

Серумни нива на ацетилхолинестеразата при метаболитен синдром

Д-р Марияна Христова,¹ проф. Георги Чалдъков,² проф. Марко Фиоре,³ доц. Пепа Атанасова,⁴ проф. Луиджи Алоє³

¹ ЕТ „АИПСМП – Д-р М. Христова“, Варна

² Сектор по клетъчна биология, Медицински университет, Варна

³ Институт по невробиология и молекулярна медицина, Национален съвет по наука, Рим, Италия

⁴ Катедра по анатомия и хистология, Медицински университет, Пловдив

През 90-те години в изследванията на атеросклерозата се напрупваха резултати, които бяха обобщени като „атеросклерозата е възпалителна болест“.¹ Сега тази хипотеза обхваща и други – свързани с мастната тъкан – сърдечно-метаболически болести, като затлъстяване, метаболитен синдром (МС) и захарен диабет тип 2.²⁻⁶

Следователно, търсенето на медиаторни молекули на възпалителния процес стана едно от съвременните направления в проучванията на клетъчните и молекулярните механизми на възникването и развитието на тези болести. Една от тези молекули е ацетилхолин – „класически“ невротрансмитер на холинергичните нерви. Установено бе, че ацетилхолинът проявява антивъзпалително действие, медирано чрез холинергичния противовъзпалителен рефлекс (cholinergic anti-inflammatory reflex, CAIR).^{7, 8} Съответно, активирането на никотинови рецептори за ацетилхолин потиска продукцията на провъзпалителни цитокини и така проявява антивъзпалителен ефект.

Ацетилхолинът се разгражда (хидролизира) от ацетилхолинестеразата (AChE) и, вероятно,

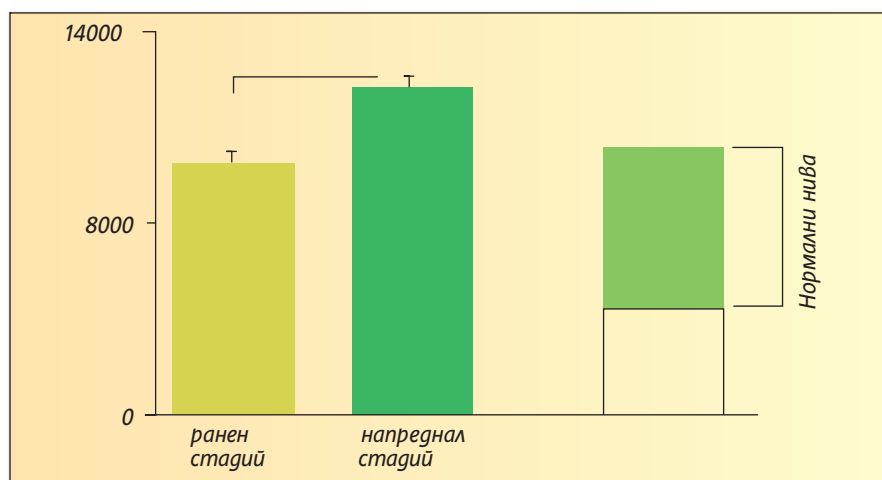
от бутирилхолинестеразата (BchE). Съответно, увеличеното присъствие и/или активирането на AChE намалява нивата на ацетилхолин и така потиска холинергичната невротрансмисия и свързаните с нея ефекти, включително инхибиране на CAIR.⁹ Връзката между активността/серумните нива на AChE и метаболизма на липидите и фибриногена са изследвани при пациенти със затлъстяване^{10, 11} и диабет.^{12, 13} В тези изследвания е установена положителна корелация между повишените кръвни нива на AChE и BchE и тези на провъзпалителни медиатори, като С-реактивен протеин (CRP) и цитокини.

Тъй като в патогенезата на МС участват възпалителни механизми, целта на настоящето изследване е определяне на серумните нива на AChE при пациенти с ранен стадий на МС (n=14) и напреднал стадий на МС (n=14). Контроли – здрави хора (n=7).

Диагнозата на изследваните пациенти е поставена на базата на критериите за МС, определени от United States National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III (ATP III).

Методи

Лабораторните изследвания са направени с апарат и реактиви на Olympus:



Фиг. 1. Серумни нива на ацетилхолинестеразата (U/L) при пациенти в ранен и напреднал стадий на метаболитен синдром

- Определяне на серумната AchE – колориметричен метод.
- Определяне на серумния CRP – имунотурбодиметричен метод.

Резултати

Статистическият анализ (ANOVA) на установените стойности на серумните нива на AchE показва, че с прогресиране на MC до напреднал стадий нивата на AchE се увеличават значимо. В ранния стадий на MC серумната AchE е в порядъка на 8 972 U/L, в границата на здравете контроли. В напредналия стадий на MC се установи значимо повишение на серумната AchE – 12 000 U/L ± [F(1,26)=31.96, p<0.01; p<0.01 in post-hocs] (фиг. 1). Това корелира с установените повишени нива на CRP (данните не са показани).

