

# ОКСИДАТИВНЫЕ РЕАКЦИИ ПРИ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЯХ ГИДРОКСИЛАМИНСУЛЬФАТОМ И ПРИМЕНЕНИЕ АНТИОКСИДАНТОВ А-ТОКОФЕРОЛА АЦЕТАТА И ТИОКТОВОЙ КИСЛОТЫ ПРИ ИХ ЛЕЧЕНИИ

Г.Н. Проданчук

Институт экогигиены и токсикологии им. Л. И. Медведя, Киев

**РЕЗЮМЕ.** Статья посвящена клинико-экспериментальному изучению основных закономерностей и особенностей формирования гематотоксических эффектов гидроксиламинсульфата (ГАС) при острых отравлениях и обоснованию новых методов диагностики и лечения. Клиническое изучение результатов обследования и лечения 158 больных с острым отравлением ГАС и экспериментальная оценка гематотоксических эффектов ГАС на крысах *in vivo* и *in vitro* на тимоцитах и эритроцитах показали, что ГАС вызывает в организме окислительный стресс, обусловленный освобождением NO и других активных форм кислорода, с формированием токсической метгемоглобинемии (ТМ) с образованием метгемоглобина (MetHb), сульфгемоглобина (S-Hb), пойкилоцитоза, телец Гейнца-Эрлиха и стойких железонитрозильных комплексов в эритроцитах на фоне истощения тиоловых соединений и активации процессов ПОЛ, угнетения антиоксидантной системы и повышения содержания в крови свободного трехвалентного железа ( $Fe^{3+}$ ), обладающего высокой прооксидантной активностью. Установлено, что все эти процессы способствуют нарушению структуры и кислородтранспортной функции эритроцитов, что приводит к их преждевременной утилизации в селезенке и гемолизу с развитием гемолитической анемии с компенсаторным ретикулоцитозом, гипербилирубинемией и уробилинемией. Наряду с гематотоксическими эффектами, которые развиваются в токсикогенной фазе, отравление ГАС характеризуется формированием системных нарушений, преимущественно в соматогенной фазе интоксикации: астено-вегетативного синдрома (98%), острой кардиопатии (36,8%), гепатопатии (32,9%), вегетативно-сенсорной полиневропатии конечностей (7,8%) и в отдельных случаях инфаркта селезенки и сердца, обусловленных как гематотоксическими нарушениями и окислительным стрессом, так эндотоксикозом и общетоксическим действием ГАС.

Для оценки тяжести патологического процесса и прогноза отдаленных последствий интоксикации ГАС наряду с оценкой уровня MetHb и S-Hb обосновано определение показателей эндотоксикоза по нарастанию уровня среднемолекулярных пептидов, мелких патогенных ЦИК. Для ранней диагностики токсической нефропатии ("гемолитической почки") обосновано определение содержания  $\beta_2$ -микроглобулина в крови и моче.

Показано, что использование традиционных антиоксидантов — метиленового синего и аскорбиновой кислоты не снижает уровень MetHb в крови при интоксикации ГАС. Использование антиоксидантов  $\alpha$ -токоферола ацетата и  $\alpha$ -липовой (тиоктовой) кислоты на фоне неспецифической детоксикационной терапии и коррекции метаболического ацидоза повышают эффективность лечения, так как существенно сокращают сроки восстановления MetHb ( $p < 0,05$ ), S-Hb ( $p < 0,05$ ) и гемоглобина и билирубина ( $p < 0,05$ ), а также быстрее уменьшают выраженность системных нарушений.

Ключевые слова: гидроксиламинсульфат, механизмы гематотоксичности, острое отравление, диагностика, лечение.

