

Проблемы нормирования мышьяка в бурых водорослях и лекарственных препаратах на их основе

В. М. Шукин*, А. А. Ерина, Е. С. Лисман, О. А. Ваганова

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

Резюме. Морские водоросли обладают свойством концентрировать в своих тканях элементарные токсиканты в высоких концентрациях. Водоросли являются широко используемым сырьем в пищевой и фармацевтической промышленности, поэтому возникает вопрос о необходимости нормирования содержания в них токсикантов. Цель работы — анализ требований российской и зарубежных фармакопей и других нормативных документов к нормированию содержания мышьяка в бурых водорослях. В работе представлены результаты анализа статей Государственной фармакопеи Российской Федерации XIII и XIV изданий, проекта фармакопеи Евразийского экономического союза, Фармакопеи США, Японской фармакопеи, Европейской фармакопеи, Аюрведической фармакопеи Индии, касающихся нормирования содержания мышьяка в лекарственных растительных препаратах (ЛРП). Проанализированы отечественная, международная и зарубежная нормативная документация пищевой промышленности, а также нормативные акты, регулирующие оборот биодобавок, и научные публикации, посвященные вопросам содержания мышьяка в бурых водорослях. Рассмотрена номенклатура определяемых и нормируемых соединений мышьяка, выделены основные подходы и обозначены тенденции в области установления пределов их содержания в ЛРП. Отмечены особенности накопления неорганических соединений мышьяка бурыми водорослями. Показано, что в большинстве зарубежных фармакопей либо установлены отдельные нормы по содержанию мышьяка в бурых водорослях, отличающиеся от общих норм для ЛРП, либо существующие нормы учитывают различную токсичность органических и неорганических соединений мышьяка. Установлена тенденция нормирования содержания элементарных токсикантов, основанная на их максимальной допустимой суточной дозе потребления. Показана необходимость раздельного определения содержания токсичных неорганических соединений мышьяка и потенциально токсичных метиларсоната и диметиларсината в лекарственных растительных препаратах.

Ключевые слова: мышьяк; неорганический мышьяк; метиларсонат; диметиларсинат; элементарные токсиканты; бурые водоросли; фукусовые; ламинариевые; лекарственные растительные препараты; нормирование; токсичность

Для цитирования: Шукин ВМ, Ерина АА, Лисман ЕС, Ваганова ОА. Проблемы нормирования мышьяка в бурых водорослях и лекарственных препаратах на их основе. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2019;9(3):167–172. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2019-9-3-167-172>

***Контактное лицо:** Шукин Виктор Михайлович; Schukin@expmed.ru

Problems of Establishing Limits for Arsenic Content in Brown Algae and Brown Algae-Containing Medicinal Products

V. M. Shchukin*, A. A. Erina, E. S. Lisman, O. A. Vaganova

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

Abstract. Algae tend to accumulate elemental toxic substances in high concentrations. Algae are widely used in the food and pharmaceutical industries, and this dictates the need to establish limits for the content of toxic substances that they may contain. The aim of the study was to analyse the requirements of the Russian and foreign pharmacopoeias and other regulatory documents concerning the limits for the content of arsenic in brown algae. The paper presents the results of analysis of monographs from the State Pharmacopoeia of the Russian Federation, XIII and XIV editions, draft version of the Pharmacopoeia of the Eurasian Economic Union, United States Pharmacopoeia, Japanese Pharmacopoeia, European Pharmacopoeia, and Ayurvedic Pharmacopoeia of India containing limits for the content of arsenic in herbal medicinal products (HMPs). In addition, the authors analysed Russian, international and foreign food industry and dietary supplements regulations, as well as scientific publications on arsenic content in brown algae. They also considered the nomenclature of arsenic compounds to be determined and controlled in medicinal products, highlighted the main approaches to and identified global trends in establishing the limits for their content in HMPs. The paper summarises specific aspects of inorganic arsenic compounds accumulation by brown algae. It was demonstrated that the majority of foreign pharmacopoeias either have specific norms for arsenic content in brown algae, which differ from the norms for HMPs, or have general norms that take into account different toxicity levels of organic and inorganic arsenic compounds. There is a tendency to control the content of elemental toxic substances based on their maximum allowable daily intake. The paper substantiates the need for separate determination of toxic inorganic arsenic compounds and potentially toxic methyl arsonate and dimethyl arsinate in HMPs.

