, 2014. 636 с.

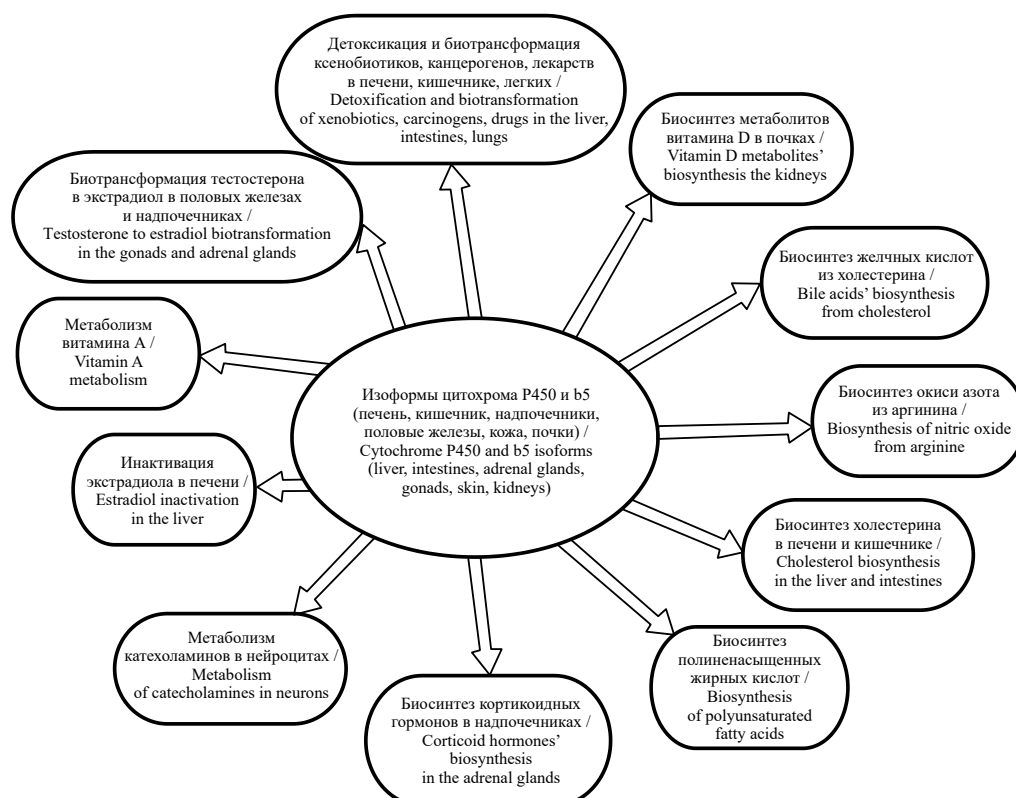


Рис. 1. Роль цитохрома P450 в организме /
Fig. 1. The role of cytochrome P450 in the organism

Стоит отметить, что молекула ксенобиотика или лекарственного вещества на первом этапе детоксикации теряет способность растворяться в липидах, что означает возможность частичной элиминации чужеродного соединения из организма через жидкие среды – с мочой, потом, секретом слезных и слюнных желез [8, 17, 18, 19]. Присоединение к продукту реакций первой фазы некоторых эндогенных веществ (например, конъюгация с ацетатом, сульфатом, глюкуроновой кислотой, глюта-

тионом) усиливает интенсивность процессов экскреции. В этом заключается сущность второй фазы биотрансформации ксенобиотика [14]. Ферментами, участвующими в обеспечении процесса конъюгации промежуточных метаболитов, являются метилтрансферазы, сульфотрансферазы, глутатион-S-трансферазы и некоторые другие (табл. 1) [15, 20]. Указанные энзимы обладают низкой субстратной специфичностью, поэтому достаточно активны в отношении многих видов химических соединений.

Таблица 1 – Ферменты второй фазы обезвреживания ксенобиотиков [15, 20] /
Table 1 – Enzymes of the second phase of xenobiotic neutralization [15, 20]

Фермент / Enzyme	Метаболит, используемый для конъюгации / Metabolite used for conjugation	Активная форма метаболита / Active form of metabolite
Ацетилтрансфераза / Acetyltransferase	Ацетат / Acetate	Ацетил КоА / Acetyl CoA
УДФ-глюкуронилтрансфераза / UDP-glucuronyltransferase	Глюкуронат / Glucuronate	УДФ-глюкуронат / UDP-glucuronate
Метилтрансфераза / Methyltransferase	Метил / Methyl	SAM
Сульфотрансфераза / Sulfotransferase	Сульфат / Sulfate	ФАФС-3'-фосфоаденозин-5'-фосфосульфата / FAFS-3'-phosphoadenosine-5'-phosphosulfate
Глутатионтрансфераза / Glutathione transferase	Глутатион (GSH) / Glutathione (GSH)	Глутатион (GSH) / Glutathione (GSH)

Третий этап процесса детоксикации представляет собой АТФ-зависимое выведение и транспортировку через легкие, желудочно-кишечный тракт, печень конъюгированных продуктов биотрансформации ксенобиотиков

и лекарственных веществ посредством систем активного транспорта, преимущественно семейством трансмембранных Р-гликопротеинов [15]. Обобщенная схема процесса биотрансформации представлена на рисунке 2.

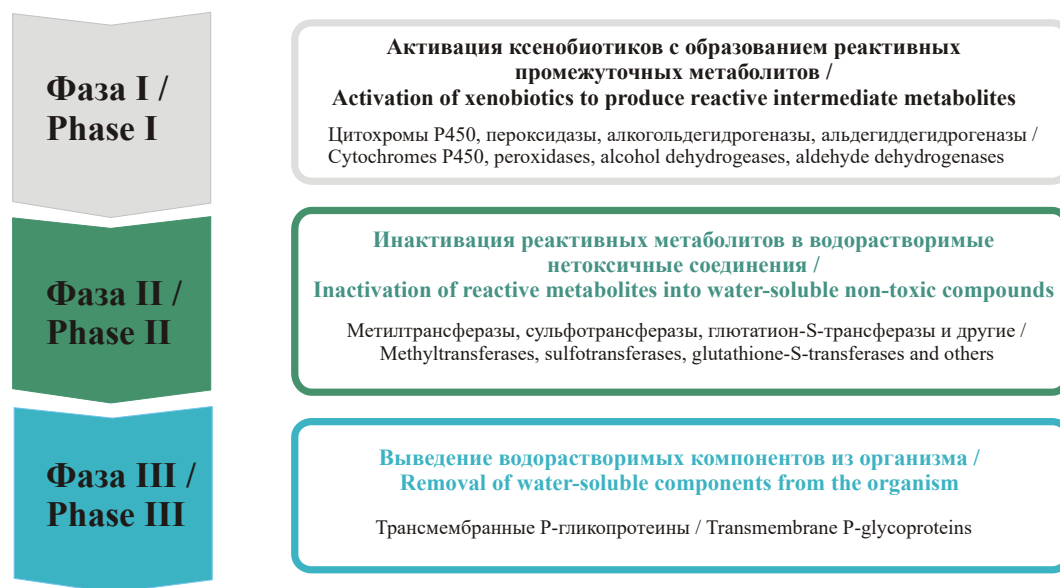


Рис. 2. Схема процесса биотрансформации ксенобиотиков с указанием ферментов-участников каждого этапа /

Fig. 2. Scheme of the xenobiotics biotransformation including enzymes needed for each stage

Детоксикационные ферментные системы.

Ферментные системы, обеспечивающие процесс детоксикации организма, имеют ряд общих свойств: 1) низкая субстратная специфичность – это позволяет ферментам данной группы метаболизировать различные по структуре химические вещества³ [21, 22]; 2) выраженный полиморфизм – появление множества изоформ ферментов объясняется, в первую очередь, адаптацией животного к климатическим и экологическим условиям, а также к особенностям кормления [4, 23, 24]; 3) все ферменты, участвующие в процессе биотрансформации ксенобиотиков, являются индуцибельными – иными словами, синтез фермента невозможен (подавлен) до тех пор, пока на клетку не подействует специфический индуктор, который зачастую по своей природе является субстратом [5, 25, 26]; 4) наивысшего эффекта система детоксикации достигает тогда, когда происходит сопряженное взаимодействие ферментов первого и второго этапов [14, 27, 28]. Накопление высокотоксичных реактивных метаболитов вследствие десинхронизации фаз

биотрансформации или сочетания изоферментов, приводящих к их взаимной инактивации, приводит к быстрой интоксикации организма. [29, 30] Особенно неблагоприятной комбинацией является высокая функциональная активность ферментных систем первого этапа при одновременно низкой активности ферментов второго этапа детоксикации, поскольку при чрезмерно интенсивном образовании первичных реактивных метаболитов большая их часть не «утилизируется» процессами конъюгации [31, 32, 33, 34]. Необходимо учитывать, что цикл биотрансформации ксенобиотиков и лекарственных средств в живом организме должен быть полным, завершенным. В противном случае, когда цикл прерывается по различным причинам (инактивирующее взаимодействие изоформ ферментов, отсутствие сопряжения между системами первой и второй фаз процесса детоксикации, расстройство обмена веществ в клетке и др.), следует ожидать обратного эффекта – усиление токсического действия активированных метаболитов ксенобиотиков или лекарственных веществ⁴ [4].

³Вергейчик Т.Х. Указ. соч.

⁴Там же.

На основании представленной ранее информации очевидно, что пусковым звеном в процессе ферментативной детоксикации является действие ряда ферментов, в числе которых семейство цитохромов. Цитохромы, в общем их понимании, – это группа белков, которые содержат в своем составе в качестве кофактора гем и обладают свойством принимать и отдавать электроны за счет изменения валентности центрального атома железа в геме. Кофактор в этой группе энзимов может находиться в восстановленной (ферро) или окисленной (ферри) формах⁵. Семейство цитохромов P450 является особым классом данного ряда ферментов, поскольку его восстановленная форма имеет спектр поглощения, не типичный для большинства цитохромов. Также цитохромы P450 имеют высокое сродство с монооксидом углерода (CO)⁶. В отдельных тканях присутствует несколько различных изоформ цитохромов P450. Эту группу ферментов зачастую называют также оксидазами со смешанной функцией (ОСФ) по причине достаточно низкой субстратной специфичности и способности метаболизировать различные типы химических соединений. Субстратом для цитохромов P450 служат как простые молекулы (например,

хлороформ, стероиды), так и сложные гетероциклические соединения (например, антибиотик циклоспорин). Эти ферменты способны катализировать не только окисление, но и восстановление некоторых веществ, например, четыреххлористого углерода и некоторых других галогенсодержащих углеводородов с образованием свободных радикалов⁷. Однако для реализации подобных реакций необходимо наличие условия пониженного парциального давления кислорода в тканях. Также стоит отметить, что ферменты семейства цитохромов P450 обеспечивают метаболизм около ¾ всех поступающих в организм лекарственных средств, причем некоторые препараты под действием этих энзимов переходят в активную функциональную форму [1, 8].

