

КАРДИОТОКСИЧНОСТЬ АНТИПСИХОТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ И МИТОХОНДРИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ

В. Волков, кандидат медицинских наук
Тверской центр судебных экспертиз
E-mail: patowolf@yandex.ru

Рассмотрены морфологические изменения и нарушения функции митохондрий, прежде всего кардиомиоцитов, обусловленные побочным кардиотоксическим действием антипсихотических препаратов.

Ключевые слова: кардиология, антипсихотические препараты, кардиотоксичность, митохондриальная дисфункция, оксидантный стресс.

Лекарственные средства, обладающие побочными кардиотоксическими свойствами, в частности антипсихотические (нейролептические) препараты (АП), часто вызывают митохондриальную дисфункцию (МДФ) в кардиомиоцитах (КМЦ), которая является общим механизмом указанного негативного их действия [19].

Основное внимание в данном обзоре сфокусировано на морфологических изменениях и патофизиологических процессах, происходящих в миокарде и митохондриях КМЦ; при необходимости приводятся данные, касающиеся клеток других тканей и органов.

МИТОХОНДРИИ И МДФ

В основе серьезных морфологических и функциональных изменений сердца лежат патологические сдвиги обменных процессов в миокарде, известные как метаболическое ремоделирование [6], которое предшествует ремоделированию структурному и функциональному, инициирует и поддерживает его [28].

Ключевым звеном клеточного метаболизма являются митохондрии — органеллы общего назначения, выполняющие жизненно важные функции, главная из которых — обеспечение клетки энергией [10].

Митохондрия образована двумя мембранами — наружной и внутренней. Между ними существует пространство шириной 10–20 нм, а в пределах внутренней мембраны расположен коллоидный матрикс с мелкозернистой структурой, содержащий множество различных ферментов. Наружная мембрана ровная, а внутренняя образует множество складок — гребешков (крист), — служащих для увеличения площади ее поверхности, на которой происходят сложные метаболические процессы [10, 36].

Наружная мембрана относительно хорошо проницаема для большинства растворенных низкомолекулярных веществ, в то время как внутренняя практически непроницаема — транспорт специфических метаболитов через нее осуществляется с помощью ряда специальных «челночных» механизмов.

В последние годы традиционное представление о митохондриях как о дискретных и независимых образованиях существенно изменилось. Появилась модель структурной ор-

ганизации популяции митохондрий в виде внутриклеточной митохондриальной сети, которая подвергается динамической и активной перестройке с помощью процессов слияния (синтеза) и деления (фрагментации) в ответ на многочисленные патофизиологические стимулы. Подобные постоянные структурные и функциональные изменения, называемые митохондриальной динамикой, являются неотъемлемой частью гибкости клеточного метаболизма [36].

Важной структурно-функциональной особенностью митохондрий является наличие у них собственной генетической системы, необходимой для их самовоспроизведения и синтеза белков в целях полноценного функционирования этих органелл.

Митохондриальный геном более восприимчив, чем ядерный, к воздействию различных мутагенных стрессоров [5, 24, 43].

Для мутаций митохондриального генома характерен феномен гетероплазмии, который отличается одновременным присутствием в клетке множества мутантных копий митохондриальной ДНК (мтДНК). Когда их количество достигает определенного порога, клеточный энергетический метаболизм нарушается, что ведет к гибели клетки [22].

Установлено, что любые мутации в кодирующей области мтДНК могут привести к изменению мембранного потенциала митохондрий, нарушениям функции дыхательной цепи, перебоям в синтезе аденозинтрифосфата (АТФ), накоплению в матриксе избытка кальция [31], т.е. к развитию митохондриальной недостаточности — МДФ [43].

Защитный механизм против опасных абберрантных митохондрий, заключающийся в их селективном поглощении, известен как аутофагия митохондрий, или митофагия [22, 39].

Митофагия ответственна за регуляцию количества митохондрий, соответствующего метаболическим потребностям клеток, ротацию и обновление популяции митохондрий, поддержание ее высокого качественного состава путем уничтожения поврежденных органелл [39].

Для адекватного поддержания сократительной функции миокард нуждается в постоянном, надежном и достаточном снабжении энергией [6]. Поэтому для обеспечения работы сердца митохондрии имеют решающее значение [33].

