

ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ ТИАМИНОМ КРЫС, РАЗЛИЧАЮЩИХСЯ ВЛЕЧЕНИЕМ ИЛИ УСТОЙЧИВОСТЬЮ К АЛКОГОЛЮ

**Т.И. Зиматкина, к.б.н., доцент; С.М. Зиматкин,
д.б.н., профессор**

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Установлена неодинаковая обеспеченность тиамином крыс с различным врождённым влечением (линии AA и ANA) и устойчивостью (линии HAS и LAS) к алкоголю.

Ключевые слова: обеспеченность тиамином, крысы, влечение к алкоголю, устойчивость к алкоголю.

The various thiamin status was found in rats with different inborn attraction (AA and ANA lines) and tolerance (HAS and LAS lines) to alcohol.

Key words: thiamine status, rats, alcohol attraction, alcohol tolerance.

Введение. Витамин В₁ (тиамин) играет важную роль в клеточном метаболизме и функциях, особенно в мозге. Сам тиамин прямо связан с возбудимостью нейронов и нервной проводимостью, тиаминтрифосфат (ТТФ) участвует в функционировании макси-хлор каналов и нервной возбудимости [6]. Тиаминдифосфат (ТДФ) является ко-фактором ряда ключевых ферментов углеводного и энергетического метаболизма, таких как пируватдегидрогеназа, 2-оксо-глутаратдегидрогеназа и транскетолаза (ТК). Поэтому недостаточность тиамина приводит к значительным нарушениям энергетического, углеводного метаболизма и обмена пентоз в результате нарушения цикла трикарбоновых кислот, гликолиза и пентозо-фосфатного пути [3]. Кроме того, у крыс с недостаточностью тиамина наблюдается угнетение кругооборота норадреналина и дофамина [10]. Недостаточность тиамина может вызывать нарушение обучаемости, памяти и мышления в результате повреждения промежуточного мозга и коры больших полушарий, недостаточности выработки энергии в нейронах, нарушений выделения аминокислотных нейротрансмиттеров и синтеза миелина, локального молочнокислого ацидоза и опосредованной NMDA рецепторами эксайтотоксичностью, а также увеличенной экспрессией генов c-fos и c-jun, приводящей к гибели клеток путём апоптоза. Другие механизмы, вовлечённые в обусловленную тиаминовой недостаточностью гибель клеток, могут включать накопление свободных радикалов и нарушение гемато-энцефалического барьера [5, 7].

Предварительные эпизоды тиаминовой недостаточности значительно уменьшают этанолиндукцированную гипотермию и тяжесть интоксикации, ускоряют метаболизм этанола у крыс [8]. Показано также, что Т-недостаточность, вызываемая безтиаминовой диетой или антагонистом витамина В₁ пиритиамином, может усиливать добровольное потребление этанола [9].

Мы предположили, что взаимосвязь между дефицитом Т в организме и повышенным влечением и устойчивостью к алкоголю является общепарафизиологической закономерностью. Для проверки этой гипотезы изучена обеспеченность витамином В₁ линейных животных, не имевших контакта с этанолом, но обладавших генетически обусловленными различиями в добровольном его потреблении, а также устойчивости к алкоголю [11, 12].

Материалы и методы. Исследование проведено на крысах-самцах, никогда не контактировавших с алкоголем, но имеющих генетически обусловленные различия в добровольном потреблении (предпочтении) этанола: линии AA (с высоким врожденным потреблением этанола) и линии ANA (с низким врожденным потреблением этанола),

выведенных в Биомедицинском исследовательском центре фирмы АЛКО (Финляндия). Кроме того, исследовали крыс-самцов, генетически отобранных по их изначальной чувствительности или устойчивости к гипнотическому действию алкоголя. Крысы с высокой чувствительностью к алкоголю (HAS - High Alcohol Sensitive) и низкой чувствительностью к алкоголю (LAS - Low Alcohol Sensitive) были выведены в Алкогольном исследовательском центре Университета Колорадо из генетически гетерогенной популяции крыс (N/Nih), потомство которых мы использовали в качестве контроля (CAS - Control Alcohol Sensitive)[4].

