

Г.Н. Проданчук, Г.М. Балан, проф.

## ТОКСИЧЕСКИЕ МЕТЕГЕМОГЛОБИНЕМИИ: МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ И ПУТИ ОПТИМИЗАЦИИ ЛЕЧЕНИЯ

Институт экологии и токсикологии им. Л.И. Медведя

Известно, что основным проявлением токсических метгемоглобинемий (ТМ) является избыточное накопление метгемоглобина (МтНб) в эритроцитах крови под воздействием ксенобиотиков — окислителей [1-3]. Среди поражений крови химической этиологии, связанных с воздействием на пигмент крови, ТМ занимают одно из основных мест и широко распространены в клинической токсикологии [4-7]. Развитие ТМ нередко наблюдается при профессиональном воздействии МтНб — образователей [3, 8-10, 11], при возникновении аварийных ситуаций, нарушении требований техники безопасности и охраны труда, при пренебрежительном отношении к индивидуальным средствам защиты [11-13, 16]. Особенно часто острые отравления МтНб — образователями отмечаются при профессиональном воздействии ароматических нитро- и амино-соединений [3, 8, 14-16].

МтНб-емия в пределах 0,1 — 2% носит защитный характер, обезвреживая цианиды, сероводород, фенол, янтарную, масляную и мышьяковистую кислоты, роданиды и другие вещества, связывая их в комплексные нетоксичные соединения [2-4]. Считается, что полезная роль МтНб в физиологических условиях заключается в его антиоксидантной функции, способствующей каталитическому распаду перекиси водорода, являющейся обязательным компонентом в реакциях окислительной деградации гемоглобина (Нб) и образования вердоглобинов.

При воздействии ксенобиотиков — окислителей восстановление избыточных концентраций МтНб в Нб осуществляется в организме с помощью специальных МтНб-восстанавливающих систем [1, 3, 5]. Их главным компонентом является ни-

котинамидадениндинуклеотид-Н-цитохром  $b_5$ -редуктаза (НАДН-Н-метгемоглобинредуктаза или диафораза-1). Реакция восстановления МтНб двухступенчатая: ферментативное восстановление цитохрома  $b_5$  и неферментативное восстановление МтНб. Доказано, что путем редукции с системой НАДН-Н редуктазы около 70-90% МтНб восстанавливается до Нб. В последние годы установлено, что эта редуцирующая система состоит из двух ферментов — цитохром  $b_5$ -редуктазы и цитохрома  $b_5$  [5, 50]. Неферментативное восстановление МтНб происходит с участием аскорбиновой кислоты (12-16%) и глутатиона (9-12%). Другой ферментативный путь превращения МтНб в Нб происходит с участием фермента никотинамидадениндинуклеотидфосфат-Н-метгемоглобинредуктазы (НАДФ-Н-метгемоглобинредуктазы или диафораза-2). Этот фермент физиологически инертен, но может активироваться экзогенными акцепторами электронов, например, метиленовым синим, рибофлавином [4-6]. Диафораза-2 выполняет роль резервной ферментативной системы, на ее долю приходится 5-6% восстановленного Нб [1,6]. Она может редуцировать и большой объем МтНб в Нб, что в значительной мере зависит также от состояния углеводного обмена в эритроцитах. У пациентов с наследственной недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы лекарственный гемолиз обычно сопровождается выраженной МтНб-емией [1, 4, 5]. Многие авторы отмечают особую тяжесть ТМ у лиц с врожденной недостаточностью глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы, цитохром- $b_5$ -редуктазы или цитохрома  $b_5$  [1-3, 5]. Отяжеляет течение экзогенных ТМ эндогенная МтНб-емия при хронических колитах с кишечной

флорой, содержащей большое количество нитрит-формирующих бактерий [51, 52]. С более выраженной клинической симптоматикой и труднее поддаются терапии ТМ, протекающие на фоне хронической патологии сердца, легких, печени, почек [2-6, 53], особенно у больных с метаболическим ацидозом и эндотоксикозом [36, 57].

Развитие ТМ довольно часто отмечается при химических авариях, катастрофах, при ликвидации веществ военного назначения [5, 13, 17]. Риск развития ТМ в этих случаях значительно выше, так как многие химические соединения обладают свойствами токсической трансформации, следствием чего отравляющее действие их метаболитов может в десятки и сотни раз превышать токсичность и окислительную активность исходных веществ. Большую роль МтНб — образователи, наряду с тяжелыми металлами, полихлорированными диоксинами и дибензофуранами, играют и в развитии экзозависимой патологии [13, 18], особенно вследствие загрязнения окружающей среды, продуктов питания и питьевой воды нитритами и нитратами [19-23]. Описаны ТМ при отравлениях нитритами и нитратами из-за использования воды из бойлерных установок [24, 25]. "Бойлерная подсинивает" — сообщают Shin R.D. и соавт. [24]. Авторы описали два случая эпидемии ТМ в результате загрязнения питьевой воды бойлерными добавками. В первом случае пострадала большая группа школьников, у которых внешне появились цианоз кожи, рвота, головная боль, содержание МтНб колебалось от 3% до 68%, во втором случае — служащие офиса. В первом случае в воде обнаружена повышенная концентрация нитритов, во втором — нитратов.

Некоторые авторы [13], отмечая высокий риск массовых и спорадических отравлений МтНб-образователями, считают, что он связан как с интенсивной химизацией народного хозяйства, так и с недостаточной эффективностью методов очищения питьевой воды, а также с экологическими причинами, обуславливающими повышенный риск загрязнения нитритами и нитратами питьевой воды, овощей и различных пищевых продуктов. При этом авторы отмечают, что кулинарная обработка несущественно снижает кон-

центрацию этих соединений в продуктах питания. В связи с тем, что около 40% населения Украины использует колодезную воду (при низких возможностях государственной системы лабораторного контроля), величина риска массовых экзогенных МтНб-емий для населения огромна. Этот риск возрос в последние годы в связи с изменением форм собственности в сельском хозяйстве с созданием мелких фермерских и частных хозяйств, что повлекло за собой бесконтрольное использование пестицидов, азотсодержащих и других удобрений и обусловило как рост острых отравлений данными ксенобиотиками [26, 27], так и повышенный риск экзогенных ТМ. Особенно тяжело нитратная ТМ, как и другие её формы, протекают у новорожденных и детей первых трех месяцев жизни, так как в эритроцитах в этот период жизни содержится фетальный гемоглобин, железо которого легко окисляется до трехвалентного, и одновременно отмечается очень низкая активность восстанавливающих ферментов, в том числе МтНб — редуктазы, глутатионредуктазы и др. [2, 25, 27]. Экогенный генез ТМ отмечен у людей, которые проживают или работают вблизи свалок, где проводится сжигание мусора. По данным исследований [30], повышение содержания МтНб при этом у обследованных лиц достигало 16-20%, в 28% случаев наблюдалось повышение в крови концентрации лактата. Авторы отмечают, что в атмосферном воздухе при этом выявлялись повышенные концентрации  $\text{CO}_2$ ,  $\text{CO}$ ,  $\text{H}_2\text{S}$ , метана и его гомологов [30]. К сожалению, в нашей стране до настоящего времени не решена проблема экобезопасной системы хранения и утилизации отходов, на большинстве свалок периодически возникают очаги длительных пожаров, что также может явиться причиной эпидемии ТМ.

