

4. Пискунов, Г. З. Заболевания носа и околоносовых пазух. Эндохирургия / Г. З. Пискунов [и др.]. – Москва, 2003. – С. 208.

ОБМЕН ВИТАМИНА В₁ ПРИ ЕГО ДЕФИЦИТЕ И НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЯХ

Черникевич И.П., Костеневич Н.Н., Барановская Е.А.

Гродненский государственный медицинский университет

Актуальность. Основными механизмами реализации биологической активности В₁(тиамина) в живых организмах считаются коферментные, регуляторные и нейротропные функции его фосфорилированных производных – тиамиди-(ТДФ) и трифосфатов [1, 2], получаемых в тиаминкиназной (Т-киназа, КФ 2.7.6.2) и тиаминдифосфаткиназной (ТДФ-киназа, КФ2.7.4.15) реакциях. Оценить вероятность реализации физиологических свойств белковых молекул, проявления физико-химических параметров, характеризующих их роль в формировании внутриклеточного пула В₁, можно лишь в модельных экспериментах или в условиях клиники. При исследовании значимости конкретных ферментов нами выбраны полярные ситуации, связанные с обменом тиамина, такие как В₁-авитаминозное состояние (когда, очевидно, затрагиваются коферментные свойства витамина), модель экспериментального аллергического энцефаломиелита (в данном случае доминирующим фактором может быть уровень ТТФ) и неврологические проявления остеохондроза (когда процессы репарации во многом определяются обеспеченностью организма тиамином).

Цель. Выяснение закономерностей функционирования ферментных систем биотрансформации активных форм тиамина при его недостаточности и неврологических нарушениях.

Методы исследования. Обследовано 29 пациентов мужского и женского пола в возрасте 25-40 лет с неврологическими проявлениями остеохондроза (люмбаго, люмбоишиалгия). Заболевание носило длительный характер (от 1 года до 7 лет) и вело к поражению дисков L₅-S₁, что подтверждено рентгенологически. Для анализа использовали цельную кровь, взятую натощак у пациентов в период обострения патологии. Контролем служила группа 12 доноров.

Экспериментальный аллергический энцефаломиелит воспроизводили на беспородных крысах-самцах массой 240-260 г. Энцефалитогенным материалом служила смесь гомологичного спинного мозга (100 мг мозговой ткани и 7-8 мг дважды автоклавированной сухой туберкулезной вакцины) с адьювантом Фрейнда. Энцефалитогенную эмульсию вводили однократно под наркозом в подушечки задних лапок в дозе 0,5 мл на животное. Проявление болезни регистрировали по клинической картине и на основе результатов морфологического анализа спинного и головного мозга. Опыты выполнены на

48 крысах, разделенных на 4 группы: 1 – контрольная, 2 – иммунизированные животные, 3 – иммунизированные в сочетании с тиамином (10 мг/кг массы) и 4 – иммунизированные в сочетании с окситиамином (20 мг/кг). Витамин и антивитамин вводили ежедневно с момента иммунизации. Согласно клинической карте контроля и данным морфологического обследования крыс декапитировали на 9 и 15 сутки, что соответствовало позднему преклиническому и клиническому периодам развития заболевания.

Тиаминовую недостаточность вызывали введением крысам-самцам (160-180 г) окситиамина в дозе 40 мг/кг массы. Через 3, 24 и 120 ч крыс (n=9) декапитировали, а в цельной крови и ткани мозга исследовали показатели обмена тиамин.

Результаты и их обсуждение. Анализ метаболизма тиамин, его ди- и трифосфорных эфиров в крови пациентов с неврологическими проявлениями остеохондроза не выявил выраженных отклонений, по сравнению с контролем, со стороны общего пула тиамин и его физиологически активной коферментной формы. При дифференцированном определении связанного ТДФ, находящегося в сфере действия ТДФ-зависимых ферментов, и свободного, отличающегося значительно более высокой концентрацией и выполняющего функцию депо в крови [3], прослеживается частичное перераспределение ТДФ в сторону снижения концентрации связанного ($p > 0,1$) и повышения свободного ($p < 0,1$), что свидетельствует о благополучном протекании процессов метаболизма обеих форм кофермента в организме пациента. Это нашло подтверждение в показателях ТДФ-эффекта и активности транскетолазы.