**РЕЗЮМЕ.** Стаття присвячена клініко-експериментальному вивченню основних закономірностей формування гематотоксичних ефектів гідроксиламінсульфату (ГАС) при гострих отруєннях та обґрунтуванню нових методів діагностики та лікування. Клінічне вивчення результатів обстеження та лікування 158 хворих з гострим отруєнням ГАС і експериментальна оцінка гематотоксичних ефектів ГАС на щурах *in vivo* та *in vitro* на тимоцитах і еритроцитах показали, що ГАС викликає в організмі окисний стрес, який обумовлений вивільненням NO та інших активних форм кисню, з формуванням токсичної метгемоглобінемії (ТМ) з утворенням метгемоглобіну (MetHb), сульфгемоглобіну (S-Hb), тілець Гейнца-Ерліха в еритроцитах з розвитком гемолітичної анемії з компенсаторним ретикулоцитозом і гіпербілірубінемією. Показано, що в основі гемо- і цитотоксичних ефектів ГАС лежать два механізми: окисний стрес з вивільненням NO та інших активних форм кисню і формування стійких гідроксиламінзалізонітрозильних комплексів в еритроцитах, які не підлягають дії відновлюючих агентів, у тому числі — метиленового синього і аскорбінової кислоти. Наявність міцного аддукту ГАС з залізом в еритроцитах позбавляє їх кисневотранспортної функції, призводить до стійких метаболічних та структурних змін, які обумовлюють їх гемолиз і передчасну утилізацію в селезінці з послідуємим формуванням гемолітичної анемії. Клініко-експериментальні дослідження дозволили встановити, що використання традиційних антиоксидантів — метиленового синього і аскорбінової кислоти не знижують рівень MetHb у крові при інтоксикації ГАС. Використання антиоксидантів —  $\alpha$ -токоферолу ацетату і  $\alpha$ -ліпової (тіоктової) кислоти на фоні неспецифічної детоксикаційної терапії та корекції метаболічного ацидозу підвищують ефективність лікування, істотно скорочують терміни відновлення MetHb, S-Hb і гемоглобіну, а також швидше зменшують вираженість системних порушень.

Ключові слова: гідроксиламінсульфат, механізми гематотоксичності, гостре отруєння, діагностика лікування.

**SUMMARY.** Article is devoted to clinical and experimental study of the basic laws and characteristics of the formation of hematotoxic effects of hydroxylamine (LRA) in acute poisoning and the justification of new methods of diagnosis and treatment. Clinical study of examination and treatment results for 158 patients with acute poisoning by hydroxylamine sulfate and experimental evaluation of the hematotoxic effects in rats *in vivo* and *in vitro* on thymocytes and erythrocytes showed that hydroxylamine sulfate causes oxidative stress due to release of NO and other reactive oxygen compounds with formation of toxic methemoglobinemia (TM), methemoglobin (MetHb), sulfhemoglobin (S-Hb), poikilocytosis, Heinz bodies and persistent heminrosile complexes in red blood cells during depletion of thiol compounds and activation of LPO, inhibition of antioxidant system and increase of the free ferric iron ( $Fe^{3+}$ ) level in the blood. It is established that all these processes contribute to disruption of the structure and of the oxygen transporting function of red blood cells, causing them to premature disposal in the spleen and hemolysis with the development of hemolytic anemia with compensatory reticulocytosis, hyperbilirubinemia and urobilinemia.

To assess the severity of the pathological process and forecasting long-term effects of intoxication by hydroxylamine, along with assessment of MetHb and S-Hb levels, the number of indicators were justified such as increase of the level medium molecular peptides, small pathogenic CIC and  $\beta_2$ -microglobulin content in blood and urine.

It was shown that the use of traditional antioxidants — methylene blue and ascorbic acid did not reduce the level of MetHb in the blood during intoxication by hydroxylamine. The administration of antioxidants such as tocopherol and  $\alpha$ -lipoic (thioctic acid) on the background of nonspecific detoxification therapy and correction of metabolic acidosis increases the effectiveness of treatment due to significantly reducing of recovery time of MetHb ( $p < 0,05$ ), S-Hb ( $p < 0,05$ ) and hemoglobin ( $p < 0,05$ ) and reduces the severity of violations.

Key words: hydroxylamine sulfate, hematoxicity, acute poisoning, diagnosis, treatment.

Гидроксиламин (ГА) и гидроксиламин-сульфат (ГАС) являются одними из типичных метгемоглобинообразователей, широко используются в синтезе фармпрепаратов, пестицидов, красителей, капролактама и других органических соединений. ГА и ГАС привлекают внимание многих исследователей в связи с их уникальными биологическими эффектами, которые характеризуются сравнительно с другими ксенобиотиками-метгемоглобинообразователями более быстрым и более интенсивным формированием ТМ, выраженной гемолитической анемией, сульфгемоглобинемией и разнообразными системными нарушениями [1,2,3]. Эти свойства обусловили широкое использование ГА и его соединений в качестве модельных препаратов при изучении механизмов действия ксенобиотиков-окислителей *in vitro* и *in vivo*, а также для оценки эффективности средств лечения ТМ. Невзирая на исследования, которые проводятся, механизмы формирования ТМ и гемолитической анемии при интоксикациях ГА и ГАС окончательно не установлены, что затрудняет проведение эффективной терапии. Остается неизученной патогенетическая значимость активных форм кислорода, в частности NO, свободного железа крови в генезе формирования гемо- и цитотоксических эффектов ГАС. Трудно объяснить причину поддержания метаболической гипоксии и развития системных нарушений у больных после восстановления метгемоглобина (MtHb) и гемоглобина (Hb). В связи с этим важным является установить основные закономерности в формировании гемотоксических и метгемоглобинообразовательных свойств гидроксиламинсульфата для обоснования новых методов диагностики и лечения вызванных ими отравлений.

