

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
"ОБЩИЕ МЕХАНИЗМЫ ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ"

21 МАЯ 2021

РЕГУЛЯЦИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИХОЛИНЭСТЕРАЗНОГО ЭФФЕКТА

¹Степанов Я.А., ¹Шнайдер Н.А., ¹Насырова Р.Ф., ²Халютин Д.А., ³Конев В.В.,

⁴Зацепин Э.П., ⁴Евдокимова Е.А.

¹*Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии*

им. В. М. Бехтерева, 192019, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 3,

+7 917 317 33 09, Yarespect@mail.ru

²*Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, 194044, г. Санкт-Петербург,
ул. Академика Лебедева, д. 6, кафедра военной токсикологии и медицинской защиты*

³*Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,
195067, г. Санкт-Петербург, Пискаревский просп., 47*

⁴*Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-клинический центр
токсикологии имени академика С.Н. Голикова Федерального медико-биологического
агентства», 192019, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д.1,*

+7(812) 365-06-80 institute@toxicology.ru

Резюме. Реализация и состоятельность антихолинэстеразного эффекта зависит от множества факторов. Результаты изучения фармакологической регуляции интермиттерной передачи нервного импульса демонстрируют, что исходная активность основных представителей сериновых гидролаз (ацетилхолинэстеразы (АХЭ, КФ 3.1.1.7) и бутирилхолинэстеразы (БХЭ, КФ 3.1.1.8)) является значимой в формировании целевого эффекта. Бутирилхолинэстераза представляет собой фермент с генетически обусловленной повышенной активностью по сравнению с АХЭ. В работе представлены клинически значимые направления исследований по регуляции антихолинэстеразного эффекта на основе вариаций активности бутирилхолинэстеразы, а именно: методы клинико-лабораторной оценки эффективности и безопасности анестезиологического пособия при политравме; степеней тяжести при отравлении ингибиторами холинэстераз на сублетальном уровне; а также диагностика и лечение миастении и болезни Альцгеймера.

Ключевые слова: антихолинэстеразный эффект, ацетилхолинэстераза, бутирилхолинэстераза, генетический полиморфизм, фермент.

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
"ОБЩИЕ МЕХАНИЗМЫ ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ"

21 МАЯ 2021

REGULATION OF THE EFFECTIVENESS OF THE ANTICHOLINESTERASE
EFFECT

¹Stepanov Y.A., ¹Schneider N.A., ¹Nasyrova R.F., ²Halyutin D.A., ³Konev V.V.,
⁴Zatsepin E.P., ⁴Evdokimova E.A.

¹*V.M. Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology,
St. Petersburg, Bekhterev str., 3, +7 917 317 33 09, Yarespect@mail.ru*

²*Military medical academy of S.M. Kirov, Department of Military Toxicology and Medical
Protection, 194044 St. Petersburg, Akademika Lebedeva str., 6*

³*North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg,
Piskarevsky ave., 47*

⁴*The Federal State-Financed Institution Golikov Research Clinical Center of Toxicology under
the Federal Medical Biological Agency, Saint Petersburg, 192019, St. Petersburg,
Bekhterev str., d. 1, +7(812) 365-06-80 institute@toxicology.ru*

Abstract. The implementation of the anticholinesterase effect depends on many factors. Considering the pharmacological regulation of the intermitter transmission of nerve impulses, the initial activity of the main representatives of serine hydrolases (acetylcholinesterase (AChE, CE 3.1.1.7) and butyrylcholinesterase (Bhe, EC 3.1.1.8)) is significant in the formation of the target effect. Butyrylcholinesterase is an enzyme with a higher genetically determined variation in activity. The article identifies the most clinically significant areas of research on the regulation of the anticholinesterase effect based on variations in butyrylcholinesterase activity: clinical laboratory diagnostics of the effectiveness and safety of an anesthetic aid for polytrauma, severity of poisoning with cholinesterase inhibitors at the sublethal level; diagnosis and treatment of myasthenia gravis and Alzheimer's disease.

Keywords: anticholinesterase effect, acetylcholinesterase, butyrylcholinesterase, genetic polymorphism, enzyme.

