

ДО ОБҐРУНТУВАННЯ ПЕРЕЛІКУ НЕБЕЗПЕЧНИХ ВИСОКОТОКСИЧНИХ ХІМІЧНИХ РЕЧОВИН, ЯКІ ПІДЛЯГАЮТЬ ОСОБЛИВОМУ КОНТРОЛЮ ЩОДО ОБІГУ, ЗБЕРІГАННЯ, ВИКОРИСТАННЯ ТА УТИЛІЗАЦІЇ

Частина II (сполуки миш'яку та ціаніди)

М.Г. Проданчук¹, Г.М. Балан¹, О.П. Кравчук¹, П.Г. Жмінько¹,
І.М. Максимчук², Н.П. Чермних¹

¹Державне підприємство «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя Міністерства охорони здоров'я України», м Київ, Україна

²Національна поліція України, м. Київ, Україна

РЕЗЮМЕ. Мета. Виділити групу високотоксичних хімічних речовин, які за останні десятиліття найчастіше використовуються в умисних кримінальних та суїцидальних інцидентах, диверсійних і терористичних актах, обіг, зберігання, використання та утилізацію яких потрібно особливо прискіпливо контролювати правоохоронним органам. У даній частині статті йдеться про сполуки миш'яку та ціаніди.

Матеріали та методи. Аналітичний огляд наукових публікацій виконаний з використанням реферативних баз даних наукових бібліотек Pub Med, Medline і текстових баз даних наукових видавництв Elsevier, Pub Med, Central, BMJ group та інших VIP-баз даних. Використано методи системного, порівняльного та контент-аналізу.

Результати та висновки. Проаналізовано наукові публікації, в яких йдеться про високотоксичні сполуки миш'яку та ціаніди, які становлять загрозу життю і здоров'ю людини. Останнім часом, зокрема понад чверть сторіччя, вони стали справжньою зброєю в руках злочинців, кримінальних елементів і терористів у всьому світі. Не можна замовчувати й суїцидальні інциденти, які також мають місце поряд з умисними кримінальними, терористичними та диверсійними актами. На основі аналізу токсичності, клінічних та морфологічних проявів інтоксикації цих хімічних речовин, враховуючи різні шляхи надходження до організму, обґрунтовано необхідність внесення їх до Переліку особливо небезпечних хімічних речовин, обіг яких, зберігання, використання та утилізація потребують більш жорсткого контролю з боку правоохоронних органів.

Ключові слова: сполуки миш'яку, ціаніди, ризик для здоров'я, гострі отруєння.

Мета. Виділити групу високотоксичних хімічних речовин, які за останні десятиліття найчастіше використовуються в умисних кримінальних та суїцидальних інцидентах, диверсійних і терористичних актах, обіг, зберігання, використання та утилізацію яких потрібно особливо прискіпливо контролювати правоохоронним органам. У даній частині статті йдеться про сполуки миш'яку та ціаніди.

Матеріали та методи. Аналітичний огляд наукових публікацій виконаний з використанням реферативних баз даних наукових бібліотек Pub Med, Medline і текстових баз даних наукових видавництв Elsevier, Pub Med, Central, BMJ group та інших VIP-баз. Використано методи системного, порівняльного та контент-аналізу.

Результати та висновки

1. Миш'як і його сполуки. Миш'як (As) зустрічається у природі зазвичай у сполуках з металами або сіркою. У чистому вигляді він нерозчинний і малотоксичний. Але високою токсичністю володіють різні сполуки миш'яку, зокрема органічні, а також оксиди, солі. При цьому сполуки тривалентного миш'яку – As(III) або арсеніту більш токсичні ніж п'ятивалентного – As(V) або арсенату.

До 90-х років минулого століття миш'яковий ангідрид (As₂O₃) – триокис миш'яку, або білий миш'як, застосовували у промисловості при отриманні специфічних препаратів як консервуючий засіб при обробці шкіри, хутра та найширше – в якості інсектицидів і родентицидів у сіль-

ському господарстві та фунгіцидів [1-5, 11-15]. В якості інсектофунгіциду для протруєння зерна широко використовувалася також подвійна сіль оцтової кислоти і миш'якової міді (швейнфуртська або паризька зелень) та солі ортомиш'якової кислоти (арсенати) – миш'яковокислий натрій і миш'яковокислий кальцій, який зокрема застосовувався як інсектицид для обприскування рослин. Через високу токсичність та доступність сполук миш'яку їхнє застосування в сільському господарстві в ЄС і США, у країнах колишнього Радянського Союзу, в тому числі й в Україні у 80–90-х роках було заборонено. Але в ряді країн Південно-Східної Азії ці препарати ще виготовляються та використовуються.

У ХХ сторіччі сполуки миш'яку були основною причиною навмисних вбивств, самогубств [1-6] та масових побутових отруєнь [7-9]. Мали місце отруєння робітників хімічної та фармацевтичної промисловості, при виготовленні та фасуванні миш'якових препаратів, обробці шкіри та хутра, приготуванні фарб, керамічних виробів, феєрверків, а також препаратів – інсектицидів (швейнфуртська зелень, препарат Давидова та ін.). Робітники, що вивантажували миш'яковистий ангідрид, а також сільськогосподарські робітники при протруєнні зерна мали ознаки отруєння. Також описані групові отруєння через випадкове споживання хліба із зерна, обробленого препаратами миш'яку. В Англії отруїлися декілька тисяч чоловік, які споживали пиво, забруднене миш'яком. У численних працях також описано хронічні побутові отруєння при вживанні в їжу дощової води, яка збиралася з дахів, забарвлених паризькою зеленню, а також при вдиханні парів миш'яку, що виділялися з фарб, якими покривали стіни, шпалери, тканини [1-3, 12].

