



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

В. П. Андреев, В. М. Цыркунов, С. А. Черняк, Л. С. Кизюкевич
Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

В первой части статьи авторы акцентировали внимание на биоэнергетической роли митохондрий и некоторых причинах, вызывающих их дисфункцию. Во второй части обзора представлены последние достижения в функционировании мест контакта митохондрий с некоторыми мембранными органеллами, что подтверждает растущую важность изучения участков межорганельного физического контакта митохондрий в регуляции клеточного гомеостаза. Хотя конкретные механизмы всех коммуникаций остаются еще неясными, расшифровка связей в сетях органелл имеет решающее значение для понимания того, как строятся биологические системы и почему они могут разрушаться.

Ключевые слова: болезни печени, дисфункция митохондрий, ультраструктура

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

V. P. Andreev, V. M. Tsyrcunov, S. A. Chernyak, L. S. Kizyukevich
Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

In the first part of the article, the authors focused on the bioenergetic role of mitochondria and some causes of their dysfunction. The second part of the review presents recent advances in the functioning of mitochondrial contact sites with certain membrane-bound organelles, confirming the growing importance of studying mitochondrial interorganelle contact sites in the regulation of cellular homeostasis. Although the specific mechanisms of all these communications remain unclear, deciphering the connections within organelle networks is crucial for understanding how biological systems are constructed and why they can break down.

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 (вторая часть) / В. П. Андреев, В. М. Цыркунов, С. А. Черняк, Л. С. Кизюкевич // Гепатология и гастроэнтерология. 2026. Т. 10, № 1. С. 5-12. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2026-10-1-5-12>

For citation: Andreev VP, Tsyrcunov VM, Chernyak SA, Kizyukevich LS. Mitochondrial dysfunction – a key link in the pathogenesis of human liver disease (part two). *Hepatology and Gastroenterology*. 2026;10(1):5-12. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2026-10-1-5-12>

Плейотропные функции митохондрий

Мембранные (окаймленные) органеллы – важнейшее эволюционное приобретение ядро-содержащих клеток. Эти отдельные компартменты (пространства, отсеки) цитоплазмы создают оптимальную среду, способствующую протеканию множества, нередко противоположных метаболических реакций, необходимых для поддержания жизни клетки [1].

Плейотропные функции митохондрий гепатоцитов возможны благодаря их скоординированному взаимодействию с другими органеллами и цитозолем цитоплазмы клетки. За последние годы установлено, что функции митохондрий выходят за рамки производства энергии, охватывая критически важные аспекты клеточного гомеостаза и передачи сигналов. Кроме образования аденозинтрифосфата (АТФ) и гуанозинтрифосфата (ГТФ), они участвуют в биосинтезе нукле-

отидов, железосерного кластера (Fe-S), гема и аминокислот, метаболизме липидов.

Кроме этого, митохондрии содержат аппарат для множества важнейших клеточных метаболических путей, включая циклы мочевины, трикарбоновых кислот и бета-окисление. Митохондрии обладают собственной системой синтеза полипептидов, закодированных в митохондриальной ДНК (мтДНК), служат платформами для врожденной иммунной системы, буферизуют клеточный Ca^{2+} и контролируют высвобождение белков, инициирующих апоптоз, поддерживают окислительно-восстановительный гомеостаз, принимают участие в дифференцировке стволовых клеток, старении, клеточной смерти и иммунных реакциях [2, 3].

До недавнего времени эти субструктуры рассматривались как полуавтономные образования, обменивающиеся информацией путем диффу-

зии сигнальных молекул или посредством везикулярного (пузырькового) транспорта [4]. Однако в настоящее время стало известно, что для функционирования всей клетки как единого целого, таких способов взаимодействия между специализированными органеллами недостаточно.

Исследования последнего десятилетия показали, что в дополнение к известным способам сохранения клеточного гомеостаза, возможны межорганельные мембранные контакты, при которых две (или более) органеллы физически сближаются и обмениваются друг с другом сигнальными молекулами, ионами, метаболитами, липидами и белками. Изучение этих контактных участков вышло на первый план в клеточной биологии, поскольку они играют критически важную роль в здоровых клетках, а также во время клеточного стресса и заболеваний [5].

Многочисленными исследованиями показано, что митохондрии устанавливают физические контакты с мембранными органеллами, включая эндоплазматический ретикулум (ЭР), липидные капли, лизосомы, пероксисомы, аппарат Гольджи (рис. 1).

Исследованиями, посвященными этой проблеме, установлено, что внутриклеточное взаимодействие органелл имеет фундаментальное значение для всех биологических функций, включая метаболизм, целостность органелл, иммунный ответ, регуляцию клеточной смерти и реакцию на сигналы окружающей среды. Любое изменение в этой обширной коммуникации вызывает ответную реакцию клеточной микросреды и активирует соответствующие сигнальные пути, которые нормализуют физиологию клеток и способствуют их выживанию [7].

Благодаря физическим контактам, митохондрии и другие внутриклеточные мембранные органеллы обеспечивают окислительно-восстановительный и белковый гомеостаз, аутофагию, апоптоз и иммунную активность. Нарушение этих контактов способствует развитию основных

заболеваний печени, включая неалкогольную и алкогольную жировую болезнь печени, лекарственно-индуцированное поражение печени, вирусный гепатит и гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК), за счет нарушения синтеза АТФ, увеличения окислительного стресса и изменения метаболических путей [1, 8, 9].

