

ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ І. І. МЕЧНИКОВА

(повне найменування закладу вищої освіти)

Біологічний факультет

(повне найменування факультету)

Кафедра молекулярної біології, біохімії та генетики

(повна назва кафедри)

Кваліфікаційна робота

на здобуття ступеня вищої освіти «магістр»

**«Активність ацетилхолінестерази в головному мозку щурів за дією
тіаміну та його метаболітів»**

«Acetylcholinesterase activity in the brain of rats under the influence of thiamine and its
metabolites»

Виконала: здобувачка денної форми навчання
спеціальності 091 Біологія

ОП Біологія

Приймак Вікторія Олександрівна

Керівник: кандидат біологічних наук, доцент

Федорко Наталія Леонідівна

(підпис)

Рецензент кандидат біологічних наук, доцент

Рижко Ірина Леонідівна

Рекомендовано до захисту:
Протокол засідання кафедри

№ ____ від ____ . ____ . 20 ____ р.

Завідувачка кафедри

(підпис)

Чеботар С. В.
(ПІБ)

Захищено на засіданні ЕК № ____
протокол № ____ від ____ . ____ . 20 ____ р.

Оцінка ____ / ____ / ____
(за національною шкалою/шкалою ECTS/ бали)

Голова ЕК

(підпис)

Філіпова Т. О.
(ПІБ)

Одеса 2022

АНОТАЦІЯ

Проведено дослідження активності ацетилхолінестерази в тканинах кори і гіпокампу головного мозку щурів різних вікових груп після введення тіаміну, тіохрому та тiazолу. Тіамін пригнічував активність ацетилхолінестерази статевозрілих щурів у гіпокампі, а у старих щурів – у білій сполуці кори головного мозку майже у 1,5 рази через 2 години після введення. Тіазол знижував активність АХЕ у статевозрілих щурів тільки у гіпокампі через 2 та 4 години після введення препарату, а у старих щурів суттєве зменшення активності ацетилхолінестерази також відзначене у гіпокампі головного мозку через 4 години. Після введення тваринам тіохрому достовірних даних не було отримано.

Дипломну роботу викладено на 49 сторінках, вона містить 13 рисунків. Наведено посилання на 67 джерел літератури (8 кирилицею та 59 латиницею).

Ключові слова: *кора, гіпокамп, ацетилхолінестераза, тіамін*

A study of the activity of acetylcholinesterase in the tissues of the cortex and hippocampus of the brain of rats of different age groups was carried out after administration of thiamine, thiochrome and thiazole. Thiamine inhibited the activity of acetylcholinesterase in the hippocampus of sexually mature rats, and in the white matter of the cerebral cortex in old rats, almost 1.5-fold 2 hours after administration. Thiazol decreased the activity of AChE in sexually mature rats only in the hippocampus 2 and 4 hours after administration of the drug, and in old rats a significant decrease in the activity of acetylcholinesterase was also noted in the hippocampus of the brain after 4 hours. No reliable data were obtained after the administration of thiochrome to animals.

Thesis is presented on 49 pages, it contains 13 figures. References are given to 67 literary sources (8 in Cyrillic and 59 in Latin).

Key words: *cortex, hippocampus, acetylcholinesterase, thiamine*

ЗМІСТ

ВСТУП	5
1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	7
1.1. Ацетилхолінестераза – структура та каталітичні функції	7
1.1.1. Локалізація ацетилхолінестерази та її молекулярні форми ...	9
1.1.2. Інгібітори ацетилхолінестерази	10
1.2. Ацетилхолін як нейромедіатор	11
1.3. Структура і функції тіаміну та його метаболітів	14
1.3.1. Тіамін у функціонуванні нервової системи	19
1.3.2. Вітамін В ₁ і ацетилхолінестеразна активність	21
2. МІСЦЕ, МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ	23
2.1. Місце і матеріали дослідження	23
2.1.1. Підготовка тканин до дослідження	23
2.2. Методи дослідження	24
2.2.1. Визначення активності ацетилхолінестерази	24
2.2.2. Статистична обробка результатів	25
3. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ	28
3.1. Активність ацетилхолінестерази в структурах мозку щурів різного віку за умов введення тіаміну	28
3.2. Активність ацетилхолінестерази в структурах мозку щурів різного віку за умов введення метаболітів тіаміну	35
УЗАГАЛЬНЕННЯ	39
ВИСНОВКИ	41
СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ	42

