

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ
РЕДОКС-РЕГУЛЯЦИИ ПРИ ВОСПАЛЕНИИ

УДК 576.32/.36

РОЛЬ МИТОХОНДРИЙ В НАРУШЕНИИ БАРЬЕРНОЙ ФУНКЦИИ
КИШЕЧНОГО ЭПИТЕЛИЯ ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЯХ КИШЕЧНИКА

© 2023 г. Д. А. Чернявский^а, И. И. Галкин^б, А. Н. Павлюченкова^{а, б},
А. В. Фёдоров^с, М. А. Челомбитко^{б, д, *}

^аФакультет биоинженерии и биоинформатики, Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, 119991 Россия

^бНаучно-исследовательский институт физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского, Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, 119992 Россия

^сБиологический факультет, Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, 119991 Россия

^дРоссийский геронтологический научно-клинический центр, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения России, Москва, 129226 Россия

*e-mail: chelombitko@mail.bio.msu.ru

Поступила в редакцию 10.04.2023 г.

После доработки 26.05.2023 г.

Принята к публикации 29.05.2023 г.

Воспалительные заболевания кишечника широко распространены в индустриально развитых странах, где ими страдает каждый двадцатый житель. Важную роль в развитии воспалительных заболеваний кишечника играет нарушение барьерной функции кишечного эпителия. Проницаемость эпителия кишечника зависит в первую очередь от состояния контактных комплексов между клетками, а также от способности эпителия к самообновлению. Митохондрии выполняют энергетическую функцию и, кроме того, участвуют в регуляции других процессов, протекающих в клетке. Данные последних лет указывают на потенциальную роль этих органелл в регуляции барьерной функции кишечного эпителия и в развитии воспалительных заболеваний кишечника. Дисфункция митохондрий может быть одной из причин нарушения структуры плотных межклеточных контактов и цитоскелета клеток кишечного эпителия, а также снижения способности эпителиальной выстилки к самообновлению. Все это приводит к снижению барьерной функции кишечного эпителия и развитию воспалительных заболеваний кишечника. Однако механизмы этих процессов остаются невыясненными и требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова: кишечный эпителий, митохондрии, воспалительные заболевания кишечника, активные формы кислорода, антиоксиданты

DOI: 10.31857/S0026898423060058, **EDN:** QZKAEА

ВВЕДЕНИЕ

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) широко распространены в индустриально развитых странах [1]. К ВЗК относят болезни неизвестной этиологии, в том числе язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК). Они характеризуются

такими клиническими признаками, как сильная боль в животе, повышение температуры тела, тошнота и рвота, диарея, ректальное кровотечение, анемия и значительная потеря веса. В настоящее время лечение этих заболеваний сугубо симптоматическое: с использованием проти-

Сокращения. АМПК (AMP-activated protein kinase) – АМПК-активируемая киназа; DNМ1L (dynamин-1-подобный белок-1); IL (interleukin) – интерлейкин; INF (interferon) – интерферон; MitoQ (mitoquinone) – 10-(6'-убихинонил)-децилтрифенилфосфоний; MitoТЕМРО (mitochondria-targeted [2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-ylamino)-2-oxoethyl]triphenylphosphonium chloride) – [2-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-оксил-4-иламино)-2-оксоэтил]трифенилфосфоний хлорид; МРС (mitochondrial pyruvate carrier) – митохондриальный транспортер пирувата; ОРА1 (optic atrophy 1) – митохондриальная динаминподобная GTPаза; ОХРНОС (oxidative phosphorylation) – окислительное фосфорилирование; РГС-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator 1- α) – коактиватор-1 α рецептора- γ , активируемого пролифераторами пероксисом; SkQ1 (Skulachev's quinone) – 10-(6'-пластохинонил)децилтрифенилфосфоний; TЛ1А (tumor necrosis factor family member TNF-like factor 1A) – TNF-подобный лиганд-1А; TNF (tumor necrosis factor) – фактор некроза опухоли; ZO (zonula occludens) – белок плотных контактов; АФА – активные формы азота; АФК – активные формы кислорода; БК – болезнь Крона; ВЗК – воспалительные заболевания кишечника; ДСН – декстрансульфат натрия; мТАФК – митохондриальные активные формы кислорода; ЭТЦ – электронтранспортная цепь; ЯК – язвенный колит.

вовоспалительных препаратов и диетического питания, — а в особо тяжелых случаях хирургическое — с целью удаления пораженных участков кишечника [2].

В основе патогенеза ВЗК выделяют несколько основных факторов: генетическая предрасположенность, дисрегуляция иммунной системы, нарушение барьерной функции кишечного эпителия, дисбаланс микрофлоры кишечника, а также факторы среды, включая питание и лекарственные препараты [3, 4].

Считается, что значимую роль в развитии ВЗК играет нарушение барьерной функции кишечного эпителия [5–7]. Эпителиальный барьер кишечника состоит из слоя слизи, гликокаликса и собственно эпителиальной выстилки [8]. Кишечный эпителий выполняет две основные функции: абсорбцию нутриентов и барьерную, — роль которых заключается в предотвращении попадания патогенов во внутреннюю среду организма [6]. Считается, что барьерная функция кишечного эпителия зависит прежде всего от состояния контактных комплексов между собственно эпителиальными клетками [9, 10], а также от продукции слизи бокаловидными клетками [11], секреции антибактериальных пептидов клетками Панета [11] и от способности эпителия к самообновлению [12].

Основную роль в регуляции проницаемости кишечного эпителия играют плотные контакты. Плотные контакты представляют собой белковые комплексы, состоящие из нескольких типов трансмембранных белков (окклюдин, белки из семейства клаудинов, *Magvel D3*, адгезионные молекулы семейства JAM и трицеллюлин), которые с помощью белков плотных контактов: ZO-1, ZO-2, ZO-3, цингулина и симплекина — соединяются с примембранным актомиозиновым кольцом [9]. Основными мембранными белками, определяющими проницаемость плотных контактов, являются клаудины [13]. Нарушение структуры межклеточных контактов вызывает значительное увеличение парацеллюлярной проницаемости, что может приводить к проникновению патогенов в стенку кишки через образовавшиеся просветы между двумя соседними клетками эпителия [14]. Известно, что проницаемость плотных контактов может регулироваться посредством цитокинов и факторов роста [9]. Так, провоспалительные цитокины интерферон- γ (IFN- γ) и фактор некроза опухоли (TNF) приводят к реорганизации множества белков плотных контактов, включая ZO-1, окклюдин, клаудины-1 и -4, и, таким образом, к повышению проницаемости. Трансформирующий фактор роста- β (TGF- β), напротив, поддерживает целостность плотных контактов, способствуя восстановлению эпителия при повреждении [15, 16]. Из этих данных следует, что воспалительные процессы в кишечнике могут индуцировать

цитокинзависимую разборку межклеточных контактов в кишечном эпителии, снижая тем самым его барьерную функцию и усиливая воспаление.

При ВЗК структура плотных контактов нарушается, что приводит к повышению парацеллюлярной проницаемости эпителия кишки. Так, у больных ЯК снижена толщина зоны плотных контактов [17]. При ЯК показано повышение экспрессии порообразующего клаудина-2, а также клаудинов-1, -12 и -18. Кроме того, у таких пациентов снижается экспрессия клаудинов-4, -5, -7, -8, участвующих в уменьшении парацеллюлярной проницаемости, ZO-1 и связывающегося с ним окклюдина, что ведет к нарушению процессов, играющих ключевую роль в поддержании целостности плотных контактов [8, 18, 19]. Изменения в структуре плотных контактов наблюдаются и при БК. Так, дезорганизация плотных межклеточных контактов обнаружена в терминальном отделе подвздошной кишки пациентов с БК [20]. В образцах из сигмовидной кишки пациентов с БК в острой фазе экспрессия клаудинов-3, -5 и -8 была снижена, тогда как экспрессия клаудина-2 повышена [21, 22].

Нарушение барьерной функции может быть первопричиной развития ВЗК или следствием воспалительных процессов в стенке кишки. Это нарушение приводит к транслокации бактерий в слизистую и индукции или усилению уже существующего воспаления [4, 23]. Такая ситуация способствует формированию порочного круга. Предполагается, что при индукции ВЗК бактериальные антигены избыточно стимулируют иммунную систему собственной пластинки слизистой. Это приводит к развитию иммунной реакции, при которой выделяются провоспалительные цитокины, такие как TNF-подобный лиганд-1A (TL1A; tumor necrosis factor-like cytokine 1A), TNF, интерлейкин-1 (IL-1) и INF- γ , способные повышать проницаемость кишечного эпителия, в том числе и для антигенов, которые дополнительно стимулируют иммунную систему. Такой процесс приводит к хроническому воспалению, что характерно для пациентов с ВЗК [4, 23, 24].

С риском развития ВЗК связывают мутации в приблизительно 200 генах [25], часть из которых вовлечена в регуляцию иммунного ответа, а часть — в поддержание барьерной функции кишечного эпителия, что служит дополнительным подтверждением роли взаимодействия эпителия и иммунных клеток в патогенезе ВЗК.

Все больше литературных данных указывает на роль митохондриальной дисфункции в нарушении барьерной функции кишечного эпителия при ВЗК [26–30]. Митохондрии участвуют в регуляции многих метаболических и сигнальных путей, некоторые из которых играют критическую роль в поддержании барьерной функции кишеч-

ного эпителия [16]. В данном контексте к наиболее значимым относится энергетическая функция митохондрий, выраженная в продукции необходимого количества АТР, а также способность митохондрий продуцировать активные формы кислорода (АФК) и активные формы азота (АФА), выступающие в роли медиаторов множества сигнальных путей. Более того, нарушение способности митохондрий к самообновлению может приводить к накоплению дисфункциональных органелл.

В представленном обзоре рассмотрена роль всех вышеперечисленных функций митохондрий в нарушении барьерной функции кишечного эпителия при ВЗК.

