

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© Коллектив авторов, 2017
УДК 577.152.3:616.831-006-074
DOI:10.23888/HMJ20173352-360

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ АКТИВНОСТИ АЦЕТИЛХОЛИНЭСТЕРАЗ ПРИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЯХ ГОЛОВНОГО МОЗГА

А.А. КОРОБОВ, Р.Г. ЗАМЯТИН, А.Г. МАЕРШИНА, Л.Т. МУСАЭЛЯН,
А.А. ПОЛЯКОВА, В.П. ФРАНЦУЗОВА

Нижегородская государственная медицинская академия, пл. Минина и Пожарского, 10/1,
603005, г. Нижний Новгород, Российская Федерация

Ацетилхолинэстераза участвует в регуляции пролиферации и апоптоза, ее активность меняется при различных патологиях. Альтернативу этому ферменту составляет псевдохоллинэстераза, которая гидролизует ацетилхолин в плазме крови и внутренних органах. Сегодня холинэстеразы вместе с ацетилхолином и его рецепторами найдены практически во всех типах клеток и показана критическая роль холинергической системы в регуляции основных функций здоровых клеток и ее изменения при раке. В головном мозге ацетилхолин действует одновременно и как нейромедиатор и как сигнальная молекула. Не ясно, какие нарушения в холинергической системе ассоциированы с онкогенезом и есть ли связь между активностью холинэстераз в крови и в опухоли.

Целью исследования был сравнительный анализ активности ацетилхолинэстеразы головного мозга и крови у больных с опухолями головного мозга.

Исследована холинэстеразная активность крови и тканей доброкачественных и злокачественных опухолей головного мозга. В качестве контроля использовали кровь здоровых людей и ткань мозга людей, погибших в результате травмы.

Активность ацетилхолинэстеразы в головном мозге у больных с злокачественными опухолями ниже, чем в контрольной группе, и коррелирует с активностью фермента в эритроцитах ($r = 0,632$). В мозге больных доброкачественными опухолями ацетилхолинэстеразная активность значимо не отличалась от контрольных значений, суммарная активность холинэстераз крови этой группы больных также достоверно не отличалась от значений крови практически здоровых людей. Анализ псевдохоллинэстеразы плазмы крови больных с опухолями различной степени злокачественности не выявил статистически значимых отличий по сравнению с контролем. Снижение активности ацетилхолинэстеразы в мозге у раковых больных может быть связано с ингибированием процессов апоптоза в опухоли. Предлагается использовать определение активности ацетилхолинэстеразы в клетках крови для дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных опухолей головного мозга.

Ключевые слова: ацетилхолинэстераза, псевдохоллинэстераза, опухоли головного мозга, злокачественность, онкогенез, дифференциальная диагностика.

ACETYLCHOLINESTERASE ACTIVITY IN BENIGN AND MALIGNANT BRAIN TUMOURS: THE COMPARATIVE ASSAY

A.A. KOROBOV, R.G. ZAMYATIN, A.G. MAYERSHINA, L.T. MUSAELYAN,
A.A. POLYAKOVA, V.P. FRANTSUZOVA

Nizhny Novgorod State Medical Academy, Minin & Pozharsky sq., 10/1,
603005, Nizhny Novgorod, Russian Federation

Acetylcholinesterase participates in the regulation of cell proliferation and apoptosis and its activity is altered in different pathologies. The blood plasma acetylcholine and acetylcholine in the internal organs hydrolyzes with an alternative enzyme pseudocholinesterase. Nowadays it has been shown that cholinergic system, comprising acetylcholine, acetylcholine receptors and cholinesterases, is expressed by most human cell types and performs a critical role in the regulation of the basic functions of healthy and cancer cells. In the brain, acetylcholine acts as a neurotransmitter, but also as a local signaling molecule. Relationship between the cholinesterase activity in blood and in the tumor as well as the cancer-induced disturbances in the cholinergic system remain unclear. The aim of this research was a comparative assay of brain and blood acetylcholinesterase activity in patients with brain tumours.

The blood and tissues of benign and malignant brain tumours processed for detection of acetylcholinesterase and pseudocholinesterase activities. The blood of healthy people and the brain tissue of died people were as a control.

