

Роль тиамина в развитии энцефалопатии Вернике

Э.А. Ковалева ✉, Г.Р. Рамазанов, А.А. Рык

Научное отделение неотложной неврологии и восстановительного лечения

ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»

129090, Российская Федерация, Москва, Б. Сухаревская пл., д. 3

✉ Контактная информация: Ковалева Элла Александровна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научного отделения неотложной неврологии и восстановительного лечения ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ». Email: kovalevaea@sklif.mos.ru

АКТУАЛЬНОСТЬ

Энцефалопатия Вернике (ЭВ) — острое жизнеугрожающее неврологическое заболевание, вызванное дефицитом тиамина. Витамин B_1 является коферментом, участвует в процессе поддержания целостности клеточных мембран, и, следовательно, нормального функционирования нервной системы, мышц и сердца. Распространённость ЭВ в популяции составляет 0,4–2,8%. При отсутствии своевременного лечения ЭВ приводит к развитию тяжёлой инвалидизации, а в 20% случаев — к смертельному исходу.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Систематизация данных о роли тиамина в развитии энцефалопатии Вернике.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для достижения поставленной цели были проанализированы результаты научных исследований, посвящённых ЭВ. Поиск литературы проводили в электронных поисковых системах *Scopus*, *eLibrary*, *PubMed* по ключевым словам: энцефалопатия Вернике, тиамин, злоупотребление алкоголем, тиаминовая недостаточность. Для анализа были отобраны научные статьи, опубликованные в период с 1881 по 2024 год.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Наиболее частая причина развития ЭВ — хронический алкоголизм, на долю которого приходится 50% всех случаев. Однако существует много других заболеваний и состояний, которые могут привести к развитию ЭВ. Важную роль в развитии ЭВ играет дефицит витамина B_1 .

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дефицит витамина B_1 может развиваться в результате сбоя на различных этапах метаболической цепи, при различных патологических процессах в организме человека. Энцефалопатия Вернике встречается не только у людей, злоупотребляющих алкоголем, но и у беременных, онкологических больных, пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, печени и щитовидной железы, после бариатрических и других абдоминальных операций, а также у пациентов, длительно находящихся на парентеральном питании. Дефицит тиамина, и, как следствие, энцефалопатия Вернике, может привести к необратимому повреждению головного мозга, тяжёлой инвалидизации и смертельному исходу.

Ключевые слова:

энцефалопатия Вернике; тиамин; злоупотребление алкоголем; тиаминовая недостаточность; заболевания желудочно-кишечного тракта

Ссылка для цитирования

Ковалева Э.А., Рамазанов Г.Р., Рык А.А. Роль тиамина в развитии энцефалопатии Вернике. *Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь*. 2025;14(1):166–177. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2025-14-1-166-177>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Благодарность, финансирование

Исследование не имеет спонсорской поддержки

АК — аденолаткиназа
АТДФ — аденозинтиаминдифосфат
АТТФ — тиаминтрифосфат
АТФ — аденозинтрифосфат
ГЭБ — гематоэнцефалический барьер
ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота
НАДФ — никотинамидадениндинуклеотидфосфат
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
КоА — коэнзим А
ПДГ — пируватдегидрогеназа

РНК — рибонуклеиновая кислота
ТМФ — тиаминмонофосфат
ТПФ — тиаминпирофосфат
ТТФ — тиаминтрифосфат
ЦНС — центральная нервная система
ЭВ — энцефалопатия Вернике
 α -КГД — α -кетоглутаратдегидрогеназа
MATE — белок для выведения лекарственных средств и токсинов

ВВЕДЕНИЕ

Энцефалопатия Вернике (ЭВ) — острое жизнеугрожающее неврологическое заболевание, вызванное дефицитом тиамина (витамин B_1) [1]. Витамин B_1 является коферментом, участвует в процессе поддержания целостности клеточных мембран, и, следовательно, нормального функционирования нервной системы, мышц и сердца. Период полувыведения тиамина составляет в среднем 2 недели, резервы его в организме ограничены, поэтому при отсутствии поступления витамина B_1 с пищей симптомы дефицита возникают примерно через 3 недели [2].

Впервые ЭВ описана Карлом Вернике в 1881 году под названием геморрагического энцефалита у двух пациентов, злоупотребляющих алкоголем, и у одного — на фоне стеноза привратника из-за употребления серной кислоты [3]. Этиология заболевания в то время не была установлена, так как представления о существовании витаминов ещё не было. Только в 1912 году Казимир Функ выделил из сырого белого риса вещества, которые посчитал незаменимыми для жизни, и впервые назвал их «витаминами». Витамин B_1 был выделен Барендом Янсенем и Виллемом Донатом в 1926 году [2, 4]. Взаимосвязь между тиамином и развитием ЭВ обнаружена ещё позже — в 1941 году *A.C.P. Campbell* и *W.R. Russell*, которые описали 21 случай заболевания и предположили, что причиной развития ЭВ является дефицит витамина B_1 [5].

Распространённость ЭВ в популяции составляет 0,4–2,8%. Мужчины болеют чаще, соотношение заболеваемости среди женщин и мужчин — 1:1,7. Расовой предрасположенности к ЭВ не выявлено [6, 7]. Заболеваемость ЭВ выше в развивающихся странах, что связано с недоеданием и общим дефицитом витаминов [7]. Энцефалопатия Вернике встречается не только у взрослых, случаи ЭВ описаны и в детском возрасте [8]. При отсутствии своевременного лечения ЭВ приводит к развитию тяжёлой инвалидизации, а в 20% случаев — к смертельному исходу [6].

Цель исследования: систематизация данных о роли тиамина в развитии ЭВ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для достижения поставленной цели были проанализированы результаты научных исследований, посвящённых ЭВ. Поиск литературы проводили в электронных поисковых системах *Scopus*, *eLibrary*, *PubMed* по ключевым словам: энцефалопатия Вернике, тиамин, злоупотребление алкоголем, тиаминовая недостаточность. Для анализа были отобраны научные статьи, опубликованные в период с 1881 по 2024 год. 26% проанализированных работ, посвящённых теме ЭВ, опубликованы не более 5 лет назад.

РЕЗУЛЬТАТЫ

ЭТИОЛОГИЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ ВЕРНИКЕ

Наиболее частая причина развития ЭВ — хронический алкоголизм, на долю которого приходится 50% всех случаев [9]. Однако существует много других заболеваний и состояний, которые могут привести к развитию ЭВ (табл. 1) [9–11]. Причиной ЭВ в детском возрасте может быть недостаточное поступление тиамина из-за его дефицита у матери во время грудного вскармливания или чрезмерных диетических ограничений при таких состояниях, как атопический дерматит или непереносимость глутена [9].

Таблица 1

Механизм развития дефицита тиамина в зависимости от этиологии энцефалопатии Вернике

Table 1

The mechanism of development of thiamine deficiency depending on the etiology of Wernicke encephalopathy

Причины	Механизм развития дефицита тиамина
Алкоголизм	Снижение поступления Уменьшение всасывания в кишечнике Нарушение клеточного метаболизма Уменьшение депонирования Избыточная потеря Дефицит магния
Заболевания и операции на желудочно-кишечном тракте	Снижение поступления Нарушение всасывания в кишечнике
Недостаточность питания (голодание, анорексия, несбалансированное питание)	Снижение поступления
Гиперемезис беременных	Снижение поступления Повышенная потребность и истощение запасов Избыточная потеря
Онкологические заболевания	Снижение поступления Ускоренное использование Инактивация тиамина и ферментов промежуточного углеводного обмена
Гипертиреоз	Повышенный метаболизм
Заболевания печени	Уменьшение депонирования
Хронический гемодиализ	Повышенная элиминация
Парентеральное питание	Недостаточное поступление или его отсутствие

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ ВЕРНИКЕ

Важную роль в развитии ЭВ играет дефицит тиамина B_1 .

Причины возникновения дефицита тиамина можно разделить на 4 группы:

- снижение поступления его с пищей;
- нарушение всасывания;
- невозможность преобразования тиамина в его биологически активную форму;
- избыточное выведение [4].

Механизм развития дефицита тиамина в зависимости от основных этиологических факторов ЭВ представлен в табл. 1.

ПОСТУПЛЕНИЕ ТИАМИНА С ПИЩЕЙ

Рекомендуемая суточная доза тиамина зависит от пола и калорийности рациона. Потребление тиамина должно составлять не менее 0,4 мг/1000 ккал. Рекомендуемое количество витамина B_1 , поступающего в сутки с пищей, составляет 1,4 мг для мужчин и 1,0 мг для женщин. Во время беременности суточная потребность в тиамене возрастает до 1,6–1,8 мг в день. Если суточное потребление витамина B_1 составляет менее 0,2 мг/1000 ккал, выделение его с мочой снижается [4]. Клинические симптомы дефицита тиамина могут проявиться в течение 8 недель после снижения его поступления с пищей [12].

Тиамин содержится во многих продуктах питания, включая мясо, цельнозерновые продукты, бобовые и некоторые фрукты (апельсины, яблоки и др.). Дрожжевые экстракты содержат больше всего тиамина B_1 , а сахар лишён тиамина. Как правило, обработанные пищевые продукты содержат тиамина меньше, чем сопоставимые переработанные. Термическая обработка пищи может привести к потере до 20% тиамина [13].

СОЕДИНЕНИЯ ТИАМИНА

Известно 6 соединений тиамина:

1. свободный тиамин.
2. тиаминмонофосфат (ТМФ).
3. тиаминдифосфат (тиаминпирофосфат, ТПФ).
4. аденозинтиаминдифосфат (АТДФ).
5. тиаминтрифосфат (ТТФ).
6. аденозинтиаминтрифосфат (АТТФ) [14].

Свободный тиамин и ТМФ составляют 5–15% от общего количества витамина B_1 . В организме человека 80–90% тиамина находится в виде ТПФ, который является основной биологически активной формой и в высоких концентрациях присутствует в скелетных мышцах, печени, сердце, почках и головном мозге. Остальные три соединения, АТДФ, ТТФ и АТТФ, составляют всего 1% от общего количества витамина B_1 в организме [14].

Примерно 75% тиамина цельной крови содержится в эритроцитах, 15% — в лейкоцитах и 10% — в плазме [15]. Соединения тиамина могут быть фосфорилированы или дефосфорилированы по мере необходимости. Необходимые для данных процессов ферменты находятся под генетическим контролем (табл. 2) [16–20].