Для оценки тиаминового статуса в образцах печени и мозга животных оценивали активность ТК и степень её активации экзогенным ко-фактором, тиаминдифосфатом (ТДФ-эффект), а также количество физиологически активных форм тиамин: его коферментной формы - тиаминдифосфата (ТДФ) и нейроактивной - тиаминтрифосфата (ТТФ) [1].

Результаты и обсуждение

Обеспеченность тиамином животных с различным влечением к алкоголю

Установлено, что активность ТК в печени и мозге, особенно в мозжечке крыс линии АА ниже, чем у животных линии АНА (табл. 1). Кроме того, в печени крыс содержания ТДФ было в 2 раза меньше, чем у крыс АНА.

Таблица 1 – Приведенные значения активности транскетолазы (нмоль седогептулозо-7-фосфата/мг ткани/мин) в тканях крыс линий АНА и АА

Отдел мозга	АНА	АА
Печень	100,0 ± 5,1	80,2 ± 6,3*
Целый мозг	100,0 ± 4,4	89,0 ± 2,2*
Конечный мозг	100,0 ± 1,4	93,4 ± 3,2
Промежуточный - средний мозг	100,0 ± 1,4	97,8 ± 3,3
Мост - продолговатый мозг	100,0 ± 1,7	87,2 ± 3,7*
Мозжечок	100,0 ± 4,3	79,8 ± 8,5*

*P < 0,05-0,01 при сравнении с животными линии АНА.

Ранее в этих же отделах мозга, особенно в мозжечке беспородных крыс, предпочитающих этанол, также обнаружено пониженное содержание ТДФ, по сравнению с животными, предпочитающими воду [2].

Таким образом, данные литературы и полученные нами результаты свидетельствуют о тесных взаимоотношениях между тиаминовым статусом организма и добровольным потреблением этанола. Это позволяет рассматривать дефицит витамина В₁ как предпосылку повышенного потребления алкоголя. Это, в свою очередь, указывает на возможную роль недостаточности тиамин в этиологии и патогенезе алкоголизма, а также свидетельствует о целесообразности применения витамина В₁ для профилактики данного заболевания.

Обеспеченность тиамином животных с различной врождённой чувствительностью к наркотическому действию алкоголя

Установлено, что активность ТК была значительно ниже, а ТДФ-эффект значительно выше в печени и мозге крыс с высокой чувствительностью к гипнотическому действию алкоголя (HAS), по сравнению с крысами LAS (табл. 2). Содержание ТДФ в печени и

мозжечке крыс HAS также было значительно ниже, а ТТФ выше, чем у крыс LAS (табл. 3). Большинство изученных параметров у крыс CAS имели промежуточные значения между крысами LAS и HAS.

Можно полагать, что неодинаковая обеспеченность витамином В₁ у этих животных (в условиях стандартного полноценного питания) связана с генетическими особенностями всасывания, утилизации и метаболизма Т или потребности в нем из-за глубоких различий в обменных процессах в их организме. Линейные различия тиаминового статуса мозга могут быть связаны с врождёнными различиями влечения и устойчивости к этанолу несколькими путями.

Таблица 2 – Активность транскетолазы (нмоль седогептулозо-7-фосфата/мг ткани/мин) и ТДФ-эффект (% активации) в тканях крыс LAS, CAS и HAS.

Ткани	Активность транскетолазы		
	LAS	CAS	HAS
Печень	7,85±0,12*	10,49±0,32+	6,38±0,16*+
Передний мозг	1,34±0,03*	1,13±0,04+	0,84±0,03+
Ствол	1,35±0,04*	1,21±0,03+	0,9 ±0,04*+
Мозжечок	2,09±0,05	2,01±0,04	1,49±0,04*+
ТДФ-эффект			
Печень	5,4±0,8	5,4±0,8	5,4±0,8
Передний мозг	4,6±1,6*	4,6±1,6*	4,6±1,6*
Ствол	5,3±1,2*	5,3±1,2*	5,3±1,2*
Мозжечок	5,6±1,2	5,6±1,2	5,6±1,2

* - P < 0,05 по сравнению с CAS (контрольными) крысами;

+ - P < 0,05 по сравнению с LAS крысами. По 8 животных во всех группах.