МИТОХОНДРИИ И ДИСФУНКЦИЯ КИШЕЧНОГО ЭПИТЕЛИЯ

В основе причин дисфункции кишечного эпителия при ВЗК часто лежит нарушение функциональной активности митохондрий, которое, в свою очередь, может быть следствием различных воздействий (инфекция, дисбиоз, воспаление, ишемия, хирургическое вмешательство) [31]. Как уже отмечалось ранее, появляется все больше свидетельств участия окислительного стресса [32] и митохондриальной дисфункции в нарушении барьерной функции кишечного эпителия и развитии ВЗК [26, 33]. Ультраструктурные изменения митохондрий, свидетельствующие о снижении их функциональной активности, выявляют в эпителиальных клетках кишечника больных ВЗК еще до изменения структуры плотных контактов, что свидетельствует о вовлеченности митохондриальных дисфункций в развитие данных заболеваний [34, 35].

Основная функция митохондрий состоит в образовании “энергетического сырья” клетки – АТР. Кроме биоэнергетической функции, митохондрии принимают участие в синтезе нуклеотидов, жирных кислот, гема, а также продукции АФК и гомеостазе Ca^{2+} . Митохондрии также участвуют в различных внутриклеточных сигнальных путях, например в индукции программируемой клеточной гибели [36]. Митохондрии постоянно претерпевают динамические перестройки, которые необходимы как для обеспечения энергетических потребностей клетки, так и для их самообновления. Нормальный гомеостаз митохондрий поддерживается благодаря митохондриальным шаперонам, отделению митохондриальных везикул, митофагии и биогенезу. Контроль качества – особенно важный процесс для митохондрий, так как эти органеллы постоянно подвергаются повреждающим воздействиям, особенно при различных клеточных стрессах [37].

При ВЗК, в частности в клетках кишечного эпителия, наблюдается нарушение энергетиче-

ской функции митохондрий и их гомеостаза, а также развитие окислительного стресса. Далее мы рассмотрим подробнее роль этих процессов в патогенезе ВЗК.

ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ СТРЕСС ПРИ ВЗК

В ходе анализа, проведенного группой Haberman [38], была выявлена дисфункция митохондрий в образцах ректальной биопсии пациентов с БК, а именно снижение экспрессии всех 13 генов субъединиц комплексов электронтранспортной цепи (ЭТЦ), кодируемых митохондриальной ДНК (мтДНК), наряду с нарушением митохондриально-дыхания и трансмембранного потенциала.

При исследовании мышей с индуцированным декстрансульфатом натрия (ДСН) колитом показано, что в слизистой оболочке толстой кишки экспериментальных животных уровень АТР и активность ЭТЦ заметно снижены [39, 40]. Понижение уровня АТР в слизистой оболочке кишечника показано как для пациентов с БК, у которых выявлены нарушения работы комплексов III и IV дыхательной цепи, так и для пациентов с ЯК, у которых снижена активность комплексов II, III и IV [41, 42], а в активной фазе заболеваний еще и комплекса I ЭТЦ [38]. Более того, обнаружена связь полиморфизма гена *MT-ND4*, кодирующего одну из субъединиц комплекса I ЭТЦ, с риском развития ЯК [43]. В исследовании, проведенном на клетках кишечного эпителия Caco-2, показано, что ингибирование комплекса III ЭТЦ или АТР-синтазы с помощью антимицина и олигомицина приводит к заметному нарушению распределения белка плотных контактов ZO-1, а ингибирование комплекса I ЭТЦ с помощью ротенона вызывает умеренные изменения в экспрессии ZO-1 [44]. Подобный эффект может быть опосредован действием митохондриальных АФК (мтАФК), поскольку известно, что антимицин и олигомицин способны индуцировать продукцию АФК [45, 46]. О влиянии мтАФК на структуру плотных контактов подробнее будет сказано в следующем разделе. Нарушения в экспрессии генов белков плотных контактов также обнаружены при снижении уровня АТР в монослойе клеток Caco-2. В частности, наблюдалось перераспределение клаудина-7 вдоль всей поверхности мембраны – от апикальной до базолатеральной сторон клеток, – что нехарактерно для нормальных клеток кишечного эпителия [47].

Основным источником энергии для клеток кишечного эпителия считается процесс митохондриального β -окисления жирных кислот, особенно короткоцепочечных (бутират, ацетат и пропионат), продуцируемых кишечной микрофлорой [48]. Дефицит β -окисления жирных кислот кишечным эпителием может играть критическую роль в патогенезе ВЗК, особенно ЯК. Так, приме-

нение фармакологического ингибитора β -окисления жирных кислот 2-бромоктаноата натрия приводит к развитию спонтанного колита у крыс [49]. Кроме того, мутации в гене *SLC22A5*, кодирующего OСТN2 — Na-зависимый транспортер L-карнитина, важного для β -окисления жирных кислот, — связывают с риском развития БК [48]. Важность процесса β -окисления жирных кислот в митохондриях в поддержании барьерной функции кишечного эпителия продемонстрирована на макаках, зараженных вирусом иммунодефицита обезьян (SIV). У таких животных нарушение проницаемости кишечного эпителия связано со снижением активности фактора PPAR α , участвующего в β -окислении жирных кислот. В клетках кишечного эпителия больных макак детектировали снижение числа митохондрий, а также изменение их морфологии на фрагментированный фенотип с плохо развитыми кристами. В кишечном эпителии здоровых животных митохондрии расположены на апикальном конце энтероцитов, рядом с зоной плотных контактов, что может отражать важную роль митохондрий в поддержании функциональной активности плотных контактов. Восстановление активности PPAR α приводило к нормализации барьера кишечного эпителия и частичному восстановлению морфологии и функции митохондрий, что подтверждалось также результатами анализа экспрессии митохондриальных генов и генов, вовлеченных в β -окисление жирных кислот [48].

Таким образом, на основании вышеизложенных данных можно сделать вывод, что как работа комплексов ЭТЦ, обеспечивающая окислительное фосфорилирование (ОХРНOS), так и β -окисление жирных кислот, протекающие в митохондриях, необходимы для поддержания структуры плотных контактов клеток кишечного эпителия.

Стволовые клетки кишечного эпителия характеризуются высоким уровнем ОХРНOS [50–52]. Достаточная продукция АТФ митохондриями — критический фактор для пролиферации и дифференцировки стволовых клеток кишечного эпителия. Так, нокдаун генов комплексов ЭТЦ в стволовых клетках эпителия кишечника дрозофилы приводил к снижению их пролиферации и дифференцировки. Наиболее выраженный эффект наблюдали при ингибировании комплексов III и IV ЭТЦ; при этом ингибирование дифференцировки стволовых клеток связано с активностью транскрипционного фактора FOXO [53]. На экспериментальных моделях животных показано, что повышенная продукция АТФ и активность ОХРНOS в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта снижают выраженность колита, индуцированного ДСН или 2,4,6-тринитробензолсульфоновой кислотой, по сравнению с мышами с более низким уровнем активности комплексов, участвующих в ОХРНOS, и пониженной

продукцией АТФ. Повышение содержания АТФ в клетке приводит к увеличению интенсивности NF- κ B-зависимой пролиферации энтероцитов, что способствует обновлению кишечного эпителия — ключевого процесса при восстановлении ткани после воздействия повреждающих стимулов [54]. Однако роль NF- κ B в регуляции проницаемости эпителиального барьера неоднозначна, так как этот транскрипционный фактор при избыточной активации соответствующего сигнального пути индуцирует синтез провоспалительных цитокинов. Стволовые клетки кишечного эпителия содержат большое количество митохондрий, но при этом экспрессия митохондриального транспортера пирувата (MPC) в них снижена. Потеря MPC или обработка органоидов, выращенных из стволовых клеток кишечного эпителия, ингибитором MPC приводили к ускоренной пролиферации стволовых клеток. Генетическая делеция MPC в стволовых клетках кишечного эпителия дрозофилы также приводила к повышению их пролиферативной активности, тогда как избыточная экспрессия MPC ее подавляла. Таким образом, ограничение транспорта пирувата в митохондрии необходимо для поддержания пролиферации стволовых клеток кишечного эпителия, а большое содержание в них митохондрий, по-видимому, связано с высоким уровнем окисления β -жирных кислот [55]. Эти данные свидетельствуют о том, что нарушение энергетической функции митохондрий стволовых клеток кишечного эпителия может снижать барьерную функцию кишечного эпителия за счет нарушения процессов самообновления.

Один из механизмов регуляции клеточного метаболизма в условиях снижения уровня АТФ — активация АМР-активируемой киназы (АМРК). Эта киназа стимулируется в ответ на повышение уровня АМР при снижении количества АТФ, после чего она способна влиять на регуляцию метаболизма, состоящая цитоскелета, синтез белка и аутофагию. В кишечнике АМРК ингибирует АТФ-зависимый перенос ионов, а также синтез белков [39]. Считается, что активация АМРК ведет к сборке плотных и адгезивных контактов, а также препятствует фосфорилированию легкой цепи миозина и сжатию актомиозинового кольца, тем самым уменьшая парацеллюлярную проницаемость кишечного эпителия. При увеличении внутриклеточной концентрации кальция и активации киназы СаМКК2 происходит фосфорилирование АМРК [56]. Защитный эффект АМРК продемонстрирован в нескольких моделях индуцированного колита у мышей и на клетках культуры Saco-2 [57, 58]. Кроме того, показано, что АМРК способствует дифференцировке клеток кишечного эпителия за счет индукции экспрессии транскрипционного фактора CDX2 [59]. Таким образом, в клетках кишечного эпителия АМРК участвует в

Таблица 1. Роль энергетической функции митохондрий в патогенезе ВЗК

Мишень	Воздействие/модель	Эффект	Ссылка
Компоненты ЭТЦ	Пациенты с ВЗК	Снижение экспрессии	[38]
Компоненты ЭТЦ	Нокдаун в клетках эпителия кишечника дрозофилы	Снижение пролиферации стволовых клеток кишечного эпителия	[53]
Компоненты ЭТЦ и АТР-синтаза	Антимицин, олигомицин, ротенон, СССР ^a , пиерицидин А	Перераспределение и изменение экспрессии ZO-1, перераспределение клаудина-7, увеличение проницаемости монослоя	[44, 47]
ОХРНOS и АТР	Конпластические мышцы с разным митохондриальным геномом	Снижение выраженности колита, повышение пролиферации энтероцитов	[54]
АТР	ДНС-индуцированный колит в мышинной модели, пациенты с ВЗК	Снижение уровня	[38–43]
<i>MT-ND4</i>	Мутации	Ассоциация с риском развития ВЗК	[43]
β -окисление жирных кислот	2-бромоктаноат натрия	Развитие колита	[49]
<i>SLC22A5</i>	Мутации	Ассоциация с риском развития ВЗК	[48]
PPAR α	Макаки, зараженные SIV	Снижение активности	[44]
АМПК	Метформин (<i>in vivo</i> и <i>in vitro</i>), 6-gingerol (<i>in vivo</i> и <i>in vitro</i>), AICAR ^b (<i>in vitro</i>)	Снижение тяжести течения колита, увеличение экспрессии белков плотных контактов, снижение проницаемости, снижение продукции провоспалительных цитокинов	[57–59]

^a СССР (carbonyl cyanide *m*-chlorophenylhydrazone) – карбонилцианид *m*-хлорфенилгидразон.

