



Національний фармацевтичний університет
Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації



Кафедра якості стандартизації та сертифікації ліків

МИШ'ЯК

Підступний вбивця чи старий добрий знайомий? Сучасний погляд

*Завідуюча кафедри Якості стандартизації та
сертифікації ліків ІПКСФ НФаУ, професор,*

д. фарм. наук, Лариса ЛЕНЧИК

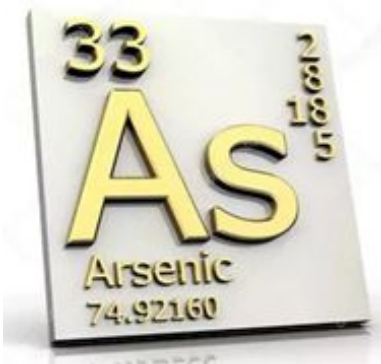


Національний фармацевтичний університет
Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації



Кафедра якості стандартизації
та сертифікації ліків

Миш'як. Підступний вбивця чи старий добрий знайомий? Сучасний погляд



Арсен, або миш'як (As) - це металоїдний елемент (атомна вага 74,9216, атомний номер 33, група 15 періодичної система).

Миш'як зустрічається в природі у двох ступенях окиснення, As (III) та As (V), і рідко в стані 0 або -3.

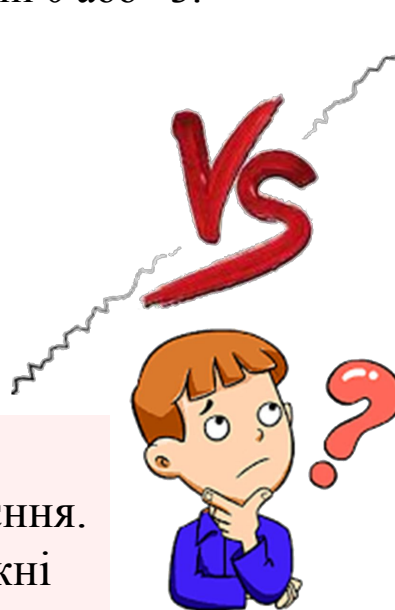
Користь

Як мікроелемент **As** необхідний для організму людини. Вважається, що він приймає участь у виробництві енергії у клітинах прокариотів та кількох еукаріотів, включаючи птахів та ссавців, хоча його роль у метаболізмі ще остаточно не визначена. Поліпшує кровотворення, прискорює обмін речовин і швидкість росту тканин, в тому числі кісток.

В організмі людини **As** міститься приблизно 0,08–0,02 мг/кг, головним чином у печінці, нирках, легенях, кістках та волоссі.

Шкода

Як сполуки **As (III)**, так і **As (V)** викликають гострі та хронічні отруєння. Сполуки **As (III)** мають більш потужні токсикологічні властивості, ніж **As (V)**.



Згідно монографії ДФУ (1,0) (2.4.2) «Випробування на граничний вміст домішок» контролюють вміст As у лікарських препаратах та лікарській рослинній сировині.



Проблема

Присутність **As** в навколишньому середовищі накладає головну проблему охорони здоров'я у всьому світі, оскільки було чітко показано, що надмірний або тривалий вплив його сполук призводить до важкої гострої або хронічної токсичності, що призводить до ряду медичних ускладнень, що називаються „Арсенікоз”

Надлишок As сприяє:

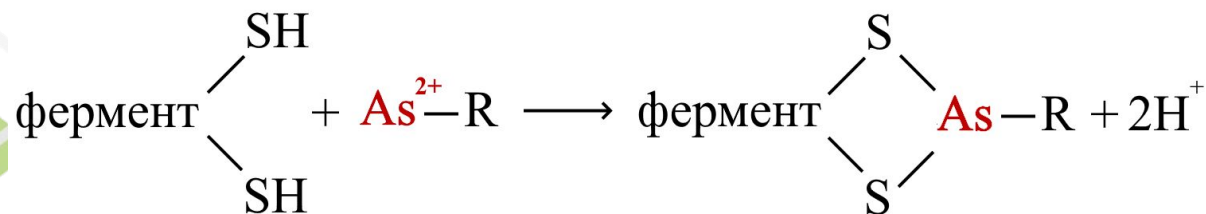
- зниженню функцій кісткового мозку і лейкоцитів;
- втраті апетиту і різкому зниженню маси тіла;
- кон'юнктивітам;
- периферичним невритам;
- гіперкератозу і меланозу шкіри;



