

М.Г. Проданчук¹, Г.М. Балан¹, П.Г. Жмілько¹, А.М. Строй¹, М.М. Калиш², В.А. Черненко¹

¹Державне підприємство «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя Міністерства охорони здоров'я України», м. Київ, Україна.

²Київська міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги, м. Київ, Україна

МОНООКСИД ВУГЛЕЦЮ: МЕХАНІЗМИ ТОКСИЧНОЇ ДІЇ, ГОСТРЕ ОТРУЄННЯ, ВІДТЕРМІНОВАНА ПАТОЛОГІЯ ТА СТРАТЕГІЯ ЛІКУВАННЯ

РЕЗЮМЕ. Гостре отруєння монооксидом вуглецю (СО) є найпоширенішим серед інтоксикацій токсичними газами та посідає друге місце після травм серед побутових причин смерті й інвалідності. Бойові дії на території України сприяли значному зростанню кількості пожеж та гострих отруєнь СО. Виникла необхідність узагальнення сучасних уявлень про механізми токсичної дії СО, які формують клінічні прояви гострого отруєння, відтерміновану патологію та сприяли обґрунтуванню сучасної стратегії лікування.

Мета. Узагальнити сучасні уявлення щодо механізмів токсичної дії СО, клінічних проявів гострого отруєння, відтермінованої патології, стратегії лікування та виявити особливості перебігу отруєнь СО в умовах війни.

Матеріали та методи. Проаналізовано відкриті джерела публічної інформації та дані наукової літератури за темою дослідження. Проведено аналітичний огляд сучасних публікацій наукових он-лайн бібліотек PubMed, MedLine, Elsevier про механізми токсичної дії, особливості клінічного перебігу гострого отруєння СО, відтермінованої патології та стратегії лікування.

Результати. До цього часу механізм токсичної дії СО розкритий недостатньо. Відомо, що він майже у 300–400 разів більш споріднений з гемом еритроцитів ніж кисень (О₂), а також характеризується підвищеною афінністю до цитохромоксидази (ЦОГ), міоглобіну, нейроглобіну та інших тканинних гемопротейнів. Встановлено, що це пов'язано з перерозподілом локалізації електронів на сайті О₂ у порфіриновому кільці гема та утворенням НbСО, що порушує постачання О₂ тканинам, сприяє формуванню судинної та тканинної гіпоксії з розвитком мітохондріальної дисфункції та енергодефіциту, а також активації перекисного окислення ліпідів, запальних процесів, імунологічних зсувів та розвитку відтермінованої поліорганної патології мозку, серця, м'язів, нирок, печінки та шкіри. Спеціальних антидотів для лікування отруєнь СО досі не існує. Сучасні стратегії лікування хворих на гостре отруєння СО включають оптимізацію газообміну та фармакологічне пом'якшення патофізіологічних ушкоджень. Залежно від тяжкості гіпоксії для нормалізації газообміну застосовують інгаляції кисню, гіпербаричну оксигенацію, екстракорпоральну мембранну оксигенацію та фотогемотерапію. Останнім часом запропоноване використання ряду препаратів на основі високоафінних до СО молекул (скавенджерів) на основі гемопротейнів: сконструйованого рекомбінантного варіанту нейроглобіну людини (Ngb-H64Q-CCC), модифікованих гемоглобінів еритроцитів людини (S-Hb та NEM-Hb), низькомолекулярних поглиначів на основі водорозчинних порфіринів, що поглинають СО та можуть бути використані як антидоти.

Висновки. Отруєння СО переважають серед інтоксикацій токсичними газами, особливо в умовах війни через руйнування та займання житлових і промислових будівель, системи енергозабезпечення та значне зростання кількості пожеж. Токсична дія СО обумовлена його високою спорідненістю не тільки до гему еритроцитів і ЦОГ, але й до інших тканинспецифічних гемопротейнів, що порушує постачання О₂ тканинам і сприяє формуванню судинної та тканинної гіпоксії з резервуаром СО й розвитком як гострої інтоксикації, так і відтермінованої патології.

Застосування лише інгаляцій кисню не вирішує питання ефективного лікування та попередження розвитку відтермінованої поліорганної патології у хворих на гостре отруєння СО. Перспективним вважається застосування ефективних засобів з використанням скавенджерів СО, які прискорюють дисоціацію НbСО в крові й тканинах та знижують концентрацію СО.

Ключові слова: СО, токсичність, механізм дії, гостре отруєння, відтермінована патологія, стратегія лікування, скавенджер СО.

М. Prodanchuk¹, H. Balan¹, P. Zhminko¹, A. Stroi¹, M. Kalysh², V. Chernenko¹

¹L.I. Medved's Research Center of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety, Ministry of Health, Ukraine (State Enterprise), Kyiv, Ukraine

²Kyiv City Clinical Hospital of Emergency Medical Care, Kyiv, Ukraine.

CARBON MONOXIDE: MECHANISMS OF TOXIC ACTION, ACUTE POISONING, DELAYED PATHOLOGY, AND TREATMENT STRATEGY

ABSTRACT. Acute carbon monoxide poisoning is the most prevalent form of toxic gas intoxication, ranking second only to injuries among domestic causes of death and disability. The ongoing hostilities in Ukraine have resulted in a substantial escalation in the num-

ber of fires and acute carbon monoxide (CO) poisonings. In light of these developments, there is an imperative to synthesize the extant knowledge concerning the mechanisms of CO toxicity. A comprehensive understanding of these mechanisms is pivotal in elucidating the clinical manifestations of acute poisoning, delayed pathology, and justifying the contemporary treatment strategy.

Aim. To summarise the current ideas about the mechanisms of toxic action of carbon monoxide (CO), the clinical manifestations of acute poisoning, delayed pathology, treatment strategies, and the features of the course of CO poisoning in wartime.

Materials and Methods. Open sources of public information and scientific literature data on the topic of the study were analysed. An analytical review of modern publications of scientific online libraries PubMed, MedLine, Elsevier on the mechanisms of toxic action, features of the clinical course of acute CO poisoning, delayed pathology and treatment strategies was conducted.

Results. To date, the mechanism of toxic action of CO has not been sufficiently elucidated. It is known that it is almost 300–400 times more related to erythrocyte heme than oxygen (O_2), and is also characterized by increased affinity for cytochrome oxidase (CcO), myoglobin, neuroglobin and other tissue haemoproteins. It has been established that this is associated with the redistribution of electron localization at the O_2 site in the porphyrin ring of heme and the formation of HbCO, which disrupts the supply of O_2 to tissues, contributes to the formation of vascular and tissue hypoxia with the development of mitochondrial dysfunction and energy deficiency, as well as activation of lipid peroxidation, inflammatory processes, immunological shifts and the development of delayed multi-organ pathology of the brain, heart, muscles, kidneys, liver and skin. There are still no specific antidotes for the treatment of CO poisoning. Modern treatment strategies for patients with acute CO poisoning include optimization of gas exchange and pharmacological mitigation of pathophysiological damage. Depending on the severity of hypoxia, oxygen inhalation, hyperbaric oxygenation, extracorporeal membrane oxygenation and photohaemotherapy are used to normalize gas exchange. Recently, the use of a number of drugs based on CO high-affinity molecules (scavengers) based on haemoproteins has been proposed: a constructed recombinant variant of human neuroglobin (Ngb-H64Q-CCC), modified human erythrocyte haemoglobins (S-Hb and NEM-Hb), low-molecular-weight scavengers based on water-soluble porphyrins that absorb CO and can be used as antidotes.

Conclusions. CO poisoning prevails among toxic gas intoxications, especially in war conditions due to the destruction and fires at residential and industrial buildings, energy supply systems as well as a significant increase in the number of fires. The toxic effect of CO is attributable to its high affinity not only to erythrocyte heme and CcO, but also to other tissue-specific haemoproteins, which disrupts the supply of O_2 to tissues and contributes to the formation of vascular and tissue hypoxia with a CO reservoir and the development of both acute intoxication and delayed pathology.

The use of oxygen inhalation alone does not solve the issue of effective treatment and prevention of the development of delayed multi-organ pathology in patients with acute CO poisoning. The use of effective agents using CO scavengers, which accelerate the dissociation of HbCO in the blood and tissues and reduce the concentration of CO, is considered promising.

Keywords: CO, toxicity, mechanism of action, acute poisoning, delayed pathology, treatment strategy, CO scavengers.

Вступ. СО – найпоширеніша у світі причина отруєнь (після ліків та наркотиків), одна з основних причин смерті та інвалідності в побуті [1–4]. Світова епідеміологія за останні 25 років моніторингу отруєнь СО свідчить, що середня кількість інцидентів щороку становить 120–130 випадків на мільйон населення, із них 9–10 – зі смертельним наслідком. При цьому смертність у різних вікових групах коливається в межах від 2–3 % у дітей та до 16–17 % – в осіб старше 80 років [2]. Токсичні рівні СО утворюються внаслідок неповного згорання вуглецевмісного палива з антропогенних джерел, а також надходять у повітря з вихлопними газами при роботі двигунів і генераторів, які працюють на ньому [1–9], пожеж, при курінні в закритих приміщеннях [5, 8], при вдиханні вибухових, світильних газів та ін. [4–7]. Більша частина отруєнь СО припадає на холодний період року, коли використовуються пічне опалення та різноманітні прилади для обігріву за недостатньої вентиляції [1–3, 5, 6, 10].

Російсько-українська війна характеризується застосуванням значних обсягів важкої артилерії, ракет, авіабомб та дронів, вико-

Introduction. Carbon monoxide (CO) has been identified as the most prevalent cause of poisoning worldwide, with the exception of cases involving drugs and medicines. It has been determined that CO constitutes a significant contributing factor to mortality and disability rates within residential settings. [1–4]. A review of global epidemiology data from the past 25 years reveals that the average annual incidence of carbon monoxide (CO) poisoning is 120–130 per million people, with 9–10 of these cases proving fatal. At the same time, mortality in different age groups ranges from 2–3 % in children to 16–17 % in people over 80 years of age [2]. Toxic levels of CO are formed as a result of incomplete combustion of carbon-containing fuel from anthropogenic sources, and also enter the air with exhaust gases during the operation of engines and generators that run on it [1–9], fires, smoking in closed rooms [5, 8], inhalation of explosive, lighting gases, etc. [4–7]. Most CO poisoning occurs during the cold season, when stove heating and various heating devices are used with insufficient ventilation [1–3, 5, 6, 10].

The Russian-Ukrainian war is characterized by the use of significant amounts of heavy

ристання яких призводить до руйнування та займання вуглецевих матеріалів. Від початку війни загальна кількість пожеж виросла в 39 разів, а загальна площа займань – у 14 разів [9]. Крім того, при руйнуванні та займанні промислових і житлових будівель дія CO поєднується з токсичним впливом продуктів згорання синтетичних та полімерних матеріалів, під час горіння яких у повітря надходять високотоксичні хімічні сполуки, зокрема ціаніди, фосген та ін. [4, 5, 10]. Збільшення кількості пожеж викликало значне зростання частоти гострих отруень CO та числа госпіталізованих хворих. Останнім часом розширились сучасні уявлення про механізми токсичної дії CO, фактори ризику формування відтермінованої поліорганної патології та стратегії лікування гострих отруень з використанням високоафінних поглиначів CO, які відображені в цьому огляді.

Мета. Узагальнити сучасні уявлення щодо механізмів токсичної дії CO, клінічних проявів гострого отруєння, відтермінованої патології, стратегії лікування та виявити особливості перебігу отруень CO в умовах війни.

Матеріали та методи. Проведено аналітичний огляд сучасних публікацій наукових онлайн бібліотек PubMed, MedLine, Elsevier щодо механізмів токсичної дії, особливостей клінічного перебігу та стратегії лікування гострих отруень CO і віддаленої патології мозку, серця та інших органів. Особливу увагу приділено аналізу факторів ризику, а також останнім дослідженням щодо вивчення патофізіологічних механізмів формування відтермінованої токсичної енцефалопатії (BTE), яка найчастіше призводить до інвалідності або смерті потерпілих. Висвітлено також безпосередні досягнення в галузі стратегії лікування отруень CO, які засновано на таргетній терапії зі секвестрацією CO (використання поглиначів CO на основі гему та гемопротеїнів, низькомолекулярних поглиначів на основі водорозчинних порфіринів, рекомбінантного нейроглобіну та ін).

Проаналізовано частоту та особливості клінічних проявів гострих отруень CO у хворих, госпіталізованих до токсикологічного відділення Київської міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги

artillery, missiles, air bombs, and drones, the use of which leads to the destruction and ignition of carbon materials. Since the beginning of the war, there has been a 39-fold increase in the total number of fires and a 14-fold increase in the total area under fire [9]. Moreover, during the destruction and ignition of industrial and residential structures, the effect of CO is combined with the toxic effect of the combustion products of synthetic and polymeric materials, which release highly toxic chemical compounds, especially cyanides, phosgene and so on [4, 5, 10]. The increase in the number of fires has caused a significant increase in the frequency of acute CO poisoning and the number of hospitalized patients. Recent advancements in the field have yielded novel insights into the mechanisms of CO toxicity, the risk factors associated with the development of delayed multi-organ pathology, and treatment strategies for acute poisonings using high-affinity CO absorbers. These developments are addressed in this review.

Aim: To summarise the current ideas about the mechanisms of toxic action of carbon monoxide (CO), the clinical manifestations of acute poisoning, delayed pathology, treatment strategies, and the features of the course of CO poisoning in wartime.

Materials and Methods. An analytical review of modern publications of scientific online libraries PubMed, MedLine, Elsevier on the mechanisms of toxic action, features of the clinical course and treatment strategies for acute CO poisoning and delayed pathology of the brain, heart and other organs was conducted. Special attention was paid to the analysis of risk factors, as well as recent studies on the study of pathophysiological mechanisms of the formation of delayed toxic encephalopathy (DTE), which most often leads to disability or death of victims. Immediate achievements in the field of CO poisoning treatment strategies based on targeted therapy with CO sequestration (the use of CO scavengers based on heme and haemoproteins, low-molecular-weight scavengers based on water-soluble porphyrins, recombinant neuroglobin, etc.) were also highlighted.

The frequency and features of clinical manifestations of acute CO poisoning in patients hospitalized in the toxicology department of the Kyiv City Clinical Hospital of Emergency

(КМКШМД) за період 2021–2023 рр. Використано методи контент-аналізу, системного та порівняльного аналізів. Дане дослідження – це фрагмент науково-дослідної роботи «Наукове обґрунтування безпечності для здоров'я людини пестицидів, матеріалів, виробів, об'єктів довкілля, харчових продуктів та продовольчої сировини; розробка відповідних медичних критеріїв і показників; санітарно-хімічна, токсиколого-гігієнічна оцінка, регламентація, нормування» (державний реєстраційний номер – 0123U102087). Дослідження виконано відповідно до вимог Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини в якості об'єкта дослідження» (1964 р.) та схвалено місцевою комісією з біоетики.

Результати та обговорення. Сучасні уявлення про механізми токсичної дії монооксиду вуглецю. Отруєння CO становить понад 85 % у структурі госпіталізованих хворих, які були отруєні токсичними газами, але механізм його дії до цього часу недостатньо вивчений [1-3, 5]. Отруєння CO спричиняє порушення постачання та використання O₂, а також утворення його активних форм. Токсична дія CO на організм включає наступні основні механізми [5, 10, 13, 14, 16, 19]:

- утворення карбоксигемоглобіну (COHb) при зв'язуванні CO з гемом гемоглобіну (Hb) зі втратою ним здібності Hb переносити та віддавати O₂ тканинам;
- зв'язування цитохромоксидази (ЦОГ) та інших тканинних гемопротеїнів (міоглобіну, нейроглобіну, цитоглобіну та ін.) з формуванням тканинної гіпоксії та мітохондріальної дисфункції;
- стимуляцію синтезу активних форм O₂, азоту та накопичення заліза зі зростанням рівню апоптозу і фероптозу з активацією ліпідної пероксидації в головному мозку, серці, м'язах, розвитком запальних процесів та імунних зсувів.

Основний аспект токсичної дії CO обумовлений шкідливим ефектом формування хімічної внутрішньосудинної та тканинної гіпоксії при утворенні значної кількості COHb: $HbO_2 + CO \downarrow COHb + O_2$. Реакція йде і у зворотному напрямку, але COHb є досить стійкою сполукою, його дисоціація

Medical Care (КССНЕМС) for the period 2021–2023 were analysed. The methods of content analysis, system and comparative analysis were used. This study is a fragment of the research work Scientific Substantiation of the Safety for Human Health of Pesticides, Materials, Products, Environmental Objects, Food Products and Food Raw Materials; Development of Relevant Medical Criteria and Indicators; Sanitary-chemical, Toxicological and Hygienic Assessment, Regulation, Standardization (state registration number – 0123U102087). The study was performed in accordance with the requirements of the Helsinki Declaration of the World Medical Association Ethical Principles of Medical Research Involving Human Subjects (1964) and was approved by the local committee on bioethics.

