

УДК 616.345-006.63-033.1:576.311.347]-092.6
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-3-42-51>

Ультраструктурные аспекты транслокации митохондрий при раке толстой кишки как возможного пути распространения опухолевого процесса

Кит О.И.¹, Шихлярова А.И.¹, Франциянц Е.М.¹, Ильченко С.А.¹, Нескубина И.В.¹, Кириченко Е.Ю.², Логвинов А.К.³, Снежко А.В.¹, Аверкин М.А.¹, Габричидзе П.Н.¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр (НМИЦ) онкологии
Россия, 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63

² Донской государственный технический университет (ДГТУ)
Россия, 344000, г. Ростов-на-Дону, пл. Гагарина, 1

³ Южный федеральный университет (ЮФУ)
Россия, 344006, г. Ростов-на-Дону, пр. Стачки 194/1

РЕЗЮМЕ

Цель. Изучение ультраструктурных особенностей клеток рака прямой кишки и обнаружение признаков транслокации митохондрий из опухоли в область линии резекции с оценкой возможности образования новых злокачественных клеток.

Материалы и методы. В исследование включены результаты, полученные от 44 больных (средний возраст 66 (58–73) лет), прооперированных по поводу рака прямой кишки T2–3N0M0 со степенью дифференцировки G2. Часть опухолевого материала и ткани кишки по линии резекции помещали в фиксирующий раствор формальдегида/глутаральдегида. Применяли стандартные методы подготовки срезов, которые исследовали с помощью электронного микроскопа Jeol JEM-1011 (JEOL Inc., Япония).

Результаты. Ультраструктура аденокарциномы прямой кишки характеризовалась высокой плотностью расположения и вариабельностью размеров и формы опухолевых клеток с крупным ядром и глубокими инвагинациями ядерной мембраны, скоплением множества митохондрий по одному из полюсов клетки. Было выявлено отшнуровывание фрагмента цитоплазмы, плотно заполненного митохондриями, в виде митохондриома с последующей транслокацией митохондрий в здоровые ткани кишки по линии резекции. По данным электронограмм можно было судить об активном передвижении митохондрий в форме мелких сфероидов и митовизукул вдоль границ многослойной структуры подслизистой оболочки прямой кишки, а затем их слияние в крупные органеллы, способных к реализации ядерного синтеза из транспортированных митохондриальных и ядерных ДНК. Отмечены отдельные ядерные структуры в кооперации с группами митохондрий и последующей самосборкой аномальных клеток.

Заключение. Ультраструктурный анализ аденокарциномы прямой кишки свидетельствует не только о необходимости митохондриальной транслокации для освобождения внутриклеточного пространства и предотвращения метаболической угрозы накопления активных форм кислорода в клетках опухоли, но и указывает на ключевую роль митохондрий для старта опухолевого переноса энергии и информации как лидеров этих процессов. Это приводит к мысли о вероятности индукции процессов раннего рецидивирования и метастазирования рака прямой кишки.

Ключевые слова: митохондрии, аденокарцинома прямой кишки, ультраструктурный анализ

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

✉ Нескубина Ирина Валерьевна, neskubina.irina@mail.ru

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Соответствие принципам этики. Все пациенты подписали информированное согласие на взятие и передачу биологического материала для проведения научных исследований, государственных заданий в общественно и социально полезных целях. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (протокол № 1 от 30.01.2023).

Для цитирования: Кит О.И., Шихлярова А.И., Франциянц Е.М., Ильченко С.А., Нескубина И.В., Кириченко Е.Ю., Логвинов А.К., Снежко А.В., Аверкин М.А., Габричидзе П.Н. Ультраструктурные аспекты транслокации митохондрий при раке толстой кишки как возможного пути распространения опухолевого процесса. *Бюллетень сибирской медицины*. 2025;24(3):42–51. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-3-42-51>.

Ultrastructural aspects of mitochondrial translocation in colorectal cancer as a possible pathway of tumorigenesis

Kit O.I.¹, Shikhlyarova A.I.¹, Frantsiants E.M.¹, Ilchenko S.A.¹, Neskubina I.V.¹, Kirichenko E.Yu.², Logvinov A.K.³, Snezhko A.V.¹, Averkin M.A.¹, Gabrichidze P.N.¹

¹ National Medical Research Centre (NRMС) for Oncology
63 14 liniya St., 344037 Rostov-on-Don, Russian Federation

² Don State Technical University (DSTU)
1 Gagarin Sq., 344000 Rostov-on-Don, Russian Federation

³ Southern Federal University (SFU)
194/1 Stachki Ave., 344006 Rostov-on-Don, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To study the ultrastructural features of rectal cancer cells and to detect signs of mitochondrial translocation from the tumor to the resection line area with an assessment of the possibility of the formation of new malignant cells.

Materials and methods. The present study encompassed the data obtained from 44 patients with an average age of 66 (58–73) years, who underwent surgical intervention for rectal cancer T2–3N0M0 with differentiation grade G2. A portion of the tumor specimen and intestinal tissue along the resection line were preserved in a formaldehyde-glutaraldehyde fixative solution. Standard methods of section preparation were employed. Sections were subsequently examined using a Jeol JEM-1011 electron microscope (JEOL Inc., Japan).