Физические межмембранные контакты важны для ряда функций: транспорта липидов, поддержания митохондриальной морфологии, мтДНК, митофагии, переноса Ca^{2+} и деления митохондрий. Число контактов митохондрий с конкретной органеллой может значительно варьировать от единичных до сотен на клетку. Уменьшение числа связей митохондрий с другими органеллами обычно является ответом на неэффективный метаболический путь, а увеличение, напротив, указывает на активный ответ [8, 10].

Среди различных типов физических контактов между органеллами наиболее изученными являются взаимодействия между ЭР и митохондриями. Митохондрии и ЭР являются двумя ключевыми органеллами, которые играют центральную роль в регуляции клеточной физиологии и патологии. ЭР – это крупнейшая, связанная с мембраной органелла, которая участвует во множестве клеточных функций, включая синтез и модификацию белка, метаболизм липидов, гомеостаз ионов Ca^{2+} , пути секреции и формирование структуры мембраны. Исследованиями в этой области установлено, что органеллы формируют в местах контактов динамические субкомпарменты, такие как митохондриально-ассоциированные мембраны (МАМ). Эти структуры обогащены специфическими липидами и белками, которые задают их уникальную архитектуру и функционал [11].

Активная межорганельная коммуникация между митохондриями и ЭР происходит в точках контакта, разделенных расстоянием 10–30 нм (рис. 2, 3).

Они регулируют сообщения, перенося ионы и метаболиты, выступая в качестве сигнального центра и контролируя многие клеточные функции. Изменения этих МАМ связаны с несколькими патологиями, поскольку эти сайты контакта могут служить платформой, регулирующей пути клеточной смерти, включая пироптоз и апоптоз.

Основные процессы, происходящие в МАМ, включают транспорт фосфолипидов, слияние и деление митохондрий, передачу сигналов Ca^{2+} , реакцию на неправильное сворачивание белков (unfolded protein response, UPR), инициацию апоптоза и образование аутофагосом. МАМ являются центрами обмена фосфолипидами между ЭР и митохондриями. Митохондрии забирают фосфатидилсерин

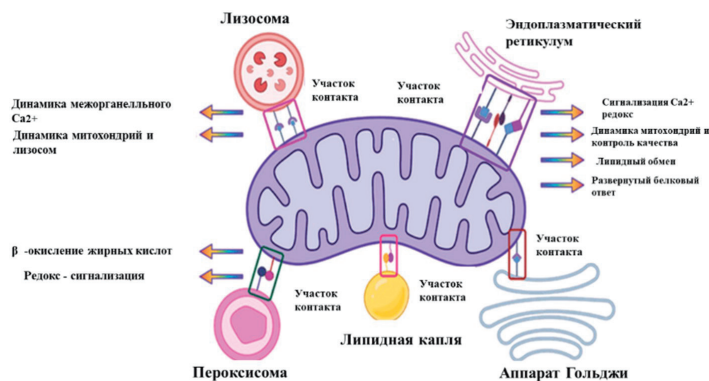


Рисунок 1 – Схема, демонстрирующая контактное взаимодействие митохондрии с другими органеллами посредством белок-белковых и белок-липидных связывающих комплексов [6]
Figure 1 – Schematic showing the contact interaction of mitochondria with other organelles through protein-protein and protein-lipid binding complexes [6]

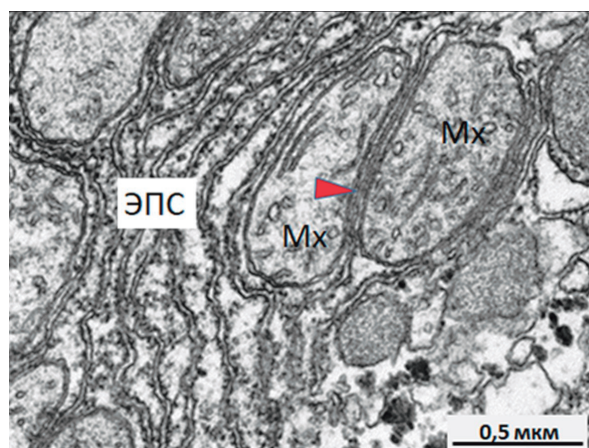


Рисунок 2 – Электронная фотография фрагмента цитоплазмы гепатоцита. Наконечник стрелки указывает на тесный контакт двух митохондрий (Mx) с мембранами эндоплазматической сети (ЭПС)
Figure 2 – Electron photograph of a fragment of hepatocyte cytoplasm. The arrowhead indicates the close contact of two mitochondria (Mx) with the membranes of the endoplasmic reticulum (ER)

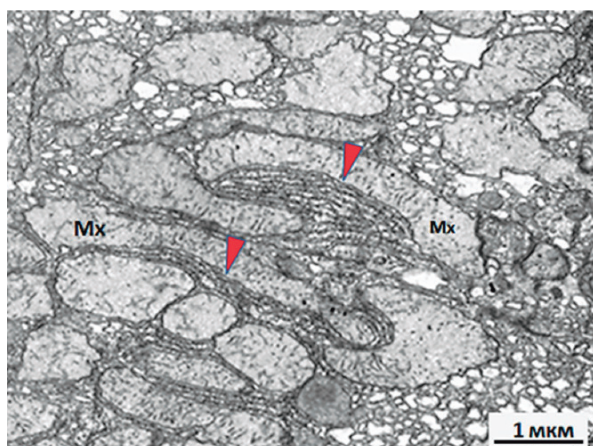


Рисунок 3 – Электронная фотография фрагмента гепатоцита. Тесный контакт (наконечники стрелок) митохондрий (Mx) с мембранами ЭПС. Их удлиненная форма свидетельствует о нарушении процесса деления
Figure 3 – Electron photograph of a hepatocyte fragment. Close contact (arrowheads) of mitochondria (Mx) with the ER membranes. Their elongated shape indicates a disruption of the division process.

