

ТОКСИКОДИНАМІКА БРОМУ В ОРГАНІЗМІ ЩУРІВ ЗА УМОВ ГОСТРОГО ОТРУЄННЯ НАТРІЮ БРОМІДОМ

О. Л. Оробченко, М. Є. Романько, Ю. М. Коренева, О. Т. Куцан
okutsan@ukr.net

Національний науковий центр «Інститут експериментальної
і клінічної ветеринарної медицини» НААН,
м. Харків, 61023, вул. Пушкінська, 83, Україна, admin@vet.kharkov.ua

Спектр екологічних впливів токсикантів неорганічного походження, зокрема мікроелементів, на клітинному, системному і організменному рівнях значною мірою залежить від концентрації та тривалості експозиції токсичної речовини, попереднього стану здоров'я тварин та їх імунологічної реактивності. На сьогодні встановлено, що механізми і швидкість проникнення мікроелементів крізь різні біологічні бар'єри та вибіркоче накопичення залежить не лише від їх фізико-хімічних властивостей і хімічного складу, а й від умов внутрішнього середовища макроорганізму. Одним із таких мікроелементів є Бром. У статті наведені результати експериментальних досліджень параметрів токсикодинаміки Брому в організмі щурів за умов гострого отруєння натрію бромідом у дозах 37,0 ($1/_{100} DL_{50}$) і 370,0 мг/кг ($1/_{10} DL_{50}$) маси тіла (за Бромом).

Встановлено, що за одноразового перорального введення розчину натрію броміду в дозі 370,0 мг/кг маси тіла реєстрували зниження загального гемоглобіну (на 16,1 %), рівня показників протеїнограми (за зниженням загального протеїну та його альбумінової фракції у середньому на 13,5 та 13,2 %) і неспецифічної імунної резистентності (за зниженням утворення ЦІК на 13,4 % та підвищенням серомукоїдів на 20,7 %), а також гіпоглікемію (на 17,1 %) та зниження ензиматичної активності обох амінотрансфераз (за зниженням активності АЛТ та АсАТ в середньому на 8,0 і 13,8 % та на 8,2 і 10,3 %, $P < 0,05$) у крові щурів лише наприкінці експерименту (7- і 14-та доба). Отже, механізм токсичної дії Брому у організмі щурів характеризувався перенаправленням метаболічних реакцій, превалюванням катаболічних процесів над анаболічними поряд із втратою структурних і енергетичних ресурсів і має дозозалежний характер. Враховуючи одноразове введення токсиканту та ступінь відхилення досліджених показників, можна припустити, що в результаті адаптаційних процесів в організмі тварин у подальшому можливе відновлення таких параметрів до фізіологічного рівня. Проте актуальним є проведення подальших досліджень параметрів токсикодинаміки за умов хронічного (тривалого) надходження Брому в організм лабораторних і продуктивних тварин.

Ключові слова: ЩУРИ, БРОМ, ДОЗИ, КЛІНІКО-БІОХІМІЧНІ МАРКЕРИ, КРОВ, ТОКСИКОДИНАМІКА, ОТРУЄННЯ

TOXICODYNAMICS OF BROMINE IN RATS UNDER AN ACUTE POISONING WITH SODIUM BROMIDE

O. L. Orobchenko, M. Y. Romanko, Y. M. Koreneva, O. T. Kutsan
okutsan@ukr.net

National Scientific Center "Institute of Experimental and Clinical Veterinary Medicine",
83 Pushkinska str., Kharkiv 61023, Ukraine,
tel.: +38 (057) 707-20-44, tel./fax: +38 (057) 704-10-90, admin@vet.kharkov.ua

The spectrum of environmental impacts of inorganic origin toxicants, trace elements, in particular, on the cellular, systemic and organism levels mostly depends on the concentration of the toxic substance exposure duration and the previous health condition of the animals and their immunological reactivity. It has been found for today that mechanisms and the rate of trace elements penetration through various biological barriers and selective accumulation depends not only on their physical and chemical properties and chemical composition, but also on the conditions of the internal environment of the microorganism. One of such element is Bromine. The article presents the results of experimental studies of Bromine toxicodynamics parameters in rats under an acute poisoning with sodium Bromide at a dose of 37.0 ($1/_{100} DL_{50}$) and 370.0 mg/kg ($1/_{10} DL_{50}$) of the body weight (by Bromine).

