

ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕНОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ПСИХОТРОПНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ПРИМЕРЕ АНТИДЕПРЕССАНТОВ

STUDY OF GENOTOXIC EFFECT OF PSYCHOTROPIC DRUGS ON THE EXAMPLE OF ANTIDEPRESSANTS

Смирнова Софья Андреевна

Smirnova Sofia Andreevna

Пилевич Дарья Сергеевна

Pilevich Daria Sergeevna

Уральский государственный медицинский
университет

Ural State Medical University

E-mail: smirnovaag1703@mail.ru

Резюме

Современные методы генотоксикологического анализа, такие как микроядерный тест, анализ хромосомных aberrаций, метод ДНК-комет и анализ мутаций в генах, позволяют оценивать различные типы ДНК-повреждений, вызываемых антидепрессантами. Превышение рекомендованных доз значительно увеличивает риск генотоксического воздействия данных препаратов. При использовании высоких доз венлафаксина, кломипрамина и флуоксетина данные препараты способны инициировать процессы, приводящие к возникновению повреждений ДНК, либо напрямую, либо через увеличение количества активных форм кислорода и, как следствие, развитие окислительного стресса.

Ключевые слова: генотоксичность, антидепрессанты, генотоксическое действие, психотропные препараты.

Modern methods of genotoxicological analysis, such as micronucleus test, chromosomal aberration analysis, DNA comet method and mutation analysis in genes, allow the evaluation of different types of DNA damage caused by antidepressants. Exceeding recommended doses significantly increases the risk of genotoxic effects of these drugs. When high doses of venlafaxine, clomipramine and fluoxetine are used, these drugs can initiate processes leading to DNA damage either directly or through an increase in the amount of reactive oxygen species and, as a consequence, oxidative stress.

Key words: genotoxicity, antidepressants, genotoxic effect, psychotropic drugs.

Библиографическая ссылка на статью

Смирнова С.А., Пилевич Д.С. Исследование генотоксического действия психотропных лекарственных препаратов на примере антидепрессантов // Innova. - 2024. - Т. 10. - № 4. - С.63-67.

References to the article

Smirnova S.A., Pilevich D.S. Study of genotoxic effect of psychotropic drugs on the example of antidepressants // Innova. - 2024. - T. 10. - № 4. - P.63-67.

Депрессия — это серьезное психическое заболевание, которое затрагивает миллионы людей во всем мире. Депрессия оказывает значительное влияние на физическое и психическое здоровье, а также на социально-экономическую жизнь человека. Вклад депрессивных расстройств в мировую статистику заболеваний постоянно растет. В настоящий момент, согласно данным ВОЗ, по всему миру от данного расстройства страдает около 350 млн человек [1]. Антидепрессанты — один из вариантов медикаментозной терапии патологических состояний, связанных с

депрессивными и другими психическими расстройствами. Данные средства способны модулировать нейротрансмиссию в моноаминергических системах, включающих серотонин, дофамин и норадреналин. Антидепрессанты оказывают влияние на уровень и активность нейротрансмиттеров, изменяя их метаболизм или блокируя соответствующие рецепторы, что способствует улучшению настроения, уменьшению тревожности и повышению общего уровня функционирования. Антидепрессанты входят в число препаратов, наиболее часто назначаемых не только в

психиатрии, но и в других медицинских специальностях [2,3].

Эффективность и переносимость антидепрессантов напрямую зависят от индивидуальных особенностей метаболизма пациента, в том числе, активности ферментов, участвующих в расщеплении данных лекарственных препаратов [4,5]. В настоящее время для ряда назначаемых психотропных препаратов отмечены генотоксические свойства. Такие вещества могут провоцировать мутации в генах, способствовать развитию злокачественных новообразований, вызывать проблемы с вынашиванием беременности и увеличивать риск наследственных заболеваний. Генотоксические примеси могут также образовываться из-за нежелательных побочных реакций в процессе синтеза лекарственных препаратов [6,7].