Меланоз шкіри

Джерело: https://www.bbc.com/ukrainian/health/2013/08/130823_china_contamination_az

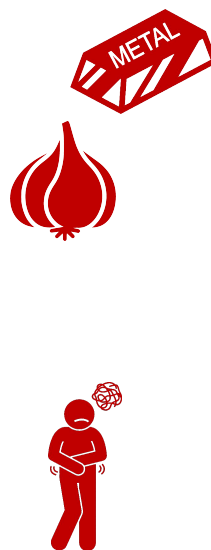
Клінічні особливості токсичності миш'яку



As проявляє свою токсичність, викликаючи перекисне окислення ліпідів, інактивуючи до 200 ферментів, особливо тих, що беруть участь у клітинних енергетичних процесах, а також у синтезі та відновленні ДНК.

Гостре отруєння. Симптоми:

- металевий присмак у роті
- слабкий запах часнику в диханні
- дисфазія
- нудота, блювота
- печінням у шлунку та стравоході



Смерть настає в перші кілька годин від шоку або кількох днів пізніше від гострої ниркової або печінкової недостатності. Смертельна доза становить від 0,05 до 0,2 г.

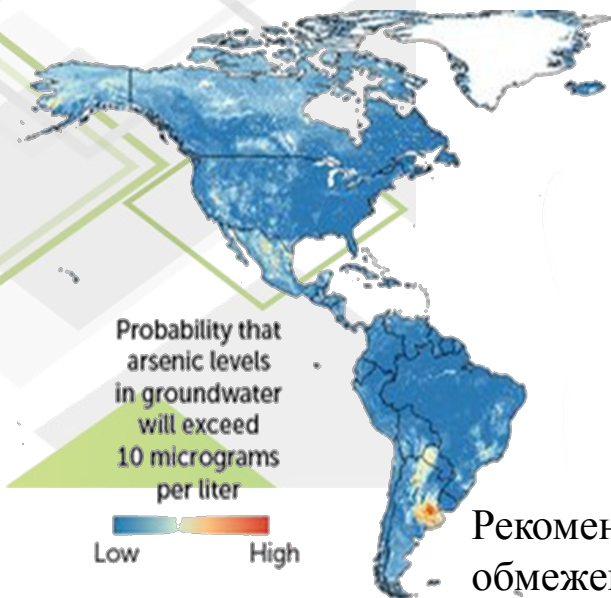
- ціаноз
- гіпоксична енцефалопатія
- судоми
- гострий канальцевий некроз
- гіпотонія



Природне розповсюдження миш'яку, вплив на екологію

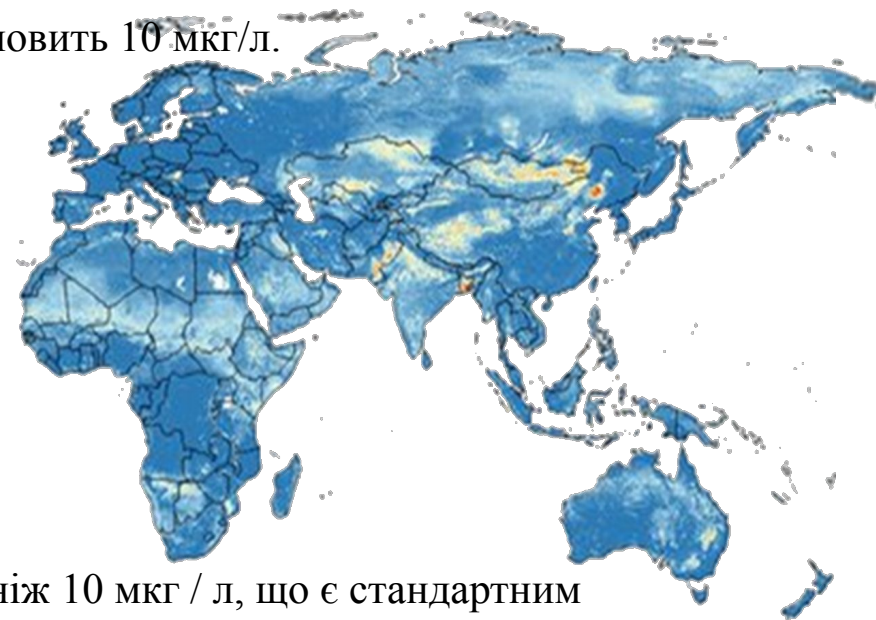
Вміст As в земній корі становить лише 0,0005%, але As входить до складу понад 200 різних мінеральних форм. Основними мінеральними породами що містять As є арсенопірит (FeAsS), орпімент (As_2S_3) та реалгар (As_4S_4) FeAsS . У природі As може вимиватися з цих порід у ґрунтові води.