Широко распространены отравления МтНб-образователями в быту при случайном их употреблении или при использовании с суицидальной целью: соединений ароматического ряда [1-4, 28], пестицидов [2, 5, 6, 31], лекарственных препаратов, обладающих окислительными свойствами [1, 2, 4- 6, 13, 27] и других ксенобиотиков — окислителей. Особенно тяжело ТМ протекают при отравлении большими дозами

некоторых сульфаниламидных препаратов, нитратами, парацетамол, фенацитином [27, 29, 32], нередко сопровождающиеся не только МтНб — емией, но и гипергликемией, коагулопатией [32], развитием токсического нефрита с канальцевым некрозом с острой почечной недостаточностью [32].

Мы наблюдали две большие группы больных с ТМ (76 и 78 пострадавших), у которых отмечалось развитие острого перорального отравления МтНб-образователем гидроксилламинсульфатом [36, 37]. Отравление возникло после употребления лимонада, приготовленного в домашних условиях с использованием лимонной кислоты, купленной на рынке в пакетиках без этикеток. При экспертизе остатков белого кристаллического порошка, использованного как лимонная кислота, был идентифицирован гидроксилламинсульфат. У большинства пострадавших выявлена МтНб-емия от 4% до 58%. Наряду с МтНб-емией отмечалась гемолитическая анемия со снижением Нб от 100 до 48 г/л и эритроцитов — до  $2,0 \times 10^{12}/\text{л}$ . В 42% случаев в эритроцитах выявлялись тельца Гейнца — Эр лиха, в 47,3% случаев в крови наблюдалось повышение уровня сульфгемоглобина (в среднем до  $6,4 \pm 0,44\%$ ).

Развитие ТМ наблюдается как при пероральном, ингаляционном, так и при перкутанном поступлении в организм ксенобиотиков — окислителей [1, 2, 4, 5]. Ксенобиотики-окислители подразделяются на прямые и непрямые: прямые непосредственно окисляют Нб до МтНб, непрямые — восстанавливают  $\text{O}_2$  до  $\text{O}_2^-$ , воду — до  $\text{H}_2\text{O}_2$ , а также образуют другие свободные радикалы, которые окисляют Нб до МтНб [46- 48]. Сообщается о МтНб-емии и сульфгемоглобинемии после аппликации на кожу ДМСО [38], ТМ при острой интоксикации дапсоном как при пероральном, так и его накожном применении [33, 34, 35]. Кроме того, при острых отравлениях дапсоном развивается возвратная МтНб-емия [33, 34], связанная с особенностями метаболизма дапсона, так как МтНб — образующими свойствами обладает не сам дапсон, а его метаболит гидроксилламин. Такие свойства характерны для многих ксенобиотиков — окислителей. Так, амино- и нитропроизводные бензола сами по себе МтНб — образова-

тельной способностью не обладают [1, 3, 5], а ответственными за образование МтНб являются их промежуточные метаболиты фенилгидроксиламин и нитробензол, обладающие разной окислительной активностью и способные превращаться в организме друг в друга, что обуславливает волнообразное течение ТМ.

Показано, что формирование ТМ сопровождается не только повышением уровня МтНб в крови, но и продуктов свободнорадикального окисления [5, 6, 42]. Одним из наиболее активных радикалов, образующихся в организме в процессе биотрансформации ксенобиотиков — окислителей, является оксид азота (NO). Избыточные концентрации NO наряду с МтНб — образующим действием вызывают цитотоксические (особенно эритро-токсические) эффекты, характеризующиеся повреждением клеточных структур, мутацией ДНК, интенсивным апоптозом, нарушением процессов регуляции гемодинамики и нейроклеточной сигнализации [17, 23, 48, 49], сопровождающиеся нарушением функции печени, повышением легочной гипертензии, снижением мезентериального и почечного кровотока [4- 7, 44, 48, 49]. Особенно уникально восприимчивы к окислительному стрессу эритроциты, так как переносят кислород в высоких концентрациях и постоянно подвержены воздействию свободных радикалов [1, 2]. Кровь служит транспортной средой для ксенобиотиков — окислителей, и в эритроцитах практически отсутствуют митохондрии, в отличие от других клеток, что обуславливает их неполноценность в генерировании энергии и  $\text{K}_o$  — факторов, необходимых для детоксикации или противостояния химическим агентам [1, 5]. Видимо, вследствие этого при ТМ чаще наблюдается гемолиз эритроцитов, чем дегенеративные изменения в других тканях. Наряду с метгемоглобинемией при окислительных реакциях в организме отмечается респираторный взрыв макрофагов и лейкоцитов, сопровождающийся также гиперпродукцией активных форм кислорода, в том числе и NO. Взаимодействие NO с супероксид — анион радикалом образует высокотоксичный пероксинитрит ( $\text{ONOO}^-$ ), во многом определяющий интенсивность эндотоксикоза [56, 57]. В наших исследованиях

развитие эндотоксикоза с формированием повышенного уровня среднемолекулярных пептидов и патогенных мелких циркулирующих иммунных комплексов чаще отмечалось у больных с более высоким уровнем МтНб в крови при остром пероральном отравлении гидроксиламинсульфатом [36, 37]. Следует отметить, что мембранотоксические свойства МтНб-образователей и системные нарушения описаны при интоксикациях соединениями ароматического ряда, гидроксилamina, гидразина, нитро- и сульфаниламидными препаратами и другими ксенобиотиками-окислителями, образующимися в организме в процессе биотрансформации NO [1, 2, 13, 14, 16, 17], а также при избыточном ингаляционном применении NO [42- 47].