^b AICAR (5-aminoimidazole-4-carboxamide-1- β -D-ribofuranoside) – 5-аминоимидазол-4-карбоксамид-1- β -D-рибофуранозид.

механизме обратной связи, тормозя процессы, требующие АТР, и стабилизируя плотные контакты, препятствуя тем самым дальнейшему развитию дисфункции эпителиального барьера в ответ на энергетический стресс. Этот механизм – дополнительное подтверждение роли энергетической функции митохондрий в поддержании барьерной функции кишечного эпителия.

На основании этих данных можно заключить, что нарушение энергетической функции митохондрий в кишечном эпителии при ВЗК может приводить к нарушению структуры плотных контактов энтероцитов, снижению пролиферации и дифференцировки стволовых клеток кишечного эпителия, что играет критическое значение для выполнения барьерной функции. Экспериментальные данные, демонстрирующие роль энергетической функции митохондрий при ВЗК, суммированы в табл. 1.

ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС ПРИ ВЗК

Основная часть АФК в митохондриях образуется в результате работы комплексов I и III ЭТЦ; при этом продукция мтАФК зависит от многих факторов: концентрации кислорода, интенсивности дыхания, концентрации Ca^{2+} , митохондриального мембранного потенциала ($\Delta\Psi\text{m}$). В митохондриях АФК образуются также в результате работы дегидрогеназ в матриксе, белка р66Shc

(изоформа белка SHC1 – Src homology 2 domain-containing transforming protein 1) в межмембранном пространстве, моноаминоксидазы во внешней мембране. В ЭТЦ митохондрий постоянно происходит утечка электронов, обычно в форме супероксида (O_2^-) или гидроксильного радикала ($\cdot\text{OH}$). Однако в клетке существуют антиоксидантные защитные регуляторные механизмы. Обычно O_2^- нейтрализуется митохондриальной марганцевой супероксиддисмутазой (MnSOD). В результате этой реакции образуется перекись водорода (H_2O_2) и молекулярный кислород, далее H_2O_2 нейтрализуется под действием каталазы. К другим митохондриальным антиоксидантным системам относят тиолсодержащий трипептид глутатион, белки тиоредоксины и глутаредоксины, ферменты глутатионредуктазы, тиоредоксиновые пероксидазы (пероксиредоксины). Эти ферменты играют важную роль в поддержании окислительно-восстановительного статуса митохондрий, защищая органические молекулы от окисления АФК [60–63]. Нарушение баланса между продукцией мтАФК и их нейтрализацией системой антиоксидантной защиты приводит к развитию окислительного стресса.

Все больше данных свидетельствует об участии окислительного стресса и мтАФК в патогенезе ВЗК. Во многих работах выявлены повреждения мтДНК, белков цитоскелета и липидов,

связанные с окислительным стрессом в слизистой оболочке кишки в образцах пациентов с ВЗК и в мышинных моделях; при этом в слизистой оболочке уровень АФК был повышен [64–67]. С помощью магнитно-резонансной томографии с усилением Оверхаузера было показано, что на начальных стадиях развития ДСН-индуцированного колита у мышей АФК продуцируются внутриклеточно в дистальном и проксимальном отделах толстой кишки, в то время как на более поздних стадиях развития патологии АФК продуцируются как внутриклеточно, так и внеклеточно. Более того, было продемонстрировано, что окислительно-восстановительный дисбаланс возникал еще до начала развития ДСН-индуцированного колита, предшествуя воспалительным изменениям слизистой оболочки толстой кишки [68]. У мышей с дефицитом глутатионпероксидазы-1 (GSHPx-1) и глутатионпероксидазы-2 (GPRP-2), специфичной для кишечного эпителия, регистрировали как повышенный уровень окислительного стресса в толстой кишке, так и признаки развития колита [69]. У мышей с дефицитом белка внутренней мембраны митохондрий UCP2 (uncoupling protein 2) – негативного регулятора мтАФК – развивался тяжелый ДСН-индуцированный колит [70].

По-видимому, мтАФК могут участвовать в регуляции барьерной функции кишечного эпителия, непосредственно влияя на плотные контакты. Так, в моделях нарушения целостности монослоя клеток кишечного эпителия Caco-2 с помощью ДСН и осмотического стресса, а также механического растяжения было продемонстрировано участие мтАФК в перераспределении окклюдина и ZO-1 из плотных контактов во внутриклеточные компартменты, что приводило к нарушению структуры межклеточных контактов. Многие формы АФК вовлечены в разрушение плотных контактов посредством перестройки актинового цитоскелета, что приводит к уменьшению его взаимодействия с окклюдинам, ZO-1 и тяжелой цепью миозина. Более того, АФК способны напрямую окислять и повреждать актин и тубулин при ВЗК, что может нарушать нормальную организацию цитоскелета [67]. Все это вызывает повышение парacellularной проницаемости эпителия. Кроме того, перекись водорода, которая повышает уровень внутриклеточных АФК, изменяет фосфорилирование и локализацию окклюдина и ZO-1, нарушая тем самым целостность плотных контактов, и фосфорилирование β -катенина, что приводит к дестабилизации адгезивных контактов из-за перераспределения E-кадгерина [71]. В моделях нарушения барьерной функции кишечного эпителия под действием осмотического стресса и ДСН показано, что снижение мтАФК с помощью нокдауна Ca^{2+} -каналов Cav1.3 и TRPV6 или антиоксиданта MitoTEMPO предотвращало разрушение плотных контактов [72].

Из этих данных следует, что АФК могут нарушать нормальную структуру плотных контактов, что приводит к барьерной дисфункции кишечного эпителия. Однако точные механизмы этого процесса пока неизвестны.

Защитный эффект нацеленных на митохондрии антиоксидантов MitoTEMPO и MitoQ продемонстрирован на различных моделях ВЗК. Так, применение MitoTEMPO при ДСН-индуцированном колите предотвращало нарушение барьерной функции эпителия и приводило к менее выраженному воспалению кишки. Кроме того, MitoTEMPO снижал признаки окислительного стресса в биоптатах слизистой оболочки кишки от пациентов с БК [27]. Антиоксидант MitoQ защищал от илеоколита мышей, нокаутных по глутатионпероксидазам-1 и -2 [73]. Также MitoQ ослаблял ДСН-индуцированный колит у мышей. Показано, что защитный эффект MitoQ связан со снижением активации инфламмосомы NLRP3 в иммунных клетках, которая играет критическую роль в секреции провоспалительных цитокинов IL-1 β и IL-18 [74]. Мыши с дефицитом NLRP3 оказались устойчивы к колиту, вызванному ДСН [75]. Ранее нами показано [76], что прием митохондриальнонаправленного антиоксиданта SkQ1 предотвращает развитие ДСН-индуцированного колита у мышей и разборку плотных контактов в клетках кишечного эпителия Caco-2.

АФК могут выступать в качестве вторичных мессенджеров при передаче внутриклеточных сигнальных путей, в том числе NF- κ B, играющего важную роль в патогенезе ВЗК. В пораженных тканях толстой кишки пациентов с ЯК активность NF- κ B-сигналинга повышена, а блокада активности NF- κ B считается действенным методом лечения ЯК [77]. В этом случае именно окислительный стресс может активировать киназу ингибитора NF- κ B IKK (I- κ B kinase 2) и стимулировать ядерную транслокацию NF- κ B, приводя к экспрессии провоспалительных цитокинов TNF- α , IL-1, IL-8 в эпителиальных клетках кишечника, что способствует развитию воспаления [78–80]. Стоит отметить, что NF- κ B играет неоднозначную роль в кишечном эпителии. С одной стороны, он необходим для нормального самообновления кишечного эпителия, с другой стороны, его избыточная или неуместная активация может наоборот снизить барьерную функцию.

Такие антиоксиданты, как аскорбиновая кислота и тритерпеноид олеонанового ряда (2,3,19,23-тетрагидроксиолеан-12- ϵ -28-овая кислота), снижают ДСН-индуцированный колит *in vivo* за счет снижения активности NF- κ B и повышения экспрессии белков, участвующих в антиоксидантной защите клеток [81, 82]. Эти данные дополнительно доказывают наличие связи между NF- κ B и окислительным стрессом при ВЗК.

Таблица 2. Роль окислительного стресса в патогенезе ВЗК

Мишень	Воздействие/модель	Эффект	Ссылка
ДНК, липиды, белки АФК	Пациенты с ВЗК ДСН-индуцированный колит, пациенты с ВЗК	Окисление ДНК, белков и липидов Окислительный стресс	[64–67] [27, 67, 68]
Актин	ДСН, механический и осмотический стресс	Окисление под действием АФК, нарушение структуры цитоскелета	[67]
Окклюдин, ZO-1, β -катенин	H_2O_2 <i>in vitro</i>	Фосфорилирование и перераспределение белков плотных и адгезивных контактов, что приводит к дестабилизации этих типов межклеточных контактов	[71]
Антиоксидантные ферменты GPx1, SOD	Пациенты с ВЗК	Снижение количества этих антиоксидантных ферментов	[64]
Антиоксидантные ферменты GPx1, GI-GPx ^a	Нокаутные по <i>Gpx1</i> , <i>Gpx2</i> мыши	Окислительный стресс в толстой кишке, развитие колита	[69]
UCP2	ДСН-индуцированный колит у мышей, нокаутных по гену <i>Ucp2</i>	Более тяжелое течение колита, чем у мышей дикого типа, перераспределение белков плотных контактов	[70]
мтАФК	Нокаунт Cav1.3 и TRPV6, MitoTEMPO на фоне действия ДСН (<i>in vitro</i>)	Снижение АФК и предотвращение разрушения плотных контактов	[72]
мтАФК	MitoTEMPO на фоне ДСН-индуцированного колита или ВЗК человека	Снижение окислительного стресса и воспаления кишки	[27]
мтАФК	MitoQ в модели ДСН-индуцированного колита и колита у мышей, нокаутных по <i>Gpx1</i> , <i>Gpx2</i>	Предотвращение патологических изменений в кишке и развития колита	[73]
мтАФК	SkQ1 <i>in vitro</i> и в модели ДСН-индуцированного колита	Предотвращение развития колита и разборки плотных контактов	[76]

^a GI-GPx (gastrointestinal glutathione peroxidase) – гастроинтестинальная гутатионпероксидаза.