Results. The ultrastructure of rectal adenocarcinoma was characterized by a high density of arrangement and varying sizes and shapes of tumor cells with a large nucleus and deep invaginations of the nuclear membrane, as well as an accumulation of multiple mitochondria at one of the cell poles. The process of pinching off a cytoplasmic fragment, which was found to be densely packed with mitochondria, was observed. This phenomenon was subsequently identified as a mitochondriome. Following this observation, the mitochondria were found to have translocated into healthy intestinal tissues along the resection line. Electron diffraction data revealed the active movement of mitochondria in the form of small spheroids and mitovesicles along the boundaries of the multilayer structure of the rectal submucosa, and subsequent fusion into large organelles capable of implementing nuclear synthesis from transported mitochondrial and nuclear DNA. We observed the presence of individual nuclear structures in conjunction with groups of mitochondria, followed by the self-assembly of abnormal cells.

Conclusion. The ultrastructural analysis of rectal adenocarcinoma indicates the need for mitochondrial translocation to free up intracellular space and prevent the metabolic threat of reactive oxygen species (ROS) accumulation in tumor cells. It also points to the key role of mitochondria in initiating tumor energy and information transfer as leaders of these processes. This observation suggests the possibility of early recurrence and metastasis in rectal cancer cases.

Keywords: mitochondria, rectal adenocarcinoma, ultrastructural analysis

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors declare no funding for the study.

Compliance with the principles of ethics. All patients signed an informed consent to the collection and transfer of biological material for scientific research, state assignments for socially and socially useful purposes. The study was approved by the Ethics Committee of the Federal State Budgetary Institution NMRC for Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation (Minutes No. 1 dated January 30, 2023).

For citation: Kit O.I., Shikhlyarova A.I., Frantsiants E.M., Ilchenko S.A., Neskubina I.V., Kirichenko E. Yu., Logvinov A.K., Snezhko A.V., Averkin M.A., Gabrichidze P.N. Ultrastructural aspects of mitochondrial translocation in colorectal cancer as a possible pathway of tumorigenesis. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2025;24(3):42–51. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-3-42-51>.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы были достигнуты значительные успехи в лечении колоректального рака (КРР) с помощью химиотерапии, молекулярно-таргетной терапии и ингибиторов контрольных точек иммунитета [1]. Однако рецидивы и лекарственная устойчивость препятствуют успешному лечению рака, что приводит к относительно плохому прогнозу 5-летней выживаемости, составляющей примерно 60% [2–4]. Более того, примерно у 20% пациентов с КРР имеются метастазы на момент постановки диагноза, тогда как у 25% пациентов метастазы развиваются на ранней стадии во время наблюдения [5]. Поэтому крайне важно глубокое изучение ключевых факторов и механизмов прогрессирования опухоли, а также исследование новых терапевтических мишеней.

В настоящее время метаболическое перепрограммирование находится в центре внимания онкологических исследований. Недавние данные свидетельствуют о том, что уникальный метаболизм опухолевых клеток, характеризующийся сниженным окислительным фосфорилированием (OXPHOS) и повышенным гликолизом, регулируется динамикой митохондрий [6–8]. Митохондрии известны как «энергетические фабрики» эукариотических клеток, которые проявляют динамические свойства, такие как слияние, деление и деградация, что имеет решающее значение для их оптимального функционирования в производстве энергии [9]. Они играют важную роль в различных клеточных процессах, включая клеточную дифференцировку, апоптоз, гомеостаз кальция, врожденный иммунитет и метаболизм жирных кислот (FAS) и аминокислот [10, 11].

Способностью к межклеточной транслокации наделены как целые митохондрии, так и митохондриальный геном или другие компоненты митохондрий [12]. Транспортный перенос митохондрий может осуществляться с помощью туннельных нанотрубок (TNT), щелевых соединений (GJC) и внеклеточных пузырьков – микровезикул (MVS) от 100 нм до

1 мкм, которые в состоянии охватывать целые митохондрии, геномную ДНК и митохондриальную ДНК [13]. Однако и сами митохондрии как активные органеллы транспортируются по цитоскелету и могут принимать различные формы, например, сливаться в длинные или взаимосвязанные каналы или разделяться на маленькие сфероиды, что регулируется противоположными процессами слияния и деления [14]. Непрерывные процессы слияния и деления митохондриальных мембран помогают регулировать морфологию и количество митохондрий, обеспечивая их однородность и эффективное функционирование [15]. Кроме того, несбалансированное слияние и деление митохондрий во время клеточного цикла, по-видимому, может быть связано с процессами митохондриально-зависимого метаболического перепрограммирования, способствуя вступлению раковых клеток в митоз, тем самым обеспечивая преимущество в пролиферации и выживаемости [9].

Слияние митохондрий определяется как полное слияние двух митохондрий путем сквозного столкновения [10]. Митохондрии состоят из двух мембран: внешней митохондриальной мембраны и внутренней митохондриальной мембраны (ИММ). Слияние начинается со слияния внешней мембраны, за которым следует слияние внутренней мембраны, которое происходит в непосредственной близости. Внутренняя митохондриальная мембрана содержит просвет (матрикс) митохондрий, внутреннюю окаймляющую мембрану, параллельную внешней митохондриальной мембране, и глубокую извитую полиморфную инвагинацию, известную как криста.

Криста увеличивает площадь поверхности внутренней мембраны и содержит компоненты, необходимые для митохондриального дыхания. Когда четыре липидных бислоя сливаются, содержимое смешивается, а компоненты матрикса диффундируют, образуя единую слитую митохондрию [9]. В дополнение к полному слиянию существует так называемый паттерн временного слияния «поцелуй и беги». В отличие от полного слияния, временное

слияние происходит, когда две митохондрии соединяются, частично обмениваются интактными мембранными белками и разделяются, тем самым сохраняя свою первоначальную топологию. Этот тип слияния повышает функциональную стабильность и пластичность митохондрий и необходим для поддержки митохондриального метаболизма [16]. Если умеренное слияние защищает эпителиальные клетки кишечника от повреждения митохондрий, вызванного окислительным стрессом, и предотвращает КРР, то аномальное слияние митохондрий приводит к перепроизводству аденозинтрифосфата и аномальной пролиферации опухоли.

