

УДК 546 : 615.099

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОРРЕКЦИИ НЕЙРОТОКСИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ПОРАЖЕНИИ МОНООКСИДОМ УГЛЕРОДА (обзор литературы)

П.Г. Толкач¹, В.А. Башарин¹,
С.Х. Сарманаев²

¹ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова» МО РФ, 194044, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

²ФНКЦ ФХМ ФМБА России, 125371, г. Москва, Российская Федерация

В обзоре представлены перспективные направления коррекции нейротоксических нарушений при поражении монооксидом углерода. Показано, что интоксикация монооксидом углерода, помимо развития гемической гипоксии, приводит к опосредованному повреждению структур центральной нервной системы, которые развиваются как в раннем, так и отдалённом периоде отравления. Эти повреждения могут быть обусловлены развитием оксидативного стресса, активацией программируемой клеточной гибели, воздействием на систему межклеточной сигнализации и др. Имеются данные о том, что монотерапия кислородом не приводит к полному восстановлению когнитивных функций в отдалённом периоде тяжёлого отравления монооксидом углерода. Установлено, что для коррекции нарушений функций центральной нервной системы при остром поражении монооксидом углерода необходимо применять средства, обладающими нейротропными механизмами действия. В обзоре представлены данные об эффективности применения гидрогенированного раствора, раствора метана, аллопуринола, эритропоэтина, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, ремифентанила, мезенхимальных стволовых клеток, церебролизина для коррекции нарушения функций центральной нервной системы при данном виде патологии.

Ключевые слова: монооксид углерода, нейротоксичность, кислород, нейротропность, гидрогенированный раствор, аллопуринол, эритропоэтин, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, мезенхимальные стволовые клетки, церебролизин.

Введение. Поражение монооксидом углерода (СО, оксид углерода) является одной из ведущих причин летальных исходов от отравлений [1]. Отравления этим газом могут произойти в результате токсического действия компонентов пожаров [1,2], совершения суицидальных попыток [3], неправильной эксплуатации систем домашнего отопления [4] и др. У пострадавших, которых спасли после отравления СО, вслед за асимптоматичным периодом, могут развиваться нарушения функций центральной нервной системы (ЦНС) [5-9], которые существенно снижают качество жизни таких пострадавших [7,8,10]. Механизм развития этих нарушений не может быть в полной мере обусловлен развитием гемической гипоксии вследствие образования карбоксигемоглобина (HbCO) [7,8,11], что требует поиска новых маркеров патогенеза поражения структур

ЦНС оксидом углерода, разработки прогностических методов, что будет способствовать внедрению новых терапевтических подходов.

Имеются данные о том, что отравление СО приводит к развитию опосредованных нейротоксических механизмов действия. В число этих механизмов могут входить: развитие оксидативного стресса и воспалительных реакций [5,12], активация программируемой клеточной гибели [12,13], запуск процессов эксайтотоксичности [9,14] и др. В РФ доступными антидотами отравления СО являются кислород и ацизол [1]. Согласно данным литературы применение кислорода для предотвращения отдалённых нарушений функций центральной системы малоэффективно при данном виде патологии [6,15]. Перспективным направлением для коррекции нарушений функций ЦНС при тяжёлых

Толкач Павел Геннадьевич (Tolkach Pavel Gennad'evich), капитан медицинской службы, преподаватель кафедры военной токсикологии и медицинской защиты ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова» МО РФ, 194044, г. Санкт-Петербург, pgtolkach@gmail.com

Башарин Вадим Александрович (Basharin Vadim Aleksandrovich), д.м.н., полковник медицинской службы, главный токсиколог-радиолог МО РФ, начальник кафедры военной токсикологии и медицинской защиты ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова» МО РФ, 194044, г. Санкт-Петербург, basharin1@mail.ru

Сарманаев Салават Хамитович (Sarmanaev Salavat Hamitovich), д.м.н., профессор, начальник кафедры токсикологии и клинической фармакологии, заместитель руководителя токсикологического центра ФНКЦ ФХМ ФМБА России, 125371, г. Москва, ssam@bk.ru

поражениях СО может быть применение препаратов и растворов, обладающих нейропротективными механизмами действия [6].

Перспективные направления коррекции нейротоксических нарушений при поражении монооксидом углерода. Оказание помощи пострадавшим при отравлении СО включает комплекс мероприятий по прекращению дальнейшего поступления токсиканта в организм [16,17]. Для этого используются средства защиты органов дыхания или предпринимаются меры направленные на быстрее удаление пострадавшего из загрязнённой зоны [18].

На сегодняшний день в РФ доступными антидотами оксида углерода являются кислород и ацизол [1,7,19]. Ацизол – комплексное цинкорганическое соединение (бис-(1-винилимидазол)цинкдиацетат). Препарат используется в форме капсул и раствора для инъекций. Механизм действия основан на снижении сродства гемоглобина к оксиду углерода, улучшении кислородосвязывающих и газотранспортных функций крови [19]. Кислородотерапия пострадавших, подвергшихся поражению СО, может проводиться как в нормобарическом, так и в гипербарическом режимах. Для достижения этих целей используется нормобарическая оксигенация (НБО) и гипербарическая оксигенация (ГБО) [20].

Нормобарическая оксигенация проводится всем пострадавшим, подвергшимся воздействию СО [9, 16-18]. Лечебное действие НБО заключается в более быстрой диссоциации НbСО и скорейшей элиминации монооксида углерода из организма. Показаниями к проведению ГБО являются: угнетение сознания, наличие патологических неврологических симптомов, кардиальная ишемия, тяжёлый ацидоз, повышение уровня НbСО в крови более 25% (20% при наличии кардиальной ишемии, 15% у беременных женщин) [14]. Механизм действия ГБО при отравлении монооксидом углерода может быть связан с увеличением насыщения тканей кислородом и более быстрой элиминацией СО из организма [21], увеличением продукции макроэргических соединений [22], снижением уровня оксидативного стресса и воспаления [23]. Эффективность проведения ГБО зависит от времени начала её проведения после экспозиции токсиканта. Так, имеются данные, что раннее проведение ГБО (менее часа после поражения) малоэффективно, так как может привести к дополнительному образованию активированных форм кислорода (АФК), окислению белков, активации каспазного каскада [24]. Кроме того, ГБО малоэффективна при её применении спустя более 5 часов после экспозиции токсиканта. Вероятно, это связано с активно развившимся каспазным каскадом, который уже не может быть предотвращён применением ГБО

[25]. Таким образом, наибольшая эффективность применения ГБО при тяжёлом поражении СО показана при её применении не ранее чем через один час и не позднее пяти часов после окончания интоксикации [13]. Однако следует учитывать, что, применение ГБО ограничено доступностью и высоким риском развития осложнений при использовании кислорода под давлением более 3 ата [13].

