

ВЛИЯНИЕ МИКРОБНЫХ МЕТАБОЛИТОВ ФЕНОЛЬНОЙ ПРИРОДЫ НА АКТИВНОСТЬ МИТОХОНДРИАЛЬНЫХ ФЕРМЕНТОВ

© 2015 г. Н.И. Федотчева, Е.Г. Литвинова, А.А. Осипов*, А.Ю. Оленин**, В.В. Мороз*, Н.В. Белобородова*

*Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН,
142290, Пушкино Московской области, ул. Институтская, 3;*

**Научно-исследовательский институт общей реаниматологии им. В.А. Неговского,
107031, Москва, ул. Петровка, 25/2;*

***Химический факультет Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова,
119991, Москва, Ленинские горы, 1*

E-mail: nfedotcheva@mail.ru, nvbeloborodova@yandex.ru

Поступила в редакцию 31.08.15 г.

Исследовано влияние микробных метаболитов фенольной природы на активность ферментов цикла трикарбоновых кислот в изолированных митохондриях, а также проведено определение в крови больных сепсисом метаболитов цикла трикарбоновых кислот как потенциальных биомаркеров митохондриальной дисфункции. Показано, что микробные метаболиты фенольной природы оказывают ингибирующее влияние на активность дегидрогеназ, определяемую по восстановлению дихлорфенолиндофенола и нитросинего тетразолия в митохондриях и гомогенатах печени. Этот эффект в большей степени проявляется при окислении NAD-зависимых субстратов, чем при окислении сукцината, и при меньших концентрациях микробных метаболитов, чем ингибирование дыхания. Методом газовой хромато-масс-спектрометрии обнаружено снижение содержания метаболитов цикла трикарбоновых кислот в крови больных сепсисом по сравнению со здоровыми донорами. Полученные данные показывают, что фенольные кислоты могут вносить существенный вклад в дисфункцию митохондрий и снижение общего метаболизма, характерных для этих патологий.

Ключевые слова: митохондрии, дегидрогеназы, микробные метаболиты, фенольные кислоты, сепсис.

Дисфункция митохондрий является одним из признаков системного воспалительного синдрома и полиорганной недостаточности при сепсисе. Предполагается, что патологические изменения в тканях и митохондриях являются проявлением гиперреактивного ответа по типу «цитокиневой атаки», либо наоборот, отражают состояние гипореактивности, которое прогрессирует при чрезмерной микробной нагрузке вплоть до развития иммунопаралича [1,2]. Начальные проявления системного воспалительного синдрома характеризуются активацией всех звеньев воспалительного каскада, гиперпродукцией интерлейкинов и др., на смену ко-

торым приходит так называемая антивоспалительная стадия со снижением количества лимфоцитов и апоптозом иммунных клеток, гормональными нарушениями, снижением общего метаболизма и энергопродукции, развитием полиорганной недостаточности [3,4].

Ряд данных свидетельствует о связи полиорганной недостаточности с нарушениями функций митохондрий. Было обнаружено снижение активности отдельных участков дыхательной цепи – снижение скорости окисления NAD-зависимых субстратов и ингибирование участка I дыхательной цепи митохондрий (NADH-убихинон-оксидоредуктазы) в биоптатах скелетной мышцы; ингибирование участка IV дыхательной цепи митохондрий (цитохром-оксидазы) в биоптатах сердечной мышцы; ингибирование пируватдегидрогеназы в скелетной мышце [5–7]. О важной роли митохондрий в патофизиологии органных нарушений при сеп-

Сокращения: ГФУК – *para*-гидроксибензилуксусная кислота, ФМК – фенилмолочная кислота, ГФМК – *para*-гидроксибензилмолочная кислота, ФУК – фенилуксусная кислота, ФПК – фенилпропионовая кислота, ЦТК – цикл трикарбоновых кислот, НСТ – нитросиний тетразолий, БК – бензойная кислота.

сисе свидетельствуют экспериментальные данные, показывающие, что применение ингибитора митохондриальной поры циклоспорина А или сверхэкспрессия антиапоптотического митохондриального белка Bcl-2 предотвращают или снижают развитие сердечной недостаточности при индуцированном сепсисе [8,9].

