Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова
2022, т. 122, №10, с. 7–16
https://doi.org/10.17116/jnevro20221221017

S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry
2022, vol. 122, no. 10, pp. 7–16
https://doi.org/10.17116/jnevro20221221017

Генотоксичность психотропных лекарств в экспериментальных и клинических исследованиях

© А.Д. ДУРНЕВ, Н.В. ЕРЕМИНА, А.К. ЖАНАТАЕВ, Л.Г. КОЛИК

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии им. В.В. Закусова», Москва, Россия

Резюме

Проведен анализ данных, посвященных исследованию генотоксической активности психотропных препаратов, опубликованных за последние 25 лет. Показано, что сведения, описывающие генотоксичность психотропных препаратов, характеризуются разрозненностью, противоречивостью, а условия их экспериментального получения часто не отвечают принятым требованиям. Среди 94 рассмотренных препаратов выявлено только 9,6% лекарственных средств, информация о которых позволяет сделать вывод о наличии или отсутствии у них генотоксических свойств. Имеется необходимость масштабной систематической переоценки генотоксичности психотропных лекарственных средств, особенно препаратов первых поколений, на основе современной методологии, включая исследования мутаген-модифицирующей активности. Подчеркнута целесообразность проведения мониторинга генотоксического статуса больных, получавших психотропные препараты, что должно способствовать адекватной оценке генотоксического риска их применения и объективизации подходов при выборе препарата для безопасной терапии. Обоснована актуальность проведения исследований по определению роли первичных повреждений ДНК в патогенезе психических заболеваний.

Ключевые слова: *психотропные лекарства, хромосомные аберрации, микроядра, метод ДНК-комет, повреждения ДНК, генотоксичность.*

Информация об авторах:
Дурнев А.Д. — https://orcid.org/0000-0003-0218-8580
Еремина Н.В. — https://orcid.org/0000-0002-7226-5505
Жанатаев А.К. — https://orcid.org/0000-0002-7673-8672
Колик Л.Г. — https://orcid.org/0000-0002-9847-8058
Автор, ответственный за переписку: Еремина Н.В. — e-mail: nnv1988@gmail.com

Как цитировать:
Дурнев А.Д., Еремина Н.В., Жанатаев А.К., Колик Л.Г. Генотоксичность психотропных лекарств в экспериментальных и клинических исследованиях. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(10):7–16.
https://doi.org/10.17116/jnevro20221221017

Genotoxicity of psychotropic drugs in experimental and clinical studies

© A.D. DURNEV, N.V. EREMINA, A.K. ZHANATAEV, L.G. KOLIK

Zakusov Research Institute of Pharmacology, Moscow, Russia

Abstract

The analysis of experimental data on the study of the genotoxic activity of psychotropic drugs published over the past 25 years has been carried out. It has been shown that the information describing the genotoxicity of psychotropic drugs is characterized by fragmentation, contradictions, and the conditions for their experimental production often do not meet modern requirements. Conclusions about the presence or absence of genotoxic properties can be made only for 9.6% 94 examined drugs. The need for a large-scale systematic reassessment of the genotoxicity of psychotropic drugs, especially drugs of the first generation, on the basis of modern methodology, including studies of mutagen-modifying activity, has been proven. The expediency of monitoring the genotoxic status of patients receiving psychotropic drugs is emphasized, which should contribute to an adequate assessment of the genotoxic risk of their use and objectification of approaches when choosing a drug for the safe therapy. The urgency of conducting research to determine the role of primary DNA damage in the pathogenesis of mental illnesses has been substantiated.

Keywords: *psychotropic drugs, chromosomal aberrations, micronuclei, DNA comet assay, DNA damage, genotoxicity.*

Information about the authors:
Durnev A.D. — https://orcid.org/0000-0003-0218-8580
Eremina N.V. — https://orcid.org/0000-0002-7226-5505
Zhanataev A.K. — https://orcid.org/0000-0002-7673-8672
Kolik L.G. — https://orcid.org/0000-0002-9847-8058
Correspondent author: Eremina N.V. — e-mail: nnv1988@gmail.com

To cite this article:
Durnev AD, Eremina NV, Zhanataev AK, Kolik LG. Genotoxicity of psychotropic drugs in experimental and clinical studies. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(10):7–16. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/jnevro20221221017

Наличие генотоксичности резко ограничивает применение лекарственных средств (ЛС), поскольку генотоксические поражения приводят к канцерогенезу, невынашиваниям беременности, поддержанию уровня наследственных заболеваний и ряду других патологических эффектов. Нежелательное влияние генотоксикантов на здоровье тем значимее, чем масштабнее их применение [1, 2]. Психотропные ЛС широко и длительно используются различными категориями населения, их применение неуклонно растет [3—5]. Результаты исследований генотоксической активности психотропных препаратов неоднократно обобщались в обзорах литературы, первый из которых появился более полувека назад [6]. Однако методология оценки генотоксичности ЛС сложилась и была верифицирована только к началу текущего века, поэтому многие данные утратили значимость. «Золотым стандартом» современной генотоксикологии является комплекс исследований, позволяющих оценивать способность ЛС индуцировать различные категории генетических повреждений. Это повреждения ДНК, генные мутации, микроядра (МЯ) и хромосомные аберрации (ХрА), протоколы исследований по их учету изложены в рекомендациях OECD [7]. Некоторые широко применяемые в прошлом тесты, например метод учета сестринских хроматидных обменов (СХО), тест внепланового синтеза ДНК (UDS) или тесты на дрозофиле, сегодня не считаются приемлемыми, а ранее полученные с их помощью результаты носят информационно-исторический характер [8]. В качестве особенно надежных и репрезентативных результатов рассматриваются данные, полученные на эукариотических клетках *in vitro* и *in vivo* в экспериментах на млекопитающих [8].

Цель обзора — систематизация результатов генотоксикологических исследований ряда психотропных ЛС, выполненных методами учета ХрА, МЯ, повреждений ДНК в экспериментах *in vitro* и *in vivo*, а также у пациентов, получавших соответствующую терапию.

Генотоксичность психотропных препаратов

С использованием баз данных научной литературы MedLine/PubMed [9], РИНЦ [10], официальных сайтов регуляторных агентств FDA, USA и Европейским медицинским агентством (EMA) на основе Анатомо-терапевтическохимической (АТХ) классификации ЛС [11] и Международной классификации болезней [12] за период 1995—2021 гг. проанализирована информация о 94 лекарственных соединениях групп N05 психолептических (63 МНН) и N06 психоаналептических (31 МНН) ЛС. В отношении 44 (47%) ЛС не имеется данных об исследованиях генотоксической активности, для 16 (17%) ЛС имеются сведения в формате резюме на сайтах FDA и EMA (без данных о дизайнах экспериментов), и только для 34 (36%) ЛС присутствуют сведения о результатах, полученных в исследованиях *in vivo* (для 21 (22%) ЛС) и/или *in vitro* (для 24 (26%) ЛС).

В соответствии с современными рекомендациями [13] в тестах *in vitro* и *in vivo* методами «ДНК-комет» и в тестах по учету МЯ и/или ХрА исследована генотоксическая активность 9 препаратов: хлорпромазина, галоперидола, арипипразола, фабомотизола, кломипрамина, флуоксетина, сертралина, дулоксетина и этилового эфира N-фенилацетил-L-пролилглицина (омберацетам). Фабомотизол и омберацетам не проявили генотоксических эффектов, каждый из оставшихся 9 препаратов продемонстрировал положительный эффект хотя бы в одном тесте.

Результаты исследований, выполненных с помощью учета МЯ и/или ХрА в условиях *in vivo*, опубликованы для следующих препаратов: луразидон, диазепам, хлордиазепоксид, алпразолам, бромдигидрохлорфенилбензодиазепин, флунитразепам, имипрамин, амитриптилин, пирлиндол, цитиколин, омберацетам. Отсутствие эффекта констатировали у луразидона, феназепама, флунитразепама, пирлиндола, цитиколина, омберацетама. Результаты исследований, выполненных с помощью метода «ДНК-комет» в условиях *in vivo*, описаны для промазина и омберацетама. Отсутствие эффекта было показано только для омберацетама.

Данные об исследованиях генотоксической активности отсутствуют для 44 (47%) ЛС: амисульприд, атомоксетин, бензоклидин, бромазепам, винпоцетин, гидазепам, гидроксизин, дикарбин, доксиламин, дроперидол, зуклопентиксол, клозапин, клометиазол, клоразепат дикалия, левомепромазин, лоразепам, мапротилин, медазепам, мезокарб, меклофеноксат, метогекситал, миансерин, моклобемид, нитразепам, перициазин, перфеназин, пипотиазин, пипофезин, пиритинол, сульпирид, сультоприд, темазепам, тетраметилтетраазабициклооктандион, тианептин, тиаприд, тиопроперазин, тиоридазин, флупентиксол, флуразепам, фозеназид, фонтурацетам, хлорпротиксен, эстазолам, этифоксин. Для 16 ЛС информация присутствует только в документах EMA и FDA без первичных данных. Это сертиндол, палиперидон, карипразин, буспирон, мидазолам, зопиклон, золпидем, залеплон, дексмедетомидин, суворексант, циталопрам, пароксетин, флувоксамин, агомелатин, вортиоксетин, идебенон. Из них для карипразина, залеплона, циталопрама, идебенона и дексмедетомидина сообщается о положительных результатах в какой-либо эукариотической тест-системе.

