

**ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ АЦИЗОЛА И
ГИПЕРБАРИЧЕСКОЙ ОКСИГЕНАЦИИ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ
ФУНКЦИЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ЛАБОРАТОРНЫХ
ЖИВОТНЫХ ПОСЛЕ ОТРАВЛЕНИЯ ОКСИДОМ УГЛЕРОДА**

Толкач П.Г., Башарин В.А., Соловьёва Т.С., Чудаков В.С.

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, 194044

г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6, тел.: +7 (812) 292-34-82

Резюме.

В проведённом экспериментальном исследовании на лабораторных животных воздействовали оксидом углерода (4200 ppm, 30 мин), что приводило к формированию тяжёлой степени интоксикации, сопровождающейся нарушением функций центральной нервной системы. Однократное введение ацизола (60 мг/кг) и проведение сеанса гипербарической оксигенации (избыточное давление 1,5 ати, экспозиция – 30 мин) не способствовало в полном объёме нормализации воспроизведения условного рефлекса поиска пищи и выработки условного рефлекса активного избегания плаванием, как в раннем, так и отдалённом периоде интоксикации. Применение антидотов не приводило к нормализации гистоархитектоники поля СА₃ гиппокампа крыс на 21 сут после воздействия оксида углерода. Для коррекции данных нарушений необходимо комбинировать этиотропную терапию с препаратами, обладающими нейропротекторными механизмами действия.

Ключевые слова: оксид углерода, интоксикация, центральная нервная система, ацизол, гипербарическая оксигенация, нейропротекция.

**ASSESSMENT OF EFFECTIVENESS ACISOLE AND HYPERBARIC OXYGENATION
FOR PREVENTION OF FUNCTIONAL DISTURBANCES IN THE CENTRAL
NERVOUS SYSTEM CAUSED BY CARBON MONOXIDE POISONING IN RATS**

P. Tolkach, V. Basharin, T. Solovyeva, V. Chudakov

Military Medical Academy. S.M. Kirov

Abstract.

The laboratory animals were exposed to carbon monoxide (4200 ppm, 30 min). This led to the formation of a severe degree of intoxication, which was accompanied by a violation of the central nervous system. With a single administration of acyazole (60 mg / kg) and a session of hyperbaric oxygenation (1,5 atm, 10 min), there was no normalization of the reproduction of the food-procuring conditioned response and the elaboration swim-escape conditioned active avoidance response, both in the early and the late period of intoxication. Antidotes did not lead

to normalization of the histoarchitectonics of the CA₃ hippocampal field of rats by 21 days after exposure to carbon monoxide. Probably, for correction of disorders it is necessary to combine etiotropic therapy with drugs possessing neuroprotective mechanisms of action.

Keywords: carbon monoxide, intoxication, central nervous system, acisole, hyperbaric oxygenation, neuroprotection.

Введение

Отравлению оксидом углерода (СО) посвящено большее количество научных обзоров и публикаций. Это связано с тем, что летальность при воздействии данного токсиканта занимает ведущие позиции в структуре смертельных исходов от острых отравлений. Например, в Российской Федерации в 2016 году среди причин смертельных исходов от острых отравлений летальность от воздействия оксида углерода находилась на третьем месте [Рожков П.Г. Токсикологическая ситуация в России: тенденции последних лет / П.Г., Рожков, Ю.Н. Остапенко, В.И. Казачков [и др.] // Сборник материалов Первой Всероссийской научной конференции «Токсикология и радиобиология XXI века». – Извест. Росс. Воен.-мед. Акад. – 2017. – Т. 36, № 2, прил. 1. – С. 21-22.].

Интоксикация оксидом углерода может приводить к активации опосредованных нейротоксических механизмов, способствующих развитию нарушений функций центральной нервной системы (ЦНС) [Buckley, N.A. Carbon monoxide treatment guidelines must acknowledge the limitations of the existing evidence / N.A. Buckley, D.N. Jurlink // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2013. – Vol. 187. – P. 1390., Oh, S. Acute carbon monoxide poisoning and delayed neurological sequelae: a potential neuroprotection bundle therapy / S. Oh, S. Choi // Neural Regen Res.– 2015.– Vol. 10, N 1.– P. 36-38.].

В соответствии с нормативными документами общепринятым антидотом при отравлении оксидом углерода является кислород. Кислородотерапия может проводиться как посредством ингаляции, так и в режиме гипербарической оксигенации (ГБО) [Федеральные клинические рекомендации «Токсическое действие окиси углерода». – М., 2013. – 38 с.]. Проведение ГБО является общепринятым протоколом лечения отравления оксидом углерода [Weaver, L.K. Clinical practice. Carbon monoxide poisoning / L.K. Weaver // N Engl J Med.– 2009.– Vol. 360, N 12.– P. 1217-1225.]. Показаниями к проведению ГБО при отравлении оксидом углерода являются: угнетение сознания, появление патологических неврологических симптомов, наличие признаков кардиальной ишемии, тяжёлый ацидоз, содержание карбоксигемоглобина в крови пострадавших более 25 % (более 20 % при наличии признаков ишемической болезни сердца, более 15% у беременных женщин) [Федеральные клинические рекомендации «Токсическое действие окиси углерода». – М., 2013. –