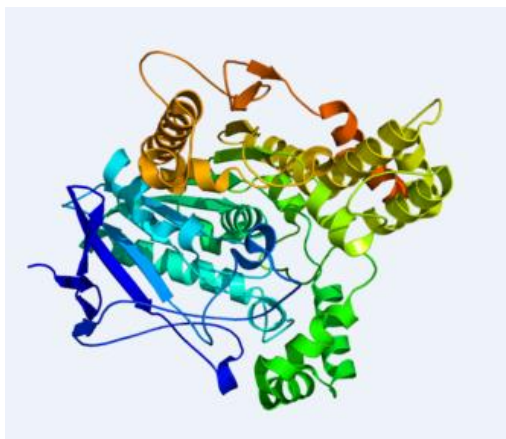
Введение

Холинэстеразы (ХЭ) – это семейство ферментов, основной физиологической ролью которых является расщепление ацетилхолина до холина и уксусной кислоты, создавая тем самым возможность интермиттерной передачи нервного импульса. У млекопитающих выделяют два физиологически значимых представителя данного семейства: ацетилхолинэстераза (АХЭ, КФ 3.1.1.7) и бутирилхолинэстераза (БХЭ, КФ 3.1.1.8), рисунок 1 [34, 36, 39]. Нейрофизиологические исследования эстераз

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
"ОБЩИЕ МЕХАНИЗМЫ ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ"

21 МАЯ 2021

свидетельствуют о гомологичности аминокислотной последовательности АХЭ и БХЭ на 53-65% [6, 7]. Вместе с тем известно, что БХЭ является ферментом с меньшей субстратной специфичностью в связи с отсутствием трех ароматических остатков в активном центре (Phe295, Phe297, Tyr337) и трех ароматических остатков в периферическом анионном центре (Tyr72, Tyr124, Trp286) [22, 26, 27, 32, 43].



(А)



(Б)

Рисунок 1 – Трехмерные модели молекул ацетилхолинэстеразы (А) и
бутирилхолинэстеразы (Б)

В передаче нервного импульса ключевую роль играет АХЭ, а ее способность быстрого гидролиза ацетилхолина обусловлена высокой субстратной специфичностью [16, 17, 29, 40]. Основная роль БХЭ до сих пор не ясна, однако хорошо изучена ее функция дублирования АХЭ в случае функциональной недостаточности.

Обращает на себя внимание интерес зарубежных авторов к исследованиям эстераз. Так, по данным электронной базы Pubmed, в последние годы отмечается рост публикационной активности работ с ключевым словом «butyrylcholinesterase» (рисунок 2).

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
"ОБЩИЕ МЕХАНИЗМЫ ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ"

21 МАЯ 2021

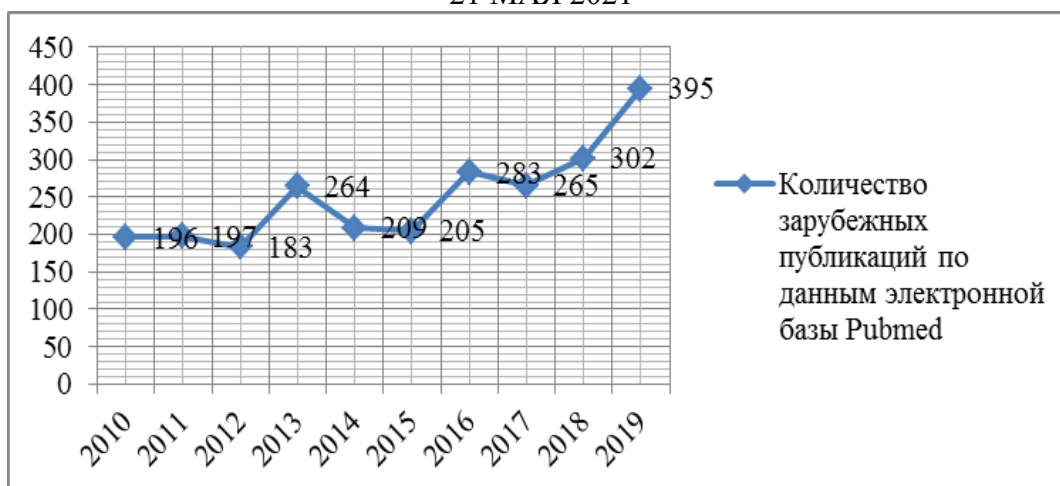


Рисунок 2 – Публикационная активность зарубежных исследователей
бутирилхолинэстеразы за последние 10 лет

Целью данного обзора литературы является анализ некоторых перспективных направлений исследования специфической активности бутирилхолинэстеразы и ее применения для регуляции антихолинэстеразных эффектов.