Кроме того, АФК могут активировать киназы MAPK, также играющие критическую роль в воспалительном сигналинге. Активация MAPK-киназ p38 и JNK вовлечена в прогрессирование ЯК [83].

Стоит отметить, что мтАФК участвуют не только в патогенезе ВЗК, но и необходимы для нормального функционирования и обновления кишечного эпителия. Так, сопутствующая низкая активность антиоксидантов каталазы и супероксиддисмутазы-2 (SOD2) может представлять собой одну из основных причин апоптотической гибели апикальных энтероцитов. Показано, что сигнальные пути Notch и АКТ, играющие важную роль в формировании крипт в культуре кишечных органоидов, модулируются мтАФК [12].

Исходя из этого, логично предположить, что избыточный уровень мтАФК приводит к нарушению барьерной функции кишечного эпителия и участвует в патогенезе ВЗК как за счет прямого воздействия на плотные контакты, так и за счет

повышения уровня синтеза провоспалительных цитокинов. Использование митохондриальнонаправленных антиоксидантов, снижающих количество мтАФК, оказывает защитное действие на кишечный эпителий, восстанавливая его барьерную функцию, что позволяет рассматривать их как перспективные таргетные препараты для лечения ВЗК. Результаты исследований, в которых показано участие окислительного стресса в ВЗК, суммированы в табл. 2.

Наряду с АФК существенную роль в развитии ВЗК играют АФА. Последние представляют собой оксид азота (NO) и продукты его метаболизма. NO генерируется ферментом NO-синтазой (NOS), катализирующей превращение L-аргинина в L-цитруллин. Существует несколько изоформ NOS, в том числе митохондриальная. АФА образуются в результате взаимодействия NO с O_2^- . АФА, аналогично АФК, оказывают повреждающее воздействие на органические молекулы клет-

ки, такие как липиды мембран, ДНК и белки. Избыток АФА приводит к развитию нитрозативного стресса и вовлечен в механизм развития окислительного стресса. Стоит отметить, что окислительный и нитрозативный стрессы лежат в основе многих заболеваний, протекающих на фоне воспаления [63, 84–86].

У пациентов с ВЗК детектируют повышенный уровень нитритов/нитратов в плазме крови, повышенную активность NOS в биоптатах образцов от пациентов с ЯК и БК [87]. Это подтверждает роль АФА в патогенезе ВЗК. АФА влияют на проницаемость кишечного барьера, индуцируя апоптоз энтероцитов и некроз, а также нарушая структуры плотных контактов [88]. Более подробно с ролью АФА в патогенезе ВЗК можно ознакомиться в обзорах [89–92].

РОЛЬ ДИНАМИКИ И ГОМЕОСТАЗА МИТОХОНДРИЙ В РАЗВИТИИ ВЗК

Растет число свидетельств роли нарушения динамики и гомеостаза митохондрий в патогенезе ВЗК. Гомеостаз митохондрий в первую очередь определяется балансом процессов митофагии и биогенеза митохондрий, а также опосредованным шаперонами митохондриальным ответом на неправильно свернутые белки, в результате чего происходит устранение дефектных митохондрий и обновление их пула. Нарушения этих процессов могут приводить как к накоплению дефектных митохондрий, так и к недостатку нормальных органелл.

У больных ЯК в период ремиссии, при которой заболевание ограничивается дистальным отделом толстой кишки, S. Hsieh и соавт. [35] наблюдали снижение экспрессии белка-шаперона прохибитина, локализованного на внутренней мембране митохондрий и регулирующего многие их функции, в том числе правильную сборку комплексов ЭТЦ. A. Theiss и соавт. [93] обнаружили снижение уровня прохибитина в кишечном эпителии пациентов с БК, а также в кишечном эпителии мышей в нескольких моделях экспериментального колита. Показано, что в условиях окислительного стресса экспрессия прохибитина снижалась, а сверхэкспрессия прохибитина предотвращала нарушение проницаемости клеток кишечного эпителия человека Caco2-BBE. D. Jackson и соавт. [94] показали, что у мышей с дефицитом прохибитина в эпителиальных клетках кишечника происходило спонтанное развитие воспаления кишечника. Нарушения ультраструктуры митохондрий и ответ на неправильно свернутые белки развивались через неделю после делеции гена прохибитина. Одновременно наблюдалась активация инфлам-масомы NLRP3 под действием митохондриальных АФК, вследствие чего усиливалась секреция провоспалительных цитокинов. MitoTEMPO так-

же нивелировал признаки митохондриальной дисфункции и воспаления кишки у мышей, дефицитных по прохибитину [94]. Таким образом, корректная работа митохондриального шаперона прохибитина обеспечивает целостность эпителиального барьера за счет предотвращения образования мтАФК.

В случае слишком активного накопления неправильно свернутых белков и неспособности шаперонов справиться со стрессом митохондрии подвергаются фрагментации и дальнейшей митофагии [95]. Основную роль в процессе дробления митохондрий играет динаминподобный белок-1 (DNM1L). Значительное снижение $\Delta\Psi$ и избыточную продукцию мтАФК считают признаком дисфункции митохондрий и сигналом для систем контроля их качества, в частности системы PINK1-Parkin, которая обеспечивает избирательную аутофагию (митофагию) дефектных митохондрий [60, 96, 97]. К основным регуляторам биогенеза митохондрий относится белок PGC-1 α : он запускает пролиферацию митохондрий, что восстанавливает их количество на фоне митофагии. Баланс между митофагией дефектных митохондрий и биогенезом новых органелл – необходимое условие гомеостаза. Поддержание нормального состояния пула митохондрий обеспечивает адекватный клеточный ответ на метаболические изменения и стресс, а также их адаптивную роль во внутриклеточных сигнальных путях [95, 98, 99]. Нарушения этого процесса повышают чувствительность клеток к повреждающим воздействиям и способствуют развитию барьерной дисфункции.

Дробление митохондрий часто предшествует митофагии. Показано, что при ДСН-индуцированном колите в кишечном эпителии мышей усилен процесс дробления митохондрий, а ингибирование фрагментации митохондрий снижало признаки колита [100].

Инвазия бактерий в клетки кишечного эпителия приводит к нарушению гомеостаза митохондрий. Так, показано, что воздействие инвазивного штамма *Escherichia coli* на монослой клеток линии T84, в отличие от неинвазивного, вызывало DNM1L-зависимую фрагментацию митохондрий, выход цитохрома C в цитоплазму, снижение $\Delta\Psi$ и количества АТФ. Более того, инвазивные бактерии снижали экспрессию генов, необходимых для слияния и биогенеза митохондрий: *OPA1* и *PGC1A*. В этом случае ингибиторы DNM1L, такие как Mdiv1 и P110, снижали фрагментацию митохондрий лишь на короткий период времени. Возможно, эта неспособность пула митохондрий поддерживать слитное состояние объясняется сниженным содержанием факторов, необходимых для биогенеза и слияния митохондрий (*OPA1* и *PGC-1 α*) при постоянно происходящей избыточной фрагментации и митофагии. Необходи-

мость интернализации бактерий в этой модели подтверждена тем, что только живые бактерии, имеющие пили I типа, необходимые для инвазии, вызывали описанные выше эффекты [101]. Таким образом, интернализация бактерий в энтероциты может вызывать нарушение митохондриального гомеостаза на морфологическом и функциональном уровне, что играет роль на ранних этапах патогенеза ВЗК. Тем не менее точный механизм влияния бактерий на митохондрии неизвестен. Показано лишь, что белок EspF, характерный для патогенных штаммов *E. coli*, вызывает снижение $\Delta\Psi_m$ [102], что может усиливать митофагию. Еще один возможный механизм влияния интернализированных бактерий на фрагментацию митохондрий – механические силы, генерируемые движущимися внутри эукариотических клеток бактериями. Такие механические силы могут вызывать локальную активацию системы фрагментации митохондрий [103].

Эти данные показывают, что при ВЗК усиливается фрагментация митохондрий и развивается их дисфункция, а ингибирование фрагментации может затормозить развитие колита.

Нарушения митофагии также ассоциированы с повышенной восприимчивостью к ВЗК. Так, полиморфизм в гене *IRGM* (immunity-related GTPase family M protein), кодирующего GTPазу, участвующую в регуляции фрагментации митохондрий и митофагии, ассоциирован с БК. Мыши с делецией гена *Irgm* проявляют повышенную восприимчивость к экспериментальному колиту [104, 105]. Полиморфизм гена *ATG16L1*, играющего роль в общей аутофагии, также связан с риском развития БК [106]. Если учесть, что митофагия – это механизм устранения дисфункциональных митохондрий, из приведенных выше данных становится ясно, что в патогенез ВЗК вовлечен процесс накопления дисфункциональных митохондрий.

Белок PGC-1 α , играющий критическую роль в биогенезе митохондрий, высоко экспрессирован в кишечном эпителии. У пациентов с ВЗК его экспрессия снижена [107]. В тоже время стоит отметить, что в криптах, где находятся стволовые клетки кишечного эпителия, уровень экспрессии PGC-1 α низкий. Считается, что в энтероцитах по мере их дифференцировки повышается экспрессия PGC-1 α , что определяет высокую дыхательную активность митохондрий, при этом наблюдается низкий уровень антиоксидантной защиты. Это приводит к накоплению мтАФК и активирует программу апоптоза терминальнодифференцированных клеток, что необходимо для самообновления кишечного эпителия [108].