В условиях нормального кровоснабжения главным источником энергообеспечения сердечной мышцы является утилизация свободных жирных кислот [6, 36]. При этом путем митохондриального окислительного фосфорилирования производится >95% АТФ — основного макроэнергетического субстрата, необходимого миокарду [6, 25, 36].

Напомним, что исходный запас АТФ, необходимый для бесперебойной работы сердца, пополняется в течение каждых 10 с, а суммарный суточный его запас может достигать 30 кг, что примерно в 70 раз превышает массу самого органа [36].

Таким образом, МДФ — это типовой патологический процесс, возникающий под влиянием многочисленных патогенных факторов, в том числе генетических, биохимических и структурно-функциональных дефектов митохондрий с нарушением клеточно-тканевого дыхания [3]. МДФ не имеет этиологической и нозологической специфики и является частным понятием по отношению к какой-либо конкретной болезни, включаясь в нее в качестве одного из элементов и важнейших звеньев патогенеза [3, 5].

В настоящее время выделяют 2 вида МДФ: первичную — как следствие врожденного генетического дефекта, и вторичную — возникающую под действием различных вредоносных факторов [3–5].

Диагностика МДФ включает биохимические исследования крови (уровень липидов, кальция, гликогена), определение степени активности митохондриальных ферментов (сукцинатдегидрогеназы и цитохромоксидазы) [4].

Информативен метод изучения биоптата мышечной ткани с целью обнаружения мышечных волокон типа RRF («рваные красные волокна»). Обычно их количество не превышает 5% от всех волокон. RRF представляют собой морфологический субстрат повреждений мтДНК и, согласно современным представлениям, служат общепринятым маркером МДФ [4].

Кроме того, существует несколько неинвазивных способов оценки метаболизма миокарда методами прижизненной визуализации, наиболее распространенные из них — однофотонная эмиссионная компьютерная томография, позитронно-эмиссионная томография и магнитно-резонансная спектроскопия [26].

МДФ может быть причиной развития не полиорганной патологии, а проявляться преимущественным поражением миокарда [3, 4]. Недавние исследования показали, что изменения в митохондриальной морфологии могут иметь отношение к сердечно-сосудистой патофизиологии [36]. Согласно клиническим данным, нарушения митохондриального энергетического метаболизма играют важнейшую роль в патогенезе различной кардиальной патологии [5, 36], включая ишемию миокарда [34], гипертрофию сердца и хроническую сердечную недостаточность (ХСН) [9, 34], а также различные кардиомиопатии [4].

МИТОХОНДРИИ И ОКСИДАНТНЫЙ СТРЕСС

В исключительно сложном переплетении патофизиологических процессов, протекающих в митохондриях при МДФ, серьезную роль играет избыточное производство активных форм кислорода (АФК), приводящее к оксидативному стрессу (ОС) [34]. Оба патологических состояния — МДФ и ОС — находятся в диалектическом взаимодействии друг с другом: МДФ может быть как причиной ОС, так и его следствием, и наоборот. Иначе говоря, МДФ приводит к чрезмерной выработке АФК и вызывает инициацию и дальнейшее углубление клеточного ОС [28], что, в свою очередь, еще больше усиливает повреждение митохондрий, замыкая порочный круг [37].

ОС следует считать одним из наиболее угрожающих проявлений МДФ. Он лежит в основе патофизиологического механизма такого феномена, как кислородный парадокс. Суть последнего в том, что хотя кислород необходим для аэробной жизни, свободнорадикальные продукты его метаболизма, особенно в избыточном количестве, являются токсичными [38].

Даже в норме в процессе тканевого дыхания и синтеза АТФ митохондрии производят в качестве побочного продукта и некоторое количество АФК, которые удаляются эндогенными антиоксидантами [7, 31, 34]. ОС возникает, когда окислительно-восстановительный гомеостаз нарушается из-за перепроизводства АФК или дефицита антиоксидантной защиты [38].

Соответствующее потребностям клетки количество АФК, как правило, оказывают кардиопротективное действие [20]. Чрезмерное содержание АФК приводит в процессе развития ОС к повреждению целлюлярных липидов, белков и ДНК, что вызывает нарушения клеточных и тканевых функций и в итоге приводит к гибели клетки [20, 31, 34, 37].

