

МЕХАНИЗМЫ НЕЙРОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ОКСИДА УГЛЕРОДА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

П.Г. Толкач, В.А. Башарин, А.Н. Гребенюк

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова

194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д.6, тел. 8(812)292-32-48;

E-mail: pusher6@yandex.ru

Резюме:

В обзоре представлены сведения о ведущей роли оксида углерода как газообразного продукта горения. Описаны основные патогенетические механизмы нейротоксического действия оксида углерода. Рассмотрено взаимодействие оксида углерода с гемопротеинами, показана его роль в активации процессов свободнорадикального окисления в структурах головного мозга. Описано влияние оксида углерода на систему растворимой гуанилатциклазы и циклического гуанозинмонофосфата, оценено его значение в активации механизмов эксайтотоксичности.

Ключевые слова: оксид углерода, нейротоксичность, гемопротеины, свободнорадикальное окисление, отсроченное нейротоксическое действие.

MECHANISMS OF NEUROTOXICITY OF CARBON MONOXIDE (Review)

P.G. Tolcach, V.A. Basharin, A.N. Grebenuk

Military Medical Academy S.M. Kirov named, St. Petersburg, Russia

Abstract:

In the review are present information about the leading role of carbon monoxide as a gaseous combustion product. The basic pathogenetic neurotoxic action of carbon monoxide are described. The interaction of carbon monoxide with haemoproteins are considered. Its role in the activation of free radical oxidation in the brain are shown. The effect of carbon monoxide on system of soluble guanylate cyclase and cyclic guanosine monophosphate are present. The data about role of carbon monoxide in the mechanism of excitotoxicity are represent.

Keywords: carbon monoxide, neurotoxicity, haemoproteins, free radical oxidation, delayed neurological impairment.

Введение. Анализ данных литературы свидетельствует о росте числа чрезвычайных ситуаций, сопровождающихся пожарами как природного, так и

техногенного характера, которые становятся причиной гибели людей. В развитых странах мира при пожарах ежегодно погибает от 10 до 60 человек на 1 млн. жителей, и наблюдается устойчивая тенденция к увеличению этих скорбных цифр [8]. В 2013 г. на территории Российской Федерации произошло 153 тыс. пожаров, на которых погибло более 11 тыс. человек [1]. В США в 2011 г. произошло 1,3 млн. пожаров, на которых погибло более 3 тыс. человек [48]. Как отечественные, так и зарубежные данные свидетельствуют, что около 80% поражений на пожаре обусловлено вдыханием дыма и токсичных газов [4].

Несмотря на то, что возникающие при пожарах поражения носят, в основном, сочетанный характер, главенствующую роль в ряду токсичных продуктов горения играет оксид углерода [7, 19]. В атмосфере оксид углерода (CO) содержится в незначительных количествах – от 0,000001 до 0,00002 об.% (0,01-0,2 ppm) [6]. При пожарах его концентрации увеличивается до 1,3-5,6 об.% (13000-56000 ppm), а абсолютно смертельной концентрацией для человека является содержание оксида углерода во вдыхаемом воздухе 1 и более об.% (10000 ppm) [8]. По данным литературы доля поражений оксидом углерода в структуре острых отравлений химическими веществами составляет 17,5%, а летальность колеблется от 12 до 16% [3, 6]. В 2012 г. смертность от отравлений оксидом углерода в России составила 25,2% [5].

Токсичность оксида углерода зависит, прежде всего, от его концентрации во вдыхаемом воздухе и длительности экспозиции. Однако тяжесть интоксикации в значительной мере определяется и рядом других факторов: парциальным давлением кислорода во вдыхаемом воздухе, интенсивностью дыхания и кровообращения, диффузионной способностью лёгких, возрастом пострадавшего и др. [8].

У 13-50% пациентов с тяжёлым отравлением оксидом углерода, сопровождающимся потерей сознания или увеличением концентрации карбоксигемоглобина в крови свыше 25%, развиваются выраженные нарушения со стороны нервной системы. Ряд из них формируется после латентного периода от 2 до 40 дней [22,25]. К неврологическим нарушениям, возникающим после воздействия оксида углерода, относятся тремор конечностей, судороги, хорея, паркинсонизм, периферическая нейропатия. Когнитивные и психические нарушения, такие как нарушения кратковременной памяти, процессов обучения, деменция, тревожность, эмоциональная лабильность, психозы, депрессии, мании, бессонница, также отмечаются спустя несколько дней, а то и недель после интоксикации оксидом углерода [29].

