

П.Г. Толкач, В.А. Башарин,
Т.С. Соловьёва, Д.Р. Слуцкая

Сравнительная эффективность нейропептидов КК1 и семакса для терапии поражений центральной нервной системы после тяжёлого отравления оксидом углерода

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. Отравление оксидом углерода приводило к развитию нарушений когнитивных функций, которые возникали как в раннем, так и в отдалённом периоде интоксикации. После острой тяжёлой интоксикации оксидом углерода выявили гистологические изменения гиппокампа. Для профилактики когнитивных нарушений исследовали препараты из группы нейропептидов. В эксперименте изучены как существующие в клинической практике (семакс), так и проходящие доклинические испытания (синтетический тетрапептид КК1) препараты. Лечебное применение нейропептида КК1 в дозе (40 мкг/кг/сут, 5 сут) приводило к восстановлению памяти и обучаемости у лабораторных животных, нормализации гистологической картины поля СА3 гиппокампа после интоксикации оксидом углерода. Кроме того, было показано, что применение тетрапептида КК1 оказывало более выраженное нейропротективное действие, чем введение семакса. Церебропротективный эффект КК1 может быть связан с его положительным влиянием на мозговое кровообращение и системный кровоток, наличием у него нейропротекторной и антиапоптотической активности. Антиамнестический эффект КК1 вероятно определяется его влиянием на холинергические процессы в головном мозге. Механизм действия тетрапептида КК1, объясняющий его эффективность для предотвращения нарушений функций центральной нервной системы после тяжёлой интоксикации оксидом углерода в сравнении с семаксом требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: оксид углерода, интоксикация, когнитивные нарушения, гиппокамп, кислородотерапия, тетрапептид КК1, семакс, нейропротекция, центральная нервная система.

Введение. Летальность при интоксикации оксидом углерода (СО) среди причин смертельных исходов от отравлений занимает второе место после этанола и в 2014 г. составила 22,5% [3]. У пострадавших, которых спасли после отравления СО, в отдалённом периоде интоксикации, могут развиваться когнитивные нарушения и двигательные расстройства, которые существенно снижают качество жизни таких пострадавших [9, 10]. Под когнитивными расстройствами понимаются нарушения процессов восприятия информации, её обработки и анализа, хранения и воспроизведения. Все эти процессы нарушаются при интоксикации СО. Так, описаны корковые расстройства зрения, нарушения процессов обучения, кратковременной и долговременной памяти. Помимо нарушений памяти и обучаемости, могут развиваться эмоциональная лабильность, мании, депрессии, психозы и др. [10]. Нарушения когнитивных функций, развивающиеся в отдалённом периоде интоксикации СО, не могут быть объяснены исключительно гемической гипоксией, связанной с образованием карбокси-гемоглобина, так как эти нарушения развиваются после элиминации оксида углерода из организма [9]. Экспериментальные исследования на животных указывают на то, что нейротоксические эффекты

развиваются вторично, причём чаще всего имеют комбинированный характер [10].

Одной из структур центральной нервной системы (ЦНС) ответственной за процессы памяти и обучаемости является гиппокамп [7]. Интоксикация СО приводит к нарушению гистоархитектоники гиппокампа. Установлено, что острое отравление СО приводит к интенсивной дегенерации пирамидных нейронов полей СА1 и СА3 гиппокампа. Причём эти изменения начинают развиваться непосредственно после воздействия СО и сохраняются в отдалённом периоде интоксикации [11].

Современные методы лечения интоксикаций СО направлены на скорейшую диссоциацию карбокси-гемоглобина и элиминацию оксида углерода из организма. Однако, эти методы не могут в полной мере предотвратить развитие нейротоксических механизмов при интоксикации СО [8]. В качестве препаратов, оказывающих нейропротекторное действие при отравлении СО, могут рассматриваться препараты из группы нейропептидов.