В одном из исследований продемонстрирована защитная роль PGC-1 α в поддержании барьерной функции кишечного эпителия и при ЯК. У пациентов с ЯК и у мышей с ДСН-индуцирован-

ным колитом PGC-1 α ацетируется и направляется на протеасомную деградацию, что приводит к снижению его уровня. В этом случае мыши, нокаутные по *Pgc1a* в кишечном эпителии, были более восприимчивы к ДСН-индуцированному колиту, а митохондрии таких мышей проявляли признаки дисфункции, выраженной в снижении активности комплексов I и IV ЭТЦ. Фармакологическая активация PGC-1 α снижала признаки колита и восстанавливала морфологию митохондрий. Более того, показано, что у мутантных мышей повышена проницаемость кишечного эпителия для бактерий, что связано с нарушением в экспрессии белков плотных контактов. На основании этих данных К. Cunningham и соавт. [28] пришли к выводу, что снижение уровня PGC-1 α в кишечном эпителии способствует нарушениям структуры и функции митохондрий, тем самым вызывая снижение барьерной функции и облегчая транслокацию бактерий.

Все это позволяет заключить, что нарушение митохондриального гомеостаза и накопление дисфункциональных митохондрий при недостаточном биогенезе новых органелл ассоциированы с патогенезом ВЗК. Повышенное содержание поврежденных митохондрий индуцирует энергетический и окислительный стресс клеток кишечного эпителия, что снижает его барьерную функцию; при этом система контроля качества митохондриальных белков также ассоциирована с ВЗК, хотя точные механизмы этих процессов неизвестны.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенный анализ литературных данных позволяет заключить, что митохондрии играют критическую роль в поддержании барьерной функции кишечного эпителия, регулируя целостность плотных контактов энтероцитов и самообновление клеток эпителия. При ВЗК наблюдается дисфункция митохондрий кишечного эпителия, проявляющаяся в нарушении энергетической функции, повышенной продукции АФК и нарушении динамики митохондрий, – все это индуцирует их фрагментацию. Нарушение энергетической функции митохондрий приводит к снижению выработки АТФ и, как следствие, развитию воспаления и увеличению проницаемости эпителия для бактерий. Кроме того, низкий уровень АТФ снижает способность кишечного эпителия к самообновлению, что необходимо для регенерации ткани после повреждений. В свою очередь, активация киназы АМРК, реагирующей на падения уровня АТФ в клетке, может стать одной из стратегий в лечении ВЗК.

Избыточная продукция мтАФК при ВЗК нарушает структуру межклеточных контактов и усиливает продукцию провоспалительных цитоки-

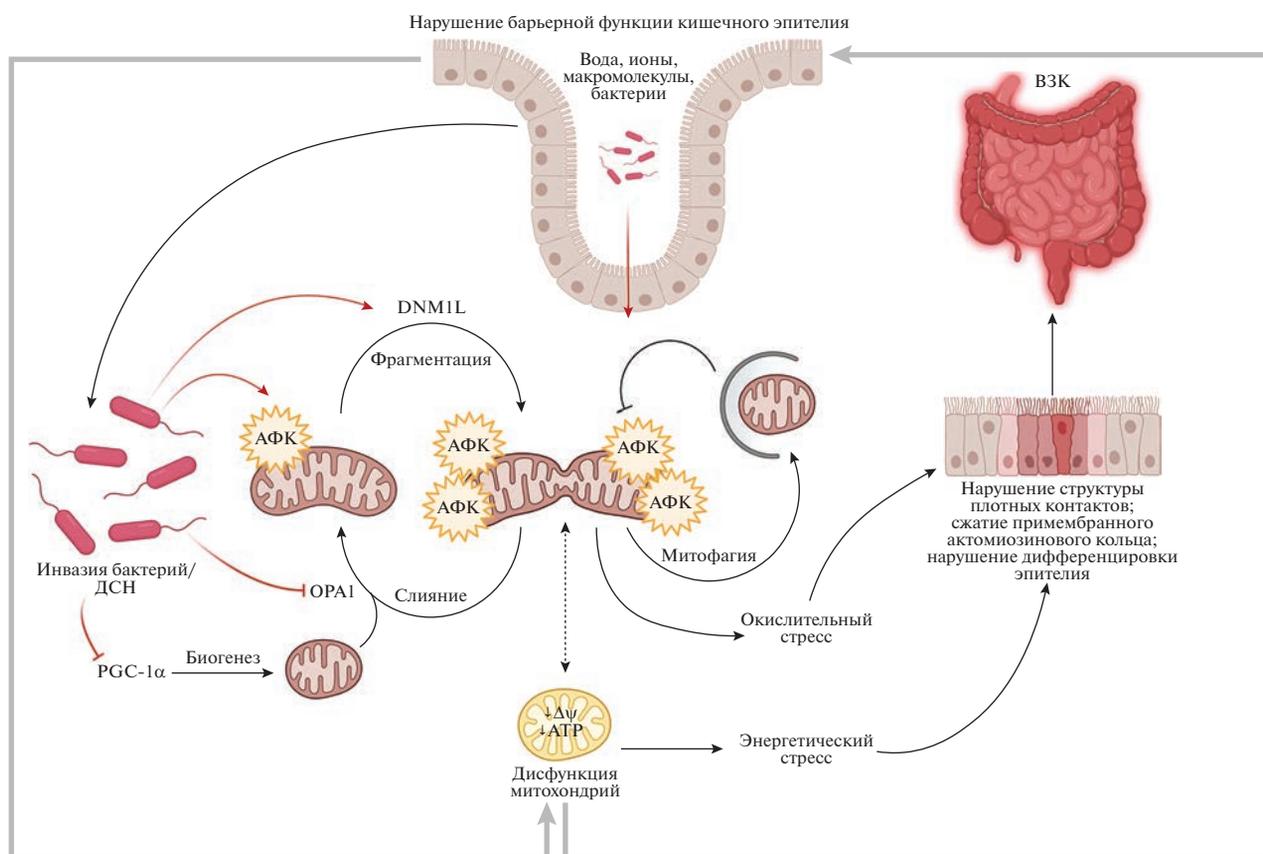


Рис. 1. Роль митохондрий в патогенезе ВЗК. Нарушение барьерной функции кишечного эпителия, вызванное различными факторами (микробиота кишки, генетическая предрасположенность, питание, лекарства и др.), приводит к инвазии бактерий в клетки эпителия. Это оказывает влияние на состояние митохондрий: усиливается генерация мтАФК, митохондриальная динамика сдвигается в сторону фрагментации митохондрий и ингибируется их биогенез. Поврежденные фрагментированные митохондрии могут подвергаться митофагии, которая служит защитным механизмом, поддерживающим нормальное состояние митохондриального пула. Однако избыточное накопление дисфункциональных митохондрий, характеризующихся сниженными значениями $\Delta\Psi$ и продукции АТФ при повышенном уровне генерации мтАФК, приводит к энергетическому и окислительному стрессам. Это может быть одной из причин нарушения структуры плотных межклеточных контактов и цитоскелета в клетках кишечного эпителия, а также снижения способности эпителиальной выстилки к самообновлению. Вследствие этого эпителиальный барьер становится еще более проницаем для бактерий, а бактериальные антигены стимулируют иммунную систему собственной пластинки слизистой. Это приводит к выделению провоспалительных цитокинов, которые дополнительно повышают проницаемость эпителиального барьера. Все это формирует порочный круг, который может быть причиной хронизации ВЗК. Иллюстрация сделана с использованием программы BioRender.com (<https://www.biorender.com/>).

нов. Применение антиоксидантов, в том числе митохондриальнонаправленных, может частично компенсировать нарушение барьерной функции эпителия кишечника. Как правило, дисфункциональные митохондрии характеризуются фрагментированным фенотипом. При ВЗК наблюдается нарушение динамики митохондрий, выражающееся в усилении дробления. Применение агентов, способных подавить фрагментацию митохондрий, позволит восстанавливать барьерную функцию кишечного эпителия. В норме дисфункциональные митохондрии подвергаются утилизации в ходе процесса митофагии, но при ВЗК этот процесс нарушен. Следовательно, использование агентов, усиливающих митофагию, можно также рассматривать в качестве потенциальных препа-

ратов для терапии ВЗК. На рис. 1 представлена схема, отражающая роль дисфункции митохондрий в нарушении барьерной функции кишечного эпителия и патогенезе ВЗК. Имеющиеся на сегодняшний день литературные данные задают направление для дальнейших возможных исследований и разработок. Более детально изучив механизмы влияния митохондрий на развитие ВЗК, можно создать основу для разработки митохондриальнонаправленных противовоспалительных препаратов.

Авторы выражают глубокую признательность д.б.н. Черняку Борису Викторовичу, заведующему лабораторией биоэнергетики клетки НИИ ФХБ имени А.Н. Белозерского, за конструктивную критику.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 23-14-00061).