The significantly down-regulated acetylcholinesterase activity in the malignant brain tumours was correlated with the low acetylcholinesterase activity in erythrocytes ($r\ 0,632$). In the brain of patients with benign tumors, acetylcholinesterase activity did not significantly differ from the control values, the total cholinesterase activity of this group of patients also did not particularly differ from the blood values of healthy people. Analysis of blood plasma revealed no significant differences in pseudocholinesterase activity in patients with brain tumours and in the control group. The low acetylcholinesterase activity in patients with brain cancer may be due to the inhibition of apoptosis in the tumor. So, the blood acetylcholinesterase level is a promising prognostic predictor for the brain tumors malignancy and can be used for the differential diagnosis.

Keywords: acetylcholinesterase, pseudocholinesterase, brain tumors, malignancy, oncogenesis, differential diagnosis.

В настоящее время известна как нейрональная, так и не-нейрональная холинэргические системы организма человека, где ацетилхолин выступает в роли нейротрансмиттера либо регулирует адгезивные свойства клеток, деление и апоптоз, а также другие клеточные функции ауто и паракринно [1, 2, 3, 4].

Гидролиз ацетилхолина осуществляется ферментами холинэстеразами: ацетилхолинэстеразой преимущественно в синапсах, нейронах и эритроцитах, и

псевдохолинэстеразой в плазме крови, поджелудочной железе и печени [1, 4].

Определение активности ацетилхолинэстеразы является рутинным методом и золотым стандартом в диагностике отравления фосфорорганическими ядами, однако в последнее время появляются работы, где обсуждаются холинэстеразы как потенциальные онкомаркеры и перспективы использования изменений в активности холинэстераз крови для прогнозирования судьбы больных после перене-

сенных онкологических заболеваний [5, 6, 7, 8]. Активность холинэстераз меняется и при других патологиях: псевдохолинэстеразы при заболеваниях печени и почек, инфаркте миокарда, мышечной дистрофии, в то время как изменение ацетилхолинэстеразы характерно при нейродегенеративных заболеваниях [1, 3, 9]. В связи с этим большое значение может иметь сравнительный анализ активности обеих холинэстераз в крови больных с опухолями различной степени злокачественности и здоровых людей.

Получены отдельные данные о вовлечении ацетилхолинэстеразы в контроль пролиферации, переход клеток к апоптозу, развитие воспалительных реакций и формирование иммунитета [1, 10, 11]. Ацетилхолинэстераза выполняет роль опухолевого супрессора в культурах клеток опухолей даже при отсутствии ферментативной активности и может влиять на апоптоз раковых клеток негидролитическим путем; экспрессия и активность холинэстераз в тканях онкологических больных коррелирует с выживаемостью больных, и связана со степенью злокачественности опухоли [6, 1, 7, 12, 13].

Однако не ясно, какие нарушения в холинергических сигнальных путях ассоциированы с онкогенезом и механизм негидролитического действия холинэстераз в опухолевых клетках [6, 1]. До сих пор нет однозначного ответа, могут ли изменения в холинергической системе быть причиной развития опухолей мозга, и есть ли взаимосвязь между активностью ацетилхолинэстеразы в мозге и эритроцитах. Исследование активности ацетилхолинэстеразы в крови и клетках мозга у больных с опухолями различной степени злокачественности и в тканях здоровых людей может добавить ясность в этом вопросе.

Цель исследования

Сравнительный анализ активности ацетилхолинэстеразы головного мозга и крови при опухолях головного мозга.

Материалы и методы

Исследованы кровь и ткань (послеоперационный материал) опухолевых но-

вообразований головного мозга 12 пациентов со злокачественными опухолями головного мозга (глиома, глиобластома, астроцитомы) – 6 женщин и 6 мужчин в возрастной категории 46 ± 7 лет; 7 пациентов с доброкачественными опухолями головного мозга (менингиома, субэпендимома) – 3 женщины и 4 мужчины в возрасте 48 ± 11 лет, до проведения лечения. В качестве контроля использовали ткань мозга от трупов 7 человек (3 мужчин и 4 женщин в возрасте от 41 ± 5 лет), погибших в результате травмы (время смерти: до 10ч), и кровь от 10 практически здоровых людей (5 мужчин и 5 женщин в возрастной категории 50 ± 15 лет).