It has been found that with a single oral administration of sodium bromide at a dose of 370.0 mg/kg of the body weight the total hemoglobin reducing (16.1 %), the amount of proteinograms indicators (by reducing of the total protein

and its albumin function on average of 13.5 and 13.5 %) and nonspecific immune resistance (due to the decrease of circulating immune complexes formation by 13.4 % and the rising of serumkoids by 20.7 %), and also hypoglycemia (17.1%) and hypofermentemia of both aminotransferases (due to a decrease of the ALT and AST activity by 8.0 and 13.8 %; 8,2 and 10.3 %; $P < 0.05$) were registered in the rats blood just on the end of the experiment (7th and 14th day). Thus, the mechanism of toxic action of Bromine in rats was characterized by redirection of metabolic reactions the prevalence of catabolic processes over anabolic along with the loss of structural and energy resources and is dose-dependent. Considering a single injection of a toxicant and a degree of explored indicators deviation, I can assume that as a result of adaptation processes in the animal body, it is possible to restore such parameters to the physiological level in future. However, conducting further research on the parameters of toxicodynamics in the conditions of chronic (prolonged) receipt of Bromine in the organism of laboratory and productive animals is relevant today.

Keywords: RATS, BROMINE, DOSES, CLINICAL AND BIOCHEMICAL MARKERS, TOXICODYNAMICS, POISONING

ТОКСИКОДИНАМИКА БРОМА В ОРГАНИЗМЕ КРЫС В УСЛОВИЯХ ОСТРОГО ОТРАВЛЕНИЯ НАТРИЕМ БРОМИДОМ

А. Л. Оробченко, М. Є. Романько, Ю. Н. Коренева, А. Т. Куцан
okutsan@ukr.net

Национальный научный центр «Институт экспериментальной
и клинической ветеринарной медицины» НААН,
ул. Пушкинская, 83, г. Харьков, 61023, Украина, admin@vet.kharkov.ua

Спектр экологического влияния токсикантов неорганического происхождения, в частности микроэлементов, на клеточном, системном и организменном уровнях в значительной мере зависит от концентрации и длительности экспозиции токсичного вещества, предварительного состояния здоровья животных и их иммунной реактивности. Сегодня установлено, что механизмы и скорость проникновения микроэлементов через различные биологические барьеры и выборочное накопление зависит не только от их физико-химических свойств и химического состава, а и от условий внутренней среды макроорганизма. Одним из таких микроэлементов является Бром. В статье приведены результаты экспериментальных исследований параметров токсикодинамики Брома в организме крыс в условиях острого отравления натрием бромидом в дозах 37,0 ($1/_{100} DL_{50}$) и 370,0 мг/кг ($1/_{10} DL_{50}$) массы тела (по Бром).

Установлено, что при однократном пероральном введении раствора натрия бромида в дозе 370,0 мг/кг массы тела регистрировали снижение содержания общего гемоглобина (в среднем на 16,1 %), уровня показателей протеинограммы (по снижению уровня общего протеина и его альбуминовой фракции на 13,5 и 13,2 %) и неспецифической иммунной резистентности (по снижению образования ЦИК на 13,4 % и увеличению серомукоидов на 20,7 %), а также гипогликемию (по снижению содержания глюкозы на 17,1 %) и гипоферментемию обеих аминотрансфераз (по снижению активности АлАТ и АсАТ в среднем на 10,9 % и на 9,3 %; $P < 0.05$) соответственно в крови крыс только в конце эксперимента (7-е и 14-е сутки). Таким образом, механизм токсического воздействия Брома в организме крыс характеризовался перенаправлением метаболических реакций, преобладанием катаболических процессов над анаболическими вместе с расходом структурных и энергетических ресурсов и носил дозозависимый характер. Исходя из однократного введения токсиканта и степени отклонения исследуемых показателей, можно предположить, что в результате адаптационных процессов в организме животных в последующем возможно восстановление таких параметров до физиологического уровня. Поэтому представляется актуальным и своевременным проведение последующих экспериментов по изучению параметров токсикодинамики в условиях хронического (длительного) поступления Брома в организм лабораторных и продуктивных животных.

Ключевые слова: КРЫСЫ, БРОМ, ДОЗЫ, КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ, ТОКСИКОДИНАМИКА, ОТРАВЛЕНИЕ, КРОВЬ

Спектр екологічних впливів токсикантів неорганічного походження, зокрема мікроелементів, на клітинному, системному і організменному рівнях суттєво залежить від

концентрації та тривалості експозиції токсичної речовини, попереднього стану здоров'я тварин та їх імунологічної реактивності. На сьогодні встановлено, що механізми і швид-

кість проникнення мікроелементів крізь різні біологічні бар'єри та вибіркоче накопичення залежить не лише від їх фізико-хімічних властивостей і хімічного складу, а й від умов внутрішнього середовища макроорганізму. Проте через значне розмаїття шкідливих речовин немає єдиної думки серед вчених щодо механізмів їх впливу на тваринний організм [20]. Одним із таких мікроелементів є Бром.