Results and discussion. Current understanding of the mechanisms of toxic action of carbon monoxide. CO poisoning accounts for more than 85 % of hospitalized patients who were poisoned by toxic gases, but the mechanism of its action has not yet been sufficiently studied [1–3, 5]. CO poisoning causes disruption of the supply and use of O₂, as well as the formation of its active forms. The toxic effect of CO on the body includes the following main mechanisms [5, 10, 13, 14, 16, 19]:

- formation of carboxyhaemoglobin (COHb) when CO binds to the heme of haemoglobin (Hb), resulting in loss of the ability of Hb to transport and deliver O₂ to tissues;
- binding of cytochrome oxidase (CcO) and other tissue haemoproteins (myoglobin, neuroglobin, cytoglobin, etc.) with the formation of tissue hypoxia and mitochondrial dysfunction;
- stimulation of the synthesis of active forms of O₂, nitrogen and iron accumulation with an increase in the level of apoptosis and ferroptosis with activation of lipid peroxidation in the brain, heart, muscles, development of inflammatory processes and immune shifts.

The main aspect of the toxic effect of CO is due to the harmful effect of the formation of chemical intravascular and tissue hypoxia when a significant amount of COHb is formed: $HbO_2 + CO \downarrow COHb + O_2$. The reaction also proceeds in the opposite direction, but COHb is a fairly stable compound, its dissociation in the

в організмі без інтенсивного лікування O₂ відбувається значно повільніше (до 5-6 годин), ніж оксигемоглобіну (HbO₂). Процес активного утворення COHb здійснюється за рахунок того, що CO має майже в 300–400 разів більшу ніж O₂ спорідненість до Hb [10]. Відбувається процес активного конкурентного зв'язування CO з гемом Hb і активне витіснення з нього кисню, що сприяє алостеричному переходу від низькоафінного напруженого стану гемоглобіну-T (Hb-T) до високоафінного розслабленого стану (Hb-R). Це значно зменшує здатність гему зв'язувати O₂ та переносити його до периферійних тканин, що викликає формування не лише судинної, але й тканинної гіпоксії [5, 10-12]. У тканинах на сьогоднішній день ідентифіковано більше 20 різних гемопротеїнів-мішеней CO. Утворений COHb понад 2 % у некурців і понад 10 % у курців може викликати симптоми гострого отруєння CO [3, 5, 10, 11]. У той же час ані клінічна тяжкість отруєння, ані клінічне покращення стану пацієнтів з отруєнням CO прямо не корелюють з рівнем COHb у крові або його кліренсом.

CO – це гетерополярна, діатомна молекула з хімічною стабільністю щодо тиску і температури зовнішнього середовища. З одного боку, CO є однією з найчастіших причин смерті в побуті, з іншого – CO, який виробляється ендогенно в невеликій кількості як продукт деградації гему гемоксигеназами, бере участь у біологічних сигнальних каскадах, які регулюють запалення, ріст/проліферацію клітин та циркадний ритм [10, 29]. Токсичність CO обумовлена його міцним координованим зв'язком з атомом заліза в гемі Hb еритроцитів та інших гемовмісних білків. Протогем, комплекс протопорфірину IX, який містить двовалентне залізо (Fe²⁺), комбінується зворотним зв'язком з CO подібно до того, який він утворює з O₂. Даний зв'язок зворотний, оскільки CO можна видалити шляхом інгаляції кисню під тиском, тому останній вважається основним антидотом при отруєннях CO [3-5, 10]. Після надходження до організму інгаляційним шляхом CO швидко дифундує через мембрану легневих капілярів, зв'язується зі залізистим фрагментом гему Hb та інших гемопротеїнів, які беруть участь у тканинному диханні та детоксикації (цитохром-С-оксидазою, у тому числі мітохондріальною; цитохромом-С;

body without intensive O₂ treatment occurs much slower (up to 5–6 hours) than that of oxyhaemoglobin (HbO₂). The process of active formation of COHb is carried out due to the fact that CO has an affinity for Hb that is almost 300–400 times greater than O₂ [10]. There is a process of active competitive binding of CO with the heme of Hb and active displacement of oxygen from it, which contributes to the allosteric transition from the low-affinity tense state of haemoglobin-T (Hb-T) to the high-affinity relaxed state (Hb-R). This significantly reduces the ability of heme to bind O₂ and transport it to peripheral tissues, which causes the formation of not only vascular, but also tissue hypoxia [5, 10–12]. To date, more than 20 different haemoproteins-targets of CO have been identified in tissues. The formed COHb of more than 2 % in non-smokers and more than 10 % in smokers can cause symptoms of acute CO poisoning [3, 5, 10, 11]. At the same time, neither the clinical severity of poisoning nor the clinical improvement of the condition of patients with CO poisoning directly correlate with the level of COHb in the blood or its clearance.

CO is a heteropolar, diatomic molecule with chemical stability with respect to pressure and temperature of the external environment. On the one hand, CO is one of the most common causes of death in everyday life, on the other hand, CO, which is produced endogenously in small quantities as a product of heme degradation by heme oxygenases, participates in biological signalling cascades that regulate inflammation, cell growth/proliferation, and circadian rhythm [10, 29]. The toxicity of CO is due to its strong coordinate bond with the iron atom in the heme Hb of erythrocytes and other heme-containing proteins. Protoheme, a complex of protoporphyrin IX, which contains divalent iron (Fe²⁺), combines with CO in a manner similar to that which it forms with O₂. This relationship is inverse, as CO can be removed by inhaling pressurized oxygen, which is why the latter is considered the main antidote for CO poisoning [3–5, 10]. After entering the body by inhalation, CO quickly diffuses through the membrane of pulmonary capillaries, binds to the iron fragment of heme Hb and other haemoproteins that participate in tissue respiration and detoxification

каталазою; пероксидазою; мієлопероксидазою; цитохромом-Р450, залізовмісними гемопротейнами – нейроглобіном, цитоглобіном, а також з міоглобіном серця, скелетних м'язів та ін.), що сприяє формуванню як судинної, так і біоенергетичної тканинної або гістотоксичної гіпоксії, підґрунтям якої є мітохондріальна дисфункція [5, 10, 14, 16, 19].

У нормі O_2 після надходження до легень зв'язується з Hb еритроцитів, які постачають його периферійним тканинам з низьким рівнем парціального тиску O_2 (PO_2), де він потрапляє в клітини, відновлює цитохром С, передаючи свій електрон субодиниці I цитохром-С-оксидази (ЦОГ). У субодиницях II, III і IV мітохондріального ланцюга електронів відбувається відновлення O_2 до води з вивільненням протонів H^+ через мітохондріальну мембрану та синтезом АТФ.

При вдиханні СО зв'язується з гемовими ділянками Hb, зменшуючи пропускну здатність O_2 і стабілізуючи високоафінний R-стангему [5, 10]. Окрім цього СО також зв'язується із залізовмісними гемопротейнами в тканинах, спричиняючи зниження доступності O_2 , безпосередньо блокуючи комплекси III та IV мітохондріального ланцюга електронів, пригнічуючи відновлення O_2 до води та створюючи резервуар СО. Це інгібування в поєднанні зі зниженням доступності O_2 призводить до деполаризації мембран клітин, зниження виходу АТФ і накопичення відновлених еквівалентів у електронно-транспортному мітохондріальному ланцюзі. Відновлені еквіваленти можуть реагувати з O_2 , утворюючи супероксид, який викликає пошкодження клітин безпосередньо або шляхом перетворення на інші активні форми O_2 , такі як перекис водню (H_2O_2). Це спричиняє окислювальне пошкодження тканин та активацію запальних та апоптичних процесів. Інші комплекси в ланцюзі транспортування електронів (NO, H_2S) також утворюють вільні радикали, викликають порушення сигнальної системи, спричиняючи подальше пошкодження клітин і тканин в гострій період отруєння СО, а також сприяє формуванню відтермінованих патологічних процесів [5, 10, 29, 30]. Це відбувається у зв'язку з високою спорідненістю СО із залізовмісним гемом еритроцитів та гемом тканинних гемопротейнів. Механізм, що лежить в основі такої високої афінності, остаточно не вивчений.

(cytochrome C oxidase, including mitochondrial; cytochrome C; catalase; peroxidase; myeloperoxidase; cytochrome P450, iron-containing haemoproteins – neuroglobin, cytoglobin, as well as myoglobin of the heart, skeletal muscles, etc.), which contributes to the formation of both vascular and bioenergetic tissue or histotoxic hypoxia, the basis of which is mitochondrial dysfunction [5, 10, 14, 16, 19].

Normally, O_2 after entering the lungs binds to Hb of erythrocytes, which supply it to peripheral tissues with a low level of partial pressure of O_2 (PO_2), where it enters the cells, reduces cytochrome C, transferring its electron to subunit I of cytochrome C oxidase (CcO). In subunits II, III and IV of the mitochondrial electron chain, O_2 is reduced to water with the release of H^+ protons through the mitochondrial membrane and the synthesis of ATP.

When inhaled, CO binds to the heme sites of Hb, reducing O_2 transmittance and stabilising the high-affinity R-state of heme [5, 10]. In addition, CO also binds to iron-containing haemoproteins in tissues, causing a decrease in O_2 availability, directly blocking complexes III and IV of the mitochondrial electron chain, inhibiting the reduction of O_2 to water, and creating a CO reservoir. This inhibition, combined with a decrease in O_2 availability, leads to depolarization of cell membranes, a decrease in ATP yield, and an accumulation of reduced equivalents in the mitochondrial electron transport chain. The reduced equivalents can react with O_2 to form superoxide, which causes cell damage directly or by conversion to other active forms of O_2 , such as hydrogen peroxide (H_2O_2). This causes oxidative damage to tissues and activation of inflammatory and apoptotic processes. Other complexes in the electron transport chain (NO, H_2S) also form free radicals, cause disruption of the signalling system, causing further damage to cells and tissues in the acute period of CO poisoning, and also contribute to the formation of delayed pathological processes [5, 10, 29, 30]. This is due to the high affinity of CO with the iron-containing heme of erythrocytes and the heme of tissue haemoproteins. The mechanism underlying such a high affinity has not been fully studied.

Останніми роками з'явилися наукові дослідження, в яких високу афінність CO до гему пояснюють змінами енергетичних зв'язків і дислокацією електронів в електронному ланцюзі гему. Так, у роботі Li R. та співавт. [13] з використанням наноінженерних еритроцитів проведено аналіз енергетичних, геометричних та електронних компонентів механізму формування гіпоксії за дії CO та інших токсичних лігандів (CN, -CHO, -NO₂ та NH₂), які зв'язуються з Fe²⁺ в площині порфіринового кільця гему. Автори дійшли висновку, що головну роль у механізмі формування токсичної гіпоксії в результаті дії CO та інших токсичних лігандів відіграє перерозподіл електронів та порушення їхньої взаємодії. Це призводить до зміни локалізації електронів у площині порфіринового кільця гему. CO та інші вивчені ліганди мають більш високу енергію зв'язку з гемом Hb ніж O₂ та індують перенесення електронів у порфіриновому кільці на орбіті O₂, що сприяє збільшенню довжини зв'язку O—O. Як більш сильний акцептор, CO займає сайт зв'язування O₂ з гемом. При цьому O₂ додатково отримує електрони, які викликають його поляризацію та значно посилюють зв'язок з Fe²⁺ гему Hb, через це гем втрачає здатність переносити та віддавати O₂ тканинам, що призводить до тканинної гіпоксії. Автори показали аналогічний механізм формування гіпоксії також за дії інших токсичних лігандів, особливо ціаногрупи, що дозволяє відносити їх до категорії кров'яних отрут.

До 2000 року були відомі лише два залізовмісні гемопротеїди – Hb та міоглобін (Mb), які беруть участь у транспортуванні O₂ тканинам в окисному метаболізмі та були мішенню CO. Якщо Hb міститься переважно в еритроцитах, то Mb – здебільшого в серцевих та скелетних м'язах і теж є потенційною мішенню для CO, а також є його резервуаром. Хоча спорідненість CO з гемом Mb не така висока, як у Hb (афінність його до гему Mb лише у 23 рази вища, ніж в O₂) [10], але тривалість накопичення зв'язаного з Mb CO в м'язах значно вища і досягає декількох тижнів, що, ймовірно, сприяє розвитку рабдоміолізу [31].

Mb – залізовмісний гемопротеїд, який постачає O₂ до м'язових клітин, як і Hb, але він є більш універсальним, ніж вважалось

In recent years, scientific studies have appeared in which the high affinity of CO for heme is explained by changes in energy bonds and dislocation of electrons in the electronic chain of heme. Thus, in the work by Li R. et al. [13], an analysis of the energy, geometric and electronic components of the mechanism of hypoxia formation under the action of CO and other toxic ligands (CN, -CHO, -NO₂ and NH₂), which bind to Fe²⁺ in the plane porphyrin ring of heme was performed using nano-engineered erythrocytes. The authors concluded that the main role in the mechanism of toxic hypoxia formation as a result of the action of CO and other toxic ligands is played by the redistribution of electrons and the disruption of their interaction. This leads to a change in the localization of electrons in the plane of the porphyrin ring of heme. CO and other studied ligands have a higher binding energy with heme Hb than O₂ and induce electron transfer in the porphyrin ring on the O₂ orbital, which contributes to an increase in the length of the O—O bond. As a stronger acceptor, CO occupies the O₂ binding site with heme. In this case, O₂ additionally receives electrons that cause its polarization and significantly strengthen the bond with Fe²⁺ of heme Hb, due to which heme loses the ability to transfer and donate O₂ to tissues, which leads to tissue hypoxia. The authors showed a similar mechanism of hypoxia formation also under the action of other toxic ligands, especially of cyano groups, which allows them to be classified as blood poisons.

Until 2000, only two iron-containing haemoproteins were known – Hb and myoglobin (Mb), which are involved in the transport of O₂ to tissues in oxidative metabolism and are targets of CO. If Hb is mainly contained in erythrocytes, then Mb is mainly in cardiac and skeletal muscles and is also a potential target for CO, as well as its reservoir. Although the affinity of CO for the heme of Mb is not as high as that of Hb (its affinity for the heme of Mb is only 23 times higher than that of O₂) [10], the duration of accumulation of CO bound to Mb in the muscles is much higher and reaches several weeks, which probably contributes to the development of rhabdomyolysis [31].

Mb is an iron-containing haemoprotein that delivers O₂ to muscle cells, like Hb, but

раніше [5, 10, 14]. Mb – мономер, який знаходили лише в поперечно-смугастих м'язах (скелетних м'язах і серці). Більш пізні дані показують поширення його присутності в інших тканинах, наприклад, у гладких м'язах, мозку, нирках, печінці, ендотеліальних і пухлинних клітинах, хоча й у значно нижчих концентраціях. У міоцитах Mb посилює надходження O₂, полегшуючи дифузію до мітохондрій або шляхом зберігання O₂ для короткочасних чи тривалих гіпоксичних періодів [14-16]. Збагачений O₂ Mb також сприяє розкладанню токсичного оксиду азоту (NO), присутнього в клітинах із високою метаболічною активністю, завдяки активності ферменту діоксигенази. З іншого боку дезокси-Mb може діяти як нітритредуктаза, утворюючи NO з NO₂ у відповідь на клітинну гіпоксію [16], що має місце при отруєнні CO. Важливим відкриттям є виявлення мРНК Mb, її ідентифікація в епітеліальних клітинах мозку, нирок, печінки та виражена регуляція експресії Mb у пухлинних клітинах молочної залози, товстої кишки та простати [14-17]. Цікаво, що високі рівні експресії Mb корелюють з позитивним прогнозом для пацієнтів з раком молочної залози. При отруєнні CO Mb у серцевому та скелетних м'язах, довготривало пов'язаний з CO, демонструє наномольну константу дисоціації зв'язування для CO (Kd._{CO} = 37 нМ) [10], у зв'язку з чим є великою потенційною мішенню для CO та його потенційним резервуаром. Зв'язування CO з Mb може ще більше погіршити доставку O₂ в тканини, що сприяє розвитку відтермінованої патології серця, м'язів та інших органів.

Починаючи з 2000-х років відкрито безпрецедентну різноманітність родини інших залізовмісних глобінів у різних тканинах людини та тварин, які також зв'язують і акумулюють O₂ та відіграють важливу роль у диханні й продукуванні окисної енергії, а також являють собою потенційну мішень і потенційний резервуар для CO. Глобіни – це невеликі металопротеїни, що зазвичай містять близько 150 амінокислот, які не лише посилюють постачання та зберігання O₂ в тканинах, беручи участь у киснезалежному метаболізмі, але й можуть виконувати інші функції, зокрема розкладання або синтез NO, детоксикація активних форм O₂, азоту та внутрішньоклітинна передача сигналів [14].

