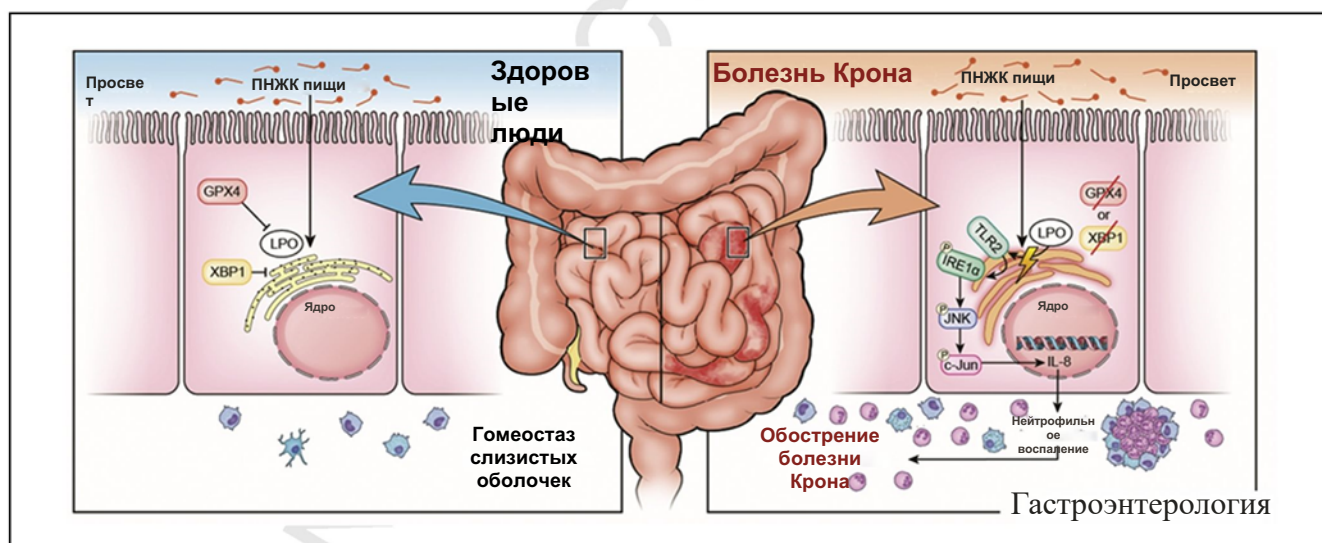


Вызванный ПНЖК метаболический энтерит как активатор болезни Крона

PUFA-Induced Metabolic Enteritis as a Fuel for Crohn's Disease

Julian Schwärzler,^{1,*} Lisa Mayr,^{1,*} Arnau Vich Vila,^{2,*} Felix Grabherr,¹ Lukas Niederreiter,¹ Maureen Philipp,¹ Christoph Grander,¹ Moritz Meyer,¹ Almina Jukic,¹ Simone Tröger,¹ Barbara Enrich,¹ and others

¹Кафедра внутренних болезней I, гастроэнтерологии, гепатологии, эндокринологии и метаболизма, Медицинский университет Инсбрука, Инсбрук, Австрия; ²Кафедра гастроэнтерологии и гепатологии, Гронингенский университет и Медицинский центр Гронингенского университета, Гронинген, Нидерланды;



ВВОДНАЯ ИНФОРМАЦИЯ И ЦЕЛИ

ИССЛЕДОВАНИЯ: болезнь Крона (БК) шагает по миру с распространением «западного» образа жизни и характера питания. Однако конкретные компоненты рациона, которые в совокупности вызывают воспаление при воспалительных заболеваниях кишечника, выявить пока не удается. Мы поставили целью оценить, как повышенное количество полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) в «западном» рационе, связанное с риском развития БК, влияет на воспаление кишечника и течение заболевания. Сделано предположение, что реакция на несвернутые белки и антиоксидантная активность глутатионпероксидазы 4 (GPX4), которая нарушена в эпителии кишечника человека при БК, компенсируют метаболические нарушения, вызванные

ПНЖК в пище. **МЕТОДЫ:** определяли фенотип и изучали механизм энтерита, вызванного обогащенным ПНЖК «западным» рационом питания, в 2 моделях на мышцах с развитием стресса в эндоплазматическом ретикулуме (ЭР) вследствие делеции белка-1, связывающегося с X-боксом (*Xbp1*), или *Gpx4* в клетках кишечного эпителия (intestinal epithelial cell, IEC). Мы перенесли данные исследования на органеллы эпителия человека при БК и сопоставили потребление ПНЖК, которое оценивали по опроснику питания или метаболиту кала, с клиническим течением заболевания в 2 независимых когортах пациентов с БК. **РЕЗУЛЬТАТЫ:** избыток ПНЖК в «западном» рационе вызывает выраженный стресс в ЭР, индуцируя энтерит у мышечной с генотипом *Xbp1*^{+/-IEC} и *Gpx4*^{+/-IEC}. Омега-3 (ω -3) и ω -6

ПНЖК активировали сенсорный белок Ire1a эндоплазматического ретикулума эпителиальных клеток посредством Toll-подобного рецептора 2 (Tlr2), реагирующего на кислород-специфичные эпитопы. Активность контролируемого Tlr2 требующего инозитола фермента 1a (Ire1a) влияла на вызванную ПНЖК выработку хемокинов и энтерит. При активной БК у человека ω -3 и ω -6 ПНЖК вызвали экспрессию хемокинов в эпителии, и у пациентов наблюдался соответствующий профиль маркеров воспалительного стресса в сыворотке крови. Расчетное потребление ПНЖК коррелировало с клинической и биохимической активностью заболевания в когорте из 160 пациентов с БК, что также показано в независимом анализе метаболома кала, взятого у 199 пациентов с БК. **ВЫВОДЫ:** приведены данные в поддержку концепции вызванного ПНЖК метаболического воспаления кишечника, которое может усугубить течение БК у человека. Эти данные обеспечивают основу для таргетной диетотерапии.

Ключевые слова: глутатионпероксидаза 4; Белок-1, связывающийся с X-боксом; ω -3 полиненасыщенные жирные кислоты; ω -6 полиненасыщенные жирные кислоты; Стресс в эндоплазматическом ретикулуме.