

**НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ АГРАРНИХ НАУК УКРАЇНИ**  
**НАЦІОНАЛЬНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР**  
**«ІНСТИТУТ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ І КЛІНІЧНОЇ ВЕТЕРИНАРНОЇ**  
**МЕДИЦИНИ»**

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**КОРЕНЕВА ЮЛІЯ МИКОЛАЇВНА**

УДК 619:615.916:546.33'141:636.52/.54.034:637.4/.5.05/.07


**ДИСЕРТАЦІЯ**  
**ТОКСИЧНІСТЬ СПОЛУК БРОМУ ДЛЯ КУРЕЙ ТА ЇХ ВПЛИВ НА**  
**ЯКІСТЬ І БЕЗПЕЧНІСТЬ ПРОДУКЦІЇ ПТАХІВНИЦТВА**

21 – «Ветеринарія»

211 – «Ветеринарна медицина»

Подається на здобуття освітньо-наукового ступеня  
доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,  
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

 \_\_ Ю. М. Коренева

Науковий керівник: Палій Анатолій Павлович доктор ветеринарних наук,  
професор

Харків – 2023

## АНОТАЦІЯ

*Коренева Ю.М.* Токсичність сполук бромю для курей та їх вплив на якість і безпечність продукції птахівництва. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 211 – Ветеринарна медицина. – Національний науковий центр «Інститут експериментальної і клінічної ветеринарної медицини».

Дисертаційна робота виконана у лабораторії токсикологічного моніторингу ННЦ «ІЕКВМ», відповідно до завдання 38.02.01.01 Ф «Вивчити поширення токсичних контамінантів кормів (пестициди, мікроміцети, мікотоксини, неорганічні елементи тощо) та їх вплив на організм тварин, якість і безпечність продукції тваринництва з урахуванням вимог Євросоюзу» (№ держреєстрації 0116U000220), 2015-2020 рр.

У дисертаційній роботі вирішено комплекс науково-прикладних завдань проблеми забезпечення якості і безпечності продукції птахівництва (яєць і м'яса) за дії різних доз бромю (натрію броміду), а саме: здійснено моніторинг умісту бромю в курячих яйцях, кормах та воді з різних птахогосподарств України; визначено маркери гострого та хронічного впливу натрію броміду на лабораторних тваринах (білих щурах); вивчено вплив натрію броміду на організм курей-несучок за умов субхронічного токсикологічного експерименту та оцінено якість і безпеку отриманої продукції птахівництва (м'ясо, яйця). Окрім цього, вивчено вплив продукції птахівництва (м'ясо, яйця) з підвищеним вмістом бромю на організм білих щурів-самців за умов підгострого токсикологічного експерименту.

Наукова новизна одержаних результатів полягає у тому, що вперше в Україні проведено моніторингові дослідження вмісту бромю в кормах, воді та продукції птахівництва (курячих яйцях), встановлена позитивна кореляція ( $r=0,96$ ) вмісту бромю в кормах із кількістю зареєстрованих та дозволених до використання на території України бромвмісних пестицидів, а також те, що

потрапляння бромю в продукцію птахівництва відбувається в основному за рахунок надмірного надходження в організм птиці з аліментарними факторами навколишнього середовища (кормами і водою). Доповнено базу знань відносно маркерів гострої та хронічної токсичності бромю в організмі лабораторних тварин (білих щурів). Отримано нові дані відносно токсикодинаміки та токсикокінетики бромю в організмі курей-несучок, встановлено, що надлишкове надходження бромю призводить до пригнічення білоксинтезуючої функції печінки за гепатотоксичної дії, проте майже не впливає на якість отриманої продукції, але при цьому значна кількість бромю виводиться з організму птиці з білком яйця, підвищуючи небезпечність такої продукції. Уперше доведено, що продукція птахівництва (м'ясо та яйця) з підвищеним вмістом бромю сприяє зниженню концентрації тиреотропних гормонів (загальних тироксину та трийодтироніну) в сироватці крові щурів за умов підгострого експерименту. На основі отриманих даних уперше в Україні розроблено «Спосіб прижиттєвої діагностики отруєння Бромом сільськогосподарської птиці» (патент України на корисну модель № 143071), який дозволяє встановити ступінь отруєння бромом залежно від кількості його в білку яєць.

Практичне значення одержаних результатів полягає в тому, що на підставі здійснених досліджень розроблено науково-методичні рекомендації «Діагностика та профілактика отруєння Бромом сільськогосподарської птиці» (схвалено Науково-методичною радою Держпродспоживслужби: протокол № 1 від 12 травня 2021 р), які спрямовані на удосконалення діагностично-профілактичної роботи лабораторій Держпродспоживслужби України, що проводять дослідження кормів та продукції тваринництва.

*Основні результати роботи.* Отримано нові знання щодо залишкових кількостей бромю у воді, кормах та яйцях на території України, у результаті системних моніторингових досліджень, проведених впродовж 2016-2020 рр. Вміст бромю в курячих яйцях з усіх досліджуваних господарств на всіх термінах досліджень перевищував встановлений показник EFSA, що наведено у технічному звіті 2010 р., у 99,6 % проб та середній показник по Україні станом

на 2013 р. у 17,1 % проб від загальної кількості. Уміст бромиду в кормах для курей підвищувався в динаміці досліджень і перевищував встановлений показник EFSA у 4,4 % проб та середній показник по Україні станом на 2015 р. у 51,2 % проб від загальної кількості. Найвищий показник досягав 13,5 мг/кг у Харківській області в 2020 році. Середня концентрація бромиду в джерелах водопою із птахогосподарств досліджуваних областей України не мала вірогідних відмінностей відносно початкових (2016 р.), однак перевищувала ГДК на 21,7 % у 2016 році, на 34,8 % у 2018 році і на 39,1 % у 2020 році. Дані моніторингових досліджень свідчать про постійне зростання рівнів бромиду у воді та кормах, що призводить до збільшення його концентрації в продукції птахівництва та підвищує токсичність такої продукції.

Установлено параметри гострої токсичності бромиду (натрію бромиду) для білих щурів-самців:  $DL_{50}$  –  $(3728,91 \pm 260,16)$  мг/кг маси тіла, що дозволяє за ступенем токсичності віднести його до IV класу (малотоксичні речовини) ( $DL_{50}$  501-5000 мг/кг маси тіла), а за ступенем небезпеки – до помірнебезпечних речовин (III-й клас небезпеки) ( $DL_{50}$  151-5000 мг/кг маси тіла).

Доповнено базу знань щодо токсикодинаміки бромиду – визначено біомаркери гострого і хронічного отруєння бромидом білих щурів за перорального введення. Зокрема, одноразове введення розчину натрію бромиду в дозах 37,0 і 370,0 мг/кг маси тіла (за бромидом) призводило до змін гематологічних показників, активності гепатоспецифічних амінотрансфераз, типу протеїнограми та зниження рівня глюкози ( $p < 0,05$ ), що свідчить про розвиток гепатодистрофії та імуносупресії в організмі тварин із витрачанням структурних й енергетичних ресурсів. Хронічне (90 діб) задавання щурам натрію бромиду в дозах 2,5 і 5,0 мг/кг маси тіла (за бромидом) призводило до підвищення концентрації загального гемоглобіну, гіперензимемії АлАТ і коливальних змін активності АсАТ на тлі підвищення рівня глюкози і загального холестерину, що поряд із перебудовами у протеїновому обміні (зниження рівня загальних протеїнів та ЦіК, коливальних змін інтенсивності сечовиноутворення;  $p < 0,05$ ) вказує на імуно- і гепатотоксичну дію бромиду, яка носить дозозалежний характер і не має



зворотного процесу, впродовж 15 діб спостереження.

Установлено параметри токсикокінетики брому в організмі білих щурів за умов гострого токсикологічного експерименту: за одноразового введення натрію броміду в дозі  $1/100DL_{50}$  (37,0 мг/кг маси тіла) надлишок брому виводиться з організму протягом 14 діб, тоді як за введення вищої дози  $1/10DL_{50}$  (370,0 мг/кг маси тіла) повного виведення брому з організму через травний тракт протягом 14 діб не відбувається. Дослідження вмісту брому в печінці, селезінці, серці, головному мозку, тазостегнових м'язах та шерсті зі шкірою щурів обох дослідних груп свідчать про «матеріальну» кумуляцію елемента, при цьому найбільш активними органами-концентраторами були шкіра із шерстю (316,39±6,76) мг/кг, селезінка (260,37±6,76) мг/кг, печінка (167,83±3,97) мг/кг.

Установлено параметри токсикокінетики брому в організмі білих щурів за умов хронічного токсикологічного експерименту. Значну кількість брому виявляли в шлунку із вмістом за введення елемента в обох дозах (2,5 і 5,0 мг/кг маси тіла), а всмоктування брому і власне виділення його з організму через травний тракт мало дозозалежний ефект. На 15 добу досліду встановлено інтенсивне всмоктування елемента, про що свідчить підвищення рівня брому в тонкому кишечнику щурів обох дослідних груп та відсутність вірогідних змін у товстому кишечнику відносно контролю. Тоді як виділення надлишку брому через шлунково-кишковий тракт починається після 15 доби, оскільки вірогідне підвищення концентрації елемента реєстрували на 30 добу досліду. Дослідження вмісту брому в печінці, селезінці, серці, головному мозку, тазостегнових м'язах та шерсті зі шкірою щурів обох дослідних груп свідчать про дозозалежну «матеріальну» кумуляцію елемента. При цьому найбільш інтенсивно елемент накопичувався в шкірі з шерстю (максимум 140,77±3,15 мг/кг), легенях (78,75±1,92 мг/кг), нирках (70,61±0,94 мг/кг) та печінці (47,62±0,13 мг/кг). Слід зазначити, що через 15 діб після припинення введення брому в обох дозах, вміст його залишався вірогідно вищим за контроль ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,001$ ) майже у всіх досліджуваних органах і тканинах (окрім печінки та нирок).

За визначення впливу брому на організм продуктивних тварин, при

субхронічному введенні (28 діб) з кормом курям-несучкам натрію броміду у дозах 10,0 (I група); 50,0 (II група) і 250,0 (III група) мг/кг корму (за бромом) виявлено опосередкований вплив на легені, а основним органом-мішенню токсичного впливу елементу була печінка, що підтверджувалося змінами коефіцієнтів маси органів ( $p < 0,05$ ), біохімічними дослідженнями сироваток крові ( $p < 0,05$ ) (зниженням концентрації загальних протеїнів у середньому на 9,0 %, їх альбумінової фракції на 17,0 %, сечової кислоти на 27,4 % і креатиніну у птиці III групи на 12,6 %). Це вказує на пригнічення білоксинтезуючої функції печінки.

Встановлено, що найбільш інтенсивно і дозозалежно бром всмоктується у тонкому кишечнику курей, зокрема на 28 добу досліду його вміст перевищував контроль ( $p < 0,001$ ) у I групі – у 6,5 рази, у II – 22 рази, у III групі – 201,1 рази. Виділення надлишку елементу з організму через травний тракт у курей III дослідної групи спостерігали навіть на 14 добу після припинення введення натрію броміду з кормом. Підвищення вмісту бром у печінці, селезінці, серці, головному мозку всіх дослідних груп свідчать про дозозалежну «матеріальну» кумуляцію елементу. При цьому більш інтенсивне його накопичення спостерігали за введення натрію броміду в дозі 250,0 мг/кг корму на 28 добу у нирках –  $246,8 \pm 4,99$  мг/кг та червоних м'язах –  $101,68 \pm 3,41$  мг/кг, а також на 14 добу у легенях –  $108,9 \pm 10,9$  мг/кг.

Субхронічне введення курям-несучкам натрію броміду з кормом у дозах 10,0; 50,0 і 250,0 мг/кг корму (за бромом) не вплинуло на досліджувані показники якості яєць (зовнішній вигляд, масу яйця, білку, жовтку та їх рН), оскільки вони протягом експерименту вірогідно не відрізнялись від контролю та відповідали вимогам ДСТУ 5028:2008 «Яйця курячі харчові. Технічні умови». Проте, виведення бром у організму птиці з білком яйця може вплинути на показники безпечності. Так, за введення натрію броміду в дозі 250,0 мг/кг корму 18-28 добу досліду вміст елементу в білку яєць перевищував контрольний показник у 26,9 рази і залишався вищим за контроль у 3,5 рази через 14 діб після припинення введення ( $p < 0,001$ ), що потенційно підвищувало небезпечність такої продукції.

Субхронічне введення курям-несучкам натрію броміду з кормом у дозах 10,0; 50,0 і 250,0 мг/кг корму (за бромом) знижує якість «білого» м'яса, що проявляється зниженням рН його екстрактів та масової частки білку ( $p < 0,01$ ,  $p < 0,001$ ) та «червоного» м'яса (за зниженням масової частки білку,  $p < 0,01$ ;  $p < 0,001$ ). Окрім цього, бром накопичується в обох видах м'язів ( $p < 0,001$ ) протягом терміну введення та повністю не виводиться з них через 14 діб після припинення введення натрію броміду в дозах 50,0 і 250,0 мг/кг корму.

За визначення безпечності продукції птахівництва встановлено, що введення до раціону білих щурів яєць (I дослідна група) з підвищеним вмістом бромиду ( $44,3 \pm 5,17$  мг/кг) протягом 28 діб призводить до гепатоспецифічної гіпоензимемії (за гальмуванням активності АлАТ, АсАТ і ЛФ ( $p < 0,05$ )), первинного гіпотиреозу (за зниженням рівня ЗТТ і ЗТ ( $p < 0,05$ )) та гіпопротеїнемії (за зниженням вмісту загальних протеїнів ( $p < 0,05$ )). Введення в раціон білих щурів м'яса (II дослідна група) з підвищеним вмістом бромиду ( $46,6 \pm 4,16$  мг/кг) впродовж 28 діб викликає тимчасове зниження рівня загальних протеїнів, гіпоензимемії АлАТ і ЛФ, гіперензимемії АсАТ та гіпоглікемії ( $p < 0,05$ ), а також зниження лише концентрації ЗТ ( $p < 0,05$ ). При споживанні продукції (яєць та м'яса) з підвищеним вмістом бромиду, основними органами-мішенями токсичного впливу на щурів I дослідної групи (яйця) особливо на перших термінах досліджень була печінка, а II (м'ясо) – печінка та легені відповідно.

Дослідженнями токсикокінетики бромиду за надходження продукції птахівництва встановлено, що найбільш інтенсивно елемент накопичувався у щурів, які споживали яйця з підвищеним вмістом бромиду: в шкірі із шерстю –  $329,94 \pm 4,27$ , в легенях –  $269,13 \pm 6,35$  та в нирках –  $138,69 \pm 3,4$  мг/кг. У щурів, які споживали м'ясо з підвищеним вмістом бромиду максимальні значення відмічали: в шкірі із шерстю –  $196,21 \pm 2,97$ , в легенях –  $115,37 \pm 7,16$  та в нирках –  $93,3 \pm 1,25$  мг/кг.

**Ключові слова:** лабораторні тварини; мікроелементи; токсикодинаміка; токсикокінетика; птиця; якість і безпечність продукції; м'ясо; яйця

## ABSTRACT

*Koreneva Yu. M.* Toxicity of bromine compounds for chickens and their effect on the quality and safety of poultry products - Qualifying scientific work on the rights of a manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the specialty 211 – Veterinary Medicine – National Scientific Center "Institute of Experimental and Clinical Veterinary Medicine".

The dissertation work was carried out in the laboratory of toxicological monitoring of the NSC "IECVM", in accordance with the task 38.02.01.01 F "To study the spread of toxic contaminants of feed (pesticides, micromycetes, mycotoxins, inorganic elements, etc.) and their impact on the animal body, quality and safety of livestock products, taking into account the requirements of the European Union" (state registration number 0116U000220), 2015-2020.

The dissertation addressed scientific and applied issues related to ensuring the quality and safety of poultry products (eggs and meat) when exposed to varying doses of bromine (sodium bromide), namely monitoring the bromine content in chicken eggs, feed and water from different poultry farms in Ukraine; identifying markers of acute and chronic exposure to sodium bromide in laboratory animals (white rats); studying the effect of sodium bromide on the body of laying hens in a subchronic toxicological experiment; and assessing the quality and safety of the resulting poultry products (meat and eggs). A subacute toxicological experiment was conducted to study the effect of poultry products (meat and eggs) with high bromine content on the bodies of white male rats.

The scientific novelty of the results obtained is that for the first time in Ukraine, monitoring studies of bromine content in feed, water and poultry products (chicken eggs) were conducted, and a positive correlation ( $r=0,96$ ) of bromine content in feed with the number of bromine-containing pesticides registered and authorized for use in Ukraine, and that bromine ingestion in poultry products occurs mainly due to excessive intake of bromine with alimentary environmental factors (feed and water). The

knowledge base on markers of acute and chronic bromine toxicity in laboratory animals (white rats) has been supplemented. New data were obtained on the toxicodynamics and toxicokinetics of bromine in the body of laying hens, and it was found that excessive bromine intake leads to inhibition of the protein synthesizing function of the liver with hepatotoxic effects, but almost does not affect the quality of the products obtained, but a significant amount of bromine is excreted from the body of the bird with the egg protein, increasing the danger of such products. For the first time, it has been proven that poultry products (meat and eggs) with a high bromine content contribute to a decrease in the concentration of thyroid hormones (total thyroxine and triiodothyronine) in the blood serum of rats in a subacute experiment. Based on the data obtained, for the first time in Ukraine, we developed a "Method for *in vivo* diagnosis of bromine poisoning in poultry" (utility model patent of Ukraine No. 143071), which allows us to determine the degree of bromine poisoning depending on the amount of bromine in egg whites.

The practical significance of the results is that, based on the research, scientific and methodological recommendations "Diagnosis and Prevention of Bromine Poisoning in Poultry" were developed (approved by the Scientific and Methodological Council of the State Service of Ukraine for Food Safety and Consumer Protection: Protocol No. 1 of May 12, 2021), which are aimed at improving the diagnostic and preventive work of the laboratories of the State Service of Ukraine for Food Safety and Consumer Protection that conduct research on feed and livestock products.

*Main results of the work.*

New knowledge on residual amounts of bromine in water, feed and eggs in Ukraine was obtained as a result of systematic monitoring studies conducted during 2016-2020. The bromine content in chicken eggs from all studied farms at all study periods exceeded the EFSA indicator set in the 2010 technical report in 99.6% of samples and the average for Ukraine indicator as of 2013 in 17.1% of samples. During the study, the amount of bromine in chicken feed increased. In 4.4% of the samples, it exceeded the EFSA set indicator, and in 51.2% of the samples, it exceeded the average for Ukraine as of 2015. The highest indicator reached 13.5 mg/kg in the Kharkiv region

in 2020. The average concentration of bromine in water sources from poultry farms in the studied regions of Ukraine did not have significant differences from the initial (2016), but exceeded the MAC by 21.7% in 2016, 34.8% in 2018, and 39.1% in 2020. Monitoring studies show a steady increase in bromine levels in water and feed, which leads to an increase in its concentration in poultry products and increases the toxicity of such products.

The acute toxicity parameters of bromine (sodium bromide) for white male rats were established.  $DL_{50} - (3728.91 \pm 260.16)$  mg/kg body weight, which classifies it by the level of toxicity as a Class IV substance (low-toxic) (with a  $DL_{50}$  range of 501-5000 mg/kg body weight). It is also classified by the degree of hazard as a moderately hazardous substance (III hazard class) (with a  $DL_{50}$  range of 151-5000 mg/kg body weight).

The knowledge base on the toxicodynamics of bromine has been extended - biomarkers of acute and chronic bromine poisoning in white rats under oral administration have been determined. In particular, a single administration of sodium bromide solution at doses of 37.0 and 370.0 mg/kg body weight (by bromine) led to changes in hematological parameters, activity of hepatospecific aminotransferases, proteinogram type and a decrease in glucose levels ( $p < 0.05$ ), indicating the development of hepatodystrophy and immunosuppression in the animal body with the loss of structural and energy resources.

Chronic (90 days) administration of sodium bromide to rats at doses of 2.5 and 5.0 mg/kg body weight (by bromine) led to an increase in the concentration of total hemoglobin, hyperenzymemia of ALT and fluctuating changes in the activity of AST against the background of increased glucose and total cholesterol, which, along with changes in protein metabolism (decreased levels of total proteins and CICs, fluctuating changes in the intensity of urea formation;  $p < 0.05$ ) indicates an immuno- and hepatotoxic effect of bromine, which is dose-dependent and does not reverse during 15 days of observation.

The parameters of bromine toxicokinetics in the body of white rats under conditions of an acute toxicological experiment were established: with a single

administration of sodium bromide at a dose of  $1/100DL_{50}$  (37.0 mg/kg body weight), excess bromine is excreted from the body within 14 days, while with the introduction of a higher dose of  $1/10DL_{50}$  (370.0 mg/kg body weight), complete excretion of bromine from the body through the digestive tract does not occur within 14 days. Studies of the bromine content in the liver, spleen, heart, brain, hip muscles, and wool with skin of rats of both experimental groups indicate a "material" accumulation of the element, with the most active organs and tissues-concentrators being wool with skin ( $316.39 \pm 6.76$ ) mg/kg, spleen ( $260.37 \pm 6.76$ ) mg/kg, and liver ( $167.83 \pm 3.97$ ) mg/kg.

The parameters of bromine toxicokinetics in the body of white rats under the conditions of a chronic toxicological experiment were determined. A significant amount of bromine was detected in the stomach after administration of the element in both doses (2.5 and 5.0 mg/kg body weight), and the absorption of bromine and its excretion from the body through the digestive tract had a dose-dependent effect. On the 15th day of the experiment, intensive absorption of the element was found, as evidenced by an increase in the level of bromine in the small intestine of rats of both experimental groups and the absence of significant changes in the large intestine compared to the control.

Whereas the excretion of excess bromine through the gastrointestinal tract begins after day 15, since a significant increase in the concentration of the element was recorded on the 30th day of the experiment. The study of bromine content in the liver, spleen, heart, brain, hip muscles, and wool with skin of rats of both experimental groups indicates a dose-dependent "material" accumulation of the element. At the same time, the element accumulated most intensively in the wool with skin (maximum  $140.77 \pm 3.15$  mg/kg), lungs ( $78.75 \pm 1.92$  mg/kg), kidneys ( $70.61 \pm 0.94$  mg/kg) and liver ( $47.62 \pm 0.13$  mg/kg). It should be noted that 15 days after the end of bromine administration at both doses, its content remained significantly higher than the control ( $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$ ,  $p < 0.001$ ) in almost all organs and tissues studied (except liver and kidneys).

When determining the effect of bromine on the organism of productive animals, under sub chronic administration (28 days) with feed to laying hens of sodium bromide

in doses of 10.0 (group I); 50.0 (group II) and 250.0 (group III) mg/kg of feed (by bromine), an indirect effect on the lungs was found, and the main target organ of the toxic effect of the element was the liver, which was confirmed by changes in the coefficients of organ mass ( $p < 0, 05$ ), biochemical studies of blood sera ( $p < 0.05$ ) (a decrease in the concentration of total proteins by an average of 9.0%, their albumin fraction by 17.0%, uric acid by 27.4% and creatinine in poultry of group III by 12.6%). This indicates an inhibition of the protein synthesizing function of the liver.

It was found that bromine is absorbed most intensively and dose-dependently in the small intestine of chickens, in particular, on the 28th day of the experiment its content exceeded the control ( $p < 0.001$ ) in group I – 6.5 times, in group II – 22 times, in group III – 201.1 times. The excretion of excess element from the body through the digestive tract in chickens of the III experimental group was observed even on the 14th day after the end of sodium bromide feed administration. The increase in bromine content in the liver, spleen, heart, and brain of all experimental groups indicates a dose-dependent "material" accumulation of the element. At the same time, its more intense accumulation was observed when sodium bromide was administered at a dose of 250.0 mg/kg of feed on the 28th day in the kidneys –  $246.8 \pm 4.99$  mg/kg and red muscles –  $101.68 \pm 3.41$  mg/kg, and on the 14th day in the lungs –  $108.9 \pm 10.9$  mg/kg.

Sub chronic administration of sodium bromide to laying hens with feed at doses of 10.0, 50.0 and 250.0 mg/kg feed (by bromine) did not affect the studied egg quality parameters (appearance, weight of eggs, protein, yolk and their pH), since they did not differ significantly from the control during the experiment and met the requirements of DSTU 5028:2008 "Chicken eggs for food. Technical specifications". However, a significant amount of bromine was excreted from the body of the bird with the egg white, in particular, when sodium bromide was administered at a dose of 250.0 mg/kg of feed on day 18-28 of the experiment, the element content in egg white exceeded the control value by 26.9 times and remained 3.5 times higher than the control 14 days after the end of the administration ( $p < 0.001$ ), which potentially increased the hazard of such products.

Sub chronic administration of sodium bromide to laying hens with feed at doses



of 10.0, 50.0 and 250.0 mg/kg feed (by bromine) reduces the quality of "white" meat, which is manifested by a decrease in the pH of its extracts and the mass fraction of protein ( $p < 0.01$ ,  $p < 0.001$ ) and "red" meat (by a decrease in the mass fraction of protein,  $p < 0.01$ ;  $p < 0.001$ ). In addition, bromine accumulates in both types of muscles ( $p < 0.001$ ) during the administration period and is not completely excreted from them 14 days after the end of sodium bromide administration at doses of 50.0 and 250.0 mg/kg of feed.

When determining the safety of poultry products, it was found that the introduction into the diet of white rats of eggs (experimental group I) with a high bromine content ( $44.3 \pm 5$ , 17 mg/kg) for 28 days leads to hepatospecific hypoenzymemia (by inhibition of ALT, AST and ALPs activity ( $p < 0.05$ )), primary hypothyroidism (by a decrease in the level of T3 and T4 ( $p < 0.05$ )) and hypoproteinemia (by a decrease in the content of total proteins ( $p < 0.05$ )). The introduction into the diet of white rats (experimental group II) of meat with a high bromine content ( $46.6 \pm 4.16$  mg/kg) for 28 days causes a temporary decrease in the level of total proteins, hypoenzymemia of ALT and ALPs, hyperenzymemia of AST and hypoglycemia ( $p < 0.05$ ), as well as a decrease in the concentration of T4 alone ( $p < 0.05$ ). When consuming products (eggs and meat) with a high bromine content, the main target organs of toxic effects in rats of the first experimental group (eggs), especially in the early stages of the study, were the liver, and the second (meat) - the liver and lungs, respectively.

Studies of toxicokinetics of bromine in poultry products have shown that the element accumulated most in rats that consumed eggs with high bromine content: in wool and skin –  $329.94 \pm 4.27$ , in lungs –  $269.13 \pm 6.35$  and in kidneys –  $138.69 \pm 3.4$  mg/kg. In rats that consumed meat with high bromine content, the maximum values were: in wool and skin –  $196.21 \pm 2.97$ , in lungs –  $115.37 \pm 7.16$  and in kidneys –  $93.3 \pm 1.25$  mg/kg.

**Keywords:** laboratory animals; trace elements; toxicodynamics; toxicokinetics; poultry; product quality and safety; meat; eggs

## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

### Монографії

1 Оробченко О.Л., Романько М. Є., Палій Анат. П., Палій Анд. П., Павліченко О. В., Коваленко Л. В., Ярошенко М. О., **Коренева Ю. М.**, Курбацька О. В., Маслюк А. В. Основи токсикологічної безпеки кормів у сільському господарстві: монографія. Харків: ФОП Бровін О. В., 2023. 698 С. *(Дисертантка брала участь у написанні розділу 5 Мінеральні речовини в кормах та отруєння пов'язані з ними, зокрема, матеріали дисертації увійшли до підрозділу 5.7 Умовно-есенційні мікроелементи й пов'язані з ними токсикози).*

### Статті в зарубіжних періодичних наукових виданнях країн Організації економічного співробітництва та розвитку та/або Європейського Союзу

2 Orobchenko, O., **Koreneva, Yu.**, Paliy, A., Rodionova, K., Korenev, M., Kravchenko, N., Pavlichenko, O., Tkachuk, S., Nechyporenko, O., and Nazarenko, S. (2022). Bromine in Chicken Eggs, Feed, and Water from Different Regions of Ukraine. *Potravinarstvo Slovak Journal of Food Sciences*, 16, 42–54. <https://doi.org/10.5219/1710> (Scopus Q3) *(Дисертантка брала участь в проведенні досліджень та аналізі отриманих результатів).*

### Наукові статті у фахових виданнях України категорії «А»

3 **Koreneva, Y. M.**, Orobchenko, O. L., Romanko, M. Y., Malova, N. G., Sachuk, R. M., Gutyj, B. V. and Radzykhovskiy, M. L. (2023). Influence of high-bromine poultry products on clinical-biochemical blood parameters of white rats. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*, 14(1), 125–30. <https://doi.org/10.15421/022319> (Web of Science, Scopus) *(Дисертантка брала участь в проведенні досліджень та аналізі отриманих результатів).*

### Наукові статті у фахових виданнях України категорії «Б»

4 Оробченко, О. Л., Куцан, О. Т., **Коренева, Ю. М.** (2018). Токсикокінетика Броду в організмі білих щурів-самців за умов одноразового перорального введення натрію броміду. *Вісник Сумського національного аграрного університету. Серія: Ветеринарна медицина*, 1(42), 177-185.

*(Дисертантка брала участь в проведенні досліджень, аналізі отриманих результатів та підготовці статті до друку).*

5 **Коренева, Ю. М.** (2018). Визначення параметрів гострої токсичності неорганічного Броду для білих щурів. *Вет. медицина: Міжвід. тематич. наук. зб.*, 104, 257-263.

6 Оробченко, О. Л. Романько, М. Є., **Коренева, Ю. М.**, Куцан, О.Т. (2019). Токсикодинаміка Броду в організмі білих щурів за умов гострого отруєння натрію бромідом. *Біологія тварин*, 21(1), 40-47. <https://doi.org/10.15407/animbio121.01.040> *(Дисертантка брала участь в проведенні досліджень, аналізі отриманих результатів та підготовці статті до друку).*

7 Kutsan, O. T., Orobchenko, O. L. and **Koreneva, Yu. M.** (2020) The quality and safety of eggs obtained from laying hens after their experimental poisoning with sodium bromide. *Journal for Veterinary Medicine, Biotechnology and Biosafety*, 6(1), 25–30. <https://doi.org/10.36016/JVMBBS-2020-6-1-5> *(Дисертантка провела експериментальні дослідження, проаналізувала отримані результати та брала участь у підготовці статті до друку).*

8 **Коренева, Ю. М.** (2020). Токсикокінетика Броду в організмі курей-несучок за умов субхронічного надходження з кормом натрію броміду. *Науковий вісник ветеринарної медицини*, 2, 140-149. <https://doi.org/10.33245/2310-4902-2020-160-2-140-149>

### **Патенти України на корисну модель**

9 Деклараційний патент України на корисну модель № 143071 МПК (51) G01N 33/08, G01N 23/223 / Спосіб прижиттєвої діагностики отруєння Бромом сільськогосподарської птиці / Куцан О. Т., **Коренева Ю. М.**, Оробченко О. Л. ; заявник і власник патенту Національний науковий центр «Інститут експериментальної і клінічної ветеринарної медицини» ; заявл. 21.01.2020 – и 2020 00347; опубл. 10.07.2020, бюл. № 13/2020. – 4 с. *(Дисертантка провела дослідження, отримала нові дані та брала участь в оформленні документів на патент)*

## Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

### Науково-практичні рекомендації

10 Стегній, Б.Т., Оробченко, О.Л., **Коренева, Ю.М.** Науково-методичні рекомендації «Діагностика та профілактика отруєння Бромом сільськогосподарської птиці» розглянуто та затверджено на засіданні Методичної комісії Національно-наукового центру «Інститут експериментальної і клінічної ветеринарної медицини»: протокол № 4 від 29 жовтня 2020 р. і схвалено Науково-методичною радою Держпродспоживслужби: протокол № 1 від 12 травня 2021 р. Харків: Стиль-Издат, 2021, 19 с. *(Дисертантка брала участь у проведенні досліджень, аналізі результатів та оформленні методичних рекомендацій)*

### Тези та матеріали конференцій

11 Оробченко, О., Куцан, О., **Коренева, Ю.** Токсикокінетика Брому в організмі білих щурів за умов одноразового перорального введення : матеріали Третього щорічного регіонального наукового симпозиуму в рамках концепції «Єдине здоров'я» за підтримки ПЗБЗ в Україні (16-20 квітня). Київ. 2018. С. 156. *(Дисертантка брала участь у проведенні досліджень, аналізі результатів та підготовці тез до друку)*

12 **Коренева, Ю. М.** Зміни коефіцієнтів маси внутрішніх органів у щурів за хронічного отруєння Бромом. «Актуальні проблеми сучасної біології, тваринництва та ветеринарної медицини», присвяченої 100-річчю заснування Національної академії аграрних наук України та 80-річчю від дня народження академіка НААН, Заслуженого діяча науки і техніки України, Героя України, президента НААН (1996–2011) Михайла Васильовича Зубця (1938–2014): Матеріали Міжнародної науково-практичної конференції. (4–5 жовтня 2018 року). Львів: Біологія тварин, 20(3). 2018. С. 126.  
<https://doi.org/10.15407/animbiol20.03>

13 **Коренева, Ю.**, Романько, М., Оробченко, О., Куцан, О. Токсикодинаміка броду в організмі щурів за умов хронічного надходження : матеріали Четвертого щорічного регіонального наукового симпозиуму в рамках

концепції «Єдине здоров'я» за підтримки ПЗБЗ в Україні (20-24 травня). Київ. 2019. С. 464. *(Дисертантка брала участь у проведенні досліджень, аналізі результатів та підготовці тез до друку).*

14 Дунаєв, Ю., Оробченко, О., Романько, М., **Коренева, Ю.** Токсикокінетика Броду в організмі білих щурів за умов тривалого надходження з кормом : матеріали Четвертого щорічного регіонального наукового симпозиуму в рамках концепції «Єдине здоров'я» за підтримки ПЗБЗ в Україні (20-24 травня). Київ. 2019. С. 449. *(Дисертантка брала участь у проведенні досліджень, аналізі результатів та підготовці тез до друку).*

15 Куцан, О. Т., Оробченко, О. Л., **Коренева, Ю. М.** Показники якості та безпечності м'яса курей-несучок за умов надходження з кормом різних доз натрію броміду. «Актуальні проблеми підвищення якості та безпека виробництва й переробки продукції тваринництва» : матеріали Міжнародної науково-практичної конференції. (14 лютого 2020 року). Дніпро. 2020. С. 191-193. *(Дисертантка брала участь у проведенні досліджень, аналізі результатів та підготовці тез до друку).*

16 **Коренева Ю. М.**, Оробченко О. Л., Коренев М. І. Критерії отруєння Бромом курей-несучок за умов його субхронічного надходження з кормом. «Сучасні аспекти лікування і профілактики хвороб тварин»: Матеріали ІV Всеукраїнської науково-практичної Інтернет-конференції (15-16 жовтня 2020 року) Полтава. 2020. С. 73-74. *(Дисертантка брала участь у проведенні досліджень, аналізі результатів та підготовці тез до друку).*

17 **Коренева Ю. М.** Динаміка рівня тиреоїдних гормонів у білих щурів при споживанні продукції птахівництва з підвищеним вмістом броду. «Актуальні аспекти розвитку ветеринарної медицини в умовах Євроінтеграції», присвяченої 85-річчю заснування факультету ветеринарної медицини ОДАУ : матеріали Міжнародної науково-практичної конференції науково-педагогічних працівників та молодих науковців (14-15 вересня 2023 року) Одеса. 2023. С. 369-373.