Ввиду наличия ограничений по использованию ГБО, кислородотерапию можно проводить посредством использования гипероксигенированного раствора. Гипероксигенированный раствор представляет собой раствор кристаллоидов, насыщенного кислородом, парциальное давление которого составляет 100-120 кПа, что более чем в 10 раз превышает таковое в артериальной крови [26]. В исследовании S. Xingxing (2013) была показана эффективность лечебного применения гипероксигенированного раствора при остром тяжёлом поражении лабораторных животных СО. Было выявлено, что внутривенное применение гипероксигенированного раствора приводило к значимому снижению содержания НbСО уже через 5 мин после начала лечения. Отмечалось снижение содержания белка s100 β в плазме крови животных через 2,5 часа после окончания интоксикации СО. Протективный эффект применения гипероксигенированного раствора подтверждается нормализацией памяти и обучаемости, оценённых у лабораторных животных в отдалённом периоде поражения. Механизм протективного действия гипероксигенированного раствора может быть связан со скорейшим устранением гемической гипоксии и нормализацией проницаемости гематоэнцефалического барьера [9].

Механизмы действия кислорода и ацизола направлены на устранение гемической гипоксии и не могут в полной мере предотвратить развитие других нейротоксических механизмов действия СО [6,18,19,27]. Роль опосредованного нейротоксического действия СО в развитии когнитивных нарушений была доказана в экспериментах, моделирующих гипоксическую гипоксию. Так, в этих экспериментах были продемонстрированы существенные различия по биохимическим и гистологическим признакам повреждения ЦНС по сравнению с экспериментальными моделями интоксикацией оксидом углерода [18]. Таким образом, применение антидотов (кислорода и ацизола) пострадавшим, подвергшимся тяжёлому отравлению СО, может достигать наибольшей эффективности в комбинации с другими средствами терапии, обладающими нейропротективными механизмами действия [6].

Одним из механизмов нейротоксического действия СО является развитие оксидативного

стресса [5,12,14,28]. Инициация этого процесса при поражении СО может происходить различными путями.

Существенный вклад в развитие оксидативного стресса после экспозиции токсичной концентрации СО вносят металлы с переменной валентностью (железо) [29]. Железо катализирует взаимодействие супероксид аниона с перекисью водорода, в результате чего образуется высоко-реактивный гидроксильный радикал. Выявлено, что при отравлении СО происходит десятикратное увеличение содержания железа в цитозоле клеток ЦНС. Вероятно, это связано с активацией гемоксигеназы, фермента, который расщепляет гем на биливердин, железо и эндогенный оксид углерода, вызванной развившейся гипоксией после тяжёлого поражения СО [30].

Другим механизмом, инициирующим развитие оксидативного стресса при данном виде патологии, является влияние СО на систему ксантиноксиредуктаз [14,31]. Ксантиноксидаза восстанавливает кислород до супероксид аниона, спонтанно дисмутирующего в пероксид водорода. Эти события приводят к развитию перекисного окисления липидов (ПОЛ) в структурах ЦНС [32]. В результате перекисидации липидов в головном мозге образуется малоновый диальдегид (МДА). Показано, что через 6 ч после острого тяжёлого отравления СО в коре головного мозга крыс в 2 раза увеличивается содержание МДА, а возвращение его концентрации к норме происходит только через 14 сут после воздействия [33].

Малоновый диальдегид, образующийся вследствие перекисидации липидов, взаимодействуя с аминокислотными остатками катионного основного белка миелина (ОБМ), может изменить его заряд, трансформировать пространственную структуру, тем самым способствуя представлению его как антигена для иммунной системы организма [34]. Изменённый ОБМ запускает адаптивную реакцию со стороны иммунной системы, в результате чего повреждается он сам, и развиваются нарушения функций центральной нервной системы. Важно отметить, что эти нарушения развиваются в отдалённом периоде поражения монооксидом углерода [35].

При отравлении СО оксидативный стресс может развиваться вследствие угнетения системы антиоксидантной защиты клетки. Так, в исследовании P. Whang (2009) выявлено, что уровень восстановленного глутатиона, активность глутатионредуктазы и глутатионпероксидазы значительно снижены после поражения СО, причём эти изменения сохранялись в течение 21 сут после отравления [36].

Таким образом, развитие оксидативного стресса в структурах ЦНС после тяжёлого поражения СО может быть обусловлено как гиперпродук-

цией АФК, так и снижением антирадикальной защиты клетки или комбинацией этих факторов [21].

Исходя из полученных данных литературы, следует то, что одним из направлений предотвращения оксидативного стресса, вызванного отравлением СО, является использование препаратов, обладающих антиоксидантной активностью.

Имеются данные о том, что применение гидрогенированного раствора может стать новым направлением в терапии тяжёлого поражения СО [14,28]. Гидрогенированный раствор представляет собой раствор кристаллоидов, насыщенный водородом в концентрации 0,55-0,65 мМ/л [37]. В исследовании W. Wang (2013) было показано, что внутрибрюшинное введение крысам гидрогенированного раствора (6 мл/кг) способствовало коррекции когнитивных нарушений, развивающихся в отдалённом периоде отравления СО. Было установлено, что его применение приводило к снижению содержания свободного железа в ЦНС и плазме крови крыс. Нейропротективный механизм действия гидрогенированного раствора может быть связан со снижением уровня оксидативного стресса, посредством ингибирования образования активных форм кислорода за счёт формирования хелатных комплексов со свободным железом в плазме крови и головном мозге [12].

Ещё одним газом, который можно рассматривать в качестве эффективного компонента терапии тяжёлых отравлений СО является метан. В организме человека метан синтезируется анаэробными бактериями, легко проникает через мембрану клеток и диффундирует между органеллами. Метан используется в форме раствора для инъекций. Для этого метан растворяется в физиологическом растворе в течение 4 часов под давлением в 0,4 МПа, концентрация метана в растворе составляет 0,99 мМ/л.

