

МИТОХОНДРИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ – КЛЮЧЕВОЕ ЗВЕНО В ПАТОГЕНЕЗЕ ПАТОЛОГИИ ПЕЧЕНИ ЧЕЛОВЕКА (ПЕРВАЯ ЧАСТЬ)



В. П. Андреев, В. М. Цыркунов, С. А. Черняк, Л. С. Кизюкевич

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

В первой части обзора содержатся сведения о значении и механизмах развития митохондриальной дисфункции при патологии печени. Численность и структурно-функциональная организация митохондрий находятся под контролем генов митохондриального и ядерного геномов. Мутации этих генов, а точнее, патогенные генетические варианты, способны вызывать заболевания, общим признаком которых является дисфункция митохондрий. Важно представлять общую картину воздействия на состояние митохондрий различных эндогенных и экзогенных экологических факторов и тем самым способствовать проведению профилактических мероприятий.

В обзоре представлены электронные фотографии митохондрий гепатоцитов, полученные при изучении биопсий печени пациентов с хроническим гепатитом С и ткани печени экспериментальных животных. При написании обзора авторы руководствовались экологическим принципом предосторожности Джона Мьюира о взаимосвязанности мира: «Когда мы пытаемся выделить что-либо отдельно (само по себе), мы обнаруживаем, что оно связано со всем остальным во Вселенной». Этот принцип распространяется и на сложнейшую систему – живую клетку, которую также можно считать далеко не познанной «Вселенной» на микроскопическом уровне.

Ключевые слова: болезни печени, дисфункция митохондрий, ультраструктура

MITOCHONDRIAL DYSFUNCTION AS A KEY LINK IN THE PATHOGENESIS OF HUMAN LIVER DISEASE (PART ONE)

V. P. Andreev, V. M. Tsyarkunov, S. A. Chernyak, L. S. Kizyukevich

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

The first part of the review presents information on the significance and mechanisms of mitochondrial dysfunction in liver pathology. The number as well as structural and functional organization of mitochondria are controlled by genes in the mitochondrial and nuclear genomes. Mutations in these genes, or more precisely, pathogenic genetic variants, can cause diseases, their common feature being mitochondrial dysfunction. It is important to realize the overall impact of various endogenous and exogenous environmental factors on mitochondrial function and thereby facilitate preventive measures.

The review presents electronic images of hepatocyte mitochondria obtained from liver biopsies of patients with chronic hepatitis C and liver tissue from experimental animals. When writing this review, the authors were guided by John Muir's precautionary principle of the interconnectedness of the world: «When we try to isolate anything (by itself), we find that it is interconnected with everything else in the universe». This principle can also be applied to the most complex system – the living cell, which can also be considered a far-from-understood "universe" at the microscopic level.

Keywords: liver disease, mitochondrial dysfunction, ultrastructure.

Автор, ответственный за переписку:

Андреев Виктор Павлович, канд. биол. наук, профессор;
Гродненский государственный медицинский университет;
e-mail: vpandreev@mail.ru

Corresponding author:

Andreev Viktor P., PhD (Biology), Professor, Grodno State
Medical University, e-mail: vpandreev@mail.ru

Для цитирования: Митохондриальная дисфункция – ключевое звено в патогенезе патологии печени человека (первая часть) / В. П. Андреев, В. М. Цыркунов, С. А. Черняк, Л. С. Кизюкевич // Гепатология и гастроэнтерология. 2025. Т. 9, № 2. С. 82-88. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2025-9-2-82-88>

For citation: Andreev VP, Tsyarkunov VM, Chernyak SA, Kizyukevich LS. Mitochondrial dysfunction – a key link in the pathogenesis of human liver disease (Part one). Hepatology and Gastroenterology. 2025;9(2):82-88. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2025-9-2-82-88>

Введение

Печень является важнейшим органом (метаболическим центром), участвующим в поддержании энергетического и метаболического гомеостаза всего организма благодаря тому, что ее самые многочисленные клетки – гепатоциты содержат большое количество (плотность) митохондрий по сравнению с клетками других паренхиматозных органов [1]. Среди различных орга-

нелл цитоплазмы гепатоцитов, митохондрии по сложности организации, количеству и важности выполняемых функций, безусловно, занимают лидирующее положение.

Митохондрии являются потомками примитивных аэробных альфа-протеобактерий, напоминающих биологию современных риккетсий, которые около двух миллиардов лет тому назад, вступили в симбиотические отношения с ран-

ними анаэробными презукариотными клетками. Это позволило клетке-хозяину использовать кислород для производства энергии и выживать в условиях нарастания концентрации кислорода в атмосфере Земли. Предложенная американским микробиологом Линн Маргулис в 1960-х годах, эта теория в настоящее время является общепринятой в научном сообществе [2].