Отсроченные проявления со стороны нервной системы после отравления оксидом углерода не могут быть объяснены только гемической гипоксией, обусловленной

образованием карбоксигемоглобина, так как эти нарушения развиваются через длительное время после элиминации оксида углерода из организма [31]. Исследования на животных и посмертные исследования погибших людей указывают на то, что нейротоксические эффекты развиваются вторично, причем чаще всего они имеют комбинированный характер [32,39]. В число основных патогенетических механизмов развития этих эффектов входят гипоксия/ишемия, дефицит образования энергии, эксайтотоксичность, оксидативный стресс, иммунологические реакции.

Механизмы нейротоксического действия оксида углерода. Оксид углерода проникает в организм ингаляционным путем, легко преодолевая альвеолярно-гематический барьер.

Основными мишенями оксида углерода в организме являются гемпротеины. К ним относятся гемоглобин (Hb), миоглобин (MHb), нитрооксидсинтетаза, каталаза, пероксидаза, цитохромоксигеназа, цитохром P450, растворимая гуанилатциклаза (pГЦ), триптофан диоксигеназа и др. Взаимодействие оксида углерода происходит с Fe^{2+} сайтами этих белков. Связывание оксида углерода с гемпротеинами приводит к ингибированию их функции. Исключение составляет pГЦ, которая активируется при взаимодействии с оксидом углерода. Также оксид углерода связывается с протеинами, содержащими другие металлы в активном центре, например Cu^{2+} , что также приводит к изменению их функциональной активности [49].

Попав в кровь оксид углерода, взаимодействует, прежде всего, с гемоглобином, в результате чего образуется карбоксигемоглобин (HbCO). Аффинитет гемоглобина к оксиду углерода в 200-250 раз больше, чем к кислороду. Скорость диссоциации карбоксигемоглобина в 3600 раз меньше, чем оксигемоглобина, поэтому HbCO быстро накапливается в крови, даже при низком содержании оксида углерода во вдыхаемом воздухе [7]. Вследствие этого CO снижает кислородтранспортную функцию крови, что приводит к развитию гемической гипоксии [7, 45]. Оксид углерода замедляет диссоциацию оксигемоглобина, таким образом снижается отдача кислорода тканям, происходит сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина влево и развивается тканевая гипоксия (эффект Холдена) [7]. В результате развивается смешанная гипоксия, ведущая к накоплению недоокисленных продуктов обмена.

В исследовании M.L. Heung et al. (2010) было показано увеличение активности цитозольной пируваткиназы (ПВК) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в нейронах коры головного мозга крыс после воздействия оксида углерода в концентрации 3500 ppm в течение 30 мин. Сразу после воздействия оксида углерода содержание ПВК увеличивалось на 120% по сравнению с контролем, через 2 ч после воздействия – на

150%, через 6 ч – на 160%, а через 24 ч – на 140%. Через 7 сут. после воздействия оксида углерода содержание ПВК превышало контроль на 130% [20]. По мнению авторов, длительно сохраняющийся метаболический ацидоз способствует повреждению структур нервной системы в отдалённом периоде после воздействия оксида углерода.

Вследствие структурного сродства с гемоглобином, миоглобин реагирует с оксидом углерода подобным же образом [7]. Сродство оксида углерода к миоглобину в 50 раз больше, чем к кислороду. Соединяясь с миоглобином, оксид углерода образует карбоксимиоглобин, тем самым выключая миоглобин из постоянного ритмичного снабжения мышц кислородом. При достижении концентрации карбоксимиоглобина свыше

20-25% происходит значительное снижение интенсивности окислительного фосфорилирования в миоцитах, что приводит к развитию тканевой гипоксии [8, 35].