38 с., Chiew, A.L. Carbon monoxide poisoning in the 21 st century / A.L. Chiew, N.A. Buckley // *Critical Care*.– 2014.– Vol. 18. – P. 221.]. Механизм действия ГБО при отравлении оксидом углерода связан с увеличением насыщения тканей кислородом, увеличением скорости диссоциации карбоксигемоглобина и более быстрой элиминацией СО из организма, ростом продукции АТФ, сохранением дыхательной функции митохондрий и др. [Juric, D.M. The effectiveness of oxygen therapy in carbon monoxide poisoning is pressure- and time-dependent: A study on cultured astrocytes / D.M. Juric, Z. Funderle, D. Suput [et al.] // *Toxicol Lett.*– 2015.– Vol. 233, N 1.– P. 16-23. , Thom, S.R. Carbon monoxide pathophysiology and treatment / S.R. Thom // *Physiol and Med Hyper Ther.* – 2008. Vol.12. – P. 321-347.].

Другим антидотом оксида углерода является бис-(1-винилимидазол) цинкдиацетат (Ацизол). Механизм действия ацизола основан на его способности к снижению сродства гемоглобина к оксиду углерода, улучшению кислородосвязывающих и газотранспортных функций крови, повышению устойчивости клеток к гипоксии [Баринов В.А. Ацизол в комплексе мер защиты от токсичных продуктов горения и лечения пострадавших / В.А. Баринов, С.С. Алексанин, И.А. Радионов [и др.] // *Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях.* – 2011. – № 1. – С. 14-19., Федеральные клинические рекомендации «Токсическое действие окиси углерода». – М., 2013. – 38 с.].

Таким образом, применение антидотов способствует коррекции развившейся смешанной гипоксии у отравленных СО, что, безусловно, эффективно для спасения жизни и предотвращения развития ранних нарушений функций организма. Тем не менее, данные литературы об эффективности проведения, в частности, ГБО для коррекции отдалённых нарушений функций ЦНС весьма противоречивы [Chiew, A.L. Carbon monoxide poisoning in the 21 st century / A.L. Chiew, N.A. Buckley // *Critical Care*.– 2014.– Vol. 18. – P. 221.]. В первую очередь, это связано с тем, что развитие смешанной гипоксии не является единственным механизмом нейротоксического действия СО [Buckley, N.A. Carbon monoxide treatment guidelines must acknowledge the limitations of the existing evidence / N.A. Buckley, D.N. Jurlink // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2013. – Vol. 187. – P. 1390., Oh, S. Acute carbon monoxide poisoning and delayed neurological sequelae: a potential neuroprotection bundle therapy / S. Oh, S. Choi // *Neural Regen Res.*– 2015.– Vol. 10, N 1.– P. 36-38.].

Цель исследования

Оценить эффективность применения антидотов оксида углерода (ацизола и ГБО) для коррекции нарушений функций центральной нервной системы у лабораторных животных в различные периоды острой интоксикации.

Материалы и методы исследования

Исследование выполнено на лабораторных крысах-самцах (n=50). Перед началом исследования животные были разделены на группы: I (контроль, n=12) – животные, находившиеся в ингаляционной камере, содержащей атмосферный воздух в течение 30 мин; II (СО, n=12) – животные, подвергшиеся интоксикации оксидом углерода; III (СО+А+ГБО, n=12) – животные, подвергшиеся интоксикации СО и получавшие средства этиотропной терапии.

Моделирование острого тяжёлого отравления лабораторных животных оксидом углерода осуществляли статическим методом с использованием герметичной ингаляционной камеры объёмом 0,1 м³. Оксид углерода получали химическим способом, путём разложения муравьиной кислоты в присутствии концентрированной серной кислоты при нагревании в аппарате Киппа.

Среднесмертельную концентрацию оксида углерода определяли в отдельной серии экспериментов при помощи пробит-анализа по Финни. Для моделирования тяжёлой степени интоксикации была выбрана концентрация СО равная 0,8 LC₅₀, экспозиция составляла 30 мин. Концентрацию СО и кислорода в ингаляционной камере определяли с помощью газоанализатора ДАХ-М («Аналит-Прибор», Россия).

Для верификации степени тяжести интоксикации спектрофотометрическим методом определяли содержание карбоксигемоглобина в крови лабораторных животных непосредственно после окончания интоксикации.

Ацизол вводился однократно внутривенно в дозе 60 мг/кг непосредственно после окончания воздействия СО. Кислородотерапию проводили в системе гипербарической БЛКС 3–01 (Россия) в режиме: компрессия – 10 мин, изопрессия 1,5 ати – 10 мин, декомпрессия – 10 мин. Сеанс ГБО выполняли однократно непосредственно после введения ацизола.

Наблюдение за животными осуществляли до воздействия СО и в течение 21 сут после интоксикации. Состояние функций ЦНС у лабораторных животных оценивали путём выработки и воспроизведения условного рефлекса поиска пищи (УРПП) на установке «Восьмилучевой радиальный лабиринт» и выработки условного рефлекса активного избегания (УРАИ) плаванием по модифицированной нами методике [Толкач П.Г. Оценка нарушений функций центральной нервной системы после тяжёлого отравления оксидом углерода в эксперименте / П.Г. Толкач, В.А. Башарин, А.Н. Гребенюк // Бюлл. эксп. биол. и мед. – 2015. – Т. 160, № 10. – С. 464-467.].

Для оценки морфологических изменений структур ЦНС выполняли гистологическое исследование поля СА₃ гиппокампа на 21 сут после интоксикации.