В ходе эволюционного процесса митохондрии сохранили свою фундаментальную функцию – осуществление окислительного фосфорилирования (OXPHOS) с целью продуцирования АТФ. При нарастании кислорода в атмосфере, выделяемого первыми автотрофами, организмы, использующие кислород для окисления органических молекул, получили огромное преимущество, поскольку в результате окисления каждой молекулы глюкозы образуется 36 молекул аденозинтрифосфата (АТФ), а не две, как при гликолизе. Эндосимбиоз клеток с аэробным и анаэробным способами получения энергии можно считать ароморфозом на клеточном уровне.

Естественно, что исходная структура и геном альфа-протеобактерии в процессе эволюции претерпел различные изменения, а большое количество генов «переселились» в геномную ДНК клетки-хозяина. Несмотря на эволюционные перестройки, митохондрии сохранили многие признаки бактериального предка, в частности:

- они сохранили свою «независимость» и стали полуавтономными органеллами, которые могут расширять или сокращать свою популяцию посредством процессов деления и слияния независимо от деления клетки;

- митохондрии содержат свой собственный кольцевой (как у бактерий) ДНК-геном, который демонстрирует очевидные бактериальные характеристики, такие как сниженные процессы метилирования генов, отсутствие белков-гистонов, полицистронные (многогенные) опероны и безинтронные (интроны – неинформативные участки генов) генетические локусы;

- во внутренней мембране митохондрий имеется специфический фосфолипид кардиолипин, который существует только в прокариотических мембранах;

- митохондрии также содержат рибосомы, называемые миторибосомами, которые похожи на бактериальные, поскольку имеют малый размер и уязвимы для некоторых антибиотиков;

- трансляция (синтез) митохондриальных белков начинается с аминокислоты N-формилметионина, что является общей чертой синтеза белка бактерий [3].

В связи с этим, некоторые исследователи обобщенно называют митохондрии «одомашненными» микробами. Однако следует отметить, что «одомашненными» они являются только до тех пор, пока митохондриальная ДНК (мтДНК) и белки находятся в составе органеллы. При разруше-

нии митохондрий ее ДНК попадает в цитозоль, далее в межклеточное пространство и, поскольку она является чужеродной (бактериальной), то вызывает множество негативных ответных реакций организма, в том числе, аутовоспалительных – со стороны врожденной иммунной системы и аутоиммунных, вызванных ответом адаптивного иммунитета. Известны сотни заболеваний, при которых наблюдаются ультраструктурные изменения митохондрий, влекущие дисфункцию этих органелл. По своей сути, дисфункция митохондрий – это непосредственная причина многих патологических состояний.

Имеющиеся ультраструктурные и биохимические данные показывают, что морфология, регуляция и внутренняя организации митохондрий могут быть специфичны для различных типов клеток; они связаны с определенными клеточными функциями и указывают на важную роль интеграции митохондрий с другими внутриклеточными системами. Количество митохондрий варьирует в зависимости от типа клеток. Например, гепатоциты в разных частях дольки содержат от 800 до 2000 этих органелл на одну клетку.

Согласно современным представлениям, митохондрии – это «живые», динамичные, энергопреобразующие, биосинтетические и сигнальные органеллы. Они воспринимают и реагируют как на эндогенные, так и на внешние воздействия посредством морфофункционального ремоделирования: интегрируют эту информацию и производят выходные сигналы, которые настраивают функцию других органелл и системно регулируют функцию клетки, органа и организма, тем самым способствуя адаптации организма.

Таким образом, митохондрии рассматриваются не только как фабрики по производству энергии, но и как сигнальные органеллы, производящие импульсы, влияющие на поведение клеток и организма посредством сигнализации метаболитов/митоксина [4]. На сигнальную функцию указывает тот факт, что из цитозоля переносятся в митохондрию и накапливаются функциональные рецепторы для эстрогена, андрогена, глюкокортикоидов, 5-гидрокситриптамина, гормонов щитовидной железы, мелатонина и каннабиноидов, а также пуринергический рецептор P2X7 для передачи сигнала АТФ [5]. Передача сигнала в митохондриях включает три основных процесса:

- 1-й – чувствительность: способность обнаруживать метаболические и гормональные сигналы и преобразовывать эти сигналы в морфологические, биохимические и функциональные состояния митохондрий;

- 2-й – интеграция: объединение множественных входов в общие эффекторы, обусловленное обменом информацией между митохондриями и другими органеллами и находящееся под влиянием текущего состояния митохондриальной сети и клетки;

3-й – сигнализация: выработка митохондриальных выходов или сигналов, которые передают информацию локально, чтобы направлять потоки метаболических путей и влиять на другие органеллы, включая экспрессию ядерных генов, а также системно, чтобы регулировать физиологию и поведение организма [4]. Печень является одним из самых богатых органов по количеству митохондрий, которые играют важную роль в печеночном метаболизме и характеризуется метаболической зональностью, что соответствует гетерогенному распределению метаболических функций по печеночной дольке: перипортальные и центрлобулярные гепатоциты демонстрируют разное содержание ферментов. Учитывая огромное количество митохондрий в печени и их мультифункциональность, можно предположить, что митохондриальные дисфункции являются причиной многих заболеваний печени [1].