При интоксикациях органическими растворителями ароматического ряда отмечено развитие токсической анемии, ведущим механизмом формирования которой была некомпенсированная активация ПОЛ, повреждение цитоплазматических мембран с эритроцитомембранопатией [14]. Авторы [13], также отмечавшие наряду с МтНб-образованием системный мембранотоксический эффект при интоксикациях летальными дозами нитрита натрия и нитробензола, считают, что вклад данного эффекта в общую патологию до конца не ясен. Выявлено, что при ТМ, вызванных нитросоединениями или при ингаляционном воздействии NO, развивается выраженная дилатация артерий и вен, сопровождающаяся сильной пульсирующей головной болью [7, 44], так как экзогенные NO-группы способствуют увеличению эндогенного пула NO, являющегося основным эндотелийрелаксирующим фактором. Сосудорасширяющее действие NO связано с активацией NO-зависимой гемсодержащей гуанилатциклазы, обеспечивающей накопление ц-ГМФ, который, в свою очередь, активирует ц-ГМФ-зависимую протеинкиназу, а также  $Ca^{2+}$ -АТФазу, участвующую в дефосфорилировании легких цепей миозина, что приводит к выходу  $Ca^{2+}$  из мышечных клеток и в конечном итоге — к вазодилатации [55, 56].

Механизм окисления Нб ксенобиотиками-окислителями и сопутствующие этому процессу реакции с избыточным образованием NO,

NO<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> и других активных форм кислорода до конца не выяснены. Ряд авторов отмечает, что в процессе взаимодействия нитритов с Нб выделяются активные формы кислорода: супероксидный анион — радикал (O<sub>2</sub><sup>-</sup>), перекись водорода (H<sub>2</sub> O<sub>2</sub>), нитратные (NO<sub>3</sub><sup>-</sup>) и нитритные (NO<sub>2</sub><sup>-</sup>) ионы, NO и NO<sub>2</sub>, а также промежуточные продукты окисления гемоглобина [48- 50, 56].

Выяснение механизмов нитритиндуцированного окисления Нб продолжает оставаться одним из актуальных направлений исследования физиологического и токсического действия нитрита [84], при этом авторы отмечают несколько аспектов данного направления: нитритиндуцированное окисление Нб как один из главных факторов токсичности нитрита, и как один из путей его метаболизма в организме, взаимодействующего с метаболизмом NO, NO<sub>2</sub>, NO<sub>3</sub>. На основании собственных данных о кинетике процесса при различных концентрациях нитрита и Нб авторы обосновывают схему развития нитритиндуцированного окисления оксигемоглобина в эритроцитах. Ими установлено, что непосредственное окислительно-восстановительное взаимодействие между Нб и нитритом при физиологических условиях практически отсутствует. Показано, что ведущим звеном процесса является пероксидазное окисление нитрита, катализируемое МтНб с пероксидом водорода без промежуточного выхода последнего в окружающую среду. Сам окислитель при этом восстанавливается до нитрита либо окисляется до нитрата. В то же время авторы отмечают, что остается не до конца выясненным механизм окисления Нб в эритроците, при котором сразу продуцируется метгемоглобин-перекисный комплекс без выхода перекиси в окружающую среду. Предполагается, что Нб и перекись присутствуют в эритроците постоянно, продуцируя комплексы НбООН. Последние окисляют нитрит до NO<sub>2</sub>•, который является прямым окислителем Нб, при этом продуцируется метгемоглобин-перекисный комплекс, а NO<sub>2</sub>• восстанавливается до нитрита. Причем в гемолизате этот процесс на порядок активнее, чем в эритроците. По мнению авторов, устойчивость эритроцитов к нитритиндуцированному метгемогло-

бинообразованию обусловлена эффективной аскорбатредуктазной системой, низкой концентрацией анионов, особенно хлоридов, внутри клетки по сравнению с плазмой. Низкую концентрацию анионов внутри эритроцита рассматривают как важнейший защитный механизм против токсического действия нитрита. Авторы отмечают, что NO легко вытесняет кислород из окси — Нб и образует Нб — NO комплексы, способные доставлять NO на большие расстояния, независимо от источника образования этого соединения. Эти компенсаторные механизмы обеспечивают вазодилатацию в условиях функциональной нагрузки, связанной с усиленным потреблением кислорода и в состоянии гипоксии (например, при ишемии мозга и миокарда). Показано, что Нб — NO комплексы участвуют в регуляции Ca<sup>2+</sup> мобилизующей системы и защите клеток тканей в условиях гипоксии от гибели, обусловленной повышением внутриклеточной концентрации ионов Ca<sup>2+</sup>. Вместе с тем обращается внимание на то, что Нб способен не только переносить NO в тканях в условиях гипоксии. При действии высоких доз нитритов Нб, связывая NO и образуя прочные Нб — NO комплексы, превращается в своеобразный фильтр, защищающий систему внутриклеточной сигнализации от поступления избыточного NO [48]. В процессе распада Нб-NO-комплексов Нб окисляется в МтНб, поскольку для высвобождения NO необходим переход железа гема из восстановленного двухвалентного состояния в окисленное трехвалентное. В свою очередь в трехвалентном состоянии железо гема неспособно связывать NO. В связи с этим, нельзя исключить, что биологический смысл образования МтНб является защитной антиоксидантной реакцией организма, блокирующей избыточный токсичный уровень NO. В то же время, высокий уровень МтНб, превышающий 60- 70%, вызывает развитие ТМ, сопровождающейся гипоксией, системными нарушениями, нередко с летальным исходом. Высокое накопление Нб-NO-комплексов также способствует прогрессированию гипоксии, так как ни МтНб, ни Нб-NO не способны переносить кислород [77- 80]. В связи с этим как высокое накопление МтНб, так и Нб-NO-комплекс-

сов приводит к снижению кислородной емкости крови и, следовательно, нарастанию кислородной недостаточности в организме. Между тем, биологическая роль Hb-NO-комплексов при ТМ остается неясной. Авторы считают, что этот комплекс является конечным продуктом реакционного пути взаимодействия между собой Hb, ксенобактерио-окислителя и перекиси водорода, тем не менее, остается неясной диагностическая и прогностическая значимость различных уровней Hb-NO-комплексов при ТМ.

В клинической симптоматике ТМ, как известно, доминирующим признаком является сине-серый или шиферного цвета цианоз кожных покровов и слизистых оболочек, который более выражен на губах, ногтях и слизистой оболочке нёба, причем интенсивность цианоза, как правило, пропорциональна концентрации MtHb, возможно, и NO, а также HbNO в крови. Другая клиническая симптоматика (головная боль, головокружение, общая слабость, одышка, сердцебиение) выражена также тем сильнее, чем больше концентрация MtHb [1, 3- 5, 36].

Интоксикация с содержанием MtHb в крови ниже 10% может протекать бессимптомно, хотя сообщается о снижении физической работоспособности и о наличии функциональных сдвигов в отдельных системах организма даже при такой небольшой концентрации MtHb [1, 54]. При повышении концентрации MtHb до 20-40% (средняя степень интоксикации) у больных обычно появляется головная боль, головокружение, слабость, одышка. При более высоких концентрациях (тяжелая степень) возможно нарушение сознания, развитие выраженной гипоксии с угнетением дыхательного центра, генерализованного цианоза.

