وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة القادسية /كلية العلوم

قسم الكيمياء

الدور الحيوي لبعض الجزيئات الصغيرة (اوكسيد النتريك- كبريتيد الهيدروجين – احادي اوكسيد الكاربون)

بحث مقدم الى مجلس كلية العلوم وهو جزء من متطلبات نيل شهادة البكالوريوس في علوم الكيمياء

اعداد الطالب وسام عزيز حسين

اشراف د. حسن شمران

١٤٣٩ هـ ٢٠١٨ مـ

بسم الله الرحمن الرحيم

{إنَّ في خلْقِ السَّمواتِ والأرضِ واختلافِ اللَّيلِ والنَّهارِ لآياتٍ لأولي الألباب الَّذين يَذْكُرونَ اللّه قياماً وقعوداً وعلى جُنوبهم ويتفَكَّرونَ في خلْقِ السَّمواتِ والأرضِ ربَّنا ما خلَقْت هذا باطلاً سبحانَك فَقِنَا عذابَ النَّار

صدق الله العظيم

ال عمران ١٩١

الشكر والاهداء

اتقدم بالشكر الجزيل والامتنان لبلدي الغالي العراق وجامعة القادسية لاسيما كلية العلوم وقسم الكيمياء من رئاسة القسم والتدريسين فلهم مني كل الشكر والتقدير.

كما اتوجه بالشكر والتقدير الى زملائي متمنيا لهم الموفقيه في حياتهم.

اهدي جهدي المتواضع هذا الى من ربياني صغيرا ابي وامي .

جدول المحتويات

الدور الحيوي لبعض الجزيئات الصغيره(اوكسيد النتريك-كبريتيد الهيدروجين- اوكسيد الكاربون) ٦

اوكسيـد النيتريك ، The Nitric Oxide..... ٦

تصنيع اوكسيد النتريك في جسم الانسان..... ١٠

الوظيفه ١٠

كيف نرفع من مستويات أكسيد النيتريك في الجسم؟ ١١

أهمية أكسيد النتريك:..... ١٢

فوائد الارجنين ١٢

مصادر الأرجنين الطبيعي في الغذاء..... ١٣

الدور الثنائي لكبريتيد الهيدروجين (مابين السميه والدور الحيوي) ١٣

الفعاليه الجنسيه لكبريتيد الهيدروجين..... **خطأ! الإشارة المرجعية غير معرّفة.**

دور كبريتيد الهيدروجين في الحفاظ على صحه الانسان ١٦

كبريتيد الهيدروجين يعمل على موازنه ضغط الدم..... ١٦

احادي اوكسيد الكاربون مابين الدور الحيوي والسمي..... ١٨

التسمم بأحادي أكسيد الكربون ٢١

علامات وأعراض التسمم بغاز أول أكسيد الكربون ٢٢

التسمم الحاد..... ٢٢

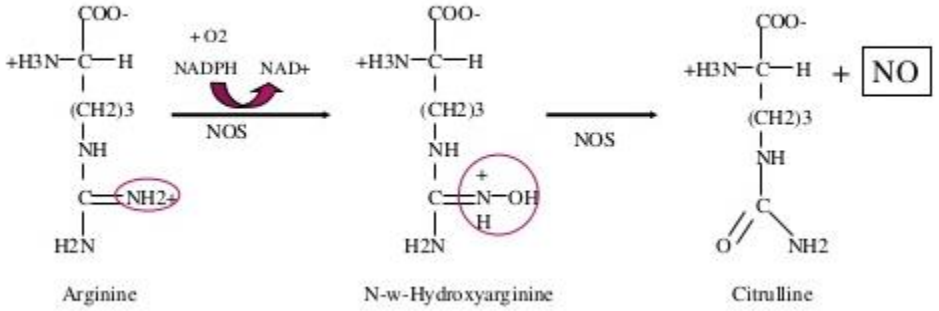
الهميوكلوبين..... ٢٣

تغيير مستويات غاز احادي اوكسيد الكاربون في الجسم الحي..... ٢٣

الدور الحيوي لبعض الجزيئات الصغيره(اوكسيد النتريك-كبريتيد الهيدروجين- اوكسيد الكاربون)

اوكسيـد النيتريك ، The Nitric Oxide

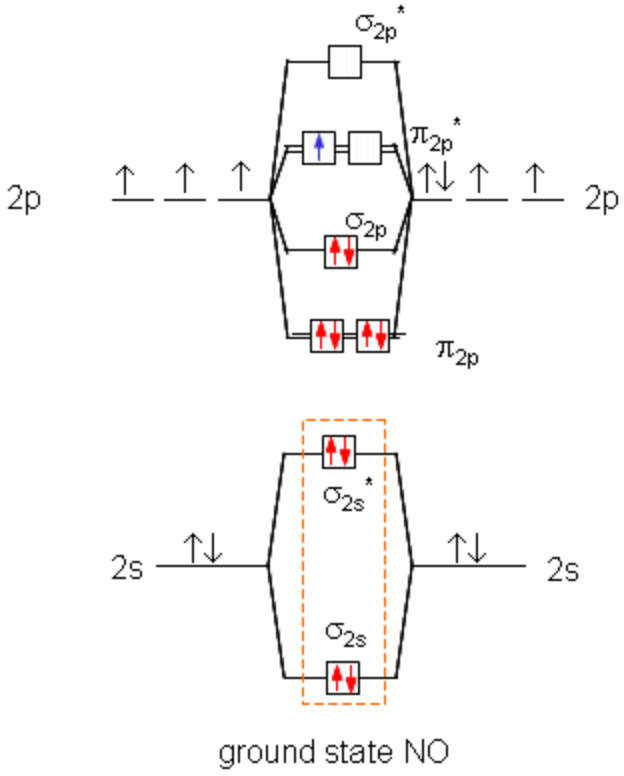
اوكسيد النيتريك هو غاز ينتجه الجسم عن طريق تكسير الارجنين .ويمكن لهذا الجزيء الصغير جدا أن يفعل اكثر مما يفعل اي دواء لمنع النوبات القلبية والسكته الدماغية . ويتم انتاج اوكسيد النيتريك من الخلايا في بطانة الأوعية الدموية ، ويمكنك ايضا الاستعانه بالمكملات الغذائية لزيادة انتاج اكسيد النيتريك ، ولها اثار جانبية قليلة إن وجدت . مع ذلك يجب المحافظة على نمط حياة صحي من حيث تناول الاطعمة الصحية وممارسة الرياضة .



Arginine N-w-Hydroxyarginine Citrulline

حيث الحامض الاميني الارجنين بوجود الاوكسجين والانزيم الخاص بهذه العمليه المسمى انزيم اوكسيد النتريك ينتج اوكسيد النتريك والسترولين كما في الشكل اعلاه.

ان جزيئه غاز احادي اوكسيد النتريك تمتلك خواص بارامغناطيسيه كما هو واضح من الشكل الناتج من نظرية الاوربيتال الجزيئي المعتمده على طريقة الاتحاد الخطي للاوربيتالات الذرية.



الاوربيتالات الجزيئيه لجزيئة احادي اوكسيد النتروجين حسب نظرية الاوربيتال الجزيئي

نلاحظ ان اوربيتالات pπ اتت قبل sσ وذلك نتيجة لعملية المزج والتاثر بين اوربيتالات s و p. كما يلاحظ ان للجزي خواص بارامغناطيسية نتيجة لوجود الكترون منفرد من الممكن ان ينتقل الى مستوي طاقه اعلى لذلك يكون لون الغاز ازرق عند امتصاص تردد معين من الطاقة.

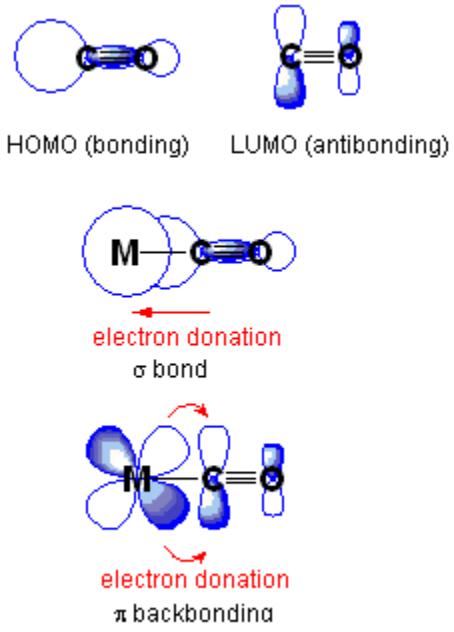
ايضا الجزيئة لها القابلية على فقد الكترون والتحول الى ايون موجب وهنا تزداد مرتبة الاصرة وازدياد التردد الامتطاطي للمجموعه او الايون.