Згідно з нормами ВООЗ безпечна кількість концентрація миш'яку у воді становить 10 мкг/л.



Заражена миш'яком вода загрожує **300 мільйонам** людей в усьому світі.

Гарячі точки забруднення знаходяться в Азії і Південній Америці, в країнах Центральної Азії, таких як Казахстан і Монголія, а також країнах навколо Сахари і Арктики.



Рекомендовано ВООЗ концентрація As у природній воді нижча ніж 10 мкг / л, що є стандартним обмеженням безпеки. Вода часто містить менше 1 мкг As /л, хоча деякі райони світу мають більш високий рівень, ніж 5000 мкг As /л. Регіони з високим рівнем підземних вод As знаходяться в США, Аргентині, Чилі, Мексиці, Китаї, Угорщині, Індії, Тайвані, Бангладеш та В'єтнамі. Такі країни, як Індія та Бангладеш, визнають, за відсутності альтернативного джерела води, обмеження 50 мкг As /л.

As є провідним промисловим мінералом.

У 2018 році середньорічне світове виробництво **As** приблизно було оцінено в **35000** метричних тон.

- Китай (24000),
- Марокко (6000),
- Намібія (1900)
- Росія (1500).



Дуфтід



Арсенопід галію



Арсенопірит



Скутерудит

Виробництво **As** зростає на **25%** кожні **10 років**.

Миш'як та його сполуки використовуються в техніці та сільському господарстві як пестициди, гербіциди та інсектициди у багатьох країнах світу. Все це призводить до забруднення навколишнього середовища, накопичення **As** в підземних водах, а також забруднення лікарських рослин, сільськогосподарської продукції та продуктів харчування. Випадкові або невідповідні отруєння людей різними мінеральними або органічними сполуками **As** не рідкісні.

Курці тютюну можуть зазнати вплив концентрацій неорганічного **As** з тютюну, який обробляли інсектицидом арсенат свинцю. Більше того, як самотійно, так і у поєднанні з іншими канцерогенами **As** призводить до дуже високих ризиків раку легенів або сечового міхура.



Морепродукти, включаючи рибу, молюсків і ракоподібних, виловлені в екологічно несприятливих умовах можуть накопичувати **As**.

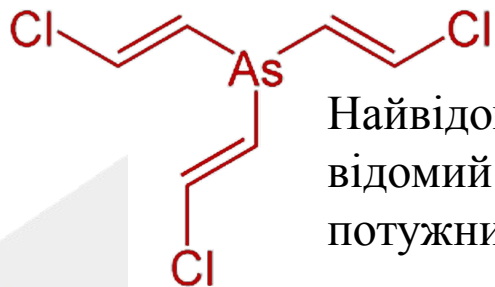


Препарати традиційної китайської медицини.

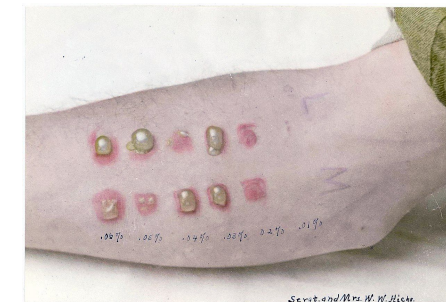
Пацієнт повідомляв, що протягом 5 років споживав традиційні «трав'яні кульки», що містили біля 80 інгредієнтів, у тому числі **As**. Пацієнт скаржився на втому, слабкість, оніміння, а також гіперкератоз рук і ніг, рівень неорганічного **As** в сечі був більш ніж у 120 разів ніж нормальний.