ПЕРЕЛІК ТЕРМІНІВ, УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА СКОРОЧЕНЬ

Ацетил-КоА – ацетил-кофермент ацилювання

АТФ – аденозинтрифосфат

АХЕ – ацетилхолінестераза

АХ – ацетилхолін

БуХЕ – бутирилхолінестераза

НАДФН – нікотинамід аденінінуклеотидфосфат відновлений

ПДК – піруватдегідрогеназний комплекс

ТДФ – тіаміндифосфат

ТК – транскетолаза

ТПФ – тіамінпірофосфат

ХА – хвороба Альцгеймера

ХП – хвороба Паркінсона

ЦНС – центральна нервова система

ВСТУП

Ацетилхолінестераза як основний і критичний фермент центральної нервової системи відіграє вирішальну роль у передачі біологічного сигналу у численних холінергічних шляхах у центральній та периферичній нервовій системах, каталізуючи гідроліз нейромедіатора ацетилхоліну в холін і ацетат, що призводить до припинення процесу передачі нервового імпульсу, оскільки відбувається дезактивація АХ в синаптичній щілині та перехід клітини-мішені у стан спокою [Lazarevic-Pasti et al., 2017]. Аномальна експресія АХЕ значною мірою пов'язана з деякими нейродегенеративними захворюваннями, такими як хвороба Альцгеймера (ХА), хвороба Паркінсона (ХП) тощо [Mohan et al., 2015]. Низка досліджень засвідчили, що розпад АХ в мозку за допомогою АХЕ може прискорити агрегацію амілоїду і формування фібрил, що відіграє ключову роль у виникненні ХА і ХП.

Окрім цього, не можна не згадати про те, що вікові зміни у головному мозку супроводжуються порушенням обміну медіаторів нервової системи і ослабленням холінергічних процесів у мозку, результатом якого є вікове зниження когнітивних функцій і розвиток деменції.

Найбільш використовувана терапія вікових і нейродегенеративних захворювань заснована на посиленні холінергічної функції за допомогою інгібіторів ацетилхолінестерази. Інактивація ферменту, індукована різними інгібіторами, призводить до накопичення ацетилхоліну, стимуляції мускаринових рецепторів і поліпшення нейротрансмісії. Але синтетичні препарати, такі як ривастигмін, донепезил або галантамін, можуть впливати не тільки на активність ацетилхолінестерази, але й на інші процеси в організмі, негативно сказуючись в першу чергу на печінці, ШКТ, ЦНС, серцево-судинній системі, дихальній системі, і загалом викликаючи інтоксикацію організму [Moshiri, 2012]. Тому важливо знайти інгібітор природного походження, який буде оборотним, не викликаючи негативних наслідків для організму. Пошук нових препаратів і сполук, спрямованих на

інгібування АХЕ, може в майбутньому дозволити відкрити методи лікування, які можуть бути більш ефективним при лікуванні нейродегенеративних захворювань.

Тіамін та його метаболіти мають важливе значення для нормального функціонування нервової системи [Bâ, 2008; Zempleni et.al, 2013]. Біологічна активність тіаміну виявлена при вивченні його впливу на серцево-судинну, ендокринну системи, функцію печінки, щитовидної та надниркової залоз [Rap, 2015]. Захисні властивості тіаміну не можна пояснити тільки його коферментними властивостями, впливом на метаболізм α -кетокислот, карбонільних сполук. Останнім часом з'являється все більше доказів на користь існування специфічної ролі тіаміну в регуляції вивільнення нейромедіаторів.

Вітамін В₁ і його метаболіти – тiazол та тіохром – можуть бути дієвими агентами при нейрологічних патологіях, однак біохімічні механізми реалізації їхньої нейротропної активності ще далекі від повного з'ясування.