كذلك من الممكن ان تقبل الجزيئة الكترون لتتحول الى ايون سالب خواصه دايامغناطيسية وتكون مرتبة الاصره اوطا وامتصاص امتطاطي ادنى.

$$NO^{-} \xleftarrow{+e} NO^{\cdot} \xrightarrow{-e} NO^{+}$$

ان التركيز العالي لاوكسيد النتريك في الجسم يؤدي الى نتائج صحية سيئه كمشاكل قلبية لذلك يستخدم تركيز عالي موقعي من اوكسيد النتريك الذي يؤدي الى اضرار في الحامض النووي للخلايا السرطانية كذلك يعتبر مضاد للبكتريا وكذلك الفطريات.

وكثيرا ما يتفاعل كايون موجب مع الايونات الفبزية اي ايزوالكترونيك لاحادي اوكسيد الكاربون حيث له القابليه على منح مزدوج الالكتروني الى الفلز في البدايه ولكن نظرا لوجود الاوربيتالات الفارغه على ايون احادي اوكسيد النتريك يكون هناك منح عكسي او راجع كما موضح في الشكل ادناه

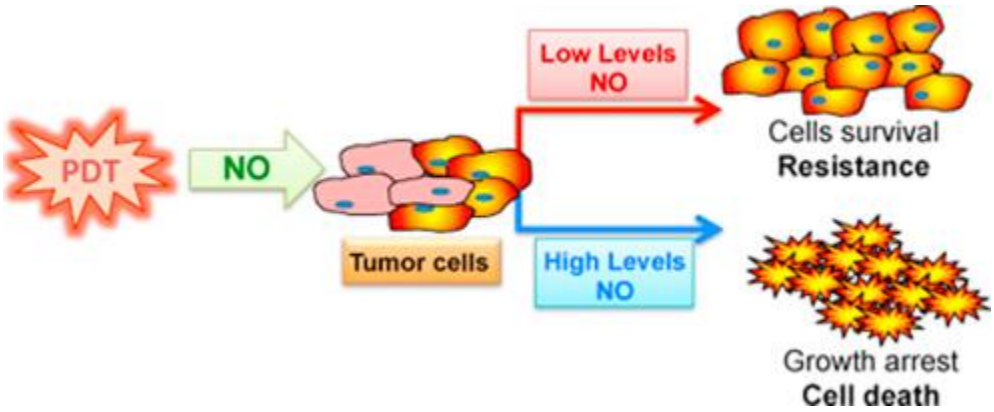


طبيعة تاصر الايون الموجب لاحادي اوكسيد النتريك مع الفلزات

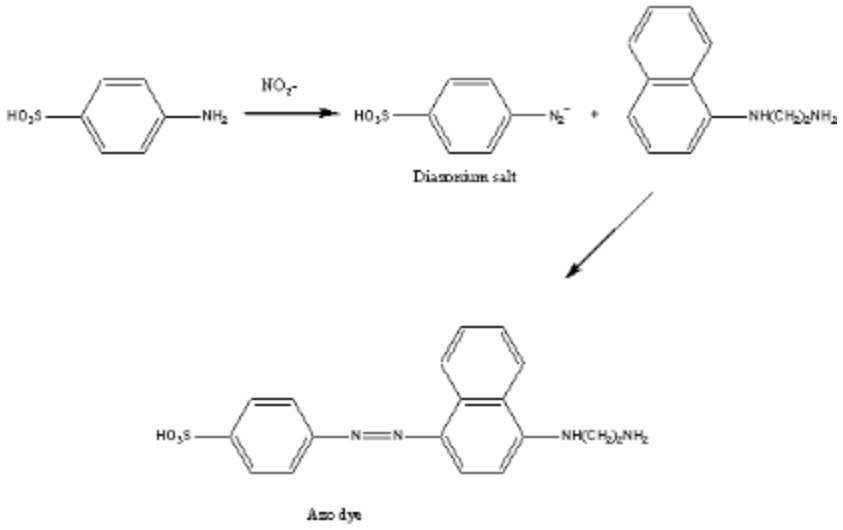
يعتبر أكسيد النيتريك عقارًا مضادًا للذبحة الصدرية: فهو يسبب توسع الأوعية ، والذي يمكن أن يساعد في حدوث آلام نقص تروية ، والمعروفة باسم الذبحة الصدرية ، عن طريق تقليل عبء العمل القلبي. من خلال توسيع (توسيع) الشرايين ، تعمل أدوية أكسيد النيتريك على خفض الضغط الشرياني وضغط ملء البطين الأيسر. لا يقلل هذا من توسع الأوعية من حجم الدم الذي يضخه القلب ، ولكنه يقلل القوة التي يجب على عضلة القلب بذلها لضخ نفس حجم الدم. وتستخدم حبوب النتروجليسرين ،

التي تؤخذ تحت اللسان (تحت اللسان) لمنع أو علاج آلام الصدر الحادة. يتفاعل النتروجليسرين مع مجموعة سلفهيدريل (-SH) لإنتاج أكسيد النيتريك ، الذي يخفف الألم عن طريق التسبب في توسع الأوعية. هناك دور محتمل لاستخدام أكسيد النيتريك في تخفيف اختلالات المثانة اللاإرادية ، وتشير الأدلة الحديثة إلى أن النترات قد تكون مفيدة في علاج الذبحة الصدرية بسبب انخفاض استهلاك الأوكسجين لعضلة القلب من خلال تقليل الحمل المسبق والحمل اللاحق ، بعض توسع الأوعية المباشرة من الأوعية التاجية.

ان التركيز العالي من اوكسيد النتريك يؤدي الى قتل الخلايا السرطانية كما في الشكل ادناه لكن التراكيز الواطئه يكون لها ناتج عكسي ممكن ان يؤدي تكاثر هذه الخلايا.



تقدير احادي اوكسيد النتريك في العينات البايولوجية من الممكن ان يتم بطرق عديده منها تفاعل كريس Griess الذي يعتمد على تكون صبغة الازو الملونة حيث احادي اوكسيد النتريك عمره قصير يتحول الى ايون النتريت.



تصنيع اوكسيد النتريك في جسم الانسان

Nitric oxide synthase :يختصر ب (NOSs) وهو ثلاث انواع وهو عائلة من الإنزيمات التي تحفز عملية إنتاج أوكسيد النيتريك (NO) من-L أرجينين . وأكسيد النيتريك مهم لخلق الإشارات الخلوية. فهو يساعد على تعدل عمل الأوعية الدموية ،و إفراز الأنسولين ،وتحسين مجرى التنفس، والتمعج حيث يزيد من قدرة الجسم على الاستجابة والتواؤم مع مستويات الأوكسجين المنخفظة ويجعل الجسم قادرا على نقل الأوكسجين للأنسجة . ويشارك في الأوعية الدموية والتنمية العصبية.و قد يكون بمثابة الوراء العصبي .

يعتبر حمض النتريك سينثاز هو الانزيم الوحيد المعروف الذي يربط فلافين ثنائي النوكليوتيد الأدينين(FAD) ، مع فلافين النوكليوتيد(FMN) ، الهيم.

الوظيفه

ينتج أول اكسيد النيتروجين بواسطة خلايا الدم البيضاء عند الاصابة بالكائنات المذكورة حيث يتم ضبط الكمية المناسبة منه حسب الحالة بواسطة مورث ينظم افراز انزيم حمض النتريك سينثاز .(Nitric oxide synthase-NOS٢) قام الباحثون بدراسة حالة١٧٩طفلا تنزانيا تعرض بعضهم لملاريا الدماغ،وقد اشارت الدراسة إلى انه كلما زاد افراز(NO)بواسطة انزيم(NOS٢)كلما قل عدد المعرضين لمرض الماريا المذكور. كذلك قام الباحثون بفحص الحامض النووي منقوص الاكسجين لاكثر من الف من الاطفال الكينيين، حيث اتضح لديهم ان الاطفال الذين لديهم المورث المسؤول عن افراز انزيم,(NOS٢) لم

يكن يعانون من مرض ملاريا قر الدم .و يخلص الباحثون إلى ان الخطط الحديثة لمقاومة وعلاج الملاريا تنصب في زيادة افراز أول اكسيد النيتروجين بواسطة خلايا الدم البيضاء عند الاصابة بالكائنات الممرضة.