Было показано, что плазма септических больных оказывает ингибирующее действие на митохондрии лимфоцитов, и этот эффект усиливается с возрастанием тяжести сепсиса [10,11]. В модельных условиях продемонстрировано снижение клеточного дыхания и активности митохондриальных комплексов при воздействии смесью цитокинов на культуру фибробластов [10]. Кроме интерлейкинов, в сыворотке септических больных содержатся и другие высокоактивные соединения, в частности микробные метаболиты, роль которых в развитии синдрома полиорганной недостаточности исследуется только в последнее время [12,13]. Предполагается, что микробные метаболиты могут продуцироваться в начальный период септического процесса, поступать из очага бактериального воспаления в системный кровоток, в избытке накапливаться и оказывать неблагоприятные эффекты на ткани и органы в течение последующих стадий патологического процесса.

Ранее при изучении метаболического профиля ароматических соединений в крови септических больных были обнаружены существенные различия в содержании микробных метаболитов фенольной природы по сравнению со здоровыми донорами. Так, у больных сепсисом наблюдалось значительное повышение уровней *para*-гидроксибензилуксусной (ГФУК), фенилмолочной (ФМК) и *para*-гидроксибензилмолочной (ГФМК) кислот, в то время как уровни фенилуксусной (ФУК) и фенилпропионовой (ФПК) кислот были резко снижены по сравнению с нормальным профилем [14,15]. Далее при целенаправленном изучении нами было обнаружено, что эти соединения влияют на дыхание митохондрий и на продукцию активных форм кислорода в митохондриях, причем в зависимости от химической структуры оказывают антиоксидантный или прооксидантный эффекты [16–18].

Целью данной работы было исследование влияния микробных метаболитов фенольной природы на активность ферментов цикла трикарбоновых кислот (ЦТК) в изолированных митохондриях, а также определение в крови больных сепсисом метаболитов ЦТК как потенциальных биомаркеров митохондриальной дисфункции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Получение митохондрий и гомогенатов. Эксперименты выполнены на самцах крыс линии Wistar. Митохондрии печени выделяли стандартными методами дифференциального центрифугирования в среде, содержащей 300 мМ сахарозы, 1 мМ EGTA, 10 мМ трис-HCl-буфера (pH 7,4). Препарат митохондрий промывали средой выделения без EGTA, ресуспендировали в среде того же состава и хранили на льду.

Концентрированные гомогенаты печени получали быстрой процедурой, включающей охлаждение ткани, продавливание через пресс и гомогенизацию. Кусочек ткани охлаждали в среде 125 мМ KCl, 15 мМ HEPES, pH 7,4, промывали трижды этой средой и продавливали через пресс. Полученную массу помещали в стеклянный гомогенизатор, добавляли среду выделения из расчета 1 мл на 1 г ткани и гомогенизировали до образования однородного гомогената, затем фильтровали через капрон и хранили на льду.

Определение активности сукцинатдегидрогеназы. Влияние микробных метаболитов на активность сукцинатдегидрогеназы определяли по восстановлению акцептора электронов дихлорфенолиндофенола [19,20]. Митохондрии (0,5 мг белка/мл) инкубировали в 2 мл среды, содержащей 125 мМ KCl, 20 мМ HEPES, pH 7,4 в присутствии 1 мМ цианида, 20 мкл 10%-го тритона X-100 и 100 мкМ дихлорфенолиндофенола. Реакцию восстановления дихлорфенолиндофенола индуцировали добавкой субстрата окисления и измеряли скорость восстановления акцептора при длине волны 600 нм на спектрофотометре Ocean Optics USB4000.

Определение активности дегидрогеназ. Влияние микробных метаболитов на активность дегидрогеназ исследовали с помощью акцептора нитросинего тетразолия (НСТ). Реакцию восстановления акцептора индуцировали добавкой митохондрий или гомогената. В 2 мл среды инкубации, содержащей 125 мМ KCl, 20 мМ HEPES, pH 7,4, 125 мкМ НСТ и соответствующий субстрат окисления, добавляли митохондрии (0,5 мг белка/мл) или гомогенат (1 мг белка/мл) и инкубировали 10 мин. Восстановление НСТ сопровождалось развитием синей окраски. После 10-минутной инкубации добавляли 20 мкл 10%-го тритона X-100 и измеряли оптическую плотность при 560 нм на спектрофотометре Ocean Optics USB4000.