из ЭР, который в свою очередь получает фосфатидилэтаноламин от митохондрий. ЭР является основной органеллой хранения и высвобождения Ca^{2+} и его переноса в митохондрию через МАМ. Митохондрии служат основными эффекторами поглощения Ca^{2+} и внутреннего апоптоза. Длительное высвобождение Ca^{2+} из ЭР приводит к изменению мембранного потенциала митохондрий и индукции внутренних апоптотических путей [6, 12].

Недавнее исследование показало, что в печени мышей с ожирением содержится значительно больше МАМ по сравнению с контрольными мышьями. Эти данные свидетельствуют о том, что избыточное взаимодействие ЭР и митохондрий является важнейшим компонентом дисфункции органелл при ожирении, что может способство-

вать развитию метаболических патологий, таких как инсулинорезистентность и диабет. Представляют интерес данные о том, что нарушение коммуникации между органеллами и дисфункция митохондрий могут приводить к развитию опухолей [13].

Следует отметить, что МАМ участвуют в регуляции гомеостаза массы митохондрий, который включает такие процессы, как слияние митохондрий, деление и аутофагия. Данные процессы вместе поддерживают качество, количество, структуру и функцию митохондрий в относительно стабильном, динамическом равновесии. Нарушение гомеостаза митохондрий (широко известно как «митохондриальная дисфункция») обусловлено главным образом неадаптивными реакциями органелл на стрессовые факторы окружающей среды и внутриклеточные факторы. Примерами стрессоров являются диабетическая гипергликемия, дисфункция окислительного фосфорилирования вследствие мутации в генах комплекса (OXPHOS) и цикла трикарбоновых кислот, избыточное образование митохондриальных активных форм кислорода (мТАФК), изменения в протеоме органелл, диспропорция между образованием мТАФК и способностью мТАФК нейтрализоваться ферментами [14, 15].

В последние годы становится все более очевидным, что инсулинорезистентность при ожирении и диабете 2-го типа связана с нарушением коммуникации между ЭР и митохондриями. Установлено, что нарушение взаимодействий ЭР-митохондрий и обмена Ca^{2+} является ранним событием, предшествующим резистентности печени к инсулину и стеатозу у мышей с ожирением, вызванным диетой. Однако 8-недельная реверсивная диета одновременно обратила вспять нарушение коммуникации печеночных органелл и резистентность к инсулину у тучных мышей. Таким образом, нарушение связи ЭР-митохондрии достаточно для развития инсулинорезистентности и стеатоза [16].

В этом контексте важно отметить, что нарушение гомеостаза митохондрий и ЭР не только приводит к сигнальным и метаболическим изменениям, но и вызывает потерю физических или функциональных взаимодействий между этими двумя чрезвычайно важными органеллами, связанными с клеточным метаболизмом. Эти точки контакта между митохондриями и ЭР также играют жизненно важную роль в регуляции транспорта липидов.

Ассоциация митохондрий с липидными каплями

Липиды, в том числе жирные кислоты, холестерин, фосфолипиды и триглицериды, критически важны для жизнедеятельности: они обеспечивают запас энергии, формируют клеточные

мембраны и участвуют в передаче сигналов. Липидный метаболизм, включающий синтез и распад липидов, играет жизненно важную роль в клеточном гомеостазе, а его нарушения связаны с различными патологическими состояниями, такими как ожирение, воспаление, жировая дистрофия печени, ГЦК и другие [17].

Избыточное накопление липидов в клетке может привести к гипоксии, стрессу ЭР, инфильтрации иммунных клеток, усиленной секреции провоспалительных цитокинов и развитию ожирения. Поэтому поддержание надлежащего уровня липидов очень важно для нормального функционирования человеческого организма. Печень играет центральную роль в регуляции обмена липидов. Она синтезирует жирные кислоты (ЖК), холестерин, триглицериды и липопротеины, участвует в расщеплении жиров и в их транспортировке по организму. Именно в печени происходит переработка и детоксикация липидов, которые поступают из кишечника или высвобождаются из жировой ткани [18].

Формой запасаания липидов в клетке являются липидные капли (ЛК). Они были открыты более ста лет назад и рассматривались первоначально как трофические включения, используемые клеткой для хранения углерода и энергии. Применение электронной микроскопии при изучении морфологии клетки позволило обнаружить физические контакты ЛК с митохондриями (рис. 4) и другими органеллами клетки, в том числе ЭР (рис. 5).

В современных исследованиях выделяют два типа митохондрий в зависимости от их контакта с ЛК: перикапельные митохондрии (ПКМ) и цитоплазматические митохондрии (ЦМ) [19].

Многочисленные исследования показали, что ЛК участвуют в клеточных функциях, а именно в мембранном транспорте, рециркуляции фосфо-

липидов, внутриклеточном метаболизме белков и клеточной сигнализации. В связи с этим стало понятно, что ЛК играют важную регуляторную роль, например, связывают свободные ЖК (для борьбы с липотоксичностью) или обеспечивают контролируемое высвобождение липидов в качестве топлива для окислительного метаболизма, субстрата для мембранных липидов или в качестве предшественников сигнальных молекул.