Известно, что тиаминовая недостаточность приводит к нарушению энергетического метаболизма у животных [3], угнетению кругооборота дофамина и норадреналина в мозгу [10]. Тиамин и ТТФ прямо связаны с возбудимостью нейронов и регуляцией нервной проводимости [6]. Поэтому недостаточность витамина В₁ может оказывать прямое влияние на функции мозга, поведение животных и, в частности, потребление ими алкоголя или устойчивость к нему.

Таблица 3 – Содержание тиаминдифосфата и тиаминтрифосфата (мкг/г ткани) в печени и мозге крыс LAS, CAS и HAS.

Ткани	LAS	CAS	HAS
Тиаминдифосфат			
Печень (5)	5,52 ± 0,19*	4,42 ± 0,20+	3,43 ± 0,25*+
Передний мозг (3)	0,83 ± 0,07	0,76 ± 0,02	0,71 ± 0,03
Ствол мозга (4)	0,89 ± 0,03	0,86 ± 0,02	0,82 ± 0,05
Мозжечок (4)	1,07 ± 0,04	0,99 ± 0,02	0,86 ± 0,02+
Тиаминтрифосфат			
Печень (5)	0,16±0,01	0,20±0,01	0,48±0,03*+
Мозг (5)	0,08±0,003	0,09±0,004	0,12±0,01*+

* - p < 0,05 по сравнению с крысами CAS; + - p<0,05 по сравнению с крысами LAS. Количество животных указано в скобках.

Заключение. Таким образом, животные с повышенным врождённым влечением или чувствительностью к алкоголю имеют недостаточность тиамина в печени, и особенно, в мозге, по сравнению с животными с низким влечением или чувствительностью к алкоголю.

Литература

1. Островский Ю.М. Экспериментальная витаминология. – Минск: Наука и техника. – 1979. – 552с.
2. Островский Ю.М., Горенштейн Б.И., Сатановская В.И., Садовник М.Н. Особенности метаболизма тиамина у животных с различной алкогольной мотивацией // Доклады АН БССР. – 1985. – 24. – С. 281-283.
3. Collins R.C., Kirkpatrick J.B., McDougal D.B. Some regional pathological and metabolic consequences in mouse brain of pyridoxamine- induced thiamine deficiency // Journal of Neuropathology and Experimental Neurology. – 1970. – 29. – P. 57-69.
4. Deitrich R. Selective breeding for initial sensitivity to ethanol // Behav Genetics. – 1993. – 23. – P. 153-162.
5. Gauvin D.V., Briscoe R.J., Goulden K.L., Wojnicki F.H., Russin R, Martin P.R., Holloway F.A. Influence of thiamine on the behavioral sensitivity to ethanol // Alcohol Clin Exp Res. – 1994. – 18. – P. 1398-1405.
6. Haas R.H. Thiamin and the brain // Annual Review of Nutrition. – 1988. – 8. – P. 483-515.
7. Langlais P.L. Alcohol-related thiamine deficiency // Health and Research. – 1995. – 19. – P. 113-121,
8. Martin P.R., Impeduglia G., Rathna G.P., Karanian J. Acceleration of ethanol metabolism by past thiamine deficiency // Alcoholism: Clinical and Experimental Research. – 1989. – 13. – P. 457-460.
9. Pekkanen L. Effects of thiamine deprivation and antagonism on voluntary ethanol intake in rats // Journal of Nutrition. – 1980. – 110. – P. 937-943.
10. Sjoquist B., Johnson H.A., Neri A., Linden S. The Influence of thiamine deficiency and ethanol on rat brain catecholamines // Drug and Alcohol Dependence. – 1988. – 22. – P. 187-193.
11. Zimatkin S.M., Zimatkina T.I. Thiamine deficiency as predisposition to and consequence of increased alcohol consumption // Alcohol and Alcoholism. – 1996. – Vol.31, № 4. – P. 421-427.
12. Zimatkina T.I., Chernikevich I.P., Zimatkin S.M., Deitrich R.A. Thiamine Status in Liver and Brain of Rats Genetically Selected for Different Sensitivity to Hypnotic Effect of Alcohol // Alcohol: Clin Exp Res. – 2000. – Vol. 24, № 11. – P. 1-5.