Токсична доза миш'яковистого ангідриду для людини 0,01–0,052 г, при підвищеній чутливості – 0,001 г, летальна доза неорганічних сполук As – 120–200 мг. Органічні сполуки As у 50–100 разів менш токсичніші. Період напіввиведення неорганічних сполук з організму людини – приблизно 48 годин. Причому в біосередовищах у хворого з отруєнням сполуками миш'яку концентрація As (III) зазвичай у 20 разів більша, ніж As (V), метаболіти

майже не виявляються. У посмертних зразках біосередовищ та органів виявляють зазвичай As (V) – арсенат та його метаболіти – монOMETИЛарсенат (ММА) і диметиларсенат (ДМА) [12-17]. Якщо в 1990–2000 рр. мав місце спад отруєнь сполуками миш'яку, то за останні два десятиріччя знову спостерігається зростання навмисних та суїцидальних отруєнь цими речовинами. Вміст миш'яку у прижиттєвих біосередовищах у хворих з гострими отруєннями досягає 40 мг/л [15-18].

Вивчення токсикокінетики миш'яку та його метаболітів у жінки з гострим суїцидальним отруєнням після внутрішньовенного введення розчину миш'яковмісного фунгіциду показало [15], що у стегновій вені вміст As (III) становив 0,6 мг/л, а As (V) – 0,04 мг/л, а у шлунку – 1,3 мг/л ДМА. Посмертне дослідження виявило в місці ін'єкції в ліктьовій вені 2,3 мг/л ДМА, As (III) та As (V) не були знайдені. У печінці було виявлено 28,4 мг/кг, 9,9 мг/кг As (V), As (III) – не був знайдений. У нирках виявлено лише вміст ДМА – 127,0 мг/кг [15].

Токсичність миш'яку обумовлена насамперед блокадою тіолових груп ферментних білків, у першу чергу піруватоксидази. Вибіркова дія миш'яку на ДНК-полімерази та піруватоксидазну систему обумовлена своєю будовою її білкової молекули (наявністю двох суміжно розташованих SH-груп, з якими миш'як утворює стійкі сполуки типу арсенітів). Крім того, миш'як сприяє порушенню проникності клітинних мембран, накопиченню кальцію у клітинах, дисфункції мітохондрій, формуванню окислювального стресу, тканинної гіпоксії та порушенню вітамінного балансу. Миш'як також зв'язується з ферментами циклу трикарбонових кислот Кребса і тим самим порушує окислювальне фосфорилування [6, 9, 11, 12, 15, 17].

Клінічні прояви гострого перорального та внутрішньовенного отруєння сполуками миш'яку характеризуються переважно ураженням травної, серцево-судинної, нервової систем, а також нирок, крові та шкіри [1-6, 10-15, 17-20]. Через 0,5–12 годин після надходження до організму з'являється присмак металу в роті, відчуття печіння у стравоході, ускладнене ковтання, нестерпний біль у животі, нудота, залповидне нестримне блювання, яке

може тривати декілька діб, пронос у вигляді рисового відвару з домішками крові або кривавого проносу, а також загальна слабкість, запаморочення, судоми, колапс. Смерть настає зазвичай при важкому ступені отруєння через 6–24 години залежно від дози сполук миш'яку, що надійшла до організму внаслідок поліорганної недостатності.

При отруєнні легкого та середнього ступеня порушення з боку шлунково-кишкового тракту мають зворотний розвиток протягом декількох днів, максимум тижнів, однак у ряді випадків процес поступово наростає. При найтяжчих формах кома розвивається раніше, ніж з'являються симптоми ураження шлунково-кишкового тракту та призводить до летального результату при явищах паралічу дихання і вазомоторних центрів [1-6, 15-20]. У постраждалих, які вижили на фоні шлунково-кишкових розладів, судом і нерідко – епілептиформних нападів, після 5–12 днів від початку захворювання розвивається миш'яковий мієлополіневрит, для якого характерні виражені больовий синдром, парестезії, явища симпаталгії (відчуття печіння в ногах і різка болючість нервових стовбурів). До цього приєднується розлад усіх видів поверхневої чутливості: гіперестезія змінюється на різке пригнічення больової, тактильної та температурної чутливості аж до повної анестезії в дистальних відділах кінцівок. Нерідко відзначається розлад м'язової чутливості, який викликає атаксію (миш'яковий псевдотабес). Одночасно хворі скаржаться на слабкість у кінцівках, утруднення при ходьбі, а через декілька днів виявляються парези стоп і пальців рук, степаж. У виражених випадках паралітичні явища наростають і призводять до тяжкої тетраплегії, яка супроводжується повною арефлексією, атрофією м'язів, що швидко розвивається (найбільш різко в м'язах кистей рук, гомілок та стоп). Електроміографічно фіксується різке зниження швидкості проведення імпульсу по периферичних нервах зі значною тривалістю латентності до повної їх незбудливості. Нерідко спостерігається вимушене положення кисті типу «пташиної лапи». Стійкий біль у кінцівках, що супроводжується подразненнями попереково-крижових корінців, призводить до вимушеного положення тіла з підтягненими до

живота ногами і формування вторинних стійких контрактур [3-6, 7-12, 17, 19, 20]. Гістоморфологічні дослідження виявляють геморагічне запалення і десквамацію епітелію слизової оболонки шлунково-кишкового тракту з вогнищами некрозу і виразками, жовту дистрофію печінки, потовщення стінок судин, набряк периваскулярної сполучної тканини з бурою атрофією м'язових волокон у міокарді.