Бром — представник групи галогенів, хімічний елемент VII групи четвертого періоду періодичної системи хімічних елементів Д. І. Менделєєва. У природі наявний у вигляді бромідів (солей). Найчастіше трапляється в морській воді, у водах солоних озер, нафтових бурових свердловин, в земній корі — у верхньому шарі родовищ кухонної солі [3, 9]. Відомо, що Бром, як і будь-який мікроелемент, може бути незамінним [13] і (у великих кількостях) небезпечним для здоров'я тварин і людини.

Бром як техногенний екотоксикант може потрапляти до організму з водою та кормами. Нашими попередніми дослідженнями встановлено високий вміст Брому в водних джерелах з господарств Миколаївської, Полтавської та Черкаської областей, а також в таких кормах, як сіно люцерни, ячмінь та солома, соняшникові макухи, зелена маса рослин (кукурудза, суданська трава, люцерна) тощо. При цьому рівень Брому становив від 8,0 до 40 мг/кг маси корму [8]. Аналогічні дослідження були проведені на території Великобританії Fernandes A. R. зі співавт. [6], які встановили, що у трав'янистих кормах міститься від 30,94 до 132,5 мг/кг Брому.

Хронічне отруєння Бромом і його сполуками називають бромізмом, який проявляється ураженням центральної нервової системи: апатією, порушенням координації рухів, тремором, сонливістю та комою, у деяких випадках — акне та висипаннями на шкірі [16]. При гострому отруєнні Бром подразнює слизову оболонку шлунку, викликаючи при цьому нудоту та блювання [10, 16].

Бром має здатність до кумуляції, тому навіть малі дози є досить токсичними. Наприклад, J. du Toit and N. H. Casey довели [18], що за хронічного задавання бройлерам Брому в дозі 3,0 мг/дм³ води реєстрували високі концентрації

елементу в нирках, щитоподібній залозі, печінці, серцевому, стегновому та грудному м'язах; гістопатологічні дослідження показали гіпертрофію печінки, пошкодження гепатоцитів та незначні зміни в нирках і щитоподібній залозі. Але слід зазначити, що клінічним і морфологічним змінам в органах і тканинах ураженого Бромом організму передуватимуть біохімічні перетворення метаболічних процесів.

Отже, метою нашої роботи було визначення токсикодинаміки Брому в організмі білих щурів за умов гострого отруєння натрію бромідом.

Матеріали і методи

Експериментальні дослідження проводили на базі віварію лабораторії токсикологічного моніторингу відділу токсикології, безпеки та якості сільськогосподарської продукції ННЦ «ЛЕКВМ». Об'єктом дослідження були білі щури-самці (n=60) віком 3–4 місяці та середньою масою 150–200 г. За принципом аналогів було сформовано дві дослідні та одну контрольну групи тварин (n=20): щурам I дослідної групи вводили водний розчин натрію броміду в дозі (за Бромом) $1/_{100} DL_{50}$ (37,0 мг/кг маси тіла), II дослідної групи — $1/_{10} DL_{50}$ (370,0 мг/кг маси тіла); контрольної групи — дистильовану воду відповідно. Розчин Брому (натрію броміду) вводили одноразово за допомогою зонду.

Під час хлороформного наркозу проведено забій лабораторних тварин через 4 год та на 1-, 3- 7- та 14-ту добу після введення по 4 щури з групи для відбору проб крові тотальним знекровленням для подальшого визначення токсикодинаміки Брому в організмі щурів.

Токсикодинаміку Брому вивчали за станом клініко-біохімічних маркерів. У крові щурів досліджували кількість лейкоцитів і еритроцитів, вміст загального гемоглобіну загальноприйнятими гематологічними методами; у плазмі крові — рівень загального протеїну та його альбумінової фракції, циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) середньої молекулярної маси та серомукоїдів та вміст глюкози, загального холестеролу, сечовини, креатиніну та активність аспартатамінотрансферази (АсАТ, КФ 2.6.1.1) і аланінамінотрансферази (АлАТ,

КФ 2.6.1.2) загальноприйнятими біохімічними методами спектрофотометрично (SHIMADZU UV-1800, Японія) за використання наборів реактивів виробництва НВП «Філісіт-Діагностика» (Україна) [11, 19].

Маніпуляції над тваринами здійснювали відповідно до чинних нормативних документів [2, 5, 7].

Статистичну обробку результатів досліджень проведено за допомогою пакета прикладних програм *Microsoft Excel 2003* (для *Windows XP*). Вірогідність отриманих результатів оцінювали за критерієм Стюдента.

Результати й обговорення

Результати вивчення токсикодинаміки Броду наведені в табл. 1–3 та на рис. 1 і 2. У табл. 1 наведено результати гематологічних досліджень крові щурів у динаміці експерименту.

Встановлено, що кількість еритроцитів та лейкоцитів у крові щурів дослідних груп протягом експерименту не набувала вірогідних змін стосовно контрольних значень.