Ниже приведены краткие комментарии по генотоксической активности психотропных препаратов в порядке их представления в классификации АТХ.

N05A Антипсихотические препараты

N05AA Производные фенотиазина с алифатической структурой

Исследованию генотоксичности наиболее известного препарата этой группы *хлорпромазина* посвящено 5 исследований *in vivo* при его использовании в дозах от 25 до 250 мг/кг при внутрибрюшинном (в/б) и пероральном (п/о) однократном введении мышам или крысам [14—18], и 3 исследования *in vitro* на культурах фибробластов [15, 19, 20]. В исследованиях *in vivo*, в которых регистрировали МЯ в полихроматофильных эритроцитах (ПХЭ) через 48 ч после в/б или п/о введения, значимый генотоксический эффект был отмечен в трех работах [15—17]. Эффект не был обнаружен [14] в гепатоцитах крыс при анализе через 3, 4 и 5 сут после однократного п/о введения препарата. Исследования *in vitro* продемонстрировали индукцию повреждений ДНК в фибробластах человека [19], МЯ в фибробластах хомяка линии V79 [20] и ХрА в фибробластах хомяка линии CHL [15] при сочетанном воздействии хлорпромазина с УФ-облучением. При анализе ДНК-повреждений генотоксический эффект был подтвержден *in vivo* после однократного п/о введения препарата в дозе 75 мг/кг в сочетании с УФ-облучением в клетках кожи крыс, но не в клетках сетчатки и роговице глаза [18].

N05AB Производные фенотиазина с пиперазиновой структурой

Сведения о генотоксической активности препаратов этой группы крайне скудны.

К вопросу о генотоксичности *флуфеназина* не возвращались с 80-х годов прошлого века, несмотря на то, что ранее была показана его способность индуцировать ХрА в клетках костного мозга (ККМ) мышей [21]. *Трифторперазин* индуцировал МЯ в культуре фибробластов линии V79 при обработке в концентрации 1 мкМ в течение 30 мин в условиях УФ-облучения [20]. Этот результат перекликается с гораздо более ранней работой [22], показавшей способность трифторперазина при п/о введении в дозах 80, 120 и 160 мкг/кг индуцировать МЯ и ХрА в сперматоцитах мышей.

Примечательно, что структурные аналоги флуфеназина, не зарегистрированные как ЛС, проявляют антимутагенную активность на культуре лимфоцитов человека в отношении бензо[а]пирена [23] и перекиси водорода [24] за счет стимуляции апоптоза поврежденных клеток. При этом в литературе присутствуют сведения о том, что сам флуфеназин усиливает мутагенный эффект диметилбенз(а)антрацена [25].

N05AD Производные бутирофенона

Генотоксикологические исследования *галоперидола* характеризуются противоречивостью. Так, в работе 1984 г. регистрировали значительное увеличение частоты ХрА у пациентов, получавших терапевтические дозы галоперидола, но не подтверждали кластогенность в культурах лимфоцитов человека [26]. Эффект препарата обнаруживали по результатам учета СХО в ККМ мышей *in vivo* [27], но не выявлялся в клиническом исследовании [28], противореча данным работы [26]. Более современные исследования также противоречивы. При исследовании в культуре лимфоцитов периферической крови (ЛПК) человека было показано, что галоперидол вызывал значимое повышение уровня МЯ при использовании в концентрации 5 нг/мл при 24 ч экспозиции. Препарат в концентрациях 10 и 20 нг/мл при 4 и 24 ч экспозиции не влиял на частоту МЯ и ХрА. Анализ методом «ДНК-комет» выявил генотоксический эффект только при использовании галоперидола в концентрациях 5 и 10 нг/мл при 4 ч экспозиции и в концентрации 20 нг/мл при 24 ч экспозиции [29]. Исследование МЯ в ПХЭ через 24 или 48 ч после однократного в/б введения галоперидола мышам в дозах 12,5, 25 и 50 мг/кг или крысам в дозах 25, 50 и 100 мг/кг выявило цитогенетический эффект только у мышей через 48 ч после введения препарата в двух высших дозах [30], что указывает на возможную видоспецифичность генотоксического эффекта препарата.

N05AE Производные индола

Производные индола, вероятно, не обладают генотоксической активностью. Она отрицается EMA в отношении *сертиндола* [31], не выявлена для *луразидона* при исследовании влияния на уровень ХрА на культуре клеток легкого хомяка *in vitro* в диапазоне концентраций 50—5000 мкг/мл и при оценке частоты ПХЭ с МЯ через 24, 48 или 72 ч после однократного п/о введения субстанции мышам в субтоксических дозах 500, 1000 и 2000 мг/кг *in vivo* [32]. Проверки требует результат, свидетельствующий о концентрационно-зависимой индукции ХрА и МЯ в ЛПК человека *in vitro зипрасидоном*, используемым в диапазоне концентраций 50—100 мкг/мл [33]. Авторы работы предполагают, что наблюдаемый эффект может быть обусловлен цитотоксичностью и настаивают на углубленной оценке выявленного феномена.

N05AH Производные диазепина, оксазепина, тиазепина и оксепина

Изучению генотоксической активности препаратов этой группы посвящены только 2 исследования, проведенные в культуре ЛПК человека [34, 35]. В них не выявлена цитогенетическая и ДНК-повреждающая активность *оланзапина* и *кветиапина* в диапазоне концентраций 6,25—400 мкг/мл и экспозиции 72 ч.

N05AX Прочие антипсихотические препараты и N05AN Препараты лития

Информация о генотоксичности препаратов этой группы противоречива. *Арипипразол* значимо концентрационно-зависимо повышал частоту МЯ в ЛПК человека *in vitro* в диапазоне концентраций 50—200 мкМ [36]. Тогда как *in vivo* в ККМ не наблюдали повышения уровня МЯ после однократного или ежедневного пятикратного в/б введения препарата мышам в дозах 1, 3 и 10 мг/кг. При этом повышенный уровень повреждений ДНК наблюдали в случае многократного введения препарата в дозах 3 и 10 мг/кг в клетках крови, но не в тканях мозга животных [37]. *Рисперидон* не повышал частоту МЯ и уровень повреждений ДНК в ЛПК человека *in vitro* в диапазоне концентраций 6,25—400 мкг/мл [34]. *Карбонат лития*, не обладая ДНК-повреждающей и кластогенной активностью, проявлял *in vitro* анеугенные свойства и демонстрировал слабую концентрационно-зависимую кластогенную активность в культуре фибробластов яичника китайского хомяка AA8 в диапазоне концентраций 5—20 мМ [38, 39]. Сведения о генотоксических свойствах других препаратов рассматриваемой группы нуждаются в уточнении. Например, имеются сообщения регуляторных агентств об отсутствии у *палиперидона* способности индуцировать МЯ у крыс, но нет информации о протоколах проведенных исследований, включая сведения о дозировках препарата [40, 41]. Аналогично, по информации EMA и FDA, *карипразин* обладает незначительным мутагенным потенциалом, но первичные данные не представлены [42, 43].

N05B Анксиолитики

N05BA Производные бензодиазепина

Отечественный анксиолитик *бромдигидрохлорфенилбензодиазепин* в дозах до 1,4 мг/кг детально исследован в начале 80-х годов прошлого столетия в рамках протоколов, практически идентичных сегодняшним рекомендациям для теста по учету ХрА, а также методами учета доминантных летальных мутаций у мышей, рецессивных, сцепленных с полом у дрозофилы и ХрА в ЛПК больных после 2-недельного применения препарата в суточных дозах 2—3 мг. Ни в одном из этих исследований не было зарегистрировано мутагенных эффектов препарата [44—46].

В те же годы активно исследовался *диазепам*. Полученные результаты были противоречивы. Работы последних десятилетий демонстрируют дозозависимые анеугенные эффекты диазепама в гепатоцитах мышей после однократного в/в введения в дозах 3,13, 6,25, 12,5 и 25 мг/кг [47], а также в ПХЭ мышей после однократного в/б введения в дозах 0,1, 0,2 и 0,4 мг/кг [48]. Согласуются с упомянутыми наблюдениями исследования *in vitro* [49]: значимое концентрационно-зависимое увеличение уровня МЯ наблюдали в тест-

системах при концентрациях препарата выше 52,2 мкг/мл (CHO-WBL клетки), 35 мкг/мл (CHO-K1 клетки) и 55 мкг/мл (TK6 клетки). В то же время диазепам не проявил кластогенной и рекомбиногенной активности в культуре ЛПК человека в диапазоне концентраций 1—100 мкг/мл, но индуцировал окислительные повреждения ДНК [50]. В том же пуле исследований содержатся сведения о концентрационно-зависимой в диапазоне 0,5—50 мг/мл индукции МЯ под действием *оксазепама* в ЛПК человека *in vitro* [51]. *Алпразолам* при хроническом 30-дневном введении крысам дважды в день в дозе 28,5 мкг/кг индуцировал МЯ и ХрА в ККМ крыс *in vivo* [52]. *Тофизопам* не обнаружил кластогенного эффекта в клетках L929 фибробластов мыши C3H/An *in vitro* в концентрациях 63, 189 и 504 мкг/мл в присутствии и отсутствии метаболической активации фракцией S9 [53]. *Хлордиазепоксид*, старейший препарат рассматриваемой группы, при хроническом п/о введении крысам ежедневно в течение 29 дней в дозах 25, 75, 150 и 300 мг/кг не индуцировал МЯ в ЛПК и ККМ, но в высшей дозе вызывал повреждения ДНК в гепатоцитах, но не в клетках головного мозга [54]. Исследования бензодиазепинов [55—57] не позволяют сделать однозначных выводов. Сведения о генотоксической и/или мутагенной активности в эукариотических тест-системах присутствуют для диазепама [48], хлордиазепоксида [54, 58], оксазепама [51, 59], медазепама [60], алпразолама [52], бромазепама [60]. Представляется, что возможные генотоксические эффекты бензодиазепинов в первую очередь проявляются в виде анеугенеза.