Миш'як у хімічній зброї



Найвідоміша отруйна речовина, **2-хлоровінілдіхлорсарин**, відомий із загальними назвами **люїзит** (Lewisite). Люїзит діє як потужний пухирний агент та подразник легенів.



Під час II світової війни у Криму біля Ластівчиного гнізда було затоплено 24 бочки з токсичними речовинами, які почали просочуватися в море. Вміст As у воді перевищував норму більш ніж **у 100 разів** (відбор проб - 2010 р.).



У дослідженні того ж року, присвяченому визначенню вмісту As, у чорноморських видах риб у болгарському регіоні було визначено вміст **As** в межах допустимих для споживання людиною і зниження загальної концентрацію важких металів відповідно до проведеного аналізу у період 2004–2006 р.

Лікування

Існує два основні підходи до мінімізації впливу **As** на здоров'я людини:

- зменшення забруднення **As** ґрунтових вод
- лікування - зменшення токсичності **As**, терапія наслідків отруєння

Способи лікування:

- хелатотерапія
- вітамінні і мінеральні добавки
- антиоксидантна терапія



Аналітичні методи, що використовуються для вимірювання рівнів **As**:

- анодна стриптинг-вольтамперометрія (ASV),
- атомно-абсорбційна спектроскопія (AAS),
- рентгенівська спектроскопія
- вискоєфективна рідинна хроматографія-атомно флуоресценційна спектрометрія (ВЕРХ-AFS)
- плазмооптична емісійна спектроскопія (ICP-OES)

- індуктивна зв'язана плазмно-масова спектрометрія (ICP-MS)
- атомно-абсорбційна спектрометрія графітної печі (GFAAS)

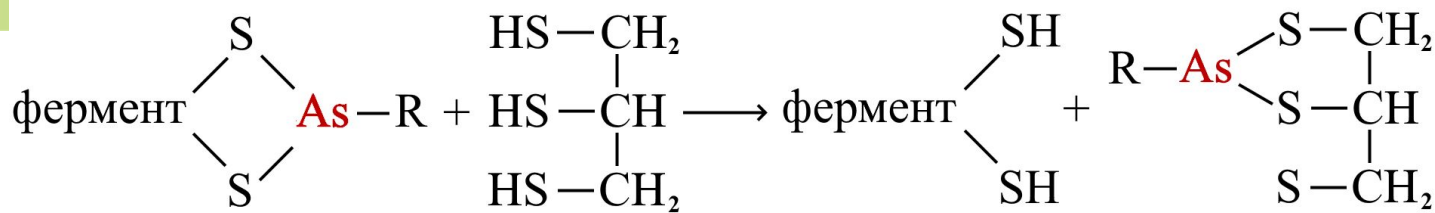


Основні принципи застосування хелатотерапії та основних хелатуючих речовин миш'яку

Наразі рекомендованим методом лікування гострого отруєння **As** є використання специфічних хелаторів металів, здатних взаємодіяти з **As** та утворювати сильні низькотоксичні складні сполуки, які в основному виводяться з сечею.

В випадках коли є підозри на потрапляння в організм **As**, рекомендується введення хелатуючих агентів для профілактики гострої ниркової недостатності.

Хелатори металів на основі тіолу, такі як **DMSA**, **DMPS**, **BAL** та **PCA** в основному вводяться при гострих отруєннях **As**.



Люїзіт-унітіол

Комплекс «люїзіт-унітіол», який ще називають тіоарсенітом, малотоксичний, добре розчинний у воді і легко виводиться з організму з сечею.



Натуральні продукти як хелатуючі та детоксикаційні засоби

БАР що сприяють виведенню As:

Флавоноїди	Вітаміни	Поліфеноли	Сірковмісні сполуки	Мікроелементи
<ul style="list-style-type: none"> • Нарінгенин • Кверцетин • Силімарин • Рутин 	<ul style="list-style-type: none"> • С • Е • Каротиноїди 	<ul style="list-style-type: none"> • Куркумін • Галова кислота 	<ul style="list-style-type: none"> • Таурин • Ліпоєва кислота 	<ul style="list-style-type: none"> • Se • Fe • Zn • Mn

Рослини що використовуються при отруєнні As:



Гінкго дволопатеве
Ginkgo biloba



Куркума доовга
Curcuma longa



Коріандр посівний
Coriandrum sativum



Розторопша плямиста
Silybum marianum



Часник городній
Allium sativum



Історія застосування миш'яку в медицині

В медицині **As** використовують більше 4000 років.