В настоящее время ЛК, исторически воспринимавшиеся как просто жировые контейнеры, признаются высокодинамичными органеллами, играющими решающую роль в клеточном липидном метаболизме, передаче сигналов и гомеостазе. Физическое взаимодействие ЛК с митохондриями включает в себя сложную сеть белково-белковых взаимодействий и сигнальных путей. Одним из таких белков является перилипипин 5 (PLIN5) – белок покрывающий ЛК. Он активно привлекает митохондрии к ЛК в различных типах клеток, включая гепатоциты. ЛК состоят в основном из триглицеридов и этерифицированного холестерина, окружены фосфолипидным монослоем, в который встроены специфические белки, обеспечивающие различные функции ЛК. Эти белки играют ключевую роль в поддержании стабильности структуры ЛК и своевременной реакции на состояние питания [20]. Помимо своих метаболических функций, ЛК все чаще признаются участниками внутриклеточных сигнальных путей. Они влияют на активность факторов транскрипции и экспрессию генов, затрагивая различные клеточные процессы. ЛК также служат платформами для модификации и взаимодействия белков, способствуя регуляции сигнальных каскадов [21].

Митохондрии обеспечивают печени возможность регулировать липидный гомеостаз, позволяя осуществлять окисление ЖК во время

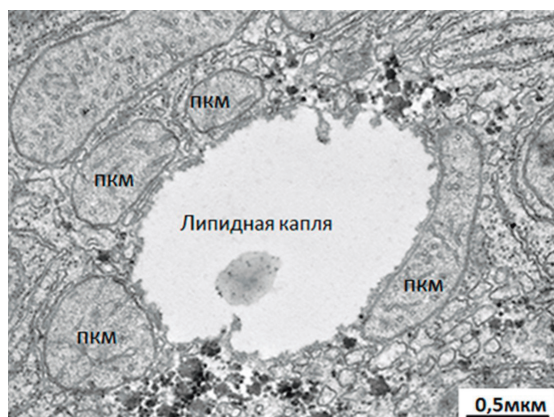


Рисунок 4 – Электронная фотография фрагмента гепатоцита, демонстрирующая связь липидной капли с перикапельными митохондриями (ПКМ). Шероховатая поверхность липидной капли обусловлена наличием белковых молекул в фосфолипидном слое. Темные гранулы – гликоген
Figure 4 – Electron scan of a hepatocyte fragment demonstrating the connection of a lipid droplet with pericardial mitochondria (PDM). The rough surface of the lipid droplet is due to the presence of protein molecules in the phospholipid layer. The dark granules are glycogen.

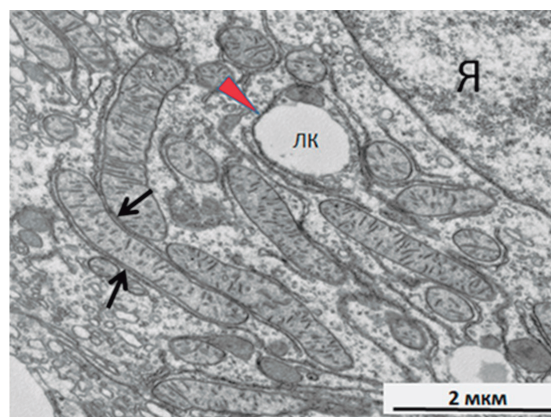


Рисунок 5 – Электронная фотография фрагмента гепатоцита. «Я» – фрагмент ядра. Наконечник стрелки указывает на контакт липидной капли с цистерной эндоплазматической сети, а стрелки – на связь митохондрий с эндоплазматической сетью
Figure 5 – Electron photograph of a hepatocyte fragment. "Я" is a fragment of the nucleus. The arrowhead indicates the contact of the lipid droplet (LD) with the endoplasmic reticulum (ER) cisterna, and the arrowheads indicate the connection of the mitochondria with the endoplasmic reticulum.

голодания и липогенез в условиях достаточного количества питательных веществ. Известно, что в бурой жировой ткани митохондрии, связанные с ЛК, поддерживают их увеличение, обеспечивая АТФ для синтеза триглицеридов. Митохондрии, ассоциированные с ЛК, из печени крысы специализированы для осуществления окисления ЖК в условиях свободного доступа к пище и имеют более высокую активность окисления ЖК, чем ЦМ [22].

До недавнего времени нахождение в гепатоцитах митохондрий, окружающих ЛК, трактовалось как механизм использования этими органеллами ЖК для катаболических процессов. Вместе с тем обнаружено, что существует и обратный процесс. В частности, в недавней работе показано, что повышенное привлечение митохондрий к ЛК может быть частью генерализованного адаптивного ответа в физиологических условиях, требующих увеличения ЛК, таких как постпрандиальный (после приема пищи) синтез и накопление липидов. Увеличение ЛК, опосредованное ПКМ, также может играть роль в предотвращении повреждения мышц и печени вследствие липотоксичности в условиях избытка питательных веществ, таких как ожирение и гиперлипидемия. В здоровом состоянии уровень липидов в сыворотке крови повышается после еды, но возвращается к норме в течение нескольких часов. Напротив, нарушения метаболизма крови, такие как постпрандиальная гиперлипидемия, приводят к стойкому повышению уровня липидов до следующего приема пищи, что, в свою очередь, увеличивает риск заболеваний, связанных с образом жизни [23].

