

CZU 546.19:615.916

## PROPRIETĂȚILE TERAPEUTICE ȘI TOXICOLOGICE ALE ARSENULUI

Mădălina MUSTEAȚĂ\*, Tamara COTELEA

*Catedra de chimie farmaceutică și toxicologică  
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,  
Chișinău, Republica Moldova*

Autor corespondent\*: [madalina.musteata@icloud.com](mailto:madalina.musteata@icloud.com)

### Rezumat

Expunerea la arseniul metaloid este o întâmplare zilnică datorită naturii sale omniprezente în mediu. Arseniul, care apare în multe forme chimice și stări de oxidare diferite, provoacă efecte negative acute și cronice asupra sănătății, inclusiv cancer. Metabolismul arseniului joacă un rol important în toxicitatea acestuia.

Arseniul și compușii de arsen au fost produși și utilizați comercial de secole. Utilizările actuale și istorice ale arseniului includ produse farmaceutice, conservanții pentru lemn, produse chimice agricole și aplicații în industria minieră, metalurgică, fabricarea sticlei și industriile semiconductoare.

**Cuvinte cheie:** arseniu, toxicitate, biometilare, ADN, celulă, mecanism.

### Abstract

#### THERAPEUTIC AND TOXICOLOGICAL PROPERTIES OF ARSENIC

Exposure to metalloid arsenic is a daily occurrence due to its ubiquitous nature in the environment. Arsenic, which occurs in many different chemical forms and oxidation states, causes acute and chronic adverse health effects, including cancer. The metabolism of arsenic plays an important role in its toxicity.

Arsenic and arsenic compounds have been produced and used commercially for centuries. Current and historical uses of arsenic include pharmaceuticals, wood preservatives, agricultural chemicals, and applications in the mining, metallurgical, glassmaking, and semiconductor industries.

**Keywords:** arsenic, toxicity, biomethylation, DNA, cell, mechanism.

## INTRODUCERE

Arseniul este un poluant de mediu și contaminarea sa în apa potabilă este considerată o amenințare gravă pentru sănătatea mediului la nivel mondial. Mecanismul de acțiune toxică este provocat de inactivitatea grupelor sulfhidrice a proteinelor și fermenților, ce duce la dereglarea proceselor metabolice la nivel celular cu o dezvoltare rapidă a schimbărilor distructive. Arsenul posedă o acțiune exprimată protoplasmatică, acțiune capilarotoxică, măbind permeabilitatea vasculară, provocând paralizia capilarelor și afectarea locală a țesuturilor în locul de pătrundere. Actualitatea constă în expunerea cronică a arseniului fiind o cauză a suferinței imense de sănătate, deoarece reprezintă riscul crescut de apariție a diferitelor tulburări, cum ar fi anomalii cardiovasculare, diabet zaharat, neurotoxicitate și nefrotoxicitate. În plus, s-a sugerat că expunerea la arseniu afectează funcția hepatică și induce hepatotoxicitate. Mai mult, numeroase studii au demonstrat inducerea carcinogenității, în special a cancerului de piele, vezică urinară și plămâni după expunerea cronică la arseniu. Prezenta revizuire abordează diverse mecanisme implicate în patogeneza toxicității induse de arseniu și a leziunilor organelor terminale. Industrializarea a modificat excesiv deversarea și distribuția arseniului în mediu prin activități naturale și antropice. Absorbțiile tractului gastrointestinal, pulmonar și dermal sunt responsabile pentru diferite efecte adverse asociate cu toxicitatea arseniului [1].

## SCOPUL LUCRĂRII

Studiul bibliografic al mecanismului acțiunii arsenului la nivel celular și efectele acestuia asupra sănătății oamenilor și animalelor.

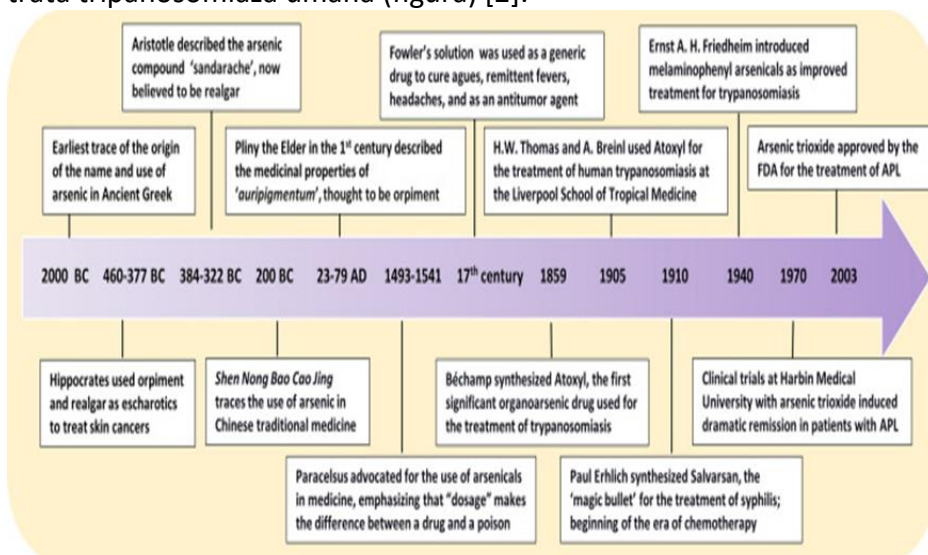
## MATERIALE ȘI METODE

Drept material a servit literatura de specialitate privind proprietățile arseniului, acțiunile terapeutice și toxicologice la nivel mondial, documentația Organizației Mondiale a Sănătății, iar ca metode analiza privind particularitățile arseniului prin elucidarea utilizării în diferite domenii, cât și importanța toxicologică.