За впливу Броду в дозі 37,0 мг/кг маси тіла у крові щурів (I дослід) з 7-ї доби та до кінця експерименту реєстрували тенденцію до зниження кількості загального гемоглобіну стосовно контрольних значень, тоді як за впли-

ву Броду в дозі 370,0 мг/кг маси тіла у крові щурів (II дослід) визначена тенденція набувала вірогідних змін на 14-ту добу після отруєння, а зниження показника становило в середньому 16,1 % стосовно контролю.

За результатами визначення показників неспецифічної імунної резистентності в організмі щурів встановлено, що через 4 год, на 1-у та 3-ю добу після введення натрію бромиду значення показників загального білка, його альбумінової фракції, ЦІК середньої молекулярної маси та серомукоїдів у плазмі крові тварин I і II дослідних груп статистично не відрізнялись від контролю (табл. 2).

На 7-у і 14-у добу експерименту визначено посилення утворення серомукоїдів у щурів II дослідної групи, яке складало в середньому 30,4 і 10,9 % ($P < 0,05$) стосовно контрольних значень показника. Також визначено вірогідне зниження рівня ЦІК у щурів I і II дослідних груп наприкінці досліду (14-та доба), що становило в середньому 11,8 і 14,7 % щодо контрольних значень показника.

На 14-ту добу експерименту поряд із визначеними змінами стану показників природної резистентності в щурів II дослідної групи починали реєструвати вірогідне зниження рівня загального протеїну та його альбумінової фракції — у середньому на 13,5 та 13,2 % щодо контролю.

Таблиця 1

Рівень гематологічних показників периферичної крові білих щурів-самців у динаміці експериментального гострого отруєння Бродом (натрію бромідом) ($M \pm m$, $n=4$)
The level hematological parameters of peripheral blood of white male rats in the dynamics of experimental acute poisoning with Bromine (sodium bromide) ($M \pm m$, $n=4$)

Група тварин Group of animals	Терміни досліджень / The term of research				
	4 год / 4 hours	1 доба / 1 st day	3 доба / 3 rd day	7 доба / 7 th day	14 доба / 14 th day
Загальний гемоглобін (HGB), г/л / Total hemoglobin, g/l					
Контроль / Control	106,75±1,03	106,80±9,15	104,30±8,60	103,45±9,50	108,50±6,11
I дослід / 1 st experimental	106,50±1,32	105,70±6,85	102,90±10,20	97,10±8,20	96,63±11,20
II дослід / 2 nd experimental	105,75±2,02	107,20±4,66	100,63±9,54	99,03±7,00	91,02±8,10*
Еритроцити (RBC), Т/л / Erythrocyte (red blood cell), T/l					
Контроль / Control	8,65±0,26	8,42±0,38	8,45±0,47	8,39±0,27	8,44±0,52
I дослід / 1 st experimental	8,53±0,15	8,33±0,25	8,42±0,36	8,44±0,63	8,45±0,44
II дослід / 2 nd experimental	8,36±0,45	8,39±0,50	8,41±0,40	8,43±0,27	8,41±0,37
Лейкоцити (WBC), Г/л / Leukocyte (white blood cell), G/l					
Контроль / Control	10,50±0,65	10,10±1,02	10,08±0,92	10,16±0,86	10,13±1,01
I дослід / 1 st experimental	10,00±1,08	10,09±1,35	10,11±0,92	10,15±1,12	10,17±0,87
II дослід / 2 nd experimental	10,25±1,31	10,11±1,18	10,08±0,68	10,11±1,41	10,13±1,32

Примітка: тут і далі: * $P < 0,05$ — різниця значень показників вірогідна стосовно контролю.

Note: here and further: * $P < 0,05$ — the difference in the indicators is significant in relation to the control.

Таблиця 2

Рівень показників природної резистентності в плазмі крові білих щурів-самців у динаміці експериментального гострого отруєння Бромом (натрію бромідом) (M±m, n=4)

The level of the parameters of natural resistance in blood plasma of white male rats in the dynamics of experimental acute poisoning with Bromine (sodium bromide) (M±m, n=4)