Функция свободного тиамина и ТМФ — транспорт витамина B_1 в клетки и из клеток. Тиаминпирофосфат и ТТФ — биологически активные соединения. Различные формы тиамина постоянно превращаются друг в друга для обеспечения его доступности [4].

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ТИАМИНА

Функции тиамина:

1. коферментная — участие в энергетическом обмене.
2. некоферментная — обеспечение нейротрансмиссии.

Коферментная роль тиамина

Тиаминпирофосфат — важный кофактор в метаболизме глюкозы, жирных кислот и белков, а также в образовании аденозинтрифосфата (АТФ), а именно: ТПФ является критическим кофактором транскетолазы, пируватдегидрогеназы (ПДГ), α -кетоглутаратде-

гидрогеназы (α -КГД), α -кетокислотдегидрогеназы и 2-гидрокси-ацил-КоА-лиазы 1 (табл. 3) [21]. Эти ферменты играют ключевую роль в выработке АТФ митохондриями, синтезе нуклеиновых кислот, метаболизме углеводов, жирных кислот и аминокислот. При нарушении функционирования этих ферментов нарушается энергетический обмен и усиливается окислительный стресс, а также могут накапливаться нежелательные метаболиты [17, 18, 21]. Например, при нарушении функции α -КГД вместо сукцинил-КоА вырабатывается глутамат, в случае нарушения функции ПДГ вместо ацетил-КоА образуется лактат [21]. Таким образом, дефицит тиамина нарушает энергетический обмен и выработку АТФ. Транскетолаза и α -КГД являются ключевыми ферментами, использующими витамин B_1 . Снижение активности α -КГД может возникнуть в течение 4 дней после развития дефицита тиамина и приводит к усилению окислительного стресса, лактатацидозу, эксайтотоксичности из-за накопления глутамата, воспаления и нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), отеку мозга и, в конечном итоге, гибели нейронов. Снижение транскетолазы может появиться в течение 1 недели после снижения концентрации витамина B_1 [16].

Некоферментная роль тиамина

Тиаминфосфаты действуют на нейротрансмиттеры и гормоны через вторичных посредников. В то время как другие витамины группы В активируют аденилциклазную систему, тиамин активирует гуанилциклазную систему. Циклический гуанозинмонофосфат — важный вторичный посредник для пептидных гормонов и оксида азота. Способствуя расслаблению гладкой мускулатуры, он регулирует тонус сосудов и дыхательных путей, перистальтику кишечника, а также секрецию инсулина [22]. Тиаминпирофосфат действует как кофактор ПДГ и способствует синтезу ацетилхолина. Но тиамин и неферментно модулирует нейротрансмиссию холина. Это подтверждается тем, что метаболический антагонист тиамина окситиамин может увеличивать высвобождение ацетилхолина [23]. Роль ТПФ в модуляции нейротрансмиссии глутамата

Таблица 2

Ферменты, необходимые для фосфорилирования или дефосфорилирования соединений тиамина

Table 2

Enzymes required for phosphorylation or dephosphorylation of thiamine compounds

Ген	Локализация гена	Экспрессируемый переносчик/ фермент	Реакция	Потребность в магнии	Патология, связанная с генетическими изменениями
Белковая сеть тиаминпирофосфокиназы 1	7q35	Тиаминдифосфокиназа/ тиаминдифосфотрансфераза	Свободный тиамин → ТПФ	Наилучшая активация при участии Mg^{2+}	Синдром нарушения метаболизма тиамина 5: острые эпизоды энцефалопатии в раннем детском возрасте
AK1	9q34.11	Тиаминдифосфокиназа	ТПФ → ТТФ	Не требуется	
Аденолаткиназа эритроцитов		Аденолаткиназа эритроцитов	ТПФ → ТТФ в эритроцитах	Требуется	Патология, связанная с гемолитической анемией
Сеть белков тиаминтрифосфатазы	14q11.2	Тиаминтрифосфатаза/ гидролаза ТТФ	ТТФ → ТПФ	Требуется	
Кишечная щелочная фосфатаза	2q27.1 1p36.12	Щелочная фосфатаза	ТПФ → ТМФ ТМФ → свободный тиамин	В качестве кофактора в кишечнике	
Множественный	Множественная	Кислотная фосфатаза	ТТФ → ТПФ ТПФ → ТМФ	В качестве кофактора	
Не установлен	Не установлена	Нуклеозидтрифосфатфосфатаза/неспецифическая дифосфатфосфогидролаза	ТПФ → ТМФ	Не требуется	
Не установлен	Не установлена	Тиаминфосфат(моно)-фосфатаза	ТМФ → свободный тиамин	Mg^{2+} повышает мембраносвязанную активность в 1,7 раза	

Примечания: АК — аденолаткиназа; ТМФ — тиаминмонофосфат; ТПФ — тиаминпирофосфат; ТТФ — тиаминтрифосфат

Notes: AK — adenolate kinase; TMP — thiamine monophosphate; TPP — thiamine pyrophosphate; TTP — thiamine triphosphate

Таблица 3

Ключевые ферменты, использующие тиаминпирофосфат в качестве кофактора

Table 3

Key enzymes using thiamine pyrophosphate as a cofactor

Фермент	Внутриклеточная локализация	Путь/функция	Магний как дополнительный кофактор	Функции продуктов метаболизма	Последствия дефицита
Транскетолаза	Цитозоль, внеклеточные везикулы, ядро, пероксисома	Пентозофосфатный путь	Да	Субстраты в путях гликолиза; образование <i>d</i> -рибозы-5-фосфата → синтез нуклеотидов → синтез РНК/ДНК; НАДФ как восстановитель синтеза жирных кислот и ацетилхолина, поддержание миелиновых оболочек; синтез ароматических аминокислот	↓ энергообеспечение клетки; ↓ синтез нуклеотидов; ↓ синтез жирных кислот → способствует демиелинизации; ↑ окислительный стресс; дисбаланс аминокислот
Транскетолаза протеин 1	Цитозоль, ядро	Пентозофосфатный путь	Да	Может модифицировать структуру ТПФ для изменения его сродства к транскетолазе	Не известны
ПДГ	Митохондрии, ядро	Гликолиз (кофактор, ограничивающий скорость)	Да	Синтез жирных кислот, кетоновых тел и ацетилхолина, поддержание миелиновых оболочек; образование ацетил-КоА; образование цитрата, первого компонента в цикле трикарбоновой кислоты	↓ синтез жирных кислот → демиелинизация; ↓ выработка энергии (АТФ)
α -КГД/оксоголутарат-дегидрогеназный комплекс	Митохондрии, ядро	Цикл трикарбоновой (лимонной) кислоты	Да	Выработка энергии (АТФ); образование сукцинил-КоА	↑ активность оксида азота и пероксидазы → окислительный стресс; ↓ выработка энергии; лактацидоз и ↑ концентрации внеклеточного глутамата: → отёк, → эксайтотоксичность, → ↑ проницаемость ГЭБ, → гибель нейронов
α -кетокислот-дегидрогеназа с разветвленной цепью	Митохондрии	Деградация аминокислот с разветвлённой цепью валина, лейцина и изолейцина, облегчающая стадию окислительного декарбоксилирования	Да	Изобутирил-КоА, α -метилбутирил-КоА, изовалерил-КоА → ацетил-КоА, ацетоацетат, сукцинил-КоА → жирные кислоты, синтез кетоновых тел и ацетилхолина, поддержание миелиновых оболочек	↓ синтез жирных кислот → демиелинизация; ↑ концентрация валина, лейцина и изолейцина и соответствующих α -кетокислот
2-гидроксиацил-КоА-лиаза 1	Цитозоль, пероксисомы	Окисление жирных кислот с 3-метильными разветвлениями, таких как фитановая и 2-гидроксижирные кислоты (α -окисление)	Да	Формиат → CO ₂	Дефекты биогенеза пероксисом → нарушение расщепления определенных питательных веществ, включая дегенерацию аминокислот и β -окисление жирных кислот

Примечания: α -КГД – α -кетоглутаратдегидрогеназа; АТФ – аденозинтрифосфат; ГЭБ – гематоэнцефалический барьер; ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота; КоА – коэнзим А; НАДФ – никотинамидадениндинуклеотидфосфат; ПДГ – пируватдегидрогеназа; РНК – рибонуклеиновая кислота; ТПФ – тиаминпирофосфат
 Notes: α -КГД – α -ketoglutarate dehydrogenase; АТФ – adenosine triphosphate; ГЭБ – blood-brain barrier; ДНК – deoxyribonucleic acid; КоА – coenzyme A; НАДФ – nicotinamide adenine dinucleotide phosphate; ПДГ – pyruvate dehydrogenase; РНК – ribonucleic acid; ТПФ – thiamine pyrophosphate

обусловлена его влиянием на α -КГД. В астроцитах тиамин регулирует активность переносчиков глутамата и аспартата, нарушение работы которых может приводить к недостаточному выведению и внутриклеточному накоплению глутамата. Избыточное содержание глутамата внутри клетки приводит к повышенной возбудимости, нейротоксичности и гибели нейронов [24].

МЕТАБОЛИЗМ ТИАМИНА

Транспорт витамина B₁ в клетку

Тиамин играет центральную роль во многих метаболических процессах (табл. 3), но не синтезируется внутриклеточно, а поступает в организм только извне. В связи с этим существует несколько систем переносчиков тиамин, обеспечивающих его постоянное поступление в клетку и митохондрии (табл. 4). В зависимости от фактической концентрации тиамин в плазме крови в почках происходит либо реабсорбция, либо выведение витамина B₁. Функции переносчиков частично перекрываются: например, восстановленный переносчик фолатов может перехватывать транспорт у переносчика тиамин 1. Общие переносчики катионов, не специфичные для тиамин, также могут транспортировать его в высоких концентрациях. К

таким транспортёрам относятся переносчики органических катионов и белки для выведения лекарственных средств и токсинов (МАТЕ) [14, 16, 18, 20, 25].

Всасывание витамина B₁ в кишечнике

В продуктах питания тиамин содержится в основном в фосфорилированных формах. При поступлении в организм человека тиамин сначала дефосфорилируется до свободной формы желудочно-кишечными фосфатазами [26]. Затем свободный тиамин всасывается в тонком кишечнике, преимущественно в тощей кишке. В кишечнике существуют два механизма транспорта витамина B₁: активный и пассивный. Активная транспортная система включает переносчики тиамин 1 и 2 (табл. 4) [27]. Пассивный транспорт пропорционален концентрации тиамин в просвете кишечника [28]. Поскольку молекула витамина B₁ относительно крупная, его пассивный транспорт происходит в форме облегченной диффузии по электрохимическому градиенту через белковые каналы [29]. Активный и пассивный транспорт тиамин может происходить одновременно [30]. Показано, что активный транспорт необходим для максимального поглощения тиамин при его низкой доступности [31]. Эксперименты на животных показали, что всасывание тиамин в тонком

кишечнике может резко увеличиваться при его дефиците. Однако при хроническом употреблении алкоголя всасывание тиамина снижается. В присутствии алкоголя также значительно снижается синтез переносчиков тиамин 1 и 2 [32].