Определение метаболитов методом газовой хромато-масс-спектрометрии. Определение метаболитов цикла трикарбоновых кислот в сыворотке крови проводили методом газовой хро-

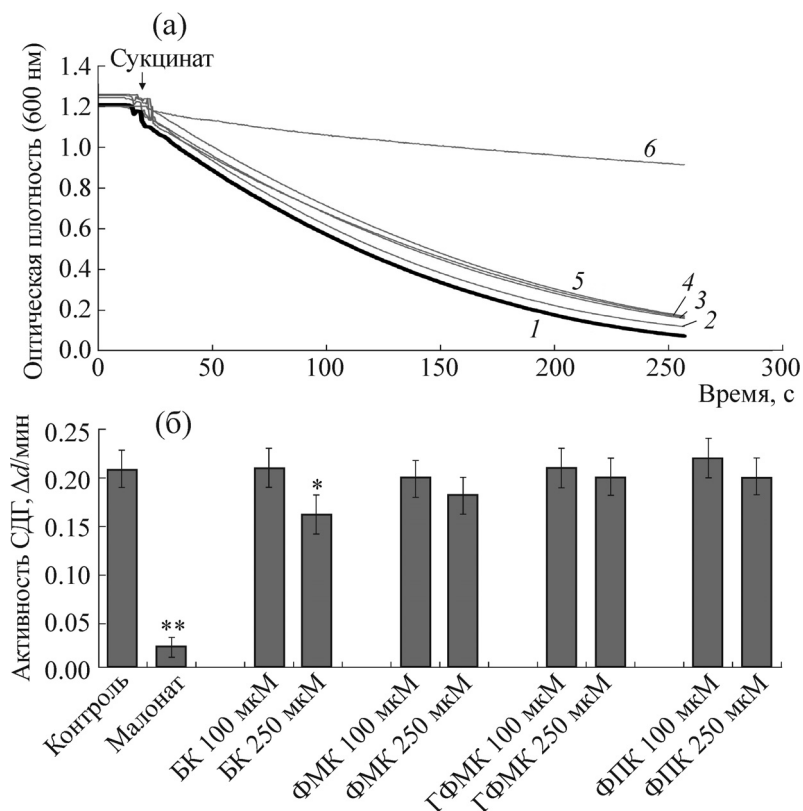


Рис. 1. Влияние фенолкарбоновых кислот на активность сукцинатдегидрогеназы, определяемую по восстановлению дихлорфенолиндофенола. (а) – Изменения оптической плотности дихлорфенолиндофенола при инкубации митохондрий (0,5 мг белка/мл) в контроле (1) и в присутствии ФМК (2), ГФМК (3), ФПК (4), БК (5) и малоната как ингибитора сукцинатдегидрогеназы (6); (б) – влияние фенолкарбоновых кислот на активность сукцинатдегидрогеназы, измеряемую по скорости восстановления дихлорфенолиндофенола; ** $p < 0,01$ и * $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

матомасс-спектрометрии [12]. В исследование включены образцы крови от больных ($n = 7$) с диагнозом сепсис, все больные имели документированный очаг инфекции, признаки манифестации инфекции, системный воспалительный синдром и клинико-лабораторные признаки органной дисфункции в соответствии с Международной классификацией сепсиса 2013 г. [21]. Контролем служили образцы крови здоровых доноров ($n = 10$). Протокол подготовки образца включала в себя превращение карбоновых кислот в триметилсилильные производные. Определение концентрации метаболитов проводилось на газовом хроматографе Agilent 6890 (Agilent Technologies, США), оснащенный масс-спектральным детектором Agilent 5973 в режиме полного сканирования. Для определения площадей пиков использовали хроматограммы, полученные в режиме селективных ионов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Действие фенолкарбоновых кислот – бензойной (БК), фенолмолочной, гидроксибензил-