В недавних исследованиях в головном мозге людей и крыс обнаружен глобин, получивший название нейроглобин [15]. У крыс нейроглобин обнаружен в большинстве нейронов головного мозга, причем его распределение в структурах нервной системы неравномерно. Так, например, отмечается высокое содержание нейроглобина в сетчатке глаза. Предположительными функциями нейроглобина являются облегчение диффузии кислорода через мембрану нейрона, поддержание гликолиза в анаэробных состояниях, детоксикация реактивных форм кислорода и др. [16]. Как и другие гемопротейны, нейроглобин чувствителен к действию СО. Оксид углерода связывается с нейроглобином и нарушает его функции [44].

Нарушения, вызванные образованием карбоксигемоглобина и карбоксимиоглобина, не объясняют полностью всех механизмов развития отдалённых неврологических нарушений после острого отравления оксидом углерода. Другие патогенетические механизмы отравления оксидом углерода, включающие реоксигенационное повреждение, активацию процессов свободно-радикального окисления, появление amino- и нейротрансмиттеров, могут частично объяснить эти отсроченные нарушения со стороны нервной системы. Эти патогенетические механизмы обусловлены связыванием оксида углерода с такими металлоэнзимами как цитохромоксидаза, растворимая гуанилатциклаза, цитохром Р-450, триптофан оксигеназа, дофамин гидроксилаза и др. [17].

Проникая внутрь клетки, СО связывается с цитохромоксидазой, в результате чего блокируется работа митохондрий, что приводит к снижению продукции энергии [18]. В экспериментальных моделях на лабораторных животных показано снижение активности цитохромоксидазы в головном мозге после тяжёлого отравления оксидом углерода. Так,

сразу после воздействия оксида углерода в концентрации 3500 ppm в течение 30 мин. в коре головного мозга крыс было отмечено снижение активности цитохромоксидазы на 25% по сравнению с контролем [20]. Через 2 и 6 ч. после воздействия СО активность цитохромоксидазы была снижена на 42%, через 24 ч. – на 30%, через 7 сут. (когда уровень гемоглобина в крови полностью восстановился) – на 10%. Таким образом показано, что митохондриальная функция нарушается даже после нормализации уровня карбоксигемоглобина в организме, что может объяснить причину отсроченного клинического эффекта со стороны центральной нервной системы после острого тяжёлого отравления СО.

Оксид углерода, обладая стабильной химической природой, сам не может образовывать свободные радикалы, однако он может быть вовлечён в оксидативный стресс опосредованно. Так, показано, что токсическое и субтоксическое воздействие СО приводит к избыточному образованию реактивных форм кислорода [43].

Важную роль в развитии повреждений со стороны нервной системы при отравлении СО играют продукты пероксидации липидов. Показано, что после воздействия на крыс оксида углерода в концентрации 1000 ppm с длительностью экспозиции 60 мин. содержание продуктов пероксидации липидов в плазме крови было значительно увеличено. Их максимальное содержание в головном мозге достигается через 90 мин. после отравления [40]. Такое развитие оксидативного стресса не связано с гипоксическим повреждением в результате увеличения концентрации карбоксигемоглобина. Это подтверждает и тот факт, что пероксидация липидов вследствие воздействия оксида углерода была предотвращена или значительно уменьшена при введении ингибиторов ксантиноксидазы [40].

Ксантиноксидаза образуется из энзима ксантиндегидрогеназы, вовлечённого в цикл синтеза мочевой кислоты. Ксантиндегидрогеназа и ксантиноксидаза – это молибденсодержащие ферменты, широко распространенные в эндотелии сосудов головного мозга и обозначаемые как ксантиноксиредуктазы. Ксантиноксидаза восстанавливает кислород до супероксида, спонтанно дисмутирующего в пероксид водорода [12]. Исследования S.R. Thom et al. (1999), показали, что после отравления СО наблюдается увеличение концентрации ксантиноксидазы и реактивных форм кислорода, что приводит к пероксидации липидов [43]. В результате пероксидации липидов в головном мозге образуется малоновый диальдегид. Показано, что через 6 ч. после острого тяжёлого воздействия СО в коре головного мозга крыс в 2 раза увеличивается содержание малонового диальдегида, а возвращение концентрации малонового диальдегида к норме происходит только через 7 сут. после воздействия [20]. Малоновый диальдегид,

взаимодействуя с аминокислотными остатками основного белка миелина (основной протеин в центральной нервной системе, содержание которого достигает 30%), может изменить их заряд, пространственную структуру и представить как антиген для иммунной системы организма [38].