Возможные механизмы защитной активности нейропептидов могут быть связаны с процессами активации вторичных мессенджеров, модуляцией холинергической передачи, усилением долговременной потенциации в синапсах гиппокампа и

миндалевидного тела и др. [1]. Некоторые нейропептиды, например, семакс, уже нашли своё применение в клинической практике [5]. Существуют пептидные препараты, проходящие доклинические испытания и показавшие свою эффективность на экспериментальных моделях повреждения ЦНС. Одним из таких перспективных препаратов является синтетический тетрапептид КК1, обладающий церебропротективными и антиамнестическими свойствами, являющийся структурным аналогом первичной последовательности фрагмента адренкортикотропного гормона (Acetyl-(D-Lys)-Lys-Arg-Arg-amide) [4].

Цель исследования. Сравнительная оценка эффективности применения нейропептидов КК1 и семакса после тяжёлой интоксикации СО в качестве средств профилактики нарушений функций ЦНС.

Материалы и методы. Исследование было выполнено на лабораторных белых беспородных крысах-самцах (n=100) массой 180–220 г. Животных содержали в стандартных условиях вивария, при естественном световом режиме, свободном доступе к воде. При проведении исследования выполняли требования нормативно-правовых актов о порядке экспериментальной работы с использованием животных, в том числе по гуманному отношению к ним [2].

Лабораторные животные подвергались статической ингаляционной затравке оксидом углерода в дозе 0,8 LC₅₀, которая при экспозиции 30 мин составила 3800±150 ppm. Затравка осуществлялась в герметичной камере объёмом 0,1 м³. Оксид углерода получали химическим способом. Концентрацию СО в камере контролировали с помощью газоанализатора «ДАХ-М-03-СО-1500» (Россия).

Перед началом эксперимента животные были разделены на пять групп: 1-я группа (интактная) – животные, не подвергавшиеся никаким воздействиям; 2-я группа (контрольная) – животные, подвергшиеся воздействию СО; 3-я группа (СО+О₂) – животные, подвергшиеся воздействию СО, получавшие ингаляцию кислорода; 4-я группа (СО+О₂+семакс) – животные, подвергшиеся воздействию СО, получавшие ингаляцию кислорода и семакс; 5-я группа (СО+О₂+КК1) – животные, подвергшиеся воздействию СО, получавшие ингаляцию кислорода и КК1.

Ингаляция 30% кислорода осуществлялась однократно под атмосферным давлением в течение 30 мин, сразу после извлечения лабораторных животных из затравочной камеры. Семакс вводили интраназально в дозе 3 мг/кг/сут. Пептид КК1 находился в форме порошка, его разводили физиологическим раствором до 0,1% раствора, вводили интраназально в дозе 40 мкг/кг/сут, оптимальной для проявления его нейротропной активности [4]. Семакс и пептид КК1 вводили один раз в день в течение пяти суток

после воздействия СО. Первое введение пептидов осуществляли сразу после окончания кислородотерапии. Животным первой, второй и третьей групп вводили интраназально физиологический раствор в одинаковом объёме с пептидами также в течение 5 сут.

Наблюдение за животными проводили до воздействия СО и в течение 21 суток после интоксикации. Состояние функций ЦНС у лабораторных животных оценивали при помощи методик по изучению поведения [1].

При помощи методики воспроизведения условного рефлекса поиска пищи (УРПП) у предварительно обученных животных оценивали пространственную память. Пространственная память животных была разделена на референтную и рабочую память, которые можно ассоциировать с долговременной и кратковременной памятью соответственно. Животных, находящихся в состоянии частичной пищевой депривации, предварительно обучали два раза в день находить пищу в лучах восьмилучевого радиального лабиринта в течение 5 суток два раза в день. Непосредственно перед воздействием СО проводили контрольную оценку. После интоксикации крыс повторно оценивали в тех же условиях на 1-е, 7-е, 14-е и 21-е сутки после воздействия СО. В каждом сеансе оценивали число ошибок референтной памяти (заходы в неподкреплённые лучи) и число ошибок рабочей памяти (повторные заходы в уже посещённые лучи в течение одного сеанса). Увеличение количества ошибок референтной памяти расценивали как нарушение долговременной памяти, увеличение количества ошибок рабочей памяти – как нарушение кратковременной памяти [1].