молочной, фенолуксусной, гидроксибензилуксусной и фенолпропионовой кислот – на активность митохондриальных ферментов исследовали в диапазоне концентраций от 50 до 250 мкМ. На рис. 1 показано влияние фенолкарбоновых кислот на активность сукцинатдегидрогеназы, определяемую по восстановлению дихлорфенолиндофенола, акцептора электронов к каталитической субъединицы фермента. В качестве контроля специфического, зависящего от окисления сукцината, восстановления дихлорфенолиндофенола служила проба с малонатом, ингибитором сукцинатдегидрогеназы. В присутствии малоната наблюдалось полное ингибирование восстановления акцептора. Исследованные фенолкарбоновые кислоты либо не оказывали эффекта, либо вызывали слабое ингибирование активности сукцинатдегидрогеназы (рис. 1а). Из всех фенолкарбоновых кислот только БК и ФМК при концентрациях 100–250 мкМ вызывали снижение активности сукцинатдегидрогеназы более чем на 10% (рис. 1б).

В следующих экспериментах в качестве акцептора электронов был использован нитросиний тетразолий (НСТ). Как и другие соли тетразолия, НСТ применяют в качестве индикатора метаболической активности клеток и тканей, в том числе для оценки активности сукцинатдегидрогеназы и NAD-зависимых дегидрогеназ [22–24]. В суспензии изолированных митохондрий восстановление НСТ, наблюдаемое при окислении сукцината и NAD-зависимого субстрата пирувата, почти полностью ингибировалось малонатом, ингибитором сукцинатдегидрогеназы, и ротеноном, ингибитором I участка дыхательной цепи, соответственно (рис. 2а). Как показано на рис. 2в, N-этилмалеимид, действующий как блокатор тиоловых групп, ингибировал окисление пирувата более эффективно, чем ротенон. Этот эффект может объясняться тем, что N-этилмалеимид ингибирует не только I участок дыхательной цепи, но и пируватдегидрогеназу, содержащую тиоловые группы, которые влияют на активность фермента [18]. Действие этих ингибиторов показывает, что восстановление НСТ специфически связано с окислением соответствующего субстрата. Из тестированных метаболитов три фенилкарбоновых кислоты – БК, ФУК и ФПК – при концентрации 100 мкМ оказывали ингибирующее действие как на окисление сукцината (рис. 2б), так и на окисление пирувата (рис. 2в), причем ингибирование окисления пирувата было намного выше. Ингибирование, индуцированное бензойной кислотой, составляло при окислении сукцината и пирувата 25 и 42% соответственно. ФУК ингибировала окисление сукцината и пирувата на 8 и на 35% соответственно, такое же ингибирование наблюдалось при инкубации митохондрий с ФПК. Противоположное действие на активность дегидрогеназ оказывали ГФМК и ГФУК – уровень восстановления НСТ при инкубации митохондрий с этими фенилкарбоновыми кислотами на 10–15% превышал контрольные значения.

При инкубации гомогенатов печени с НСТ и фенилкарбоновыми кислотами тенденция микробных метаболитов к ингибированию окислительной активности митохондрий проявилась более выражено, чем на изолированных митохондриях. На рис. 3 показано, что все фенилкарбоновые кислоты снижали уровень восстановления НСТ при окислении сукцината (рис. 3а) и пирувата (рис. 3б). Индикаторами специфичности восстановления НСТ по отношению к субстратам окисления в гомогенатах также служили малонат, ротенон и N-этилмалеимид. Наибольшее ингибирование оказывали БК и ФУК, которые снижали активность окис-

ления пирувата на 50% и сукцината на 30%. ФМК и ГФМК ингибировали окисление обоих субстратов не более чем на 10–20%.

Таким образом, полученные данные показывают, что микробные метаболиты фенольной природы оказывают преимущественно ингибирующее влияние на окислительную активность митохондрий. В большей степени этот эффект проявляется при окислении NAD-зависимых субстратов, чем при окислении сукцината. Кроме того, ингибирование активности дегидрогеназ наблюдается при меньших концентрациях фенилкарбоновых кислот, чем ингибирование дыхания, которое происходит при концентрациях фенилкарбоновых кислот, близких к 1 мМ [16].