كيف نرفع من مستويات أكسيد النيتريك في الجسم؟

من المعروف بالفعل أن غاز أكسيد النيتريك، وهو غاز ينتج بشكل طبيعي في الجسم في الدم، ويعمل على توسيع الأوعية الدموية وبذلك يخفض ضغط الدم. وهذا هو السبب في أن الشمندر على وجه الخصوص يعتبر جيد جدا لضغط الدم – حيث يحول الجسم النتريت في هذا الخضار إلى أكسيد النيتريك. ويعتقد الباحثون أن اكسيد النيتريك يفعل الكثير للجسم، بما في ذلك المساعدة على النوم ومحاربة الالتهابات. إن زيادة مستويات أكسيد النيتريك في الجسم - عن طريق تناول المزيد من الخضار مثل الكرفس، أو ممارسة الرياضة أكثر - يمكن أن يساعد على منع أمراض مثل السكري والسرطان. ويعتقد بحث أجري في مركز العلوم الصحية بجامعة تكساس أن لغاز أكسيد النيتريك أهمية خاصة بالنسبة لكبار السن، الذين تنخفض لديهم نسبته في الدم مع التقدم في السن. وهناك بالفعل عدد من الأدوية تهدف الى تعزيز إمدادات أكسيد النيتريك في الجسم. ولكن أفضل طريقة للحفاظ على مستويات هذا الغاز الهام في الجسم هي من خلال النظام الغذائي، وخصوصا الأطعمة الغنية بالنترات، والتي تتحول في الجسم إلى حمض النيتريك بمساعدة البكتيريا الموجودة في اللعاب. وتشمل هذه الاغذية :الشمندر (الغني جداً بالنترات)، جنبا إلى جنب مع الكرفس، والخس، والسبانخ، والبقدونس. كما أنه يمكن لأجسامنا أيضا انتاج أكسيد النيتريك من الأحماض الأمينية المسماة -Lأرجينين، والموجودة في المكسرات، واللحوم والفواكه ومنتجات الألبان والشوكولاته والزبيب.
كما يجب علينا أيضا تجنب الأشياء التي يمكن أن تخفض لدينا مستويات أكسيد النيتريك في الجسم. فقد ثبت أن غسولات الفم المضادة للبكتيريا بقدر تأثيرها على البكتيريا في اللعاب بالإضافة إلى الاستخدام طويل الأمد للأدوية التي تعالج حرقة المعدة والمعروفة باسم مثبطات مضخة البروتون ، فقد تعملان على خفض إنتاج حمض المعدة بنسبة ٩٠ في المائة – ولكن بالرغم من أن حمض المعدة أمر حيوي لتحول النترات من المواد الغذائية إلى أكسيد النيتريك. وبالتالي فإن استخدام تلك الأدوية قد يقلل من مستويات أكسيد النيتريك الحيوي.
كما أن اجسامنا تنتج أيضاً أكسيد النيتريك عند ممارسة الرياضة، لأن الرياضة تحفز الخلايا في بطانة الأوعية الدموية لانتاج الـ -Lأرجينين الذي يتحول إلى اكسيد النيتريك في الجسم. ووفقا للديلي ميل البريطانية فإن أكسيد النتريك يعتبر حيوي لبقاء الحيوانات على قيد الحياة لمئات الملايين من السنين. ولقد تطورنا للحصول عليه من طعامنا وكذلك من ممارسة الرياضة أو الخروج في الشمس. ولكن في السنوات ال ١٥٠ الماضية – كما يقول باحثون للديلي ميل -اعتمدنا طريقة للمعيشة قللت من تناول القدر الكافي من أكسيد النيتريك من مصادره الطبيعية. والآن نحن ندفع الثمن في ارتفاع معدلات السمنة والسكري والأمراض المزمنة الأخرى.

يعد الارجنين من الاحماض الامينية المهمة والأساسية لجسم الانسان، يحتاجه الجسم لإنتاج أكسيد النتريك بتكسير الأرجنين بواسطة أنزيم Citruline الذي يقوم بإنتاج الحمض بكمية تكفي الجسم، تستعمل في بعض الاحيان كمكمّل غذائي. يستخدمها الجسم لخلق أكسيد النتريك في الأعضاء التناسلية لتوسيع الأوعية الدموية. وانخفاض هذا الحمض في الجسم يمكن أن يحدّ من قدرة الرجال على الحصول على الانتصاب ويؤثّر على إحساس المرأة بالإثارة.

الاطعمة التي تحتوي على الارجنين منها، سمك السلمون، وسمك القد، والهلبوت ومنتجات الألبان والأسماك واللحوم والدواجن والمكسرات، وأكثر من ذلك يكون في الخضروات مثل الصويا والخروب.

أهمية أكسيد النتريك:

- يوسّع الأوعية الدموية فيترتب عنه زيادة الدم المتدفق إلى العضلات والمحمل بالأوكسجين والغذاء.
- يعزز الكفاءة أو القدرة الجنسية للفرد.
- تثير بعض الأبحاث الى ان الأرجنين يزيد من إفراز هرمون النمو والأنسولين.
- يفيد في تنظيم مستويات الأملاح داخل الجسم عند مستويات ثابتة.
- يحفز الجهاز المناعي للفرد لانه ينتج اكسيد النتريك عند تكسيره المتواجد داخل خلايا هذا الجهاز.
- يفيد الجسم في حرق الدهون.
- يفيد في علاج حالات ارتفاع ضغط الدم وامراض القلب لقيامه بتوسيع الاوعية الدموية.

المضاعفات الجانبية

يمكن تناوله من قبل أشخاص أصحاء لفترة قصيرة ولا يسبب خطراً، ولكن بعض المضاعفات التي من الممكن ظهورها وأبرزها ألم في منطقة البطن وانخفاض ضغط الدم والتهابات في المجاري التنفسية والنقرس.

لأرچنين من الاحماض الأمينية المهمة لأداء العديد من الوظائف بالجسم. وهو من الاحماض الأمينية التي لا يستطيع الجسم تخليقها وهو مهم لتخليق البروتين داخل الجسم. ويوجد الأرچنين في اللحوم الحمراء ومنتجات الألبان والدواجن وبعض الخضروات؛ كما يستخدم أيضاً كدواء.

ويستخدم الأرچنين في علاج أمراض القلب والأوعية وفشل القلب وألم الصدر وارتفاع ضغط الدم وضعف الانتصاب وقلة الخصوبة. وهنا سنتعرف على أهم فوائد الأرچنين ومصادر الأرچنين الطبيعية في الغذاء.

فوائد الارجنين

- انتاج أكسيد النيتريك الذي يساعد في تدفق الدم غبر الأوعية وزيادة القوة الجنسية.

- مقاومة الالتهابات في الجسم
- خفض مخاطر تصلب الشرايين وأمراض القلب
- اصلاح الأوعية الدموية
- خفض ضغط الدم (**اغذية مفيدة لعلاج ضغط الدم المرتفع**)
- زيادة الأداء الرياضي
- تعزيز مناعة الجسم
- تقليل آلام العضلات
- تعزيز وظائف الكلى
- تعزيز الذاكرة
- زيادة القوة الجنسية والانتصاب
- الوقاية من امراض البرد.

مصادر الأرجنين الطبيعي في الغذاء

هناك العديد من المصادر الغذائيه تزود الجسم بهذا الغاز منها

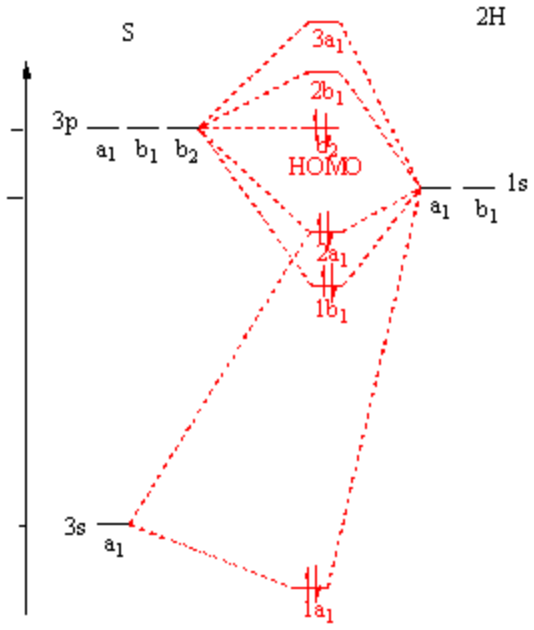
صدور الرومي – *السبانخ* - الأسماك - اللحم الأحمر - *صدور الدجاج*- بذور القرع - المكسرات- العدس

الدور الثنائي لكبريتيد الهيدروجين (مابين السميه والدور الحيوي)

كبريتيد الهيدروجين هو مركب كيميائي صيغته الجزيئيه H_2S وهو غاز عديم اللون قابل للاشتعال رائحته كريهه تشبه رائحت عفن البيض. وهو غاز أثقل من الهواء ولذلك تجده في الأماكن العميقة في حالة تسربه. يستخرج من الغاز المصاحب للبترول ويتم فصله بالحرارة وتتم معالجته وتكثيفه لتسهيل عملية نقله حيث يتم تصديره إلى الخارج. يدخل في صناعة بعض الأدوية، ويُستخدم على نطاق واسع في التحاليل الكيميائية.

