UDC:615.9:546.683 DOI: 10.33273/2663-4570-2020-88-1-71-91

ГОСТРІ ПЕРОРАЛЬНІ ТА ІНГАЛЯЦІЙНІ ОТРУЄННЯ ТАЛІЄМ І ЇХ ВІДДАЛЕНІ НАСЛІДКИ
(Огляд літератури та дані власних досліджень)

Г.М. Балан[1], А.Г. Богомол[2], П.Г. Жмінько[1], Н.М. Бубало[3], В.О. Бубало[1], А.Г. Кудрявцева[1], В.А. Бабич[1], Т.В. Мимренко[1]

[1] ДП «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя Міністерства охорони здоров'я України», м. Київ, Україна
[2] Київська міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги, м. Київ, Україна
[3] Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, м. Київ, Україна

РЕЗЮМЕ. Мета роботи. *Узагальнити сучасні літературні дані про токсичність сполук талію (Tl^+), механізми їх токсичної дії та проаналізувати поширеність гострих отруєнь Tl^+ за останні роки за кордоном і в Україні. Порівняти особливості клінічних проявів і наслідки інтоксикацій Tl^+ з отриманою дозою і вмістом Tl^+ в біосередовищах.*
Матеріал і методи. *Проведено науковий аналіз даних літератури і власних спостережень щодо поширеності особливостей клінічних проявів і наслідків гострих отруєнь сполуками талію.*
Результати. *Виявлено зростання поширеності поодиноких і групових випадків гострих отруєнь Tl^+ в останні роки як за кордоном, так і в Україні. Встановлено, що серед клінічних проявів отруєнь Tl^+ переважають неврологічні порушення, шлунково-кишкові та дерматологічні симптоми, вираженість яких переважно залежить від вмісту Tl^+ у біосередовищі.*
Висновки: *Діагностика гострих отруєнь Tl^+ у більшості випадків є запізнілою або посмертною. При поєднанні попередніх шлунково-кишкових і дерматологічних розладів з висхідними чутливими і руховими порушеннями іннервації в нижніх і верхніх кінцівках необхідно провести хіміко-токсикологічне визначення Tl^+ у біосередовищі хворого для виключення інтоксикації.*
Ключові слова: *талій, механізми токсичної дії, гострі отруєння, діагностика.*

Вступ. Талій (Tl) — сріблясто-білий метал. Основні його сполуки: талію сульфат, талію ацетат, талій йодистий, талій бромистий, талію окис, талію гідроокис, талію фторид, талію карбонат, талію нітрат.

Талій та його сполуки (Tl^+) досить широко використовуються в різних галузях промисловості. Він застосовується у складі деяких сплавів, наприклад, кислототривких, у вигляді амальгами у виробництві термометрів. Додавання невеликих кількостей талію дозволяє значно скоротити витрату дорогих матеріалів. Талій широко використовується у виробництві нових напівпровідникових матеріалів з мінливими властивостями для отримання фотоопорів, фотоелементів з великою чутливістю. Металевий талій додається у сплави з іншими речовинами для виготовлення фототріодів, для легування германію, кремнію та ін. Сполуки Tl^+ широко використовуються в атомній промисловості як активатори люмінесцентних лужно-галоїдних кристалів, у сцинтиляційних лічильниках різного виду, в електротехніці – для градуювання спектральних приладів, для виробництва безелектродних розрядних ламп, для виготовлення термометрів. У приладобудуванні радіоактивний ізотоп Tl - Tl204 використовується як постійно діюче джерело бета-випромінювання.

Солі Tl^+ широко використовують для вирощування кристалів, зокрема в оптиці. Так, кристали TlBr - TlJ застосовуються в якості призм і лінз інфрачервоної спектроскопії, інфрачервоних ахроматичних лінз як лінзові елементи – для об'єктивів мікроскопів. Сплави Tl мають високі антифрикційні властивості та велику корозійну стійкість. У геології талій входить до складу спеціального реактиву – «рідини Клерічі» – мурашино-малоновокислий талій – рідка органічна сполука з щільністю 4,2 г/см^3 жовтого кольору, легко розкладається на світлі (для визначення наявності кольорових металів) [1, 2, 3].

До 80-х років солі талію широко використовувалися в сільському господарстві в якості родентицидів та інсектицидів, при протравлюванні зерна (насіннєвого фонду), а також у дерматології у складі засобів для епіляції і лікування дерматомікозів.

В Україні сполуки Tl в якості родентицидів, інсектицидів і депіляторів заборонені ще у 80-х роках, проте в останні роки в Інтернеті активно рекламується продаж

сульфату талію оптом і в роздріб з Китаю, що викликало зростання кримінальних епізодів як пероральних, так й інгаляційних гострих отруєнь.

Сполуки талію безбарвні, без смаку і запаху, дуже токсичні (1-й клас небезпеки) та мають достатньо високу водорозчинність, у зв'язку з чим досить часто використовуються з кримінальною метою. При підвищеній доступності їх частіше стали використовувати зі суїцидальною метою, а також отруєння виникають при випадковому вживанні. Здатність солей Tl^+ проникати через органи дихання, неушкоджену шкіру і слизові оболонки сприяє виникненню отруєнь на виробництві при роботі із зазначеною речовиною без дотримання вимог техніки безпеки та гігієнічних регламентів [1-4]. Крім того, описано потенційний екологічний ризик розвитку інтоксикацій талієм у геохімічних провінціях з підвищеним вмістом його сполук у грунті або воді [4, 9]. Зокрема йдеться про потенційний ризик для здоров'я при цвітінні капусти і салату в окремих провінціях Китаю [6].

Слід зазначити особливості клінічної картини гострого або підгострого отруєння сполуками Tl^+ – специфічні характерні симптоми (алопеція та ін.) виявляються пізно, через що хворі часто гинуть без встановлення точного діагнозу отруєння талієм (найчастіше надходять в клініку з підозрою на енцефаломієліт вірусної або бактеріальної природи, рідше – на харчову токсикоінфекцію) [1, 2, 3, 4, 10], діабетичну невропатію, синдром Гієна-Барре та ін. [1, 2, 3, 4, 9].

За останні роки, на жаль, несвоєчасне встановлення точного діагнозу спричинило в Україні ряд смертей. А пізнє діагностування отруєння Tl^+ і відтерміноване застосування антидотів у хворих, які вижили, супроводжувалося формуванням тяжких неврологічних порушень з відповідною наступною інвалідизацією. Особливо ускладненою була діагностика отруєнь сульфатом Tl^+ при його інгаляційному надходженні. В літературі практично відсутній опис особливостей клініки інгаляційних отруєнь сполуками Tl^+. Це зумовило необхідність оновлення інформації про токсичність Tl^+ та аналізу сучасних науково-методичних підходів до діагностики гострих і підгострих пероральних та особливо інгаляційних отруєнь сполуками цього металу, аби підвищити рівень поінформованості токсикологів і лікарів інших спеціальностей.

Мета. Узагальнити сучасні літературні дані про токсичність сполук талію (Tl^+), механізми їхньої токсичної дії та проаналізувати поширеність гострих отруєнь Tl^+ за останні роки за кордоном і в Україні. Порівняти особливості клінічних проявів і наслідки інтоксикацій Tl^+ з отриманою дозою і вмістом Tl^+ в біосередовищах.

Матеріал і методи. Проведено науковий аналіз даних літератури і власних спостережень щодо поширеності особливостей клінічних проявів і наслідків гострих отруєнь сполуками талію.