В исследовании D. Fan (2016) в экспериментальной модели на крысах было показано, что применение раствора метана (10 мл/кг внутрибрюшинно однократно непосредственно после экспозиции монооксида углерода) способствовало снижению числа повреждённых нейронов в отдалённом периоде (9 сут) отравления СО. Применение метана снижало уровень перекисного окисления липидов и стимулировало антиоксидантную защиту нейронов головного мозга крыс. Было продемонстрировано достоверное увеличение активности супероксиддисмутазы и снижение содержания малонового диальдегида и степени окислительного повреждения ДНК в гиппокампе крыс, получивших терапию метаном, в сравнении с отравленными животными контрольной группы. В группе животных, получивших раствор метана, отмечалось значитель-

ное снижение уровня воспалительных факторов (ФНО-1 α и ИЛ-1 β) в гиппокампе и коре больших полушарий головного мозга крыс. Полученные экспериментальные данные свидетельствуют о том, что применение метана может ограничивать развитие отдалённых нарушений функций ЦНС индуцированных нейротоксическими влияниями CO, за счёт наличия у него антиоксидантного и противовоспалительного механизмов действия [38].

Другим эффективным антиоксидантом, который может использоваться для предотвращения оксидативного стресса, связанного с отравлением CO, является аллопуринол. Аллопуринол – высокоэффективный ингибитор ксантиноксидазы и «поглотитель» АФК [39]. В исследовании С. Dong (2015) животным, подвергшимся тяжёлому поражению CO, вводили внутрибрюшинно раствор аллопуринола (50 мг/кг/12 час 6-кратно). Было продемонстрировано, что применение аллопуринола приводило к уменьшению гибели нейроцитов в гиппокампе и коре больших полушарий, снижению экспрессии провоспалительных цитокинов (ФНО-1 α), и ограничению деградации основного белка миелина. Более того, было отмечено восстановление когнитивных функций у животных в отдалённом периоде поражения CO. Механизм нейропротективного действия аллопуринола может быть связан с угнетением активности ксантиноксидазы и ограничением развития оксидативного стресса [5].

Другим механизмом нейротоксического действия оксида углерода является его участие в активации программируемой гибели клеток [40], которая может развиваться как по пути апоптоза, так и аутофагии [41].

Оксид углерода блокирует цитохромоксидазу в митохондриях, что приводит к блокированию переноса электронов по дыхательной цепи, снижению митохондриального мембранного потенциала и повреждению структуры митохондрии [18]. В результате нарушения целостности наружной мембраны митохондрий происходит утечка цитохрома C в цитоплазму. Эти события способствуют активации митохондриального (внутреннего) пути апоптоза, что приводит к запуску проапоптотических сигналов в клетке посредством активации эффекторных и исполнительных каспаз [41,42].

В исследовании Q. Li (2015) выявлено, что при тяжёлом поражении CO отмечаются признаки апоптоза в клетках коры больших полушарий головного мозга и гиппокампа. Методом проточной цитометрии было показано, что количество апоптотических клеток было увеличено на 1 сут и достигало максимума на 3 сут после поражения; спустя 28 сут – количество апоптотических кле-

ток снижалось. Это может быть связано с тем, что клетки, подвергшиеся раннему апоптозу, уже были лизированы [43].

Программируемая гибель нейронов может быть запущена не только по пути апоптоза, но и вследствие аутофагии [41]. Аутофагия способствует защите структур ЦНС, когда происходит повреждение нейронов. Однако она сама в результате гиперактивации может привести к повреждению и гибели нейронов. Одним из маркеров аутофагии является белок беклин-1 [12]. Это белок, экспрессируемый геном, индуцирующим аутофагию, способствует формированию аутофагосомы на ранних этапах. В гиппокампе лабораторных животных, подвергшихся поражению CO, отмечалось увеличение беклин-1-позитивных клеток спустя 3 и 7 сут после интоксикации [12].

Запуск проапоптотического сигнала может произойти посредством развития эксайтотоксичности. Установлено, что непосредственно после тяжёлого отравления CO в головном мозге крыс происходит увеличение содержания возбуждающей глутаминовой аминокислоты [44]. В результате действия избыточного количества глутамата на N-метил-D-аспаратные-рецепторы (NMDA) происходит изменение проницаемости ионных каналов, ведущее к накоплению внутриклеточного Ca²⁺. Это способствует запуску каскада реакций с активацией протеолитических ферментов и разрушением клеточных структур [45]. Помимо NMDA-рецепторов, глутамат действует на каинатные рецепторы, которые широко распространены в пирамидных нейронах гиппокампа. Активация этих рецепторов способствует пролонгированному увеличению возбудимости этих клеток и длительному поступлению Ca²⁺ в цитоплазму [46], обуславливающему отдалённое повреждающее действие в результате развития эксайтотоксичности в ответ на единичный стимул [47].

Согласно приведённым данным литературы процессы апоптоза и аутофагии в структурах ЦНС лабораторных животных начинают развиваться уже на 1 сут после экспозиции токсичной концентрации CO, достигая максимума к 7 сут и сохраняясь до 21 суток [12,43]. Соответственно, эти процессы могут обуславливать развитие нарушений функций ЦНС как в раннем, так и в отдалённом периоде поражения CO и могут быть ответственны за развитие токсической энцефалопатии у пострадавших.

Одним из путей предотвращения развития апоптоза после отравления CO является воздействие на баланс внутриклеточного Ca²⁺. Так, в исследовании J.Q. Yang (2001) было обнаружено, что применение блокатора Ca²⁺-каналов – нимодипина (1 мг/кг/сут в течение 7 дней) приводило к сни-

жению летальности экспериментальных мышей, нормализации когнитивных функций в отдалённом периоде поражения СО. Более того, в результате гистологического исследования полей СА₁ и СА₃ гиппокампа было выявлено снижение нейрональной гибели на 14 сут после экспозиции СО на фоне применения нимодипина. Полученные результаты указывают на нейропротективный механизм действия блокатора Са²⁺-каналов при отравлении СО, который может быть связан с обратимым изменением концентрации внутриклеточного Са²⁺ [48].

Другим методом предотвращения активации апоптоза является воздействия на баланс белков-регуляторов апоптоза. Так в исследовании S. Moallem (2015) было показано, что введение крысам рекомбинантного эритропоэтина (5000 ед/кг внутривенно непосредственно после острого поражения СО) привело к ингибированию апоптоза в ЦНС. Было отмечено уменьшение количества апоптотических клеток в структурах головного мозга крыс в отдалённом периоде поражения [49]. Антиапоптотический механизм действия эритропоэтина может быть связан с его влиянием на белки-регуляторы апоптоза, в частности Вах и Bcl₂. Активированный белок Вах приводит к снижению митохондриального мембранного потенциала, что способствует выходу цитохрома С из митохондрии и активации каспазного каскада. Активированный белок Bcl₂ предотвращает снижение митохондриального мембранного потенциала. Увеличение соотношения Вах/Bcl₂ – маркер активации апоптоза. Применение эритропоэтина приводило к достоверному снижению соотношения Вах/Bcl₂ и восстановлению мембранного митохондриального потенциала после тяжёлого отравления СО [4, 49].