Исследование мутаген-модифицирующей активности подобных лекарственных средств имеет важность для дальнейшей разработки путей их производства и безопасного применения. Понимание механизмов, через которые психотропные средства могут вызывать генетические повреждения, позволит врачам осуществлять подбор психотропных препаратов безопаснее и эффективнее, а также в мониторинге состояния здоровья пациентов. Осведомленность о генотоксичности назначаемых лекарственных средств может оказать влияние на выбор конкретного антидепрессанта и его дозировку.

Цель исследования – рассмотреть возможные генотоксические эффекты антидепрессантов, на примере используемых на территории РФ препаратов: венлафаксин, кломипрамин и флуоксетин.

Материалы и методы исследования.

В процессе проведения исследования были использованы следующие методы: синтез и анализ (при поиске и обработке научных статей, отборе необходимых сведений и их обобщение), сравнение (при сопоставлении выбранной информации). Материалом исследования послужили научные публикации по выбранной теме.

Результаты и обсуждение.

Генотоксичность антидепрессантов – актуальная проблема, требующая глубокого анализа в психофармакологии. Понимание механизмов генотоксического действия этих препаратов важно для оптимизации лечения и снижения риска развития серьезных побочных эффектов. Генотоксический потенциал антидепрессантов – это сложная,

многофакторная система, включающая дозировку, длительность приема, генетическую предрасположенность пациента, возраст, сопутствующие заболевания, наличие других лекарственных препаратов в терапии (включая лекарственные взаимодействия, приводящие к повышению концентрации действующего вещества или его метаболитов) и образ жизни (курение, употребление алкоголя, питание).

Венлафаксин (1-[2-диметиламин-1-(4-метоксифенил)этил]циклогексан-1-ол) – это антидепрессант, относящийся к классу ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина. Метаболизируется в печени с помощью фермента CYP2D6.

Информация об изменениях в молекуле ДНК под действием венлафаксина ограничена. Существуют данные об умеренных повреждениях ДНК под действием венлафаксина в гемоцитах голубых мидий (*Cerastoderma edule*) [8]. Эксперименты по генотоксичности в эритроцитах взрослых особей рыб данио-рерио (*Danio rerio*), подвергшихся воздействию различных концентраций венлафаксина не выявили значительных повреждений ДНК. Однако, было показано, что воздействие высоких доз венлафаксина (316,4-1000 мг/л) подавляет развитие эмбрионов данного вида рыб и приводит к их гибели через 24 часа [9]. С помощью метода ДНК-микроматрицы, примененного к человеческим лимфоцитам пациентов с депрессией, получавших венлафаксин, было обнаружено влияние на экспрессию некоторых генов [10]. Существуют также данные о том, что венлафаксин способен увеличивать количество активных форм кислорода (АФК), как следствие, инициировать процессы, приводящие к возникновению мутаций и канцерогенных изменений при высоких концентрациях (>100 мкМ) [11].

Важно учитывать, что перечисленные выше исследования не могут однозначно указывать на значительную генотоксическую опасность для пациентов, получающих соответствующее лечение венлафаксином, поскольку наблюдаемые эффекты были вызваны воздействием более высоких доз венлафаксина, чем терапевтические (рекомендуемая начальная доза – 75 мг в сутки). Высокие концентрации могут искусственно усиливать наблюдаемый эффект, что не отражает реальную клиническую картину. Короткий период полувыведения препарата, составляющий примерно 5 часов, позволяет организму быстро вывести венлафаксин, минимизируя время воздействия на ДНК и, соответственно, снижает вероятность

возникновения повреждений, поэтому риски проявления генотоксических повреждений в терапии невысоки. Тем не менее, отличия в результатах, полученных различными методами, подчеркивают необходимость использования широкого спектра генотоксикологических тестов. Кроме того, важно учитывать продолжительность наблюдения. Краткосрочные исследования могут не выявить повреждений, которые могут проявиться при длительном воздействии препарата. Таким образом, отсутствие обнаруженных повреждений в некоторых исследованиях не означает полного отсутствия генотоксического потенциала венлафаксина. Полученные результаты могут послужить сигналом о необходимости строго следовать рекомендованным дозировкам в рамках установленного диапазона, а также могут стать основанием для дальнейших исследований, касающихся длительного применения препарата [9,12].