Результати. **Шляхи надходження і виведення талію з організму.** Розчинні солі Tl^+ всмоктуються як при прийомі всередину (протягом 2-3 годин), так і при парентеральному введенні, через інтактну шкіру, а також інгаляційним шляхом [1, 2, 3]. При цьому добре розчинні солі Tl^+ (сульфат, ацетат, карбонат) швидше всмоктуються в кишечнику, ніж менш розчинні (сульфіт і йодид). Після перорального надходження сульфату талію він може бути виявлений у калі і сечі вже через одну годину. Після потрапляння будь-яким шляхом Tl^+ в організм відбувається його швидкий розподіл гематогенним шляхом майже по всіх тканинах [1, 2, 9]. У ранні терміни більш високі концентрації Tl^+ виявляються в печінці, нирках, головному мозку, периферичних нервах, серці, яєчках [11]. У мозковій тканині щурів від 5-го до 20-го дня після впливу його вміст у корі нижчий, ніж у гіпоталамусі [11, 12].

В організмі людини і тварин Tl^+ не метаболізується і виводиться переважно нирками з сечею (до 70%) і калом, а також зі слиною, потом, сльозами, грудним молоком [12, 13]. Період напіввиведення з організму людини залежить від дози, віку, функції нирок і коливається від 4-х до 30-ти днів, а підвищена концентрація може спостерігатися кілька місяців [1, 11, 12]. За великих доз підвищені концентрації талію у крові і сечі виявляються протягом декількох місяців, адже він акумулюється у кістках і повільно виводиться, особливо при порушенні функції нирок [1, 11].

Летальний результат настає при вживанні в їжу 10-15 мг розчинної солі талію на 1 кг маси тіла, хоча описані летальні випадки і за більш низьких доз [1, 4]. Доза 1 г солей талію – абсолютно летальна. У крові вміст талію в нормі не повинен перевищувати 2 мкг/л, у сечі – 200 мкг/л. Концентрація у крові понад 100 мкг/л, у сечі – більше 200 мкг/л вважається токсичною.

Основні механізми токсичної дії сполук талію. За загальним характером дії Tl^+ відноситься до отрут, які вражають центральну та периферичну нервові системи, печінку, шлунково-кишковий тракт і нирки. Крім того, талій та його солі мають мутагенну, канцерогенну, тератогенну і ембріотоксичну дію [1, 4, 13]. Точні механізми токсичності Tl^+ до цього часу не розкриті [1, 3, 4]. Відомо, що сполуки талію пов'язують SH-групи на мітохондріальних мембранах і порушують роботу Na^+ -K^+ насоса, взаємодію з Na^+ -K^+ -АТФ-азой, спорідненість з якою в нього в 10 разів більша, ніж у калію [1, 3, 4, 22]. Інактивація сульфгідрильних груп, що регулюють проникність мітохондріальних мембран, веде до надмірного надходження в мітохондрії води та їхнього набухання. Показано, що вміст АТФ у печінці та нирках мишей після введення сульфату талію в дозі 25 мг/кг зростала майже вдвічі, але через 20 годин знижувалася до норми. При цьому активність ферменту Na^+ -K^+ -АТФ-ази печінки і нирок спочатку знижувалася, а потім істотно зростала, зберігаючись на підвищеному рівні до 10 днів, що відображає шкідливу дію Tl^+ на паренхіму печінки і нирок [18].

Існує іонна схожість у сполуках талію і калію, вони можуть перебувати у стані біологічної взаємодії, причому Tl^+ у декілька разів активніший за калій, тому він заміщає калій і конкурує з ним за місце в біологічних мембранах, багатьох ферментах [1, 3, 4, 12]. Інфузія калію збільшує ниркový кліренс Tl^+ і виведення його з тканин, але ця думка не однозначна. Збільшення вмісту калію в дієті щурів призводить до збільшення $ЛД_{50}$ Tl^+ [1].

Токсичні ефекти Tl^+ як у тварин, так і в людини переважно характеризуються його нейротоксичною дією, що виникає уже в першу добу, зокрема у вигляді зміни поведінки: сонливість або збудливість аж до делірію. На 2–3 день спостерігаються ураження центральної та периферичної нервової систем, які посилюються вже через кілька днів і характеризуються ураженням черепно-мозкових нервів, кори, підкіркових структур (накопичуючись у гіпокампі, мозочку, стріатумі, гіпоталамусі та периферичних нервах) [1-4]. За великих доз Tl^+ ці зміни з одночасним ураженням печінки, серця, нирок у людини призводять до смерті вже через 4–7 днів, найчастіше без уточненого діагнозу.

Механізми нейротоксичності Tl^+ до цього часу не повністю зрозумілі [1, 19]. В останні роки з'явилися дані, що нейротоксичні ефекти Tl^+ пов'язані з мітохондріальною дисфункцією, активізацією перекисного окислення ліпідів і пригніченням активності Na^+/K^+ -АТФ-ази [1, 4, 14, 15, 17-22, 26]. Ці ефекти виявлені і на сінаптосомальних мітохондріальних неочищених фракціях Р2 мозку щурів за дії Tl^+ (5-250 мкм) протягом 30 хвилин, причому оптимальна концентрація для їхнього виявлення становить 5 мкМ Tl^+ [19]. Автори відзначають, що основою нейротоксичної дії Tl^+ є мітохондріальна дисфункція зі зниженням мітохондріальної відновної ємності та формуванням енергодефіциту, окисного стресу та зниження активності Na^+/K^+ -АТФ-ази. Значною мірою нейротоксичність талію обумовлена появою надмірної збудливості нервових клітин за його дії на мозок щурів [20]. Використовуючи антагоністи NMDA-рецепторів (N-Methyl-D-Aspartate Receptor), вдалося виявити глютаматергічний компонент у Tl^+ – індукованої токсичності, особливо за дії високих доз (32 мг/кг) [26]. Авторами показано модулюючий вплив глутаматних (NMDA-рецепторів) на розподіл Tl^+ у різних структурах мозку, а також виявлено, що попередній вплив антагоніста NMDA-рецепторів – МК-801 сприяє зниженню гіперлокації Tl^+ в мозкових структурах і вираженості талійіндукованого окислювального стресу (зменшення вироблення АФК). Встановлено також сильне виснаження основного антиоксиданту – глутатіону в мозкових структурах, особливо через 7 днів після впливу Tl^+ [26].

У ряді робіт встановлено, що вплив Tl^+ стимулює масивне набухання з подальшим

руйнуванням внутрішньоклітинних і мітохондріальних мембран через збільшення концентрації іонів кальцію з одночасним різким зменшенням калію у клітинах, а також пов'язаний з дефіцитом АТФ, пригніченням SH-груп, активізацією перекисного окислення ліпідів, порушенням окисного фосфорилювання з формуванням енергетичного дефіциту [1, 21-24]. Втрата АТФ і енергетичний дефіцит у свою чергу призводять до порушення роботи іонних насосів, до деполяризації клітинних і мітохондріальних мембран, що залежать від напруги NMDA-рецепторів і робить нейрони більш уразливими до базальних рівнів глутамату і є однією з причин загибелі клітин [26]. Перевантаження Ca_{2+}, викликане надмірною активізацією NMDA-рецепторів (підтипом глутаматних рецепторів), також призводить до клітинних порушень, що включає зміни в сигнальних шляхах, у формуванні мітохондріальної дисфункції, метаболічних і морфологічних порушень та активізації апоптозу [26]. Мітохондріальна дисфункція і надмірне надходження Ca_{2+} у клітини обумовлюють зниження синтезу білка і дезагрегацію полірибосом печінки та інших органів [19-24]. Відомо, що біогенез рибосом відбувається складно і є важливим для росту клітин і процесів проліферації. Tl^+ зменшує рибосомні субодиниці дозозалежним чином, змінює процесинг pRNK, локалізацію і кількість важливих ядерних білків і блокує процес експорту прерибосом. У свою чергу, порушення синтезу рибосом викликають стрес в ядерних структурах, що призводить до зупинки клітинного циклу і апоптозу.