Однако наряду с незначительным повышением концентрации свободного ТДФ, субстрата ТДФ-киназной реакции, при остеохондрозе снижается концентрация ТТФ, обеспечивающего генерацию и распространение нервного импульса. Содержание трифосфорного эфира уменьшается в 2 раза. Количественное перераспределение тиаминди- и трифосфатов в крови больных с неврологическими проявлениями остеохондроза коррелирует с активностью ферментов синтеза и деградации активных форм тиамин, отражаясь преимущественно на скорости протекания Т-киназной и ТТФ-азной реакций. Очевидно, что снижение активности Т-киназы, регуляторного фермента со стратегическим положением в обмене витамина В₁ [3], приведет к одновременному снижению активности метаболически связанной с ней ТДФ-киназы, находящейся к тому же под собственным регуляторным контролем своего продукта – ТТФ. Подключение в такой ситуации адаптивных механизмов регуляции обмена коферментной формы витамина на фоне локальных биохимических нарушений в соединительной ткани будет способствовать активации специфической ТТФ-азы и снижению уровня ТТФ. В связи с этим становится понятным разнонаправленное, нацеленное на поддержание постоянства концентрации ТДФ регуляторное действие тиаминди- и трифосфатаз. Такая регулируемость активности ферментов, по-

видимому, контролируется гормонообразовательной функцией инсулоцитов или через стероидогенные реакции [3].

Аналогичная трансформация активных форм тиамин, направленность функционирования белковых систем, ведущая к преимущественной активации специфической ТТФ-азы, проявляется и при экспериментальном аллергическом энцефаломиелите, патологии с высокой скоростью распада миелина в нервных волокнах. На 9-е сутки после иммунизации крыс (поздний преคลินิกский период), когда еще не регистрируются клинические симптомы, а деструктивные изменения мембран выражены недостаточно, наблюдается достоверное повышение уровня ТТФ на фоне снижения концентраций общего тиамин и ТДФ. На 15-е сутки, по мере усугубления демиелинизации и развития явных клинических признаков проявления болезни, концентрация трифосфорного эфира резко снижается при частичной нормализации уровня суммарного ТДФ. Инъекции антивитамина (но не тиамин) через угнетение скорости ТТФ-азной реакции вели к повышению концентрации ТТФ, положительно сказываясь и на патоморфологической картине миелиновых оболочек мозга.

В случае В₁-авитаминоза изменения касаются главным образом кофермента, свободного ТДФ, и регулируются в зависимости от глубины недостаточности В₁ Т-киназой или ТДФ-азой.

Выводы:

1. При дефиците тиамин средней тяжести, не затрагивающем структурированность и проницаемость мембран, основную роль в поддержании и восстановлении концентрации активных форм витамина играют ферменты синтеза – Т-киназа и ТДФ-киназа.
2. Скорость гидролиза ТДФ повышается с момента начала деструктивных изменений в мембранах.
3. Неврологические нарушения сопровождаются активацией специфической ТТФ-азы и снижением уровня ТТФ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Макарович, А. Ф. Тиаминтрифосфат: новый взгляд на некоферментную функцию витамина В₁ / А. Ф. Макарович. – Минск : Беларуская наука, 2008. – 430 с.
2. Алешин, В. А. Механизмы некоферментного действия тиамин: белковые мишени и медицинское значение / В. А. Алешин, Г. В. Мкртчян, В. И. Буник // Биохимия. – 2019. – Т. 84, № 8. – С. 1051–1075.
3. Воскобоев, А. И. Биосинтез, деградация и транспорт фосфорных эфиров тиамин / А. И. Воскобоев, И. П. Черникович. – Минск : Наука и техника, 1987. – 200 с.