У зв'язку із вищесказаним, не виникає сумнівів щодо актуальності даного напрямку дослідження. Тому метою роботи було вивчення активності ацетилхолінестерази в структурах головного мозку щурів різного віку за умов введення тіаміну і його метаболітів. Для виконання даної мети були поставлені наступні завдання:

1. Визначити активність ацетилхолінестерази в корі і гіпокампі головного мозку щурів різного віку за умов введення тіаміну у динаміці.
2. Визначити активність ацетилхолінестерази в корі і гіпокампі головного мозку щурів різного віку за умов введення тiazолу та тіохрому у динаміці.
3. Порівняти активність АХЕ головного мозку щурів різного віку за умов введення тіаміну та його метаболітів.

Об'єкт дослідження: функціонування нервової системи

Предмет дослідження: активність ацетилхолінестерази головного мозку

ВИСНОВКИ

1. У статевозрілих щурів найменша активність АХЕ відзначена в білій речовині кори, а у старих щурів – у гіпокампі.
2. Тіамін пригнічував активність ацетилхолінестерази статевозрілих щурів у гіпокампі на третину, а у старих щурів – у білій речовині кори головного мозку майже у 1,5 рази через 2 години після введення.
3. Тіазол сприяв зниженню активності АХЕ у статевозрілих щурів тільки у гіпокампі через 2 години після введення.
4. У старих щурів зменшення активності ацетилхолінестерази майже на чверть у порівнянні з контролем відзначена у гіпокампі головного мозку через 4 години після введення тіазолу.
5. Тіохром сприяв зниженню активності АХЕ на 10 % у порівнянні з контролем в гіпокампі головного мозку старих щурів через 4 години після введення.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Вороніна Л. М. Біологічна хімія /Л. М. Вороніна, В. Ф. Десенко, Мадієвська, Н. М.; Кравченко, В. М.; Сахарова, Т. С.; Савченко, Л. Г.; Шоно, Н. А. / Біологічна хімія // за ред. проф. Л. М. Вороніної. – Основа: Видавництво НФАУ, 2000. – 608 с.
2. Європейська конвенція про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей / Страсбург, 18 березня 1986 року: Збірка договорів Ради Європи: Українська версія // Є.М. Вишневський (пер. та ред.). – К.: Парламентське видавництво, 2000. – 654 с.
3. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах / Перший національний конгрес з біоетики // Київ, Україна – 20 вересня 2001 р.
4. Калинина В. Н. Математическая статистика / В. Н. Калинина, В. Ф. Панкин // Математическая статистика: Учеб. для студ. сред. спец. учеб. заведений. – Изд. 4-е, перер. и дополн. // М., 2002. – 336 с.
5. Павлова О. С. Залежність показників метаболізму вітаміну В1 і стану астроглії в мозку щурів від надходження данного вітаміну в організм / О. С. Павлова, С. П. Степаненко, Л. І. Чехівська, А. О. Тихомиров, Ю. М. Пархоменко // Нейрофізіологія. – 2016. – Т. 48, № 5. С. 374 – 383.
6. Пархоменко Ю. М. Окисленные производные тиамин: образование, свойства, биологическая роль / Ю. М. Пархоменко, И. И. Степура, Г. В. Донченко, В. И. Степура // Укр біохім журн. – 2012. Т. 84, № 6. – С. 5 – 24.
7. Патент 2256920 Россия, G01N33/50, C12Q на корисну модель. Способ определения ацетилхолина / В. Н. Дроздов, И. Е. Трубицына, А. Е. Лычкова, Л. Б. Лазебник / опубл. 20.07.2005.
8. Степура А. И. Тиамин ингибирует образование дитиозина, специфического маркера окислительного стресса, в реакциях, катализируемых оксоферрильными формами гемоглобина / А. И. Степура, Р. И. Адамчук, А. Ю. Опарин, И. И. Степура // Биохимия. – 2008 – Т. 73, No 9. – С. 128 – 129.