Окраску гистологических препаратов выполняли крезильным фиолетовым по Нислю. При помощи проведения световой микроскопии, оценивали качественные изменения клеточного состава поля СА₃ гиппокампа.

Статистический анализ результатов экспериментальных исследований проводили при помощи программы Statistica 10.0. Полученные данные, распределённые по закону отличного от нормального, анализировали при помощи непараметрического критерия Краскела-Уолиса и критерия Ньюмана-Кейлса для множественных попарных сравнений. Вывод о статистической значимости различий между группами принимали при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования

1. Моделирование тяжёлой степени интоксикации лабораторных животных оксидом углерода

Для моделирования интоксикации лабораторных животных помещали в ингаляционную камеру и подавали оксид углерода. Концентрация СО в камере составляла 4200 ppm, экспозиция – 30 мин. Через несколько минут после начала воздействия у животных отмечался короткий период возбуждения, после чего наблюдалась гипокинезия, атаксия, положение тела животных в пространстве расценивалось как «на животе». Далее фиксировалось боковое положение, развивался локальный гипертонус мышц, переходящий в тонические судороги. Непосредственно после извлечения животных из камеры у них наблюдалась аналгезия и терманестезия, далее происходило восстановление положения тела в пространстве, нормализация тактильно-болевой чувствительности. К концу первых суток после интоксикации поведение, потребление воды и пищи у животных, подвергшихся интоксикации СО не отличалось от контрольной группы. Следует отметить, что гибель животных происходила только во время нахождения их в ингаляционной камере. В данных условиях эксперимента летальность составляла 21% (95% ДИ 7,1÷42,2%). Содержание карбоксигемоглобина в крови животных непосредственно после окончания интоксикации составляло 72,1 [69,5;74,3] %. Данные клинические проявления и уровень содержания карбоксигемоглобина в крови свидетельствуют о развитии у лабораторных животных тяжёлой степени интоксикации оксидом углерода [Шперлинг, И.А. Патология эритроцита при экзогенных интоксикациях / И.А. Шперлинг – Томск: Изд-во Томского ун-та, 2006. – 130 с.].

2. Оценка эффективности применения ацизола и ГБО для сохранения воспроизведения УРПП в различные сроки после интоксикации оксидом углерода

Влияние средств этиотропной терапии на сохранность пространственной памяти при тяжёлой интоксикации СО оценивали при помощи воспроизведения УРПП у предварительно обученных животных на установке «Восьмилучевой радиальный лабиринт». Определяли количество ошибок референтной и рабочей памяти на 1, 7, 14 и 21 сут после интоксикации. При проведении контрольного тестирования было установлено, что количество ошибок референтной и рабочей памяти значимо не различалось между группами (рис. 1, 2).

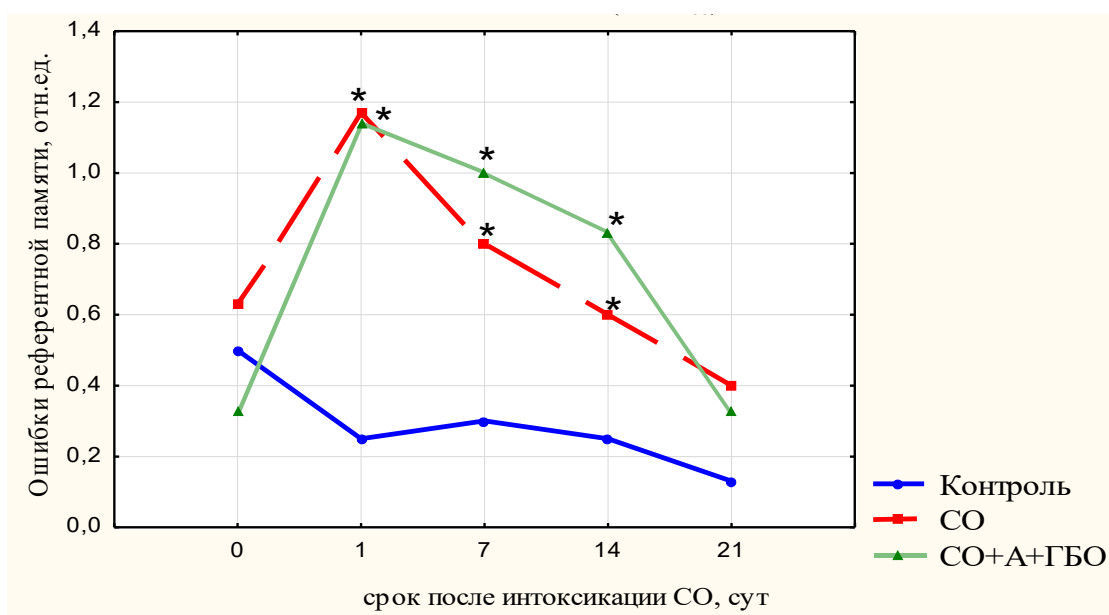


Рисунок 1. Количество ошибок референтной памяти у лабораторных животных в различные сроки после воздействия СО (0,8 LC₅₀).

Примечание: «*» – различия значимы по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

Из рис. 1 видно, что воздействие СО приводило к значимому ($p < 0,05$) увеличению количества ошибок референтной памяти на 1 и 7 сут после воздействия. Применение средств этиотропной терапии не способствовало снижению количества ошибок референтной памяти по сравнению с группой II (СО).