Для оценки обучаемости лабораторных животных после интоксикации СО вырабатывали условный рефлекс активного избегания (УРАИ) плаванием. Выработку этого рефлекса начинали с 7 суток после отравления СО в течение 5 дней. Оценивали время выхода животных из воды на стержень (латентный период). Для определения степени нарушения обучаемости животных после острого отравления сравнивали время активного избегания плаванием между группами в течение периода обучения [1].

Гистологическое исследование головного мозга крыс проводили после забора материала на 21 сутки интоксикации СО. Головной мозг фиксировали в 10% растворе формалина. После дополнительного извлечения гиппокампа и стандартной пробоподготовки изготавливали срезы, которые окрашивали гематоксилином и эозином и крезоловым фиолетовым по Нисслю. Исследование микропрепаратов проводили при помощи светооптического микроскопа «Микмед-6» при увеличении 200, 400 и 600. Определяли дистрофические и некробиотические изменения нейронов, реакцию микроглии, оценивали удельное количество повреждённых нейронов с гиперхроматозом цитоплазмы, выражали

в процентах от общего числа нейронов поля СА3 гиппокампа.

Полученные данные обрабатывали методами вариационной статистики, определяли среднее значение и стандартную ошибку. Проверку нормальности распределения выполняли с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Значимости различий определяли с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. Клиника интоксикации СО лабораторных животных характеризовалась угнетением двигательной активности, развитием бокового положения, появлением мышечных подёргиваний, переходящих в тонические судороги. Летальность в течение затравки составляла 26,5±9,2%. В дальнейшем летальных исходов не было.

Количество ошибок референтной памяти в группе животных, получавших монотерапию кислородом, было достоверно ($p < 0,05$) выше, чем в интактной группе на 1-е, 7-е и 14-е сутки после интоксикации и мало отличалось от контрольной группы. В группе животных, получавших в качестве лечения кислород и семакс, отмечалось увеличение количества ошибок референтной памяти в сравнении с интактными животными на протяжении всего периода наблюдения. В группе животных, леченных кислородом и тетрапептидом КК1, наблюдалось достоверное ($p < 0,05$) снижение количества ошибок референтной памяти на 7-е и 14-е сутки после

интоксикации в сравнении с контрольной группой. В этой группе значимых различий с интактными животными не было (табл. 1).

Лечение животных кислородом и комбинацией кислорода и семакса не приводило к уменьшению количества ошибок рабочей памяти. Ошибочных действий в группе животных, получавших кислород и тетрапептид КК1 в сравнении с контролем на протяжении всего периода было в 1,5 раза меньше ($p > 0,05$). Таким образом, нарушения памяти, вызванные тяжёлой интоксикацией СО, уменьшались при лечебном применении кислорода и пептида КК1, в то время как применение кислорода или его комбинации с семаксом оказались малоэффективными.

Выявлено, что в группах животных, получавших в качестве лечения кислород и комбинацию кислорода и семакса, отмечалось увеличение длительности латентного периода избегания в сравнении с интактными животными на протяжении всего периода выработки УРАИ плаванием. При этом достоверных отличий от контрольной группы не наблюдалось. Лечебное применение кислорода и пептида КК1 приводило к значимому ($p < 0,05$) уменьшению длительности латентного периода избегания в сравнении с контрольной группой животных, начиная с третьего сеанса обучения (табл. 2).

В отдалённом периоде после тяжёлого отравления СО лечебное применение кислорода и его комбинации

Таблица 1

Число ошибок референтной памяти, оцененных в установке «Восьмилучевой радиальный лабиринт» у предварительно обученных крыс после воздействия СО (0,8 LC₅₀, 30 мин), раз (M±m)

Группа животных, n=10	Исходный уровень	Сутки после воздействия СО			
		1-е	7-е	14-е	21-е
1-я – интактные	0,56±0,24	0,25±0,16	0,12±0,12	0,25±0,16	0,25±0,16
2-я – контрольная (СО)	0,56±0,24	1,67±0,67	1,57±0,55*	1,43±0,43*	1,14±0,46
3-я – СО+O ₂	0,75±0,25	1,63±0,42*	1,67±0,56*	1,67±0,61*	1,17±0,41
4-я – СО+O ₂ +семакс	0,41±0,16	0,81±0,28	0,78±0,28	1,26±0,51	1,11±0,39
5-я – СО+O ₂ +КК1	0,25±0,16	0,16±0,16Δ	0,17±0,17#Δ	0,33±0,21#	0,17±0,17Δ

Примечание: * – различия по сравнению с 1-й группой; # – по сравнению со 2-й группой; Δ – по сравнению с 3-й группой, $p < 0,05$.