Група тварин Group of animals	Терміни досліджень / The term of research				
	4 год / 4 hour	1 доба / 1 st day	3 доба / 3 rd day	7 доба / 7 th day	14 доба / 14 th day
Загальний протеїн, г/л / Total protein, g/l					
Контроль / Control	84,72±2,19	86,55±1,25	84,65±2,36	85,78±1,75	85,67±3,05
I дослід / 1 st experimental	85,45±2,19	85,67±1,74	83,10±2,32	82,83±2,55	82,87±3,51
II дослід / 2 nd experimental	85,30±2,37	85,58±3,38	84,85±2,44	80,43±1,56	74,11±2,15*
Альбумін, г/л / Albumin, g/l					
Контроль / Control	39,13±1,60	40,02±1,28	39,66±2,45	38,87±1,31	39,25±1,90
I дослід / 1 st experimental	39,34±1,05	39,27±1,68	39,80±2,03	39,96±1,36	40,12±1,18
II дослід / 2 nd experimental	39,42±1,13	39,10±2,08	39,17±3,38	37,13±1,68	34,05±1,39*
ЦіК середньої молекулярної маси, мг/мл / Circulating immune complex, mg/ml					
Контроль / Control	0,34±0,01	0,35±0,01	0,34±0,02	0,35±0,01	0,34±0,01
I дослід / 1 st experimental	0,33±0,01	0,33±0,01	0,34±0,02	0,34±0,01	0,30±0,01*
II дослід / 2 nd experimental	0,34±0,01	0,33±0,01	0,34±0,02	0,33±0,02	0,29±0,02*
Серомукоїди, мг/мл / Seromucoids, mg/ml					
Контроль / Control	0,093±0,003	0,11±0,01	0,090±0,005	0,092±0,006	0,110±0,002
I дослід / 1 st experimental	0,092±0,007	0,099±0,006	0,095±0,002	0,100±0,010	0,110±0,023
II дослід / 2 nd experimental	0,099±0,006	0,103±0,004	0,11±0,012	0,120±0,003*	0,122±0,008*

Таблиця 3

Рівень основних метаболітів у плазмі крові білих щурів-самців у динаміці експериментального гострого отруєння Бромом (натрію бромідом) (M±m, n=4)

The level of major metabolites in blood plasma of white male rats in the dynamics of experimental acute poisoning with Bromine (sodium bromide) (M±m, n=4)

Група тварин Group of animals	Терміни досліджень / The term of research				
	4 год / 4 hour	1 доба / 1 st day	3 доба / 3 rd day	7 доба / 7 th day	14 доба / 14 th day
Глюкоза, ммоль/л / Glucose, mmol/l					
Контроль / Control	4,85±0,08	4,87±0,31	4,86±0,25	4,88±0,16	4,87±0,13
I дослід / 1 st experimental	4,90±0,08	4,87±0,23	4,90±0,12	5,06±0,14	4,85±0,21
II дослід / 2 nd experimental	4,90±0,10	4,88±0,18	4,85±0,14	4,45±0,23	3,51±0,08*
Загальний холестерол, ммоль/л / Total cholesterol, mmol/l					
Контроль / Control	2,36±0,02	2,32±0,05	2,43±0,10	2,40±0,08	2,36±0,09
I дослід / 1 st experimental	2,37±0,03	2,35±0,11	2,38±0,14	2,36±0,06	2,39±0,10
II дослід / 2 nd experimental	2,37±0,02	2,40±0,08	2,40±0,12	2,41±0,15	2,42±0,13
Креатинін, мкмоль/л / Kreatinine, μmol/l					
Контроль / Control	78,83±1,60	80,25±6,54	78,07±5,73	75,20±6,20	78,36±6,42
I дослід / 1 st experimental	76,74±1,30	76,93±5,08	83,02±6,51	80,01±5,40	80,31±7,02
II дослід / 2 nd experimental	76,10±1,13	77,73±5,61	81,47±6,80	82,10±5,60	79,80±6,10
Сечовина, ммоль/л / Urea, mmol/l					
Контроль / Control	7,22±0,05	7,18±0,80	7,12±0,93	7,20±0,63	7,18±0,57
I дослід / 1 st experimental	7,18±0,15	7,20±0,77	7,21±0,44	7,17±0,51	7,20±0,64
II дослід / 2 nd experimental	7,18±0,12	7,22±0,87	7,18±0,73	7,20±0,81	7,19±0,64

При визначенні рівня основних метаболітів, які характеризують функціональний стан гепато-ренальної системи в організмі дослідних щурів, були отримані результати, наведені у табл. 3. Так, впродовж експерименту статистичних змін показників загального холестеролу

та кінцевих продуктів розкладу протеїнів — креатиніну та сечовини — у плазмі крові щурів, яким одноразово вводили розчин натрію броміду в обох дозах, не встановлювали.

Але у плазмі крові щурів, які одержували вищу дозу Бромом (II дослідна група), по-

чинаючи з 7-ї доби експерименту, реєстрували поступове зниження рівня глюкози, яке на 14-ту добу набуло вірогідних змін і становило 17,1 % щодо контролю (табл. 3).