Неоднородная субстратная принадлежность АХЭ и БХЭ продемонстрирована в физиологических исследованиях. Например, угнетение АХЭ приводило к летальному исходу экспериментальных животных из-за паралича дыхательных мышц [29], а угнетение БХЭ не влияло на дыхательные функции. Генетические эксперименты показали [16], что мыши без АХЭ имеют фенотип, отличный от животных без БХЭ проявлением мышечной слабости и поведенческих аномалий. Токсичность ингибиторов ХЭ возрастает, если предварительно ингибировать активность БХЭ [16], что свидетельствует об участии широкого пула эстераз в процессе детоксикации. Генетически модифицированные мыши, лишённые АХЭ, обладают существенной устойчивостью к ингибиторам АХЭ, при этом угнетение активности БХЭ вызывает паралич дыхательной мускулатуры [22].

Клинически значимого полиморфизма гена, кодирующего активность АХЭ, до сих пор не выявлено, что обусловлено достаточно большим расстоянием азотистых оснований, подвергающимся замене при вариациях полиморфизма, с азотистыми основаниями, «ответственными» за активный сайт фермента [26, 27].

Генетические варианты активности БХЭ более разнообразны и хорошо изучены в ранее проведенных исследованиях. Выделяют основных 7 полиморфизмов гена, кодирующего активность БХЭ [18, 19, 31, 35, 37, 38], однако значимых в практике клинической лабораторной диагностики по данным последних исследований всего 3 [8]. В

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
"ОБЩИЕ МЕХАНИЗМЫ ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ"

21 МАЯ 2021

основу фенотипического разделения генотипов в клинической практике лежит способность дибукаина реагировать с БХЭ плазмы крови, выраженная в процентах: для гомозигот дибукаиновое число составляет более 75%, для гетерозигот – от 35% до 75%; для атипичных гомозигот – менее 35%.

Первоначально клинические исследования полиморфизма БХЭ были связаны с анестезиологическим пособием для пациентов с «молчащим» геном [20]. Сниженная активность БХЭ в организме при атипичной форме фермента провоцирует продленную депрессию дыхания, если использовать сукцинилхолин в качестве миорелаксирующего компонента общей анестезии. Кроме того, в недавнем исследовании Delacour H. et al. (2016) отмечено, что для пациентов-носителей атипичного варианта БХЭ (rs 1799807) характерно развитие длительного апноэ при анестезиологическом пособии, включающем миорелаксанты мивакуриум и суксаметоний [23]. Авторы отмечают необходимость персонифицированного подхода к анестезиологическому пособию для предупреждения побочных и летальных эффектов анестезии. Исследования последних лет показывают повышенную актуальность к данной проблеме в военной медицине. Так, американские ученые активно изучают новые методы обезболивания, что обусловлено высоким процентом летальных исходов анестезии при политравме в вооруженном конфликте в Ираке. При развитии патологий, характерных для военного времени (черепно-мозговая травма, острая кровопотеря), чувствительность организма к физиологически активным веществам может быть непредсказуемой [11]. В работе Литвиненко И.В. (2015) указана необходимость повышения эффективности диагностики и лечения, а также прогноза терапии черепно-мозговых травм (ЧМТ) различными фармакологическими группами препаратов, также описана роль дисфункции холинэргической системы при травматических поражениях мозга [5]. Адекватное обезболивание в остром периоде ЧМТ является предиктором благоприятного исхода политравмы. Регуляция антиноцицептивной защиты посредством предварительной оценки холинэстеразного профиля организма помогает снизить побочные эффекты анестезии при комбинированном действии экстремальных факторов.

Потенциальное применение ингибиторов ХЭ возможно в военной токсикологии и сельском хозяйстве. Фосфорорганические соединения и их аналоги используются в качестве инсектицидов, а также обладают отставленной токсичностью, что может быть предметом для изучения с целью терапии последствий интоксикации данной группой соединений [13, 14, 29]. В работе Рудаковой Е.В. (2014) показано, что концепция антихолинэстеразного профиля может быть использована для скрининговых

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
"ОБЩИЕ МЕХАНИЗМЫ ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ"

21 МАЯ 2021

исследований эффективности и безопасности ингибиторов ХЭ. Установлено, что в крови человека значимыми среди эстераз являются АХЭ и БХЭ, что подтверждает перспективность оценки их активности при отравлениях ингибиторами ХЭ. Вместе с тем на основании генетического полиморфизма БХЭ критерий дифференциальной клинической лабораторной диагностики степеней тяжести интоксикации на сублетальном уровне и объем антидотной терапии могут быть уточнены [12].