Образование продуктов перекисного окисления липидов после отравления СО может развиваться по иному механизму. Оксид углерода, воздействуя на тромбоциты, вызывает высвобождение из них оксида азота. Оксид азота, в свою очередь, взаимодействует с супероксидом, образованным нейтрофилами, в результате чего появляются высокореактивные соединения, способствующие агрегации тромбоцитов и нейтрофилов [21]. Взаимодействие тромбоцитов и нейтрофилов ускоряет дегрануляцию последних [35]. В результате из нейтрофилов высвобождается миелопероксидаза (МПО), которая депонируется по ходу стенки сосудов и проникает через субэндотелиальный слой. В результате происходит адгезия комплекса тромбоцит-нейтрофил к эндотелию стенки сосудов и дальнейшая дегрануляция нейтрофилов [39]. Миелопероксидаза может также катализировать реакцию между нитритом и перекисью водорода с формированием пероксинитрита, который вызывает перекисную окисление липидов [50]. Образовавшиеся в результате этих процессов продукты перекисной окисления липидов при взаимодействии с основным белком миелина могут изменять его трёхмерную структуру. Изменённый основной белок миелина запускает адаптивную реакцию со стороны иммунной системы, в результате чего повреждается он сам, и развиваются нарушения со стороны нервной системы [42]. Проведенные S.R. Thom et al. (2004) биохимические и иммунологические исследования подтвердили, что основной белок миелина действительно подвержен антигенному изменению после отравления СО. На крыс воздействовали СО в концентрации 1000 ppm в течение 40 мин. и в концентрации 2000 ppm в течение 20 мин. В результате этого воздействия в головном мозге крыс отмечалось значительное увеличение аддуктов малонового диальдегида и основного белка миелина. Так, через 90 мин. и через 5 сут. после отравления СО содержание основного белка миелина по сравнению с контрольной группой было снижено в 5 раз, а через 7 сут. после воздействия – в 2 раза. Восстановление происходило только на 14 сут. после окончания воздействия оксидом углерода [42].

Связывание СО с железом гема растворимой гуанилатциклазы сопровождается изменением конформации фермента, лежащей в основе его активации [27]. Активированная растворимая гуанилатциклаза катализирует превращение циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) из гуанозинтрифосфата (ГТФ). В свою очередь цГМФ приводит к активации цГМФ-зависимой протеинкиназы G, которая фосфорилирует

регуляторные белки-мишени в клетках и тем самым модулирует их функциональную активность. Активированная протеинкиназа G влияет на содержание внутриклеточного кальция. При активации протеинкиназы G происходит активация процессов удаления кальция из цитоплазмы и блокирование механизмов рецепторзависимого поступления кальция в цитоплазму клеток. Так происходит снижение концентрации внутриклеточного кальция [47].

Содержание цГМФ регулируется различными типами фосфодиэстеразы, которая осуществляет разрушение цГМФ, в результате чего увеличивается концентрация внутриклеточного кальция в различных типах клеток [47]. В гладкомышечных клетках стенок сосудов снижение концентрации внутриклеточного кальция приводит к вазодилатации, а увеличение концентрации – к вазоконстрикции [47].

Таким образом, при воздействии оксида углерода происходит активация рГЦ и, как следствие, активация протеинкиназы G. Активированная протеинкиназа G способствует снижению содержания внутриклеточного кальция в гладкомышечных клетках стенок сосудов. В результате этого происходит расширение церебральных сосудов и увеличение мозгового кровообращения, что приводит к отёку головного мозга. Отёк головного мозга может объяснить такие проявления острого тяжёлого отравления СО как головная боль, когнитивные нарушения, потеря сознания [28]. После первичной компенсаторной гиперперфузии отмечается локальная гипоперфузия, найденная в коре головного мозга, базальных ганлиях, белом веществе. Гипоперфузия головного мозга играет важную роль в развитии отдалённых неврологических нарушений [28].

Система рГЦ и цГМФ играет важную роль в процессах обучения и формирования памяти. Так в исследовании R. Bernabeu et al. (1997) была показана ассоциация между длительностью обучения крыс и увеличением цГМФ и цГМФ-зависимой протеинкиназы в гиппокампе. Введение аналога циклического гуанозинмонофосфата облегчало раннюю стадию закрепления памяти, а введение ингибитора рГЦ вызывало полную амнезию после обучения [10].