Таким образом, учитывая уровень современных знаний о дислокации и трансформации митохондрий и их биологической значимости в опухолевом патогенезе, представляется актуальным визуально оценить топографические признаки перемещения митохондрий от первичного очага КРР к линии резекции. Это поможет приблизиться к формированию гипотезы о ключевой роли митохондрий в инициировании новых опухолевых клеточных конгломераций, как возможной основы рецидивирования и метастазирования.

Целью данного исследования стало изучение ультраструктурных особенностей клеток рака прямой кишки и обнаружение признаков транслокации митохондрий из опухоли в область линии резекции с учетом возможности образования новых злокачественных клеток.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены результаты, полученные от 44 больных раком прямой кишки T2–3N0M0, средний возраст 66 (58–73) лет, прооперированных без проведения адъювантного лечения. Степень дифференцировки опухоли у всех больных соответствовала G2. Во время операции после лапаротомии выполняли мобилизацию пораженного опухолью участка кишки с перевязкой и пересечением питаю-

щих кровеносных сосудов, производили лимфодиссекцию и выполняли резекцию пораженного органа в объеме резекции прямой кишки с удалением злокачественной опухоли. Часть опухолевого материала и фрагмент ткани кишки по линии резекции сразу помещали в фиксирующий раствор, содержащий формальдегид и глутаральдегид.

После предварительной подготовки образец тканей помещали в чистую смолу Epon-812 (SPI Inc., США) и отверждали в течение 72 ч при 70 °C. Ультратонкие срезы (90 нм) получали с помощью ультрамикротомы, оснащенной алмазным ножом. Срезы монтировали на медные щелевые решетки и подвергали контрастированию 2%-м водным раствором уранилацетата в течение 40 мин и цитратом свинца в течение 2 мин. Срезы исследовали и фотографировали с помощью электронного микроскопа Jeol JEM-1011 (JEOL Inc., Япония).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Согласно гистологическому заключению, опухоль прямой кишки представляла собой низкодифференцированную аденокарциному (high grade G2). Наиболее характерными признаками таких опухолей было наличие муцинозного компонента (5%) с инвазией всех слоев стенки кишки, прорастанием висцеральной брюшины, очагами некроза, умеренно выраженным хроническим воспалением, присутствием признаков лимфоваскулярной и периневральной инвазии.

При ультраструктурном исследовании ткани опухоли проявлялся типичный инвазивный рост клеток аденокарциномы, варьирующих по форме и размерам (рис. 1). Клетки плотно прилегали друг к другу без выраженного межклеточного пространства между наружными слоями клеточных мембран. Вместе с тем одними из заметных структур, демонстрирующими тесные межклеточные контакты, были электронно-плотные образования по типу «интердигитации» или десмосомы (стрелки на рис. 1, b).

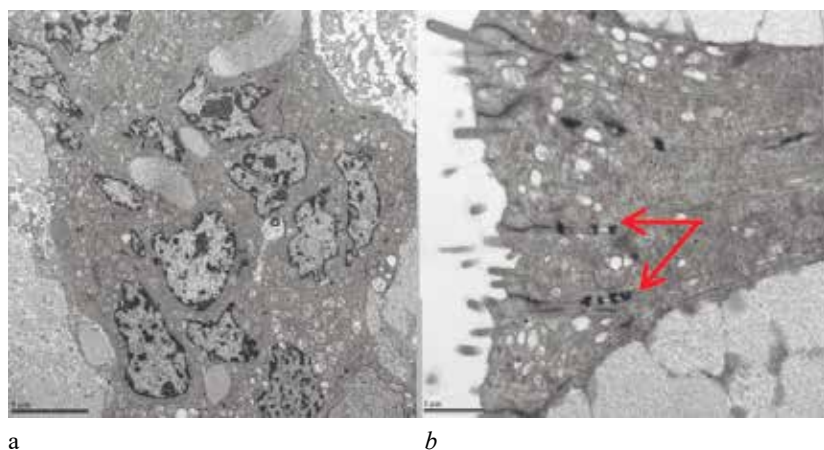


Рис. 1. Электронограмма фрагмента низкодифференцированной аденокарциномы с инвазией стенки прямой кишки: а – вариативность размеров и формы опухолевых клеток с высокой плотностью расположения; б – наличие межклеточных контактов в виде «интердигитации» или десмосом (стрелки); $\times 10\,000$. Здесь и на рис. 2, 4 изображения типичны для препаратов каждого из обследованных пациентов в группе

Учитывая тот факт, что десмосомы обеспечивают необходимую механическую сцепку между клетками путем соединения промежуточных филаментов, это свидетельствовало о прямом взаимодействии и обмене, позволяющем реализовывать жизнеобеспечение ткани опухоли. На фоне клеточного полиморфизма было отмечено разнообразие размеров и форм ядра. Причудливость формы ядер была связана с многочисленными инвагинациями ядерной мембраны. Нередко ядро занимало значительную часть, достигающую до 50–60% поверхности клетки, и имело многолопастной вид с глубокими инвагинациями оболочки ядра (рис. 2). Такой тип ядер характерен для злокачественной трансформации. Цитоплазма клеток аденокарциномы была плотно заполнена органоидами, среди которых основную массу составляли митохондрии разного размера в основном неправильной округлой формы с патологической конфигурацией крист и разной электронной плотностью внутреннего пространства, содержащего продукты метаболизма (рис. 2).