## ЗМІСТ

	С
Перелік умовних позначень, символів, одиниць, скорочень і термінів	20
Вступ	21
<b>РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ</b>	<b>27</b>
1.1 Бром. Загальна характеристика та фізико-хімічні властивості	27
1.2 Геохімічні закономірності накопичення та міграції Бром у	28
1.3 Антропогенні шляхи надходження Бром у навколишнє середовище	30
1.4 Бром у продуктах харчування, кормах та воді. Допустимі рівні Бром у	35
1.5 Фармако-токсикодинаміка та кінетика Бром у організмі тварин та людини	38
1.6 Узагальнення та висновки з огляду літератури	46
<b>РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ</b>	<b>49</b>
<b>РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ</b>	<b>62</b>
3.1. Моніторинг умісту Бром у курячих яйцях, кормах та воді з різних птахогосподарств України	62
3.2. Визначити маркери гострого та хронічного впливу натрію броміду на лабораторних тваринах (білих щурах)	70
3.2.1 Визначення параметрів гострої токсичності (DL <sub>50</sub> ) натрію броміду	70
3.2.2 Вивчення впливу натрію броміду на організм білих щурів самців за умов гострого токсикологічного експерименту	75
3.2.3 Вивчення впливу натрію броміду на організм білих щурів самців за умов хронічного токсикологічного експерименту	90
3.3. Вивчення впливу натрію броміду на організм курей-несучок за умов субхронічного токсикологічного експерименту та оцінка якості та безпеки отриманої продукції птахівництва (м'ясо, яйця)	104

3.3.1 Токсикодинаміка і токсикокінетика Броду в організмі курей-несучок	104
3.3.2 Оцінка якості та безпеки яєць за надходження Броду	120
3.3.3 Показники якості і безпеки м'яса за надходження Броду	126
3.4. Вивчення впливу продукції птахівництва (м'ясо, яйця) з підвищеним вмістом Броду на організм білих щурів-самців за умов підгострого токсикологічного експерименту	132
<b>РОЗДІЛ 4. АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ</b>	153
Висновки	166
Пропозиції виробництву	171
Список використаних джерел	172
Додатки	197

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

АлАТ – аланінамінотрансфераза (КФ 2.6.1.2)

АсАТ – аспартатамінотрансфераза (КФ 2.6.1.1)

ВРХ – велика рогата худоба

ГДК – гранично допустимі концентрації

ЄС – Європейський Союз

ЗЛ – загальні ліпіди

ЗТ – загальний тироксин

ЗТТ – загальний трийодтиронін

ЗХС – загальний холестерин

ЛФ – лужна фосфатаза (КФ 3.1.3.1)

МДР – максимально допустимий рівень

ННЦ «ІЕКВМ» – Національний науковий центр «Інститут експериментальної і клінічної ветеринарної медицини»

РФА – рентгенофлуоресцентний аналіз

с.-г. – сільськогосподарський

СанПіН – санітарні правила і норми

ЦІК – циркулюючі імунні комплекси

±m – помилка середньої арифметичної

DL<sub>16</sub> – летальна доза (dosis letalis), яка викликає загибель 16% тварин

DL<sub>50</sub> – летальна доза (dosis letalis), яка викликає загибель 50% тварин

DL<sub>84</sub> – летальна доза (dosis letalis), яка викликає загибель 84% тварин

EFSA – Європейська агенція безпеки харчової продукції

M – середня арифметична

n – кількість тварин у дослідних групах або кількість паралельних проб

Sm –серомукоїди

pH – концентрація водневих іонів

UA – Україна



## ВСТУП

Інтенсивна хімізація сільського господарства супроводжується процесами забруднення природного середовища продуктами, небезпечними для життя живих організмів, включаючи людину. Основною проблемою в даному аспекті є безконтрольне або надмірне застосування агрохімікатів, що створює не тільки вірогідність потрапляння ксенобіотичних контамінантів у корми сільськогосподарських тварин, але і негативно впливає на якість та безпечність продукції тваринництва (м'ясо, яйця та ін.) [1-3].

Одним з таких ксенобіотиків є бром. Він відноситься до групи галогенів та відомий ще з початку ХХ століття як заспокійливий, снодійний та протисудомний засіб завдяки можливості пригнічувати процеси збудження у нейронах головного мозку [4]. Нині досить детально вивчені токсикологічні характеристики броду на лабораторних тваринах [6-8] та інші властивості, що дозволили застосовувати бромвмісні сполуки у сільському господарстві в основному в якості пестицидів. Так, на середину 2023 року згідно з «Державним реєстром пестицидів і агрохімікатів...» [5] на території України було зареєстровано та дозволено до використання більше 50 препаратів з діючими речовинами, які вміщують бром. Проте питання токсикокінетики елемента досі залишаються відкритими.

Окрім цього елемент часто визначається у кормовій сировині в Україні, зокрема, його вміст коливається від 8,0 до 40,0 мг/кг [9], що створює небезпеку потрапляння броду до харчового ланцюгу: з кормом та водою спочатку до організму сільськогосподарських тварин і птиці, а далі відповідно до отриманої від них продукції. Поряд із цим було запропоновано використання добавок бромідів для підвищення м'ясної продуктивності тварин і птиці [10, 11].

Слід також зазначити, що вміст броду у кормах і продукції тваринництва в Україні не нормується жодним нормативним документом, а дія його на організм особливо курей яєчного напрямку продуктивності наведена обмежено, тим більше дані про дію продукції тваринництва з підвищеним вмістом броду на

живий організм взагалі відсутні.

Враховуючи те, що органічні сполуки бромю (пестициди) розкладаються в навколишньому середовищі до неорганічних – легкозасвоюваних рослинами солей [12], заслуговує на увагу токсикологічна оцінка саме неорганічних сполук бромю за умов сучасного ведення сільського господарства і тваринництва. Саме тому нині потребують доопрацювання токсикологічні аспекти впливу бромю на живий організм, якість та безпечність продукції птахівництва.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота є окремою частиною досліджень лабораторії токсикологічного моніторингу, які виконувалися згідно з державним тематичним планом наукових досліджень ННЦ «ІЕКВМ» за завданням 38.02.01.01 Ф «Вивчити поширення токсичних контамінантів кормів (пестициди, мікроміцети, мікотоксини, неорганічні елементи тощо) та їх вплив на організм тварин, якість і безпечність продукції тваринництва з урахуванням вимог Євросоюзу» (номер державної реєстрації 0116U000220), 2015-2020 рр.

**Мета та задачі дослідження.** Метою роботи було вивчити токсичність сполук бромю для курей та їх вплив на якість і безпечність продукції птахівництва.

Для досягнення цієї мети були поставлені наступні задачі:

- провести моніторинг умісту бромю в курячих яйцях, кормах та воді з різних птахогосподарств України;
- визначити маркери гострого та хронічного впливу натрію броміду на лабораторних тваринах (білих щурах);
- вивчити вплив натрію броміду на організм курей-несучок за умов субхронічного токсикологічного експерименту та оцінити якість і безпеку отриманої продукції птахівництва (м'ясо, яйця);
- вивчити вплив продукції птахівництва (м'ясо, яйця) з підвищеним вмістом бромю на організм білих щурів-самців за умов підгострого токсикологічного експерименту.

*Об'єкт дослідження:* токсикологічна оцінка сполук бромю та якості і

безпе́кості проду́кції пта́хівництва за їх впливу.

*Предмет дослідження:* моніторинг кормів, води та продукції птахівництва на вміст бромю; токсикодинаміка та токсикокінетика бромю в організмі білих щурів і курей-несучок; продукція птахівництва (яйця і м'ясо) з підвищеним вмістом бромю.

*Методи дослідження:* токсикологічні (гостра, підгостра хронічна токсичність), клінічні (огляд і оцінка загального стану організму білих щурів і курей-несучок), біохімічні, патологоанатомічні, фізикохімічні (визначення показників якості м'яса та яєць), інструментальні (рентгенофлуоресцентний та імуноензимний аналіз) і статистичні.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Уперше в Україні проведено моніторингові дослідження вмісту бромю в кормах, воді та продукції птахівництва (курячих яйцях), установлена позитивна кореляція ( $r=0,96$ ) вмісту бромю в кормах із кількістю зареєстрованих та дозволених до використання на території України бромвміщуючих пестицидів, а також те, що потрапляння бромю у продукцію птахівництва відбувається в основному за рахунок надмірного надходження в організм птиці з аліментарними факторами навколишнього середовища (кормами і водою). Доповнено базу знань відносно маркерів гострої та хронічної токсичності бромю в організмі лабораторних тварин (білих щурів). Отримано нові дані відносно токсикодинаміки та токсикокінетики бромю в організмі курей-несучок, установлено, що надлишкове надходження бромю призводить до пригнічення білоксинтезуючої функції печінки за гепатотоксичної дії, тоді як виведення бромю з організму птиці з білком яйця може вплинути на показники безпе́кості. Уперше доведено, що продукція птахівництва (м'ясо та яйця) з підвищеним вмістом бромю сприяє зниженню концентрації тиреотропних гормонів (загальних тироксину та трийодтироніну) в сироватці крові щурів за умов підгострого експерименту.

На основі отриманих даних уперше в Україні розроблено «Спосіб прижиттєвої діагностики отруєння Бромом сільськогосподарської птиці» (патент України на корисну модель № 143071), який дозволяє встановити ступінь

отруєння бромом залежно від кількості його в білку яєць.

**Практичне значення одержаних результатів.** На підставі здійснених досліджень розроблено науково-методичні рекомендації «Діагностика та профілактика отруєння Бромом сільськогосподарської птиці» (схвалено Науково-методичною радою Держпродспоживслужби: протокол № 1 від 12 травня 2021 р). Ці методичні рекомендації розроблені з метою удосконалення діагностично-профілактичної роботи лабораторій Держпродспоживслужби України, які проводять дослідження кормів та продукції тваринництва. Для профілактики надходження надлишку броду в організм сільськогосподарської птиці на основі комплексу токсикологічних, біохімічних та статистичних досліджень обґрунтовано величину максимально допустимого рівня броду в кормах для сільськогосподарської птиці – не більше 10,0 мг/кг корму. Вміст броду у воді, що використовується для напування птиці, не повинен перевищувати 0,2 мг/дм<sup>3</sup>. Вміст броду в білку яєць та м'ясі курей в нормі має бути на рівні до 9,67 та до 4,50 мг/кг відповідно.

Результати роботи було впроваджено в навчальному процесі за спеціальністю 211 «Ветеринарна медицина» при викладанні профільних дисциплін в Одеському державному аграрному університеті та Полтавському державному аграрному університеті.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертанткою здійснено пошук та аналіз літературних джерел вітчизняних та зарубіжних авторів за темою дисертаційної роботи. Проведено підбір доз броду для експериментальних досліджень на лабораторних тваринах та курях-несучках. Розроблено схему експериментальних досліджень та узагальнено отримані результати. Сформульовано висновки та практичні пропозиції виробництву. Дисертантка виражає щире подяку завідувачці лабораторії фармакології Державної установи «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України» (м. Харків) доктору біологічних наук, старшому науковому співробітнику Маловій Наталії Георгіївни за допомогу у проведенні визначення вмісту тироксину і трийодтироніну в сироватці крові щурів за вивчення впливу

продукції птахівництва з підвищеним вмістом броду на їх організм.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертації були обговорені та схвалені на звітних сесіях вченої ради ННЦ «ЛЕКВМ» у 2017–2020 рр. Основні результати експериментальної частини дисертації доповідалися та обговорювалися на 8-ми конференціях різного рівня, а саме: Третью щорічному регіональному науковому симпозиумі в рамках концепції «Єдине здоров'я» за підтримки ПЗБЗ в Україні (Київ, 16-20 квітня, 2018 року); Міжнародній науково-практичній конференції «Актуальні проблеми сучасної біології, тваринництва та ветеринарної медицини», присвяченої 100-річчю заснування Національної академії аграрних наук України та 80-річчю від дня народження академіка НААН, Заслуженого діяча науки і техніки України, Героя України, президента НААН (1996–2011) Михайла Васильовича Зубця (1938–2014) (Львів, 4–5 жовтня, 2018); Четвертому щорічному регіональному науковому симпозиумі в рамках концепції «Єдине здоров'я» за підтримки ПЗБЗ в Україні (Київ, 20-24 травня 2019 року); Міжнародній науково-практичній конференції «Актуальні проблеми підвищення якості та безпека виробництва й переробки продукції тваринництва» (Дніпро, 14 лютого, 2020 року); IV-ої Всеукраїнської науково-практичної Інтернет-конференції «Сучасні аспекти лікування і профілактики хвороб тварин» (Полтава, 15-16 жовтня, 2020 року), Міжнародній науково-практичній конференції науково-педагогічних працівників та молодих науковців «Актуальні аспекти розвитку ветеринарної медицини в умовах Євроінтеграції», присвяченій 85-річчю заснування факультету ветеринарної медицини ОДАУ (Одеса, 14-15 вересня, 2023 року); XVI Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених «Науковий прогрес у тваринництві та птахівництві», присвяченій 120-річчю від дня народження доктора сільськогосподарських наук, професора, академіка Даниленка Йосипа Абрамовича (Харків, 27 жовтня, 2023 року); Міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні аспекти біологічної безпеки за емерджентних інфекційних хвороб тварин у контексті стратегії ООН «Єдине здоров'я», присвяченої 100-річчю заснування Національного наукового центру

«Інститут експериментальної і клінічної ветеринарної медицини» (Харків, 16–17 листопада, 2023 року)

**Публікації.** За темою дисертаційної роботи опубліковано 17 наукових праць, в тому числі: розділ монографії, 6 статей у фахових наукових виданнях України (одна у фаховому виданні України категорії «А»); одна стаття у періодичному науковому виданні інших держав, які входять до складу Європейського Союзу; один патент України на корисну модель; одні методичні рекомендації та 7 тез доповідей на наукових конференціях.

**Структура та обсяг дисертації.** Основний зміст дисертації викладено на 152 сторінках комп'ютерного тексту, ілюстровано 31 таблицями та 40 рисунками. Робота складається із анотації вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, результатів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів власних досліджень, висновків, пропозицій виробництву, списку використаних джерел літератури, який містить 220 найменувань, а також додатків.

## РОЗДІЛ I

### ОГЛЯД ЛІТРАТУРИ

#### 1.1 Бром. Загальна характеристика та фізико-хімічні властивості

Бром (лат. *Bromum*, Br) – хімічний елемент, представник групи галогенів. Галогени – це хімічні елементи 17 групи або, за старою класифікацією, VII групи головної підгрупи Періодичної системи хімічних елементів Д. І. Менделєєва. До даної групи окрім Брому також входять фтор (F), хлор (Cl), йод (I), астат (At) і теннессин (Ts) [13]. Назву галогени, тобто солероди (грец. *hais* — сіль и *genes* — народжувати), у 1811 році запропонував Швайгер спочатку для хлору, а потім і для всіх елементів VII групи. Ця назва зумовлена їх властивістю утворювати солі під час безпосередньої взаємодії з металами [14, 15].

Бром як хімічний елемент був відкритий у 1825 році французьким хіміком Антуан-Жеромом Баларом, що виділив його з морських водоростей. Назва походить від грецького слова *brome* – сморід [16].

Атомний номер броду – 35, атомна маса – 79,904 [17, 18]. Він займає проміжне положення між хлором та йодом, але розташований ближче до хлору. Взаємодія органічних речовин з бромом супроводжується розігріванням, а в окремих випадках самозайманням. При реакції зі сполуками йоду бром його витісняє, але сам витісняється зі своїх сполук хлором та фтором [19].

Бром – це єдиний із неметалів, що за кімнатної температури знаходиться у рідкому стані. У чистому вигляді це їдка червоно-бура рідина з різким запахом. Бром (а також його пари) – дуже токсична речовина, при потраплянні на шкіру та слизові оболонки викликає опіки. Температура замерзання  $-7,3^{\circ}\text{C}$ , при цьому відбувається його затвердіння та утворюється бура кристалічна маса з незначним металічним блиском. За температури  $+58,8^{\circ}\text{C}$  він закипає [15]. У воді розчиняється обмежено, але краще інших галогенів (3,58 г броду в 100 г  $\text{H}_2\text{O}$  за  $+20,0^{\circ}\text{C}$ ). Добре розчиняється в багатьох органічних розчинниках: етанолі, ефірі, бензолі, хлороформі, сірковуглеці, тетрахлорометані, тетрахлориді титану.

Молекула бромиду складається з двох атомів та має хімічну формулу  $\text{Br}_2$ . Природний бром складається з двох стабільних ізотопів  $^{79}\text{Br}$  (50,56 %) і  $^{81}\text{Br}$  (49,44 %). Штучним шляхом отриманий ряд радіоактивних ізотопів, відомо всього 30 ізотопів, а найбільш відомий  $^{80}\text{Br}$  [13].

Бром – сильний окисник. У хімічних сполуках він проявляє ступені окислення від -1 до +7, в природі зустрічається виключно в ступені окислення -1. Безпосередньо з'єднується з багатьма металами та неметалами, заміщує водень у вуглеводах, приєднується до ненасичених сполук. Сполуки його в позитивних ступенях окислення представлені, в основному, оксикислотами бромиду і їх солями: бромнуватиста кислота (її солі – гіпоброміти); бромнувата або броматна (бромати) та бромна (пербромати). Через високу хімічну активність бром у природі у вільному стані не зустрічається, а знаходиться у вигляді бромідів (солей бромідної кислоти  $\text{HBr}$ ) [20].

## 1.2 Геохімічні закономірності накопичення та міграції бромиду

Вивчення впливу бромиду на організм тварин та людини неможливе без комплексного аналізу закономірностей накопичення та міграції елемента в навколишньому середовищі. Такий підхід до вивчення хімічних елементів був запропонований В. І. Вернадським ще на початку ХХ століття. За його класифікацією бром відповідає розсіяним елементам, тобто міститься в земній корі переважно у вигляді домішок до мінералів, у складі мінеральних утворень чи металоорганічних сполук [17, 20]. Найбільшим природним резервуаром його вважається морська вода. Найвищі концентрації відмічають в розсолах соляних озер, підземних розсолах, пов'язаних з соляними і нафтовими родовищами [22-24]. Концентрація бромиду в морях та солоних озерах складає 65-67 мг/л, хоча зустрічаються показники до 100 разів вище [24, 25]. Тоді як у прісних водоймах вміст елемента складає близько 0,2 мг/л [26], у прісних озерах та ґрунтових водах цей показник не перевищує 0,01 мг/л, а в річних водах – 0,03 мг/л [27]. При цьому Putschew, Mania and Jekel (2003) відмічали сезонне зростання концентрації бромиду



в озерах. Так, наприкінці літа кількість елементу зростала в 5 разів порівняно з іншими місяцями року [28, 29].

На території України бромні води і розсоли було виявлено в Дніпровсько-Донецькому та Передкарпатському прогинах, а також у Причорноморській, Приазовській і Львівсько-Волинській западинах, Закарпатському прогині та Кримській гірській системі. Фонові значення елементу в підземних водах Дніпровсько-Донецького регіону коливаються в межах 1-1,5 мг/л. У деяких геологічних регіонах підземні води сильно збагачені бромом, вміст якого інколи на 2-3 порядки перевищує фонові значення. У межах гідрогеохімічного вивчення глибин палеозойських відкладів (до 2,0 км) максимальні концентрації бром у підземних водах досягають 100-600 мг/л [30, 31]. За даними І. В. Удалова (2014) в водах річок Лозова, Камишеваха, Лугань концентрація бром у складала 0,6-4,0 мг/л [32]. Деякі вищі концентрації бром у були виявлені в морській воді. Так, у воді Азовського моря вміст елементу складав 29,9 мг/л, а Чорного моря – 32,0-35,4 мг/л. Щороку разом з морською водою у повітря переходить близько 4,0 млн тон бром у [16].

За класифікацією В. М. Гольдшмідта, бром відноситься до літофільних елементів (в перекладі з грецької означає “каменелюбиві”). Ці елементи становлять близько 95% земної кори і не можуть існувати у вільному стані. Вони складають основу більшості гірських порід і легко утворюють кисневмісні мінерали [33]. Бром широко поширений у земній корі та зустрічається лише в низьких концентраціях у формі бромістих солей. За підрахунками в земній корі міститься близько 1015–1016 тон бром у [34]. Рівень його в ґрунтах зазвичай коливається у межах від одного до 20 мг/кг [20, 25]. Сполуки бром у виявляють у якості домішок в кам'яній солі, силвіні, карналіті, бішофіті та ін. [17, 24]. Концентрація бром у у вугіллі залежить від географічного розташування та віку вугільного басейну. Так, за даними S. Vassilev, G. Eskenazy and C. Vassileva (2000) вугілля пермської та кам'яновугільної епохи вуглеутворення збагачене хлором, тоді як у вугільних басейнах кайнозойської епохи переважає бром. Найбільш збагаченими на хлор є вугільні басейни Австралії та Японії, тоді як

найвищі концентрації бромиду відмічали на території України та Болгарії [35].

Концентраторами бромиду у природі вважаються живі організми. Серед загальної кількості елемента, що знаходиться в земній корі, а це мільйони тонн, 1/100 частина його пов'язана саме з живими організмами [26]. В організмі морських тварин міститься більше елемента, ніж у наземних. Його виявили в організмі губок, ракоподібних, голкошкірих, кишковопорожнинних, морських риб та ссавців [36]. Вміст галогену в організмі ссавців може коливатись від 6,0 мг/кг у наземних тварин до 1000,0 мг/кг у морських [24]. Водорості можуть накопичувати до 80000 разів більше бромиду, ніж його міститься у воді [37]. Вміст в наземних рослинах може коливатись від 0,002 до 120,0 мг/кг [24, 38]. Найбільш багаті на бром наземні рослини – бобові (квасоля, горох та сочевиця) [16, 39], проте на цьому детальніше зупинимось далі.

### **1.3 Антропогенні шляхи надходження бромиду в навколишнє середовище**

Близько 80,0 % промислового виробництва бромиду припадає на його органічні сполуки [40]. Обсяги виробництва бромиду в світі мають тенденцію до зростання. Так, за даними [41] у 2019 році виробництво бромовмісних сполук становило в середньому 420 тонн, тоді як на 2018 рік ця цифра була на рівні 362 тонн. Основними країнами-імпортерами є Ізраїль, Йорданія, Китай, США, Японія, Україна, Індія та ін. Видобуток бромиду та його сполук в Україні на 2019 рік складав 4500 кг.

Великий вплив на колообіг бромиду в природі має техногенна діяльність людини. Бромовмісні сполуки мають різноманітне сільськогосподарське, лікарське та промислове використання – у хімічній промисловості, медицині та фармацевтиці, сільському господарстві та ін.

Так, у хімічній промисловості бром застосовують у якості антипіренів – бромованих вогнезахисних речовин, що додаються для уповільнення загорання легкозаймистих матеріалів (таких як пластмаса, волокна та ін.) у разі пожежі

( $C_{24}H_{34}Br_4O_4$ ;  $C_{12}Br_{10}O$ ;  $NH_4Br$ ;  $CaBr_2$ ;  $BrCl$ ); засобів для знезараження води (бензилбромацетат;  $NaBr$ ;  $BrCl$ ); синтетичного каучуку; антидетонаційних добавок до пального (етилдибромід –  $C_2H_4Br_2$ ); розчинників фарб (еллїдїбромід); в хїмічних аналізах (бромформ); окислювачу ракетного палива ( $BrF_5$ ); добавки до Флуорвмісних окисників та ін. [23, 40, 42, 43].

У сільському господарстві бром використовується в пестицидах загальної дії (метилбромід; 3-бром-1-пропен; бромхлорметан;  $CF_3Br$ ); нематоцидах (етилдибромід, метилбромід) [40, 42-44].

Медична та фармацевтична промисловість використовує лікарські препарати при неврозах, епілепсії, безсонні, істерії та підвищеній дратівливості ( $NaBr$ ;  $KBr$ ;  $LiBr$ ;  $NH_4Br$ ;  $CaBr_2$ ). Також бром застосовується під час синтезу фармацевтичних препаратів та вітамінів (1-бром-2-фенїлетан; бромхлорметан;  $CF_3Br$ ;  $BrCl$ ;  $Br(CH_2)_3Cl$  при виробництві флуфеназину, гемфіброзилу, тразодону, опіпрамолу; метилбромїду при виробництві клобазаму, глікопїрролату та ін.). Даний галоген використовують для дослідження механізмів дії бромвмісних лікарських препаратів ( $^{82}Br$ ); лікування ожиріння; в ультрамалих дозах – для лікування ендокринних захворювань без гормональних препаратів; а також при лікуванні злоякісних пухлин ( $^{82}Br$ ) [16, 26, 40, 45-47].

У харчовій промисловості Бром використовують як відбілювач борошна та розпушувач тіста ( $KBrO_3$  – E924a;  $Ca(BrO_3)_2$  – E924b); емульгатор у безалкогольних і фруктових напоях (бромовані рослинні олії – E443) та у якості харчових добавок – біотин ( $Br(CH_2)_3Cl$ ) [40, 48, 49].

Бром застосовується в ядерній промисловості для фторування Урану до  $UF_6$  при отриманні та регенерації ядерного палива ( $BrF_3$ ) [44].

Також елемент використовується для гасіння пожеж в радіо- та електроапаратурі ( $CH_2BrCl$ ;  $CF_3Br$ ;  $CF_2BrCl$ ); у високощільних рідинах для бурових розчинів ( $NaBr$ ;  $KBr$ ;  $CaBr_2$ ;  $ZnBr_2$ ); в адсорбційних холодильних машинах та установках для кондиціонування повітря ( $LiBr$ ); для виготовлення світлочутливих матеріалів кіно- та фото промисловості ( $AgBr$ ;  $NaBr$ ;  $KBr$ ;  $NH_4Br$ ;  $CaBr_2$ ;  $CuBr_2$ ); для виробництва зброї (бойові отруйні речовини); у

металургії аурому й платини [16, 26, 40, 42, 44].

У 2000 році 38 % світового виробництва бромованих антипіренів використовували у якості антипіренів [43]. Найбільш розповсюдженими вважаються гексабромциклододекан та декабромдифенілоксид. Їх широко застосовують під час виготовлення електроніки, автомобілів, меблів, будівельних матеріалів та ін. для уповільнення загорання легкозаймистих матеріалів у разі пожежі. Одним з недоліків введення даних компонентів до складу полімерних композицій є те, що бромвміщуючі антипірени структурно не зв'язані з молекулами полімеру. Отже, при експлуатації або після закінчення строку служби та не належній утилізації таких виробів бромовані речовини можуть вилугуватися або випаровуватися і таким чином забруднювати навколишнє середовище, потрапляти у ґрунтові води та до продуктів харчування.

Аерогенне навантаження броморганічними речовинами навколишнього середовища відбувається, головним чином, не за рахунок промислових підприємств, а за рахунок пилу житлових будівель, полігонів з побутовими та промисловими відходами, сміттєспалювальних установок, несанкціонованих сміттєзвалищ тощо. У зразках відходів полімерної продукції знаходять до 47,0 нг/г сухої маси декабромпохідних, а гексабромпохідних — у 5610 разів більше [50, 51]. В повітрі житлових приміщень концентрації цих речовин становлять: в Німеччині 17–550 нг/г пилу, в Австралії — 500–13000; у США — 520–29000 і у Великій Британії 950–54000 нг/г пилу [52], а в пилу транспортних засобів порядку 89,46–1242,1 мкг/г [53]. У зв'язку з виявленням цих сполук у зразках різних об'єктів навколишнього середовища [54, 55] за рекомендацією Європейської Комісії [56] країни-члени Європейського Союзу мають здійснювати моніторинг їх наявності у харчових продуктах. За даними Fernandes A.R. et al. (2015) [57] найвищі діапазони концентрації антипіренів були виявлені у рибі, продуктах із риби та рибних кормах. Подібні дані були отримані й іншими авторами [58, 59].

Сполуки бромованих антипіренів також входять до родини діоксинів. В органічній хімії його називають шестичленним гетероциклом, в якому два атоми кисню зв'язані

двома подвійними вуглевод-вуглеводними зв'язками. До родини діоксинів відносять сотні хлорорганічних, броморганічних та змішаних хлорброморганічних циклічних етерів. Діоксини – це тверді безбарвні кристалічні речовини, хімічно інертні та термічно стабільні (розпадаються за нагрівання вище 750 °C). Діоксини утворюються в результаті виробничих процесів у целюлозно-паперовій; деревообробній та металургійній промисловостях, під час хлорування питної води і біологічної очистки стічних вод. Крім того, діоксини виникають при спалюванні муніципальних і промислових відходів, містяться у вихлопних газах автомобілів. Джерелом діоксинів є так само аграрний сектор. Високі концентрації цих токсикантів виявлені в місцях застосування гербіцидів і дефоліантів. Діоксини – один з найбільш усюдисущих техногенних отрут [60].

Під час спалювання органічного палива викиди бром у великих кількостях надходять в атмосферу, а особливу небезпеку для екосистеми становлять хімічні аварії [61-65].

Серед пестицидів, до складу яких входить бром, найбільш поширеним є метил бромід. Його застосовують для фумігації ґрунту проти комах, нематод, бур'янів та збудників хвороб понад 100 харчових культур, а також в лісових та декоративних розсадниках. Метил бромід також застосовують для карантинної обробки продуктів, кормів та виробів з дерева на складах, суднових вантажах, вантажних вагонах та інших місцях зберігання [25, 66].

У ґрунті метил бромід руйнується і залишаються лише іони броміду, які легко поглинаються рослинами, особливо листяними овочами (салат, шпинат та ін.). Щоб зменшити поглинання рослинами іону броміду після фумігації ґрунту метил бромідом, іони броміду вилуговуються з ґрунту зрошуванням. Для цього потрібен великий обсяг води (300-600 мм), яка разом з іонами броміду та іншими солями потрапляє до поверхневих вод. Тож при дослідженні води в Нідерландах у місцях з інтенсивним використанням метил броміду, реєстрували рівень бром у до 17 г/м<sup>3</sup> у ґрунтових водах та до 41 г/м<sup>3</sup> у воді каналів [67]. Обробка метилбромідом рослин закритого ґрунту призводила до підвищення вмісту

бromу в суниці – до 0,2–13,5 мкг/г, моркві – 7,7–19,3, перці – 9,7–40,1, кабачках – 3,0–37,0, помідорах – 6,3–87,0 мкг/г [68]. За Монреальським протоколом 1991 року було визначено, що метил бромід сприяє виснаженню озонового шару Землі. У зв'язку з цим більшість країн погодились знизити або навіть припинити його використання [69-71].

На території України на середину 2023 року згідно з «Державним реєстром пестицидів і агрохімікатів...» [5] на території України було зареєстровано та дозволено до використання більше 50 препаратів з діючими речовинами, які вміщують бром. Більшість з них дозволена до розпилення з авіатранспорту.

У тваринництві сполуки бромю (броміди) застосовують у якості кормових добавок для підвищення м'ясної продуктивності тварин і зменшення витрат кормів. У тварин скорочуються втрати енергії на підтримку життєдіяльності, підвищуються продуктивність і якість одержуваної продукції, зростає ефективність кормових засобів на утворення приросту. Дія бромю залежить від його рівня в раціонах, віку і загального стану організму тварин і птиці [72]. Так, при додаванні до раціону бугайців калію броміду в дозі 280,0 мг бромю на 100 кг живої маси [10, 73, 74] та амонію броміду в дозі 0,5 г на 100 кг живої маси [75] відмічали збільшення середньодобових приростів на (7-11) % при зниженні затрат кормів на (6-10) %, також відмічали тенденцію зниження активної кислотності м'яса та певне збільшення величини вологоутримання, а також інтенсивності забарвлення м'яса. Бром також сприяє зниженню кількості аміаку в рубці на (17-25) % та сечовини в крові на (12-23) %, підвищенню перетравності поживних речовин кормів на (3-6) % та зниженню собівартості продукції на (6-8) % [76]. Підвищення рівня елемента в раціонах свиней до (14,7-17,2) мг/кг сухої речовини сприяло збільшенню середньодобових приростів тварин на (9,3-16,2) %, забійного виходу на (1,9-3,2) %, вмісту бромю в м'язах на 5,9 % [72]. У бройлерів, що отримували щодня броміди (у рівних пропорціях калію бромід, натрію бромід та амонію бромід) у дозах 15, 30 та 60 мг/кг кормосуміші на 30 добу відмічали збільшення приростів маси порівняно з контролем на 9,9 %, 14,8 % та 6,04 % відповідно, а на 60 добу на 24,1 %, 27,7 %, 18,2 %. При цьому

затрати корму за 60 діб на один кг приросту складали для контрольної групи 3,27 кг, а для дослідної птиці, що отримувала броміди у дозах 15, 30 та 60 мг/кг кормосуміші: 2,78; 2,71 та 2,89 кг відповідно [11].

#### **1.4 Бром у продуктах харчування, кормах та воді. Допустимі рівні бромю**

Широке застосування бромю та його сполук збільшують ризики їх потрапляння у великих кількостях в організм тварин та людини. Тому, вчені з різних країн почали активно досліджувати різні зразки навколишнього середовища на вміст вищеназваних сполук. Так, на території Нідерландів за результатами проведених досліджень було виявлено вміст бромю на рівні близько (3-7) мг/кг у м'ясі, рибі, молочних продуктах, полуниці, овочах та зернових культурах, тоді як в листових овочах та травах (салат, ріпа, портулак, селера та ін.) цей показник складав більше 200,0 мг/кг [77]. Дослідження Єгипетських вчених Awadallah et al. (1986) показують вміст галогену в рициновій олії на рівні  $9,59 \pm 8,32$  мг/кг; коріандрі –  $7,57 \pm 0,85$ ; зеленому перці –  $7,33 \pm 0,94$ ; картоплі –  $3,92 \pm 0,23$ ; баклажанах –  $3,78 \pm 0,26$ ; кропі –  $3,70 \pm 0,19$  та в петрушці –  $1,38 \pm 0,80$  мг/кг [78]. Середнє споживання бромю в Китаї було встановлено на рівні 2,28 мг/добу/людину, при цьому в морепродуктах рівень елемента складав у середньому 7,83 мг/кг; в яйцях – 5,51; в м'ясі – 4,18; картоплі – 2,19; бобових – 1,91; молоці – 1,73; зернових – 1,59; цукрі – 0,44 та у фруктах – 0,16 мг/кг [79]. Подібні дослідження проводились також на території Пакистану, при цьому найвищі концентрації бромю відмічали в шпинаті ( $28,1 \pm 1,3$  мг/кг), баклажанах ( $24,2 \pm 1,7$ ), томатах ( $10,3 \pm 0,9$ ), молоці ( $10,3 \pm 0,9$ ), редисці ( $7,7 \pm 0,6$ ), яйцях ( $7,3 \pm 0,5$ ), ріпі ( $6,6 \pm 0,6$ ), цвітній капусті ( $6,4 \pm 0,6$ ), капусті ( $5,3 \pm 0,5$ ), грушах ( $4,8 \pm 0,4$ ) [80]. Ямайські вчені Howe et al. (2005) дослідили вміст бромю в продуктах харчування на території Ямайки та Великої Британії. Середні показники елемента при цьому складали в першій країні: для плодів (банан, кукурудза, огірок, апельсин, подорожник, помідор, гарбуз, кабачок, солодкий

перець, цукіні) – 1,1 мг/кг, для бобових (горох та квасоля) – 0,57, для овочів (броколі, капуста, цвітна капуста, салат-латук, чебрець) – 3,9 та для коренеплодів (буряк, морква, цибуля-шалот, цибуля, ріпа) – 7,1; в другій країні: для плодів – 0,7, для бобових – 26, для овочів – 5,5 та для коренеплодів – 2,8 мг/кг відповідно [81]. При дослідження кормів та води на території України, Куцан, Оробченко та Голубєв (2015) відмічали значний вміст бромю в сїні люцерни (20,46 і 39,28 мг/кг), в зеленїй масї суданської трави, кукурудзи та люцерни в середньому 11,94 мг/кг, із зерна та зернофуражу значний вміст бромю був у зерноsumіші 12,08 мг/кг та ячменї – 15,35 мг/кг. Силос кукурудзяний, сїнаж з рїзнотрав'я та пшениця мїстили в середньому 4,40 мг/кг бромю. Мїнімальнї концентрації елементу у водї відмічали в Луганській областї ( $0,064 \pm 0,024$  мг/дм<sup>3</sup>), а максимальнї – в Миколаївській ( $8,09 \pm 2,64$  мг/дм<sup>3</sup>) [9].