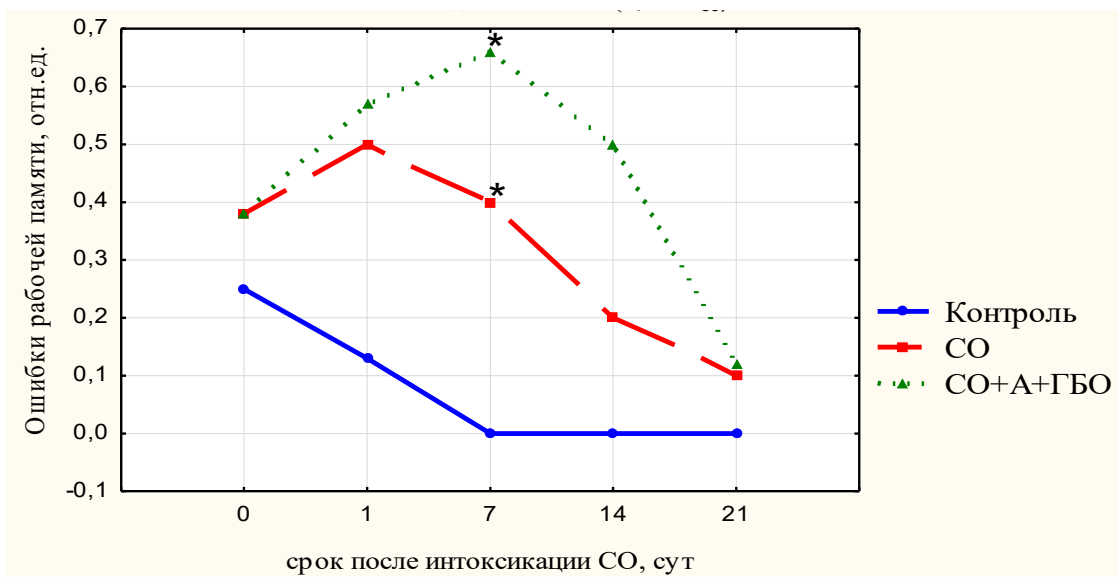


Рисунок 2. Количество ошибок рабочей памяти у лабораторных животных в различные сроки после воздействия CO (0,8 LC₅₀).

Примечание: «*» – различия значимы по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

На рис. 2 представлены ошибки рабочей памяти у лабораторных животных в различные сроки после воздействия CO. Установлено, что интоксикация CO приводила к значимому увеличению ($p < 0,05$) количества ошибок рабочей памяти на 7 сут после интоксикации, в то время как применение ацизола и ГБО не способствовало их снижению по сравнению с группой II (CO).

Полученные данные свидетельствуют о том, что применение средств этиотропной терапии не приводило к нормализации воспроизведения условного рефлекса поиска пищи у лабораторных животных в раннем и отдалённом периоде интоксикации CO.

3. Оценка эффективности применения ацизола и ГБО для нормализации выработки УРАИ плаванием в отдалённом периоде интоксикации

Оценку эффективности применения ацизола и ГБО для нормализации обучаемости проводили при помощи выработки УРАИ плаванием начиная с 7 сут после воздействия оксида углерода. Всего было проведено 5 сеансов обучения (один раз в день). Оценивали длительность латентного периода активного избегания плаванием.

Таблица 1 – Латентный период активного избегания плаванием у животных, обучавшихся с 7-ых суток после воздействия CO (0,8 LC₅₀), с (Ме [Qн;Qв])

Группы животных	Сроки после воздействия CO, сут				
	7	8	9	10	11
Контроль (I)	48,8 [37,2;67,7]	4,7 [3,6;6,1]	2,7 [2,1;3,2]	2,7 [2,3;3,6]	1,7 [1,5;2]
CO (II)	48,1 [38,1;76,2]	9,1 [8,4;11,2]*	3,6 [3,1;5,1]*	3,5 [2,2;5,7]	1,8 [1,4;3,1]
CO+A+ГБО (III)	32,4 [27,1;45,7]	11,8 [7,7;27,2]*	6,7 [2,6;10,7]*	3,2 [2,4;5,1]	1,9 [1,6;2,8]

Примечание: * – различия значимы по сравнению с контролем (p<0,05)
(в каждой группе, n=12)

Было установлено, что интоксикация CO приводила к значимому (p<0,05) увеличению длительности латентного периода избегания плаванием на 8 и 9 сут после воздействия. Применение ацизола и ГБО не приводило к нормализации исследуемого показателя (табл. 1). Таким образом, применение средств этиотропной терапии не способствовало нормализации выработки УРАИ плаванием у лабораторных животных в отдалённом периоде интоксикации CO.

4. Оценка эффективности применения ацизола и ГБО на изменения структуры поля SA₃ гиппокампа крыс в отдалённом периоде интоксикации CO

При проведении световой микроскопии гистологических препаратов, окрашенных крезиловым фиолетовым по Нисслю, при увеличении × 400 установлено, что поле SA₃ гиппокампа контрольной группы животных состоит из крупных пирамидных нейронов, которые имеют равномерно окрашенную цитоплазму и нуклеоплазму, оформленную ядерную мембрану, отчётливо выраженные ядрышки. Перикарион этих нейронов характеризуется умеренной окраской цитоплазмы крезиловым фиолетовым. Базофильная субстанция носит мелкогранулярный равномерный характер распределения в цитоплазме (рис. 3).