Обращало внимание, что в подавляющем большинстве клеток крупная агрегация митохондрий, как правило, была смещена к одному из полюсов клетки. Как правило, эту особенность перемещения митохондрий к переднему краю инвазивных раковых клеток связывают с необходимостью энергообеспечения для их движения [17, 18]. Можно предположить, что значительное скопление митохондрий в клетках могло инициировать крупный митохондриальный перенос, который осуществлялся посредством механизма цитоплазматического отшнуровывания целой агрегации митохондрий (изгнание) за пределы клетки в виде митохондриома, что демонстрирует последующая электронограмма (рис. 3).

Действительно, было отмечено, что рядом с клетками располагалась отдельная структура с митохондриями в области скопления коллагеновых пучков. В противном случае, когда в опухолевых клетках формируется чрезмерное скопление митохондрий в состоянии дисфункции, может продуцироваться большое количество активных форм кислорода, что представляет угрозу для жизни клеток [19]. Именно при таких опасных условиях отмечается склонность раковых клеток вытеснять митохондрии в межклеточное пространство [20].

Очевидно, зафиксированное нами при ультраструктурном исследовании рака прямой кишки отделение митохондриома от клетки путем отшнуровывания участка цитоплазмы, заполненного митохондриями, демонстрирует начальный этап трансклеточного переноса митохондрий. Нельзя исключить предположение о том, что в дальнейшем

это может представлять один из сигнальных механизмов для транслокации митохондрий и связанных с ними важнейших митохондриальных компонентов (митохондриальная ДНК, фрагменты ядерной ДНК) в окружающее пространство и оккупирования территории здоровых тканей. В этом мы смогли убедиться, изучая электронограммы ткани кишки по линии резекции удаленной опухоли (рис. 4, 5).

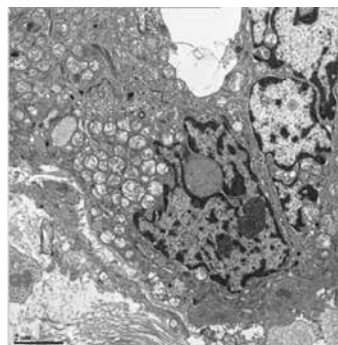


Рис. 2. Электронограмма фрагмента ткани аденокарциномы прямой кишки. Клетки опухоли с многочисленными глубокими инвагинациями ядерной мембраны, скопление митохондрий по одному из полюсов клетки; $\times 20\,000$

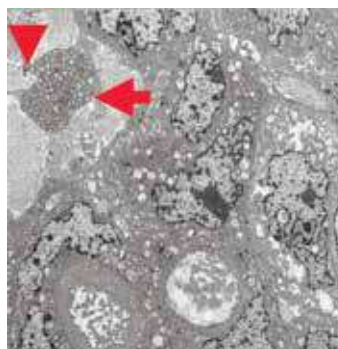


Рис. 3. Электронограмма фрагмента ткани аденокарциномы толстой кишки. Отшнуровывание фрагмента цитоплазмы, образующего митохондриом, окруженного коллагеновыми пучками (стрелка); $\times 10\,000$

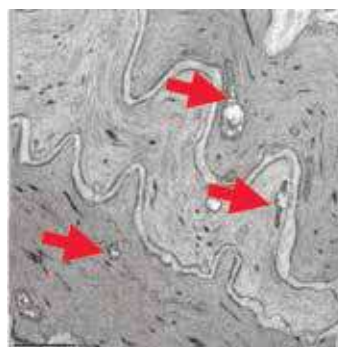


Рис. 4. Электронограмма фрагмента ткани толстой кишки по линии резекции аденокарциномы. Активная миграция митохондрий через слои мышечной пластинки подслизистой основы. $\times 25\,000$

Выход за пределы границ клетки, по-видимому, усиливал миграционную активность митохондрий, включая и митохондриальный геном для осуществления сигнальной роли в окружающей межклеточной коммуникации, опосредуя передачу информации не только рядом с опухолевыми клетками, но даже и на более длинные дистанции в среде нормальных здоровых тканей.

Как видно на рис. 4, высвобожденные из опухолевых клеток митохондрии проявляют мобильность и самостоятельно продвигаются вдоль слоев мышечной пластинки подслизистой основы толстой кишки. Далее нетрудно заметить, что подавляющее большинство митохондрий выглядят в виде маленьких сфероидов, что свидетельствует об их морфологической пластичности и способности к мобильной адаптации при переходе к условиям существования из опухолевой среды в нормальные ткани (рис. 5). Наряду с этим существует механизм, связанный с образованием так называемых митовезикул – популяции внеклеточных пузырьков митохондриального происхождения при развитии дисфункции митохондрий. Состав митовезикул может включать митохондриальные белки, мтДНК, цитохром С и другие компоненты.