## REZULTATE ȘI DISCUȚII

Arseniul a fost folosit ca terapie din cele mai vechi timpuri în civilizațiile greacă și romană, precum și în medicina tradițională chineză și indiană. Hipocrate (460-377 î. Hr.), medicul grec, denumit adesea părintele medicinei, se crede că a administrat mineralele de arseniu auripigment și realgar ca escarotice și remedii pentru ulcere și abcese.

În epoca modernă, utilizarea arsenicalelor ca medicamente a alternat între succese și eșecuri. După cum a fost menționat mai sus, medicamentele arsenice pot fi grupate în general în anorganici, de exemplu, trioxidul de arseniu (ATO) și compuși organici, cum ar fi atoxil (p-aminofenilarsenat sau acid p-arsanilic (p-ASA). Atoxilul, primul medicament organoarsenic artificial eficient, a fost sintetizat de omul de știință francez Antoine Béchamp (1816-1908 d. Hr.), în 1859 prin încălzirea unui amestec de anilină și acid arsenic (figură). Eficacitatea sa clinică nu a fost demonstrată decât aproximativ patruzeci de ani mai târziu, când medicii canadian Harold W. Thomas (1875-1931 d. Hr.) și australianul Anton Breinl (1880-1944 d. Hr.) de la Școala de Medicină Tropicală din Liverpool l-au folosit pentru prima dată în 1905 pentru a trata tripanosomiaza umană (figură) [2].



Figură. Etapele utilizării și dezvoltării arsenicalelor în medicină [2]

Trioxidul de arseniu (ATO) are o istorie lungă de utilizare ca agenți chimioterapeutici pentru cancer. S-a raportat că trioxidul de arseniu (ATO;  $As_2O_3$ ) induce remisie completă fără suprimare severă a măduvei spinării la pacienții cu leucemie promielocitară acută, recidivantă sau refractară (APL). Efectul antiproliferativ al ATO nu se limitează la celulele canceroase leucemice, dar pot fi observate și într-o varietate de alte malignități hematologice. Dovezi acumulate indică faptul că ATO poate afecta multe funcții biologice, cum ar fi proliferare celulară, apoptoză, diferențiere și angiogeneză în liniile celulare derivate din rinichi, cap și gât, ovariene, prostată, hepatice, vezică urinară, colon, plămân, sân, cervical și gastric. Prin urmare, se crede că induce apoptoza în celulele tumorale prin afectarea mitocondriilor și producerea de stres oxidativ.

Atât hiper cât și hipometilarea ADN-ului au fost elucidate în mod repetat atât la nivel de genom, cât și la nivel specific genei. Mecanismele, deși nu sunt pe deplin cercetate, sunt posibile efecte negative asupra structurii ADN, metilării ADN și intensificării formării radicalilor liberi. Arseniul poate fi găsit în unele remedii tradiționale din mai multe țări asiatice. Arseniul poate fi găsit și în unele remedii naturiste sau homeopate [3].

„Soluția Fowlers”, care reprezintă trioxidul de arseniu 1%, a fost folosită în trecut pentru a trata afecțiuni ale pielii, cum ar fi psoriazisul și eczema. De asemenea, a fost folosit pentru a trata leucemia și stomatita. Când cancerul de piele a rezultat din utilizarea soluției Fowler, a existat o scădere marcată a utilizării medicinale a arsenicului.

Arsfenamina (Salvarsan) a fost primul remediu eficient pentru sifilis până când a fost înlocuit cu antibiotice după al Doilea Război Mondial.

Până de curând, mai mulți compuși ai arseniului au fost utilizați ca pesticide și erbicide. Datorită proprietăților sale antifungice, arseniatul de cupru cromat a fost folosit pentru tratarea și conservarea lemnului. Cu toate acestea, utilizarea acestui compus de arsen în produsele de consum a fost interzisă în 2004 în SUA, precum și în Uniunea Europeană, din cauza dovezilor tot mai mari ale toxicității [4]. Pulverizarea pomilor fructiferi cu arseniați metilați, precum și cu alte arsenicale, a fost, de asemenea, utilizată pe scară largă până de curând, datorită proprietăților lor insecticide. Cu toate acestea, utilizarea arsenicalelor în activitățile agricole

a fost eliminată treptat în lumea occidentală din aproximativ 2013. În prezent, Agenția SUA pentru Substanțe Toxice și Registrul Bolilor plasează arseniul pe primul loc pe Lista lor prioritară de substanțe periculoase [5]. Agenția Internațională pentru Cercetarea Cancerului (IARC) clasifică compușii arseniului (As) și arseniului anorganic (iAs) în Grupa 1, cancerigeni pentru oameni [6]. Gazul arsin, cel mai toxic arsenic (expunerea acută), este utilizat comercial în industria microelectronică și este întâlnit accidental în procesele metalurgice și miniere.