Настоящая статья не содержит описания выполненных авторами исследований с участием людей или использованием животных в качестве объектов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Kaplan G.G. (2015) The global burden of IBD: from 2015 to 2025. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* **12**(12), 720–727.
- de Lange K.M., Barrett J.C. (2015) Understanding inflammatory bowel disease via immunogenetics. *J. Autoimmun.* **64**, 91–100.
- Fiocchi C. (2015) Inflammatory bowel disease pathogenesis: where are we? *J. Gastroenterol. Hepatol.* **30**(Suppl. 1), 12–18.
- Kucharzik T., Maaser C., Lügering A., Kagnoff M., Mayer L., Targan S., Domschke W. (2006) Recent understanding of IBD pathogenesis: implications for future therapies. *Inflamm. Bowel Dis.* **12**(11), 1068–1083.
- Coskun M. (2014) Intestinal epithelium in inflammatory bowel disease. *Front. Med.* **1**, 24.
- Bischoff S.C., Barbara G., Buurman W., Ockhuizen T., Schulzke J.D., Serino M., Tilg H., Watson A., Wells J.M. (2014) Intestinal permeability—a new target for disease prevention and therapy. *BMC Gastroenterol.* **14**, 189.
- Shen L., Turner J.R. (2006) Role of epithelial cells in initiation and propagation of intestinal inflammation. Eliminating the static: tight junction dynamics exposed. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* **290**(4), G577–G582.
- Zolotova N.A., Akhrieva Kh.M., Zayratyants O.V. (2019) Epithelial barrier of the colon in health and patients with ulcerative colitis. *Eksp. Klin. Gastroenterol.* **162**(2), 4–13.
- Suzuki T. (2013) Regulation of intestinal epithelial permeability by tight junctions. *Cell Mol. Life Sci.* **70**(4), 631–659.
- Guttman J.A., Finlay B.B. (2009) Tight junctions as targets of infectious agents. *Biochim. Biophys. Acta.* **1788**(4), 832–841.
- Schoultz I., Keita Å.V. (2020) The intestinal barrier and current techniques for the assessment of gut permeability. *Cells.* **9**(8), 1909.
- Rath E., Moschetta A., Haller D. (2018) Mitochondrial function – gatekeeper of intestinal epithelial cell homeostasis. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* **15**(8), 497–516.
- Van Itallie C.M., Holmes J., Bridges A., Gookin J.L., Coccato M.R., Proctor W., Colegio O.R., Anderson J.M. (2008) The density of small tight junction pores varies among cell types and is increased by expression of claudin-2. *J. Cell. Sci.* **121**(Pt 3), 298–305.
- Backert S., Boehm M., Wessler S., Tegtmeyer N. (2013) Transmigration route of *Campylobacter jejuni* across polarized intestinal epithelial cells: paracellular, transcellular or both? *Cell Commun. Signal.* **11**, 72.
- Peterson L.W., Artis D. (2014) Intestinal epithelial cells: regulators of barrier function and immune homeostasis. *Nat. Rev. Immunol.* **14**(3), 141–153.
- Roda G., Sartini A., Zambon E., Calafiore A., Marocchi M., Caponi A., Belluzzi A., Roda E. (2010) Intestinal epithelial cells in inflammatory bowel diseases. *World J. Gastroenterol.* **16**(34), 4264–4271.
- Schmitz H., Barmeyer C., Fromm M., Runkel N., Foss H.D., Bentzel C.J., Riecken E.O., Schulzke J.D. (1999) Altered tight junction structure contributes to the impaired epithelial barrier function in ulcerative colitis. *Gastroenterology.* **116**(2), 301–309.
- Oshima T., Miwa H., Joh T. (2008) Changes in the expression of claudins in active ulcerative colitis. *J. Gastroenterol. Hepatol.* **23**(Suppl. 2), S146–S150.
- Landy J., Ronde E., English N., Clark S.K., Hart A.L., Knight S.C., Ciclitira P.J., Al-Hassi H.O. (2016) Tight junctions in inflammatory bowel diseases and inflammatory bowel disease associated colorectal cancer. *World J. Gastroenterol.* **22**(11), 3117–3126.
- Marin M.L., Greenstein A.J., Geller S.A., Gordon R.E., Aufses A.H Jr. (1983) A freeze fracture study of Crohn's disease of the terminal ileum: changes in epithelial tight junction organization. *Am. J. Gastroenterol.* **78**(9), 537–547.
- Zeissig S., Bürgel N., Günzel D., Richter J., Mankertz J., Wahnschaffe U., Kroesen A.J., Zeitz M., Fromm M., Schulzke J.D. (2007) Changes in expression and distribution of claudin 2, 5 and 8 lead to discontinuous tight junctions and barrier dysfunction in active Crohn's disease. *Gut.* **56**(1), 61–72.
- Das P., Goswami P., Das T.K., Nag T., Sreenivas V., Ahuja V., Panda S.K., Gupta S.D., Makharia G.K. (2012) Comparative tight junction protein expressions in colonic Crohn's disease, ulcerative colitis, and tuberculosis: a new perspective. *Virchows Arch.* **460**(3), 261–270.
- Ungaro R., Mehandru S., Allen P.B., Peyrin-Biroulet L., Colombel J.F. (2017) Ulcerative colitis. *Lancet.* **389**(10080), 1756–1770.
- Mayer L. (2010) Evolving paradigms in the pathogenesis of IBD. *J. Gastroenterol.* **45**(1), 9–16.
- Liu J.Z., van Sommeren S., Huang H., Ng S.C., Alberts R., Takahashi A., Ripke S., Lee J.C., Jostins L., Shah T., Abedian S., Cheon J.H., Cho J., Dayani N.E., Franke L., Fuyuno Y., Hart A., Juyal R.C., Juyal G., Kim W.H., Morris A.P., Poustchi H., Newman W.G., Midha V., Orchard T.R., Vaheedi H., Sood A., Sung J.Y., Malekzadeh R., Westra H.J., Yamazaki K., Yang S.K.; International Multiple Sclerosis Genetics Consortium; International IBD Genetics Consortium; Barrett J.C., Alizadeh B.Z., Parkes M., Bk T., Daly M.J., Kubo M., Anderson C.A., Weersma R.K. (2015) Association analyses identify 38 susceptibility loci for inflammatory bowel disease and highlight shared genetic risk across populations. *Nat. Genet.* **47**(9), 979–986.

26. Novak E.A., Mollen K.P. (2015) Mitochondrial dysfunction in inflammatory bowel disease. *Front. Cell Dev. Biol.* **3**, 62.
27. Wang A., Keita Å.V., Phan V., McKay C.M., Schoultz I., Lee J., Murphy M.P., Fernando M., Ronaghan N., Balce D., Yates R., Dickey M., Beck P.L., MacNaughton W.K., Söderholm J.D., McKay D.M. (2014) Targeting mitochondria-derived reactive oxygen species to reduce epithelial barrier dysfunction and colitis. *Am. J. Pathol.* **184**(9), 2516–2527.
28. Cunningham KE, Vincent G, Sodhi CP, Novak EA, Ranganathan S, Egan CE, Stolz D.B., Rogers M.B., Firek B., Morowitz M.J., Gittes G.K., Zuckerman B.S., Hackam D.J., Mollen K.P. (2016) Peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator 1- α (PGC1 α) protects against experimental murine colitis. *J. Biol. Chem.* **291**(19), 10184–101200.
29. Jackson D.N., Theiss A.L. (2020) Gut bacteria signaling to mitochondria in intestinal inflammation and cancer. *Gut. Microbes.* **11**(3), 285–304.
30. Kłos P., Dabrowski S.A. (2021) The role of mitochondria dysfunction in inflammatory bowel diseases and colorectal cancer. *Int. J. Mol. Sci.* **22**(21), 11673.
31. Ho G.T., Theiss A.L. (2022) Mitochondria and inflammatory bowel diseases: toward a stratified therapeutic intervention. *Annu. Rev. Physiol.* **10**(84), 435–459. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-060821-083306>
32. Bourgonje A.R., Feelisch M., Faber K.N., Pasch A., Dijkstra G., van Goor H. (2020) Oxidative stress and redox-modulating therapeutics in inflammatory bowel disease. *Trends. Mol. Med.* **26**(11), 1034–1046.
33. Cunningham K., Novak E., Vincent G., Mollen K.P., Chinnder S. (2015) Antibiotic treatment protects against intestinal inflammation in peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1 α (PGC1 α) deficient mice in experimental colitis. *J. Am. Coll. Surg.* **221**(4), S28–S29.
34. Söderholm J.D., Olaison G., Peterson K.H., Franzén L.E., Lindmark T., Wirén M., Tagesson C, Sjö Dahl R. (2002) Augmented increase in tight junction permeability by luminal stimuli in the non-inflamed ileum of Crohn's disease. *Gut.* **50**(3), 307–313.
35. Hsieh S.Y., Shih T.C., Yeh C.Y., Lin C.J., Chou Y.Y., Lee Y.S. (2006) Comparative proteomic studies on the pathogenesis of human ulcerative colitis. *Proteomics.* **6**(19), 5322–5331.
36. Bohovych I., Khalimonchuk O. (2016) Sending out an SOS: mitochondria as a signaling hub. *Front. Cell Dev. Biol.* **4**, 109.
37. Pickles S., Vigié P., Youle R.J. (2018) Mitophagy and quality control mechanisms in mitochondrial maintenance. *Curr. Biol.* **28**(4), R170–R185.
38. Haberman Y., Karns R., Dexheimer P.J., Schirmer M., Somekh J., Jurickova I., Braun T., Novak E., Bauman L., Collins M.H., Mo A., Rosen M.J., Bonkowski E., Gotman N., Marquis A., Nistel M., Rufó P.A., Baker S.S., Sauer C.G., Markowitz J., Pfefferkorn M.D., Rosh J.R., Boyle B.M., Mack D.R., Baldassano R.N., Shah S., Leleiko N.S., Heyman M.B., Griffiths A.M., Patel A.S., Noe J.D., Aronow B.J., Kugathasan S., Walters T.D., Gibson G., Thomas S.D., Mollen K., Shen-Orr S., Huttenhower C., Xavier R.J., Hyams J.S., Denson L.A. (2019) Ulcerative colitis mucosal transcriptomes reveal mitochondriopathy and personalized mechanisms underlying disease severity and treatment response. *Nat. Commun.* **10**(1), 38.
39. Heller S., Penrose H.M., Cable C., Biswas D., Nakhoul H., Baddoo M., Flemington E., Crawford S.E., Savkovic S.D. (2017) Reduced mitochondrial activity in colonocytes facilitates AMPK α 2-dependent inflammation. *FASEB J.* **31**(5), 2013–2025.
40. Xue X, Bredell BX, Anderson ER, Martin A, Mays C, Nagao-Kitamoto H, Huang S., Gyórfy B., Greenson J.K., Hardiman K., Spence J.R., Kamada N., Shah Y.M. (2017) Quantitative proteomics identifies STEAP4 as a critical regulator of mitochondrial dysfunction linking inflammation and colon cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **114**(45), E9608–E9617.
41. Sifroni K.G., Damiani C.R., Stoffel C., Cardoso M.R., Ferreira G.K., Jeremias I.C., Rezin G.T., Scaini G., Schuck P.F., Dal-Pizzol F., Streck E.L. (2010) Mitochondrial respiratory chain in the colonic mucosal of patients with ulcerative colitis. *Mol. Cell. Biochem.* **342**(1–2), 111–115.
42. Restivo N.L., Srivastava M.D., Schafer I.A., Hoppel C.L. (2004) Mitochondrial dysfunction in a patient with crohn disease: possible role in pathogenesis. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **38**(5), 534–538.
43. Dankowski T., Schröder T., Möller S., Yu X., Ellinghaus D., Bär F., Fellermann K., Lehnert H., Schreiber S., Franke A., Sina C., Ibrahim S.M., König I.R. (2016) Male-specific association between *MT-ND4* 11719 A/G polymorphism and ulcerative colitis: a mitochondria-wide genetic association study. *BMJ Gastroenterol.* **16**(1), 118.
44. Crakes K.R., Santos Rocha C., Grishina I., Hirao L.A., Napoli E., Gaulke C.A., Fenton A., Datta S., Arredondo J., Marco M.L., Sankaran-Walters S., Cortopassi G., Giulivi C., Dandekar S. (2019) PPAR α -targeted mitochondrial bioenergetics mediate repair of intestinal barriers at the host-microbe intersection during SIV infection. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **116**(49), 24819–24829.
45. Park W.H., Han Y.W., Kim S.H., Kim S.Z. (2007) An ROS generator, antimycin A, inhibits the growth of HeLa cells via apoptosis. *J. Cell Biochem.* **102**(1), 98–109.
46. Liu Y., Schubert D.R. (2009) The specificity of neuroprotection by antioxidants. *J. Biomed. Sci.* **16**(1), 98.
47. Janssen Duijghuijsen L.M., Grefte S., de Boer V.C.J., Zeper L., van Dartel D.A.M., van der Stelt I., Bekkenkamp-Grovenstein M., van Norren K., Wichers H.J., Keijer J. (2017) Mitochondrial ATP depletion disrupts Caco-2 monolayer integrity and internalizes claudin 7. *Front. Physiol.* **8**, 794.
48. Smith S.A., Ogawa S.A., Chau L., Whelan K.A., Hamilton K.E., Chen J., Keilbaugh S., Fogt F., Bewtra M., Braun J., Xavier R.J., Clish C.B., Slaff B., Weljie A.M., Bushman F.D., Lewis J.D., Li H., Master S.R., Bennett M.J., Nakagawa H., Wu G.D. (2021)