Кломипрамин (3-хлор-5-(3-(диметиламино) пропил) -10,11-дигидро-5Н-дibenzo (b,f)-азепин) – это трициклический антидепрессант, обладающий выраженным влиянием на обратный захват серотонина, α -адреноблолирующим и противогистаминным действием. Кломипрамин хорошо всасывается из ЖКТ при приеме внутрь (общая абсорбция около 90–95 %), но подвергается интенсивному метаболизму при первом прохождении через печень, в основном при участии фермента CYP2D6. Активный метаболит кломипрамина — норкломипрамин, в свою очередь, является очень мощным ингибитором норадреналина. Кломипрамин обладает высокой липофильностью и хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер [13].

Молекула кломипрамина содержит два бензольных кольца, которые способны участвовать в образовании свободных радикалов и взаимодействовать с клеточными структурами, в том числе, вызывать повреждения ДНК [14]. Для оценки генотоксических побочных эффектов кломипрамина было проведено исследование на соматических и половых клетках мышей, результаты которого указывали на увеличение хромосомных aberrаций в красном костном мозге (ККМ) после ежедневного п/о введения в течение 30 дней в дозах 9.75, 13.00 или 32.50 мг/кг. При этом в случае 5-дневного применения данный эффект не наблюдался.

В процессе преобразования молекулы кломипрамина под действием CYP2E1, CYP2C19, CYP3A4 и CYP1A2 образуются фенольные метаболиты, например,

десметилкломипрамин (N-десметилкломипрамин). Эти производные могут подвергаться дальнейшей трансформации. Взаимодействие фенольных метаболитов кломипрамина с ДНК может приводить к образованию ДНК-аддуктов – ковалентных связей между метаболитом и молекулой ДНК. Эти аддукты могут нарушать структуру и функцию ДНК, вызывая мутации и, потенциально, приводя к развитию рака. После образования в печени, эти активные метаболиты попадают в клетки организма, где могут продолжать взаимодействовать с различными биомолекулами, помимо ДНК. Это может приводить к различным нежелательным эффектам, от повреждения клеточных мембран до нарушения работы клеточных органелл [14,15]. В том числе генотоксический эффект может быть опосредован окислительным стрессом – дисбалансом между образованием свободных радикалов и способностью организма их нейтрализовать антиоксидантными системами. Кломипрамин и его метаболиты могут генерировать свободные радикалы, которые повреждают геном, вызывая окислительное повреждение [14].

Флуоксетин ($\pm$)-N-Метил-гамма-[4-(трифторметил)фенокси]бензолпропанами́н – это антидепрессант, принадлежащий к группе селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС). Данный препарат широко используется для лечения пациентов с психическими расстройствами, такими как депрессия, обсессивно-компульсивное расстройство и паническое расстройство [16]. Метаболизм флуоксетина в организме человека, в первую очередь, происходит с участием фермента CYP2D6 в печени. В ходе метаболизма данного препарата возможно образование свободных радикалов, которые способны участвовать в повреждении ДНК и других макромолекул [10].

Исследование, проведенное на эритроцитах нильской тилапии *Oreochromis niloticus*, показало, что при повышении концентрации флуоксетина с 10 мкг/л до 100, 1000 мкг/л, наблюдается его негативное влияние на структуру ДНК. Кроме того, было показано, что воздействие высоких доз этого психотропного препарата приводит к гибели нильской тилапии через 96 часов [17]. Кроме того, было показано, что действие флуоксетина в гипертерапевтических концентрациях (>50 мг в сутки) способно снижать митохондриальную функцию, что выражается в недостаточном потреблении кислорода клеткой. Этот процесс

увеличивает активность анаэробного гликолиза и продукцию лактата, что в итоге может привести к апоптозу [18].

Важно учитывать, что наблюдаемые эффекты проявления были обнаружены при более высокой дозе, чем терапевтически назначаемая (рекомендуемая начальная доза – 20-50 мг в сутки). Это означает, что в рамках стандартного лечения риск генотоксичности, обусловленный приемом флуоксетина, остается относительно низким. Тем не менее, длительное применение данного психотропного препарата может привести к кумуляции (накоплению) его активных метаболитов в организме. Кроме того, наличие сопутствующих заболеваний, например, нарушение функций печени и почек может замедлять метаболизм и экскрецию флуоксетина и его метаболитов, что повышает вероятность развития генотоксических эффектов [16,17].

Пациенты с замедленным метаболизмом подвергаются большему риску накопления препарата и, следовательно, усиления его потенциально генотоксического действия. Кроме того, некоторые антидепрессанты метаболизируются до активных метаболитов (например, кломипрамин), которые могут обладать собственной генотоксичностью, превосходящей исходное вещество.

Современные методы генотоксикологического анализа, такие как микроядерный тест, анализ хромосомных aberrаций, кометный тест (анализ ДНК-повреждений) и анализ мутаций генов, позволяют оценивать различные типы ДНК-повреждений, вызываемых антидепрессантами. Однако, эти методы часто ограничены исследованиями «in vitro» и «in vivo» на животных, и перенос данных на человека требует осторожности.

Превышение рекомендованных доз значительно увеличивает риск генотоксического воздействия. Однако, даже при соблюдении всех рекомендаций, индивидуальные особенности пациента могут определять различный уровень чувствительности к генотоксическому эффекту. Дальнейшие исследования должны быть сосредоточены на уточнении механизмов генотоксичности различных групп антидепрессантов, изучении взаимодействия психотропных препаратов с другими лекарственными средствами, а также разработке методов прогнозирования индивидуального риска генотоксического повреждения. Это позволит разработать более персонализированные подходы к лечению депрессии, минимизирующие потенциальные

побочные эффекты и обеспечивающие максимальную эффективность терапии. Только комплексный подход, объединяющий клинические наблюдения, экспериментальные исследования и биоинформационный анализ, позволит полностью раскрыть проблему генотоксичности антидепрессантов и разработать подход для обеспечения безопасной и эффективной психофармакологической терапии.

Выводы.

1) Обсуждение генотоксичности антидепрессантов позволяет ввести дополнительные переменные для учета в контексте индивидуализированного подхода в психофармакологии, где понимание механизмов действия и токсичности препаратов помогает оптимизировать лечение и минимизировать риск неблагоприятных последствий.

2) Генотоксический потенциал рассмотренных лекарственных препаратов является результатом сложного взаимодействия между дозировкой, длительностью лечения, индивидуальными особенностями пациента и возможным воздействием других факторов.

3) Строгое соблюдение рекомендованных доз является крайне важным для минимизации потенциального генотоксического эффекта антидепрессантов.

4) Необходимы дальнейшие исследования, включающие более длительные периоды наблюдения, широкий спектр методов и учёт фармакокинетических особенностей препаратов и их метаболитов для окончательной оценки их генотоксического действия.

Литература.

1. Shorey S, Debby NE, Wong HC. Global prevalence of depression and elevated depressive symptoms among adolescents: A systematic review and meta-analysis. 2022;61(2):287-305. doi: 10.1111/bjc.12333.
2. Henssler J, Heinz A, Brandt L, Bschor T. Antidepressant Withdrawal and Rebound Phenomena. 2019;116(20):355-361. doi: 10.3238/arztebl.2019.0355.
3. Ebert U. Basic Mechanisms of Psychotropic Drugs. 2002;43(2):2-7. doi: 10.1046/j.1528-1157.2002.043s2002.x.
4. Locher C, Koechlin H, Zion SR, Werner C, Pine SD, Kirsch I, Kessler RC, Kossowsky J. Efficacy and Safety of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors, and Placebo for Common Psychiatric Disorders Among Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-analysis 2017;74(10):1011-1020. doi:

10.1001/jamapsychiatry.2017.2432.