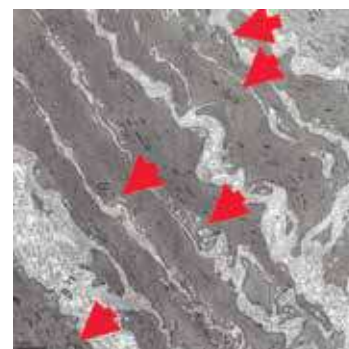
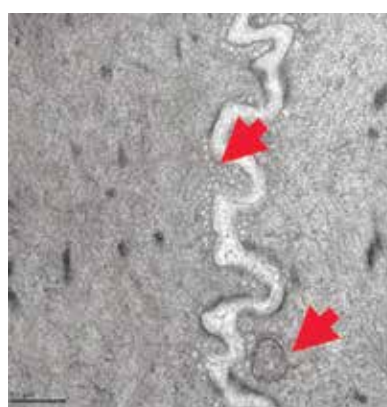
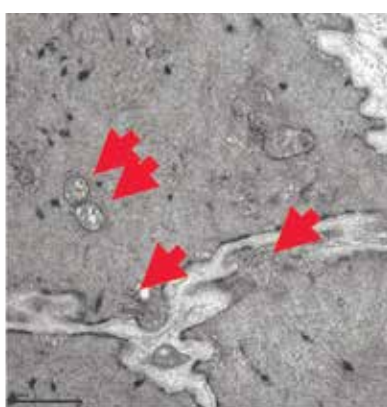


Рис. 5. Электронограмма фрагмента ткани толстой кишки по линии резекции аденокарциномы. Движение множества мелких митохондрий сфероидного типа и митовезикул (стрелки) вдоль границ раздела подслизистой основы и мышечной пластинки подслизистого слоя. $\times 12\,000$

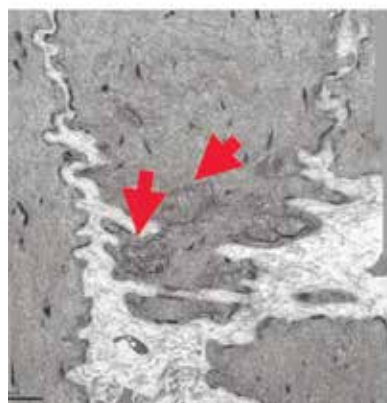
Иными словами, на данном этапе активной самостоятельной транслокации митохондрий был визуализирован процесс уменьшения их размеров, известный из литературных источников как процесс «деления», обеспечивающий адаптивное эффективное функционирование малых сфероидных форм и митовезикул при активном передвижении на границе с мышечной и слизистой тканью (рис. 6, а).



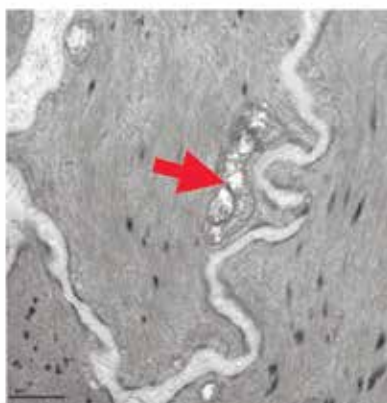
a



b



c



d

Рис. 6. Электронограмма фрагмента ткани прямой кишки по линии резекции аденокарциномы: а – наличие мелких митохондрий-сфероидов вдоль границы раздела здоровых тканей подслизистой области, $\times 80\,000$; б – скопление и участки слияния сфероидов и митовезикул, $\times 50\,000$; в, д – образование крупных аномальных митохондрий в нишах извитых пространств, $\times 30\,000$

Обращало внимание не только скопление большого количества митовезикул в петлях извилистой границы, но и наличие единичных крупных митохондрий с электроноплотным содержимым.

Возникал вопрос, являются ли эти крупные митохондрии результатом слияния как закономерного процесса динамичного формообразования в соответствии с программой реализации митохондриального канцерогенеза?

Прежде всего, обращало внимание, что в отличие от «вертикального» перемещения вдоль тканей, при котором целесообразной формой для процесса быстрого движения митохондрий было деление на мелкие сфероиды и митовезикулы, при наличии складчатых поперечных перегородок тканей возникали условия для «горизонтального» смещения в удобную нишу и слияния мелких форм митохондрий в более крупные (см. рис. 6, *b-d*). Механизм такого слияния, как уже отмечалось, начинается с объединения сначала внешних, а затем и внутренних мембран, которые образуют полиморфную инвагинацию с выпячиваниями крист в матрикс. При этом компоненты матрикса

диффундируют, образуя слитую митохондрию [9]. Известно, что процессы деления митохондрий регулируются экспрессией Drp1, а слияния – экспрессией митофузина [21, 22]. По-видимому, такое anomальное слияние и концентрация метаболитических и информационных факторов включали митохондриально-зависимое метаболитическое перепрограммирование для реализации ядерного синтеза (рис. 7).

Как видно из рис. 7, в соединительнотканых прослойках подслизистой толстой кишки по линии резекции содержатся только свободные ядра и митохондрии, единичные или собранные группами. Определить моменты ядерной сборки не представлялось возможным, но, по-видимому, такие электронограммы иллюстрируют информацию о роли митохондрий в инициации процессов самоорганизации ядерных структур ввиду возможности переноса ядерного материала и процессов слияния. На рис. 8 можно рассмотреть процесс дальнейшей anomальной самосборки опухолевых клеток с участием митохондрий, окружающих «строительный объект» или находящихся внутри его.