В останні роки серед причин, що спричиняють гострі навмисні або суїцидальні отруєння сполуками миш'яку, переважає оксид миш'яку (III), рідше арсеніт натрію, арсенат натрію та хлорид миш'яку (III) [9, 15, 20]. Описані також гострі отруєння миш'яковистим воднем (AsH_3) – безбарвним газом, продукти розпаду якого мають запах часнику. У виробничих умовах миш'яковистий водень – це побічний продукт, що утворюється за дії технічних кислот на метали (цинк, мідь, олово, свинець, вісмут, сурма, сірчаний колчедан, ванадієва і золота руда та ін.) та сполуки, які містять миш'як. Миш'яковистий водень може виділятися при паянні та протравлюванні металевих виробів кислотами, оцинковці залізних виробів, плавленні олов'янистих сплавів, наповненні акумуляторних батарей на підводних човнах, процесах відновлення в хімічній промисловості. Миш'яковистий водень проникає в організм переважно через органи дихання, виділяється у вигляді миш'яку з сечею, калом і потом. Ця класична гемолітична отрута, викликає внутрішньосудинний гемоліз із розвитком анемії, гемоглобінемії, гемоглобінурії та гіпербілірубінемії. Одним з перших симптомів отруєння, що спостерігається вже в перші години після інтоксикації, є кривава сеча – гемоглобінурія. Масивний розпад еритроцитів спричиняє формування «гемолітичної» нирки з гемоглобінурією, уремією, олігурією та анурією, що призводить до летального результату [1, 20]. Не виключено виготовлення миш'яковистого водню в підпільних лабораторіях для кримінальних і терористичних цілей [20].

Гранично допустимі концентрації для миш'яку та його сполук у повітрі робочої зони в різних країнах варіюють від 0,05 до 0,5 $мкг/м^3$, для миш'яковистого водню – від 0,05 до 0,4 $мкг/м^3$.

При гострому отруєнні сполуками миш'яку в найкоротші терміни після впливу проводиться промивання шлунку з ентеросорбентами. Для зменшення нудоти вводиться морфій і сірчаноокисла магnezія. Як антидот використовується димеркаптопропанол (сульфактин, дикаптол, демерол, БАЛ), який сприяє виведенню сполук миш'яку із комбінації з протеїнами або з ензим-протеїнами, утворюючи стабільні, малотоксичні комплекси, що легко виводяться ренальним шляхом. Завдяки вільним групам SH, які він містить у своїй молекулі, димеркаптопропанол, діючи конкурентно, може перешкоджати інактивації ензимів (які мають у своєму активному центрі групу SH) токсичними речовинами. Дозування його залежить від тяжкості отруєння. У тяжких випадках даний антидот вводиться внутрішньом'язово 3 мг/кг через кожні 4 години (по 6 ін'єкцій у перші два дні); на третій день – 3 мг/кг через кожні 6 годин (4 ін'єкції), починаючи з четвертого дня протягом двох тижнів по 3 мг/кг через кожні 12 годин. У легких випадках антидот застосовується в дозі 2 мг/кг за тією ж схемою. Одночасно в першу добу ефективні гемодіаліз і гемосорбція.

При отруєнні миш'яковистим воднем застосування димеркаптопропанолу мало-ефективне. Застосовується обмінне переливання крові, киснева терапія, штучна вентиляція легень, лікування набряку легень. Гемодіаліз і гемосорбція при цьому малоефективні навіть у першу добу після отруєння.

Слід відзначити, що в 90-х роках після заборони використання сполук миш'яку в сільському господарстві в розвинених країнах було деяке зниження числа гострих отруєнь зазначеними високотоксичними речовинами, але в останні десятиліття знову реєструється збільшення навмисних гострих отруєнь кримінального та суїцидального характеру [6, 9-11, 15, 17, 19, 20]. Автори пов'язують зростання кількості отруєнь сполуками миш'яку з їхньою більшою доступністю через контрабанду та інтернет.

Отже, саме висока токсичність сполук миш'яку та ризики щодо їхньої доступності в Україні різними шляхами обумовлює необхідність їхнього включення до Переліку високотоксичних хімічних речо-

вин, які потребують особливого контролю за обігом, зберіганням, використанням та утилізацією.

2. *Ціаніди.* Ціанідами називаються хімічні речовини, що містять нітрильну групу, де атом вуглецю знаходиться в потрійному зв'язку з атомом азоту. Ціаніди можуть бути в рідкому, газоподібному стані або у вигляді солей. Це одна із найбільш швидкодіючих токсичних речовин, яка може призвести до смертельного отруєння за короткі проміжки часу – від декількох секунд до 20–30 хвилин залежно від шляху потрапляння до організму, дози та часу експозиції, при цьому швидше смерть настає при внутрішньовенному та інгаляційному надходженні [21-29, 32-35, 40]. Нерідко присутність ціанідів можна встановити за наявністю запаху гіркого мигдалю, але більшість з ціанідів не мають запаху. Серед них високу токсичність мають солі синильної кислоти: ціаністий калій (KCN), ціаністий натрій (NaCN), ціаністий амоній (NH₂CN), залізистосинеродистий калій (жовта кров'яна сіль – K₄[Fe(CN)₆]3H₂O), які на повітрі, особливо за підвищеної вологості та нагрівання, легко розкладаються з виділенням синильної кислоти.