Моноксигеназные комплексы. Локализация микросомального моноксигеназного комплекса (в состав которого входит семейство цитохромов P450) в липидном бислое эндоплазматического ретикулама представлена на рисунке 3 [4]. Ферменты СYP закреплены в мембране N-концами, а активные центры энзимов, расположенные ближе к С-концам, экспонированы в цитозольный компартмент.

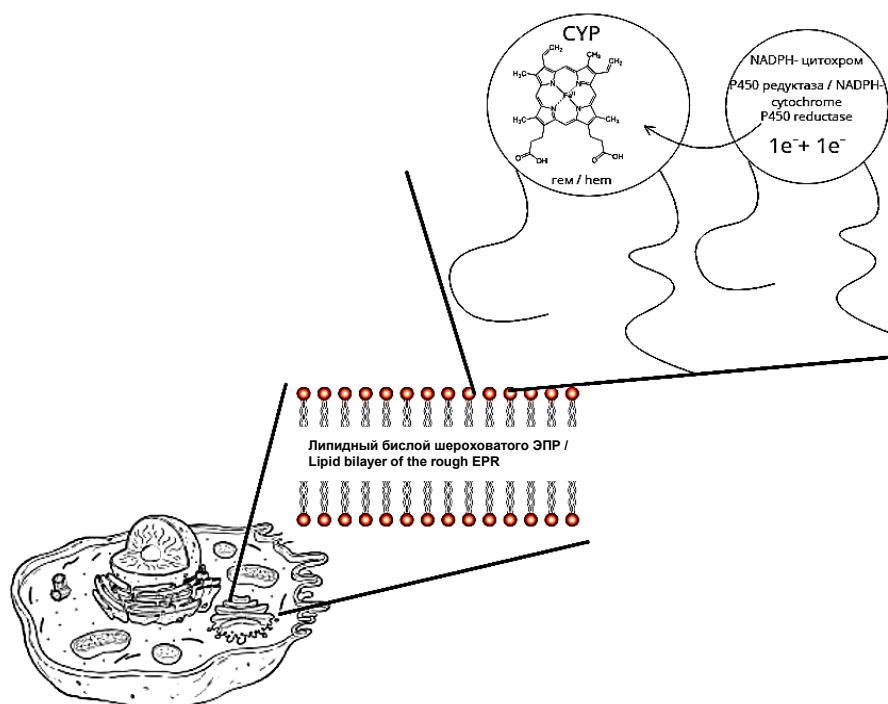


Рис. 3. Расположение моноксигеназной системы в клетке /
Fig. 3. Monooxygenase system location inside cell

⁵Нельсон Д., Кокс М. Указ. соч.

⁶Там же.

⁷Там же.

Взаимосвязь между локальной (клеточной) концентрацией ксенобиотиков, сродством к специфическим ферментам, тканеспецифической экспрессией ферментов, стабильностью и доступностью кофакторов зачастую определяет тип преобладающих метаболических реакций у данного индивидуума в конкретный момент [18, 24, 28].

Реакцию субстратной биотрансформации запускает процесс связывания молекул субстрата с цитохромом семейства P450. Молекула ксенобиотика/лекарственного вещества способна взаимодействовать как с белковой частью цитохрома P450, так и непосредственно с ионом железа геминного компонента фермента. Первостепенная роль в начальном звене биотрансформации принадлежит цитохромам P450 1A1 (CYP1A1), 1A2 (CYP1A2), 1B1 (CYP1B1) [14, 15, 35]. Цитохром P450 1A1 принимает участие в монооксигеназной активации полициклических ароматических углеводородов и гетероциклических аминов, результатом которой является образование промежуточных токсических метаболитов – эпоксидов, фенолов⁸. Кроме того, CYP1A1 обеспечивает метаболизм эстрогенов, осуществляя акти-

вацию эстрадиола, а также метаболизм никотина, кофеина, теофиллина, микотоксинов, флавоноидов. Цитохром P450 1A2 активирует преимущественно ароматические и гетероциклические амины посредством N-гидроксилирования, а также участвует в превращении полициклических ароматических углеводородов, нитрозаминов и афлатоксина B1 в продукты, обладающие цитотоксическими и канцерогенными свойствами. Цитохром P450 1B1 обеспечивает превращения холестерина, стероидов и липидов⁹ [14, 15, 36, 37].

Реакции окисления посредством микросомальных компонентов катализируются NADPH- и NADH-зависимыми ферментными системами в присутствии кислорода (рис. 4)¹⁰. NADPH-зависимый флавопротеин переносит электрон от восстановленного NADPH на цитохром P450. В монооксигеназных реакциях также участвует NADH-зависимый ферментный комплекс, представленный NADH-зависимым флавопротеином и цитохромом b₅. Электрон с цитохрома b₅ может переноситься или на кислород с его последующей активацией, или на цитохром P450, восстанавливая ион железа в геме¹¹.

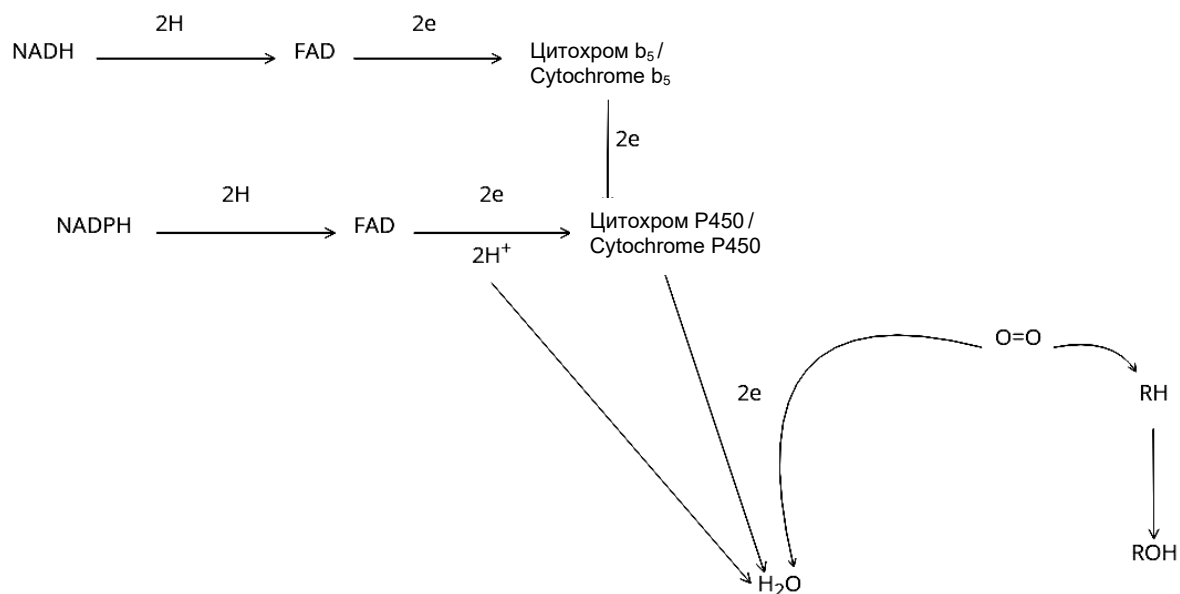


Рис. 4. Схема монооксигеназных реакций, осуществляемых посредством цитохромов /

Fig. 4. Scheme of monooxygenase reactions carried out by cytochromes

⁸Нельсон Д., Кокс М. Указ. соч.

⁹Там же.

¹⁰Там же.

¹¹Там же.

Биохимические реакции, катализируемые цитохромами P450, достаточно разнообразны по своей природе. К числу наиболее распространенных реакций превращения ксенобиотиков и лекарственных средств относится окислительное деалкилирование, сопровождающееся окислением алкильной группы, присоединённой к атомам N, O или S (рис. 5)¹² [8]. Этот процесс происходит в эндоплазматическом ретикулуме (ЭПР) гепатоцитов. Деалкилирование с окислением алкильной группы является основным способом метаболизма вторичных и третичных аминов и особенно детально изучено у наркотических средств и анальгетиков. Например, в печени таким образом преобразуются кодеин, колхицин, папаверин; в результате подобного деметилирования из кодеина

образуется морфин, на чем и основан обезболивающий эффект кодеина [1, 4, 38].

Другой часто встречающийся тип реакций, катализируемых цитохромами P450, – гидроксилирование циклических соединений (ароматических, предельных и гетероциклических углеводородов). Ферменты семейства P450 способны осуществлять реакции окислительного дезаминирования, а также реакции восстановления нитросоединений¹³ [39]. В процессе окислительного дезаминирования происходит отщепление аминогруппы чаще всего от лекарственных препаратов, что, в свою очередь, обычно приводит к потере фармакологического эффекта: например, в микросомах печени амфетамин теряет аминогруппу с образованием фенилацетона (рис. 6) [1, 40].