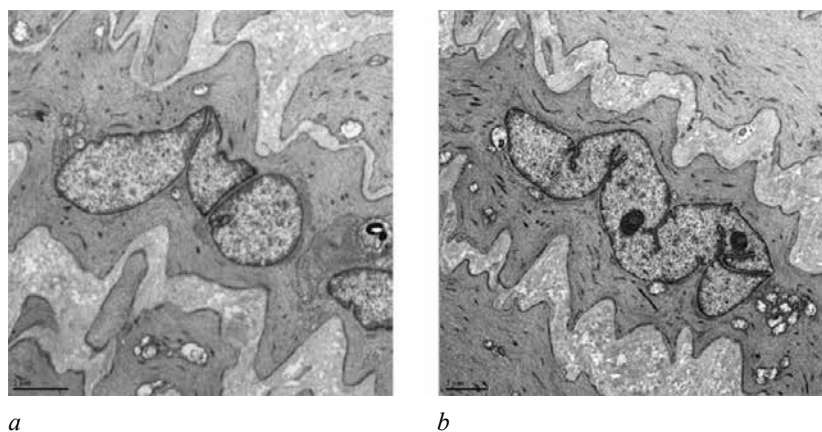


Рис. 7. Электронограмма фрагмента ткани прямой кишки по линии резекции аденокарциномы: *a* – формирование фрагментов ядер в прослойках соединительной ткани в окружении митохондрий, $\times 20\ 000$; *b* – удлиненная форма сформированного ядра с ядрышками в тесном контакте с митохондриями, $\times 1\ 500$

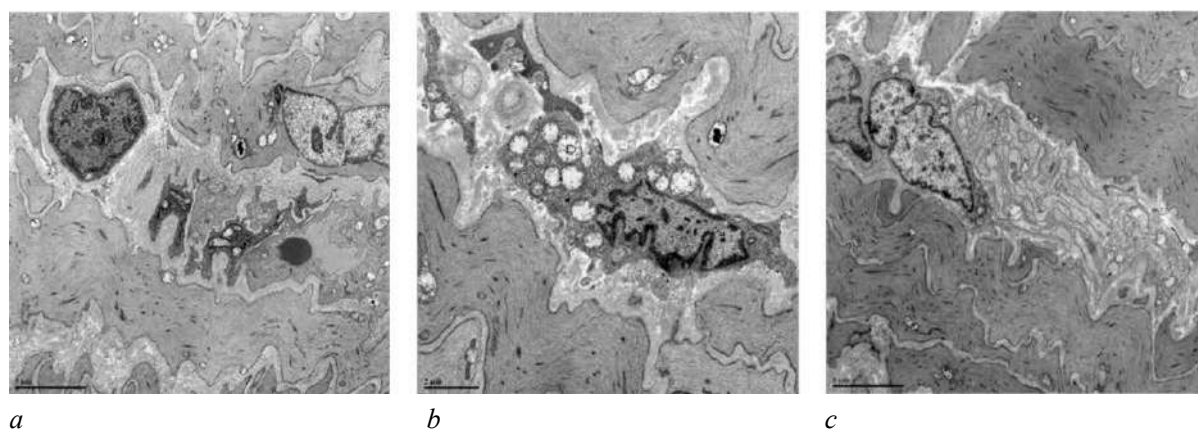


Рис. 8. Электронограмма фрагмента ткани толстой кишки по линии резекции аденокарциномы: *a* – заполнение расширенного участка подслизистой ядром и несформированными фрагментами цитоплазмы, $\times 10\ 000$; *b* – формирование клеточной структуры, включающей ядро и митохондрии, $\times 20\ 000$; *c* – формирование системы трубочек и цистерн как прообраза аппарата Гольджи и эндоплазматической сети, $\times 10\ 000$

ОБСУЖДЕНИЕ

Обобщая данные проведенного исследования, по-видимому, можно представить последовательность динамических событий от момента существования клеток первичной опухоли до появления подобия их образа на дистанционном удалении по линии резекции и выделить основные этапы митохондриальной транслокации. Наше предположение сформулировано в виде нескольких условных этапов, которые заключались в следующем.

Во-первых, исследование ультраструктуры клеток аденокарциномы толстой кишки позволило определить наличие значительного скопления митохондрий, патологический статус которых мог представлять угрозу для опухолевой клетки из-за накопления активных форм кислорода. Фактически это был сигнал не только для освобождения жизненного пространства и предотвращения метаболической угрозы для клетки, но и для старта важнейшего процесса опухолевого переноса энергии и информации лидерами этих процессов – митохондриями. Анализ электронограмм указывал на такой механизм массового переноса митохондрий за пределы клетки, как формирование митохондриома в процессе отшнуровывания участка цитоплазмы, содержащей конгломерацию митохондрий. Именно этот крайне упрощенный механизм отделения позволял в дальнейшем осуществлять активное передвижение митохондрий и митовезикул в свободном от опухоли направлении.

Второй этап, который мы связываем собственно с транслокацией митохондрий, опирается на данные электронограмм, свидетельствующие об активном передвижении митохондрий вдоль границ многослойной структуры подслизистой оболочки прямой кишки. Высокая степень пластичности митохондрий способствует включению механизма деления и образования мелких сферических форм. Как отмечается в литературе, в клетках колоректального рака усиленное деление митохондрий является распространенным явлением, которое способствует или препятствует прогрессированию опухоли. А именно, усиленное деление митохондрий способствует метаболическому перепрограммированию клеток, что приводит к клеточной пролиферации, инвазии, метастазированию и химиорезистентности [22].

Далее, при продвижении микросфер митохондрий в глубину тканей стенки толстой кишки, менялась структура подслизистой, образуя поперечные складки и извилины, в просвет которых проникали сфероиды и митовезикулы. Известно, что внешняя мембрана действует как проницаемая платформа,

которая облегчает конвергенцию иных клеточных сигналов, которые могут быть декодированы и переданы в митохондрии [14]. По-видимому, это и послужило включению механизмов слияния митохондрий и образованию крупных органелл, способных к реализации ядерного синтеза из транспортированных митохондриальных и ядерных ДНК.