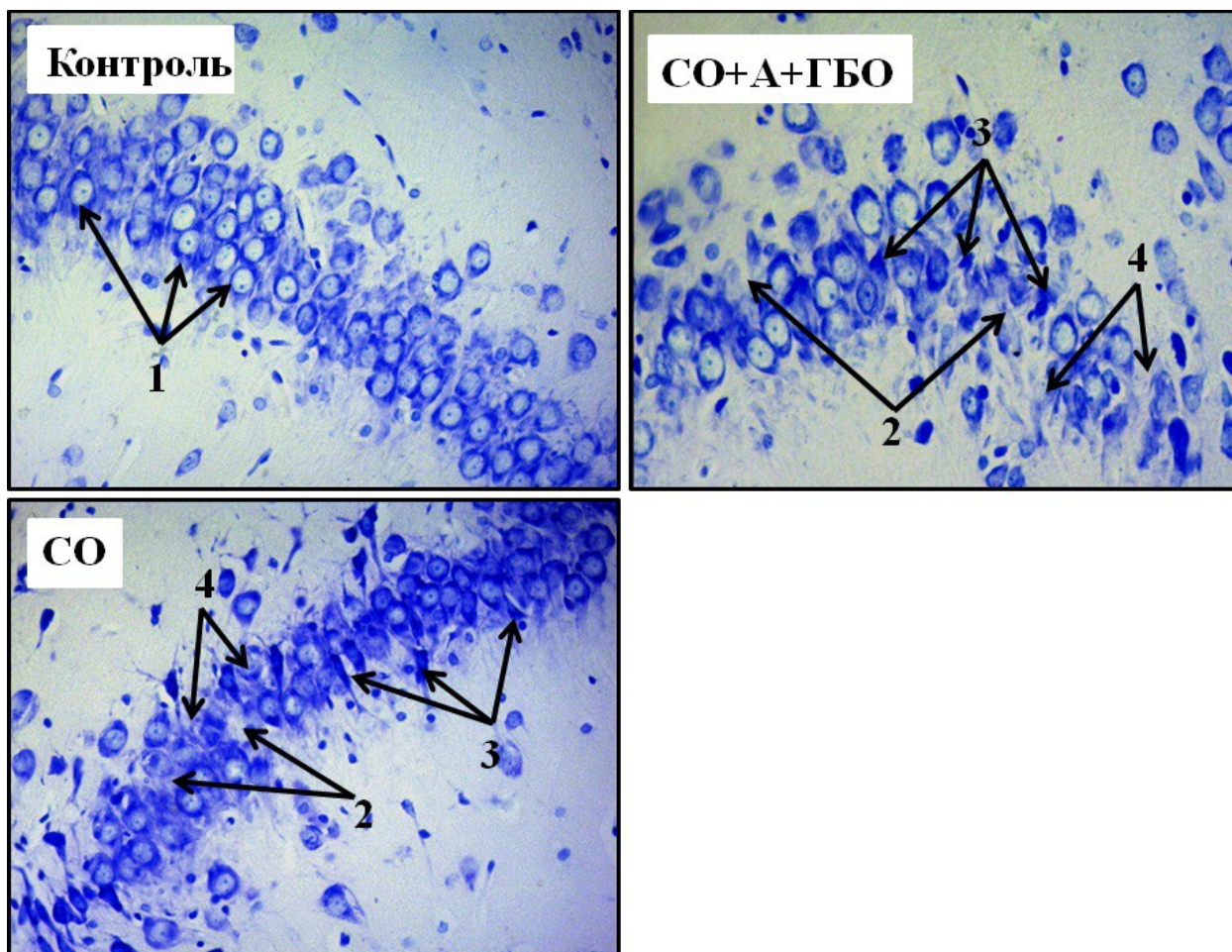


Рисунок 3 – Поле CA₃ гиппокампа крыс контрольной группы животных (Контроль); на 21 сут после воздействия оксида углерода (СО); на 21 сут после воздействия оксида углерода и применения ацизола и ГБО (СО+А+ГБО), (окраска крезильовым фиолетовым по Нислю, увеличение × 400).

В группе II (СО) качественные признаки повреждения исследуемой области гиппокампа представлены грубыми необратимыми нарушениями групп нейронов в виде интенсивного гиперхроматоза. Отмечается перифокальная реакция микроглии вокруг клеток-теней. Помимо этого, визуально отмечаются участки очаговых выпадений нейроцитов, уменьшение их количества, в сравнении с контрольной группой, а также плотности расположения (рис. 3).

В группе животных, получавших ацизол и ГБО (III), на 21 сут после интоксикации, сохраняются выраженные нарушения гистоархитектоники поля CA₃ гиппокампа. Отмечаются единичные нейроны с глыбчатым гиперхроматозом цитоплазмы, наличие клеток-теней и участков очагового выпадения нейроцитов, реакция микроглии (рис. 3).

Таким образом, интоксикация СО приводила к появлению, качественных изменений нейроцитов поля CA₃ гиппокампа на 21 сут после интоксикации СО, а

применение ацизола и ГБО не предотвращало появление структурных изменений поля СА₃ гиппокампа в отдалённом периоде интоксикации.