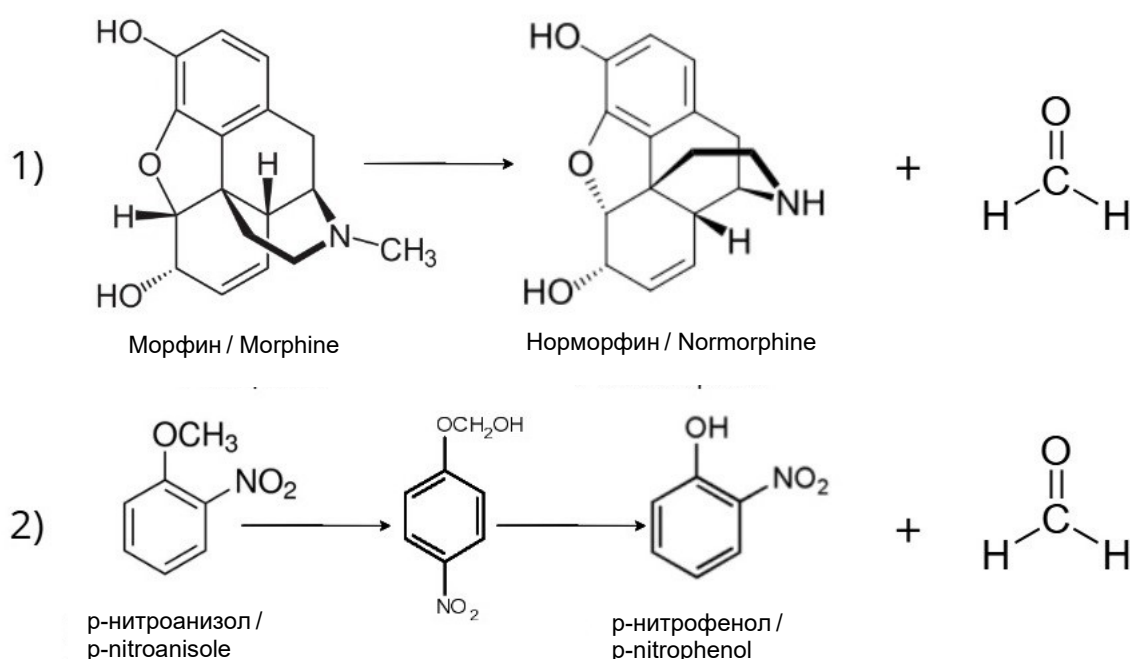


Рис. 5. Примеры окислительного деалкилирования по азоту (1) и кислороду (2) /

Fig. 5. Examples of oxidative dealkylation by nitrogen (1) and oxygen (2)

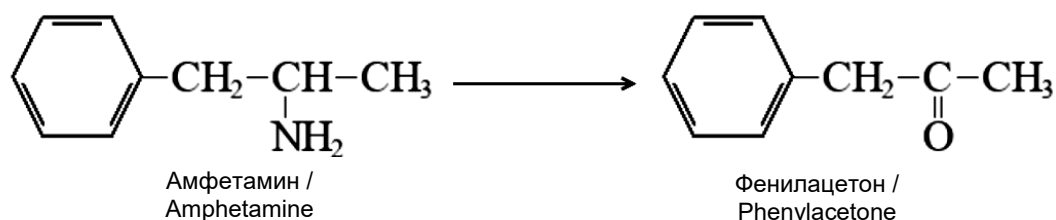


Рис. 6. Окислительное дезаминирование амфетамина в гепатоцитах /

Fig. 6. Oxidative deamination of amphetamine in hepatocytes

¹²Нельсон Д., Кокс М. Указ. соч.

¹³Там же.

Реакции восстановления нитросоединений (например, левомицетина) и азотсодержащих соединений (например, азотных красителей) протекают в эндоплазматическом ретикуле в присутствии, помимо цитохромов P450, NADPH-зависимого флавопротеина¹⁴. Кроме того, в указанных реакциях могут

принимать активное участие и другие типы ферментов. Так, например, восстановление нитробензола в анилин (рис. 7) осуществляется микросомальной NADH-зависимой системой, представляющей собой флавопротеин с FAD в качестве простетической группы [41, 42, 43, 44].

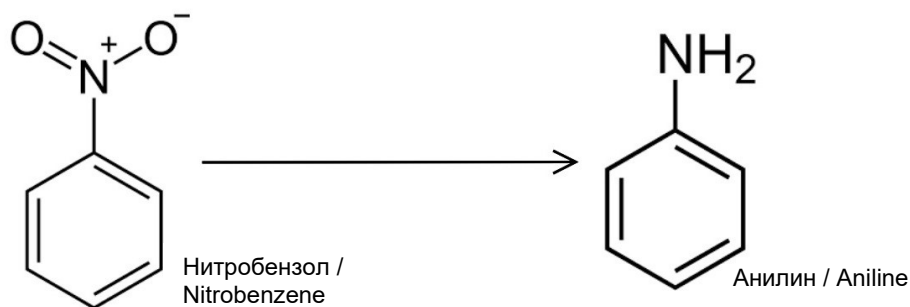


Рис. 7. Восстановление нитрогруппы нитробензола до аминогруппы /
 Fig. 7. Reduction of the nitrobenzene nitro group to an amino group

Помимо представленных выше реакций цитохромы семейства P450 способны осуществлять десульфирование некоторых соединений, в том числе и лекарственных средств.

Десульфирование представляет собой процесс замещения серы в молекуле кислородом. Пример такого превращения – десульфирование тиобарбитала до барбитала (рис. 8)¹⁵ [8].

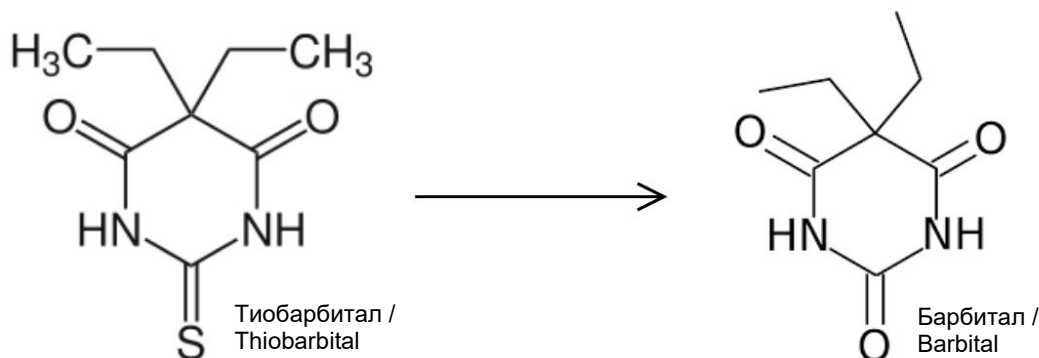


Рис. 8. Десульфирование тиобарбитала до барбитала /
 Fig. 8. Desulfurization of thiobarbital to barbital

Цитохромы P450 также катализируют реакции омега-окисления насыщенных жирных кислот, перекисного окисления ненасыщенных жирных кислот, гидроксилирования стероидных гормонов, желчных кислот и холестерина, процесс биосинтеза простагландинов и витамина D [14, 45, 46, 47].

Функциональное значение цитохромов. Функциональное значение цитохромов P450 в процессе биотрансформации ксенобиотиков и лекарственных средств на этапе развития современной биохимии и физиологии млеко-

питающих находится в стадии активного исследования. Функции некоторых наиболее изученных типов энзимов данной ферментной системы представлены в таблице 2¹⁶ [17].

Стоит отметить, что существует определенная вариабельность в метаболизме ксенобиотиков и лекарственных средств среди представителей млекопитающих. При проведении токсикологических экспериментов неоднократно были зафиксированы различия в профилях мутагенности химических веществ у различных видов [16, 18, 19, 21, 48, 49, 50].

¹⁴Нельсон Д., Кокс М. Указ. соч.

¹⁵Вергейчик Т.Х. Указ. соч.

¹⁶Нельсон Д., Кокс М. Указ. соч.

Таблица 2 – Основные классы соединений, метаболизируемых изоферментами CYP /
Table 2 – Main classes of compounds metabolized by CYP isoenzymes

Класс соединений / Classe of compounds	Изоферменты CYP / CYP isoenzymes
Ксенобиотики / Xenobiotics	1A1, 1A2, 2A6, 2A13, 2B6, 2C8, 2C9, 2C18, 2C19, 2D6, 2E1, 2F1, 3A4, 3A5, 3A7
Стерины / Sterols	1B1, 7A1, 7B1, 8B1, 11A1, 11B1, 11B2, 17A1, 19A1, 21A2, 27A1, 39A1, 46A1, 51A1
Эйкозаноиды / Eicosanoids	4F2, 4F3, 4F8, 5A1, 8A1
Жирные кислоты / Fatty acids	2J2, 2U1, 4A11, 4B1, 4F11, 4F12, 4F22, 4V2, 4X1, 4Z1
Витамины / Vitamins	2R1, 24A1, 26A1, 26B1, 26C1, 27B1, 27C1
Не установлено / Not established	2A7, 2S1, 2W1, 4A22, 20A1

Наглядным примером межвидовых особенностей процесса детоксикации служит разработка в 50-х гг. прошлого века препарата талидомид, применявшегося как снотворное и противорвотное средство для лечения тошноты у беременных женщин, не вызывающее привыкания и не содержащее барбитуратов [51]. Данный препарат успешно прошел тестирование на потенциальную тератогенность на лабораторных мышах и считался абсолютно

безопасным. Однако его применение влекло за собой возникновение множества врожденных дефектов, в особенности пороков развития конечностей [17, 21]. Выяснилось, что причиной тератогенного эффекта препарата являлся реакционноспособный метаболит талидомида – ареноксид (рис. 9), который образуется посредством системы цитохромов P450 в значительно более высоких концентрациях в печени человека и кролика, чем в печени мыши [17].

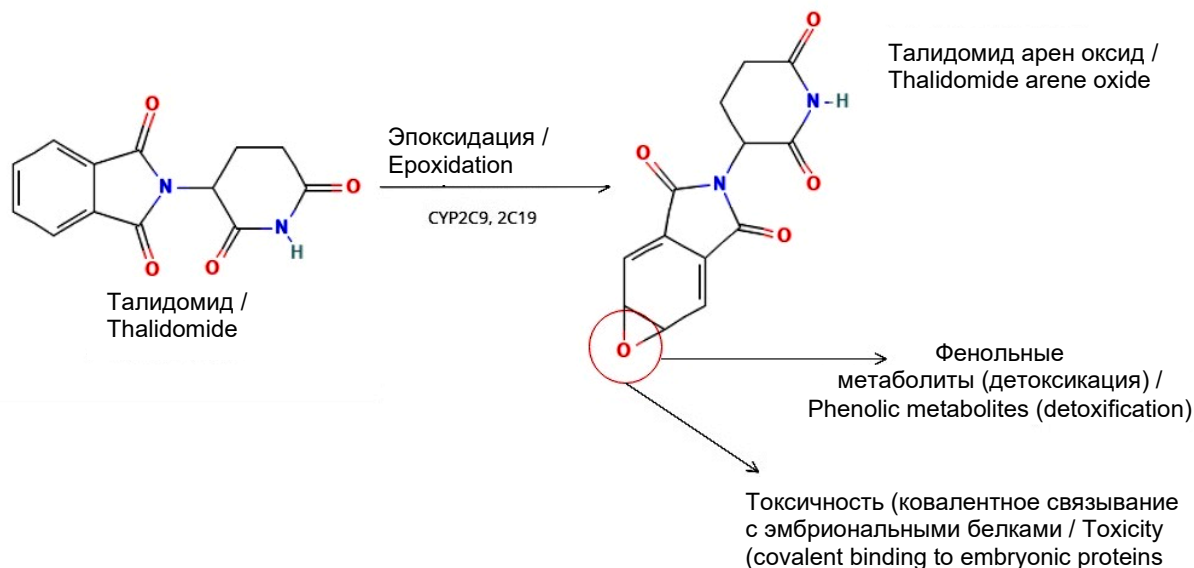


Рис. 9. Биоактивация препарата талидомид, опосредованная цитохромами P450 [14] /

Fig. 9. Bioactivation of thalidomide mediated by cytochromes P450 [14]

Еще один яркий пример – особенность метаболизма афлатоксина В₁ у форели [52, 53, 54]. Афлатоксин В₁ является мощнейшим канцерогеном химической природы, поражающим, первую очередь, клетки печени. Данное соединение активируется посредством CYP-

зависимой реакции (рис. 10) [17]. Воздействие афлатоксина на форель инициирует развитие у рыбы гепатоцеллюлярной карциномы, имеющей большое сходство с таковой у человека, в то время как у мышей не наблюдается подобного канцерогенного эффекта [17, 21].