Поскольку дисфункция митохондрий является системным признаком полиорганной недостаточности при сепсисе, можно предполагать, что ингибирование окислительного метаболизма может проявляться в изменениях концентраций митохондриальных метаболитов в крови, как это происходит при гипоксии, ацидозе и некоторых других патологических состояниях, связанных с ингибированием активности митохондриальных ферментов [25–27]. В следующем исследовании методом газовой хромато-масс-спектрометрии нами была проведена количественная оценка содержания субстратов ЦТК в крови больных сепсисом. По сравнению со здоровыми донорами, в группе больных сепсисом обнаружено снижение содержания метаболитов ЦТК. Концентрации пирувата и фумарата были снижены в 2,5 раза, альфа-кетоглутарата и сукцината – почти в 3 раза, малата – в 10 раз (рис. 4). Полученные значения существенно отличаются от тех, которые характерны для состояний гипоксии и ацидоза, сопровождающихся повышением в крови концентраций митохондриальных субстратов окисления, в частности, цитрата, сукцината и альфа-кетоглутарата более чем в 5 раз [25,26]. Обращает на себя внимание снижение всех исследованных кислот ЦТК, особенно уровня малата, одного из конечных продуктов ЦТК, при достаточном количестве предшествующих субстратов. Снижение концентрации метаболитов ЦТК более свойственно для таких гипометаболических состояний, которые характеризуются снижением общего метаболизма, снижением потребления кислорода и общим торможением функций по типу гибернации [28]. В нашем исследовании образцы крови были взяты у больных с прогрессирующим течением сепсиса и выраженными признаками полиорганной недостаточности, поэтому полученные данные можно расценивать

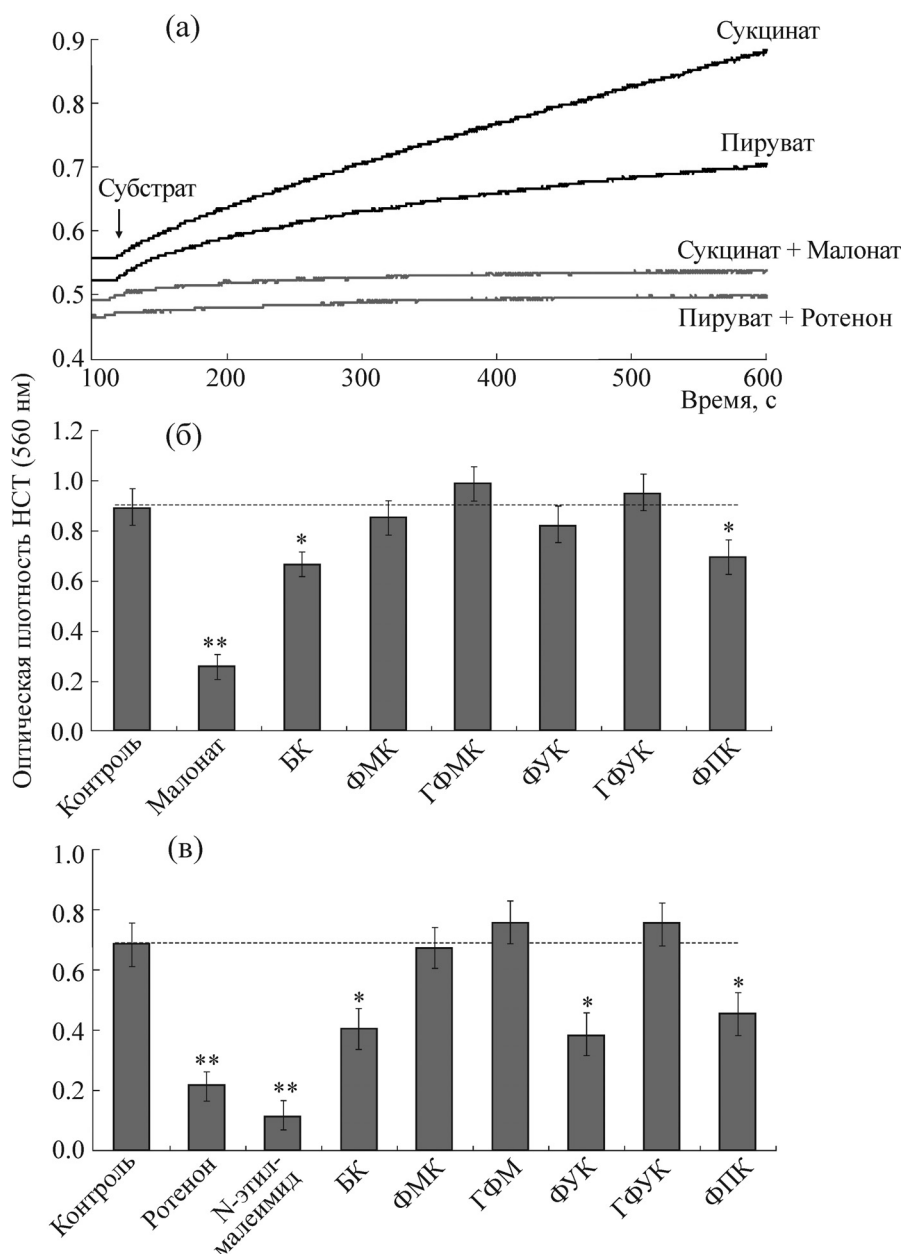


Рис. 2. Влияние фенолкарбоновых кислот на окисление сукцината и пирувата в митохондриях, определяемое по восстановлению НСТ. Изменения оптической плотности НСТ при инкубации митохондрий (0,5 мг белка/мл) с субстратами окисления и их ингибиторами в присутствии 125 мМ НСТ, 5 мМ субстрата, 0,1% тритона X-100 (а). Влияние фенолкарбоновых кислот (100 мкМ) на активность окисления сукцината (б) и пирувата (в), определяемое по восстановлению НСТ после инкубации митохондрий (0,5 мг белка/мл) с 125 мМ НСТ в присутствии субстратов, ингибиторов и фенолкарбоновых кислот, соответственно, в течение 10 мин с последующим лизисом митохондрий 0,1% тритоном X-100; ** $p < 0,01$ и * $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

как подтверждение существования явления гипометаболизма при сепсисе.

Как следует из наших экспериментальных данных, микробные метаболиты фенольной природы могут вносить существенный вклад в дисфункцию митохондрий. В экспериментах на изолированных митохондриях при добавлении

пирувата или сукцината эффекты гидроксилированных фенолкарбоновых кислот (ГФМК и ГФУК) отличались от эффектов другой группы кислот (БК, ФПК, ФУК). Разнонаправленность действия этих двух групп фенолкарбоновых кислот на митохондрии регистрировалась нами и ранее, в частности, при изучении их влияния на продукцию активных форм кислорода [16].

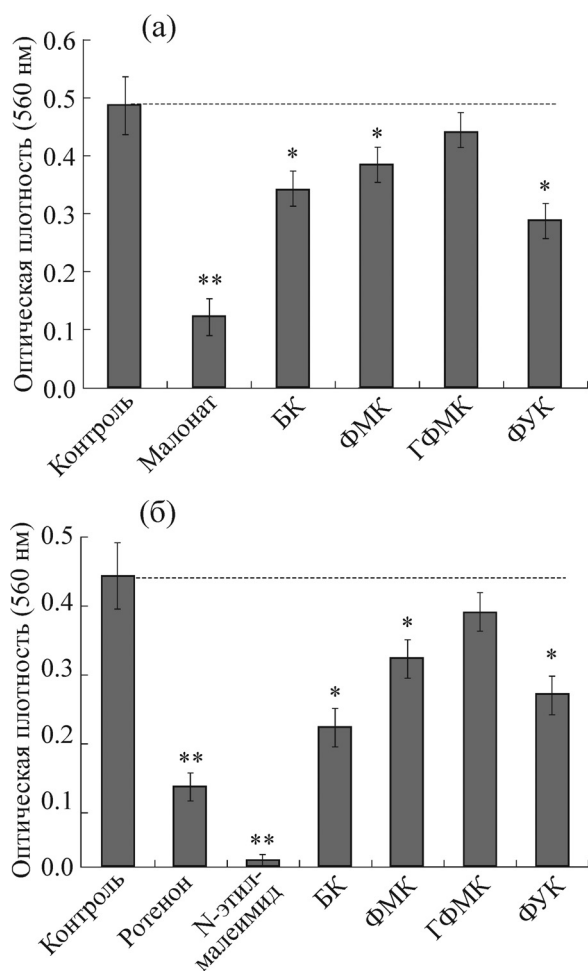


Рис. 3. Влияние фенилкарбоновых кислот на окисление сукцината (а) и пирувата (б), определяемое по восстановлению НСТ после инкубации гомогенатов (20 мкл) с 125 мМ НСТ в присутствии субстрата, ингибиторов и фенилкарбоновых кислот (100 мкМ) в течение 10 мин с последующим лизисом гомогенатов 0,1% тритоном X-100; ** $p < 0,01$ и * $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