Солі синильної кислоти, головним чином KCN і NaCN, застосовують у гальваніці при покритті металу міддю, латунню, золотом, сріблом, а також для ціанування сталі, флотації руд. Солі синильної кислоти можуть слугувати джерелом утворення синильної ціаністоводневої кислоти (HCN) – безбарвної рідини, вельми легкої, яка має нерізкий виражений запах гіркого мигдалю. Синильна кислота – одна з найбільш сильнодіючих токсичних речовин, яка навіть за дії невеликих концентрацій може викликати тяжке отруєння. Пари HCN легші повітря, температура кипіння 26°C; легко розчиняються у воді, спирті та ефірі. Присутність HCN визначається в газах, що утворюються при коксохімічному виробництві, в ряді хімічних реакцій, при виробництві та горінні пластмас і полімерних виробів, при спалюванні гуми, шовку, при поліровці золотих та срібних виробів [21, 22, 34, 40, 46].

В останні десятиріччя найчастіше отруєння ціанідами відбуваються при пожежах як побутових, так і на виробництві у зв'яз-

ку з широким використанням полімерних, синтетичних та пластмасових виробів (меблів, посуду, покриттів підлог – ковровлін, лінолеум та ін., а також одягу, килимів і т.п.). При цьому відбувається поєднана дія чадного газу та ціанідів. Містять ціаніди й ряд продуктів харчування, такі як кісточка абрикосу [49], квасоля ліма, гіркий мигдаль, деякі тропічні рослини, які подібно до гіркого мигдалю, кісточок абрикосів, містять ціаногенний глікозид – амігдалін, відповідальний за їхні токсичні властивості [52]. Ціаніди вперше були виділені з гіркого мигдалю в 1800 році [40]. З професійним впливом ціаністого водню пов'язують масове гостре отруєння робітників під час переробки маніоки у штаті Алагоас у Бразилії [40]. Із вмістом ціанідів у плодах деяких тропічних рослин поєднують розвиток тропічної атаксичної нейропатії [57].

Крім того, отруєння ціанідами спостерігається при застосуванні ціанідовмісних пестицидів (інсектицидів, фунгіцидів, родентицидів) у сільському господарстві при порушенні гігієнічних регламентів. В Україні й донині широко використовуються ціанідовмісні інсектициди – синтетичні піретроїди, які при порушенні гігієнічних вимог до їхнього використання нерідко стають причиною розвитку гострих отруєнь у робітників сільського господарства або садівників-любителів [30, 31].

З XIX століття ціаніди широко використовуються при кримінальних вбивствах та самогубствах. Нерідко вони застосовуються як засоби хімічного тероризму [45, 48]. Крім того, під час Другої світової війни нацисти використовували ціанід як засіб геноциду у газових камерах [21, 22, 40, 54, 55]. Ціанідні групи містять окремі протипухлинні лікарські засоби. Нітропрусид натрію, що використовується для лікування ІХС та гіпертонічної хвороби, містить 5 ціанідних груп у молекулі. Токсичні рівні ціаніду можуть утворюватися в пацієнтів, що отримують тривалі інфузії нітропрусиду натрію [21, 22, 23, 40].

Ціанід – одна з найцитотоксичніших сполук. Ця властивість обумовлена високою (більшою, ніж у кисню) спорідненістю із тривалентним залізом (Fe(III)) залізовмісних ферментів дихального ланцюга. Зв'язуючись з Fe(III), ціаніди інактивують

ці ферменти, порушуючи зв'язування кисню із залізом і його транспортування у тканини, внаслідок чого розвивається гостра тканинна гіпоксія. До таких ферментів входить мітохондріальна цитохромоксидаза а3, що призводить до клітинної гіпоксії та апоптозу. При цьому потрапляння кисню до організму залишається адекватним, але передача його до клітин утруднена [21, 28, 29, 32, 40]. Ціаніди зв'язуються із залізоїонною частиною цитохромоксидази а3, яка є останнім ферментом у дихальному ланцюгу перенесення електронів мітохондрій, що обумовлює пригнічення аеробного клітинного дихання і синтезу АТФ, а також викликає надлишкове накопичення іонів водню [21-24, 28-40]. Це сприяє зсуву в бік анаеробного метаболізму та збільшенню синтезу молочної кислоти. Підвищена концентрація лактатів у поєднанні з надлишком іонів водню в кінцевому результаті призводить до ацидозу та загибелі клітини. Поряд з інгібуванням ферментів дихального ланцюга, ціаніди хоча й менше, але також зв'язуються із залізом гемоглобіну, що сприяє формуванню гіпоксії. Крім того, ціаніди інгібують карбоангідразу, що порушує кислотно-лужну рівновагу і формує метаболічний ацидоз. У свою чергу, гіпоксія та ацидоз сприяють розвитку окислювального стресу. Пригнічення глутаматдекарбоксилази підвищує збудливість нервових клітин, сприяючи формуванню судомного синдрому [28, 29]. Всі ці зміни при отруєнні ціанідами обумовлюють гостре порушення функції серцево-судинної системи, зупинку дихання і швидко призводять до смерті [28, 29].