В энтероците, как и в любой другой клетке, свободный тиамин может фосфорилироваться непосредственно до ТПФ: часть его энтероцит использует для собственных метаболических нужд, остальное количество ТПФ распадается на ТМФ и свободный тиамин. Затем свободный тиамин и ТМФ транспортируются из клетки в плазму в основном при помощи переносчика тиамин 1, но могут быть задействованы и другие транспортёры (табл. 4) [27, 30]. Витамин *B*₁ также может транспортироваться в энтероцит системами органических катионов, откуда белки-переносчики органических катионов 1 и 3 доставляют тиамин в кровь [26, 30]. Перенос тиамин посредством системы органических катионов является одним из механизмов, лежащих в основе его пассивного транспорта в высоких концентрациях. Алкоголь нарушает активный механизм кишечного транспорта витамина *B*₁, однако, по-видимому, не влияет на пассивное усвоение тиамин в высоких дозах [28, 32].

ТРАНСПОРТ ТИАМИНА В ТКАНИ

Попадая в плазму, свободный тиамин и ТМФ распределяются по всему организму. Фосфорилированный тиамин частично связывается с белками плазмы [33]. Свободный тиамин и ТМФ могут проникать в клетку: первый в форме катиона проходит через клеточную мембрану с помощью переносчика тиамин 1 (табл. 4) [27]. Механизм проникновения ТМФ через клеточную мембрану осуществляется с помощью восстановленного переносчика фолатов, но окончательно не изучен [34]. В клетке свободный тиамин при помощи фермента тиаминдифосфокиназы фосфорилируется напрямую до ТПФ без образования ТМФ в качестве посредника: свободный тиамин + АТФ → ТПФ + аденозинмонофосфат. Небольшая часть витамина *B*₁ может быть дополнительно фосфорилирована до ТТФ, который может дефосфорилироваться до ТПФ, ТПФ — до ТМФ, а ТМФ — до свободного тиамин [14]. На процессы фосфорилирования/дефосфорилирования тиамин прямое влияние оказывает в том числе и алкоголь, уменьшая концентрацию активной формы тиамин.

Около 2% всего доступного витамина *B*₁ транспортируется в центральную нервную систему (ЦНС) [32]. Анатомическая структура ГЭБ с плотными клеточными соединениями ограничивает возможность проникновения тиамин в головной мозг путём простой пассивной диффузии — в норме менее 10% витаминов группы В поступает в мозг таким путём [35]. Основное количество свободного тиамин поступает в ЦНС посредством активного транспорта с участием переносчика тиамин 2 (табл. 4). Также витамин *B*₁ может проникать в головной мозг при помощи восстановленного переносчика фолатов [34].

Всего в головном мозге содержится около 10 мкмоль тиамин, а скорость обмена составляет около 60–100% в сутки. Таким образом, гомеостаз витамина *B*₁ в ЦНС строго регулируется для обеспечения устойчивого равновесия между его поступлением и элиминацией [34]. McCandless D.W. et al. (1968) провели эксперимент на крысах, которых кормили пищей с недостатком тиамин: у лабораторных животных появились выраженные

Таблица 4
Переносчики тиамин
Table 4
Thiamine transporters

Переносчик	Действие
Переносчик тиамин 1	Высокоаффинный переносчик
Переносчик тиамин 2	Высокоаффинный переносчик
Переносчик фолиевой кислоты/восстановленный переносчик фолатов	Может действовать как переносчик ТПФ и (или) ТМФ в некоторых тканях, когда переносчик тиамин 1 не работает
Переносчик органических катионов 1	Транспорт тиамин в печени. Экспрессируется в почечных канальцах
Переносчик органических катионов 2	Обеспечивает почечную канальцевую секрецию/реабсорбцию тиамин. Экспрессируется преимущественно в почечных канальцах, также в нейронах и сосудах ГЭБ
Переносчик органических катионов 3	Всасывание в кишечнике и транспорт тиамин в печени. Экспрессируется в сосудах ГЭБ и различных областях мозга, а также в почечных канальцах
Митохондриальный переносчик ТПФ	Опосредует поступление тиамин в митохондрии. Важен для развития мозга и влияет на активность α-КГД
Белок, подобный переносчику холина	Действует также, как переносчик ТПФ в толстой кишке и способствует усвоению тиамин, вырабатываемого микробиотой (существует в форме ТПФ)
MATE1 – белок для выведения лекарственных средств и токсинов	Секреция тиамин почечными канальцами. Экспрессируется в почечных канальцах, сосудах ГЭБ.
MATE2-K – специфичный для почек белок для выведения лекарственных средств и токсинов	Секреция тиамин почечными канальцами. Экспрессируется в почечных канальцах

Примечания: α-КГД – α-кетоглутаратдегидрогеназа; ГЭБ – гематоэнцефалический барьер; ТМФ – тиаминмонофосфат; ТПФ – тиаминпирофосфат; MATE – белок для выведения лекарственных средств и токсинов
Notes: α-KGD – α-ketoglutarate dehydrogenase; ГЭБ – blood-brain barrier; ТМФ – thiamine monophosphate; ТПФ – thiamine pyrophosphate; MATE – multi-antimicrobial extrusion protein

симптомы энцефалопатии на фоне снижения концентрации витамина *B*₁ в головном мозге менее чем 20% от нормы. Увеличение концентрации тиамин в ЦНС всего до 26% от нормальной привело к практически полному восстановлению неврологических функций [36]. У человека обратимость симптомов ЭВ непостоянна. При своевременно начатом лечении может произойти регресс клинических и радиологических проявлений в случае, если не произошло необратимого повреждения и гибели нейронов [37].

ЗАПАСЫ ВИТАМИНА *B*₁ В ОРГАНИЗМЕ

Запас тиамин в организме составляет около 30 мг, основная его часть содержится внутриклеточно в виде ТПФ [21]. В наибольших концентрациях витамин *B*₁ находится в сердце, коже, почках, жировой ткани, лёгких и толстой кишке [38]. Данных о том, как долго сохраняются запасы тиамин в организме в условиях дефицита, немного. Так, Ziporin Z.Z. et al. (1965) изучали экскрецию тиамин с мочой у восьми молодых мужчин, которые употребляли в сутки 10% рекомендуемой пищевой нормы тиамин (2800 ккал, 400 г углеводов, 0,11–0,18 мг тиамин). В течение 6 дней экскреция тиамин у испытуемых снизилась до <50 мкг/сутки, на 18-й день витамин *B*₁ в моче не был выявлен [39]. В исследовании Ariaey-Nejad M.R. et al. (1970) с участием трех добровольцев показано, что период полувыве-

дения тиамина составил 9,5, 13 и 18,5 дня [40]. Таким образом, истощение запасов тиамина может произойти примерно в течение 2–3 недель после возникновения его дефицита [4].

ИНАКТИВАЦИЯ ТИАМИНА

Тиаминазы I и II типа разрушают витамин B_1 на пиримидиновую и тиазольную части [41]. В норме активность тиаминаз у человека незначительна. Однако при чрезмерном употреблении или неправильной обработке продуктов, содержащих тиаминазу, может возникнуть дефицит витамина B_1 . Тиаминаза I типа содержится в рыбе, моллюсках, папоротниках и некоторых бактериях. Тиаминаза II обнаружена в некоторых бактериях [42]. Тиаминазы термостойки, но могут разрушаться при приготовлении пищи [21]. Так, тиаминаза I типа, содержащаяся в австралийском папоротнике, выдерживает воздействие высоких температур, но разрушается при длительном замачивании в воде. Известен случай гибели европейцев от бери-бери вследствие отравления тиаминазой во время экспедиции в Австралию в 1861 году: после того, как у путешественников закончились запасы мяса, они употребляли в пищу муку на основе листьев папоротника, готовя ее не так, как коренные жители (предполагается, что участники экспедиции замачивали австралийский папоротник в воде недостаточно долго для того, чтобы снизить активность тиаминазы I) [42].

Полигидроксифенолы, кофейная кислота, фенолы, флавоноиды и дубильные вещества также могут разрушать витамин B_1 . Так, полигидроксифенолы с анти-тиаминовыми свойствами содержатся, например, в кофе, чае, чернике, черной смородине, брюссельской и краснокочанной капусте. В результате процесса окисления под действием полигидроксифенола витамин B_1 превращается в дисульфид тиамин, который не всасывается в кишечнике и, таким образом, становится не пригодным для метаболизма в организме человека [43]. Полигидроксифенолы термостойкие, не разрушаются в процессе приготовления пищи, поэтому чрезмерное употребление содержащих их продуктов может привести к дефициту тиамин [21].

ЭЛИМИНАЦИЯ ВИТАМИНА B_1

В моче у крыс идентифицировано до 22 различных метаболитов тиамин [44]. Выведение и реабсорбция свободного тиамин почками могут изменяться и в значительной степени зависят от его текущей концентрации в плазме крови. Метаболиты тиамин не могут реабсорбироваться в почках. Парадоксально, но количество выделяемых с мочой метаболитов не уменьшается даже при дефиците тиамин [39].

В почечных клубочках тиамин, как и любое другое мелкое растворённое вещество, свободно фильтруется. Затем отфильтрованный витамин B_1 перерабатывается в проксимальных канальцах. Тиамин, хранящийся в клетках крови или связанный с белками плазмы, не может быть отфильтрован. В физиологических условиях до 30% тиамин плазмы может быть связано с альбумином (10% ТМФ, 20% ТПФ) [33]. При концентрации тиамин более 119,5 мкмоль/л связывание его с белками плазмы снижается до 2% [4].