كبريتيد الهيدروجين ذو رائحة نفاذة كريهة ، نعرفه من رائحة البيض الفاسد. قليل الذوبان في الماء ويذوب في الإيثانول . يعتبر H_2S حامض ضعيف ، ويكون أملاحا من الكبريتيد

كبريتيد الهيدروجين جزيء ذو خواص دايا مغناطيسيه حسب نظرية الاوربيتال الجزيئي



الاوربيتالات الجزيئية حسب نظرية الاوربيتال الجزيئي

يوجد كبريتيد الهيدروجين طبيعيا بنسب مختلفة ، من آثار إلى نحو ٨٠% حجما في الغاز الطبيعي وفي النفط ، كما يخرج من البراكين مع غازات اخرى وفي بعض آبار المياه . كما ينتج من تحلل الكتلة الحيوية بسبب تخمرها وفسادها ، كذلك هو من نواتج عمليات تحلل الجثث وكذلك تحلل القمامة. وهو من مسببات الرائحة الكريهة للفم لمن لا يعتنون بتنظيف أسنانهم.

يمكن أن ينتج غاز كبريتيد الهيدروجين من عدد من المصادر المختلفة. يمكن أن تحدث بشكل طبيعي في المياه الجوفية. ويمكن إنتاجه عن طريق "بكتيريا معينة" في المياه الجوفية أو في البئر أو في نظام توزيع المياه. يمكن أن تنتج أيضا بكتيريا الكبريت أو التفاعلات الكيميائية داخل المياه الساخنة . في حالات نادرة .

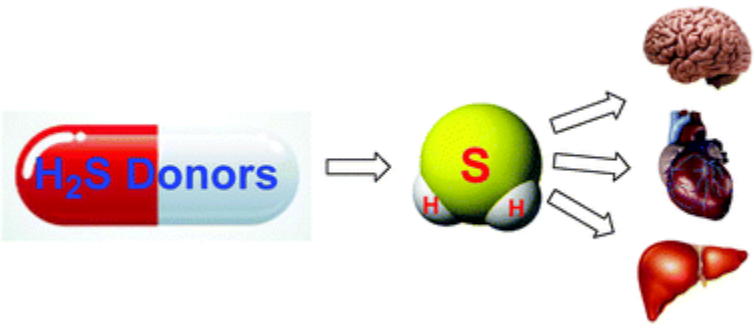
يتم إنتاج كبريتيد الهيدروجين بكميات صغيرة من قبل بعض خلايا الجسم الثديات ولديه عدد من وظائف التشوير البيولوجي.

وينتج الغاز من السيستين عن طريق الانزيمات cystathionine beta-synthase و cystathionine gamma-lyase. وهو يعمل على ارتخاء للعضلات الملساء وكعضو موسع للأوعية وهو نشط أيضًا في الدماغ ، حيث يزيد من استجابة مستقبل NMDA ويسهِّل تقويته على المدى الطويل ، التي تشارك في تكوين الذاكرة.

في نهاية المطاف يتم تحويل الغاز إلى الكبريت في الميتوكوندريا بواسطة اختزال الثيوسلفات ، كما يتأكسد الكبريت إلى ثيوسلفات و كبريتات بواسطة أوكسيداز السلفيت. تفرز الكبريتات في البول.

نظرًا لتأثيراته المشابهة لأكسيد النيتريك (بدون قدرته على تكوين بيروكسيدات عن طريق التفاعل مع فائق الأكسيد) ، فإن كبريتيد الهيدروجين أصبح يُعرف الآن بأنه يحمي من أمراض القلب والأوعية الدموية. ويتسبب تأثير دور cardioprotective من الثوم من تقويض مجموعة polysulfide في الأليسين إلى H_2S ، رد فعل يمكن أن يعتمد على التخفيض بوساطة الجلوتاثيون.

كبريتيد الهيدروجين (H_2S) هو جزيء إشاري او ناقل معترف به حديثًا مع إجراءات cytoprotective قوية جدًا. لقد تطورت حقول علم وظائف الأعضاء والصيدلة H_2S بسرعة في السنوات الأخيرة ، ولكن يجب معالجة عدد من القضايا الأساسية لتعزيز فهمنا لعلم الأحياء والقدرات السريرية ل H_2S في المستقبل. وقد استخدمت على نطاق واسع وكلاء تحرير كبريتيد الهيدروجين (المعروف أيضا باسم مانحين H_2S) في هذه المجالات. هذه المركبات ليست فقط أدوات بحث مفيدة ، ولكن أيضا عوامل علاجية محتملة. لذا من المهم دراسة الكيمياء وعلم الأدوية في H_2S الخارجي ولكي نكون على دراية بالقيود المرتبطة باختيار الجهات المانحة المستخدمة لتوليد H_2S في المختبر وفي الجسم الحي. في هذا الاستعراض قمنا بتلخيص التطورات والقيود الخاصة بالجهات المانحة المتاحة حاليًا بما في ذلك غاز H_2S وأملاح كبريتيد ومركبات الكبريت المشتقة من الثوم وكاشف / نظائر Lawesson و ٢-thiones-٣-dithiole والمانحين المفعلين بتفعيل الثيول والمانحين الذين تم وضعهم في صورة صور ، وأحماض thioamino. كما تمت مناقشة بعض التطبيقات البيولوجية لهذه الجهات المانحة.



يمكن انتاج كبريتيد الهيدروجين في المختبر عن طريق تفاعل حمض الهيدروكلوريك مع كبريتيد الحديد (II)، حيث يسكب قطرات من الحامض على كبريتيد الحديد ، فيتم التفاعل:

$$FeS + ٢HCl = H_٢S + FeCl_٢$$

.

مثل هذا الناتج يكون به شوائب غازات أخرى مثل الهيدروجين وثنائي أكسيد الكربون و النتروجين .وعند استخدام كبريتيد الحديد الطبيعي فمن الممكن أن تنشأ غازات أخرى مثل هيدرات الزرنيخ وهيدرات السيلين.

يمكن تحضبر كبريتيد الهيدروجين النقي عن طريق تسخين محلول مركز من هيدروكبريتيد المنغنيز ، أو من العناصر النقية أو من كبريتيد الصوديوم وحمض الفسفوريك.

كذلك يمكن تحضير كبريتيد الهيدروجين من كبريتيد الألمنيوم والماء.

$$Al_٢S_٣ + ٦H_٢O = ٣\ H_٢S + ٢\ Al(OH)_٣$$

يعد تحضير كبريتيد الهيدروجين مرتفع التكلفة بسبب المخاطر المصاحبة لإنتاجه.

دور كبريتيد الهيدروجين في الحفاظ على صحه الانسان

أكدت دراسة جديدة أجراها باحثون بجامعة اكستر في المملكة المتحدة أن غاز كبريتيد الهيدروجين رغم رائحته الكريهة يمكن أن يكون مفيدا لصحة الإنسان .وقالت الدراسة التي نشرتها صحيفة ذي ويك على موقعها الاليكتروني إن هذا الغاز يمكن أن يساعد على تقليل مخاطر السرطان والسكتات الدماغية والنوبات القلبية والتهاب المفاصل والخرف من خلال الحفاظ على الميتوكوندريا ومنع تلفها مما يجعله يقوم بدور رئيسي في الحفاظ على الخلايا .وقال الدكتور مارك وود الاستاذ بجامعة اكستر وأحد المشاركين في الدراسة إنه على الرغم من أن غاز كبريتيد الهيدروجين معروف عنه أنه لاذع وكريه الرائحة كما في البيض الفاسد وانتفاخ البطن، وهو ينتج بشكل طبيعي في الجسم فإنه يمكن في الواقع أن يكون له دور كبير في الرعاية الصحية مع انعكاسات كبيرة على العلاجات المستقبلية لمجموعة متنوعة من الأمراض.