Середня смертельна доза ціаністого калію та ряду інших ціанідів становить близько 250 мг. Дія парів чи рідини з великою концентрацією HCN або ціанідів викликає надгостре отруєння зі смертельним наслідком за декілька секунд або хвилин. У постраждалого раптово з'являються запаморочення, задишка, відчуття гіркого, неприємного присмаку металу, відчуття печіння в порожнині рота, серцебиття, що супроводжуються комою, судомами, появою багряного відтінку слизових і губ та зупинкою дихання. За сублетальної дози ціанідів розвиваються менш тяжкі клінічні прояви отруєння. Перші ознаки – гіркота

в роті, дряпання в горлі, ларингоспазм, запаморочення, надлишкове слиновиділення, нудота, блювання, задишка та сплутана свідомість. Але вираженість цих проявів зменшується через декілька годин після виведення постраждалого із забрудненої зони та застосування антидототерапії [38-44, 49-55]. Дія ціанідів у малій концентрації в атмосферному повітрі викликає розвиток незначної симптоматики, зокрема появу відчуття страху, головного болю, блювання, утрудненого дихання, іноді з запахом гіркої мигдалю та запаморочення. У таких випадках явища інтоксикації можуть зникнути через декілька годин після виведення постраждалого із забрудненого середовища. Гостра форма отруєння, як результат вдихання сублетальної дози ціанідів, не призводить до смерті лише за умови швидкого виведення постраждалого із зони забруднення повітря та своєчасного призначення антидотів. У цих випадках в організмі постраждалого іони ціану звільнюються з цитохромоксидази, інших дихальних ферментів і гемоглобіну, перетворюються на нетоксичну сполуку – тіоціанат та виводяться із сечею. У хворих з отруєнням ціанідами венозна кров залишається надлишково багатою киснем – «артеріалізованою». Вміст кисню в ній наближається до вмісту в артеріальній крові. Цим пояснюється яскраво червоне забарвлення слизових оболонок рота та губ на фоні блілого обличчя, тіла і багряних кінцівок, що має змусити лікаря запідозрити гостре отруєння ціаністими сполуками і почати проведення антидотної терапії, особливо при одночасній сплутаній свідомості, нудоті, блюванні, серцебитті, наявності мідріазу та запаху гіркої мигдалю при видиханні. Лікар повинен покладатися на симптоми, а також на загальний клінічний статус пацієнта.

З огляду на серйозні наслідки токсичності ціаніду, швидкий розвиток смертельного результату, лікар повинен підготуватися до стабілізації прохідності дихальних шляхів, дихання та кровообігу. При цьому необхідно пам'ятати, що реанімація «рот у рот» протипоказана при отруєнні ціанідом через ризик для особи, яка виконує штучне дихання [23, 40]. Хворі повинні бути віддалені від джерела виділення ціанідів. Хоча дослідження показали, що активоване вугілля погано

зв'язує ціаніди, дослідження на тваринах виявили зниження смертності, коли постраждалим давали активоване вугілля. Рекомендується давати одноразову дозу активованого вугілля 50 г для дорослих і максимум до 50 г для дітей [40]. Антидоти при отруєнні ціанідами необхідно дати негайно. Доступний антидотний набір від інтоксикації ціанідами раніше містив амілнітрит, зараз – нітрит натрію та тіосульфат натрію. Нітрит натрію в ампулах по 300 мг або 10 мг/кг вводиться внутрішньовенно протягом 3-5 хвилин дорослим і 0,2 мл/кг дітям, не перевищуючи 10 мл. Доза тіосульфату натрію – це одна ампула або 12,5 г на 50 мл, яка вводиться дорослим внутрішньовенно протягом 30 хвилин, для дітей – 7 г на 10 мл [40]. Нітрити стали використовуватися рідше через їх токсичність. Тіосульфат натрію зв'язується з мітохондріальним ферментом роданазою, полегшує перетворення токсичного ціаніду в нетоксичну сполуку – тіоціанат. Однак за останні 10–15 років показано, що пріоритетною протиотрутою при гострому отруєнні ціанідом, особливо якщо постраждалий має ще й отруєння чадним газом, є гідроксикобаламін [50-54]. Його застосування обґрунтоване здатністю що сполуки кобальту зв'язувати та детоксиціювати ціаніди [52]. Хімічна назва гідроксикобаламіну – Coa [a-(5,6-диметилбензимидазоліл)], відрізняється від ціанокобаламіну (вітаміну B₁₂) тим, що ціанідний фрагмент заміщений гідроксигрупою. Європейське агентство з лікувальних засобів схвалило антидот, що містить гідроксикобаламін – Суанокіт у 2010 році [32-52]. Суанокіт – це два флакони, кожен з яких містить по 2,5 г ліофілізату гідроксикобаламіну, який необхідно розвести у 100 мл фізіологічного розчину. Початкова доза становить 5 г для внутрішньовенного введення протягом 15 хвилин, при недостатньому ефекті вводиться ще 5 г [32-52]. Ця доза у два мільйони разів перевищує добову дозу вітаміну B₁₂. У більшості робіт описана ефективність гідроксикобаламіну при отруєннях ціанідами як при пероральній, так і при інгаляційній дії – від 40 до 71% тих, хто вижив [32-52]. При цьому групи хворих з отруєнням ціанідами становили 42, 69, 101, 161, 220 і більше чоловік.

Слід зазначити, що гострі отруєння ціанідами до цього часу реєструються у багатьох країнах [21-29, 32-57]. За даними

Національної системи спостереження за дією токсичних речовин у США тільки з 1993 по 2002 рік було зареєстровано 3165 випадків дії ціанідів на людей [40]. Пожежа — найпоширеніше джерело дії ціаніду у промислово розвинених країнах. Відповідно до щорічного звіту Національної системи спостереження за дією токсичних речовин і Центрів контролю за отруєннями лише в 2007 році у США зареєстровано 247 випадків гострих отруєнь ціанідами [40]. Автори підкреслюють, що у випадках отруєння ціанідами життєво важливим є раннє розпізнавання та втручання, тому діяти треба негайно, не зволікаючи із введенням антидотів.