Молекула рГЦ содержит гемовую группу, с которой может связываться оксид азота (NO). Связывание оксида азота с рГЦ индуцирует конформационные изменения в этом энзиме и увеличивает его активность в 400 раз [37]. Оксид углерода также связывается с гемовой группой рГЦ с большим аффинитетом, чем оксид азота, но увеличивает активность этого энзима всего в 4-6 раз [36]. Оксид углерода и оксид азота связываются с различными участками гема, в результате развивается лиганд-селективная реакция в рГЦ. Изменения в модуляции растворимой гуанилатциклазы могут происходить при одновременном присутствии NO и СО, однако активация растворимой

гуанилатциклазы в нейронах оксидом азота снижается при воздействии оксида углерода [23]. Модуляция рГЦ оксидом азота играет важную роль в процессах, происходящих в головном мозге, в таких как высвобождение нейротрансмиттеров, внутриклеточном сообщении, долговременном потенцировании, некоторых формах обучения и памяти [14]. Таким образом, оксид углерода воздействует на модуляцию растворимой гуанилатциклазы оксидом азота в головном мозге, в результате чего происходят биохимические и функциональные изменения в головном мозге, которые могут быть ответственны за нарушения со стороны нервной системы после отравления СО. В исследовании H.V. Mariluz et al. (2004) показано, что острое воздействие СО в концентрации 2400 ppm в течение 1 ч. приводило у крыс к значительному (на 22-33%) снижению содержания цГМФ в коре головного мозга. Наблюдаемое снижение содержания цГМФ не связано с изменением базальной активности растворимой гуанилатциклазы, но связано с изменением модуляции рГЦ оксидом азота. Данные изменения отсутствуют у крыс через сутки после воздействия СО, однако максимально выражены на 7 сут. [28].

Нейротоксическое действие СО может быть также обусловлено увеличением содержания возбуждающих аминокислот в структурах центральной нервной системы. Так, в исследовании С.А. Piantodosi et al. (1997), в головном мозге крыс отмечалось увеличение содержания глутамата после воздействия оксида углерода. Сразу после прекращения воздействия СО концентрация глутамата составила 2,0 мМ/л, через 90 мин. после воздействия 1,5 мМ/л, что превышало контроль в 4 и 1,5 раза соответственно [33]. В результате избыточного действия глутамата на NMDA-рецепторы происходит нарушение проницаемости ионных каналов, что приводит к избыточному накоплению внутриклеточного кальция. Накопление кальция внутри клетки способствует запуску каскада реакций с активацией протеолитических ферментов и разрушением клеточных структур. Таким образом, развивающаяся эксайтотоксичность может объяснить отсроченную гибель нейронов после отравления оксидом углерода [26]. В исследовании Н.А. Ishimaru et al. (1997), было показано, что при использовании антагонистов NMDA-рецепторов снижается повреждение головного мозга мышей, индуцированное воздействием оксида углерода [24].

Механизмы эксайтотоксичности могут вызывать некроз и апоптоз клеток. В исследовании С.А. Piantodosi et al. (1997), были обнаружены ультраструктурные изменения клеток коры головного мозга крыс после воздействия оксида углерода. Первый тип повреждения характеризовался наличием большого количества комков хроматина без ядер, тяжёлым повреждением органелл, наличием вакуолей. Второй тип повреждения

сопровождался наличием ядер неправильной формы с конденсированным хроматином и относительно интактными органеллами. Эти морфологические изменения, характерные для некроза и апоптоза соответственно, были обнаружены на 3, 7 и 21 сут. после воздействия оксида углерода. Следует отметить, что возникшие повреждения нейронов были наиболее выражены на 7 сут. после воздействия оксида углерода, чем на первые сутки. Таким образом, некроз и апоптоз играют важную роль в механизмах запуска гибели нейронов после отравления оксидом углерода [30].