Применение ингибиторов ХЭ в клинической практике связано с лечением и диагностикой неврологических заболеваний. Одним из таких заболеваний является приобретенная миастения гравис. В основе патогенеза миастении лежит дизиммунный процесс, сопровождающийся выработкой гетерогенной группы аутоантител к ацетилхолиновым рецепторам. В исследованиях последних лет отмечена повышенная актуальность патогенетической терапии миастении при раннем дебюте заболевания [9, 30]. Вместе с тем известно, что примерно у 20% пациентов выявлена резистентность к медикаментозной патогенетической терапии [24, 33, 42], причины которой активно изучаются в настоящее время. Обращает на себя внимание анализ результатов проведенного диссертационного исследования Бардакова С.Н. (2014). Автор отмечает, что «пациенты с ранним дебютом миастении имеют неоднородное соотношение декремента М-ответа и мышечной силы при длительном течении заболевания из-за компенсаторных постсинаптических механизмов» [1]. Мы предполагаем, что выявленные гетерогенные результаты лечения могут быть следствием генетического полиморфизма БХЭ и связаны с различной чувствительностью организма к терапии заболевания.

Еще одним потенциально сопряженным с полиморфизмом БХЭ клиническим направлением является диагностика миастении. Раннее выявление дебюта заболевания являлось предиктором успешной терапии. В настоящее время существует распределение степени достоверности диагностики (таблица 1) [10].

Таблица 1 – Диагностические критерии выявления миастении

Степени достоверности диагноза	Сомнительный	Вероятный	Достоверный (несомненный)
Клиническая картина	+	+	+
Прозериновый тест	-	+	+
Декремент тест	-	-	+

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
"ОБЩИЕ МЕХАНИЗМЫ ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ"

21 МАЯ 2021

Иммунологические пробы	-	-	+
------------------------	---	---	---

Как следует из классификации, прозериновый антихолинэстеразный тест является не достоверным, а вероятным критерием, что обусловлено высоким процентом ложноотрицательных результатов. Своевременное выявление генетической устойчивости пациентов к ингибиторам АХЭ, обусловленное полиморфизмом БХЭ, может способствовать объективизации в ранней диагностике миастении. Особую значимость повышение объективизации прозеринового теста можно отметить в условиях, где не представляется возможным выполнение декремент-теста и иммунологических исследований.

Ингибиторы АХЭ до сих пор являются незаменимыми в терапии нейродегенеративных заболеваний. Болезнь Альцгеймера (БА) является самым распространённым прогрессирующим нейродегенеративным заболеванием, ключевым симптомом которого является деменция [15]. Терапия БА является сложной и долгосрочной из-за хронического течения заболевания и отсутствия полного понимания этиологии, что смещает акценты фармакотерапии в сторону симптоматического лечения. В данных условиях, как справедливо заметил Емелин А.Ю. (2017), «важное значение имеет соблюдение ряда принципов ведения пациентов с когнитивными нарушениями, что может значительно повысить эффективность осуществляемых мер и качество жизни пациентов» [3]. Одним из таких принципов автор приводит индивидуальный подход, т.е. учет особенностей заболевания, стадии и сопутствующие патологии. Считаю возможным к перечисленным составляющим принципа добавить персонифицированность антихолинэстеразной терапии, обусловленную генетической вариабельностью к ингибиторам ХЭ. Также отмечается необходимость динамичности терапии и оценка эффективности с переносимостью каждые 3-6 месяцев с целью ее коррекции. Немаловажным дополнением может стать предварительное разделение пациентов на генотипы по БХЭ и контроль уровня угнетения АХЭ при антихолинэстеразной терапии, что позволит более сбалансировано купировать холинэргический дефицит.

В настоящее время актуальна проблема выбора ингибитора ХЭ в терапии БА. Симптомы холинэргического дефицита преобладают на ранних стадиях развития деменции при БА, поэтому эффективность ингибиторов ХЭ относительно выше, что позволяет рассматривать их как препараты выбора на стадии легкой и умеренной деменции [2, 21, 28, 41]. По данным USFDA одобрены следующие препараты данной

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
"ОБЩИЕ МЕХАНИЗМЫ ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ"