У механізмі токсичності Tl^+ важлива роль відводиться також порушенням обміну рибофлавіну, з яким він утворює нерозчинні комплекси з формуванням наступної рибофлавінової недостатності [1-4]. Крім того, Tl^+ викликає розвиток нормохромної анемії. Зменшення кількості еритроцитів при талотоксикозі супроводжується зниженням їхньої кислотної резистентності та збільшенням їхнього розпаду. При цьому в них наростає рівень 2,3-дифосфогліцеринової кислоти, яка знижує спорідненість гемоглобіну до кисню, що сприяє формуванню тканинної гіпоксії. Tl^+ поряд зі специфічними клінічними проявами призводить до вираженого цитотоксичного ефекту [22]: при аналізі крові у хворих, крім нормохромної анемії, часто спостерігається цитолітичний синдром ураження печінки з підвищенням вмісту АЛТ, АСТ та білірубіну, а також підвищення в крові креатиніну, сечовини, кортизолу, що свідчить про порушення функції печінки, нирок і надниркових залоз [1-4, 36-44]. Виявлено підвищену здатність мононуклеарів крові генерувати оксид азоту в сироватці крові, при інкубації розведеної крові знайдено підвищений вміст фактора некрозу пухлини - α, а в мононуклеарах крові виявлено збільшену експресію білка теплового шоку 70 кДа, особливо його індуцибельної форми [22-24]. Остання обставина є наслідком денатураційних змін білків клітини та активізації вільнорадикальних реакцій [19, 22, 24].

Механізми токсичного впливу Tl^+ на клітини шкіри також досить складні. При гістологічних дослідженнях у хворих з інтоксикацією Tl^+ виявляють паракератоз, фокальний епідермальний некроз. Показано, що Tl^+ може змінювати звичайну програму епідермальної кератинізації, пригнічувати клітинну проліферацію, особливо фолікулярних меланоцитів, чому сприяє його висока спорідненість до меланіну. Талій порушує диференціювання кератиноцитів, пригнічує мітохондріальну активність у волоссі (особливо в клітинах волосяних фолікулів), пов'язуючи SH-групи ферментів [1-4]. Ключовими симптомами, які змушують запідозрити отруєння Tl^+, є алопеція (переважно в тім'яно-потиличній області), випадіння вій і медіально-латеральних ділянок брів [1-4, 27-33]. Спостерігається веретеноподібне здуття перикореневої ділянки волосся, значна кількість чорного пігменту в коренях, зникнення оболонки кореня.

Оскільки вплив Tl^+ на людину через природні, професійні, навмисні, випадкові джерела представляє загрозу для здоров'я людей, тому механізми формування його нейротоксичних та інших несприятливих ефектів вимагають подальшого вивчення, а також розробки нових методів діагностики та раціональної терапії.

Дослідження гострої токсичності Tl^+ показало, що частота і вираженість патофізіологічних і патоморфологічних проявів

токсичної дії Tl^+ в експериментальних тварин залежать від дози, шляху надходження в організм, від хімічних властивостей солей Tl, особливо ступеня їхньої водорозчинності і значно менше – від статі і віку [1, 4, 40, 47]. При гострій пероральній дії нітрату і сульфату Tl^+ на щурів у дозах 10-20 мг/кг LOAEL встановлена на рівні 15 мг/кг Tl^+, при цьому основні прояви токсичної дії – утруднене дихання, скуйовджена шерсть слюно- і сльозотеча, збудження, при розтині – підвищення абсолютної ваги нирок і надниркових залоз, мікрокровиливи в головному мозку, печінці та нирках, смерть протягом 1-ї доби. Після одноразового внутрішньочеревного введення розчину ацетату Tl^+ у новонароджених щурів через 8 і 50 днів морфологічно виявлено формування нейроміопатії [47]. Вже на 8-й день у малогомілковому нерві дещо зменшилася кількість великих і середньої величини волокон та з'явилися ознаки дегенерації мієлінових оболонок по ходу аксона. Як у нервовій, так і в м'язовій тканині виявлений інтерстиціальний набряк. Крім того, в м'язі виявлені ознаки фокального некрозу і невеликі крововиливи, а самі м'язові волокна мали міопатичні зміни з аномальними ядерцями і зниклою в багатьох місцях поперечною смугастістю. В деяких фокусах некрозу були присутні ознаки фіброзу. Ряд авторів [1, 4, 47] зазначає, що в експериментальних тварин за дії Tl^+ відбуваються дегенеративні зміни не тільки в нервових клітинах головного мозку і в периферичних нервах, а й в гепатоцитах, у ниркових канальцях, у черепномозкових нервах, особливо зоровому і лицьовому.

Клініка гострих пероральних і інгаляційних отруєнь сполуками талію в людини в гострий і віддалений період і сучасні принципи їх діагностики. За останні 25 років у багатьох країнах світу, в тому числі і в Україні, підвищилася частота отруєнь Tl^+ при випадковому, суїцидальному застосуванні, особливо групових отруєнь при кримінальних інцидентах [23-46]. Г.А. Ліванов і співавт. [46] описують гострі пероральні групові тяжкі отруєння Tl^+ в Росії в Ярославлі (14 чоловік), Москві (8 осіб), Санкт-Петербурзі (5 осіб) кримінального характеру. Отруєння при концентраціях Tl^+ в сечі 1800–2440 мкг/л у постраждалих через 2–3 тижні після появи симптомів інтоксикації автори розцінювали як тяжкі, при концентраціях – 324–1690 мкг/л – як середньої тяжкості і нижче 300 мкг/л – як легка форма (допустимий середній рівень Tl^+ у сечі при визначенні методом атомно-абсорбційної спектрофотометрії становить 1,7 мкг/л). Di Candia D. et al. [24] описують 8 випадків отруєння сульфатом талію в одній сім'ї, при цьому концентрації Tl^+ у постраждалих у крові через тиждень становили понад 1000 мкг/л. Л.Б. Завалій і співавт. [28] описують 44 випадки перорального гострого отруєння Tl^+ на заводі в Таганрозі (ймовірно кримінального характеру). Всі хворі були обстежені в Московському НДІ швидкої допомоги і через 69 днів після появи симптомів отруєння в 7 хворих рівень Tl у крові становив у середньому 13,7 мкг/л, у сечі – 95,64 мкг/л. Їхній клінічний стан було розцінено як середньої тяжкості. У решти хворих рівень Tl у крові в середньому становив 2,1 мкг/л, у сечі – 17,39 мкг/л, їхнє отруєння розцінено як легкого ступеня. У двох хворих вміст Tl^+ у крові був 24,05 і 19,4 мкг/л, у сечі – 356,1 і 102,9 мкг/л відповідно. Привертає увагу, що хворі, які поступили до клініки через 69 днів після появи симптомів інтоксикації, скаржилися на болі та слабкість у руках і ногах, загальну слабкість, швидку стомлюваність, погіршення пам'яті, порушення ходи, оніміння в області пальців кистей і стоп. При госпіталізації виявлено координаторні (n = 22), чутливі (n = 16), рухові розлади (n = 22), порушення функції ЧМН (n = 12), тремор рук (n = 9). Отже, навіть у такому віддаленому періоді неврологічні порушення корелювали з рівнем талію в сечі.