9. Aarsland D. Role of cholinesterase inhibitors in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. / D. Aarsland, U. P. Mosimann, I. G. McKeith // *Geriatr. Psychiatry Neurol.* – 2004. – V. 17, No 3. – P. 164 – 171.
10. Alger B. E. Muscarinic cholinergic receptors modulate inhibitory synaptic rhythms in hippocampus and neocortex / B. E. Alger, D. A. Nagode, A. H. Tang // *Front. Synaptic Neurosci.* – 2014. – V. 6 – P. 18.
11. Bâ A. Metabolic and structural role of thiamine in nervous tissues / A. Bâ // *Cell. Mol. Neurobiol.* – 2008. – V. 28, No 7. – P. 923 – 931.
12. Bartolini M. Characterization of reversible and pseudo-irreversible acetylcholinesterase inhibitors by means of an immobilized enzyme reactor / M. Bartolini, V. Cavrini, V. Andrisano // *Chromatogr. A.* – 2007. – V. 1144, No 1. – P. 102 – 110.
13. Bond M. The effectiveness and cost-effectiveness of donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease. A systematic review and economic model / M. Bond, G. Rogers, J. Peters, R. Anderson, M. Hoyle, A. Miners, T. Moxham, S. Davis, P. Thokala, A. Wailoo, M. Jeffreys, C. Hyde // *Health Technol. Assessment.* – 2012. – V. 16. P. 1 – 469.
14. Bunik V. I. Benefits of thiamin (vitamin B1) administration in neurodegenerative diseases may be due to both the coenzyme and noncoenzyme roles of thiamin / V. I. Bunik // *Alzheimer's Dis. Parkinson.* – 2014. – V. 4, No 6. – P. 173 – 177.
15. Carpenter K. J. The discovery of thiamin / K. J. Carpenter // *Ann Nutr Metab.* – 2012. – V. 61, No 3. – P. 219 – 223.
16. Chen Z. Decoding Alzheimer's disease from perturbed cerebral glucose metabolism: Implications for diagnostic and therapeutic strategies / Z. Chen, C. Zhong // *Prog. Neurobiol.* – 2013. – V. 108. – P. 21 – 43.

17. Colović M. B. Acetylcholinesterase inhibitors: pharmacology and toxicology / MB Colović, DZ Krstić, TD Lazarević-Pašti, AM Bondžić, VM Vasić // *Curr Neuropharmacol.* – 2013. – V. 11, No 3. – P. 315 – 335.
18. Costantini A. An open-label pilot study with high-dose thiamine in Parkinson's disease / A. Costantini, R. Fancellu // *Neural Regen. Res.* – 2016. – V. 11, No 3. – P. 406 – 407.
19. Cummings J. L. Cholinesterase inhibitors: a new class of psychotropic compounds / J. L. Cummings // *Psychiatry.* – 2000. – V. 157, No 1. – P. 4 – 15.
20. Dyatlov V. A. Effect of thiamine on the processes responsible for acetylcholine secretion in the frog neuromuscular synapses / V. A. Dyatlov // *Neurophysiology.* – 1994. – V. 26. – P. 291 – 298.
21. Favier M. High-frequency stimulation of the subthalamic nucleus modifies the expression of vesicular glutamate transporters in basal ganglia in a rat model of Parkinson's disease / M. Favier, C. Carcenac, G. Drui, et al. // *BMC Neurosci.* – 2013. – V. 14, No. 152. – P. 1 – 13.
22. Federico P. A case of Wernicke's encephalopathy due to oesophageal achalasia / P. Federico, S. Mullin, C. Colombo, S. Viganò, L. Bet // *Neurol. Sci.* – 2012. – V. 34. – P. 799 – 800.
23. Gibson G. E. Vitamin B1 (thiamine) and dementia / G. E. Gibson, J. A. Hirsch, P. Fonzetti, B. D. Jordan, R. T. Cirio, J. Elder, B. D. Jordon // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2016. – V. 1367. – P. 21 – 30.
24. Huang Y. – J. Recombinant human butyrylcholinesterase from milk of transgenic animals to protect against organophosphate poisoning / Y.-J. Huang Y. Huang, H. Baldassarre, B. Wang, A. Lazaris, M. Leduc, A. Bellemare et. al // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* – 2007. – V. 104, No 34. – P. 13603 – 13608.
25. Hyde C. Evolution of the evidence on the effectiveness and cost-effectiveness of acetylcholinesterase inhibitors and memantine for Alzheimer's disease: systematic review and economic model / C. Hyde, J. Peters, M. Bond, G. Rogers,