Для решения проблемы изучена динамика клинических и гематологических показателей в двух группах больных с острым отравлением ГАС: I группа — 76 больных, из них 62 взрослых и 14 детей в возрасте от 3 до 12 лет, II группа — 72 больных, из них 56 взрослых и 16 детей в возрасте от 3 до 16 лет. Причиной перорального отравления в обеих группах оказался гидроксиламинсульфат (ГАС), купленный на рынке под видом "лимонной кислоты", которую использовали для приготовления лимонада в домашних условиях. Вместе с клиническими исследованиями проведено изучение NO-образовательных, цито- и гемотоксических эффектов в остром и подостром эксперименте на крысах и *in vitro* на тимоцитах и эритроцитах крови крыс.

Анализ клинических показателей у больных с острым отравлением ГАС показал, что основными симптомами отравления были акроциа-

ноз разной степени выраженности, головная боль, головокружение, общая слабость, тошнота, рвота, сердцебиение, боль в правом и левом подреберье, реж — одышка, боль в области сердца, парестезии в пальцах конечностей, иктеричность кожи и слизистых оболочек, гепато- и спленомегалия. По степени выраженности клинических проявлений больные были разделены на 2 группы — с легкой степенью и со средней и тяжелой. Легкая степень интоксикации устанавливалась в случаях удовлетворительного общего состояния при уровнях MtHb не выше 20 % и снижении уровня Hb не ниже 90 г / л. Средняя степень интоксикации устанавливалась больным с общим состоянием средней тяжести с уровнем MtHb от 20 до 40 % и тяжелая степень интоксикации устанавливалась больным с тяжелым общим состоянием: с выраженным цианозом, многократной рвотой, тахикардией, одышкой в спокойствии, с уровнем MtHb выше 40 %. Так как количество больных с тяжелой степенью интоксикации было небольшим (8 лиц), для анализа результатов обследования и лечения они были объединены с группой со средней степенью интоксикации ГАС. Среди 76 больных I группы 60 больных были с легкой степенью интоксикации и 16 — со средней и тяжелой степенью интоксикации (8 и 8 соответственно). Из 72 больных II группы с отравлением ГАС 51 больной был с легкой степенью интоксикации и 21 — со средней. Тяжелая степень интоксикации у больных II группы не выявлялась. Если у больных с легкой степенью интоксикации ГАС гемотоксические эффекты заболевания исчезали или уменьшались через 3-6 дней, то у больных с тяжелой степенью они держались до 18 дней и больше.

Изучение гематологических показателей у больных позволило установить, что острое отравление ГАС сопровождается развитием метгемоглобинемии, сульфгемоглобинемии, появлением телец Гейнца-Эрлиха в эритроцитах, развитием гемолитической анемии, а также компенсаторным ретикулоцитозом, гипербилирубинемией и уробилинемией. У больных I группы, госпитализированных в 1-2 день после отравления, метгемоглобинемия выявлена в 90,8 % случаев с уровнем MtHb от 4 до 47 %. У больных II группы, госпитализированных в большинстве случаев на 3-5 день после отравления, MtHb выявлялся реже и колебался от 1,8 до 32 %. Вместе с этим выявлялась гемолитическая анемия со снижением Hb при легкой степени отравления до 90 г / л, при средней и тяжелой — до 40 г / л; со снижением количества эритроцитов до  $2,0 \cdot 10^{12}$  / л. Одновременно в результате гемолиза эритроцитов наблюдалась гипербилирубинемия — 92,1 % в I группе

и несколько реже — в II, с повышением общего билирубина до 160 мкмоль / л в I группе (преимущественно за счет непрямой фракции) и до 95 мкмоль / л — во II группе.