У роботах, де хворі спостерігалися в першу добу після отруєння Tl^+, більшість авторів відзначає появу болю в животі, аж до кишкової коліки і зеленого кольору сечі в перші години інтоксикації, а також анорексію, гастроентерити з проносом, рідше з запором, лихоманку [1 -4, 27-46]. Через 8–40 годин починаються розлади нервової системи – збудження або сонливість, безсоння, занепокоєння, різка слабкість, м'язові болі, дуже болючі парестезії в кистях і стопах, особливо в області підошви, атаксія, тремтіння у всьому тілі, тремор пальців рук, судоми, у тяжких випадках –

кома. Можуть проявлятися психічні розлади – депресії, галюцинації, збудження, аж до деліріозних станів [1-4, 10-13, 16, 27-44]. За дії великих доз Tl^+ через 5–6 днів приєднуються порушення дихання і кровообігу, які наростають і закінчуються смертю на 7–10 день після отруєння, але нерідко і на 3–5 день, зазвичай без точного діагнозу. У тих хворих, що вижили, прогресують неврологічні порушення у вигляді інтенсивного головного болю, атаксії, тремору, болісних нейропатичних болів і парестезій в кистях і стопах, у м'язах гомілок з формуванням міонейропатій. Одночасно формуються нейропатії черепно-мозкових нервів з формуванням птозу, ністагму, парезу лицьового нерва, страбізму, нерідко парезу зорового нерва з розвитком ретробульбарного невриту із втратою зору. У більш складних випадках формується енцефаломієлополірадікулоневропатія з тяжкою атаксією, з парезом верхніх і нижніх кінцівок, нерідко з порушенням зору та мовлення [1-4, 27-46]. У переважної частини хворих розвивається токсичний гепатит з цитолітичним синдромом, підвищуються рівні АЛТ, АСТ, ГГТП, а також токсична нефропатія з гіперпротеїнурією, більш високими стають рівні креатиніну і сечовини крові [27-46].

Зазвичай через 8–14 днів розвивається алопеція з дифузним облисінням, переважно в тім'яно-потиличній області, рідше – у скроневих ділянках. Алопеції зазвичай передує коричнева пігментація шкіри голови, накопичення чорного пігменту біля кореня волосся. Одночасно спостерігається випадіння брів, здебільшого у медіальній і латеральній третині, вій, а також зниження волосяного покриву на ногах, у чоловіків – на грудях. На нігтях формується поява поперечних білих смуг Меєса. У ці ж терміни з'являються шкірні прояви у вигляді лущення, тріщин у кутах рота, виражений гіперкератоз долонь і підошов, стоматит, глосит, гнійничкові висипання на обличчі, кон'юнктивіт. Шкірні прояви пов'язують з формуванням при отруєнні Tl^+ дефіциту рибофлавіну, з порушенням синтезу білка, пригніченням імунних реакцій [1-4]. Якщо шкірні прояви і алопеція регресують через 1,5–2 місяці, то неврологічні порушення тримаються довго – протягом декількох місяців і років, нерідко призводять до тяжкої інвалідизації внаслідок розвитку тетрапарезу, атаксії, порушення зору і мови, а також психічних розладів. Якщо клініка гострих пероральних отруєнь солями Tl^+ описана досить добре, то даних про клінічні прояви гострих інгаляційних отруєнь Tl^+ у літературі відчутно бракує.

Грунтуючись, на літературних даних, ми прагнули з'ясувати залежність вираженості клінічних проявів, їхніх наслідків в осіб, які перенесли гостре пероральне отруєння Tl^+, від величини одержаної дози та концентрації TL^+ в середовищі (сироватці крові та сечі, табл. 1).

З табл. 1 видно, що чіткого взаємозв'язку вираженості клінічних проявів з одержаною пероральною дозою Tl^+ немає, крім того, сама доза завжди сумнівна. Не прослідковується чіткий безпосередній зв'язок летальності з рівнем Tl^+ у сироватці крові: летальний результат зареєстрований за концентрації Tl^+ 4220 мкг/л і при 8790 мкг/л. Слід зазначити, хворий, що помер, мав рівень Tl^+ 4220 мкг/л і йому було 80 років, напевне, саме це і спричинило смерть [33]. Крім того, у нього в сечі відзначалася дуже висока концентрація Tl^+ – 21600 мкг/л. У тих, хворих, що вижили, спостерігалося прогресування неврологічних і психічних розладів до року [34-37] зі стабілізацією клінічних проявів через 1,0–1,5 року.

В Україні за останні роки почастішала поява і розвиток гострих пероральних отруєнь Tl^+, у тому числі тяжкої форми, а також зафіксовано незвичайний груповий випадок гострого інгаляційного отруєння парами сульфату талію.

Найвідомішим випадком групового пероральних отруєння Tl^+ була кримінальна пригода в березні 1987 року в одній із київських шкіл, де посудомийка Іванютина Тамара через особисту неприязнь вирішила отруїти кухаря і в їжу, що залишилася після обіду, додала рідину Клерічі (найбільш високотоксична сполука талію). Цю трагічну історію широко висвітлено в пресі і на телебаченні [55-58], на одному з телеканалів демонструвався документальний серіал «Отруйна школа» [58]. На біду, пізніше до їдальні прийшли 13 осіб (школярі та кілька педагогів), яких нагодували отруєним обідом. За кілька годин у всіх почалися блювання, інтенсивні болі в

Таблиця 1

Зіставлення одержаної дози, її концентрації у крові та сечі зі ступенем клінічних проявів гострого отруєння Tl^+ та наслідками інтоксикації у хворих

Автори	Доза Tl+ і вміст в біосередовищах	Клінічні прояви	Результат	Вік/стать
Davis L.E. et al. [31	Доза 5-10 г сульфату талію	Слинотеча, нежить, болючі парестезії і болі в кистях і стопах, гостра дихальна недостатність. Морфологічно: вогнищевий некроз у структурах ЦНС і периферичних нервах, демієлінізація периферичних нервів.	Летальний через 1 добу	19 років, чол.
Sharma A.N. et al. [32]	Доза невідома, Tl^+ у крові 8700 мкг/л, у сечі - 50000 мкг/л, в спинномозковій рідині - 20000 мкг/л	Сплутана свідомість, збудження, невропатичний біль у руках і ногах, кома, гостра дихальна недостатність	Летальний через 3 доби	48 років, чол.
Roby D.S. at al [33]	Доза невідома, Tl^+ у крові 4220 мкг/л, у сечі - 21600 мкг/л	Гострий респіраторний дистрес-синдром	Летальний в 1-у добу	80 років, чол.
Kuo H.C. et al. [34]	Доза невідома, Tl^+ у крові 2800 мкг/л, у сечі - 4600 мкг/л	Збудження, інтенсивні болі і парестезії в кистях і стопах, діарея, алопеція	Наростання ураження нервової системи і атаксії - до року, стабілізація клінічних проявів через 2 роки	56 років, чол.
Tsai Y.T. et al. [35]	Доза 1,5 - 2,0 г, Tl^+ у крові 4400 мкг/л, у сечі - 3860 мкг/л	Сплутана свідомість, галюцинації, відчуття тривоги, депресії, зниження пам'яті, гіперемія обличчя, діарея, тахікардія, алопеція, енцефалопатія, периферична невропатія	Прогресування енцефалопатії і поліневропатії до 6 місяців, посилення психічних і когнітивних розладів через 9 місяців, стабілізація клінічних проявів через 1,5 року	48 років, чол., 52 роки, жін.
Tsai Y.T. et al. [35]	Доза 1,0-1,5 г, Tl+ у крові 950, 2050 мкг/л, у сечі - 11325, 14520 мкг/л.	Нежить, нудота, генералізовані м'язові болі, парестезії і дізастезії в кистях і стопах, затримка сечі, гіпорефлексія, слабкість, акнеформний дерматит, алопеція (1-3 тиждень). Біопсія нервів шкіри: аксональна дегенерація, демієлінізація	Прогресування неврологічних порушень до року, потім стабілізація клінічних проявів	49 років, жін. 52 роки, чол.