Контакты митохондрий и пероксисом

Пероксисомы – это многофункциональные, динамичные, мембраносвязанные органеллы эукариотических клеток с окислительным типом метаболизма. Они названы «пероксисомами» из-за их участия в производстве и расщеплении перекиси водорода. Гепатоциты являются одними из самых богатых пероксисомами клеток в организме и содержат от 300 до 600 пероксисом. Эти уникальные органеллы играют незаменимую роль в ключевых метаболических процессах, включая биосинтез фосфолипидов, β -окисление длинноцепочечных ЖК ($>C22$), синтез желчных кислот, синтез докозагексаеновой кислоты, α -окисление разветвленных ЖК, деградацию D-аминокислот и метаболизм АФК [24, 25]. Пероксисомы содержат не менее 50 различных ферментов, необходимых для различных катаболических и анаболических путей, используют до 20% кислорода, потребляемого клеткой, и продуцируют различные виды АФК, такие как супероксид, гидроксильные радикалы и перекись водорода в качестве побочных про-

дуктов метаболических процессов, осуществляемых с помощью множества оксидаз, присутствующих в органелле. Согласно современным представлениям, пероксисомы активно участвуют в клеточной сигнализации, определении судьбы клетки, иммунитете, воспалении и старении. Метаболические функции пероксисом имеют решающее значение для клеточного гомеостаза, а нарушение надлежащей функции пероксисом вызывает разнообразные клеточные реакции (рис. 6).

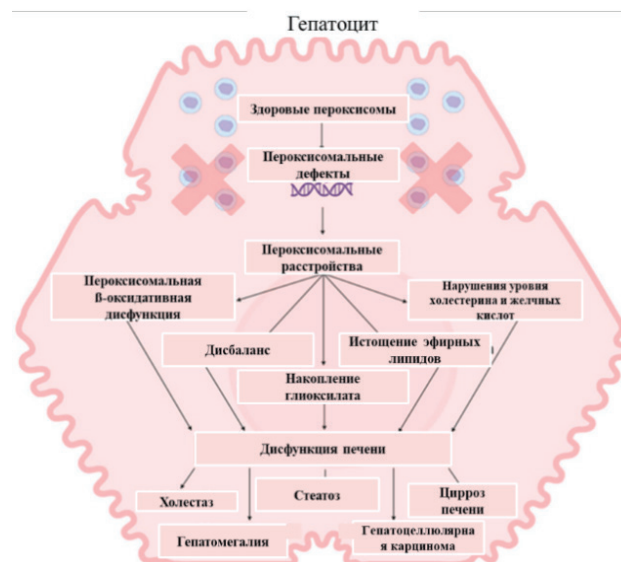


Рисунок 6 – Схема, поясняющая роль пероксисом в заболеваниях печени (переведено с англ. на русский) [24]
Figure 6 – Schematic illustrating the role of peroxisomes in liver diseases. (translated from English into Russian) [24]

Для выполнения многочисленных клеточных процессов пероксисомы взаимодействуют и координируют свои действия с другими субклеточными органеллами, такими как ЭР, лизосомы, ЛК. Особенно тесно пероксисомы взаимодействуют с митохондриями посредством физических контактов мембран (рис. 7), а также с помощью митохондриальных везикул и мессенджеров, таких как АФК или липиды. Пероксисомы и митохондрии обеспечивают важные биологические функции, включая рост пероксисом, метаболизм липидов, окислительно-восстановительный баланс и противовирусную сигнализацию.

Таким образом, учитывая тесное взаимодействие между этими двумя органеллами, неудивительно, что функциональное нарушение любой из них, вероятно, вызовет дисфункцию другой. В недавней работе представлено семь категорий ответов пероксисом на стресс: транскрипционные изменения, нарушение гомеостаза АФК, нарушение липидного обмена, митохондриальная дисфункция, стресс ЭР, апоптоз и ферроптоз, а также пексофагия [26].

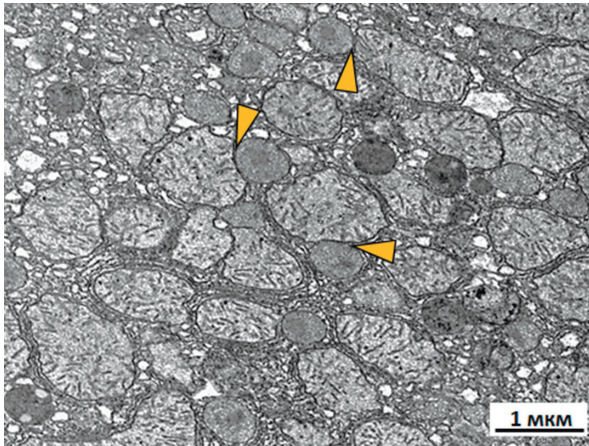


Рисунок 7 – Электронная фотография фрагмента цитоплазмы гепатоцита. Наконечником стрелки обозначены тесные контакты пероксисом и митохондрий. Электронно-плотные участки в пероксисомах – скопление молекул фермента каталазы, участвующего в деградации перекиси водорода

Figure 7 – Electron image of a fragment of hepatocyte cytoplasm. The arrowhead indicates close contacts between peroxisomes and mitochondria. Electron-dense regions in peroxisomes are clusters of molecules of the enzyme catalase, which is involved in the degradation of hydrogen peroxide.