Действительно, при анализе электронограмм были определены участки подслизистой ткани толстой кишки по линии резекции, в слоях которых определялись только одиночные ядра и контактирующие с ними митохондрии. Ядра представляли собой как отдельные фрагменты без ядрышек, так и цельные в виде вытянутой структуры с несколькими ядрышками. Но характерным обстоятельством при этом было обязательное контактное или безконтактное взаимодействие ядер с митохондриями, что подтверждает предположение об установлении сигнальных мембранных связей между ними, а также митохондриями и основными органеллами, такими как эндоплазматический ретикулум.

Об этом может свидетельствовать следующий этап, который, очевидно, можно охарактеризовать как процесс самосборки, основанный на тех же уникальных сигнальных механизмах взаимодействия мембранных систем, формирования аномальных трубочек и полостей, что может уже представлять прототип опухолевой клетки. Можно полагать, что наличие ядра, митохондрий с учетом их сигнальной роли в запуске системы белкового синтеза могло бы обеспечить условия для пролиферативной активности клетки как основы возникновения рецидива или метастаза.

Безусловно, визуально наблюдаемую последовательность движения митохондрий можно трактовать как возможность возникновения новых очагов роста аденокарциномы прямой кишки. Однако эта проблема нуждается в дальнейшем исследовании не только с помощью электронной визуализации, но и в применении количественных иммуногистохимических, радиоизотопных и других методов исследования. Мы полагаем, что данные настоящего исследования могут послужить поводом для размышления об огромном и опасном потенциале двигательной и регуляторной активности митохондрий злокачественных новообразований в опухолевой прогрессии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При ультраструктурном исследовании зафиксирован процесс перемещения конгломерации митохондрий из клеток аденокарциномы прямой кишки в межклеточное пространство в виде митохондриома

(пассивный перенос). Дальнейшая самостоятельная динамика продвижения митохондрий в слоях подслизистой ткани прямой кишки на уровне линии резекции (активный перенос) сопровождался трансформацией размеров митохондрий (деление и слияние) и включением триггерных механизмов процессов самоорганизации. Предполагается, что мобильный характер митохондрий и регуляторные сигнальные системы мембран способствуют воспроизведению процессов ядерного синтеза и самосборки прототипа опухолевой клетки как возможных механизмов раннего рецидивирования и метастазирования рака прямой кишки.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Кит О.И., Геворкян Ю.А., Солдаткина Н.В., Гусарева М.А., Харагезов Д.А., Милакин А.Г. и др. Полный клинический ответ рака прямой кишки на химиолучевое лечение: Тактика. *Вопросы онкологии*. 2017;63(6):838–842. DOI: 10.37469/0507-3758-2017-63-6-838-842.
2. Luo M., Yang X., Chen N.N., Nizza E.C., Huang K. Drug resistance in colorectal cancer: an epigenetic review. *Biochim. et Biophys. Acta (BBA) – Cancer Reviews*. 2021;1876(2). DOI: 10.1016/j.bbcan.2021.188623.
3. Hossain M.S., Karunyawati H., Jairoon A.A., Urbi Z., Ooi D.J., John A. et al. Colorectal cancer: a review of carcinogenesis, global epidemiology, current challenges, risk factors, prevention and treatment strategies. *Cancer Diseases*. 2022;14(7). DOI: 10.3390/cancers14071732.
4. Кит О.И., Геворкян Ю.А., Солдаткина Н.В., Колесников В.Е., Бондаренко О.К., Дашков А.В. Современные хирургические стратегии лечения метастатического колоректального рака (обзор литературы). *Южно-Российский онкологический журнал*. 2024;5(3):102–110. DOI: 10.37748/2686-9039-2024-5-3-9.
5. Biller L.H., Schrag D. Diagnosis and treatment of metastatic colorectal cancer: a review. *JAMA*. 2021;325(7):669–685. DOI: 10.1001/jama.2021.0106.
6. Bonnay F., Veloso A., Steinmann V., Köcher T., Abdusselamoglu M.D., Bajaj S. et al. Oxidative metabolism drives immortalization of neural stem cells during tumorigenesis. *Cell*. 2020;182(6):1490–1507.e19. DOI: 10.1016/j.cell.2020.07.039.
7. Sessions D.T., Kashatus D.F. Mitochondrial dynamics in cancer stem cells. *Cell Life Science*. 2021;78(8):3803–3816. DOI: 10.1007/s00018-021-03773-2.
8. Франциянц Е.М., Нескубина И.В., Шейко Е.А. Митохондрии трансформированной клетки как мишень противоопухолевого воздействия. *Исследования и практика в медицине*. 2020;7(2):92–108. DOI: 10.17709/2409-2231-2020-7-2-9.
9. Chen W., Zhao H., Li Y. Mitochondrial dynamics in health and disease: mechanisms and potential targets. *Signal Transl. Purpose Tam*. 2023;8(1):333. DOI: 10.1038/s41392-023-01547.
10. Chan D.K. Mitochondrial dynamics and its involvement in disease. *Annu. Rev. Pathol.* 2020;15:235–259. DOI: 10.1146/annurev-pathmechdis-012419-032711.
11. Zhou Z., Fan W., Zong R., Tang Q. Mitochondrial unfolded protein reaction: a multitasking giant in the fight against human diseases. *Aging Editorial*. 2022;81:101702. DOI: 10.1016/j.arr.2022.101702.
12. Singh B., Modica-Napolitano J.S., Singh K.K. Defining the momiome: Promiscuous information transfer by mobile mitochondria and the mitochondrial genome. *Semin. Cancer Biol.* 2017;47:1–17. DOI: 10.1016/j.semcancer.2017.05.004.
13. Davis C.H., Kim K.Y., Bushong E.A., Mills E.A., Boassa D., Shih T. et al. Transcellular degradation of axonal mitochondria. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2014;111(26):9633–9638. DOI: 10.1073/pnas.1404651111.
14. Giacomello M., Pyakurel A., Glitsis S., Scorrano L. Cell biology of mitochondrial membrane dynamics. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2020;21(4):204–224. DOI: 10.1038/s41580-020-0210-7.
15. Kłos P., Dabrowski S.A. The role of mitochondria dysfunction in inflammatory bowel diseases and colorectal cancer. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(21):11673. DOI: 10.3390/ijms222111673.
16. Wang S., Xiao W., Shan S., Jiang S., Chen M., Zhang W. et al. Multistep dynamics of mitochondrial fission and fusion in living cells. *PLoS One*. 2012;7(5):e19879. DOI: 10.1371/journal.pone.0019879.
17. Cunliffe B., McKenzie A.J., Heintz N.H., Howe A.K. AMPK activity regulates trafficking of mitochondria to the leading edge during cell migration and matrix invasion. *Mol. Biol. Cell*. 2016;27:2662–2674. DOI: 10.1091/mbc.e16-05-0286.
18. Schuler M.-H., Lewandowska A., Di Caprio G., Skillern W., Upadhyayula S., Kirchhausen T. et al. Miro1-mediated mitochondrial positioning shapes intracellular energy gradients required for cell migration. *Mol. Biol. Cell*. 2017;28:2159–2169. DOI: 10.1091/mbc.e16-10-0741.
19. Lyamzaev K.G., Nepryakhina O.K., Saprunova V.B., Bakeeva L.E., Pletjushkina O.Y., Chernyak B. et al. Novel mechanism of elimination of malfunctioning mitochondria (mitoptosis): Formation of mitoptotic bodies and extrusion of mitochondrial material from the cell. *Biochim. Biophys. Acta (BBA) Bioenerg.* 2008;1777:817–825. DOI: 10.1016/j.bba-bio.2008.03.027.
20. Nakajima A., Kurihara H., Yagita H., Okumura K., Nakano H. Mitochondrial extrusion through the cytoplasmic vacuoles during cell death. *J. Biol. Chem.* 2008;283:24128–24135. DOI: 10.1074/jbc.M802996200.
21. Parone P.A., Da Cruz S., Tondera D., Mattenberger Y., James D.I., Maechler P. et al. Preventing mitochondrial fission impairs mitochondrial function and leads to loss of mitochondrial DNA. *PLoS One*. 2008;3(9):e3257. DOI: 10.1371/journal.pone.0003257.
22. Wu Z., Xiao S., Long J., Huang W., Yu F., Li S. Mitochondrial dynamics and biology of colorectal cancer: mechanisms and potential targets. *Cell Commun. Signal*. 2024;22(1):91. DOI: 10.1186/s12964-024-01490-4.