Обсъждане

В съвременната парадигма за патогенезата на сърдечно-метаболични болести, включително MC, възпалителните механизми заемат централно място – сравнително много са изследванията на про- и антивъзпалителните цитокини, химиокини и адипокини.¹⁻⁶ Търсенето на нови възпалителни биомаркери/медиатори следователно е оправдано. В настоящето изследване ние установихме, че серумните нива на AchE са в нормални стойности в ранния стадий на MC, докато в напредналия стадий нивата на AchE са значимо увеличени. Това предполага компрометиране на функцията на SAIR в хода на прогресирането на MC и потвърждава вероятното значение на системата ацетилхолин-AchE в патогенезата на MC. Като цяло ние предполагаем, че серумните нива

на AchE могат да бъдат биомаркер за развитието на MC. Това предполага и терапевтичен потенциал за MC на инхибитори на AchE (и BchE) и на агонисти на никотинови рецептори за ацетилхолин.^{7,9} Обект на по-нататъшни изследвания представлява и отрицателната корелация между серумните нива на (i) невралния растежен фактор (NGF) и мозъчния невротрофичен фактор (BDNF)^{14,15} и (ii) AchE (представени в настоящата статия) при пациенти в напреднал стадий на MC. Тези мо-

лекули – NGF, BDNF, ацетилхолин-AchE-BchE-никотинов рецептор за ацетилхолин – имат важна роля за функцията на нервната система и за регулацията на липидния метаболизъм и възпалението, а така също и при MC, болестта на Алцхаймер и диабет тип 2.^{16,17}

Благодарности

Авторите благодарят на СМДЛ „Лаборекспрес 2000“, Варна, на д-р Снежан Снегаров и лаборант Милена Павлова за определянето на серумните нива на изследваните биомолекули.

Литература

1. Ross R. Mechanisms of disease: Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340:115–126.
2. Chaldakov GN, Stankulov IS, Hristova M, Ghenev PI. Adipobiology of disease: adipokines and adipokine-targeted pharmacology. *Curr Pharm Des* 2003; 9:1023–1031.
3. Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y. Metabolic syndrome, adiponectin and fat ROS. *Biomed Rev* 2006; 17:1–10.
4. Trayhurn P, de Heredia FP, Wang B, de Olivera C, Gonzalez-Muniesa P, Wood SI. Cellular hypoxia: a key modulator of adipocyte function in obesity? *Adipobiology* 2009; 1:19–26.
5. González-Periz A, Clària J. Resolution of adipose tissue inflammation. *Scientific World J* 2010; 10:832–856.
6. Schroder K, Zhou R, Tschopp J. The NLRP3 inflammasome: a sensor for metabolic danger? *Science* 2010; 327:296–300.
7. Wang H, Yu M, Ochani M, Amella CA, Tanovi M, Susarla S, et al. Nicotinic acetylcholine receptor alpha7 subunit is an essential regulator of inflammation. *Nature* 2003; 421:384–388.
8. Das UN. Acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase as possible markers of low grade systemic inflammatory. *Med Sci Monit* 2007; 13:RA 214–221.
9. Giacobini E. Cholinesterases: new roles in brain function and in Alzheimer's disease. *Neurochem Res* 2003; 28:515–522.
10. Cucuianu M, Marcusi C, Griga M. Differences between obese men and obese women concerning serum cholinesterase activity and dilute blood clot lysis. *Rev Roum Med Int* 1993; 31:25–31.
11. Iwasaki T, Yonade M, Nakajima A, et al Serum BchE is strongly associated with adiposity. *Inter Med* 2007; 46:1633–1639.
12. Cucuianu M, Nistor T, Hancu N, Orbai P, Muscule C, Stoian I. Serum cholinesterase activity correlates with serum insulin, C-peptide and free fatty acids levels in patients with type 2 diabetes. *Rom J Intern Med* 2002; 40:43–51.
13. Roa A.A, Sridhar GR, Das UN. Elevated butyrylcholinesterase and acetylcholinesterase may predict the development of type 2 diabetes mellitus and Alzheimer's disease. *Med Hypotheses* 2007; 69:1271–1276.
14. Chaldakov GN, Fiore M, Stankulov IS, Manni L, Hristova MG, Antonelli A, et al. Neurotrophin presence in human coronary atherosclerosis and metabolic syndrome: a role for NGF and BDNF in cardiovascular disease? *Prog Brain Res* 2004; 146:279–289.
15. Hristova M, Aloe L. Metabolic syndrome – Neurotrophic hypothesis. *Med Hypotheses* 2006; 66: 545–549
16. Manning S. Diabetes and dementia: a common link or coincidental coexistence. *Biomed Rev* 2007; 18:59–64.
17. Monte de la S, Wands JR. Alzheimer's disease is type 3 diabetes – evidence reviewed. *J Diabetes Sci Technol* 2008; 2:1101–1113.