Структура и функция митохондрий

Митохондрии в гепатоцитах человека, изученные с помощью электронной микроскопии, представляют собой круглые, овальные или палочковидные структуры диаметром от 0,5 до 1,0 мкм. В отличие от других органелл гепатоцита, они состоят из наружной и внутренней мембран, которые ограничивают межмембранное пространство, выполняющее функцию резервуара протонов (рис. 1). Одна из основных функций наружной мембраны, – служить барьером между органеллой и цитозолем. Другая важная функция – опосредование транспорта метаболитов и ионов в митохондрии и из них, например, АДФ, АТФ и других дыхательных субстратов. Помимо структурных и транспортных функций, она также участвует в различных внутриклеточных сигнальных путях. Кроме этого, в ней находятся пороформирующие белки – мультипротеиновые транслоказные комплексы, которые обеспечивают прохождение различных молекул.

Внутренняя митохондриальная мембрана (ВММ) – это структура, которая образует инвагинации, глубоко проникающие в матрикс, называемые кристами (рис. 1, 2). ВММ и кристы содержат комплексы электрон-транспортной цепи и АТФ-синтазы (рис. 1), которые непосредственно участвуют в производстве АТФ.

Кроме того, ВММ также критически важна для гомеостаза Ca^{2+} . ВММ содержит несколько переносчиков Ca^{2+} , включая митохондриальный кальциевый унипортер и митохондриальный $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ обменник. Эти транспортеры регулируют поток ионов кальция в митохондрии и из них, поддерживая соответствующий уровень кальция внутри органеллы. Генерация активных форм кислорода (АФК) является еще одной важной функцией ВММ. Она несет несколько ферментов, которые контролируют продукцию АФК,

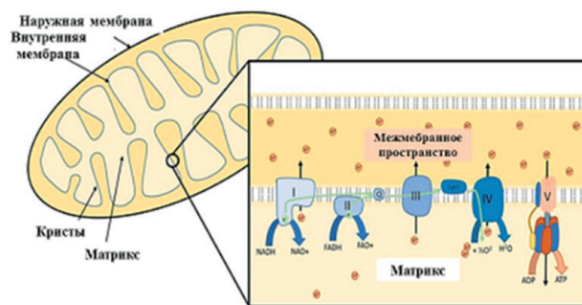


Рисунок 1 – Митохондрия и электрон-транспортная цепь [6]
Figure 1 – Mitochondria and electron transport chain [6]

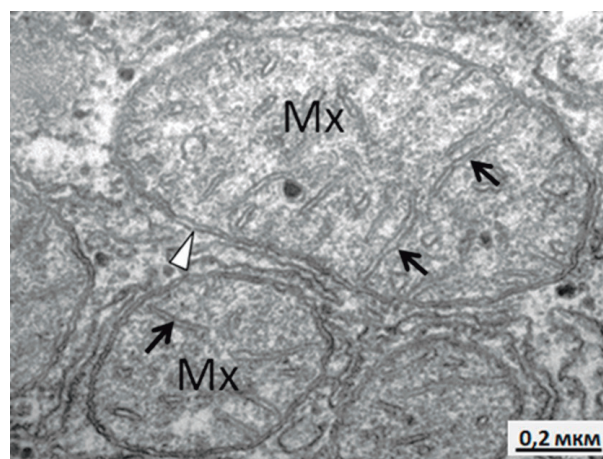


Рисунок 2 – Электронограмма митохондрий гепатоцита. Стрелками указаны инвагинации внутренней мембраны – кристы, наконечником стрелки – наружная мембрана.
Figure 2 – Electron photograph of hepatocyte mitochondria. Arrows indicate invaginations of the inner membrane – cristae; arrowheads indicate the outer membrane

включая марганцевую супероксиддисмутазу, которая катализирует дисмутацию супероксидных радикалов (O_2^-) в молекулярный кислород и перекись водорода, и глутатионпероксидазу, которая ускоряет восстановление перекиси водорода до воды и кислорода.

Митохондриальная пора перехода проницаемости (mPTP) – это неспецифический канал, собранный большим белковым комплексом, который находится в ВММ и участвует в регуляции апоптоза. Открытие mPTP приводит к высвобождению цитохрома С и других апоптотических молекул из митохондрий в цитозоль, запуская апоптотические каскады. Внутренняя мембрана ограничивает митохондриальный матрикс, который заполнен жидкостью, содержащей различные продукты метаболизма, ферменты, рибосомы, белки, а также мтДНК.