Окрім детальновивчених Hb та Mb в остан-

it is more versatile than previously thought [5, 10, 14]. Mb is a monomer that was found only in striated muscle (skeletal and heart). More recent data show its widespread presence in other tissues, such as smooth muscle, brain, kidney, liver, endothelial and tumour cells, although at much lower concentrations. In myocytes, Mb enhances O₂ delivery by facilitating diffusion to mitochondria or by storing O₂ for short or long-term hypoxic periods [14–16]. O₂-enriched Mb also contributes to the decomposition of toxic nitric oxide (NO), present in cells with high metabolic activity, through the activity of the enzyme dioxygenase. On the other hand, deoxy-Mb can act as a nitrite reductase, generating NO from NO₂ in response to cellular hypoxia [16], which occurs in CO poisoning. An important discovery is the discovery of Mb mRNA, its identification in epithelial cells of the brain, kidney, liver and pronounced regulation of Mb expression in tumour cells of the breast, colon and prostate [14–17]. Interestingly, high levels of Mb expression correlate with a positive prognosis for patients with breast cancer. In CO poisoning, Mb in cardiac and skeletal muscles, long-term associated with CO, demonstrates a nanomolar binding dissociation constant for CO (Kd._{CO} = 37 nM) [10], and is therefore a large potential target for CO and its potential reservoir. The binding of CO to Mb can further impair the delivery of O₂ to tissues, which contributes to the development of delayed pathology of the heart, muscles, and other organs.

Since the 2000s, an unprecedented diversity of other iron-containing globin families has been discovered in various human and animal tissues, which also bind and accumulate O₂ and play an important role in respiration and oxidative energy production, and are also a potential target and reservoir for CO. Globins are small metalloproteins, usually containing about 150 amino acids, which not only enhance the supply and storage of O₂ in tissues, participating in oxygen-dependent metabolism, but can also perform other functions, including the decomposition or synthesis of NO, detoxification of active forms of O₂, nitrogen, and intracellular signalling [14].

In addition to the thoroughly studied Hb

ні 10 років ідентифіковані ще 6 глобінів – залізовмісних гемопротеїнів: нейроглобін (Ngb), цитоглобін (Cygb), андроглобін (Adgb), глобін E (GbE), глобін X (GbX) та глобін Y (GbY). Якщо Hb знаходиться переважно в еритроцитах, Mb – у поперечно-смугастих та гладких м'язах, то Ngb – у нейронах центральної та периферичної нервової системи, а також в ендокринних тканинах, Cygb в основному знаходиться у фібробластах, а також ідентифікується в різних нейронах, епітелії, макрофагах, м'язах та різноманітних пухлинах, демонструючи пухлинно-супресорну активність [14]. Андроглобін (Adgb) переважно експресується в яєчках, бере участь у відтворенні як у постачанні O₂, так і як антиоксидант. Глобін E є специфічним для очей респіраторним білком, глобін Y демонструє найсильнішу експресію мРНК у яєчниках, нирках, очах і легенях, а глобін X є мембранно-зв'язаним глобіном у нервовій системі та інших тканинах [14]. GbX переважно бере участь у захисті мембранних ліпідів, мембранному клітинному сигнальному процесі, хоча остаточно його функція досі невідома.

Особливий інтерес для респіраторного процесу і отруєння CO викликає Ngb – нервовий глобін, який переважно знаходиться в нейронах центральної та периферичної нервової системи, а також у сітківці ока, в ендокринних тканинах, у гемопоетичних стовбурових клітинах та тканинах пухлин. Є переконливі докази, що він пов'язаний з мітохондріями й тому бере участь в окислювальному метаболізмі, локальному або тимчасовому перенесенні O₂ та захисті від АФК [14, 18, 19]. Показано, що Ngb служить загальним ендogenous нейропротектором, бере участь у детоксикації шкідливого впливу NO, АФК та пригнічує апоптоз [10, 14, 18, 19]. Причому, якщо до Ngb, виділеного з мозку гризунів, CO має більшу спорідненість лише у 14,9 разів, ніж до O₂, то до інженерного варіанту штучного людського нейроглобіну (Ngb-H64Q-CCC) спорідненість CO в 500–10000 разів вища ніж в O₂ [10, 21]. Така висока селективна спорідненість до цього інженерного Ngb лягла в основу розробки нового фармакологічного антидоту – поглинача CO, який проходить доклінічні випробування [10, 21]. Ngb-H64Q-CCC поглинає CO з молекулярного Hb та Hb, інкапсульованого в еритроцитах, а також у нейронах мозку та пери-

and Mb, 6 more globins have been identified in the last 10 years: neuroglobin (Ngb), cytoglobin (Cygb), androglobin (Adgb), globin E (GbE), globin X (GbX) and globin Y (GbY). While Hb is found mainly in erythrocytes, Mb in striated and smooth muscles, Ngb – in neurons of the central and peripheral nervous system, as well as in endocrine tissues, Cygb is mainly found in fibroblasts, and is also identified in various neurons, epithelium, macrophages, muscles and various tumours, demonstrating tumour suppressor activity [14]. Androglobin (Adgb) is mainly expressed in the testes, participates in the reproduction of both O₂ supply and as an antioxidant. Globin E is an eye-specific respiratory protein, globin Y shows the strongest mRNA expression in the ovary, kidney, eye and lung, and globin X is a membrane-bound globin in the nervous system and other tissues [14]. GbX is mainly involved in the protection of membrane lipids, membrane cell signalling, although its final function is still unknown.

Of particular interest for the respiratory process and CO poisoning is Ngb – nerve globin, which is mainly found in neurons of the central and peripheral nervous system, as well as in the retina, endocrine tissues, hematopoietic stem cells and tumour tissues. There is convincing evidence that it is associated with mitochondria and therefore participates in oxidative metabolism, local or transient O₂ transfer and protection against ROS [14, 18, 19]. It has been shown that Ngb serves as a general endogenous neuroprotector, participates in the detoxification of the harmful effects of NO, ROS and inhibits apoptosis [10, 14, 18, 19]. Moreover, if CO has a greater affinity for Ngb isolated from rodent brains only 14.9 times than for O₂, then for the engineered variant of artificial human neuroglobin (Ngb-H64Q-CCC) the affinity of CO is 500–10,000 times higher than for O₂ [10, 21]. Such a high selective affinity for this engineered Ngb formed the basis for the development of a new pharmacological antidote – a CO absorber, which is undergoing preclinical testing [10, 21]. Ngb-H64Q-CCC absorbs CO from molecular Hb and Hb encapsulated in erythrocytes, as well as in neurons of the brain and peripheral nervous system, eliminates cardiovascular

феричної нервової системи, усуває серцево-судинний колапс, послаблює залежне від CO інгібування мітохондріального дихання, відновлює тканинне дихання в міокарді мишей, отруєних CO, та збільшує виживання тварин на 88 % порівняно лише з 10 % у контрольній групі [19]. Можна припустити, що висока спорідненість CO з Ngb зумовлює тривалий час його дисоціації у тканинах мозку. Високі його концентрації в тканинах мозку гризунів, як резервуар CO, зберігаються протягом кількох тижнів [10, 19], що ймовірно і є однією з основних причин розвитку відтермінованої патології мозку.

В останні роки доведено, що Ngb відіграє важливу роль у транспортуванні та зберіганні O₂ не лише при отруєнні CO [18, 19, 21], але й має високий нейропротекторний потенціал [22], запобігаючи гіпоксії та збільшуючи поглинання O₂ на 40-50 % при гострій ішемії мозку, сітківки, а також при інсульті, інфаркті мозку та серця, атрофії зорового нерва, при різноманітних нейродегенеративних захворюваннях та інших патологіях [23-25]. Крім того, Ngb відіграє важливу роль у сигнальних та реакційних ланцюгах, окислювальному метаболізмі, а також у більшості тканин підтримує (псевдо)ферментативні властивості, включаючи метаболізм NO, пероксинітриту та поглинання вільних радикалів [22-25].

Поряд з Ngb в окислювальному метаболізмі важливу роль відіграють і такі тканинні глобіни, як цитоглобін (Cygb) і глобін E (GbE) [14]. Cygb зустрічається у клітинних лініях, пов'язаних з фібробластами, а також у різних нейронах, епітелії, макрофагах, м'язах і різноманітних клітинах пухлин. Він також бере участь у постачанні O₂ при ішемії, відіграє роль антиоксиданта у фіброзній печінці, легенях, підшлунковій залозі та нирках у загальному захисті від АФК, а також при дефектах регенерації тканин, у тому числі після токсичного впливу CO [14, 26, 27]. Автори відзначають, що це, ймовірно, обумовлено тим, що Cygb постачає O₂ для синтезу колагену, у збільшенні синтезу NO-синтази, у процесі передачі сигналів на основі ліпідів та в більш загальному захисті тканин від АФК, а також у метаболізмі NO та CO.

Глобін E є специфічним для очей респіраторним білком. Спочатку він був ідентифікований у сітківці ока птахів, а в останні роки – у нейронах та м'язах. Глобін E філогене-

collapse, weakens CO-dependent inhibition of mitochondrial respiration, restores tissue respiration in the myocardium of mice poisoned with CO, and increases animal survival by 88% compared to only 10 % in the control group [19]. It can be assumed that the high affinity of CO for Ngb determines its long dissociation time in brain tissues. Its high concentrations in rodent brain tissues, as a CO reservoir, persist for several weeks [10, 19], which is probably one of the main reasons for the development of delayed brain pathology.

In recent years, it has been proven that Ngb plays an important role in the transport and storage of O₂ not only in CO poisoning [18, 19, 21], but also has a high neuroprotective potential [22], preventing hypoxia and increasing O₂ uptake by 40–50 % in acute brain and retinal ischaemia, as well as in stroke, cerebral and cardiac infarction, optic nerve atrophy, various neurodegenerative diseases and other pathologies [23-25]. In addition, Ngb plays an important role in signalling and reaction chains, oxidative metabolism, and in most tissues it supports (pseudo)enzymatic properties, including NO metabolism, peroxy-nitrite and free radical scavenging [22–25].

In addition to Ngb, tissue globins such as cytoglobin (Cygb) and globin E (GbE) play an important role in oxidative metabolism [14]. Cygb is found in cell lines related to fibroblasts, as well as in various neurons, epithelia, macrophages, muscles, and various tumour cells. It is also involved in the delivery of O₂ at ischaemia, plays an antioxidant role in fibrotic liver, lung, pancreas and kidney in general protection against ROS, as well as in defects in tissue regeneration, including after CO toxicity [14, 26, 27]. The authors note that this is likely due to the fact that Cygb supplies O₂ for collagen synthesis, in increased synthesis of NO synthase, in lipid-based signalling and in more general protection of tissues against ROS, as well as in the metabolism of NO and CO .

Globin E is an eye-specific respiratory protein. It was initially identified in the retina of birds, and in recent years in neurons and muscles. Globin E is phylogenetically related to Mb, or has a slightly lower affinity for O₂ than Mb, and has a similar function in O₂

тично пов'язаний з Mb, або має дещо нижчу спорідненість до O₂, ніж Mb, має подібну функцію в постачанні O₂, а також у метаболізмі NO і CO [14, 28], публікацій про його зміни при отруєнні CO не знайдено. Також поки не знайдено публікацій про роль глобінів X, Y і андроглобіну (Adgb) при отруєнні CO, хоча описана їхня участь у респіраторному метаболізмі та в детоксикації.

Таким чином, поряд з Hb і Mb у респіраторному метаболізмі, захисті та відновленні тканин від CO при гострому отруєнні важливу роль відіграють й інші нещодавно відкриті залізовмісні гемопротеїни – глобіни: Ngb та Cygb. Особливо важливу нейропротекторну і антиоксидантну роль пов'язують із Ngb.

Крім того, важливе значення в механізмі токсичної дії CO відіграє активація тромбоцитів шляхом витіснення NO з поверхневих гемопротеїнів тромбоцитів [5, 10]. Витіснений вільний NO реагує з супероксидом щодо утворення пероксинітриду, котрий ще більше підсилює окислювальний стрес, додатково пригнічуючи функцію мітохондрій і посилюючи активацію тромбоцитів та нейтрофілів. Активовані тромбоцити стимулюють нейтрофіли до дегрануляції, адгезії, вивільнення мієлопероксидази (МПО) та інгібування в них функцій B₂ інтегрину. У свою чергу протеази нейтрофілів окислюють ксантиндегідрогеназу ендотеліальних клітин до ксантиноксидази, утворюючи активні форми кисню (АФК) та викликаючи мітохондріальне ураження в різних тканинах, особливо в мозку [30, 32, 33]. МПО і АФК каталізують перекисне окиснення ліпідів, утворюючи аддукти з основним білком мієліну, які викликають імунну відповідь лімфоцитів та активацію мікроглії, а також імуноопосередковану відтерміновану патологію мозку – енцефалопатію і лейкоенцефалопатію, кому, геморагічний інфаркт та інші порушення, а також патологію серця й інших органів. Описано підвищення рівня основного білка мієліну в цереброспінальній рідині в пацієнтів, отруєних CO, які страждали від неврологічних ускладнень [5]. Автори стверджують, що ці запальні ефекти тривають досить довго після початкового отруєння вуглекислим газом і, можливо, не залежать від рівня CO, а обумовлені дією NO, МПО, АФК, а також імунними реакціями організму (рис. 1).

delivery, as well as in NO and CO metabolism [14, 28], and no publications have been found on its changes at CO poisoning. Similarly, no publications have been found on the role of globins X, Y, and androglobin (Adgb) in CO poisoning, although their participation in respiratory metabolism and detoxification has been described.

Thus, along with Hb and Mb, other recently discovered iron-containing haemoproteins – globins Ngb and Cygb play an important role in respiratory metabolism, protection and tissue recovery from CO in acute poisoning. A particularly important neuroprotective and antioxidant role is associated with Ngb.

In addition, platelet activation by displacing NO from platelet surface haemoproteins plays an important role in the mechanism of CO toxicity [5, 10]. The displaced free NO reacts with superoxide to form peroxynitrite, which further enhances oxidative stress, further suppressing mitochondrial function and enhancing platelet and neutrophil activation. Activated platelets stimulate neutrophils to degranulate, adhere, release myeloperoxidase (MPO) and inhibit B₂ integrin functions in them. In turn, neutrophil proteases oxidize endothelial cell xanthine dehydrogenase to xanthine oxidase, generating reactive oxygen species (ROS) and causing mitochondrial damage in various tissues, especially the brain [30, 32, 33]. MPO and ROS catalyse lipid peroxidation, forming adducts with myelin basic protein, which cause an immune response of lymphocytes and activation of microglia, as well as immune-mediated delayed pathology of the brain – encephalopathy and leukoencephalopathy, coma, haemorrhagic infarction and other disorders, as well as pathology of the heart and other organs. An increase in the level of myelin basic protein in the cerebrospinal fluid has been described in patients poisoned by CO who suffered from neurological complications [5]. The authors argue that these inflammatory effects persist for a long time after the initial poisoning with carbon dioxide and, perhaps, do not depend on the level of CO, but are due to the action of NO, MPO, ROS, as well as the immune reactions of the body (Fig. 1).

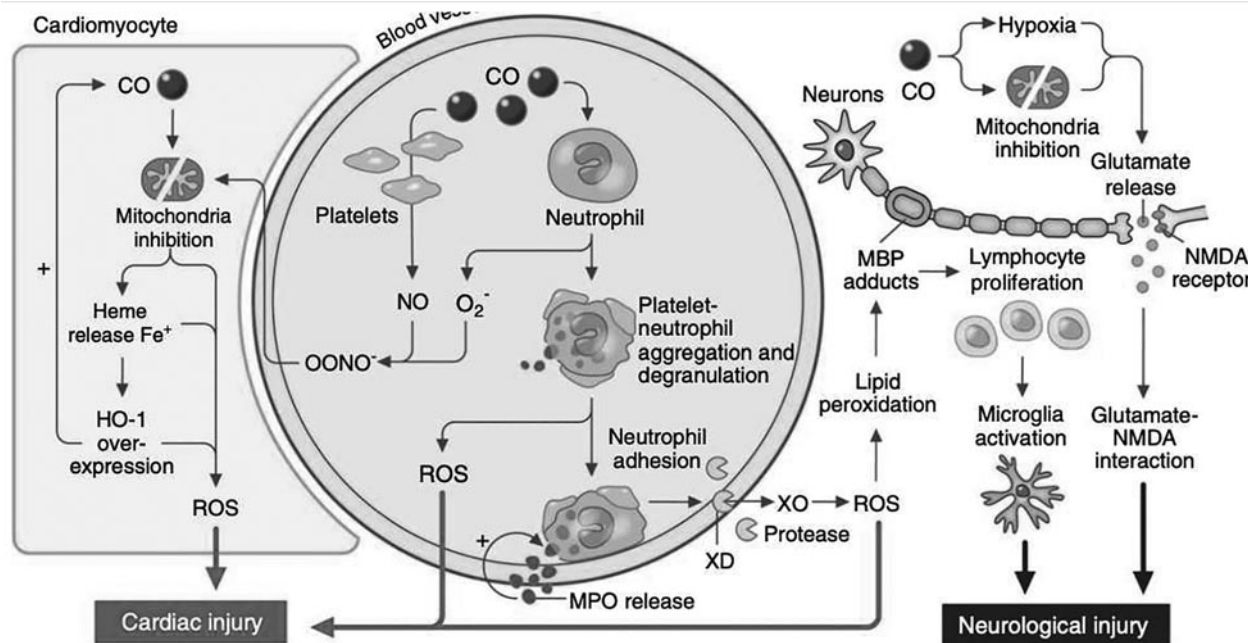


Рис. Механізми формування каскаду запальних реакцій з розвитком ушкоджень серця та мозку при отруєнні CO (Rose J. J., et al. 2017) [5].

Fig. Mechanisms of formation of a cascade of inflammatory reactions with the development of heart and brain damage in CO poisoning (Rose J. J., et al. 2017) [5].

Rose J.J., et al. [5] стверджують (рис. 1), що інгібування функцій мітохондрій веде до подальшого утворення реактивних форм кисню (ROS), що є причиною вивільнення гему та його розпаду через зростання активності гемоксигенази (HO)-1, що додатково спричиняє оксидативний стрес. HO-1 метаболізує вільний гем, що утворює більше ендogenous CO та заліза. У свою чергу активовані нейтрофіли дегранулюють і вивільняють мієлопероксидазу (MPO) та протеазу, що викликає ще більшу активацію нейтрофілів, а також їхню адгезію. Протеази, вивільнені з тромбоцитів та нейтрофілів, окислюють ендотеліальну клітинну ксантиндегідрогеназу (XD) до ксантинооксидази (XO), генеруючи додатково ROS, що викликає клітинне ушкодження, а також пероксидацію ліпідів, зокрема основного білка мієліну (MBP). Пероксидований MBP утворює аддукти, які викликають проліферацію лімфоцитів, активацію мікроглії, зрештою неврологічні та серцеві ушкодження. Загальні ефекти гіпоксії та безпосередній вплив токсичності CO на мітохондрії викликають вивільнення глутамату, який активує рецептори N-метил-D-аспартату (NMDA), що додатково призводить до неврологічних та кардіальних уражень.

Rose J.J., et al. [5] state (Fig. 1) that inhibition of mitochondrial function leads to further generation of reactive oxygen species (ROS), which causes the release of heme and its degradation through increased heme oxygenase (HO)-1 activity, which further causes oxidative stress. HO-1 metabolizes free heme, which produces more endogenous CO and iron. In turn, activated neutrophils degranulate and release myeloperoxidase (MPO) and protease, which causes even greater neutrophil activation and adhesion. Proteases released from platelets and neutrophils oxidize endothelial cell xanthine dehydrogenase (XD) to xanthine oxidase (XO), generating additional ROS, which causes cellular damage and lipid peroxidation, in particular myelin basic protein (MBP). Peroxidised MBP forms adducts, that cause lymphocyte proliferation, microglial activation, and ultimately neurological and cardiac damage. The general effects of hypoxia and the direct effects of CO toxicity on mitochondria cause the release of glutamate, which activates N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors, further leading to neurological and cardiac damage.

CO при гострому отруєнні індукує додаткове утворення CO в тканинах через гемзалежну індукцію гемоксинази-1 (HO)-1, яка бере участь у катаболізмі вільного гему [34]. Вплив CO швидко додатково підвищує рівень цитозольного гему в мозку та інших тканинах через 3 основні механізми [5, 10, 34]:

- зміна синтезу гему, процес, який регулюється CO;
- звільнення гему з дисоційованого COHb та гемопротеїнів тканин з резервуаром CO;
- порушення зберігання гему в мітохондріях через CO.

Після впливу CO пошкоджений цитозольний гем ще більше підвищує індукцію гемоксигенази HO⁻¹, яка метаболізує гем у білівердин. Окрім посилення окислювального стресу та клітинного запалення, вільний гем підтримує місцеві рівні CO, активує апоптоз клітин та наростання тканинної гіпоксії, а його катаболізм підвищує рівень заліза, яке індукує продукування активних форм O₂ та ініціює фероптоз [29]. Ці ураження внаслідок ішемії, окислювального стресу, цитотоксичного впливу вільного гему, запалення та імунних порушень поряд з тривалим резервуванням CO в гемопротеїнах тканин призводить до розвитку відтермінованої патології мозку (когнітивного дефіциту, депресії, атаксії, лейкоенцефалопатії, довготривалої коми, геморагічних інфарктів та інших стійких неврологічних порушень; а також ураження серця з розвитком аритмії, інфаркту; ураження м'язів, печінки, нирок та шкіри).

Клінічні прояви гострих отруєнь CO та їхні особливості у хворих в умовах війни.

Клінічні ознаки отруєння CO дуже різноманітні та значною мірою неспецифічні. Основна роль щодо діагностики — це збір анамнестичних даних та відомостей про побутовий або професійний контакт з підвищеними концентраціями CO в повітрі, яке вдихається, а також аналіз показників концентрації HbCO в крові [1–6]. Автори зазначають, що отруєння легкого ступеня тяжкості характеризуються головним болем, відчуттям пульсації в скроневій ділянці, запамороченням, погіршенням гостроти зору, помірним оглушенням, нудотою, сльозотечею, іноді — першінням у горлі. Зустрічається почервоніння шкірного покриву, частіше у вигляді легкого рум'янця, нерідко спостерігається тахікардія, артеріальна гіпертензія, біль у грудній

Acute CO poisoning induces additional CO formation in tissues through heme-dependent induction of heme oxygenase-1 (HO)-1, which is involved in the catabolism of free heme [34]. Exposure to CO rapidly further increases cytosolic heme levels in the brain and other tissues through 3 main mechanisms [5, 10, 34]:

- change in heme synthesis, a process regulated by CO;
- release of heme from dissociated COHb and haemoproteins of tissues with a CO reservoir;
- disruption of heme storage in mitochondria due to CO.

After exposure to CO, damaged cytosolic heme further increases the induction of heme oxygenase HO⁻¹, which metabolizes heme to biliverdin. In addition to increasing oxidative stress and cellular inflammation, free heme maintains local CO levels, activates cell apoptosis and increases tissue hypoxia, and its catabolism increases iron levels, which induces the production of active O₂ species and initiates ferroptosis [29]. These lesions due to ischaemia, oxidative stress, cytotoxic effects of free heme, inflammation and immune disorders, along with prolonged CO storage in tissue haemoproteins, lead to the development of delayed brain pathology (cognitive deficit, depression, ataxia, leukoencephalopathy, long-term coma, haemorrhagic infarction and other persistent neurological disorders; as well as heart damage with the development of arrhythmia, infarction; damage to muscles, liver, kidneys and skin).

Clinical manifestations of acute CO poisoning and their features in patients in war conditions.

Clinical signs of CO poisoning are very diverse and largely nonspecific. The main role in diagnostics is the collection of anamnestic data and information about household or professional contact with elevated CO concentrations in inhaled air, as well as the analysis of HbCO concentration indicators in the blood [1–6]. The authors note that mild poisoning is characterized by headache, a feeling of pulsation in the temporal zone, dizziness, deterioration of visual acuity, moderate stupor, nausea, lacrimation, sometimes – a tickle in the throat. Redness of the skin occurs, more often in the form of a slight blush; tachycardia, arterial hyperten-

клітці, сухий кашель. Концентрація СОHb у крові за легкої форми зазвичай становить від 10 до 30 %. Коли вона наближається до 30 %, у пацієнта, як правило, з'являється задишка при навантаженні.

При помірній формі характерні: гострий головний біль, нудота, блювання, запаморочення, задишка в спокої або при незначному навантаженні, можливі збудження або загальмованість, короткочасна втрата свідомості, судоми. Концентрація СОHb при цьому досягає 30-40 %. При тяжкій формі концентрація СОHb перевищує 40 %, до клінічних проявів додається порушення зору, атаксія, сінкопе, ейфорія, тахікардія, тахіпноє. Коли СОHb досягає 50–60 % нерідко настає кома та судоми. Коли концентрація СОHb перевищує 60 % – кома більш глибока, під час якої може наступити смерть. При тяжкому отруєнні часто спостерігається м'язова астения або гіпертонія з гіперрефлексією (рідше), послаблення корнеальних рефлексів, фотореакцій, поява міозу, що змінюється двобічним мідріазом або анізокорією, порушується ритм дихання, мають місце порушення серцевого ритму, артеріальна гіпертензія. Виділяють також блискавичну форму отруєння СО. Вона розвивається, якщо концентрація СО в повітрі становить 0,5-1,0 % або вище. При цьому СОHb швидко досягає 60–80 %. Потерпілий раптово впадає в кому, зупиняється дихання, зрештою настає декомпенсований шок. Спостерігається трофічне ураження шкіри у вигляді набряку, еритеми, пухирів, наповнених трансудатом. Підвищується в'язкість крові, також сповільнюється ШОЕ внаслідок компенсаторного збільшення кількості еритроцитів та вмісту Hb через гіпоксію.

Проведений нами ретроспективний аналіз частоти та особливостей клінічних проявів у хворих з гострим отруєнням СО, госпіталізованих у відділення токсикології та інтенсивної терапії ЛШМД м. Києва, показав, що за роки війни госпіталізовано значно більше хворих, ніж до неї. Якщо за довоєнний 2021 рік було госпіталізовано 23 пацієнти переважно з легким ступенем (13 хворих) та з середнім ступенем (10 хворих) отруєння, то за 2022 рік надійшло до лікарні майже вдвічі більше хворих (35 пацієнтів, здебільшого середнього та тяжкого ступенів – 26 і 9 хворих відповідно, з них троє загинуло). За 2023 рік госпіталізовано 36 хворих, переважно

sion, chest pain, and dry cough are also observed. The concentration of COHb in the blood in mild forms usually ranges from 10 to 30 %. When it approaches 30 %, the patient typically develops shortness of breath on exertion.

In the moderate form, the following are characteristic: acute headache, nausea, vomiting, dizziness, and shortness of breath at rest or with slight exertion, possible excitement or inhibition, short-term loss of consciousness, convulsions. The concentration of COHb in this case reaches 30–40 %. In the severe form, the concentration of COHb exceeds 40%, and visual impairment, ataxia, syncope, euphoria, tachycardia, tachypnea are added to the clinical manifestations. When COHb reaches 50–60 %, coma and convulsions often occur. When the concentration of COHb exceeds 60 %, the coma is deeper, stupor develops, during which death may occur. In severe poisoning, muscle asthenia or hypertension with hyperreflexia (less often), weakening of corneal reflexes, photoreactions, the appearance of miosis, which is replaced by bilateral mydriasis or anisocoria are observed; the respiratory rhythm is disturbed, cardiac rhythm disturbances, and arterial hypertension occur. A fulminant form of CO poisoning is also distinguished. It develops if the concentration of CO in the air is 0.5–1.0 % or higher. In this case, COHb quickly reaches 60–80 %. The victim suddenly falls into a coma, breathing stops, and eventually decompensated shock sets in. Trophic skin damage is observed in the form of edema, erythema, blisters filled with transudate. Blood viscosity increases, and ESR also slows down due to a compensatory increase in the number of erythrocytes and Hb content due to hypoxia.

Our retrospective analysis of the frequency and characteristics of clinical manifestations in patients with acute CO poisoning hospitalized in the Department of Toxicology and Intensive Care of the KCCHEMC in Kyiv showed that significantly more patients were hospitalized during the war than before it. If in the pre-war year 2021, 23 patients were hospitalized, mainly with mild (13 patients) and moderate (10 patients) poisoning, then in 2022 almost twice as many patients were admitted to the hospital (35

середнього та тяжкого ступенів – 28 і 8 відповідно (один хворий загинув). Так, у січні 2024 року після ракетного обстрілу багатоповерхового житлового будинку в Києві постраждали 54 людини: 6 осіб загинуло, 9 – госпіталізовано до відділення міської ЛШМД з гострим отруєнням чадним газом, забоями та невеликими опіками, інші постраждали залежно від переважання патології надійшли до травматологічного відділення або до опікового центру. Із госпіталізованих до токсикологічного відділення (9 хворих) – 2 пацієнти з тяжким ступенем інтоксикації, 7 – із середнім. Лікування проводилося з призначенням кисню, антиоксидантів (цитофлавіну, мексидолу, альфа-ліпоєвої кислоти, вітамінів С, групи В та симптоматичної терапії).

Отруєння СО під час воєнних дій мають свої особливості, оскільки нерідко вони розвиваються через руйнування будівель після обстрілів ракетами або дронами із займанням, з впливом вибухових газів і виникненням пожеж з утворенням не лише СО, але й більш токсичних газів (ціанідів та ін.). Окрім отруєння продуктами горіння у хворих з'являються множинні опіки й травми – частіше черепно-мозкові, а також переломи кінцівок. Через довготривале перебування під завалами будинків у диму, особливо в холодний період року, приєднуються стиснення м'язів, переохолодження організму та тривалий стрес. Отже, такі постраждалі госпіталізуються до відповідних відділень лікувальних закладів, залежно від основної патології:

- до токсикологічного відділення при переважанні симптомів інтоксикації СО;
- до опікового відділення або опікового центру при виражених опіках;
- до травматологічного відділення при політравмах, а також за необхідності термінового хірургічного втручання.

Запідозрити отруєння СО, особливо при надзвичайних ситуаціях з великою кількістю потерпілих, допомагає наступна інформація:

- наявність можливого джерела утворення СО: різноманітні опалювальні прилади, двигуни внутрішнього згоряння, погано провітрювані або закриті приміщення, руйнування житлових і нежитлових будинків під час атаки ракетами та безпілотними літальними апаратами із займанням, задимленістю та підвищеною концентрацією

patients, mostly moderate and severe – 26 and 9 patients, respectively, three of whom died). In 2023, 36 patients were hospitalized, mainly moderate and severe – 28 and 8, respectively (one patient died). Thus, in January 2024, after a rocket attack on a multi-storey residential building in Kyiv, 54 people were injured: 6 people died, 9 were hospitalized to the department of the KSCHEMC with acute carbon monoxide poisoning, bruises and minor burns, the remaining victims, depending on the prevalence of the pathology, were admitted to the trauma department or to the burn centre. Of those hospitalized in the toxicology department (9 patients), 2 patients had a severe degree of intoxication, 7 had a moderate degree. Treatment was carried out with the administration of oxygen, antioxidants (cytoflavin, mexidol, alpha-lipoic acid, vitamins C, group B and symptomatic therapy).

CO poisoning during military operations has its own characteristics, since they often develop due to the destruction of buildings after shelling with missiles or drones with ignition, with the influence of explosive gases and the occurrence of fires with the formation of not only CO, but also more toxic gases (cyanides, etc.). In addition to poisoning by combustion products, patients have multiple burns and injuries – most often craniocerebral, as well as fractures of the limbs. Due to long-term stay under the rubble of buildings in smoke, especially in the cold season, muscle contractions, hypothermia of the body and prolonged stress are added. Therefore, such victims are hospitalized to the appropriate departments of medical institutions, depending on the underlying pathology:

- to the toxicology department if symptoms of CO intoxication prevail;
- to a burn unit or burn centre at severe burns;
- to the trauma department in case of multiple injuries, as well as if urgent surgical intervention is necessary.

The following information helps to suspect CO poisoning, especially in emergency situations with a large number of victims:

- the presence of a possible source of CO formation: various heating devices, internal combustion engines, poorly ventilated or closed rooms, destruction of residential

- цією СО в повітрі;
- одночасний розвиток клінічних симптомів або ознак отруєння в тих, хто знаходиться поруч, наприклад, втрата свідомості членів сім'ї, співробітників, домашніх тварин;
 - поліпшення стану потерпілих після евакуації людини на свіже повітря або після застосування кисневої інгаляції.

Лабораторні методи дослідження за гострих отруень СО полягають в якісному та кількісному визначенні вмісту СОНЬ у крові для встановлення або підтвердження діагнозу, визначення гіпоксії, газів крові, кислотно-лужного стану для формування тактики лікування та при необхідності її корекції.

Клінічна картина не завжди відповідає рівню СОНЬ у крові, залежить від часу, що минув з моменту отруєння, проведеної оксигенотерапії та наявності в анамнезі факту споживання тютюнових виробів. Усім хворим проводяться ЕКГ-дослідження для визначення тяжкості ішемії міокарда та рентгенографія легень, враховуються можливість токсичних, термічних, фізичних уражень та аспіраційних ускладнень, особливо в умовах війни.

Відтермінована патологія у хворих на гостре отруєння СО. У хворих, які перенесли гостре отруєння СО в середній і тяжкій формах у 30-40 % випадків розвивається відтермінована патологія різних органів і систем переважно протягом 2-3 місяців. Найчастіше розвивається психоневрологічна патологія з порушенням пам'яті, поведінки, з розвитком депресії, атаксії, інсульту або відтермінованої токсичної енцефалопатії (ВТЕ), нерідко з тяжким перебігом і смертельними наслідками [35, 36, 38, 39, 43]. Майже з такою ж частотою розвиваються кардіальні порушення у вигляді токсичної кардіоміопатії, аритмії, інфаркту [48-53], нерідко спостерігаються порушення функції печінки [44], ураження м'язів із розвитком рабдаміолізу і недостатністю нирок [31], бронхо-легеневої системи, шкіри, а також погіршення зору та слуху.

Найчастіше у хворих після отруєння СО настає розвиток довготривалих нейрокогнітивних ускладнень з погіршенням пам'яті, розвитком вираженої когнітивної дисфункції, депресії з проявами вестибулярного і моторного дефіциту. Ці порушення в 30-40 % випадків розвиваються через 6 тижнів або пізніше і можуть триматися протягом декіль-

- and non-residential buildings during an attack by missiles and unmanned aerial vehicles with ignition, smoke and increased CO concentration in the air;
- simultaneous development of clinical symptoms or signs of poisoning in those nearby, for example, loss of consciousness in family members, employees, pets;
- improvement of the condition of the victims after evacuating the person to fresh air or after using oxygen inhalation.

Laboratory methods of research in acute CO poisoning consist of qualitative and quantitative determination of the content of CO in the blood to establish or confirm the diagnosis, determination of hypoxia, blood gases, acid-base status to form treatment tactics and, if necessary, its correction.

The clinical picture does not always correspond to the level of COHb in the blood, it depends on the time elapsed since the poisoning, the oxygen therapy performed and the presence of a history of tobacco consumption. All patients undergo ECG tests to determine the severity of myocardial ischaemia and lung radiography, taking into account the possibility of toxic, thermal, physical lesions and aspiration complications, especially in war conditions.

Delayed pathology in patients with acute CO poisoning. In patients who have suffered acute CO poisoning in moderate and severe forms, delayed pathology of various organs and systems develops in 30-40 % of cases, mainly within 2-3 months. Most often, psychoneurological pathology develops with impaired memory, behaviour, with the development of depression, ataxia, stroke or delayed toxic encephalopathy (DTE), often with severe course and fatal consequences [35, 36, 38, 39, 43]. Cardiac disorders develop with almost the same frequency in the form of toxic cardiomyopathy, arrhythmia, and infarction [48-53], liver dysfunction [44], muscle damage with the development of rhabdomyolysis and renal failure [31], bronchopulmonary system, skin, and impaired vision and hearing are often observed.

Most often, patients after CO poisoning develop long-term neurocognitive complications with memory impairment, development of severe cognitive dysfunction, depression with manifestations of vestibular and motor

кох років. Варто зазначити, що тяжкість початкових симптомів не обов'язково корелює з розвитком довготривалих неврологічних порушень.

Експериментальні та клінічні дослідження показали, що ініціюється розвиток нейропсихічних порушень, особливо ВТЕ у хворих, які перенесли гостре отруєння СО в середній і тяжкій формах, є також інші патофізіологічні механізми. Одним з основних факторів є розвиток гіпоксії з мітохондріальною дисфункцією [32, 33] та активізація прооксидантних реакцій з накопиченням активних форм O_2 , азоту і активації процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) з деградацією ненасичених жирних кислот та з формуванням запальних та аутоімунних реакцій з утворенням аддуктів з основним білком мієліну [5, 10, 35–38, 43, 44]. Цьому сприяє накопичення СОНб у тканинах мозку з формуванням резервуару СО, особливо у зв'язку зі залізовмісними гемопротеїнами – Ngb, Cygb, Mgb, які інтенсивно експресуються в нервовій тканині при гіпоксії та отруєнні СО [10, 14]. Формування резервуару СО у мозку також спричиняє його ендогенне утворення через дисоціацію СОНб та вивільнення СО з інших гемопротеїнів із наростанням рівня вільного гему під впливом активації гемоксигенази – 1 (НО -1) – основного модулятора запалення та апоптозу [10, 34]. Крім того, токсичному впливу СО сприяє розпад вільного гему зі збільшенням рівня заліза та активацією прооксидантних процесів фероптозу – нещодавно описаної нової форми клітинної смерті поряд з апоптозом і аутофагією [29].

Додатковими потенційними механізмами є спровоковане СО порушення регуляції вивільнення NO ендотелієм судин і тромбоцитарними клітинами та утворення прооксидантного пероксинітриду, що також сприяє мітохондріальній дисфункції, апоптозу і фероптозу [43, 44, 46].

Нещодавно була запропонована теорія катехоламінового кризу, як основний патофізіологічний механізм формування отруєнь СО [46–48], подібний до інтоксикації кокаїном, героїном та метамфетаміном [47], коли також має місце схоже ураження двосторонніх базальних гангліїв та блідої кулі. При гострому отруєнні СО симпатична активність і подальший рівень катехоламінів у синапсах або нервових закінченнях підвищуються,

deficit. These disorders in 30–40 % of cases develop after 6 weeks or later and can persist for several years. It is worth noting that the severity of the initial symptoms does not necessarily correlate with the development of long-term neurological disorders.

Experimental and clinical studies have shown that the development of neuropsychiatric disorders, especially DTE, is initiated in patients who have suffered from acute CO poisoning in moderate and severe forms, and there are also other pathophysiological mechanisms. One of the main factors is the development of hypoxia with mitochondrial dysfunction [32, 33] and the activation of prooxidant reactions with the accumulation of active forms of O_2 , nitrogen and activation of lipid peroxidation (LPO) processes with the degradation of unsaturated fatty acids and the formation of inflammatory and autoimmune reactions with the formation of adducts with the basic myelin protein [5, 10, 35–38, 43, 44]. This is facilitated by the accumulation of COHb in brain tissues with the formation of a CO reservoir, especially in connection with iron-containing haemoproteins – Ngb, Cygb, Mgb, which are intensively expressed in nervous tissue during hypoxia and CO poisoning [10, 14]. The formation of a CO reservoir in the brain also causes its endogenous formation through the dissociation of COHb and the release of CO from other haemoproteins with an increase in the level of free heme under the influence of the activation of heme oxygenase – 1 (HO -1) – the main modulator of inflammation and apoptosis [10, 34]. In addition, the toxic effect of CO is facilitated by the breakdown of free heme with an increase in the level of iron and the activation of pro-oxidant processes of ferroptosis – a recently described new form of cell death along with apoptosis and autophagy [29].

Additional potential mechanisms include CO-induced dysregulation of NO release by vascular endothelium and platelet cells and the formation of the prooxidant peroxynitrite, which also contributes to mitochondrial dysfunction, apoptosis, and ferroptosis [43, 44, 46].

Recently, the theory of catecholamine crisis has been proposed as the main pathophysiological mechanism of CO poisoning [46–

особливо в лімбічній системі головного мозку. СО-асоційована гіпоксія в смугастому тілі показує підвищення дофаміну і зниження швидкості його обороту. Надлишок дофаміну в синапсах білої речовини може зберігатися протягом декількох тижнів, посилюючи окислювальний метаболізм дофаміну, що генерує реактивні форми O_2 , азоту та викликає аномальні запальні реакції, і як наслідок – серотонінергічне пошкодження аксонів та мієліну з розвитком відтермінованої лейкоенцефалопатії (ВЛЕ) або інших СО-асоційованих неврологічних уражень. Крім того, експериментальні дослідження показали, що розвиткові нейрозапальних процесів після впливу СО сприяє збільшення в тканинах мозку кількості мікрочастинок – дериватів астроцитів [40], дисфункція та порушення регенерації олігодендроцитів [41] і розвиток дисфункції та порушень регенерації мікроглії [45], а також активація апоптозу і фероптозу [29].

Для ранньої діагностики ВЛЕ обґрунтовано біомаркери потенційного ризику розвитку та оцінки тяжкості її перебігу: підвищення в крові рівня нейроспецифічної енлази (NSE) [42], протеїну S100 [39], основного білка мієліну (ОБМ) у спинномозковій рідині [10, 37], рівня білка копентину в крові – кінцевого фрагменту пептиду провазопресину [47], нейронспецифічних некодуючих мікро-РНК [10] та показників запального процесу (С-протеїну, ШОЕ, рівня лейкоцитозу, тропоніну, креатинкінази та інших) [39, 40, 47]. Прояви неврологічних порушень або розвитку ВЛЕ спостерігаються через 1-2 місяця впливу СО у вигляді порушень пам'яті, делірію, екстрапірамідних порушень нервової системи, симптомів синдрому Паркінсона, до яких приєднуються прояви пірамідальної недостатності (позитивні патологічні рефлекс, нетримання сечі), а також ознаки кортикальної дисфункції (афазія, порушення зору і слуху, вторинна епілепсія та ін.) [38, 39].

Одним із найінформативніших засобів діагностики ВЕ є МРТ. У пацієнтів з отруєнням СО з неврологічними порушеннями, як правило, виявляють гіперінтенсивність білої речовини та атрофію гіпокампу. Також можуть бути уражені таламус і хвостате ядро, з'являючись на зображенні МРТ у вигляді гіперінтенсивних вогнищ. У дуже тяжких випадках отруєння СО уражаються більш

48], comparable to cocaine, heroin, and methamphetamine intoxication [47], where similar lesions of the bilateral basal ganglia and globus pallidus also occur. In acute CO poisoning, sympathetic activity and subsequent levels of catecholamines in synapses or nerve terminals are increased, especially in the limbic system of the brain. CO-associated hypoxia in the striatum shows an increase in dopamine and a decrease in its turnover rate. Excess dopamine in white matter synapses can persist for several weeks, enhancing oxidative metabolism of dopamine, which generates reactive O_2 and nitrogen species and causes abnormal inflammatory reactions, and as a result, serotonergic damage to axons and myelin with the development of delayed leukoencephalopathy (DLE) or other CO-associated neurological lesions. In addition, experimental studies have shown that the development of neuroinflammatory processes after CO exposure is facilitated by an increase in the number of micro particles in brain tissues – derivatives of astrocytes [40], dysfunction and impaired regeneration of oligodendrocytes [41] and the development of dysfunction and impaired regeneration of microglia [45], as well as the activation of apoptosis and ferroptosis [29].

For early diagnosis of DLE, biomarkers of potential risk of development and assessment of the severity of its course have been substantiated: increased blood levels of neurospecific enolase (NSE) [42], S100 protein [39], myelin basic protein (MBP) in cerebrospinal fluid [10, 37], blood levels of copentin protein – the final fragment of the provazopressin peptide [47], neuron-specific non-coding microRNAs [10] and indicators of the inflammatory process (C-protein, ESR, leucocytosis level, troponin, creatine kinase, etc.) [39, 40, 47]. Manifestations of DLE are observed 1–2 months after CO exposure in the form of memory impairment, delirium, Parkinson's syndrome, pyramidal insufficiency (positive pathological reflexes, urinary incontinence), as well as cortical dysfunction (aphasia, visual and hearing impairment, secondary epilepsy, etc.) [38, 39].

One of the most informative tools for diagnosing DLE is MRI. Patients with CO poisoning who are neurologically impaired typically show white matter hyper intensity and

стійкі до ішемії інші структури, зокрема стовбур мозку та мозочок. Відтермінована постгіпоксична лейкоенцефалопатія може розвинути ся протягом від кількох днів до тижнів, іноді після тривалої зупинки серця або шоку [35, 38, 39]. Пізнім виявленням візуалізації на МРТ є дифузна атрофія головного мозку внаслідок нейронального некрозу та апоптозу. Причому ці зміни спостерігаються як у пацієнтів із тривалим нейрокогнітивним дефіцитом, так і без нього. За більш тяжкого отруєння ці зміни можуть виникати в підкірковій білій речовині, мозолистому тілі, внутрішніх і зовнішніх капсулах. Вони дуже тривалі. Так, у довгостроковому дослідженні 129 шахтарів, які перенесли гостре отруєння СО після масштабної аварії на шахті, через 33 роки в 72,0 % випадків при МРТ виявлено вогнища церебральної атрофії та лакунарні інфаркти.

У структурі відтермінованої патології серед хворих, які перенесли тяжкі форми отруєння СО, і яка може розвинути ся одразу після одужання або бути відтермінованою на 1-2 місяці, є не тільки гіпоксичний набряк головного мозку та гіпоксична енцефалопатія або лейкоенцефалопатія зі стійким неврологічним дефіцитом, але й кардіальна дисфункція, інфаркт міокарда та гостра недостатність системного кровообігу, а також ураження м'язів з рабдоміолізом та міоглобінурія з гострим пошкодженням нирок [31], гіпоксичний набряк легень, ураження шкіри, печінки та ін. [41, 44]. У понад 30 % випадків у хворих з помірною та тяжкою формою отруєння СО розвивається ураження серцево-судинної системи. Більш високі рівні НbCO асоціюються як з гострим, так із відтермінованим розвитком токсичної кардіоміопатії, аритмії або інфаркту міокарда [47-53]. Високий рівень НbCO в крові може бути індикатором значного ризику розвитку інфаркту як у гострий період отруєння, так і у відтермінований. Відзначено, що майже половина пацієнтів з отруєннями СО мали знижену функцію лівого шлуночка та підвищення рівня в крові кардіоваскулярних маркерів (тропоніну та ін.) [48, 53]. Зменшення постачання кисню та скорочувальної здатності міокарда при отруєнні СО частіше призводять до інфаркту міокарда в пацієнтів, які страждають на ішемічну хворобу серця [50, 51]. Це спричиняють високі рівні НbCO, які підвищують

hippocampal atrophy. The thalamus and caudate nucleus may also be affected, appearing as hyper intense foci on MRI. In very severe cases of CO poisoning, other structures that are more resistant to ischaemia, such as the brainstem and cerebellum, are affected. Delayed post hypoxic leukoencephalopathy may develop over days to weeks, sometimes after prolonged cardiac arrest or shock [35, 38, 39]. A late imaging finding on MRI is diffuse brain atrophy due to neuronal necrosis and apoptosis. These changes are seen in patients with and without long-term neurocognitive deficits. In more severe poisoning, these changes can occur in the subcortical white matter, corpus callosum, internal and external capsules. They are very long-lasting. Thus, in a long-term study of 129 miners who suffered acute CO poisoning after a large-scale mine accident, after 33 years in 72.0 % of cases, MRI revealed foci of cerebral atrophy and lacunar infarctions.

The structure of delayed pathology among patients who have suffered severe forms of CO poisoning, which can develop immediately after recovery or be delayed for 1–2 months, includes not only hypoxic cerebral edema and hypoxic encephalopathy or leukoencephalopathy with persistent neurological deficit, but also cardiac dysfunction, myocardial infarction and acute systemic circulatory failure, as well as muscle damage with rhabdomyolysis and myoglobinuria with acute kidney injury [31], hypoxic pulmonary edema, skin, liver damage, etc. [41, 44]. In more than 30% of cases, patients with moderate and severe CO poisoning develop damage to the cardiovascular system. Higher levels of HbCO are associated with both acute and delayed development of toxic cardiomyopathy, arrhythmia or myocardial infarction [47-53]. High HbCO levels in the blood can be an indicator of a significant risk of developing a heart attack both in the acute period of poisoning and in the delayed period. It has been noted that almost half of patients with CO poisoning had reduced left ventricular function and increased levels of cardiovascular markers in the blood (troponin, etc.) [48, 53]. Reduced oxygen supply and myocardial contractility in CO poisoning often lead to myocardial infarction in patients with ischaemic heart disease [50–51]. This is

ризик артеріального та венозного тромбозу. Крім того, глобальна ендотеліальна дисфункція, сформована під впливом CO, та посилене утворення вільних радикалів збільшують коронарну вазоконстрикцію [32-34]. Підвищене тромбоутворення при отруєнні CO, ймовірно, відбувається не лише через збільшення агрегації тромбоцитів, а й через утворення фібриногензв'язаного гемому та збільшення кількості вільноциркулюючого гемому. Крім того, CO збільшує експресію індукцибельної NO-синтази, яка опосередковує NO-індуковане пошкодження міокарда під час ішемії-реперфузії, а також через інгібування окисного фосфорилування та прямого зв'язування CO з гемом Hb, Mgb та Cygb, які мають в кардіоміоцитах та інших тканинах у 30–60 разів більшу спорідненість до CO, ніж до кисню [10]. Ці фактори викликають серцеву дисфункцію та інфаркт міокарда не лише у хворих з ІХС, але й навіть за відсутності коронарної хвороби [48–53], чому сприяє CO-індуковане мітохондріальне пригнічення та розвиток резервуару CO в гемопротеїнах кардіоміоцитів (Mgb, Cygb) [10]. При отруєнні CO високі рівні HbCO також підвищують ризик розвитку аритмії. Її формуванню сприяють ремоделювання міокарда, функціональні та ультраструктурні порушення, у тому числі сигнальних передач і підвищення експресії індукцибельної NO-синтази [10, 30, 34]. Розвиток аритмії також спричиняє зниження доступності АТФ та розвиток енергодефіциту, що призводить до підвищення чутливості міофіламентів до кальцію та рівня внутрішньоклітинного кальцію, а також до формування гіперадренергічного стану [5, 10, 33]. Отже, у понад 60 % хворих з отруєнням CO на ЕКГ спостерігається порушення реполяризації та подовження інтервалу QT. Проаритмічним є і збільшення рівня NO та пізнього компонента внутрішнього натрієвого каналу кардіоцитів (NaV 1.5). Показано, що важливе значення в прогресуванні патологічного процесу та розвитку відтермінованих неврологічних, кардіологічних та інших ускладнень при отруєннях CO відводиться формуванню прооксидантних та імунопатологічних процесів.

За кілька днів або тижнів після одужання від гострого отруєння CO у структурі відтермінованої патології поряд з неврологічними та кардіальними порушеннями дещо рідше

caused by high levels of HbCO, which increase the risk of arterial and venous thrombosis. In addition, global endothelial dysfunction formed under the influence of CO and increased formation of free radicals increase coronary vasoconstriction [32–34]. Increased thrombus formation in CO poisoning is likely to occur not only through increased platelet aggregation, but also through the formation of fibrinogen-bound heme and an increase in the amount of free circulating heme. In addition, CO increases the expression of inducible NO synthase, which mediates NO-induced myocardial injury during ischemia-reperfusion, and through inhibition of oxidative phosphorylation and direct binding of CO to the heme of Hb, Mgb, and Cygb, which have a 30–60-fold greater affinity for CO than for oxygen in cardiomyocytes and other tissues [10]. These factors cause cardiac dysfunction and myocardial infarction not only in patients with CHD, but also in the absence of coronary disease [48–53], which is facilitated by CO-induced mitochondrial inhibition and the development of a CO reservoir in cardiomyocyte haemoproteins (Mgb, Cygb) [10]. In CO poisoning, high levels of HbCO also increase the risk of arrhythmia. Its formation is promoted by myocardial remodelling, functional and ultrastructural disorders, including signal transduction and increased expression of inducible NO synthase [10, 30, 34]. The development of arrhythmia also causes a decrease in ATP availability and the development of energy deficiency, which leads to an increase in the sensitivity of myofilaments to calcium and the level of intracellular calcium, as well as the development of a hyperadrenergic state [5, 10, 33]. Thus, in more than 60 % of patients with CO poisoning, ECG shows impaired repolarization and prolongation of the QT interval. An increase in the level of NO and the late component of the internal sodium channel of cardiocytes (NaV 1.5) is also proarrhythmic. It has been shown that the formation of prooxidant and immunopathological processes plays an important role in the progression of the pathological process and the development of delayed neurological, cardiac and other complications in CO poisoning.

Within a few days or weeks after recovery from acute CO poisoning, in the structure of

розвиваються ураження шкіри: інтенсивна гіперемія, дерматит, іноді з'являються пухирі, частіше на кінцівках, а також уражаються м'язи у вигляді рабдоміолізу з надмірним рівнем креатинкінази в крові, міоглобінурією та нирковою недостатністю [10, 31], а також пошкодження та дисфункція печінки [44]. Це істотно ускладнює перебіг інтоксикації, нерідко призводячи до летальних наслідків.

Таким чином, отруєння СО включає гостру фазу клінічних проявів з легкою, середньою, тяжкою та блискавичною формою перебігу та фазу розвитку відтермінованої патології мозку, серця, м'язів та інших органів, які розвиваються внаслідок взаємодії СО з гемом Нb у циркулюючих еритроцитах та на ділянках гему специфічних залізовмісних гемопротеїнів (Ngb, Mgb, Cygb та ін.). Відтермінована неврологічна, кардіальна патологія та ураження інших органів характеризуються довготривалим, іноді багаторічним перебігом. Отруєнню СО в умовах війни притаманний частіший розвиток середніх і тяжких форм перебігу, пов'язаний ймовірно з поєднаною токсичною дією СО та інших продуктів горіння (ціанідами, фосгеном, та ін.), які утворюються при горінні синтетичних матеріалів, що також супроводжуються опіками, фізичними травмами, переохолодженням та стресом.

Загальні та стратегічні принципи лікування гострих отруєнь СО.

Передусім необхідно зупинити утворення і надходження СО та провітрити приміщення. Усіх потерпілих евакуювати з приміщення на свіже повітря. Залежно від тяжкості стану, клінічної картини та наявності хронічної соматичної патології проводиться відповідна симптоматична терапія, скерована на корекцію порушень функції життєво важливих органів та систем. Якщо уражений знаходиться при свідомості, його необхідно покласти на спину, забезпечити безперервний доступ свіжого повітря або подачу O_2 через маску та запобігти переохолодженню. За відсутності свідомості та дихання на фоні збереженої пульсації центральних артерій необхідно розпочинати штучну вентиляцію легень (ШВЛ) з підвищеним вмістом O_2 .

Кисень – це препарат групи антигіпоксантів. Він сильний окислювач і необхідний елемент у метаболічних перетвореннях вуглеводів, білків і жирів в енергетичний матеріал

delayed pathology, along with neurological and cardiac disorders, skin lesions develop somewhat less frequently: intense hyperaemia, dermatitis, sometimes blisters appear, more often on the extremities, and muscles are also affected in the form of rhabdomyolysis with excessive levels of creatine kinase in the blood, myoglobinuria and renal failure [10, 31], as well as liver damage and dysfunction [44]. This significantly complicates the course of intoxication, often leading to fatal consequences.

Thus, CO poisoning includes an acute phase of clinical manifestations with mild, moderate, severe and fulminant forms of the course and a phase of development of delayed pathology of the brain, heart, muscles and other organs, which develop as a result of the interaction of CO with the heme of Hb in circulating erythrocytes and on the heme sites of specific iron-containing haemoproteins (Ngb, Mgb, Cygb, etc.). Delayed neurological, cardiac pathology and damage to other organs are characterized by a long-term, sometimes multi-year course. CO poisoning in war conditions is characterized by a more frequent development of moderate and severe forms of the course, probably associated with the combined toxic effect of CO and other combustion products (cyanides, phosgene, etc.), which are formed during the combustion of synthetic materials, which are also accompanied by burns, physical injuries, hypothermia and stress.

General and strategic principles of acute CO poisoning treatment. First of all, it is necessary to stop the formation and flow of CO and ventilate the room. All victims should be evacuated from the room to fresh air. Depending on the severity of the condition, clinical picture and the presence of chronic somatic pathology, appropriate symptomatic therapy is carried out, aimed at correcting dysfunctions of vital organs and systems. If the victim is conscious, he should be placed on his back, ensure continuous access of fresh air or O_2 supply through a mask and prevent hypothermia. In the absence of consciousness and breathing against the background of preserved pulsation of the central arteries, it is necessary to start artificial lung ventilation (ALV) with an increased O_2 content.

для забезпечення життєдіяльності. В організмі O_2 дифундує через альвеолярно-капілярну мембрану в кров, з'єднуючись з Hb еритроцитів та гемом ферментів дихального ланцюга, утворюючи оксигемоглобін і частково розчиняючись у плазмі. На цій здатності ґрунтується антидотна дія O_2 при проведенні сеансів нормобаричної та гіпербаричної оксигенації (ГБО). Період напіврозпаду HbCO становить:

- 320 хвилин, якщо потерпілий дихає повітрям;
- 80 хвилин при вдиханні 100 %-го O_2 ;
- 24 хвилини при вдиханні O_2 в барокамері за тиску 2,5–3 атм.

Найефективнішим методом корекції гіпоксії в клінічних умовах при отруєнні CO тяжкого ступеня вважають ГБО та екстракорпоральну мембранну оксигенацію (ЕКМО), які прискорюють швидкість дисоціації HbCO, підтримують оптимальний артеріальний тиск і газообмін, доставляючи O_2 у тканини навіть у разі гострого респіраторного дистрес-синдрому внаслідок інгаляційної травми [38, 39, 43, 55]. Фототерапія також посилює в кровотоці дисоціацію CO в гемі [5, 10].

Поряд з оксигенотерапією необхідно негайно виконати катетеризацію периферичної вени та інфузію плазмозамінних розчинів (фізіологічний розчин, розчини Рінгера, лактасолу та ін.). За потреби інотропної підтримки необхідно застосувати інфузію добутаміну, дофаміну або адреналіну. При наявності судом або психотропного збудження після попереднього введення атропіну сульфату слід використовувати внутрішньовенне струминне введення сібазону (10–20 мг), тіопенталу натрію (1 мг/кг маси тіла). Наші дослідження хворих з отруєнням CO в умовах війни показали, що якомога раніше слід застосовувати антигіпоксанти та антиоксиданти, особливо ті, які містять сукцинат, а також реамберин, цитофлавін, мексидол, вітамін С, альфа-ліпоєву кислоту та ін.), що мають антигіпоксичні, антиоксидантні та цитопротекторні властивості.

За наявності ацизолу, діючою речовиною якого є діацетатбіс (1-вінілімідазол-N), який прискорює дисоціацію HbCO та гемів ферментів, варто його застосовувати вже на догоспітальному етапі. Ацизол – це комплексна сполука, яка використовується для профілактики та лікування отруєнь CO та

Oxygen is a drug from the group of antihypoxants. It is a strong oxidant and a necessary element in the metabolic transformations of carbohydrates, proteins and fats into energy material to ensure life. In the body, O_2 diffuses through the alveolar-capillary membrane into the blood, combining with Hb of erythrocytes and heme of respiratory chain enzymes, forming oxyhemoglobin and partially dissolving in plasma. This ability is the basis for the antidote effect of O_2 during normobaric and hyperbaric oxygenation (HBO) sessions. The half-life of HbCO is:

- 320 minutes if the victim is breathing air;
- 0 minutes when inhaling 100 % O_2 ;
- 24 minutes when inhaling O_2 in a pressure chamber at a pressure of 2.5–3 atm.

HBO and extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) are considered the most effective methods of hypoxia correction in clinical settings for severe CO poisoning, as they accelerate the rate of HbCO dissociation, maintain optimal blood pressure and gas exchange, delivering O_2 to the tissues even in the case of acute respiratory distress syndrome due to inhalation injury [38, 39, 43, 55]. Phototherapy also enhances the dissociation of CO into heme in the bloodstream [5, 10].

Along with oxygen therapy, it is necessary to immediately perform peripheral vein catheterization and infusion of plasma-substituting solutions (saline, Ringer's solution, lactasol solution, etc.). If inotropic support is needed, infusion of dobutamine, dopamine, or adrenaline should be used. In the presence of convulsions or psychotropic excitement, after preliminary administration of atropine sulphate, intravenous jet administration of sibazone (10–20 mg), sodium thiopental (1 mg/kg body weight) should be used. Our studies of patients with CO poisoning in war conditions have shown that antihypoxants and antioxidants should be used as early as possible, especially those containing succinate, as well as reamberin, cytoflavin, mextidol, vitamin C, alpha-lipoic acid, etc.), which have antihypoxic, antioxidant, and cytoprotective properties.

On the availability of acysol, the active ingredient of which is Zinc bis(1-vinylimidazole-N) diacetate, which accelerates the dis-

іншими продуктами термоокислювальної деструкції як на догоспітальному, так і на госпітальному етапах надання медичної допомоги. Ацизол усуває порушення взаємодії між субодинаміями гемі, зменшує спорідненість Нб до СО, пригнічуючи утворення НбСО, прискорює виведення СО з організму, одночасно підвищує спорідненість кисню до Нб. Ацизол застосовують як можна раніше незалежно від тяжкості стану постраждалих. Його вводять внутрішньом'язово в дозі 60 мг (1 мл 6 % розчину). Повторне використання 60 мг допускається через 1 годину. Максимальна добова доза для дорослого становить 480 мг. Під час пожеж у будинках отруєння СО в результаті горіння синтетичних і пластичних мас зазвичай супроводжується отруєнням ціанідами. Тому пропонується в якості антидоту також використовувати гідроксикобаламін з аскорбіновою кислотою, які збільшують швидкість перетворення СО на СО₂ [5, 10].

Можливо, у найближчі роки розпочнеться клінічне випробування попередника гідроксикобаламіну – кобінамід, який виявився більш ефективним за гострого отруєння мишей сірководнем (H₂S₂) – абсолютно схожим за механізмом токсичної дії – з ціанідами та СО [54].

Поряд із нормалізацією газообміну та антидотів на основі гідроксикобаламіну (вітаміну В₁₂) і його попередника кобінамід останнім часом широко розробляються препарати для фармакологічної секвестрації СО із гемі Нб і гемопротеїнів тканин (Ngb, Mgb, Cygb). СО взаємодіє з Нб шляхом динамічної рівноваги, в якій молекули СО швидко асоціюють та дисоціюють на ділянках гемі. Фармацевтичний поглинач СО, присутній у кровообігу, може служити поглиначем СО, який секвеструє СО, перш ніж він зможе знову зв'язати Нб або вийти з циркуляції, щоб отруїти навколишні тканини. В останні роки розроблені ідеальні властивості ефективних антидотів для поглинання СО. Вони здатні до високої спорідненості до СО, захищають гемопротеїнові мішені в організмі та прискорюють звільнення СО з біологічної тканини [10]. Важливо, що поглинач повинен виявляти селективність до СО порівняно з іншими двоатомними молекулами, зокрема О₂, який є у великій кількості в циркуляції та в іншому випадку конкурував би за зв'язу-

sociation of HbCO and hemes of enzymes, it should be used at the prehospital stage. Acysol is a complex compound used for the prevention and treatment of poisoning with CO and other products of thermal oxidative destruction both at the prehospital and hospital stages of medical care. Acysol eliminates the disruption of the interaction between heme subunits, reduces the affinity of Hb for CO, inhibiting the formation of HbCO, accelerates the elimination of CO from the body, while simultaneously increasing the affinity of oxygen for Hb. Acysol is used as early as possible, regardless of the severity of the victim's condition. It is administered intramuscularly at a dose of 60 mg (1 ml of 6% solution). Repeated use of 60 mg is allowed after 1 hour. The maximum daily dose for an adult is 480 mg. During household fires, CO poisoning resulting from burning synthetic and plastic materials is usually accompanied by cyanide poisoning. Therefore, it is also proposed to use hydroxycobalamin with ascorbic acid as an antidote, which increase the rate of CO conversion to CO₂ [5, 10].

Hopefully in the next few years, a clinical trial of the hydroxycobalamin precursor, cobinamide, will begin. Cobinamide has been shown to be more effective in acute hydrogen sulphide (H₂S₂) poisoning in mice, with a mechanism of toxicity very similar to that of cyanide and CO [54].

Along with the normalization of gas exchange and antidotes based on hydroxycobalamin (vitamin B₁₂) and its precursor cobinamide, recently, drugs for pharmacological sequestration of CO from the heme of Hb and tissue haemoproteins (Ngb, Mgb, Cygb) have been widely developed. CO interacts with Hb through a dynamic equilibrium in which CO molecules rapidly associate and dissociate at heme sites. A pharmaceutical CO scavenger present in the bloodstream can serve as a CO scavenger that sequesters CO before it can re-bind Hb or exit the circulation to poison surrounding tissues. In recent years, ideal properties of effective antidotes for CO absorption have been developed. They are capable of high affinity for CO, protect haemoprotein targets in the body, and accelerate the release of CO from biological tissue [10]. Importantly, the scavenger must exhibit

вання поглинача. Найбільш ефективними виявилися поглиначі на основі гемопротеїнів [10, 21].

Dent M.R. et al [10] вперше продемонстрували ефективність фармацевтичного поглинача CO в лікуванні гострого отруєння CO на моделі мишей. Для підтвердження концепції сконструйований варіант нейроглобіну людини (Ngb-H64Q-CCC) використовувався як високоафінний поглинач CO на основі гемопротеїну. На відміну від Hb і Mb, нативний Ngb містить 6-координатний гем, в якому дистальний His64 безпосередньо зв'язується з гемовим залізом. Заміна His64 на некоординативний залишок Gln (H64Q) призводить до п'ятикоординатного гему з пікомольною спорідненістю до CO – коефіцієнт дисоціації CO ($K_{d,CO}$) = 2,6 пМ і майже в 10 000 разів вищою спорідненістю щодо CO порівняно з O₂.

У моделях на мишах Ngb-H64Q-CCC ефективно поглинає CO з еритроцитів, послаблює CO-залежне інгібування ЦОГ і збільшує виживання та гемодинамічні результати гострого отруєння CO. У летальній моделі отруєння CO миші на штучній вентиляції легенів, які піддавалися впливу 30 000 ppm CO протягом 4 хвилин, зазнали брадикардії, гіпотензії та смерті, якщо їх не лікувати цим поглиначем [19-21]. Лікування одноразовою дозою залізовмісного Ngb-H64Q-CCC попереджало гемодинамічний колапс і значно покращувало виживання порівняно з контрольними тваринами. Поліпшення фізіологічних результатів супроводжувалося прискореним виведенням CO з кровообігу та зниженням рівня лактату. Циркуючий Ngb-H64Q-CCC у плазмі був повністю насиченим CO до кінця інфузії, що відповідає швидкій кінетиці його поглинання. У подальшому дослідженні спостерігалось покращення дихання в міокарді отруєних CO мишей, які отримували Ngb-H64Q-CCC, порівняно з контрольними тваринами. Крім того, ізольовані мітохондрії, піддані впливу CO *in vitro*, показали вищу активність ЦОГ після обробки Ngb-H64Q-CCC [10, 19, 21]. Доклінічні дослідження антидоту були успішними на щурах та свинях. Є надія, що в найближчі роки цей високоефективний фармакологічний препарат пройде клінічні випробування і на людях.

Грунтуючись на багатообіцяючих результатах підтвердження концепції лікування

selectivity for CO over other diatomic molecules, particularly O₂, which is abundant in the circulation and would otherwise compete for scavenger binding. The most effective scavengers have been haemoprotein-based scavengers [10, 21].

Dent M.R. et al. [10] first demonstrated the efficacy of a pharmaceutical CO scavenger in the treatment of acute CO poisoning in a mouse model. For proof of concept, an engineered variant of human neuroglobin (Ngb-H64Q-CCC) was used as a high-affinity haemoprotein-based CO scavenger. Unlike Hb and Mb, native Ngb contains a 6-coordinate heme in which the distal His64 binds directly to the heme iron. Replacement of His64 by a non-coordinating residue Gln (H64Q) results in a 5-coordinate heme with picomolar affinity for CO – CO dissociation coefficient ($K_{d,CO}$) = 2.6 pM and an almost 10,000-fold higher affinity for CO compared to O₂.

In mouse models, Ngb-H64Q-CCC effectively scavenges CO from erythrocytes, attenuates CO-dependent inhibition of CcO, and increases survival and hemodynamic outcomes of acute CO poisoning. In a lethal CO poisoning model, ventilated mice exposed to 30,000 ppm CO for 4 minutes experienced bradycardia, hypotension, and death if not treated with this scavenger [19–21]. Treatment with a single dose of iron-containing Ngb-H64Q-CCC prevented hemodynamic collapse and significantly improved survival compared with control animals. The improvement in physiological outcomes was accompanied by accelerated CO clearance from the circulation and decreased lactate levels. Circulating Ngb-H64Q-CCC in plasma was fully saturated with CO by the end of the infusion, consistent with its rapid kinetics of absorption. In a subsequent study, improved respiration was observed in the myocardium of CO-poisoned mice treated with Ngb-H64Q-CCC compared with control animals. In addition, isolated mitochondria exposed to CO *in vitro* showed higher CcO activity after treatment with Ngb-H64Q-CCC [10, 19, 21]. Preclinical studies of the antidote were successful in rats and pigs. It is hoped that this highly effective pharmacological agent will undergo clinical trials in humans in the coming years.

Based on promising proof-of-concept

отруєнь CO інженерним Ngb [5, 10, 19–21], автори дослідили інші гемопротеїни, які більш доступні у великих кількостях, а також виявляють ефективність як агенти поглинання CO. Було застосовано дві стратегії, які стабілізують R-стан гему високої спорідненості, використовуючи Hb з еритроцитів людини, упакованих донорськими еритроцитами з вичерпаним терміном придатності зі зниженим вмістом лейкоцитів. Спочатку 2,3-дифосфогліцерат, який стабілізує низькоафінний T-стан, був видалений з Hb (StHb). По-друге, Cys93 субодиниці β -Hb вступив у реакцію з N-етилmaleїмідом (NEM-Hb), щоб необоротно зафіксувати білок у конформації R-стану. Хоча спорідненість зв'язування StHb і NEM-Hb CO є помірною, обидва модифіковані види Hb покращили виживаність такою ж мірою, як і Ngb-H64Q-CCC у тій самій летальній моделі отруєння CO при подібних дозах. На відміну від Ngb-H64Q-CCC, лише дві третини сайтів гему в StHb і NEM-Hb зв'язують CO під час інфузії. Решта сайтів гему можуть вільно зв'язувати та доставляти O₂, що, можливо, забезпечить додаткову фармацевтичну ефективність [21].

Крім поглиначів на основі гемопротеїнів розроблені поглиначі на основі малих молекул [57, 58]. Явною перевагою дрібномолекулярних поглиначів CO є їхній малий розмір, що дозволяє використовувати менші дози та дуже швидкий нирковий кліренс. Розроблений та охарактеризований набір водорозчинних порфіринів демонструють багатообіцяючі властивості поглинання CO. У цих низькомолекулярних поглиначів два β -циклодекстринових (CD) кільця ковалентно з'єднані лінкерною частиною, яка координує метал. Гідрофобні ядра кільця CD перекривають зв'язаний залізом мезозаміщений порфірин (FeTPPS), тоді як лінкер безпосередньо координується з металевим центром [58].

В умовах війни при руйнуванні зі займанням будівель одночасне отруєння чадним газом (CO) і ціаністим воднем є основною причиною смертності під час пожежі. Автори [49] повідомляють про винахід ін'єкційного антидоту проти поєданого отруєння CO та ціанідами (CN⁻). Розчин містить чотири сполуки: залізо (III) порфірин (FeIII TPPS, F), два димери метил- β -циклодекстрину (CD), з'єднані піридином (Py3CD, P) та імідазолом (Im3CD, I), а також відновник (Na₂ S₂ O₄, S).

results for the treatment of CO poisoning with engineered Ngb [5, 10, 19–21], the authors investigated other haemoproteins that are more readily available in large quantities and also show efficacy as CO scavengers. Two strategies were employed to stabilize the high-affinity R-state heme using Hb from human erythrocytes packed with expired donor erythrocytes with reduced leukocyte content. First, 2,3-diphosphoglycerate, which stabilizes the low-affinity T-state, was removed from Hb (StHb). Second, Cys93 of the β -Hb subunit reacted with N-ethylmaleimide (NEM-Hb) to irreversibly lock the protein in the R-state conformation. Although the binding affinity of StHb and NEM-Hb for CO is moderate, both modified Hb species improved survival to the same extent as Ngb-H64Q-CCC in the same lethal CO poisoning model at similar doses. In contrast to Ngb-H64Q-CCC, only two-thirds of the heme sites in StHb and NEM-Hb bind CO during infusion. The remaining heme sites are free to bind and deliver O₂, potentially providing additional pharmaceutical efficacy [21].

In addition to haemoprotein-based scavengers, small molecule scavengers have been developed [57, 58]. A clear advantage of small molecule CO scavengers is their small size, which allows for lower doses and very rapid renal clearance. A set of water-soluble porphyrins has been developed and characterized, showing promising CO scavenging properties. In these low molecular weight scavengers, two β -cyclodextrin (CD) rings are covalently linked by a metal-coordinating linker moiety. The hydrophobic cores of the CD ring overlap the iron-bound meso-substituted porphyrin (FeTPPS), while the linker is directly coordinated to the metal centre [58].

In wartime, when buildings are destroyed and burning, simultaneous poisoning by carbon monoxide (CO) and hydrogen cyanide is the main cause of death during a fire. The authors [49] report the invention of an injectable antidote against combined CO and cyanide (CN⁻) poisoning. The solution contains four compounds: iron (III) porphyrin (FeIII TPPS, F), two dimers of methyl- β -cyclodextrin (CD) linked by pyridine (Py3CD, P) and imidazole (Im3CD, I), and a reducing agent (Na₂ S₂ O₄, S). When these

Коли ці сполуки розчиняють у фізіологічному розчині, він містить дві синтетичні моделі гему, включаючи комплекс F з P (hemoCD-P) і ще один F з I (hemoCD-I). Обидва в стані Fe^{+2} , HemoCD-P є стабільними у своєму стані Fe^{+2} і захоплюють CO міцніше, ніж нативні гемопротеїни, тоді як hemoCD-I легко окислюється до свого стану Fe^{+3} , щоб очищати CN- після його надходження в кровообіг. Змішаний розчин (hemoCD-Twins) продемонстрував чудову захисну дію проти гострого поєднаного отруєння CO та CN у мишей (~85 % виживаності проти 0 % контролю). У моделі з використанням щурів вплив CO і CN- призводив до значного зниження частоти серцевих скорочень і артеріального тиску, які були відновлені за допомогою hemoCD-Twins у зв'язку зі зниженням рівня CO і CN- у крові. Фармакокінетичні дані виявили швидке виведення hemoCD-Twins із сечею з періодом напіввиведення [59]. Розроблений циклодекстрин-інкапсульований порфіриновий комплекс, зв'язує CO в 100 разів більшою спорідненістю, ніж Hb. Тому він може бути використаний як потенційний антидот при отруєнні CO.

Розроблені високоефективні фармакологічні препарати-антидоти на основі гемопротеїнів (інженерних Ngb і Hb) та малих молекул проходять останні етапи доклінічних випробувань, але дають надію на їхнє впровадження у клінічних випробуваннях. Стратегія лікування гострих отруєнь CO потребує подальшого вдосконалення.

Висновки

1. Отруєння чадним газом є найпоширенішим серед інтоксикацій токсичними газами, це одна з основних побутових причин інвалідності та смертності, особливо в умовах війни через зростання пожеж у зруйнованих житлових будинках і промислових будівлях та вимушене використання населенням прилаштованих засобів для освітлення, обігріву і приготування їжі. Особливістю гострого отруєння CO у поєднанні з іншими продуктами горіння в умовах війни є переважання тяжчих форм інтоксикації, що супроводжується опіками, політравмою, стресом та переохолодженням.

2. Патофізіологія токсичної дії CO у понад 300-400 разів більша за кисень обумовлена спорідненістю до гему еритроцитів, збільшеною афінністю до гему мітохондрій і тканин-

compounds are dissolved in saline, it contains two synthetic models of heme, including a complex of F with P (hemoCD-P) and another F with I (hemoCD-I). Both in the Fe^{+2} state, HemoCD-P is stable in its Fe^{+2} state and scavenges CO more strongly than native haemoproteins, whereas hemoCD-I is readily oxidized to its Fe^{+3} state to scavenge CN- after it enters the circulation. The mixed solution (hemoCD-Twins) demonstrated excellent protective effects against acute combined CO and CN poisoning in mice (~85 % survival vs. 0 % control). In a rat model, exposure to CO and CN- resulted in significant decreases in heart rate and blood pressure, which were restored by hemoCD-Twins due to the reduction in blood CO and CN- levels. Pharmacokinetic data revealed rapid urinary excretion of hemoCD-Twins with a half-life [59]. The developed cyclodextrin-encapsulated porphyrin complex binds CO with 100 times greater affinity than Hb. Therefore, it can be used as a potential antidote for CO poisoning.

The developed highly effective pharmacological antidotes based on haemoproteins (engineered Ngb and Hb) and small molecules are in the final stages of preclinical testing, but they give hope for their implementation in clinical trials. The treatment strategy for acute CO poisoning requires further improvement.

Conclusions

1. Carbon monoxide poisoning is the most common among toxic gas intoxications, it is one of the main domestic causes of disability and mortality, especially in wartime due to the increase in fires in destroyed residential and industrial buildings and the forced use by the population of adapted means for lighting, heating and cooking. A feature of acute CO poisoning in combination with other combustion products in wartime is the predominance of severe forms of intoxication, accompanied by burns, poly-trauma, stress and hypothermia.

2. The pathophysiology of the toxic effect of CO, which is more than 300-400 times greater than oxygen, is due to its affinity for erythrocyte heme, increased affinity for mitochondrial heme and tissue haemoproteins (neuroglobin, myoglobin, cytoglobin,

них гемопротеїнів (нейроглобіну, міоглобіну, цитоглобіну та ін.). Вона також пов'язана з перерозподілом локалізації електронів у порфіриновій площині гему та утворенням HbCO. Внаслідок утворення HbCO гем еритроцитів втрачає здатність переносити та віддавати кисень тканинам. Одночасно у тканинах формується резервуар CO, відбувається збільшення кількості вільного гему та заліза. Це призводить до формування судинної, тканинної гіпоксії з розвитком мітохондріальної дисфункції, енергодефіциту, прооксидантних, запальних та імунопатологічних процесів, активації апоптозу і фероптозу, що сприяє розвитку відтермінованої поліорганої патології.

3. Відтермінована патологія мозку, серця, рідше – м'язів з міоглобінурією та з формуванням ниркової недостатності, з ураженням бронхо-легеневої системи, шкіри, погіршенням зору та слуху формується в термін від кількох днів до 1-2 місяців ніби після одужання від гострого отруєння CO. Терміни та тяжкість розвитку залежать від тривалості контакту з підвищеною концентрацією CO в повітрі, термінів надання медичної допомоги, віку, наявності супутньої патології, вираженості прооксидантних запальних імунопатологічних та інших деструктивних процесів.

4. Сучасна терапія отруєнь CO включає нормалізацію газообміну, симптоматичну терапію зі застосуванням антиоксидантів, цитопротекторів та кортикостероїдів. У перспективі стратегія лікування може ґрунтуватися на застосуванні антидотів-поглиначів (скавенджерів CO) з використанням фармацевтичних препаратів-поглиначів на основі гемопротеїнів: інженерного рекомбінантного людського нейроглобіну, який має в 500-10000 разів більшу, ніж кисень, спорідненість з CO, і препаратів на основі людського гемоглобіну та поглиначів CO на основі малих молекул: низькомолекулярних водорозчинних порфіринів (гемо СД-Р). На жаль, фармакологічні препарати на основі гемопротеїнів і малих молекул перебувають все ще на етапах доклінічних досліджень, але їхня висока ефективність дає надію на швидке впровадження в клінічну практику.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

etc.). It is also associated with the redistribution of electron localization in the porphyrin plane of heme and the formation of HbCO, as a result of which the heme of erythrocytes loses its ability to carry and give oxygen to tissues. At the same time, a CO reservoir is formed in the tissues, and the amount of free heme and iron increases. This leads to the formation of vascular and tissue hypoxia with the development of mitochondrial dysfunction, energy deficiency, prooxidant, inflammatory and immunopathological processes, activation of apoptosis and ferroptosis, which contributes to the development of delayed multi-organ pathology.

3. Delayed pathology of the brain, heart, and less often of the muscles with myoglobinuria and the formation of renal failure, with damage to the bronchopulmonary system, skin, and impaired vision and hearing develops within a period of several days to 1–2 months, as if after recovery from acute CO poisoning. The timing and severity of development depend on the duration of contact with an increased concentration of CO in the air, the timing of medical care, age, the presence of concomitant pathology, the severity of pro-oxidant inflammatory immunopathological and other destructive processes.

4. Modern therapy of CO poisoning includes normalization of gas exchange, symptomatic therapy with the use of antioxidants, cytoprotectors and corticosteroids. In the future, the treatment strategy may be based on the use of antidotes-absorbers (CO scavengers) using pharmaceutical preparations-absorbers based on haemoproteins: engineered recombinant human neuroglobin, which has 500–10,000 times greater affinity for CO than oxygen, and preparations based on human haemoglobin and CO scavengers based on small molecules: low-molecular water-soluble porphyrins (hemo SD-P). Unfortunately, pharmacological preparations based on haemoproteins and small molecules are still at the stage of preclinical research, but their high efficiency gives hope for rapid implementation in clinical practice.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ/REFERENCES

1. Hampson NB. Carbon monoxide poisoning mortality in the United States from 2015–2021. *Clinical toxicology*. 2023;61(7):483–91. DOI: 10.1080/15563650.2023.2237667.
2. Mattiuzzi C, Giuseppe L, Lippi G. Worldwide epidemiology of carbon monoxide poisoning. *Human & experimental toxicology*. 2020; 39(4):387–92. DOI: 10.1177/0960327119891214.
3. Nafagas A, Shannon J, Louise W. Carbon Monoxide Toxicity Monoxide Toxicity, *Emergency Medicine Clinics of North America*. 2022;2:283-312. DOI: 10.1016/j.emc.2022.01.005.
4. Saeed O, Boyer NL, Pamplin JC, et al. Inhalation Injury and Toxic Industrial Chemical Exposure, *Military Medicine*. 2018;183:130–2. DOI: 10.1093/milmed/usy073.
5. Rose JJ, Wang L, Xu Q, McTiernan CF, Shiva S, Tejero J, et al. Carbon Monoxide Poisoning: Pathogenesis, Management, and Future Directions of Therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(5):596-606. DOI: 10.1164/rccm.201606-1275CI.
6. Al-Matrouk A, Al-Hemoud A, Al-Hasan M, Alabouh Y, Dashti A, Bojbarah H. Carbon Monoxide Poisoning in Kuwait: A Five-Year, Retrospective, Epidemiological Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(16):8854. DOI: 10.3390/ijerph18168854.
7. Ashcroft J, Fraser E, Krishnamoorthy S, Westwood-Ruttledge S. Carbon monoxide poisoning. *BMJ*. 2019;13(365):l2299. DOI: 10.1136/bmj.l2299.
8. Prodanchuk M, Podrushnyak A, Malysheva O, Stroy A, Zavalnaya V, Moroz T, et al. Potential risk assessment of the electrically heated tobacco system (EHTS) use. *Ukrainian J. of modern problems of toxicology*. 2017;1–2:5–14.
9. Де Клерк Л, Шлапак М, Шмурак А, Михайленко О, Гасан-Заде О, Кортуєс А. Вплив російської війни в Україні на клімат. Електронний ресурс: <https://ecoaction.org.ua/wp-content/uploads/2023/07/vplyv-ros-viyny-na-klimat-2023.pdf>. [De Clercq L, Shlapak M, Shmurak A, Mykhailenko O, Hasan-Zadeh O, Courthuis A. The impact of the Russian war in Ukraine on the climate. Electronic resource: <https://ecoaction.org.ua/wp-content/uploads/2023/07/vplyv-ros-viyny-na-klimat-2023.pdf>.]
10. Dent MR, Rose JJ, Tejero J, Gladwin MT. Carbon Monoxide Poisoning: From Microbes to Therapeutics Vol. *Ann. Rev. Med*. 2024;75:337–51. DOI: 10.1146/annurev-med-052422-020045.
11. Coburn RF. Carbon Monoxide (CO), Nitric Oxide, and Hydrogen Sulfide Signaling During Acute CO Poisoning. *Front Pharmacol*. 2022;18(12):830241–300. DOI: 10.3389/fphar.2021.830241.
12. Yuan Z, De La Cruz KL, Yang XB, W. Q. Carbon Monoxide Signaling: Examining Its Engagement with Various Molecular Targets in the Context of Binding Affinity, Concentration, and Biologic Response/*Pharmacological Reviews*. 2022;74(3):825-875. DOI: 10.1124/pharmrev.121.000564.
13. Li R, Dai X, Feng Z, Li Y, Zhao M, Liu J, et al. Effect of toxic ligands on O₂ binding to heme and their toxicity mechanism. *Phys Chem Chem Phys*. 2019;21(27):14957-63. DOI: 10.1039/c9cp02583a.
14. Burmester T, Hankeln T. Function and evolution of vertebrate globins. *Acta Physiol (Oxf)*. 2014;211(3):501–14. DOI: 10.1111/apha.12312.
15. Helbo S, Dewilde S, Williams DR, Berghmans H, Berenbrink M, Cossins AR, et al. Functional differentiation of myoglobin isoforms in hypoxia-tolerant carp indicates tissue-specific protective roles. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2012;302(6):R693–701. DOI: 10.1152/ajpregu.00501.2011.
16. Hendgen-Cotta UB, Merx MW, Shiva S, Schmitz J, Becher S, et al. Nitrite reductase activity of myoglobin regulates respiration and cellular viability in myocardial ischemia-reperfusion injury. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008; 22:105 (29):10256-61. DOI: 10.1073/pnas.0801336105.
17. Cossins AR, Williams DR, Foulkes NS, Berenbrink M, Kipar A. Diverse cell-specific expression of myoglobin isoforms in brain, kidney, gill and liver of the hypoxia-tolerant carp and zebrafish. *J Exp Biol*. 2009;212(Pt 5):627-38. DOI: 10.1242/jeb.026286.
18. Tsai A-L, Berka V, Martin E, Olson JS. A “sliding scale rule” for selectivity among NO, CO, and O₂ by heme protein sensors. *Biochemistry*. 2011;51, 172–86. DOI: 10.1021/bi2015629.
19. Rose JJ, Bocian KA, Xu Q, Wang L, DeMartino AW, Chen X, et al. A neuroglobin-based high-affinity ligand trap reverses carbon monoxide-induced mitochondrial poisoning. *J Biol Chem*. 2020;295(19):6357–71. DOI: 10.1074/jbc.RA119.010593.
20. Tiso M, Tejero J, Basu S, Azarov I, Wang X, Simplaceanu V, et al. Human neuroglobin functions as a redox-regulated nitrite reductase. *J Biol Chem*. 2011;286(20):18277–89. DOI: 10.1074/jbc.M110.159541.
21. Azarov I, Wang L, Rose JJ, Xu Q, Huang XN, Belanger A., et al. Five-coordinate H64Q neuroglobin as a ligand-trap antidote for carbon monoxide poisoning. *Sci Transl Med*. 2016;8(368):173–80. DOI: 10.1126/scitranslmed.aah6571.
22. De Simone G, Sbardella D, Oddone F, Pesce A, Coletta M, Ascenzi P. Structural and (Pseudo-)Enzymatic Properties of Neuroglobin: Its Possible Role in Neuroprotection. *Cells*. 2021;10: 3366–70. DOI: 10.3390/cells10123366.
23. Dewilde S, Kiger L, Burmester T, Hankeln T, Baudin-Creuzat V, Aerts T, et al. Biochemical characterization and ligand binding properties of neuroglobin, a novel member of the globin family. *J. Biol. Chem*. 2001;276:38949–55. DOI: 10.1074/jbc.M106438200.
24. Ascenzi P, di Masi A, Leboffe L, Fiocchetti M, et al. Neuroglobin: From structure to function in health and disease, *Molecular Aspects of Medicine*, 2016;52:1–48. DOI: 10.1016/j.mam.2016.10.004.
25. Exertier C, Celeste Montemiglio L, Freda I, Gugole E, Parisi G, Savino C, et al. Neuroglobin, clues to function and mechanism, *Molecular Aspects of Medicine*, 2022;84. DOI: 10.1016/j.mam.2021.101055.
26. Burmester T, Gerlach F, Hankeln T. Regulation and Role of Neuroglobin and Cytoglobin Under Hypoxia. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 2007;618:169–80. DOI: 10.1007/978-0-387-75434-5_13.
27. Xu R, Harrison PM, Chen M, Li L, Tsui TY, Fung PC, et al. Cytoglobin overexpression protects against damage-induced fibrosis. *Mol Ther* 2006;13:1093–100. DOI: 10.1016/j.ymthe.2005.11.027.
28. Blank M, Kiger L, Thielebein A, Gerlach F, Hankeln T, Marden MC, et al. Oxygen supply from the bird's eye perspective: globin E is a respiratory protein. *J Biol Chem*. 2011; 29;286(30):26507–15. DOI: 10.1074/jbc.M111.224634.

29. Jiang X, Stockwell BR, Conrad M. Ferroptosis: mechanisms, biology and role in disease. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2021;22(4):266–82. DOI: 10.1038/s41580-020-00324-8.
30. Coburn RF. Carbon Monoxide (CO), Nitric Oxide, and Hydrogen Sulfide Signaling During Acute CO Poisoning. *Front Pharmacol.* 2022;18(12):830241. DOI: 10.3389/fphar.2021.830241.
31. Motawei M, El-Wasify M, Eldakrouy A, Elmansoury M. Rhabdomyolysis Complicating Acute CO Poisoning: A Case Study and a Review, *American Journal of Medical Case Reports,* 2014;2(11):232-236, DOI: 10.12691/ajmcr-2-11-2.
32. Garrabou G, Inoriza JM, Morén C, Oliu G, Miró Ò, Martí MJ, et al. Mitochondrial Injury in Human Acute Carbon Monoxide Poisoning: The Effect of Oxygen Treatment. *Journal of Environmental Science and Health, Part C.* 2011;29(1):32–51. DOI: 10.1080/10590501.2011.551316.
33. Jang DH, Piel S, Greenwood JC, Kelly M, Mazandi VM, Ranganathan A, et al. Alterations in cerebral and cardiac mitochondrial function in a porcine model of acute carbon monoxide poisoning. *Clinical Toxicology.* 2021;59(9):801–9. DOI: 10.1080/15563650.2020.1870691.
34. Ryter SW. Heme Oxygenase-1, a Cardinal Modulator of Regulated Cell Death and Inflammation. *Cells.* 2021;10:515–20. DOI: 10.3390/cells10030515.
35. Stammel P. Blood Biomarkers of Hypoxic-Ischemic Brain Injury after Cardiac Arrest/ *Semin Neurol.* 2017;37(01):075–80 DOI: 10.1055/s-0036-1593858.
36. Huang YQ, Peng ZR, Huang FL, Yang AL. Mechanism of delayed encephalopathy after acute carbon monoxide poisoning. *Neural Regeneration Research.* 2020;15(12):2286–92. DOI: 10.4103/1673-5374.284995.
37. Li C, Liang ML, Zhang XG. Research progress on the mechanisms of delayed encephalopathy in acute carbon monoxide poisoning. *Chinese journal of industrial hygiene and occupational diseases.* 2022;40(7):543–6. DOI: 10.3760/cma.j.cn121094-20210929-00480.
38. Ning K, Zhou YY, Zhang N, Sun XJ, Liu WW, Han CH. Neurocognitive sequelae after carbon monoxide poisoning and hyperbaric oxygen therapy. *Medical gas research.* 2020;10(1):30–6. DOI: 10.4103/2045-9912.279981.
39. Vlcek P, Monkova I, Nerandzic Z, Lippert-Grüner M. Delayed encephalopathy after acute carbon monoxide poisoning: a case study. *Brain Injury.* 2024;10:1–6. DOI: 10.1080/02699052.2024.2311339.
40. Ruhela D, Bhopale VM, Kalakonda S, Thom SR. Astrocyte-derived microparticles initiate a neuroinflammatory cycle due to carbon monoxide poisoning *Brain, Behavior, & Immunity – Health.* 2021;18:100398–410. DOI: 10.1016/j.bbih.2021.100398.
41. Guo D, Hu H, Pan S. Oligodendrocyte dysfunction and regeneration failure: A novel hypothesis of delayed encephalopathy after carbon monoxide poisoning, *Medical Hypotheses.* 2020;136:109522–26, DOI: 10.1016/j.mehy.2019.109522.
42. Cha YS, Kim H, Hwang SO. Serum neuron-specific enolase as an early predictor of delayed neuropsychiatric sequelae in patients with acute carbon monoxide poisoning. *Human & Experimental Toxicology.* 2018;37(3):240–6. DOI: 10.1177/0960327117698544.
43. Yelmo-Cruz S, Dorta-González JF, Tascón-Cervera JJ. Delayed neuropsychiatric syndrome after carbon monoxide poisoning. *Actas Esp Psiquiatr.* 2022;50(1):65–7.
44. Gokdemir GS, Seker U, Demirtas B, Taskin S. Effects of acute carbon monoxide poisoning on liver damage and comparisons of related oxygen therapies in a rat model. *Toxicology Mechanisms and Methods,* 2024;1–10:DOI: 10.1080/15376516.2024.2353887.
45. Sekiya K, Nishihara T, Abe N, Konishi A, Nandate H, Hamada T, et al. Carbon monoxide poisoning–induced delayed encephalopathy accompanies decreased microglial cell numbers: Distinctive pathophysiological features from hypoxemia–induced brain damage *Brain Research,* Volume. 2019;1710:22–32, DOI: 10.1016/j.brainres.2018.12.027.
46. Oh S, Sang-Cheon C. Acute carbon monoxide poisoning and delayed neurological sequelae: a potential neuroprotection bundle therapy. *Neural Regeneration Research.* 2015;10(1):36–8. DOI:10.4103/1673-5374.150644.
47. Pang L, Wang HL, Wang ZH, Wu Y, Dong N. Plasma copeptin as a predictor of intoxication severity and delayed neurological sequelae in acute carbon monoxide poisoning, *Peptides.* 2014;59:89–93, DOI: 10.1016/j.peptides. 2014. 07.007.
48. Villela AM, Wever-Pinzon O, Parikh M, Deru K, Muhlestein JB, Anderson JL, et al. Patterns of cardiac dysfunction after carbon monoxide poisoning. *Undersea Hyperb Med.* 2020;47(3):477–85. DOI: 10.22462/03.07.2020.9.
49. Cho DH, Ko SM, Son JW, Park EJ, Cha YS. Myocardial Injury and Fibrosis From Acute Carbon Monoxide Poisoning: A Prospective Observational Study. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2021;14(9):1758–70. DOI: 10.1016/j.jcmg.2021.02.020.
50. Bahng Y, Baek K, Park JT, Choi WJ, Kwak. K. Carbon monoxide poisoning and developing ischemic heart disease: a nationwide population-based nested case-control study. *Toxics.* 2021;9(10):239. DOI: 10.3390/toxics9100239.
51. Huang CC, Chen TH, Ho CH, Chen YC, Hsu CC, Lin HJ, et al. Increased risk of congestive heart failure following carbon monoxide poisoning. *Circulation: Heart Failure.* 2021;14(4):e007267. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007267.
52. Temrel TA, Bilge S. Myocardial Repolarization Parameters and Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio are Associated with Cardiotoxicity in Carbon Monoxide Poisoning. *Cardiovasc Toxicol.* 2020;20(2):190–6. DOI: 10.1007/s12012-019-09560-7.
53. Taghdiri A. Cardiovascular biomarkers: exploring troponin and BNP applications in conditions related to carbon monoxide exposure. *Egypt Heart J.* 2024;29;76(1):9. DOI: 10.1186/s43044-024-00446-w.
54. Anantharam P, Whitley EM, Mahama B, Kim DS, Sarkar S, Santana C, et al. Cobinamide is effective for treatment of hydrogen sulfide-induced neurological sequelae in a mouse model. *Ann N Y Acad Sci.* 2017;1408(1):61–78. DOI: 10.1111/nyas.13559.
55. Sethuraman K, Thom SR. Hyperbaric oxygen should be used for carbon monoxide poisoning. *British Journal of Clinical Pharmacology.* 2023;89(3):939–41. DOI: 10.1111/bcp.15605
56. Roderique JD, Josef CS, Newcomb AH, Reynolds PS, Somera LG, Spiess BD. Preclinical evaluation of injectable reduced hydroxocobalamin as an antidote to acute carbon monoxide poisoning. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery.* 2015;79(4): 116–20. DOI: 10.1097/TA.0000000000000740
57. Kitagishi H, Negi S, Kiriya A, Honbo A, Sugiura Y, Kawaguchi AT, et al. A diatomic molecule receptor that

removes CO in a living organism. *Angewandte Chemie International Edition*. 2010;49(7):1312–25. DOI: 10.1002/anie.200906149
58. Mao Q, Zhao X, Kiriya A, Negi S, Fukuda Y, Yoshioka

H, et al. A synthetic porphyrin as an effective dual antidote against carbon monoxide and cyanide poisoning. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2023. 120(9):e2209924120. DOI: 10.1073/pnas.2209924120.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Проданчук Микола Георгійович – доктор медичних наук, професор, член-кореспондент НАМН України, директор Державного підприємства «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя Міністерства охорони здоров'я України».

Адреса: вул. Героїв Оборони, 6, 03127, м. Київ, Україна. ORCID: 0000-0002-9229-9761.

Балан Галина Макарівна – доктор медичних наук, професор, головний науковий співробітник відділу «Інститут експериментальної токсикології і медико-біологічних досліджень» Державного підприємства «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя Міністерства охорони здоров'я України», вул. Героїв Оборони, 6, 03127, м. Київ, Україна. ORCID: 0009-0005-9666-8914.

Жмілько Петро Григорович – доктор біологічних наук, завідувач відділу «Інститут експериментальної токсикології і медико-біологічних досліджень», Державного підприємства «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя Міністерства охорони здоров'я України». Адреса: вул. Героїв Оборони, 6, 03127, м. Київ, Україна. ORCID: 0000-0001-7314-9947.

Строй Анатолій Миколайович – кандидат медичних наук, провідний науковий співробітник сектору досліджень алкогольної та тютюнової продукції Державного підприємства «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя Міністерства охорони здоров'я України», вул. Героїв Оборони, 603127, м. Київ, Україна. Email: sanbrovary@gmail.com. ORCID: 0009-0001-2194-7098.

Калиш Микола Михайлович – лікар-анестезіолог вищої категорії, завідувач відділення інтенсивної терапії та екстракорпоральної детоксикації Київської міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги. Адреса: вул. Братиславська, 3, 302660, м. Київ, Україна. Email: Nik_doc@ukr.net. ORCID: 0009-0006-9797-0514.

Черненко Валентина Анатоліївна – завідувачка сектору освітніх мультимедіа технологій Державного підприємства «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя Міністерства охорони здоров'я України». Адреса: вул. Героїв Оборони, 6, 03127, м. Київ, Україна. Email: 4ernenko.valentyna@gmail.com. ORCID: 0009-0001-6884-5371.

ІНФОРМАЦІЯ ПРО ВНЕСОК КОЖНОГО АВТОРА / INFORMATION ON CONTRIBUTION OF EACH AUTHOR

Г.М. Балан / H. Balan ^{A, B, C, D}

М.Г. Проданчук / M. Prodanchuk ^{F, G}

П.Г. Жмілько / P. Zhminko ^{D, E}

А.М. Строй / A. Stroi ^{E, F}

М.М. Калиш / M. Kalysh ^B

В.А. Черненко / V. Chernenko ^E

Стаття надійшла до редакції 16 вересня 2024 р

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Mykola Prodanchuk – Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Director of the L.I. Medved's Research Centre of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety, Ministry of Health, Ukraine (State Enterprise). Address: 6 Heroiv Oborony st, 03127, Kyiv, Ukraine. ORCID: 0000-0002-9229-9761.

Halyna Balan – Doctor of Medical Sciences, professor, Chief Researcher at the Department of Experimental Toxicology and Medical-Biological Research of the L.I. Medved's Research Centre of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety, Ministry of Health, Ukraine (State Enterprise). Address: 6 Heroiv Oborony st, 03127, Kyiv, Ukraine. ORCID: 0009-0005-9666-8914.

Petro Zhminko – Doctor of Biological Sciences, Professor, Head of the Department of Experimental Toxicology and Medical-Biological Research of the L.I. Medved's Research Centre of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety, Ministry of Health, Ukraine (State Enterprise). Address: 6 Heroiv Oborony st, 03127, Kyiv, Ukraine. ORCID: 0000-0001-7314-9947.

Anatolii Stroii – Candidate of Medical Sciences, Leading Researcher at the Alcohol and Tobacco Products Research Sector of the L.I. Medved's Research Centre of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety, Ministry of Health, Ukraine (State Enterprise). Address: 6 Heroiv Oborony st, 03127, Kyiv, Ukraine. Email: sanbrovary@gmail.com. ORCID: 0009-0001-2194-7098.

Mykola Kalysh – Anaesthesiologist of the highest category, Head of the Department of Intensive Care and Extracorporeal Detoxification of the Kyiv City Clinical Hospital of Emergency Medical Care. Address: 3 Bratyslavska St., 302660, Kyiv, Ukraine. Email: Nik_doc@ukr.net. ORCID: 0009-0006-9797-0514.

Valentyna Chernenko – Head of the Educational Multimedia Technologies Sector of the of the L.I. Medved's Research Centre of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety, Ministry of Health, Ukraine (State Enterprise). Address: 6 Heroiv Oborony st, 03127, Kyiv, Ukraine. Email: 4ernenko.valenty-na@gmail.com. ORCID: 0009-0001-6884-5371.

The article was received by the editors on September 16, 2024.