Определение активности ацетилхолинэстеразы крови осуществляли фотокolorиметрически, по методу Hestrin, основанном на реакции ацетилхолина со щелочным раствором гидроксилamina, в результате чего образуется ацетилгидроксамовая кислота, которая в присутствии солей трехвалентного железа дает коричнево-красное окрашивание [14]. Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета Biostat 4.3. Работа была одобрена этическим комитетом, также было получено информированное согласие пациентов на участие в исследовании.

Результаты и их обсуждение

Активность ацетилхолинэстеразы (АХЭ) в опухолевой ткани головного мозга была значимо ниже значений контроля (на 17%). При злокачественных опухолях выявлено большее снижение активности фермента в ткани опухоли (на 34%), чем при доброкачественных новообразованиях головного мозга (на 5,7%) (рис. 1). Активность ацетилхолинэстеразы в доброкачественных опухолях головного мозга значимо не отличалась от контрольных значений.

В клетках с высокой ацетилхолинэстеразной активностью облегчается переход к апоптозу, тогда как снижение активности холинэстеразы делает клетку не чувствительной к индукторам апоптоза и защищает от гибели [11]. Предполагается, что в раковых клетках головного мозга низкая активность ацетилхолинэстеразы

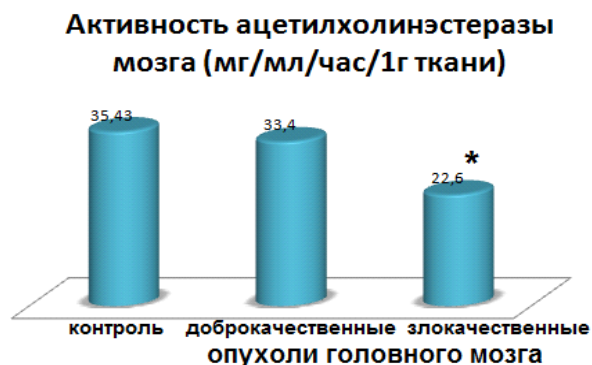


Рис. 1. Активность ацетилхолинэстеразы ткани головного мозга при доброкачественных и злокачественных опухолях головного мозга
*- различия с показателями контроля достоверны ($p < 0,05$)

приводит к ингибированию процессов апоптоза и неконтролируемому делению клеток. Таким образом, модуляции в холинергической системе малигнизированных клеток мозга являются частью защитного механизма опухоли от апоптоза.

Полученные результаты могут быть обусловлены ролью ацетилхолинэстеразы в качестве посредника между фактором, активирующим апоптозные протеазы и цитохромом с [10]. Кроме того, АХЭ блокирует каспазу-9, что вызывает снижение выживаемости клеток [11]. Однако, наиболее важным представляется взаимодействие АХЭ в процессе апоптоза с белком p53 [15]. Белок p53 обеспечивает остановку клеточного цикла для проведения репарации при нарушении структуры ДНК или запускает механизмы апоптоза клеток, которые являются потенциально малигнизированными. Более чем в 70% опухолей человека обнаружены дефекты гена белка p53, и в 100% случаев – в сигнальных путях с его участием. Известно, что сверхэкспрессия ацетилхолинэстеразы может привести к апоптозу *in vitro* [16, 12, 17]. В клетках глиобластомы ацетилхолинэстераза в комплексе с каркасным белком RACK1 и протеинкиназой С облегчает фосфорилирование протеинкиназы С и влияет на пролиферацию, оба эффекта не связаны с холинергической функцией АХЭ [18].

Суммарная активность холинэстераз крови была значимо ниже (на 29%) у пациентов со злокачественными опухолями головного мозга по сравнению с практически здоровыми людьми ($24,36 \pm 5,72$ мг/мл/час/0,1г Нв) (рис. 2). При доброкачественных опухолях головного мозга активность фермента в крови достоверно не отличалось от значений у контрольной группы. При проведении корреляционного анализа между активностью ацетилхолинэстеразы в опухолевой ткани головного мозга и крови выявлена значимая положительная взаимосвязь этих параметров ($r=0,632$). Выявленная зависимость позволяет использовать определение активности ацетилхолинэстеразы крови для дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных опухолей головного мозга.