21 МАЯ 2021

группы: донепезил, ривастигмин и галантамин. Донепезил является селективным обратимым ингибитором ХЭ. Ривастигмин угнетает обе эстеразы, однако клинические преимущества его дополнительного действия остаются неясными. Галантамин, помимо ингибирования АХЭ, оказывает влияние на никотиновые рецепторы, повышая их восприимчивость к ацетилхолину, но оказывает ли это дополнительный лечебный эффект на сегодняшний день неясно [3]. Анализ литературных данных свидетельствует о повышении уровня БХЭ в коре головного мозга у пациентов с БА, а также об изменении свойств фермента [4, 6, 25], что ставит ингибирование БХЭ важным в терапии заболевания. Вместе с тем пациенты-носители генетических вариантов БХЭ с «молчащим» геном или сниженной активностью фермента могут быть резистентны к ингибиторам БХЭ. На основании ранее проведенных исследований можно сделать предположение о том, что на ранней стадии БА пациентам-носителям гомозиготного и атипичного гомозиготного генотипа следует назначать ривастигмин, ввиду высокой активности БХЭ, а гетерозиготному генотипу (и другим генотипам с «молчащей» формой активности БХЭ) будет достаточно назначения галантамина.

Заключение

Таким образом, на основании изученной генетической неоднородности активности БХЭ внутри популяции можно определить следующие актуальные направления исследований по регуляции антихолинэстеразного эффекта:

- клинико-лабораторная оценка эффективности и безопасности анестезиологического пособия при политравме;
- клиническая лабораторная диагностика тяжести отравления ингибиторами ацетилхолинэстеразы на сублетальном уровне;
- уточнение результатов терапии миастении с ранним дебютом и анализ причин гетерогенности соотношения декремента М-ответа и мышечной силы при длительном течении заболевания;
- повышение объективности антихолинэстеразного прозеринового теста при диагностике дебюта миастении путем исключения ложноотрицательных результатов у пациентов с генетической резистентностью к ингибиторам холинэстеразы;
- коррекция схем лечения болезни Альцгеймера на ранней и умеренной стадии деменции, а именно обоснованное применение ингибитора холинэстеразы (ривастигмин или галантамин) по результатам оценки чувствительности организма к селективной и неселективной антихолинэстеразной терапии.

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
"ОБЩИЕ МЕХАНИЗМЫ ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ"

21 МАЯ 2021

Предварительное генотипирование пациентов на носительство олигонуклеотидных вариантов VChE или фенотипирование по активности пула эстераз могут улучшить прогнозирование ответа на антихолинэстеразную терапию и предупредить ложную интерпретацию в диагностике неврологических заболеваний.

Возможна разработка нового подхода к антихолинэстеразной терапии в клинической практике, в частности при регуляции ответа эстеразного пула при выборе селективного или неселективного ингибирования.

Литература

1. Бардаков С.Н. Лечение миастении с использованием методов экстракорпоральной гемокоррекции: Дис... канд. мед. наук: Бардаков Сергей Николаевич. – СПб, 2014. – 219 с.
2. Васенина Е.Е. Комбинированная терапия болезни Альцгеймера / Е.Е. Васенина, Н.А. Трусова, О.А. Ганькина, О.С. Левин // Современная терапия в психиатрии и неврологии. – 2013. – № 2. – С. 10-14.
3. Емелин А.Ю. Принципы терапии когнитивных нарушений / А.Ю. Емелин // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Боткинские чтения». – 2017. – 81-82.
4. Литвиненко И.В. Нарушения сна и памяти, ацетилхолин при некоторых нейродегенеративных заболеваниях, применение пролонгированной формы галантамина / И.В. Литвиненко // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2012. – № 2. – С. 100-105.
5. Литвиненко И.В. Роль транскраниальной магнитной стимуляции в диагностике патофизиологических механизмов когнитивных нарушений при черепно-мозговой травме / И.В. Литвиненко, М.М. Одинак, А.Ю. Емелин, С.В. Воробьев, А.А. Юрин // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2015. – № 3. – С. 294-254.
6. Луцкекина С.В. Холинэстеразы человека. Суперкомпьютерные вычисления в исследованиях механизма действия и роли молекулярного полиморфизма белковой молекулы / С.В. Луцкекина, Б.Л. Григоренко, А.В. Немухин, С.Д. Варфоломеев // Постгеномные исследования и технологии. – 2015. – С. 14-102.
7. Петров К.А. Холинэстеразы: взгляд нейрофизиолога / К.А. Петров, А.Д. Харламов, Е.Е. Никольский // Гены и клетки. – 2014. – Т. 9, № 3. – С. 160-167.