N05BX Прочие анксиолитики

По данным FDA (первичные данные не представлены), производное азаспиродекандиона *буспирон* не вызывает повреждения ДНК в клетках фибробластов человека Wi-38 и повышения ХрА в ККМ мышей, получавших одну или пять ежедневных доз буспирона [61]. *Фабомотизол* (афобазол) в широком диапазоне дозировок не индуцирует ХрА в ККМ и повреждения ДНК в ККМ, печени, почек и селезенки, демонстрирует ярко выраженные антигенотоксические свойства в опытах *in vivo* и у больных [62—65].

N05C Снотворные и седативные средства

Соответствующие производные бензодиазепина были рассмотрены выше. *Флунитразепам* не повышает уровень ХрА в ККМ крыс после однократного п/о введения в дозах 7, 15 и 30 мкг/кг, а также уровень МЯ в культуре клеток гепатомы крыс HTC в диапазоне концентраций 0,2—10 мкг/мл [66].

N05CF Бензодиазепиноподобные средства

По информации регуляторных источников (первичные данные не представлены), *зопиклон* и *золпидем* не обладают генотоксичностью в тестах *in vitro* и *in vivo* [67—69]. По информации EMA, *залеплон* в концентрациях свыше 550 мкг/мл демонстрирует эффект в тесте по учету ХрА в культуре клеток CHO в присутствии фракции S9. Однако в тесте по учету ХрА в культуре лимфоцитов человека *in vitro* и других непоименованных генотоксикологических тестах препарат не вызывает индукции биомаркеров генотоксичности. По совокупности данных препарат считается негенотоксичным [70].

N05CM Снотворные и другие седативные препараты

По информации FDA, *дексмедетомидин* обнаруживал кластогенную активность *in vitro* на культуре лимфоцитов человека с метаболической активацией фракцией S9, но не проявлял эффекта в ее отсутствие. В других исследованиях препарат проявлял кластогенную активность в МЯ-тесте на мышах NMRI, но не на мышах CD-1 [71]. EMA и производитель рассматривают дексмедетомидин как негенотоксичный, но не приводят первичных данных, подкрепляющих это заключение [72]. *Суворексант*, по информации FDA и департамента здравоохранения Австралии, не показывает кластогенную активность на клетках млекопитающих *in vitro* и в ККМ мышей и крыс *in vivo* в дозировках 500 и 1000 мг/кг [73].

N06A Антидепрессанты

N06AA Неселективные ингибиторы обратного захвата моноаминов

Имипрамин дозозависимо индуцировал МЯ в ПХЭ мышей при ежедневном 4-недельном п/о введении с питьевой водой в дозах 3,3 и 9,9 мг/кг [74, 75] и ХрА в ККМ мышей после однократного в/б введения в дозах 7, 20 и 60 мг/кг [76]. При этом препарат в концентрации 100 мМ не индуцировал МЯ в HT-22 нейронных клетках гиппокампа мыши *in vitro* [77]. *Кломипрамин* оказался генотоксичен *in vitro* на культуре эндотелиальных клеток первичного гематоэнцефалического барьера крыс и *in vivo* в ККМ мышей после ежедневного п/о введения в течение 30 дней в дозах 9,75, 13 или 32,5 мг/кг, но не проявлял эффекта в случае 5-дневного применения [78]. *Амитриптилин* дозозависимо индуцировал хромосомные повреждения в ККМ мышей после 30-дневного п/о введения в различных дозах [79], при этом не индуцировал МЯ в HT-22 нейронных клетках гиппокампа мышей в концентрации 100 мМ [77] и ХрА в культуре ЛПК человека в концентрациях 0,05—10 мкг/мл [75].

N06AB Селективные ингибиторы обратного захвата моноаминов

Один из основных представителей этой группы препаратов *флуоксетин* не продемонстрировал кластогенной активности в классических тестах *in vivo*. Субстанция флуоксетина не вызывала повышения уровня ХрА в ККМ после однократного в/б или п/о введения или 7-дневного ежедневного п/о введения крысам в дозах до 20 мг/кг [80]. В других работах отмечена индукция препаратом повреждений ДНК и МЯ соответственно в эндотелиальных клетках гематоэнцефалического барьера крыс [81] и нейрональных клетках гиппокампа мышей *in vitro* [77]. *Циталопрам*, по данным FDA, проявлял кластогенную активность на культуре клеток легких китайского хомячка *in vitro* в присутствии метаболической активации и без таковой, однако не индуцировал увеличение ХрА на культуре лимфоцитов человека *in vitro* и МЯ у мышей *in vivo* [82]. Имеются сообщения о его мутагенности в половых клетках млекопитающих [83]. Сведения о генотоксичности *сертралина* противоречивы. Препарат в условиях *in vivo* значимо повышал уровень МЯ в ККМ в случае однократного введения в дозе 80 мг/кг и хронического 28-дневного введения крысам в дозах 40 и 80 мг/кг, но не вызывал повреждений ДНК в ЛПК [84]. Он не проявлял генотоксический эффект в культуре ЛПК человека в диапазоне концентраций 1,25—5 мкг/мл [85], но вызывал повреждения ДНК в эндотелиальных клетках первичного гематоэнцефалического барьера крыс [81]. Среди препаратов этой группы следует отметить *флувоксамин*, который, по данным FDA, не является генотоксичным и не обладает способностью индуцировать ХрА и МЯ *in vivo* [86]. Об *эсциталопра-*

ме известно только, что он не индуцирует МЯ и повреждения ДНК в культуре лимфоцитов крови человека в концентрациях 1—10 мкг/мл [87].

N06AX Другие антидепрессанты

Тразодон, миртазапин, венлафаксин, милнаципран в работах разных авторов проявили генотоксическую активность на культуре ЛПК человека. *Тразодон* демонстрировал значимый концентрационно-зависимый кластогенный и ДНК-повреждающий эффекты в концентрациях 3,13—75 мкг/мл [88]. *Миртазапин* значимо повышал уровень МЯ в концентрации 40 мкг/мл, но не в концентрациях 10, 25 и 55 мкг/мл [89]. *Венлафаксин* показал значимый концентрационно-зависимый цитогенетический эффект в диапазоне концентраций 25—100 мкг/мл [90]. Значимый концентрационно-зависимый кластогенный и генотоксический эффект в разведениях свыше 10 мкг/мл продемонстрировал *милнаципран* [88].

Данные по *дулоксетину* противоречивы. Препарат в концентрациях свыше 50 мкМ концентрационно-зависимо индуцировал МЯ в культурах ЛПК человека [91], при однократном п/о введении в дозах 2, 20 и 200 мг/кг и ежедневном в течение 5 нед введении в дозах 2, 6 и 12 мг/кг дозозависимо повышал МЯ в ПХЭ мышей ICR [92], но не вызывал повреждений ДНК в клетках мозга и периферической крови мышей SR-1 после ежедневного в/б 5-дневного введения в дозах 10 и 20 мг/кг [93]. *Пирлиндол* не проявлял анеугенного эффекта в ККМ мышей после двукратного п/о введения в дозах 5, 40 и 320 мг/кг [94]. По информации EMA, *агомелатин* не проявлял кластогенных и мутагенных эффектов в ряде тестов *in vitro и in vivo* [95]. По информации FDA, *вортиоксетин* не проявлял генотоксических свойств в тестах по учету ХрА в культуре ЛПК человека и при учете МЯ в ККМ крыс *in vivo* [96].

N06B Психостимуляторы и ноотропные препараты

Ноотропный препарат *омберацетам* не проявлял генотоксических свойств *in vivo*. После однократного п/о введения мышам омберацетама в дозах 0,5, 5 и 50 мг/кг уровень ДНК-повреждений в клетках костного и головного мозга и печени оставался неизменным. Однократное в/б введение препарата мышам в дозах до 50 мг/кг или 5-дневное введение в дозе 0,5 мг/кг не вызывало индукции ХрА в ККМ [65]. Известный ноотропный препарат *идебенон*, по утверждению EMA, обладал кластогенной активностью *in vitro* в культурах ЛПК человека, но не индуцировал МЯ у мышей (2—5 г/кг) и в тесте по учету ХрА у крыс (до 2,5 г/кг/сут) [97]. *Цитиколин* после двукратного через 24 ч п/о введения в дозе 300 мг/кг не оказывал влияния на частоту ХрА и МЯ в ККМ крыс [98].

Маркеры генотоксичности при психических расстройствах и/или терапии психотропными препаратами

Многие фундаментальные вопросы этиологии и патофизиологии психических расстройств далеки от разрешения. Существуют мнения, что психические заболевания характеризуются общей особенностью — повышенным уровнем повреждений ДНК вследствие окислительного стресса и нарушения репарации ДНК [99, 100].

Повреждения ДНК как возможный этиопатогенетический фактор при психических расстройствах заслуживают пристального внимания. Клетки мозга особо уязвимы для окислительных генотоксических поражений, поскольку имеют высокий уровень потребления кислорода, концентраций металлов переменной валентности и характеризуются высокой метаболической активностью, т.е. налицо все предпосылки к возникновению и накоплению повреждений в ДНК через продукцию активных форм кислорода. В свою очередь поражения ДНК приводят к потере нейронов, ухудшению функций нервной системы и далее к клиническим проявлениям [101—103] **(см. рисунок)**.

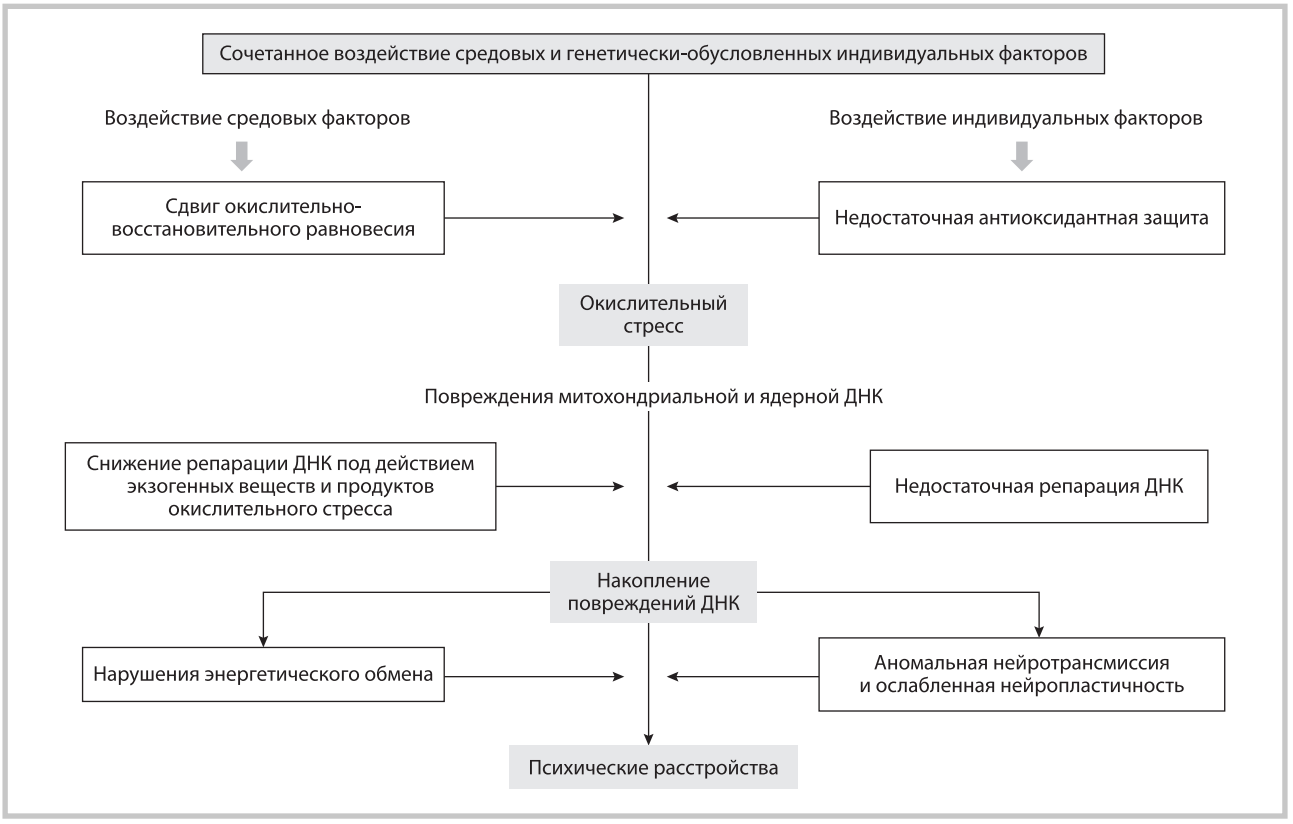
В отсутствие методики прижизненной оценки повреждений ДНК в нейронах головного мозга в качестве биомаркеров генотоксичности у пациентов наблюдают цитогенетические изменения и повреждения ДНК в доступных для анализа клетках — ЛПК и клетках буккального эпителия (БЭ) [104—106].

Шизофрения, шизотипические и бредовые расстройства

Методом «ДНК-комет» было продемонстрировано значимое увеличение повреждений ДНК в периферической крови пациентов с шизофренией, не подвергавшихся лечению [107]. Наблюдение согласуется с другим исследованием [108], в котором показано, что у пациентов с шизофренией значительно более высокий уровень повреждений ДНК, чем у пациентов с шизоаффективным расстройством и в контрольной группе. Другие авторы [109] не выявили значимого отличия в уровнях повреждений ДНК между пациентами мужского пола с шизофренией, получающими терапию стандартными антипсихотическими препаратами в течение как минимум 5 лет (галоперидол, левомепромазин, рисперидон), и соответствующей контрольной группой. Однако исследование было проведено на небольшой выборке, и все участники были с длительным стажем табакокурения, что могло нивелировать различия между группами. Российскими исследователями [110, 111] показано, что в группе мужчин, которым впервые поставили диагноз параноидной шизофрении, наблюдается повышенный уровень БЭ с биомаркерами генотоксичности; ХрА и МЯ. В ходе 2-недельной стандартной терапии антипсихотическими препаратами (амитриптилин, галоперидол, перициазин, клозапин, карбамазепин) выявляемые показатели значимо снижались [110]. Увеличение маркеров генотоксичности исследователи связывают с повышенным уровнем окислительного стресса.

Аффективные расстройства

Показано, что у больных с биполярным расстройством, принимающих антипсихотические препараты (литий, вальпроат, карбамазепин, флуоксетин, амитриптилин, сертралин, ламотриджин, галоперидол, левомепромазин, сульпирид, диазепам и клоназепам), наблюдается повышенный уровень поврежденности ДНК. Ее степень коррелирует с выраженностью симптомов депрессии и мании [112]. Практически трехкратное превышение уровня ДНК повреждений в ЛПК по сравнению со здоровыми донорами было показано при анализе клинического случая пары женщин-близнецов с биполярным расстройством, принимающих карбонат лития в сочетании с хлорпромазином или галоперидолом [113]. У пациентов с депрессией, по сравнению с контрольной группой, было значимо больше одно- и двухцепочечных разрывов и щелочных лабильных участков в мононуклеарных клетках периферической крови по данным метода «ДНК-комет» [100, 114—116]. Предполагается, что повреждения ДНК, наблюдаемые при депресси-



Возможный этиопатогенез психических расстройств, обусловленный повреждениями ДНК (на основе схемы, предложенной [103], существенно переработано).

Possible etiopathogenesis of mental disorders caused by DNA damage (based on the scheme proposed by [103], substantially revised).

ях, главным образом вызваны окислительным стрессом [117] и нарушением процессов обмена железа в организме [115].

Исследователи [118] показали значимое увеличение частоты сестринских хроматидных обменов, диагностируемых в соответствии с руководством [119] в ЛПК пациентов с генерализованным тревожным расстройством или депрессией, принимающих сертралин или не принимающих фармакологической терапии, по сравнению с группой здоровых. В то же время уровень ХрА оказался сопоставимым с таковым в группе здоровых. Влияния сертралина на цитогенетические показатели также не обнаружено. Выявлено, что частота МЯ в БЭ женщин, страдающих нервной анорексией, значимо, почти в 3 раза выше, чем в контроле. При нервной булимии наблюдается сходный эффект [120]. Механизм генотоксического повреждения авторы связывают с последствиями компенсаторного поведения, такого как сильное ограничение пищи и высокий уровень физической нагрузки, приводящего к ослаблению репарационных механизмов и истощению пулов жизненно важных макро- и микроэлементов, а также с регулярным использованием генотоксичных препаратов — диуретиков (гидрохлортиазид [121], фуросемид [122, 123]) и слабительных (фенолфталеин [124, 125]).

На фоне наблюдений о повышении уровней биомаркеров генотоксичности у пациентов с психическими заболеваниями интерес представляет анализ влияния на эти показатели терапии психотропными препаратами. Тем более известно, что лекарства могут обладать антимутагенными и комутагенными свойствами [65]. Значимое увеличение ЛПК с ХрА наблюдалось в группах пациентов с биполярным аффективным расстройством, проходящих фармакотерапию производными бензодиазепинов (лоразепам или диазепам) и нейролептиков (галоперидол, клотиапин) в сочетании с карбонатом лития или без него. При этом сложные ХрА (дицентрики, перегруппировки, хроматидные обмены) встречались значимо чаще у пациентов, получавших длительное, свыше 6 мес, лечение [126]. Оценка повреждений ДНК у пациентов с шизофренией и шизоаффективным расстройством показала снижение ДНК-повреждений у пациентов, использующих клозапин, палиперидон и вальпроевую кислоту по сравнению с теми же показателями у пациентов, проходящих терапию другими ЛС [108].

В работе M. Ahmadimanesh и соавт. [116] оценивали влияние селективных ингибиторов обратного захвата серотонина на повреждение ДНК у пациентов с депрессией. На фоне 14-дневной ежедневной терапии циталопрамом (начальная доза 20 мг/сут, далее — до 40 мг/сут) или сертралином (начальная доза 50 мг/сут, далее — до 100 мг/сут) уровень повреждения ДНК снизился по сравнению с начальным, причем данное наблюдение коррелировало со снижением выраженности депрессии. Более раннее исследование [118] не установило влияния длительного приема сертралина (50 мг/сут в течение 10 мес — 1 года) на частоту ХрА у пациентов с генерализованным тревожным расстройством или депрессией. У мужчин с шизофренией, получавших 14-дневное лечение препаратами амитриптилин, галоперидол, перициазин, клозапин и карбамазепин, наблюдали снижение цитогенетических биомаркеров в БЭ по сравнению со значениями до фармакотерапии [110].

Таким образом, клинические наблюдения показывают, что применение психотропных препаратов может модифицировать выход генотоксических биомаркеров у больных, получающих фармакотерапию. В ряде исследований отмечено снижение генотоксических маркеров в условиях терапии психотропными препаратами. Это может быть связано как с антимутагенными эффектами препаратов, так и с фармакологической коррекцией патогенеза заболевания, снижающей образование эндогенных генотоксикантов. Привлекательными для антипсихотической терапии выглядят ЛС, обладающие наряду с психофармакологической активностью антигенотоксическими свойствами. В качестве примера стоит упомянуть анксиолитическое средство фабомотизол, применяемое при различных тревожных расстройствах. По сегодняшним данным, антигенотоксическая активность фабомотизола, продемонстрированная в ряде экспериментов *in vivo* [127, 128] и в клинических исследованиях [62], реализуется по антирадикальному/антиоксидантному механизму [129].

Заключение

Сведения, описывающие генотоксичность психотропных препаратов, характеризуются разрозненностью, противоречивостью, а условия их экспериментального получения часто не отвечают требованиям принятых сегодня протоколов. Большинство известных данных не позволяет сделать обоснованных заключений о генотоксическом риске применения рассматриваемого препарата. Только для 9,6% препаратов имеется информация, позволяющая сделать обоснованный вывод о наличии или отсутствии у них генотоксической активности. Часть сведений представлена в виде резюме только на сайтах регулирующих агентств без детализации протоколов исследований, что делает невозможным научный анализ данных. Недостатком многих работ является невнимание к исследованию дозовых и концентрационных характеристик выявляемых генотоксических эффектов, многие свидетельства генотоксичности получены за рамками принятых подходов и тест-систем. Актуальной представляется переоценка генотоксической активности психотропных ЛС, особенно ранних генераций, на основании современных методик. Подобная работа должна строиться с учетом возможной ткане- и видоспецифичности эффектов и включать оценку мутаген-модифицирующей активности. Ранее накопленные данные следует рассматривать как результаты пилотных, скрининговых исследований, определяющих первоочередность новых системных исследований генотоксичности. Актуален мониторинг генотоксического статуса больных, леченных психотропными препаратами, с использованием современных протоколов учета ХрА или микроядер, а также повреждений ДНК методом «ДНК-комет» в клетках периферической крови, что должно способствовать адекватной оценке генетического риска применения психотропных средств и объективизации подходов при выборе препарата для безопасной терапии.

Работа выполнена в рамках Государственного задания, ЕГИСУ №122020100334-2.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Дурнев А.Д., Жанатаев А.К., Шредер О.В., и др. Генотоксические поражения и болезни. *Молекулярная медицина*. 2013;3:3-19.
Durnev AD, Zhanataev AK, Shreder OV, et al. Genotoksicheskie porazheniya i bolezni. *Molekulyarnaya meditsina*. 2013;3:3-19. (In Russ.).
2. Houdhuri S, Kaur T, Jain S, et al. A review on genotoxicity in connection to infertility and cancer. *Chem Biol Interact*. 2021;345:109531. https://doi.org/10.1016/j.cbi.2021.109531
3. Verdoux H, Tournier M, Bégaud B. Antipsychotic prescribing trends: a review of pharmaco-epidemiological studies. *Acta Psychiatr Scand*. 2010;121(1):4-10. https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2009.01425.x
4. Verdoux H, Tournier M, Bégaud B. Pharmacoepidemiology of psychotropic drugs: examples of current research challenges on major public health issues. *Epidemiol Psichiatr Soc*. 2009;18(2):107-113.
5. Patten SB, Waheed W, Bresee L. A review of pharmacoepidemiologic studies of antipsychotic use in children and adolescents. *Can J Psychiatry*. 2012;57(12):717-721. https://doi.org/10.1177/070674371205701202
6. Филиппова Л.М., Рапопорт Н.А., Шапиро Ю.Л., Александровский Ю.А. Мутагенная активность психотропных препаратов. *Генетика*. 1975;11(6):77-88.
Filippova LM, Rapoport NA, Shapiro YuL, Aleksandrovskii YuA. Mutagennaya aktivnost' psikhotropnykh preparatov. *Genetika*. 1975;11(6):77-88. (In Russ.).
7. *OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4. Health Effects.* https://www.oecd-ilibrary.org/environment/oecd-guidelines-for-the-testing-of-chemicals-section-4-health-effects_20745788
8. Steiblen G, Benthem J, Johnson G. Strategies in genotoxicology: Acceptance of innovative scientific methods in a regulatory context and from an industrial perspective. *Mutation Research — Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*. 2020;853:503171 https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2020.503171
9. *National Library of Medicine.* Accessed May 29, 2022. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed
10. *Научная электронная библиотека*. Ссылка активна на: 29.05.2022. *Scientific electronic library.* Accessed: May 29, 2022. https://elibrary.ru
11. *Справочник лекарственных средств Видаль. Анатомо-Терапевтически-Химическая (АТХ) система классификации (АТС)*. Ссылка активна на: 29.05.2022.
Vidal Medicines Handbook. Anatomical-Therapeutic-Chemical (ATC) classification system. Accessed: May 29, 2022. https://www.vidal.ru/drugs/atc
12. *Справочник лекарственных средств Видаль. Нозологический указатель.* Ссылка активна на: 29.05.2022.
Vidal Medicines Handbook. Nosological index. Accessed May 29, 2022. https://www.vidal.ru/drugs/nosology
13. Миронов А.Н., Бунатян Н.Д. и др. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*. Ч. 1. М.: Гриф и К; 2012:944.
Mironov AN, Bunatyan ND, et al. *Guidelines for conducting preclinical drug trials funds.* Part 1. M.: Grif i K; 2012:944.
14. Takasawa H, Suzuki H, Ogawa I. Evaluation of a liver micronucleus assay in young rats (III): a study using nine hepatotoxicants by the Collaborative Study Group for the Micronucleus Test (CSGMT)/Japanese Environmental Mutagen Society (JEMS)-Mammalian Mutagenicity Study Group (MMS). *Mutat Res*. 2010;698(1-2):30-37. https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2010.02.009
15. Asanami S, Shimono K, Kaneda S. Transient hypothermia induces micronuclei in mice. *Mutat Res*. 1998;413(1):7-14. https://doi.org/10.1016/s1383-5718(98)00004-7
16. Guzmán A, García C, Marín AP, et al. Formation of micronucleated erythrocytes in mouse bone-marrow under conditions of hypothermia is not associated with stimulation of erythropoiesis. *Mutat Res*. 2008;656(1-2):8-13. https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2008.06.016

17. Asanami S, Shimono K. Effects of chemically- and environmentally-induced hypothermia on micronucleus induction in rats. *Mutat Res*. 2000;471(1-2):81-86. https://doi.org/10.1016/s1383-5718(00)00119-4
18. Struwe M, Greulich KO, Junker U, et al. Detection of photogenotoxicity in skin and eye in rat with the photo comet assay. *Photochem Photobiol Sci*. 2008;7(2):240-249. https://doi.org/10.1039/b715756h
19. Agúndez JAG, García-Martín E, García-Lainez G, Miranda MA, Andreu I. Photomutagenicity of chlorpromazine and its N-demethylated metabolites assessed by NGS. *Sci Rep*. 2020;10(1):6879. https://doi.org/10.1038/s41598-020-63651-y
20. Kersten B, Zhang J, Brendler-Schwaab SY, Kasper P, Müller L. The application of the micronucleus test in Chinese hamster V79 cells to detect drug-induced photogenotoxicity. *Mutat Res*. 1999;445(1):55-71. https://doi.org/10.1016/s1383-5718(99)00143-6
21. Rao KP, Rao MS. Effects of fluphenazine hydrochloride on the bone-marrow cells of Swiss mice. *Mutat Res*. 1981;89(3):237-240. https://doi.org/10.1016/0165-1218(81)90242-1
22. Suryanarayana A, Rita P, Reddy PP. Cytogenetic effects of trifluoperazine in mice. *Food Chem Toxicol*. 1987;25(8):615-617. https://doi.org/10.1016/0278-6915(87)90023-8
23. Gasiorowski K, Malinka W, Swiatek P, Jaszczyszyn A. Antimutagenic activity of new analogues of fluphenazine. *Cell Mol Biol Lett*. 2003;8(4):927-942.
24. Gasiorowski K, Brokos B, Kulma A, Ogorzałek A, Skórkowska K. Impact of four antimutagens on apoptosis in genotoxically damaged lymphocytes in vitro. *Cell Mol Biol Lett*. 2001;6(3):649-675.
25. Shoyab M. Enhancement by fluphenazine of dimethylbenz[a]-anthracene-induced mammary tumorigenesis in rats. *Cancer Lett*. 1983;18(3):297-303. https://doi.org/10.1016/0304-3835(83)90239-2
26. Ahuja YR, Jaju M, Saxena R. Cytogenetic effects of psychotropic drug haloperidol on human lymphocytes. *Arzneimittelforschung*. 1984;34(6):699-701.
27. Kitchin RM, Walton CS, Martino RM, Curry PT. In vivo induction of sister chromatid exchange by clinical doses of haloperidol in Swiss albino mice. *Environ Mol Mutagen*. 1987;10(4):433-436. https://doi.org/10.1002/em.2850100412
28. Smith M, de Souza MA, Pugliese S, Mari Jde J. In vivo study of the mutagenicity of biperidine, pipotiazine, chlorpromazine, and haloperidol. *Am J Med Genet*. 1996;67(2):238. https://doi.org/10.1002/ajmg.1320670206
29. Gajski G, Gerić M, Garaj-Vrhovac V. Evaluation of the in vitro cytogenotoxicity profile of antipsychotic drug haloperidol using human peripheral blood lymphocytes. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2014;38(1):316-324. https://doi.org/10.1016/j.etap.2014.06.011
30. Asanami S, Shimono K. Species-level differences between mice and rats in regards to micronucleus induction with the hypothermia-inducing drug haloperidol. *Mutat Res*. 2009;676(1-2):102-105. https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2009.04.011
31. *CPMP opinion following an article 36 referral Sertindole*. Accessed May 29, 2022. https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/opinion-following-article-36-referral-sertindole-international-non-proprietary-name-inn-sertindole_en.pdf
32. *Pharmacology review(s). Application number 200603*. Accessed May 29, 2022. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2010/200603Orig1s000PharmR.pdf
33. Kefelioğlu H, Atlı Şekeroğlu Z, Coşguner G, et al. Ziprasidone induces cytotoxicity and genotoxicity in human peripheral lymphocytes. *Drug Chem Toxicol*. 2017;40(4):425-431. https://doi.org/10.1080/01480545.2016.1252920
34. Togar B, Turkez H, Tatar A, et al. The genotoxic potentials of some atypical antipsychotic drugs on human lymphocytes. *Toxicol Ind Health*. 2012;28(4):327-333. https://doi.org/10.1177/0748233711410919
35. Asghari M, Shaghaghi Z, Farzipour S, et al. Radioprotective effect of olanzapine as an anti-psychotic drug against genotoxicity and apoptosis induced by ionizing radiation on human lymphocytes. *Mol Biol Rep*. 2019;46(6):5909-5917. https://doi.org/10.1007/s11033-019-05024-x
36. Shokrzadeh M, Mohammadpour A, Modanloo M, et al. Cytotoxic effects of aripiprazole on mkn45 and nih3t3 cell lines and genotoxic effects on human peripheral blood lymphocytes. *Arq Gastroenterol*. 2019;56(2):155-159. https://doi.org/10.1590/S0004-2803.201900000-31
37. Picada JN, Dos Santos Bde J, Celso F, et al. Neurobehavioral and genotoxic parameters of antipsychotic agent aripiprazole in mice. *Acta Pharmacol Sin*. 2011;32(10):1225-1232. https://doi.org/10.1038/aps.2011.77
38. Pastor N, Kaplan C, Domínguez I, et al. Cytotoxicity and mitotic alterations induced by non-genotoxic lithium salts in CHO cells in vitro. *Toxicol In vitro*. 2009;23(3):432-438. https://doi.org/10.1016/j.tiv.2009.01.009
39. Slamenová D, Budayová E, Gábelová A, et al. Results of genotoxicity testing of mazindol (degonan), lithium carbonicum (contemnol) and dropropizine (ditustat) in Chinese hamster V79 and human EUE cells. *Mutat Res*. 1986;169(3):171-177. https://doi.org/10.1016/0165-1218(86)90096-0
40. *Invega, INN-paliperidone*. Accessed May 29, 2022. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/invega-epar-scientific-discussion_en.pdf
41. *Pharmacology review(s). Application number 22-264*. Accessed May 29, 2022. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2009/022264s000pharmr.pdf
42. *Reagila, INN-cariprazine*. Accessed May 29, 2022. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/reagila-epar-public-assessment-report_en.pdf
43. *VRAYLARTM (cariprazine) capsules*. Accessed May 29, 2022. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/204370lbl.pdf
44. Seredenin SB, Avrutskii GYA, Fatkhulin IA, et al. Study of chromosome aberrations in the lymphocytes of patients treated with phenazepam and sydnocarb. *Khim.-Farm. Zh*. 1980;14:14-18.
45. Середенин С.Б., Дурнев А.Д. Изучение мутагенности феназепама и сиднокарба. *Химико-фармацевтический журнал*. 1985;19(4):395-399. Seredenin SB, Durnev AD. Izuchenie mutagennosti fenazepama i sidnokarba. *Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal*. 1985;19(4):395-399. (In Russ.).
46. Дурнев А.Д. *Комплексное исследование мутагенных свойств новых лекарственных препаратов при раздельном и совместном применении*. Автореф. канд. мед. наук. М.; 1982;22. (In Russ.). Durnev AD. *Kompleksnoe issledovanie mutagennyh svojstv novyh lekarstvennyh preparatov pri razdel'nom i sovmestnom primenenii*. Avtoref. kand. med. nauk. M.; 1982:22.
47. Igarashi M, Setoguchi M, Takada S, et al. Optimum conditions for detecting hepatic micronuclei caused by numerical chromosome aberration inducers in mice. *Mutat Res*. 2007;632(1-2):89-98. https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2007.04.012
48. Leal Garza CH, Valenciano Cedillo GG, Rojas Alvarado MA, et al. Mutagenic activity of diazepam evaluated by in vivo cytogenetic tests. *Arch Med Res*. 1998;29(4):285-289.
49. Schuler M, Gudi R, Cheung J, et al. Evaluation of phenolphthalein, diazepam and quinacrine dihydrochloride in the in vitro mammalian cell micronucleus test in Chinese hamster ovary (CHO) and TK6 cells. *Mutat Res*. 2010;702(2):219-229. https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2010.04.004
50. Azab M, Khabour OF, Alzoubi KH, et al. Diazepam induced oxidative DNA damage in cultured human lymphocytes. *Journal of King Saud University — Science*. 2018;30(3):412-416. https://doi.org/10.1016/j.jksus.2017.03.002
51. Ibrulj S, Durić E. Genotoxicity of oxazepam--the micronucleus cytochalasin-B test. *Med Arh*. 2002;56(2):61-64.
52. Al-Terehi MN, Al-Saadi MAK, Mugheer AH, et al. Genotoxic effects of alprazolam in white albino rats. *Int Jour Biotechn Allied Fields*. 2013;1(6):345-354.
53. Chłopkiewicz B, Ejchart A, Anuszewska E. Tofisopam — evaluation of mutagenic and genotoxic properties. *Acta Pol Pharm*. 2001;58(1):31-34.
54. Rothfuss A, O'Donovan M, De Boeck M, et al. Collaborative study on fifteen compounds in the rat-liver Comet assay integrated into 2- and 4-week repeat-dose studies. *Mutat Res*. 2010;702(1):40-69. https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2010.07.006
55. Brambilla G, Martelli A. Update on genotoxicity and carcinogenicity testing of 472 marketed pharmaceuticals. *Mutat Res*. 2009;681(2-3):209-229. https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2008.09.002
56. Giri AK, Banerjee S. Genetic toxicology of four commonly used benzodiazepines: a review. *Mutat Res*. 1996;340(2-3):93-108. https://doi.org/10.1016/s0165-1110(96)90042-1
57. Carlo P, Finollo R, Ledda A, et al. Absence of liver DNA fragmentation in rats treated with high oral doses of 32 benzodiazepine drugs. *Fundam Appl Toxicol*. 1989;12(1):34-41. https://doi.org/10.1016/0272-0590(89)90059-6
58. Susheela M, Rao MS. Genotoxicity of chlordiazepoxide hydrochloride on the bone-marrow cells of Swiss mice. *Toxicol Lett*. 1983;18(1-2):45-48. https://doi.org/10.1016/0378-4274(83)90069-3

59. Stopper H, Körber C, Spencer DL, Kirchner S, Caspary WJ, Schiffmann D. An investigation of micronucleus and mutation induction by oxazepam in mammalian cells. *Mutagenesis*. 1993 Sep;8(5):449-455. https://doi.org/10.1093/mutage/8.5.449

60. Lafi A, Parry JM. A study of the induction of aneuploidy and chromosome aberrations after diazepam, medazepam, midazolam and bromazepam treatment. *Mutagenesis*. 1988;3(1):23-27. https://doi.org/10.1093/mutage/3.1.23

61. *BuSpar® (buspirone HCl, USP)*. Accessed May 29, 2022. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/018731s051lbl.pdf

62. Жанатаев А.К., Лисицына Т.А., Дурнев А.Д. и др. Влияние афобазола на ДНК повреждения у больных системной красной волчанкой. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2009;148(10):404-407. Zhanataev AK, Lisitsyna TA, Durnev AD, et al. Vliyanie afobazola na DNk povrezhdeniya u bol'nykh sistemnoi krasnoi volchankoi. *Byulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny*. 2009;148(10):404-407. (In Russ.).