Таким чином, з огляду на високу швидкодію токсичну дію сполук миш'яку та ціанідів, достатньо велику поширеність гострих отруєнь з високим ризиком смерті при несвоєчасному застосуванні антидотів, існує значна небезпека здоров'ю і життю людини. Особливе занепокоєння викликає потенційний ризик їхнього використання у кримінальних цілях і в терористичних актах. Отже, обіг сполук миш'яку та ціанідів в Україні, зберігання, використання та утилізація потребують більш жорсткого контролю як з боку правоохоронних органів, так і санітарної служби.

ЛІТЕРАТУРА

- Fourtes L. Arsenic poisoning. Ongoing diagnostic and social problem. *Postgrad. Med.* 1988;83:233–4,241–4.
- Gerhardson L, Dahlgren E, Eriksson A, Lagerkvist BE, Lundstrom J, Nordberg GF. Fatal arsenic poisoning – a case report. *Scand. J. Work Environ. Health.* 1988;14:130–2.
- Massey EW, Wold D, Heyman A. Arsenic: homicidal intoxication. *South Med. J.* 1984;77:848–51.
- Poklis A, Saady JJ. Arsenic poisoning: acute or chronic? Suicide or murder? *Am. J. Foren. Med. Pathol.* 1990;11:226–32.
- Embry JH, Walls HC. Serial arsenic poisoning. *Alabama Med.* 1990;59:4–28.
- Bartolome B, Cordoba S, Nieto S, Fernandes-Herrera J, Garcia-Diez A. Acute arsenic poisoning: clinical and histopathological features. *Br. J. Dermatol.* 1999.1106–1109.
- Mathieu D, Mathieu-Nolf M, Germain-Alonso M, Neviere R, Furon D, Wattel F. Massive arsenic poisoning-effect of hemodialysis and dimercaprol on arsenic kinetics, *Intensive Care Med.* 1992;18:47–50.
- Joliffe DM, Budd AJ, Gwilt DJ. Massive acute arsenic poisoning. *Anesthesia.* 1991;46:288–90.
- Lech T, Trela F. Massive acute arsenic poisonings. *Forensic Sci. Int.* 2005;151:273–7.
- Ghariani M, Adrien ML, Raucoules M, Bayle J, Jacomet Y, Grimaud D. Intoxication suraigue a l'arsenic. *Ann. Fr. Anesth. Reanim.* 1991;10:304–7.
- Quatrchomine G, Ricq O, Lapalus Ph, Jacomet Y, Ollier A. Acute arsenic intoxication: forensic and toxicologic aspects (an observation). *J. Foren. Sci.* 1992;37:1163–71.
- Roy A. Old textbooks out for arsenic poisoning case. *Sunday Telegraph*, 28 December, 1995.
- Heitland P, Koster HD. Comparison of different medical cases in urinary arsenic speciation by fast HPLC-ICP-MS. *Int. J. Environ. Health.* 2009;212:432–8.
- Leese E, Morton J, Tan E, et al. Microlitre ICP-MS determinations of unexposed UK urinary arsenic speciation reference values. *J. Anal. Toxicol.* 2014;38:24–30.
- Tournel G, Houssaye C, Humbert L, Dhorne C, et al. Acute Arsenic Poisoning: Clinical, Toxicological, Histopathological and Forensic Features. *J. Forensic Sci.* 2011; 56:275–8. doi: 10.1111/j.1556-4029.2010.01581.
- Buchet JP, Lauwerys R, Roels H. Comparison of the urinary excretion of arsenic metabolites after a single oral dose of sodium arsenite, monomethylarsonate or dimethylarsinate in man. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 1981;48:71–9.
- Duncan A, Taylor A, leese E, Allen S, et al. Homicidal arsenic poisoning. *Annals of Clinical Biochemistry.* 2015;52(4):510–5.
- Tietz NW, editor. *Clinical guide to laboratory tests*, 3rd edn. Philadelphia, PA: Saunders WB;1995.72–4.
- Saha JC, Dikshit AK, Bandyopadhyay M. A Review of Arsenic Poisoning and its Effects on Human Health. *Critical Reviews in Environmental Science and Technology.* 1999;29(3):281–313.
- Trestrail J. *Criminal poisoning: an investigational guide for law enforcement, toxicologists, forensic scientists, and attorneys.* Clifton: Humana Press, 2007.
- Morocco AP. Cyanides. *Crit Care Cline.* 2005;691–705.
- Kerns W, Isom G, Kirk MA. Cyanide and hydrogen sulfide. In: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Nelson LS, (eds.). *Goldfrank's Toxicologic Emergencies* New York, NY: McGraw-Hill; 2002: 1498–510.
- Nelson L. Acute cyanide toxicity: mechanismis and manifestations. *J Emerg Nurs.* 2006;32:8–11.
- Hamel J. A review acute cyanide poisoning with treatment update. *Crit Care Nurse.* 2011;30:72–82.
- Borron SW. Recognition and treatment of acute cyanide poisoning. *J Emerg Nurs.* 2006;32:12–8.
- Sodium nitrite and sodium thiosulfate (Nithiodote) [package insert]. Cangene BioPharma Inc.; 2011.