животі, діарея, озноб, підвищення температури, болі в м'язах кінцівок. Хворих з підозрою на харчову інтоксикацію госпіталізовано до реанімаційного відділення. Симптоми при госпіталізації – збудження, гіперемія обличчя, лихоманка, нудота, блювання, інтенсивні болі в животі, діарея, генералізовані болі в м'язах, болісні хворобливі парестезії в кистях і стопах, судоми. Двоє школярів і двоє педагогів померли в першу добу від наростаючої легенево-серцевої недостатності, інші 9 осіб продовжували лікування з приводу харчової токсикоінфекції в реанімації. На 8-10 день почалося інтенсивне випадіння волосся, було запідозрено отруєння Tl^+, вміст Tl^+ в сироватці крові у 9 обстежених коливався від 4660 до 22840 мкг/л. Отруєння Tl^+ підтверджено під час ексгумації і у дієтсестри цієї школи, яка померла за два тижні до даного інциденту, нібито від серцево-судинної патології. Слідством встановлено, що за 11 років Іванютина з сестрою отруїла Tl^+ 40 чоловік, з них 13 – зі смертельними наслідками (була засуджена до смертної кари) [55-58].

Дев'ять осіб, які залишилися живими після отруєння в школі, пройшли тривале лікування. З них 5 дорослих співробітників протягом 6 років щорічно обстежувалися і лікувалися в клініці ЕКОГІНТОКСУ (нині Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя, далі – Науковий центр). Якщо в перші два роки після отруєння відбувалося наростання неврологічних, когнітивних порушень і атаксії, то в наступні роки в одного з п'яти спостерігалася стабілізація нервово-м'язових порушень, а у чотирьох – повільний регрес енцефалополіневропатії.

За останні роки нами спостерігалися 3 випадки пероральних отруєнь Tl^+ у тяжкій формі, з них 2 – кримінального характеру і 1 – внаслідок випадкового вживання розчину сульфату талію, приготованого нібито для дератизації. У всіх трьох випадках захворювання почалося з болю в животі, нудоти, блювання, проносу, лихоманки, інтенсивних м'язових болів у кінцівках, болісних парестезій в кистях і стопах, судом у кінцівках. Через 5–8 днів у всіх трьох постраждалих з'явилася алопеція, переважно в тім'яно-потиличній ділянці, піодермія в обличчя, тріщини в кутах рота, гіперкератоз у ділянці кистей і стоп, слабкість у кінцівках. Через 8–10 днів з'явилася дизартрія, атаксія, млявий парез верхніх і особливо нижніх кінцівок, зниження активності сухожильних рефлексів рук, зникнення колінних, ахіллових і черевних рефлексів. У двох з них відзначалося зниження гостроти зору, порушення мови. В усіх трьох випадках з'явилася виражена гіпотрофія м'язів гомілок, стегон, плечей і передпліч, порушення функції тазових органів. У двох хворих визначення Tl в сечі було виконано через 10–14 днів після початку захворювання і становило 2840 і 2160 мкг/л відповідно. У третього хворого інтоксикацію Tl^+ запідозрили лише через місяць, вміст Tl в сечі в цей період становив 1425 мкг/л. У перших двох хворих неврологічна симптоматика протягом 1-го року наростала, потім стабілізувалася зі збереженням енцефаломієлополірадикулоневропатії зі слабкістю в руках і млявим парезом нижніх кінцівок, з вираженою атаксією і здатністю пересуватися тільки в колясці протягом 3-х років спостереження. Проведення комплексної терапії з включенням антидоту фероцину сприяло зниженню вмісту Tl в сечі до 100-120 мкг/л. Протягом місяця регресу неврологічних розладів не спостерігалося, прогресували зниження зору, депресія, когнітивні порушення, зберігалися порушення функції тазових органів. Після вираженої алопеції через 4–6 місяців у всіх трьох випадках виросло густе волосся. У третього хворого неврологічна симптоматика наростала до 6–8 місяців, потім після тривалої реабілітації дещо зменшилася. При контролі через 1 рік – зберігалися млявий парез нижніх кінцівок, атаксія, але хворий став повільно пересуватися за допомогою милиць. Всім трьом хворим визначено I групу інвалідності. При проведенні ЕНМГ виявлено ознаки вираженої моторно-сенсорної поліневропатії аксонального характеру. Слід зазначити, що першим двом хворим талотоксикоз встановлено через 10–14 днів, тоді проведено антидототерапію фероцином, виявлено зниження рівня Tl^+ в сечі, але регресу неврологічної симптоматики практично не відбулося. У третього хворого талотоксикоз встановлено лише через місяць, а до цього він лікувався в різ-

них клініках Києва з діагнозом «поліневропатія неясної етіології» з призначенням гормонів, антибіотиків і плазмоферезу (№ 5). Антидот фероцин йому був призначений через місяць, коли Tl^+ у сечі становив 1425 мкг/л, після лікування з включенням фероцину Tl^+ у сечі знизився до 116 мкг/л, через рік хворий став пересуватися за допомогою милиць. Якщо через місяць рівень Tl^+ у сечі був 1425 мкг/л, то можна припустити, що в гострий період його рівень був значно вищим. Крім того, специфічну терапію він отримав через місяць, проте регрес неврологічних розладів у нього був більш помітним у порівнянні з двома першими випадками.

Інтерес представляють три випадки розвитку гострого інгаляційного отруєння парами Tl^+ у водіїв легкового автомобіля. Рік тому їхня машина ремонтувалася у дворі приватної особи, котра мала кількох собак, які заважали жити сусідам. Ймовірно, хтось із них вирішив знищити собак і накидав отруєної каші через паркан. Каша потрапила на автомобіль і через відкритий капот – на двигун. Господар витер машину від каші зовні і на ній почав працювати його двадцятитрьохрічний син. Через 1,5–2 доби у нього з'явилося інтенсивне відчуття печіння в горлі, по ходу трахеї, за грудиною, в області діафрагми, утруднене дихання, інтенсивні болі в м'язах кінцівок, періартикулярних тканинах, болісні парестезії в пальцях кистей і стоп, болі в животі, різка слабкість у ногах. Спочатку хворий лікувався з підозрою на нейроінфекцію, після появи алопеції лабораторно було підтверджене гостре отруєння Tl^+ і потерпілого перевели до лікарні швидкої медичної допомоги (ЛШМД). При наростанні легенево-серцевої недостатності хворий помер наприкінці літа 2018 року з діагнозом гостре отруєння Tl^+, однак зв'язок розвитку інтоксикації з водінням автомобіля не був встановлений. Після смерті юнака на даному автомобілі періодично стали працювати його 42-річний батько і 48-річний напарник. У листопаді 2018 р при настанні холодів вони почали включати кондиціонер для нагрівання салону автомобіля, після чого відчули печіння в горлі, по ходу трахеї, за грудиною, потім у обох з'явилися інтенсивні болі в м'язах, парестезії в пальцях кистей і стоп, слабкість у ногах, почала розвиватися алопеція. Батько померлого юнака поступив до токсикологічного відділення ЛШМД Києва восени 2018 р, де лікувався протягом 1,5 місяця з діагнозом гостре отруєння солями Tl^+, синдром енцефалополірадикулоневропатії II–III ст., токсичний гепатит I–II ст. Через тиждень з аналогічними скаргами до цього ж відділення поступив його напарник, який знаходився на лікуванні протягом 20 днів з діагнозом гостре отруєння солями талію, синдром полірадикулоневропатії II ст., токсичний гепатит I–II ст. В обох хворих при обстеженні в Науковому центрі рівень Tl^+ у волоссі був більше ніж у 10 разів вищим за норму, а в сечі – 320–280 мкг/л.