كبريتيد الهيدروجين يعمل على موازنه ضغط الدم

وجد باحثون من الولايات المتحدة وكندا أن غاز كبريتيد الهيدروجين -وهو نفس الغاز الذي يشبه رائحة البيْض الفاسد ويستخدم عادة في صناعة كثير من القنابل النتنة- يمكنه أن يسيطر أيضاً على مستويات ضغط الدم.

وتثير الدراسة -التي أجراها فريق بحثي من جامعة جونز هوبكنز في ولاية مريلاند بالولايات المتحدة وجامعتي ساسكاتشيوان وليكهد بكندا- إمكانية تعزيز إنتاج كبريتيد الهيدروجين في الجسم لمقاصد صيدلانية علاجية، إذ ربما يتيح ذلك نهجاً بديلاً في علاج ارتفاع ضغط الدم لدى البشر. ووجد الباحثون أن إنتاج غاز كبريتيد الهيدروجين الذي يتم إنتاجه في غشاء رقيق يبطن الأوعية الدموية، ينظم مستويات ضغط الدم عن طريق إحداث استرخاء في تلك الأوعية الدموية.

وجاءت هذه النتائج محصلة لتجارب بحثية على مجموعتين من فئران المختبرات، تتكون إحداهما من فئران محوّرة جينياً (وراثياً) بحيث لا تنتج أجسامها إنزيما يسمّى (CSE)، وهو الإنزيم الذي يشتبه في أنه مسؤول عن إنتاج كبريتيد الهيدروحين في الجسم. أما المجموعة الأخرى فقد كانت فئرانا طبيعية بقصد الضبط والمقارنة.

وقام الباحثون بقياس مستويات غاز كبريتيد الهيدروجين لدى كلتا المجموعتين. ثم عمدوا إلى تثبيت وسائد هوائية لأجهزة قياس ضغط الدم على فئران المجموعتين للمقارنة.

وذهب العلماء إلى أن مستويات ضغط الدم لدى الفئران المحورة وراثياً، ولا تنتج كبريتيد الهيدروجين، كانت تشهد طفرات ارتفاع تصل لما يقرب من ٢٠ نقطة، مقارنة بمجموعة الفئران الطبيعية.

ولكن عندما تلقت الفئران المحورة وراثياً جرعات من كبريتيد الهيدروجين، شهدت فئران المجموعة انخفاضاً في مستويات ضغط الدم. الباحثون خلصوا إلى أنهم بعد أن وقفوا على حقيقة دور كبريتيد الهيدروجين في السيطرة على ضغط الدم وتنظيم مستوياته، أصبح من الممكن تصميم عقاقير علاجية تقوم بتعزيز إنتاج كبريتيد الهيدروجين في الجسم، بديلا عن أساليب علاج ضغط الدم الراهنة

ويخلص الباحثون إلى أنهم بعد أن وقفوا على حقيقة دور كبريتيد الهيدروجين في السيطرة على ضغط الدم وتنظيم مستوياته، أصبح من الممكن تصميم عقاقير علاجية تقوم بتعزيز إنتاج كبريتيد الهيدروجين في الجسم، بديلا عن أساليب علاج ضغط الدم الراهنة.

ووفقاً لتقرير صدر حديثاً عن المعهد الوطني الأميركي لأمراض القلب والرئة والدم، ازدادت معدلات الإصابة بارتفاع ضغط الدم في الولايات المتحدة، حيث ارتفعت نسبة الأميركيين المصابين بضغط الدم من ٥٠.٣ إلى ٥٥.٥% بين عامي ١٩٩٤ و٢٠٠٤.

علاوة على ذلك، هناك شريحة لأشخاص يعيشون بحالة تسمّى طبياً "ما قبل ارتفاع ضغط الدم"، وهي حالة تمهيدية أو انتقالية قبل الإصابة بارتفاع ضغط الدم، وازدادت نسبتهم بين الأميركيين من ٣٢.٣ إلى ٣٦.١%.

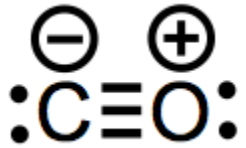
والمعلوم أن فرط أو ارتفاع ضغط الدم حالة مرضية خطرة، قد تؤدي إلى مرض الشريان التاجي للقلب وفشل وظائفه وسكتات وفشل كلوي، ومشكلات صحية أخرى خطيرة. وإضافة إلى البدانة، هناك عوامل أخرى تساهم في نشوء الحالة، مثل استمرار المرض بين أجيال الأسرة الواحدة (الوراثة)، والتدخين وتعاطي الكحول والإفراط في ملح الطعام ونمط المعيشة المرفهة (عدم النشاط البدني).

يشار إلى أن أسوأ ما في هذا المرض هو عدم وجود أعراض واضحة له، ولذلك نجد معظم الناس على غير وعي بإصابتهم بالمرض، مما يعرضهم لمخاطر صحية حقيقية.

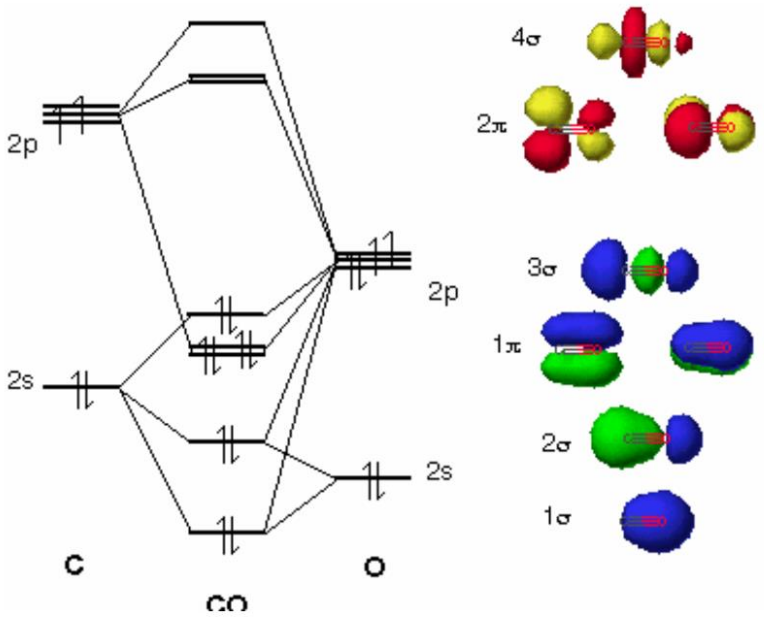
احادي اوكسيد الكاربون مابين الدور الحيوي والسمي

احادي اوكسيد الكاربون صيغته الجزيئية CO خواصه دايامغاطيسيه وهو ايزوالكترونيك لايون احادي اوكسيد النتريك NO^+

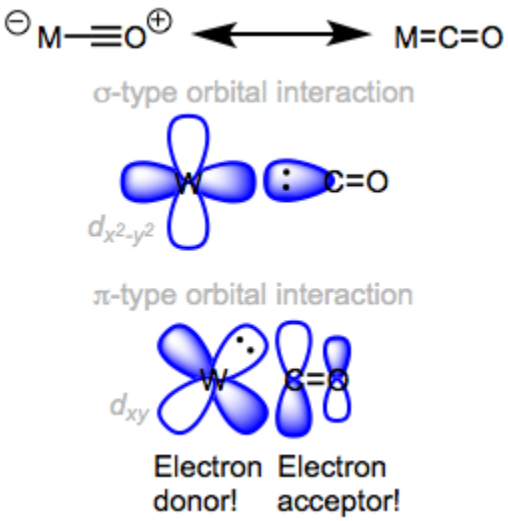
أول أكسيد الكربون هو عضيده (ليكاند) بسيطة ولكنها رائعة. أن أول أوكسيد الكربون ، على الرغم من كونه قاعدة ضعيفة للغاية ، فلهو مجال قوي بسبب وجود π backbonding.



كما ان نظرية الاوربيتال الجزيئي تبين مدى المزج والتاثر العالي بين اوربيتالات s و p في جزيئة احادي اوكسيد الكاربون الغير متجانسة .