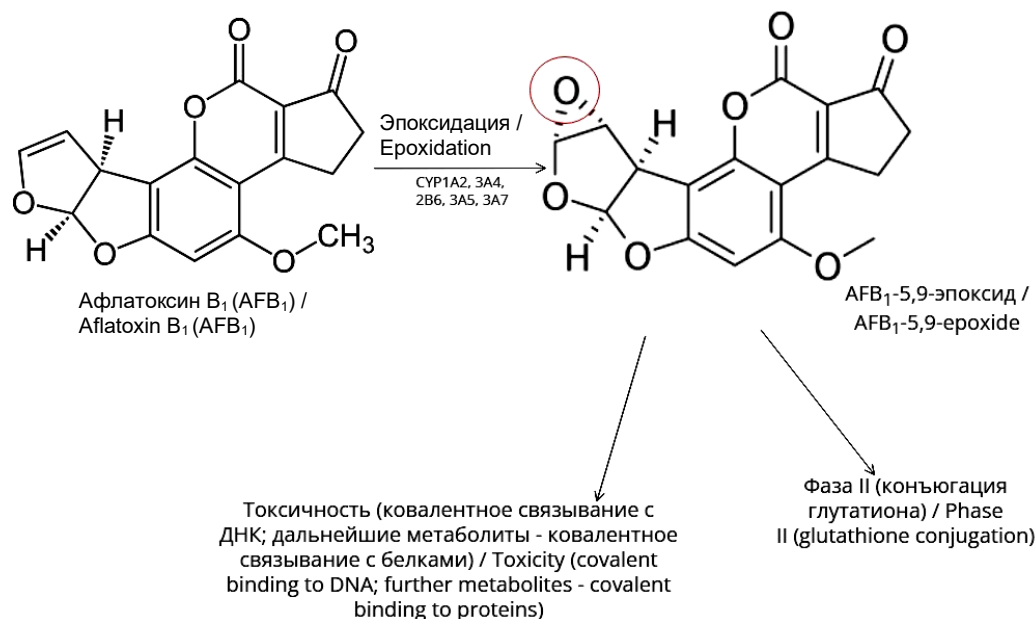


Рис. 10. Биоактивация афлатоксина В₁ ферментами системы СYP /
Fig. 10. Bioactivation of aflatoxin B₁ by CYP enzymes

Системы цитохромов разных видов животных. Особый интерес, прежде всего для деятелей в сфере экологии и охраны окружающей среды, представляет изучение набора цитохромов семейства P450 у водных моллюсков [53, 54]. В связи с аккумуляцией в гидросфере большого количества ксенобиотиков различного происхождения фильтрующие моллюски, с одной стороны, способны накапливать эти соединения в тканях и тем самым снижать свою потребительскую ценность, однако, с другой стороны, моллюски могут выступать в роли биологических индикаторов загрязнения водоема при использовании методов определения изменений ферментативной активности или экспрессии генов комплекса детоксикации [15, 37]. Такой биологический способ индикации, основанный на модели моллюсков, является достаточно информативным и эффективным в рамках токсикологических исследований по двум причинам: 1) возможность оценки интегрального (накопительного) эффекта на компоненты водных биоценозов; 2) учет общей совокупности токсичных поллютантов (включая неидентифицированные на данный момент времени химические соединения) [15]. Генетический аспект системы цитохромов P450 у моллюсков изучен, к сожалению, недостаточно. Известно, что тихоокеанская устрица содержит 39 генов СYP, калифорнийская мидия – 58, брюхоногий моллюск лоттия гигантская – 68, китайский

гребешок – 88. У моллюсков были выявлены следующие СYP-семейства: 1-5, 10-11, 17, 20, 24, 26-27, 30, 35 [26, 31]. Преимущество знания нуклеотидных последовательностей генов СYP у моллюсков состоит прежде всего в возможности разработки специфических тест-систем для количественного определения уровня их экспрессии, что необходимо для изучения регуляции системы цитохромов P450 и разрешения экологических задач [15].

Системы цитохромов P450 у млекопитающих характеризуются избирательной локализацией на основных путях поступления ксенобиотиков и лекарственных средств в организм – в легких и желудочно-кишечном тракте (в особенности в тонком кишечнике и печени [14, 17, 25, 49]). Энзимы СYP обеспечивают подавляющее большинство (около 90–95 % [17]) ферментативных реакций в ходе биотрансформации ксенобиотиков. Около 15 изоформ, относящихся к семействам СYP 1, 2 и 3, ответственны за 70–80 % реакций фазы I биотрансформации клинически используемых лекарственных средств; также они участвуют в метаболизме огромного количества химических соединений окружающей среды, включая 66 % всех реакций метаболизма канцерогенов химической природы. Из них СYP 1A2, СYP 2C9, СYP 2D6 и СYP 3A4 играют первостепенную роль в 72 % всех СYP-опосредованных превращений лекарственных препаратов, реализуемых в повседневной клинической практике.

Представители семейства CYP 4 (CYP 4A11, CYP 4F2 и CYP 4F12) активно участвуют в метаболизме ксенобиотиков, но в значительно меньшей степени, чем изоформы семейств CYP 1, 2, 3 [16, 17].

Специфические варианты генов, кодирующих системы цитохромов P450, обуславливают четыре основных метаболических фенотипа: 1) ультрабыстрые метаболизаторы (UM), включающие две или более активных копий генов, кодирующих сверхэкспрессированные изоформы CYP; 2) экстенсивные метаболизаторы (EM); 3) промежуточные метаболизаторы (IM), гетерозиготные по дефектному признаку – носители двух аллелей, вызывающих сочетанное снижение активности CYP; 4) плохие метаболизаторы (PM), гомозиготные по двум дефектным аллелям, продуцирующие CYP с очень низкой активностью или без нее [17]. Некоторые исследования показали [17], что такие факторы, как возраст, пол, гормональный статус организма, элементы окружающей среды, патологические состояния оказывают влияние на степень экспрессии и активности генов, кодирующих систему цитохромов P450. Так, отдельные типы цитокинов, например, интерлейкины ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10 и ИЛ-23, гамма-интерферон, фактор некроза опухоли, а также некоторые липополисахариды способны прямо или косвенно модулировать экспрессию генов CYP [8, 21, 22, 23, 24, 25, 26].

В экспериментах, целью которых являлся сравнительный анализ функциональной активности системы цитохромов P450 у различных видов млекопитающих, было показано, что каталитическая способность ферментов CYP 2E1, CYP 1A2, CYP 2D и CYP 3A постоянна среди исследованных видов, однако экстраполяция активностей CYP 2A, CYP 2B и CYP 2C имеет определенные различия [6, 18]. Стоит отметить, что гены, кодирующие ферменты системы цитохромов P450 у животных, имеют до 80 % сходства (гомологии) в последовательности с соответствующими генами у человека¹⁷ [6, 7, 8, 9]. Несмотря на данный факт, цитохромы могут обладать различным сродством к субстрату, иными механизмами ингибирования, иметь особенности в степени экспрессии и кинетике энзимов, что и обуславливает межвидовую вариабельность процесса биотрансформации ксенобиотиков, а также фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных

средств у животных и человека. Получение детальной информации по цитохромам семейства P450 у животных (прежде всего лабораторных), с точки зрения медицины человека, необходимо для объективной оценки значимости моделей *in vivo* в доклинических исследованиях и подбора оптимальной тест-системы в каждом отдельном случае [32, 33, 34, 35, 36, 37].

В исследовательской работе М. В. Мирошникова [и других соавторов] наиболее подробно рассматриваются типы цитохромов P450 у мышей, крыс, кроликов, кошек, собак, свиней, морских свинок и приматов в сравнительном аспекте с ферментными системами человека [6]. Результирующие данные этой работы позволяют точнее определять прогностическую ценность животных для изучения особенностей метаболизма токсических веществ и лекарственных субстанций, находящихся на стадии разработки [24]. Так, например, общее содержание ферментов CYP в печени у крыс примерно в два раза выше, чем у человека [6], соответственно с большей долей вероятности биотрансформация ксенобиотиков у данных животных будет происходить значительно интенсивнее. Или, например, фурациллин, являющийся мощнейшим ингибитором фермента CYP 1A у человека, не оказывает блокирующего влияния на данный энзим у кошек. Также ингибиторы цитохромов включают кетоконазол, который подавляет активность CYP3A4 и может увеличивать уровень других лекарственных препаратов в крови, вызывая риск токсичности. Другие ингибиторы, такие как ритонавир и циметидин также могут влиять на метаболизм при одновременном применении. Среди индукторов стоит отметить рифампицин, который активирует CYP3A4, ускоряя метаболизм некоторых препаратов и снижая их эффективность. Также к индуктору можно отнести карбамазепин, который зачастую используется для лечения эпилепсии и может снижать концентрацию антитабачных средств.

Кроме того, CYP 1A кошек проявляет гораздо большую функциональную активность по сравнению с аналогичным цитохромом у собак и человека – метаболизм производных кумарина у кошек ферментом CYP 1A2 осуществляется приблизительно в семь раз эффективнее. Однако превращение кломипрамина (препарат группы антидепрессантов) посредством CYP 2 у кошек происходит значительно медленнее, чем у собак, крыс и человека.

¹⁷Нельсон Д., Кокс М. Указ. соч.

Также ферментные системы кошек не обладают способностью гидроксилирования толбутамида, хотя такую активность проявляет CYP 2C9 у человека. У собак процессы биотрансформации кумарина и р-гидроксилирования анилина, опосредуемые различными типами цитохромов, занимают в 2 раза больше времени, чем у человека [6]. Мини-пиги, в свою очередь, являются обладателями наивысшей концентрации цитохромов P450, из часто используемых в лаборатории животных. Помимо этого, в ферментных системах животных была отмечена следующая особенность: у самок млекопитающих активность цитохромов P450 всегда превышала таковую у самцов, в то время как у человека данная закономерность имеет прямо противоположный смысл [6].