Ещё одним препаратом, обладающим антиапоптотическим механизмом действия, является гранулоцитарный колонестимулирующий фактор (Г-КСФ). В исследовании M. Hashemzadei (2016) было выявлено, что внутривенное введение крысам Г-КСФ (100 мг/кг/сут в течение 5 суток) приводило к изменению баланса белков-регуляторов апоптоза. Было установлено, что на 5 сут после экспозиции происходит рост активации таких антиапоптотических белков, как JAK-2, STAT-3 и Akt1, которые приводят к снижению транскрипции проапоптотических белков семейства Bad и эффекторной каспазы-3, что способствует ограничению апоптотической гибели клеток на фоне тяжёлого отравления СО [50].

Другим механизмом действия Г-КСФ при тяжёлом поражении СО является его трофическое действие на различные типы клеток, в том числе на нейрональные [51]. В исследовании M. Ghobary

(2013) было показано, что введение крысам Г-КСФ (150 мг/кг однократно непосредственно после экспозиции), приводило к уменьшению содержания маркеров повреждения ЦНС (белка s100β) в плазме крови на 1 сут после поражения. При проведении гистологического исследования было выявлено, что применение Г-КСФ приводило к выраженной ремиелинизации белого вещества в головном мозге крыс на 7 сут после тяжёлого отравления СО [52]. Нейропротективное действие Г-КСФ может быть связано с наличием у него антиапоптотической [53] и противовоспалительной активности [54]. Выявлено, что Г-КСФ взаимодействует с рецепторами, находящимися на поверхности глиальных клеток и нейронов, в результате чего происходит миграция циркулирующих гемопоэтических стволовых клеток в область повреждения [52].

Отравление СО приводит к изменению в системе нейромедиаторов. Так, была предложена теория «катехоламинового стресса», обуславливающего развитие отдалённых нарушений функций ЦНС после экспозиции СО в токсичной концентрации [55]. В эксперименте было показано, что поражение СО приводило к избыточному выбросу дофамина симпатическими нейронами, за счёт стимуляции его экзоцитоза [56]. Реоксигенация тканей, происходящая после отравления СО, приводит к окислительному дезаминированию избытка внеклеточного дофамина, в результате чего образуются АФК, ведущие к развитию оксидативного стресса и электрофильные хиноны дофамина, обладающие цитотоксическим действием [57]. Причём вышеописанные изменения сохраняются в течение нескольких недель после отравления СО [55]. Основываясь на теории «катехоламинового криза», вызванного СО, были предприняты попытки коррекции развивающихся нарушений посредством проведения симпатолитической терапии. Было показано, что применение симпатолитиков (дексметомидина, ремифентанила) приводило к супрессии симпатических нейронов, за счёт предотвращения выброса дофамина в ответ на тяжёлое поражение СО [6].

В результате нейротоксического действия СО происходит повреждение и гибель клеток в структурах ЦНС. Таким образом, одним из методов поддержания трофики повреждённых тканей головного мозга является применение стволовых клеток. Стволовые клетки способны реагировать на белки, экспрессируемые нейронами или другими клетками в поражённых структурах ЦНС, что способствует их миграции в повреждённые области [58].

В исследовании G. Jiang (2009) крысы подвергались тяжёлому поражению СО, что приводило к нарушению когнитивных функций в отдалён-

ном периоде. Было установлено, что внутривенное введение мезенхимальных стволовых клеток спустя 1 сут после экспозиции приводило к восстановлению пространственной памяти экспериментальных животных в отдалённом периоде поражения СО. Инфузированные стволовые клетки были обнаружены в областях головного мозга наиболее подверженных токсическому действию СО: гиппокамп, базальные ганглии, субвентрикулярное белое вещество [59]. При гистологическом исследовании на 35 сут после экспозиции СО была отмечена нормализация гистоархитектоники полей гиппокампа. Стволовые клетки обеспечивают трофическую поддержку повреждённых тканей головного мозга за счёт локального синтеза нейтрофинов и других факторов роста, что приводит к стимуляции ремиелинизации, ангиогенеза, синаптогенеза, нейротрофики и восстановлению повреждённых нейронов [59].

Ещё одним методом коррекции нарушений функций ЦНС после поражения СО является применение препаратов из группы нейропептидов. В исследовании О.В. Королёвой (1998) была продемонстрирована эффективность применения церебролизина в качестве корректора нарушенной функций ЦНС после отравления СО. Было показано, что церебролизин (2,5 мл/кг/сут в течение 14 дней) способствует нормализации пространственной памяти крыс в отдалённом периоде после поражения СО и восстановлению гистоархитектоники полей гиппокампа. Механизм действия церебролизина может быть связан с его нейротрофической активностью, повышением эффективности аэробного энергетического метаболизма головного мозга, антиоксидантным действием [60].

Заключение. Отравление СО приводит к развитию нарушений функций ЦНС у пострадавших в периоде реконвалесценции. Механизм развития этих нарушений связан, с развитием гемической гипоксии. Лечебное применение кислорода не приводит к полному восстановлению нарушений функций ЦНС после поражения СО. Вероятно, это связано с тем, что применение кислорода (лечебное) не способно в полной мере предотвратить развитие опосредованных нейротоксических механизмов действия монооксида углерода. Показано, что при острой интоксикации монооксидом углерода запускаются различные опосредованные нейротоксические механизмы, что требует поиска новых маркеров патогенеза поражения СО. Основанные на оценке вновь установленных биомаркеров токсического процесса объективные методы прогноза будут способствовать разработке новых терапевтических подходов при отравлении СО.