Таблица 2

Изменение времени УРАИ плаванием у животных, обучавшихся с 7-х суток после воздействия СО (0,8 LC₅₀, 30 мин), с (M±m)

Группа животных, n=10	Сутки после воздействия СО				
	7-е	8-е	9-е	10-е	11-е
1-я – интактные	27,44±5,31	7,28±1,59	2,67±0,32	2,11±0,18	1,67±0,12
2-я – контрольная (СО)	50,29±21,72	9,01±3,42	6,61±1,49*	3,51±0,53*	3,57±0,78*
3-я – СО+O ₂	35,6±4,39	12,56±3,19	5,82±1,27*	3,06±0,98	2,31±0,38
4-я – СО+O ₂ +семакс	65,7±21,41	11,77±6,41	6,12±2,32	3,12±0,46	2,25±0,56
5-я – СО+O ₂ +КК1	31,51±6,43	8,12±2,59	3,14±0,27#	2,01±0,38#	1,71±0,22#

Примечание: * – различия по сравнению с 1-й группой; # – по сравнению со 2-й группой, $p < 0,05$.

с семаксом не позволяло нормализовать обучаемость. В тоже время, в группе животных, получавших кислород и тетрапептид КК1, отмечалось достоверное восстановление обучаемости.

Поле СА3 гиппокампа интактной группы животных состояло из крупных пирамидных нейронов, которые имели равномерно окрашенную цитоплазму и нуклеоплазму, оформленную ядерную мембрану, отчётливо выраженные ядрышки. Перикарион этих нейронов характеризовался умеренной окраской цитоплазмы крезильовым фиолетовым. Базофильная субстанция носила мелкогранулярный равномерный характер распределения в цитоплазме. Помимо неизменённых нейронов обнаруживались единичные гиперхромные нейроны, их удельное количество составило $5,6 \pm 1,2\%$ (рис. 1).

В контрольной группе на 21-е сутки после интоксикации выявлены как качественные, так и количественные изменения изученной области гиппокампа. Качественные признаки повреждения были представлены грубыми необратимыми нарушениями групп нейронов в виде интенсивного гиперхроматоза цитоплазмы, а также очаговым хроматолизом. Отмечалась перифокальная реакция микроглии вокруг многочисленных клеток-теней. Помимо этого визуально отмечались участки очагового выпадения нейроцитов, а также уменьшение, в сравнении с интактной группой, плотности расположения нейронов (рис. 2). Наиболее существенные изменения, отражающие гибель и потери клеточного состава поля СА3 гиппокампа, были выявлены при подсчёте удельного количества клеток. Так, удельное количество повреждённых нейронов с

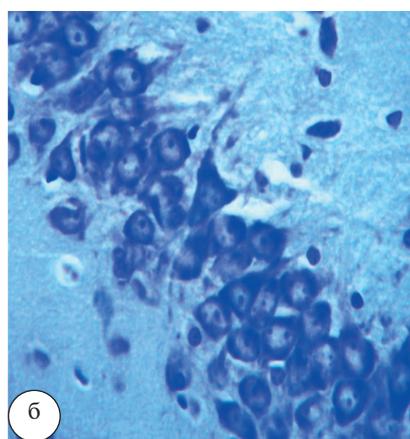
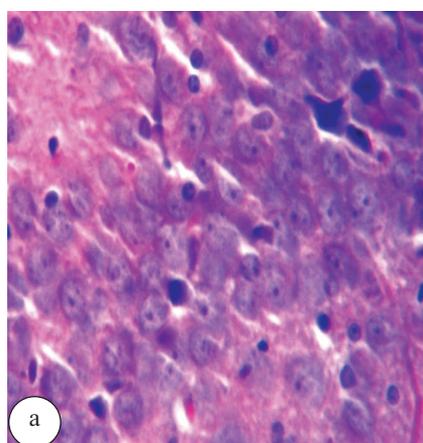