Результати динаміки активності гепатоспецифічних ензимів у плазмі крові дослідних щурів наведені на рис. 1 і 2. Установлено, що за впливу Бром у обох дозах з 7-ї доби експе-

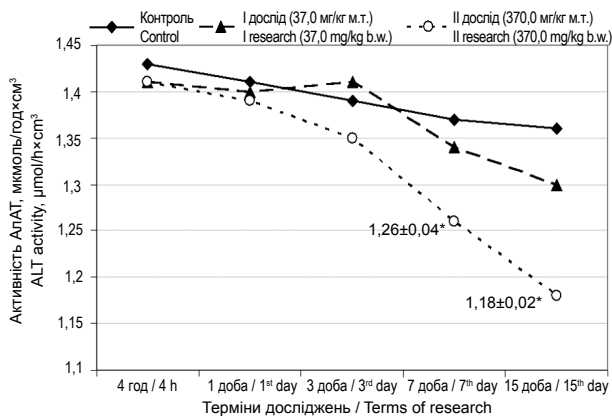


Рис. 1. Активність аланінамінотрансферази у плазмі крові білих щурів-самців у динаміці експериментального гострого отруєння Бромом (натрію бромідом) ($M \pm m$, $n=4$)

Fig. 1. The activity of alanine aminotransferase in blood plasma of white male rats in the dynamics of experimental acute poisoning with Bromine (sodium bromide) ($M \pm m$, $n=4$)

Примітка: тут і далі * — $P < 0,05$ — різниця значень вірогідна стосовно контролю.

Note: * — $P < 0,05$ — difference is significant compared to control.

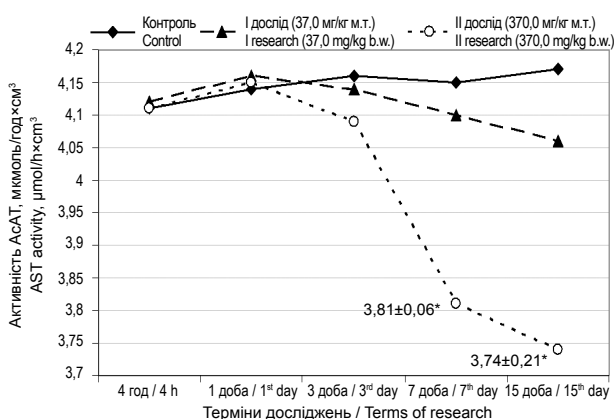


Рис. 2. Активність аспартатамінотрансферази у плазмі крові білих щурів-самців у динаміці експериментального гострого отруєння Бромом (натрію бромідом) ($M \pm m$, $n=4$)

Fig. 2. The activity of alanine aspartate aminotransferase in blood plasma of white male rats in the dynamics of experimental acute poisoning with Bromine (sodium bromide) ($M \pm m$, $n=4$)

рименту відбувалось поступове пригнічення активності обох амінотрансфераз — аланін- і аспартатамінотрансферази щодо їх контрольного рівня, яке мало дозозалежний характер. Так, у плазмі крові щурів I дослідної групи реєстрували лише тенденцію щодо зниження активності АлАТ і АсАТ на 7-у та 14-у добу експерименту відповідно.

У плазмі крові щурів II дослідної групи, яким одноразово вводили Бром у вищій дозі ($1/10 DL_{50}$), рівень активності АлАТ та АсАТ на 7-у і 14-у добу експерименту знижувався в середньому на 8,0 і 13,8 % та на 8,2 і 10,3 % ($P < 0,05$) відповідно щодо контрольних значень ензимів.

Отже, під час дослідження гематологічних показників встановлено, що одноразове введення Бром (розчину натрію бромідом) в дозі $1/10 DL_{50}$ призводить до зниження вмісту загального гемоглобіну на фоні нормальної кількості еритроцитів і лейкоцитів у крові щурів, що вказує на зниження наповнення червоних клітин гемом та є ознакою розвитку олігохромемії.

Встановлені зміни гематологічних показників, активності гепатоспецифічних амінотрансфераз поряд із визначеним типом протеїнограми та зниженням вмісту глюкози в експериментальних щурів внаслідок отруєння Бромом (натрію бромідом), особливо за введення 370,0 мг/кг маси тіла, свідчать про розвиток гепатодистрофії та імуносупресії в організмі тварин, що супроводжується витрачанням структурних і енергетичних ресурсів.

Вважають, що розвиток імуносупресії, особливо протягом хронічного впливу будь-якого фактору, свідчить про несприятливий прогноз. Визначене зниження вмісту гемоглобіну в крові тварин, очевидно, пояснюється порушенням перенесення Оксигену від легень до тканин, які функціонують за умов підвищеного навантаження Бромом, пов'язано з необхідністю їх забезпечення Оксигеном для відтворення процесів нейтралізації та виділення останнього та може додатково вказувати на органо- та дозозалежну тропність елемента. Аналогічна динаміка гематологічних показників показана за впливу більшості екотоксикантів неорганічного походження, а гемоглобінемія є ознакою анемії, яка є наслідком руйнування еритроцитів або зниження їх утворення, гемоделиції тощо [14].