Обсуждение полученных результатов

Острое отравление оксидом углерода – достаточно распространённая проблема во всём мире [Buckley, N.A. Carbon monoxide treatment guidelines must acknowledge the limitations of the existing evidence / N.A. Buckley, D.N. Jurlink // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2013. – Vol. 187. – P. 1390., Thom, S.R. Carbon monoxide pathophysiology and treatment / S.R. Thom // *Physiol and Med Hyper Ther.* – 2008. Vol.12. – P. 321-347.]. Помимо высокой летальности, отравление этим ядом приводит к развитию нарушений функций организма, которые существенно снижают качество жизни таких пострадавших [Софронов, Г.А. Качество жизни лиц, перенесших острые отравления продуктами горения / Г.А. Софронов, В.С. Черный, М.В. Александров // *Вестн. Рос. Воен.-мед. акад.* – 2012. – Т. 2, № 38. – С. 6-10.].

Антидотами, используемыми при отравлении СО являются кислород и ацизол [Баринов В.А. Ацизол в комплексе мер защиты от токсичных продуктов горения и лечения пострадавших / В.А. Баринов, С.С. Алексанин, И.А. Радионов [и др.] // *Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях.* – 2011. – № 1. – С. 14-19., Федеральные клинические рекомендации «Токсическое действие окиси углерода». – М., 2013. – 38 с.]. Кислородотерапию осуществляют в виде нормобарической и гипербарической оксигенации. Описаны экспериментальные работы, в которых показано, что проведение ГБО способствует коррекции нарушений функций ЦНС у пострадавших после интоксикации СО. Так, в исследовании Kudora H. et al. (2015) было продемонстрировано, что трёхкратное проведение ГБО в течение суток после отравления способствовало снижению тяжести неврологических нарушений у таких пострадавших [Kuroda, H. Novel clinical grading of delayed neurologic sequelae after carbon monoxide poisoning and factors associated with outcome / H. Kuroda, K. Fujihara, S. Kushimoto [et al] // *Neurotoxicology.*– 2015.– Vol. 48.– P. 35-43.]. В другом исследовании установлено, что применение ГБО предотвращало гибель пирамидных нейронов гиппокампа у крыс после тяжёлой интоксикации СО [Bunc M. Immediate oxygen therapy prevent brain cell injury in carbon monoxide poisoning rat without loss of consciousness // M. Bunc et al // *Toxicology.*– 2006.– Vol 10.– P. 138-141.]. Однако, данные литературы об эффективности применения ГБО для коррекций данных нарушений весьма противоречивы [Weaver, L.K. Clinical practice. Carbon monoxide poisoning / L.K. Weaver // *N Engl J Med.*– 2009.– Vol. 360, N 12.– P. 1217-1225.]. Так имеются результаты

клинических наблюдений и данные экспериментальных исследований об отсутствии эффективности применения ГБО для коррекции нарушений функций ЦНС [Juric, D.M. The effectiveness of oxygen therapy in carbon monoxide poisoning is pressure- and time-dependent: A study on cultured astrocytes / D.M. Juric, Z. FINDERLE, D. SUPUT [et al.] // *Toxicol Lett.*– 2015.– Vol. 233, N 1.– P. 16-23., Weaver, L.K. Carbon monoxide poisoning: risk factors for cognitive sequelae and the role of hyperbaric oxygen / L.K. Weaver, K.J. Valentine, R.O. Hopkins // *Am J Respir Crit Care Med.*– 2007.– Vol. 176, N 5.– P. 491-497.]. Более того, применение ГБО ограничено её доступностью и высоким риском развития побочных явлений при использовании кислорода под давлением более 3 ати [Thom, S.R. Hyperbaric-oxygen therapy for acute carbon monoxide poisoning / S.R. Thom // *N Engl J Med.*– 2002.– Vol. 347.– P. 1105-1106.]. Другим антидотом является ацизол, который проявляет антигипоксикантные свойства и обладает антиоксидантной активностью. Его применение рекомендовано не только как антидота оксида углерода, но и в качестве средства, способствующего сохранения умственной работоспособности в условиях повышенной концентрации продуктов горения [Баринов В.А. Ацизол в комплексе мер защиты от токсичных продуктов горения и лечения пострадавших / В.А. Баринов, С.С. Алексанин, И.А. Радионов [и др.] // *Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях.* – 2011. – № 1. – С. 14-19.].

В проведённом экспериментальном исследовании лабораторные животные подвергались интоксикации оксидом углерода в концентрации 4200 ppm, экспозиция – 30 мин. Летальность животных при данных условиях воздействия не превышала 21%. Важно отметить, что при данных условиях воздействия у животных после интоксикации развивались нарушения функций ЦНС, что подтверждалось нарушением воспроизведения УРПП и выработки УРАИ плаванием. Поражение ЦНС подтверждалось нарушением гистоархитектоники поля СА₃ гиппокампа на 21 сут после интоксикации. Внутривентрикулярное введение ацизола (60 мг/кг, однократно, непосредственно после интоксикации) и последующее проведение одного сеанса ГБО (30 мин, 1,5 ати) не приводило к снижению количества ошибок референтной и рабочей памяти при воспроизведении УРПП у лабораторных животных в различные сроки после интоксикации (рис. 1, 2). Более того, использование данной схемы проведения этиотропной терапии не приводило к уменьшению длительности латентного периода активного избегания плаванием у лабораторных животных в отдалённом периоде интоксикации (табл. 1). Таким образом, применение ацизола и ГБО (в данной схеме) не способствовало коррекции нарушений функций ЦНС при тяжёлой интоксикации СО у лабораторных животных.