Рис. 1. Общая структура поля СА3 гиппокампа крыс: а – окраска гематоксилином и эозином; б – окраска крезильовым фиолетовым по Нисслю. Умеренная окраска цитоплазмы перикариона крезильовым фиолетовым. Видны пирамидные нейроны с чётко визуализированным ядром, единичные гиперхромные нейроны. Микрофото. Ув. $\times 600$

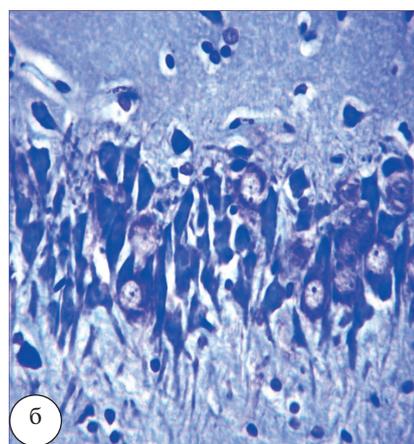
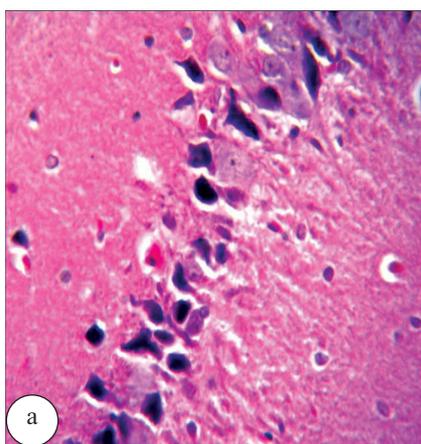


Рис. 2. Морфологические изменения нейронов области СА3 гиппокампа контрольной группы животных на 21-е сутки после тяжёлой интоксикации СО: а – окраска гематоксилином и эозином; б – окраска крезильовым фиолетовым по Нисслю. Видны участки очагового выпадения нейроцитов, полиморфные изменения хроматофильного вещества в виде хроматолиза, глыбчатого гиперхроматоза, появляются клетки-тени и выраженная микроглиальная реакция. Микрофото. Ув. $\times 600$

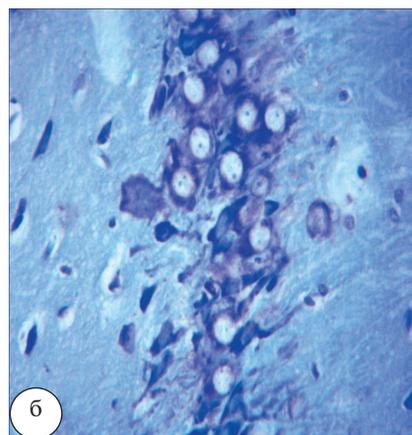
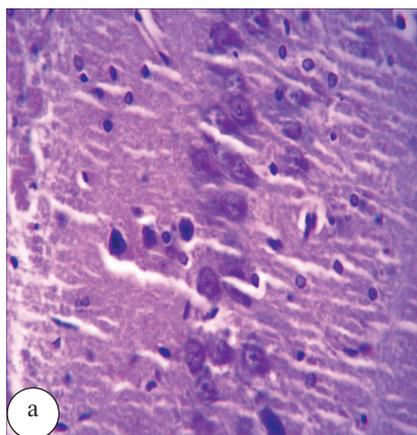


Рис. 3. Морфологические изменения нейронов области СА3 гиппокампа животных, получавших в качестве лечения кислород, на 21-е сутки после тяжёлой интоксикации СО: а – окраска гематоксилином и эозином; б – окраска крезильным фиолетовым по Нисслю. Видны группы нейронов с глыбчатым гиперхроматозом цитоплазмы, изменения хромотофильного вещества в виде хромотолиза, наблюдается выраженная микроглиальная реакция вокруг клеток-теней. Микрофото. Ув. ×600