Key words: arsenic; inorganic arsenic; methyl arsonate; dimethyl arsinate; elemental toxic substances; brown algae; fucoids; laminaria; herbal medicinal products; limits; toxicity

For citation: Shchukin VM, Erina AA, Lisman ES, Vaganova OA. Problems of establishing limits for arsenic content in brown algae and brown algae-containing medicinal products. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya* = *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2019;9(3):167–172. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2019-9-3-167-172>

*Corresponding author: Victor M. Shchukin; Schukin@expmed.ru

Макро- и микроэлементный состав бурых водорослей позволяет использовать их как лекарственное растительное сырье (ЛРС) для лекарственных растительных препаратов (ЛРП), обладающих широким спектром полезных свойств, а также в качестве биологически активных добавок (БАД) к пище. Употребляемые человеком бурые водоросли служат источником йода, железа, кальция, калия, кремния, магния, селена, серы, цинка, фосфора, бора, бария, различных аминокислот, витаминов (А, В₁, В₂, В₃, В₁₂, С, D₃ и др.), органических кислот (альгиновая, фолиевая и пантотеновая и др.), клетчатки, полисахаридов (альгинатов, ламинарана, фукоидана), полифенолов. Содержание йода в бурых водорослях выше, чем в других гидробионтах. Этот элемент в основном содержится в виде органических соединений, что облегчает его усвояемость щитовидной железой по сравнению с препаратами на основе йодистого калия.

Состав и содержание микроэлементов в водорослях заметно зависит от вида водорослей, места их произрастания и времени сбора [1, 2]. Это составляет одну из основных проблем установления норм содержания элементных токсикантов (мышьяка, кадмия, ртути и свинца) в бурых водорослях и является предметом многочисленных дискуссий.

В морской воде растворенные формы неорганического мышьяка содержатся обычно в количествах 1–3 мкг/л, при этом его общее содержание в морских водорослях в 1000–50000 раз выше [3] — в тканях этих растений растворенные в воде токсичные формы неорганического мышьяка переходят в относительно нетоксичные органические формы. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) и Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) указывают, что в организм человека мышьяк поступает в основном из воды и морепродуктов [4–6], рекомендуемая доза потребления неорганического мышьяка составляет 3 мкг/кг веса тела в день независимо от способа его поступления в организм¹.

В настоящее время в зарубежной нормативной практике существует несколько принципиально различных подходов к нормированию содержания мышьяка в бурых водорослях. Проведенные нами исследования [7] показали необходимость изменения существующих российских норм, касающихся содержания мышьяка применительно к бурым водорослям как лекарственным растительным препа-

ратам, так как существующие нормы не позволяют в полной мере провести оценку безопасности их использования.

Цель работы — анализ требований российской и зарубежных фармакопей и других нормативных документов к нормированию содержания мышьяка в бурых водорослях.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено информационно-аналитическое исследование проблем нормирования мышьяка в бурых водорослях, были изучены материалы отечественной и зарубежных фармакопей: Государственной фармакопеи Российской Федерации (ГФ РФ) XIII и XIV изданий, проекта фармакопеи Евразийского экономического союза, Фармакопеи США (United States Pharmacopoeia, USP), Японской фармакопеи (Japanese Pharmacopoeia, JP), Европейской фармакопеи (European Pharmacopoeia, Ph. Eur.), Аюрведической фармакопеи Индии (Ayurvedic Pharmacopoeia of India) в области нормирования содержания элементов-токсикантов в ЛРП и в прочих лекарственных средствах (ЛС). Дополнительно были проанализированы отечественная, международная и иностранная нормативная документация в смежных областях (пищевой промышленности, внешнеторговой деятельности), а также нормативные акты, регулирующие оборот биодобавок, и научные публикации, посвященные вопросам содержания мышьяка в бурых водорослях.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Соединения мышьяка с кислородом, хлором или серой называются неорганическим мышьяком (iAs), соединения с водородом или углеродом — органическим. Элементный мышьяк и его неорганические соединения являются нейротоксичными, генотоксичными и канцерогенными, вызывают рак печени, мочевого пузыря, легких и кожи². Попадание в течение длительного времени в организм неорганического мышьяка приводит к диабету, заболеваниям легких и сердечно-сосудистым болезням, в частности, к инфаркту миокарда [8]. Также обнаружено негативное влияние неорганического мышьяка на развитие плода и детскую смертность [9].