Для оценки влияния ацизола и ГБО на морфологические изменения структур ЦНС проводили гистологическое исследование поля СА₃ гиппокампа лабораторных животных на 21 сут после острой тяжёлой интоксикации СО. Выбор указанной зоны для исследования был обусловлен тем, что поле СА₃ гиппокампа играет важную роль в реализации когнитивных функций и наиболее подвержено повреждению при интоксикации СО [Watanabe, S. Transient degradation of myelin basic protein in the rat hippocampus following acute carbon monoxide poisoning / S. Watanabe, H. Matsubo, Y. Kobayashi [et al.] // *Neurosci. Res.* – 2010. – Vol. 68, N 3. – P. 232-240.]. В проведённом исследовании было выявлено, что интоксикация СО приводила к нарушению гистоархитектоники поля СА₃ гиппокампа (рис. 3). Такие патологические изменения могут приводить к нарушению формирования долговременных изменений синаптической пластичности в клетках гиппокампа, которая лежит в основе обучения и памяти [Ho, V.M. The cell biology of synaptic plasticity / V.M. Ho, J.A. Lee, R.C. Martin // *Science.* – 2011. – Vol. 334, N 6056. – P. 623-628.]. Лечебное применение ацизола и ГБО не предупреждало развития структурных изменений поля СА₃ гиппокампа в отдалённом периоде интоксикации СО. Качественные и количественные признаки повреждения характеризовались наличием нейронов с глыбчатым гиперхроматозом цитоплазмы, клеток-теней, участков очагового выпадения нейроцитов, реакции микроглии (рис. 3).

Механизм действия ацизола и ГБО при интоксикации СО заключается в более быстрой диссоциации карбоксигемоглобина и устранения гемической гипоксии [Баринов В.А. Ацизол в комплексе мер защиты от токсичных продуктов горения и лечения пострадавших / В.А. Баринов, С.С. Алексанин, И.А. Радионов [и др.] // *Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях.* – 2011. – № 1. – С. 14-19., Федеральные клинические рекомендации «Токсическое действие окиси углерода». – М., 2013. – 38 с., Juric, D.M. The effectiveness of oxygen therapy in carbon monoxide poisoning is pressure- and time-dependent: A study on cultured astrocytes / D.M. Juric, Z. FINDERLE, D. SUPUT [et al.] // *Toxicol Lett.* – 2015. – Vol. 233, N 1. – P. 16-23.], что, безусловно, необходимо для спасения жизни пострадавших. Однако данные механизмы не могут предотвратить развитие опосредованных патологических каскадов, развивающихся в ЦНС при отравлении оксидом углерода [Buckley, N.A. Carbon monoxide treatment guidelines must acknowledge the limitations of the existing evidence / N.A. Buckley, D.N. Jurlink // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2013. – Vol. 187. – P. 1390., Oh, S. Acute carbon monoxide poisoning and delayed neurological sequelae: a potential neuroprotection bundle therapy / S. Oh, S. Choi // *Neural Regen Res.* – 2015. – Vol. 10, N 1. – P. 36-38.]. Более того, имеются данные литературы о том, что эффективность ГБО для предотвращения нарушений функций ЦНС зависит от

времени начала проведения процедуры. Так, *in vitro*, было продемонстрировано, что применение ГБО для предотвращения гибели клеточной культуры астроцитов после воздействия СО эффективно при её проведении в сроки от 1 до 5 часов после интоксикации. Раннее применение ГБО (менее 1 часа от воздействия) было малоэффективно. Это может быть связано с дополнительным образованием активных форм кислорода, окислением белков, потерей мембранного потенциала, а так же активацией каспазного каскада. Так же ГБО малоэффективна при её применении спустя более 5 часов от интоксикации. Вероятно, это связано с активно развившимся каспазным каскадом, который уже не может быть предотвращён [Juric, D.M. The effectiveness of oxygen therapy in carbon monoxide poisoning is pressure- and time-dependent: A study on cultured astrocytes / D.M. Juric, Z. FINDERLE, D. SUPUT [et al.] // *Toxicol Lett.*– 2015.– Vol. 233, N 1.– P. 16-23.].

В нашем исследовании ГБО лабораторным животным проводили в срок от 10 до 15 мин после интоксикации, что могло приводить к усугублению оксидативного стресса, который опосредованно активируется в ЦНС при интоксикации СО [Watanabe, S. Transient degradation of myelin basic protein in the rat hippocampus following acute carbon monoxide poisoning / S. Watanabe, H. Matsubo, Y. Kobayashi [et al.] // *Neurosci. Res.* – 2010. – Vol. 68, N 3. – P. 232-240.]. Этим можно объяснить отсутствие эффективности применения ГБО для нормализации воспроизведения УРПП, выработки УРАИ плаванием и патологических изменений поля СА₃ гиппокампа крыс.