63. Zabrodina VV, Shreder ED, Shreder OV, et al. Effect of Afobazole and Betaine on DNA Damage in Placental and Embryonic Tissues of Rats with Experimental Streptozocin Diabetes. *Bull Exp Biol Med*. 2015;159(6):757-760. https://doi.org/10.1007/s10517-015-3068-5

64. Shreder ED, Shreder OV, Zabrodina VV, et al. Afobazole modifies the neurotoxic and genotoxic effects in rat prenatal alcoholization model. *Bull Exp Biol Med*. 2014;157(4):492-495. https://doi.org/10.1007/s10517-014-2599-5

65. Дурнев А.Д., Жанатаев А.К., Еремина Н.В. *Генетическая токсикология*. М.: Типография Миттель Пресс; 2022;286. Durnev AD, Zhanataev AK, Eremina NV. *Geneticheskaya toksikologiya*. M.: Tipografiya Mittel' Press; 2022;286. (In Russ.).

66. Almeida IV, Domingues G, Soares LC, et al. Evaluation of cytotoxicity and mutagenicity of the benzodiazepine flunitrazepam in vitro and in vivo. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2014;50(2):251-256. https://doi.org/10.1590/S1984-82502014000200003

67. *Imovane. Product Monograph*. Accessed May 29, 2022. https://products.sanofi.ca/en/imovane.pdf

68. *TovaltTM ODT (zolpidem tartrate)*. Accessed May 29, 2022. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2007/021412lbl.pdf

69. *Stilnox CR (zolpidem tartrate). Australian Product information*. Accessed May 29, 2022. https://apps.medicines.org.au/files/swpsticr.pdf

70. *Zerene, INN-Zaleplon*. Accessed May 29, 2022. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/zerene-epar-scientific-discussion_en.pdf

71. *Precedex (dexmedetomidine hydrochloride) injection label*. Accessed May 29, 2022. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/021038s021lbl.pdf

72. *Sileo, dexmedetomidine hyrdochloride*. Accessed May 29, 2022. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/sileo-epar-public-assessment-report_en.pdf

73. *Belsombra (suvorexant) tablets*. Accessed May 29, 2022. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/204569s006lbl.pdf

74. Madrigal-Bujaidar E, Madrigal-Santillán EO, Alvarez-Gonzalez I, et al. Micronuclei induced by imipramine and desipramine in mice: a subchronic study. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2008;103(6):569-573. https://doi.org/10.1111/j.1742-7843.2008.00328.x

75. Saxena R, Ahuja YR. Genotoxicity evaluation of the tricyclic antidepressants amitriptyline and imipramine using human lymphocyte cultures. *Environ Mol Mutagen*. 1988;12(4):421-430. https://doi.org/10.1002/em.2860120410

76. Madrigal-Bujaidar E, Cárdenas García Y, et al. Chromosomal aberrations induced by imipramine and desipramine in mouse. *Hum Exp Toxicol*. 2010;29(4):297-302. https://doi.org/10.1177/0960327110361751

77. Solek P, Koszla O, Mytych J, et al. Neuronal life or death linked to depression treatment: the interplay between drugs and their stress-related outcomes relate to single or combined drug therapies. *Apoptosis*. 2019;24(9-10):773-784. https://doi.org/10.1007/s10495-019-01557-5

78. El-Fikya SA, Abou-ZaidbIbrahim FA, AlyFahmyc MFM, et al. Genotoxic effect of the tricyclic antidepressant drug clomipramine hydrochloride in somatic and germ cells of male mice. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*. 2016;6(4):321-327. https://doi.org/10.1016/S2222-1808(15)61038-6

79. Hassanane MS, Hafiz N, Radwan W, et al. Genotoxic evaluation for the tricyclic antidepressant drug, amitriptyline. *Drug Chem Toxicol*. 2012;35(4):450-455. https://doi.org/10.3109/01480545.2011.642382

80. Düsman E, Almeida IV, Mariucci RG, et al. Cytotoxicity and mutagenicity of fluoxetine hydrochloride (Prozac), with or without vitamins A and C, in plant and animal model systems. *Genet Mol Res*. 2014;13(1):578-589. https://doi.org/10.4238/2014.January.28.3

81. Elmorsy E, Al-Ghafari A, Almutairi FM, et al. Antidepressants are cytotoxic to rat primary blood brain barrier endothelial cells at high therapeutic concentrations. *Toxicol In vitro*. 2017;44:154-163. https://doi.org/10.1016/j.tiv.2017.07.011

82. *Celexa Label*. Accessed May 29, 2022. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/020822s047lbl.pdf

83. Attia SM, Bakheet SA. Citalopram at the recommended human doses after long-term treatment is genotoxic for male germ cell. *Food Chem Toxicol*. 2013;53:281-285. https://doi.org/10.1016/j.fct.2012.11.051

84. Battal D, Aktas A, Sungur MA, et al. In vivo genotoxicity assessment of sertraline by using alkaline comet assay and the cytokinesis-block micronucleus assay. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2013;113(5):339-346. https://doi.org/10.1111/bcpt.12095

85. Istifli ES, Çelik R, Hüsunet MT, et al. In vitro cytogenotoxic evaluation of sertraline. *Interdiscip Toxicol*. 2018;11(3):181-188. https://doi.org/10.2478/intox-2018-0015

86. *Label for Fluvoxamine maleate*. Accessed May 29, 2022. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/021519s009lbl.pdf

87. Cobanoglu H, Coskun M, Çayir A, et al. In vitro genotoxic and cytotoxic effects of doxepin and escitalopram on human peripheral lymphocytes. *Drug Chem Toxicol*. 2018;41(2):238-244. https://doi.org/10.1080/01480545.2017.1365885.

88. Avuloglu Yilmaz E, Unal F, Yuzbasioglu D. Evaluation of cytogenetic and DNA damage induced by the antidepressant drug-active ingredients, trazodone and milnacipran, in vitro. *Drug Chem Toxicol*. 2017;40(1):57-66. https://doi.org/10.1080/01480545.2016.1174870

89. Norizadeh Tazehkand M, Topaktas M. The in vitro genotoxic and cytotoxic effects of remeron on human peripheral blood lymphocytes. *Drug Chem Toxicol*. 2015;38(3):266-271. https://doi.org/10.3109/01480545.2014.947425

90. Ayabaktı S, Yavuz Kocaman A. Cytogenotoxic effects of venlafaxine hydrochloride on cultured human peripheral blood lymphocytes. *Drug Chem Toxicol*. 2020;43(2):192-199. https://doi.org/10.1080/01480545.2018.1486410

91. Hassani M, Ghassemi-Barghi N, Modanloo M, et al. Cytotoxic effects of duloxetine on MKN45 and NIH3T3 cell lines and genotoxic effects on human peripheral blood lymphocytes. *Arq Gastroenterol*. 2019;56(4):372-376. https://doi.org/10.1590/S0004-2803.201900000-71

92. Madrigal-Bujaidar E, Álvarez-González I, Madrigal-Santillán EO, et al. Evaluation of Duloxetine as Micronuclei Inducer in an Acute and a Subchronic Assay in Mouse. *Biol Pharm Bull*. 2015;38(8):1245-1249. https://doi.org/10.1248/bpb.b15-00152

93. Pereira P, Gianesini J, da Silva Barbosa C, et al. Neurobehavioral and genotoxic parameters of duloxetine in mice using the inhibitory avoidance task and comet assay as experimental models. *Pharmacol Res*. 2009;59(1):57-61. https://doi.org/10.1016/j.phrs.2008.09.014

94. Bruhwyler J, Liégeois JF, Géczy J. Pirlindole: a selective reversible inhibitor of monoamine oxidase A. A review of its preclinical properties. *Pharmacol Res*. 1997;36(1):23-33. https://doi.org/10.1006/phrs.1997.0196

95. *Valdoxan, INN-agomelatine*. Accessed May 29, 2022. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/valdoxan-epar-product-information_en.pdf

96. *Trintellix (vortioxetine) label*. Accessed May 29, 2022. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/204447s013lbl.pdf

97. *Sovrima, INN-idebenone*. Accessed May 29, 2022. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/sovrima-epar-public-assessment-report_en.pdf

98. Galal AF, Lamiaa MS, Mahrousa MH, Somaia AN, Omar ME. Citicoline Ameliorates Neuro- and Genotoxicity Induced by Acute Malathion Intoxication in Rats. *Journal of Bioscience and Applied Research*. 2019;5(2):246-261. https://doi.org/10.21608/jbaar.2019.146800

99. Shiwaku H, Okazawa H. Impaired DNA damage repair as a common feature of neurodegenerative diseases and psychiatric disorders. *Curr Mol Med*. 2015;15(2):119-128. https://doi.org/10.2174/1566524015666150303002556

100. Czarny P, Kwiatkowski D, Toma M, et al. Impact of Single Nucleotide Polymorphisms of Base Excision Repair Genes on DNA Damage and Ef-

ficiency of DNA Repair in Recurrent Depression Disorder. *Mol Neurobiol*. 2017;54(6):4150-4159.
https://doi.org/10.1007/s12035-016-9971-6