Диагностика острых отравлений MtHb — образователями базируется на анамнезе, оценке характера цианоза, определении уровней MtHb в крови [1-6]. Осложнениями ТМ при выраженном гемолизе могут быть желудочные и кишечные кровотечения, язвы желудочно-кишечного тракта [2, 4, 57], диареи [28], почечная недостаточность [2, 3, 6]. Возможно развитие компенсаторного эритроцитоза с повышением вязкости крови и формированием инфарктов сердца, легких, почек, се-

лезенки [2, 3, 8, 36, 58]. Мы наблюдали формирование крупного инфаркта селезенки и мелкоочагового инфаркта сердца при ТМ после случайного перорального употребления гидроксиламинсульфата [36, 37]. Описано [58] развитие ТМ с содержанием MtHb 66,2% и острого инфаркта миокарда у 46-летнего мужчины после местной анестезии глотки бензокаином.

Лечение острых отравлений MtHb-образователями с сороковых годов прошлого века не претерпело существенных изменений и преимущественно направлено на активацию функциональных и потенциальных редуцтазных систем пентозо-фосфатного шунта метиленовым синим [1-5, 28]. Еще в 1933 г. Y.R. Williams и соавт. сообщали об успешном внутривенном применении метиленовой сини при ТМ, вызванных анилином [59]. Отмечено, что без лечения при ТМ у человека скорость спонтанного восстановления MtHb в час составляет около 2-3% от общего Hb, причем при высоких концентрациях MtHb скорость восстановления больше (8% за 1 час). Замечательное свойство метиленовой сини быстро восстанавливать MtHb изучено в эксперименте и клинике многими исследователями в сравнении с действием других восстановителей MtHb, особенно при ТМ, вызванных воздействием NO [60-63]. Эффективность метиленовой сини доказана при интоксикациях анилином [1, 3, 5, 59, 64], нитритом натрия [1, 2, 4, 5, 66], дапсоном [4, 5, 67], оксидом азота и другими ксенобактерио-окислителями. Отмечено, что метиленовая синь сама по себе является оксидантом, под действием фермента НАДН • Н — редуцтазы она превращается в метаболический продукт лейкометиленовый синий — восстановитель, к счастью, обладающий высоким сродством к MtHb и восстанавливающий его до Hb [64], а также в определенной степени повышающий активность НАДН • Н — редуцтазы. Показано, что введение метиленовой сини значительно ускоряет процесс восстановления MtHb, например, при интоксикациях анилином время восстановления MtHb при её применении сокращается с 41 до 6,4 часов [64]. Как правило, при легких формах ТМ (содержание MtHb в крови до 20%) метиленовая синь не применяется, так

как MtHb восстанавливается в течение 2-3 суток энзиматическим путем [1, 2, 4, 13]. При ТМ средней степени тяжести (MtHb от 20 до 40-50%) 1% раствор метиленовой сини вводится внутривенно в дозе 1-5 мг/кг дробно, начиная с 1 мг/кг и повторяя через час по 2 мг/кг в 500 мл 5% раствора глюкозы в течение 1ч до общей дозы 7 мг/кг. Если уровень MtHb при ТМ после применения метиленового синего снижается, а потом вновь возрастает [5], то это может быть связано, во-первых, с продолжающимся действием токсического агента ( не весь выведен из желудка и продолжает всасываться), в связи с чем рекомендуют повторно промыть желудок и повторить введение метиленового синего. Во-вторых, повышение уровня MtHb может быть обусловлено воздействием агента, продуцирующего MtHb циклически (анилин, бензокаин, дапсон и др.) из-за образования метаболитов-окислителей с участием монооксигеназной системы и рекомендуют в таких случаях провести заместительные гемотрансфузии, продолжить введение метиленового синего и подключить ингибиторы метаболизирующей системы цитохромов P<sub>450</sub> (циметидин или кетоконазол). Авторы подчеркивают, что лечебный эффект метиленового синего не стоек, эффективность его при повторных введениях заметно снижается.

В последние годы применение метиленового синего при ТМ значительно ограничено и назначается лишь при тяжелых формах с использованием 1-2 введений в связи с опасностью осложнений: появление одышки, прекардиальных болей, нарастание MtHb -емии у лиц с энзимопениями, дизурических расстройств, поноса, развитие гемолитической анемии, гипертермии, протеинурии, эритроцитоза, лейкоцитоза, флебитов [1, 5, 13]. Метиленовый синий относится к разобшителям окислительного фосфорилирования, вызывает в клетках значительные нарушения обмена, обесцеливая в энергетическом отношении процессы окисления [1].

Другим антидотом при ТМ может быть тионин (Helthion), который вводится внутримышечно или внутривенно в дозе 20-40 мг в сутки. Альтернативным препаратом тионина и метиленового синего является толудиновый синий, 20 мл 4% раствора

которого вводят медленно внутривенно и при необходимости повторяют через 3-4 ч [13], однако и при их применении высока частота тех же побочных явлений, что и при применении метиленовой сини [1, 2, 4, 5].

Наряду с препаратами, восстанавливающими MtHb путем активации ферментативной окислительно-восстановительной системы эритроцитов, при ТМ используют препараты, непосредственно химически восстанавливающие MtHb, особенно у больных с энзимопениями — аскорбиновую кислоту, глутатион, пиридоксин [1, 2, 4, 5, 68]. Наиболее значимое прямое восстановление MtHb отмечается при назначении аскорбиновой кислоты (до 1 г в сутки), но так как эффект развивается медленно (через 2-3 суток), в острых ситуациях при тяжелых формах ТМ этот препарат не может быть главным терапевтическим средством. Следует отметить, что прямое восстанавливающее действие аскорбиновой кислоты наблюдается далеко ни при всех формах ТМ. Если при нитрит-индуцированной MtHb-емии даже ее малые концентрации способствуют восстановлению Hb, то при MtHb-емиях, вызванных гидросиламином и его соединениями, даже огромные концентрации аскорбиновой кислоты никакого влияния не оказывают [77, 78]. Механизм такого действия аскорбата при ТМ, вызванных различными ксенобиотиками, остается не ясным. По-видимому, это связано как с неоднозначными метаболическими путями ксенобиотиков, а, возможно, и с состоянием прямых редуктазных систем в эритроците (глутатиона и других тиоловых соединений). Сообщается [68] об окислении глутатиона и его истощении в эритроцитах при воздействии гидросиламина и об изменении структуры дисульфидных белков, что, возможно, препятствует реализации редукцирующей активности аскорбата.