Після комплексної детоксикаційної терапії з проведенням гемодіалізу, курсу антидотної терапії фероцином, ноотропів, анальгетиків, антиконвульсантів, антиоксидантів, вітамінів групи В, РР стан хворих покращився, відзначався істотний регрес неврологічних розладів, пройшли болі за грудиною, м'язові болі, припинилося випадіння волосся.

Хіміко-токсикологічна оцінка вмісту Tl^+ у волоссі і нігтях хворих, проведена в Науковому центрі через 2,5 місяці після гострого отруєння, виявила вміст Tl^+ у одного хворого у волоссі – 800 мкг/кг, у нігтях – 2230 мкг/кг, в епітелії шкіри – 190 мкг/кг. В іншого хворого з більш вираженими неврологічними порушеннями рівні Tl^+ були вищими: у волоссі – 3980 мкг/кг, у нігтях – 9080 мкг/кг, в епітелії шкіри – 620 мкг/кг, що свідчить про певну залежність вираженості клінічних проявів від вмісту Tl^+ у біосередовищах, переважно в сечі і нігтях. Слід зазначити, що через 2,5 місяця після отруєння найвищі рівні Tl^+ були у волоссі і особливо нігтях пацієнтів. Через рік – зберігалися периферична поліневропатія, легка атаксія, тремор пальців витягнутих рук, гіпорефлексія, депресія.

На жаль, тільки через півроку після виникнення першого з трьох випадків гострого отруєння Tl^+ у Науковому центрі проведено хіміко-токсикологічну оцінку поверхонь салону машини, на якій працювали всі троє постраждалих. Зроблено екстракцію 5% HCl зрізів штучної шкіри з передніх сидінь і килимків, що лежали на підлозі салону. У 3-х пробах, взятих з

сидінь через півроку, виявлено досить високі концентрації Tl^+ – до 68060 мкг на 30 мл екстракту (або 2269 мкг/мл). У пробах з килимків, що лежали на підлозі салону, концентрації Tl^+ в екстрактах були трохи нижчими. З огляду на забруднення салону машини Tl^+, яке півроку тому, мабуть, було більш вираженим, гостре отруєння Tl^+, ймовірно, виникло інгаляційним шляхом, причому клінічні прояви у двох останніх хворих з'явилися вже при настанні холодів, на початку листопада, коли вікна машини закривалися і включався підігрів салону. Слід зазначити, що в Науковому центрі проведено дослідження вмісту Tl^+ у біопробах ексгумованого трупа чоловіка, який помер у 2019 р від неврологічної патології неясної етіології (за наполяганням родичів, що підозрювали отруєння). У біопсованій ділянці шкіри ексгумованого трупа рівень Tl^+ досягав 8000 мкг/кг, а в зрізаних нігтях – 9000 мкг/кг, що дозволило встановити, що причиною його смерті було отруєння Tl^+.

Описані випадки інтоксикації Tl^+ свідчать про те, що доступність придбання його сполук в інтернеті сприяє зростанню гострих отруєнь серед населення, крім того, не можна виключити, що в багатьох випадках хворі загинули до встановлення точного діагнозу.

Висновки. Таким чином, за даними літератури та аналізу власних спостережень, гострі отруєння Tl^+ все частіше реєструються у всіх країнах, зокрема і в Україні. У першу чергу вони проявляються неврологічними, шлунково-кишковими і дерматологічними симптомами, а при інгаляційному впливові розвитку неврологічної симптоматики і алопеції передує синдром подразнення верхніх дихальних шляхів, інтенсивне відчуття печії по ходу трахеї і за грудиною. Вважаємо, що будь-яка незрозуміла периферична поліневропатія з болючими парестезіями і м'язовими болями повинна викликати підозру на інтоксикацію Tl^+. Поєднання попередніх шлунково-кишкових розладів з висхідного характеру інтенсивними болями і порушеннями чутливості в нижніх і верхніх кінцівках, розвитком пара- або тетрапарезу ще до появи алопеції дають підставу запідозрити отруєння Tl^+ і провести своєчасне хімікотоксикологічне дослідження біосередовищ пацієнтів. Чіткого зв'язку вираженості клінічних проявів інтоксикації Tl^+ від отриманої дози не вдається простежити, але в більшості випадків відзначається залежність вираженості неврологічних розладів від вмісту Tl^+ в біосередовищі, особливо в сечі і нігтях. З огляду на те, що офіційне поширення солей талію в Україні заборонено з 80-х років минулого століття, але в інтернеті існують сайти з оголошеннями про їх продаж. Вважаємо за доцільне правоохоронним органам України блокувати їх також, як сайти про продаж наркотичних засобів або аналогічні, для запобігання кримінальних інцидентів з отруєнням Tl^+, а також випадкового або навмисного вживання його сполук.

ЛІТЕРАТУРА

1. Toxicological review of thallium and compounds. U. S. Environmental Protection Agency. Washington. D. C. 2009. EPA/635/R-08/001F.www.epa.gov/iris.
2. Yumoto T., Tsukahara K., Naito H., Iida A., Nakao A. A Successfully Treated Case of Criminal Thallium Poisoning. J Clin Diagn Res. 2017 Apr;11(4): OD01-OD02. doi: 10.7860/JCDR/2017/24286.9494.
3. Al Hammouri F., Darwazeh G., Said A., Ghosh R.A. Acute thallium poisoning: series of ten cases. J Med Toxicol. 2011 Dec;7(4):306-11. doi:10.1007/s13181-011-0165-3.
4. Osorio-Rico L., Santamaria A., Galván-Arzate S. Thallium Toxicity: General Issues, Neurological Symptoms, and Neurotoxic Mechanisms. AdvNeurobiol. 2017; 18:345-353. doi: 10.1007/978-3-319-60189-2_17.
5. Yu V., Juhász M., Chiang A., AtanaskovaMesinkovska N. Alopecia and Associated Toxic Agents: A Systematic Review. Skin Appendage Disord. 2018 Oct;4(4):245-260. doi: 10.1159/000485749.
6. Yu H.Y., Chang C., Li F., Wang Q., Chen M., Zhang J. Thallium in flowering cabbage and lettuce: Potential health risks for local residents of the Pearl River Delta, South China. Environ Pollut. 2018 Oct; 241:626-635. doi: 10.1016/j.envpol.2018.05.090.
7. Xiao T., Yang F., Li S., Zheng B., Ning Z. Thallium pollution in China: A geo-environmental perspective. Sci Total Environ. 2012 Apr 1;421-422:51-8. doi: 10.1016/j.scitotenv.2011.04.008.
8. Liu Y., Wang Q., Zhuang W., Yuan Y., Yuan Y., Jiao K., Wang M., Chen Q. Calculation of Thallium's toxicity coefficient in the evaluation of potential ecological risk index: A case study. Chemosphere. 2018 Mar;194:562-569. doi: 10.1016/j.chemosphere.2017.12.002.
9. OstapenkoYu.N., Livanov G.A., Shestova G.V., Rutkovsky G.V. Poisoning with thallium compounds (clinic, diagnosis and treatment). Guidelines. M. 2010. 30p.
10. Jiang Y., Xia W., Zhang B., Pan X., Liu W., Jin S., Huo W., Liu H., Peng Y., Sun X., Zhang H., Zhou A., Xu S., Li Y. Predictors of thallium exposure and its relation with preterm birth. Environ Pollut. 2018 Feb;233:971-976. doi: 10.1016/j.envpol.2017.09.080.