Щоб оцїнити ризики при використаннї хїмїчних елементів у якостї кормових добавок на запит Європейського управлїння безпеки харчових продуктів було сформовано технїчний звіт (Raemel et al., 2010) [82], у якому наведено концентрації бромю в складових корму та в продуктах харчування. Згїдно даного звіту, вміст елементу в продуктах харчування тваринного походження складає: в молочних продуктах, яловичинї та свининї – 4,0 мг/кг; в молоцї, м'яснїй та яєчнїй продукції – 3,0; в яйцях – 2,6; птицї – 2,2 та рибї – 7,0. В складових корму концентрація галогену становила: для рису – 0,5; для пшеницї – 2,1; соєвих бобів – 1,3; кукурудзи – 1,2; сорго – 1,2; цитрусових – 0,7; люцерни – 1,6; сїна люцерни – 4,0-12,0; сїна конюшини – 25,0; трави (сухої речовини) – 26,0 та рибного борошна – 12,6 мг/кг.

У зразках риби, з рїчок на території Греції, Італїї, Словенїї, Хорватїї, Боснїї і Герцеговини та Сербїї концентрації бромвмісних антипїренїв коливалися мїж 9,32 і 650,0 нг/г (Giulivo et al., 2017) [83]. Brandsma et al. (2015) [84] відмічали високї рївнї антипїренїв у рибї, а також в яйцях крячок. Данї сполуки виявляли також в курячих яйцях (Covaci et al., 2009; Zheng et al., 2012) [85, 86].

У 2012 роцї безалкогольнї напої, що мїстять в своєму складї бромованї рослиннї олії, складали 15 % ринку США [49]. Також у перелїку харчових



добавок зареєстровані бромат калію (E924a) та бромат кальцію (E924b), як поліпшувачі борошна та хліба [48; 87].

У зв'язку з виявленням броду та його сполук у зразках різних об'єктів навколишнього середовища, за рекомендацією Європейської Комісії [56] країни-члени Європейського Союзу мають здійснювати моніторинг їх наявності у харчових продуктах. При цьому за рекомендацією ВООЗ середньодобова доза броду для людини не має перевищувати 0,4 мг/кг маси тіла на добу [88]. В монографії Александрова Ю.А. (2000) приводиться максимально допустимий рівень бромідів у комбікормах, що становить 35,0 мг/кг, а також у м'ясі та м'ясних продуктах – 14 мг/кг [89].

Максимально толерантною дозою броду для гризунів вважається 300,0 мг/кг або нижче, тоді як 500,0 мг/кг незначно знижує ріст, але не викликає патології. Для птиці дозою, що не викликає побічних ефектів вважається 2500,0 мг/кг сухої речовини, для свиней, великої рогатої худоби, коней та овець цей показник складає 200,0 мг/кг. Для собак максимально толерантна доза становить 20,0 мг/кг маси тіла [25].

Згідно з даними ВООЗ та нормативними документами Євросоюзу (Директива 98/83/ЄС) [90] вміст броду у питній воді не має перевищувати 0,01 мг/дм<sup>3</sup>, а згідно Наказу Міністерства охорони здоров'я України від 02.05.2022 № 721 ГДК для броду у воді водних об'єктів для задоволення питних, господарсько-побутових та інших потреб населення 0,2 мг/дм<sup>3</sup> (II клас токсичності – високонебезпечні) [91].

Згідно СанПіН № 222 від 23.07.96 (із змінами № 218 від 23.07.98) [92] харчові добавки Бромат кальцію (E 924b) та Бромована олія (E 443) не одержали абсолютного статусу дозволеності на території України через недостатній обсяг інформації про особливості їх біологічної дії, сферу застосування або допустимі рівні, остаточне вирішення питання про доцільність їх застосування у кожному конкретному випадку є прерогативою Міністерства охорони здоров'я України. Тоді як Бромат калію (E 924a) дозволяється до використання у складі борошна з максимально допустимим рівнем 50,0 мг/кг. При цьому у більшості

європейських країн всі три вище названі харчові добавки були заборонені через їх канцерогенні властивості [87, 93].

В атмосферному повітрі населених місць згідно Наказу Міністерства охорони здоров'я України від 14.01.2020 № 52 (зі змінами від 05.08.2021 № 1657) [94] середньодобова ГДК для бромиду складає 0,04 мг/м<sup>3</sup>.

Слід зазначити, що вміст бромиду в кормах і продукції тваринництва в Україні не нормується жодним нормативним документом.

### **1.5 Фармако-токсикодинаміка та кінетика бромиду в організмі тварин та людини**

Фізіологічна роль бромиду вивчена недостатньо, довгий час його відносили до умовно-есенціальних мікроелементів [95, 96]. Але у 2014 році американські вчені McCall et al. [97] довели, що бромід є важливим для всіх без винятку живих організмів, оскільки молекули колагену IV типу за відсутності галогену не зможуть зв'язуватися належним чином задля утворення структурного протейну сполучної тканини. Колаген IV типу є основним компонентом базальної мембрани, яка є спеціалізованим позаклітинним матриксом багатоклітинних тканин, який існує навколо певних типів клітин (наприклад, клітин скелетних та гладких м'язів, клітин серцевого м'яза та адипоцитів). Він також важливий для загоєння ран і ембріогенезу, тому навіть незначні структурні відмінності в колагені IV можуть призвести до різних патологій [98-101]. Есенціальність бромиду викликає особливий інтерес у вчених вже тому, що він відноситься до групи галогенів. Адже дія фтору, хлору та йоду, які також входять до цієї групи, на організм тварин та людини давно доведена [27]. Флуорид як мікроелемент входить до складу зубної емалі, а його сполуки застосовуються для профілактики зубних захворювань. Його загальний вміст в тілі людини – в середньому 2,6 г. Хлор знаходиться в кістковій тканині, крові, позаклітинній рідині, епітелії та в хлоридній кислоті – головній складовій шлункового соку. В організмі людини його приблизно 75,0-100,0 г. Йод міститься в печінці, нирках, шкірі, волоссі,

нігтях, яєчниках і передміхуровій залозі, приблизно половина від загального вмісту елемента в організмі людини (13,0 мг) концентрується в щитовидній залозі. Добова потреба людини в даному мікроелементі становить 150,0 мкг [102-104].

Вплив бромиду на організм пов'язують із його схожістю з іншими галогенами, особливо з хлором та йодом, меншою мірою фтором. Бромід натрію приймає участь в активації пепсину, активує деякі ензими, такі як ліпаза та амілаза підшлункової залози, приймає участь в регуляції ЦНС [105].

Бром у чистому вигляді, хоча і володіє бактерицидними властивостями, не має безпосереднього лікувального значення в медичній та ветеринарній практиці. З лікувальною метою застосовують солі бромиду – броміди (амонію бромід, калію бромід та натрію бромід). Так, ще на початку ХХ століття їх широко використовували у якості заспокійливих, снодійних та протисудомних засобів. Фізіологічна дія солей бромиду не в зниженні збудливості, а в посиленні процесів гальмування. І. П. Павлов вважав, що броміди вибірково впливають на гальмівні процеси, посилюючи та концентруючи їх, що призводить до відновлення працездатності кіркових клітин [4]. Броміди змінюють характер гальмівних процесів, при цьому гальмування концентрується в точках виникнення збудження. Ефективність препарату вище у разі вираженого збудження центральної нервової системи хворого. Тому люди з ослабленим типом нервової діяльності більш чутливі до впливу бромідів. Їх назначали людям при невротичних та псевдоневротичних станах, а також при соматичних захворюваннях з порушенням процесів нейрогуморальної регуляції всередину по 0,1-1,0 г 3-4 рази на добу або внутрішньовенно по 5-10 мл 5 %, 10 % або 20 % розчину. Доза підбиралась в залежності від характеру захворювання та типу вищої нервової діяльності. При епілепсії з частими випадками назначали по одній столовій ложці 4-6 % розчину 3-4 рази на добу [106]. Тваринам частіше застосовували броміди за еклампсії, правцю, німфоманії, хутровим звірям – у разі самопогризання у формі болюсів, порошоків, каш, та найчастіше мікстур у дозах: коровам 15,0-60,0 г; вівцям 5,0-15,0; свиням 5,0-10,0; коням 10,0-50,0;

собакам 0,5-2,0; курям 0,1-1,0 г. Дія солей бромю – однакова, різниця лише в тому, що амонію бромід швидше всмоктується та виділяється, його дія дещо сильніша, ніж у інших солей. Калію бромід всмоктується дещо повільніше, а натрію бромід найбільш повільно, тому його дія найслабша та найбільш довготривала [4]. На сьогодні броміди здебільшого були замінені іншими препаратами, однак вони все ще часто використовуються для лікування епілепсії у собак [47, 107]. Застосування броміду калію для лікування епілепсії засноване на конкуренції іона броміду з хлорид-іонами для транспорту через клітинні мембрани. Терапевтична дія покладається на гіперполяризацію нейронної мембрани та зменшення поширення епілептичних розрядів [108]. Для лікування епілепсії у собак досягають концентрації бромю в сироватці крові на рівні (1,0-2,0) мг/мл, лікування триває (2-3) місяці. Кішки більш чутливі до побічної дії бромідів, тому їх задають лише у випадках, коли не можливе застосування фенобарбіталу [109]. При лікуванні бромідами дуже важливо контролювати рівень бромю в крові, оскільки його тривале застосування може викликати порушення з боку нервової системи. Так, при задаванні собакам породи бігль 30,0 мг/кг калію броміду протягом 115 днів спостерігали парез тазових кінцівок [107]. Бром також виявляє руйнівну дію на тканину мозку, порушуючи структуру подвійної спіралі ДНК і викликаючи її денатурацію. Руйнівний ефект бромю проявляється не тільки шляхом безпосереднього впливу його на синаптичний апарат, але й через гліальну тканину, від якої залежить метаболізм нейронів [110].

Як антагоніст йоду бром має гойтрогенний (зобогенний) вплив на організм [36]. Йод, як необхідний мікроелемент організму людини та тварин, на дві третини свого вмісту накопичується в щитовидній залозі. Цей мікроелемент бере участь в утворенні тиреоїдних гормонів, що відповідають за ефективність обмінних процесів, розвиток і зростання організму, за вироблення тепла. Йод необхідний і для правильного функціонування щитовидної залози, яка, власне, і виробляє згадані вище гормони, зокрема, тироксин. Він регулює безліч важливих процесів організму, включаючи зростання, розвиток, обмін речовин і

репродукцію [103, 111]. Вплив бромиду на ендокринні залози, як, наприклад, зниження активності гормону тироксину, призводить до скорочення у тварин втрати енергії у вигляді теплопродукції. У результаті цього збільшуються прирости та знижуються затрати корму на одиницю приросту. В малих дозах броміди знижують легеневу вентиляцію, зменшують споживання кисню в розрахунку на один кілограм живої маси за годину, знижують основний обмін та ін. [36, 72]. J. Du Toit & N. H. Casey (2010) відмічали, що значно менше споживається води та корму в групах бройлерів, яким додавали 3 мг Br/л питної води. А при додаванні 3 мг Br/л разом з 0,7 мг I/л питної води побічних ефектів не відмічали, принаймні протягом 6 тижнів [112].

Надмірне накопичення бромиду в організмі супроводжується розвитком уражень шкіри у вигляді бромодерми (специфічне ураження шкіри в результаті тривалого прийому препаратів бромиду), а також неврологічних та психічних розладів. Гостра інтоксикація бромідами проявляється рідко. Спостерігається спочатку збудження, яке змінюється апатією, сонливістю, порушенням координації рухів, можуть спостерігатись виділення з очей та носової порожнини, сечовипускання, пронос. Солі бромиду подразнюють слизову оболонку шлунку і викликають нудоту та блювоту. Введення більш високих доз крім цього проявляється тремором кінцівок, комою та летальністю [25, 39]. Оробченко, Даншина та Курбацька (2017) встановили, що за умов одноразового перорального введення бромиду (у формі натрію бромиду) середньолетальна доза для перепелів-самців складає  $4172,26 \pm 272,69$  мг/кг. При цьому відмічали порушення координації рухів, пригнічення з переходом у коматозний стан, відмову від корму та води, діарею. Загибель птиці реєстрували з першої по 8-му добу після введення бромиду в дозах від 3750 до 5500 мг/кг маси тіла. На розтині відмічали множинні крапкові крововиливи на м'якій оболонці головного мозку, збільшення об'єму серця та печінки, а також катарально-геморагічне запалення слизової оболонки по всій довжині травного тракту, здуття сліпих відростків [113]. За даними ряду авторів (van Leeuwen, den Tonkelaa and van Logten, 1983; van Leeuwen, Sangster and Hildebrandt, 1987; Куцан О.Т., Оробченко О.Л.,

Кочергін Ю.А., 2014) середньосмертельні дози при введенні броміду натрію складають для щурів – 2600-3500 мг/кг маси тіла, мишей – 3100-7000 мг/кг, кролям – 2500-4600 мг/кг, мурчакам – 5500 мг/кг. Клінічні ознаки отруєння стають помітні за одноразового введення 700-1000 мг/кг. Смертельна концентрація для риб за 30-70-хвилинної експозиції 400,0 мг/дм<sup>3</sup>; 100,0 мг/дм<sup>3</sup> викликає загибель через 1-3 год; 20,0 мг/дм<sup>3</sup> – через 15-96 год; 10,0 мг/дм<sup>3</sup> для риб нешкідливі, але дафнії гинуть, особливо у м'якій воді. Карасі гинуть за 20,0 мг/дм<sup>3</sup> (18-23°C). За концентрації Броду 7,8-78,0 мг/дм<sup>3</sup> і експозиції 124 доби зменшується кількість новонародженої молоді риб [110, 114, 115].

Хронічне отруєння бромом і його сполуками називають бромізмом. Він проявляється такими симптомами, як катаральний риніт, бронхіт, кон'юнктивіт, ентерит, а також порушеннями з боку нервової системи – сонливістю, атаксією, зниженням больової чутливості, слуху, зору, порушенням координації рухів та ін. Можуть бути тремор, галюцинації та збудження, також можуть виникнути ступор і кома. Рідше проявляється бромодерма, що проявляється як висипання та почервоніння шкіри, акне та алопеції. Характерними ознаками хронічного отруєння бромом є облісіння на животі. На щитовидну залозу у разі систематичного надходження бром спочатку проявляє стимулюючий вплив, але надалі відбувається руйнування фолікулів, дегенерація окремих ділянок залози й утворення аденом [110].

Введення з кормом броміду натрію протягом 4 і 12 тижнів у дозах 4800 та 19200 мг/кг спричинило порушення ендокринної системи: зниження вмісту тироксину в тканині щитовидної залози, підвищення кількості тиреотропного й адренкортикотропного гормонів у гіпофізі, зниження вмісту в сироватці крові тироксину, тестостерону й кортикостерону, збільшення фолікулостимулюючого гормону й інсуліну. Проявлялись ознаки гіпотиреозу та уповільнення сперматогенезу в сім'яниках. Під час дослідження репродуктивної системи було відзначено, що споживання високих доз броду (1200 мг/кг корму та вище) можуть призвести до фертильності самок або нежиттєздатності приплоду (усі новонароджені гинуть до 21 дня життя). Бром добре проходить через

трансплацентарний бар'єр, тим самим приносячи більшу шкоду організму плода, аніж організму матері [114, 116]. При тривалому введенні 1/10-1/50 від ЛД<sub>50</sub> бромиду відмічають зміни вуглеводного та білкового обміну, а також збільшення цукру, зниження холінестерази й амілази в крові, зниження вмісту аскорбінової кислоти в наднирниках [110].

Органічні сполуки бромиду найчастіше потрапляють до організму у вигляді антипіренів та діоксинів. Шафран Л.М. та ін. (2013) [117] провели дослідження з додавання антипіренів гексабромциклододекану і декабромдіфенілоксиду білим мишам, білим щурам, мурчакам та кролям. В експериментальних субхронічних та хронічних дослідженнях встановлено, що дані речовини діють на організм за загально токсичними механізмами і проявляють виражені нейро-, гепато-, нефро-, гемато- пульмонотоксичність, а також специфічну дію — впливають на тиреоїдний статус організму (особливо чітко просліджено у гексабромциклододекана). Поріг хронічної дії для гексабромциклододекану встановлений на рівні 80,0 мг/м<sup>3</sup> за показниками загальнотоксичної та специфічної дії на репродуктивну систему, а для декабромдіфенілоксиду на рівні 40,0 мг/м<sup>3</sup> за показниками тільки загальнотоксичної дії. Діоксини ж проявляють канцерогенні властивості, призводять до виникнення бромакне, викликають порушення ендокринної системи та згубно впливають на розвиток ембріону. Також вони викликають розвиток імунодефіциту та, як наслідок – підвищену чутливість до інфекційних захворювань. Вважається, що токсичні ефекти обумовлені блокуванням діоксинами і фуранами одного з рецепторів, що беруть участь в біосинтезі білків [118]. Напівлетальні дози діоксинів для курей становлять 0,5 мг/кг маси тіла; для собак – 0,3; для котів та мишей – 0,1; для щурів – 0,05 та для мурчаків – 0,001 мг/кг маси тіла [60]. Особливістю клінічного перебігу інтоксикації людини діоксинами є уповільнений розвиток ознак як гострого, так і хронічного отруєння, причому, подібна клінічна картина формується незалежно від шляхів надходження їх в організм. У патологічний процес в тій чи іншій мірі залучаються практично всі органи і системи, в той же час переважають симптоми, зумовлені ураженням шкіри, печінки, шлунково-

кишкового тракту і нервової системи [119].

Броміди зазвичай потрапляють в організм людини з їжею та водою. Добове споживання елемента складає (2,0-8,0) мг. При цьому його знаходять у крові, кістковій та м'язовій тканинах; найвища концентрація Броду в нирках, гіпофізі та щитовидній залозі. В організмі дорослої людини міститься близько 260,0 мг Броду: у волоссі – (2,0-8,0) мг/кг; цільній крові – 1,3-8,1 мг/л; плазмі крові – 3,1-12,5; сироватці крові – 3,9; сечі – 1300-5300 мг/л; кістках – 6,7 мг/кг; м'язах – 7,7; нігтях – 9-10; зубах (емаль) – 4,2-114,0 та зубах (дентин) – 1,12-34,0 мг/кг [105, 120]. М. Anke et al. (2001) відмічали найвищу концентрацію Броду в щитовидній залозі, крові та слизовій оболонці шлунку [121]. Дані досліджень Н. А. Olszowy et al. (1998) свідчать, що вміст броміду в крові людини може коливатися від 2,5 до 11,7 мг/л, а також існує статева та вікова залежність, тобто люди у віці (45-65+ років) мають вищі рівні броміду, ніж люди молодшого віку (15-25 років), тоді як в подібних вікових групах середні рівні елемента були вище у жінок [122].

Після перорального прийому броміди швидко і повністю всмоктуються в шлунково-кишковому тракті та розподіляються майже виключно у позаклітинній рідині, а також проходять гематоенцефалічний бар'єр. Найбільшим депо броду є шкіра [123]. Через свою схожість з хлором, бромід замінює частину позаклітинного хлориду, молярна сума їх при цьому залишається незмінною, що становить приблизно 110,0 ммоль/л. Через свою подібність обидва іони змагаються за трубчасту реабсорбцію. Тому біологічний період напіврозпаду броміду залежить від кількості хлорид-іонів. Введення підвищеної кількості іонів хлориду може зменшити період напіввиведення іонів броміду і навпаки. Період напіввиведення броміду становить близько (10-12) діб у людини [124, 125] і приблизно (3-8) діб у щурів [126, 127]. Період напіввиведення броміду на безсольовій дієті у щурів збільшується до 25 діб [1, 16, 123, 128]. І навпаки, хворий на епілептичну хворобу з високим рівнем споживання солі з їжею може мати судомну активність, яка погано справляється з лікуванням бромідом калію [108, 109]. За даними чеських вчених [129, 130],



котрі досліджували кінетику бром у за допомогою введення в організм щурів радіонукліду  $^{82}\text{Br}$ , найбільший вміст елементу містився у шлунку та сироватці крові, а також у шкірі. Екскреція Бром у відбувалась головним чином через нирки, що складало приблизно 5,0 % від введеної дози на добу.

Окрім хлору бром також може замінити йод. Потрапляючи у щитовидну залозу, броміди викликають ущільнення фолікулярного колоїду залози, що призводить до затримки надходження в кров тироксину. При більш тривалому застосуванні броміди перешкоджають потраплянню йодидів до щитовидної залози, внаслідок чого виникає йодна недостатність та гіперплазія залози. В щитовидній залозі частина бром у знаходиться в білково-зв'язаній формі. Саме це дозволяє йому так глибоко вмішуватись в йодний обмін [36, 131]. Дослід S. Pavelka et al. (2002) [132] на лактуючих щурах доводить, що споживання підвищеної кількості бром у (5 г/л води) призводить до зменшення концентрації іонів йоду в молоці та її збільшення в сечі лактуючих щурів. Це призводило до порушення функції щитовидної залози у новонароджених, що споживали молоко від даних тварин. Також бром легко проходить трансплацентарний бар'єр, накопичуючись в більшій мірі у тканинах плода, ніж у матері [1, 16, 128]. Зі збільшенням споживання броміду концентрація бром у в щитовидній залозі підвищується за одночасного зменшення вмісту йоду, тобто їх загальна кількість лишається незмінною, але значно зменшується концентрація I по відношенню до Br. Це вказує на те, що в молекулах тироніну відбувається заміна йоду бромом [133, 134].

Затримку розвитку курячих ембріонів спостерігали у разі введення у запліднені яйця бром у в концентраціях вищих за 0,01 мг/л, тоді як концентрації >1 мг/л виявились летальними [135].

Бром має здатність до кумуляції, тому навіть малі дози є досить токсичними. Так, J. du Toit and N. H. Casey, 2012 [136] протягом тривалого часу задавали бройлерам по 3,0 мг бром у на літр води, що призвело до зниження споживання корму та води, зменшення маси тіла, при досліджуванні на вміст бром у високі концентрації були зафіксовані в нирках, щитовидній залозі,

печінці, серцевому, стегновому та грудному м'язах, а гістопатологічне дослідження показало гіпертрофію печінки, пошкодження гепатоцитів. При додаванні до раціону бройлерів 30,0 мг солей бромю (калію бромід, натрію бромід та амонію бромід) на кг кормосуміші спостерігали збільшення маси щитовидної залози, у печінці вміст бромю складав  $28,20 \pm 0,8$  мг/кг, а у м'язах –  $24,50 \pm 1,2$  мг/кг [11].

### **1.6 Узагальнення та висновки з огляду літератури**

Підсумовуючи викладені вище дані, слід зазначити, що бром – один з найбільш небезпечних забруднювачів довкілля. Основним джерелом бромю в природі є море. При цьому він активно накопичується у водоростях та організмах морських тварин. Середні показники вмісту бромю в морях та солоних озерах становлять 65-67 мг/л. Водорості можуть накопичувати до 80000 разів більше бромю, ніж його міститься у воді. Оскільки бром у якості домішок присутній в сотнях мінералів, його часто знаходять у воді солоних озер та підземних водах, що супроводжують родовища таких корисних копалин, як вугілля, нафта, калійна та кам'яна сіль та ін. Тому у великих кількостях його знаходять у стічних водах нафтохімічних, гірськорудних, хіміко-фармацевтичних підприємств, а також в стоках підприємств теплоенергетичної галузі. Спектр антропогенного використання бромю та його сполук дуже широкий. Він входить до складу багатьох пестицидів, антипіренів, діоксинів, використовується як харчова та кормова добавка та ін. Ризики перорального потрапляння бромю до організму тварин та людини на високому рівні. Дослідники з різних країн світу знаходять як органічні, так і неорганічні сполуки в овочевих культурах, фруктах, продуктах тваринного походження, кормах та воді.

Бром можна віднести до есенціальних мікроелементів. Солі бромю мають лікувальну дію, у ветеринарії застосовуються при епілепсії, еклампсії, правцю, німфоманії, при самопогризанні тощо. Надмірне накопичення бромю в організмі може призвести до порушень нервової, ендокринної та статеві системи. Гостре

отруєння бромідами проявляється апатією, сонливістю, порушенням координації рухів, можуть спостерігатись виділення з очей та носової порожнини, сечовипускання, пронос, нудота та блювота, а також тремор кінцівок, кома та летальність. Хронічне отруєння проявляється такими симптомами, як катаральний риніт, бронхіт, кон'юнктивіт, ентерит, висипання та почервоніння шкіри, акне та алопеції, можуть бути тремор та галюцинації. У разі потрапляння бромиду з їжею чи водою, він повністю всмоктується в шлунково-кишковому тракті, здатен проходити гематоенцефалічний та трансплацентарний бар'єри. Екскреція відбувається через нирки близько (3-8) діб у щурів та (10-12) діб у людини, хоча при зменшенні рівня хлору в організмі, період напіввиведення бромиду може збільшуватись до 25 діб. Як антагоніст йоду бром замінює його в молекулах тироніну, що призводить до гіперплазії щитовидної залози. При цьому бром має здатність до кумуляції та є більш токсичним для молодняку.

Згідно нормативним документам України бром відноситься до II класу токсичності – високонебезпечні. Вміст елемента у питній воді не має перевищувати 0,2 мг/дм<sup>3</sup>, а в атмосферному повітрі населених місць – 0,04 мг/м<sup>3</sup>. Вміст бромиду в інших об'єктах навколишнього середовища не нормується жодним нормативним документом.

Відсутність нормативів щодо вмісту бромиду в кормах та харчових продуктах, а також безконтрольне додавання бромвмісних кормових добавок може призвести до надмірної кількості елемента в продукції тваринництва. При цьому вплив бромиду на організм продуктивних тварин, зокрема птиці, залишається не досить вивченим. В доступній нам літературі відсутні дані щодо впливу продукції з підвищеним рівнем галогену на організм лабораторних тварин чи людини. Також недостатньо висвітлено питання діагностики отруєнь бромом продуктивних тварин, особливо прижиттєвої.

Таким чином, наші дослідження були спрямовані на:

- моніторинг умісту бромиду в курячих яйцях, кормах та воді з різних птахогосподарств України;

- визначення маркерів гострого та хронічного впливу натрію броміду на лабораторних тваринах (білих щурах);
- вивчення впливу натрію броміду на організм курей-несучок за умов субхронічного токсикологічного експерименту та оцінку якості і безпеки отриманої продукції птахівництва (м'ясо, яйця);
- вивчення впливу продукції птахівництва (м'ясо, яйця) з підвищеним вмістом броду на організм білих щурів-самців за умов підгострого токсикологічного експерименту.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

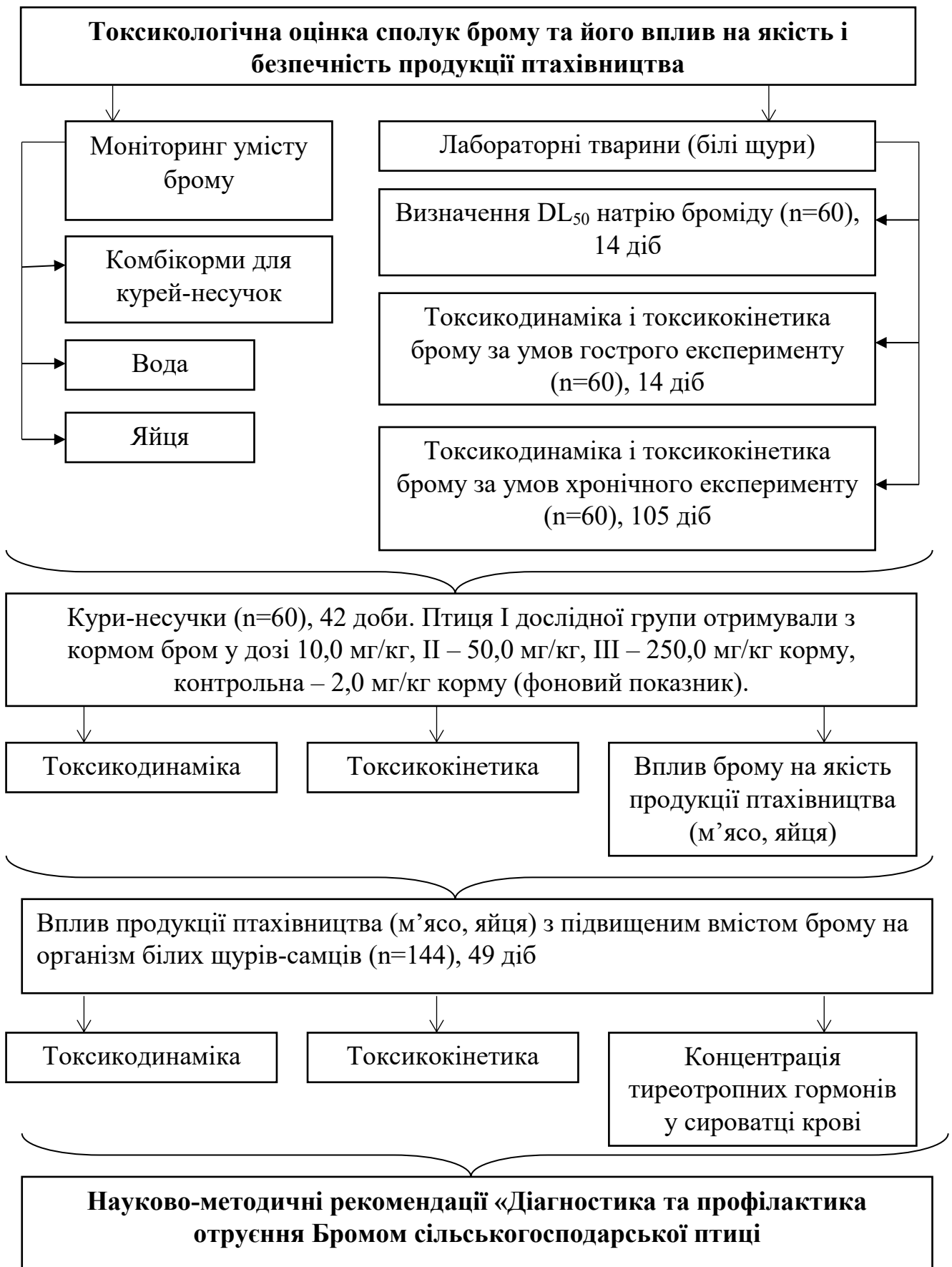
#### 2.1 Напрямок досліджень

Дисертаційна робота була виконана впродовж 2017-2021 років на базі лабораторії токсикологічного моніторингу Національного наукового центру «Інститут експериментальної і клінічної ветеринарної медицини» за загальною схемою, наведеною на рис. 2.1.

Дисертаційна робота є окремою частиною досліджень лабораторії токсикологічного моніторингу, які виконувалися згідно з державним тематичним планом наукових досліджень ННЦ «ІЕКВМ» за завданням 38.02.01.01 Ф «Вивчити поширення токсичних контамінантів кормів (пестициди, мікроміцети, мікотоксини, неорганічні елементи тощо) та їх вплив на організм тварин, якість і безпечність продукції тваринництва з урахуванням вимог Євросоюзу» (№ держреєстрації 0116U000220), 2015-2020 рр.

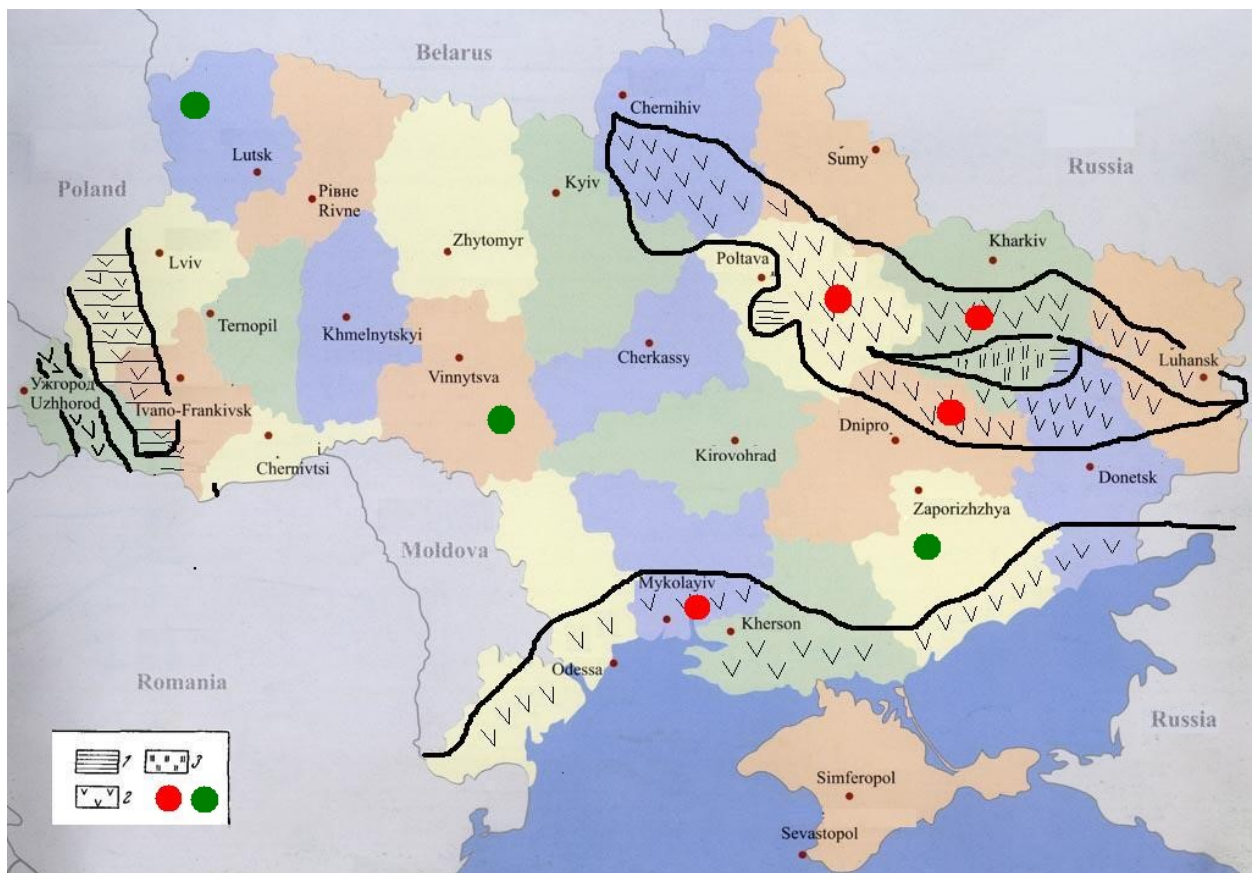
Експериментальні дослідження на тваринах проводили з урахуванням основних принципів біоетики: утримання, догляд за тваринами та їх годівлю здійснювали згідно з нормами та раціонами, рекомендованими для даного виду лабораторних тварин; евтаназію тварин проводили шляхом інгаляційного хлороформного наркозу (Council of Europe, 1986; стаття 26 Закону України № 5456-VI від 16.10.2012 р.; *Council Directive 86/609/EEC*, 1986). Планували та проводили експерименти, керуючись рекомендаціями «Доклінічні дослідження ветеринарних лікарських засобів» [137].