Определенной эффективностью при ТМ обладает цистамин (суточная доза 0,2-0,8г). Его действие основано на способности уменьшать количество перекисных радикалов и стабилизировать тиолсодержащие ферменты [1, 3, 68]. Повышают активность ферментов, содержащих сульфгидрильные группы, в том числе диафораз, и другие вещества, содержащие тиоловые группы (тиосульфат натрия, вводится в виде

30% раствора по 10-20 мл 3-4 раза в сутки; унитиол — 5-10 мл 5% раствора в сутки, а также N-ацетилцистеин), однако вклад их в восстановление MtHb не велик. Dotsch Y.M. и соавт. [60] не получили изменений уровня MtHb, вызванного воздействием NO, после добавления ацетилцистеина, а при использовании рибофлавина *in vitro* восстановление MtHb отмечалось лишь при дозах, в десятки раз превышающихточные дозы. В то же время сообщается о серьезных осложнениях при применении N-ацетилцистеина: одышка с остановкой дыхания при лечении отравления парацетамолом [69], анафилактический шок [70], нарушения альвеолярного сурфактанта легких [71], развитие сульфгемоглобинемии [72].

Показано, что ТМ при воздействии нитрита натрия сопровождается существенным нарушением структурно-функционального состояния эритроцитов. Учитывая мембраноповреждающие эффекты MtHb-образователей мы при тяжелых формах ТМ для коррекции гипоксии и лечения системных нарушений, наряду с однократным введением метиленового синего (2,0 — 3,0 мл 1% раствора), применяли антиоксидант токоферол, а также антигипоксанты и мембранопротекторы (пирацетам — 20% раствор 5 мл внутривенно 1-2 раза в сутки 5 дней и предуктал по 20 мг 2-3 раза в день 10 дней) [36,37].

Наряду с применением методов лечения, направленных на активацию энзиматического восстановления MtHb и прямого его восстановления, в последние годы при ТМ стали широко использоваться альтернативные методы лечения, направленные на изменения метаболизма ксенобиотика — окислителя, в котором участвует метаболизирующая система цитохромов P<sub>450</sub> [5, 65]. Использование P<sub>450</sub> — ингибиторов (циметидина, кетокконазола) для предотвращения образования реактивных метаболитов из таких агентов, как ароматические амины, дапсон и др., уменьшает выраженность ТМ и снижает уровень MtHb [5, 33- 35, 74].

Традиционные методы лечения ТМ были исключительно направлены на восстановление MtHb, так как считалось, что именно его гиперпродукция обуславливала все проявления ТМ, но уровень MtHb дале-

ко не всегда отражает тяжесть состояния. Исследования последних лет показывают, что основные проявления ТМ — токсические эффекты, вазодилатация, гипоксия, системные проявления связаны не столько с гиперпродукцией MtHb, сколько с избытком NO, Hb-NO-комплексов, образующихся в процессе биотрансформации большинства ксенобиотиков — окислителей, что при гипоксии стимулирует и эндогенный синтез NO [48, 56]. В клинической практике при лечении состояний, характеризующихся избытком NO, в комплексную терапию включают препараты, ингибирующие образование NO или так называемые "ловушки" NO [48, 55, 56, 61]. В клинике наиболее широкое применение получили препараты, ингибирующие активность индуцибельной синтазы оксида азота — аналоги L — аргинина (L-NAME и L-NMMA) [48, 55, 56, 61]. Недавно установлено, что нестероидные противовоспалительные средства и антибиотики группы макролидов также снижают уровень гиперпродукции NO [73], но эффективность препаратов данных групп при ТМ пока не изучена.

Представляется перспективным для коррекции избытка NO при ТМ использование лечебных препаратов на основе железотиоловых комплексов, которые могут в организме конкурировать за связывание NO с Hb. С этой целью может быть использован акцептор NO — железо — серный комплекс [75]. Наличие в комплексе восстановителя стабилизирует железо в двухвалентном состоянии и тем самым обеспечивает высокую эффективность препарата по связыванию NO. Авторы отмечают, что при применении данного акцептора NO при его гиперпродукции, вызванной у крыс повышенными дозами нитропруссидата натрия, отмечается более чем в 2 раза снижение уровня MtHb в крови и нитратов в моче.

Учитывая, что ряд изменений при ТМ, обусловленных NO (системная и легочная вазодилатация и др.), опосредованы резкой активацией NO-зависимой растворимой гемсодержащей гуанилатциклазы [48, 55, 56], несомненный интерес представляет использование при ТМ её ингибиторов. Среди средств, способных селективно модулировать и тормозить активность растворимой NO-зависимой гуанилатциклазы, извест-

ны такие препараты, как метиленовая синь, карнозин (способный на 80% тормозить активацию NO-зависимой гуанилатциклазы, вызванную нитропруссидом натрия), муколитический препарат амброксол, противомаларийный препарат артемизин, ингибитор моноаминоксидазы изатин [55]. Считается, что данные препараты при взаимодействии с атомом железа в составе гема образуют более устойчивый комплекс, препятствующий связыванию гемового железа с NO-группой [55]. Автор не исключает, что ингибиторы гуанилатциклазы вызывают отщепление гема от белковой части ее молекулы (например, за счет стабилизации связи) и возникающая при этом гем-дефицитность обуславливает снижение активируемости гуанилатциклазы оксидом азота, что предотвращает развитие оксидативного стресса и системных патологических реакций.

Предпринятая нами попытка изучить динамику MtHb — образования, вызванного гидросиламинсульфатом, после добавления к эритроцитарной взвеси человека различных доз ингибитора гуанилатциклазы амброксола *in vitro* показала, что при использовании макси-

мальных суточных доз данного препарата через 30 мин инкубации наблюдалось снижение уровня MtHb на 40% больше, чем в контрольной смеси [76]. Считаем целесообразным проведение дальнейших исследований по изучению эффективности применения ингибиторов NO — зависимой гуанилатциклазы при метгемоглобинемиях, особенно у больных с наследственными энзимопениями при несостоятельности физиологических редуктазных систем.

Таким образом, до настоящего времени широко распространены ТМ, связанные с воздействием ксенобиотиков — MtHb образований, используемых в различных отраслях промышленности, сельского хозяйства и в быту. К этой группе веществ относятся и многие лекарственные средства (сульфаниламиды, нитриты, нитрофураны, производные пирозолонового ряда и др.). В связи с резко возрастающим загрязнением окружающей среды и учащением случаев бесконтрольного использования медикаментов можно ожидать значительного повышения частоты экзогенных MtHb-емий. Лечение ТМ зависит от уровня MtHb в крови, способности агентов образо-

вывать в процессе биотрансформации метаболиты — окислители, состояния редуктазных систем у больного, что обуславливает выбор терапевтических средств, направленных на активацию физиологических редуктазных систем, прямое восстановление MtHb, использование ингибиторов метаболизирующей цитохром — P<sub>450</sub> системы с включением мембрано-протекторов и антигипоксантов. Пути оптимизации лечения ТМ представлены на рисунке. Тяжелые случаи ТМ требуют заместительных гемотрансфузий и гемодиализа. Оптимизация лечения ТМ должна включать поиск средств, направленных на коррекцию избыточной продукции оксида азота и его производных (пероксинитрита, нитрозония и др.) в процессе метаболизма ксенобиотика — окислителя. В арсенале средств могут быть современные "ловушки" или акцепторы NO и Hb-NO-комплексов, ингибиторы NO-зависимой гуанилатциклазы и другие препараты, направленные не только на восстановление MtHb, но и на прерывание формирования окисляющей цепи токсического агента и ускорение выведения его из организма.