11. Aoyama H., Yoshida M., Yamamura Y. Acute poisoning by intentional ingestion of thallous malonate. Hum Toxicol. 1986 Dec;5(6):389-92.
12. Riyaz R., Pandalai S.L., Schwartz M., Kazzi Z.N. A fatal case of thallium toxicity: challenges in management. J Med Toxicol. 2013 Mar;9(1):75-8. doi: 10.1007/s13181-012-0251-1.
13. Galván-Arzate S., Santamaría A. Thallium toxicity. Toxicol Lett. 1998 Sep 30;99(1):1-13.
14. Galván-Arzate S, Santamaría A. Lipid peroxidation (LP) in brain region of developing rats induced by chronic low-level thallium administration // Toxicology letters. – 1998. – Vol.95, Supplement 1. – P. 55.
15. Hanzel C.E., Verstreaten S.V. Thallium induces peroxide generation by impairing mitochondrial function // Toxicology and Applied Pharmacology. – 2006. Vol. 216. P.485–492.
16. Locatelli C., Petrolini V. Long-lasting polyneuropathy and psychiatric disorders in thallium poisoning. Study of six cases // Toxicology Letters. – 2003. – Vol. 144, Supple-ment 1. – P. 72 -74.
17. Molina C.P., Versteaten S.V. Thallium (III)-mediated changes in membrane physical properties and lipid oxidation affect cardiolipin-cytochrome c interaction // BBA – Biomembranes. – 2008. Doi:10.1016.
18. Yoshida M., Igeta S., Kavashima R., Akama Y. Changes in adenosine triphosphate (ATP) concentration and its activity in murine tissue after thallium administration // Bull. Environ. Contam. And Toxicol. – 1997. V59. – P. 268– 273.
19. Maya-López M., Mireles-García M.V., Ramírez-Toledo M., Colín-González A.L., Galván-Arzate S., Túnez I., Santamaría A. Thallium-Induced Toxicity in Rat Brain Crude Synaptosomal/Mitochondrial Fractions is Sensitive to Anti-excitatory and Antioxidant Agents. Neurotox Res. 2018 Apr;33(3):634-640. doi: 10.1007/s12640-017-9863-1.
20. Korotkov S.M. Effects of Tl (+) on ion permeability, membrane potential and respiration of isolated rat liver mitochondria. J BioenergBiomembr. 2009; 41 (3): 277-287.
21. Chou Y.T., Lo K.Y. Thallium(I) treatment induces nucleolar stress to stop protein synthesis and cell growth. Sci Rep. 2019 May 6;9(1):6905. doi: 10.1038/s41598-019-43413-1.
22. Andreeva L.I., Boykova A.A., Petrova V.S., Scherbak S.T., Vorobyov N.V., BelokonitovI.Yu., Sarana A.M., Kuzmich V.G., Ivanov I .A., Margulik B.A., Shabanov P.D. Changes in human blood mitochondria in acute poisoning with thallium salts. Med. Acad. G. – 2001. – 1. – №2 – P. 61–66.
23. Chupovina M.L. Medical and hygienic aspects of thallium neurotoxicity. Hygiene and sanitation – 1999. – №4. – P. 38–40.
24. Di Candia D., Muccino E., Battistini A., Boracchi M., Gentile G., Zoja R. Thallium toxicity due to adulterer infusion with thallium sulfate in eight members belonging to the same family nucleus: Autopsy findings and ICP-MS analysis (inductively coupled plasma mass spectrometry) in a triple homicide. Leg Med (Tokyo). 2020 Feb;42:101661. doi: 10.1016/j.legalmed.2019.101661.
25. McMilan T.M., Jacobson R.R., Wross M. Neuropsychology of Thallium poisonings. J. of Neurology and Psychiatry. 1997. 63. P.247–250.
26. Osorio-Rico L., Villeda-Hernandez J., Santamaria A., Konigsberg M. The N-Methyl-d-Aspartate Receptor Antagonist MK-801 Prevents Thallium-Induced Behavioral and Biochemical Alterations in the Rat Brain. International J. of Toxicology. 2015. 34(6). P. 505-513 DOI: 10.1177/1091581815603936.
27. Livanov G.A., OstapenkoYu.N., Shestova G.V. et al. Importance of early diagnosis of acute severe poisoning by thallium compounds at the initial stages of intoxication // Toxicol. Bulletin. – 2011. – № 5. – P.1–8.
28. Zavaliy L.B., Petrikov S.S., SimonovaA.Yu. Potskhveria M.M., OstapenkoYu.N. Characterization of neurological disorders in patients with acute thallium poisoning // ConsiliumMedicum. – 2019. – T. 21. – № 2. – P. 24–30.
29. Sharma A.N., Nelson L.S., Hofman R.S. Cerebral spinal fluid (CSF) analysis in fatal thallium poisoning // J. Toxicol. Clin.Toxicol. – 2001. – V. 39. – № 3. – P. 237–238.
30. Senecal P.E., Chalut D. A darket Shade of Prussian blue: The difficult quest for the thallium (Tl) antidote // J. Toxicol. Clin. Toxicol. – 2000. – 38, № 5. – P. 554.
31. Misra U.K., Kalita J. Yadav, Ranjan P. Thallium poisoning: emphasis on early diagnosis and response to haemodialysis // Postgrad Med. J. first published. – 2003. – № 2. – P. 48–50. WWW.postgradmed j com.
32. Kuroda H., Mukai Y., Nishiyama S., Takeshita T., Takeshita T., Tateyama M., Takeda A., Aoki M. Tardily accelerated neurologic deterioration in two-step thallium intoxication // J. ClinNeurosci. – 2016. Dec. – 34. – P. 234–236. – DOI: 10.1016/j.jocn.2016.09.003. Epub 2016 Sep. 28.
33. OstapenkoYu.N., Livanov G.A., Shestova G.V., Rutkovsky G.V. and etc. Poisoning with thallium compounds (clinic, diagnosis, treatment) // Method. recommendations. – M. – 2010. – 30 p.
34. Livanov G.A., Features of early diagnosis and treatment of acute poisoning with thallium compounds // General resuscitation. – 2013. – 3. – P. 35–40.
35. Sun T.W., Xu Q.Y., Zhang X.J., Wu Q., Liu Z.S., Kan Q.C., et al. Management of thallium poisoning in patients with delayed hospital admission // Clin. Toxicol. (Phila). – 2012. – 50 (1). – C. 65–69.
36. Zavaliy L.B., SimonovaA.Yu., Potskhveria M.M., et al. Diagnosis and treatment of thallium poisoning // Toxicological Bulletin. – 2018. – 5 (152). – P. 9–15.
37. Arustamyan O.M., Tkachishin V.S. Poisoning with thallium and its compounds // Medicine of emergency conditions. – 2015. – 5 (68). – P. 6–11.
38. Yumoto T., Tsukahara K., Naito H. et al. A successfully treated case of criminal thallium poisoning // J. Clin. Diag. Res. – 2017. – 11 (4). – OD 01-OD 02.
39. Riyaz R., Pandalai S.L., Schwartz M., Kazzi Z.N. A fatal case of thallium toxicity: challenges in management // J. Med. Toxicol. – 2013. – 9 (1). – C. 75–80.
40. Leung K.M. ;Ooi, VEC. (2000). Studies on thallium toxicity, its tissue distribution and histopathological effects in rats // Chemosphere. – 41. – P. 155– 159.
41. Sojakova M., Zigrai M., Karaman A., Plackova S., Klepancova P., Hrusovsky S. Thallium intoxication // Case Report. Neuro Endocrinol. Lett. – 2015. – 36 (4) – P. 311–31.
42. Yang Yongsheng, Faustino P.J. et al. Quantitative determination of thallium binding to ferric hexacyanoferrate: Prussian blue // International J. of Pharmaceutics. – 2008. – Vol. 27. – P. 291–295.
43. Yu-Tai Tsai, Chin-Chang Huang et al. Central nervous system effects in acute thallium poisoning // Neuro Noxicjlogy. – 2006. – Vol. 27. – P. 291–295.
44. Guodong Lin, Ph.D., Luo Yuan Ph.D., Lili Bai B.M., Yanging Liu B.M., Yongan Wang Ph.D. and ZewuQiu Ph.D. Successful treatment of a patient with severe thallium poisoning in a coma using Prussian blue and plasma exchange // Medicine (Baltimore). – 2019 Feb. – 98 (8): e 14629. Published online 2019 Feb 22, DOI: 10.1097/MD.0000000000014629. PMCID: PMC 6407929. PMID 30813198.
45. Shabalina L.P., Kirilov V.F., Spiridonova V.S., Polyakova M.M. et al. Diagnostic methods of thallium intoxication and antidotal therapy of tallotoxicosis // Occupational medicine and industrial ecology. – 1996. – No. 10. – P. 25–30.