Предположительно, одним из методов коррекции когнитивных нарушений при данном виде патологии является использование препаратов и растворов, обладающих нейротрофическими механизмами действия. В число таких средств могут входить препараты, обладающие антиоксидантным, антиапоптотическим и противовоспалительным действием. Помимо этого показали свою эффективность препараты из группы блокаторов Ca²⁺-каналов и симпатолитиков; установлен эффект препаратов мезенхимальных стволовых клеток. Одним из направлений в коррекции постинтоксикационных нарушений функций ЦНС при отравлении СО возможно использование пептидных препаратов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Сарманов С.Х., Башарин В.А., Шербашов К.А. Токсико-химическое поражение на пожаре. Биомед. журн. «Medline.ru». 2015; 16: 434-42.
2. Черкашин Д.В., Чумаков В.В., Чумаков А.В. и др. Ингаляционные отравления при пожарах на подводных лодках Военно-морского флота: особенности лечебно-диагностического подхода. Вестн. Рос. Воен.-мед. акад. 2015; 3 (51): 22-27.
3. Taki K. Potential application of hyperbaric oxygen therapy (HBOT) to carbon monoxide poisoning: acute co poisoning in Japan. J. Jpn. Assoc. Clin. Hyperb. 2009; 6: 7-12.
4. Rezaee M.A., Mohanmpour A.H., Imenshahidi M. et al. Protective effect of erythropoietin on myocardial apoptosis in rats exposed to carbon monoxide. Life sciences. 2016; 148: 118-24.
5. Dong G., Ren M., Wang X. et al. Allopurinol reduces severity of delayed neurologic sequelae in experimental carbon monoxide toxicity in rats. Neurotoxicology. 2015; 48: 171-177.
6. Oh S., Choi S. Acute carbon monoxide poisoning and delayed neurological sequelae: a potential neuroprotection bundle therapy. Neural. Regen. Res. 2015; 10 (1): 36-48.
7. Sarmanov S.Kh. Carboxyhemoglobin concentration in cases of acute carbon monoxide poisonings (ACMP). Toxicology Lett. 2003; 144 (1): 159.
8. Sarmanov S.Kh. Epidemiology of carbon monoxide (CM) poisonings in Ufa. J Toxicol Clin Toxicol. 2003; 41(5): 713.
9. Xingxing S., Xu H., Meng X. et al. Potential use of hyperoxygenated solution as a treatment strategy for carbon monoxide poisoning. Plos. One. 2013; 8 (12): 1-9.
10. Софронов Г.А., Черный В.С., Александров М.В. Качество жизни лиц, перенесших острые отравления продуктами горения. Вестн. Рос. Воен.-мед. акад. 2012; 2 (38): 6-10.
11. Prockop L.D., Chichkova R.I. Carbon monoxide intoxication: an updated review. J. Neurol. Sci. 2007; 262 (1-2): 122-30.
12. Wang W., Tian L., Li Y. et al. Effects of hydrogen-rich saline on rats with acute carbon monoxide poisoning. J. Emerg. Med. 2013; 44 (1): 107-15.
13. Juric D.M., FINDERLE Z., SUPUT D. et al. The effectiveness of oxygen therapy in carbon monoxide poisoning is pressure- and time-dependent: A study on cultured astrocytes. Toxicol. Lett. 2015; 233 (1): 16-21.
14. Roderiquez J.D., Josefa C.S., Feldman M.J. et al. A modern literature review of carbon monoxide poisoning theories, therapies, and potential targets for therapy advancement. Toxicology. 2015; 334: 45-58.
15. Chiew A.L., Buckley N.A. Carbon monoxide poisoning in the 21st century. Critical. Care. 2014; 18: 221.
16. Маркизова Н.Ф. Токсичные компоненты пожаров. СПб.: Фолиант; 2011.
17. Зобнин Ю.В. Отравление монооксидом углерода (угарным газом). СПб.: Тактик-Студио; 2011.
18. Тиунов Л.А. Токсикология окиси углерода. М.: Медицина; 1980.
19. Баринов В.А., Алексанини С.С., Радионов И.А. и др. Экспериментальное обоснование новой лекарственной формы антидота оксида углерода и других продуктов горения. Экология человека. 2006; 5: 20-24.
20. Weaver L.K., Howe S., Hopkins R. et al. Carboxyhemoglobin half-life in carbon monoxide-poisoned patients treated with 100% oxygen at atmospheric pressure. Chest. 2000; 117 (3): 801-8.
21. Suat Z., Behcet A., Karta S. et al. An assessment of antioxidant status in patient with carbon monoxide poisoning. World J. Emerg. Med. 2014; 5: 91-5.
22. Brown, S.D., Piantadosi C.A. Recovery of energy metabolism in rat brain after carbon monoxide hypoxia. J. Clin. Invest. 1992; 89 (2): 666-72.
23. Thom S.R. Carbon monoxide pathophysiology and treatment. Physiol. Med. Hyper. Ther. 2008; 12: 321-47.
24. Weber S.U., Koch A., Kankleit J. et al. Hyperbaric oxygen induces apoptosis via a mitochondrial mechanism. Apoptosis. 2009; 14 (1): 97-107.

25. Porter A.G., Janicke R.U. Emerging roles of caspase-3 in apoptosis. *Cell Death Differ.* 1999; 6 (2): 99-104.
26. Gao C., Xu L., Chai W. et al. Amelioration of intestinal ischemia-reperfusion injury with intraluminal hyperoxygenated solution: studies on structural and functional changes of enterocyte mitochondria. *J. Surg. Res.* 2005; 129 (9): 298-305.
27. Hampson N.B., Piantadosi C.A., Thom S.R. et al. Practice recommendations in the diagnosis, management, and prevention of carbon monoxide poisoning. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 186 (11): 1095-101.
28. Shen M., He J., Cai J. et al. Hydrogen as a novel and effective treatment of acute carbon monoxide poisoning. *Med. Hypotheses.* 2010; 75 (2): 235-7.
29. Valko M., Leibfritz D., Moncol J. et al. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2007; 39 (1): 44-84.
30. Cronje F.J., Carrway M.S., Freiberger J.J. et al. Carbon monoxide actuates O(2)-limited heme degradation in the rat brain. *Free Radic. Biol. Med.* 2004; 37 (11): 1802-12.
31. Thom S.R. Carbon monoxide-mediated brain lipid peroxidation in the rat. *J. Appl. Physiol.* 1990; 68 (3): 997-1003.
32. Thom S.R., Ohnishi S.T., Fisher D. et al. Pulmonary vascular stress from carbon monoxide. *Toxicol. Appl. Pharm.* 1999; 154 (1): 12-9.
33. Heung M.L., Lance M.H., George H.G. Differential inhibition of mitochondrial respiratory complexes by inhalation of combustion smoke and carbon monoxide, in vivo, in the rat brain. *Inhal. Toxicol.* 2010; 22 (9): 770-7.
34. Thiele G.M., Tuma D.G., Willis M.S. et al. Soluble protein modified with acetaldehyde and malondialdehyde are immunogenic in the absence of adjuvant. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 1998; 22 (8): 1731-9.
35. Watanabe S., Matsubo H., Kobayashi Y. et al. Transient degradation of myelin basic protein in the rat hippocampus following acute carbon monoxide poisoning. *Neurosci. Res.* 2010; 68 (3): 232-40.
36. Wang P., Zeng T., Zhang C. et al. Lipid peroxidation was involved in the memory impairment of carbon monoxide-induced delayed neuron damage. *Neurochem. Res.* 2009; 34 (7): 1293-8.
37. Nakao A., Toyoda Y., Sharma P. et al. Effectiveness of hydrogen rich water on antioxidant status of subjects with potential metabolic syndrome-an open label pilot study. *J. Clin. Biochem. Nutr.* 2010; 46 (2): 140-38.
38. Fan D., Hu H, Sun Q. et al. Neuroprotective effects of exogenous methane in a rat model of acute carbon monoxide poisoning. *Brain res.* 2016; 1633: 62-39.
39. Moorhouse P.C., Grootveld M., Halliwell B. et al. Allopurinol and oxypurinol are hydroxyl radical scavengers. *FEBS Lett.* 1987; 213 (1): 23-8.
40. Piantadosi C.A., Zhang J., Levin E.D. et al. Apoptosis and delayed neuronal damage after carbon monoxide poisoning in the rat. *Exp. Neurol.* 1997; 147 (1): 103-14.
41. Вересов В.Г. Структурная биология апоптоза. Минск: Белорус. Наука; 2008.
42. Tofiahi R., Tillmark N., Dare E. et al. Hypoxia-independent apoptosis in neural cells exposed to CO in vitro. *Brain Res.* 2006; 1098: 1-8.
43. Li Q., Cheng Y., Bi M.J. et al. Effects of N-Butylphthalide on the expressions of Nogo/NgR in rat brain tissue after carbon monoxide poisoning. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 2015; 39 (2): 953-44.
44. Piantadosi C.A., Zhang J., Demchenko I.T. Production of hydroxyl radical in the hippocampus after CO hypoxia or hypoxic hypoxia in the rat. *Free Radic. Biol. Med.* 1997; 2 (4): 725-32.
45. Liu Y., Fechte L.D. MK801 protects against carbon monoxide induced hearing loss. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1995; 132 (2): 196-202.
46. Melyan Z., Wheal H.V. Metabotropic action of kainite receptors in the regulation of ISAHF and excitability in CA1 pyramidal cells. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2011; 717: 49-58.
47. Гордон Р.Я., Л.В. Шубина, Капралова М.В. и др. Особенности нейродегенерации полей гиппокампа после действия каиновой кислоты у крыс. *Цитология.* 2014; 56 (12): 919-25.
48. Yang J.Q., Zhou Q.X. Protective effect of nimodipine against cerebral injury induced by subacute carbon monoxide intoxication in mice. *Acta. Pharmacol. Sin.* 2001; 22 (5): 423-7.
49. Moallem S.A., Mohamadpour A.H., Abnous K. et al. Erythropoietin in the treatment of carbon monoxide neurotoxicity in rat. *Food Chem. Toxicol.* 2015; 26: 56-64.
50. Hashemzaei M., Shahidi M.I., Moallem S.A. et al. Modulation of JAK2, STAT3 and Akt1 proteins by granulocyte colony stimulating factor following carbon monoxide poisoning in male rat. *Drug Chem. Toxicol.* 2016; 1: 1-5.
51. Konishi Y., Chui D.H., Hirose H. et al. Trophic effect of erythropoietin and other hematopoietic factors on central cholinergic neurons in vitro and in vivo. *Brain Res.* 1993; 609 (1-2): 29-35.
52. Ghorbani M., Moallem S., Abnous K. et al. The effect of granulocyte colony-stimulating factor administration on carbon monoxide neurotoxicity in rats. *Drug Chem. Toxicol.* 2013; 36 (1): 102-8.
53. Yata K., Matchett G.A., Tsubokawa T. et al. Granulocyte-colony stimulating factor inhibits apoptotic neuron loss after neonatal hypoxia-ischemia in rats. *Brain Res.* 2007; 1145: 227-38.
54. Gibson C.L., Jones N.C., Prior M.L. et al. G-CSF suppresses edema formation and reduces interleukin-1 beta expression after cerebral ischemia in mice. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2005; 64 (9): 763-9.
55. Park E.J., Min Y.G., Kim G.W. et al. Pathophysiology of brain injuries in acute carbon monoxide poisoning: a novel hypothesis. *Med. Hypotheses.* 2014; 83: 186-9.
56. Hara S., Mukai T., Kurosaki K. et al. Modification of the striatal dopaminergic neuron system by carbon monoxide exposure in free-moving rats, as determined by in vivo brain microdialysis. *Arch. Toxicol.* 2002; 76 (10): 596-605.
57. Hauser D.N., Dukes A.A., Mortimer A.D. et al. Dopamine quinone modifies and decreases the abundance of the mitochondrial selenoprotein glutathione peroxidase. *Free Radic. Biol. Med.* 2013; 65: 419-58.
58. Hess D., Borlongan C. Stem cells and neurological diseases. // *Cell Prolif.* 2008; 41: 94-114.
59. Jiang G., Gao J., Xu Y. et al. Structural and functional improvement of injured brain after severe acute carbon monoxide poisoning by stem cell-based therapy in rats. *Crit. Care Med.* 2009; 37: 1416-22.
60. Koroleva V.I., Korolev O.S., Mares V. et al. Hippocampal damage induced by carbon monoxide poisoning and spreading depression is alleviated by chronic treatment with brain derived polypeptides. *Brain Research.* 1999; 816: 618-27.

REFERENCES:

1. Sarmanav S.Kh., Basharin V.A., Sherbashov K.A. The Toxic-chemical damage on fire. *Medline.ru.* 2015; 16: 434-2 (in Russian).
2. Cherkashin D.V., Tchumakov V.V., Tchumakov A.V. et al. Inhalation poisoning at fires on naval submarines: features of medical and diagnostic approach. *Vestn. Ros. Voen.-med. Akad.* 2012; 2 (38): 6-10 (in Russian).
3. Taki K. Potential application of hyperbaric oxygen therapy (HBOT) to carbon monoxide poisoning: acute co poisoning in Japan. *J. Jpn. Assoc. Clin. Hyperb.* 2009; 6: 7-12.
4. Rezaee M.A., Mohamadpour A.H., Imenshahidi M. et al. Protective effect of erythropoietin on myocardial apoptosis in rats exposed to carbon monoxide. *Life sciences.* 2016; 148: 118-24.
5. Dong G., Ren M., Wang X. et al. Allopurinol reduces severity of delayed neurologic sequelae in experimental carbon monoxide toxicity in rats. *Neurotoxicology.* 2015; 48: 171-6.
6. Oh S., Choi S. Acute carbon monoxide poisoning and delayed neurological sequelae: a potential neuroprotection bundle therapy. *Neural. Regen. Res.* 2015; 10 (1): 36-48.
7. Sarmanav S.Kh. Carboxyhemoglobin concentration in cases of acute carbon monoxide poisonings (ACMP). *Toxicology Lett.* 2003; 144 (1): 159.
8. Sarmanav S.Kh. Epidemiology of carbon monoxide (CM) poisonings in Ufa. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2003; 41(5): 713.
9. Xingxing S., Xu H., Meng X. et al. Potential use of hyperoxygenated solution as a treatment strategy for carbon monoxide poisoning. *Plos. One.* 2013; 8 (12): 1-9.
10. Sofronov G.A., Chernyy V.S., Aleksandrov M.V. Quality of life of the persons who have transferred sharp poisonings by products of burning. *Vestn. Ros. Voen.-med. akad.* 2012; 2 (38): 6-10 (in Russian).
11. Prockop L.D., Chichkova R.I. Carbon monoxide intoxication: an updated review. *J. Neurol. Sci.* 2007; 262 (1-2): 122-30.
12. Wang W., Tian L., Li Y. et al. Effects of hydrogen-rich saline on rats with acute carbon monoxide poisoning. *J. Emerg. Med.* 2013; 44 (1): 107-15.
13. Juric D.M., FINDERLE Z., SUPUT D. et al. The effectiveness of oxygen therapy in carbon monoxide poisoning is pressure- and time-dependent: A study on cultured astrocytes. *Toxicol. Lett.* 2015; 233 (1): 16-16.
14. Roderiquea J.D., Josefa C.S., Feldman M.J. et al. A modern literature review of carbon monoxide poisoning theories, therapies, and potential targets for therapy advancement. *Toxicology.* 2015; 334: 45-58.
15. Chiew A.L., Buckley N.A. Carbon monoxide poisoning in the 21 st century. *Critical. Care.* 2014; 18: 221.
16. Markizova, N.F. Toxic components of fire. *SPb.: Foliant;* 2008 (in Russian).
17. Zobnin Yu.V. Carbon monoxide poisoning (Carbon monoxide). *SPb.: Taktik-Studio;* 2011 (in Russian).
18. Tiunov L.A. Toxicology of carbon monoxide. *Moscow: Medicina;* 1980 (in Russian).
19. Barinov V.A., Chumakov V.V., Nichiporenko S.P. et al. Experimental grounding of new drug form of carbon monoxide antidote and other combustion products. *Jekologija cheloveka.* 2006; 5: 20-24.
20. Weaver L.K., Howe S., Hopkins R. et al. Carboxyhemoglobin half-life in carbon monoxide-poisoned patients treated with 100% oxygen at atmospheric pressure. *Chest.* 2000; 117 (3): 801-8.
21. Suat Z., Behcet A., Karta S. et al. An assessment of antioxidant status in patient with carbon monoxide poisoning. *World J. Emerg. Med.* 2014; 5: 91-5.
22. Brown, S.D., Piantadosi C.A. Recovery of energy metabolism in rat brain after carbon monoxide hypoxia. *J. Clin. Invest.* 1992; 89 (2): 666-72.
23. Thom S.R. Carbon monoxide pathophysiology and treatment. *Physiol. Med. Hyper. Ther.* 2008; 12: 321-47.
24. Weber S.U., Koch A., Kankeliet J. et al. Hyperbaric oxygen induces apoptosis via a mitochondrial mechanism. *Apoptosis.* 2009; 14 (1): 97-107.
25. Porter A.G., Janicke R.U. Emerging roles of caspase-3 in apoptosis. *Cell Death Differ.* 1999; 6 (2): 99-104.
26. Gao C., Xu L., Chai W. et al. Amelioration of intestinal ischemia-reperfusion injury with intraluminal hyperoxygenated solution: studies on structural and functional changes of enterocyte mitochondria. *J. Surg. Res.* 2005; 129 (9): 298-305.
27. Hampson N.B., Piantadosi C.A., Thom S.R. et al. Practice recommendations in the diagnosis, management, and prevention of carbon monoxide poisoning. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 186 (11): 1095-101.
28. Shen M., He J., Cai J. et al. Hydrogen as a novel and effective treatment of acute carbon monoxide poisoning. *Med. Hypotheses.* 2010; 75 (2): 235-7.
29. Valko M., Leibfritz D., Moncol J. et al. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2007; 39 (1): 44-84.
30. Cronje F.J., Carrway M.S., Freiberger J.J. et al. Carbon monoxide actuates O(2)-limited heme degradation in the rat brain. *Free Radic. Biol. Med.* 2004; 37 (11): 1802-12.
31. Thom S.R. Carbon monoxide-mediated brain lipid peroxidation in the rat. *J. Appl. Physiol.* 1990; 68 (3): 997-1003.
32. Thom S.R., Ohnishi S.T., Fisher D. et al. Pulmonary vascular stress from carbon monoxide. *Toxicol. Appl. Pharm.* 1999; 154 (1): 12-9.
33. Heung M.L., Lance M.H., George H.G. Differential inhibition of mitochondrial