- M. Hoyle, R. Anderson, M. Jeffrey, S. Davis, P. Thokala, T. Moxham // *Age Ageing*. – 2013. – V. 42. P. 14 – 20.
26. Isenberg-Grzeda E. Wernicke-Korsakoff- syndrome: under-recognized and under-treated / E. Isenberg-Grzeda, HE Kutner, SE Nicolson // *Psychosomatics*. – 2012. – V. 53, No 6. – P. 507 – 516.
 27. Jankowska-Kulawy A. Acetyl-CoA and acetylcholine metabolism in nerve terminal compartment of thiamine deficient rat brain / A. Jankowska-Kulawy, H. Bielarczyk, T. Pawelczyk, M. Wroblewska, A. Szutowicz // *Neurochem*. – 2010. – V.115. No 2. – P. 333–342.
 28. Kaltsatou A. Cognitive impairment as a central choli-nergic deficit in patients with Myasthenia Gravis / A. Kaltsatou et al. // *BBA clinical*. — 2015. — Vol. 3. — P. 299 – 303.
 29. Katzung B. G. Basic and clinical pharmacology / B. G. Katzung // The McGraw Hill Companies: Columbus, USA. – 2001. – V. 1. – P. 75 – 91.
 30. Kobzar O. L. Acetylcholinesterase Inhibitors With a Thiazolium Scaffold: Structural Features and Binding Modes / O. L. Kobzar, A. D. Ocheretniuk, I. M. Mischenko, O. P. Kozachenko, V. S. Brovarets, A. I. Vovk, // *Org. Pharm. Chem*. – 2019. – V. 17. – P. 26 – 32.
 31. Kriek M. Thiazole Synthase from Escherichia coli: An Investigation of the Substrates and Purified Proteins Required for Activity in vitro / M. Kriek, F. Martins, R. Leonardi, S. A. Fairhurst, D. J. Lowe, P. L. Roach // *Biol. Chem*. – 2007. – V. 282, No 24. – P. 17413 – 17423.
 32. Kuca K. Structural requirements of acetylcholinesterase reactivators / K. Kuca, D. Jun, K. Musilek // *Mini-Rev. Med. Chem*. – 2006. – V. 6, No 3. – P. 269 – 277.
 33. Lane R. M. Targeting acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase in dementia / R. M. Lane, S. G. Potkin, A. Enz // *Int. Neuropsychopharmacol*. – 2009. – V. 9, № 1. – P. 101 – 124.