- Mitochondrial dysfunction in inflammatory bowel disease alters intestinal epithelial metabolism of hepatic acylcarnitines. *J. Clin. Invest.* **131**(1), e133371.
49. Roediger W.E., Nance S. (1986) Metabolic induction of experimental ulcerative colitis by inhibition of fatty acid oxidation. *Br. J. Exp. Pathol.* **67**(6), 773–782.
 50. Umar S. (2010) Intestinal stem cells. *Curr. Gastroenterol. Rep.* **12**(5), 340–348.
 51. Chandel N.S., Jasper H., Ho T.T., Passegué E. (2016) Metabolic regulation of stem cell function in tissue homeostasis and organismal ageing. *Nat. Cell. Biol.* **18**(8), 823–832.
 52. Rodríguez-Colman M.J., Schewe M., Meerlo M., Stigter E., Gerrits J., Pras-Raves M., Sacchetti A., Hornsveld M., Oost K.C., Snippert H.J., Verhoeven-Duif N., Fodde R., Burgering B.M. (2017) Interplay between metabolic identities in the intestinal crypt supports stem cell function. *Nature.* **543**(7645), 424–427.
 53. Zhang F., Pirooznia M., Xu H. (2020) Mitochondria regulate intestinal stem cell proliferation and epithelial homeostasis through FOXO. *Mol. Biol. Cell.* **31**(14), 1538–1549.
 54. Bär F., Bochmann W., Widok A., von Medem K., Pangel R., Hirose M., Yu X., Kalies K., König P., Böhm R., Herdegen T., Reinicke A.T., Büning J., Lehnert H., Fellermann K., Ibrahim S., Sina C. (2013) Mitochondrial gene polymorphisms that protect mice from colitis. *Gastroenterology.* **145**(5), 1055–1063.e3.
 55. Wen Y.A., Xiong X., Scott T., Li A.T., Wang C., Weiss H.L., Tan L., Bradford E., Fan T.W.M., Chandel N.S., Barrett T.A., Gao T. (2019) The mitochondrial retrograde signaling regulates Wnt signaling to promote tumorigenesis in colon cancer. *Cell Death Differ.* **26**(10), 1955–1969.
 56. Mihaylova M.M., Shaw R.J. (2011) The AMPK signalling pathway coordinates cell growth, autophagy and metabolism. *Nat. Cell. Biol.* **13**(9), 1016–1023.
 57. Chen L., Wang J., You Q., He S., Meng Q., Gao J., Wu X., Shen Y., Sun Y., Wu X., Xu Q. (2018) Activating AMPK to restore tight junction assembly in intestinal epithelium and to attenuate experimental colitis by metformin. *Front. Pharmacol.* **9**, 761.
 58. Chang K.W., Kuo C.Y. (2015) 6-Gingerol modulates proinflammatory responses in dextran sodium sulfate (DSS)-treated Caco-2 cells and experimental colitis in mice through adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK) activation. *Food Funct.* **6**(10), 3334–3341.
 59. Sun X., Yang Q., Rogers C.J., Du M., Zhu M.J. (2017) AMPK improves gut epithelial differentiation and barrier function via regulating Cdx2 expression. *Cell Death Differ.* **24**(5), 819–831.
 60. Zorov D.B., Juhaszova M., Sollott S.J. (2014) Mitochondrial reactive oxygen species (ROS) and ROS-induced ROS release. *Physiol. Rev.* **94**(3), 909–950.
 61. Shanmugasundaram K., Nayak B.K., Friedrichs W.E., Kaushik D., Rodriguez R., Block K. (2017) NOX4 functions as a mitochondrial energetic sensor coupling cancer metabolic reprogramming to drug resistance. *Nat. Commun.* **8**(1), 997.
 62. Forrester S.J., Kikuchi D.S., Hernandez M.S., Xu Q., Griendling K.K. (2018) Reactive oxygen species in metabolic and inflammatory signaling. *Circ. Res.* **122**(6), 877–902.
 63. Butterfield D.A., Boyd-Kimball D. (2020) Mitochondrial oxidative and nitrosative stress and Alzheimer disease. *Antioxidants* (Basel). **9**(9), 818.
 64. Dincer Y., Erzin Y., Himmetoglu S., Gunes K.N., Bal K., Akcay T. (2007) Oxidative DNA damage and antioxidant activity in patients with inflammatory bowel disease. *Dig. Dis. Sci.* **52**(7), 1636–1641.
 65. Balmus I.M., Ciobica A., Trifan A., Stanciu C. (2016) The implications of oxidative stress and antioxidant therapies in inflammatory bowel disease: clinical aspects and animal models. *Saudi J. Gastroenterol.* **22**(1), 3–17.
 66. Kruidenier L., Kuiper I., Lamers C.B., Verspaget H.W. (2003) Intestinal oxidative damage in inflammatory bowel disease: semi-quantification, localization, and association with mucosal antioxidants. *J. Pathol.* **201**, 28–36.
 67. Keshavarzian A., Banan A., Farhadi A., Komanduri S., Mutlu E., Zhang Y., Fields J.Z. (2003) Increases in free radicals and cytoskeletal protein oxidation and nitration in the colon of patients with inflammatory bowel disease. *Gut.* **52**(5), 720–728.
 68. Yasukawa K., Hirago A., Yamada K., Tun X., Ohkuma K., Utsumi H. (2019) *In vivo* redox imaging of dextran sodium sulfate-induced colitis in mice using Overhauser-enhanced magnetic resonance imaging. *Free Radic. Biol. Med.* **136**, 1–11.
 69. Esworthy R.S., Steven Esworthy R., Aranda R., Martín M.G., Doroshov J.H., Binder S.W., Chu F.F. (2001) Mice with combined disruption of *Gpx1* and *Gpx2* genes have colitis. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* **281**(3), G848–G855.
 70. Zhang H., Kuai X.Y., Yu P., Lin L., Shi R. (2012) Protective role of uncoupling protein-2 against dextran sodium sulfate-induced colitis. *J. Gastroenterol. Hepatol.* **27**(3), 603–608.
 71. Rao R. (2008) Oxidative stress-induced disruption of epithelial and endothelial tight junctions. *Front. Biosci.* **13**, 7210–7226.
 72. Gangwar R., Meena A.S., Shukla P.K., Nagaraja A.S., Dorniak P.L., Pallikuth S., Waters C.M., Sood A., Rao R. (2017) Calcium-mediated oxidative stress: a common mechanism in tight junction disruption by different types of cellular stress. *Biochem. J.* **474**(5), 731–749.
 73. Chu F.F., Esworthy R.S., Doroshov J.H., Grasberger H., Donko A., Leto T.L., Gao Q., Shen B. (2017) Deficiency in Duox2 activity alleviates ileitis in *GPx1*- and *GPx2*-knockout mice without affecting apoptosis incidence in the crypt epithelium. *Redox Biol.* **11**, 144–156.
 74. Dashdorj A., Jyothi K.R., Lim S., Jo A., Nguyen M.N., Ha J., Yoon K.S., Kim H.J., Park J.H., Murphy M.P., Kim S.S. (2013) Mitochondria-targeted antioxidant