Оскільки печінка є основним органом синтезу сироваткових протеїнів, будь-яка токсична дія, порушуючи функціонування органу, не може не впливати на рівень цього показника. Отримані результати щодо зниження рівня загального білка та його альбумінової фракції за впливу Броду у вищій дозі свідчать про депонування елемента та його вплив на печінку і нирки, викликаючи зрушення білкового обміну, а також посилення утворення ліпопротеїдів, які є необхідними для відновлення уражених клітинних мембран, що було показано за дії низки інших ксенобіотиків [1]. Такий тип протеїнограми у щурів II дослідної групи наприкінці експерименту ілюструє перевагу катаболічних процесів над анаболічними та послаблення гуморальної ланки неспецифічного імунітету в організмі тварин.

У крові постійно циркулюють імунні комплекси, які є важливою складовою механізмом підтримання імунного гомеостазу, а їх елімінація відбувається клітинами ретикулоендотеліальної системи (РЕС) [12]. Варто зазначити, що вірогідне зниження рівня імунних комплексів — фізіологічних продуктів реакції «антиген» — «антитіло», яке було визначено наприкінці досліду за впливу Броду в обох дозах, може бути зумовлене або прискоренням виведення ЦПК із циркуляції внаслідок функціонування РЕС у форсованому режимі, або недостатністю напрацювання антитіл завдяки дисфункціонуванню механізмів неспецифічного захисту, що відображає фази розвитку імунотоксичних реакцій [7, 19]. Цей факт поряд зі збільшенням утворення гострофазових протеїнів — серомукоїдів внаслідок отруєння натрієм бромідом у вищій дозі може свідчити про імунотоксичну дію Броду та розвиток імуносупресії в організмі дослідних щурів.

Глюкоза належить до основних біомаркерів фізіологічного стану тварин. Визначена гіпоглікемія поряд зі зниженням загального білка у щурів II дослідної групи на останніх строках дослідження ілюструє компенсаторні витрати енергетичних і структурних ресурсів організму, спрямованих, очевидно, на інтенсифікацію процесів детоксикації Броду або його метаболітів та їх елімінацію.

Останнє узгоджується з визначеним зниженням ензиматичної активності обох амінотрансфераз за умов гострого впливу Броду у вищій дозі ($1/10$ DL₅₀) з 7-ї доби експерименту, що пояснюється насамперед протеолітичними процесами, які підтверджено динамікою загальної та альбумінової фракції протеїнів, та вказує на нездатність мітохондрій перетворювати піруват. Особливо це стосується низької активності АсАТ, яка, з одного боку, у мітохондріях забезпечує цикл трикарбонових кислот оксалоацетатом, а з іншого — забезпечує цитоплазму субстратами для глікогонеогенезу (перетворення пірувату на глюкозу) та синтезу протеїнів [15], що може бути запусковим механізмом провокації апоптичних процесів у клітинах [4, 17].

Тобто дослідження потенційних ризиків впливу екоотоксикантів може бути адекватним за використання ключових системних характеристик живого організму, чутливих до токсичної дії. Кров як одна з біологічних рідин організму відповідає якісним і кількісним змінам свого складу на будь-які екзогенні та ендогенні, у тому числі й ксенобіотичні фактори, тобто є своєрідним біомаркером, а дослідження клініко-біохімічних показників крові є одним із інформативних методів, який дозволяє встановити перехід фізіологічного стану організму в патологічний.

Висновки

Дослідженнями токсикодинаміки Броду в організмі щурів встановлено, що одноразове введення розчину натрію бромідом в дозах 37,0 і 370,0 мг/кг маси тіла (за Бромом) призводило до змін гематологічних і біохімічних показників крові лише на 7- і 14-ту добу експерименту. Механізм токсичної дії Броду в організмі щурів характеризується перенаправленням метаболічних реакцій, превалюванням катаболічних процесів над анаболічними з втратою структурних і енергетичних ресурсів та має дозозалежний характер.

Перспективи подальших досліджень. Враховуючи одноразове введення токсиканту та ступінь відхилення досліджених показників, можна припустити, що внаслідок адапта-

ційних процесів у подальшому можливе відновлення усіх параметрів до фізіологічного рівня. Актуальним є проведення досліджень параметрів токсикодинаміки за умов хронічного надходження Брому в організм тварин.

1. Al-Akel A. S., Al-Balawi H. F. A., Al-Misned F., Mahboob S., Ahmad Z., Suliman E. M. Effects of dietary copper exposure on accumulation, growth, and hematological parameters in *Cyprinus carpio*. *Toxicological & Environmental Chemistry*, 2010, vol. 92, issue 10, pp. 1865–1878. DOI: 10.1080/02772248.2010.486230.