Для того, щоб оцінити ризики потрапляння бромиду до сільськогосподарської продукції ми проаналізували та порівняли вміст елемента в зразках курячих яєць, кормів та води з різних регіонів України в динаміці 2016-2020 рр. Зразки яєць, кормів та води відбирали з птахогосподарств чотирьох регіонів України з підвищеним ризиком потрапляння бромиду в продукцію: Харківської, Полтавської, Дніпропетровської та Миколаївської областей та 3-х, які знаходяться поза межами зони ризику: Волинська, Вінницька і Запорізька.



**Рис. 2.1.** Загальна схема досліджень.

Ці регіони було обрано, спираючись на гідрогеологічні дані Державної служби геології та надр України та картографічні дані підземних вод на території України з підвищеним вмістом бромиду (рис. 2.2) [9, 137]. Моніторинг проводили з кратністю в 2 роки (2016, 2018 і 2020 рр.). З кожного птахогосподарства один раз у місяць протягом року було відібрано по 12 зразків яєць (10 штук на зразок), по 12 проб кормів та води. Тобто загалом за термін досліджень було відібрано 252 проби яєць (по 10 штук), 252 проби кормів та 252 проби води.



**Рисунок 2.2. Схематична карта підземних вод України; 1-3 – райони поширення вод з промисловим вмістом (1 – Йоду, 2 – Бромиду, 3 – Калію), червоне (з ризиком підвищеного потрапляння бромиду) і зелене (без ризику) коло – області відбору проб) [9, 137].**

Дослідження вмісту бромиду у яйцях, кормах та воді проводили у лабораторії токсикологічного моніторингу ННЦ «ІЕКВМ» на рентгенофлуоресцентному спектрометрі (РФА) «Спектроскан-МАКС» відповідно до розробленої методики:

Визначення неорганічних елементів у біологічних субстратах за допомогою рентгенофлуоресцентного аналізу (рекомендації) [110].

Отримані результати обробляли методами варіаційної статистики з використанням пакета програм дисперсійного аналізу StatPlus 5(6.7.0.3) (AnalystSoft Inc., США). Кореляційні зв'язки між групами даних оцінювали за коефіцієнтом Пірсона, вірогідність отриманих результатів оцінювали за критерієм Тьюкі (HSD різниці середніх) за рівня вірогідності 95,0% ( $p < 0,05$ ).

## **2.2 Експериментальні тварини та схеми дослідів**

**2.2.1. Визначення параметрів гострої токсичності ( $DL_{50}$ ) натрію броміду.** З метою встановлення параметрів гострої токсичності бромиду на моделі щурів було проведено експеримент який включав попередній та основний дослід відповідно на 25 та 35 самцях 3-4-місячного віку, середньою масою (170-200) г.

Тварин утримували в окремій кімнаті віварію за температури  $18,0 \pm 0,5$  °C та відносній вологості повітря 70 %, що відповідало існуючим нормативам [139]. До початку експерименту щурів протягом 10 діб для адаптації утримували в клітках на стандартному раціоні з вільним доступом до води [140].

Препарат задавали одноразово внутрішньошлунково у вигляді водного розчину натрію броміду за допомогою зонду [141]. Перед введенням розчину кожен тварину зважували та задавали дослідний розчин індивідуально, у відповідності до маси тіла.

У попередньому досліді за принципом аналогів було сформовано 4 дослідні групи щурів ( $n=5$ ): розчин вводили в дозах (за бромом) 500,0; 1000,0; 2500,0 і 5000,0 мг/кг маси тіла. Щурам контрольної групи ( $n=5$ ) за аналогічним регламентом вводили дистильовану воду. Після обліку результатів попереднього досліду з метою визначення параметрів гострої токсичності бромиду за принципом аналогів було сформовано 6 дослідних груп щурів ( $n=5$ ), яким вводили натрію бромід у дозах 2500,0; 3000,0; 3500,0; 4000,0; 4500,0 та 5000,0 мг/кг маси тіла, та одну контрольну групу ( $n=5$ ), тваринам якої вводили дистильовану воду об'ємом  $2,0 \text{ см}^3$ .



За клінічним станом дослідних тварин спостерігали упродовж 14 діб [137], реєструючи появу та розвиток клінічних ознак отруєння, строки загибелі або відновлення до фізіологічної норми. Під час клінічного обстеження звертали увагу на поведінку, реакцію на зовнішні подразники, наявність апетиту, стан шерсті, колір слизових оболонок, частоту дихання та дефекації, зміни кольору та консистенції фекалій тощо.

Після загибелі тварин проводили патологоанатомічний розтин. Для установлення патологоанатомічних змін використовували макроскопічний суб'єктивний метод досліджень.

За результатами загибелі обчислювали  $DL_{10}$ ,  $DL_{16}$ ,  $DL_{50}$ ,  $DL_{84}$ ,  $DL_{90}$ ,  $DL_{100}$  та похибку  $DL_{50}$  методом пробіт-аналізу з використанням комп'ютерної програми StatPlus 5(6.7.0.3) (AnalystSoft Inc., США).

**2.2.2. Вивчення впливу натрію броміду на організм білих щурів самців за умов гострого токсикологічного експерименту.** Токсикодинаміку та токсикокінетику бромиду в організмі білих щурів за умов одноразового перорального введення було вивчено у досліді на 60-ти білих щурах-самцях віком (3 – 4) місяці та середньою масою (150 – 200) г. у рамках експерименту було сформовано дві дослідні та одну контрольну групи тварин ( $n=20$ ): щурам I дослідної групи вводили водний розчин натрію броміду в дозі (за бромом)  $1/100 DL_{50}$ , II –  $1/10 DL_{50}$ ; щурам контрольної групи – дистильовану воду відповідно. Розчин натрію броміду вводили одноразово за допомогою зонду [141].

Під час легкого хлороформного наркозу проведено забій лабораторних тварин через 4 години після введення, на 1-, 3-, 7-му та 14-ту добу по 4 щура з групи з метою відбору проб крові шляхом тотального знекровлення та органів для подальшого визначення токсикокінетики та токсикодинаміки бромиду в організмі щурів. З цією метою відібрано наступні органи: головний мозок, серце, печінка, селезінка, легені, шлунок із вмістом, тонкий і товстий кишечник із вмістом, нирки, м'язи з кістками, шкіра з шерстю та сім'яники.

Токсикодинаміку бромиду вивчали за станом клініко-біохімічних маркерів. У крові щурів досліджували кількість лейкоцитів і еритроцитів, вміст загального гемоглобіну, у плазмі крові – рівень загальних протеїнів та їх альбумінової фракції, циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) середньої молекулярної маси, серомукоїдів (Sm), концентрацію глюкози, загального холестеролу, сечовини, креатиніну та активність аспартатамінотрансферази (АсАТ, КФ 2.6.1.1) і аланінамінотрансферази (АлАТ, КФ 2.6.1.2).

**2.2.3. Вивчення впливу натрію бромиду на організм білих щурів самців за умов хронічного токсикологічного експерименту.** Дослід було виконано на безпородних білих щурах (n=60) віком (3 - 4) місяці та масою (150 - 200) г. За принципом аналогів було сформовано дві дослідні та одну контрольну групи тварин (n=20): щурам I дослідної групи щоденно з кормом вводили водний розчин натрію бромиду в дозі (за бромом) 2,50 мг/кг, II – 5,00 мг/кг маси тіла; тваринам контрольної групи – дистильовану воду. Корм з добавкою бромиду вводили протягом 90 діб, потім введення препарату припиняли і спостерігали за щурами ще протягом 15 діб. Перед початком дослідження визначали фоновий показник вмісту бромиду в кормосуміші для щурів.

Під час легкого хлороформного наркозу проводили забій лабораторних тварин через 15, 30, 60 і 90 діб після початку введення та через 15 діб після припинення введення препарату по 4 щура з групи з метою відбору проб крові шляхом тотального знекровлення та органів для подальшого визначення токсикокінетики і токсикодинаміки бромиду в організмі щурів. З цією метою відбирали наступні органи: головний мозок, серце, печінку, селезінку, легені, шлунок із вмістом, тонкий і товстий кишечник із вмістом, нирки, м'язи з кістками, шкіру з шерстю та сім'яники.

Задля вивчення токсикодинаміки бромиду у крові щурів досліджували кількість лейкоцитів і еритроцитів, вміст загального гемоглобіну, у плазмі крові – рівень загальних протеїнів та їх альбумінової фракції, циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) середньої молекулярної маси, серомукоїдів (Sm),

концентрацію глюкози, загального холестерину, сечовини, креатиніну та активність аспартатамінотрансферази (АсАТ, КФ 2.6.1.1) і аланінамінотрансферази (АлАТ, КФ 2.6.1.2).

**2.2.4. Вивчення впливу натрію броміду на організм курей-несучок за умов субхронічного токсикологічного експерименту.** Дослід проведено за умов віварію ННЦ «ІЕКВМ» на курях-несучках кросу *Хайсекс Уайт* віком 365 діб та масою ( $1,4 \pm 0,2$ ) кг. За принципом аналогів було сформовано три дослідні та одну контрольну групи тварин ( $n=15$ ). Для годівлі птиці використовували повнораціонний комбікорм для курей-несучок КК 1-18 відповідно до ДСТУ 4120 – 2002 [142]. Фоновий показник вмісту броду в комбікормі для курей складав 2,0 мг/кг корму. Щоденно в корм дослідних груп вносили водний розчин натрію броміду протягом 28 діб. Птиця I дослідної групи отримували з кормом бром у дозі 10,0 мг/кг, II – 50,0 мг/кг, III – 250,0 мг/кг корму, доступ до води курей всіх груп був вільний. Після закінчення згодовування з кормом броду, впродовж наступних 14 діб, продовжували спостереження за птицею [137].

Впродовж експерименту проводили клінічні спостереження [143] та збирали яйця для визначення їх якості за фізико-хімічними показниками. Фізико-хімічні показники якості яєць визначали відповідно до ДСТУ 5028:2008 «Яйця курячі харчові. Технічні умови» [144], які включали визначення загальної маси яйця, маси білка, жовтка та їх співвідношення, рН білка та жовтка.

Відбір проб крові (сироватку крові отримували загальноприйнятим методом відстоювання) та органів (головний мозок, серце, легені, печінка, селезінка, м'язовий шлунок, тонкий і товстий кишечник із вмістом, нирки та м'язи) для подальшого визначення токсикокінетики і токсикодинаміки броду в організмі курей проводили за умов евтаназії птиці, шляхом тотального знекровлення, під час інгаляційного хлороформного наркозу на 14, 28 та 42 добу досліду по 5 голів з кожної групи. Проводили патологоанатомічний розтин птиці з реєстрацією змін внутрішніх органів [145].

У сироватці крові птиці визначали концентрацію загальних протеїнів та їх альбумінової фракції, сечової кислоти та креатиніну.

Токсикокінетику бром у організмі курей було визначено за його кількісним вмістом у відібраних органах, тканинах та об'єднаних пробах яєць (окремо в білку, жовтку та шкаралупі).

Показники якості м'яса курей-несучок, за умов хронічного отруєння Бромом, були визначені у пробах тазостегнових та грудних м'язів.

**2.2.5. Вивчення впливу продукції птахівництва (м'ясо, яйця) з підвищеним вмістом бром у організм білих щурів-самців за умов підгострого токсикологічного експерименту.** Вивчення впливу продукції птахівництва (м'ясо, яйця) з підвищеним вмістом бром у організм білих щурів-самців було проведено у підгострому експерименті з визначенням показників токсикодинаміки і токсикокінетики.

Продукція птахівництва була отримана у попередньому досліді (пп. 2.2.4). Яйця були відібрані від курей III дослідної групи (доза бром у 250,0 мг/кг корму) та контрольної групи (фоновий показник бром у комбікормі складав 2,0 мг/кг корму) з 4 по 30 добу досліду, жовтки та білки яєць змішували до однорідної маси і визначили вміст бром (для дослідної групи він становив 70,0; а для контрольної – 3,0 мг/кг) та зберігали у побутовому холодильнику за температури  $(-18,0 \pm 0,5)$  °C для подальшого згодовування щурам. М'язову тканину тушок було відібрано від курей III дослідної групи та контрольної групи, яким було проведено евтаназію на 28 та 42 добу, було подрібнено на фарш (фоновий показник бром: для дослідної групи склав – 73,0; для контрольної – 6,9 мг/кг) та заморожено. Яєчну суміш та фарш змішували з зерном (овес та кукурудза), термічно (шляхом варіння) обробляли та згодовували лабораторним тваринам у вигляді каші.

Дослід було проведено на безпородних білих щурах-самцях ( $n=144$ ), віком (3-4) місяці та масою (170-200) г. За принципом аналогів сформували дві дослідні та дві контрольні групи тварин ( $n=36$ ). Оскільки добова потреба у кормі

дорослого щура складає в середньому 30-32 г [140], тваринам щодня згодовували по 30 г каші (табл. 2.1.).

Таблиця 2.1.

**Схема згодовування яєць та м'яса, з підвищеним вмістом бром, білим щурам-самцям у підгострому досліді**

Структура раціону, г		Групи			
		I контроль	I дослід	II контроль	II дослід
З першої до 28 доби	Овес	6,0	6,0	6,0	6,0
	Кукурудза	9,0	9,0	9,0	9,0
	Ячна суміш	15,0	15,0	-	-
	Фарш	-	-	15,0	15,0
Всього		30,0	30,0	30,0	30,0
З 29 по 49 добу	Овес	12,0	12,0	12,0	12,0
	Кукурудза	18,0	18,0	18,0	18,0
	Ячна суміш	-	-	-	-
	Фарш	-	-	-	-
Всього		30,0	30,0	30,0	30,0

Щури I контрольної групи отримували зі щоденним раціоном 15 г ячної суміші (з яєць від контрольної групи курей), а I дослідної – 15 г ячної суміші (з яєць від III дослідної групи курей). Щурам II контрольної групи згодовували з щоденним раціоном 15 г фаршу з тушок контрольної групи, а II дослідної – 15 г фаршу з тушок курей, які отримували бром в дозі 250,0 мг/кг корму. Вміст бром у готовому раціоні складав: для контролю з ячною сумішшю та фаршем –  $5,50 \pm 0,35$  і  $10,50 \pm 0,43$  мг/кг відповідно, а для досліді –  $44,3 \pm 5,17$  і  $46,6 \pm 4,16$  мг/кг відповідно. Раціон з додаванням яєць та м'яса щури споживали включно 28 діб. Наступні 21 добу щури всіх груп отримували кашу, яка містила 12 г вівса та 18 г кукурудзи. Доступ до води у щурів всіх груп був вільний.

Впродовж експерименту вели клінічні спостереження за тваринами. Евтаназію щурів здійснювали під час інгаляційного хлороформного наркозу на 14, 28, 42 та 49 добу досліді по 4 щура з групи з метою відбору проб крові шляхом тотального знекровлення (сироватку крові отримано методом

відстоювання) для подальшого визначення токсикодинаміки брому в організмі щурів та вмісту загальних форм тиреоїдних гормонів, а також органів для подальшого визначення токсикокінетики брому в організмі щурів. Для цього відібрали: головний мозок, серце, печінку, селезінку, легені, сім'яники, шлунок, тонкий і товстий кишечник із вмістом, нирки, м'язи з кістками та шкіру.

У цільній крові щурів визначали кількість еритроцитів та вміст загального гемоглобіну; у сироватці крові – активність аланінамінотрансферази (АлАТ; КФ 2.6.1.2), аспартатамінотрансферази (АсАТ; КФ 2.6.1.1), гамаглутамілтранспептидази (ГГТ; КФ 2.3.2.2) і лужної фосфатази (ЛФ, КФ 3.1.3.1) та вміст основних метаболітів – загальних протеїнів та їх альбумінової фракції, глюкози, сечовини та креатиніну.

Дослідження вмісту тиреоїдних гормонів – загального трийодтироніну (ЗТТ) та загального тироксину (ЗТ) – проводили з використанням стандартних комерційних тест-наборів для імуноензимного аналізу («Гранум», Україна), з використанням мікропланшетного імуноензимного аналізатора «Stat Fax 3200» (Awareness Technology inc., USA) на базі Державної установи «Інститут проблем ендокринної патології імені В.Я. Данилевського НАМН України» (лабораторії фармакології відділу експериментальної фармакології та токсикології).

## **2.3. Методи досліджень.**

**2.3.1. Клінічні методи досліджень.** Спостереження за дослідними лабораторними тваринами та птицею проводили згідно з рекомендаціями [137, 143]. При цьому відмічали появу (відсутність) та розвиток клінічних ознак отруєння, строки загибелі або відновлення стану тварин до фізіологічної норми. Під час клінічного обстеження звертали увагу на поведінку, реакцію на зовнішні подразники, наявність апетиту, стан шкіри, колір слизових оболонок, частоту дихання та дефекації, зміни кольору й консистенції фекалій тощо.

**2.3.2. Патологоанатомічні дослідження** проводили за стандартними методиками [145]. Під час патолого-анатомічного розтину вивчали та фіксували

патолого-анатомічні зміни, які виникали в динаміці впливу на організм тварин розчину натрію бромиду. **Розрахунок вагових коефіцієнтів органів** проводили згідно методики Косенко М.В. зі співавт. (1997) [146].

**2.3.3. Гематологічні дослідження.** У крові щурів та курей-несучок визначали рівень загального гемоглобіну за гемоглобінціанідним методом з ацетонціангідрином, кількість еритроцитів – спектрофотометричним методом із 2,8 % розчином натрію хлориду та кількість лейкоцитів – за підрахуванням клітин у камері Горяєва [147-149].

**2.3.4. Біохімічні дослідження.** У плазмі крові експериментальних тварин досліджували рівень загальних протеїнів, альбуміну, фракції загальних глобулінів, сечовини, сечової кислоти, креатиніну, активність аспаратамінотрансферази (АсАТ, КФ 2.6.1.1), аланінамінотрансферази (АлАТ, КФ 2.6.1.2), лужної фосфатази (ЛФ, КФ 3.1.3.1) за використання наборів реактивів виробництва НВП «Філісіт-Діагностика» (Україна) згідно інструкції вкладок [150-151].

Концентрацію циркулюючих імунних комплексів середньої молекулярної маси (ЦІК) визначали за методом Гриневича Ю.А. [152], шляхом осадження білкових комплексів антиген-антитіло ПЕГ-6000, а серомукоїдів (Sm) – спектрофотометрично, за різницею оптичної густини за довжини хвиль 260 нм та 280 нм, як описано в роботі Меньшикова В.В. [153].

Усі біохімічні дослідження виконували на спектрофотометрі SHIMADZU UV-1800 (Японія).

**2.3.5. Метод рентгенофлуоресцентного аналізу.** Уміст Броду в кормах, воді та продукції тваринництва, а також в органах і тканинах дослідних тварин визначали за допомогою рентгенофлуоресцентного аналізу, згідно з рекомендаціями [110]. Метод ґрунтується на використанні рентгенівської флуоресценції елементів з подальшим аналізом спектрів на приладі «Спектроскан-МАКС». За опромінення зразка рентгенівськими променями

біологічний об'єкт, який задалегідь підданий сухій мінералізації, починає випромінювати (флуоресціювати) в рентгенівському діапазоні. Спектр цієї вторинної флуоресценції адекватно відображає елементний склад аналізованого зразка.

Спосіб забезпечує виконання вимірювань з відносною похибкою, що не перевищує 15 % при довірчій імовірності 0,95. Межа визначення вмісту бромиду за цим методом становить: для кормів – 0,27 мг/кг, біологічного матеріалу (в т.ч. жовтку і білку яєць) – 0,18 мг/кг, для води – 0,014 мг/дм<sup>3</sup>.

### **2.3.6. Визначення ветеринарно-санітарних показників яєць і м'яса птиці.**

*Ветеринарно-санітарні показники яєць* курей визначали згідно вимог ДСТУ 5028:2008 «Яйця курячі харчові. Технічні умови» та правил ветеринарно-санітарної експертизи яєць свійської птиці (2001) [144].

*Ветеринарно-санітарні показники м'яса (тазостегнових та грудних м'язів) курей* визначали згідно з «Правилами ветеринарного огляду забійних тварин і ветеринарно-санітарної експертизи м'яса і м'ясних продуктів» (2002), та керуючись вимогами ДСТУ 3136:2017 і ДСТУ 3143:2013 [154-156].

Органолептичну оцінку м'яса курей та м'ясного бульйону проводили відповідно до ДСТУ 3143:2013 [156]. Фізико-хімічні та біохімічні показники білих та червоних м'язів курей-несучок було досліджено згідно з ДСТУ 8253:2015 [157] за обліком реакції з 10% розчином купрум(II) сульфату, у реакції на пероксидазу з 0,2 % розчином бензидину в етанолі та 1 % розчином перекису водню, а також за визначенням величини рН екстрактів м'язів (1:10) іонометричним методом [158]. для отримання вірогідних результатів досліджено по три зразки з кожної проби, відібраної з кожного виду м'язів.

**2.3.7. Статистична обробка результатів досліджень.** Отримані результати обробляли методами варіаційної статистики з використанням пакета програм дисперсійного аналізу (ANOVA) StatPlus 5.9.8.5 (AnalystSoft Inc.,



США). Вірогідність отриманих результатів оцінювали за критерієм Тьюкі (HSD різниці середніх) за рівня вірогідності  $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$  і  $p < 0,001$ ). Результати визначення параметрів гострої токсичності обробляли методами варіаційної статистики з використанням пакета програм StatPlus 5.9.8.5. Дані представлено у вигляді середніх значень зі стандартним відхиленням за рівня довірчої ймовірності 95%.

## РОЗДІЛ 3

### РЕЗУЛЬТАТИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

#### **3.1 Моніторинг вмісту бром у в курячих яйцях, кормах та воді з різних птахогосподарств України**

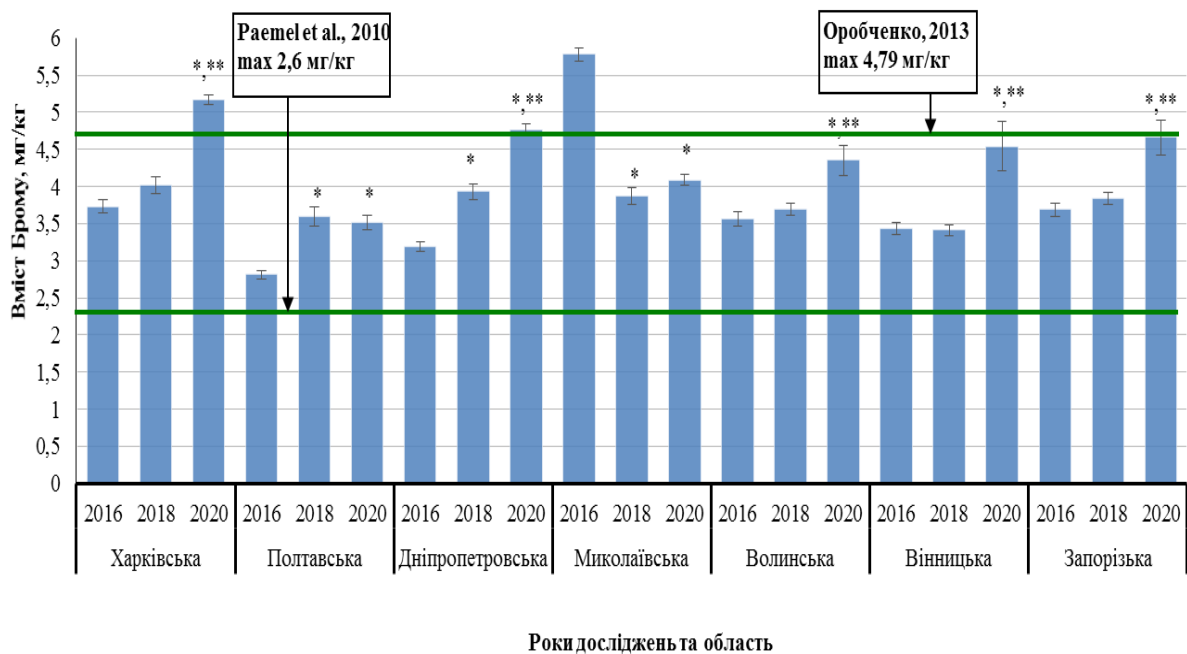
Оскільки в Україні не існує нормативних документів, які б регулювали вміст бром у в яйцях, на нашу думку, найкраще інтерпретувати отримані дані відносно європейських, що наведені у технічному звіті EFSA, далі EFSA, (max 2,6 мг/кг) [82] і установлених в Україні під час моніторингових досліджень 2013 року, далі UA (max 4,79 мг/кг) [159].

За результатами наших досліджень вміст бром у в курячих яйцях з Харківської області у 2016 і 2018 рр. перевищував показник EFSA на 43,5 % і 54,6 %, проте був у межах показнику UA, тоді як у 2020 році вміст бром у в яйцях перевищував обидва показники: EFSA – майже в 2 рази, а UA – на 7,9%. Відносно початку досліджень вміст бром у в курячих яйцях з Харківської області мав тенденцію до підвищення (на 7,8 %) у 2018 році, тоді як у 2020 році вірогідно перевищував як початковий показник на 38,6 % ( $p < 0,05$ ), так і показник 2018 року – на 28,6 % ( $p < 0,05$ ) (рис. 3.1). Коливання вмісту бром у в курячих яйцях з Харківської області у 2016 році становило (3,23–4,21) мг/кг; у 2018 році – (3,45–4,56) мг/кг і у 2020 році – (4,86–5,54) мг/кг.

Вміст бром у в курячих яйцях з Полтавської області у 2016; 2018 і 2020 рр. перевищував наведений у технічному звіті EFSA показник на 8,1 %; 38,5 % і 35,4 % відповідно, проте на всіх 3-х термінах досліджень був у межах установленого UA показнику. Відносно початку досліджень вміст бром у в курячих яйцях з Полтавської області у 2018 і 2020 роках перевищував початковий показник на 28,1 % і 25,3 % ( $p < 0,05$ ) (рис. 3.1). Коливання вмісту бром у в курячих яйцях з Полтавської області у 2016 році становило (2,51–3,04) мг/кг; у 2018 році – (2,98–4,19) мг/кг і у 2020 році – (2,91–4,01) мг/кг.

Вміст бром у в курячих яйцях з Дніпропетровської області у 2016; 2018 і

2020 рр. перевищував наведений у технічному звіті EFSA показник на 22,7 %; 51,2 % і 83,1 % відповідно, проте на всіх 3-х термінах досліджень був у межах встановленого UA показнику. Відносно початку досліджень вміст бромиду в курячих яйцях з Дніпропетровської області у 2018 і 2020 роках перевищував початковий показник на 23,2 % і 49,2 % ( $p < 0,05$ ). Окрім цього у 2020 році вміст бромиду в яйцях перевищував показник 2018 року на 17,4 % ( $p < 0,05$ ) (рис. 3.1). Коливання вмісту бромиду в курячих яйцях з Дніпропетровської області у 2016 році становило (2,82–3,70) мг/кг; у 2018 році – (3,45–4,71) мг/кг і у 2020 році – (4,27–5,13) мг/кг.



**Рисунок 3.1** Результати дослідження курячих яєць з різних областей України на вміст бромиду за 2016, 2018 та 2020 роки ( $M \pm m$ ,  $n=12$ ); \* –  $p < 0,05$  – відносно 2016 року, \*\* –  $p < 0,05$  – відносно 2018 року.

Вміст бромиду в курячих яйцях з Миколаївської області у 2018 і 2020 рр. перевищував показник EFSA на 48,8 % і 57,3 %, проте був у межах UA показника, тоді як у 2016 році вміст бромиду в яйцях перевищував обидва показники: EFSA – на 122 %, а UA – на 20,7 %. Відносно початку досліджень вміст бромиду в курячих яйцях з Миколаївської області знижувався на 33,0 % у

2018 році, а у 2020 році зниження становило на 29,2 % ( $p < 0,05$ ) (рис. 3.1). Коливання вмісту бромиду в курячих яйцях з Миколаївської області у 2016 році становило (5,24–6,25) мг/кг; у 2018 році – (3,12–4,47) мг/кг і у 2020 році – (3,84–4,54) мг/кг.

Вміст бромиду в курячих яйцях з Волинської області у 2016; 2018 і 2020 рр. перевищував наведений у технічному звіті EFSA показник на 36,9 %; 41,9 % і 67,3 % відповідно, проте на всіх 3-х термінах досліджень був у межах встановленого УА показнику. Відносно початку досліджень вміст бромиду в курячих яйцях з Волинської області мав тенденцію до підвищення (на 3,7 %) у 2018 році, тоді як у 2020 році вірогідно перевищував як початковий показник на 22,0 % ( $p < 0,05$ ), так і показник 2018 року – на 15,2 % ( $p < 0,05$ ) (рис. 3.1). Коливання вмісту бромиду в курячих яйцях з Волинської області у 2016 році становило (3,06–4,09) мг/кг; у 2018 році – (3,35–4,13) мг/кг і у 2020 році – (3,45–5,62) мг/кг.

Вміст бромиду в курячих яйцях з Вінницької області у 2016; 2018 і 2020 рр. перевищував наведений у технічному звіті EFSA показник на 31,9 %; 31,2 % і 74,6 % відповідно, проте на всіх 3-х термінах досліджень був у межах встановленого УА показнику. Відносно початку досліджень вміст бромиду в курячих яйцях з Вінницької області не мав значущих відхилень у 2018 році, тоді як у 2020 році вірогідно перевищував як початковий показник на 24,4 % ( $p < 0,05$ ), так і показник 2018 року – на 24,9 % ( $p < 0,05$ ) (рис. 3.1). Коливання вмісту бромиду в курячих яйцях з Вінницької області у 2016 році становило (3,02–3,82) мг/кг; у 2018 році – (3,16–3,91) мг/кг і у 2020 році – (3,07–5,96) мг/кг.

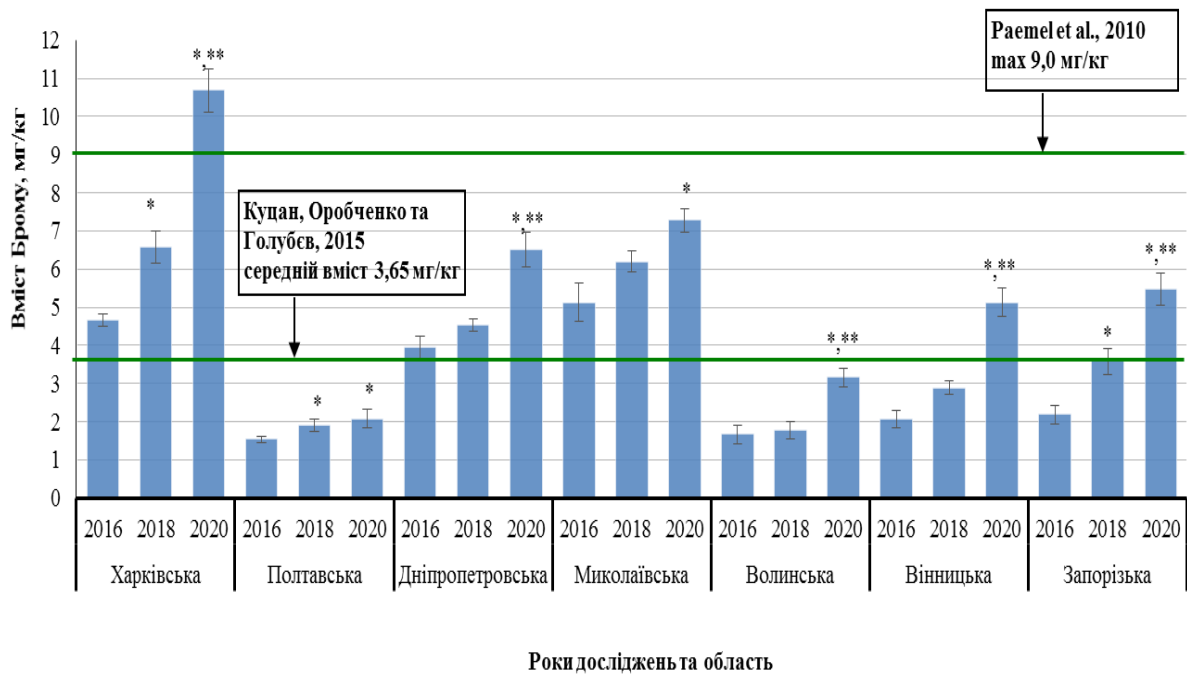
Вміст бромиду в курячих яйцях із Запорізької області у 2016; 2018 і 2020 рр. перевищував наведений у технічному звіті EFSA показник на 41,9 %; 47,7 % і 79,2 % відповідно, проте на всіх 3-х термінах досліджень був у межах встановленого УА показнику. Відносно початку досліджень вміст бромиду в курячих яйцях із Запорізької області не мав значущих відхилень у 2018 році, тоді як у 2020 році вірогідно перевищував як початковий показник на 26,3 % ( $p < 0,05$ ), так і показник 2018 року – на 21,4 % ( $p < 0,05$ ) (рис. 3.1). Коливання

вмісту брому в курячих яйцях з Вінницької області у 2016 році становило (3,12–4,11) мг/кг; у 2018 році – (3,44–4,27) мг/кг і у 2020 році – (3,56–5,91) мг/кг.

З результатів досліджень видно, що майже в усіх областях (окрім Миколаївської) простежується тенденція до підвищення вмісту брому в курячих яйцях, навіть у тих, що знаходяться поза зоною ризику потрапляння брому в продукцію. Також слід відмітити вищу концентрацію брому в яйцях з Харківської, Дніпропетровської і Запорізької областей, що пов'язано з більш розвинутою промисловою діяльністю і відповідно техногенним навантаженням на екосистеми регіонів. Не дивлячись на вищевказане, середній вміст брому в яйцях із птахогосподарств досліджуваних областей України не мав вірогідних відмінностей відносно початку досліджень і в 2016 році становив  $3,74 \pm 0,10$  мг/кг, у 2018 –  $3,77 \pm 0,04$  мг/кг, а у 2020 році –  $4,44 \pm 0,09$  мг/кг, тобто простежувалася тенденція до підвищення на 18,7 % і 17,8 % відповідно відносно 2016 і 2018 років.

Максимально допустимий рівень бромідів у комбікормах приводиться в монографії (Александров, 2000) [89] та становить 35,0 мг/кг. У технічному звіті EFSA [82] вміст брому в повноцінних кормах становить до 9,0 мг/кг. Максимально толерантний рівень брому в кормах для птиці становить 2500,0 мг/кг [25]. Дослідження українських вчених показали, що середній вміст брому в комбікормах для птиці в Україні становить 3,65 мг/кг [9].