Широкий диапазон генетической изменчивости, являющийся причиной межвидовых различий в экспрессии и активности у животных, в некоторых случаях опосредует недостаточный терапевтический эффект применения лекарственных препаратов, а также высокую степень интоксикации организма при воздействии различных химических факторов внешней среды. Фармакогенетическое тестирование ферментной системы CYP в медицине человека стало достаточно перспективным направлением в связи с возможностью разработки более безопасных лекарств и индивидуальной фармакологической терапии. На мой взгляд, область ветеринарной медицины в глобальном ее понимании также нуждается в подобных нововведениях и корректировках существующих схем применения лекарственных средств для каждого вида животного с учетом индивидуального уровня экспрессии и функциональной активности ферментов системы CYP.

Заключение. В последние десятилетия исследование влияния различных препаратов на печень стало важным направлением в фармакологии и токсикологии [55, 56, 57, 58]. Печень, как главный орган метаболизма и детоксикации, подвержена воздействию множества химических веществ. Для создания адекватных моделей, позволяющих оценить степень этого

влияния, необходимо рассматривать как экспериментальные, так и клинические данные.

Фармакокинетические модели (модели на основе клиренса кофеина и сорбиола; оценка фармакокинетических параметров Gd-EOB-DTPA и пр.) [59, 60] играют ключевую роль в оценке состояния печени, обеспечивая понимание процессов абсорбции, распределения, метаболизма и выведения лекарственных веществ. Эти модели помогают предсказывать, как различные факторы – от состояния здоровья животного до характеристик самого препарата – могут влиять на фармакокинетику. Например, изменения в кровотоке печени или функциональной активности ферментов могут существенно изменить фармакокинетические параметры, что требует корректировки дозировок для достижения терапевтического эффекта.

Современные подходы к моделированию, включая структурные и физиологические модели печени, позволяют более точно оценивать взаимодействие лекарств с печеночной тканью. Комбинирование этих моделей с данными клинических исследований повышает прогнозируемость и безопасность лечения. Одной из подобных моделей является оценка активности семейства цитохромов и активирующих их ферментов.

Цитохромы семейства P450 являются инициаторами процесса биотрансформации ксенобиотиков и лекарственных средств у млекопитающих, поэтому играют первостепенную роль в превращении и стимуляции последующей экскреции чужеродных метаболитов. Данные ферментные системы включают десятки различных типов энзимов, имеющих определенный спектр экспрессии и метаболической активности у разных видов животных, что напрямую обуславливает особенности процесса детоксикации, а также фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств. Исследовательская деятельность по изучению цитохромов семейства P450 у животных имеет статус перспективного направления в сфере клинической фармакологии и ветеринарной токсикологии.

Список литературы

1. Абрамян А. С., Макарова Л. М., Погорелый В. Е. К вопросу межвидового различия системы цитохрома P450 при проведении доклинических исследований лекарственных средств. Современные проблемы естественных наук и фармации: сб. ст. Всеросс. научн. конф. Йошкар-Ола: Марийский ГУ, 2023. С. 311–314. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=54627907&pff=1> EDN: UNKGLC
2. Горина С. С., Топоркова Я. Ю. Сравнительный анализ гемопротеинов (P450 и каталаз), участвующих в биосинтезе оксипинов растений и животных. Новые технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии: мат-лы Междунар. конф. NT + M&Ec'2020. Весенняя сессия. Москва, 2021. М.: Институт новых информационных технологий, 2021. С. 274–279. DOI: <https://doi.org/10.47501/978-5-6044060-1-4.48> EDN: CTDMTW

3. Королёва Е. С., Понамарёв В. С. Влияние препарата «Гепатон» на показатель цитохрома P450. Экология и природопользование: мат-лы Международн. научн.-практ. конф. Назрань – Кантышево: ООО «КЕП», 2020. С. 131–133.
4. Латыпова Э. А., Шишкина Т. В., Камбунова В. С. Анализ воздействия экотоксикантов окружающей среды на ферменты и гены системы метаболизма ксенобиотиков млекопитающих. Национальное здоровье. 2021;(2):52–55.
5. Манджиева А. А., Лукина П. А., Вечкитов Р. С., Аветисова И. В. Методы изучения механизмов биотрансформации ксенобиотиков *in vitro*. Студенческий научный форум: мат-лы международн. студен. научн. конф. Саратов: ООО «Евразийская научно-промышленная палата», 2021. Т. VIII. С. 22–23. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=45678037> EDN: JLSMFL
6. 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: <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2022-9-5-44-77> EDN: IZGDRT
7. Попова О. С., Понамарев В. С., Кострова А. В., Агафонова Л. А. Фармакокинетические параметры кофеина у лабораторных животных в контексте оценки функционального состояния печени. Международный вестник ветеринарии. 2023;(2):142–149. DOI: <https://doi.org/10.52419/issn2072-2419.2023.2.142> EDN: UAXPQW
8. Рембовский В. Р., Могилёвская Л. А. Процессы детоксикации при воздействии химических веществ на организм. СПб: изд-во Политехнического у-та, 2017. 384 с. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=38561435> EDN: ZDCTCR
9. Смирнов Л. П., Суховская И. В., Борвинская Е. В. Этоксирезорифин о-деэтилаза - систематическая принадлежность и функциональные особенности как фермента фазы I биотрансформации ксенобиотиков (обзор). Ученые записки Петрозаводского государственного университета. 2015;(4):18–21. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25069573> EDN: VCPNRL
10. Zemanova N., Anzenbacher P., Anzenbacherova E. The role of cytochromes P450 in the metabolism of selected antidepressants and anxiolytics under psychological stress. Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czech Republic. 2022;166(2):140–149. DOI: <https://doi.org/10.5507/bp.2022.019>
11. Dekant W. The role of biotransformation and bioactivation in toxicity. Molecular, Clinical and Environmental Toxicology. 2009;99:57–86. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-7643-8336-7_3
12. Jackson K. D., Durandis R., Vergne M. J. Role of Cytochrome P450 Enzymes in the Metabolic Activation of Tyrosine Kinase Inhibitors. International journal of molecular sciences. 2018;19(8):2367. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms19082367>
13. Файнгор А. И., Силицына Н. И., Воробьев А. Н., Абрамович Р. А., Потанина О. Г. Введение красителя при разработке тест-системы для фенотипирования изоферментов цитохрома P450. Гармонизация подходов к фармацевтической разработке: сб. тез. III Международ. научн.-практ. конф. М.: Российский у-т дружбы народов (РУДН), 2020. С. 4–6. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=44818800> EDN: DDHSJU
14. Полякова И. С., Чурносков М. И., Пахомов С. П., Орлова В. С. Молекулярные и генетические механизмы биотрансформации ксенобиотиков. Актуальные проблемы медицины. 2011;(16(111)):223–228. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=19403719> EDN: QIPXGV
15. Manikandan P., Nagini S. Cytochrome P450 Structure, Function and Clinical Significance: A Review. Current Drug Targets. 2018;19(1):38–54. DOI: <https://doi.org/10.2174/1389450118666170125144557>
16. Щелканов Е. М., Тишина Е. А., Мануков Ю. И., Сапрыкин В. П. Биотрансформация ксенобиотиков моллюсками (*Mollusca* L., 1758) – индикаторами состояния водных экосистем. Географическая среда и живые системы. 2024;(1):154–173. DOI: <https://doi.org/10.18384/2712-7621-2024-1-154-181> EDN: DNAIWP
17. Bogaards J. J., Bertrand M., Jackson P., Oudshoorn M. J., Weaver R. J., van Bladeren P. J., Walther B. 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: <https://doi.org/10.1080/00498250010021684>
18. Esteves F., Rueff J., Kranendonk M. The Central Role of Cytochrome P450 in Xenobiotic Metabolism-A Brief Review on a Fascinating Enzyme Family. Journal of Xenobiotics. 2021;11(3):94–114. DOI: <https://doi.org/10.3390/jox11030007>
19. Finnigan J. D., Young C., Cook D. J., Charnock S. J., Black G. W. Cytochromes P450 (P450s): A review of the class system with a focus on prokaryotic P450s. Advances in Protein Chemistry and Structural Biology. 2020;122:289–320. DOI: <https://doi.org/10.1016/bs.apcsb.2020.06.005>
20. Reed L., Arlt V. M., Phillips D. H. The role of cytochrome P450 enzymes in carcinogen activation and detoxication: an *in vivo-in vitro* paradox. Carcinogenesis. 2018;39(7):851–859. DOI: <https://doi.org/10.1093/carcin/bgy058>
21. Oesch F., Fabian E., Guth K., Landsiedel R. Xenobiotic-metabolizing enzymes in the skin of rat, mouse, pig, guinea pig, man, and in human skin models. Archives of Toxicology. 2014;88(12):2135–2190. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00204-014-1382-8>