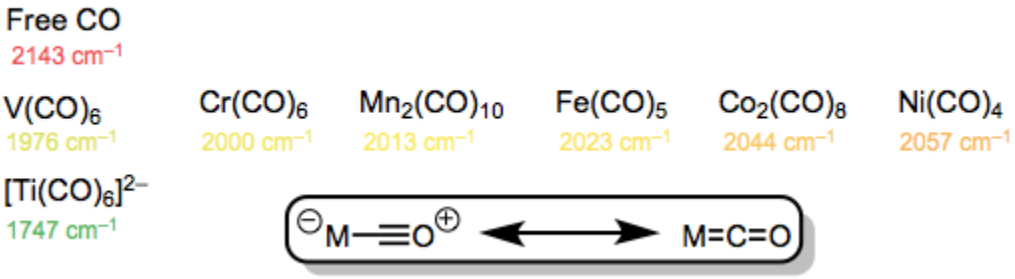


ان ليكاند احادي اوكسيد الكاربون يكون اصره تناسقيه (اصرة سيكما) افضل من اوكسيد النتريك كما يستقبل مزدوج الكتروني من الفلز Back donation



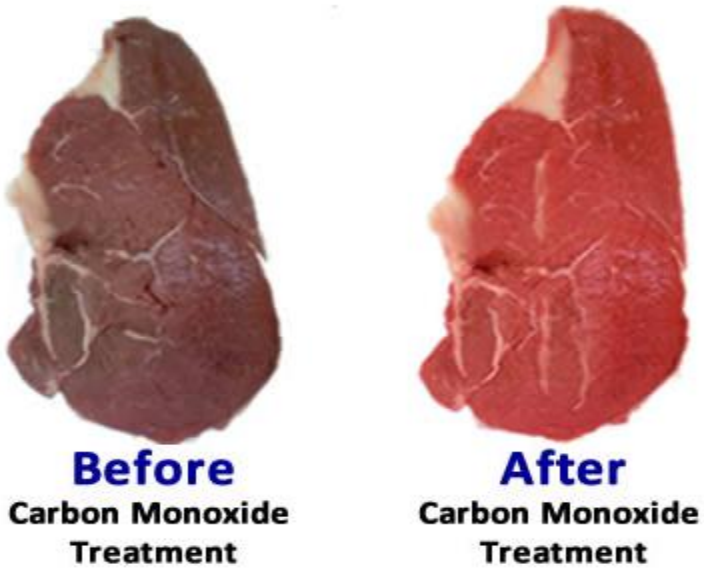
وقد استخدم التحليل الطيفي بالأشعة تحت الحمراء الشهيرة لدعم فكرة backbonding. يرتب الجدول أدناه بعض معقدات الكربونيل المعدنية بترتيب "دوري" ويوفر التردد المقابل لنمط التمدد C = O. لاحظ أنه بدون استثناء ، فإن كل CO متعقد له

تردد امتطاطي أقل من تردد CO الحر. يكون ترتيب C – O في أول أكسيد الكربون المعقد أقل تقريبًا من ترتيب ثاني أكسيد الكربون الحر.



يتم إنتاج أول أكسيد الكربون بشكل طبيعي بواسطة جسم الإنسان كجزيء إشارات. وهكذا ، قد يكون أول أكسيد الكربون له دور فيزيولوجي في الجسم ، مثل ناقل عصبي أو مرخي الأوعية الدموية. بسبب دور أول أكسيد الكربون في الجسم ، تم ربط التشوهات في عملية الأيض بمجموعة متنوعة من الأمراض ، بما في ذلك الأعصاب ، ارتفاع ضغط الدم ، فشل القلب ، والالتهاب. في الثدييات ، يتم إنتاج أول أكسيد الكربون بشكل طبيعي من خلال عمل الأكسجيناز على الهيم من انهيار الهيموجلوبين. تنتج هذه العملية كمية معينة من الكاربوكسي هيموجلوبين في الأشخاص الطبيعيين ، حتى لو لم يتنفسوا أي أول أكسيد الكربون. بعد أول تقرير بأن أول أكسيد الكربون هو ناقل عصبي طبيعي في عام ١٩٩٣ وكذلك واحد من ثلاثة غازات تعدل بشكل طبيعي الاستجابات الالتهابية في الجسم (الآخران هما أكسيد النيتريك وكبريتيد الهيدروجين) ، أول أكسيد الكربون له تلقى قدرا كبيرا من الاهتمام السريري كمنظم بيولوجي. في العديد من الأنسجة ، من المعروف أن جميع الغازات الثلاثة تعمل كمضادات للالتهابات ، وموسعات الأوعية ، ومروجين للنمو الوعائي الحديث. ومع ذلك ، فإن القضايا معقدة ، حيث أن نمو الأوعية الدموية لا يكون مفيدًا دائمًا ، لأنه يلعب دورًا في نمو الورم ، وكذلك الضرر الناتج عن التنكس البقعي الرطب ، وهو مرض يدخِّن فيه التدخين (وهو مصدر رئيسي لأول أكسيد الكربون في الدم مرات أكثر من الإنتاج الطبيعي) يزيد من خطر من ٤ إلى ٦ مرات. هناك نظرية مفادها أنه في بعض مشابك الخلايا العصبية ، عندما يتم وضع الذكريات طويلة المدى ، فإن خلية الاستقبال تصنع أول أكسيد الكربون ، الذي ينقل للخلف إلى خلية الإرسال ، ويخبره أن ينقل بسهولة أكبر في المستقبل. وقد تبين أن بعض هذه الخلايا العصبية تحتوي على جوانيت جوانيت ، وهو إنزيم ينشط بواسطة أول أكسيد الكربون. وقد أجريت الدراسات التي تنطوي على أول أكسيد الكربون في العديد من المختبرات في جميع أنحاء العالم لخصائصه المضادة للالتهابات والخلايا السيتوبتروتينية. هذه الخصائص لديها القدرة على استخدامها لمنع تطور سلسلة من الحالات المرضية بما في ذلك إصابة نقص التروية ضخه ، ورفض الزرع ، وتصلب الشرايين ، الإنتان الشديد ، والملاريا الحادة ، أو المناعة الذاتية. تم إجراء اختبارات سريرية تشمل البشر ، إلا أن النتائج لم يتم إصدارها بعد.

٧٠ في المئة من جميع لحوم البقر والدجاج تباع في الولايات المتحدة وكندا والمملكة المتحدة وأستراليا والعديد من البلدان الأخرى تحتوي على عدد متزايد من المواد الحافظة ، والغراء اللحم ، وبخاخ مضاد للجراثيم / مضاد للفطريات / المضادة للفيروسات. كما يتم علاجها بشكل عام باستخدام حقن غاز أول أكسيد الكربون لجعل اللحوم تبدو طازجة أكثر مما هي عليه في الواقع.



التسمم بأحادي أكسيد الكربون

التسمم بأحادي أكسيد الكربون هو حالة تسمم تحدث عند استنشاق غاز أحادي أكسيد الكربون .(CO) تكمن الخطورة أن غاز أحادي أكسيد الكربون غاز عديم اللون والرائحة، مما يصعب من مهمة التحقق من وجوده. يتشكل أحادي أكسيد الكربون من الاحتراق غير الكامل للمواد العضوية نتيجة عدم توفر كميات كافية من الأكسجين لتسمح بحدوث احتراق كامل والتحول إلى غاز ثنائي أكسيد الكربون.CO_2

تتمثل الأعراض الخفيفة لحالات التسمم بأحادي أكسيد الكربون بالصداع والدوار، في حين أن حالات التعرض الشديدة تؤدي إلى ضيق النفس وخلل في وظائف الجهاز العصبي المركزي والقلب، مما يؤدي إلى الموت.

يمكن أن تعالج الإصابة بحالة التسمم بأحادي أوكسيد الكربون عن طريق معالجة بالأوكسجين عالي الضغط، على الرغم من أن أسلوب العلاج المذكور لا يزال موضعاً للجدل.