Кристы, образованные внутренней мембраной, содержат четыре комплекса (I–IV) электрон-транспортной цепи (ЭТЦ). Электроны поступают в электрон-транспортную цепь от переносчиков электронов (никотинамидадениндинуклеотида (НАДН) и флавинадениндинуклеотида (ФАДН)). Движение электронов через

комплексы I–IV обеспечивает перенос ионов водорода из матрикса митохондрий в межмембранное пространство, создавая электрохимический градиент (рис. 1) [6].

Метаболизм энергетических субстратов (пирuvat, жирные кислоты) в цикле трикарбоновых кислот генерирует молекулы-переносчики электронов – коферменты НАДН и ФАДН₂, которые отдают энергизированные электроны в электрон-транспортную цепь (ЭТЦ). Движение электронов через ЭТЦ вызывает перенос протонов (ионов водорода) через внутреннюю мембрану в межмембранное пространство – резервуар протонов, создавая положительный электрохимический градиент ($\Delta\psi$) величиной 150–200 мВ по всей внутренней мембране также известный, как митохондриальный трансмембранный потенциал.

Митохондриальный мембранный потенциал – фундаментальное свойство митохондрий. Стабильность $\Delta\psi$ необходима для жизнеспособности клеток. В нормальных условиях $\Delta\psi$ может незначительно колебаться в течение короткого времени; однако длительные изменения $\Delta\psi$ могут привести к патологическим последствиям. При снижении мембранного потенциала митохондрии принимают сфероидную или пончикоподобную форму (рис. 3). При полной утрате $\Delta\psi$ в митохондриях наблюдается потеря крист (кристоллиз), просветление матрикса и увеличение объема (рис. 4).

В результате клетка активирует механизмы элиминации (удаления) митохондрий с аномальным $\Delta\psi$ путем митофагии (лизиса органеллы) [7]. Электрохимический градиент, создаваемый протонами, высвобождается через АТФ-синтазу (комплекс V), который представляет собой многобелковую турбиноподобную структуру, преобразующую энергию движения протонов в фосфорилирование АДФ до АТФ (рис. 1).

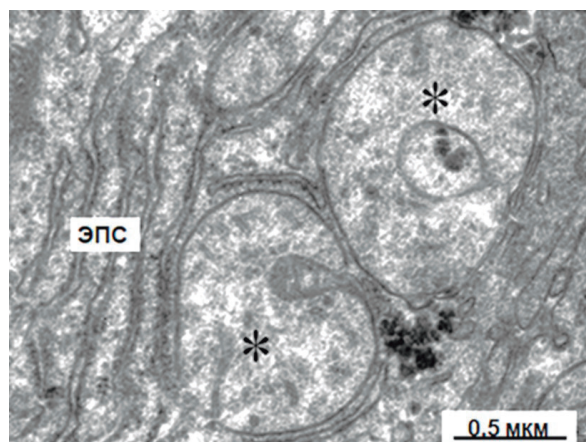


Рисунок 3 – Электронограмма. Аномальные митохондрии (обозначены звездочками) гепатоцита принимают сферо- или пончикоподобную структуру при снижении мембранного потенциала. ЭПС – эндоплазматическая сеть.
Figure 3 – Electron photograph. Abnormal mitochondria (marked with asterisks) of a hepatocyte adopt a spherical or donut-like structure with a decrease in membrane potential. ЭПС – endoplasmic reticulum.

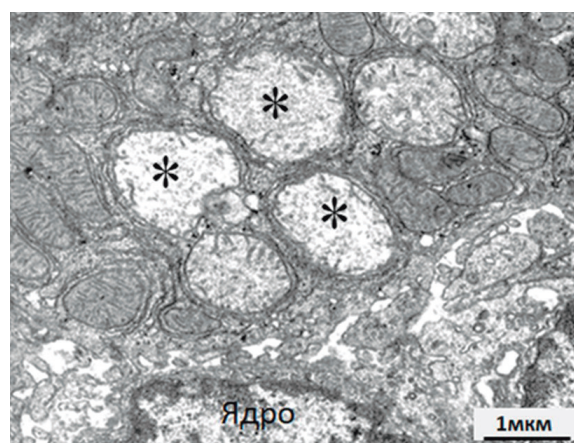


Рисунок 4 – Электронограмма фрагмента цитоплазмы гепатоцита. Разрушение крист (кристоллиз), увеличение объема митохондрий (звездочки) из-за исчезновения мембранного потенциала

Figure 4 – Electron photograph of a fragment of hepatocyte cytoplasm. Destruction of cristae (crystallization), increase in mitochondrial volume (asterisks) due to the disappearance of membrane potential

Таким образом, митохондрии имеют решающее значение, генерируя приблизительно 90% клеточной энергии посредством окислительного фосфорилирования с образованием АТФ. Во время этого процесса некоторые электроны перетекают на кислород, генерируя супероксид-анион (O_2^-), перекись водорода (H_2O_2) и другие формы окислительных продуктов. Эти окислительные продукты называют активными (реактивными) формами кислорода (АФК, ROS).