В физиологических условиях при концентрации до 200 нмоль/л тиамин реабсорбируется почками для снижения экскреции. Фосфорилированный тиамин, в основном в форме ТМФ, дефосфорилируется до свобод-

ного тиамин в почечных канальцах [45]. Переносчики тиамин 1 и 2 и переносчик органических катионов 1, экспрессируемые в почечных канальцах, опосредуют реабсорбцию тиамин из мочи клетками канальцев. Переносчик тиамин 1, а также переносчики органических катионов 2 и 3 опосредуют поступление тиамин из клеток почечных канальцев в кровь. Переносчики тиамин 1 и 2 обладают более высокой аффинностью, чем переносчик органических катионов 1, и обеспечивают его реабсорбцию при более низких концентрациях. Все переносчики тиамин участвуют как в его реабсорбции, так и в экскреции (табл. 4) [25, 46]. В условиях дефицита экскреция тиамин с мочой может снижаться до не обнаруживаемых уровней [39].

При избытке витамина B_1 в организме, например в случае его инъекционного введения, тиамин полностью выводится почками [45]. Элиминация усиливается за счёт переключения с реабсорбции на активную секрецию. В этом случае тиамин, который не был отфильтрован в клубочках, выводится через клетки почечных канальцев. Тиамин напрямую ингибирует реабсорбцию, опосредованную переносчиком тиамин 1, что приводит к активации его секреции [47]. Почки также могут выводить тиамин с помощью двух типов переносчиков катионов: переносчик органических катионов и белков для выведения лекарственных средств и токсинов (*MATE*) (табл. 4). Тиамин попадает в клетки почечных канальцев из крови при участии переносчиков органических катионов 1 и 2 [46]. Затем при участии переносчиков *MATE1* и *MATE2-K* тиамин выводится из почечных канальцев в мочу [48]. С помощью этого механизма возможно полное выведение тиамин из всей плазмы крови, проходящей через почки (почечный кровоток). Элиминация витамина B_1 при этом в 5 раз превышает скорость клубочковой фильтрации [45].

МАГНИЙ КАК КОФАКТОР ТИАМИНА

В организме магний содержится в основном в виде двухвалентного катиона Mg^{2+} . Более 99% магния находится внутриклеточно [49].

Магний в качестве кофактора необходим для транспорта тиамин и превращения различных соединений тиамин друг в друга (табл. 3). Без магния тиамин не может функционировать должным образом. Таким образом, дефицит магния может снижать активность тиамин. Но не установлено, насколько существенным должен стать дефицит магния, чтобы вызвать клинические симптомы дефицита тиамин [4].

Суточная потребность в магнии по разным данным составляет от 300 до 420 мг для мужчин и 270–320 мг для женщин. Во время беременности дополнительный приём магния не нужен. Но кормящим женщинам требуется дополнительно 50 мг магния в день, чтобы компенсировать его потери с грудным молоком. Магний содержится почти во всех продуктах питания. Особенно много магния, являющегося основным компонентом хлорофилла, содержится в листовых овощах. Цельнозерновые злаки, орехи и дрожжевые экстракты также являются богатыми источниками магния [13]. При этом надо учитывать, что в ЖКТ ионы магния и кальция вызывают переход тиамин в нерастворимую форму, резко снижая его усвоение, что требует по возможности их отдельного употребления.

Концентрация магния в сыворотке крови в норме находится в диапазоне от 0,7 до 1,0 ммоль/л. Дефицит

магния может возникнуть, когда его концентрация в сыворотке крови падает ниже 0,66 ммоль/л. Тем не менее, клинические симптомы могут проявляться только при уровнях ниже 0,5 ммоль/л [50]. Поскольку более чем 99% магния находится внутри клеток, нормальная концентрация его в сыворотке крови не исключает дефицита. Именно такой дефицит магния может возникать у пациентов, длительно злоупотребляющих алкоголем [51].

Дефицит магния может возникать в результате:

- снижения усвоения или абсорбции;
- повышенного выведения из ЖКТ или почек;
- перехода из внеклеточного пространства во внутриклеточное [52].

Снижение усвоения магния может происходить как при общем дефиците питательных веществ, так и при употреблении продуктов с низким содержанием магния. Воспалительные заболевания кишечника и лечение ингибиторами протонной помпы, такими как омепразол, снижают всасывание магния. Повышенное выведение магния из ЖКТ происходит, например, при чрезмерной рвоте или употреблении слабительных. Потеря магния почками может происходить при лечении петлевыми или тиазидными диуретиками, цисплатином, амфотерицином, аминогликозидами, циклоспорином и такролимусом [52]. Повышенное выведение происходит также при нарушении канальцевой реабсорбции в результате заболеваний почек. Переход магния из внеклеточного пространства во внутриклеточное происходит при панкреатите или при лечении диабетического кетоацидоза или другого метаболического ацидоза. При хронической алкогольной зависимости существует несколько факторов риска дефицита магния, включая неправильное питание, изменение работы ЖКТ в результате применения ингибиторов протонной помпы и снижения всасывания, повышенный диурез, чрезмерное выделение магния с мочой и рвоту [53].

МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ДЕФИЦИТА ТИАМИНА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССАХ

Дефицит тиамина может развиваться при различных патологических процессах (табл. 1), однако наиболее часто встречается у людей, злоупотребляющих алкоголем.

Механизмы развития дефицита тиамина при употреблении алкоголя:

- снижение поступления тиамина ввиду отказа пациентов от продуктов, богатых витаминами, в пользу пищи с низким содержанием витаминов и высоким содержанием углеводов;
- алкоголь уменьшает всасывание витамина B_1 в кишечнике, в том числе после однократного приёма;
- алкоголь повреждает клетки почечного эпителия, что приводит к увеличению потери тиамина;
- при хронической алкогольной болезни способность печени депонировать витамин B_1 снижается на 73%;
- алкоголь снижает активность тиаминдифосфокиназы, уменьшая количество ТДФ, доступного для использования. А поскольку облегчённая диффузия тиамина в клетки зависит от градиента концентрации, низкая активность тиаминдифосфокиназы ещё больше снижает внутриклеточное поступление витамина B_1 ;

— хроническое употребление алкоголя приводит к дефициту магния, который необходим в качестве кофактора для метаболизма тиамина [54].

Таким образом, алкоголь как прямо, так и косвенно вызывает развитие тиаминовой недостаточности.

Причиной появления дефицита тиамина у пациентов с заболеваниями ЖКТ может быть мальабсорбция (при болезни Крона) или недостаточное поступление витамина B_1 и неукротимая рвота (при кишечной непроходимости) [9, 55]. Пациенты после бариатрических операций подвержены риску развития ЭВ вследствие дефицита витамина B_1 , возникающего из-за недоедания, мальабсорбции и рвоты [56]. Неукротимая рвота также является причиной возникновения тиаминовой недостаточности после операций на ЖКТ и при остром панкреатите [55, 57, 58].

Онкологические заболевания, особенно сопровождающиеся быстрым клеточным ростом (например, лейкоз и лимфома), приводят к ускоренному использованию запаса тиамина [59, 60]. Недостаточное поступление витамина B_1 при злокачественных новообразованиях может быть как прямым последствием заболевания и возникать из-за низкого аппетита, так и развиваться вторично вследствие химиотерапии или рвоты. Некоторые химиотерапевтические препараты, например 5-фторурацил и ифосфамид, инактивируют тиамин и ферменты промежуточного углеводного обмена, что приводит к развитию кахексии [61].

Гипертиреоз вызывает тиаминовую недостаточность вследствие гиперметаболизма, который приводит к повышенной потребности в витамине B_1 [11]. При хроническом гемодиализе может быть повышенная экскреция тиамина, поскольку он выводится в диализат [62]. Все растворы для парентерального питания не содержат в своём составе витамины и микроэлементы. Поэтому у пациентов, длительное время находящихся на парентеральном питании, может развиваться тиаминовая недостаточность из-за недостаточного или полного отсутствия его поступления [63]. При длительном (более 5 суток) и особенно полном парентеральном питании всем пациентам требуется дополнительное введение витаминов и микроэлементов, особенно при их изначальном дефиците.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ ВЕРНИКЕ КАК СЛЕДСТВИЕ ДЕФИЦИТА ТИАМИНА

Дефицит тиамина в головном мозге приводит к цитотоксическому отёку и увеличению объёма астроцитов в течение 4 дней. Через 7–10 дней снижение активности транскетолазы вызывает дисфункцию эндотелиальных клеток, выработку оксида азота и высвобождение внутриклеточного глутамата во внеклеточное пространство. Таким образом, нарушение осмотических градиентов и выработка свободных радикалов приводят к вазогенному отёку и нарушению проницаемости ГЭБ. Спустя 14 дней фрагментация ДНК нейронов и лактоацидоз вызывают необратимое структурное повреждение и гибель нервных клеток [16]. Наиболее уязвимым участком головного мозга при ЭВ являются сосцевидные тела, повреждение которых по данным Victor M. et al. (1989) выявлено в 100% случаев [64]. Причина такой избирательной нейродегенерации маммиллярных тел, а также крыши среднего мозга и околосводного вещества в настоящее время не известна [65].

В результате возникновения дефицита витамина B_1 на фоне вышеописанных механизмов его развития при различной патологии, клинически ЭВ проявляется расстройством сознания, глазодвигательными нарушениями и атаксией. Однако классическая триада симптомов встречается лишь в 16% случаев, у 29% пациентов выявляют два признака из трёх, у 37% — один, а в 18% случаев не диагностируют ни одного из данных симптомов [66].

Редкими проявлениями ЭВ являются гипо- и гипертермия, снижение слуха вплоть до глухоты на поздних стадиях заболевания, эпилептические приступы, артериальная гипотензия, тахикардия, синкопальные состояния, полинейропатия [67].

Энцефалопатия Вернике может приводить к необратимому повреждению головного мозга, тяжёлой инвалидизации, а в 15–20% случаев — к смертельному исходу [68].

Энцефалопатия Вернике — острая стадия синдрома Вернике–Корсакова, в хроническом периоде которого развивается синдром Корсакова. Синдром Корсакова чаще возникает у нелеченых пациентов с ЭВ алкогольного генеза и вызван повреждением мамиллярных тел и таламуса [67].

Для синдрома Корсакова характерны следующие клинические симптомы: антеро- и ретроградная амнезия, конфабуляции, расстройство исполнительных функций и эмоциональные нарушения [69].

Европейской федерацией неврологических обществ (2010) разработаны диагностические критерии ЭВ алкогольного генеза:

1. недостаточность питания, связанная с употреблением алкоголя.
2. глазодвигательные нарушения.
3. нарушения равновесия.
4. нарушение сознания или умеренное когнитивное снижение.