Рисунок. Схема комплексной терапии токсической метгемоглобинемии и её осложнений.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Кушаковский М. С. Клинические формы повреждения гемоглобина.—Л.: Наука, 1968. — 211 с.
2. Price D. Methemoglobinemia // Joldfrank's Toxicologi Emergencies. 5 th ed. — 1994. — P. 1669-1680.
3. Василенко Н. М. Действие ксенобиотиков на систему крови. Общая токсикология /под ред. Б. А. Курляндского., В. А. Филова. — М.: Медицина. — 2002. — С. 258-289.
4. Curry S. C. Methemoglobinemia // Ann. Emerg. Med. — 1982. — 11 (214). — P. 68-90.
5. Wright R. O., Lewander W. I., Wolf A. D. Methemoglobinemia: Etiology, Pharmacology and Clinical Management // Ann. Emerg. Med. — 1999. — 5 (34). — P. 646-656.
6. David C. L. Methemoglobinemia // Crit. Care Med. — 2000. — 4 (28). — P. 958-996.
7. Лужников Е. А., Гольдфарб Ю. С., Мусселиум С. Г. Детоксикационная терапия. — СПб., 2000. — 192 с.
8. Рашевская А. М., Зорина Л. А. Профессиональные заболевания системы крови химической этиологии. — М.: Медицина, 1968. — 360 с.
9. Артамонова В. Г., Кашибин В. Г. Вопросы ранней диагностики и терапии интоксикаций метгемоглобинообразователями.— Актуальные проблемы ранней диагностики и профилактики профессиональных заболеваний химической этиологии. — Л., 1973. — С. 53-57.
10. Волкова Н. В. Изменения системы крови при воздействии некоторых метгемоглобинообразователей // Труды Ленингр. сан.—гиг. мед. ин-та. — 1973. — Т. 103. — С. 88-91.
11. Василенко Н. М. Токсикология ароматических аминов и нитросоединений бензольного ряда — продуктов анилиноокрасочной промышленности. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — Харьков, 1979. — 488 с.
12. Turkant Alain, Cailuux Annie, Le Bouil Anne. Acute metobromuron poisoning with severe associated methemoglobinemia // J. Anal. Toxicol. — 2000. — 24. — №3. — P. 157-164.
13. Храпак В. В., Омеляненко З. П., Сопіна І. Л., Широбокова Л. П., Могильова Л. А. Мембрано-токсичні властивості метгемоглобіноутворюючих отрут // Соврем. проблемы токсикологии. — 2003. — №4. — С. 28-34.
14. Шпагина Л. А., Лосева М. И. Сухаревская Т. М. и др. Оптимизация диагностики и лечения анемий в условиях воздействия органических растворителей ароматического ряда // Терап. архив. — 1996. — №12. — С. 15-19.
15. Barbaro M., Spatani J., Fenga C., Jaltieri J. Ensimopatie professionale // Acta Med. Ter. — 1997. — V. 3, №3. — P. 65-76.
16. Соркина Н. С., Евлашко Ю. П. Профессиональные заболевания химической этиологии с преимущественным поражением системы крови. Профессиональные заболевания: Руководство для врачей / под ред. Н. Ф. Измерова. — М.: Медицина, 1986. — Т. 1. — С. 94-136.
17. Храпак В. В. Токсична трансформація отрут у доквіллі та її вплив на структуру втраг і медичне забезпечення потерпілих при хімічних катастрофах / Науково-технічна конференція "Основні напрями забезпечення безпеки населення та стійкості функціонування господарства України при загрозі виникнення природних та техногенних катастроф". — К., 1996. — С. 78-79
18. Зубицький А. Ю., Чепкий Л. П. Семенов І. О. Характеристика аварій на хімічно-небезпечних об'єктах // Современ. пробл. Токсикологии.— 1999. — №2. — С. 14-18.
19. Смоляр В. І. Сучасний стан харчової токсикології // Современ. пробл. Токсикологии.— 2000.— №3. — С. 53-56.
20. Горішина О. В. Вплив нітратного забруднення питної води на формування метгемоглобінемії у дітей // Современ. пробл. токсикологии. — 2002. — №1. — С. 62-63.
21. Conkling P. R. Brown blood: understanding methemoglobinemia // N.C. Med. J. — 1986. — 3(47). — P. 109-111.
22. Дискаменко А. П., Трофименко Ю. Н. Водно-нитратная интоксикация и методы её диагностики // Здравохранение (Кишинев). — 1976. — №2. — С. 48-51.
23. Ellenhom M. J., Barceloux D. J. Nitrate, nitrites and methemoglobinemia / Medikal toxicology, Diagnosis and Treatment of Human Poisoning. — 1988. — P. 844-851.
24. Shin R. D., Marcus S. M., Jenese C. A. The boiler room blues: two separate epidemics of methemoglobinemia due to contamination of potable water from biler additives // J. Toxicol. Clin. Toxicol. — 1995. — №3. — P. 507-508.
25. Harries J. C., Rumack B. M, Peterson R. J. Methemoglobinemia from Absorption of Nitrates // JAMA. — 1979. — 242, №26. — P. 2869-2871.
26. Балан Г. М., Сергеев С. Г., Мымренко Т. В., Иванова С. И. и др. Острое групповое отравление гербицидом диканит-600 на основе 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты и меры профилактики // Современные пробл. токсикологии. — 2003. — №4. — С. 52-58.
27. Балан Г. М., Иванова С. И., Бабич В. А., Вознюк В. В. Острые отравления пестицидами у свекловодов / Матер. наук.—практ. конф. "Актуальні проблеми екології і токсикології". — К., 1998. — С. 32-38.
28. Марков И. В. Отравления в детском возрасте М.: Медицина. — 1977. — С. 240-245.
29. Панигев К. В., Середняк В. Г., Коржан М. В. Отравления метгемоглобинообразователями у детей // Анестезиология и реаниматология. — 2000. — №1. — С. 56-59.
30. Pach J., Kamenczar A., Panas M. The Frequency of toxic methemoglobinemias in persons living in immediate vicinity of manicipel refuse dumps in Barycz // Pzz. lec. — 1995. — V. 52, №5. — P. 266-268.
31. Jang C. C., Hwang S. F., Chou M. M. Metobromuron / metalochlor ingestion with lateonset methemoglobinemia in a Pregnantwoman successfully treated with methyllene blue // Ann. Emergency Med. — 1995. — 26, №6. — P. 726-727.
32. Dunn Robert J. Massive sulfasalazine and paracetamol ingestion causing acidosis, hyperglycemia, coagulopathy, and methemoglobinemia // J. Toxicol. Clin. Toxicol. — 1998. — V.36, №3. — P. 239-242.
33. Linakis I. J., Shannon M., Wolf A. Recurrent methemoglobinemia after acute dapsone intoxication in a child // J. Emerg. Med. — 1989. — №7. — P. 477-480.
34. Tingle M. D., Mahmud R, Maggs I. L. Comparison of the metabolism and dapsone in rat, mouse and man // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 1997. — V. 283. — P. 817-823.
35. Bucaretoch I F., Moglioli L, Baracat E. C. Acute dapsone intoxication and methemoglobinemia in children: A case series study // J. Toxicol. Clin. Toxicol. — 1998. — V. 36, №5. — P. 470-472.
36. Балан Г. М., Проданчук Г. Н. Иванова С.И., Мымренко Т. В., Бабич В.А., Стахович В.И. Синдромология и