Gazul de arsină este utilizat în producția de semiconductori, deși au fost utilizați și înlocuitori cu toxicitate mai mică, cum ar fi tributarsina. Arsina se formează atunci când se adaugă acid sau alte substanțe reducătoare la compușii care conțin arsen, cum ar fi metalele în care arseniul este un contaminant cu nivel scăzut. Gazul de arsină produce un sindrom clinic foarte diferit de alți compuși de arseniu.

Arsenura de galiu este utilizată în componentele integrale:

- dispozitive discrete cu microunde;
- lasere;
- diode emițătoare de lumină;
- celule chimice fotoelectrice și dispozitive semiconductoare.

Alte procese industriale care folosesc arseniul includ:

- centrale electrice pe cărbune;
- întărirea aliajelor metalice ;
- purificarea gazelor industriale (eliminarea sulfului) [7].

Producția comercială mondială de arseniu a fost în scădere constantă, cu un total mondial de 37.500 de tone de  $As_2O_3$  fiind produs în 2004. Din cei mai mari producători au fost China (16.500 tone) și Chile (8000 tone), arseniul fiind produs ca subproduse ale exploatării metalelor, precum cuprul din Chile. Rezervele mondiale sunt estimate a fi de aproximativ de 20 de ori mai mari decât producția mondială anuală. Prețul arseniului metal în SUA a fluctuat în general între ~3,00 USD și 50 de cenți pe liră (0,454 kg) în ultimii 40 ani. În ultimii ani, pe măsură ce conștientizarea efectelor nocive ale concentrațiilor scăzute de arseniu în mediu a crescut, consumul a scăzut rapid. De exemplu, conservarea lemnului industrial din SUA a acceptat în mod voluntar la Consiliul Coordonator al Audiuvizualului

să înceteze utilizarea arseniului conservanți până la sfârșitul anului 2003 și să utilizeze diverși produși de înlocuire [8].

## CONCLUZII

Compușii arseniului sunt poluanți ai mediului. În acest sens ar putea fi considerată o armă și ar putea fi descris drept Războiul împotriva lumii, un război compus din nenumărate lupte de poluare a mediului. Un război la fel de mortal, dar mult mai mult insidios, precum cei care folosesc muniții pentru a-i ucide pe semenii noștri. Dar dacă războiul poate fi rezolvat prin prevenirea actelor inițiale de poluare a mediului, inclusiv cele asociate cu arseniul, ar face posibil să avem o pace nouă și mai durabilă pe care să o transmitem urmașilor noștri. Doar prin scăderea poluării prin arseniului și alți poluanți poate fi câștigat acest război în beneficiul generațiilor viitoare.

În următorii ani, tehnicile de secvențiere de ultimă generație contribuie la abordarea lacunelor referitoare la schimbările la nivel de genom față de modificările regionale în metilarea ADN-ului.

## BIBLIOGRAFIE

1. Arsenic. Disponibil la <https://www.sciencedirect.com/topics/earth-and-planetary-sciences/arsenic> [accesat pe 14. 01. 2023];
2. Ford et al. Clinical Toxicology/ M. D. Ford, K. A. Delaney, L. J. Ling, T. Erickson; 1st ed. – W. B. Saunders Company, 2001;
3. Mandal, B. K. ; Suzuki, K. T. Arsenic round the world: A review. Talanta 2002, 58, 201–235. [Google Scholar] [CrossRef];
4. Rahman, F. A. ; Allan, D. L. ; Rosen, C. J. ; Sadowsky, M. J. Arsenic availability from chromated copper arsenate (CCA)-treated wood. J. Environ. Qual. 2004, 33, 173–180. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed];
5. Substance Priority List. ATSDR. Available online: <https://www.atsdr.cdc.gov/SPL/> (accessed on 24 September 2019);
6. Smoke, T. ; Smoking, I. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans; International Agency for Research on Cancer: Lyon, France, 2004; Volume 100C, ISBN 978-92-832-1320-8. [Google Scholar];
7. Arsenic Toxicity. Where is Arsenic Found?. Disponibil la [https://www.atsdr.cdc.gov/csem/arsenic/where\\_arsenic.html](https://www.atsdr.cdc.gov/csem/arsenic/where_arsenic.html) (accesat pe 10. 03. 2023).
8. ATSDR (2000) Toxicological profile for arsenic: Chapter 6. Analytical methods. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, US Department of Health and Human Services, Public Health Service, pp 301–312.