Изучение динамики гематологических показателей при остром отравлении ГАС позволило выявить следующие закономерности: 1) основным проявлением гемотоксических эффектов ГАС у больных с вызванным им острым отравлением были метгемоглобинемия (от 4 до 47 %) и сульфгемоглобинемия (от 1 до 12 %) с образованием поврежденных эритроцитов, которые содержат в большинстве случаев тельца Гейнца-Эрлиха. Данные гемотоксические эффекты сопровождаются развитием гемолитической анемии с компенсаторным ретикулоцитозом и гипербилирубинемией; 2) уровень МtHb при легкой степени интоксикации в большинстве случаев нормализовался через 3-4 дня, при выраженных формах — через 4-6 дней; 3) содержащее SHb в крови было более стойким, его наиболее высокий уровень был в токсикогенной фазе интоксикации ( $6,4 \pm 0,44$  %), почти такой же уровень наблюдался через неделю, а у больных со средней и тяжелой степенью интоксикации он оставался несколько повышенным и через 3 недели; 4) уровень Hb при легкой степени интоксикации нормализовался в большинстве случаев через неделю, при средней и тяжелой — преимущественно через 2-3 недели.

Следует отметить, что в обеих группах больных с выраженными формами интоксикации после некоторого повышения уровня Hb через неделю после отравления отмечалось повторное снижение его уровня через 9-10 дней, которое, по-видимому, связано со снижением жизнеспособности эритроцитов в результате гемотоксических эффектов ГАС и усиленной их секвестрацией в синусоидах селезенки, поскольку повторная волна снижения уровня Hb сопровождалась спленомегалией, повторным ростом ретикулоцитоза и гипербилирубинемией.

Если метгемоглобинемия проявлялась преимущественно в токсикогенной фазе интоксикации, то соматогенная фаза характеризовалась ростом системных токсичных нарушений: развитием астено-вегетативного синдрома и гемолитической анемии в большинстве случаев (в 100 и 90,8 % соответственно), реже — токсической кардиопатии (36,8 %) и гепатопатии (32,9 %), в отдельных случаях — вегетативно-сенсорной полиневропатии, острой пневмонии, в одном случае — развитием крупного инфаркта селезенки и мелкоочагового инфаркта сердца. Развитие этих системных нарушений связано, по-видимому, не только с гипоксией в результате ТМ, но и с общетоксическим

действием ГАС и его метаболитов, а также с нарушением микроциркуляции, вязкости крови, что при ТМ отмечали и другие авторы [2,3]. Экспериментальными исследованиями ряда авторов доказано, что интоксикация ксенобiotиками-окислителями (ГА, ГАС, гидразином, фенилгидразином и др.) сопровождается стойкими дегенеративными изменениями в эритроцитах с нарушением их формы, структуры с накоплением деривата Hb, с активацией в них прооксидантных процессов и истощением антиоксидантных тиоловых соединений и энзимов (глутатиона, каталазы, супероксиддисмутазы, глутатионредуктазы и др.) [1,2,3,4]. При этом морфологические и биохимические изменения в эритроцитах сопровождаются нарушением их кислородтранспортной функции, распознаются макрофагами селезенки как неполноценные и утилизируются в ее синусоидах, что, наверное, и является основной причиной формирования гемолитической анемии. Выявленная в эксперименте компенсаторная активация эритропоэза в красной пульпе селезенки, в печени и почках у наших больных с отравлением ГАС характеризовалась ростом компенсаторного ретикулоцитоза. Не исключено, что в определенной мере формированию гемолитической анемии у наших больных способствовал эндотоксикоз с повышением уровня среднемолекулярных пептидов и повышением уровня патогенных мелких иммунных комплексов, особенно у больных с тяжелой степенью интоксикации. В то же время остается непонятным, почему даже после возобновления уровня МtHb и повышения уровня Hb у больных сохраняется метаболическая гипоксия, для которой характерен окислительный стресс, гиперкапния и накопление кислых интермедиатов, приводящих к развитию ацидоза, а также общая слабость и одышка при небольшой физической нагрузке, что представляло интерес уточнить при экспериментальных исследованиях.