101. Zhang P, Dilley C, Mattson MP. DNA damage responses in neural cells: Focus on the telomere. *Neuroscience*. 2007;145(4):1439-1448.
https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2006.11.052
102. Subba Rao K. Mechanisms of disease: DNA repair defects and neurological disease. *Nat Clin Pract Neurol*. 2007;3(3):162-172.
https://doi.org/10.1038/ncpneuro0448
103. Raza MU, Tufan T, Wang Y, et al. DNA Damage in Major Psychiatric Diseases. *Neurotox Res*. 2016;30(2):251-267.
https://doi.org/10.1007/s12640-016-9621-9
104. Bonassi S, El-Zein R, Bolognesi C, et al. Micronuclei frequency in peripheral blood lymphocytes and cancer risk: evidence from human studies. *Mutagenesis*. 2011;26(1):93-100.
https://doi.org/10.1093/mutage/geq075
105. Fenech M, Holland N, Zeiger E, et al. The HUMN and HUMNxL international collaboration projects on human micronucleus assays in lymphocytes and buccal cells-past, present and future. *Mutagenesis*. 2011;26(1):239-245.
https://doi.org/10.1093/mutage/geq051
106. Collins AR. The comet assay for DNA damage and repair: principles, applications, and limitations. *Mol Biotechnol*. 2004;26(3):249-261.
https://doi.org/10.1385/MB:26:3:249
107. Muraleedharan A, Menon V, Rajkumar RP, et al. Assessment of DNA damage and repair efficiency in drug naïve schizophrenia using comet assay. *J Psychiatr Res*. 2015;68:47-53.
https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2015.05.018
108. Topak OZ, Ozdel O, Dodurga Y, Secme M. An evaluation of the differences in DNA damage in lymphocytes and repair efficiencies in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Schizophr Res*. 2018;202:99-105.
https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.06.052
109. Psimadas D, Messini-Nikolaki N, Zafiropoulou M, et al. DNA damage and repair efficiency in lymphocytes from schizophrenic patients. *Cancer Lett*. 2004;204(1):33-40.
https://doi.org/10.1016/j.canlet.2003.09.022
110. Калаев В.Н., Скамрова Г.Б., Игнатова И.В. Оценка стабильности генетического материала мужчин, больных параноидной шизофренией, на разных стадиях лечения с использованием микроядерного теста в буккальном эпителии. *Экологическая генетика*. 2015;13(3):3-14.
Kalaev VN, Skamrova GB, Ignatova IV. Otsenka stabil'nosti geneticheskogo materiala muzhchin, bol'nykh paranoidnoi shizofreniei, na raznykh stadiyakh lecheniya s ispol'zovaniem mikroyadernogo testa v bukkal'nom epitelii. *Ekologicheskaya genetika*. 2015;13(3):3-14. (In Russ.).
111. Калаев В.Н., Никитина О.Г., Никитина Т.Ю. и др. Микроядерный тест в буккальном эпителии больных шизофренией на разных стадиях лечения заболевания. *Системный анализ и управление в биомедицинских системах*. 2010;9(4):817-821.
Kalaev VN, Nikitina OG, Nikitina TYu, et al. Mikroyadernyi test v bukkal'nom epitelii bol'nykh shizofreniei na raznykh stadiyakh lecheniya zabolevaniya. *Sistemnyi analiz i upravlenie v biomeditsinskikh sistemakh*. 2010;9(4):817-821. (In Russ.).
112. Andreazza AC, Frey BN, Erdtmann B, et al. DNA damage in bipolar disorder. *Psychiatry Res*. 2007;153(1):27-32.
https://doi.org/10.1016/j.psychres.2006.03.025
113. Frey BN, Andreazza AC, Kunz M, et al. Increased oxidative stress and DNA damage in bipolar disorder: a twin-case report. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007;31(1):283-285.
https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2006.06.011
114. Czarny P, Kwiatkowski D, Kacperska D, et al. Elevated level of DNA damage and impaired repair of oxidative DNA damage in patients with recurrent depressive disorder. *Med Sci Monit*. 2015;21:412-418.
https://doi.org/10.12659/MSM.892317
115. Rybka J, Kędziora-Kornatowska K, Banaś-Leżańska P, et al. Interplay between the pro-oxidant and antioxidant systems and proinflammatory cytokine levels, in relation to iron metabolism and the erythron in depression [published correction appears in Free Radic Biol Med. 2014 Apr;69:197]. *Free Radic Biol Med*. 2013;63:187-194.
https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2013.05.019
116. Ahmadimanesh M, Abbaszadegan MR, Morshedi Rad D, et al. Effects of selective serotonin reuptake inhibitors on DNA damage in patients with depression. *J Psychopharmacol*. 2019;33(11):1364-1376.
https://doi.org/10.1177/0269881119874461
117. Ng F, Berk M, Dean O, et al. Oxidative stress in psychiatric disorders: evidence base and therapeutic implications. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2008;11(6):851-876.
https://doi.org/10.1017/S1461145707008401
118. Bozkurt G, Abay E, Ates I, et al. Clastogenicity of selective serotonin-reuptake inhibitors. *Mutat Res*. 2004;558(1-2):137-144.
https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2003.11.005
119. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV*. 4th ed. Washington (DC): American Psychiatric Association. 1994;866.
120. Torres-Bugarín O, Pacheco-Gutiérrez AG, Vázquez-Valls E, et al. Micronuclei and nuclear abnormalities in buccal mucosa cells in patients with anorexia and bulimia nervosa. *Mutagenesis*. 2014;29(6):427-431.
https://doi.org/10.1093/mutage/geu044
121. Andrianopoulos C, Stephanou G, Demopoulos NA. Genotoxicity of hydrochlorothiazide in cultured human lymphocytes. I. Evaluation of chromosome delay and chromosome breakage. *Environ Mol Mutagen*. 2006;47(3):169-178.
https://doi.org/10.1002/em.20180
122. Mondal SC, Tripathi DN, Vikram A, Ramarao P, Jena GB. Furosemide-induced genotoxicity and cytotoxicity in the hepatocytes, but weak genotoxicity in the bone marrow cells of mice. *Fundam Clin Pharmacol*. 2012;26(3):383-392.
https://doi.org/10.1111/j.1472-8206.2011.00927.x
123. Snyder RD, Green JW. A review of the genotoxicity of marketed pharmaceuticals. *Mutat Res*. 2001;488(2):151-169.
https://doi.org/10.1016/s1383-5742(01)00055-2
124. Stoll RE, Blanchard KT, Stoltz JH, et al. Phenolphthalein and bisacodyl: assessment of genotoxic and carcinogenic responses in heterozygous p53 (+/-) mice and syrian hamster embryo (SHE) assay. *Toxicol Sci*. 2006;90(2):440-450.
https://doi.org/10.1093/toxsci/kfj081
125. Tsutsui T, Tamura Y, Yagi E, et al. Cell-transforming activity and genotoxicity of phenolphthalein in cultured Syrian hamster embryo cells. *Int J Cancer*. 1997;73(5):697-701.
https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0215(19971127)73:5<697::aid-ijc14>3.0.co;2-3
126. Bigatti MP, Corona D, Munizza C. Increased sister chromatid exchange and chromosomal aberration frequencies in psychiatric patients receiving psychopharmacological therapy. *Mutat Res*. 1998;413(2):169-175.
https://doi.org/10.1016/s1383-5718(98)00028-x
127. Жанатаев А.К., Дурнев А.Д., Середенин С.Б. Сравнительное изучение антимутагенной активности афобазола при различных режимах применения. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2000;130(11):539-542.
Zhanataev AK, Durnev AD, Seredenin SB. Sravnitel'noe izuchenie antimutagennoi aktivnosti afobazola pri razlichnykh rezhimakh primeneniya. *Byulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny*. 2000;130(11):539-542. (In Russ.).
128. Шредер О.В., Шредер Е.Д., Дурнев А.Д. и др. Сопряженность генотоксических и тератогенных эффектов, вызываемых циклофосфамидом, и их модификация афобазолом. *Гигиена и санитария*. 2011;5:64-68.
Shreder OV, Shreder ED, Durnev AD, et al. Sopryazhennost' genotoksikikh i teratogennykh effektov, vyzyvaemykh tsiklofosfamidom, i ikh modifikatsiya afobazolom. *Gigiena i sanitariya*. 2011;5:64-68. (In Russ.).
129. Незнамов Г.Г., Сюняков Т.С., Золотов Н.Н., и др. Терапевтическое влияние анксиолитиков феназепама и афобазола на содержание малонового альдегида в плазме крови и психическое состояние больных с тревожными расстройствами. *Психические расстройства в общей медицине*. 2014;2:40-47.
Neznamov GG, Syunyakov TS, Zolotov NN, et al. Terapevticheskoe vliyanie anksiolitikov fenazepama i afobazola na soderzhanie malonovogo al'degida v plazme krovi i psikhicheskoe sostoyanie bol'nykh s trevozhnymi rasstroistvami. *Psikhicheskie rasstroistva v obshchei meditsine*. 2014;2:40-47. (In Russ.).

Поступила 13.11.2021
Received 13.11.2021
Принята к печати 27.07.2022
Accepted 27.07.2022