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
"ОБЩИЕ МЕХАНИЗМЫ ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ"

21 МАЯ 2021

8. Рудакова Е.В. О-фосфорилированные этилтрифторлактаты и гексафторизопропанола как ингибиторы сериновых эстераз *in vitro* и *in vivo*: Дис... канд. хим. наук: Рудакова Елена Владимировна. – Черногоровка, 2014. – 255 с.
9. Санадзе А.Г. Миастения и миастенические синдромы: руководство / А.Г. Санадзе. – М.: Литтера, 2012. – 256 с.
10. Смолин А.И. Миастения: учебное пособие для врачей / А.И. Смолин, Ю.Н. Быков, В.И. Окладников [и др.] – Иркутск: ИГМУ, 2014. – 50 с.
11. Степанов Я.А. Оценка острой токсичности этилового спирта на фоне влияния черепно-мозговой травмы / Я.А. Степанов, Л.П. Эрдниев, И.В. Мокшанов [и др.] // Материалы первой Всероссийской научно-практической конференции «Медико-биологические проблемы обеспечения химической безопасности Российской Федерации». – 2017. – 224-226.
12. Степанов Я.А. Методические аспекты дегазации объектов посредством биотестирования на простейших / Я.А. Степанов, Л.П. Эрдниев, И.В. Мокшанов [и др.] // Материалы конференции «Медико-биологические аспекты химической безопасности». – 2018. – 149-150.
13. Тюнин М.А. Проблема промежуточного синдрома при отравлении антихолинэстеразными соединениями / М.А. Тюнин, С.В. Чепур, А.С. Гоголевский [и др.] // Токсикологический вестник. – 2017. – № 4. – С. 40-49.
14. Чепур, С.В. Отдаленные органофосфатные нейропатии: патогенез, профилактика и лечение / С.В. Чепур // Токсикологический вестник. – 2010. – № 6. – С. 42-43.
15. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б., Коберская Н.Н., Мхитарян Э.А. Деменции. – М.: МЕДпресс-информ, 2011. – 264 с.
16. Adler M., Manley H.A., Purcell A.L. et al. Reduced acetylcholine receptor density, morphological remodeling, and butyrylcholinesterase activity can sustain muscle function in acetylcholinesterase knockout mice // Muscle Nerve. – 2004. – Vol. 30(3). – P. 317-27.
17. Alha A.R. Blood and brain cholinesterase activity in human death cases? In normal human subjects and in some laboratory and domestic animals / A.R. Alha, A. Ruohonen, M. Talaranta // Medical Protection Against Chemical Warfare Agents, SIPRI. – 1976. – P. 151-156.
18. Bartels C.F., Jensen F.S., Lockridge O., DNA mutations associated with the human butyrylcholinesterase K-variant and its linkage to the atypical variant mutation and other polymorphic sites // Am. J. Hum. Genet. – 1992. – Vol. 50 (5). – P. 1086-1103.

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
"ОБЩИЕ МЕХАНИЗМЫ ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ"

21 МАЯ 2021

19. Bartels C.F., James K., Ladu B.N. DNA mutations associated with the human butyrylcholinesterase J-variant // *Am. J. Hum. Genet.* – 1992. – Vol. 50 (5). – P. 1104-1114.
20. Brown S.S., Kalow W., Pilz W. et al // *Advances Clinical Chemistry.* – 1981. – Vol. 22. – P. 1-122.
21. Courtney C., Farrell D., Gray R., Hills R., Lynch L., Sellwood E., Edwards S., Hardyman W., Raftery J., Crome P., Lendon C., Shaw H., Bentham P. AD2000 Collaborative Group: Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): randomised double-blind trial // *Lancet.* – 2004. – Vol. 363. – P. 2105-2115.
22. Chatonnet A., Lockridge O. Comparison of butyrylcholinesterase and acetylcholinesterase // *Biochem. J.* – 1989. – Vol. 260(3). – P. 625-34.
23. Delacour H. Butyrylcholinesterase deficiency / H. Delacour, E. Dedome, S. Courcelle, B. Hary, F. Ceppa // *Ann. Biol. Clin, Paris.* – 2016. – № 74(3). – P. 279-285.
24. Gold R. Progress in the Treatment of Myasthenia Gravis. / R. Gold, R. Hohlfeld, K. V. Toyka // *Ther. Adv. Neurol. Disord.* – 2008. – Vol. 1, N 2. – P. 36-51.
25. Giacobini E. Cholinesterases: new roles in brain function and in Alzheimer's disease // *Neurochem Res.* – 2003. – Vol. 28. – P. 515-522.
26. Hasin Y., A paradigm for single nucleotide polymorphism analysis: The case of the acetylcholinesterase gene // Avidan N., Bercovich D., Korczyn A., Silman I., Beckmann J.S., Sussman J.L. / *Hum Mutat.* – 2004. – Vol. 4. – P. 408-416.
27. Hasin Y., Avidan N., Bercovich D., Korczyn A.D., Silman I., Beckmann J.S., Sussman J.L. Analysis of genetic polymorphisms in acetylcholinesterase as reflected in different populations // *Current Alzheimer Research.* – 2005. – Vol. 2. – P. 207-218.
28. Hestrin S.J. The reaction of acetylcholine and acid derivatives with hydroxylamine and its analytical application / S.J. Hestrin // *J. Biol. Chem.* – 1949. – Vol. 180 (1). – P. 249.
29. Hobbiger F. Pharmacology of anticholinesterase drugs. Handbook of exp. pharmacol. – Berlin: Springer-Verlag; N.Y.: Heidelberg, 1976. – Vol. 42(4). – P. 486-581.
30. Jacob S. Presence and pathogenic relevance of antibodies to clustered acetylcholine receptor in ocular and generalized myasthenia gravis. / S. Jacob, S. Viegas, M.I. Leite et al // *Arch. Neurol.* – 2012. – Vol.69, N 8. – P. 994-1001.
31. Jensen F.S., Bartels C.F., Ladu B.N. Structural basis of the butyrylcholinesterase H-variant segregating in 2 Danish families // *Pharmacogenetics.* – 1992. – Vol. 2 (5). – P. 234-240.
32. Kaplan D., Ordentlich A., Barak D. et al. Does "butyrylization" of acetylcholinesterase through substitution of the six divergent aromatic amino acids in the active