27. Shepard G, Velez LI. Role of 2009; 2923–46. in acute cyanide poisoning. *Ann Pharmacother.* 2008;42:661–9.
28. Baskin SI, Kelly JB, Maliner BI, Rockwood GA. Cyanide poisoning. *Medical Aspects of Chemical and Biological Warfare* Washington, DC: Borden Institute; 2009: 371–410.
29. Beasley DM, Glass WI. Cyanide poisoning: pathophysiology and treatment recommendations. *Occup. Med.* 1988;48:427–31.
30. Харченко ОА, Балан ГМ, Бубало НМ. Синтетичні піретроїди: механізм дії, гострі отруєння та віддалені наслідки. *Проблеми харчування.* 2013;1:29–39.
31. Балан ГМ, Харченко ОА, Бубало НМ. Причини, структура та клінічні синдроми гострих отруєнь пестицидами у працівників сільського господарства в умовах його реформування. Сучасні проблеми токсикології, харчової та хімічної безпеки. 2013;4:22–29.
32. European Medicines Agency A. Summary of the European public assessment report (EPAR). Cyanokit. [Online] 2012. Available at http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000806/human_med_000731.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Accessed on 3 Jul 2012.
33. Borron SW, Baud FJ, Megarbane B, Bismuth C. Hydroxocobalamin for severe acute cyanide poisoning by ingestion or inhalation. *Am. J. Emerg Med.* 2007;25:551–558.
34. Coentrao L, Moura D. Acute cyanide poisoning among jewelry and textile industry workers. *Am. J. Emerg Med.* 2011;29:78–81.
35. Payen C, Combe C, Le Meur C, Gaillard Y, Pulce C, Descotes J. Lethal acute cyanide poisoning with potassium ferrocyanide. *Am. J. Emerg Med.* 2010;28:642.
36. Tassan H, Joyon D, Richard T, Lamaison D, Guelon D, Barakeh S. Potassium cyanide poisoning treated with hydroxocobalamin. *Ann Fr Anesth Reanim.* 1990;9:383–5.
37. Mannaioni G, Vannacci A, Marzocca C, Zorn AM, Peruzzi S, Moroni F. Acute cyanide intoxication treated with a combination of hydroxocobalamin, sodium nitrite, and sodium thiosulfate. *J. Toxicol Clin Toxicol.* 2002;40:181–3.
38. Hon KL, Cheung KL. Pink toes and red urine: what is this poison? *Hong Kong Med J.* 2010;16:411–412.
39. Erdman AR. Reply to “Is hydroxocobalamin safe and effective for smoke inhalation? Searching for guidance in the haze” – in reply. *Ann. Emerg Med.* 2008;51:110–111.
40. Graham J, Traylor J. Cyanide toxicity. NCBI Bookshelf. A service of the National Library of Medicine, National Institutes of Health. *Stat Pearls.* Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2020. Jun.
41. Fortin JL, Capellier G, Manzon C, Giocanti J, Gall O. Intraosseus administration of hydroxocobalamin in the acute treatment of cyanide poisoning. *Burns.* 2009;35:15–16.
42. Fortin JL, Judic-Peureux V, Desmettre T, Manzon C, Grimon D, Hostalek U, et al. Hydrogen cyanide poisoning in a prison environment: a case report. *J Correct Health Care* 2011;17:29–33.
43. Fortin J-L, Desmettre T, Manzon C, Judic-Peureux V, Peugeot-Mortier C, Giocanti J-P, et al. Cyanide poisoning and cardiac disorders: 161 cases. *J Emerg Med.* 2010;38:467–76.
44. Roderigue EJ, Gebre-Giorgis AA, Stewart DH, Feldman MJ, Pozez AL. Smoke inhalation injury in a pregnant patient: a literature review of the evidence and current best practices in the setting of a classic case. *J Burn Care Res.* 2012;33:624–33.
45. Ballantyne B. *Chemical terrorism. General and Applied Toxicology.* 3rd ed. Chichester, UK: John Wiley&Sons; 2009; 2923–46.
46. Bryson D. Acute industrial cyanide intoxication and its treatment. *Clinical and Experimental Toxicology of Cyanides.* Bristol, UK: Wright, IOP Publishing; 1987; 348–358.
47. Sauer SW, Keim ME. Hydroxocobalamin: improved public health readiness for cyanide disasters. *Ann. Emerg Med.* 2001;37:635–41.
48. Keim ME. Terrorism involving cyanide: the prospect of improving preparedness in the prehospital setting. *Prehosp Disaster Med.* 2006;21:56–60.
49. Akyildis BN, Kurtoglu S, Kondolot M, Tunc A. Cyanide poisoning caused by ingestion of apricot seeds. *Ann Trop Paediatr.* 2010;30:639–43.
50. Borron SW, Baud FJ, Barriot P, Imbert M, Bismuth C. Prospective study of hydroxocobalamin for acute cyanide poisoning in smoke inhalation. *Ann. Emerg Med.* 2007;49:794–801.
51. Desola J. Hydroxocobalamin, hyperbaric oxygen and cyanide poisoning. *Undersa Hyperb Med.* 2011;38:217–20.
52. Thompson JP, Marrs TC. Hydroxocobalamin in cyanide poisoning. *Clin Toxicol.* 2012;50:875–85. DOI: 10.3109/1563650.2012.742197
53. Dinh D, Rosini JM, Muller AA. Empiric Treatment of Cyanide Toxicity in an Enclosed – Space Fire Survivor. *J. Emerg. Nurs.* 2014;40:282–5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jen.2014.02.003>.
54. Culnan DM, Craft-Coffman B, Bitz GH, Capek KD, Tu Y, Lineaweaver WC, Kuhlmann-Capek MJ. Carbon Monoxide and Cyanide Poisoning in the Burned Pregnant Patient: An Indication for Hyperbaric Oxygen Therapy. *Ann. Plast. Surg.* 2018;3:106–12. [PubMed: 29461288].
55. Parker-Cote JL, Rizer J, Vakkalanka JP, Rege SV, Holstege CP. Challenges in the diagnosis of acute cyanide poisoning. *Clin Toxicol (Phila)* 2018;56(7):609–17.
56. Zacarias CH, Esteban C, Rodrigues GL, Nascimento ES. Occupational exposure to hydrogen cyanide during large-scale cassava processing, in Alagoas State, Brazil. *Cad Saude Publica.* 2017;33(7). [PubMed: 29461288].
57. Netto AB, Netto CM, Mahadevan A, Taly AB, Agadi JB. Tropical ataxic neuropathy – A century old enigma. *Neurol India.* 2016 Nov-Dec; 64(6): 1151-9.