Применительно к сердцу, в зависимости от этиологии и клинического течения МДФ и ОС разделяются на 2 категории — острые и хронические. Первые обычно возникают при ишемии миокарда в результате окклюзии коронарной артерии,

а также в ходе реперфузии сердца. Вторые наблюдаются при таких затяжных патологических состояниях, как гипертрофия миокарда и ХСН, а также сахарный диабет, точнее, диабетическая кардиомиопатия [34]. Это приводит к снижению сократимости мышцы сердца, дилатации его камер и прогрессирующую ХСН [28], различным аритмиям [5, 34] и так называемому электрическому ремоделированию миокарда, при котором появляется электрическая нестабильность последнего [34], являющаяся предиктором внезапной сердечной смерти [1].

Кроме прямого кардиотоксического действия АФК, этому косвенно способствует понижение выработки достаточного количества АТФ, необходимого для нормального функционирования ионных каналов КМЦ [34]. В частности, результатом дисфункции кальциевых каналов являются патологические сдвиги гомеостаза кальция в митохондриях и цитозоле КМЦ, что вызывает увеличение продукции АФК [20, 34], ведущее, в свою очередь, к дальнейшему накоплению внутриклеточного кальция и возрастанию уровня АФК — так замыкается еще один метаболический порочный круг [34].

Таким образом, ОС, индуцированный избыточной выработкой АФК, и перегрузка КМЦ кальцием являются 2 основными причинами структурно-функционального повреждения миокарда [20].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ МДФ

Известно по крайней мере 3 патофизиологических механизма развития МДФ, пусковым фактором которых служат гипоксия, воспаление и метаболические нарушения, тесно взаимосвязанные между собой [17].

Митохондриальная дисфункция и гипоксия. Несоответствие между потребностью КМЦ в кислороде и его доставкой, т.е. миокардиальная гипоксия, прежде всего отражается на метаболизме КМЦ в виде МДФ [3, 5].

В условиях гипоксии происходит вынужденная перестройка энергообразования на анаэробный механизм, вследствие чего нарастают внутриклеточный ацидоз, перегрузка цитозоля и самих митохондрий кальцием, что ведет к усилению повреждения последних. В результате происходит замыкание порочного круга, начатого угнетением митохондриального энергообразования за счет гипоксии. Этот механизм, известный в литературе как кальциевый парадокс, приводит сначала к электрофизиологическим нарушениям, а затем — к диастолической и систолической дисфункции миокарда. Данная последовательность патофизиологических событий в КМЦ получила название ишемического (патометаболический) каскад [5].

Более того, перегрузка митохондрий кальцием запускает процесс апоптоза [МИД-Х33=], что способствует прогрессированию ремоделирования сердца на органном уровне и функциональным кардиальным нарушениям [5, 22].

МДФ и воспаление. МДФ, индуцированная воспалением, является распространенной, но весьма тонкой особенностью воспалительного повреждения различных типов тканей; уже в ранней фазе воспаления МДФ стимулируется циркулирующими провоспалительными цитокинами [13]. При избыточной секреции последних цитокинов и поступлении их в кровь реализуются системные эффекты [27].

Вызванная воспалением МДФ ведет к снижению окислительного фосфорилирования, что индуцирует генерацию избыточного количества АФК и последующее развитие ОС [13]. В свою очередь, ОС вызывает экспрессию провоспалительных цитокинов [13, 17]. Возникает порочный круг, в который вовлечены синтез цитокинов, МДФ и ОС.

Обнаружена тесная связь между гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, в частности, фактора некроза опухоли- α (ФНО α), повреждением митохондриального генома КМЦ и ОС, что играет важную роль в ремоделировании миокарда и развитии ХСН [2].

Таким образом, воспалительный процесс приводит к МДФ путем непосредственного воздействия на митохондрии [23] или в результате развития индуцированного воспалением ОС [23, 42].

МДФ и метаболический синдром (МС). Еще один механизм, приводящий к МДФ, — это влияние МС на структурно-функциональное состояние митохондрий.