Статистически значимых отличий в активности псевдохлинэстеразы плазмы крови при злокачественных и доброкачественных новообразованиях и значениями у практически здоровых людей не обнаружено (рис. 3). Вероятно, псевдохлинэстераза не вносит значительный вклад в процессы онкогенеза у больных с опухолями головного мозга и ее активность непригодна для применения в диагностике злокачественных и доброкачественных новообразований.

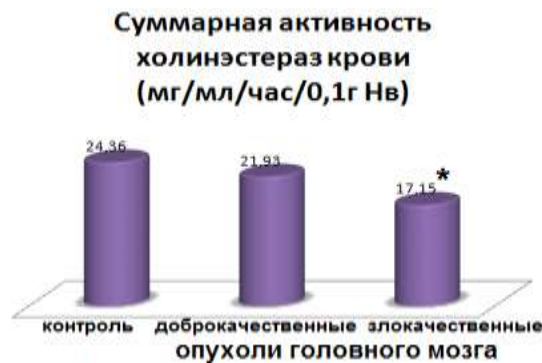


Рис. 2. Суммарная активность холинэстераз цельной крови при доброкачественных и злокачественных опухолях головного мозга
*- различия с показателями контроля достоверны ($p < 0,05$)



Рис. 3. Активность псевдохолинэстеразы плазмы крови при доброкачественных и злокачественных опухолях головного мозга
*- различия с показателями контроля достоверны ($p < 0,05$)

В тоже время активность ацетилхолинэстеразы эритроцитов была достоверно ниже при злокачественных новообразованиях головного мозга – на 22%), по сравнению с нормой (рис. 4). При доброкачественных новообразованиях активность ацетилхолинэстеразы эритроцитов значимо от значений контрольной группы не отличалась. Таким образом, активность ацетилхолинэстеразы эритроцитов уменьшается с ростом степени злокачественности опухоли у онкологических больных. Использование анализа крови на холинэстеразную активность может стать перспективным направлением в диагностике новообразований головного мозга и альтернативой метода биопсии для подтверждения злокачественности опухоли.

Результаты настоящего исследования хорошо согласуются с данными, полученными при определении холинэстераз у больных с раком печени и верхних дыхательных путей: в раковых клетках активность АХЭ была ниже, чем в прилегающих к ним незлокачественных областях, и ее экспрессия значительно снижалась у 69% онкологических больных [7, 8]. Авторы заключают, что АХЭ может быть перспективным независимым предиктором рецидива гепатокарциномы и связывают это с регуляторной ролью АХЭ в пролиферации клеток опухоли [8]. Ацетилхолинэстераза способна подавлять пролиферацию в трансформированных клетках, где АХЭ инактивирует сигнальные пути протеинкиназы В и митогенак-



Рис. 4. Активность ацетилхолинэстеразы эритроцитов крови при доброкачественных и злокачественных опухолях головного мозга
*- различия с показателями контроля достоверны ($p < 0,05$)

тивированной протеинкиназы и способствует активации киназы гликогенсинтазы и супрессии циклина D1; активация киназы гликогенсинтазы связана с S формой АХЭ и включением апоптоза [8, 1, 2]. Анти-апоптозную функцию ацетилхолинэстеразы в раковых клетках также связывают с появлением альтернативных форм фермента в онкогенезе, в том числе в малигнизированных клетках мозга, и особенностями взаимодействия этих форм с ядерной ДНК [11, 2, 19, 1]. Приведенные в нашей работе данные о снижении активности ацетилхолинэстеразы в клетках крови и мозга при раке могут быть связаны с ингибированием процессов апоптоза в опухоли и активации неконтролируемой пролиферации малигнизированных клеток.

Литература

1. Campoy F.J., Vidal C.J., Muñoz-Delgado E., Montenegro M.F., Cabezas-Herrera J., Nieto-Cerón S. Cholinergic system and cell proliferation // Chem. Biol. Interact. 2016. Vol. 259, Pt B. P. 257-265. DOI:10.1016/j.cbi.2016.04.014
2. Jiang H., Zhang X.J. Acetylcholinesterase and apoptosis. A novel perspective for an old enzyme // FEBS J. 2008. Vol.