34. Lazarevic-Pasti T. Modulators of Acetylcholinesterase Activity: From Alzheimer's Disease to Anti-Cancer Drugs / T. Lazarevic-Pasti, A. Leskovac, T. Momic, S. Petrovic, V. Vasic // *Curr Med Chem.* – 2017. – V. 24, No 30. – P. 3283 – 3309.
35. Liu D. Thiamine deficiency and neurodegeneration: the interplay among oxidative stress, endoplasmic reticulum stress, and autophagy / D. Liu, Z. Ke, J. Luo // *Mol. Neurobiol.* – 2017. – V. 54, No 7. – P. 5440 – 5448.
36. Lu'o'ng K. V. Role of thiamine in Alzheimer's disease / K.V. Lu'o'ng, L. T. Nguyen // *Am. Alzheimers Dis. Other Dement.* – 2011. – V. 26, No 8. – P. 588 – 598.
37. Mak Jeffrey Y. W. Peptidomimetics I. Topics in Heterocyclic Chemistry. / Y. W. Mak Jeffrey, Weijun Xu, David P. Fairlie // Springer Berlin Heidelberg. – 2015. – V. 48. – P. 235 – 266.
38. Mcgeer E. G. Immunohistochemistry of Choline Acetyltransferase / E. G. Mcgeer, P. L. Mcgeer, T. Hattori, V. K. Singh // *Med. Biochem.* – 1979. – V. 49. – P. 59 – 70.
39. McHardy SF. Recent advances in acetylcholinesterase Inhibitors and Reactivators: an update on the patent literature (2012-2015) / SF McHardy, HL Wang, SV McCowen, MC Valdez // *Expert Opin Ther Pat.* – 2017. – V. 27, No 4. – P. 455 – 476.
40. Mesulam M. M. Butyrylcholinesterase reactivity differentiates the amyloid plaques of aging from those of dementia / M. M. Mesulam, C. Geula // *Ann. Neurology.* – 1994. – V. 36, № 5. – P. 722 – 727.
41. Mirjana B. Acetylcholinesterase Inhibitors: Pharmacology and Toxicology / B. Mirjana, Danijela Z. Krsti, Tamara D. Lazarevi, Aleksandra M. Bondi, M. Vesna // *Current Neuropharmacology.* – 2013. – V. 11. – P. 315 – 335.

42. Mkrtchyan G. Molecular mechanisms of the non-coenzyme action of thiamin in brain: biochemical, structural and pathway analysis / G. Mkrtchyan, V. Aleshin, Y. Parkhomenko, T. Kaehne, M. L. Di Salvo, A. Parroni, R. Contestabile, A. Vovk, L. Bettendorff, V. Bunik // *Sci. Rep.* – 2015. – V. 5. – P. 125 – 183.
43. Mohan C. G. QSAR Models towards Cholinesterase Inhibitors for the Treatment of Alzheimer's Disease. / C. G. Mohan, S. Gupta // *Oncology: Breakthroughs in Research and Practice* – 2015. – V. 1. – P. 354 – 399.
44. Moshiri M. Advances in toxicology and medical treatment of chemical warfare nerve agents / M. Moshiri, E. Darchini-Maragheh, M. Balali-Mood // *Daru.* – 2012. – V. 20, No 1. – P. 81.
45. Nardone R. Thiamine deficiency induced neurochemical, neuroanatomical, and neuropsychological alterations: a reappraisal / R Nardone, Y Höller, M Storti, et al // *Sci World.* – 2013. – V. 2013. – P. 1 – 8.
46. Nelson FJ. Plasma testosterone levels in C57BL/6J male mice: Effects of age and disease / FJ Nelson, KR Latham, CE Finch // *Acta Endocrinol.* – 1975. – V. 80. – P. 744 – 752.
47. Pan X. Measurement of blood thiamine metabolites for Alzheimer's disease diagnosis / X. Pan, G. Fei, J. Lu et al // *EBioMedicine.* – 2015. – V. 26, No 3. – P. 155 – 162.
48. Parkhomenko Y. M. Mechanisms responsible for the high sensitivity of neural cells to vitamin B1 deficiency / Y. M. Parkhomenko, A. S. Pavlova, O. A. Mezhenkaya, // *Neurophysiology.* – 2017. – V. 48, No 6. – P. 429 – 448.
49. Parkhomenko Y. Vitamin B1 and the pyruvate dehydrogenase complex / Y. Parkhomenko, A. Vovk, Z. Protasova // *Molecular Nutrition.* – Academic Press. – 2020. – P. 185 – 206.
50. Parkhomenko YM Localization of thiamine-binding protein in synaptosomes from the rat brain / YM Parkhomenko, ZS Protasova, OR Yanchiy, K Khosla, GV Donchenko // *Neurophysiology.* – 2001. – V. 33, No 3. – P. 135 – 139.