Контакты митохондрий и лизосом

Лизосомы являются ключевыми органеллами, участвующими в предотвращении накопления поврежденных или неправильно свернутых белков, измененных липидов, поврежденных органелл и патогенов. Кроме этого, они участвуют в ряде других важных процессов, включая регуляцию сигнальных путей, энергетического и питательного метаболизма, а также гомеостаза кальция. Митохондрии необходимы для клеточного дыхания, но также функционируют как хранилища метаболитов, включая Ca^{2+} , железо, липиды,

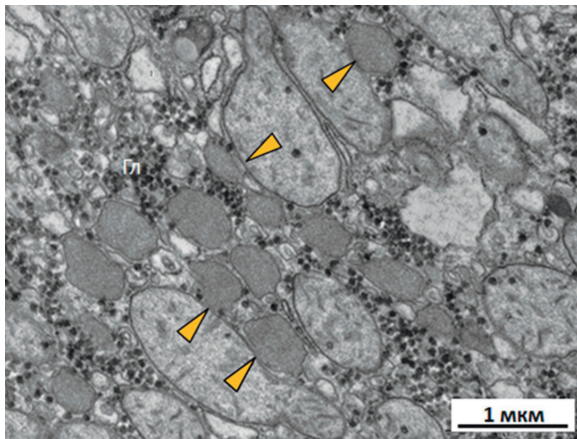


Рисунок 8 – Электронная фотография фрагмента цитоплазмы гепатоцита, демонстрирующая увеличенное количество первичных лизосом и их тесные контакты с митохондриями (наконечник стрелок) с нарушенной регуляцией окислительно-восстановительного гомеостаза, о чем свидетельствуют частичный лизис крист и просветленный матрикс. Гл – гликоген

Figure 8 – Electron micrograph of a hepatocyte cytoplasm fragment demonstrating an increased number of primary lysosomes and their close contacts with mitochondria (arrowhead) with impaired regulation of redox homeostasis, as evidenced by partial lysis of the cristae and a cleared matrix. Гл – Glycogen.

протоны и АТФ. Наряду с функциональными связями между здоровыми митохондриями и лизосомами возникают прямые физические контакты (рис. 8), которые отличаются от контакта с поврежденными органеллами, предназначенными для утилизации. Митохондриально-лизосомальные контакты непрерывно формируются и диссоциируют в нормальных клетках, что позволяет осуществлять двустороннюю регуляцию динамики митохондрий и лизосом. Эти контакты важны для динамики Ca^{2+} , метаболизма железа, обмена холестерина и других липидов. Лизосомы регулируют динамику митохондрий в местах контакта, помечая участки деления митохондрий (рис. 9).

Функции митохондрий и лизосом тесно взаимосвязаны и имеют решающее значение для поддержания клеточного гомеостаза, что подтверждается многочисленными заболеваниями, связанными с дисфункцией обеих органелл. Нарушение регуляции митохондриально-лизосомальных контактов задействовано в патогенезе ряда заболеваний, включая болезнь Паркинсона, болезнь Шарко-Мари-Тута и лизосомальные болезни накопления, такие как муколипидоз IV типа.

Установлено, что митохондриальная дыхательная дисфункция может привести к дефектам активности лизосом, и наоборот, нормальное функционирование лизосом необходимо для поддержания митохондриального гомеостаза. Наряду с нарушениями гомеостаза и работы лизосом, вызванными накоплением определенных липидов, функциональные дефекты лизосом способны приводить к серьезным вторичным эффектам, в частности, к сбоям во внутриклеточ-

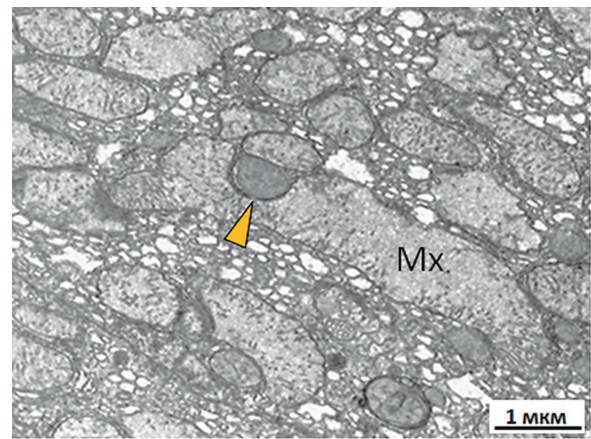


Рисунок 9 – Электронно-микроскопическое изображение фрагмента цитоплазмы гепатоцита. Наконечником стрелки обозначен тесный контакт митохондрии (Mx) и лизосомы – место периферийного (смещенного к полюсу) митохондриального деления

Figure 9 – Electron microscopic image of a fragment of the cytoplasm of a hepatocyte. The arrowhead indicates the close contact between the mitochondrion (Mx) and the lysosome – the site of peripheral (pole-shifted) mitochondrial division.

ной транспортировке стеролов, липидов и ионов кальция через зоны контакта мембран соседних органелл. На примере болезни Ниманна-Пика показано, что изменения в лизосомально-митохондриальных связях лежат в основе вторичного накопления специфических липидов, таких как холестерин, в митохондриях, что приводит к митохондриальной дисфункции и нарушению антиоксидантной защиты, которые способствуют прогрессированию заболевания. Важно, что места контакта митохондрий и лизосом играют ключевую роль в регуляции переноса Ca^{2+} между этими двумя органеллами, который нарушается при лизосомальных заболеваниях накопления. Выявление разнообразных функций мест контакта митохондрий и лизосом позволит лучше понять, как они влияют на физиологические и патофизиологические состояния [27].