В морской биоте мышьяк содержится в основном в виде органических соединений. В отличие от неорганических форм трех- (AsIII) и пятивалентного (AsV) мышьяка его органические производ-

¹ WHO Technical Report Series 959. Evaluation of certain contaminants in food: 72nd report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). World Health Organization, Geneva.

² A toxicological profile for arsenic. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. 2007.

ные (арсенобентаин (AsB), арсеносахара (As sugar), арсенохолин (AsC), арсенолипиды, метиларсонат (ММА) и диметиларсинат (DMA) малотоксичны. Порядок токсичности соединений мышьяка снижается от неорганического к органическому по показателю LD₅₀: AsIII (14) > AsV (20) > MMA (700–1800) > DMA (700–2600) > AsC (>6500) > AsB, As sugar (>10000) [10]. Токсичность арсенолипидов до сих пор точно не установлена. Согласно классификации Международного агентства по изучению рака (IARC), соединения неорганического мышьяка относятся к канцерогенам группы 1 (вещества с доказанной канцерогенностью для человека), диметиларсиновая и монометиларсионовая кислоты — к канцерогенам группы 2В (вещества, возможно приводящие к раку), арсенобентаин и прочие органические соединения мышьяка — к группе 3 (вещества, не классифицируемые по канцерогенности)³.

Несмотря на гармонизацию зарубежных фармакопей, принципы нормирования элементов-токсикантов в ЛРС и ЛРП, закрепленные в них, несколько отличаются. В зарубежной нормативной документации существуют три основных подхода к нормированию таких элементов, в частности мышьяка, в ЛРС и ЛРП, применяемые при оценке качества бурых водорослей:

- установление общих норм для всех видов сырья и препаратов;
- установление общих норм одновременно с частными нормами для отдельных объектов;
- установление общих норм, учитывающих содержание наиболее токсичных форм нормируемых элементов.

Установление общих норм является одним из наиболее простых подходов при нормировании, первой стадией разработки требований к ЛРС и ЛРП. Нормы для ЛРС и ЛРП часто базируются на аналогичных нормах для пищевых продуктов. ВОЗ признает этот путь к нормированию как исходный, но рекомендует проводить дополнительные исследования для ЛРС и ЛРП, используя наиболее современные из имеющихся аналитических методов⁴. Данный подход был реализован, в частности, в отечественной ГФ РФ XIII изд., в которой были впервые введены индивидуальные нормы по содержанию элементов-токсикантов⁵. При ее разработ-

ке учитывались требования СанПиН 2.3.2.1078-01 «Гигиенические требования безопасности и пищевой ценности пищевых продуктов» по содержанию мышьяка, свинца, кадмия и ртути в БАД на растительной основе [11]. В ГФ РФ XIV изд. уже предусмотрена возможность установления индивидуальных норм по содержанию элементных токсикантов для различных видов ЛРП и ЛРС, и, в частности, для ламинарии норма содержания мышьяка увеличена до 90 мг/кг⁶ (аналогично с требованиями в Ph. Eur. IX изд.⁷). В существующем проекте фармакопеи ЕАЭС указаны общие нормы по содержанию элементных токсикантов для всего растительного сырья, и не предусмотрена возможность введения индивидуальных норм для отдельных видов ЛРП⁸, общее содержание мышьяка лимитировано на уровне 0,5 мг/кг. В Техническом регламенте Таможенного союза «О безопасности пищевой продукции» (ТР ТС 021/2011), так же как в СанПиН 2.3.2.1078-01, для водорослей и морских трав заложена норма содержания общего мышьяка в 5 мг/кг, относящаяся к готовой реализуемой продукции, а не к высушенному образцу растительного сырья. Такое разнообразие норм не позволяет установить общие требования ко всему сырью из бурых водорослей.