- отдаленные последствия острого группового перорального отравления гидросиламинсульфатом // Современ. пробл. токсикологии. — 2003. — №3. — С. 71-76.
37. *Балан Г. М., Проданчук Г. Н., Иванова С. И.* Острое пероральное отравление гидросиламинсульфатом // Проблемы харчування. — 2003. — №1. — С. 89-91.
  38. *Burgers I., Hammer A., Robertson W.* Sulfhemoglobinemia after dermal application of DMCO // *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* — 1997. — V. 35, №5. — P. 504-505.
  40. *Дьюар М.* Теория молекулярных орбиталей в органической химии. — М., 1972. — 240 с.
  41. *Харчевников Н. В., Жолданова З. И.* Соотношения "структура — метгемоглинообразующая активность" в ряду ароматических аминов // Гигиена и санитария. — 1997. — №3. — С. 41-44.
  42. *Stamler I. S., Simon D. I., Osborne J. A.* S-Nitrosylation of proteins with nitric oxide: Synthesis and characterization of biologically active compounds // *Proc. Nation. Acad. Sci USA.* — 1992. — V. 89. — P. 444-448.
  43. *Dotsch I., Demiraksa S., Krats M., Repp R.* Comparizon of methylene blue, riboflavin and N-acetylcysteine for the reduction of nitric oxide — induced methemoglobinemia // *Crit. Care Med.* — 2000. — V. 28, №4. — P.958-961.
  44. *Warren I. B., Higenbottam T.* Caution with the use of inhaled nitric oxide // *Lancet.* — 1996. — V. 348. — P. 629-631.
  45. *Clutton-Brok I.* Two cases of poisoning by contamination of nitrous oxide with higher oxides of nitrogen during anaesthesia // *Brit. J. Anaesth.* — 1967. — V. 39. — P. 388-392.
  46. *Dotsch I., Demiraksa S., Hamm R.* Extracorporeal circulation increases nitric oxide induced Methemoglobinemia in vivo and in vitro // *Crit. Care Med.* — 1997. — V.25. — P. 1153-1158.
  47. *Hovenga S., Koenders MEF, van der Welf T. S.* Methemoglobinemia after inhalation of nitric oxide for treatment of hydrochlorothiazide — induced pulmonary oedema // *Lancet.* — 1996. — V. 348. — P. 1035-1036.
  48. *Реутов В. П.* Цикл окиси азота в организме млекопитающих // Успехи биологической химии. — 1995. — Т. 35. — С. 189-228.
  49. *Antonini E., Brunori M.* Hemoglobin and Muoglobin in Reactions with Ligands. — Amsterdam — London: Acad Press, 1971. — 436 p.
  50. *Iuffe E. R., Hultquist D. E.* Cytochrome b5 — reductase deficiency and enzymopenic hereditary methemoglobinemia. The Metabolik and Molecular Basis of Inherited Disease. — New York: Mc Iraw — Hill, 1995. — P. 2267-2280.
  51. *Iaffe E. R.* Enzymopenik heredifary methemoglobinemia: A clinical / biochemical classification // *Blood Cells.* — 1986. — №12. — P. 81-90.
  52. *Beutler E.* Glucose — 6 phosphate dehydrogenase deficiency // *N. Engl. J. Med.* — 1991. — V. 324. — P. 169-174.
  53. *Sager S., Grayson J. H., Feig S. A.* Methemoglobin associated with acidosis of probable renal origin // *J. Pediatr.* — 1995. — V. 126. — P. 59-61.
  54. *Гарбуз А. М.* Изменение физической работоспособности при бессимптомной метгемоглобинемии. — Организм и внешняя среда. — Л., 1976. — С. 54-56.
  55. *Северина И. С.* Оксид азота. Роль растворимой гуанилатциклазы в механизмах его физиологических эффектов // Вопросы мед. химии. — 2002. — Т. 48, вып.1. — С. 4-30.
  56. *Aldektor W. K., Coopert C. E., Knowles R. Y.* Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition // *Biochem. J.* — 2001. — V. 357. — P. 593-615.
  57. *Kovacs E., Illanicz B.* Endotoxin shockkal es methaemoglobinaemiaval szovodott pzlorus fecelz perforatio // *Orvosi Hetilap.* -1977. — V. 118, №30. — P. 1785-1786.
  58. *Rynn K. O., Jahns B. E.* Acute myocardial infarction secondary to benzocaine induced methemoglobinemia // *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* — 1995. — V. 33, №5. — P. 495-496.
  59. *Williams I. R., Challis F. E.* Failure of methylene blue in toxic methemoglobinemia // *Lab. Clin. Med.* — 1993. — V. 19. — P. 166-170.
  60. *Dtsch I. M., Demiraksa S. M., Kratz M. M., Repp R. M.* Comparizon of methylene blue, riboflavin and N-acetylcysteine for the reduction of nitric oxide — induced methemoglobinemia // *Crit. Care Med.* — 2000. — V. 28(4). — P. 958-961.
  61. *Stamler I. S., Simon D. I., Osborne I. A. S.* Nitrocylation of proteins with nitric oxide: Synthesis and characterization of biologically active compounds // *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* — 1992. — V. 89. — P. 444-448.
  62. *Gruetter C. A., Gruetter D. J., Lyon I. E.* Relationship between cyclic guanosine 3, 5, — monophosphate formation and relaxation of coronary arterial smooth muscle by glyceryl trinitrate, nitroprusside, nitrite and nitric oxide: Effects of methylene blue and methemoglobin // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 1981. — V. 219. — P.181-186.
  63. *Warren I. B., Higenbottam T.* Caution with the use of inhaled nitric oxide // *Lancet.* — 1996. — V. 348. — P. 629-630.
  64. *Harvey J. W., Keitt A. S.* Studies of the efficiency and potential hazards of methylene blue therapy in aniline — induced methemoglobinemia // *Brit. J. Haematol.* — 1983. — V.54. — P. 29-41.
  65. *Mansouri A., Lurie A. A.* Concise review: methemoglobinemia // *Am. J. Hematol.* — 1993. — V. 42. — P. 7-12.
  66. *Marrs T. C., Bright I. E., Inns R. H.* Methaemoglobin production and reduction by methylene blue and the interaction of methylene blue with sodium nitrite in vivo // *Hum. Toxicol.* — 1989. — V. 8. — P. 359-364.
  67. *Berlin J., Brodin B., Hilder J. O.* Acute dapsone intoxication: A case treated with continuous infusion of methylene blue, forced diuresis, and plasma exchange // *J. Toxicol. Clin Toxicol.* — 1985. — V. 22. — P. 537-540.
  68. *Герман С. В.* Метгемоглобинемии: особенности патогенеза и клиники // *Клин. Медицина.* — 1999. — №4. — С. 9-12.
  69. *Reynard K., Riley A., Walker B. E.* Respiratory arrest after N-acetylcysteine for paracetamol overdose // *Lancet.* — 1992. — V. 340. — P. 675-676.
  70. *Sunman W., Hughes A. D., Sever P. S.* Anaphylactoid response to intravenous acetylcysteine // *Lancet.* — 1992. — V. 339. — P. 1231-1232.
  71. *Mereto J. C., Balestra L., Henriquet F.* Alveolar surfactant in lungs of operated patients after acetylcysteine treatment // *Eur J. Respir. Dis. Suppl.* — 1980. — V. 111. — P. 160-161.
  72. *Rodgers Y., Matyunas N., Ross M.* Sulfhemoglobinemia associated with N-acetyecysteine therapy of acetaminophen overdose: A case // *J. Toxicol. Clin Toxicol.* — 1995. — V. 33, № 5. — P. 530-531.
  73. *Ugnarro I. I.* Nitric oxide production // *Kidney Intern.* — 1996. — V. 49. — P. 52-55.
  74. *Coleman M. D., Rhodes L. E., Scott A. K.* The use of cimetidine to reduce dapsone dependent methemoglobinemia in dermatitis herpetiformis // *Brit. J. Clin. Pharmacol.* — 1992. — V. 34. — P. 244-246.
  75. *Дмитренко Н. П., Шандренко С. Г., Кузьминский С. Н., Венеменко Л. М., Кишко Т. М., Сноз Л. Л.* Биологическая активность нового препарата — акцептора оксида азота // *Журнал АМН України.* — 1996. — Т.2, № 4. — С. 722-732.