Отже, якщо порівнювати з даними EFSA, то в кормах усіх птахогосподарств по досліджуваним областям перевищень вмісту брому не встановлено, виняток складав вміст брому в комах з Харківської області на період 2020 року, який перевищував дані EFSA на 18,7 % (рис. 3.2). При порівнянні з середнім показником по Україні вміст брому в кормах з Харківської області перевищував його на 27,7 % у 2016 році, на 80,3 % у 2018 році, а в 2020 році перевищення становило 2,9 рази (рис. 3.2). Коливання вмісту брому в комбікормах для курей з Харківської області у 2016 році становило (4,04–5,75) мг/кг; у 2018 році – (5,04–9,18) мг/кг і у 2020 році – (7,89–13,49) мг/кг.



**Рисунок 3.2. Результати дослідження кормів для курей з різних областей України на вміст бромиду за 2016, 2018 та 2020 роки ( $M \pm m$ ,  $n=12$ ); \* –  $p < 0,05$  – відносно 2016 року, \*\* –  $p < 0,05$  – відносно 2018 року.**

У Полтавській і Волинській областях вміст бромиду в кормах не перевищував середній показник по Україні. Коливання вмісту бромиду в комбікормах для курей відповідно у 2016 році становило (1,02–1,84) і (0,84–3,16) мг/кг; у 2018 році – (1,24–3,05) і (0,89–2,98) мг/кг і у 2020 році – (1,01–3,62) і (1,67–4,89) мг/кг.

У Дніпропетровській області вміст бромиду перевищував середній по Україні показник на 7,9 %; 24,4 % та 78,1 % в 2016; 2018 та 2020 році відповідно, аналогічну ситуацію було виявлено і в Миколаївській області: перевищення середнього показника становило 40,5 %; 69,9 % та 99,5 % відповідно. Коливання вмісту бромиду в комбікормах для курей відповідно у 2016 році становило (3,08–6,12) і (3,29–8,69) мг/кг; у 2018 році – (3,73–5,78) і (4,44–7,47) мг/кг і у 2020 році – (4,43–9,62) і (5,27–8,59) мг/кг.

У Вінницькій та Запорізькій областях вміст бромиду перевищував середній показник по Україні лише у 2020 році на 40,5 % та 50,1 % відповідно (рис. 3.2).

Коливання вмісту брому в комбікормах для курей відповідно у 2016 році становило (0,89–3,33) і (1,05–3,81) мг/кг; у 2018 році – (2,14–3,85) і (2,30–6,78) мг/кг і у 2020 році – (3,87–8,26) і (3,20–8,23) мг/кг.

При порівнянні вмісту брому в кормах відносно початку досліджень (2016 рік) встановлено, що в Харківській області на 2018 рік вміст брому підвищився на 41,2 % ( $p < 0,05$ ), а на 2020 – на 129,2 %, що відносно 2018 року становило 62,3 % ( $p < 0,05$ ).

У кормах з Полтавської області у порівнянні з 2016 роком вміст брому вірогідно ( $p < 0,05$ ) підвищився на 24,0 % і 35,1 % відповідно в 2018 і 2020 роках.

У комбікормах з Дніпропетровської області у 2018 році відносно початку досліджень встановлено лише тенденцію до підвищення вмісту брому (15,2 %), тоді як у 2020 році вміст брому в кормах перевищував початковий показник ( $p < 0,05$ ) на 65,0%, що відносно 2018 року становило 43,2 % ( $p < 0,05$ ).

У комбікормах для птиці з Миколаївської області у 2018 році встановлена тенденція до підвищення вмісту брому (20,9 %), тоді як у 2020 році вміст брому в кормах перевищував початковий показник ( $p < 0,05$ ) на 41,9 %.

У комбікормах з Волинської області у 2018 році відносно початку досліджень встановлено лише тенденцію до підвищення вмісту брому (6,0 %), тоді як у 2020 році вміст брому в кормах перевищував початковий показник ( $p < 0,05$ ) на 89,2 %, що відносно 2018 року становило 78,5 % ( $p < 0,05$ ).

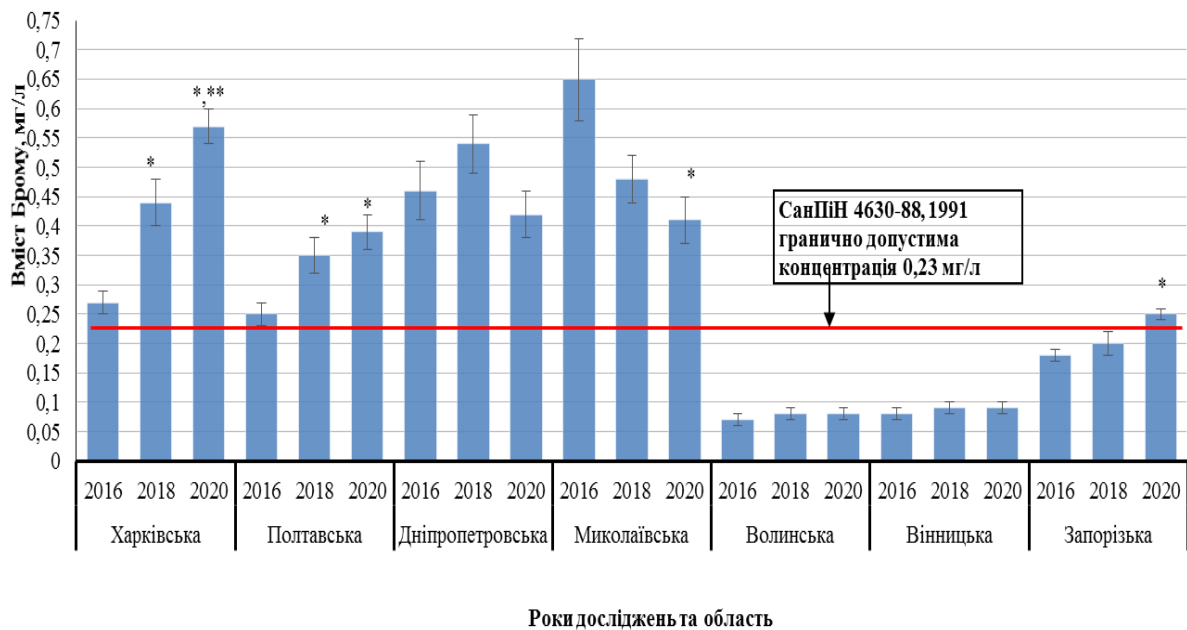
У комбікормах для птиці з Вінницької області у 2018 році відносно початку досліджень встановлено лише тенденцію до підвищення вмісту брому (39,6 %), тоді як у 2020 році вміст брому в кормах перевищував початковий показник ( $p < 0,05$ ) у 2,5 рази, що відносно 2018 року становило 77,5 % ( $p < 0,05$ ).

У Запорізькій області на 2018 рік вміст брому в комбікормах для птиці підвищився на 63,5 % ( $p < 0,05$ ), а на 2020 – у 2,5 рази, що відносно 2018 року становило 53,1 % ( $p < 0,05$ ).

Середній вміст брому в комбікормах із птахогосподарств досліджуваних областей України не мав вірогідних відмінностей відносно початку досліджень, проте простежувалася тенденція до підвищення: у 2016 році вміст становив

3,03±0,18 мг/кг, у 2018 – 3,92±0,22 мг/кг, а у 2020 році – 5,76±0,32 мг/кг, що складало 29,4 % і 90,1 % відповідно відносно 2016 року (рис. 3.2).

Аналіз даних водних джерел України показав, що у джерелах з Харківської області вміст бромиду перевищував ГДК (згідно СанПін 4630-88, 1991) [160] гранично допустима концентрація Бромиду складала 0,23 мг/дм<sup>3</sup>) протягом усього терміну досліджень: у 2016 році на 17,4 %, у 2017 році в 1,9 разів і в 2020 році в 2,5 рази (рис. 3.3).



**Рисунок 3.3. Результати дослідження води для курей з різних областей України на вміст бромиду за 2016, 2018 та 2020 роки ( $M \pm m$ ,  $n=12$ ); \* –  $p < 0,05$  – відносно 2016 року, \*\* –  $p < 0,05$  – відносно 2018 року.**

Відносно початку досліджень (2016 рік) концентрація бромиду у воді зростала на 63,0 % ( $p < 0,05$ ) у 2018 році і у 2,1 рази у 2020 році ( $p < 0,05$ ), що перевищувало показник 2018 року на 30,0 % ( $p < 0,05$ ) (рис. 3.3). Коливання вмісту бромиду у воді з птахогосподарств Харківської області у 2016 році становило (0,17–0,35) мг/дм<sup>3</sup>; у 2018 році – (0,19–0,61) мг/дм<sup>3</sup> і у 2020 році – (0,44–0,82) мг/дм<sup>3</sup>.

У джерелах з птахогосподарств Полтавської області вміст бромиду перевищував ГДК протягом усього терміну досліджень: у 2016 році на 8,7 %, у 2018 році на 52,2 % і в 2020 році на 69,6 %. Відносно початку досліджень (2016



рік) концентрація бром у воді зростала на 40,0 % ( $p < 0,05$ ) у 2018 році і на 56,0 % у 2020 році ( $p < 0,05$ ) (рис. 3.3). Коливання вмісту бром у воді з птахогосподарств Полтавської області у 2016 році становило (0,14–0,33) мг/дм<sup>3</sup>; у 2018 році – (0,15–0,51) мг/дм<sup>3</sup> і у 2020 році – (0,24–0,52) мг/дм<sup>3</sup>.

Стабільно високою була концентрація бром у джерелах водопою птиці з Дніпропетровської області протягом усього терміну досліджень (2016-2020 рр.) і не мала вірогідних відхилень відносно початку досліджень: у 2016 році перевищення ГДК становило 2 рази, у 2018 році – 2,3 рази і в 2020 році – 1,8 рази (рис. 3.3). Коливання вмісту бром у воді з птахогосподарств Дніпропетровської області у 2016 році становило (0,23–0,67) мг/дм<sup>3</sup>; у 2018 році – (0,25–0,78) мг/дм<sup>3</sup> і у 2020 році – (0,20–0,62) мг/дм<sup>3</sup>.

У джерелах водопою птиці з Миколаївської області встановлено зворотню динаміку концентрації бром: у 2018 році реєстрували тенденцію до зниження (на 26,2 %), а у 2020 році зниження було вірогідним ( $p < 0,05$ ) і становило 58,5 %, не дивлячись на це, концентрація бром була вищою за ГДК в 2,8; 2,1 і 1,8 рази відповідно у 2016; 2018 і 2020 роках (рис. 3.3). Коливання вмісту бром у воді з птахогосподарств Миколаївської області у 2016 році становило (0,41–1,13) мг/дм<sup>3</sup>; у 2018 році – (0,24–0,73) мг/дм<sup>3</sup> і у 2020 році – (0,23–0,56) мг/дм<sup>3</sup>.

У джерелах водопою з Вінницької і Волинської областей вміст бром не перевищував ГДК і статистично не відрізнявся в динаміці досліджень (рис. 3.3). Коливання вмісту бром у воді з птахогосподарств Волинської області у 2016 році становило (0,02–0,12) мг/дм<sup>3</sup>; у 2018 році – (0,04–0,11) мг/дм<sup>3</sup> і у 2020 році – (0,04–0,12) мг/дм<sup>3</sup>. Коливання вмісту бром у воді з птахогосподарств Вінницької області у 2016 році становило (0,05–0,15) мг/дм<sup>3</sup>; у 2018 році – (0,05–0,12) мг/дм<sup>3</sup> і у 2020 році – (0,04–0,15) мг/дм<sup>3</sup>.

У джерелах з птахогосподарств Запорізької області концентрація бром у 2016 і у 2018 роках не перевищувала ГДК, тоді як у 2020 році перевищення становило 8,7 %, що відносно початку досліджень складало 38,9 % ( $p < 0,05$ ) (рис. 3.3). Коливання вмісту бром у воді з птахогосподарств Запорізької області у 2016 році становило (0,12–0,28) мг/дм<sup>3</sup>; у 2018 році – (0,12–0,28) мг/дм<sup>3</sup> і у 2020

році –  $(0,18-0,31)$  мг/дм<sup>3</sup>.

Середня концентрація бромиду у джерелах водою із птахогосподарств досліджуваних областей України не мала вірогідних відмінностей відносно початку досліджень, проте простежувалася тенденція до підвищення: у 2016 році концентрація становила  $0,28 \pm 0,02$  мг/дм<sup>3</sup>, у 2018 –  $0,31 \pm 0,02$  мг/дм<sup>3</sup>, а у 2020 році –  $0,32 \pm 0,02$  мг/дм<sup>3</sup>, що складало 10,7 % і 14,3 % відповідно відносно початку досліджень (рис. 3.3). Також слід зазначити, що середня концентрація бромиду у джерелах з досліджуваних птахогосподарств України перевищувала ГДК на 21,7 % у 2016 році, на 34,8 % у 2018 році і на 39,1 % у 2020 році.

Результати розділу опубліковано в науковій праці [161].

## **3.2 Визначити маркери гострого та хронічного впливу натрію бромиду на лабораторних тваринах (білих щурах)**

**3.2.1 Визначення параметрів гострої токсичності (DL<sub>50</sub>) натрію бромиду.** У попередньому досліді щурам-самцям вводили водний розчин натрію бромиду в дозах (за бромом) 500,0; 1000,0; 2500,0 і 5000,0 мг/кг маси тіла. Клінічні спостереження показали, що одноразове внутрішньошлункове введення бромиду щурам I і II дослідних груп викликало незначне пригнічення лабораторних тварин протягом перших двох годин. На 3-4 годину після введення щури вже були активні, добре реагували на зовнішні подразники, активно споживали корм та воду.

У щурів III групи протягом доби після введення спостерігали незначне пригнічення, зниження споживання корму, спрагу та діарею. Клінічний стан тварин цієї групи відновлювався на (3-4) добу після введення.

Загибель щурів спостерігали протягом 8-ми діб у білих щурів IV дослідної групи (табл. 3.1).

**Динаміка загибелі білих щурів-самців у попередньому досліді за визначення гострої токсичності бромиду (n=25)**

Строки загибелі тварин	Групи щурів і дози бромиду, мг/кг маси тіла (n=5)				Контроль
	I (500,0)	II (1000,0)	III (2500,0)	IV (5000,0)	
0 – 3 год	–	–	–	–	–
12 – 24 год	–	–	–	1	–
2 – 8 доба	–	–	–	2	–
9 – 14 діб	–	–	–	2	–
Усього загинуло	0	0	0	5	0

Із клінічних симптомів отруєння щурів IV дослідної групи можна відмітити пригнічення та відмову від корму протягом перших чотирьох годин досліді реєстрували. Щури сиділи на одному місці (в одному куті клітки), за дії зовнішніх подразників вони намагалися рухатися, однак координація рухів була порушена: відмічали перевертання на спину, хитку ходу, запрокидування голови. Протягом першої доби у щурів даної групи пригнічення наростало, щури закидали голову на спину, лежали на боці, відмовлялися від корму і води. Фекалії при цьому були світлого кольору, водянисті з бульбашками газу.

Після обліку результатів попереднього досліді з метою визначення параметрів гострої токсичності бромиду за принципом аналогів сформовано 6 дослідних груп щурів (n=5), яким вводили натрію бромід у дозах 2500,0; 3000,0; 3500,0; 4000,0; 4500,0 та 5000,0 мг/кг маси тіла, та одну контрольну групу (n=5), тваринам якої вводили дистильовану воду об'ємом 2,0 см<sup>3</sup>.

Під час спостереження у білих щурів I і II групи протягом трьох діб після введення спостерігали незначне пригнічення, зниження споживання корму, спрагу та діарею, причому більш вираженою симптоматика була у щурів II групи. Клінічний стан щурів цих груп відновлювався на (5-6) добу після введення.

Загибель щурів спостерігали у III-VI групах протягом 9 діб після введення

(табл. 3.2).

Таблиця 3.2

**Динаміка загибелі білих щурів-самців у основному досліді за визначення гострої токсичності бромиду (n=35)**

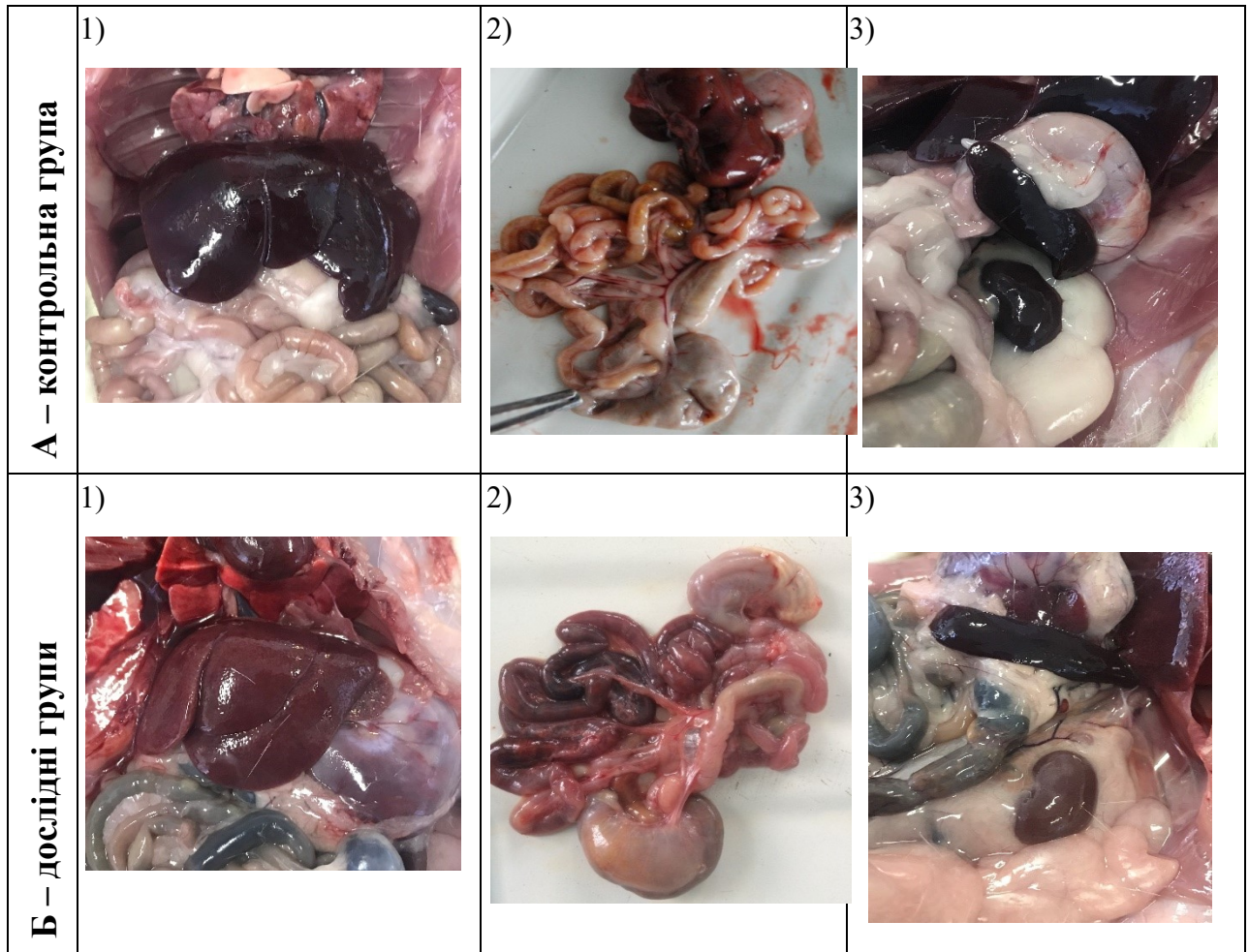
Група тварин		Строки загибелі птиці				Усього загинуло
		0 – 3 год	12 – 24 год	2 – 8 доба	9 – 14 діб	
Групи щурів і дози бромиду, мг/кг маси тіла (n=5)	I (2500)	–	–	–	–	0
	II (3000)	–	–	–	–	0
	III (3500)	–	–	1	1	2
	IV (4000)	–	1	1	2	4
	V (4500)	–	1	2	1	4
	VI (5000)	–	1	3	1	5
Контроль		–	–	–	–	0

Із клінічних симптомів отруєння слід відмітити наростаюче пригнічення щурів з переходом у коматозний стан, відмову від корму і води, порушення координації рухів, закидання голови на спину, конвульсивні рухи кінцівками, діарею.

Клінічний стан щурів, що залишилися живими, відновлювався лише на (10-12) добу після введення бромиду.

Після загибелі щурів проводили патологоанатомічний розтин (рис. 3.4). Під час зовнішнього огляду трупів тварин відмічали рідкі витікання з носа. На розтині у щурів не реєстрували змін слизових оболонок ротової порожнини, трахеї, глотки та стравоходу; у ротовій порожнині спостерігали рідкий вміст слизової консистенції; судини головного мозку кровонаповнені, на м'якій оболонці – множинні крапкові крововиливи; кров не згорнута; серце збільшене в об'ємі; печінка дряблої консистенції, краї заокруглені, нерівномірного коричневого забарвлення; нирки збільшені світло-коричневого кольору; у шлунку та кишечнику – катарально-геморагічне запалення, також у деяких

особин відмічено значне здуття сліпої кишки (рис. 3.4).

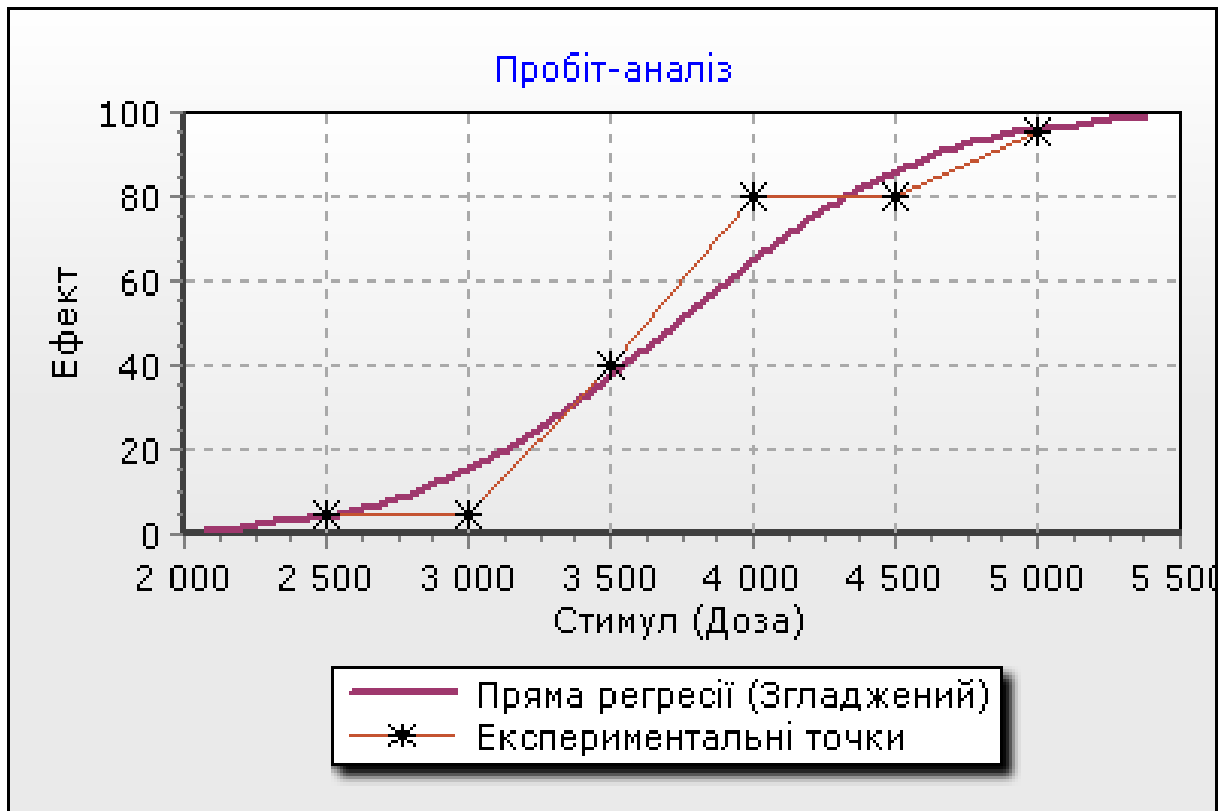


**Рисунок 3.4. Патологоанатомічні зміни внутрішніх органів щурів за умов внутрішньошлункового введення летальних доз бромю. А – контрольна група, А-1 – печінка, А-2 – кишечник; А-3 – нирки. Б – V-VI дослідні групи (доза 3700,0-4000,0), Б-1 – печінка нерівномірного коричневого забарвлення, дрябкої консистенції, краї заокруглені, Б-2 – катарально-геморагічне запалення по всій довжині травного тракту; Б-3 – нирки збільшені світло-коричневого кольору.**

Наступним етапом вивчення токсикологічних характеристик бромю було визначення середньолетальної дози та її стандартної похибки ( $DL_{10}$ ,  $DL_{16}$ ,  $DL_{50}$ ,  $DL_{84}$ ,  $DL_{90}$ ,  $DL_{100}$ ).

Графічне зображення кривої, що відображає залежність «доза-ефект» для

білих щурів-самців представлено на рис. 3.5.



**Рисунок 3.5. Крива летальності білих щурів-самців за умов одноразового введення бромиду (натрію броміду).**

Результати обчислення середньолетальної дози бромиду для щурів-самців за умов перорального введення наведено у таблиці 3.3.

Отже, за результатами досліджень встановлено, що  $DL_{50}$  бромиду (натрію броміду) за одноразового перорального введення білим щурам-самцям складає  $(3728,91 \pm 260,16)$  мг/кг,  $DL_{10}$  — 2815,72 мг/кг,  $DL_{16}$  — 3016,45 мг/кг,  $DL_{84}$  — 4441,37 мг/кг,  $DL_{90}$  — 4642,10 мг/кг,  $DL_{100}$  — 4797,61 мг/кг маси тіла відповідно.

Тому, згідно класифікацій шкідливих речовин наведених в монографії Коцюмбас І.Я., 2005 [137] бром (у формі натрію броміду) за ступенем токсичності слід віднести до IV класу (малотоксичні речовини) ( $DL_{50}$  501-5000 мг/кг маси тіла), а за ступенем небезпеки – до помірнонебезпечних речовин (III-й клас небезпеки) ( $DL_{50}$  151-5000 мг/кг маси тіла).

**Результати обчислення летальних доз бромю (натрію броміду) за умов одноразового перорального введення білим щурам-самцям**

Стимул (Доза)	Відсоток (%)	N	Пробіт (Y)	Ваговий коефіцієнт (Z)
2500	0,05	5	3,35	1,71
3000	0,05	5	3,35	1,71
3500	0,4	5	4,75	4,75
4000	0,8	5	5,84	3,82
4500	0,8	5	5,84	3,82
5000	0,95	5	6,65	1,71
Регресійна статистика				
DL <sub>50</sub>	<b>3728,91</b>	DL <sub>50</sub> Стандартна похибка		<b>260,16</b>
Нижня границя DL <sub>50</sub> (DL <sub>50</sub> LCL)	2651,75	Верхня границя DL <sub>50</sub> (DL <sub>50</sub> UCL)		4806,07
Бета	0,0014	Y-перетинання (intercept)		- 0,2338
Бета Стандартна похибка		0,000191		
DL <sub>10</sub>	2815,72	DL <sub>16</sub>	3016,45	
DL <sub>84</sub>	4441,37	DL <sub>90</sub>	4642,10	
DL <sub>100</sub>	4797,61			

**3.2.2 Вивчення впливу натрію броміду на організм білих щурів самців за умов гострого токсикологічного експерименту.** За принципом аналогів 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<sub>50</sub> (37,0 мг/кг маси тіла), II –  $1/10$  DL<sub>50</sub> (370,0 мг/кг маси тіла); щурам контрольної групи – дистильовану воду відповідно. Розчин натрію броміду вводили одноразово за допомогою зонду.

Слід зазначити, що протягом перших трьох діб після введення натрію броміду у щурів обох дослідних груп спостерігали незначне пригнічення, зниження апетиту та спрагу, остання була більш виражена за введення Бромю в дозі 370,0 мг/кг маси тіла, також на першу добу в щурів II групи спостерігали

фекалії рідкої консистенції. Починаючи з 4-ої доби ознаки отруєння зникали: білі щури обох дослідних груп були активні, добре реагували на зовнішні подразники, активно споживали корм та воду.

Під час патологоанатомічного розтину щурів I дослідної групи були встановлені наступні зміни: через 4 години після введення – здуття шлунку та тонкого відділу кишечника, на першу і третю добу здуття сліпої кишки, збільшення об'єму печінки, починаючи з третьої доби макроскопічних патологічних змін не спостерігали.

Під час патологоанатомічного розтину щурів II дослідної групи були встановлені наступні зміни: через 4 години після введення – здуття шлунку та тонкого відділу кишечника, катаральне запалення; на першу і третю добу – здуття сліпої кишки, збільшення об'єму печінки, а на 7 і 15 добу – нирки були збільшені в об'ємі, світлого кольору, при цьому запалень у травному тракті на цих строках вже не спостерігали.

За визначення коефіцієнтів маси внутрішніх органів встановлені наступні зміни (табл. 3.4). Через 4 години після введення натрію броміду у дозі 37,0 мг/кг маси тіла (I дослідна група) встановлено підвищення коефіцієнту маси головного мозку на 12,0%, аналогічну картину реєстрували і в II дослідній групі (370,0 мг/кг маси тіла) – перевищення при цьому становило 16,0 % ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$ ). Змін коефіцієнтів маси решти органів на даному терміні не встановлено (табл. 3.4).

На першу добу після введення розчину натрію броміду у щурів I дослідної групи зареєстровані наступні зміни: збільшення коефіцієнтів маси головного мозку на 22,4 % та печінки – на 6,9 %, тоді як за введення вищої дози (II дослідна група) встановили збільшення коефіцієнтів маси головного мозку і печінки відповідно на 23,9 % та 15,0% ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,001$ ).



Таблиця 3.4

Значення коефіцієнтів маси внутрішніх органів білих щурів-самців за умов одноразового перорального введення броду (натрію броміду) ( $M \pm m$ ,  $n=4$ )

Тер- міни	Орган		Головний мозок	Серце	Селезінка	Печінка	Легені	Нирки
	Групи							
4 години	Контроль		0,75±0,01	0,42±0,01	0,42±0,04	4,48±0,08	0,88±0,09	0,82±0,04
	I дослідна група (натрію бромід 37,0 мг/кг маси тіла)		0,84±0,01**	0,42±0,01	0,49±0,06	4,65±0,16	0,86±0,06	0,83±0,02
	II дослідна група (натрію бромід 370,0 мг/кг маси тіла)		0,87±0,02**	0,43±0,02	0,47±0,03	4,36±0,19	0,90±0,10	0,81±0,04
Одна доба	Контроль		0,67±0,04	0,38±0,02	0,38±0,01	3,34±0,01	0,85±0,03	0,73±0,01
	I дослідна група (натрію бромід 37,0 мг/кг маси тіла)		0,82±0,01*	0,37±0,02	0,38±0,03	3,57±0,03***	0,81±0,05	0,75±0,04
	II дослідна група (натрію бромід 370,0 мг/кг маси тіла)		0,83±0,02*	0,32±0,02	0,37±0,01	3,84±0,18*	0,81±0,04	0,77±0,02
3 доби	Контроль		0,86±0,02	0,45±0,01	0,61±0,04	4,07±0,03	0,90±0,01	0,81±0,02
	I дослідна група (натрію бромід 37,0 мг/кг маси тіла)		1,02±0,05*	0,42±0,01	0,65±0,02	4,85±0,07***	0,88±0,02	0,77±0,02
	II дослідна група (натрію бромід 370,0 мг/кг маси тіла)		1,02±0,04*	0,42±0,01	0,68±0,02	4,82±0,05***	0,91±0,05	0,81±0,01
7 діб	Контроль		0,85±0,04	0,50±0,03	0,48±0,04	5,21±0,28	1,05±0,08	0,78±0,02
	I дослідна група (натрію бромід 37,0 мг/кг маси тіла)		0,75±0,03	0,44±0,02	0,52±0,04	4,28±0,39	1,00±0,11	0,73±0,01
	II дослідна група (натрію бромід 370,0 мг/кг маси тіла)		0,82±0,04	0,42±0,02	0,43±0,02	4,66±0,11	0,85±0,08	0,95±0,06*
15 діб	Контроль		0,83±0,04	0,48±0,03	0,45±0,04	4,97±0,28	0,96±0,08	0,73±0,02
	I дослідна група (натрію бромід 37,0 мг/кг маси тіла)		0,85±0,03	0,46±0,02	0,49±0,04	4,68±0,39	1,02±0,11	0,70±0,01
	II дослідна група (натрію бромід 370,0 мг/кг маси тіла)		0,83±0,04	0,43±0,02	0,41±0,02	4,80±0,11	0,88±0,08	0,91±0,03*

Примітка. \* –  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$  – проти контрольної групи.

Змін коефіцієнтів маси решти органів на даному терміні не встановлено. На третю добу після введення розчину натрію броміду у щурів I дослідної групи зареєстровані наступні зміни: збільшення коефіцієнтів маси головного мозку на 18,6 % та печінки – на 19,2 %, тоді як за введення вищої дози (II дослідна група) встановили збільшення коефіцієнтів маси головного мозку і печінки відповідно на 18,6 % та 18,4 % ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,001$ ). Змін коефіцієнтів маси решти органів на даному терміні не встановлено (табл. 3.4).

На 7 і 14 добу після введення розчину натрію броміду встановлено збільшення лише коефіцієнтів маси нирок у щурів II дослідної групи на 21,8 % та 24,6 % ( $p < 0,05$ ) відповідно, тоді як у I дослідній групі вірогідних змін не виявлено. Змін коефіцієнтів маси решти органів на даних термінах не встановлено (табл. 3.4).

Отже, основними органами-мішенями токсичного впливу броду є головний мозок, печінка та нирки.

Окрім клінічних та патологоанатомічних змін також були виявлені зміни гематологічних та біохімічних показників крові дослідних щурів. Результати дослідження токсикодинаміки броду наведені в табл. 3.5-3.8.

У таблиці 3.5 наведено результати дослідження гематологічних показників крові дослідних щурів на різних строках експерименту.

Дослідженнями встановлено, що кількість еритроцитів та лейкоцитів не набувала вірогідних змін відносно їх контрольних значень протягом експерименту. За умов впливу броду в дозі 37,0 мг/кг маси тіла у крові щурів I дослідної групи, починаючи з 7-ої доби та до кінця експерименту, реєстрували тенденцію до зниження концентрації загального гемоглобіну відносно його контрольних значень, тоді як за впливу броду в дозі 370,0 мг/кг маси тіла в крові щурів II дослідної групи визначена тенденція щодо зменшення рівня показника набула статистичних значень на 14-ту добу після отруєння, що у середньому склало 16,1 % відносно контролю (табл. 3.5).

У таблиці 3.6 наведено результати досліджень показників природної резистентності в організмі щурів.

**Рівень гематологічних показників периферичної крові білих щурів-самців у динаміці експериментального гострого отруєння бромом (натрію бромідом) ( $M \pm m$ ;  $n=4$ )**

Групи тварин	Терміни досліджень, діб				
	4 години	1	3	7	15
Загальний гемоглобін (HGB), г/л					
Контроль	106,75±1,03	106,80±9,15	104,30±8,60	103,45±9,50	108,50±6,11
I дослід	106,50±1,32	105,70±6,85	102,90±10,20	97,10±8,20	96,63±11,20
II дослід	105,75±2,02	107,20±4,66	100,63±9,54	99,03±7,00	91,02±8,10*
Еритроцити (RBC), $10^{12}/л$					
Контроль	8,65±0,26	8,42±0,38	8,45±0,47	8,39±0,27	8,44±0,52
I дослід	8,53±0,15	8,33±0,25	8,42±0,36	8,44±0,63	8,45±0,44
II дослід	8,36±0,45	8,39±0,50	8,41±0,40	8,43±0,27	8,41±0,37
Лейкоцити (WBC), $10^9/л$					
Контроль	10,50±0,65	10,10±1,02	10,08±0,92	10,16±0,86	10,13±1,01
I дослід	10,00±1,08	10,09±1,35	10,11±0,92	10,15±1,12	10,17±0,87
II дослід	10,25±1,31	10,11±1,18	10,08±0,68	10,11±1,41	10,13±1,32

Примітка. I дослідна група (Бром 37,0 мг/кг маси тіла); II дослідна група (Бром 370,0 мг/кг маси тіла); \*  $p < 0,05$  – відносно контролю.

Так, встановлено, що на початкових строках досліджень (через 4 години, на 1- та 3-тю добу) значення загальних протеїнів, його фракцій, циркулюючих імунних комплексів середньої молекулярної маси (ЦК), серомукоїдів (Sm) у плазмі крові тварин I і II дослідних груп статистично не відрізнялись від рівня таких показників у групі контролю (табл. 3.6).

Починаючи з 7-ої доби експерименту визначали тенденцію щодо зниження рівня загальних глобулінів на фоні фізіологічних значень загальних протеїнів та їх альбумінової фракції поряд з підвищенням вмісту серомукоїдів у плазмі крові щурів дослідних груп. Слід відзначити, що на термін досліджень посилення утворення білків гострої фази – серомукоїдів у щурів II дослідної групи було

більш вираженим та складало 27,2 % ( $p < 0,05$ ) відносно їх контрольних значень (табл. 3.6).

Таблиця 3.6

**Рівень показників природної резистентності в плазмі крові білих щурів-самців у динаміці експериментального гострого отруєння бромом (натрію бромідом) ( $M \pm m$ ;  $n=4$ )**

Групи тварин	Терміни досліджень, діб				
	4 години	1	3	7	15
Загальні протеїни, г/л					
Контроль	84,72±2,19	86,55±1,25	84,65±2,36	85,78±1,75	85,67±3,05
I дослід	85,45±2,19	85,67±1,74	83,10±2,32	82,83±2,55	82,87±3,51
II дослід	85,30±2,37	85,58±3,38	84,85±2,44	81,43±1,56	77,11±2,15*
Альбумін, г/л					
Контроль	39,13±1,60	40,02±1,28	39,66±2,45	38,87±1,31	39,25±1,90
I дослід	39,34±1,05	39,27±1,68	39,80±2,03	39,96±1,36	40,12±1,18
II дослід	39,42±1,13	39,10±2,08	39,17±3,38	39,13±1,68	39,05±1,39
Загальні глобуліни, г/л					
Контроль	46,30±1,55	46,53±2,50	44,99±0,70	46,91±1,70	46,42±1,50
I дослід	46,47±1,19	46,40±1,00	43,30±1,00	42,87±1,50	42,75±0,10
II дослід	46,61±0,80	46,48±1,60	45,68±0,50	42,30±2,20	38,06±0,80*
Циркулюючі імунні комплекси, мг/л					
Контроль	0,34±0,01	0,35±0,01	0,34±0,02	0,35±0,01	0,34±0,01
I дослід	0,33±0,01	0,33±0,01	0,34±0,02	0,34±0,01	0,33±0,01
II дослід	0,34±0,01	0,33±0,01	0,34±0,02	0,34±0,02	0,35±0,02
Серомукоїди, мг/л					
Контроль	0,093±0,003	0,110±0,011	0,090±0,005	0,092±0,006	0,105±0,002
I дослід	0,092±0,007	0,099±0,006	0,095±0,002	0,099±0,008	0,111±0,023
II дослід	0,099±0,006	0,103±0,004	0,105±0,012	0,117±0,003*	0,122±0,008*

Примітка. I дослідна група (Бром 37,0 мг/кг маси тіла); II дослідна група (Бром 370,0 мг/кг маси тіла); \*  $p < 0,05$  – відносно контролю.

На 14-ту добу експерименту поряд із визначеними змінами стану показників природної резистентності в щурів II дослідної групи починали

реєструвати вірогідне зниження рівня загальних протеїнів та фракції загальних глобулінів у середньому на (10,0 та 18,0) % відповідно. На цей час досліджень надлишкове утворення серомукоїдів залишалося на вірогідному рівні та складало 16,2 % відносно їх контрольних значень (табл. 3.6).

Під час визначення рівня основних метаболітів, що характеризують функціональний стан гепато-ренальної системи в організмі дослідних щурів, були отримані наступні результати (табл. 3.7).

Таблиця 3.7

**Рівень основних метаболітів у плазмі крові білих щурів-самців у динаміці експериментального гострого отруєння бромом (натрію бромідом) ( $M \pm m$ ;  $n=4$ )**

Групи тварин	Терміни досліджень, доби				
	4 години	1	3	7	15
Глюкоза, ммоль/л					
Контроль	4,85±0,08	4,87±0,31	4,86±0,25	4,88±0,16	4,87±0,13
I дослід	4,90±0,08	4,87±0,23	4,90±0,12	5,06±0,14	4,87±0,21
II дослід	4,90±0,10	4,88±0,18	4,85±0,14	4,45±0,23	3,51±0,08*
Загальний холестерин, ммоль/л					
Контроль	2,36±0,02	2,32±0,05	2,43±0,10	2,40±0,08	2,36±0,09
I дослід	2,37±0,03	2,35±0,11	2,38±0,14	2,36±0,06	2,39±0,10
II дослід	2,37±0,02	2,40±0,08	2,40±0,12	2,41±0,15	2,42±0,13
Креатинін, мкмоль/л					
Контроль	78,83±1,60	80,25±6,54	78,07±5,73	75,20±6,20	78,36±6,42
I дослід	76,74±1,30	76,93±5,08	83,02±6,51	80,01±5,40	80,31±7,02
II дослід	76,10±1,13	77,73±5,61	81,47±6,80	82,10±5,60	79,80±6,10
Сечовина, ммоль/л					
Контроль	7,22±0,05	7,18±0,80	7,12±0,93	7,20±0,63	7,18±0,57
I дослід	7,18±0,15	7,20±0,77	7,21±0,44	7,17±0,51	7,20±0,64
II дослід	7,18±0,12	7,22±0,87	7,18±0,73	7,20±0,81	7,19±0,64

Примітка. I дослідна група (Бром 37,0 мг/кг маси тіла); II дослідна група (Бром 370,0 мг/кг маси тіла); \*  $p < 0,05$  – відносно контролю.

Впродовж експерименту статистичних змін показників загального холестеролу (ЗХС) та кінцевих продуктів розкладу білків – креатиніну та сечовини – у плазмі крові щурів, яким одноразово вводили розчин натрію броміду в обох дозах, не встановлювали (табл. 3.7).

Але, у плазмі крові щурів, що одержували вищу дозу бромиду (II дослідна група), починаючи з 7-ої доби експерименту, реєстрували зниження рівня глюкози, яке на 14-ту добу було вірогідним та становило 17,1 % відносно контрольних значень показника (табл. 3.7).

Результати динаміки активності гепатоспецифічних амінотрансфераз у плазмі крові дослідних щурів наведені в таблиці 3.8.

Таблиця 3.8

**Рівень активності амінотрансфераз у плазмі крові білих щурів-самців у динаміці експериментального гострого отруєння бромом (натрію бромідом) ( $M \pm m$ ;  $n=4$ )**

Групи тварин	Терміни досліджень, доби				
	4 години	1	3	7	15
Активність АлАТ, мкмоль/год×мл					
Контроль	1,43±0,05	1,41±0,08	1,39±0,10	1,37±0,06	1,36±0,04
I дослід	1,41±0,02	1,40±0,06	1,41±0,11	1,34±0,05	1,30±0,10
II дослід	1,41±0,02	1,39±0,02	1,35±0,10	1,26±0,04*	1,18±0,02*
Активність АсАТ, мкмоль/год×мл					
Контроль	4,11±0,04	4,14±0,08	4,16±0,20	4,15±0,18	4,17±0,15
I дослід	4,12±0,04	4,16±0,21	4,14±0,12	4,10±0,18	4,06±0,10
II дослід	4,11±0,04	4,15±0,06	4,09±0,13	3,81±0,06*	3,74±0,21*

Примітка. I дослідна група (Бром 37,0 мг/кг маси тіла); II дослідна група (Бром 370,0 мг/кг маси тіла); \*  $p < 0,05$  – відносно контролю.

Установлено, що за впливу бромиду в обох дозах, починаючи з 7-ої доби експерименту, відбувалось поступове пригнічення активності обох амінотрансфераз – аланін- і аспартатамінотрансферази відносно їх контрольного рівня, вираженість якого мало дозозалежний характер.

Так, у плазмі крові щурів I дослідної групи значення активності АлАТ і АсАТ знижувались на 7- та 14-ту добу експерименту, але не вірогідно.

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

Отже, встановлені зміни гематологічних показників, активності гепатоспецифічних амінотрансфераз поряд із визначеним типом протеїнограми та зниженням рівня глюкози у 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. Токсична дія бромиду носить дозозалежний характер.

Токсикокінетику бромиду в організмі білих щурів досліджували за визначення вмісту елемента у відібраних органах і тканинах.

Динаміку рівня бромиду у травному тракті дослідних щурів-самців за умов одноразового перорального введення натрію бромиду наведено в табл. 3.9.

Через 4 години після введення натрію бромиду рівень бромиду перевищував контрольні показники ( $p < 0,001$ ) в шлунку із вмістом у щурів обох дослідних груп: у I – в 3,6 рази, а у II – 6,6 разів. Слід відмітити, що на першу добу рівень бромиду у шлунку із вмістом у щурів I дослідної групи, яким ввели бром у дозі 37,0 мг/кг маси тіла, мав тенденцію до зниження відносно початку дослідження, однак вірогідно перевищував контроль у 1,9 разів. Тоді як за введення вищої дози, навпаки, спостерігали значне підвищення вмісту бромиду відносно початку експерименту, а відносно контролю перевищення на даному терміні становило майже 8,0 разів ( $p < 0,001$ ). На третю добу після введення препаратів у шлунку із вмістом щурів I дослідної групи не спостерігали вірогідних відхилень рівня бромиду відносно контролю, тоді як у II дослідній групі відмічали перевищення – у 3,3 рази ( $p < 0,001$ ). На сьому добу після введення препаратів у шлунку із вмістом щурів I і II дослідних груп відмічали вірогідне перевищення рівня бромиду

в 1,6 та 4,7 разів. На останньому терміні досліджень у шлунку із вмістом щурів I дослідної групи не спостерігали вірогідних відхилень рівня бромиду відносно контролю, тоді як у II дослідній групі відмічали перевищення – майже в 2,0 рази ( $p < 0,001$ ) (табл. 3.9).

Таблиця 3.9

**Динаміка вмісту бромиду у травному тракті білих щурів після одноразового перорального введення натрію бромиду ( $M \pm m$ ,  $n=4$ )**

Орган, тканина, мг/кг		Група		
		Контроль	I дослідна група (Бром 37,0 мг/кг)	II дослідна група (Бром 370,0 мг/кг)
Шлунок із вмістом	4 години	38,83±0,97	138,87±1,63***	257,25±4,15***
	Одна доба	44,01±1,07	82,07±1,93***	350,98±3,86***
	3 доби	31,53±1,07	34,23±0,68	104,18±6,29***
	7 діб	28,69±0,73	45,39±0,53***	135,13±0,73***
	14 діб	31,41±1,09	34,76±1,87	62,60±1,47***
Тонкий кишечник із вмістом	4 години	13,11±1,02	70,29±0,45***	283,03±7,99***
	Одна доба	16,22±0,07	46,12±1,74***	236,42±4,83***
	3 доби	17,27±0,23	30,86±1,42***	127,67±3,33***
	7 діб	14,70±0,45	21,11±0,36***	81,23±2,38***
	14 діб	15,89±0,17	16,10±0,09	31,16±1,27***
Товстий кишечник із вмістом	4 години	10,30±0,37	45,38±1,32***	160,12±4,97***
	Одна доба	10,56±0,29	22,66±0,72***	101,34±3,50***
	3 доби	7,99±0,12	19,55±0,16***	79,12±1,55***
	7 діб	6,87±0,24	12,14±0,73**	32,14±0,66***
	14 діб	8,51±0,70	8,89±0,19	14,79±0,43**

Примітка. \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$  – відносно контролю.

У тонкому кишечнику із вмістом щурів I дослідної групи через 4 години після введення препаратів спостерігали вірогідне перевищення рівня бромиду в 5,4 рази, яке зберігалось на першу, 3 і 7 добу відповідно в 2,8; 1,8 і 1,4 рази, тоді як через 14 діб після введення препаратів вірогідних змін вмісту бромиду відносно



контролю не відмічали. У тонкому кишечнику із вмістом щурів II дослідної групи спостерігали аналогічну картину, але характер перевищення був більш вираженим і зберігався до кінця досліду, зокрема, через 4 години після введення препаратів спостерігали вірогідне перевищення рівня бромиду в 21,6 разів, на першу, 3, 7 і 14 добу відповідно в 14,6; 7,4; 5,5 і 2,0 рази ( $p < 0,001$ ) (табл. 3.9).

У товстому кишечнику із вмістом щурів I дослідної групи (яким ввели бром у дозі 37,0 мг/кг маси тіла) через 4 години після введення препаратів спостерігали вірогідне перевищення рівня бромиду в 4,4 разів, яке зберігалося на першу, 3 і 7 добу відповідно в 2,1; 2,5 і 1,8 рази, тоді як через 14 діб після введення розчину натрію бромиду вірогідних змін вмісту бромиду відносно контролю не відмічали. У товстому кишечнику із вмістом щурів II дослідної групи (370,0 мг/кг маси тіла) спостерігали аналогічну картину, але характер перевищення був більш вираженим і зберігався до кінця досліду. Так, через 4 години після введення препаратів спостерігали вірогідне перевищення рівня бромиду відносно контрольних показників у 15,5 разів, на першу, 3, 7 і 14 добу відповідно в 9,6; 9,9; 4,7 і 1,7 рази ( $p < 0,001$ ) (табл. 3.9).

Отже, аналізуючи дані щодо вмісту бромиду в травному тракті щурів можна сказати, що за одноразового введення нижчої дози (37,0 мг/кг маси тіла) надлишок бромиду виводиться з організму протягом 14 діб, тоді як за введення вищої дози (370,0 мг/кг маси тіла) виділення бромиду з організму через травний тракт не відбувається протягом 14 діб, про що свідчить вірогідне підвищення вмісту бромиду на даному терміні в шлунку, тонкому та товстому кишечнику щурів II дослідної групи.

Динаміку вмісту бромиду в органах і тканинах дослідних щурів-самців за умов одноразового перорального введення натрію бромиду наведено в табл. 3.10.

За умов одноразового введення натрію бромиду щурам I дослідної групи у печінці спостерігали вірогідне перевищення вмісту бромиду відносно контролю через 4 години після введення, на першу, 3 і 7 добу експерименту в 4,7; 4,0; 3,7 і 1,5 рази відповідно, тоді як на 14 добу досліду вищевказаний показник не відрізнявся від такого у контролі. У печінці щурів II дослідної групи вміст бромиду

мав вірогідне перевищення на всіх термінах дослідження: через 4 години після введення в 18,4 рази; на першу добу – в 19,8; на третю – в 15,0; на сьому – в 4,6 і на 14 добу – в 1,6 рази відносно контролю (табл. 3.10).

Таблиця 3.10

**Динаміка вмісту бромю в органах і тканинах білих щурів після одноразового перорального введення натрію броміду ( $M \pm m$ ,  $n=4$ )**

Орган, тка- нина, мг/кг		Група		
		Контроль	І дослідна група (Бром 37,0 мг/кг)	ІІ дослідна група (Бром 370,0 мг/кг)
1		2	3	4
Печінка	4 години	9,14±0,47	42,63±2,69***	167,83±3,97***
	Одна доба	7,29±0,21	29,18±0,33***	144,25±3,44***
	3 доби	7,00±0,06	25,88±0,46***	104,65±2,23***
	7 діб	13,75±0,23	20,08±0,71***	63,46±1,34***
	14 діб	13,19±0,97	13,17±0,25	20,47±0,34***
Селезін- ка	4 години	18,35±0,44	61,60±1,07***	260,37±14,77***
	Одна доба	10,41±0,44	29,69±2,19***	138,33±4,03***
	3 доби	13,18±0,33	11,05±0,15	27,53±2,47**
	7 діб	10,17±0,13	10,34±0,40	20,28±0,93***
	14 діб	9,05±0,09	16,23±0,65***	83,02±3,94***
Легені	4 години	12,63±0,57	69,82±0,52***	320,95±7,99***
	Одна доба	11,53±0,29	57,06±2,02***	336,54±21,72***
	3 доби	13,49±0,52	17,97±0,84*	116,43±2,74***
	7 діб	9,76±0,95	16,55±1,56*	70,67±5,05***
	14 діб	10,32±0,18	13,01±0,20**	26,17±1,13***
Серце	4 години	12,85±0,29	22,82±0,77***	116,55±3,45***
	Одна доба	15,83±0,63	22,80±1,06***	130,26±2,71***
	3 доби	13,31±0,07	14,11±1,41	70,29±2,51***
	7 діб	11,32±0,92	10,60±1,39	50,33±2,44***
	14 діб	11,99±0,22	12,29±0,39	15,51±0,16***
Нирки	4 години	12,56±0,02	34,81±3,22**	176,04±6,49***
	Одна доба	10,67±1,72	28,10±0,77***	131,02±2,46***
	3 доби	6,75±0,16	8,96±0,73*	30,46±0,36***
	7 діб	4,84±0,21	6,00±0,53	25,33±1,30***
	14 діб	5,01±0,22	5,35±0,09	15,70±0,26***

<i>Кінець таблиці 3.10</i>				
1		2	3	4
Головний мозок	4 години	1,44±0,10	8,59±0,91***	37,16±0,74***
	Одна доба	1,24±0,11	3,79±0,09***	17,12±0,56***
	3 доби	1,22±0,04	2,91±0,35*	24,85±1,85***
	7 діб	2,58±0,15	3,02±0,16	16,17±0,26***
	14 діб	2,57±0,10	2,73±0,12	12,05±0,46***
М'язи	4 години	4,05±0,67	23,26±0,24***	99,67±4,06***
	Одна доба	3,99±0,29	13,10±0,15***	72,02±1,13***
	3 доби	4,55±0,17	7,57±0,33**	45,79±3,28***
	7 діб	2,76±0,15	4,98±0,27**	16,86±0,45***
	14 діб	3,17±0,36	3,44±0,15	7,73±0,24***
Шкіра+ш ерсть	4 години	8,05±0,29	71,52±1,17***	316,39±6,76***
	Одна доба	8,62±0,42	58,29±0,68***	292,11±13,79***
	3 доби	8,39±0,65	22,26±0,50***	106,53±0,62***
	7 діб	11,96±0,41	14,37±0,62*	51,23±2,55***
	14 діб	10,38±0,55	11,54±0,24	15,80±0,27*
Сім'яни- ки	4 години	10,48±0,18	36,63±2,06***	106,78±4,29***
	Одна доба	10,54±0,52	25,20±1,38***	75,06±6,22***
	3 доби	9,57±0,11	9,27±1,24	65,22±3,11***
	7 діб	7,17±0,01	7,40±0,24	37,67±1,04***
	14 діб	7,19±0,21	7,62±0,33	12,90±0,13***

Примітка. \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$  – відносно контролю.

Через 4 години після введення натрію броміду в селезінці щурів обох дослідних груп спостерігали перевищення контрольних показників ( $p < 0,001$ ) в 3,4 та 14,2 рази. Аналогічна тенденція зберігалася й на першу добу після введення: вірогідне перевищення у I дослідній групі складало 2,9, а в II – 13,3 рази. Слід зазначити, що на третю добу після введення натрію броміду в дозі 37,0 мг/кг маси тіла у селезінці щурів не спостерігали вірогідних змін вмісту бромю, тоді як у селезінці щурів II дослідної групи перевищення становило 2,1 рази ( $p < 0,01$ ). На сьому добу після введення натрію броміду в селезінці щурів I дослідної групи реєстрували вірогідне перевищення контролю за вмістом бромю в 1,8 разів, тоді як на останньому терміні досліджень показник вмісту бромю не відрізнявся від контрольного. У селезінці щурів II дослідної групи як на сьому, так і на 14 добу відмічали вірогідне перевищення вмісту бромю в 9,2 і

2,0 рази відповідно (табл. 3.10).

За умов одноразового введення натрію броміду щурам I дослідної групи у серці спостерігали вірогідне перевищення вмісту бромиду відносно контролю через 4 години після введення та на першу добу експерименту в 1,8 та 1,4 рази, тоді як починаючи з третьої доби і до кінця досліду вищевказаний показник не відрізнявся від такого у контролі. У серці щурів II дослідної групи вміст бромиду мав вірогідне перевищення на всіх термінах дослідження: через 4 години після введення в 9,1 рази; на першу добу – в 8,2; на третю – в 5,3; на сьому – в 4,4 і на 14 добу – в 1,3 рази відносно контролю (табл. 3.10).

У головному мозку щурів, які отримали нижчу дозу натрію броміду, вірогідне перевищення вмісту бромиду спостерігали через 4 години, на першу та третю добу після введення відповідно в 6,0; 3,1 та 2,4 рази, тоді як починаючи з 7 доби показник вмісту бромиду не відрізнявся від контрольного. У головному мозку щурів II дослідної групи вміст бромиду мав вірогідне перевищення на всіх термінах дослідження: через 4 години після введення в 25,8 рази; на першу добу – в 13,8; на третю – в 20,4; на сьому – в 6,27 і на 14 добу – в 4,7 рази відносно контролю (табл. 3.10).

За умов одноразового введення натрію броміду щурам I дослідної групи у тазостегнових м'язах спостерігали вірогідне перевищення вмісту бромиду відносно контролю через 4 години після введення, на першу, 3 і 7 добу експерименту в 5,7; 3,3; 1,7 і 1,8 рази відповідно, тоді як на 14 добу досліду вищевказаний показник не відрізнявся від такого у контролі. У тазостегнових м'язах щурів II дослідної групи вміст бромиду мав вірогідне перевищення на всіх термінах дослідження: через 4 години після введення в 24,6 рази; на першу добу – в 18,1; на третю – в 10,1; на сьому – в 6,1 і на 14 добу – в 2,4 рази відносно контролю.

За умов одноразового введення натрію броміду щурам I дослідної групи у шерсті зі шкірою спостерігали вірогідне перевищення вмісту бромиду відносно контролю через 4 години після введення, на першу, 3 і 7 добу експерименту в 8,9; 6,8; 2,7 і 1,2 рази відповідно, тоді як на 14 добу досліду вищевказаний показник не відрізнявся від такого у контролі. У шерсті зі шкірою щурів

II дослідної групи вміст бромиду мав вірогідне перевищення на всіх термінах дослідження: через 4 години після введення в 39,3 рази; на першу добу – в 33,9; на третю – в 12,7; на сьому – в 4,3 і на 14 добу – в 1,5 рази відносно контролю (табл. 3.10).

За умов одноразового введення натрію бромиду щурам I дослідної групи у нирках спостерігали вірогідне перевищення вмісту бромиду відносно контролю через 4 години після введення, на першу та третю добу експерименту в 2,8; 2,6 та 1,3 рази, тоді як починаючи з сьомої доби і до кінця досліду вищевказаний показник не відрізнявся від такого у контролі. У нирках щурів II дослідної групи вміст бромиду мав вірогідне перевищення на всіх термінах дослідження: через 4 години після введення в 14,0 разів; на першу добу – в 12,3; на третю – в 4,5; на сьому – в 5,2 і на 14 добу – в 3,1 рази відносно контролю (табл. 3.10).

Слід зазначити, що вміст бромиду в легенях щурів обох дослідних груп вірогідно перевищував контроль на усіх термінах досліджень. Так, в легенях щурів I дослідної групи вірогідне перевищення вмісту бромиду становило 5,5; 5; 1,3; 1,7 та 1,3 рази відповідно через 4 години, на першу, 3, 7 і 14 добу після введення, тоді як у II дослідній групі воно було більш вираженим і складало 25,4; 29,2; 8,6; 7,2 та 2,5 рази (табл. 3.10).

За умов одноразового введення натрію бромиду щурам I дослідної групи (37,0 мг/кг маси тіла) у сім'яниках спостерігали вірогідне перевищення вмісту бромиду відносно контролю через 4 години після введення та на першу добу експерименту в 3,5 та 2,4 рази, тоді як починаючи з третьої доби і до кінця досліду вищевказаний показник не відрізнявся від такого у контролі. У сім'яниках щурів II дослідної групи (370,0 мг/кг маси тіла) вміст бромиду мав вірогідне перевищення на всіх термінах дослідження: через 4 години після введення в 10,2 рази; на першу добу – в 7,1; на третю – в 6,8; на сьому – в 5,3 і на 14 добу – в 1,8 рази відносно контролю (табл. 3.10).

Отже, дослідження вмісту бромиду в печінці, селезінці, серці, головному мозку, тазостегнових м'язах та шерсті зі шкірою щурів обох дослідних груп свідчать про «матеріальну» кумуляцію елемента. При цьому органами і

тканинами концентраторами були шерсть зі шкірою ( $316,39 \pm 6,76$ ) мг/кг, селезінка ( $260,37 \pm 6,76$ ) мг/кг, печінка ( $167,83 \pm 3,97$ ) мг/кг через 4 години після введення та серце ( $130,26 \pm 2,71$ ) мг/кг на першу добу досліджу. Слід зазначити, що за введення вищої дози вміст бромиду залишався вірогідно вищим за контроль у всіх досліджуваних органах і тканинах навіть через 14 діб після одноразового введення натрію бромиду. Окрім травного тракту виділення бромиду з організму щурів відбувалося через нирки, можливо, з видихуванням повітрям. Більш інтенсивне виділення бромиду спостерігали протягом першої доби після введення, про що свідчить високий вміст бромиду в нирках та легенях щурів через 4 години та на першу добу після введення. Значне накопичення бромиду в організмі щурів II дослідної групи, призвело до того, що надлишок елемента не виділювався з організму протягом 14 діб.

**3.2.3 Вивчення впливу натрію бромиду на організм білих щурів самців за умов хронічного токсикологічного експерименту.** Клінічні спостереження показали, що хронічне введення натрію бромиду щурам-самцям ( $n=60$ ) у дозах: I дослідна група – 2,5; II – 5,0 мг/кг маси тіла за бромом не викликало загибелі тварин протягом 45 діб спостереження.

На патологоанатомічному розтині не відмічали значних макроскопічних змін в обох дослідних групах відносно контролю. Проте відзначали зміни при визначенні коефіцієнтів маси (табл. 3.11). Так, протягом усього терміну введення натрію бромиду в дозі 5,0 мг/кг маси тіла встановлювали вірогідне зниження коефіцієнтів маси селезінки в середньому в 1,3 рази. На 60-ту і 90-ту добу введення – зниження коефіцієнтів маси печінки – в 1,1 рази відповідно ( $p < 0,05$ ), а через 15 діб після припинення введення знижувався коефіцієнт маси легень – у 1,2 рази. Тоді як за введення натрію бромиду в дозі 2,5 мг/кг маси тіла не встановлювали змін коефіцієнтів маси усіх досліджуваних органів протягом усього експерименту. Отже, за хронічного надходження бромиду в організм білих щурів основними органами-мішенями токсичного впливу були селезінка, печінка та легені.

**Значення коефіцієнтів маси внутрішніх органів білих щурів-самців за умов хронічного надходження бромиду (натрію бромід) з кормом ( $M \pm m$ ,  $n=4$ )**

Тер- міни	Орган		Головний мозок	Серце	Селезінка	Печінка	Легені	Нирки
	Групи							
15 доба введення	Контроль		0,61±0,04	0,39±0,01	0,44±0,03	3,60±0,35	0,81±0,04	0,64±0,02
	I дослідна група (натрію бромід 2,5 мг/кг маси тіла)		0,61±0,05	0,41±0,02	0,40±0,07	3,55±0,22	0,91±0,05	0,70±0,07
	II дослідна група (натрію бромід 5,0 мг/кг маси тіла)		0,53±0,03	0,37±0,04	0,35±0,02*	3,11±0,17	0,95±0,11	0,60±0,05
30 доба введення	Контроль		0,60±0,01	0,38±0,03	0,41±0,02	3,53±0,16	0,90±0,03	0,61±0,02
	I дослідна група (натрію бромід 2,5 мг/кг маси тіла)		0,64±0,04	0,35±0,03	0,41±0,02	3,56±0,20	0,87±0,04	0,62±0,01
	II дослідна група (натрію бромід 5,0 мг/кг маси тіла)		0,59±0,05	0,32±0,01	0,33±0,02*	3,59±0,04	0,83±0,05	0,60±0,02
60 доба введення	Контроль		0,71±0,03	0,37±0,02	0,48±0,04	3,47±0,07	0,84±0,07	0,67±0,01
	I дослідна група (натрію бромід 2,5 мг/кг маси тіла)		0,62±0,06	0,36±0,02	0,47±0,03	3,35±0,06	0,85±0,05	0,70±0,07
	II дослідна група (натрію бромід 5,0 мг/кг маси тіла)		0,63±0,06	0,37±0,03	0,37±0,01*	3,08±0,06*	0,90±0,06	0,63±0,03
90 доба введення	Контроль		0,69±0,02	0,39±0,01	0,49±0,02	3,36±0,10	1,01±0,08	0,72±0,02
	I дослідна група (натрію бромід 2,5 мг/кг маси тіла)		0,67±0,02	0,41±0,02	0,44±0,02	3,20±0,15	0,94±0,04	0,63±0,03
	II дослідна група (натрію бромід 5,0 мг/кг маси тіла)		0,67±0,02	0,39±0,02	0,39±0,02*	2,94±0,09*	0,85±0,01	0,66±0,04
15 діб після	Контроль		0,61±0,02	0,45±0,02	0,40±0,01	2,29±0,74	1,00±0,03	0,72±0,03
	I дослідна група (натрію бромід 2,5 мг/кг маси тіла)		0,62±0,03	0,45±0,01	0,39±0,02	3,33±0,05	0,91±0,04	0,65±0,04
	II дослідна група (натрію бромід 5,0 мг/кг маси тіла)		0,58±0,01	0,39±0,02	0,39±0,02	2,94±0,09	0,85±0,01**	0,66±0,04

Примітка. \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$  – проти контрольної групи.

Метаболічні зміни в організмі щурів вивчали за рівнем гематологічних і біохімічних показників крові у динаміці 90-добового перорального впливу натрію броміду. У таблиці 3.12 наведено результати дослідження рівня гематологічних показників у крові щурів на різних термінах експерименту.

Таблиця 3.12

**Рівень гематологічних показників крові щурів у динаміці хронічного перорального надходження натрію броміду ( $M \pm m$ ,  $n=4$ )**

Групи тварин	Терміни дослідження, діб				через 15 діб після припинення
	15	30	60	90	
Загальний гемоглобін (HGB), г/л					
Контроль	94,50±6,50	94,60±8,10	95,18±8,40	94,34±8,20	94,30±6,10
I дослід	94,20±7,60	102,30±6,60	105,30±6,10*	106,75±9,10*	99,60±6,30
II дослід	95,60±5,30	109,45±5,80*	113,90±8,56*	111,40±8,50*	97,05±5,65
Еритроцити (RBC), $10^{12}/л$					
Контроль	7,84±0,35	8,03±0,37	7,96±0,50	8,01±0,74	7,95±0,62
I дослід	8,00±0,57	7,85±0,40	7,88±0,17	7,94±0,39	8,10±0,39
II дослід	8,10±0,70	7,97±0,94	7,90±0,45	7,90±0,67	8,02±0,34
Лейкоцити (WBC), $10^9/л$					
Контроль	8,10±0,35	8,05±0,34	7,95±0,66	7,92±0,73	8,04±0,84
I дослід	8,02±0,47	8,04±0,67	7,88±0,70	8,00±0,23	8,08±0,52
II дослід	8,08±0,70	8,08±0,36	7,92±0,64	8,03±0,47	8,10±0,25

Примітка. I дослід (Бром 2,5 мг/кг маси тіла); II дослід (Бром 5,0 мг/кг маси тіла); \* –  $p < 0,05$  – проти контрольної групи.

Оцінюючи динаміку гематологічних показників крові тварин, патологічних змін, що свідчать про гемотоксичний вплив мінеральної добавки не виявлено. Виняток складало підвищення вмісту загального гемоглобіну в крові щурів I дослідної групи (2,5 мг/кг маси тіла) на 60- і 90-ту добу експерименту в середньому на 10,6 і 13,2 % ( $p < 0,05$ ) відносно контрольних значень показника. У крові щурів, які отримували більшу дозу броміду (5,0 мг/кг маси тіла), рівень



показника підвищувався раніше за часом, починаючи з 30- і до 90-ї доби включно, що у середньому складало 17,8 % ( $p < 0,05$ ). Встановлено, що через 15 діб після припинення задавання мінеральної добавки рівень гемоглобіну в крові щурів обох дослідних груп відновлювався до його фізіологічних значень та статистично не відрізнявся від контрольного (табл. 3.12).

Результати дослідження основних метаболітів та ензиматичної активності у плазмі крові тварин на різних термінах експерименту наведено в таблицях 3.13 і 3.14.

З результатів, наведених у таблиці 3.13, виявляється, що додавання до раціону мінеральної добавки бромиду впродовж експерименту не чинило суттєвого впливу на концентрацію креатиніну в плазмі крові щурів дослідних груп. Але слід відзначити, що хронічне пероральне надходження бромиду в обох дозах до організму щурів призводило до гіперензимемії аланін- (АлАТ) і аспаргатамінотрансферази (АсАТ), змін інтенсивності сечовиноутворення та гіперхолестеринемії.

Так, у плазмі крові щурів I і II дослідної груп впродовж експерименту реєстрували підвищення ензиматичної активності АлАТ у середньому на 21,4 і 32,4 % та АсАТ – на 23,7 і 28,1 % ( $p < 0,05$ ) відповідно відносно їх контрольних значень. При цьому, активність АлАТ у щурів обох дослідних груп залишалась підвищеною відносно контролю навіть через 15 діб після припинення надходження бромиду. Але рівень активності АсАТ у крові щурів I дослідної групи, починаючи з 90-ї доби експерименту, почав знижуватися, що у середньому складало 12,3 % ( $p < 0,05$ ), а в щурів II дослідної групи – значення активності ензиму на цей час наближалися до контрольних (табл. 3.13).

Є характерним, що вміст глюкози у плазмі крові щурів лише II дослідної групи вірогідно зростав на 30- і 60-ту добу експерименту в середньому на 9,6 і 9,9 % ( $p < 0,05$ ) відповідно відносно контрольних значень показника. Але динаміка рівня сечовини впродовж експерименту в крові щурів обох дослідних груп мала коливальний характер (табл. 3.13).

**Динаміка біохімічних показників у плазмі крові щурів у динаміці хронічного перорального надходження натрію броміду ( $M \pm m$ ,  $n=4$ )**

Групи тварин	Терміни дослідження, діб				
	15	30	60	90	через 15 діб після припинення
АлАТ, ммоль/год×л					
Контроль	0,69±0,03	0,72±0,03	0,69±0,02	0,73±0,03	0,72±0,06
I дослід	0,74±0,03	0,88±0,05*	0,82±0,03*	0,83±0,05*	0,78±0,03
II дослід	0,60±0,07*	0,85±0,06*	0,84±0,01*	0,91±0,03*	1,03±0,06*
АсАТ, ммоль/год×л					
Контроль	1,33±0,03	1,37±0,10	1,37±0,03	1,33±0,03	1,37±0,07
I дослід	1,87±0,07*	1,63±0,13*	1,57±0,05*	1,17±0,03*	1,20±0,10*
II дослід	1,93±0,03*	1,52±0,03*	1,37±0,02	1,35±0,08	1,36±0,03
Глюкоза, ммоль/л					
Контроль	3,21±0,04	3,22±0,02	3,24±0,04	3,26±0,05	3,28±0,05
I дослід	3,23±0,12	3,28±0,13	3,39±0,07	3,40±0,11	3,38±0,02
II дослід	3,26±0,21	3,53±0,12*	3,56±0,08*	3,43±0,03	3,44±0,08
Креатинін, мкмоль/л					
Контроль	96,4±1,9	98,5±3,6	101,8±10,2	98,2±2,1	101,2±7,1
I дослід	95,6±1,6	102,9±8,3	103,5±9,1	106,3±8,3	101,7±9,3
II дослід	99,8±1,7	104,6±8,4	106,0±11,1	105,6±9,1	102,0±8,2
Сечовина, ммоль/л					
Контроль	3,78±0,39	3,82±0,12	4,04±0,14	4,10±0,12	4,13±0,28
I дослід	4,20±0,54*	4,24±0,18*	3,58±0,09*	3,37±0,07*	4,04±0,06
II дослід	3,67±0,10	3,62±0,07	3,32±0,07*	3,26±0,04*	3,50±0,12*
Загальний холестерин, ммоль/л					
Контроль	3,20±0,27	3,22±0,13	3,13±0,23	3,27±0,08	3,30±0,18
I дослід	4,67±0,26*	5,07±0,12*	5,28±0,13*	5,60±0,17*	4,02±0,33*
II дослід	3,80±0,13*	5,80±0,17*	5,62±0,15*	5,73±0,24*	6,07±0,47*

Примітка. I дослід (Бром 2,5 мг/кг маси тіла); II дослід (Бром 5,0 мг/кг маси тіла);\* –  $p < 0,05$  – проти контрольної групи.

Так, у плазмі крові тварин I дослідної групи, починаючи з 15- і по 30-ту добу, рівень показника збільшувався в середньому на 11,1 %, а на 60- і 90-ту добу експерименту – знижувався на 24,5 % ( $p < 0,05$ ) відповідно відносно контролю (табл. 3.13).

При цьому, в щурів, які одержували добавку бром у вищій дозі (II дослідна група), рівень сечовини до 30-ї доби експерименту мав лише тенденцію до зниження, а починаючи з 60-ї доби та до кінця експерименту (через 15 діб після припинення задавання бром у), – починав вірогідно знижуватися відносно контрольних значень показника, що в середньому складало 17,6 % відповідно (табл. 3.13).

Динаміка показника ліпідного обміну – загального холестерину (ЗХС) в щурів обох дослідних груп мала подібний характер. Так, вміст ЗХС у плазмі крові щурів I і II дослідних груп упродовж експерименту вірогідно зростав відносно його контрольного рівня, що у середньому складало 48,0 і 54,2 % відповідно. Встановлено, що значення показника не приходили до рівня фізіологічного контролю навіть через 15 діб після припинення задавання бром у в обох дозах (табл. 3.13).

З даних таблиці 3.14 видно, що рівень утворення циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) середньої молекулярної маси і серомукоїдів у плазмі крові щурів I дослідної групи, які одержували добавку бром у в меншій дозі (2,5 мг/кг маси тіла), статистично не змінювався впродовж експерименту. У тварин II дослідної групи на 60- і 90-ту добу експерименту реєстрували вірогідне зниження кількості ЦІК у середньому на 8,2 % та підвищення серомукоїдів – на 9,7 % відповідно відносно контрольного рівня показників. При цьому, підвищений рівень серомукоїдів у крові щурів цієї групи залишався й через 15 діб після припинення задавання бром у (табл. 3.14).

Динаміка рівня загальних протеїнів у плазмі крові щурів мала наступний характер. Встановлено, що внаслідок тривалого надходження бром у в меншій дозі (I дослідна група), рівень показника починав знижуватися на 90-ту добу та залишався таким до кінця експерименту, що складало у середньому 12,5 та 11,2%

( $p < 0,05$ ) відповідно. Подібну тенденцію спостерігали в щурів II дослідної групи, але рівень загальних протеїнів починав знижуватися відносно їх контрольних значень вже на 60-ту добу експерименту та не набував відновлення через 15 діб після припинення задавання Броду (табл. 3.14).

Таблиця 3.14

**Динаміка показників неспецифічної резистентності у плазмі крові щурів у динаміці хронічного перорального надходження натрію броміду ( $M \pm m$ ,  $n=4$ )**

Групи тварин	Терміни дослідження, діб				через 15 діб після припинення
	15	30	60	90	
Циркулюючі імунні комплекси, мг/мл					
Контроль	0,27±0,01	0,270±0,003	0,265±0,003	0,270±0,006	0,266±0,016
I дослід	0,29±0,02	0,273±0,013	0,26±0,01	0,266±0,010	0,256±0,002
II дослід	0,26±0,01	0,255±0,006	0,245±0,003*	0,244±0,007*	0,258±0,010
Серомукоїди, мг/мл					
Контроль	0,19±0,03	0,187±0,033	0,180±0,010	0,183±0,006	0,177±0,007
I дослід	0,20±0,01	0,186±0,002	0,190±0,005	0,186±0,004	0,19±0,01
II дослід	0,21±0,02	0,18±0,02	0,196±0,003*	0,202±0,060*	0,193±0,004*
Загальні протеїни, г/л					
Контроль	69,68±0,62	68,45±1,23	69,07±1,85	69,07±0,88	70,13±1,23
I дослід	71,53±1,23	69,37±1,25	67,60±2,47	60,43±1,23*	62,28±2,03*
II дослід	70,30±1,13	70,03±2,05	59,82±1,25*	57,97±0,62*	61,13±0,62*
Альбумін, г/л					
Контроль	32,49±1,58	35,77±0,61	33,95±0,61	34,43±0,12	33,77±1,22
I дослід	33,83±0,36	35,90±0,24	32,61±0,85	33,10±0,49	32,10±1,73
II дослід	35,02±1,34	33,95±0,73	32,85±1,12	33,52±0,73	32,49±0,24

Примітка. I дослід (Бром 2,5 мг/кг маси тіла); II дослід (Бром 5,0 мг/кг маси тіла); \* –  $p < 0,05$  – проти контрольної групи.

Додавання до раціону мінеральної добавки броду не чинило суттєвого впливу на вміст альбумінової фракції загальних протеїнів у плазмі крові щурів

дослідних груп. Це може вказувати, що перебудови у протеїнограмі плазми крові дослідних тварин відбуваються за рахунок кількісного перерозподілення різних фракцій глобулінів (табл. 3.14).

Отже, при дослідженні токсикодинаміки Бромиду встановлено, що хронічне пероральне задоволення щурам натрію бромиду в дозах 2,5 і 5,0 мг/кг маси тіла (за бромом) призводило до збільшення вмісту загального гемоглобіну, гіперензимемії АлАТ і коливальних змін активності АсАТ на тлі підвищення глюкози і загального холестерину, що поряд із перебудовами у протеїновому обміні (за зниження рівня загальних протеїнів та ЦК, коливальних змін інтенсивності сечовиноутворення;  $p < 0,05$ ). Метаболічні зміни в організмі щурів вказують на імуно- і гепатотоксичну дію Бромиду, яка носить дозозалежний характер і не має зворотного процесу.

Токсикокінетику бромиду в організмі білих щурів досліджували за визначення вмісту елемента у відібраних органах і тканинах.

Динаміку рівня бромиду у травному тракті дослідних щурів-самців за умов хронічного введення натрію бромиду наведено в табл. 3.15.

Протягом усього терміну досліджень рівень бромиду перевищував контрольні показники ( $p < 0,01$ ;  $p < 0,001$ ) в шлунку із вмістом у щурів обох дослідних груп: у щурів I дослідної групи відповідно на 15 добу введення – в 1,7 рази, на 30 добу – в 2,4; 60 – 2,3; 90 – 2,5 і на останньому терміні експерименту – в 1,8 рази; а у щурів II дослідної групи – на 15 добу введення – в 2,2 рази, на 30 добу – в 2,5; 60 – 2,6; 90 – 2,4 і на 15 добу після припинення надходження натрію бромиду – в 2,0 рази (табл. 3.15).

У тонкому кишечнику із вмістом у щурів I дослідної групи на 15 добу введення натрію бромиду спостерігали вірогідне перевищення рівня бромиду в 1,8 рази, на 30 добу – в 2,1; 60 – 2,1; 90 – 1,2, тоді як на 15 добу після припинення введення препарату не відмічали вірогідних змін; а у щурів II дослідної групи протягом усього терміну досліджень рівень бромиду перевищував контрольні показники ( $p < 0,01$ ;  $p < 0,001$ ) відповідно на 15 добу введення – в 1,6 рази, на 30 добу – в 3,2; 60 – 2,2; 90 – 2,2 і на 15 добу після припинення введення натрію

броміду – в 1,2 рази (табл. 3.15).

Таблиця 3.15

**Динаміка вмісту бром у травному тракті білих щурів за хронічного перорального надходження натрію броміду ( $M \pm m$ ,  $n=4$ )**

Орган, тка- нина, мг/кг	Група		I дослідна група (Бром 2,5 мг/кг)	II дослідна група (Бром 5,0 мг/кг)
		Контроль		
Шлунок із вмістом	15 діб	36,06±0,19	61,69±1,42***	77,36±1,42***
	30 діб	39,90±1,99	95,76±3,31***	101,44±4,28***
	60 діб	42,15±3,38	98,34±4,47***	109,12±5,84***
	90 діб	45,28±0,53	114,94±3,07***	109,46±1,15***
	15 після	36,03±2,23	65,39±0,45***	70,40±4,11**
Тонкий кишечник із вмістом	15 діб	37,23±0,74	66,76±3,25***	59,60±0,89***
	30 діб	40,62±1,82	83,32±3,36***	131,00±3,05***
	60 діб	41,62±1,34	85,32±0,85***	90,27±2,24***
	90 діб	40,27±0,61	48,72±0,49***	88,79±2,58***
	15 після	43,10±0,19	46,31±0,48	55,59±0,75***
Товстий кишечник із вмістом	15 діб	26,72±0,87	27,49±2,14	28,83±2,83
	30 діб	20,26±0,31	64,80±3,91***	80,28±4,05***
	60 діб	20,90±0,73	50,00±5,51**	80,96±5,28*
	90 діб	26,88±2,16	36,69±5,86	42,23±1,48**
	15 після	23,36±0,77	32,31±1,60**	37,12±2,12**

Примітка. \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$  – відносно контролю.

У товстому кишечнику із вмістом щурів I дослідної групи на 30 добу введення препарату спостерігали вірогідне перевищення рівня бром у в 3,2 рази, на 60 добу – в 2,4 і на останньому терміні експерименту – в 1,4 рази, тоді як на 15 та на 90 добу введення розчину натрію броміду вірогідних змін вмісту бром у відносно контролю не відмічали. У товстому кишечнику із вмістом щурів II дослідної групи на 15 добу введення препарату також вірогідних змін вмісту бром у відносно контролю не відмічали, тоді як на 30 добу спостерігали вірогідне перевищення рівня бром у відносно контрольних показників у 4,0 рази, на 60 добу – в 3,9; 90 – 1,6; на 15 добу після припинення введення натрію броміду – в 1,6 рази (табл. 3.15).

Отже, аналізуючи дані вмісту бром у в травному тракті щурів можна

сказати, що за хронічного надходження натрію броміду значна кількість брому виявляється в шлунку із вмістом. Причому значення за введення елементу в обох дозах значно не відрізняються між собою (з 30-ї по 105-ту добу досліду), що свідчить про можливу часткову заміну іонів хлору шлункового соку на бром із залученням компенсаторних механізмів. Тоді як всмоктування брому і власне виділення його з організму через травний тракт має дозозалежний ефект, про що свідчить підвищення рівня брому в тонкому і товстому кишечнику із вмістом щурів II дослідної групи (з 30-ї по 105-ту добу досліду), а також відсутність вірогідних змін відносно контролю в тонкому кишечнику із вмістом через 15 діб після припинення введення натрію броміду. Виділення надлишку брому з організму тварин починається з 30-ї доби, оскільки на 15 добу не встановлено вірогідних змін рівня брому в товстому кишечнику із вмістом, поряд з цим на даному терміні досліджень відбувається інтенсивне всмоктування елементу про що свідчить підвищення рівня брому в тонкому кишечнику щурів обох дослідних груп.

У таблиці 3.16 наведено результати розподілу брому в організмі білих щурів та його токсикокінетику за хронічного надходження з кормом.

У плазмі крові щурів I дослідної групи (бром 2,5 мг/кг маси тіла) концентрація брому перевищувала контроль на усіх тармінах досліджень ( $p < 0,01$ ;  $p < 0,001$ ): через 15 діб досліду – на 39,9 %, через 30 діб – на 40,4 %, через 60 діб – на 48,3 %, через 90 діб – на 41,7 % і через 15 діб після припинення введення на 21,6 %. Аналогічну, але більш втражену картину надходження брому в плазму крові щурів спостерігали у II дослідній групі (бром 5,0 мг/кг маси тіла). Так, концентрація брому перевищувала контроль на усіх тармінах досліджень ( $p < 0,001$ ): через 15 діб досліду – на 55,8 %, через 30 діб – у 2,9 рази, через 60 діб – у 3,0 рази, через 90 діб – у 2,4 рази і через 15 діб після припинення введення на 63,6 % (табл. 3.16).

За умов довготривалого введення броміду натрію щурам I дослідної групи у печінці спостерігали вірогідне перевищення вмісту брому відносно контролю на 30 добу введення – в 2,0 рази, на 60 добу – 1,7 раз та на 90 – в 2,0 рази, тоді як

на 15 добу досліду та на останньому терміні досліду вищевказаний показник не відрізнявся від такого у контролі. У печінці щурів II дослідної групи вміст бромів мав вірогідне перевищення на 15 добу досліду – в 1,8 разів, на 30 – в 4,3 рази; 60 – 3,5; 90 – 4,1, а на останньому терміні досліду як і в щурів I групи вищевказаний показник не відрізнявся від такого у контролі (табл. 3.16).

Таблиця 3.16

**Динаміка вмісту бромів в органах і тканинах білих щурів за умов хронічного перорального введення натрію бромиду ( $M \pm m$ ,  $n=4$ )**

Група		Контроль	I дослідна група (Бром 2,5 мг/кг)	II дослідна група (Бром 5,0 мг/кг)
Орган, тка- нина, мг/кг	1			
Плазма, мг/дм <sup>3</sup>	15 діб	51,63±0,66	72,25±1,76***	80,45±1,2***
	30 діб	43,57±0,95	61,16±1,56***	124,95±4,45***
	60 діб	32,73±0,70	48,53±1,87**	97,31±3,42***
	90 діб	35,77±1,28	50,70±2,73***	84,28±1,94***
	15 після	35,67±1,84	43,36±1,50**	58,36±1,25***
Печінка	15 діб	10,72±1,14	12,99±1,14	19,37±0,24***
	30 діб	10,96±1,17	21,52±0,38***	47,62±0,13***
	60 діб	13,17±0,55	21,73±0,39***	46,71±0,58***
	90 діб	10,83±0,48	21,12±1,31**	44,47±1,35***
	15 після	21,59±1,38	23,10±1,29	24,93±3,45
Селезінка	15 діб	26,97±0,62	29,24±0,38*	36,34±0,93**
	30 діб	14,81±0,13	21,49±0,32***	39,88±1,25***
	60 діб	16,47±0,56	22,49±0,93**	40,03±3,39***
	90 діб	18,40±1,10	25,69±0,28*	36,16±1,39***
	15 після	30,63±0,57	30,13±1,07	38,22±2,30*
Легені	15 діб	24,78±1,66	26,75±0,23	33,42±1,34*
	30 діб	39,82±1,07	52,26±1,22**	78,75±1,92***
	60 діб	32,73±1,41	57,79±0,43***	75,55±1,60***
	90 діб	26,68±0,57	56,19±1,98***	71,41±2,91***
	15 після	35,65±1,69	46,50±1,18**	55,49±2,66**
Серце	15 діб	11,28±0,63	14,54±0,39**	15,15±1,30*
	30 діб	11,00±0,98	25,97±1,27**	30,82±2,27***
	60 діб	10,57±0,55	41,83±1,68***	56,36±1,51***
	90 діб	11,70±0,41	30,14±1,21***	59,45±2,08***
	15 після	16,23±0,87	28,14±2,87*	34,66±1,26***



<i>Кінець таблиці 3.16</i>				
1		2	3	4
Нирки	15 діб	31,87±0,76	38,41±0,27**	39,10±0,88**
	30 діб	14,29±0,38	24,54±1,27**	43,40±2,22***
	60 діб	27,82±0,46	56,05±1,29***	70,61±0,94***
	90 діб	23,64±0,73	28,79±1,52*	56,05±0,38***
	15 після	31,08±0,85	30,45±0,11	28,96±0,56
Головний мозок	15 діб	2,94±0,44	3,69±0,04	4,18±0,05**
	30 діб	2,22±0,08	7,51±0,23***	9,49±0,28***
	60 діб	3,09±0,14	5,31±0,14***	8,01±0,25***
	90 діб	3,05±0,21	5,38±0,15***	8,89±0,31***
	15 після	5,38±0,29	7,72±0,13**	9,86±0,49**
М'язи	15 діб	7,22±0,11	10,02±0,19***	13,70±0,49***
	30 діб	7,57±0,09	18,25±0,10***	25,18±0,67***
	60 діб	12,28±0,18	23,28±1,02***	31,76±0,32***
	90 діб	15,47±0,32	25,38±1,99**	26,69±1,15**
	15 після	11,18±0,27	17,57±0,32***	22,88±1,61**
Шкіра+шерсть	15 діб	45,82±7,46	47,98±2,67	51,93±1,92
	30 діб	37,99±8,72	36,34±4,9	98,05±2,91***
	60 діб	40,36±6,47	80,79±3,34***	123,40±2,79***
	90 діб	52,14±2,90	120,90±6,30***	140,80±3,15***
	15 після	62,23±5,12	87,87±1,1**	95,19±3,3**
Сім'яники	15 діб	23,86±0,67	25,84±0,72	22,52±0,88
	30 діб	15,25±0,75	20,92±1,63*	43,19±2,11***
	60 діб	13,93±1,30	40,50±4,30**	52,23±0,97***
	90 діб	21,55±1,37	22,87±0,54	34,08±2,86*
	15 після	22,82±1,01	27,85±1,17*	29,30±1,76*

Примітка. \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$  – відносно контролю.

На 15 добу введення натрію броміду в селезінці щурів обох дослідних груп спостерігали вірогідне перевищення контрольних показників в 1,1 та 1,3 рази. Аналогічна тенденція зберігалася й на 30 добу введення: вірогідне перевищення у I дослідній групі складало 1,5, а в II – 2,7 рази. На 60 добу вірогідне перевищення складало у I дослідній групі 1,4, а в II – 2,4 рази. На 90 добу введення натрію броміду в селезінці щурів I дослідної групи реєстрували вірогідне перевищення контролю за вмістом бромю в 1,4 рази, тоді як на останньому терміні досліджень показник вмісту Бромю не відрізнявся від контрольного. У селезінці щурів II дослідної групи як на 90 добу введення, так і

на 15 добу після припинення надходження препарату відмічали вірогідне перевищення вмісту бромиду в 2,0 і 1,3 рази відповідно (табл. 3.16).

Протягом усього терміну досліджень рівень бромиду перевищував контрольні показники ( $p < 0,1$ ;  $p < 0,01$ ;  $p < 0,001$ ) в серці у щурів обох дослідних груп: у щурів I дослідної групи відповідно на 15 добу введення – в 1,3 разів, на 30 добу – в 2,4; 60 – 4,0; 90 – 2,6 і на останньому терміні експерименту – в 1,7 рази; а у щурів II дослідної групи – на 15 добу введення – в 1,3 разів, на 30 добу – в 2,8; 60 – 5,3; 90 – 5,1 і на 15 добу після припинення введення натрію бромиду – в 2,1 рази (табл. 3.16).

У головному мозку щурів обох дослідних груп рівень бромиду перевищував контрольні показники ( $p < 0,01$ ;  $p < 0,001$ ) протягом усього терміну досліджень: у щурів I дослідної групи відповідно на 15 добу введення – в 1,3 рази, на 30 добу – в 3,4; 60 – 1,7; 90 – 1,8 і на останньому терміні експерименту – в 1,4 рази; а у щурів II дослідної групи – на 15 добу введення – в 1,4 разів, на 30 добу – в 4,3; 60 – 2,6; 90 – 2,9 і на 15 добу після припинення введення натрію бромиду – в 1,8 рази (табл. 3.16).

За умов хронічного надходження бромиду натрію дослідним щурам у тазостегнових м'язах спостерігали вірогідне перевищення вмісту бромиду відносно контролю у обох дослідних груп: у щурів I дослідної групи відповідно на 15 добу введення – в 1,4 рази, на 30 добу – в 2,4; 60 – 1,9; 90 – 1,6 і на останньому терміні експерименту – в 1,6 рази; а у щурів II дослідної групи – на 15 добу введення – в 1,9 разів, на 30 добу – в 3,3; 60 – 2,6; 90 – 1,7 і на 15 добу після припинення введення натрію бромиду – в 2,0 рази (табл. 3.16).

За умов хронічного надходження бромиду натрію щурам I дослідної групи у шерсті зі шкірою спостерігали вірогідне перевищення вмісту бромиду відносно контролю на 60 та 90 добу введення препарату, а також на 15 добу після припинення надходження препарату в 2,0; 2,3 та 1,4, тоді як на 15 та 30 добу досліді вищевказаний показник не відрізнявся від такого у контролі. У шерсті зі шкірою щурів II дослідної групи на 15 добу досліді не спостерігали вірогідного перевищення вмісту бромиду відносно контролю, тоді як на 30 добу досліді

спостерігали перевищення в 2,6 разів, на 60 добу – в 3,1 рази, на 90 – 2,7 та на останньому терміні дослідження – в 1,5 рази (табл. 3.16).

За умов хронічного надходження натрію броміду щурам I дослідної групи у нирках спостерігали вірогідне перевищення вмісту брому відносно контролю на 15, 30, 60 та 90 добу дослідження в 1,2; 1,7; 2,0 та 1,2 рази відповідно, тоді як на 15 добу після припинення надходження брому вищевказаний показник не відрізнявся від такого у контролі. У щурів II дослідної групи спостерігали подібну динаміку. Так, на 15 добу дослідження спостерігали перевищення показника відносно контролю в 1,2 рази, на 30 добу – в 3,0, на 60 – 2,5 та на 90 – в 2,4 рази (табл. 3.16).

У легенях щурів I дослідної групи вірогідне перевищення вмісту брому становило на 30 добу дослідження – в 1,3 рази, на 60 – 1,8, на 90 – 1,6 та на останньому терміні дослідження – в 1,6, тоді як на 15 добу дослідження перевищення не спостерігали. У легенях щурів II дослідної групи вміст брому мав вірогідне перевищення на всіх термінах дослідження: на 15 добу дослідження – в 1,3 рази, на 60 – 2,0, на 90 – 2,3 та на 15 добу після припинення надходження Бромиду – в 1,6 рази (табл. 3.16).

За умов хронічного надходження броміду натрію щурам I дослідної групи (2,5 мг/кг маси тіла) у сім'яниках спостерігали вірогідне перевищення вмісту брому відносно контролю лише на 60 добу дослідження та на 15 добу після припинення надходження бромиду в 2,9 та 1,2 рази відповідно. У сім'яниках щурів II дослідної групи (5,0 мг/кг маси тіла) вміст Бромиду мав вірогідне перевищення на 30, 60 та 90 добу дослідження, відповідно в 2,8; 3,7 та 1,6 рази, тоді як на 15 добу дослідження та на останньому терміні дослідження не спостерігали перевищення вмісту бромиду в сім'яниках щурів відносно контролю (табл. 3.16).

Отже, дослідження вмісту бромиду в печінці, селезінці, серці, головному мозку, легенях, нирках, сім'яниках, тазостегнових м'язах та шерсті зі шкірою щурів обох дослідних груп свідчать про дозозалежну «матеріальну» кумуляцію елемента. При цьому найбільш активними органами і тканинами концентраторами були шкіра із шерстю максимум  $140,77 \pm 3,15$  мг/кг та печінка –  $47,62 \pm 0,13$  мг/кг. Слід зазначити, що за введення Бромиду в обох дозах вміст

залишався вірогідно вищим за контроль у всіх досліджуваних органах і тканинах, окрім печінки, навіть через 15 діб після припинення введення натрію броміду. Окрім травного тракту виділення бромю з організму щурів відбувалося через нирки. При цьому більш інтенсивне виділення спостерігали на 60 добу введення, про що свідчить високий вміст Бромю в нирках ( $70,61 \pm 0,94$ ) щурів. Значне накопичення Бромю в організмі щурів II дослідної групи, призвело до того, що надлишок елементу не виділився з організму протягом 15 діб після припинення введення натрію броміду.

Результати розділу опубліковано в наукових працях [162-168].

### **3.3. Вивчення впливу натрію броміду на організм курей-несучок за умов субхронічного токсикологічного експерименту та оцінка якості та безпеки отриманої продукції птахівництва (м'ясо, яйця)**

**3.3.1 Токсикодинаміка і токсикокінетика бромю в організмі курей-несучок.** За проведення субхронічного дослідження клінічні ознаки отруєння бромом були відсутні. Птиця у всіх дослідних групах була рухлива, добре приймала корм і воду, мала характерний для кросу зовнішній вигляд: гребінець і сережки були блискучі, яскраво-червоного кольору, дзьоб жовтуватого кольору, пір'я біле, гладеньке, блискуче, щільне, добре прилягало до поверхні тіла. Спостерігали адекватну реакцію курей на зовнішні подразники – світло, шум тощо. На патологоанатомічному розтині не відмічали значних макроскопічних змін в усіх трьох дослідних групах відносно контролю. Проте визначали зміни при визначенні коефіцієнтів маси. Зокрема, на 14-ту добу відмічали збільшення коефіцієнту маси печінки у II-й дослідній групі (на 14,3 %,  $p < 0,05$ ) та зниження коефіцієнтів маси печінки на 28-му добу введення в усіх трьох дослідних групах ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$ ): у курей I групи – на 16,6 %; II – на 11,2 %, а III – на 14,0 % (табл. 3.17).

**Значення коефіцієнтів маси внутрішніх органів курей несучок за умов субхронічного надходження бромиду (натрію бромід) з кормом ( $M \pm m$ ,  $n=5$ )**

Тер- міни	Групи \ Орган	Головний	Серце	Селезінка	Печінка	Легені	М'язовий
		мозок					шлунок
14 доба введення	Контроль	0,24±0,01	0,52±0,02	0,11±0,01	3,00±0,08	0,56±0,04	2,39±0,18
	I дослідна група (натрію бромід 10 мг/кг корму)	0,23±0,01	0,48±0,05	0,11±0,02	2,90±0,31	0,49±0,08	2,37±0,26
	II дослідна група (натрію бромід 50 мг/кг корму)	0,25±0,02	0,56±0,04	0,16±0,07	3,43±0,06*	0,53±0,07	2,69±0,16
	III дослідна група (натрію бромід 250 мг/кг корму)	0,25±0,01	0,50±0,01	0,11±0,01	2,99±0,15	0,49±0,01	2,32±0,10
28 доба введення	Контроль	0,23±0,01	0,46±0,02	0,14±0,01	3,56±0,15	0,49±0,03	2,54±0,12
	I дослідна група (натрію бромід 10 мг/кг корму)	0,25±0,01	0,48±0,03	0,15±0,03	2,97±0,08**	0,45±0,02	2,24±0,11
	II дослідна група (натрію бромід 50 мг/кг корму)	0,25±0,01	0,51±0,03	0,16±0,02	3,16±0,06*	0,52±0,06	2,86±0,15
	III дослідна група (натрію бромід 250 мг/кг корму)	0,25±0,01	0,51±0,03	0,13±0,01	3,06±0,07*	0,48±0,03	2,63±0,10
14 доба після припинення введення	Контроль	0,24±0,01	0,53±0,01	0,12±0,01	3,15±0,25	0,43±0,02	2,41±0,11
	I дослідна група (натрію бромід 10 мг/кг корму)	0,23±0,03	0,52±0,02	0,13±0,02	2,99±0,12	0,48±0,02	2,38±0,12
	II дослідна група (натрію бромід 50 мг/кг корму)	0,28±0,02	0,65±0,09	0,15±0,01	3,65±0,32	0,63±0,05*	2,63±0,29
	III дослідна група (натрію бромід 250 мг/кг корму)	0,26±0,01	0,49±0,02	0,14±0,01	3,28±0,11	0,58±0,03**	2,51±0,09

Примітка. \* –  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$  – проти контрольної групи.

Через 14 діб після припинення введення збільшувалися ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$ ) коефіцієнти маси легень II-ї та III-ї дослідних груп на 46,5 та 34,9 % відповідно (табл. 3.17).

Отже, за субхронічного надходження бромиду в організм курей-несучок основними органами-мішенями токсичного впливу були печінка та легені.

Під час визначення біохімічних параметрів токсикодинаміки натрію бромиду в організмі курей-несучок впродовж 42 діб експерименту були отримані наступні результати (табл. 3.18).

Встановлено (табл. 3.18), що у сироватці крові курей II і III дослідних груп (50 і 250 мг/кг корму) вміст загальних протеїнів вірогідно знижувався, починаючи з 28-ї доби експерименту, та залишався таким через 14 діб після припинення задавання натрію бромиду. Так, для сироватки крові птиці II і III дослідних груп на 28-му добу з початку та через 14 діб після припинення надходження токсиканту зниження становило в середньому на 7,4 і 10,6 % та 9,9 і 9,2 % ( $p < 0,05$ ) відповідно відносно контрольних значень (табл. 3.18).

Поряд із змінами вмісту загальних протеїнів відбувалося зниження їх альбумінової фракції: через 14 діб після припинення надходження натрію бромиду в курей усіх дослідних груп реєстрували зниження рівня альбумінів у сироватці крові курей I; II і III дослідних груп відповідно на 13,1; 13,8 і 24,2 % ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$ ) (табл. 3.18).

Динаміка змін показників пуринового обміну представлена в таблиці 3.18. Зокрема, вміст сечової кислоти у сироватці крові курей усіх дослідних груп за значенням статистично змінювався впродовж експерименту. Раніше за часом та більш виражено це було визначено у курей, які отримували добавку натрію бромиду в найвищій дозі (250 мг/кг корму): рівень показника знижувався, починаючи з 14-ї доби та до 42-ї доби досліді включно, в середньому на 32,6 % ( $p < 0,05$  –  $p < 0,001$ ) відносно контролю. У курей I і II дослідних груп зниження показника починали реєструвати на 28-му добу з початку надходження токсиканту – на 21,8 і 23,2 % ( $p < 0,01$ ;  $p < 0,001$ ) відповідно, залишаючись таким навіть через 14 діб після припинення його задавання в птиці II дослідної групи –

на 34,0 % ( $p < 0,01$ ) відносно контролю (табл. 3.18).

Таблиця 3.18

**Динаміка показників протеїнового профілю сироватки крові курей-несучок у динаміці субхронічного надходження натрію броміду з кормом ( $M \pm m$ ,  $n=5$ )**

Групи птиці	Терміни дослідження, діб		
	14	28	через 14 діб після припинення
Загальні протеїни, г/л			
Контроль	56,8±3,0	56,8±2,4	56,62±1,80
I дослід	57,4±3,0	53,8±0,6	55,60±0,60
II дослід	55,0±3,6	52,6±1,2	51,00±2,16*
III дослід	54,4±1,2	50,8±1,8*	51,40±1,20*
Альбуміни, г/л			
Контроль	15,59±0,56	15,93±0,47	16,08±0,36
I дослід	15,77±0,47	15,21±0,09	13,98±0,27*
II дослід	15,21±0,47	14,85±0,37	13,86±0,26*
III дослід	15,70±0,56	15,31±0,65	12,18±0,42**
Сечова кислота, мкмоль/л			
Контроль	277,0±16,09	262,0±4,36	279,0±9,17
I дослід	284,0±12,0	205,0±7,21**	256,0±17,44
II дослід	316,0±22,27	196,0±6,08***	184,0±7,00**
III дослід	190,0±15,13*	170,0±7,00***	192,0±6,93**
Креатинін, мкмоль/л			
Контроль	72,69±4,92	73,82±1,56	73,32±0,56
I дослід	69,08±0,28	71,01±1,22	70,73±0,49
II дослід	72,97±3,52	70,17±0,28	69,89±0,49
III дослід	68,76±0,7	64,48±0,56*	63,86±1,49*

Примітка. I дослід (Бром 10 мг/кг корму); II дослід (Бром 50 мг/кг корму); III дослід (Бром 250 мг/кг корму);\* –  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$  – проти контрольної групи.

Рівень іншого показника пуринового обміну – креатиніну статистично

змінювався лише в курей III дослідної групи, починаючи з 28-ї доби задавання натрію броміду та залишаючись нижчим за контрольні показники через 14 діб після припинення впливу токсиканту в середньому на 12,6 та 12,9 % ( $p < 0,05$ ) відповідно (табл. 3.18).