Выводы

1. Показано снижение активности ацетилхолинэстеразы в клетках головного мозга и эритроцитах у больных злокачественными опухолями, коэффициент корреляции r для этих параметров составляет 0,632. Активность ацетилхолинэстеразы у больных с доброкачественными опухолями достоверно не отличалась от значений у контрольной группы.
2. Анализ псевдохолинэстеразы плазмы крови больных с опухолями различной степени злокачественности не выявил статистически значимых отличий по сравнению с контролем.
3. Предлагается использовать определение активности ацетилхолинэстеразы в клетках крови для дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных опухолей головного мозга.

Конфликт интересов отсутствует.

275, №4. P. 612-617. DOI:10.1111/j.1742-4658.2007.06236.x

3. Paroanu L.E., Layer P.G. Acetylcholinesterase in cell adhesion, neurite growth and network formation // FEBS J. 2008. Vol. 275, №4. P. 618-624. DOI: 10.1111/j.1742-4658.2007.06237.x

4. Wessler I., Kirkpatrick C.J. Acetylcholine beyond neurons: the non-neuronal cholinergic system in humans // Brit. J.

Pharmacol. 2008. Vol. 154. P. 1558-1571. DOI:10.1038/bjp.2008.185

5. Moon J., Chun B. Utility of red blood cell acetylcholinesterase measurement in mechanically ventilated subjects after organophosphate poisoning // *Respir Care*. 2014. Vol. 59, №9. P. 1360-1368. DOI:10.4187/respcare.02916

6. Barbosa M., Rios O., Vela'squez M., Villalobos J., Ehrmanns J. Acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase histochemical activities and tumor cell growth in several brain tumors // *Surg. Neurol*. 2001. Vol. 55, №2. P. 106-112. DOI:10.1016/S0090-3019(01)00351-2

7. Castillo-González A.C., Nieto-Cerón S., Pelegrín-Hernández J.P., Montenegro M.F., Noguera J.A., López-Moreno M.F., Rodríguez-López J.N., Vidal C.J., Hellín-Meseguer D., Cabezas-Herrera J. Dysregulated cholinergic network as a novel biomarker of poor prognostic in patients with head and neck squamous cell carcinoma // *BMC Cancer*. 2015. Vol. 15. P. 385-398. DOI:10.1186/s12885-015-1402-y

8. Zhao Y., Wang X., Wang T., Hu X., Hui X., Yan M., Gao Q., Chen T., Li J., Yao M., Wan D., Gu J., Fan J., He X. Acetylcholinesterase, a key prognostic predictor for hepatocellular carcinoma, suppresses cell growth and induces chemosensitization // *Hepatology*. 2011. Vol. 53, №2. P. 493-503. DOI:10.1002/hep.24079

9. Rakonczay Z. Cholinesterase and its molecular forms in pathological states // *Prog Neurobiol*. 1988. Vol. 31, №4. P. 311-330. DOI:10.1016/0301-0082(88)90017-2

10. Park S.E., Kim N.D., Yoo Y.H. Acetylcholinesterase plays a pivotal role in apoptosome formation // *Cancer Res*. 2004. Vol. 64, №8. P. 2652-2655. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-04-0649

11. Zhang X.J., Greenberg D.S. Acetylcholinesterase involvement in apoptosis // *Front. Mol. Neurosci*. 2012. Vol. 5. P. 40-46. DOI:10.3389/fnmol.2012.00040

12. Jin Q.H., He H.Y., Shi Y.F., Lu H., Zhang X.J. Overexpression of acetylcholinesterase inhibited cell proliferation and promoted apoptosis in NRK // *Acta Pharmacol. Sin*. 2004. Vol. 25, №8. P. 1013-1021.

13. Perry C., Sklan E.H., Birikh K., Shapira M., Trejo L., Eldor A., Soreq H. Complex regulation of acetylcholinesterase gene expression in human brain tumors // *Oncogene*. 2002. Vol. 21, №55. P. 8428-8441. DOI:10.1038/sj.onc.1205945

14. Hestrin S. The reaction of acetylcholine and other carboxylic acid derivatives with hydroxylamine, and its analytical application // *J Biol Chem*. 1949. Vol. 180, №1. P. 249-261.