22. Tuychieva D., Alimova R., Mirkhamidova P. Content of cytochrome P-450 in microsomal fractions of the liver of pregnant rats and their embryos. E3S Web of Conferences. 2023;421:04009. DOI: <https://doi.org/10.1051/e3sconf/202342104009>
23. Vukomanovic D., Jia Z., Nakatsu K., Smith G. N., Ozolinš T. R. S. Riboflavin and pyrroloquinoline quinone generate carbon monoxide in the presence of tissue microsomes or recombinant human cytochrome P-450 oxidoreductase: implications for possible roles in gasotransmission. Canadian Journal of Physiology and Pharmacology. 2020;98(5):336–342. DOI: <https://doi.org/10.1139/cjpp-2019-0376>
24. Dilfuza T., Mashhura P., Parida M., Babakhanova D., Alimova R. Effect of pesticides on the content of cytochrome P-450 of the monooxygenase system and on the ultrastructure of hepatocytes in rat embryos. European Journal of Molecular and Clinical Medicine. 2020;7(3):2473–2483.
25. Gaisina A. A., Mekhtiev A. A., Nurullayeva A. N., Palatnikov G. M., Shamilov E. N. The impact of background γ -radiation on erythrocyte nuclear pathology, the serotonergic system, and cytochrome P-450 in hens (GALLUS GALLUS DOMESTICUS) from Azerbaijan. Ecotoxicology. 2022;31(5):846–851. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10646-022-02540-8>
26. Takiyama M., Matsumoto T., Kaifuchi N., Mizuhara Y., Warabi E., Ohbuchi K., Mizoguchi K. *In vitro* assessment of the inhibitory effect of goreisan extract and its ingredients on the P-glycoprotein drug transporter and cytochrome P-450 metabolic enzymes. Xenobiotica. 2022;52(5):511–519. DOI: <https://doi.org/10.1080/00498254.2022.2078750>
27. Baameur L., Aggoun D., Messasma Z., Bouet G., Le Guillanton G., Daran J. C., Ourari A. Synthesis, crystal structure, quantum chemical calculations, electrochemistry and electro-catalytic properties as cytochrome P-450 model of tetradentate Mn(III)-Schiff base complex. Indian Journal of Chemical Technology. 2022;29(4):339–353. DOI: <https://doi.org/10.56042/ijct.v29i4.56950>
28. Махмудова Г. А. Влияние фермента цитохрома P-450 CYP2D6 на метаболизм тамоксифена при потенциальном совместном применении с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина. Генетика в системе медицинских наук: мат-лы Юбилейной V Межвуз. (I Всеросс.) междисциплинар. студен. научн.-практ. конф. с междунар. участием. М.: ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 2023. С. 110–112.
29. El-Ghiaty M. A., El-Mahrouk S. R., Alqahtani M. A., El-Kadi A. O. S. Differential modulation of cytochrome P450 enzymes by arsenicals in non-human experimental models. Drug metabolism reviews. 2023;55(4):405–427. DOI: <https://doi.org/10.1080/03602532.2023.2254525>
30. Solanki M., Pointon A., Jones B., Herbert K. Cytochrome P450 2J2: Potential Role in Drug Metabolism and Cardiotoxicity. Drug metabolism and disposition. 2018;46(8):1053–1065. DOI: <https://doi.org/10.1124/dmd.117.078964>
31. Mohammed B., Dizaye K., Amin B. Drug metabolism and cytochrome P-450 (CYPs). Zanco Journal of Medical Sciences. 2024;28(1):119–128. DOI: <https://doi.org/10.15218/zjms.2024.012>
32. Asadi F., Fatemi M. H. Modeling of cytochrome P-450 enzyme inhibitors activities using 2D/3D QSAR. SN Applied Sciences. 2020;2(9):1580. DOI: <https://doi.org/10.1007/s42452-020-03318-5>
33. Nawaz U., Noor M., Waheed A. Cytochrome P-450 CYP2C19 genetic polymorphism and its relation with clopidogrel resistance. The Journal of the Pakistan Medical Association. 2023;73(12):2388–2392. DOI: <https://doi.org/10.47391/JPMA.8025>
34. Пилат Т. Л., Кузьмина Л. П., Коляскина М. М., Безрукавникова Л. М. Роль желудочно-кишечного тракта в процессах интоксикации и детоксикации организма. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;(11):118–125. DOI: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-183-11-118-125> EDN: SQSQW
35. Hsu M. H., Johnson E. F. Structural characterization of the homotropic cooperative binding of azamulin to human cytochrome P450 3A5. Journal of Biological Chemistry. 2022;298(5):101909. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2022.101909>
36. Grzegorzewski Ja., Bartsch F., Köller A., König M. Pharmacokinetics of Caffeine: A Systematic Analysis of Reported Data for Application in Metabolic Phenotyping and Liver Function Testing. Frontiers in Pharmacology. 2022;12: 752826. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.752826>
37. Kolisnyk I., Voloshin O., Savchenko I., Yanchevskyi O., Rashidi B. Enzymatic activity in microsomes, lipid peroxidation of mice hepatocytes under the sodium fluoride. Georgian Medical News. 2021;310:169–176.
38. Неумоина М. В., Шмакова Т. В., Перфилова К. М., Неумоина Н. В., Шутова И. В., Денисенко Т. Л., Трошина Т. А. Влияние полиморфизма CYP2C19 на метаболизм и эффективность использования ингибиторов протонной помпы (Обзор клинико-лабораторных исследований). Здоровье населения и среда обитания. 2021;(4):66–73. DOI: <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2021-337-4-66-73> EDN: GTTSME
39. Турсунова Н. В., Сыров В. Н., Хушбакова З. А., Торнуев Ю. В., Клиникова М. Г. Система монооксигеназ и обмен оксида азота в микросомах печени крыс при токсическом гепатите и воздействии сескви-терпеновых лактонов. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2021;172(8):157–161. DOI: <https://doi.org/10.47056/0365-9615-2021-172-8-157-161> EDN: VBOTUO

40. Tursunova N. V., Syrov V. N., Khushbaktova Z. A., Tornuev Y. V., Klinnikova M. G. Monooxygenase System and NO Metabolism in Liver Microsomes of Rats with Toxic Hepatitis and the Effect of Sesquiterpene Lactones. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2021;172(2):133–136. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10517-021-05349-3>
41. Рахматов А. Б., Хикматов Р. С., Якубов М. Д., Абдурахимов А. А. Роль полиморфизма генов системы детоксикации ксенобиотиков в патогенезе кожного лейшманиоза. *Дерматовенерология. Косметология*. 2021;7(1):16–23. DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2021.7.1.011> EDN: FVZZNA
42. Контаров Н. А., Погарская И. В., Бахромеева А. А., Контарова Е. О., Юминова Н. В. Изучение содержания цитохрома р-450 в ходе метаболизма полиаллиламина, обладающего противовирусной активностью. *Известия ГГТУ. Медицина, фармация*. 2022;(2):29–32. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=48667019> EDN: LMOBPT
43. Degraeve A. L., Haufroid V., Loriot A., Gatto L., Andries V., Vereecke L., et al. Gut microbiome modulates tacrolimus pharmacokinetics through the transcriptional regulation of ABCB1. *Microbiome*. 2023;11(1):138. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40168-023-01578-y>
44. Guillemot-Legris O., Muccioli G. G. The oxysterome and its receptors as pharmacological targets in inflammatory diseases. *British Journal of Pharmacology*. 2022;179(21):4917–4940. DOI: <https://doi.org/10.1111/bph.15479>
45. De Jong L. M., Jiskoot W., Manson M. L., Swen J. J. Distinct effects of inflammation on cytochrome P450 regulation and drug metabolism: Lessons from experimental models and a potential role for pharmacogenetics. *Genes*. 2020;11(12):1509. DOI: <https://doi.org/10.3390/genes11121509>
46. Попова О. С., Понамарев В. С., Кострова А. В., Агафонова Л. А. Фармакокинетические параметры кофеина у лабораторных животных в контексте оценки функционального состояния печени. *Международный вестник ветеринарии*. 2023;(2):142–149. DOI: <https://doi.org/10.52419/issn2072-2419.2023.2.142> EDN: UAXPQW
47. Ходжаева М. Ю., Абдурахимов А. Свободные радикалы и их роль в возникновении оксидативного стресса. *Интернаука*. 2023;(36-1(306)):31–34.
48. Squair C. Generalized Anxiety Disorder (GAD) in a teaching laboratory beagle: Presentation, relative contributions, and treatment. *Journal of Veterinary Behavior: Clinical Applications and Research*. 2023;64-65:1–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jveb.2023.05.008>
49. Rogaleva E., Semenenko K., Grin V., Svinkov A., Kuzminova E., Semenenko M. Evaluation of the Effectiveness of a New Selenium-Containing Drug at Acute Model Liver Damage in Poultry. *Fundamental and Applied Scientific Research in the Development of Agriculture in the Far East: Agricultural Innovation Systems*. Ussuriysk: Springer, Cham, 2022. pp. 243–252. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-030-91405-9_26
50. Husain I., Khan I. A., Khan S. I., Bala K. A review on phytochemicals, pharmacological activities, drug interactions, and associated toxicities of licorice (*Glycyrrhiza* sp.). *Food Frontiers*. 2021;2(4):449–485. DOI: <https://doi.org/10.1002/fft2.110>
51. Schwier N. C., Cornelio C. K., Boylan P. M. A systematic review of the drug–drug interaction between statins and colchicine: Patient characteristics, etiologies, and clinical management strategies. *Pharmacotherapy*. 2022;42(4):320–333. DOI: <https://doi.org/10.1002/phar.2674>
52. Kapelemera A. M., Uang Y. S., Wang L. H., Wu T. Y., Lee F. Y., Tai L., Wang C. C., Lee C. J. Pharmacokinetic Herb-Drug Interactions of Xiang-Sha-Liu-Jun-Zi-Tang and Paclitaxel in Male Sprague Dawley Rats and Its Influence on Enzyme Kinetics in Human Liver Microsomes. *Frontiers in Pharmacology*. 2022;13:858007. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.858007>
53. Матошин С. В., Шрамко С. В. Полиморфизм генов ферментов системы биотрансформации ксенобиотиков и их роль при ранней потере беременности. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2023;8(4):133–141. DOI: <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-4-134-141> EDN: ZGRQNV
54. Manis M. M., Petersen K., Roberts M. Z., Kyle J. A. Managing the Drug-Drug Interaction With Apixaban and Primidone: A Case Report. *Hospital Pharmacy*. 2023;58(4):345–349. DOI: <https://doi.org/10.1177/00185787221150928>
55. Seviour D. K., Pelkonen O., Ahokas J. T. Hepatocytes: the powerhouse of biotransformation. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2012;44(2):257–261. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2011.11.011>
56. Sychev D. A., Ashraf G. M., Svistunov A. A., Maksimov M. L., Tarasov V. V., Chubarev V. N. et al. The cytochrome P450 isoenzyme and some new opportunities for the prediction of negative drug interaction *in vivo*. *Drug design, development and therapy*. 2018;12:1147–1156. DOI: <https://doi.org/10.2147/DDDT.S149069>
57. Baillie T. A., Rettie A. E. Role of biotransformation in drug-induced toxicity: influence of intra- and inter-species differences in drug metabolism. *Drug metabolism and pharmacokinetics*. 2011;26(1):15–29. DOI: <https://doi.org/10.2133/dmpk.dmpk-10-rv-089>
58. Rodríguez Arcas M. J., García-Jiménez E., Martínez-Martínez F., Conesa-Zamora P. Role of CYP450 in pharmacokinetics and pharmacogenetics of antihypertensive drugs. *Farmacia hospitalaria*. 2011;35(2):84–92. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.farma.2010.05.006>

59. You M. W., Kim H. J., Lim H. S., Kim S. Y., Byun J. H., Kim K. W., et al. Assessment of Liver Function Using Pharmacokinetic Parameters of Gd-EOB-DTPA: Experimental Study in Rat Hepatectomy Model. *Contrast media & molecular imaging*. 2018;6321316. DOI: <https://doi.org/10.1155/2018/6321316>
60. Понамарев В. С., Попова О. С., Кострова А. В., Агафонова Л. А. Клиренс-тесты как метод диагностики патологий гепатобилиарной системы у животных. *Аграрная наука Евро-Северо-Востока*. 2023;24(6):924–938. DOI: <https://doi.org/10.30766/2072-9081.2023.24.6.924-938> EDN: TKBPLY

References

1. Abramyan A. S., Makarova L. M., Pogorelyy V. E. On the issue of interspecific differences in the cytochrome P450 system during preclinical drug trials. Current problems of natural sciences and pharmacy: collection of articles of the All-Russian Scientific Conference. Yoshkar-Ola: *Mariyskiy GU*, 2023. pp. 311–314. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=54627907&pff=1>
2. Gorina S. S., Toporkova Ya. Yu. Comparative analysis of hemoproteins (cytochrome P450 and catalase) participating in the biosynthesis of oxylipins in plants and animals. New technologies in medicine, biology, pharmacology and ecology: International research. Conference NT + M&Ec'2020. Spring session. Moscow, 2021. Moscow: *Institut novykh informatsionnykh tekhnologiy*, 2021. pp. 274–279. DOI: <https://doi.org/10.47501/978-5-6044060-1-4.48>
3. Koroleva E. S., Ponamarev V. S. Effect of the drug "Hepaton" on the cytochrome P450 index. Ecology and nature management: Proceedings of International scientific and practical conference. Nazran' – Kantyshevo: *ООО «КЕР»*, 2020. pp. 131–133.
4. Latypova E. A., Shishkina T. V., Kamburova V. S. Analysis of the impact of environmental ecotoxics on enzymes and genes of the mammalian xenobiotic metabolism system. *Natsional'noe zdorov'e* = National Health. 2021;(2):52–55. (In Russ.).
5. Mandzhieva A. A., Lukina P. A., Vechkitov R. S., Avetisova I. V. Methods for studying the mechanisms of biotransformation of xenobiotics in vitro. Student Scientific Forum: Proceedings of the International student scientific conference. Saratov: *ООО «Evroaziatskaya nauchno-promyshlennaya palata»*, 2021. Vol. VIII. pp. 22–23. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=45678037>
6. Miroshnikov M. V., Sultanova K. T., Makarova M. N., Makarov V. G. 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*. *Translyatsionnaya meditsina* = Translational Medicine. 2022;9(5):44–77. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2022-9-5-44-77>
7. Popova O. S., Ponamarev V. S., Kostrova A. V., Agafonova L. A. Pharmacokinetic parameters of caffeine in laboratory animals in the context of assessing the functional state of the liver. *Mezhdunarodnyy vestnik veterinarii* = International Journal of Veterinary Medicine. 2023;(2):142–149. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52419/issn2072-2419.2023.2.142>
8. Rembovskiy V. R., Mogilenkova L. A. Detoxification processes when chemicals affect the body. Saint-Petersburg: *izd-vo Politekhnikeskogo u-ta*, 2017. 384 p. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=38561435>
9. Smirnov L. P., Sukhovskaya I. V., Borvinskaya E. V. Ethoxyresorufin o-deethylase -systematic accessory and its functional features of phase I enzyme of xenobiotics biotransformation (review). *Uchenye zapiski Petrozavodskogo gosudarstvennogo universiteta* = Proceedings of Petrozavodsk State University. 2015;(4):18–21. (In Russ.). URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25069573>
10. Zemanova N., Anzenbacher P., Anzenbacherova E. The role of cytochromes P450 in the metabolism of selected antidepressants and anxiolytics under psychological stress. Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czech Republic. 2022;166(2):140–149. DOI: <https://doi.org/10.5507/bp.2022.019>
11. Dekant W. The role of biotransformation and bioactivation in toxicity. *Molecular, Clinical and Environmental Toxicology*. 2009;99:57–86. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-7643-8336-7_3
12. Jackson K. D., Durandis R., Vergne M. J. Role of Cytochrome P450 Enzymes in the Metabolic Activation of Tyrosine Kinase Inhibitors. *International journal of molecular sciences*. 2018;19(8):2367. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms19082367>
13. Fayngor A. I., Sinitsyna N. I., Vorob'ev A. N., Abramovich R. A., Potanina O. G. Introduction of a dye in the development of a test system for phenotyping cytochrome P450 isoenzymes. Harmonization of approaches to pharmaceutical development: collection of theses of the III International scientific and practical conference. Moscow: *Rossiyskiy u-t družby narodov (RUDN)*, 2020. pp. 4–6. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=44818800>
14. Polyakova I. S., Churnosov M. I., Pakhomov S. P., Orlova V. S. Molecular and genetic mechanisms of xenobiotic biotransformation. *Aktual'nye problemy meditsiny* = Challenges in modern medicine. 2011;(16(11)):223–228. (In Russ.). URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=19403719>
15. Manikandan P., Nagini S. Cytochrome P450 Structure, Function and Clinical Significance: A Review. *Current Drug Targets*. 2018;19(1):38–54. DOI: <https://doi.org/10.2174/1389450118666170125144557>

16. Shchelkanov E. M., Tishina E. A., Manukov Yu. I., Saprykin V. P. Biotransformation of xenobiotics by molluscs (*Mollusca* L., 1758) – indicators of aquatic ecosystem pollution. *Geograficheskaya sreda i zhivye sistemy* = Geographical Environment and Living Systems. 2024;(1):154–173. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18384/2712-7621-2024-1-154-181>
17. Bogaards J. J., Bertrand M., Jackson P., Oudshoorn M. J., Weaver R. J., van Bladeren P. J., Walther B. 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: <https://doi.org/10.1080/00498250010021684>
18. Esteves F., Rueff J., Kranendonk M. The Central Role of Cytochrome P450 in Xenobiotic Metabolism-A Brief Review on a Fascinating Enzyme Family. *Journal of Xenobiotics*. 2021;11(3):94–114. DOI: <https://doi.org/10.3390/jox11030007>
19. Finnigan J. D., Young C., Cook D. J., Charnock S. J., Black G. W. Cytochromes P450 (P450s): A review of the class system with a focus on prokaryotic P450s. *Advances in Protein Chemistry and Structural Biology*. 2020;122:289–320. DOI: <https://doi.org/10.1016/bs.apcsb.2020.06.005>
20. Reed L., Arlt V. M., Phillips D. H. The role of cytochrome P450 enzymes in carcinogen activation and detoxication: an in vivo-in vitro paradox. *Carcinogenesis*. 2018;39(7):851–859. DOI: <https://doi.org/10.1093/carcin/bgy058>
21. Oesch F., Fabian E., Guth K., Landsiedel R. Xenobiotic-metabolizing enzymes in the skin of rat, mouse, pig, guinea pig, man, and in human skin models. *Archives of Toxicology*. 2014;88(12):2135–2190. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00204-014-1382-8>
22. Tuychieva D., Alimova R., Mirkhamidova P. Content of cytochrome P-450 in microsomal fractions of the liver of pregnant rats and their embryos. *E3S Web of Conferences*. 2023;421:04009. DOI: <https://doi.org/10.1051/e3sconf/202342104009>
23. Vukomanovic D., Jia Z., Nakatsu K., Smith G. N., Ozolinš T. R. S. Riboflavin and pyrroloquinoline quinone generate carbon monoxide in the presence of tissue microsomes or recombinant human cytochrome P-450 oxidoreductase: implications for possible roles in gasotransmission. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*. 2020;98(5):336–342. DOI: <https://doi.org/10.1139/cjpp-2019-0376>
24. Difuza T., Mashhura P., Parida M., Babakhanova D., Alimova R. Effect of pesticides on the content of cytochrome P-450 of the monooxygenase system and on the ultrastructure of hepatocytes in rat embryos. *European Journal of Molecular and Clinical Medicine*. 2020;7(3):2473–2483.
25. Gaisina A. A., Mekhtiev A. A., Nurullayeva A. N., Palatnikov G. M., Shamilov E. N. The impact of background γ -radiation on erythrocyte nuclear pathology, the serotonergic system, and cytochrome P-450 in hens (*GALLUS GALLUS DOMESTICUS*) from Azerbaijan. *Ecotoxicology*. 2022;31(5):846–851. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10646-022-02540-8>
26. Takiyama M., Matsumoto T., Kaifuchi N., Mizuhara Y., Warabi E., Ohbuchi K., Mizoguchi K. *In vitro* assessment of the inhibitory effect of goreisan extract and its ingredients on the P-glycoprotein drug transporter and cytochrome P-450 metabolic enzymes. *Xenobiotica*. 2022;52(5):511–519. DOI: <https://doi.org/10.1080/00498254.2022.2078750>
27. Baameur L., Aggoun D., Messasma Z., Bouet G., Le Guillanton G., Daran J. C., Ourari A. Synthesis, crystal structure, quantum chemical calculations, electrochemistry and electro-catalytical properties as cytochrome P-450 model of tetradentate Mn(III)-Schiff base complex. *Indian Journal of Chemical Technology*. 2022;29(4):339–353. DOI: <https://doi.org/10.56042/ijct.v29i4.56950>
28. Makhmudova G. A. Effect of the cytochrome P-450 CYP2D6 enzyme on tamoxifen metabolism with potential co-administration with selective serotonin reuptake inhibitors. *Genetics in the system of medical sciences: Proceedings of the Jubilee V Inter-University. ((I All-Russian) interdisciplinary student scientific and practical conference with international participation. Moscow: FGAOU VO Pervyy MGIMU im. I. M. Sechenova Minzdrava Rossii (Sechenovskiy Universitet), 2023. pp. 110–112.*
29. El-Ghiaty M. A., El-Mahrouk S. R., Alqahtani M. A., El-Kadi A. O. S. Differential modulation of cytochrome P450 enzymes by arsenicals in non-human experimental models. *Drug metabolism reviews*. 2023;55(4):405–427. DOI: <https://doi.org/10.1080/03602532.2023.2254525>
30. Solanki M., Pointon A., Jones B., Herbert K. Cytochrome P450 2J2: Potential Role in Drug Metabolism and Cardiotoxicity. *Drug metabolism and disposition*. 2018;46(8):1053–1065. DOI: <https://doi.org/10.1124/dmd.117.078964>
31. Mohammed B., Dizaye K., Amin B. Drug metabolism and cytochrome P-450 (CYPs). *Zanco Journal of Medical Sciences*. 2024;28(1):119–128. DOI: <https://doi.org/10.15218/zjms.2024.012>
32. Asadi F., Fatemi M. H. Modeling of cytochrome P-450 enzyme inhibitors activities using 2D/3D QSAR. *SN Applied Sciences*. 2020;2(9):1580. DOI: <https://doi.org/10.1007/s42452-020-03318-5>
33. Nawaz U., Noor M., Waheed A. Cytochrome P-450 CYP2C19 genetic polymorphism and its relation with clopidogrel resistance. *The Journal of the Pakistan Medical Association*. 2023;73(12):2388–2392. DOI: <https://doi.org/10.47391/JPMA.8025>