Для верификации диагноза ЭВ необходимо наличие двух из 4 критериев. Данные критерии также

применимы для установления диагноза ЭВ неалкогольного генеза. Чувствительность и специфичность этих критериев для диагностики ЭВ, в том числе в сочетании с синдромом Корсакова, составляет 85% и 100% соответственно [70].

Важной составляющей комплексного лечения и профилактики развития ЭВ является витаминотерапия в сочетании с микроэлементами. Незамедлительное назначение тиамин — основа лечения ЭВ. Восполнение дефицита магния, который является важным кофактором в метаболизме витамина B_1 , также необходимо у пациентов с ЭВ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тиамин является ключевым кофактором энергетического метаболизма человека и важным фактором, влияющим на функции нейротрансмиттеров. Запасы тиамин в организме человека ограничены, гомеостаз витамина B_1 зависит от его поступления с пищей. Энцефалопатия Вернике — жизнеугрожающее заболевание, вызванное острым или хроническим дефицитом тиамин. Дефицит витамина B_1 может развиваться в результате сбоя на различных этапах метаболической цепи, при различных патологических процессах в организме человека. Энцефалопатия Вернике встречается не только у людей, злоупотребляющих алкоголем, но и у беременных, онкологических больных, пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, печени и щитовидной железы, после бариатрических и других абдоминальных операций, а также у пациентов, длительно находящихся на парентеральном питании. Дефицит тиамин, и, как следствие, энцефалопатия Вернике, может привести к необратимому повреждению головного мозга, тяжёлой инвалидизации и смертельному исходу. Превентивное назначение тиамин при любом клиническом подозрении на энцефалопатию Вернике — основа патофизиологического лечения.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Рамазанов Г.Р., Ковалева Э.А., Степанов В.Н., Коригова Х.В., Шевченко Е.В., Забродская Я.В., Петриков С.С. Клинические случаи энцефалопатии Вернике. *Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь»*. 2020;9(2):292–297. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2020-9-2-292-297>
2. Fedeli P, Justin Davies R, Ciocchi R, Popivanov G, Bruzzese P, Giustozzi M. Total parenteral nutrition-induced Wernicke's encephalopathy after oncologic gastrointestinal surgery. *Open Med (Wars)*. 2020;15(1):709–713. PMID: 33336027 <https://doi.org/10.1515/med-2020-0210> eCollection 2020.
3. Wernicke C. *Lehrbuch der Gehirnkrankheiten für Aerzte und Studierende*. Bd. 2. Kassel, Germany: Theodor Fischer; 1881. p. 229–242.
4. Ott M, Werneke U. Wernicke's encephalopathy - from basic science to clinical practice. Part 1: Understanding the role of thiamine. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2020;10:2045125320978106. PMID: 33447357 <https://doi.org/10.1177/2045125320978106> eCollection 2020.
5. Campbell ACP, Russel WR. Wernicke's Encephalopathy: the clinical features and their probable relationship to vitamin B deficiency. *QJM*. 1941;10:41–64.
6. Habas E, Farfar K, Errayes N, Rayani A, Elzouki AN. Wernicke Encephalopathy: An Updated Narrative Review. *Saudi J Med Med Sci*. 2023;11(3):193–200. PMID: 37533659 <https://doi.org/10.4103/sjms.sjms.416.22>
7. Vasan S, Kumar A. Wernicke Encephalopathy. 2023 Aug 14. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. PMID: 29261914
8. Qureshi UA, Wani NA, Ahmad K, Irshad M, Ali I. Infantile Wernicke's encephalopathy. *Arch Dis Child*. 2015;100(7):648. PMID: 25564535 <https://doi.org/10.1136/archdischild-2014-307949>
9. Ota Y, Capizzano AA, Moritani T, Naganawa S, Kurokawa R, Srinivasan A. Comprehensive review of Wernicke encephalopathy: pathophysiology, clinical symptoms and imaging findings. *Jpn J Radiol*. 2020;38(9):809–820. PMID: 32390125 <https://doi.org/10.1007/s11604-020-00989-3>
10. Oudman E, Wijnia JW, Oey M, van Dam M, Painter RC, Postma A. Wernicke's encephalopathy in hyperemesis gravidarum: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2019;236:84–93. PMID: 30889425 <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2019.03.006>
11. Bonucchi J, Hassan I, Policeni B, Kaboli P. Thyrotoxicosis associated Wernicke's encephalopathy. *J Gen Intern Med*. 2008;23(1):106–109. PMID: 18026802 <https://doi.org/10.1007/s11606-007-0438-3>
12. World Health Organization, United Nations High Commissioner for Refugees. *Thiamine deficiency and its prevention and control in major emergencies*. WHO reference number: WHO/NHD/99.13. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-NHD-99.13> [Accessed Apr 24, 2024].
13. Department of Health. *Manual of nutrition*. 12th ed. Norwich, UK: The Stationary Office (TSO); 2012.
14. Bettendorff L, Lakaye B, Kohn G, Wins P. Thiamine triphosphate: a ubiquitous molecule in search of a physiological role. *Metab Brain Dis*. 2014;29(4):1069–1082. PMID: 24590690 <https://doi.org/10.1007/s11011-014-9509-4>
15. Burch HB, Bessey OA, Love RH, Lowry OH. The determination of thiamine and thiamine phosphates in small quantities of blood and blood cells. *J Biol Chem*. 1952;198(1):477–490. PMID: 12999762
16. Sechi G, Serra A. Wernicke's encephalopathy: new clinical settings and recent advances in diagnosis and management. *Lancet Neurol*. 2007;6(5):442–455. PMID: 17434099 [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70104-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70104-7)
17. Department of Bioinformatics & Biochemistry. Technische Universität Braunschweig, DE. Brenda (BRaunschweig ENzyme DAtabase). *The comprehensive enzyme information system*. Available at: <https://www.brenda-enzymes.org/> [Accessed Apr 24, 2024].