Триоксид миш'яку застосовувався в традиційній давньокитайській медицині, а згодом і в західній.

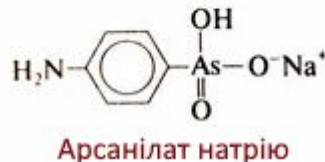
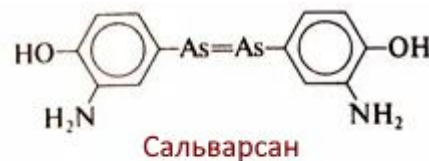
У **XIX** столітті препарати на основі **As** були першими ефективними хіміотерапевтичними засоби проти сифілісу, паразитів та лейкемії.

З **1845 р.** Розчин Фаулера, що містить 1% арсеніту калію ($KAsO_2$), застосовується для лікування лейкемії, хронічної бронхіальної астми, малярії та псоріазу.

До кінця **1950-х** років його використовували в США для лікування сифілісу та малярії. Препарати на основі органічних сполук **As** (арсенобензол) вводили для лікування протозойних інфекцій.



Арсенілат натрію та **Сальварсан** – застосовували для лікування сифілісу



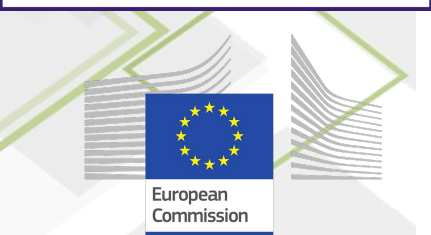


Сучасне використання миш'яку в медицині

Сучасне застосування миш'яку в медицині зосереджене на лікуванні раку.

У 2001 р. FDA США та в 2002 р. Комісія ЄС затвердили препарат триоксиду миш'яку для лікування гострого та промієлоцитарного лейкозу. As_2O_3 був запропонований як перспективний препарат для лікування раку легенів. Синергічний ефект As_2O_3 з інгібітором сімейства В-клітинних лімфом-2 (Bcl-2) (ABT-737) в клітинах раку шийки матки також був доведений для покращення цільової терапії ABT-737. Контрольоване вивільнення As_2O_3 при використанні наночастинок для лікування гепатоцелюлярної карциноми (носій нано- ZrO_2 з мітохондріальним націлюванням). Наночастинки арсенену були запропоновані як нові безпечні терапевтичні засоби для клітин гострого промієлоцитарного лейкозу.

Тетрасульфід тетрамиш'яку (As_4S_4) пропонується як потенційний протипухлинний засіб при раку шлунка, оскільки він ефективно інгібує проліферацію судин шлунка шляхом індукції апоптозу як *in vitro*, так і *in vivo*. Зустрічаються помірні побічні ефекти (10–30%), однак при високих дозах можуть виникнути важкі та інколи летальні ускладнення.



Medical Devices Regulation
EU MDR





Резюме

Підсумовуючи все вищенаведене, можна сказати, що для мінімізації впливу арсену на здоров'я людини потрібно докладати зусиль для контролю екології навколишнього середовища, перш за все питної води, ґрунту, повітря, що допоможе зменшити негативний вплив цього елемента на здоров'я людини.

З іншого боку арсен є умовно есенціальним елементом який потрібен у дуже малій кількості для нормального метаболізму, а також він прийде на захист здоров'я людини у складі сучасних ліків, розроблених з використанням новітніх технологій.







Національний фармацевтичний університет Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації



Кафедра якості стандартизації та
сертифікації ліків

Миш'як. Підступний вбивця чи старий добрий знайомий? Сучасний погляд

 61001, м. Харків, майдан
Захисників України, 17

 Тел.: +38(057)7319276

 <https://ipksf.nuph.edu.ua>

 E-mail



**ІНСТИТУТ
ПІДВИЩЕННЯ
КВАЛІФІКАЦІЇ
СПЕЦІАЛІСТІВ**



Національний фармацевтичний університет
Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації