

УДК 575

DOI: 10.18522/2308-9709-2024-49-4

Особенности регуляции системы цитохромов P450 при COVID-19: генетические и метаболические аспекты.

Иванова Е.С.¹, Милютин Н.П.¹, Григорян Н.А.², Мельникова Е.С.¹,
Прокофьев В.Н.¹, Шкурят Т.П.¹

¹*Южный федеральный университет, Ростов-на-Дону, Россия;*
ankatrina@yandex.ru

²*Ростовский государственный медицинский университет, Ростов -на-Дону,*
Россия

Аннотация

В обзоре рассмотрена общая характеристика системы цитохромов P450, генетическая изменчивость генов *CYP*. Показана исключительная важность данной системы в молекулярном патогенезе COVID-19. Проанализированы исследования авторов, свидетельствующие о важной роли генетической вариабельности системы *CYP* в предрасположенности к риску заражения SARS-CoV-2, а также влиянии на тяжесть заболевания. Рассмотрены данные исследований об ингибирующем влиянии провоспалительных цитокинов при COVID-19 на активность ферментов P450, что способствует развитию глубоких метаболических нарушений при коронавирусной болезни.

Ключевые слова: COVID-19; полиморфизм генов *CYP*; ферменты P450; провоспалительные цитокины

Features of regulation of the cytochrome P450 system in COVID-19: genetic and metabolic aspects.

Ivanova Ekaterina S.¹, Miluytina Natalia P.¹, Grigorian Narine A², Prokofiev Victor N.¹, Melnikova Elena S.¹, Shkurat Tatiana.P.¹

¹*Southern Federal University, Rostov-on-Don, Russia*

²*Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia*

Abstract

The review considers the general characteristics of the cytochrome P450 system, genetic variability of CYP genes. The exceptional importance of this system in the molecular pathogenesis of COVID-19 is shown. The authors' studies are analyzed, indicating the important role of genetic variability of the CYP system in predisposition to the risk of SARS-CoV-2 infection, as well as the impact on the severity of the disease. The data of studies on the inhibitory effect of proinflammatory cytokines in COVID-19 on the activity of P450 enzymes are considered, which contributes to the development of profound metabolic disorders in coronavirus disease.

Key words: COVID-19, CYP gene polymorphism, P450 enzymes, proinflammatory cytokines

Введение

Коронавирусная болезнь 2019 года (COVID-19) относится к широко распространенным заболеваниям, которая явилась серьезной проблемой общественного здравоохранения, затронула миллионы людей во всем мире и нередко имеет тяжелые последствия в постковидный период. По данным ВОЗ на 25 октября 2023 года в мире зарегистрировано 771549718 подтвержденных случаев заболевания и 6974473 пациентов умерло от COVID-19. Пандемия была зарегистрирована в 215 странах, и было применено 13,533 миллиардов доз вакцин (<https://covid19.who.int>).

К настоящему времени молекулярные механизмы коронавирусной болезни все еще до конца не раскрыты, что определяет повышенный интерес многих исследовательских групп во всем мире к данному заболеванию и его последствиям. В частности, остаются недостаточно изученными генетические и метаболические аспекты системы цитохрома P450 (CYP), их влияние на патофизиологию COVID-19 и метаболизм лекарственных препаратов при коронавирусной болезни.

Регуляция суперсемейства ферментов CYP осуществляется на генетическом, эпигенетическом и метаболическом уровнях и играет существенную роль в биотрансформации экзогенных и эндогенных соединений в физиологических и патофизиологических условиях, в том числе при COVID-19.

В соответствии с этим цель данного обзора рассмотреть роль генетической вариабельности системы цитохрома P450 при COVID-19: 1) влияние на восприимчивость к SARS-CoV-2 и тяжесть заболевания; 2) взаимосвязь с вирус-индуцированным воспалением.

1. Общая характеристика системы цитохромов P-450, полиморфизм генов CYP

Цитохромы P450 (CYP, P450) представляют собой суперсемейство мембраносвязанных гемопротеинов, которые в организме человека метаболизируют тысячи ксенобиотиков, в том числе сотни лекарств, и большое количество эндогенных соединений, включая стероиды, ретиноиды, эйкозаноиды, витамин D, холестерол и др. (Esteves et al., 2021).

Изоферменты CYP являются основными ферментами, участвующими в фазе I биотрансформации эндо- и экзобиотиков. Полагают, что гены *CYP* являются первой линией защиты от постоянных химических воздействий окружающей среды. Существует множество изоформ цитохрома P450, которые участвуют в метаболизме липофильных эндогенных и ксенобиотических соединений, превращая их в гидрофильные или полярные интермедиаты, так что они могут легко выводиться из организма. (Waring et al., 2020). Ферменты CYP локализованы в большинстве тканей человека, но наибольшее их количество экспрессируется в печени, почках, тонком кишечнике, коже, легких (He, Feng, 2015; Kuban, Daniel, 2021).

В геноме человека цитохромы P450 представлены 57 генами *CYP*, 58 псевдогенами, которые объединены у человека в 18 семейств и 43 подсемейства (Nelson et al., 2004). Причем, 50 из 57 ферментов CYP локализованы на цитоплазматической стороне эндоплазматического ретикулума, а семь - на матриксной стороне внутренней митохондриальной мембраны (Omura, 2006). CYP являются монооксигеназами и в процессе ферментативного цикла микросомальные CYP получают электроны от НАД(Ф)Н через редокс-цепь, включающую НАДФН-зависимую ФАД- и ФМН-содержащую редуктазу (POR). Редокс-цепь митохондриальных CYP включает железо-серный белок типа [2Fe-2S], адрендоксин (Adx), и

адренодоксинредуктазу (AdR) (Omura, 2010). Следует подчеркнуть, что члены семейства P450 играют важную роль не только в биотрансформации ксенобиотиков, но и участвуют во многих физиологических и патофизиологических процессах, являясь компонентами эндогенных путей метаболизма стероидных гормонов, биосинтеза жирных кислот, витаминов, эйкозаноидов и др. (Hartz et al., 2021). В соответствии с этим CYP подразделяются на два типа: ксенобиотические (семейства CYP 1–4) и эндогенные (семейства CYP 7–51) (Fan et al., 2016; Stipp, Acco, 2021). Эндогенные CYP участвуют в биосинтезе или катаболизме эндогенных соединений, в то время как ксенобиотические CYP связаны с метаболизмом токсинов, лекарств и канцерогенов окружающей среды. Однако следует подчеркнуть, что такое деление достаточно условно, поскольку CYP1–4 также способны метаболизировать ряд эндогенных соединений. Ферменты CYP обладают широкой субстратной специфичностью и участвуют в реакциях гидроксилирования, сульфоксидирования, N-деметилования и O-деалкилирования, дезаминирования, дегалогенирования, эпоксилирования и пероксидации широкого спектра соединений (Ince et al., 2013).

В данном обзоре основное внимание будет сосредоточено на семействах CYP1-3, на долю которых (CYP1, CYP2 и CYP3) приходится около 75-80% ферментов, участвующих в метаболизме лекарственных средств и других ксенобиотиков и эндобиотиков (Stipp, Acco, 2021). Ферменты CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, CYP1A2 и CYP2E1 экспрессируются на высоком уровне в печени, в то время как CYP2A6, CYP2D6, CYP2B6, CYP2C19 и CYP3A5 менее распространены в печени. CYP2J2, CYP1A1 и CYP1B1 в основном экспрессируются во внепеченочных тканях (Stipp, Acco, 2021).

Гены, кодирующие ферменты цитохрома P450, чрезвычайно полиморфны, большая часть из 40 514 SNPs обнаружена в регуляторных регионах *CYP* (интроны, UTR) и только 3 256 SNPs расположены в экзонах (Annalora et al., 2017). Это подтверждает важность некодирующих областей генома для регуляции физиологических процессов и патогенеза многих заболеваний, а также для определения новых мишеней для медикаментозного лечения.

Гены *CYP* характеризуются сложными и многоуровневыми механизмами регуляции. Экспрессия генов *CYP* регулируется активацией нескольких ядерных рецепторов, в том числе конститутивного андростанового рецептора (CAR), прегнанового X-рецептора (PXR) и арилуглеводородного рецептора (AhR) (Stipp, Acco, 2021). По мнению ряда авторов P450-зависимые ядерные рецепторы, напоминают примитивную иммунноподобную систему, которая может быстро отслеживать, реагировать и идентифицировать внешние сигналы, чтобы адаптироваться к колебаниям системы эндотелий - воздействие ксенобиотиков (Annalora AJ et al., 2017). Эпигенетические механизмы также важны для регуляции экспрессии P450, включая метилирование ДНК, модификации гистонов и некодирующие РНК (Peng, Zhong, 2015). Как метилирование ДНК, так и модификации гистонов регулируют экспрессию P450 на уровне транскрипции, тогда как некодирующие РНК могут влиять на экспрессию P450 как на транскрипционном, так и на посттранскрипционном уровне. Считается, что изоферментам *CYP* свойственна тканеспецифическая экспрессия, причем, на экспрессию и активность *CYP* влияют множество факторов, таких как уровни цитокинов, гормонов и ксенобиотиков, а также различные патологические состояния (инфекция, воспаление и др.) (Esteves et al., 2021).

Очевидно, что генетический полиморфизм *CYP* может влиять на каталитическую активность ферментов и в различных популяциях связан с разными заболеваниями и побочными реакциями на лекарства (Eikelenboom-Schieveld, Fogleman, 2023). Что касается метаболизма лекарств, фенотипы полиморфизма *CYP* варьируют от сверхбыстрых до медленных метаболизаторов (Zhou et al., 2022). Идентификация специфических комбинаций аллелей *CYP* помогает прогнозировать метаболический фенотип пациента и в патологических условиях способствует выработке наиболее эффективной терапевтической стратегии. Лица, имеющие две функциональных аллели, классифицируются как экстенсивные метаболизаторы, лица с дублированными или амплифицированными функциональными аллелями демонстрируют фенотип сверхбыстрых метаболизаторов. В свою очередь, лица, несущие две нулевых аллели, являются медленными метаболизаторами, а лица с одной функциональной аллелью и одной нулевой аллелью — промежуточными метаболизаторами (Caudle et al., 2020; Zhou et al., 2022). В таблице представлена взаимосвязь аллельных вариантов генов *CYP* и эффективности кодируемых ферментов (Eikelenboom-Schieveld, Fogleman, 2023).

Таблица 1- Аллели *CYP* и эффективность ферментов P450

Цитохром	Аллель	Экспрессия, активность и индуцибельность фермента
<i>CYP1A2</i>	*1F	Высокая индуцибельность
	*1C	Низкая индуцибельность
	*1D	Повышенная активность
<i>CYP2B6</i>	*5	Пониженная экспрессия фермента
	*2	Повышенная активность

	*4	Повышенная активность (в 1,66 раз выше)
	*6	Пониженная экспрессия
	*7	Повышенное значение V_{max}
	*22	Повышенная экспрессия
	*18	Пониженная экспрессия фермента
<i>CYP2C9</i>	*2	Медленный метаболизатор
	*3	Медленный метаболизатор/измененная субстратная специфичность
<i>CYP2C19</i>	*2	Медленный метаболизатор/нулевая аллель
	*3	Медленный метаболизатор/нулевая аллель
	*17	Повышенная транскрипционная активность
<i>CYP2D6</i>	*3	Медленный метаболизатор/нулевая аллель
	*4	Медленный метаболизатор/нулевая аллель
	*5	Отсутствие фермента/нулевая аллель
	*6	Нефункциональный фермент/нулевая аллель
	*7	Медленный метаболизатор
	*9	Медленный метаболизатор
	*10	Снижение активности/нестабильный фермент
	*17	Снижение экспрессии и активности/измененная субстратная специфичность
	*41	Сниженная экспрессия и активность
	*NXN	Повышенная транскрипционная активность
<i>CYP3A4</i>	*17	Сниженная активность
	*18	Повышенная активность
	*22	Сниженная активность
	*2	Сниженная экспрессия и активность

Ферменты биотрансформации CYP представлены более, чем 1000 изоферментами, из которых шесть (CYP1A1/2, CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9,

CYP2C19) метаболизируют 90% всех лекарственных средств (Sychev DA et al, 2018).

Ряд препаратов, применяемых у пациентов с COVID-19, являются индукторами или ингибиторами CYP, или метаболизируются CYP, и их совместное применение может вызывать фармакокинетическое и фармакодинамическое взаимодействие, что может привести к неэффективности лечения, гепатотоксичности или серьезным побочным эффектам (Lim et al., 2023). Кроме того, цитокиновый шторм во время COVID-19 приводит к подавлению различных изоформ CYP, что также ухудшает метаболизм лекарств.

2. Влияние полиморфизма генов CYP на восприимчивость к SARS-CoV2 и тяжесть заболевания

Генетическая изменчивость или полиморфизм CYP у разных этнических групп могут способствовать восприимчивости к COVID-19, контролировать риск и тяжесть заболевания (Dieter et al., 2022). Обнаружено, что распространенность инфекции была самой высокой у чернокожих пациентов, у которых вероятность заражения COVID-19 в два раза выше, чем у белых пациентов, за которыми следуют пациенты латиноамериканской и азиатской популяций (Sze et al., 2020).

Мета-анализ, проведенный Guin и соавторами (Guin et al., 2022), показал, что генетические варианты *CYP1A1* - rs2606345 и rs1048943 - ассоциированы с риском развития коронавирусной пневмонии и более высокой распространенностью COVID-19 во всем мире. *CYP1A1* играет жизненно важную роль в воспалительных реакциях против любого вида инфекции, особенно в легких (Fang et al., 2016). При этом подчеркивается особая роль генетического полиморфизма *CYP1A1* при воспалении

(Salnikova et al., 2014). Согласно базе данных GTEx (<https://gtexportal.org/home/gene/CYP1A1>), экспрессия этого гена является самой высокой в легких, составляющая >1500 транскриптов на миллион (TPM), что почти в 3 раза выше, чем средняя экспрессия *CYP1A1* в других тканях.

Известно, что SNP rs2606345 (C> A), расположенный в первом интроне гена *CYP1A1*, способствует снижению активности промотора на 70-80%, экспрессии гена и активности фермента в присутствии аллели риска А (Talwar et al., 2017). Важно отметить, что аллель А является доминирующей у европейского (66,6%) и русского (~ 80%) населения, в отличие от других популяций (африканских - 5%, азиатских - 5–30%, американских -39%) (Consortium, 2015).

Другой SNP *CYP1A1*, rs1048943 (C> G), приводящий к миссенс-аминокислотной замене, характеризуется повышенной активностью минорной аллели G (Salnikova et al., 2013a). Наличие минорной аллели С *CYP1A1* в SNP rs4646903 в 3'-нетранслируемой области (UTR) свидетельствует о повышенной экспрессии гена *CYP1A1* (Salnikova et al., 2013b).

Мета-анализ, проведенный авторами, показал ассоциацию полиморфизмов *CYP1A1* с риском развития вирусной пневмонии, индуцированной SARS-CoV-2. При этом rs2606345 и rs1048943 связаны с повышенным риском заболеваемости вирусной пневмонией и распространенностью заболевания, а SNP rs4646903 является защитным.

В исследовании (Bozkurt et al., 2023) изучалась генотип-фенотипическая связь полиморфизмов rs2069514 и rs762551 гена *CYP1A2* у пациентов с легкой и тяжелой формой инфекции COVID-19 с целью оценки их эффективности в качестве прогностических критериев при COVID-19.

Авторы установили, что риск развития тяжелой формы COVID-19 и госпитализации в отделение интенсивной терапии у лиц с генотипом *CYP1A2* *1A/*1C + *1C/*1C увеличился в 5,23 раза по сравнению с лицами с генотипом *1A/*1A + *1F/*1F. Известно, что аллели *CYP1A2* *1C и *CYP1A2* *1K связаны с пониженной индукцией, а *1F — с повышенной индукцией фермента по сравнению с аллелью *CYP1A2* *1A (Thorn C.F. et al., 2012). В итоге было доказано, что ген *CYP1A2* увеличивает риск госпитализации в отделение интенсивной терапии у пациентов с генотипом *1A/*1C + *1C/*1C, а полиморфные варианты *CYP1A2* могут иметь большое значение в прогнозировании степени тяжести заболевания у пациентов с COVID-19.

В работе (Hareedy et al., 2021) исследовалось влияние вариантов *CYP2D6*, *CYP3A4* и *CYP3A5* на риск заражения COVID-19 и развития вирусной пневмонии среди пациентов, получающих гидроксихлорохин (HCQ) для лечения ревматоидного артрита. Было установлено, что генетические варианты *CYP2D6* существенно влияли на степень поражения легких, т.е. патологические изменения ткани легких, регистрируемые с помощью компьютерной томографии (КТ) по появлению сравнительно светлых участков ("матовых стекол"). Носители *CYP2D6**4 AA показали более высокий риск развития 50-75% поражения легких (КТ-3) и риск выявления положительных анти-COVID-19-IgM, тогда как носители *CYP2D6**2XN CC и *CYP3A4**1B AA имели самые низкие риски развития коронавирусной пневмонии. Следует отметить, что вариант *CYP2D6**4 кодирует белок, лишенный ферментативной активности, а варианты *CYP2D6**2XN и *CYP3A4**1B отвечают за синтез соответствующих изоформ фермента с повышенной активностью (Gaedigk, 2013; Świechowski et al., 2019). *CYP3A5**3 не был значимо связан с риском или течением COVID-19 у пациентов с коморбидным ревматоидным артритом.

Проведя подробное клиническое исследование, Lim и соавторы (2023) пришли к выводу, что *CYP2C9* является одним из потенциальных терапевтических генов-мишеней для COVID-19. Поскольку *CYP2C9*, один из наиболее распространенных ферментов CYP, метаболизирует 15–20% лекарств, некоторые из которых широко используются пациентами с COVID-19 (Fekete et al., 2021).

CYP2C9 является высоко полиморфным геном с 62 аллельными вариантами (Zhou et al., 2021). Наиболее хорошо изученными аллелями *CYP2C9* являются *CYP2C9*2* (rs1799853) и *CYP2C9*3* (rs1057910), связанные со сниженным метаболизмом субстратов *CYP2C9* in vivo, таких как варфарин и фенитоин, что по мнению ряда авторов, может способствовать развитию дозозависимой токсичности препаратов при COVID-19. Следует отметить, что *CYP2C9*2* наиболее распространен в популяциях Ближнего Востока (до 18,1%), за которыми следует население Южной Европы (до 16,5%), тогда как *CYP2C9*3* чаще встречается в популяциях Эмиратов (21,3%) и Южной Азии (до 11,9%), за которыми следуют южноевропейские популяции (до 10,1%) (Zhou et al., 2023).

В работе (Karabulut Uzuncakmak et al., 2022) установлено, что уровень экспрессии мРНК *CYP2E1* был существенно ниже у пациентов с COVID-19 с пораженными легкими, чем у пациентов с неповрежденными легкими и здоровых людей. Уровень экспрессии *CYP2E1* коррелировал с лабораторными показателями, включая d-димер, ЛДГ, количество тромбоцитов и лимфоцитов. По мнению авторов, провоспалительные факторы, лекарства, окислительный стресс способны вызывать снижение регуляции экспрессии *CYP2E1*. Предлагается использовать уровни экспрессии гена *CYP2E1* для оценки прогноза тяжести патологического процесса у пациентов с COVID-19 и контроля эффективности лечения.

Таким образом, как показывают исследования различных авторов, полиморфные варианты генов суперсемейства *CYP* могут вносить существенный вклад в предрасположенность к коронавирусной инфекции и тяжесть заболевания.

3. Влияние вирус-индуцированного воспаления на систему *CYP*

Исследованиями многих авторов установлено, что инфекция и воспаление тесно связаны с экспрессией и активностью цитохромов P450 в различных тканях (Wang et al., 2022).

Воспаление часто сопровождается подавлением ферментов P450, метаболизирующих ксенобиотики, в том числе медицинские препараты (Lenoir C. et al., 2021). В настоящее время установлено, что важнейшей патофизиологической особенностью COVID-19 является состояние чрезмерной воспалительной реакции, связанной с повышенным иммунным ответом, и последующим негативным влиянием на экспрессию ферментов P450 (Qin et al., 2020). Доказано, что эндогенные маркеры воспаления (цитокины, адипокины, оксид азота и его липидные метаболиты, активные формы кислорода и др.) могут модулировать активность *CYP* (de Jong L.M. et al., 2020).

Установлено нарушение регуляции иммунного ответа при COVID-19, особенно при тяжелом течении болезни (Qin et al., 2020). Иммунный ответ при коронавирусной болезни сопровождается цитокиновым штормом, лимфопенией, аномальной активацией макрофагов и системы комплемента, приводящих к острому респираторному дистресс-синдрому (ОРДС), полиорганной недостаточности и в критических случаях к смерти (Xu et al., 2020; Jamal et al., 2021).

Сверхпродукция провоспалительных цитокинов, сопровождающая гипervоспалительную реакцию и известная как «цитокиновый шторм», во

время тяжелой формы COVID-19 приводит к подавлению P450 и запускает высвобождение новых цитокинов, что еще больше снижает экспрессию CYP (Wang et al., 2022; Lim et al., 2023).

В одном из первых исследований в этой области методом Женевского коктейля было рассмотрено влияние COVID-19 различной степени тяжести на ферментативную активность шести основных ферментов CYP (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A) у пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 (Lenoir C. et al., 2021). Авторы обнаружили, что инфекция SARS-CoV-2 и последующее воспаление оказывают изоформно-специфическое влияние различной степени на активность CYP. У пациентов с COVID-19 активность CYP1A2, CYP2C19 и CYP3A была ниже нормы. Напротив, активность CYP2B6 и CYP2C9 увеличилась во время COVID-19, тогда как активность CYP2D6 не изменилась. При этом уровни C-реактивного белка, IL-6 и TNF в сыворотке крови были значительно выше во время заражения SARS-CoV-2, чем через 3 месяца после заболевания (Lenoir et al., 2021). В ряде исследований показано, что повышение уровня IL-6 коррелирует с неблагоприятными исходами инфекции SARS-CoV-2, и потребностью в искусственной вентиляции легких (Coraescu et al., 2020). Блокада IL-6 и IL-1 может быть связана с клиническим улучшением у пациентов с COVID-19 (Cavalli et al., 2020).

Среди провоспалительных цитокинов IL-6 принадлежит ведущая роль в регуляции экспрессии CYP (Rubin et al., 2015; Wang et al., 2022). Авторами показано, что обработка клеток гепатомы IL-6 приводила к снижению уровней мРНК CYP1A1, CYP1A2, CYP2B6, CYP3A3 и CYP3A4, также наблюдалось заметное ингибирование активности CYP1A2, CYP2B6 и CYP3A4.

В гепатоцитах человека IL-6 также снижает индукцию CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 и CYP3A4, вызванную рифампицином и фенобарбиталом, и негативно регулирует экспрессию генов ядерных рецепторов *PXR* и *CAR*, связанных с регуляцией генов CYP (Wang et al., 2022). В других исследованиях показано, что IL-6 вызывает снижение уровней мРНК CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 и CYP3A4 в гепатоцитах человека (Dickmann et al., 2012).

Следует отметить, что, по мнению ряда авторов, CYP3A4 принадлежит ведущая роль в биотрансформации лекарственных средств при COVID-19 (Wang et al., 2022; Lenoir et al., 2023), поскольку он отвечает за метаболизм 50–70% лекарств и считается «рабочей лошадкой» и «резервной системой» для семейства CYP450. В настоящее время для CYP3A4 идентифицировано 43 аллели, что способствует варьированию его экспрессии от 4 до 400 раз и вносит определенный вклад, а патогенез коронавирусной болезни (Eikelenboom-Schieveld, Fogleman, 2023).

В работе (Lenoir et al., 2023) было установлено, что при COVID-19 наибольшая степень ингибирования показана для CYP2C19, составившая 75% относительно контроля, что было обратно пропорционально уровням IL-6 и CRP. Вторым по степени ингибирования был CYP1A2, активность которого понижалась на 53% во время инфекции SARS-CoV-2, по сравнению с нормой, и находилась в обратной зависимости от уровней IL-6 и CRP (Lenoir et al., 2023).

Известно, что CYP помимо биотрансформации ксенобиотиков участвуют в биосинтезе или катаболизме стероидов, витаминов, эйкозаноидов и жирных кислот которые могут быть вовлечены в патогенез COVID-19.

Полиненасыщенная арахидоновая кислота (АК, C_{20:4}), как источник важнейших медиаторов воспаления (простагландинов, тромбоксанов, лейкотриенов), может играть определенную роль в патогенезе COVID-19. На модели нормальных эпителиальных клеток бронхов человека (NHBE), инфицированных SARS-CoV-2, показано, что метаболизм АК был одним из наиболее нарушенных метаболических путей при инфекции SARS-CoV-2 (Nanda, Ghosh, 2021). Помимо циклооксигеназного и липоксигеназного путей метаболизма АК важную роль играет CYP-опосредованное превращение АК. Ферменты CYP4A1 и CYP4A2 превращают АК в гидроксизэйкозатетраеновые кислоты (HETE), которые способствуют экспрессии воспалительных цитокинов и молекул адгезии (Ishizuka et al., 2008).

При COVID-19 вирусная инфекция, чрезмерная воспалительная реакция и полиорганная недостаточность могут влиять на экспрессию генов CYP и активность ферментов P450.

Выводы

Можно заключить, что генетическая вариабельность системы CYP, а также ее сложная многоуровневая регуляция и участие в биотрансформации множества ксено- и эндобиотиков определяет ее исключительно важную роль в патогенезе коронавирусной болезни, предрасположенности к COVID-19 и оценке степени тяжести коронавирусной болезни. Несмотря на некоторые успехи в исследовании особенностей состояния и регуляции системы CYP при COVID-19, данная проблема, несомненно, требует дальнейшего более подробного изучения.

Источник финансирования

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования РФ в рамках государственного задания в сфере научной деятельности № FENW-2023-0018.

Список литературы

1. Annalora A. J., Marcus C. B., Iversen P. L. Alternative splicing in the cytochrome P450 superfamily expands protein diversity to augment gene function and redirect human drug metabolism. *Drug Metab. Dispos.* 2017; 45 (4), 375–389. 10.1124/dmd.116.073254
2. Bozkurt I., Gözler T., Yüksel I. et al. Prognostic Value of CYP1A2 (rs2069514 and rs762551) Polymorphisms in COVID-19 Patients. *Balkan Journal of Medical Genetics.* 26(1):35-42, 2023. DOI: 10.2478/bjmg-2023-0005
3. Caudle, K.E.; Sangkuhl, K.; Whirl-Carrillo, M.; Swen, J.J.; Haidar, C.E.; Klein, T.E.; Gammal, R.S.; Relling, M.V.; Scott, S.A.; Hertz, D.L. Standardizing CYP 2D6 genotype to phenotype translation: Consensus recommendations from the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium and Dutch Pharmacogenetics Working Group. *Clin. Transl. Sci.* 2020, 13, 116–124.
4. Cavalli G., De Luca G., Campochiaro C., Della-Torre E., Ripa M., Canetti D., et al. (2020). Interleukin-1 Blockade with High-Dose Anakinra in Patients with COVID-19, Acute Respiratory Distress Syndrome, and Hyperinflammation: a Retrospective Cohort Study. *Lancet Rheumatol.* 2, e325–e331. 10.1016/s2665-9913(20)30127-2
5. Chen K, Jones HM, Gill KL. Physiologically based pharmacokinetic modeling to predict drug- biologic interactions with cytokine modulators: are these relevant and is interleukin-6 enough? *Drug Metab Dispos.* 2022;50:1322–1331. doi: 10.1124/dmd.122.000926

6. Consortium, T.G.P A global reference for human genetic variation. *Nature*. 2015;526:68–74. doi: 10.1038/nature15393.
7. Copaescu A., Smibert O., Gibson A., Phillips E. J., Trubiano J. A. (2020). The Role of IL-6 and Other Mediators in the Cytokine Storm Associated with SARS-CoV-2 Infection. *J. Allergy Clin. Immunol.* 146, 518–e1. e511. 10.1016/j.jaci.2020.07.001
8. de Jong L.M., Jiskoot W., Swen J.J., Manson M.L. Distinct Effects of Inflammation on Cytochrome P450 Regulation and Drug Metabolism: Lessons from Experimental Models and a Potential Role for Pharmacogenetics. *Genes*. 2020;11:1509. doi: 10.3390/genes11121509.
9. Dickmann L. J., Patel S. K., Wienkers L. C., et al. (2012). Effects of Interleukin 1 β (IL-1 β) and IL-1 β /interleukin 6 (IL-6) Combinations on Drug Metabolizing Enzymes in Human Hepatocyte Culture. *Curr. Drug Metab.* 13, 930–937. 10.2174/138920012802138642
10. Dieter C, Brondani L de A, Leitão CB, Gerchman F, Lemos NE, Crispim D. Genetic polymorphisms associated with susceptibility to COVID-19 disease and severity: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2022;17:1–23.
11. Eikelenboom-Schieveld, S.J.M., Fogleman, J.C. (2023). Cytochrome P450 Genes: Their Role in Drug Metabolism and Violence. In: Martin, C.R., Preedy, V.R., Patel, V.B. (eds) *Handbook of Anger, Aggression, and Violence*. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-031-31547-3_84
12. Elfaki I. The impact of the coronavirus (COVID-19) infection on the drug-metabolizing enzymes cytochrome P450s. *Drug Metab Bioanal Lett*. 2022;15:71–74. doi: 10.2174/1872312815666220331142046.
13. Eisenstein M. Drug hunters uncloak the non-coding ‘hidden’ genome. *Nat. Biotechnol.* 2021; 39, 1169–1171. 10.1038/s41587-021-01088-y

14. 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. <https://doi.org/10.3390/jox11030007>
15. Fan H., Cai J., Tian A., Li Y., Yuan H., Jiang Z., et al. (2020). Comparison of Liver Biomarkers in 288 COVID-19 Patients: A Mono-Centric Study in the Early Phase of Pandemic. *Front. Med. (Lausanne)* 7, 584888. [10.3389/fmed.2020.584888](https://doi.org/10.3389/fmed.2020.584888)
16. Fang X., Zhao W., Xu J., Tu F., Wang X., Li B., Fu Y., Ren S. CYP1A1 mediates the suppression of major inflammatory cytokines in pulmonary alveolar macrophage. *Dev. Comp. Immunol.* 2016;65:132–138. doi: 10.1016/j.dci.2016.06.023.
17. Fekete F, Mangó K, Déri M, et al. Impact of genetic and non-genetic factors on hepatic CYP2C9 expression and activity in Hungarian subjects. *Sci Rep.* 2021;11:1–12. doi: 10.1038/s41598-021-96590-3.
18. Gaedigk, A. Complexities of CYP2D6 gene analysis and interpretation. *Int. Rev. Psychiatry.* 2013, 25, 534–553.
19. Guin D, Yadav S, Singh P, Singh P, Thakran S, Kukal S, Kanojia N, Paul PR, Pattnaik B, Sardana V, Grover S, Hasija Y, Saso L, Agrawal A, Kukreti R. Human genetic factors associated with pneumonia risk, a cue for COVID-19 susceptibility. *Infect Genet Evol.* 2022;102:105299. doi: 10.1016/j.meegid.2022.105299.
20. Hareedy S.M, Rashad SM, Hetta HF, Hassanien SM, Abdellatif H, Hassanien M. CYP2D6 and CYP3A4 variants influence the risk and outcome of COVID-19 infection among rheumatoid arthritis patients maintained on hydroxychloroquine. *Drug Metab Pers Ther.* 2021 Mar 26. doi: 10.1515/dmdi-2020-0164. Epub ahead of print. PMID: 33770833.

21. Hartz P, Fehlmann T, Wagenpfeil G, Unger MM, Bernhardt R. A CYPome-wide study reveals new potential players in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Front Pharmacol.* 2023;13:1094265. doi: 10.3389/fphar.2022.1094265.
22. He X., Feng S. (2015). Role of Metabolic Enzymes P450 (CYP) on Activating Procarcinogen and Their Polymorphisms on the Risk of Cancers. *Curr. Drug Metab.* 16, 850–863. 10.2174/138920021610151210164501
23. Ince I., Knibbe C.A., Danhof M., de Wildt S.N. Developmental changes in the expression and function of cytochrome P450 3A isoforms: Evidence from in vitro and in vivo investigations. *Clin. Pharmacokinet.* 2013;52:333–345. doi: 10.1007/s40262-013-0041-1.
24. Ishizuka T., Cheng J., Singh H., Vitto M. D., Manthathi V. L., Falck J. R., et al. (2008). 20-Hydroxyeicosatetraenoic Acid Stimulates Nuclear Factor-kappaB Activation and the Production of Inflammatory Cytokines in Human Endothelial Cells. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 324, 103–110. 10.1124/jpet.107.130336
25. Jamal M., Bangash H. I., Habiba M., Lei Y., Xie T., Sun J., et al. (2021). Immune Dysregulation and System Pathology in COVID-19. *Virulence* 12, 918–936. 10.1080/21505594.2021.1898790
26. Karabulut Uzuncakmak S., Dirican E., Naldan M.E., et al. Investigation of CYP2E1 and Caspase-3 Gene Expressions in COVID-19 patients, *Gene Reports*, 2022, 26, 101497. <https://doi.org/10.1016/j.genrep.2022.101497>.
27. Kuban W., Daniel W.A. Cytochrome P450 expression and regulation in the brain, *Drug Metabolism Reviews.* 2021; 53:1, 1-29, DOI: 10.1080/03602532.2020.1858856
28. Lemaitre F, Solas C, Grégoire M, Lagarce L, Elens L, Polard E, et al. Potential drug–drug interactions associated with drugs currently proposed for COVID-19 treatment in patients receiving other treatments. *Fundam Clin Pharmacol.* 2020;34:530–547. doi: 10.1111/fcp.12586.

29. Lenoir C., Rollason V., Desmeules J.A., Samer C.F. Influence of Inflammation on Cytochromes P450 Activity in Adults: A Systematic Review of the Literature. *Front. Pharmacol.* 2021;12:733935. doi: 10.3389/fphar.2021.733935.
30. Lenoir C, Terrier J, Gloor Y, et al. Impact of the Genotype and Phenotype of CYP3A and P-gp on the Apixaban and Rivaroxaban Exposure in a Real-World Setting. *Journal of Personalized Medicine.* 2022; 12(4):526. <https://doi.org/10.3390/jpm12040526>
31. Lim SYM, Al Bishtawi B, Lim W. Role of Cytochrome P450 2C9 in COVID-19 Treatment: Current Status and Future Directions. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2023 May;48(3):221-240. doi: 10.1007/s13318-023-00826-8.
32. Nanda P., Ghosh A. (2021). Genome Scale-Differential Flux Analysis Reveals Deregulation of Lung Cell Metabolism on SARS-CoV-2 Infection. *Plos Comput. Biol.* 17, e1008860. [10.1371/journal.pcbi.1008860](https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1008860)
33. 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 Jan;14(1):1-18. doi: 10.1097/00008571-200401000-00001.
34. Omura T. Mitochondrial P450s. *Chem. Biol. Interact.* 2006; 163, 86–93. [10.1016/j.cbi.2006.06.008](https://doi.org/10.1016/j.cbi.2006.06.008)
35. Omura T. Structural diversity of cytochrome P450 enzyme system. *J. Biochem.* 2010; 147, 297–306. [10.1093/jb/mvq001](https://doi.org/10.1093/jb/mvq001)
36. Peng L, Zhong X. (2015) Epigenetic regulation of drug metabolism and transport. *Acta Pharm Sin B* 5:106–112.
37. Qin C., Zhou L., Hu Z., Zhang S., Yang S., Tao Y., et al. (2020). Dysregulation of Immune Response in Patients with Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan,

- China. Clin. Infect. Dis. : official Publ. Infect. Dis. Soc. America 71, 762–768.
10.1093/cid/ciaa248
38. Rubin K., Janefeldt A., Andersson L., Berke Z., Grime K., Andersson T. B. (2015). HepaRG Cells as Human-Relevant *In Vitro* Model to Study the Effects of Inflammatory Stimuli on Cytochrome P450 Isoenzymes. *Drug Metab. Dispos* 43, 119–125. 10.1124/dmd.114.059246
39. Salnikova L.E., Smelaya T.V., Moroz V.V., Golubev A.M., Rubanovich A.V. Functional polymorphisms in the CYP1A1, ACE, and IL-6 genes contribute to susceptibility to community-acquired and nosocomial pneumonia. *Int. J. Infect. Dis.* 2013a;17(6):e433–e442. doi: 10.1016/j.ijid.2013.01.005.
40. Salnikova L.E., Smelaya T.V., Moroz V.V., Golubev A.M., Rubanovich A.V. Host genetic risk factors for community-acquired pneumonia. *Gene.* 2013b; 518(2):449–456. doi: 10.1016/j.gene.2012.10.027.
41. Salnikova L.E., Smelaya T.V., Vesnina I.N., Golubev A.M., Moroz V.V. Genetic susceptibility to nosocomial pneumonia, acute respiratory distress syndrome and poor outcome in patients at risk of critical illness. *Inflammation.* 2014;37(2):295–305. doi: 10.1007/s10753-013-9740-x.
42. Stipp M.C., Acco A. (2021). Involvement of Cytochrome P450 Enzymes in Inflammation and Cancer: a Review. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 87, 295–309. 10.1007/s00280-020-04181-2
43. Świechowski R, Jeleń A, Mirowski M, Talarowska M, Gałęcki P, Pietrzak J, Wodziński D, Balcerczak E. Estimation of CYP3A4*1B single nucleotide polymorphism in patients with recurrent Major Depressive Disorder. *Mol Genet Genomic Med.* 2019;7(6):e669. doi: 10.1002/mgg3.669.
44. Sychev DA, Ashraf GM, Svistunov AA, Maksimov ML, Tarasov VV, Chubarev VN, Otdelenov VA, Denisenko NP, Barreto GE, Aliev G. The cytochrome P450 isoenzyme and some new opportunities for the prediction of negative drug

- interaction in vivo. *Drug Des Devel Ther.* 2018 May 8;12:1147-1156. doi: 10.2147/DDDT.S149069.
45. Sze S, Pan D, Nevill CR, Gray LJ, Martin CA, Nazareth J, et al. Ethnicity and clinical outcomes in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *E Clinical Medicine.* 2020; 29–30: 100630. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100630.
46. Talwar P., Kanojia N., Mahendru S., Baghel R., Grover S., Arora G., Grewal G.K., Parween S., Srivastava A., Singh M., et al. Genetic contribution of CYP1A1 variant on treatment outcome in epilepsy patients: a functional and interethnic perspective. *Pharmacogenomics J.* 2017;17(3):242–251. doi: 10.1038/tpj.2016.1.
47. Thorn C. F., Aklillu, E., Klein, T. E., et al. (2012). PharmGKB summary: very important pharmacogene information for CYP1A2. *Pharmacogenetics and genomics*, 22(1), 73.
48. Wang G, Xiao B, Deng J et al. The Role of Cytochrome P450 Enzymes in COVID-19 Pathogenesis and Therapy. *Front Pharmacol.* 2022. 13:791922. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.791922>
49. Waring RH. Cytochrome P450: genotype to phenotype. *Xenobiotica.* 2020; 50(1): 9-18. doi: 10.1080/00498254.2019.1648911
50. Xu Z., Shi L., Wang Y., Zhang J., Huang L., Zhang C., et al. (2020). Pathological Findings of COVID-19 Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome. *Lancet Respir. Med.* 8, 420–422. 10.1016/s2213-2600(20)30076-x
51. Zhou, Y., Lauschke, V.M. The genetic landscape of major drug metabolizing cytochrome P450 genes—an updated analysis of population-scale sequencing data. 2022; *Pharmacogenomics J.* 2022; **22**, 284–293. DOI: 10.1038/s41397-022-00288-2

Статья поступила в редакцию 22 августа 2024 г.

Поступила после доработки 17 сентября 2024 г.

Принята к печати 20 сентября 2024 г.

Received 22, August, 2024

Revised 17, September, 2024

Accepted 20, September, 2024