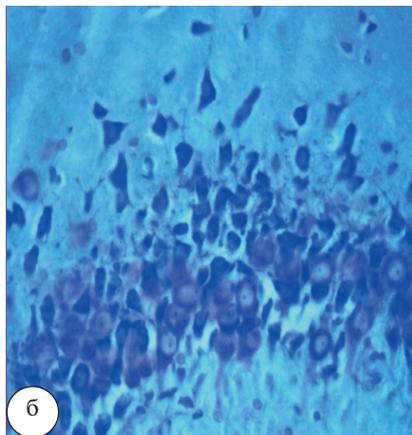
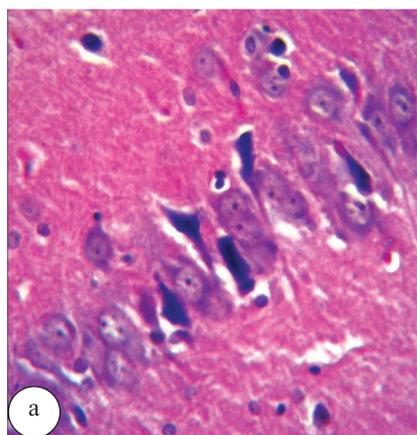


Рис. 4. Морфологические изменения нейронов области СА3 гиппокампа животных, получавших в качестве лечения кислород и семакс, на 21-е сутки после тяжёлой интоксикации СО: а – окраска гематоксилином и эозином; б – окраска крезильным фиолетовым по Нисслю. Умеренная глиальная реакция. Видно нарушение гистоархитектоники поля СА3 гиппокампа, наличие групп нейронов с глыбчатым гиперхроматозом, появление клеток-теней. Микрофото. Ув. ×600

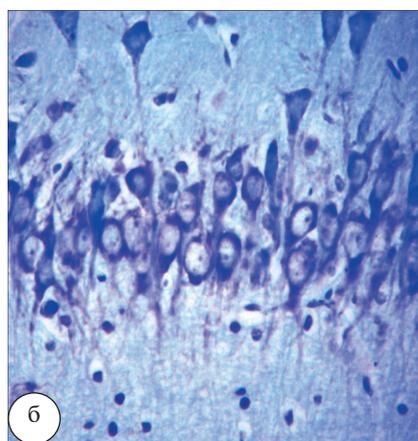
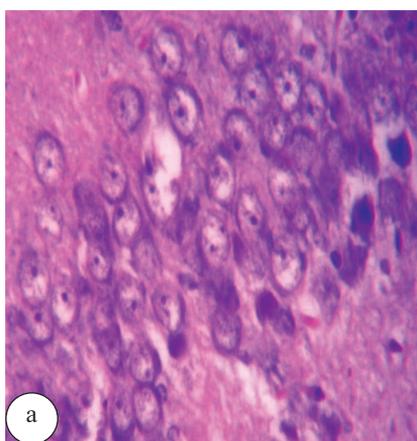


Рис. 5. Морфологические изменения нейронов области СА3 гиппокампа животных, получавших в качестве лечения кислород и тетрапептид КК1, на 21-е сутки после тяжёлой интоксикации СО: а – окраска гематоксилином и эозином; б – окраска крезильным фиолетовым по Нисслю. Сохранена гистоархитектоника поля СА3 гиппокампа, умеренная глиальная реакция. Наблюдаются единичные нейроны с глыбчатым гиперхроматозом, единичные клетки-тени. Микрофото. Ув. ×600

гиперхроматозом цитоплазмы составило $21,1 \pm 3,5\%$, что достоверно ($p < 0,05$) выше, чем в интактной группе.

При лечебном применении кислорода в поле СА3 гиппокампа на 21-е сутки интоксикации обнаружили группы нейронов с глыбчатым гиперхроматозом, изменения хроматофильного вещества в виде хроматолиза, клетки-тени, интенсивную микроглиальную реакцию (рис. 3). Удельное количество повреждённых нейронов с гиперхроматозом цитоплазмы составило $16,3 \pm 3,2\%$, что достоверно ($p < 0,05$) выше, чем в интактной группе.