Полученные экспериментальные данные согласуются с данными литературы о том, что проведение этиотропной терапии не может в полной мере предотвратить нарушения функций ЦНС после интоксикации СО у лабораторных животных [Buckley, N.A. Carbon monoxide treatment guidelines must acknowledge the limitations of the existing evidence / N.A. Buckley, D.N. Jurlink // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2013. – Vol. 187. – P. 1390., Chiew, A.L. Carbon monoxide poisoning in the 21 st century / A.L. Chiew, N.A. Buckley // *Critical Care.*– 2014.– Vol. 18. – P. 221.]. Вероятно, для коррекции нарушений функций ЦНС целесообразно проводить комбинированную этиотропную терапию со средствами, обладающими нейропротективными механизмами действия [Oh, S. Acute carbon monoxide poisoning and delayed neurological sequelae: a potential neuroprotection bundle therapy / S. Oh, S. Choi // *Neural Regen Res.*– 2015.– Vol. 10, N 1.– P. 36-38.]. В число таких средств могут входить препараты, обладающие антиоксидантным, антиапоптотическим и противовоспалительным действием, в том числе, препараты из группы нейропептидов.

Список литературы

1. Баринов В.А. Ацизол в комплексе мер защиты от токсичных продуктов горения и лечения пострадавших / В.А. Баринов, С.С. Алексанин, И.А. Радионов [и др.] // Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях. – 2011. – № 1. – С. 14-19.
2. Рожков П.Г. Токсикологическая ситуация в России: тенденции последних лет / П.Г., Рожков, Ю.Н. Остапенко, В.И. Казачков [и др.] // Сборник материалов Первой Всероссийской научной конференции «Токсикология и радиобиология XXI века». – Извест. Росс. Воен.-мед. Акад. – 2017. – Т. 36, № 2, прил. 1. – С. 21-22.
3. Софронов, Г.А. Качество жизни лиц, перенесших острые отравления продуктами горения / Г.А. Софронов, В.С. Черный, М.В. Александров // Вестн. Рос. Воен.-мед. акад. – 2012. – Т. 2, № 38. – С. 6-10.
4. Толкач П.Г. Оценка нарушений функций центральной нервной системы после тяжёлого отравления оксидом углерода в эксперименте / П.Г. Толкач, В.А. Башарин, А.Н. Гребенюк // Бюлл. эксп. биол. и мед. – 2015. – Т. 160, № 10. – С. 464-467.
5. Федеральные клинические рекомендации «Токсическое действие окиси углерода». – М., 2013. – 38 с.
6. Шперлинг, И.А. Патология эритроцита при экзогенных интоксикациях / И.А. Шперлинг – Томск: Изд-во Томского ун-та, 2006. – 130 с.
7. Buckley, N.A. Carbon monoxide treatment guidelines must acknowledge the limitations of the existing evidence / N.A. Buckley, D.N. Jurlink // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2013. – Vol. 187. – P. 1390.
8. Bunc M. Immediate oxygen therapy prevent brain cell injury in carbon monoxide poisoning rat without loss of consciousness // M. Bunc et al // Toxicology.– 2006.– Vol 10.– P. 138-141.
9. Chiew, A.L. Carbon monoxide poisoning in the 21 st century / A.L. Chiew, N.A. Buckley // Critical Care.– 2014.– Vol. 18. – P. 221.
10. Ho, V.M. The cell biology of synaptic plasticity / V.M. Ho, J.A. Lee, R.C. Martin // Science. – 2011. – Vol. 334, N 6056. – P. 623-628.
11. [Juric, D.M.](#) The effectiveness of oxygen therapy in carbon monoxide poisoning is pressure- and time-dependent: A study on cultured astrocytes / D.M. Juric, Z. Funderle, D. Suput [et al.] // [Toxicol Lett.](#)– 2015.– Vol. 233, N 1.– P. 16-23.

12. [Kuroda, H.](#) Novel clinical grading of delayed neurologic sequelae after carbon monoxide poisoning and factors associated with outcome / H. [Kuroda](#), K. [Fujihara](#), S. [Kushimoto](#) [et al] // [Neurotoxicology](#).– 2015.– Vol. 48.– P. 35-43.
13. [Oh](#), S. Acute carbon monoxide poisoning and delayed neurological sequelae: a potential neuroprotection bundle therapy / S. Oh, S. Choi // [Neural Regen Res](#).– 2015.– Vol. 10, N 1.– P. 36-38.
14. Thom, S.R. Carbon monoxide pathophysiology and treatment / S.R. Thom // [Physiol and Med Hyper Ther](#). – 2008. Vol.12. – P. 321-347.
15. Thom, S.R. Hyperbaric-oxygen therapy for acute carbon monoxide poisoning / S.R. Thom // [N Engl J Med](#).– 2002.– Vol. 347.– P. 1105-1106.
16. [Watanabe, S.](#) Transient degradation of myelin basic protein in the rat hippocampus following acute carbon monoxide poisoning / S. Watanabe, H. Matsubo, Y. Kobayashi [et al.] // [Neurosci. Res](#). – 2010. – Vol. 68, N 3. – P. 232-240.
17. [Weaver, L.K.](#) Carbon monoxide poisoning: risk factors for cognitive sequelae and the role of hyperbaric oxygen / L.K. Weaver, K.J. [Valentine](#), R.O. [Hopkins](#) // [Am J Respir Crit Care Med](#).– 2007.– Vol. 176, N 5.– P. 491-497.
18. [Weaver, L.K.](#) Clinical practice. Carbon monoxide poisoning / L.K. [Weaver](#) // [N Engl J Med](#).– 2009.– Vol. 360, N 12.– P. 1217-1225.