18. OMIM. Online Mendelian Inheritance in Man. *An online catalog of human genes and genetic disorders*. Available at: <https://www.omim.org/> [Accessed Apr 24, 2024].
19. US National Library of Medicine (NIH). Medline Plus. Genetics. *Find consumer-friendly information about the effects of genetic variation on human health*. Available at: <https://ghr.nlm.nih.gov/> [Accessed Apr 24, 2024].
20. Marcé-Grau A, Martí-Sánchez L, Baide-Mairena H, Ortigoza-Escobar JD, Pérez-Dueñas B. Genetic defects of thiamine transport and metabolism: a review of clinical phenotypes, genetics, and functional studies. *J Inherit Metab Dis*. 2019;42(4):581–597. PMID: 31095747 <https://doi.org/10.1002/jimd.12125>
21. Frank LL. Thiamin in clinical practice. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2015;39(5):503–520. PMID: 25564426 <https://doi.org/10.1177/0148607114565245>
22. Garrett RH, Grisham CM. *Biochemistry*. 5th ed. Belmont, CA: Brooks/Cole Cengage Learning; 2012.
23. Hirsch JA, Parrott J. New considerations on the neuromodulatory role of thiamine. *Pharmacology*. 2012;89(1–2):111–116. PMID: 22398704 <https://doi.org/10.1159/000336339>
24. Jen JC, Wan J, Palos TP, Howard BD, Baloh RW. Mutation in the glutamate transporter EAAT1 causes episodic ataxia, hemiplegia, and seizures. *Neurology*. 2005;65(4):529–534. PMID: 16116111 <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000172638.58172.5a>
25. Koepsell H. Organic cation transporters in health and disease. *Pharmacol Rev*. 2020;72(1):253–319. PMID: 31852803 <https://doi.org/10.1124/pr.118.015578>
26. Rindi G, Laforenza U. Thiamine intestinal transport and related issues: recent aspects. *Proc Soc Exp Biol Med*. 2000;224(4):246–255. PMID: 10964259 <https://doi.org/10.1046/j.1525-1373.2000.22428.x>
27. Said HM, Nexø E. Gastrointestinal handling of water-soluble vitamins. *Compr Physiol*. 2018;8(4):1291–1311. PMID: 30215865 <https://doi.org/10.1002/cphy.c170054>
28. Hoyumpa AM Jr, Strickland R, Sheehan JJ, Yarborough G, Nichols S. Dual system of intestinal thiamine transport in humans. *J Lab Clin Med*. 1982;99(5):701–708. PMID: 6279749
29. Spector R, Johanson C. Micronutrient and urate transport in choroid plexus and kidney: implications for drug therapy. *Pharm Res*. 2006;23(11):2515–2524. PMID: 17048121 <https://doi.org/10.1007/s11095-006-9091-5>
30. Manzetti S, Zhang J, van der Spoel D. Thiamin function, metabolism, uptake, and transport. *Biochemistry*. 2014;53(5):821–835. PMID: 24460461 <https://doi.org/10.1021/bi401618y>
31. Nabokina SM, Subramanian VS, Valle JE, Said HM. Adaptive regulation of human intestinal thiamine uptake by extracellular substrate level: a role for THTR-2 transcriptional regulation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2013;305(8):G593–G599. PMID: 23989004 <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00237.2013>
32. Abdul-Muneer PM, Alikunju S, Schuetz H, Szlachetka AM, Ma X, Haorah J. Impairment of thiamine transport at the GUT-BBB-AXIS contributes to Wernicke's encephalopathy. *Mol Neurobiol*. 2018;55(7):5937–5950. PMID: 29128903 <https://doi.org/10.1007/s12035-017-0811-0>
33. Thom JY, Davis RE, Icke GC. Protein binding of thiamin in human plasma. *Int J Vitam Nutr Res*. 1986;56(2):189. PMID: 3733341
34. Spector R, Johanson CE. Vitamin transport and homeostasis in mammalian brain: focus on vitamins B and E. *J Neurochem*. 2007;103(2):425–438. PMID: 17645457 <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2007.04773.x>
35. Spector R. Micronutrient homeostasis in mammalian brain and cerebrospinal fluid. *J Neurochem*. 1989;53(6):1667–1674. PMID: 2681535 <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1989.tb09229.x>
36. McCandless DW, Schenker S, Cook M. Encephalopathy of thiamine deficiency: studies of intracerebral mechanisms. *J Clin Invest*. 1968;47(10):2268–2280. PMID: 5676522 <https://doi.org/10.1172/JCI105912>
37. Victor M, Adams RD, Collins GH. The Wernicke-Korsakoff syndrome. A clinical and pathological study of 245 patients, 82 with post-mortem examinations. *Contemp Neurol Ser*. 1971;7:1–206. PMID: 5162155
38. Gangolf M, Wins P, Thiry M, El Moulaj B, Bettendorff L. Thiamine triphosphate synthesis in rat brain occurs in mitochondria and is coupled to the respiratory chain. *J Biol Chem*. 2010;285(1):583–594. PMID: 19906644 <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.054379>
39. Ziporin ZZ, Nunes WT, Powell RC, Waring PP, Sauberlich HE. Excretion of thiamine and its metabolites in the urine of young adult males receiving restricted intakes of the vitamin. *J Nutr*. 1965;85:287–296. PMID: 14261840 <https://doi.org/10.1093/jn/85.3.287>
40. Ariya-Nejad MR, Balaghi M, Baker EM, Sauberlich HE. Thiamin metabolism in man. *Am J Clin Nutr*. 1970;23(6):764–778. PMID: 5431041 <https://doi.org/10.1093/ajcn/23.6.764>
41. Kreinbring CA, Remillard SP, Hubbard P, Brodtkin HR, Leeper FJ, Hawksley D, et al. Structure of a eukaryotic thiaminase. *I Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(1):137–142. PMID: 24351929 <https://doi.org/10.1073/pnas.1315882110>
42. Cornell College of Agriculture and Life Sciences (Cornell CALS). Thiaminases. Available at: <https://poisonousplants.ansci.cornell.edu/toxicagents/thiaminase.html#:~:text=Thiaminases%20are%20enzymes%20found%20in,metabolism%2C%20and%20render%20it%20inactive> [Accessed Apr 24, 2024].
43. Kritikos G, Parr JM, Verbrugghe A. The role of thiamine and effects of deficiency in dogs and cats. *Vet Sci*. 2017;4(4):59. <https://doi.org/10.3390/vetsci4040059>
44. Balaghi M, Pearson WN. Metabolism of physiological doses of thiazole-2-14 C-labeled thiamine by the rat. *J Nutr*. 1966;89(3):265–270. PMID: 5913934 <https://doi.org/10.1093/jn/89.3.265>
45. Weber W, Nitz M, Looby M. Nonlinear kinetics of the thiamine cation in humans: saturation of nonrenal clearance and tubular reabsorption. *J Pharmacokinet Biopharm*. 1990;18(6):501–523. PMID: 2280348 <https://doi.org/10.1007/BF01073936>
46. Kato K, Moriyama C, Ito N, Zhang X, Hachiuma K, Hagima N, et al. Involvement of organic cation transporters in the clearance and milk secretion of thiamine in mice. *Pharm Res*. 2015;32(7):2192–2204. PMID: 25701312 <https://doi.org/10.1007/s11095-014-1608-8>
47. Boulware MJ, Subramanian VS, Said HM, Marchant JS. Polarized expression of members of the solute carrier SLC19A gene family of water-soluble multivitamin transporters: implications for physiological function. *Biochem J*. 2003;376(Pt 1):43–48. PMID: 14602044 <https://doi.org/10.1042/BJ20031220>
48. Lechner C, Ishiguro N, Fukuhara A, Shimizu H, Ohtsu N, Takatani M, et al. Impact of experimental conditions on the evaluation of interactions between multidrug and toxin extrusion proteins and candidate drugs. *Drug Metab Dispos*. 2016;44(8):1381–1389. PMID: 27271370 <https://doi.org/10.1124/dmd.115.068163>
49. Schuchardt JP, Hahn A. Intestinal absorption and factors influencing bioavailability of magnesium—an update. *Curr Nutr Food Sci*. 2017;13(4):260–278. PMID: 29123461 <https://doi.org/10.2174/1573401313666170427162740>
50. Grochowski C, Blicharska E, Baj J, Mierzwińska A, Brzozowska K, Forma A, et al. Serum iron, magnesium, copper, and manganese levels in alcoholism: a systematic review. *Molecules*. 2019;24(7):1361. PMID: 30959950 <https://doi.org/10.3390/molecules24071361>
51. Ryzen E, Nelson TA, Rude RK. Low blood mononuclear cell magnesium content and hypocalcemia in normomagnesemic patients. *West J Med*. 1987;147(5):549–553. PMID: 3424818
52. Musso CG. Magnesium metabolism in health and disease. *Int Urol Nephrol*. 2009;41(2):357–362. PMID: 19274487 <https://doi.org/10.1007/s11255-009-9548-7>
53. Yu ASL. *Hypomagnesemia: evaluation and treatment*. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/hypomagnesemia-evaluation-and-treatment> [Accessed Apr 24, 2024].
54. Hoyumpa AM. Mechanisms of thiamin deficiency in chronic alcoholism. *Am J Clin Nutr*. 1980;33(12):2750–2761. PMID: 3544907 <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.1986.tb05147.x>
55. Isenberg-Grzeda E, Kutner HE, Nicolson SE. Wernicke-Korsakoff Syndrome: Under-Recognized and Under-Treated. *Psychosomatics*. 2012;53(6):507–516. PMID: 23157990 <https://doi.org/10.1016/j.psych.2012.04.008>
56. Aasheim ET. Wernicke encephalopathy after bariatric surgery: a systematic review. *Ann Surg*. 2008;248(5):714–720. PMID: 18948797 <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181884308>
57. Cui HW, Zhang BA, Peng T, Liu Y, Liu YR. Wernicke's encephalopathy in a patient with acute pancreatitis: unusual cortical involvement and marvelous prognosis. *Neurol Sci*. 2012;33(3):615–618. PMID: 21918877 <https://doi.org/10.1007/s10072-011-0771-5>
58. Arana-Guajardo AC, Cámara-Lemarroy CR, Rendón-Ramírez EJ, Jáquez-Quintana JO, Góngora-Rivera JF, Galarza-Delgado DA. Wernicke encephalopathy presenting in a patient with severe acute pancreatitis. *JOP*. 2012;13(1):104–107. PMID: 22233960
59. Kuo SH, Debnam JM, Fuller GN, de Groot J. Wernicke's encephalopathy: an underrecognized and reversible cause of confusional state in cancer patients. *Oncology*. 2009;76(1):10–18. PMID: 19018150 <https://doi.org/10.1159/000174951>
60. Boniol S, Boyd M, Koreth R, Burton GV. Wernicke encephalopathy complicating lymphoma therapy: case report and literature review. *South Med J*. 2007;100(7):717–719. PMID: 17639753 <https://doi.org/10.1097/SMJ.0b013e318061920a>
61. Buesa JM, García-Tejido P, Losa R, Fra J. Treatment of ifosfamide encephalopathy with intravenous thiamin. *Clin Cancer Res*. 2003;9(12):4636–4637. PMID: 14555540
62. Ueda K, Takada D, Mii A, Tsuzuku Y, Saito SK, Kaneko T, et al. Severe thiamine deficiency resulted in Wernicke's encephalopathy in a chronic dialysis patient. *Clin Exp Nephrol*. 2006;10(4):290–293. PMID: 17186335 <https://doi.org/10.1007/s10157-006-0440-9>
63. Hahn J, Berquist W, Alcorn DM, Chamberlain L, Bass D. Wernicke's encephalopathy and beriberi during total parenteral nutrition attributable to multivitamin infusion shortage. *Pediatrics*. 1998;101(1):E10. PMID: 9417174 <https://doi.org/10.1542/peds.101.1.e10>
64. Victor M, Adams R, Collins G. (eds). *The Wernicke-Korsakoff syndrome and related neurologic disorders due to alcoholism and malnutrition*. FA Davis, Philadelphia;1989. p. 142–145.