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
"ОБЩИЕ МЕХАНИЗМЫ ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ"

21 МАЯ 2021

center gorge generate an enzyme mimic of butyrylcholinesterase? // Biochemistry. – 2001. – Vol. 40(25). – P. 7433-45.

33. Kim J.Y., Park K.D., Richman D.P. Treatment of myasthenia gravis based on its immunopathogenesis // J. Clin. Neurol. – 2011. – Vol. 7 (4). – P. 173-183.

34. Lockridge O. Review of human butyrylcholinesterase structure, function, genetic variants, history of use in the clinic, and potential therapeutic uses / O. Lockridge // Pharmacol. Ther. – 2015. – P. 34-46.

35. McGuire M.C., Nogueira C.P., Bartels C.F., Lightstone H., Hajra A., Van Der Spek A.F., Lockridge O., La Du B.N. Identification of the structural mutation responsible for the dibucaine-resistant (atypical) variant form of human serum cholinesterase // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1989. – Vol. 86 (3). – P. 953-957.

36. Massoulié J., Perrier N., Noureddine H. et al. Old and new questions about cholinesterases // Chem Biol Interact. – 2008. – Vol. 75(1-3). – P. 30-44.

37. Noguera C.P., McGuire M.C., Graeser C. Identification of a frame shift mutation responsible for the silent phenotype of human serum cholinesterase, Gly 117 (GGT----GGAG) // Am. J. Hum. Genet. – 1990. – Vol. 46 (5). – P. 934-942.

38. Noguera C.P., Bartels C.F., McGuire M.C., Identification of 2 different point mutations associated with the fluoride-resistant phenotype for human butyrylcholinesterase // Am. J. Hum. Genet. – 1992. – Vol. 51 (4). – P. 821-828.

39. Reid G.A. Butyrylcholinesterase and the cholinergic system / G.A. Reid, N. Chilukuri, S. Darvesh // Neuroscience. – 2013. – N 234. – P. 53-68.

40. Reiner E. Activity of cholinesterase in human whole blood measured with acetylcholin as substrate and ethorpopazine as selective inhibitor of plazma butyrylcholinesterase /E. Reiner, A. Bosak, V. Simeon-Rudolf // Arh. Hig. Rada Toksikol. – 2004. – Vol. 5. – P. 1-4.

41. Shua-Haim J., Smith J., Picard F., et al. Steady-state pharmacokinetics of rivastigmine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease not affected by coadministration of memantine: an open-label, crossover, single-centre study // Clin Drug Investig. – 2008. – Vol. 28. – P. 361–374.

42. Suh J. Clinical Characteristics of Refractory Myasthenia Gravis Patients /J. Suh, B.S. Jonathan, M. Goldstein // Yale J. Biol. Med. – 2013. – Vol. 86, N 2. – P. 255-260.