علامات وأعراض التسمم بغاز أول أكسيد الكربون

أول أوكسيد الكربون ليس ساما لجميع أشكال الحياة. آثاره الضارة قد تكون بسبب ارتباطها مع الهيموغلوبين لذلك خطرها على الكائنات التي لا تستخدم هذا المركب أمر مشكوك فيه. وبالتالي فإنه ليس هناك تأثير على نباتات التمثيل الضوئي . فالغاز يمتص بسهولة من خلال الرئتين. استنشاق الغاز يمكن أن يؤدي إلى الإصابة بنقص الأوكسجين، وتلف الجهاز العصبي، والوفاة. مختلف الناس والسكان قد تختلف لديهم مدى قدرة تحمل مختلف مستويات أول أكسيد الكربون .وفي المتوسط، التعرض إلى ١٠٠ جزء في المليون أو أكبر يشكل خطرا على صحة الإنسان. في الولايات المتحدة OSHA تحد من مستويات التعرض للغاز في مكان العمل على المدى الطويل إلى أقل من متوسط ٥٠ جزء بالمليون في الدقيقة على مدى ٨ ساعات. بالإضافة إلى ذلك قام الموظفون بإزالته من أي مكان ضيق إذا تم التوصل إلى الحد الأعلى ("الحد الأقصى") من ١٠٠ جزء في المليون والتعرض لأول أكسيد الكربون يؤدي إلى العيش لفترة قصيرة بسبب تلف القلب. وتتغير مدى قدرة تحمل أي شخص لغاز أول أكسيد الكربون عن طريق عدة عوامل، بما في ذلك مستوى النشاط، ومعدل التهوية، أو إذا كان الشخص يعاني من مرض في الدماغ أو القلب أوالأوعية الدموية، أو النتاج القلبي أوفقر الدم ومرض الأنيميا المنجلية واضطرابات الدم الأخرى، أو الضغط الجوي، ومعدل الأيض. وفيما يلي الآثار الحادة التي ينتجها أول أكسيد الكربون بحسب تركيز الغاز في المحيط في أجزاء لكل مليون.

التسمم الحاد

تتطور المظاهر الرئيسية للتسمم بأول أوكسيد الكربون في نظم الجهاز الأكثر اعتمادا على استخدام الأوكسجين، والجهاز العصبي المركزي والقلب. وتشمل الأعراض الأولية للتسمم الحاد بأول أوكسيد الكربون : الصداع، والغثيان، والشعور بالضيق، والتعب. هذه الأعراض غالبا ما تكون خاطئة فقد تكون أعراضا لفيروس مثل الانفلونزا أو غيرها من الأمراض مثل التسمم الغذائي أو التهاب المعدة والأمعاء والصداع هو أكثر الأعراض شيوعا للتسمم الحاد بأول أكسيد الكربون؛ وغالبا ما يوصف بأنه مضجر ، ويكون بالجزء الأمامي من الرأس ، ومستمر. وزيادة التعرض تنتج شذوذ في القلب بما في ذلك سرعة نبضات القلب، انخفاض ضغط الدم، وعدم انتظام نبضات القلب. وتشمل الأعراض الجهاز العصبي المركزي والهذيان، والهلوسة، والدوخة، ومشي غير منتظم ، والتوتر، والنوبات المرضية، وانخساف الجهاز العصبي المركزي ، وفقدان الوعي، وتوقف التنفس والوفاة. وتشمل الأعراض الأقل شيوعا للتسمم الحاد بأول أكسيد الكربون نقص تروية عضلة القلب، الرجفان الأذيني، والالتهاب الرئوي، وذمة رئوية، وارتفاع نسبة السكر في الدم، الحماض اللبني، نخر العضلات، والفشل الكلوي الحاد، جروح جلدية، ومشاكل بصرية وسمعية. وفيما يلي أحد أهم المظاهر العصبية التي قد تحدث متأخرًا عند الإصابة بالتسمم الحاد بأول أكسيد الكربون : وقد تتضمن المشكلات صعوبة في الوظائف الفكرية العليا، فقدان الذاكرة على المدى القصير، والخرف ، والجنون،

وفقدان الذاكرة، واضطراب عقلي والتهيج المفرط ، والمشية الغريبة ، واضطرابات في الكلام، وداء باركنسون مثل المتلازمات والعمى القشري ، والمزاج المكتئب. وقد يحدث الاكتئاب متأخرا للأشخاص الذين ليس لديهم إكتئاب في تاريخهم المرضي . وهذا التأخير قد يحدث في عقابيل عصبية في ما يصل إلى 50٪ من المصابين بالتسمم بعد 2- 40 يوم . ومن الصعب توقع تطور هذا التأخير ؛ ومع ذلك، التقدم بالسن، وفقدان الوعي أثناء التسمم ، والتشوهات العصبية الأولية قد تزيد من فرصة تفاقم وتأخر الأعراض . ومن أحد العلامات التي تظهر لدى المصابين بالتسمم قد تظهر في الأشخاص الموتى أكثر من الأشخاص الذين على قيد الحياة - وقد وصف الناس هذه العلامة بأنها تجعل لون الخدين أحمر بشكل صحي (انظر أدناه). ومع ذلك، إن هذا المظهر الذي يجعل الخدين تشبه لون "الكرز الأحمر" هو شائع فقط في الأشخاص الموتى ، وغير معتاد لدى االأشخاص الذين على قيد الحياة،ولا يعتبر ذلك علامة تشخيصية مفيدة في الطب السريري. أما في فحص التشريح فإن المظهر يكون متورد اللون بشكل واضح نتيجة التسمم بأول أكسيد الكربون لأن جثث الموتى عادة ما تكون مزرقة وشاحبة، في حين أن الأشخاص الذين توفوا بسبب التسمم بأول أكسيد الكربون قديكون لونهم نابض بالحياة على نحو غير عادي. وهذا اللون في حالات التشريح قد يكون مماثل للون الأحمر الذي يُستخدم في صناعة منتجات الألبان واللحوم التجارية.

الهميوكلوبين

يتحد أول أكسيد الكربون أيضًا مع هيموبروتين الميوجلوبين ولديه قرابة عالية بالميوجلوبين، وهو أكبر من الأكسجين حوالي ٦٠ مرة . وأول أكسيد الكربون مرتبط بالميوجلوبين وقد تضعف قدرته للإستفادة من الأوكسجين. وهذا يسبب انخفاض النتاج القلبي وانخفاض ضغط الدم، مما قد يؤدي إلى نقص تروية الدماغ وقد أعلن عن تأخر عودة هذه الأعراض. وهذه النتائج تتبع تكرار زيادة مستويات كربوكسي هيموغلوبين، وقد يكون هذا التأخير نتيجة تأخر ظهور أول أكسيد الكربون من الميوجلوبين الذي يرتبط بالهيموجلوبين . أكْسيدازُ السِّيتُوكرُوم : وتشمل آلية أخرى على تأثيرات الميتوكوندريا في سلسلة انزيمات الجهاز التنفسي المسؤولة عن استخدام فعالية الأنسجة للإستفادة من الأوكسجين.يرتبط أول أوكسيد الكربون بالسيتوكروم أوكسيديز مع تقارب أقل من الأكسجين، ولذلك فمن الممكن أنه يتطلب نقص الأكسجين داخل الخلايا قبل الإرتباط . وهذا يتداخل مع الإستقلاب الهوائي وكفاءة توليفات ثلاثي فسفات الأدينوزين. فالخلايا تستجيب عن طريق التحول إلى عملية التمثيل الغذائي اللاهوائي، مما يتسبب ذلك في نقص الأكسجين، الحماض اللبني، وموت الخلايا .ومعدل التفكك بين أول أوكسيد الكربون والسيتوكروم أوكسيديز بطيء، مما يتسبب في الانخفاض لفترة طويلة نسبيا من عملية الأيض المؤكسدة.

تغيير مستويات غاز احادي اوكسيد الكاربون في الجسم الحي

توجد ٣ طرق رئيسية يتم استخدامها لتغيير مستويات الأنسجة من CO في الجسم الحي ، وتشمل هذه تثبيط / تحريض HO، استنشاق CO ، و .CORMs كل من هذه الأساليب لها مزاياها وقيودها الخاصة اعتمادا على الإعدادات التجريبية المحددة التي يتم فيها تغيير مستويات الأنسجة من .CO تم استخدام / HO الاستقراء HO على نطاق واسع بسبب حقيقة أن يتم استنتاج معظم CO أولية المنشأ في الجسم الحي من .HO وبالنظر إلى القدرة الروتينية على تغيير HO بأسلوب

خاص بالأنسجة والزمان ، إما دوائيا أو وراثيا ، فهذا خيار جذاب لفحص CO في الجسم الحي .ومع ذلك ، هناك العديد من القيود في تغيير مستويات HO لفحص دور CO في الجسم الحي .أولها هو خصوصية أغلبية مثبطات إنزيم البرومفيرين HO ، التي لها تأثيرات غير محددة بصرف النظر عن تثبيط١٣ .HO ، ١٤ثانيًا ، تثبيط / تحريض HO أيضًا يغير مستويات البيليروبين والحديد .