Заключение. Угарный газ является основным поражающим фактором в составе газообразных продуктов горения. Он оказывает выраженное поражающее действие на структуры нервной системы, которое проявляется как в остром, так и в отдалённом периоде после воздействия. Поражающее действие оксида углерода на нервную систему не может быть объяснено только развитием гемической гипоксии. Как показывают данные литературы, в отдалённом периоде после воздействия оксида углерода нарушения со стороны нервной развиваются вторично и имеют комбинированный характер. Вследствие этого, углублённое изучение нейротоксических эффектов, проявляющихся при остром отравлении оксидом углерода, будет способствовать расширению представлений о механизмах его повреждающего действия на функции нервной системы, оптимизации существующих и разработке новых схем лечения.

Список литературы

1. Анализ обстановки с пожарами и последствия от них на территории Российской Федерации за 2013 год / МЧС России. Департамент надзорной деятельности. – М., 2013. – 12 с.
2. Иличкин, В.С. Токсичность продуктов горения полимерных материалов / В.С. Иличкин. – СПб: Химия, 1993. – 131 с.
3. Ильяшенко, К.К. Токсическое поражение дыхательной системы при острых отравлениях и его лечение / К.К. Ильяшенко // Неотложная клиническая токсикология: руководство для врачей. – М.: Медпрактика–М, 2007. – С. 66-76.
4. Кузнецов, С.М. Сравнительная оценка комбинированного воздействия фреонов 13B1 и 114B2 с основными факторами пожара (оксидом углерода и температурой воздуха) на организм человека / С.М. Кузнецов, В.В. Скорняков // Мед.-биол. и соц.-психол. проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. – 2009. – № 1. – С. 11-15.
5. Остапенко, Ю.Н. Токсикологическая ситуация и основные направления совершенствования медицинской помощи при отравлениях в Российской

- Федерации / Ю.Н. Остапенко [и др.] // Тезисы докладов VII съезда анестезиологов-реаниматологов Северо-Запада. – СПб, 2013. – С. 7-9.
6. Пирцхалава, А.В. Особенности клиники и лечения острых отравлений окисью углерода / А.В. Пирцхалава, Е.А. Лужников // Неотложная клиническая токсикология: руководство для врачей. – М.: Медпрактика-М, 2007. – С. 555-562.
 7. Тиунов, Л.А. Токсикология окиси углерода / Л.А. Тиунов, В.В. Кустов. – М.: Медицина, 1980. – 285 с.
 8. Маркизова, Н.Ф. Токсичные компоненты пожаров / Н.Ф. Маркизова, Т.Н. Преображенская, В.А. Башарин, А.Н. Гребенюк. – СПб : Фолиант, 2008. – 208 с.
 9. Щеглов, П.П. Продукты разложения и горения полимеров при пожаре / П.П. Щеглов. – М.: Высшая инженерная пожарно-техническая школа МВД СССР, 1991. – 69 с.
 10. Bernabeu, R. Further evidence for the involvement of a hippocampal cGMP/cGMP – dependent protein kinase cascade in memory consolidation / R. Bernabeu, N. Schroder, J. Quevedo // *Neuroreport*. – 1997. – Vol. 8, N 9. – P. 2221-2224.
 11. Bernabeu, R. Hippocampal cGMP and cAMP are differentially involved in memory processing of inhibitory avoidance learning / R. Bernabeu, P. Schmitz, M.P. Faillace // *Neuroreport*. – 1996. – Vol.7, N 2. – P. 585-588.
 12. Berry, C.E. Xanthine oxidoreductase and cardiovascular disease: molecular mechanisms and pathophysiological implications / C.E. Berry, J.M. Hare // *J. Physiol. (Lond.)*. – 2004. – Vol. 555, N 3. – P. 589-606.
 13. Betz, A.L. Identification of hypoxanthine transport and xanthine oxidase activity in brain capillaries / A.L. Betz // *J. Neurochem.* – 1985. – Vol. 44, N 2. – P. 574-579.
 14. Boulton, C. L. Nitric oxide dependent long-term potentiation is blocked by a specific inhibitor of soluble guanylyl cyclase / C.L. Boulton, E. Southam, J. Garthwaite // *Neuroscience*. –1995. – Vol. 69, N 3. – P. 699-703.
 15. Burmester, T. A Vertebrate globin expressed in the brain / T. Burmester, B. Welch, S. Reinhardt // *Nature*. – 2000. – Vol. 407, N 6803. – P. 520-523.
 16. Burmester, T. Neuroglobin: a respiratory protein of the nervous system / T. Burmester, T. Hankeln // *News Physiol. Sci.* – 2004. – Vol. 19. – P. 110-113.
 17. Butera, R. Neurological sequelae of carbon monoxide poisoning: role of hyperbaric oxygen / R. Butera [et al.] // *Indoor Built Environ.* – 1995. – Vol. 4, N 3-4. – P. 134-139.