Указанный факт ждет своего дальнейшего объяснения, особенно с учетом установленной ранее закономерности: при сепсисе гидроксированные фенилкарбоновые кислоты (ГФМК и ГФУК) всегда повышены, могут достигать очень высоких уровней в крови и коррелируют с неблагоприятным исходом, в то время как БК и ФУК резко снижены, а ФПК вообще не определяется в крови методом газовой хромато-масс-спектрометрии [14]. Динамика накопления микробных метаболитов в крови и тканях пока изучена мало, а их внутриклеточные концентрации вообще неизвестны. Можно предположить, что митохондриальные эффекты микробных метаболитов могут изменяться в зависимости от времени, прошедшего с момента манифестации признаков сепсиса. Например, в

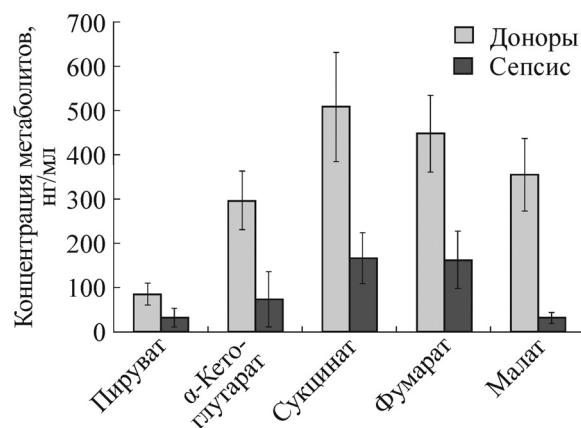


Рис. 4. Сравнение концентраций метаболитов цикла трикарбоновых кислот в крови здоровых людей и больных с сепсисом (концентрации метаболитов (нг/мл) определены методом газовой хромато-масс-спектрометрии).

острой стадии инфекционного процесса могут создаваться «пиковые» концентрации метаболитов в крови, а неблагоприятные эффекты могут усиливаться по мере аккумуляции этих метаболитов в тканях, что проявляется прогрессированием органных дисфункций. Полученные данные позволяют рассматривать функцию митохондрий, с одной стороны – как объект для мониторинга системного воспалительного процесса, и с другой стороны – в качестве перспективной мишени для коррекции органных нарушений при сепсисе. Важно отметить, что дисфункция митохондрий и органный дисфункция являются обратимыми процессами, при благоприятном исходе заболевания функции митохондрий полностью восстанавливаются. Это еще раз подтверждает перспективность исследований, направленных на изучение факторов и механизмов, участвующих в снижении функций митохондрий, и поиск путей их восстановления.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 15-15-00110).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. K. Doi, A. Leelahavanichkul, P. S. Yuen, et al., Clin. Invest. **119** (10), 2868 (2009).
2. M. P. Fink, Critical Care **6**, 491 (2002).
3. M. Bhatia and S. Moochhala, J. Pathol. **202** (2), 145 (2004).
4. M. R. Pinsky, Contrib. Nephrol. **156**, 47 (2007).
5. R. J. Levy, Shock **28**, 24 (2007).
6. R. J. Levy and C. S. Deutschman, Crit. Care Med. **35** (9), 468 (2007).