В здоровых митохондриях существует соответствующая антиоксидантная система для уравнивания окисления. Антиоксидантные ферменты, такие как каталаза и супероксиддисмутаза, отвечают за разложение и превращение АФК, что помогает снизить их накопление. Однако экстремальное окисление нарушает баланс между окислительной и антиоксидантной системами, что приводит к окислительному стрессу и чрезмерному накоплению АФК и вызывает повреждение клеточных компонентов, таких как ДНК, РНК и белки [6, 8–11].

Морфология митохондрий тесно связана с их функциями и зависит от условий окружающей среды или физиологического состояния клетки. Изменения в строении митохондрий в основном обусловлены делением (рис. 5) и слиянием митохондрий (рис. 6), образованием и поддержанием митохондриальных крист, содержанием митохондриального матрикса и связями с другими органеллами.

Оба эти процесса тонко настраиваются и зависят от фундаментальных клеточных процессов, таких как гомеостаз кальция, образование АТФ и продукция активных форм кислорода. Слияние митохондрий стимулируется клеточным стрессом и энергетическими потребностями. Стресс-индуцированное слияние позволяет митохондриям обмениваться компонентами,

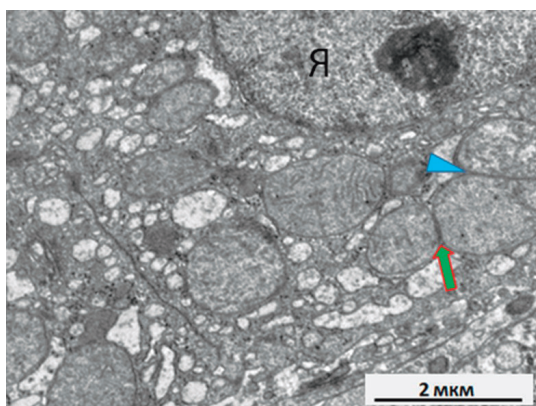


Рисунок 5 – Электронограмма фрагмента гепатоцита. Контурной стрелкой указано место деления митохондрии, наконечником стрелки – отделяющаяся митохондрия. «Я» – ядро.

Figure 5 – Electron diffraction pattern of a hepatocyte fragment. The outline arrow indicates the site of mitochondrial division, and the arrowhead indicates the separating mitochondrion. «Я» stands for nucleus

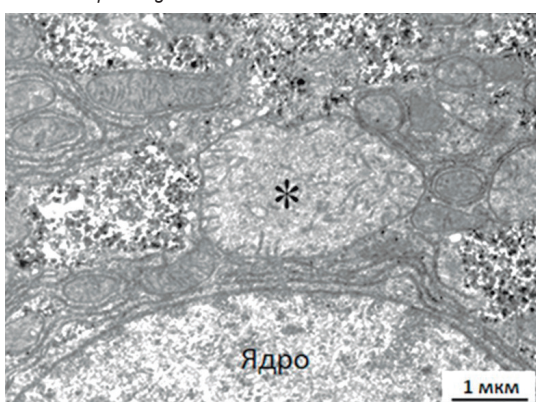


Рисунок 6 – Электронограмма гепатоцита. Звездочкой обозначена мегамитохондрия – результат слияния нескольких митохондрий

Figure 6 – Electron diffraction pattern of a hepatocyte. The asterisk indicates a megamitochondrion, the result of the fusion of several mitochondria

такими как комплексы электрон-транспортных цепей, необходимые для образования АТФ. Деление митохондрий обычно происходит при образовании новых митохондрий и разделении дисфункциональных. Более того, баланс деления и слияния защищает клетки, модулируя митофагию (разрушение) и биогенез митохондрий. Деление и слияние митохондрий происходят одновременно и непрерывно в ходе метаболических процессов в эукариотических клетках. Деление может производить дочерние митохондрии и помогает в контроле качества, позволяя удалять поврежденные митохондрии, и запуская апоптоз в ответ на высокие уровни клеточного стресса (рис. 7).

Слияние является дополнительным механизмом контроля качества митохондрий, который способствует снятию стресса путем смешивания содержимого частично поврежденных митохондрий. Недавние исследования показали, что скорость деления и слияния митохондрий изменяется в ответ на энергетические требования клетки и экстремальные условия (например, болезнь, паразитарная инфекция и голодание [12, 13].