Выводы

Несколько десятилетий назад исследования исходили из представления о митохондриях как о самостоятельных биохимических машинах, использующих для функционирования простые молекулы из цитозоля. В настоящее время число работ, противоречащих этой парадигме, экспоненциально нарастает. Многие наблюдения указывают на разнообразные функциональные и физические взаимодействия между митохондриями и другими клеточными структурами.

Главное свойство жизни клетки – ее целостность, которая достигается за счет взаимосвязи и обратной связи между ее частями и компонентами, включая коммуникацию между органеллами, позволяющую им функционировать и адаптироваться к изменяющейся клеточной среде.

Накопленные факты в области межорганельных взаимодействий не противоречат основному принципу современного естествознания – принципу причинности, т. е. детерминизму, согласно которому причина во времени предшествует следствию. В этом контексте отметим, что повреждение митохондрий и, как следствие, их дисфункцию способны вызывать самые разнообразные причины. В качестве непосредственных причин можно привести окислительный стресс, мутации мтДНК, нарушения динамики

митохондрий, дефекты аутофагии, нарушение биогенеза митохондрий, снижение активности ферментов дыхательной цепи митохондрий, перегрузку Ca^{2+} , нарушение гомеостаза митохондриальных белков и другие.

Различные пути, ведущие к повреждению печени, сходятся в одной точке – в окислительном стрессе при повышенном образовании мтАФК, к которым особенно чувствительна мтДНК. Окислительное повреждение мтДНК приводит к мутациям, нарушающим функцию генов, участвующих в производстве АТФ, что в конечном итоге приводит к митохондриальной дисфункции и еще большему увеличению образования АФК и гибели клеток. В этой ситуации формируется так называемая петля, а точнее спираль усиления положительной (++) обратной связи (иногда некорректно называемой порочным кругом).

В настоящее время устранять мутации мтДНК ученые еще не научились, однако в перспективе необходимо направить усилия на устранение или коррекцию некоторых важнейших первичных (глубинных) причин, нарушающих здоровье митохондрий: качество или количество микроэлементов, витаминов, макроэлементов и жирных кислот в рационе; потребление высококалорийных количеств углеводов и жиров, приводящих к усилению митохондриального дыхания и выработке свободных радикалов; табачный дым и неумеренное употребление алкоголя; малоподвижный образ жизни, нарушение режима сна и отдыха и другие факторы.

В этом контексте отметим, что экспрессия генов в митохондриях может регулироваться эпигенетическими механизмами (не изменяющими структуру генов), главными из которых являются процессы метилирования мтДНК, ацетилирование, убиквитинирование и фосфорилирование. Таким образом, влияние эндогенных и экзогенных факторов на функционирование генов имеет не меньшее значение, чем изменение структуры генов. Митохондриальная коммуникация жизненно важна для защиты здоровья митохондрий и обеспечения их функционирования путем передачи веществ и информации между органеллами клетки.

References

1. Zhao YG, Zhang H. Phase Separation in Membrane Biology: The Interplay between Membrane-Bound Organelles and Membraneless Condensates. *Dev Cell*. 2020;55(1):30-44. doi: 10.1016/j.devcel.2020.06.033.
2. Giordano L, Ware SA, Lagranha CJ, Kaufman BA. Mitochondrial DNA signals driving immune responses: Why, How, Where? *Cell Commun Signal*. 2025;23(1):192. doi: 10.1186/s12964-025-02042-0.
3. Antonicka H, Lin ZY, Janer A, Aaltonen MJ, Weraarpachai W, Gingras AC, Shoubridge EA. A High-Density Human Mitochondrial Proximity Interaction Network. *Cell Metab*. 2020;32(3):479-497.e9. doi: 10.1016/j.cmet.2020.07.017.
4. Obara CJ, Nixon-Abell J, Moore AS, Riccio F, Hoffman DP, Shtengel G, Xu CS, Schaefer K, Pasolli HA, Masson JB, Hess HF, Calderon CP, Blackstone C, Lippincott-Schwartz J. Motion of VAPB molecules reveals ER-mitochondria contact site subdomains. *Nature*. 2024;626(7997):169-176. doi: 10.1038/s41586-023-06956-y.
5. Zung N, Schuldiner M. New horizons in mitochondrial contact site research. *Biol Chem*. 2020;401(6-7):793-809. doi: 10.1515/hsz-2020-0133.
6. Chakrabarty RP, Chandel NS. Beyond ATP, new roles of mitochondria. *Biochem (Lond)*. 2022;44(4):2-8. doi: 10.1042/bio_2022_119.