18. Chang, Y. Neuroimaging studies in carbon monoxide intoxication / Y. Chang, W. Chang, S. Huang // Neuroimaging – Cognitive and Clinical Neuroscience. – 2012. – Vol. 12 – P. 353-374.
19. Cioffi, W.G. Resuscitation of patient with inhalation injury: respiratory injury: smoke inhalation and burns / W.G. Cioffi [et al.] // Respiratory injury : smoke inhalation and burns. – 1990. – Vol. 13. – P. 215-225.
20. Heung, M.L. Differential inhibition of mitochondrial respiratory complexes by inhalation of combustion smoke and carbon monoxide, in vivo, in the rat brain / M.L. Heung, M.H. Lance, H.J. George // Inhal. Toxicol. – 2010. – Vol. 22, N 9. – P. 770-777.
21. Hirayam, A. S-nitrosothiols are stored by platelets and released during platelet-neutrophil interactions / A. Hirayama, A.A. Noronha-Dutra, M.P. Gordge // Nitric Oxide. – 1999. – Vol. 3, N 2. – P. 95-104.
22. Hsiao, C.L. Delayed encephalopathy after carbon monoxide intoxication-long-term prognosis and correlation of clinical manifestations and neuroimages / C.L. Hsiao, H.C. Kuo, C.C. Huang // Acta Neurol. Taiwan. – 2004. – Vol. 13, N 2. – P. 64-70.
23. Ingi, T. Carbon monoxide: an endogenous modulator of the nitric oxide-cyclic GMP signaling system / T. Ingi, J. Cheng, G. Ronnett // Neuron. – 1996. – Vol. 16, N 4. – P. 835-842.
24. Ishimaru, H. A. Effects of n-methyl-d-aspartate receptor antagonists on carbon monoxide-induced brain damage in mice / H.A. Ishimaru [et al.] // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 1992. – Vol. 261. – P. 349-352.
25. Kudo, K. Predictors for delayed encephalopathy following acute carbon monoxide poisoning / K. Kudo [et al.] // BMC Emerg. Med. – 2014. – Vol. 14, N 3. – P. 1-7.
26. Liu, Y. MK801 protects against carbon monoxide induced hearing loss / Y. Liu, L.D. Fechte // Toxicol. Appl. Pharmacol. – 1995. – Vol. 132, N 2. – P. 196-202.
27. Lucas, K.A. Guanylyl cyclases and signaling by cyclic GMP / K.A. Lucas [et al.] // Pharmacol. Rev. – 2000. – Vol. 52, N 3. – P. 375-413.
28. Mariluz, H.V. In vivo exposure to carbon monoxide causes delayed impairment of activation of soluble guanylatecyclase by nitric oxide in rat brain cortex and cerebellum / H.V. Mariluz, A.F. Castoldi, T. Coccini // J. Neurochem. – 2004. – Vol. 89, N 5. – P. 1157-1165.
29. Pepe, G. Delayed neuropsychological sequelae after carbon monoxide poisoning: predictive risk factors in the emergency department. A retrospective study / G. Pepe [et al.] // Scand. J. Trauma Resusc. Emerg. Med. – 2011. – Vol. 19, N 16. – P. 10-18.