15. Ye X., Zhang C., Chen Y., Zhou T. Upregulation of Acetylcholinesterase Mediated by p53 Contributes to Cisplatin-Induced Apoptosis in Human Breast Cancer Cell // *Journal of Cancer*. 2015. Vol. 6, №1. P. 48-53. DOI:10.7150/jca.10521

16. Day T., Greenfield S.A. Bioactivity of a peptide derived from acetylcholinesterase in hippocampal organotypic cultures // *Exp. Brain Res*. 2004. Vol. 155. P. 500-508. DOI:10.1007/s00221-003-1757-1

17. Xu H., Shen Z., Xiao J., Yang Y., Huang W., Zhou Z., Shen J., Zhu Y., Liu X.Y., Chu L. Acetylcholinesterase overexpression mediated by oncolytic adenovirus exhibited potent anti-tumor effect // *BMC Cancer*. 2014. Vol. 14. P. 668-679. DOI:10.1186/1471-2407-14-668

18. Perry C., Sklan E.H., Soreq H. CREB regulates AChE-R-induced proliferation of human glioblastoma cells // *Neoplasia*. 2004. Vol. 6, №3. P. 279-286. DOI:10.1593/neo.3424

19. García-Ayllón M.S., Sáez-Valero J., Muñoz-Delgado E., Vidal C.J. Identification of hybrid cholinesterase forms consisting of acetyl- and butyrylcholinesterase subunits in human glioma // *Neuroscience*. 2001. Vol. 107, №2. P. 199-208. DOI:10.1016/S0306-4522(01)00355-4

References

1. Campoy FJ, Vidal CJ, Muñoz-Delgado E, Montenegro MF, Cabezas-Herrera J et al. Cholinergic system and cell proliferation. *Chem. Biol. Interact*. 2016; 259 (Pt B): 257-65. DOI:10.1016/j.cbi.2016.04.014

2. Jiang H, Zhang XJ. Acetylcholinesterase and apoptosis. A novel perspective for an old enzyme. *FEBS J*. 2008; 275 (4): 612-17. DOI:10.1111/j.1742-4658.2007.06236.x