65. Hazell AS, Butterworth RF. Update of cell damage mechanisms in thiamine deficiency: focus on oxidative stress, excitotoxicity, and inflammation. *Alcohol Alcohol*. 2009;44(2):141–147. PMID: 19151161 <https://doi.org/10.1093/alcalc/agn120>
 66. Harper CG, Giles M, Finlay-Jones R. Clinical signs in the Wernicke-Korsakoff complex: a retrospective analysis of 131 cases diagnosed at necropsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1986;49(4):341–345. PMID: 3701343 <https://doi.org/10.1136/jnnp.49.4.341>
 67. Chandrakumar A, Bhardwaj A, 't Jong GW. Review of thiamine deficiency disorders: Wernicke encephalopathy and Korsakoff psychosis. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2018;30(2):153–162. PMID: 30281514 <https://doi.org/10.1515/jbcp-2018-0075>
 68. Akhouri S, Kuhn J, Newton EJ. Wernicke-Korsakoff Syndrome. 2023 Jun 26. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. PMID: 28613480
 69. Wijnia JW. A Clinician's View of Wernicke-Korsakoff Syndrome. *J Clin Med*. 2022;11(22):6755. PMID: 36431232 <https://doi.org/10.3390/jcm11226755>
 70. Galvin R, Bråthen G, Ivashynka A, Hillbom M, Tanasescu R, Leone MA; EFNS. EFNS guidelines for diagnosis, therapy and prevention of Wernicke encephalopathy. *Eur J Neurol*. 2010;17(12):1408–1418. PMID: 20642790 <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03153.x>
- ## REFERENCES
1. Ramazanov GR, Kovaleva EA, Stepanov VN, Korigova HV, Shevchenko EV, Zbrodskaya YV, et al. Clinical Cases of Wernicke Encephalopathy. *Russian Sklifosovsky Journal Emergency Medical Care*. 2020;9(2):292–297. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2020-9-2-292-297>
 2. Fedeli P, Justin Davies R, Cirocchi R, Popivanov G, Bruzzzone P, Giustozzi M. Total parenteral nutrition-induced Wernicke's encephalopathy after oncologic gastrointestinal surgery. *Open Med (Wars)*. 2020;15(1):709–713. PMID: 33336027 <https://doi.org/10.1515/med-2020-0210 eCollection 2020>
 3. Wernicke C. *Lehrbuch der Gehirnkrankheiten für Aerzte und Studierende*. Bd. 2. Kassel, Germany: Theodor Fischer; 1881. p. 229–242.
 4. Ott M, Werneke U. Wernicke's encephalopathy – from basic science to clinical practice. Part 1: Understanding the role of thiamine. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2020;10:2045125320978106. PMID: 33447357 <https://doi.org/10.1177/2045125320978106 eCollection 2020>
 5. Campbell ACP, Russel WR. Wernicke's Encephalopathy: the clinical features and their probable relationship to vitamin B deficiency. *QJM*. 1941;10:41–64.
 6. Habas E, Farfar K, Errayes N, Rayani A, Elzouki AN. Wernicke Encephalopathy: An Updated Narrative Review. *Saudi J Med Med Sci*. 2023;11(3):193–200. PMID: 37533659 https://doi.org/10.4103/sjmms.sjmms_416_22
 7. Vasan S, Kumar A. Wernicke Encephalopathy. 2023 Aug 14. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. PMID: 29261914
 8. Qureshi UA, Wani NA, Ahmad K, Irshad M, Ali I. Infantile Wernicke's encephalopathy. *Arch Dis Child*. 2015;100(7):648. PMID: 25564535 <https://doi.org/10.1136/archdischild-2014-307949>
 9. Ota Y, Capizzano AA, Moritani T, Naganawa S, Kurokawa R, Srinivasan A. Comprehensive review of Wernicke encephalopathy: pathophysiology, clinical symptoms and imaging findings. *Jpn J Radiol*. 2020;38(9):809–820. PMID: 32390125 <https://doi.org/10.1007/s11604-020-00989-3>
 10. Oudman E, Wijnia JW, Oey M, van Dam M, Painter RC, Postma A. Wernicke's encephalopathy in hyperemesis gravidarum: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2019;236:84–93. PMID: 30889425 <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2019.03.006>
 11. Bonucchi J, Hassan I, Policeni B, Kaboli P. Thyrotoxicosis associated Wernicke's encephalopathy. *J Gen Intern Med*. 2008;23(1):106–109. PMID: 18026802 <https://doi.org/10.1007/s11606-007-0438-3>
 12. World Health Organization, United Nations High Commissioner for Refugees. *Thiamine deficiency and its prevention and control in major emergencies*. WHO reference number: WHO/NHD/99.13. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-NHD-99.13> [Accessed Apr 24, 2024].
 13. Department of Health. *Manual of nutrition*. 12th ed. Norwich, UK: The Stationary Office (TSO); 2012.
 14. Bettendorff L, Lakaye B, Kohn G, Wins P. Thiamine triphosphate: a ubiquitous molecule in search of a physiological role. *Metab Brain Dis*. 2014;29(4):1069–1082. PMID: 24590690 <https://doi.org/10.1007/s11011-014-9509-4>
 15. Burch HB, Bessey OA, Love RH, Lowry OH. The determination of thiamine and thiamine phosphates in small quantities of blood and blood cells. *J Biol Chem*. 1952;198(1):477–490. PMID: 12999762
 16. Sechi G, Serra A. Wernicke's encephalopathy: new clinical settings and recent advances in diagnosis and management. *Lancet Neurol*. 2007;6(5):442–455. PMID: 17434099 [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70104-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70104-7)
 17. Department of Bioinformatics & Biochemistry. Technische Universität Braunschweig, DE. Brenda (BRaunschweig ENzyme DAtabase). *The comprehensive enzyme information system*. Available at: <https://www.brenda-enzymes.org/> [Accessed Apr 24, 2024].
 18. OMIM. Online Mendelian Inheritance in Man. *An online catalog of human genes and genetic disorders*. Available at: <https://www.omim.org/> [Accessed Apr 24, 2024].
 19. US National Library of Medicine (NIH). Medline Plus. Genetics. *Find consumer-friendly information about the effects of genetic variation on human health*. Available at: <https://ghr.nlm.nih.gov/> [Accessed Apr 24, 2024].
 20. Marcé-Grau A, Martí-Sánchez L, Baide-Mairena H, Ortigoza-Escobar JD, Pérez-Dueñas B. Genetic defects of thiamine transport and metabolism: a review of clinical phenotypes, genetics, and functional studies. *J Inherit Metab Dis*. 2019;42(4):581–597. PMID: 31095747 <https://doi.org/10.1002/jimd.12125>
 21. Frank LL. Thiamin in clinical practice. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2015;39(5):503–520. PMID: 25564426 <https://doi.org/10.1177/0148607114565245>
 22. Garrett RH, Grisham CM. *Biochemistry*. 5th ed. Belmont, CA: Brooks/Cole Cengage Learning; 2012.
 23. Hirsch JA, Parrott J. New considerations on the neuromodulatory role of thiamine. *Pharmacology*. 2012;89(1–2):111–116. PMID: 22398704 <https://doi.org/10.1159/000336339>
 24. Jen JC, Wan J, Palos TP, Howard BD, Baloh RW. Mutation in the glutamate transporter EAAT1 causes episodic ataxia, hemiplegia, and seizures. *Neurology*. 2005;65(4):529–534. PMID: 16116111 <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000172638.58172.5a>
 25. Koepsell H. Organic cation transporters in health and disease. *Pharmacol Rev*. 2020;72(1):253–319. PMID: 31852803 <https://doi.org/10.1124/pr.118.015578>
 26. Rindi G, Laforenza U. Thiamine intestinal transport and related issues: recent aspects. *Proc Soc Exp Biol Med*. 2000;224(4):246–255. PMID: 10964259 <https://doi.org/10.1046/j.1525-1373.2000.22428.x>
 27. Said HM, Nexø E. Gastrointestinal handling of water-soluble vitamins. *Compr Physiol*. 2018;8(4):1291–1311. PMID: 30215865 <https://doi.org/10.1002/cphy.c170054>
 28. Hoyumpa AM Jr, Strickland R, Sheehan JJ, Yarborough G, Nichols S. Dual system of intestinal thiamine transport in humans. *J Lab Clin Med*. 1982;99(5):701–708. PMID: 6279749
 29. Spector R, Johanson C. Micronutrient and urate transport in choroid plexus and kidney: implications for drug therapy. *Pharm Res*. 2006;23(11):2515–2524. PMID: 17048121 <https://doi.org/10.1007/s1095-006-9091-5>
 30. Manzetti S, Zhang J, van der Spoel D. Thiamin function, metabolism, uptake, and transport. *Biochemistry*. 2014;53(5):821–835. PMID: 24460461 <https://doi.org/10.1021/bi401618y>
 31. Nabokina SM, Subramanian VS, Valle JE, Said HM. Adaptive regulation of human intestinal thiamine uptake by extracellular substrate level: a role for THTR-2 transcriptional regulation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2013;305(8):G593–G599. PMID: 23989004 <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00237.2013>
 32. Abdul-Muneer PM, Alikunju S, Schuetz H, Szlachetka AM, Ma X, Haorah J. Impairment of thiamine transport at the GUT-BBB-AXIS contributes to Wernicke's encephalopathy. *Mol Neurobiol*. 2018;55(7):5937–5950. PMID: 29128903 <https://doi.org/10.1007/s12035-017-0811-0>
 33. Thom JY, Davis RE, Icke GC. Protein binding of thiamin in human plasma. *Int J Vitam Nutr Res*. 1986;56(2):189. PMID: 3733341
 34. Spector R, Johanson CE. Vitamin transport and homeostasis in mammalian brain: focus on vitamins B and E. *J Neurochem*. 2007;103(2):425–438. PMID: 17645457 <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2007.04773.x>
 35. Spector R. Micronutrient homeostasis in mammalian brain and cerebrospinal fluid. *J Neurochem*. 1989;53(6):1667–1674. PMID: 2681535 <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1989.tb09229.x>
 36. McCandless DW, Schenker S, Cook M. Encephalopathy of thiamine deficiency: studies of intracerebral mechanisms. *J Clin Invest*. 1968;47(10):2268–2280. PMID: 5676522 <https://doi.org/10.1172/JCI105912>
 37. Victor M, Adams RD, Collins GH. The Wernicke-Korsakoff syndrome. A clinical and pathological study of 245 patients, 82 with post-mortem examinations. *Contemp Neurol Ser*. 1971;7:1–206. PMID: 5162155
 38. Gangolf M, Wins P, Thiry M, El Moualij B, Bettendorff L. Thiamine triphosphate synthesis in rat brain occurs in mitochondria and is coupled to the respiratory chain. *J Biol Chem*. 2010;285(1):583–594. PMID: 19906644 <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.054379>
 39. Ziporin ZZ, Nunes WT, Powell RC, Waring PP, Saublerlich HE. Excretion of thiamine and its metabolites in the urine of young adult males receiving restricted intakes of the vitamin. *J Nutr*. 1965;85:287–296. PMID: 14261840 <https://doi.org/10.1093/jn/85.3.287>
 40. Ariaey-Nejad MR, Balaghi M, Baker EM, Saublerlich HE. Thiamin metabolism in man. *Am J Clin Nutr*. 1970;23(6):764–778. PMID: 5431041 <https://doi.org/10.1093/ajcn/23.6.764>