46. Livanov G.A., Shestova G.V. Sukhodolova G.N., Batotsyrenov B.V. et al. Clinic, diagnosis and treatment of acute severe poisoning with thallium compounds // Ambulance. – 2019 – №3. – P. 9–15.
47. Barroso-Moguee R., Mender-Azmenta M., Villenda-Hermander I., Rios C., Galvan-Azzate S. Experimental neuromyopathy induced by thallium in rats // J. Appl. Toxicol. – 1996. – 16 No. 5. – P. 389–399.
48. Davis L.E., Standefer J.C., Kornfeld M. et al. Acute thallium poisoning: toxicological and morphological studies of the nervous system // Ann. Neurol. – 1981. – 10. – P. 38–44.
49. Sharma A.N., Nelson L.S., Hoffman R.S. Cerebrospinal fluid analysis in fatal thallium poisoning: evidence for delayed distribution into central nervous system // Am. J. Forensic Med. Pathol. – 2004. – 25. – P. 156–158.
50. Roby D.S., Fein A.M., Bennet R.H. Cardiopulmonary effects of acute Thallium poisoning // Chest. – 1984. – 85. – P. 236–240.
51. Kuo H.C., Huang C.C., Tsai Y.T. et al. Acute painful neuropathy in thallium poisoning // Neurology. – 2005. – 65. – P. 302–304.
52. Tsai Y.T., Huang C.C., Kuo H.C. et al.Central nervous system effects in acute thallium poisoning // Neurotoxicology. – 2006. – 27. – P. 291–295.
53. Lu C.I., Huang C.C., Chang Y.C. et al. Short-term thallium intoxication // Arch. Dermatol. – 2007. – 143 – P. 93–98.
54. Ammendola A., Ammendola E., Argenzio F. et al. Clinical and electrodiagnostic Follow-up of an adolescent poisoned with thallium // Neurol Sci. – 2007. – 28. – P. 205–208.
55. Poddubny N. Poisoning of the century (2012-01-24). URL: https://www.webcitation.org/6DV9upYYYur.
56. Poddubny N. Kill the werewolf. – Kyiv, 2012.
57. Guzhva I., Ilchenko A. Twelve major poisonings of Ukraine https://www.webcitation.org/6DV9wfjiRurl.Segodnya.ua. 2009-07-09.
58. «OtruynaShkola». Documentary series (issue №205 of June 16, 2012, NTV).

ACUTE ORAL AND INHALATION THALLIUM POISONINGS AND THEIR REMOTE CONSEQUENCES
(Literature review and data from our own research)

G.M. Balan[1], A.G. Bogomol[2], P.G Zhminko[1], N.N. Bubalo[3], V.A. Bubalo[1], A.G. Kudryavtseva[1], V.A. Babich[1], T.V. Mymrenko[1]
[1] L.I. Medved's Research Center of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety, Ministry of Health, Ukraine (State Enterprise), Kyiv, Ukraine
[2] Kyiv City Clinical Hospital of Emergency Medical Care, Kyiv, Ukraine
[3] SSI "Research and Practical Center of Preventive and Clinical Medicine", State Administration of Affairs, Kyiv, Ukraine

ABSTRACT. Aim of the Research. *To generalize modern literature data on the toxicity of thallium compounds (Tl^+), the mechanisms of their toxic effects and to analyze the prevalence of acute Tl+ poisonings in recent years abroad and in Ukraine. Compare the features of the clinical manifestations and outcome of Tl^+ intoxications with the dose received and the content of Tl^+ in biological media.*
Methods and Materials. *A scientific analysis of literature data and our own observations on the prevalence, characteristics of clinical manifestations and outcomes of acute poisoning with thallium compounds was carried out.*
Results. *An increase in the prevalence of single and group cases of acute Tl^+ poisoning in recent years both abroad and in Ukraine has been revealed. It was established that among the clinical manifestations of Tl^+ poisoning, neurological disorders, gastrointestinal and dermatological symptoms predominate, the severity of which in most cases depends on the content of Tl^+ in biological media, mainly in urine and nails.*
Conclusions. *Diagnosis of acute Tl^+ poisoning in most cases is delayed or posthumous. When combining previous gastrointestinal and dermatological disorders with painful paresthesias and ascending sensory and motor disorders of innervation in the lower and upper extremities, it is necessary to conduct a chemical-analytical determination of Tl in the patient's biological media to exclude or confirm intoxication.*
Key Words: *thallium, mechanisms of toxic effects, acute poisoning, diagnostics.*

ОСТРЫЕ ПЕРОРАЛЬНЫЕ И ИНГАЛЯЦИОННЫЕ ОТРАВЛЕНИЯ ТАЛЛИЕМ И ИХ ОТДАЛЕННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ
(Обзор литературы и данные собственных исследований)

Г.М. Балан[1], А.Г. Богомол[2], П.Г. Жминько[1], Н.Н. Бубало[3], В.А. Бубало[1], А.Г. Кудрявцева[1], В.А. Бабич[1], Т.В. Мымренко[1]
[1] ГП «Научный центр превентивной токсикологии, пищевой и химической безопасности имени академика Л.И. Медведя Министерства здравоохранения Украины», г. Киев, Украина
[2] Киевская городская клиническая больница скорой медицинской помощи, г. Киев, Украина
[3] Государственное научное учреждение «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины» Государственного управления делами, г. Киев, Украина

РЕЗЮМЕ. Цель работы. *Обобщить современные литературные данные о токсичности соединений таллия (Tl^+), механизмах их токсического действия и проанализировать распространенность острых отравлений Tl^+ за последние годы за рубежом и в Украине. Сопоставить особенности клинических проявлений и исхода интоксикаций Tl^+ с полученной дозой и содержанием Tl^+ в биосредах.*
Материал и методы*. Проведен научный анализ данных литературы и собственных наблюдений о распространенности, особенностях клинических проявлений и исходов острых отравлений соединениями таллия.*
Результаты. *Выявлен рост распространенности одиночных и групповых случаев острых отравлений Tl^+ в последние годы как за рубежом, так и в Украине. Установлено, что среди клинических проявлений отравлений Tl^+ преобладают неврологические нарушения, желудочно-кишечные и дерматологические симптомы, выраженность которых в большинстве случаев зависит от содержания Tl^+ в биосредах, преимущественно в моче и ногтях.*
Выводы. *Диагностика острых отравлений Tl^+ в большинстве случаев оказывается запоздалой или посмертной. При сочетании предшествующих желудочно-кишечных и дерматологических расстройств с болезненными парестезиями и восходящими чувствительными и двигательными нарушениями иннервации в нижних и верхних конечностях необходимо провести химико-аналитическое определение Tl в биосредах больного для исключения или подтверждения интоксикации.*
Ключевые слова: *таллий, механизмы токсического действия, острые отравления, диагностика.*

Received 02/14/2020