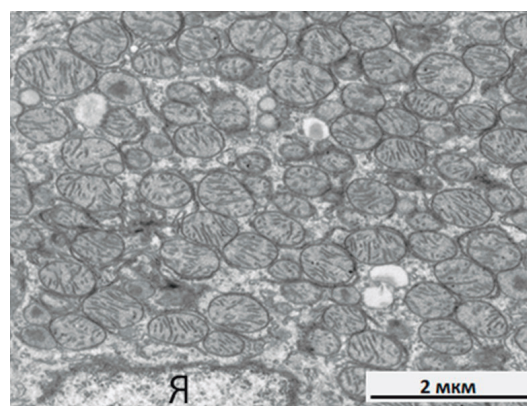


Рисунок 7 – Электронограмма фрагмента гепатоцита. Скопление мелких сфероидных митохондрий на одном из полюсов клетки вследствие гиперделения свидетельствует об интенсивном окислительном стрессе. «Я» – фрагмент ядра

Figure 7 – Electron diffraction pattern of a hepatocyte fragment. The accumulation of small spheroid mitochondria at one of the cell poles due to hyperdivision indicates intense oxidative stress. "Я" is a fragment of the nucleus

Геном митохондрий

Эукариотические клетки содержат два типа геномов: митохондриальную ДНК (мтДНК) и ядерную ДНК (ядДНК). Оба генома контролируют процесс окислительного фосфорилирования и кодируют структурные митохондриальные белки. Геном митохондрий представлен митохондриальной мтДНК в виде кольцевой двухцепочечной молекулы, состоящей из 16 569 пар нуклеотидов, расположенной в митохондриальном матриксе и наследуемой по материнской линии и содержит гены, которые кодируют 2 рРНК, 22 тРНК и 13 полипептидов. Все полипептиды, кодируемые мтДНК, являются компонентами системы окислительного фосфорилирования (ОХФНОС). Помимо кодирующих областей, мтДНК также содержит некодирующую область, называемую замещающей петлей (D-петлей), которая контролирует репликацию и транскрипцию мтДНК. Обычно мтДНК существует в форме эллиптического нуклеоида и поддерживается в этой форме посредством механизмов сворачивания, компактизации и упаковки, которым способствует митохондриальный фактор транскрипции А (TFAM) [14]. Уровни мтДНК зависят от ткани и стадии развития и тонко регулируются балансом между репликацией и оборотом. Исследования на образцах человека показали, что количество копий мтДНК на клетку может варьироваться в печени от $0,5 \times 10^3$ до 2×10^3 [15].

Митохондриальные протеомы, включающие приблизительно от 1000 до 1500 белков, кодируются как яДНК, так и мтДНК. Среди них белки, связанные с метаболизмом, составляют наибольшее количество и распространенность. В то время как мтДНК кодирует только 13 белков, участвующих в ОХФНОС, подавляющее большинство митохондриальных белков (>99%)

кодируются ядерным геномом, синтезируются на рибосомах цитозоля и впоследствии импортируются в митохондрии. Митохондриальные генетические нарушения могут возникать в результате широкого спектра мутаций как в митохондриальной, так и в ядерной ДНК, кодирующей митохондриальные белки. Эти генетические дефекты могут приводить к нарушению функции и метаболизма митохондрий, например, к нарушению окислительного фосфорилирования. В настоящее время митохондриальные заболевания признаются заболеваниями, основанными на метаболических путях, а не просто энергетическими состояниями. Считается, что снижение АТФ, производимого из ОХРНОС, может быть компенсировано усилением анаэробного гликолиза и, таким образом, митохондриальные генетические дефекты могут не снижать выработку АТФ. Более того, генетических дефектов не всегда достаточно, чтобы вызвать клеточную дисфункцию, что делает экологические воздействия иногда важными для запуска этих генетических нарушений [7]. Мутации в генах, кодирующих белки, приводят к изменениям белков и дефициту белков. Дефектные белки, которые модулируют поведение митохондрий и связаны, например, с митохондриальной динамикой, дыханием и метаболизмом, митофагией и путями импорта митохондриальных белков, могут вызывать митохондриальную дисфункцию [16].

Поскольку работа митохондрий проходит под двойным контролем: часть белков кодируется мтДНК, а значительная часть – ядерными генами, заболевания имеют различные типы наследования. Мутации, возникающие в митохондриальном геноме яйцеклетки, передаются всем детям только от матери – это так называемое «материнское» наследование. Генетически определяемые дисфункции митохондрий из-за нарушения экспрессии ядерных генов, подчиняются в наследовании законам Менделя: по типу наследования они могут быть аутосомно-доминантными, аутосомно-рецессивными и Х-сцепленными (сцепленными с Х-хромосомой). Еще одна ключевая особенность митохондриальных болезней – феномен гетероплазмы. В отличие от ядерной ДНК, мтДНК имеет в клетке тысячи копий (одна митохондрия может содержать до 10 молекул мтДНК). У здорового человека клетки содержат только нормальный вариант генов, т. е. являются гомоплазматическими. При мутациях мтДНК в клетке могут одновременно присутствовать правильные и дефектные генетические копии, что называют гетероплазмией. Следует отметить, что два или более разных вариантов мтДНК может сосуществовать в пределах одной митохондрии. В последние годы становится все более очевидным, что митохондриальные функциональные дефек-

ты не представляют серьезной опасности пока пропорция мутантных мтДНК не достигает порогового уровня (рис. 8).