41. Kreinbring CA, Remillard SP, Hubbard P, Brodtkin HR, Leeper FJ, Hawksley D, et al. Structure of a eukaryotic thiaminase. *I Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(1):137–142. PMID: 24351929 <https://doi.org/10.1073/pnas.1315882110>
42. Cornell College of Agriculture and Life Sciences (Cornell CALS). Thiaminases. Available at: <https://poisonousplants.ansci.cornell.edu/toxicagents/thiaminase.html#:~:text=Thiaminases%20are%20enzymes%20found%20in,metabolism%2C%20and%20render%20it%20inactive> [Accessed Apr 24, 2024].
43. Kritikos G, Parr JM, Verbrugghe A. The role of thiamine and effects of deficiency in dogs and cats. *Vet Sci*. 2017;4(4):59. <https://doi.org/10.3390/vetsci4040059>
44. Balaghi M, Pearson WN. Metabolism of physiological doses of thiazole-2-14 C-labeled thiamine by the rat. *J Nutr*. 1966;89(3):265–270. PMID: 5913934 <https://doi.org/10.1093/jn/89.3.265>
45. Weber W, Nitz M, Looby M. Nonlinear kinetics of the thiamine cation in humans: saturation of nonrenal clearance and tubular reabsorption. *J Pharmacokin Biopharm*. 1990;18(6):501–523. PMID: 2280348 <https://doi.org/10.1007/BF01073936>
46. Kato K, Moriyama C, Ito N, Zhang X, Hachiuma K, Hagima N, et al. Involvement of organic cation transporters in the clearance and milk secretion of thiamine in mice. *Pharm Res*. 2015;32(7):2192–2204. PMID: 25701312 <https://doi.org/10.1007/s11095-014-1608-8>
47. Boulware MJ, Subramanian VS, Said HM, Marchant JS. Polarized expression of members of the solute carrier SLC19A gene family of water-soluble multivitamin transporters: implications for physiological function. *Biochem J*. 2003;376(Pt 1):43–48. PMID: 14602044 <https://doi.org/10.1042/BJ20031220>
48. Lechner C, Ishiguro N, Fukuhara A, Shimizu H, Ohtsu N, Takatani M, et al. Impact of experimental conditions on the evaluation of interactions between multidrug and toxin extrusion proteins and candidate drugs. *Drug Metab Dispos*. 2016;44(8):1381–1389. PMID: 27271370 <https://doi.org/10.1124/dmd.115.068163>
49. Schuchardt JP, Hahn A. Intestinal absorption and factors influencing bioavailability of magnesium—an update. *Curr Nutr Food Sci*. 2017;13(4):260–278. PMID: 29123461 <https://doi.org/10.2174/1573401313666170427162740>
50. Grochowski C, Blicharska E, Baj J, Mierzwińska A, Brzozowska K, Forma A, et al. Serum iron, magnesium, copper, and manganese levels in alcoholism: a systematic review. *Molecules*. 2019;24(7):1361. PMID: 30959950 <https://doi.org/10.3390/molecules24071361>
51. Ryzen E, Nelson TA, Rude RK. Low blood mononuclear cell magnesium content and hypocalcemia in normomagnesemic patients. *West J Med*. 1987;147(5):549–553. PMID: 3424818
52. Musso CG. Magnesium metabolism in health and disease. *Int Urol Nephrol*. 2009;41(2):357–362. PMID: 19274487 <https://doi.org/10.1007/s11255-009-9548-7>
53. Yu ASL. *Hypomagnesemia: evaluation and treatment*. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/hypomagnesemia-evaluation-and-treatment> [Accessed Apr 24, 2024].
54. Hoyumpa AM. Mechanisms of thiamin deficiency in chronic alcoholism. *Am J Clin Nutr*. 1980;33(12):2750–2761. PMID: 3544907 <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.1986.tb05147.x>
55. Isenberg-Grzeda E, Kutner HE, Nicolson SE. Wernicke-Korsakoff-Syndrome: Under-Recognized and Under-Treated. *Psychosomatics*. 2012;53(6):507–516. PMID: 23157990 <https://doi.org/10.1016/j.psych.2012.04.008>
56. Aasheim ET. Wernicke encephalopathy after bariatric surgery: a systematic review. *Ann Surg*. 2008;248(5):714–720. PMID: 18948797 <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181884308>
57. Cui HW, Zhang BA, Peng T, Liu Y, Liu YR. Wernicke's encephalopathy in a patient with acute pancreatitis: unusual cortical involvement and marvelous prognosis. *Neurol Sci*. 2012;33(3):615–618. PMID: 21918877 <https://doi.org/10.1007/s10072-011-0771-5>
58. Arana-Guajardo AC, Cámara-Lemarro CR, Rendón-Ramírez EJ, Jáquez-Quintana JO, Góngora-Rivera JF, Galarza-Delgado DA. Wernicke encephalopathy presenting in a patient with severe acute pancreatitis. *JOP*. 2012;13(1):104–107. PMID: 22233960
59. Kuo SH, Debnam JM, Fuller GN, de Groot J. Wernicke's encephalopathy: an underrecognized and reversible cause of confusional state in cancer patients. *Oncology*. 2009;76(1):10–18. PMID: 19018150 <https://doi.org/10.1159/000174951>
60. Boniol S, Boyd M, Koreth R, Burton GV. Wernicke encephalopathy complicating lymphoma therapy: case report and literature review. *South Med J*. 2007;100(7):717–719. PMID: 17639753 <https://doi.org/10.1097/SMJ.0b013e318061920a>
61. Buesa JM, García-Tejido P, Losa R, Fra J. Treatment of ifosfamide encephalopathy with intravenous thiamin. *Clin Cancer Res*. 2003;9(12):4636–4637. PMID: 14555540
62. Ueda K, Takada D, Mii A, Tsuzuku Y, Saito SK, Kaneko T, et al. Severe thiamine deficiency resulted in Wernicke's encephalopathy in a chronic dialysis patient. *Clin Exp Nephrol*. 2006;10(4):290–293. PMID: 17186335 <https://doi.org/10.1007/s10157-006-0440-9>
63. Hahn J, Berquist W, Alcorn DM, Chamberlain L, Bass D. Wernicke's encephalopathy and beriberi during total parenteral nutrition attributable to multivitamin infusion shortage. *Pediatrics*. 1998;101(1):E10. PMID: 9417174 <https://doi.org/10.1542/peds.101.1.e10>
64. Victor M, Adams R, Collins G. (eds.) *The Wernicke-Korsakoff syndrome and related neurologic disorders due to alcoholism and malnutrition*. FA Davis, Philadelphia;1989. p. 142–145.
65. Hazell AS, Butterworth RF. Update of cell damage mechanisms in thiamine deficiency: focus on oxidative stress, excitotoxicity, and inflammation. *Alcohol Alcohol*. 2009;44(2):141–147. PMID: 19151161 <https://doi.org/10.1093/alcal/agn120>
66. Harper CG, Giles M, Finlay-Jones R. Clinical signs in the Wernicke-Korsakoff complex: a retrospective analysis of 131 cases diagnosed at necropsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1986;49(4):341–345 PMID: 3701343 <https://doi.org/10.1136/jnnp.49.4.341>
67. Chandrakumar A, Bhardwaj A, 't Jong GW. Review of thiamine deficiency disorders: Wernicke encephalopathy and Korsakoff psychosis. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2018;30(2):153–162. PMID: 30281514 <https://doi.org/10.1515/jbcpp-2018-0075>
68. Akhouri S, Kuhn J, Newton EJ. Wernicke-Korsakoff Syndrome. 2023 Jun 26. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. PMID: 28613480
69. Wijnia JW. A Clinician's View of Wernicke-Korsakoff Syndrome. *J Clin Med*. 2022;11(22):6755. PMID: 36431232 <https://doi.org/10.3390/jcm11226755>
70. Galvin R, Bräthen G, Ivashynka A, Hillbom M, Tanasescu R, Leone MA; EFNS. EFNS guidelines for diagnosis, therapy and prevention of Wernicke encephalopathy. *Eur J Neurol*. 2010;17(12):1408–1418. PMID: 20642790 <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03155.x>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Ковалева Элла Александровна

кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научного отделения неотложной неврологии и восстановительного лечения ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; <https://orcid.org/0000-0002-8490-1417>, kovalevaea@sklif.mos.ru;

34%: поиск и отбор публикаций по теме статьи, написание рабочего варианта статьи

Рамазанов Ганипа Рамазанович

кандидат медицинских наук, заместитель директора – руководитель регионального сосудистого центра; заведующий научным отделением неотложной неврологии и восстановительного лечения ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;

<https://orcid.org/0000-0001-6824-4114>, ramasanovgr@sklif.mos.ru;

33%: идея исследования, предложения по улучшению качества работы, редакция текста статьи, утверждение рукописи

Рык Алла Александровна

кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения неотложной хирургии, эндоскопии и интенсивной терапии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;

<https://orcid.org/0000-0002-3968-3713>, rykaa@sklif.mos.ru;

33%: предложения по улучшению качества работы, редакция текста статьи

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

The Role of Thiamine in the Development of Wernicke Encephalopathy

E.A. Kovaleva ✉, **G.R. Ramazanov**, **A.A. Ryk**

Scientific Department of Emergency Neurology and Rehabilitation
N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine
Bolshaya Sukharevskaya Sq. 3, Moscow, Russian Federation 129090

✉ **Contacts:** Ella A. Kovaleva, Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Scientific Department of Emergency Neurology and Rehabilitation, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine. Email: kovalevaea@sklif.mos.ru

RELEVANCE Wernicke encephalopathy (WE) is an acute life-threatening neurological disease caused by thiamine deficiency. Vitamin B1 is a coenzyme that is involved in the process of maintaining the integrity of cell membranes, and, consequently, the normal functioning of the nervous system, muscles and heart. The prevalence of WE in the population is 0.4–2.8%. In the absence of timely treatment, WE leads to the development of severe disability, and in 20% of cases – to death.

AIM OF STUDY Systematization of data on the role of thiamine in the development of Wernicke encephalopathy.

MATERIAL AND METHODS To achieve this goal, the results of scientific research on WE were analyzed. The literature search was carried out in Scopus, eLibrary, PubMed electronic search engines using the following keywords: Wernicke encephalopathy, thiamine, alcohol abuse, thiamine deficiency. Scientific articles published between 1881 and 2024 were selected for analysis.

RESULTS The most common cause of WE is chronic alcoholism, which accounts for 50% of all cases. However, there are many other diseases and conditions that can lead to the development of WE. Vitamin B1 deficiency plays an important role in the development of WE.

CONCLUSIONS Vitamin B1 deficiency can develop as a result of a malfunction at various stages of the metabolic chain, during various pathological processes in the human body. Wernicke encephalopathy occurs not only in people who abuse alcohol, but also in pregnant women, cancer patients, patients with diseases of the gastrointestinal tract, liver and thyroid gland, after bariatric and other abdominal surgeries, as well as in patients on long-term parenteral nutrition. Thiamine deficiency, and, as a consequence, Wernicke encephalopathy, can lead to irreversible brain damage, severe disability and death.

Keywords: Wernicke encephalopathy; thiamine; alcohol abuse; thiamine deficiency; diseases of the gastrointestinal tract

For citation Kovaleva EA, Ramazanov GR, Ryk AA. The Role of Thiamine in the Development of Wernicke Encephalopathy. *Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care*. 2025;14(1):166–177. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2025-14-1-166-177> (in Russ.)

Conflict of interest Authors declare lack of the conflicts of interests

Acknowledgments, sponsorship The study has no sponsorship

Affiliations

Ella A. Kovaleva	Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Scientific Department of Emergency Neurology and Rehabilitation, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; https://orcid.org/0000-0002-8490-1417 , kovalevaea@sklif.mos.ru; 34%, search and selection of publications on the topic of the article, writing a working version of the article
Ganipa R. Ramazanov	Candidate of Medical Sciences, Deputy Director – Head of the Regional Vascular Center; Head, Scientific Department of Emergency Neurology and Rehabilitation, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; https://orcid.org/0000-0001-6824-4114 , ramasanovgr@sklif.mos.ru; 33%, research idea, suggestions for improving the quality of work, text editing, manuscript approval
Alla A. Ryk	Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Department of Emergency Surgery, Endoscopy and Intensive Care, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; https://orcid.org/0000-0002-3968-3713 , rykaa@sklif.mos.ru; 33%, suggestions for improving the quality of work, text editing

Received on 26.04.2024

Review completed on 30.06.2024

Accepted on 24.12.2024

Поступила в редакцию 26.04.2024

Рецензирование завершено 30.06.2024

Принята к печати 24.12.2024