43. Wiesner J. Acetylcholinesterases – the structural simslarities and differences / J. Wiesner, Z. Kriz, K. Kuka, D. Jun, J. Koca // J. Enzyme Inhib. Med. Chem. – 2007. – Vol. 22 (4). – P. 417-424.

References

1. Bardakov S.N. Myasthenia treatment using extracorporeal hemocorrection techniques: dis.... honey. sciences: Bardakov Sergej Nikolaevich. – SPb, 2014. – 219 s.
2. Vasenina E.E. Alzheimer 's Combination Therapy / E.E. Vasenina, N.A. Trusova, O.A. Gan'kina, O.S. Levin // *Sovremennaja terapija v psihiatrii i nevrologii*. – 2013. – № 2 – S. 10-14.
3. Emelin A.Ju. Principles of Cognitive Impairment Therapy / A.Ju. Emelin // *Materialy Vserossijskoj nauchno-prakticheskoj konferencii «Botkinskie chtenija»*. – 2017. – 81-82.
4. Litvinenko I.V. Sleep and memory disorders, acetylcholine in some neurodegenerative diseases, use of prolonged form of galanthamine / I.V. Litvinenko // *Nevrologija, nejropsihiatrija, psihosomatika*. – 2012. – № 2 – S. 100-105.
5. Litvinenko I.V. The Role of Transcranial Magnetic Stimulation in the Diagnosis of Pathophysiological Mechanisms of Cognitive Disorders in Brain Injury / I.V. Litvinenko, M.M. Odinak, A.Ju. Emelin, S.V. Vorob'ev, A.A. Jurin // *Vestnik Rossijskoj Voenno-meditsinskoj akademii*. – 2015. – № 3 – S. 294-254.
6. Lushhekina S.V. Holinesterase man. Supercomputer calculations in studies of the mechanism of the effect and role of molecular polymorphism of the protein molecule / S.V. Lukeshhina, B.L. Grigorenko, A.V. Nemuhin, S.D. Varfolomeev // *Postgenomnye issledovanija i tehnologii*. – 2015 – S. 14-102.
7. Petrov K.A. Holinesterase: The View of Neurophysiologist / K.A. Petrov, A.D. Harlamov, E.E. Nikol'skij // *Geny i kletki*. – 2014. – T. 9, № 3 – S. 160-167.
8. Rudakova E.V. O-phosphorylated ethyl trifluorolactates and hexafluoroisopropanols as inhibitors of serine esterases in vitro and in vivo: Dis.... chemical. Sciences: Rudakova Elena Vladimirovna. – Chernogolovka, 2014. – 255 p.
9. Sanadze A.G. Miastenia and Myastenic Syndrome: Manual / A.G. Sanadze. – M.: Littera, 2012. - 256 s.
10. Smolin A.I. Miastenia: Manual for Doctors / A.I. Smolin, Ju.N. Bykov, V.I. Okladnikov [i dr.]. – Irkutsk: IGMU, 2014. – 50 s.
11. Stepanov Ja.A. Assessment of acute toxicity of ethyl alcohol against the background of influence of brain trauma / Ja.A. Stepanov, L.P. Jerdniev, I.V. Mokshanov [i dr.]. // *Materialy pervoj Vserossijskaja nauchno-prakticheskaja konferencija «Mediko-biologicheskie problemy obespechenija himicheskoj bezopasnosti Rossijskoj Federacii»*. – 2017. – 224-226.

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
"ОБЩИЕ МЕХАНИЗМЫ ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ"

21 МАЯ 2021

12. Stepanov Ja.A. Degassing of Objects by Biotest on the Simplest / Ja.A. Stepanov, L.P. Jerdniev, I.V. Mokshanov [i dr.] // Materialy konferencii «Mediko-biologicheskie aspekty himicheskoy bezopasnosti». – 2018. – 149-150.
13. Tjunin M.A. Problem of intermediate syndrome in poisoning with anticholinesterase compounds / M.A. Tjunin, S.V. Chepur, A.S. Gogolevskij [i dr.]. // Toksikologicheskij vestnik. – 2017. – № 4 – S. 40-49.
14. Chepur, S.V. Distant organophosphate neuropathies: pathogenesis, prevention and treatment / S.V. Chepur // Toksikologicheskij vestnik. – 2010. – № 6 – S. 42-43.
15. Jahno N.N., Zaharov V.V., Lokshina A.B., Koberskaja N.N., Mhitarjan Je.A. Demencii. — M.: MEDpress-inform, 2011. — 264 s.