Одинаковые нормы по содержанию общего мышьяка для всех видов растительного сырья заложены в китайских внешнеторговых стандартах для лекарственного растительного сырья и препаратах на его основе, базирующихся на требованиях Китайской фармакопеи⁹. В последнее время в китайских пищевых стандартах появляется подход, состоящий в раздельном определении органического и неорганического мышьяка; уровень определения соответствует европейским требованиям¹⁰. Индийское министерство, регламентирующее оборот аюрведических препаратов, также требует определять содержание элементных токсикантов, в том числе мышьяка, при регистрации лекарственных растительных препаратов (общее содержание на уровне 3 мг/кг). Общие требования по содержанию элементов-токсикантов во всех ЛРП установлены в «Сертификационной схеме»¹¹.

В соответствии с требованиями к селективному определению тяжелых металлов и мышьяка Меж-

³ A review of human carcinogens. Part C: Arsenic, metals, fibres, and dusts. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 100C.

⁴ WHO guidelines for assessing quality of herbal medicines with reference to contaminants and residues. World Health Organization, 2007.

⁵ ОФС.1.5.3.0009.15. Определение содержания тяжелых металлов и мышьяка в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах. Государственная фармакопея Российской Федерации XIII изд. Т. 2. 2015.

⁶ ФС.2.5.0080.18. Ламинарии слоевища (морская капуста). Государственная фармакопея Российской Федерации XIV изд. Т. 4. 2018.

⁷ Monograph 01/2008:1426 Kelp. European Pharmacopoeia, 9th ed., Vol. 1. Strasbourg: European Department for the Quality of Medicines & Health Care; 2016.

⁸ ОФС.2.4.27. Тяжелые металлы и мышьяк в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах (проект). Фармакопея Евразийского экономического союза.

⁹ Green Standards of medicinal plants and preparations for foreign trade and economy WM/T2–2004. Ministry of Commerce of the People's Republic of China.

¹⁰ National Food Safety Standard Maximum Levels of Contaminants in Foods United States Department of Agriculture.

¹¹ Voluntary Certification Scheme for AYUSH Products. Quality Council of India.

дународные соглашения Ассоциации государств Юго-Восточной Азии (АСЕАН) установили общие требования по содержанию мышьяка и тяжелых металлов для продуктов традиционной медицины (ЛРП) и БАД на растительной основе¹².

Особенности содержания элементных токсикантов в бурых водорослях начали изучаться в Европе в конце 70-х годов XX века [12]. Данные о заметном различии в накоплении органического и неорганического мышьяка послужили основой разработки и внедрения отдельных норм по содержанию неорганического мышьяка в Великобритании, Австралии, а также США. Впервые в европейских странах рекомендации по определению iAs в употребляемых в пищу бурых водорослях появились во Франции в 1992 г. [13]. Согласно исследованиям, проведенным Агентством по стандартам на пищевые продукты Великобритании, в большинстве видов бурых водорослей (за исключением *Hizikia fusiformis*) содержание iAs не превышает 0,3 мг/кг [14]. Исследование австралийского Агентства по безопасности пищевых продуктов в 2010 г. также показало практическое отсутствие на рынке бурых водорослей с содержанием iAs, превышающим рекомендуемый безопасный уровень в 1 мг/кг¹³. В рекомендациях Австралии, Новой Зеландии, Канады и Великобритании с 2004 г. существуют предупреждения о повышенном содержании iAs только для *Hizikia fusiformis*. Данные рекомендации подтверждены в 2016 г.¹⁴

Европейская фармакопея не имеет общих норм по содержанию мышьяка, хотя общие нормы по содержанию кадмия, свинца и ртути приведены¹⁵. В частной статье по бурым водорослям *Kelp* уже в 2005 г. (Ph. Eur. V изд.) зафиксированы нормы по содержанию общего мышьяка в *Fucus vesiculosus* L., *Fucus serratus* L. и *Ascophyllum nodosum*, принадлежащих порядку фукусовые, семейства фукусовые. Приведенные нормы указаны с учетом высокого содержания в *Fucus vesiculosus* L., *Fucus serratus* L. и *Ascophyllum nodosum* органического мышьяка при практическом отсутствии iAs. Общих требований к содержанию мышьяка в пищевых продуктах в европейских странах также не имеется. Многочисленные исследования 2014–2017 гг. показывают, что и водоросли *Laminaria digitata* могут накапливать значительные количества iAs, однако

другие растения, например фукусовые водоросли *Ascophyllum nodosum*, в тех же условиях не аккумулируют его в значительных количествах [15]. Эти и другие исследования служат основой для пересмотра уровней содержания мышьяка в бурых водорослях в общеевропейской нормативной документации и внедрению норм, базирующихся на максимальной допустимой суточной дозе потребления элементных токсикантов¹⁶.

В США нормы по содержанию элементных токсикантов в пище и методы определения их содержания приведены в «Кодексе пищевых химикатов», в котором с 1981 г. устанавливается предельное содержание iAs в пищевой продукции из бурых водорослей, в том числе из ламинарии, на уровне 3 мг/кг¹⁷. В 1988 г. Агентство по защите окружающей среды США впервые установило рекомендуемую дозу по суточному потреблению iAs для человека (уровень наименьшего наблюдаемого неблагоприятного эффекта 0,3 мкг/кг в сут)¹⁸. Данный уровень служит для расчета норм по содержанию iAs в продуктах питания, биодобавках и лекарственных средствах. Американская ассоциация растительных продуктов рекомендует ограничивать потребление iAs из растительных биодобавок на уровне 10 мг/кг в сут. В USP установлены уровни содержания iAs, исходя из максимально допустимых дневных норм потребления, причем допустимое содержание и объекты нормирования могут меняться. В 2010 г. на фармакопейном форуме были установлены временные лимиты по содержанию iAs в лекарственных средствах на уровне 1,5 мг/кг¹⁹. В USP 35 издания содержание общего мышьяка нормировалось только для ЛРП (в жирных кислотах и маслах)²⁰, в USP 36 издания в разделе «Элементные включения»²¹ указаны нормы по содержанию iAs во всех лекарственных препаратах на уровне 1,5 мг/кг. Начиная с USP 38 издания, в ЛРП уже нормируется содержание неорганического мышьяка во всех препаратах растительного происхождения на уровне 2 мг/кг²². Параллельно для изучения возможной канцерогенной токсичности ведутся работы по оценке содержания ДМА и ММА в различных природных материалах. Методики по селективному определению неорганического мышьяка, ДМА и ММА были одобрены Управлением

¹² ASEAN Guidelines on Limits of Contaminants for Health Supplements. Association of Southeast Asian Nations. 2013.

¹³ Inorganic arsenic in seaweed and certain fish NSW/FA/CP043/1102 New South Wales Food Authority. 2010.

¹⁴ Imported food risk statement Hijiki seaweed and inorganic arsenic. Food Standards Australia New Zealand. 2016.

¹⁵ Herbal Drugs, General Chapter 1433. European Pharmacopoeia. 9th ed. Supplement 9.2.2017.

¹⁶ Q3D Elemental Impurities. Guidance for Industry. The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). 2015.

¹⁷ National Research Council. Food Chemicals Codex. 3rd ed. Washington, DC: The National Academies Press. 1981.

¹⁸ Arsenic, inorganic; CASRN 7440-38-2. United State Environmental Protection Agency.

¹⁹ Pharmacopeial Forum 36(1) In-Process Revision: <232> Elemental impurities — limits 2010:37(3).

https://www.usp.org/sites/default/files/usp/document/our-work/chemical-medicines/key-issues/in_processrevision_232_elementalimpuritieslimits.pdf

²⁰ Fats and fixed oils. General chapters 401. United State Pharmacopoeia 35th ed. 2011.

²¹ Elemental impurities — limits. General chapters 232. United State Pharmacopoeia 36th ed. 2013.

²² Articles of Botanical Origin. General chapters 561. United State Pharmacopoeia 38th ed. 2015.

по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) в 2012 г.²³

В последние годы взят курс на гармонизацию национальных и международных фармакопей, в частности в области содержания элементов-токсикантов в лекарственных препаратах. Основой современного подхода нормирования при этом является оценка количества элементных примесей во всех ЛС, в том числе и ЛРП, базирующаяся на максимально возможном уровне потребления этих элементов. Нормы, приведенные в рекомендациях Международного совета по гармонизации технических требований к лекарственным средствам для медицинского применения (ICH), учитывают степень токсичности и усваиваемости различных форм элементных соединений, а не просто их валовой состав, в том числе отличия в содержании общего и неорганического мышьяка. Данные нормы уже приняты в США, начиная с USP 38 изд., и в настоящий момент происходит их внедрение в Ph. Eur. и JP.

В России также были разработаны нормы допустимого суточного потребления элементных токсикантов человеком²⁴, но, к сожалению, эти показатели практически не применяются в процессе регулирования хозяйственной деятельности и на сегодняшний день не введены ни в СанПиН, ни в ГФ РФ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, нами была проанализирована нормативная документация различных стран, регламентирующая уровни содержания мышьяка в лекарственных препаратах, БАД и пищевой продукции на основе бурых водорослей.

В большинстве ведущих зарубежных фармакопей установлены отдельные нормы по содержанию мышьяка в бурых водорослях, отличающиеся от общих норм для ЛРП. В ряде случаев существующие нормы учитывают различную токсичность органических и неорганических соединений мышьяка.

Наряду с общей тенденцией установления уровней содержания элементов-токсикантов в ЛС на основе допустимых норм суточного потребления для мышьяка актуально также определение содержания его форм, отличающихся по токсичности, в ЛРС и ЛРП.

Полученные результаты могут быть использованы в дальнейшем для внесения изменений в отечественную нормативную документацию в области нормирования содержания различных соединений мышьяка в ЛРП и БАД на основе бурых водорослей с учетом специфики накопления различных форм мышьяка в этом виде морской биоты.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00154-19-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР АААА-А18-118021590049-0).

Acknowledgements. The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project № 056-00154-19-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. АААА-А18-118021590049-0).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.
Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Боголицын КГ, Каплицин ПА, Кашина ЕМ, Иванченко НЛ, Кокрятская НМ, Овчинников ДВ. Особенности минерального состава бурых водорослей Белого и Баренцева морей. *Химия растительного сырья*. 2014;(1):243–50. [Bogolitsyn KG, Kaplitsin PA, Kashina EM, Ivanchenko NL, Kokryatskaya NM, Ovchinnikov DV. Peculiarities of the mineral composition of the brown algae in the White and Barents seas. *Khimiya rastitel'nogo syr'ya = Chemistry of Plant Raw Material*. 2014;(1):243–50 (In Russ.)]
2. Аминина НМ, Вишневская ТИ, Гурулева ОН, Ковековдова ЛТ Состав и возможности использования бурых водорослей дальневосточных морей. *Вестник Дальневосточного отделения Российской академии наук*. 2007;(6):123–30. [Aminina NM, Vishnevskaya TI, Guruleva ON, Kovekovdova LT. Biological value and parameters of safety of brown seaweeds in the Far-Eastern seas. *Vestnik Dal'nevostochnogo otdeleniya Rossiyskoy akademii nauk = Vestnik of the Far East Branch of the Russian Academy of Sciences*. 2007;(6):123–30 (In Russ.)]
3. Ma Z, Lin L, Wu M, Yu H, Shang T, Zhang T, Zhao M. Total and inorganic arsenic contents in seaweeds: Absorption, accumulation, transformation and toxicity. *Aquaculture*. 2018;497:49–55. <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2018.07.040>
4. Taylor V, Goodale B, Raab A, Schwerdtle T, Reimer K, Conklin S, et al. Human exposure to organic arsenic species from seafood. *Sci Total Environ*. 2017;580:266–82. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.12.113>
5. Mania M, Rebeniak M, Szynal T, Wojciechowska-Mazurek M, Starska K, Ledzion E, Postupolski J. Total and inorganic arsenic in fish, seafood and seaweeds — exposure assessment. *Rocz Panstw Zakl Hig*. 2015;66(3):203–10. PMID: 26400115
6. Круглякова УС, Багрянцева ОВ, Евстратова АД, Малинкин АД, Гмошинский ИВ, Хотимченко СА. Раздельное количественное определение органических и неорганических форм мышьяка в морепродуктах. *Анализ риска здоровью*. 2018;(2):112–8. [Kruglyakova US, Bagryantseva OV, Evstratova AD, Malinkin AD, Gmoshinskiy IV, Khotimchenko SA. Separate quantitative determination of organic and inorganic forms of arsenic in seafood. *Analiz riska zdorov'ya = Health risk analysis*. 2018;(2):112–8 (In Russ.)] <https://doi.org/10.21668/health.risk/2018.2.13>
7. Щукин ВМ, Кузьмина НЕ, Ерина АА, Яшкир ВА, Меркулов ВА. Сравнительный анализ содержания тяжелых металлов, алюминия и мышьяка в бурых водорослях различного происхождения. *Химико-фармацевтический журнал*. 2018;52(7):30–6. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2018-52-7-30-36>. [Shchukin VM, Kuz'mina NE, Erina AA, Yashkir VA, Merkulov VA. Comparative analysis of the heavy metal, aluminum, and arsenic contents in brown algae of various origins. *Pharmaceutical*