МС характеризуется наличием 4 главных компонентов: инсулинорезистентность, ожирение, дислипидемия и артериальная гипертензия («смертельный квартет» по N. Kaplan).

Расстройства митохондриальной динамики, морфологии и функции во все большей степени признаются в качестве компонентов МС и, в частности, инсулинорезистентности [12]. Установлено, что нарушения функции сердца при МС обусловлены аномалиями со стороны митохондрий, вызванными обменными сдвигами [11]. Так, при инсулинорезистентности и ожирении определяется МДФ в виде патологических изменений процессов электронного транспорта и окислительного фосфорилирования [17, 38].

Инициация МДФ возможна с помощью различных патогенетических механизмов. Один из них — развитие ОС при обменных нарушениях с последующим повреждением митохондрий. Например, известно, что к нарастанию ОС ведет как МС в целом [42], так и отдельные его компоненты, среди которых — гипергликемия [35] и ожирение [45].

Другой триггерный механизм МДФ связан с системным воспалением, которое является неотъемлемым компонентом МС [44]. Установлено, что при ожирении нарастает содержание в крови различных биомаркеров воспаления, таких как цитокины и их рецепторы, а также С-реактивный белок [42, 44, 45].

Заметный вклад в это вносит инсулинорезистентность [41], которая активирует провоспалительные факторы транскрипции и усиливает экспрессию соответствующих генов [44].

Существуют и другие, менее изученные и, возможно, менее значимые механизмы реализации негативного воздействия обменных нарушений на структурно-функциональное состояние митохондрий. Так, определенное значение в развитии МДФ играют дефекты в процессе митофагии. Ее дисрегуляция запускает перепроизводство АФК и ОС, воспаление и гибель клеток [39], т.е. инициирует МДФ и способствует ее углублению.

Представляют интерес также сведения о расстройстве при МС обмена карнитина — важного белкового субстрата, выполняющего ответственные транспортные функции в метаболизме митохондрий [6, 12]. Истощение тканевого содержания карнитина, сопровождающее ожирение, приводит к МДФ [12].

Таким образом, патологические сдвиги метаболического гомеостаза, наблюдаемые при МС, с помощью различных патогенетических механизмов в конечном итоге приводят к МДФ.

АП и МДФ

Как уже упоминалось, АП, обладая свойством кардиотоксичности, способны вызывать МДФ. При этом могут быть задействованы все 3 описанные пути патогенеза МДФ.

Есть сведения о структурных повреждениях митохондрий и МДФ, обусловленных воздействием АП как 1-го поколения (типичных — АП1), так и 2-го поколения (атипичных — АП2), индуцирующих повреждения клеток, что ведет к развитию различной патологии [18].

Кроме рассмотренных 3 основных путей развития МДФ, связанной с приемом АП, возможно участие других этиологических и патогенетических факторов в повреждении структуры митохондрий и нарушении их функций при приеме АП.

Например, одна из таких возможностей заключается в том, что АП избирательно связываются с компонентами цепи транспорта митохондриальных электронов, тем самым угнетая клеточное дыхание в целом. Так, прямое ингибирующее влияние на комплекс дыхательных ферментов оказывают хлорпромазин, тиоридазин, галоперидол, в меньшей степени — флуфеназин, тиоридазин и клозапин [18].

Как показали J. Modica-Napolitano и соавт. [18], такие АП1, как хлорпромазин, тиоридазин и галоперидол оказывают значительно более сильное негативное действие на биоэнергетические функции митохондрий, чем любой из АП2. Кроме того, авторы определили и порядок ранжирования АП2 по степени их митохондриальной токсичности: рисперидон > кветиапин >> клозапин > оланзапин.

АП, ОС и МДФ

Приведенные сведения о развитии МДФ, вызванной приемом АП, позволяют предположить возможность иницирующего влияния этих лекарственных средств на митохондриальный ОС.

Существуют 2 противоположные точки зрения, каждая из которых достаточно аргументирована и основывается на клинических данных или результатах экспериментов. Согласно первой, повышенное производство АФК и связанный с этим ОС вовлечены в патогенез побочных эффектов АП [14–16, 30, 38, 46]. Так, в экспериментах на крысах наблюдалось развитие ОС в головном мозге после длительного использования хлорпромазина, галоперидола, зуклопентиксола, оланзапина, клозапина, рисперидона и зипразидона [14, 16, 30]. В клинических наблюдениях показано, что клозапин вызывает ОС в нейтрофилах пациентов с шизофренией [15], а тиоридазин иногда приводит к тяжелой ретинопатии вследствие развития ОС в сетчатке глаза [46].

Приверженцы противоположной точки зрения приводят доказательства антиоксидантных свойств АП и их серьезной протективной роли в защите клеток от ОС [32]. Подобные эффекты АП описаны при применении хлорпромазина, галоперидола [20] и трифлуоперазина [40], оланзапина и клозапина [8, 32, 38], кветиапина и рисперидона [32, 38], арипипраола [8] и палиперидона [47].

В сравнительном плане максимальную антиоксидантную активность демонстрирует оланзапин, затем следуют клозапин и арипипразол; другие АП значительно менее активны или неактивны вообще [8]. Однако согласно некоторым публикациям [47], наиболее выраженные и широко представленные антиоксидантные свойства присущи палиперидону.

АНТИПСИХОТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА И МИТОХОНДРИАЛЬНЫЙ ГЕНОМ

Как уже упоминалось, мтДНК весьма восприимчива к воздействию различных мутагенных факторов [24, 35, 43], к которым по праву можно отнести и АП.

Поскольку известно, что изменения генома митохондрий КМЦ лежат в основе патогенеза многих заболеваний сердца,

в частности различных кардиомиопатий [43], нельзя исключить и такой механизм кардиотоксичности АП, как их влияние на митохондриальные гены, включая мутагенный эффект в отношении мтДНК. Развивающаяся при этом МДФ приводит к повреждению непосредственно миокарда.

Хотя этот вопрос изучен недостаточно [7], в литературе есть сведения, подтверждающие такую возможность. Так, в ряде исследований показано, что АП были связаны с различиями в экспрессии генов в митохондриях гепатоцитов [7, 21].

Представляют также интерес данные К. Iwamoto и соавт. [29] об изменениях митохондриальных генов в нейронах головного мозга у больных шизофренией при приеме АП, чего не наблюдается в отсутствие терапии АП.

Приведенные результаты позволяют считать, что АП влияют на гены, связанные с функциями митохондрий в клетках головного мозга и печени. Однако по мнению К. Choi и соавт. [21], вполне возможно, что и АП1, и АП2 могут затрагивать эти гены и в клетках других тканей, в том числе КМЦ.

Таким образом, использование АП из-за широкого спектра их побочных эффектов, затрагивающих многие органы, ткани и клетки, а также разнообразные физиологические и патологические процессы, протекающие в организме, приводит (пусть различными способами и путями) к единой конечной цели — развитию МДФ со всеми вытекающими последствиями, включая ОС и клеточную гибель.

Применительно к сердцу указанные структурные и метаболические нарушения определяют механизмы побочного кардиотоксического действия АП и вызывают тяжелые повреждения КМЦ, лежащие в основе снижения сократительной способности миокарда и ведущие к последующему манифестированию ХСН.

Кроме того, появление признаков МДФ может иметь серьезное прогностическое значение при апробации новых АП в плане их возможной кардиотоксичности, что имеет прямой выход в клиническую практику.

Литература

1. Волков В.П. Внезапная сердечная смерть при антипсихотической терапии (обзор иностранной литературы) // Психиатр. психофармакотер. – 2011; 13 (3): 40–5.
2. Воробьева В.В., Шабанов П.Д., Прошин С.Н. Коррекция митохондриальной дисфункции кардиомиоцитов кролика с помощью субстратных антигипоксантов // Педиатр. – 2015; 6 (3): 74–80. <http://dx.doi.org/10.17816/PEd6374-80>
3. Заднипрный И.В., Третьякова О.С., Сатаева Т.П. Морфологический субстрат вторичной митохондриальной дисфункции при транзиторной ишемии миокарда у крысят // Таврический мед.-биол. вестн. – 2013; 16 (3, ч. 1): 174–8.
4. Леонтьева И.В., Сухоруков В.С., Ключников С.О. Митохондриальная дисфункция при кардиомиопатиях у детей // Лекции по педиатрии. Кардиология. – 2004; 4: 398–413.
5. Васюк Ю.А., Куликов К.Г., Кудряков О.Н. и др. Вторичная митохондриальная дисфункция при остром коронарном синдроме // Рациональная фармакотер. в кардиол. – 2007; 3 (1): 41–7.
6. Серкова В.К. Метаболическая кардиоцитопротекция в терапии больных ишемической болезнью сердца: роль парциальных ингибиторов окисления жирных кислот // Рациональная фармакотер. – 2008; 1 (6): 26–9.
7. Gonçalves V., Zai C., Tiwari A. et al. A hypothesis-driven association study of 28 nuclear-encoded mitochondrial genes with antipsychotic-induced weight gain in schizophrenia // Neuropsychopharmacology. – 2014; 39 (6): 1347–54. doi: 10.1038/npp.2013.312.
8. Sadowska-Bartosz I., Galiniak S., Bartosz G. et al. Antioxidant properties of atypical antipsychotic drugs used in the treatment of schizophrenia // Schizophr. Res. – 2016; 176 (2–3): 245–51. DOI: 10.1016/j.schres.2016.07.010.
9. Banović M., Ristić A. The role of mitochondrial dysfunction in heart failure and potential therapeutic targets // Curr. Pharm. – 2016; 22 (31): 4752–62.
10. Berdanier C. Introduction to mitochondria // Mitochondria in health and disease / Boca Raton, London, NY, Singapore: CRC Press, Taylor & Francis Group, 2005; 1–64.
11. Lancel S., Montaigne D., Marechal X. et al. Carbon monoxide improves cardiac function and mitochondrial population quality in a mouse model of metabolic syndrome // PLoS ONE. – 2012; 7 (8): e41836. DOI: 10.1371/journal.pone.0041836.
12. Noland R., Koves T., Seiler S. et al. Carnitine insufficiency caused by aging and overnutrition compromises mitochondrial performance and metabolic control // J. Biol. Chem. – 2009; 284 (34): 22840–52. DOI: 10.1074/jbc.M109.032888.
13. Chery A., Piantadosi C. Regulation of mitochondrial biogenesis and its intersection with inflammatory responses // Antioxid. Redox Signal. – 2015; 22 (12): 965–76. DOI: 10.1089/ars.2014.6200.
14. Walss-Bass C., Weintraub S., Hatch J. et al. Clozapine causes oxidation of proteins involved in energy metabolism: a possible mechanism for antipsychotic-induced metabolic alterations // Int. J. Neuropsychopharmacol. – 2008; 11 (8): 1097–104. DOI: 10.1017/S1461145708008882.
15. Fehsel K., Loeffler S., Krieger K. et al. Clozapine induces oxidative stress and proapoptotic gene expression in neutrophils of schizophrenic patients // J. Clin. Psychopharmacol. – 2005; 25 (5): 419–26.
16. Baig M., Navaira E., Escamilla M. et al. Clozapine treatment causes oxidation of proteins involved in energy metabolism in lymphoblastoid cells: a possible mechanism for antipsychotic-induced metabolic alterations // J. Psychiatr. Pract. – 2010; 16 (5): 325–33. DOI: 10.1097/01.pra.0000388627.36781.6a.
17. Contreras-Shannon V., Heart D., Paredes R. et al. Clozapine-induced mitochondrial alterations and inflammation in brain and insulin-responsive cells // PLoS One. – 2013; 8 (3): e59012. DOI: 10.1371/journal.pone.0059012.
18. Modica-Napolitano J., Lagace C., Brennan W. et al. Differential effects of typical and atypical neuroleptics on mitochondrial function *in vitro* // Arch. Pharm. Res. – 2003; 26 (11): 951–9. DOI: 10.1007/BF02980205.
19. Varga Z., Ferdinandy P., Liaudet L. et al. Drug-induced mitochondrial dysfunction and cardiotoxicity // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2015; 309 (9): 1453–67. DOI: 10.1152/ajpheart.00554.2015.
20. Zhang Y., Liao H., Zhong S. et al. Effect of N-n-butyl haloperidol iodide on ROS/JNK/Egr-1 signaling in H9c2 cells after hypoxia/reoxygenation // Sci. Rep. – 2015; 5: 11809. DOI: 10.1038/srep11809.
21. Choi K., Higgs B., Weis S. et al. Effects of typical and atypical antipsychotic drugs on gene expression profiles in the liver of schizophrenia subjects // BMC Psychiatry. – 2009; 9: 57. DOI: 10.1186/1471-244X-9-57.
22. Patel A., Song J., Chu S. et al. Epithelial cell mitochondrial dysfunction and PINK1 are induced by transforming growth factor-beta1 in pulmonary fibrosis // PLoS One. – 2015; 10 (3): e0121246. DOI: 10.1371/journal.pone.0121246.
23. Cao Y.-Y., Chen Z.-W., Gao Y.-H. et al. Exenatide reduces tumor necrosis factor- α -induced apoptosis in cardiomyocytes by alleviating mitochondrial dysfunction // Chin. Med. J. (Engl.). – 2015; 128 (23): 3211–8. DOI: 10.4103/0366-6999.170259.
24. Fischer R., Maier O. Interrelation of oxidative stress and inflammation in neurodegenerative disease: role of TNF // Oxid. Med. Cell. Longev. – 2015; 2015: Art. ID 610813, 18 p. DOI: 10.1155/2015/610813.
25. Dorn G. 2nd, Vega R., Kelly D. Mitochondrial biogenesis and dynamics in the developing and diseased heart // Genes Dev. – 2015; 29 (19): 1981–91. DOI: 10.1101/gad.269894.115.
26. Gropler R., Beanlands R., Dilsizian V. et al. Imaging myocardial metabolic remodeling // J. Nucl. Med. – 2010; 51 (Suppl. 1): 88S–101S. DOI: 10.2967/jnumed.109.068197.
27. Tourjman V., Koué M.-È., Kouassi E. et al. In vivo immunomodulatory effects of antipsychotics on inflammatory mediators: a review // Adv. Biosci. Biotech. – 2012; 3: 551–65. DOI: 10.4236/abb.2012.324072.
28. Wu S., Kao C., Wang L. et al. Increased COUP-TFII expression in adult hearts induces mitochondrial dysfunction resulting in heart failure // Nat. Commun. – 2015; 10 (6): 8245. DOI: 10.1038/ncomms9245.
29. Iwamoto K., Bundo M., Kato T. Altered expression of mitochondria-related genes in postmortem brains of patients with bipolar disorder or schizophrenia, as revealed by large-scale DNA microarray analysis // Hum. Mol. Genet. – 2005; 14 (2): 241–53. DOI: 10.1093/hmg/ddi022.
30. Khalifa A. Pro-oxidant activity of zuclopenthixol in vivo: differential effect of the drug on brain oxidative status of scopolamine-treated rats // Hum. Exp. Toxicol. – 2004; 23 (9): 439–45. DOI: 10.1191/0960327104ht4700a.

31. Lee H.-C., Wei Y.-H. Mitochondrial DNA mutation, oxidative stress, and alteration of gene expression in human aging // *Mitochondria in health and disease*. C. Berdanier (ed.) / Boca Raton, London, NY, Singapore: CRC Press, Taylor & Francis Group, 2005; p. 319–62.

32. Magliaro B., Saldanha C. Clozapine protects PC-12 cells from death due to oxidative stress induced by hydrogen peroxide via a cell-type specific mechanism involving inhibition of extracellular signal-regulated kinase phosphorylation // *Brain Res.* – 2009; 1283: 14–24. DOI: 10.1016/j.brainres.2009.05.063.

33. Marin-Garcia J., Akhmedov A. Mitochondrial dynamics and cell death in heart failure // *Heart Fail. Rev.* – 2016; 21 (2): 123–36. DOI: 10.1007/s10741-016-9530-2.

34. Yang K., Kyle J., Makielski J. et al. Mechanisms of sudden cardiac death: oxidants and metabolism // *Circ Res.* – 2015; 116 (12): 1937–55. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.304691.

35. Aroor A., Mandavia C., Ren J. et al. Mitochondria and oxidative stress in the cardiorenal metabolic syndrome // *Cardiorenal. Med.* – 2012; 2 (2): 87–109. DOI: 10.1159/000335675.

36. Kuzmicic J., Del Campo A., López-Crisosto C. et al. Mitochondrial dynamics: a potential new therapeutic target for heart failure // *Rev. Esp. Cardiol.* – 2011; 64 (10): 916–23. DOI: 10.1016/j.rec.2011.05.022.

37. Nehra S., Bhardwaj V., Ganju L. et al. Nanocurcumin prevents hypoxia induced stress in primary human ventricular cardiomyocytes by maintaining mitochondrial homeostasis // *PLoS One.* – 2015; 10 (9): e0139121. DOI: 10.1371/journal.pone.0139121.

38. Ng F., Berk M., Dean O. et al. Oxidative stress in psychiatric disorders: evidence base and therapeutic implications // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* – 2008; 11 (6): 851–76. DOI: 10.1017/S1461145707008401.

39. Wu W., Xu H., Wang Z. et al. PINK1-parkin-mediated mitophagy protects mitochondrial integrity and prevents metabolic stress-induced endothelial injury // *PLoS One.* – 2015; 10 (7): e0132499. DOI: 10.1371/journal.pone.0132499.

40. Liu S., Han Y., Zhang T. et al. Protective effect of trifluoperazine on hydrogen peroxide-induced apoptosis in PC12 cells // *Brain Res. Bull.* – 2011; 84 (2): 183–8. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2010.12.008.

41. Roche H. Dietary fatty acids and metabolic syndrome // *Oxidative stress and inflammatory mechanisms in obesity, diabetes, and the metabolic syndrome*. Eds. L. Packer, H. Sies / Boca Raton, London, NY: CRC Press, Taylor & Francis Group, 2008; p. 243–50.

42. Schleicher E., Friess U. Oxidative stress, AGE, and atherosclerosis // *Kidney Int. Suppl.* – 2007; 106: S17–S26. DOI: 10.1038/sj.ki.5002382.

43. Takeda N. Mitochondrial DNA in Cardiomyopathies // *Mitochondria in health and disease*. C.D. Berdanier (ed.) / Boca Raton, London, NY, Singapore: CRC Press, Taylor & Francis Group, 2005; p. 363–75.

44. Dandona P., Chaudhuri A., Mohanty P. et al. The Metabolic Syndrome: The Question of Balance between the Pro-Inflammatory Effect of Macronutrients and the Anti-Inflammatory Effect of Insulin. Oxidative stress and inflammatory mechanisms in obesity, diabetes, and the metabolic syndrome. Eds. L. Packer, H. Sies / Boca Raton, London, NY: CRC Press, Taylor & Francis Group, 2008; p. 15–31.

45. Milne G., Gao L., Brooks J. et al. The role of oxidative stress in diseases associated with overweight and obesity. Oxidative stress and inflammatory mechanisms in obesity, diabetes, and the metabolic syndrome. Eds. L. Packer, H. Sies / Boca Raton, London, NY: CRC Press, Taylor & Francis Group, 2008; p. 33–46.

46. Toler S. Oxidative stress plays an important role in the pathogenesis of drug-induced retinopathy // *Exp. Biol. Med.* (Maywood). – 2004; 229 (7): 607–15.

47. Yang M., Chen K., Lung F. Generalized estimating equation model and long-term exposure effect of antipsychotics on SH-SY5Y cells against oxidative stressors // *Eur. J. Pharmacol.* – 2014; 740: 697–702. DOI: 10.1016/j.ejphar.2014.06.007.

CARDIOTOXICITY OF ANTIPSYCHOTIC DRUGS AND MITOCHONDRIAL DYSFUNCTION

V. Volkov, *Candidate of medical sciences,*
Tver Center for Forensic Examinations

In the presented review of literature examined the morphological changes and dysfunction of mitochondria, especially in cardiomyocytes, due to the cardiotoxic side effect of antipsychotics. Special attention is paid to the pathogenesis of mitochondrial dysfunction, as well as one of its main manifestations of oxidative stress.

Key words: cardiology, antipsychotics, cardiotoxicity, mitochondrial dysfunction, oxidative stress.