76. *Проданчук Г. Н., Балан Г. М., Стахович В. Н.* Метгемоглобинообразование при воздействии гидроксилминсульфата и его коррекция ингибитором NO-зависимой гуанилатциклазы — амброксолом / Матер. конф. "Токсикологія отруень і профпатологія хімічної етіології". — К., 2003. — С.126-128.
77. *Петренко Ю. М., Шашурин Д. А., Титов В. Ю.* Новые источники окиси азота, их возможная физиологическая роль и значение // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2001. — №2. — С. 72-80.
78. *Solze K., Dadak A., Liu Y.* Hydroxylamine and Phenol-induced formation of methemoglobin and free radical intermediates in erythrocytes // *Biochem. Pharmacol.*, 1996. — V. 52. — P. 1821-1829.
79. *Викторов И. В.* Роль оксида азота и других свободных радикалов в ишемической патологии мозга // Вестник Российской АМН. — 2000. — № 4. — С. 5- 11.
80. *Реутов В. П.* Медико-биологические аспекты циклов оксида азота и супероксидного анион-радикала // Там же. — С. 35- 41.
81. *Булаева Н. И.* Биохимические и структурно-функциональные изменения эритроцитов при остром отравлении нитритами и их коррекция перфтораном / Автореф. дис. ... канд. биол. наук. — М., 2005. — 36 с.
82. *Шугалей И. В. Целинский И. В.* Окисление гемоглобина нитритом натрия и методы защиты белка от окислительного повреждения // Журн. общей химии. — 1995. — Т. 65, № 11. — С. 1889-1892.
83. *Стародубцева М. Н., Черенкевич С. Н.* Участие гемоглобина в образовании пероксинитритной кислоты.— Роль нейромедиаторов и регуляторных пептидов в процессах жизнедеятельности. — Минск: Полибиг, 1999. — С.155.
84. *Титов В. Ю., Петренко Ю. М.* Предполагаемый механизм развития нитрит-индуцированной метгемоглобинемии // Биохимия. — 2005. — Т. 70, №4. — С. 575-587.
85. *Eyer F., Felgenhauer N., Pfab R.* Severe methemoglobinemia after accidental ingestion of amyl nitric // *J. Toxicol. Clin. Toxicool.* — 2003. — 41, №4. — P. 543-544

*Г.М. Проданчук, Г.М. Балан*

### **ТОКСИЧНІ МЕТЕМОГЛОБІНЕМІЇ: МЕХАНІЗМИ ФОРМУВАННЯ ТА ШЛЯХИ ОПТИМІЗАЦІЇ ЛІКУВАННЯ**

Узагальнені дані про ризик розвитку токсичних метгемоглобінемій (ТМ) у сільському господарстві, промисловості та побуті. Розглянуті основні механізми формування ТМ при дії різноманітних ксенобіотиків — окисників з обговоренням біологічної ролі МтНб, Нб — NO, NO та інших активних форм кисню в генезі патологічних процесів при ТМ. Проаналізована ефективність існуючих методів лікування ТМ та частота побічних явищ засобів, що використовуються. Обґрунтовані шляхи оптимізації комплексної терапії ТМ з використанням як відновників МтНб, так і антиоксидантів, акцепторів різноманітних активних форм кисню, а також засобів, які діють на метаболізм ксенобіотиків — окисників.

*G.M. Prodanchuk, G.M. Balan*

### **TOXIC METHEMOGLOBINEMIAS: MECHANISMS OF FORMING AND WAYS OPTIMIZATION OF TREATMENT**

Were summarized facts about toxic methemoglobinemias (TM) in agriculture, industry and in private life. Have been considered primary mechanisms of forming TM due to the action various xenobiotics — oxidants with discussion biological role MtHb, Hb-NO, NO and other active forms of oxygen in genesis pathologic processes during TM. Effectiveness of existent methods of treatment TM and frequency of drug side effects was analyzed. Have been grounded ways of optimization of complex treatment TM using both reducing agent of MtHb and antioxidants, acceptors different forms of active oxygen and remedies effecting metabolism of xenobiotics — oxidants.