**К ОБОСНОВАНИЮ ПЕРЕЧНЯ ОПАСНЫХ ВЫСОКОТОКСИЧНЫХ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ,
КОТОРЫЕ ПОДЛЕЖАТ ОСОБОМУ КОНТРОЛЮ ЗА ИХ ОБОРОТОМ, ХРАНЕНИЕМ,
ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ И УТИЛИЗАЦИЕЙ**

Часть II (соединения мышьяка и цианиды)

Н.Г. Проданчук¹, Г.М. Балан¹, А.П. Кравчук¹, П.Г. Жминько¹, И.Н. Максимчук², Н.П. Чермных¹

¹Государственное предприятие «Научный центр превентивной токсикологии, пищевой и химической безопасности имени академика Л.И. Медведя Министерства здравоохранения Украины», г. Киев, Украина

²Национальная полиция Украины, г. Киев, Украина.

РЕЗЮМЕ. Цель. Выделить группу высокотоксичных химических веществ, которые за последние десятилетия чаще всего используются в умышленных уголовных и суицидальных инцидентах, диверсионных и террористических актах. Оборот, хранение, использование и утилизацию которых нужно особенно тщательно контролировать правоохранительным органам. В данной части статьи речь идет о соединениях мышьяка и цианидах.

Материалы и методы. Аналитический обзор научных публикаций выполнен с использованием реферативных баз данных научных библиотек Pub Med, Medline и текстовых баз данных научных издательств Elsevier, Pub Med, Central, BMJ group и других VIP-баз данных. Использованы методы системного, сравнительного и контент-анализа.

Результаты и выводы. Проанализированы научные публикации, в которых говорится о высокотоксичных соединениях мышьяка и цианидах, которые представляют угрозу жизни и здоровью человека. В последнее время, в частности более четверти века, они стали настоящим оружием в руках преступников, криминальных элементов и террористов во всем мире. Нельзя замалчивать и суицидальные инциденты, которые также имеют место наряду с умышленными уголовными, террористическими и диверсионными актами. На основе анализа токсичности, клинических и морфологических проявлений интоксикации этих химических веществ, учитывая различные пути поступления в организм, обоснована необходимость внесения их в Перечень особо опасных химических веществ, оборот которых, хранение, использование и утилизация требуют более жесткого контроля со стороны правоохранительных органов.

Ключевые слова: соединения мышьяка, цианиды, риск для здоровья, острые отравления.

**TO SUBSTANTIATION OF THE LIST OF HAZARDOUS HIGHLY TOXIC CHEMICALS THAT ARE SUBJECT
TO SPECIAL CONTROL REGARDING HANDLING, STORAGE, USE AND DISPOSAL**

Part II (arsenic compounds and cyanide)

M. Prodanchuk¹, G. Balan¹, O. Kravchuk¹, P. Zhminko¹, I. Maksymchuk², N. Chermnykh¹

¹LI Medved's Research Centre of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety,
Ministry of Health, Ukraine (State Enterprise), Kyiv, Ukraine

²National Police of Ukraine, Kyiv, Ukraine

ABSTRACT. The Aim of the Research. To identify a group of highly toxic chemicals which over the past decades are most often used in deliberate criminal and suicidal incidents, sabotage, and terrorist act; the handling, storage, use and disposal of which must be especially carefully monitored by law enforcement agencies. In this part of the article arsenic compounds and cyanide are considered.

Materials and Methods. An analytical review of scientific publications was carried out using the abstract databases of scientific libraries Pub Med, Medline and text databases of scientific publishing houses Elsevier, Pub Med, Central, BMJ group as well as other VIP databases. Methods of systemic, comparative, and content analysis were used.

Results and Conclusions. Scientific publications that contain information on highly toxic arsenic compounds and cyanides, which pose a threat to human life and health, were analysed. Recently, in particular for more than a quarter of a century, they have become a real weapon in the hands of criminals, delinquents, and terrorists all over the world. Suicidal incidents, which also take place along with intentional criminal, terrorist, and sabotage acts, should not be concealed. Based on the analysis of the toxicity, clinical and morphological expression of intoxication when exposed to these chemicals, considering various routes of entry into the body, the need to include them in the List of hazardous highly toxic chemicals, the handling, storage, use, and disposal of which require stricter control of law enforcement agencies, is justified.

Key Words: arsenic compounds, cyanide, health risk, acute poisoning.

Надійшла до редакції 22/03/2021