При лечении больных с острым отравлением ГАС вместе с неспецифической детоксикационной терапией в первые дни проведена попытка дегемоглобинизации с использованием метиленового синего и аскорбиновой кислоты, однако их применение не вызвало снижения уровня МtHb на протяжении суток. Отсутствие эффекта этих антиоксидантов при ТМ, которая вызвана ГА и его соединениями, отмечают и другие авторы [3,4,5]. Подчеркивается, что если аскорбиновая кислота даже в малых концентрациях резко изменяет характер нитритиндуцированного МtHb-образования, то на процесс его образования, которое вызывается ГА, она никакого влияния не оказывает даже в огромных дозах. Отмечено, что

причины отсутствия демеетгемоглобинизации при действии таких активных антиоксидантов при ТМ, которая вызвана соединениями ГА, остаются неясными.

Литературные данные свидетельствуют о том, что ГА и его соединения вызывают в организме метаболический ацидоз [1,2,3]. Выявленные нами признаки метаболического ацидоза послужили основой для использования в обеих группах больных в комплексе детоксикационной терапии ошелачивание крови с применением нескольких (1-3) инфузий 4 % раствора бикарбоната натрия, что сопровождалось улучшением общего положения больных (уменьшением головной боли, тошноты, рвоты, боли в правом и левом подреберье). Считается, что в кислой среде ГАС ведет себя как окислитель, а в щелочной — как восстановитель [1,2,5]. Сочетание ошелачивания крови с инфузиями антиоксиданта  $\alpha$ -токоферола ацетата и  $\alpha$ -липоевой (тиоктовой) кислоты у больных I группы способствовало более заметному терапевтическому эффекту, более раннему восстановлению гематологических показателей, невзирая на большее количество больных с выраженной интоксикацией. Так, у больных с легкой степенью интоксикации, которых лечили с включением указанных антиоксидантов, срок возобновления МтНб и Нб в среднем составил  $3,20 \pm 0,03$  и  $3,21 \pm 0,05$  дней соответственно, а со средней и тяжелой степенью —  $4,62 \pm 0,31$  и  $14,22 \pm 0,91$  дней соответственно, тогда как в группе больных, которых лечили с традиционными антиоксидантами (метиленовый синий и витамин С с коррекцией ацидоза) срок восстановления МтНб и Нб был достоверно выше ( $p < 0,05$ ). Это связано, по-видимому, с действием витамина Е и ?-липоевой (тиоктовой) кислоты, как антиоксидантов, которые снижают активность процессов перекисного окисления липидов в организме, и стимулируют активность глутатиона, супероксиддисмутазы, а также обладают цитопротекторными и детоксикационными свойствами.

Изучение уровня  $\beta_2$ -микроглобулина у крови и моче и кортизола в крови больных с отравлением ГАС показало, что исследование кортизола диагностической значимости не имеет, в то же время повышение уровня ?-микроглобулина в крови и моче опережает появление протеинурии и может быть использовано для выявления ранних форм токсичного поражения почек ("гемолитической почки").

Обследование больных в отдаленном периоде (через 1 и 3 года) показало, что в большинстве случаев наблюдается регресс клинических проявлений отравления ГАС. Лишь в отдельных случаях (8 %) наблюдалась рецидивирующая

гипохромная анемия, у 6 больных — умеренно выраженный хронический гепатит. В остром периоде у этих больных наблюдался повышенный уровень среднемолекулярных пептидов, которые отображают состояние эндотоксикоза, и повышенное содержание мелких патогенных ЦИК, в связи с чем эти тесты можно использовать для прогнозирования неблагоприятных последствий отравления ГАС.

Проведенные нами экспериментальные исследования в опытах на крысах *in vivo* и *in vitro* с образцами крови, эритроцитов и тимоцитов с помощью методов ЭПР и фотометрической спектроскопии показали, что введенный в организм ГАС поглощается эритроцитами, где образует крепкий аддукт с гемовым железом, который сначала находится в окисленном состоянии ( $Fe^{3+}Hb-GA$ ), но со временем восстанавливается до  $Fe^{2+}Hb-GA$ . По ЭПР-спектральным характеристикам этот преобразованный аддукт восстановленного железа ( $Fe^{2+}$ ) полностью идентичен нитрозильному комплексу, который образуется при взаимодействии гемоглобина из NO в виде  $Hb-NO$ , но отличается высокой стабильностью при хранении в 10М растворе мочевины, при изменении рН среды от 2 до 10 и при инкубации в термостате в течение 1-2 суток.