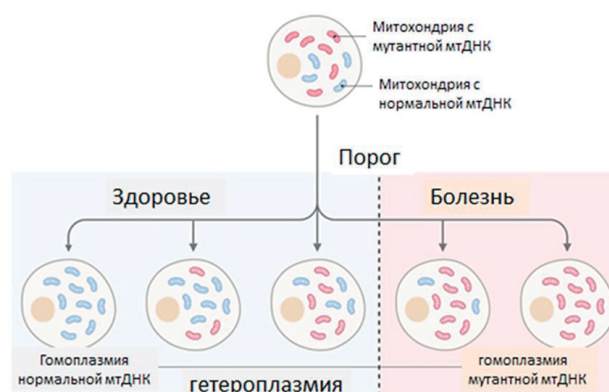


Рисунок 8 – Митохондриальная гетероплазмия и порог заболевания. Схематическое изображение гетероплазии мтДНК и порога заболевания [17].
Figure 8 – Mitochondrial heteroplasmy and disease threshold. Schematic representation of mtDNA heteroplasmy and disease threshold [17]

Как видно из рис. 8, синие митохондрии представляют мтДНК дикого (правильного) типа, а красные – мутантную мтДНК. Клетка может содержать только мтДНК дикого типа, в то время как другие клетки накапливают мутантную мтДНК. Соотношение мтДНК дикого типа и мутантной мтДНК может варьироваться от клетки к клетке. При достижении патогенного порога может проявиться фенотип заболевания. Порог зависит от патогенности мутации и биоэнергетики ткани.

От пропорции гетероплазии зависит наличие и интенсивность клинических симптомов митохондриальных болезней. Митохондриальные болезни представляют собой одну из наиболее сложных для диагностики групп заболеваний. Эта сложность обусловлена двойным – ядерным и митохондриальным – типом наследования, явлением гетероплазии, а также чрезвычайно широким спектром клинических проявлений – от латентных до тяжелых форм [18].

Процесс изменения морфологии, количества и расположения митохондрий в эукариотических клетках определяется как митохондриальная динамика, которая необходима для надлежащего функционирования клеток, например, производства энергии и других ключевых клеточных процессов, включая движение, дифференциацию, клеточный цикл, старение и апоптоз. Нарушение регуляции митохондриальной динамики является одним из ключевых патогенных механизмов разнообразных заболеваний и патологий, которые характеризуются дисфункцией митохондрий.

Выводы

Число митохондриальных болезней, связанных с мутациями мтДНК в клетках печени, и в частности, гепатоцитах, неуклонно увеличи-

вается. Эти генетические дефекты могут приводить к митохондриальной дисфункции, для запуска которой нередко нужны дополнительные эпигенетические факторы. Это связано с тем, что митохондрии являются органеллами, производящими энергию из веществ пищи. Этот сложный процесс сопровождается генерацией супероксид-аниона (O_2^-), который участвует в образовании сильнейших окислителей – пероксида водорода (H_2O_2), гидроксильного радикала

(ОН) и других свободных радикалов. Митохондрии могут регулировать окислительный стресс, однако при воздействии на этот процесс экстремальных для клетки факторов, развивается дистресс (разрушительный стресс). Знание молекулярных основ действия факторов, вызывающих патологию, создает основу для поиска эффективных путей противодействия этому процессу и предотвращения митохондриальных болезней.