- MitoQ ameliorates experimental mouse colitis by suppressing NLRP3 inflammasome-mediated inflammatory cytokines. *BMC Med.* **11**, 178.
75. Bauer C., DUEWELL P., MAYER C., LEHR H.A., FITZGERALD K.A., DAUER M., TSCHOPP J., ENDRES S., LATZ E., SCHNURR M. (2010) Colitis induced in mice with dextran sulfate sodium (DSS) is mediated by the NLRP3 inflammasome. *Gut.* **59**(9), 1192–1199.
76. Fedorov A.V., Chelombitko M.A., Chernyavskij D.A., Galkin I.I., Pletjushkina O.Y., Vasilieva T.V., Zinovkin R.A., Chernyak B.V. (2022) Mitochondria-targeted antioxidant SkQ1 prevents the development of experimental colitis in mice and impairment of the barrier function of the intestinal epithelium. *Cells.* **11**(21), 3441.
77. Gan H.T., Chen Y.Q., Ouyang Q. (2005) Sulfasalazine inhibits activation of nuclear factor- κ B in patients with ulcerative colitis. *J. Gastroenterol. Hepatol.* **20**(7), 1016–1024.
78. Piechota-Polanczyk A., Fichna J. (2014) Review article: the role of oxidative stress in pathogenesis and treatment of inflammatory bowel diseases. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **387**(7), 605–620.
79. Ji Y., Dai Z., Sun S., Ma X., Yang Y., Tso P., Wu G., Wu Z. (2018) Hydroxyproline attenuates dextran sulfate sodium-induced colitis in mice: involvement of the NF- κ B signaling and oxidative stress. *Mol. Nutr. Food Res.* **62**(21), e1800494.
80. He Y., Li Z., Xu T., Luo D., Chi Q., Zhang Y., Li S. (2022) Polystyrene nanoplastics deteriorate LPS-modulated duodenal permeability and inflammation in mice via ROS driven-NF- κ B/NLRP3 pathway. *Chemosphere.* **307**(Pt. 1), 135662.
81. Lifei-Luo, Zhang J., Li X., Zhu Y., Wang Y., Liu D. (2023) Sericic acid ameliorates DSS-induced ulcerative colitis in mice by modulating the NF- κ B and Nrf2 pathways. *Curr. Mol. Pharmacol.* **16**(7), 759–770. <https://doi.org/10.2174/1874467215666220928100319>
82. Yan H., Wang H., Zhang X., Li X., Yu J. (2015) Ascorbic acid ameliorates oxidative stress and inflammation in dextran sulfate sodium-induced ulcerative colitis in mice. *Int. J. Clin. Exp. Med.* **8**(11), 20245–20253.
83. Wang Z., Li S., Cao Y., Tian X., Zeng R., Liao D.F., Cao D. (2016) Oxidative stress and carbonyl lesions in ulcerative colitis and associated colorectal cancer. *Oxid. Med. Cell Longev.* **2016**, 9875298.
84. Shlapakova T.I., Kostin R.K., Tyagunova E.E. (2020) Reactive oxygen species: participation in cellular processes and progression of pathology. *Russ. J. Bioorg. Chem.* **46**(5), 657–674.
85. Reutov V.P., Samosudova N.V., Sorokina E.G. (2019) A model of glutamate neurotoxicity and mechanisms of the development of the typical pathological process. *Biophysics.* **64**(2), 233–250.
86. Reutov V.P., Sorokina E.G. (2022) Causal relationship between physiological and pathological processes in the brain and in the gastrointestinal tract: the brain–intestine axis. *Biophysics.* **67**(6), 972–986.
87. McCafferty D.M. (2000) Peroxynitrite and inflammatory bowel disease. *Gut.* **46**(3), 436–439.
88. Chokshi N.K., Guner Y.S., Hunter C.J., Upperman J.S., Grishin A., Ford H.R. (2008) The role of nitric oxide in intestinal epithelial injury and restitution in neonatal necrotizing enterocolitis. *Semin. Perinatol.* **32**(2), 92–99.
89. Pavlick K.P., Laroux F.S., Fuseler J., Wolf R.E., Gray L., Hoffman J., Grisham M.B. (2002) Role of reactive metabolites of oxygen and nitrogen in inflammatory bowel disease. *Free Radic. Biol. Med.* **33**(3), 311–322.
90. Abot A., Fried S., Cani P.D., Knauf C. (2022) Reactive oxygen species/reactive nitrogen species as messengers in the gut: impact on physiology and metabolic disorders. *Antioxid. Redox Signal.* **37**(4–6), 394–415.
91. Predonzani A., Cali B., Agnellini A.H., Molon B. (2015) Spotlights on immunological effects of reactive nitrogen species: when inflammation says nitric oxide. *World J. Exp. Med.* **5**(2), 64–76.
92. Guan G., Lan S. (2018) Implications of antioxidant systems in inflammatory bowel disease. *Biomed. Res. Int.* **2018**, 1290179.
93. Theiss A.L., Idell R.D., Srinivasan S., Klapproth J.M., Jones D.P., Merlin D., Sitaraman S.V. (2007) Prohibitin protects against oxidative stress in intestinal epithelial cells. *FASEB J.* **21**(1), 197–206.
94. Jackson D.N., Panopoulos M., Neumann W.L., Turner K., Cantarel B.L., Thompson-Snipes L., Dassopoulos T., Feagins L.A., Souza R.F., Mills J.C., Blumberg R.S., Venuprasad K., Thompson W.E., Theiss A.L. (2020) Mitochondrial dysfunction during loss of prohibitin 1 triggers Paneth cell defects and ileitis. *Gut.* **69**(11), 1928–1938.
95. Zhu J., Wang K.Z.Q., Chu C.T. (2013) After the banquet: mitochondrial biogenesis, mitophagy, and cell survival. *Autophagy.* **9**(11), 1663–1676.
96. Brookes P.S., Yoon Y., Robotham J.L., Anders M.W., Sheu S.S. (2004) Calcium, ATP, and ROS: a mitochondrial love-hate triangle. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* **287**(4), C817–C833.
97. Perry S.W., Norman J.P., Barbieri J., Brown E.B., Gelbard H.A. (2011) Mitochondrial membrane potential probes and the proton gradient: a practical usage guide. *Biotechniques.* **50**(2), 98–115.
98. Palikaras K., Tavernarakis N. (2014) Mitochondrial homeostasis: the interplay between mitophagy and mitochondrial biogenesis. *Exp. Gerontol.* **56**, 182–188.
99. Palikaras K., Lionaki E., Tavernarakis N. (2015) Balancing mitochondrial biogenesis and mitophagy to maintain energy metabolism homeostasis. *Cell Death Differ.* **22**(9), 1399–1401.
100. Mancini N.L., Goudie L., Xu W., Sabouny R., Rajeev S., Wang A., Esquerre N., Al Rajabi A., Jayme T.S., van Tilburg Bernandes E., Nasser Y., Ferraz J.G.P., Shutt T., Shearer J., McKay D.M. (2020) Perturbed mitochondrial dynamics is a novel feature of colitis that can be targeted to lessen disease. *Cell Mol. Gastroenterol. Hepatol.* **10**(2), 287–307.
101. Mancini N.L., Rajeev S., Jayme T.S., Wang A., Keita A.V., Workentine M.L., Hamed S., Söderholm J.D., Lopes F., Shutt T.E., Shearer J., McKay D.M. (2021) Crohn's disease pathobiont ad-

- herent-invasive *E. coli* disrupts epithelial mitochondrial networks with implications for gut permeability. *Cell Mol. Gastroenterol. Hepatol.* **11**(2), 551–571.
102. Nagai T., Abe A., Sasakawa C. (2005) Targeting of enteropathogenic *Escherichia coli* EspF to host mitochondria is essential for bacterial pathogenesis: critical role of the 16th leucine residue in EspF. *J. Biol. Chem.* **280**(4), 2998–3011.
103. Helle S.C.J., Feng Q., Aebersold M.J., Hirt L., Grüter R.R., Vahid A., Sirianni A., Mostowy S., Snedeker J.G., Šarić A., Idema T., Zambelli T., Kornmann B. (2017) Mechanical force induces mitochondrial fission. *Elife.* **6**, 30292.
104. Singh S.B., Ornatowski W., Vergne I., Naylor J., Delgado M., Roberts E., Ponpuak M., Master S., Pilli M., White E., Komatsu M., Deretic V. (2010) Human IRGM regulates autophagy and cell-autonomous immunity functions through mitochondria. *Nat. Cell Biol.* **12**(12), 1154–1165.
105. Liu B., Gulati A.S., Cantillana V., Henry S.C., Schmidt E.A., Daniell X., Grossniklaus E., Schoenborn A.A., Sartor R.B., Taylor G.A. (2013) Irgm1-deficient mice exhibit Paneth cell abnormalities and increased susceptibility to acute intestinal inflammation. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* **305**(8), G573–G584.
106. Salem M., Ammitzboell M., Nys K., Seidelin J.B., Nielsen O.H. (2015) ATG16L1: a multifunctional susceptibility factor in Crohn disease. *Autophagy.* **11**(4), 585–594.
107. Ussakli C.H., Ebaee A., Binkley J., Brentnall T.A., Emond M.J., Rabinovitch P.S., Risques R.A. (2013) Mitochondria and tumor progression in ulcerative colitis. *J. Natl. Cancer Inst.* **105**(16), 1239–1248.
108. D’Errico I., Salvatore L., Murzilli S., Lo Sasso G., Latorre D., Martelli N., Egorova A.V., Polishuck R., Madeyski-Bengtson K., Lelliott C., Vidal-Puig A.J., Seibel P., Villani G., Moschetta A. (2011) Peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator 1- α (PGC1 α) is a metabolic regulator of intestinal epithelial cell fate. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **108**(16), 6603–6608.

The Role of Mitochondrial in Intestinal Epithelial Barrier Dysfunction during Inflammatory Bowel Disease

D. A. Chernyavskij¹, I. I. Galkin², A. N. Pavlyuchenkova^{1,2}, A. V. Fedorov³, and M. A. Chelombitko^{2,4,*}

¹Faculty of Bioengineering and Bioinformatics, Lomonosov Moscow State University, Moscow, 119991 Russia

²Belozersky Institute of Physico-Chemical Biology, Lomonosov Moscow State University, Moscow, 119992 Russia

³Faculty of Biology, Lomonosov Moscow State University, Moscow, 119991 Russia

⁴The “Russian Clinical Research Center for Gerontology”, Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, 129226 Russia

*e-mail: chelombitko@mail.bio.msu.ru

Inflammatory bowel diseases are widely spread in industrial countries with every 20th citizen being affected. Dysregulation of epithelial barrier function is considered to play a key role in the development of inflammatory bowel diseases. Intestinal epithelium permeability depends mostly on the condition of intercellular contacts and epithelial cells' renewal ability. Mitochondria participate in the regulation of various intracellular processes besides performing the energetic function. Recent data indicate the potential role of mitochondria in intestinal epithelial barrier regulation and inflammatory bowel diseases onset. Mitochondrial dysfunction may be one of the reasons for disruption of the structure of tight junctions and the cytoskeleton of intestinal epithelial cells, as well as a decrease in the ability of the epithelial lining to self-renewal. All this leads to a decrease in the barrier function of the intestinal epithelium and the development of inflammatory bowel diseases. Nevertheless, the mechanisms of these processes are still unclear and further research is required.

Keywords: intestinal epithelium, mitochondria, inflammatory bowel diseases, reactive oxygen species, antioxidants