Наличие крепкого аддукта ГАС с железом (в виде  $Fe^{3+}$  и  $Fe^{2+}$ ) в эритроцитах, очевидно, является одной из главных причин нарушения кислородтранспортной функции и стойких структурно-метаболических изменений в эритроцитах, которые приводят к снижению резистентности этих клеток, распознаванию их организмом как дефектных и выведению из кровяного русла для утилизации, преимущественно в селезенке.

Введение крысам ГАС вызывает состояние оксидативного стресса, на что указывает направленность изменений ЭПР-сигналов, характерных для ксантиноксидазы и Q-убихиновых свободных радикалов и снижения тех из них, что относятся к супероксиддисмутазе и церрулоплазмину. Оксидативный стресс у крыс характеризуется снижением содержания глутатиона (GSH), появлением лабильного окисленного железа в крови и интенсификацией перекисного окисления липидов (ПОЛ) в печени, которая несомненно способствует реализации гемотоксических эффектов ГАС.

В опытах *in vitro* на тимоцитах с помощью ловушки NO (ДЕТК- $Fe_{2+}$ ), которая вводится в клеточные структуры, показано, что цитотоксичность ГАС определяется двумя механизмами, один из них опосредуется высвобождением свободного NO из ГАС, а другой с этим процессом не связан, а обусловлен формированием стойких ковалентносвязанных аддуктов

(Fe<sup>+3</sup> гем.-NH<sub>2</sub>OH), которые нарушают кислородтранспортную функцию эритроцитов, что и поддерживает метаболическую гипоксию даже после возобновления MtHb и Hb. Возможно, что вторая волна анемии через 8-10 суток у больных с выраженной интоксикацией связана с распадом этих стойких комплексов и высвобождением ГАС. Внутриклеточное образование свободного NO в эритроцитах вносит определенный вклад в формирование гемотоксических нарушений ГАС, но, по-видимому, играет не основную патогенетическую роль, на что указывает небольшое увеличение суммарного уровня нитритов и нитратов в сыворотке крови. Возможно внутриклеточно образованный NO участвует в формировании стойких железонитрозильных комплексов в эритроцитах, в связи с чем интенсивного нарастания содержания суммарного уровня нитритов и нитратов в сыворотке крови не отмечалось. В эксперименте на крысах показано, что отравление животных ГАС сопровождается увеличением спонтанного и аскорбатзависимого пере-

кисного окисления липидов на 71 % и 36 % соответственно. Введение же  $\gamma$ -токоферола ацетата (витамина E) с одновременной коррекцией метаболического ацидоза уменьшает интенсивность ПОЛ до уровня, который ниже уровня ПОЛ у контрольных крыс. Таким образом экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о целесообразности включения антиоксидантов ( $\alpha$ -токоферола ацетата и  $\alpha$ -липоевой кислоты) вместе с коррекцией ацидоза в комплексную терапию острых отравлений ГАС.

Анализ литературных данных и результатов собственных клинико-экспериментальных исследований позволил обосновать общую схему формирования гемолитической анемии при действии ГАС, а также обосновать общие принципы комплексной рациональной детоксикационной терапии токсических метгемоглобинемий при действии ГАС с включением в общую схему рациональной терапии антиоксидантов:  $\alpha$ -токоферола ацетата и  $\alpha$ -липоевой (тиоктовой) кислоты с коррекцией ацидоза.

---

#### ЛИТЕРАТУРА

---

1. Василенко Н.М. Действие ксенобиотиков на систему крови // *Общая токсикология* / Н.М. Василенко, Б.А. Курляндский, В.А. Филов — М.: Медицина. — 2002. — С. 258—289.
2. Wright R.O. Methemoglobinemia: Etiology, Pharmacology and Clinical Management / R.O.Wright, W.I. Lewander, A.D. Wolf // *Ann. Emerg. Med.* — 1999. — 5 (34). — P. 646—656.
3. David C.L. Methemoglobinemia / C.L. David // *Crit. Care Med.* — 2000. — 4 (28). — P. 958—996.
4. Magnani M. Red blood cell phagocytosis and lysis following oxidative damage by phenylhydrazine / M. Magnani, V. Stocchi, L. Cucchiari // *Cell. Biochem. Funct.* — 1986. — 4. — P. 263—269.
5. Gharahbaghian L. Methemoglobinemia and sulfhemoglobinemia in two pediatric patients after ingestion of hydroxylamine Sulfate / L. Gharahbaghian, B. Massoudian, G. DiMassa // *Western Journal of Emergency Medicine.* — 2009. — 10 (3). — P. 197—201.