7. T. C. Vary and S. Hazen, *Mol. Cell Biochem.* **198** (1–2), 113 (1999).
8. J. Larche, S. Lancel, S. M. Hassoun, et al., *J. Am. Coll. Cardiol.* **48** (2), 377 (2006).
9. E. D. Crouser, M. W. Julian, J. E. Huff, et al., *Crit. Care Med.* **32** (2), 478 (2004).
10. T. Raffaella, F. Fiore, M. Fabrizia, et al., *Life Sci.* **91** (7–8), 237 (2012).
11. G. Garrabou, C. Morén, S. López, et al., *J. Infect Dis.* **205** (3), 392 (2012).
12. Н. В. Белобородова, И. Т. Байрамов, А. Ю. Оленин и др., *Биомед. химия* **57** (1), 95 (2011).
13. Н. В. Белобородова, В. В. Теплова и Н. И. Федотчева, *Роль микробных метаболитов в дисфункции митохондрий при сепсисе* (LAMBERT, Саарбрюкен, Германия, 2013), ISBN 978-3-659-43111-1.
14. Н. В. Белобородова, А. Ю. Оленин, А.С. Ходакова и др., *Анестезиология и реаниматология* **5**, 37 (2012).
15. A. Khodakova and N. Beloborodova, *Crit. Care* **11**, 5 (2007).
16. N. I. Fedotcheva., R. E. Kazakov, M. N. Kondrashova, et al., *Toxicol. Lett.* **180**, 182 (2008).
17. Н. И. Федотчева, В. В. Теплова и Н. В. Белобородова, *Биол. мембраны* **27** (1), 60 (2010).
18. Н. И. Федотчева, В. В. Теплова и Н. В. Белобородова, *Биофизика* **57** (5), 820 (2012).
19. S. Szeto, S. Reinke, B. Sykes, et al., *J. Biol. Chem.* **282** (37), 27518 (2007).
20. R. D. Gusy, B. Sharma, E. Bell, et al., *Mol. Cell. Biol.* **28** (2), 718 (2008).
21. R. P. Dellinger, M. M. Levy, A. Rhodes, et al., *Crit. Care Med.* **41** (2), 580 (2013).
22. M. V. Berridge, P. M. Herst, and A. S. Tan, *Biotechnol. Annu. Rev.* **11**, 127 (2005).
23. M. V. Zakharchenko, A. V. Zakharchenko, N. V. Khunderyakova, et al., *Int. J. Biochem. Cell Biol.* **45** (1), 190 (2013).
24. М. Н. Кондрашова, М. В. Захарченко, Н. В. Хундерякова и др., *Биофизика* **58** (1), 106 (2013).
25. L. G. Forni, W. McKinnon, G. A. Lord, et al., *Crit. Care* **9** (5), R591 (2005).
26. M. J. Gibala, D. A. MacLean, T. E. Graham, et al., *J. Physiol.* **502** (Pt 3), 703 (1997).
27. P. J. Pollard, J. J. Vriente, N. A. Alam, et al., *Hum. Mol. Genet.* **14** (15), 2231 (2005).
28. N. I. Fedotcheva, E. G. Litvinova, S. V. Kamzolova, et al., *CryoLetters* **31** (5), 392 (2010).

Influence of Microbial Metabolites of Phenolic Nature on the Activity of Mitochondrial Enzymes

N.I. Fedotcheva*, E.G. Litvinova*, A.A. Osipov, A.Yu. Olenin***,
V.V. Moroz**, and N.V. Beloborodova****

**Institute of Theoretical and Experimental Biophysics, Russian Academy of Sciences,
ul. Institutskaya 3, Pushchino, Moscow Region, 142290 Russia*

***Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Petrovka 25/2, Moscow, 107031 Russia*

****Department of Chemistry, Lomonosov Moscow State University, Leninskie Gory 1, Moscow, 119991 Russia*

The aim of this work was to study the effect of microbial metabolites of phenolic nature on the activity of enzymes of the tricarboxylic acid cycle in isolated mitochondria, and determine metabolites of the tricarboxylic acid cycle as potential biomarkers of mitochondrial dysfunction in the blood of patients with sepsis. It is shown that microbial metabolites of phenolic nature have an inhibitory effect on the activity of dehydrogenases, determined by the reduction of dichlorophenolindophenol and nitroblue tetrazolium in liver mitochondria and liver homogenates. This effect is more pronounced in oxidation of the NAD-dependent substrates than succinate oxidation, and at lower concentrations of microbial metabolites than inhibition of respiration. By gas chromatography-mass spectrometry it was found that the content of the tricarboxylic acid cycle metabolites in the blood of patients with sepsis decreased compared to healthy donors. The data obtained show that the microbial phenolic acids can contribute significantly to the dysfunction of mitochondria and suppression of general metabolism, characteristic of these pathologies.

Key words: mitochondria, dehydrogenases, microbial metabolites, phenolic acids, sepsis