2. Article 26. The Law of Ukraine No. 5456-VI dated on 16.10.2012 “On the Protection of Animals from Cruel Treatment”.

3. Avtsyn A. P., Zhavoronkov A. A., Rish M. A., Strochkova L. S. *Human microelementosis: etiology, classification, organopathology*. Moscow, Medicine, 1991, 496 p.

4. Begriche K., Massart J., Robin M.-A., Borgne-Sanchez A., Fromenty B. Drug-induced toxicity on mitochondria and lipid metabolism: Mechanistic diversity and deleterious consequences for the liver. *Journal of Hepatology*, 2011, vol. 54, issue 4, pp. 773–794. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.11.006.

5. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Council Directive 86/609/EEC of 24 November 1986 on the approximation of laws, regulations and administrative provisions of the Member States regarding the protection of animals used for experimental and other scientific purposes. Official Journal of the European Communities L. 358, 1986, pp. 1–29.

6. Fernandes A. R., Mortimer D., Rose M., Smith F., Panton S., Garcia-Lopez M. Bromine content and brominated flame retardants in food and animal feed from the UK. *Chemosphere*, 2016, vol. 150, pp. 472–478. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2015.12.042.

7. Kotsiumbas I. Ya. *Preclinical studies of veterinary medicinal products*. Lviv, Triada plus, 2005, pp. 134–147.

8. Kutsan O. T., Orobchenko O. L., Holubiev M. I. Eco-toxicological characteristic of Bromine as a component of animal ration. *Veterinary Medicine of Ukraine*, 2015, no. 5, pp. 24–27.

9. Kutsan O. T., Orobchenko O. L., Kocherhin Yu. A. *Toxic-biochemical characteristic of inorganic elements and application of X-ray fluorescence anal-*

ysis in veterinary medicine. Kharkiv, Planeta-print, 2014, 300 p.

10. Leeuwen van F. X. R., Sangster B., Hildebrandt A. G. The Toxicology of Bromide Ion. *CRC Critical Reviews in Toxicology*, 1987, vol. 18, issue 3, pp. 189–213. DOI: 10.3109/10408448709089861.

11. Levchenko V. I. *Veterinary Clinical Biochemistry*. Bila Tserkva, 2002, 400 p.

12. Levinsky R. J. Role of circulating immune complexes in renal diseases. *Journal of Clinical Pharmacology*, 1981, vol. 34, issue 11, pp. 1214–1222. DOI: 10.1136/jcp.34.11.1214.

13. McCall A. S., Cummings C. F., Bhavne G., Vanacore R., Page-McCaw A., Hudson B G. Bromine is an essential trace element for assembly of collagen IV scaffolds in tissue development and architecture. *Cell*, 2014, vol. 157, issue 6, pp. 1380–1392. DOI: 10.1016/j.cell.2014.05.009.

14. Patnaik L., Patra A. K. Haematopoietic alterations induced by carbaryl in *Clarias batrachus* (Linn.). *Journal of Applied Sciences and Environmental Management*, 2006, vol. 10, issue 3, pp. 5–7. DOI: 10.4314/jasem.v10i3.17305.

15. Rosenberger G., Dirksen G., Gründer H.-D., Stöber M. *Die klinische Untersuchung des Rindes*. (Hrsg.). 3 Aufl. Berlin, Hamburg, Paul Parey, 1990, pp. 367–385.

16. Sangster B., Blom J. L., Sekhuis V. M., Loeber J. G., Rauws A. G., Koedam J. C., Krajnc E. I., Logten van M. J. The influence of Sodium Bromide in man: a study in human volunteers with special emphasis on the endocrine and the central nervous system. *Food and Chemical Toxicology*, 1983, vol. 21, issue 4, pp. 409–419. DOI: 10.1016/0278-6915(83)90095-9.

17. Shan H., Yan R., Diaoeetal J. Involvement of caspases and their upstream regulators in myocardial apoptosis in a rat model of selenium deficiency-induced dilated cardiomyopathy. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 2015, vol. 31, pp. 85–91. DOI: 10.1016/j.jtemb.2015.03.005.

18. Toit du J., Casey N. H. Iodine as an alleviator of bromine toxicity in thyroid, liver and kidney of broiler chickens. *Livestock Science*, 2012, vol. 144, issue 3, pp. 269–274. DOI: 10.1016/j.livsci.2011.12.011.

19. Vlizlo V. V. (ed.), Fedoruk R. S., Ratych I. B. *Laboratory methods of research in biology, livestock and veterinary medicine*. A handbook. Lviv, Spolom, 2012, 764 p.

20. Yurin V. M. *Basics of xenobiochemistry*. Minsk, BGU, 2001, 234 p.