علاج استنشاق ثناني أوكسيد الكربون هو وسيلة فعالة للغاية لزيادة مستويات الأنسجة من CO.C استنشاق أثبتت أنها تحمي من إصابات نقص التروية-ضخه وتحسين البقاء على قيد الحياة زرع زرع٢.allograft ، ١٨واحد الحد مع استنشاق CO هو ارتفاع مستويات كربوكسي هيموجلوبين الدم (COHb) التي يتم تحقيقها على مستويات ٢٠٠) CO إلى ٥٠٠ جزء في المليون) المطلوبة لضمان زيادة ملحوظة في مستويات نسيج١٩.CO ، ٢٠قد تحد هذه التأثيرات على مستويات COHb في الدم من التطبيق السريري لاستنشاق CO إلا إذا كان المستوى المنخفض من CO يمكن أن يحقق نفس المستوى النتائج .ودعماً لهذه الفكرة ، أظهرت دراسة حديثة أجرتها كوباياشي وزملاؤها ٢١ أن استنشاق غاز ثاني أكسيد الكربون منخفض المستوى (٦٠ جزء في المليون) ، والذي لم يسفر عن زيادة كبيرة في مستويات COHb في الدم ، كان قادراً على التخفيف بشكل كبير من تطور أنجيوتنسين) II آنج الثاني) ارتفاع ضغط الدم يعتمد .توفر هذه الدراسة أول دليل على أن الاستنشاق المزمن منخفض المستوى CO قد يكون خيارًا صالحًا لعلاج ارتفاع ضغط الدم .وصفت CORMsمؤخرا مركبات قادرة على إطلاق ثاني أكسيد الكربون في درجة الحموضة الفسيولوجية .تتوافر مواد CORMكمركبات كربونيل معدنية انتقالية مع معدل سريع لإطلاق ثاني أكسيد الكربون٢-CORM) ، ٣-CORM ، (CORM-F١٠أو كمركب لبروتين الصوديوم (CORM-A١)بمعدل أبطأ من إطلاق ثاني أكسيد الكربون ٢٤ . CORMsمفيدة في أنها تظهر تأثيرات فسيولوجية بدون أن تسبب زيادات آبيرة في مستويات COHb للدم .١،٤،٢٥ هناك حدود ملحوظة مع .CORMs الأول هو تحريض ١-HO بسبب المعادن الموجودة في أشكال كربونيل المعدني الانتقالي ، مثل ٣.٤-CORM يمكن أن يؤدي هذا الحث لـ ١-HO إلى زيادة إضافية في مستويات ثاني أكسيد الكربون والبيليروبين الداخلية ، والتي قد تسهم في أي الإجراءات الفسيولوجية لهذه المركبات .يمكن تجنب الحث الكبير لـ ١-HO من خلال استخدام CORM المحتوي على اللافلزات ، CORM-A١؛ ومع ذلك ، فإن هذه المادة الكيميائية غير متوفرة حالياً من مصادر تجارية ويجب أن يتم توليفها بواسطة محققين أفراد .وهناك قيد آخر هو عدم القدرة على ضخ هذه المركبات بشكل مزمن على مدار ساعات أو أيام بسبب عمر نصف قصير نسبيا للمركبات في المحاليل الفسيولوجية .هذا هو عقبة رئيسية للمحققين المهتمين في إجراء الدراسات التكاملية الحيوانية كاملة مزمنة مع هذه المركبات .مستويات الأنسجة من CO متناسقة في الفئران بمتوسط ١ إلى ٥ pmol / mg من الأنسجة تحت ظروف السيطرة. المعالجة باستخدام arginate heem hoduc ، الذي يضاعف مستويات COHb في الدم ، يزيد بشكل متواضع مستويات CO النسيجية في العضلات ، ومع ذلك ، فإن استنشاق ٥٠٠ جزء في المليون من CO ، مما يزيد مستويات ٥٠ COHb ضعفًا ، يزيد من مستويات ثاني أكسيد الكربون في الدماغ والقلب والكلى والكبد والرئة بنسبة ١٥.

لم يتم فحص مستويات CO النسيجية بعد إدارة CORMs بعد .ينتج عن استنشاق ثاني أكسيد الكربون عند مستويات عالية زيادة أكبر في مستويات ثاني أكسيد الكربون في الأنسجة أكثر من تحريض HO-١ ولكن على حساب زيادة كبيرة في مستويات COHb الدم ، والتي يمكن أن تكون مصدر قلق كبير سريريا.

المصادر

١. Delker SL, Xue F, Li H, Jamal J, Silverman RB, Poulos TL (٢٠١٠). "Role of zinc in isoform-selective inhibitor binding to neuronal nitric oxide synthase". *Biochemistry*. ٤٩ (٥١): ١٠٨٠٣–١٠.

٢. Liu Q, Gross SS (١٩٩٦). "Binding sites of nitric oxide synthases". *Meth. Enzymol*. Methods in Enzymology. ٢٦٨: ٣١١–٣٢٤.

٣. R. G Knowles (١٩٩٤). "Nitric oxide synthases in mammals". *The Biochemical journal*. ٢٩٨: ٢٤٩–٢٥٨.

٤. Taylor BS, Kim YM, Wang Q, Shapiro RA, Billiar TR, Geller DA (١٩٩٧). "Nitric oxide down-regulates hepatocyte-inducible nitric oxide synthase gene expression". *Arch Surg*. ١٣٢ (١١): ١١٧٧–٨٣.

٥. Stuehr DJ (١٩٩٩). "Mammalian nitric oxide synthases". *Biochim. Biophys. Acta*. ١٤١١ (٢–٣): ٢١٧–٣٠.

٦. Gusarov I, Starodubtseva M, Wang ZQ, McQuade L, Lippard SJ, Stuehr DJ, Nudler E (٢٠٠٨). "Bacterial Nitric-oxide Synthases Operate without a Dedicated Redox Partner". *J. Biol. Chem.* ٢٨٣ (١٩): ١٣١٤٠–٧.

٧. Wolfgang Legrum: *Riechstoffe, zwischen Gestank und Duft*, Vieweg + Teubner Verlag (٢٠١١) S. ٦١–٦٢.

٨. Georg Brauer (Hrsg.): *Handbook of Preparative Inorganic Chemistry. Band ١.* ٢. Auflage. Academic Press, New York ١٩٦٣, S. ٣٤٤–٣٤٦.

٩. S. Ramasamy, S. Singh, P. Taniere, M. J. S. Langman, M. C. Eggo (٢٠٠٦). "Sulfide-detoxifying enzymes in the human colon are decreased in cancer and upregulated in differentiation". *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol*. ٢٩١ (٢): ٢٨٨–٢٩٦.

١٠. Wu, L; Wang, R (December ٢٠٠٥). "Carbon Monoxide: Endogenous Production, Physiological Functions, and Pharmacological Applications". Pharmacol Rev. ٥٧ (٤): ٥٨٥–٦٣٠.

١١. Olas, Beata . "Carbon monoxide is not always a poison gas for human organism: Physiological and pharmacological features of CO". Chemico-Biological Interactions. ٢٢٢ (٢٠١٤): ٣٧–٤٣.

١٢. Verma, A; Hirsch, D.; Glatt, C.; Ronnett, G.; Snyder, S. (١٩٩٣). "Carbon monoxide: A putative neural messenger". Science. ٢٥٩ (٥٠٩٣): ٣٨١–٤.

١٣. *Kolata, Gina. "Carbon Monoxide Gas Is Used by Brain Cells As a Neurotransmitter". The New York Times. Retrieved May ٢, ٢٠١٠.*

١٤. Li, L; Hsu, A; Moore, PK. "Actions and interactions of nitric oxide, carbon monoxide and hydrogen sulphide in the cardiovascular system and in inflammation-a tale of three gases!". Pharmacology & Therapeutics. ١٢٣ (٢٠٠٩): ٣٨٦–٤٠٠.

١٥. *Johnson, Carolyn Y. "Poison gas may carry a medical benefit". The Boston Globe. Retrieved October ١٦, ٢٠٠٩.*

١٦. Buckley NA, Isbister GK, Stokes B, Juurlink DN (٢٠٠٥). "Hyperbaric oxygen for carbon monoxide poisoning: a systematic review and critical analysis of the evidence". *Toxicological Reviews*. ٢٤ (٢): ٧٥–٩٢.

١٧. Carbon monoxide intoxication: An updated review - Journal of the Neurological Sciences https://en.wikipedia.org/wiki/Biological_functions_of_carbon_monoxid

١٨. David E. Stec, Heather A. Drummond, Trinity Vera, *Hypertension* journal, ٢٠٠٨;٥١:٥٩٧-٦٠٤.