3. Paroanu LE, Layer PG. Acetylcholinesterase in cell adhesion, neurite growth and network formation. *FEBS J.* 2008; 275 (4): 618-24. DOI:10.1111/j.1742-4658.2007.06237.x
4. Wessler I, Kirkpatrick CJ. Acetylcholine beyond neurons: the non-neuronal cholinergic system in humans. *Brit. J. Pharmacol.* 2008; 154: 1558-71. DOI:10.1038/bjp.2008.185
5. Moon J, Chun B. Utility of red blood cell acetylcholinesterase measurement in mechanically ventilated subjects after organophosphate poisoning. *Respir Care.* 2014; 59 (9): 1360-68. DOI: 10.4187/respcare.02916
6. Barbosa M, Rios O, Vela'squez M, Villalobos J, Ehrmanns J. Acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase histochemical activities and tumor cell growth in several brain tumors. *Surg. Neurol.* 2001; 55 (2): 106-12. DOI:10.1016/S0090-3019(01)00351-2
7. Castillo-González AC, Nieto-Cerón S, Pelegrín-Hernández JP, Montenegro MF, Noguera JA, López-Moreno MF et al. Dysregulated cholinergic network as a novel biomarker of poor prognostic in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *BMC Cancer.* 2015; 15: 385-98. DOI:10.1186/s12885-015-1402-y
8. Zhao Y, Wang X, Wang T, Hu X, Hui X, Yan M et al. Acetylcholinesterase, a key prognostic predictor for hepatocellular carcinoma, suppresses cell growth and induces chemosensitization. *Hepatology.* 2011; 53 (2): 493-503. DOI:10.1002/hep.24079
9. Rakonczay Z. Cholinesterase and its molecular forms in pathological states. *Prog Neurobiol.* 1988; 31 (4): 311-30. DOI:10.1016/0301-0082(88)90017-2
10. Park SE, Kim ND, Yoo YH. Acetylcholinesterase plays a pivotal role in apoptosome formation. *Cancer. Res.* 2004; 64 (8): 2652-5. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-04-0649
11. Zhang XJ, Greenberg DS. Acetylcholinesterase involvement in apoptosis. *Front. Mol. Neurosci.* 2012; 5: 40-6. DOI:10.3389/fnmol.2012.00040
12. Jin QH, He HY, Shi YF, Lu H, Zhang XJ. Overexpression of acetylcholinesterase inhibited cell proliferation and promoted apoptosis in NRK. *Acta Pharmacol. Sin.* 2004; 25 (8): 1013-21.
13. Perry C, Sklan EH, Birikh K, Shapira M, Trejo L, Eldor A et al. Complex regulation of acetylcholinesterase gene expression in human brain tumors. *Oncogene.* 2002; 21 (55): 8428-41. DOI:10.1038/sj.onc.1205945
14. Hestrin S. The reaction of acetylcholine and other carboxylic acid derivatives with hydroxylamine, and its analytical application. *J Biol Chem.* 1949; 180 (1): 249-61.
15. Ye X, Zhang C, Chen Y, Zhou T. Upregulation of Acetylcholinesterase Mediated by p53 Contributes to Cisplatin-Induced Apoptosis in Human Breast Cancer Cell. *Journal of Cancer.* 2015; 6 (1): 48-53. DOI:10.7150/jca.10521
16. Day T, Greenfield SA. Bioactivity of a peptide derived from acetylcholinesterase in hippocampal organotypic cultures. *Exp. Brain Res.* 2004; 155: 500-8. DOI:10.1007/s00221-003-1757-1
17. Xu H, Shen Z, Xiao J, Yang Y, Huang W, Zhou Z et al. Acetylcholinesterase overexpression mediated by oncolytic adenovirus exhibited potent anti-tumor effect. *BMC Cancer.* 2014; 14: 668-79. DOI:10.1186/1471-2407-14-668
18. Perry C, Sklan EH, Soreq H. CREB regulates AChE-R-induced proliferation of human glioblastoma cells. *Neoplasia.* 2004; 6 (3): 279-86. DOI:10.1593/neo.3424
19. García-Ayllón MS, Sáez-Valero J, Muñoz-Delgado E, Vidal CJ. Identification of hybrid cholinesterase forms consisting of acetyl- and butyrylcholinesterase subunits in human glioma. *Neuroscience.* 2001; 107 (2): 199-208. DOI:10.1016/S0306-4522(01)00355-4

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Коробов А.А. – студент 4 курса лечебного факультета, Нижегородская государственная медицинская академия, г. Нижний Новгород.

E-mail: korobov.yra@yandex.ru

Замятин Р.Г. – студент 2 курса лечебного факультета, Нижегородская государственная медицинская академия, г. Нижний Новгород.

E-mail: roma.zamyatin@mail.ru

Маершина А.Г. – студент 2 курса лечебного факультета, Нижегородская государственная медицинская академия, г. Нижний Новгород.

E-mail: reeboy@yandex.ru

Мусаэлян Л.Т. – студент 2 курса лечебного факультета, Нижегородская государственная медицинская академия, г. Нижний Новгород.

E-mail: leo1997@ro.ru

Полякова А.А. – студент 2 курса лечебного факультета, Нижегородская государственная медицинская академия, г. Нижний Новгород.

E-mail: leafpool-crowfeather15@yandex.ru

Французова В.П. – ассистент кафедры биохимии им. Г.Я. Городисской, Нижегородская государственная медицинская академия, г. Нижний Новгород.

E-mail: vpfrantsuzova@rambler.ru

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Korobov A.A. – fourth-year Student of the Medical Faculty, Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhny Novgorod.

E-mail: korobov.yra@yandex.ru

Zamyatin R.G. – second-year Student of the Medical Faculty, Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhny Novgorod.

E-mail: roma.zamyatin@mail.ru

Mayershina A.G. – second-year Student of the Medical Faculty, Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhny Novgorod.

E-mail: reeboy@yandex.ru

Musaelyan L.T. – second-year Student of the Medical Faculty, Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhny Novgorod.

E-mail: leo1997@ro.ru

Polyakova A.A. – second-year Student of the Medical Faculty, Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhny Novgorod.

E-mail: leafpool-crowfeather15@yandex.ru

Frantsuzova V.P. – assistant of biochemistry department n.a. G.Ya. Gorodisskaya, Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhny Novgorod.

E-mail: vpfrantsuzova@rambler.ru