34. Pilat T. L., Kuzmina L. P., Kolyaskina M. M., Bezrukavnikova L. M. The role of the gastrointestinal tract in the processes of intoxication and detoxification of the body. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология* = Experimental and Clinical Gastroenterology. 2020;(11):118–125. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-183-11-118-125>
35. Hsu M. H., Johnson E. F. Structural characterization of the homotropic cooperative binding of azamulin to human cytochrome P450 3A5. *Journal of Biological Chemistry*. 2022;298(5):101909. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2022.101909>
36. Grzegorzewski Ja., Bartsch F., Köller A., König M. Pharmacokinetics of Caffeine: A Systematic Analysis of Reported Data for Application in Metabolic Phenotyping and Liver Function Testing. *Frontiers in Pharmacology*. 2022;12: 752826. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.752826>
37. Kolisnyk I., Voloshin O., Savchenko I., Yanchevskyi O., Rashidi B. Enzymatic activity in microsomes, lipid peroxidation of mice hepatocytes under the sodium fluoride. *Georgian Medical News*. 2021;310:169–176.
38. Neumoina M. I., Shmakova T. V., Perfilova K. M., Neumoina N. V., Shutova I. V., Denisenko T. L., Troshina T. A. Effects of CYP2C19 Polymorphism on Metabolism and Effectiveness of Proton Pump Inhibitors: A Review of Clinical and Laboratory Studies. *Public Health and Life Environment – PH&LE*. 2021;(4):66–73. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2021-337-4-66-73>
39. Tursunova N. V., Syrov V. N., Khushbaktova Z. A., Tornuev Yu. V., Klinnikova M. G. Monooxygenase system and no metabolism in liver microsomes of rats with toxic hepatitis and the effect of sesquiterpene lactones. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny* = Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2021;172(8):157–161. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.47056/0365-9615-2021-172-8-157-161>
40. Tursunova N. V., Syrov V. N., Khushbaktova Z. A., Tornuev Y. V., Klinnikova M. G. Monooxygenase System and NO Metabolism in Liver Microsomes of Rats with Toxic Hepatitis and the Effect of Sesquiterpene Lactones. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2021;172(2):133–136. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10517-021-05349-3>
41. Rakhmatov A. B., Khikmatov R. S., Yakubov M. D., Abdurakhimov A. A. Role of xenobiotic detoxification system gene polymorphism in the pathogenesis of cutaneous leishmaniasis. *Dermatovenerologiya. Kosmetologiya*. 2021;7(1):16–23. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2021.7.1.011>
42. Kontarov N. A., Pogarskaya I. V., Bakhromeeva A. A., Kontarova E. O., Yuminova N. V. Determination of thermodynamic binding parameters and type of interaction between the influenza virus hemagglutinin and phosphatidylcholine liposomes. *Izvestiya GGTU. Meditsina, farmatsiya*. 2022;(2):29–32. (In Russ.). URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=48667019>
43. Degraeve A. L., Haufroid V., Lioriot A., Gatto L., Andries V., Vereecke L., et al. Gut microbiome modulates tacrolimus pharmacokinetics through the transcriptional regulation of ABCB1. *Microbiome*. 2023;11(1):138. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40168-023-01578-y>
44. Guillemot-Legris O., Muccioli G. G. The oxysterome and its receptors as pharmacological targets in inflammatory diseases. *British Journal of Pharmacology*. 2022;179(21):4917–4940. DOI: <https://doi.org/10.1111/bph.15479>
45. De Jong L. M., Jiskoot W., Manson M. L., Swen J. J. Distinct effects of inflammation on cytochrome P450 regulation and drug metabolism: Lessons from experimental models and a potential role for pharmacogenetics. *Genes*. 2020;11(12):1509. DOI: <https://doi.org/10.3390/genes11121509>
46. Popova O. S., Ponamarev V. S., Kostrova A. V., Agafonova L. A. Pharmacokinetic parameters of caffeine in laboratory animals in the context of assessing the functional state of the liver. *Mezhdunarodnyy vestnik veterinarii* = International Journal of Veterinary Medicine. 2023;(2):142–149. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52419/issn2072-2419.2023.2.142>
47. Khodzhaeva M. Yu., Abduakhadov A. Free radicals and their role in oxidative stress. *Internauka*. 2023;(36-1(306)):31–34. (In Russ.).
48. Squair C. Generalized Anxiety Disorder (GAD) in a teaching laboratory beagle: Presentation, relative contributions, and treatment. *Journal of Veterinary Behavior: Clinical Applications and Research*. 2023;64-65:1–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jveb.2023.05.008>
49. Rogaleva E., Semenenko K., Grin V., Svinkov A., Kuzminova E., Semenenko M. Evaluation of the Effectiveness of a New Selenium-Containing Drug at Acute Model Liver Damage in Poultry. *Fundamental and Applied Scientific Research in the Development of Agriculture in the Far East: Agricultural Innovation Systems*. Ussuriysk: Springer, Cham, 2022. pp. 243–252. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-030-91405-9_26
50. Husain I., Khan I. A., Khan S. I., Bala K. A review on phytochemicals, pharmacological activities, drug interactions, and associated toxicities of licorice (*Glycyrrhiza* sp.). *Food Frontiers*. 2021;2(4):449–485. DOI: <https://doi.org/10.1002/fft2.110>
51. Schwier N. C., Cornelio C. K., Boylan P. M. A systematic review of the drug–drug interaction between statins and colchicine: Patient characteristics, etiologies, and clinical management strategies. *Pharmacotherapy*. 2022;42(4):320–333. DOI: <https://doi.org/10.1002/phar.2674>

52. Kapelemera A. M., Uang Y. S., Wang L. H., Wu T. Y., Lee F. Y., Tai L., Wang C. C., Lee C. J. Pharmacokinetic Herb-Drug Interactions of Xiang-Sha-Liu-Jun-Zi-Tang and Paclitaxel in Male Sprague Dawley Rats and Its Influence on Enzyme Kinetics in Human Liver Microsomes. *Frontiers in Pharmacology*. 2022;13:858007. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.858007>
53. Matoshin S. V., Shramko S. V. Polymorphism of xenobiotic biotransformation enzyme genes and their role in early pregnancy loss. *Fundamental'naya i klinicheskaya meditsina* = Fundamental and Clinical Medicine. 2023;8(4):133–141. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-4-134-141>
54. Manis M. M., Petersen K., Roberts M. Z., Kyle J. A. Managing the Drug-Drug Interaction With Apixaban and Primidone: A Case Report. *Hospital Pharmacy*. 2023;58(4):345–349. DOI: <https://doi.org/10.1177/00185787221150928>
55. Seviour D. K., Pelkonen O., Ahokas J. T. Hepatocytes: the powerhouse of biotransformation. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2012;44(2):257–261. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2011.11.011>
56. Sychev D. A., Ashraf G. M., Svistunov A. A., Maksimov M. L., Tarasov V. V., Chubarev V. N., et al. The cytochrome P450 isoenzyme and some new opportunities for the prediction of negative drug interaction *in vivo*. *Drug design, development and therapy*. 2018;12:1147–1156. DOI: <https://doi.org/10.2147/DDDT.S149069>
57. Baillie T. A., Rettie A. E. Role of biotransformation in drug-induced toxicity: influence of intra- and inter-species differences in drug metabolism. *Drug metabolism and pharmacokinetics*. 2011;26(1):15–29. DOI: <https://doi.org/10.2133/dmpk.dmpk-10-rv-089>
58. Rodríguez Arcas M. J., García-Jiménez E., Martínez-Martínez F., Conesa-Zamora P. Role of CYP450 in pharmacokinetics and pharmacogenetics of antihypertensive drugs. *Farmacia hospitalaria*. 2011;35(2):84–92. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.farma.2010.05.006>
59. You M. W., Kim H. J., Lim H. S., Kim S. Y., Byun J. H., Kim K. W., et al. Assessment of Liver Function Using Pharmacokinetic Parameters of Gd-EOB-DTPA: Experimental Study in Rat Hepatectomy Model. *Contrast media & molecular imaging*. 2018;6321316. DOI: <https://doi.org/10.1155/2018/6321316>
60. Ponamarev V. S., Popova O. S., Kostrova A. V., Agafonova L. A. Clearance tests as a diagnosis method of hepatobiliary system pathologies in animals. *Agrarnaya nauka Evro-Severo-Vostoka* = Agricultural Science Euro-North-East. 2023;24(6):924–938. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.30766/2072-9081.2023.24.6.924-938>

Сведения об авторах

✉ **Понамарёв Владимир Сергеевич**, кандидат вет. наук, доцент кафедры фармакологии и токсикологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины», ул. Черниговская, д. 5, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 196084, e-mail: secretary@spbguvvm.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6852-3110>, e-mail: psevdopyos@mail.ru

Попова Ольга Сергеевна, кандидат вет. наук, доцент, доцент кафедры фармакологии и токсикологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины», ул. Черниговская, д. 5, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 196084, e-mail: secretary@spbguvvm.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0650-0837>

Украинская Ольга Алексеевна, студент 5-го курса, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины», ул. Черниговская, д. 5, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 196084, e-mail: secretary@spbguvvm.ru

Information about the authors

✉ **Vladimir S. Ponamarev**, PhD in Veterinary Science, associate professor at the Department of Pharmacology and Toxicology, Saint Petersburg State University of Veterinary Medicine, Chernigovskaya St., 5, Saint Petersburg, Russian Federation, 196084, e-mail: secretary@spbguvvm.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6852-3110>, e-mail: psevdopyos@mail.ru

Olga S. Popova, PhD in Veterinary Science, associate professor, associate professor at the Department of Pharmacology and Toxicology, Saint Petersburg State University of Veterinary Medicine, Chernigovskaya St., 5, Saint Petersburg, Russian Federation, 196084, e-mail: secretary@spbguvvm.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0650-0837>

Olga A. Ukrainskaya, 5th-year student, Saint Petersburg State University of Veterinary Medicine, Chernigovskaya St., 5, Saint Petersburg, Russian Federation, 196084, e-mail: secretary@spbguvvm.ru

✉ – Для контактов / Corresponding author