В группе животных, получавших кислород и семакс, качественные признаки поражения поля СА3 гиппокампа характеризовались наличием групп гиперхромных нейронов, большого количество клеток-теней с умеренной микроглиальной реакцией (рис. 4). Удельное количество повреждённых нейронов с гиперхроматозом цитоплазмы было значительно ($p < 0,05$) выше ($14,2 \pm 2,8\%$), чем в интактной группе.

В группе животных, получавших в качестве лечения комбинацию кислорода и тетрапептида КК1, качественные изменения проявлялись в виде единичных гиперхромных нейронов со сморщенными ядрами, наличием единичных клеток-теней, умеренной глиальной реакцией (рис. 5). Удельное количество таких нейронов составило $7,5 \pm 0,7\%$, что значительно не отличалось от интактной группы и было достоверно ($p < 0,05$) меньше, чем в контрольной группе животных.

Обнаружено, что интоксикация СО приводила к развитию нарушений когнитивных функций, как в раннем, так и в отдалённом периоде интоксикации. Эти нарушения не могли быть связаны с гемической гипоксией, обусловленной образованием карбоксигемоглобина, так как его полная диссоциация и элиминация СО из организма происходит в течение 3–4 ч после окончания интоксикации [9]. Вероятно, эти нарушения развивались посредством инициации оксидом углерода опосредованных нейротоксических механизмов действия [10]. К ним можно отнести нарушение митохондриального биогенеза, развивающегося при блокировании СО конечного звена дыхательной цепи митохондрий, запуск проапоптотических процессов, развитие оксидативного стресса [10, 11] и др.

Когнитивные нарушения, развивающиеся после интоксикации СО, могут быть частично связаны с поражением гиппокампа – компонента лимбической системы, играющего важную роль в процессах обучения и памяти [7]. Гистологически установлено, что тяжёлое отравление СО в отдалённом периоде интоксикации приводит к появлению как количественных, так и качественных изменений в нейронах поля СА3 гиппокампа.

Применение монотерапии кислородом с целью профилактики отдалённых нарушений функций ЦНС после интоксикации СО оказалось не эффективным. Это может быть связано с тем, что кислородотерапия не приводит к предотвращению нейротоксических

механизмов действия, вызванных интоксикацией СО [8]. Лечение семаксом и КК1 по-разному влияет на восстановление памяти, обучаемости, а также на восстановление гистоархитектоники поля СА3 гиппокампа в различные периоды после тяжёлой интоксикации СО.

Несмотря на то, что семакс обладает нейрометаболическим, нейропротективным, антиоксидантным, антигипоксическим действием [5] показана его низкая эффективность при остром нарушении мозгового кровообращения, сколоаминовой амнезии [4], а также после тяжёлой интоксикации СО в сравнении с пептидом КК1. Церебропротективный эффект КК1 может быть связан с его положительным влиянием на мозговое кровообращение и системный кровоток, наличием у него нейропротекторной и антиапоптотической активности, способностью к нормализации уровня провоспалительных цитокинов в головном мозге. Антиамнестический эффект КК1 вероятно определяется его стимулирующим влиянием на холинергические процессы в головном мозге [4]. Однако механизм действия тетрапептида КК1, объясняющий его эффективность для предотвращения нарушений функций ЦНС после тяжёлой интоксикации СО в сравнении с семаксом, требует дальнейшего изучения.

Заключение. Лечебное применение кислорода и тетрапептида КК1 предотвращало нарушение памяти у лабораторных животных, способствовало нормализации их обучаемости после тяжёлой интоксикации СО. Определена более высокая эффективность применения КК1 для профилактики гистологических изменений в поле СА3 гиппокампа в отдалённом периоде интоксикации СО в сравнении с семаксом. Механизм нейропротективного действия пептида КК1, способствующий предотвращению нарушения функций и повреждения структур ЦНС требует дальнейших исследований.