51. Parra M. Vitamin B6 and its role in cell metabolism and physiology / M. Parra, S. Stahl, H. Hellmann // *Cells*. – 2018. – V. 7, No 7. – P. 84.
52. Patočka J. Acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase– important enzymes of human body / J. Patočka, K. Kuča, D. Jun // *Acta Medica (Hradec Kralove)*. – 2004. – V. 47, No 4. – P. 215 – 228.
53. Radjavi A. Brain antigen-reactive CD4⁺ T cells are sufficient to support learning behavior in mice with limited T cell repertoire / A Radjavi, I Smirnov, J Kipnis // *Brain Behav Immun*. – 2014. – V. 17. – P. 59.
54. Richard A. Aging of the Organs and Systems / A. Richard // Springer Science, Business Media. — 2013. – V. 7. – P. 162.
55. Romanenko A. V. Effect of thiamine on neuromuscular transmission in smooth muscles / A. V. Romanenko, V. M. Gnatenko, I. A. Vladimirova // *Neurophysiology*. – 1994. – V. 26. – P. 370 – 377.
56. Roth. Reductions in Glucocorticoid Inhibition of Glucose Oxidation and Presumptive Glucocorticoid Receptor Content in Rat Adipocytes During Aging / Roth, S. George, Livingstone, N. James // *Endocrinology*. – 1976. – V. 99. – P. 831 – 839.
57. Sambon M. Thiamine and benfotiamine protect neuroblastoma cells against paraquat and β -amyloid toxicity by a coenzyme-independent mechanism / M. Sambon, A. Napp, A. Demelenne, J. Vignisse, P. Wins, M. Fillet, L. Bettendorff // *Heliyon*. – 2019. – V. 5, No 5. – P. 701 – 710.
58. Sang S. Thiamine diphosphate reduction strongly correlates with brain glucose hypometabolism in Alzheimer's disease, whereas amyloid deposition does not / S. Sang, X. Pan, Z. Chen, F. Zeng, S. Pan, H. Liu et al // *Alzheimers Res. Ther.* – 2018. – V. 10, No 1. – P. 1 – 13.
59. Sriram K. Thiamine in nutrition therapy / K. Sriram, W. Manzanares, K. Joseph // *Nutr Clin Pract.* – 2012. – V. 27, No 1. – P. 41 – 50.
60. Sun Z. – Q. Design and discovery of novel thiazoleacetamide derivatives as anticholinesterase agent for possible role in the management of Alzheimer's / Z. –

- Q. Sun, L. – X. Tu, F. – J. Zhuo, S. – X. Liu // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2016. – V. 26, No 3. – P. 747.
61. Taylor P. The cholinesterases: from genes to proteins / P. Taylor, Z. Radic // *Annu. Rev. Pharmacol.* – 1994. – V. 34. – P. 281 – 320.
62. Tougu V. Acetylcholinesterase: mechanism of catalysis and inhibition / V. Tougu // *Curr. Med. Chem. CNS. Agents.* – 2001. – V. 1, No 2. – P. 155 – 170.
63. Wendolowicz A. Influence of selected dietary components on the functioning of the human nervous system / A Wendolowicz, E Stefanska, L Ostrowska // *Rocz Państw Zakładu Hig.* – 2018. – V. 69, No 1. – P. 15 – 21.
64. Yamashita H. The effects of thiamin and its phosphate esters on dopamine release in the rat striatum / H. Yamashita, Y. X. Zhang, S. Nakamura // *Neurosci Lett.* – 1993. – V.158, No 2. – P. 229 – 231.
65. Yurttas L. Design, synthesis and evaluation of new thiazole–piperazines as acetylcholinesterase inhibitors / L. Yurttas, Z. A. Kaplancikli, Y. Ozkay // *Enzyme Inhib. Med. Chem.* – 2013. – Vol. 28, No 5. – P. 1040 – 1047.
66. Zempleni J. Handbook of vitamins / J. Zempleni, R. B. Rucker, D. B. McCormick, J. W. Suttie // *Handbook of vitamins* 4th ed. – NY: CRC Press, 2013. – P. 594.
67. Zhang Q. Thiamine deficiency increases β -secretase activity and accumulation of β -amyloid peptides / Q. Zhang, G. Yang, W. Li, Z. Fan, A. Sun, J. Luo, Z.-J. Ke // *Neurobiol. Aging.* – 2011. – V. 32. – P. 42 – 53.