References

- Morio B, Panthu B, Bassot A, Rieusset J. Role of mitochondria in liver metabolic health and diseases. *Cell Calcium*. 2021;94:102336. doi: 10.1016/j.ceca.2020.102336.
- Ramachandran A, Jaeschke H. Mitochondria in Acetaminophen-Induced Liver Injury and Recovery: A Concise Review. *Livers*. 2023;3(2):219-231. doi: 10.3390/livers3020014.
- Gkikas I, Palikaras K, Tavernarakis N. The Role of Mitophagy in Innate Immunity. *Front Immunol*. 2018;9:1283. doi: 10.3389/fimmu.2018.01283.
- Picard M, Shirihai OS. Mitochondrial signal transduction. *Cell Metab*. 2022;34(11):1620-1653. doi: 10.1016/j.cmet.2022.10.008.
- Brzeznikiewicz-Janus K, Jarczak J, Konopko A, Ratajczak J, Kucia M, Ratajczak MZ. Mitochondria Express Functional Signaling Ligand-Binding Receptors that Regulate their Biological Responses – the Novel Role of Mitochondria as Stress-Response Sentinels. *Stem Cell Rev Rep*. 2025;21(3):597-604. doi:10.1007/s12015-025-10847-2.
- Middleton P, Vergis N. Mitochondrial dysfunction and liver disease: role, relevance, and potential for therapeutic modulation. *Therap Adv Gastroenterol*. 2021;14:17562848211031394. doi: 10.1177/17562848211031394.
- Wen H, Deng H, Li B, Chen J, Zhu J, Zhang X, Yoshida S, Zhou Y. Mitochondrial diseases: from molecular mechanisms to therapeutic advances. *Signal Transduct Target Ther*. 2025;10(1):9. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-02044-3>.
- Xu X., Pang, Y. Fan, X. Mitochondria in oxidative stress, inflammation and aging: from mechanisms to therapeutic advances. *Signal Transduct Target Ther*. 2025;10(1):190. <https://doi.org/10.1038/s41392-025-02253-4>.
- Li J, Liu W, Zhang J, Sun C. The Role of Mitochondrial Quality Control in Liver Diseases: Dawn of a Therapeutic Era. *Int J Biol Sci*. 2025;21(4):1767-1783. <https://doi.org/10.7150/ijbs.107777>.
- Chen W, Zhao H, Li Y. Mitochondrial dynamics in health and disease: mechanisms and potential targets. *Signal Transduct Target Ther*. 2023;8(1):333. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01547-9>.
- Cheville NF. Ultrastructural pathology and interorganelle cross talk in hepatotoxicity. *Toxicol Pathol*. 2013;41(2):210-226. doi: 10.1177/0192623312467402.
- Chen L, Zhou M, Li H, Liu D, Liao P, Zong Y, Zhang C, Zou W, Gao J. Mitochondrial heterogeneity in diseases. *Signal Transduct Target Ther*. 2023;8(1):311. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01546-w>.
- Chen P, Yao L, Yuan M, Wang Z, Zhang Q, Jiang Y, Li L. Mitochondrial dysfunction: A promising therapeutic target for liver diseases. *Genes Dis*. 2023;11(3):101115. doi: 10.1016/j.gendis.2023.101115.
- Xu Y, Chu C, Shi Z, Zhang J. The role of hepatocyte mitochondrial DNA in liver injury. *Biomed Pharmacother*. 2023;168:115692. doi: 10.1016/j.biopha.2023.115692.
- Filograna R, Mennuni M, Alsina D, Larsson NG. Mitochondrial DNA copy number in human disease: the more the better? *FEBS Lett*. 2021;595(8):976-1002. doi: 10.1002/1873-3468.14021.
- Stastna M. Proteomics as a Tool for the Study of Mitochondrial Proteome, Its Dysfunctionality and Pathological Consequences in Cardiovascular Diseases. *Int J Mol Sci*. 2023;24(5):4692. <https://doi.org/10.3390/ijms24054692>.
- mtDNA Heteroplasmy [Internet]. BioRender. 2025. Available from: <https://app.biorender.com/biorender-templates/details/t-605e3634e435a700ac47f3fe-mtdna-heteroplasmy/?source=gallery>
- Li J, Wang T, Hou X, Li Y, Zhang J, Bai W, Qian H, Sun Z. Extracellular vesicles: opening up a new perspective for the diagnosis and treatment of mitochondrial dysfunction. *J Nanobiotechnology*. 2024;22(1):487. <https://doi.org/10.1186/s12951-024-02750-8>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

Сведения об авторах:

Андреев Виктор Павлович, канд. биол. наук, профессор; Гродненский государственный медицинский университет; e-mail: vpandreev@mail.ru

Цыркунов Владимир Максимович, д-р мед. наук, профессор; Гродненский государственный медицинский университет; e-mail: tvm111@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9366-6789

Черняк Сергей Александрович, канд. мед. наук, доцент; Гродненский государственный медицинский университет; e-mail: chernyak.s@bk.ru, ORCID: 0000-0001-6558-5044

Кизюкевич Леонид Стефанович, канд. мед. наук, доцент; Гродненский государственный медицинский университет; e-mail: msbiology@grsmu.by, ORCID: 0000-0002-8274-0787

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study was performed without external funding.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee.

Information about authors:

Andreev Viktor P., PhD (Biology), Professor, Grodno State Medical University, e-mail: vpandreev@mail.ru

Tsykrunov Vladimir M., PhD, MD (Medicine), Professor, Grodno State Medical University; e-mail: tvm111@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9366-6789

Chernyak Sergej A., PhD (Medicine), Associate Professor, Grodno State Medical University; e-mail: chernyak.s@bk.ru, ORCID: 0000-0001-6558-5044

Kizyukevich Leonid S., PhD (Medicine), Associate Professor, Grodno State Medical University, e-mail: msbiology@grsmu.by, ORCID: 0000-0002-8274-0787

Поступила: 06.10.2025

Принята к печати: 10.11.2025

Received: 06.10.2025

Accepted: 10.11.2025