²³ High Performance Liquid Chromatography Inductively Coupled Plasma-Mass Spectrometric Determination of Four Arsenic Species in Fruit Juice. United State Food and Drug Administration. 2012.

²⁴ Р 2.1.10.1920-04. Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. 2004.

- Chemistry Journal*. 2018;52(7):627–34. <https://doi.org/10.1007/s11094-018-1872-8>
8. Gómez-Ariza J. Arsenic metabolites in human serum and urine after seafood (*Anemonia sulcata*) consumption and bioaccessibility assessment using liquid chromatography coupled to inorganic and organic mass spectrometry. *Microchem J*. 2014;112:56–64. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2013.09.007>
 9. Quansah R, Armah FA, Essumang DK, Luginaah I, Clarke E, Marfoh K, et al. Association of arsenic with adverse pregnancy outcomes/infant mortality: a systematic review and meta-analysis. *Environ Health Perspect*. 2015;123(5):412–21. <https://doi.org/10.1289/ehp.1307894>
 10. Niegel C, Matysik FM. Analytical methods for the determination of arsenosugars — a review of recent trends and developments. *Anal Chim Acta*. 2010;657(2):83–99. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2009.10.041>
 11. Терешкина ОИ, Самылина ИА, Рудакова ИП, Гравель ИВ. Гармонизация подходов к оценке безопасности состава лекарственных растительных препаратов. *Биомедицина*. 2011;(3):80–6. [Tereshkina OI, Samylina IA, Rudakova IP, Gravel IV. Harmonization of approaches to safety assessment of medicinal plant drugs. *Biomedicina = Biomedicine*. 2011;(3):80–6 (In Russ.)]
 12. Sanders JG. The concentration and speciation of arsenic in marine macro-algae. *Estuarine and Coastal Marine Science*. 1979;9(1):95–9. [https://doi.org/10.1016/0302-3524\(79\)90010-0](https://doi.org/10.1016/0302-3524(79)90010-0)
 13. Mabeau S, Fleurence J. Seaweed in food products: biochemical and nutritional aspects. *Trends Food Sci Technol*. 1993;4(4):103–7. [https://doi.org/10.1016/0924-2244\(93\)90091-n](https://doi.org/10.1016/0924-2244(93)90091-n)
 14. Rose M, Lewis J, Langford N, Baxter M, Origgi S, Barber M, et al. Arsenic in seaweed — forms, concentration and dietary exposure. *Food Chem Toxicol*. 2007;45(7):1263–7. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2007.01.007>
 15. Ronan JM, Stengel DB, Raab A, Feldmann J, O'Hea L, Bralatei E, McGovern E. High proportions of inorganic arsenic in *Laminaria digitata* but not in *Ascophyllum nodosum* samples from Ireland. *Chemosphere*. 2017;186:17–23. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2017.07.076>

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Шукин Виктор Михайлович. Victor M. Shchukin. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-9440-0950>

Ерина Алина Андреевна. Alina A. Erina. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-7488-7204>

Лисман Евгения Сергеевна. Evgenia S. Lisman. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-1637-9081>

Ваганова Ольга Александровна, канд. фарм. наук. Olga A. Vaganova, Cand. Sci. (Pharm.). **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-2904-7382>

Статья поступила 29.01.2019

После доработки 03.04.2019

Принята к печати 16.08.2019

Article was received 29 January 2019

Revised 3 April 2019

Accepted for publication 16 August 2019