Литература

1. Буреш, Я. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения / Я. Буреш, О. Бурешова, Д.П. Хьюстон. – М.: Высшая школа, 1991. – 400 с.
2. Директива 2010/63/EU Европейского парламента и совета европейского союза по охране животных, используемых в научных целях НП объединение специалистов по работе с лабораторными животными. – СПб.: Rus-LASA, 2012. – 48 с.
3. Остапенко, Ю.Н. Острые отравления в России: тенденции последних лет / Ю.Н. Остапенко [и др.] // Эфферентная терапия. – 2015. – Т. 21, № 5. – С. 48.
4. Пат. № 2537560 Российская Федерация, № 2013119051/04. Тетрапептид и средство, обладающее церебропротекторной и антиамнестической активностью (варианты) / В.М. Шпень [и др.]; опубл. 27.10.2014, Бюл. № 30. – 13 с.
5. Цукурова, Л.А. Исследование эффективности и безопасности нейропротектора «Семакс 1%» у пациентов с ишемическим инсультом различной степени тяжести / Л.А. Цукурова, К.М. Бароян, А.Н. Торгашова // Практ. мед. – 2013. – Т. 1, № 66. – С. 242–244.
6. Borbely, E. Neuropeptides in learning and memory / E. Borbely, B. Scheich, Z. Helyes // Neuropeptides. – 2013. – Vol. 47. – P. 439–450.

7. Ho, V.M. The cell biology of synaptic plasticity / V.M. Ho, J.A. Lee, R.C. Martin // Science. – 2011. – Vol. 334, № 6056. – P. 623–628.
8. Juric, D.M. The effectiveness of oxygen therapy in carbon monoxide poisoning is pressure- and time-dependent: A study on cultured astrocytes / D.M. Juric [et al.] // Toxicol Lett. – 2015. – Vol. 233, № 1. – P. 16–23.
9. Piantadosi, C.A. Carbon monoxide intoxication / C.A. Piantadosi // Update in Intensive Care and Emergency Medicine. – 1990. – Vol. 10. – P. 460–471.
10. Thom, R.S. Intravascular neutrophil activation due to carbon monoxide poisoning / R.S. Thom [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2006. – Vol. 174, № 11. – P. 1239–1249.
11. Watanabe, S. Transient degradation of myelin basic protein in the rat hippocampus following acute carbon monoxide poisoning / S. Watanabe [et al.] // Neurosci Res. – 2010. – Vol. 68, № 3. – P. 232–240.

P.G. Tolkach, V.A. Basharin, T.S. Solovyeva, D.R. Slutskaya

Comparative effectiveness of neuropeptides KK1 and semax for therapy impairment of central nervous system after acute intoxication of carbon monoxide

Abstract. *The carbon monoxide poisoning led to disturbances of cognitive functions which develop in early and delayed period of intoxication. After severe acute intoxication with carbon oxide revealed histological changes of the hippocampus. Neuropeptides has been contributed to the prevention of cognitive impairment. Such preparations are, as existing in clinical practice (semax) and undergoing pre-clinical practice (synthetic tetrapeptide KK1). Administration of neuropeptide KK1 (40 mkg/kg per day for 5 days) led to the restoration of memory and learning ability in laboratory animals, the normalization of the histological picture of the field CA3 of the hippocampus after carbon monoxide intoxication. The tetrapeptide KK1 has been shown more neuroprotective effect than the administration of semax. Cerebroprotective effect of KK1 may be associated with his positive effect on cerebral circulation and the blood system and the presence of neuroprotective and antiapoptotic activities. Probably anti-amnesic effect of KK1 determined by his influence on the cholinergic processes in the brain. The mechanism of action tetrapeptide KK1 which would explain his effectiveness for prevention of disorders of the central nervous system after severe intoxication with carbon oxide when compared with Semax requires further study.*

Key words: *carbon monoxide, intoxication, cognitive impairment, hippocampus, oxygen therapy, tetrapeptide KK1, semax, neuroprotection, central nervous system.*

Контактный телефон: 8-921-186-28-74; e-mail: pusher6@yandex.ru