Вклад авторов

Кит О.И., Снежко А.В. – окончательное утверждение для публикации рукописи. Шихлярова А.И., Ильченко С.А. – обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания. Франциянц Е.М. – разработка концепции и дизайна. Нескубина И.В. – проверка критически важного интеллектуального содержания. Кириченко Е.Ю., Логвинов А.К. – анализ и интерпретация данных. Аверкин М.А., Габричидзе П.Н. – проверка критически важного интеллектуального содержания.

Информация об авторах

Кит Олег Иванович – д-р мед. наук, профессор, акад. РАН, генеральный директор НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, super.gormon@ya.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3061-6108>

Шихлярова Алла Ивановна – д-р биол. наук, профессор, ст. науч. сотрудник, лаборатория изучения патогенеза злокачественных опухолей, НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, shikhliarova.a@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2943-7655>

Франциянц Елена Михайловна – д-р биол. наук, профессор, зам. генерального директора по науке, НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, super.gormon@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>

Ильченко Сергей Александрович – канд. мед. наук, врач-онколог, отделение абдоминальной онкологии № 1, зам. генерального директора по образовательной деятельности, НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, ilchenkosergei@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0796-3307>

Нескубина Ирина Валерьевна – канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория изучения патогенеза злокачественных опухолей, НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, neskubina.irina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>

Кириченко Евгения Юрьевна – д-р биол. наук, и.о. зав. кафедрой «Биоинженерия», ДГТУ, г. Ростов-на-Дону, kirichevgeniya@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0003-4703-1616>

Логвинов Александр Константинович – канд. биол. наук, науч. сотрудник, лаборатория молекулярной нейробиологии, ЮФУ, г. Ростов-на-Дону, a.k.logvinov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8873-3625>

Снежко Александр Владимирович – д-р мед. наук, врач-онколог, доцент кафедры онкологии, РостГМУ, г. Ростов-на-Дону, snezhko.sania@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3998-8004>

Аверкин Михаил Александрович – канд. мед. наук, врач-онколог, отделение абдоминальной онкологии, № 1, НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, mifodiy111@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4378-1508>

Габричидзе Пётр Нугзарович – канд. мед. наук, врач-онколог, консультативно-диагностическое отделение, НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, q395273@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0003-3918-1945>

(✉) Нескубина Ирина Валерьевна, neskubina.irina@mail.ru

Поступила в редакцию 04.02.2025;
одобрена после рецензирования 19.02.2025;
принята к публикации 27.02.2025