- respiratory complexes by inhalation of combustion smoke and carbon monoxide, in vivo, in the rat brain. *Inhal. Toxicol.* 2010; 22 (9): 770-7.
34. Thiele G.M., Tuma D.G., Willis M.S. et al. Soluble protein modified with acetaldehyde and malondialdehyde are immunogenic in the absence of adjuvant. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 1998; 22 (8): 1731-9.
35. Watanabe S., Matsubo H., Kobayashi Y. et al. Transient degradation of myelin basic protein in the rat hippocampus following acute carbon monoxide poisoning. *Neurosci. Res.* 2010; 68 (3): 232-40.
36. Wang P., Zeng T., Zhang C. et al. Lipid peroxidation was involved in the memory impairment of carbon monoxide-induced delayed neuron damage. *Neurochem. Res.* 2009; 34 (7): 1293-8.
37. Nakao A., Toyoda Y., Sharma P. et al. Effectiveness of hydrogen rich water on antioxidant status of subjects with potential metabolic syndrome-an open label pilot study. *J. Clin. Biochem. Nutr.* 2010; 46 (2): 140-140.
38. Fan D., Hu H., Sun Q. et al. Neuroprotective effects of exogenous methane in a rat model of acute carbon monoxide poisoning. *Brain res.* 2016; 1633: 62-62.
39. Moorhouse P.C., Grootveld M., Halliwell B. et al. Allopurinol and oxypurinol are hydroxyl radical scavengers. *FEBS Lett.* 1987; 213 (1): 23-8.
40. Piantadosi C.A., Zhang J., Levin E.D. et al. Apoptosis and delayed neuronal damage after carbon monoxide poisoning in the rat. *Exp. Neurol.* 1997; 147 (1): 103-14.
41. Veresov V.G. Structural biology of apoptosis. Minsk: Belarus. nauka; 2008 (in Russian).
42. Tofiahi R., Tillmark N., Dare E. et al. Hypoxia-independent apoptosis in neural cells exposed to CO in vitro. *Brain Res.* 2006; 1098: 1-8.
43. Li Q., Cheng Y., Bi M.J. et al. Effects of N-Butylphthalide on the expressions of Nogo/NGR in rat brain tissue after carbon monoxide poisoning. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 2015; 39 (2): 953-953.
44. Piantadosi C.A., Zhang J., Demchenko I.T. Production of hydroxyl radical in the hippocampus after CO hypoxia or hypoxic hypoxia in the rat. *Free Radic. Biol. Med.* 1997; 2 (4): 725-32.
45. Liu Y., Fechte L.D. MK801 protects against carbon monoxide induced hearing loss. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1995; 132 (2): 196-202.
46. Melyan Z., Wheal H.V. Metabotropic action of kainite receptors in the regulation of IsAHP and excitability in CA1 pyramidal cells. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2011; 717: 49-58.
47. Gordon R.Ya., L.V. Shubina, M.V. Kapralova et al. Peculiarities of neurodegeneration in hippocampus fields after kainic acid action in rats. *Cytology.* 2014; 56 (12): 919-25 (in Russian).
48. Yang J.Q., Zhou Q.X. Protective effect of nimodipine against cerebral injury induced by subacute carbon monoxide intoxication in mice. *Acta. Pharmacol. Sin.* 2001; 22 (5): 423-7.
49. Moallem S.A., Mohamadpour A.H., Abnous K. et al. Erythropoietin in the treatment of carbon monoxide neurotoxicity in rat. *Food Chem. Toxicol.* 2015; 26: 56-64.
50. Hashemzaei M., Shahidi M.I., Moallem S.A. et al. Modulation of JAK2, STAT3 and Akt1 proteins by granulocyte colony stimulating factor following carbon monoxide poisoning in male rat. *Drug Chem. Toxicol.* 2016; 1: 1-5.
51. Konishi Y., Chui D.H., Hirose H. et al. Trophic effect of erythropoietin and other hematopoietic factors on central cholinergic neurons in vitro and in vivo. *Brain Res.* 1993; 609 (1-2): 29-35.
52. Ghorbani M., Moallem S., Abnous K. et al. The effect of granulocyte colony-stimulating factor administration on carbon monoxide neurotoxicity in rats. *Drug Chem. Toxicol.* 2013; 36 (1): 102-8.
53. Yata K., Matchett G.A., Tsubokawa T. et al. Granulocyte-colony stimulating factor inhibits apoptotic neuron loss after neonatal hypoxia-ischemia in rats. *Brain Res.* 2007; 1145: 227-38.
54. Gibson C.L., Jones N.C., Prior M.L. et al. G-CSF suppresses edema formation and reduces interleukin-1 beta expression after cerebral ischemia in mice. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2005; 64 (9): 763-9.
55. Park E.J., Min Y.G., Kim G.W. et al. Pathophysiology of brain injuries in acute carbon monoxide poisoning: a novel hypothesis. *Med. Hypotheses.* 2014; 83: 186-9.
56. Hara S., Mukai T., Kurosaki K. et al. Modification of the striatal dopaminergic neuron system by carbon monoxide exposure in free-moving rats, as determined by in vivo brain microdialysis. *Arch. Toxicol.* 2002; 76 (10): 596-605.
57. Hauser D.N., Dukes A.A., Mortimer A.D. et al. Dopamine quinone modifies and decreases the abundance of the mitochondrial selenoprotein glutathione peroxidase. *Free Radic. Biol. Med.* 2013; 65: 419-419.
58. Hess D., Borlongan C. Stem cells and neurological diseases. // *Cell Prolif.* 2008; 41: 94-114.
59. Jiang G., Gao J., Xu Y. et al. Structural and functional improvement of injured brain after severe acute carbon monoxide poisoning by stem cell-based therapy in rats. *Crit. Care Med.* 2009; 37: 1416-22.
60. Koroleva V.I., Korolev O.S., Mares V. et al. Hippocampal damage induced by carbon monoxide poisoning and spreading depression is alleviated by chronic treatment with brain derived polypeptides. *Brain Research.* 1999; 816: 618-27.

P.G. Tolkach¹, V.A. Basharin¹, S.Kh. Sarmanaev²

PROSPECTIVE METHODS FOR CORRECTION OF NEUROTOXIC IMPAIRMENTS CAUSED BY SEVERE CARBON MONOXIDE POISONING (Review)

¹S.M. Kirov Military Medical Academy", RF Ministry of Defense, 194044 St.-Petersburg, Russian Federation

²Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine, Federal Medical Biological Agency, 125371 Moscow, Russian Federation

The review sets forth perspective directions of correction of neurotoxic disorders in case of carbon monoxide damage. It was shown that carbon monoxide intoxication, in addition to the development of hemic hypoxia, leads to indirect lesions in the structures of the central nervous system that develop both in the early and delayed periods of poisoning. Those lesions can be caused by the development of oxidative stress, activation of programmed cell death, impact on the intercellular signaling system etc. There is evidence that oxygen monotherapy does not lead to a complete recovery of cognitive functions in a delayed period of severe carbon monoxide poisoning. It was found out that to correct central nervous system functions disorders in case of acute damage by carbon monoxide, it is necessary to use agents possessing neuroprotective mechanisms of action. The review reports data on the effectiveness of hydrogenated solution, methane solution, allopurinol, erythropoietin, granulocyte colony-stimulating factor, remifentanyl, mesenchymal stem cells, cerebrolysin for correction of the central nervous system disorders in this type of pathology.

Keywords: carbon monoxide, neurotoxicity, oxygen, neuroprotection, hydrogenated solution, allopurinol, erythropoietin, granulocyte colony-stimulating factor, mesenchymal stem cells, cerebrolysin.

Переработанный материал поступил в редакцию 20.03.2017 г.