7. Gordaliza-Alaguero I, Cantó C, Zorzano A. Metabolic implications of organelle-mitochondria communication. *EMBO Rep.* 2019;20(9):e47928. doi: 10.15252/embr.201947928.
8. Collier JJ, Oláhová M, McWilliams TG, Taylor RW. Mitochondrial signalling and homeostasis: from cell biology to neurological disease. *Trends Neurosci.* 2023;46(2):137-152. doi: 10.1016/j.tins.2022.12.001.
9. Patergnani S, Marchi S, Delprat B, Wieckowski MR. Editorial: Organelles Relationships and Interactions: A Cancer Perspective. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:678307. doi: 10.3389/fcell.2021.678307.
10. Shen K, Pender CL, Bar-Ziv R, Zhang H, Wickham K, Willey E, Durieux J, Ahmad Q, Dillin A. Mitochondria as Cellular and Organismal Signaling Hubs. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2026;38:179-218. doi: 10.1146/annurev-cellbio-120420-015303.
11. Larrañaga-SanMiguel A, Bengoa-Vergniory N, Flores-Romero H. Crosstalk between mitochondria-ER contact sites and the apoptotic machinery as a novel health meter. *Trends Cell Biol.* 2025;35(1):33-45. doi: 10.1016/j.tcb.2024.08.007.
12. Liao J, Shao M, Zhou Z, Wang S, Lv Y, Lu Y, Yao F, Li W, Yang L. Correlation of organelle interactions in the development of non-alcoholic fatty liver disease. *Front Immunol.* 2025;16:1567743. doi: 10.3389/fimmu.2025.1567743.
13. Xia M, Zhang Y, Jin K, Lu Z, Zeng Z, Xiong W. Communication between mitochondria and other organelles: a brand-new perspective on mitochondria in cancer. *Cell Biosci.* 2019;9:27. doi: 10.1186/s13578-019-0289-8.
14. Popov LD. Mitochondria as intracellular signalling organelles. An update. *Cell Signal.* 2023;109:110794. doi: 10.1016/j.celsig.2023.110794.
15. Liu Y, Mao ZH, Huang J, Wang H, Zhang X, Zhou X, Xu Y, Pan S, Liu D, Liu Z, Feng Q. Mitochondria-Associated Endoplasmic Reticulum Membranes in Human Health and Diseases. *MedComm.* 2025;6(7):e70259. doi: 10.1002/mco2.70259.
16. Beaulant A, Dia M, Pillot B, Chauvin MA, Ji-Cao J, Durand C, Bendridi N, Chanon S, Vieille-Marchiset A, Da Silva CC, Patouraux S, Anty R, Iannelli A, Tran A, Gual P, Vidal H, Gomez L, Paillard M, Rieusset J. Endoplasmic reticulum-mitochondria miscommunication is an early and causal trigger of hepatic insulin resistance and steatosis. *J Hepatol.* 2022;77(3):710-722. doi: 10.1016/j.jhep.2022.03.017.
17. Li Z, Deng W, Yang L, Tang C, Yue JM, Monteiro O, Baptista-Hon DT, Li T. Lipid metabolism in homeostasis and disease. *Signal Transduct Target Ther.* 2026;11(1):55. doi: 10.1038/s41392-025-02357-x.
18. Zhang S, Peng X, Yang S, Li X, Huang M, Wei S, Liu J, He G, Zheng H, Yang L, Li H, Fan Q. The regulation, function, and role of lipophagy, a form of selective autophagy, in metabolic disorders. *Cell Death Dis.* 2022;13(2):132. doi: 10.1038/s41419-022-04593-3.
19. Xu Y, Zhang Y, Sun W, Tang Q, Feng W, Xiao H, Wang J, Yuan X, Xiang M, Gao Y, Zhang H, Lu J. Characteristics of different lipid droplet-mitochondrial contacts patterns during lipid droplet metabolism in T2DM-induced MASLD. *Sci Rep.* 2025;15(1):3399. doi: 10.1038/s41598-025-87871-2.
20. Fan H, Tan Y. Lipid Droplet-Mitochondria Contacts in Health and Disease. *Int J Mol Sci.* 2024;25(13):6878. doi: 10.3390/ijms25136878.
21. Eckhardt M. Molecular Interactions at Lipid Droplet-Mitochondria Membrane Contact Sites in Mammalian Cells. *Lipidology.* 2025;2(3):16. doi: 10.3390/lipidology2030016.
22. Talari NK, Mattam U, Meher NK, Paripati AK, Mahadev K, Krishnamoorthy T, Sepuri NBV. Lipid-droplet associated mitochondria promote fatty-acid oxidation through a distinct bioenergetic pattern in male Wistar rats. *Nat Commun.* 2023;14(1):766. doi: 10.1038/s41467-023-36432-0.
23. den Brave F, Mishra S, Becker T. Mitochondrial heterogeneity: subpopulations with distinct metabolic activities. *Signal Transduct Target Ther.* 2025;10(1):36. doi: 10.1038/s41392-025-02130-0.
24. Vinoy N, Huang G, Wallace DF, Subramaniam VN. Peroxisome Dysfunction and Steatotic Liver Disease. *Int J Mol Sci.* 2025;26(17):8303. doi: 10.3390/ijms26178303.
25. Schrader M, Kamoshita M, Islinger M. Organelle interplay-peroxisome interactions in health and disease. *J Inher Metab Dis.* 2020;43(1):71-89. doi: 10.1002/jimd.12083.
26. Kim J, Bai H. Peroxisomal Stress Response and Inter-Organelle Communication in Cellular Homeostasis and Aging. *Antioxidants (Basel).* 2022;11(2):192. doi: 10.3390/antiox11020192.
27. Wong YC, Ysselstein D, Krainc D. Mitochondria-lysosome contacts regulate mitochondrial fission via RAB7 GTP hydrolysis. *Nature.* 2018;554(7692):382-386. doi: 10.1038/nature25486.

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

Tsyrukunov 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: 06.04.2026

Принята к печати: 11.05.2026

Received: 06.04.2026

Accepted: 11.05.2026