30. Piantadosi, C.A. Apoptosis and delayed neuronal damage after carbon monoxide poisoning in the rat / C.A. Piantadosi [et al.] // *Exp. Neurol.* – 1997. – Vol. 147, N 1. – P. 103-114.
31. Piantadosi, C.A. Carbon monoxide intoxication / C.A. Piantadosi // *Update in Intensive Care and Emergency Medicine.* – 1990. – Vol. 10. – P. 460-471.
32. Piantadosi, C.A. Carbon monoxide, oxidative stress and mitochondrial permeability pore transition / C.A. Piantadosi, M.S. Carraway, H.B. Suliman // *Free Radic. Biol. Med.* – 2006. – Vol. 40, N 8. – P. 1332-1339.
33. Piantadosi, C.A. Production of hydroxyl radical in the hippocampus after CO hypoxia or hypoxic hypoxia in the rat / C.A. Piantadosi, J. Zhang, I.T. Demchenko // *Free Radic. Biol. Med.* – 1997. – Vol. 22, N 4. – P. 725-732.
34. Rainger, E.E. Adhesion-dependent release of elastase from human neutrophils in a novel, flow-based model: specificity of different chemotactic agents / E.E. Rainger, A.F. Rowley, G.B. Nash // *Blood.* – 1998. – Vol. 92, N 12. – P. 4819-4827.
35. Raub, J.A. Carbon monoxide and the nervous system / J.A. Raub, V.A. Benignus // *Neurosci. Biobehav. Rev.* – 2002. – Vol. 26, N 8. – P. 925-940.
36. Stone, J. R. Soluble guanylate cyclase from bovine lung: activation with nitric oxide and carbon monoxide and spectral characterization of the ferrous and ferric states / J. R. Stone, M. A. Marletta // *Biochemistry.* – 1994. – Vol. 33, N 18. – P. 5636-5640.
37. Stone, J.R. Spectral and kinetic studies on the activation of soluble guanylate cyclase by nitric oxide / J.R. Stone, M.A. Marletta // *Biochemistry.* – 1996. – Vol. 35, N 4. – P. 1093-1099.
38. Thiele, G.M. Soluble protein modified with acetaldehyde and malondialdehyde are immunogenic in the absence of adjuvant / G.M. Thiele [et al.] // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* – 1998. – Vol. 22, N 8. – P. 1731-1739.
39. Thom, R.S. Intravascular neutrophil activation due to carbon monoxide poisoning / R.S. Thom [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2006. – Vol. 174, N 11. – P. 1239-1249.
40. Thom, S.R. Carbon monoxide-mediated brain lipid peroxidation in the rat / S.R. Thom // *J. Appl. Physiol.* – 1990. – Vol. 68, N 3. – P. 997-1003.
41. Thom, S.R. Dehydrogenase conversion to oxidase and lipid peroxidation in brain after carbon monoxide poisoning / S.R. Thom // *J. Appl. Physiol.* – 1992. – Vol. 73, N 4. – P. 1584-1589.
42. Thom, S.R. Delayed neuropathology after carbon monoxide poisoning is immune-mediated / S.R. Thom, V.M. Bhopale, D. Fisher // *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* – 2004. – Vol. 101, N 37. – P. 13660-13665.

43. Thom, S.R. Pulmonary vascular stress from carbon monoxide / S.R. Thom [et al.] // Toxicol. Appl. Pharmacol. – 1999. – Vol. 154, N 1. – P. 12-19.
44. Trent, J.T. Human neuroglobin, a hexacoordinate hemoglobin that reversibly binds oxygen / J.T. Trent, R.A. Watts, M.S. Hargrove // J. Biol. Chem. – 2001. – Vol. 276, N 32. – P.106-110.
45. Von Burg, R. Carbon monoxide / R. Von Burg // J. Appl. Toxicol. – 1999. – Vol. 19, N 5. – P. 379-386.
46. Wang, R. Interaction of selective amino acid residues of K-Ca channels with carbon monoxide / R. Wang, L. Wu // Exp. Biol. Med. (Maywood). – 2003. – Vol. 228, N 5. – P. 474-480.
47. Wang, R. Resurgence of carbon monoxide: an endogenous gaseous vasorelaxing factor / R. Wang // Can. J. Physiol. Pharmacol. – 1998. – Vol. 76, N 1. – P. 1-15.
48. World fire statistics: Information bulletin of the World Fire Statistics Centre. – Jeneva, 2011. – 20 p.
49. Wu, L. Carbon monoxide: endogenous production, physiological functions, and pharmacological applications / L. Wu, R. Wang // Pharmacol. Rev. – 2005. – Vol. 57, N 4. – P. 585-630.
50. Zhang, R. Myeloperoxidase functions as a major enzymatic catalyst for initiation of lipid peroxidation at sites of inflammation / R. Zhang, M.L. Brennan, Z. Shen // J. Biol. Chem. – 2002. – Vol. 277, N 48. – P. 46116-46122.