5. Khokhlov LK, Lukyanov NE. Pharmacogenetics of Antidepressants: from Genetic Findings to Predictive Strategies 2019;4(2): 33-34. doi:10.29413/ABS.2019-4.2.5.

6. Дурнев АД, Еремина НВ, Жанатаев АК, Колик ЛГ. Генотоксичность психотропных лекарств в экспериментальных и клинических исследованиях. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2022;122(10):7-16. doi: 10.17116/jnevro20221221017.

7. Sumanth M, Swetha S, Narasimharaju K, Anusha, Natesh TS. Genotoxicity testing of Lipovedic-A polyherbal anti-hypercholesterolemic drug. 2016;4(8):1189-1192.

8. Madrigal-Bujaidar E, Paniagua-Pérez ER, Rendón-Barrón MJ, Morales-González JA, Madrigal-Santillán EO, Álvarez-González I. Investigation of the DNA Damage and Oxidative Effect Induced by Venlafaxine in Mouse Brain and Liver Cells. 2022;10(12):737. doi: 10.3390/toxics10120737.

9. Oliveira AC, Fascineli ML, Oliveira PM, Gelfuso GM. Multi-level toxicity assessment of the antidepressant venlafaxine in embryos/larvae and adults of zebrafish (*Danio rerio*). 2023;46(3):1-4. doi:10.1590/1678-4685-gmb-2022-0377.

10. Кукес ВГ, Иванец НН, Сычев ДА, Псарева НА. Фармакогенетика системы цитохрома Р-450 и безопасность терапии антидепрессантам. 2014;(1):67-80.

11. Tzanakaki M, Guazzelli M, Nimatoudis I, Zissis NP, Smeraldi E, Rizzo F. Increased remission rates with venlafaxine compared with fluoxetine in hospitalized patients with major depression and melancholia. 2000;15(1):29-34. doi: 10.1097/00004850-200015010-00004.

12. Babynin EV, Nuretdinov IA, Gubskaya VP, Barabanshchikov BI. Study of mutagenic activity of fullerene and some of its derivatives using His+ reversions of *Salmonella typhimurium* as an example. Russian Journal of Genetics. 2002;38(4):453-457.

13. Bykov YV, Bekker RA. Anafranil (clomipramine): A New Look on An Old Drug. 2020;22(2):41-50.

14. Su R, Zhang J, Yin L, Pu Y. Investigation into variation of endogenous metabolites in bone marrow cells and plasma in C3H/He mice exposed to benzene. 2014;15(3):4994-5010. doi: 10.3390/ijms15034994.

15. Várkonyi A, Kelsey K, Semey K, Bodell WJ, Lévy G, Eugen M, Wain JC, Christiani DC, Wiencke JK. Polyphenol associated-DNA adducts in lung and blood mononuclear cells from lung cancer patients. 2006;236(1):24-31. doi: 10.1016/j.canlet.2005.04.034.

16. Sayed A.E.-D.H, Mahmoud UM, Mekkiaw IA. Erythrocytes alterations of monosex tilapia (*Oreochromis niloticus*, Linnaeus, 1758) produced using methyltestosterone. The Egyptian Journal of Aquatic Research. 2015;42(1):83-90. doi:10.1016/j.ejar.2015.10.004.

17. Vijitkul P, Kongsema M, Toommakorn T, Bullangpoti V. Investigation of genotoxicity, mutagenicity, and cytotoxicity in erythrocytes of Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*) after fluoxetine exposure. 2022;9:588-596. doi: 10.1016/j.toxrep.2022.03.031.

18. Elmorsy E, Al-Ghafari A, Almutairi F, Aggour AM, Carter WG. Antidepressants are cytotoxic to rat primary blood brain barrier endothelial cells at high therapeutic concentrations. Journal of Toxicology in Vitro. 2017;(44):154-163. doi:10.1016/j.tiv.2017.07.011.