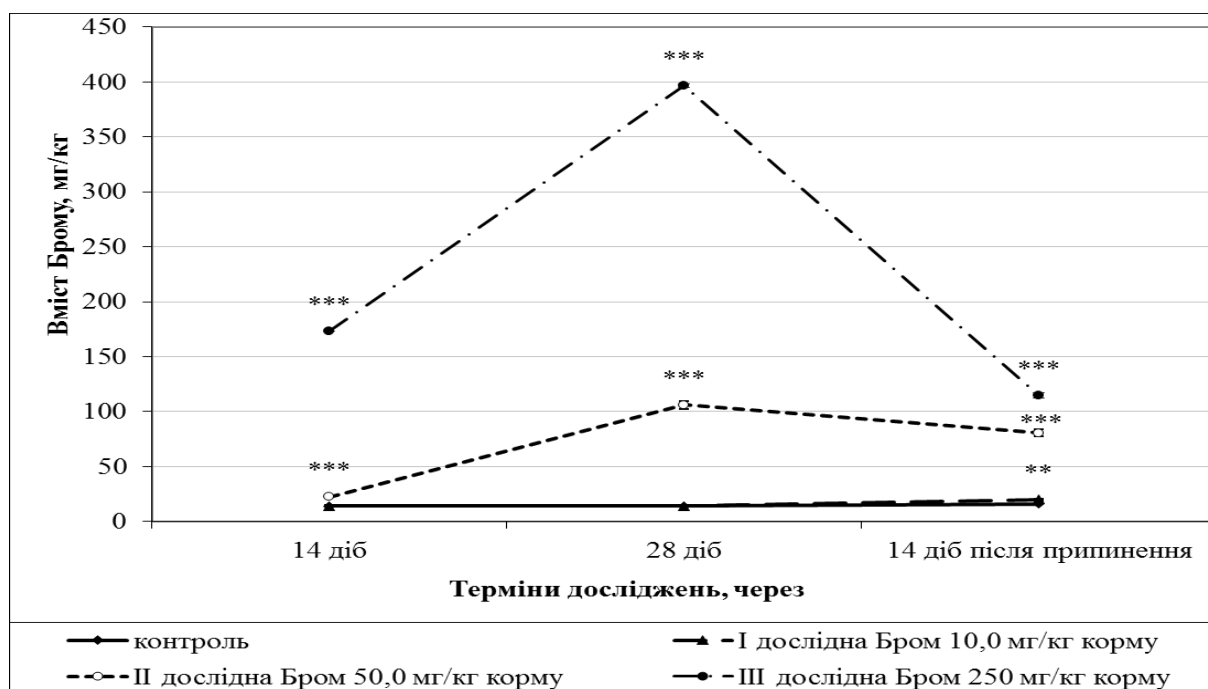
Отже, субхронічне задавання курям-несучкам натрію броміду з кормом у дозах 10; 50 і 250 мг/кг корму (за бромом) призводило до значних змін у протеїновому обміні – зниження вмісту в сироватці крові загальних протеїнів, їх альбумінової фракції та рівня метаболітів пуринового обміну – сечової кислоти і креатиніну в сироватці крові; ( $p < 0,01$ ), що вказує на пригнічення білоксинтезуючої функції печінки за гепатотоксичної дії Бромиду та превалювання катаболічних процесів над анаболічними, та носить дозозалежний характер і не має зворотного процесу. Максимальну вираженість змін показників визначали у птиці II і III дослідних груп на 28-му добу з початку надходження токсиканту (50 і 250 мг/кг корму), що вказує на дозозалежний характер його токсичної дії, а їх наявність через 14 діб після припинення впливу – зумовлені ймовірною інтенсифікацією елімінації бромиду із організму курей.

Токсикокінетику бромиду в організмі курей-несучок досліджували за визначення вмісту елемента у відібраних органах і тканинах.

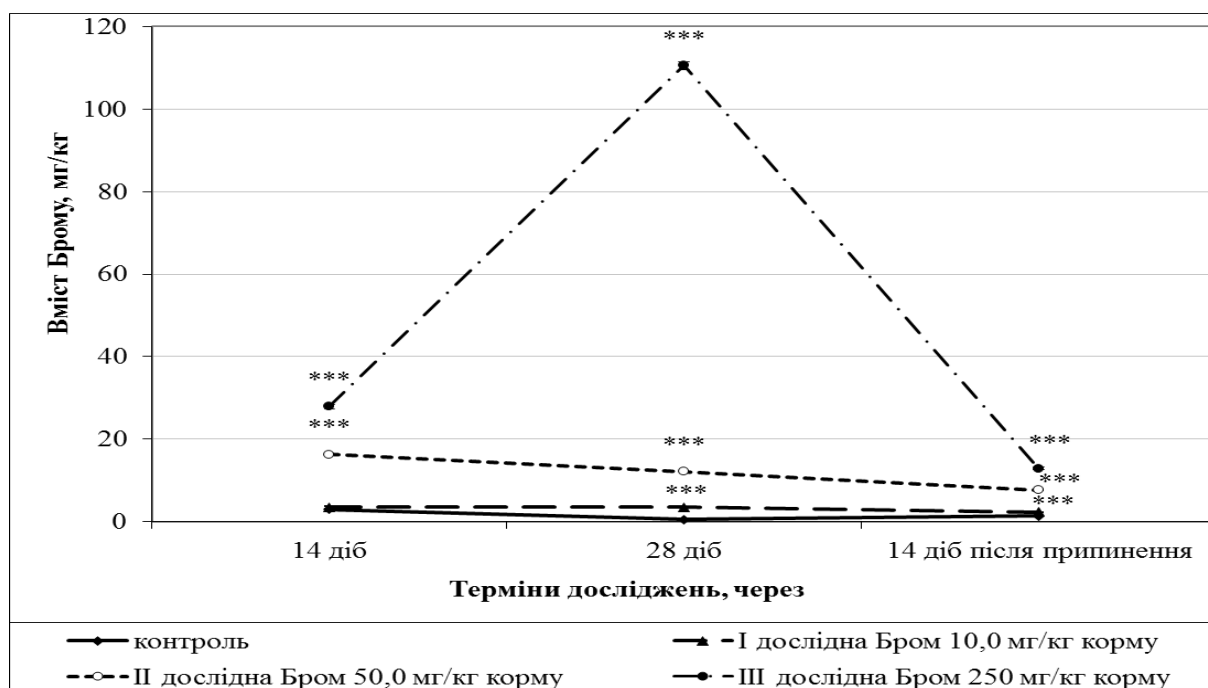
Протягом усього терміну досліджень рівень бромиду у м'язовому шлунку курей II та III груп перевищував контрольні показники ( $p < 0,01$ ;  $p < 0,001$ ). Зокрема, у курей II дослідної групи відповідно на 14 добу введення – в 1,6 рази, на 28 добу – в 7,4 і на останньому терміні експерименту – в 5 разів; а у курей III дослідної групи – на 14 добу введення – в 12,1 рази, на 28 добу – в 27,68; і на 14 добу після припинення надходження натрію броміду – в 7,1 рази. У курей I дослідної групи вміст бромиду перевищував контрольний показник ( $p < 0,01$ ) лише на останньому терміні досліджень в 1,2 рази (рис. 3.7).

Динаміку рівня бромиду у тонкому кишечнику дослідних курей-несучок за умов субхронічного надходження натрію броміду наведено на рис. 3.8.





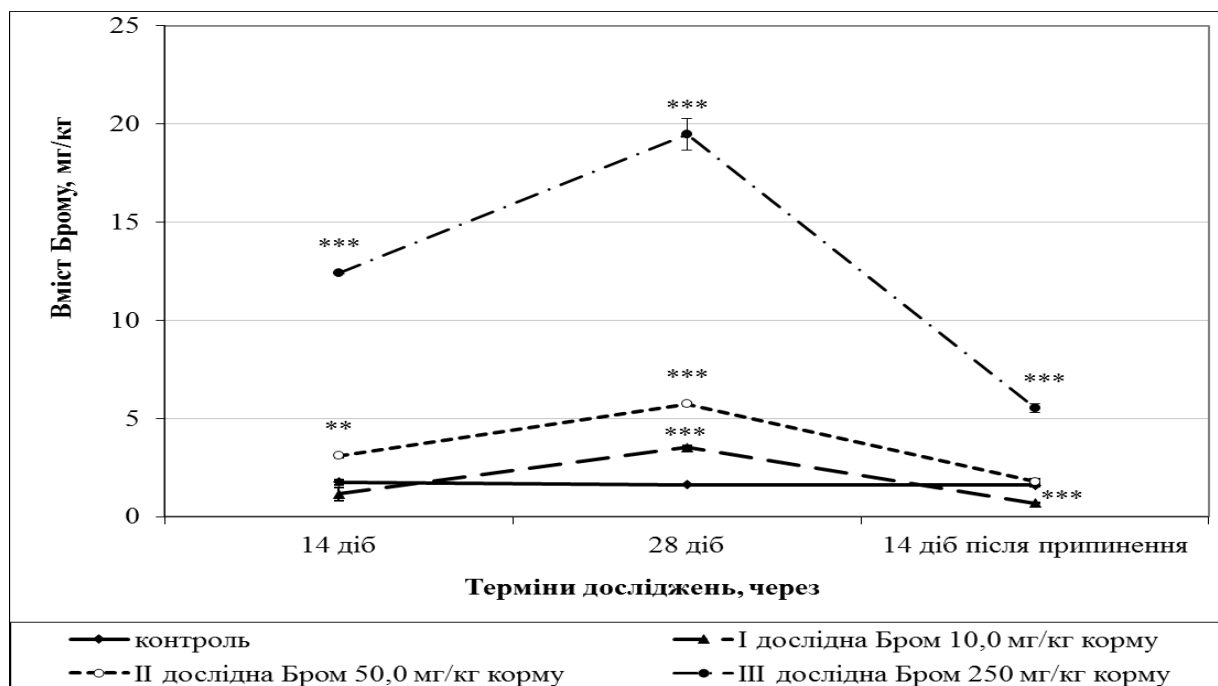
**Рисунок 3.7.** Динаміка рівня бромиду у м'язовому шлунку дослідних курей-несучок за умов субхронічного надходження натрію броміду ( $M \pm m$ ,  $n=5$ ); \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$  – відносно контролю.



**Рисунок 3.8.** Динаміка рівня бромиду у тонкому кишечнику дослідних курей-несучок за умов субхронічного надходження натрію броміду ( $M \pm m$ ,  $n=5$ ); \*\*\* –  $p < 0,001$  – відносно контролю.

Так, у тонкому кишечнику курей-несучок II дослідної групи на 14 добу досліді спостерігали вірогідне перевищення рівня бромю в 5,4 рази, а III групи – в 9,3 рази. На 28 добу надходження з кормом натрію броміду спостерігали вірогідне перевищення рівня бромю у курей I групи – в 6,5 рази, у курей II групи – в 22 рази та у курей III групи – в 201,1 рази. Тоді як на останньому терміні дослідження перевищення складало 1,6; 5,4 та 9,1 рази відповідно.

Динаміку рівня бромю у товстому кишечнику дослідних курей-несучок за умов субхронічного введення натрію броміду представлено на рис. 3.9.

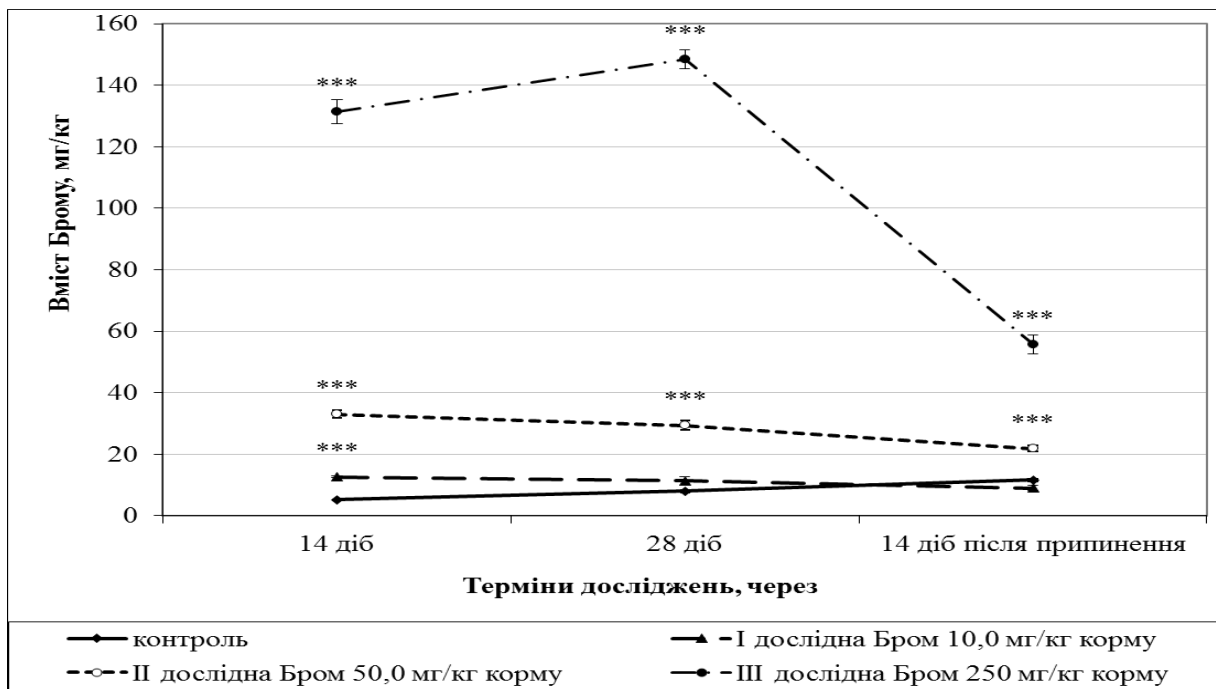


**Рисунок 3.9.** Динаміка рівня бромю у товстому кишечнику дослідних курей-несучок за умов субхронічного надходження натрію броміду ( $M \pm m$ ,  $n=5$ ); \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$  – відносно контролю.

Так, у товстому кишечнику курей-несучок I дослідної групи на 14 добу досліді вміст бромю вірогідно не відрізнявся від контролю, на 28 добу досліді вміст елементу вірогідно перевищував контроль в 2,2 рази, тоді як на 14 добу після припинення надходження натрію броміду з кормом вміст елементу був вірогідно нижче контрольного показника в 2,3 рази. У II та III дослідних групах на 14 добу введення препарату спостерігали вірогідне перевищення рівня бромю

відносно контрольних показників у 1,8 та 7,1 рази відповідно, на 28 добу у курей II групи перевищення було в 3,5 рази, а III – в 11,9 рази; на 14 добу після припинення надходження натрію броміду з кормом вміст елементу вірогідно перевищував контрольний показник лише в III дослідній групі в 3,4 рази.

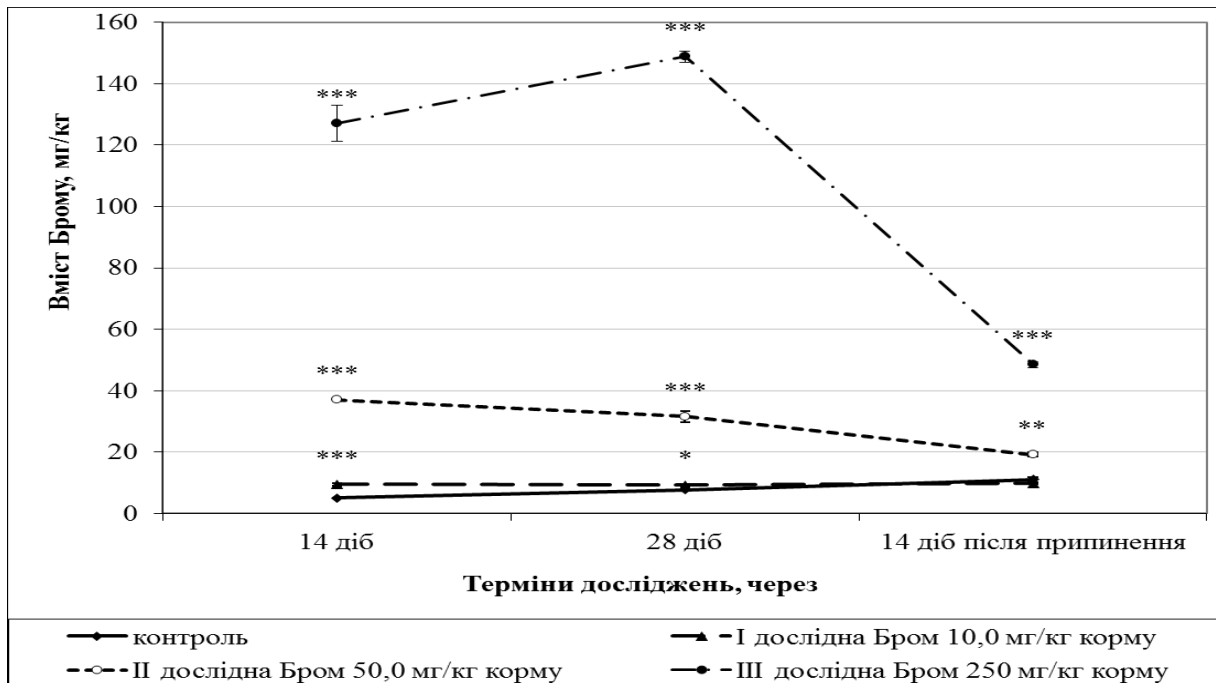
Динаміку рівня бром у вмісті шлунку дослідних курей-несучок за умов субхронічного надходження натрію броміду наведено на рис. 3.10. Так, протягом усього терміну досліджень рівень бром у вмісті шлунку курей II та III груп перевищував контрольні показники ( $p < 0,001$ ): у курей II дослідної групи відповідно на 14 добу введення – в 6,4 рази, на 28 добу – в 3,8 і на останньому терміні експерименту – в 1,9 разів; а у курей III дослідної групи на 14 добу введення – в 25,4 рази, на 28 добу – в 18,6; і на 14 добу після припинення надходження натрію броміду – в 4,8 рази. У курей I дослідної групи вміст бром перевищував контрольний показник ( $p < 0,001$ ) лише на 14 добу досліду в 2,4 рази.



**Рисунок 3.10. Динаміка рівня бром у вмісті шлунку дослідних курей-несучок за умов субхронічного надходження натрію броміду ( $M \pm m$ ,  $n=5$ ); \*\*\* –  $p < 0,001$  – відносно контролю.**

Динаміку рівня бром у вмісті тонкого кишечника дослідних курей за умов

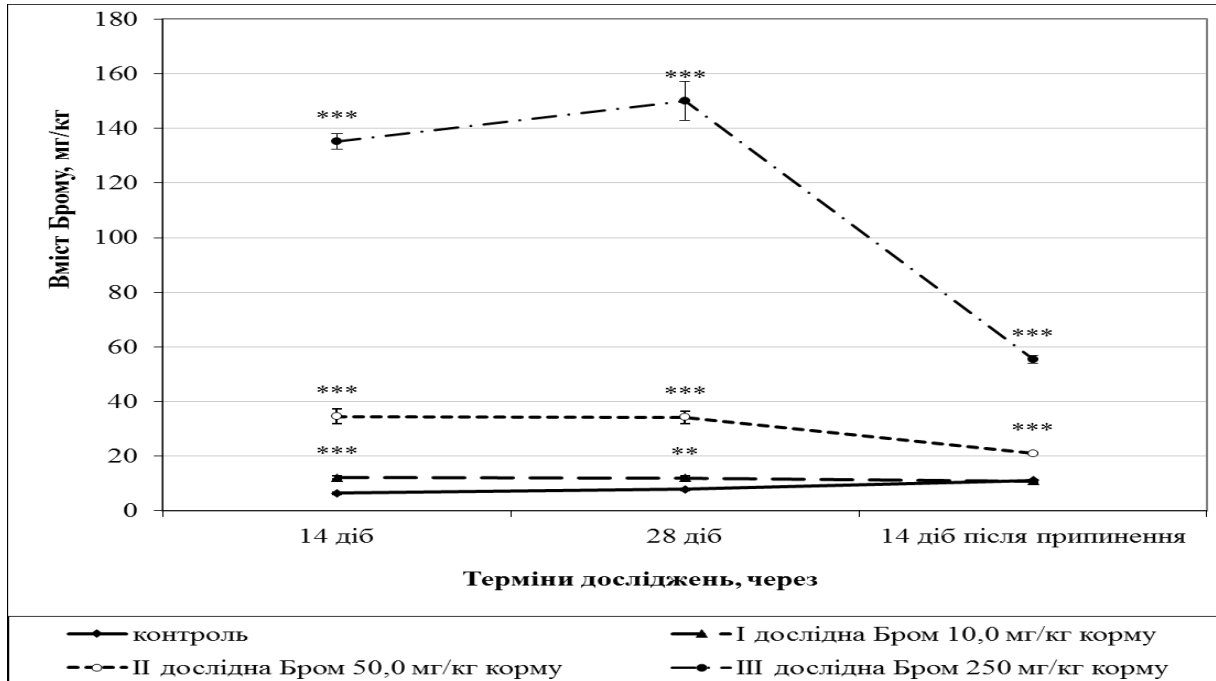
субхронічного надходження натрію броміду зображено на рис. 3.11. Так, рівень бром у вмісті тонкого кишечника вірогідно перевищував контрольні показники протягом усього терміну досліджень у вмісті тонкого кишечника курей II та III груп та у курей I групи на 14 та 28 добу досліджу: у курей II дослідної групи відповідно на 14 добу введення – в 7,3 рази, на 28 добу – в 4,1 і на останньому терміні експерименту – в 1,7 рази. У курей III дослідної групи на 14 добу введення – в 24,9 рази, на 28 добу – в 19,4; і на 14 добу після припинення надходження натрію броміду – в 4,5 рази; а у курей I дослідної групи на 14 добу введення – в 1,9 рази та на 28 добу – в 1,2 рази.



**Рисунок 3.11. Динаміка рівня бром у вмісті тонкого кишечника дослідних курей-несучок за умов субхронічного надходження натрію броміду ( $M \pm m$ ,  $n=5$ ); \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$  – відносно контролю.**

Динаміку рівня бром у вмісті товстого кишечника дослідних курей-несучок за умов субхронічного надходження натрію броміду представлено на рис. 3.12. Аналогічна тенденція спостерігалася й у вмісті товстого кишечника: перевищення відмічали у курей II дослідної групи на 14 добу введення – в

5,3 рази, на 28 добу – в 4,3 і на останньому терміні експерименту – в 1,9 рази. У курей III дослідної групи на 14 добу введення – в 20,9 рази, на 28 добу – в 19,1; і на 14 добу після припинення надходження натрію броміду – в 4,9 рази; а у курей I дослідної групи на 14 добу введення – в 1,9 рази та на 28 добу – в 1,5 рази.

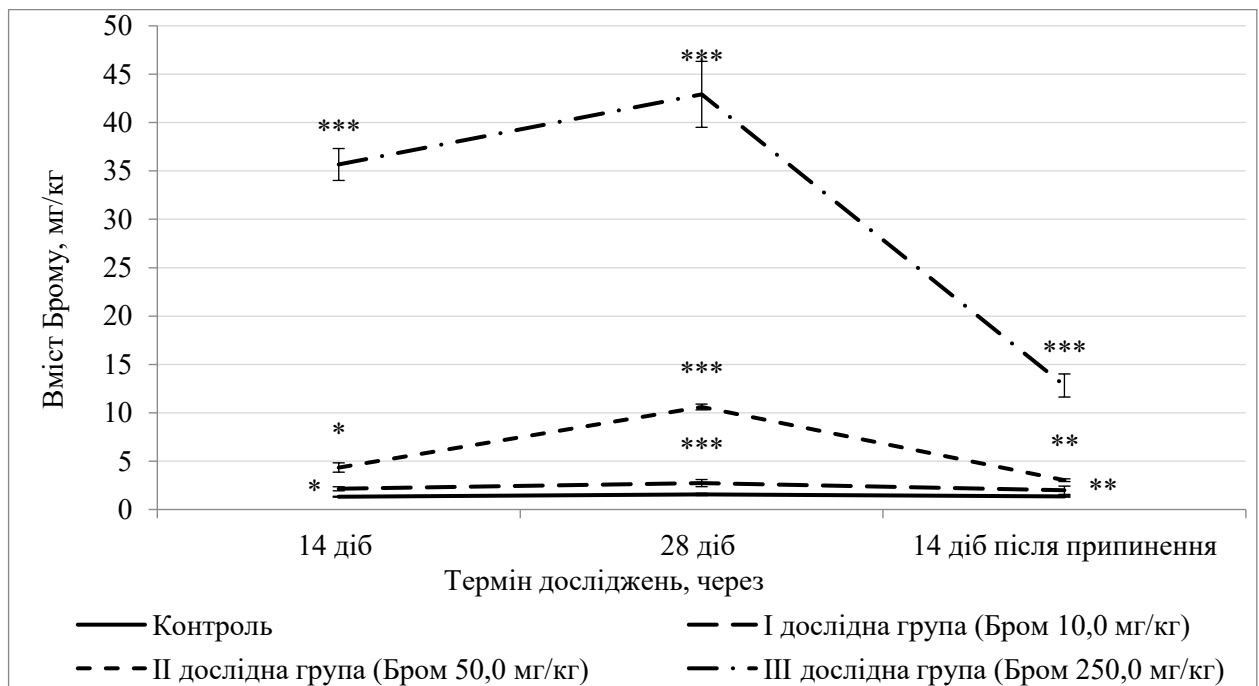


**Рисунок 3.12. Динаміка рівня бромиду у вмісті товстого кишечника дослідних курей-несучок за умов субхронічного надходження натрію броміду ( $M \pm m$ ,  $n=5$ ); \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$  – відносно контролю.**

Отже, аналізуючи дані вмісту бромиду в травному тракті курей-несучок можна сказати, що за субхронічного надходження натрію броміду з кормом всмоктування бромиду і власне виділення його з організму через травний тракт має дозозалежний ефект. Найбільш інтенсивно бромид всмоктується у тонкому кишечнику, оскільки на 28 добу дослідження його вміст перевищував контроль в 201,1 рази для III дослідної групи, 22,0 рази для II та 6,5 рази для I. Значне накопичення бромиду в організмі курей III дослідної групи, призвело до того, що надлишок елемента продовжував виділятися з організму через травний тракт навіть на 14 добу після припинення введення натрію броміду з кормом.

Рівень бромиду у сироватці крові курей-несучок рівень бромиду (рис. 3.13)

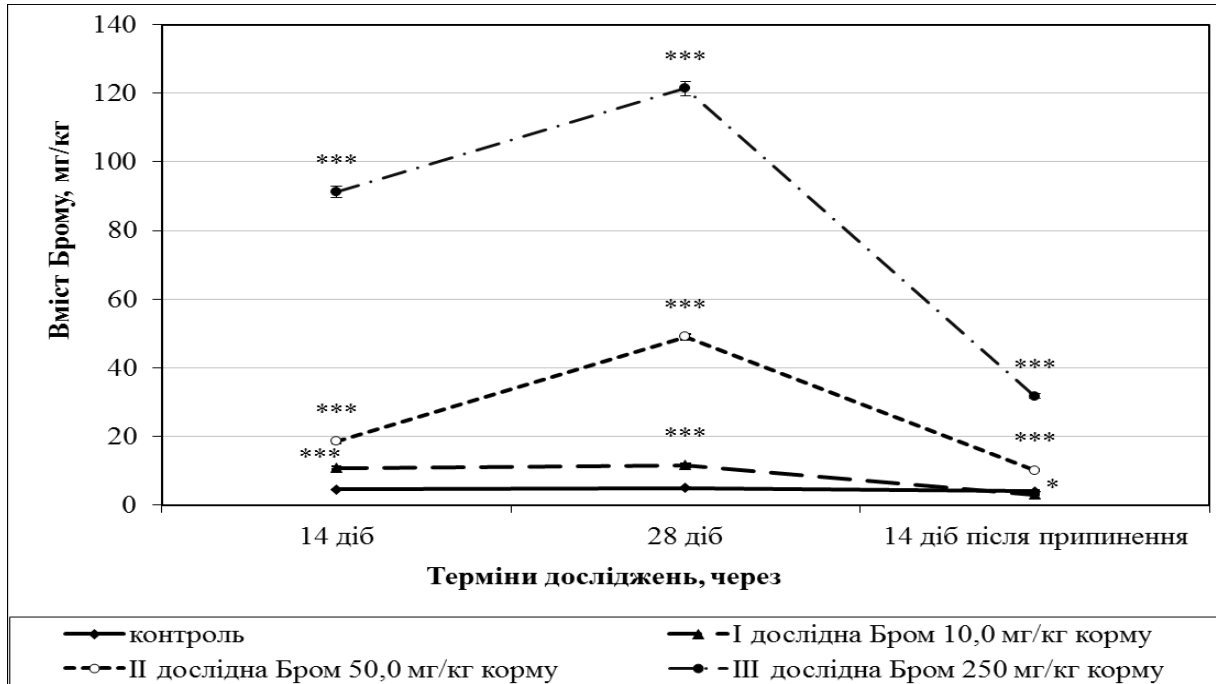
курей всіх дослідних груп вірогідно перевищував контрольні показники протягом усього терміну досліджень. Зокрема, у курей I дослідної групи на 14 добу введення – в 1,6 рази, на 28 добу – в 1,8 і на останньому терміні експерименту – в 1,5 рази; II дослідної групи на 14 добу введення – в 3,3 рази, на 28 добу – в 6,8 і на останньому терміні експерименту – в 2,2 рази; у курей III дослідної групи на 14 добу введення – в 27 рази, на 28 добу – в 27,5; і на 14 добу після припинення надходження натрію броміду – в 9,5 рази.



**Рисунок 3.13. Динаміка рівня бромиду у сироватці крові дослідних курей-несучок за умов субхронічного надходження натрію броміду ( $M \pm m$ ,  $n=5$ ); \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$  – відносно контролю.**

Динаміку рівня бромиду у печінці дослідних курей-несучок за умов субхронічного надходження натрію броміду наведено на рис. 3.14. Так, рівень бромиду у печінці курей II та III дослідних груп вірогідно перевищував контрольні показники протягом усього терміну досліджень: у курей II дослідної групи відповідно на 14 добу введення – в 4,0 рази, на 28 добу – в 9,9 і на останньому терміні експерименту – в 2,5 рази; у курей III дослідної групи на 14 добу введення – в 19,8 рази, на 28 добу – в 24,6; і на 14 добу після припинення

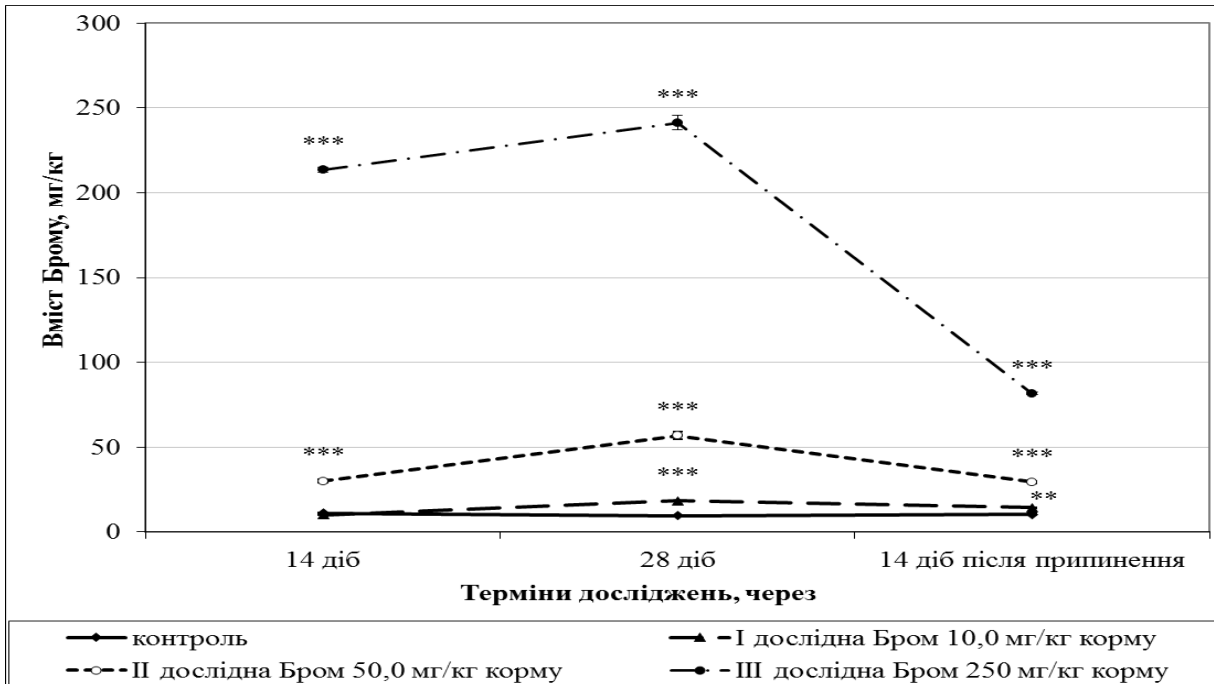
надходження натрію броміду – в 7,8 рази. У курей I дослідної групи на 14 добу досліду вміст броду у печінці перевищував ( $p < 0,001$ ) контроль в 2,3 рази, а на 28 добу – в 2,4, тоді як на 14 добу після припинення надходження натрію броміду з кормом навпаки був менше ( $p < 0,05$ ) за контроль на 23,6 %.



**Рисунок 3.14.** Динаміка рівня броду у печінці дослідних курей-несучок за умов субхронічного надходження натрію броміду ( $M \pm m$ ,  $n=5$ ); \* –  $p < 0,05$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$  – відносно контролю.

Динаміку рівня броду у серці дослідних курей-несучок за умов субхронічного надходження натрію броміду зображено на рис. 3.15. Рівень броду у серці курей II та III дослідних груп вірогідно перевищував контрольні показники протягом усього терміну досліджень. Зокрема, у курей II дослідної групи на 14 добу введення – в 2,7 рази, на 28 добу – в 6,0 і на останньому терміні експерименту – в 2,8 рази; у курей III дослідної групи на 14 добу введення – в 19,5 рази, на 28 добу – в 25,5; і на 14 добу після припинення надходження натрію броміду – в 7,8 рази. У курей I дослідної групи на 14 добу досліду не відмічали вірогідних відхилень від контролю, на 28 добу рівень броду перевищував контроль в 1,9 рази, та на 14 добу після припинення надходження натрію броміду

з кормом – в 1,4 рази.

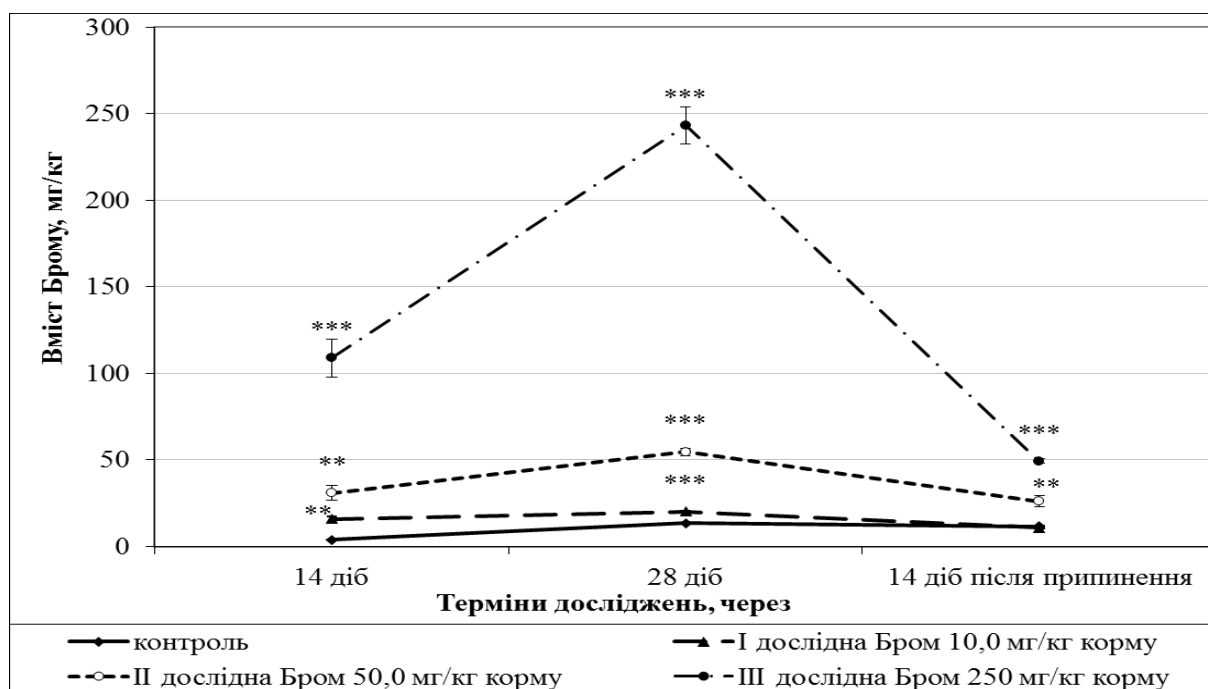


**Рисунок 3.15.** Динаміка рівня бромиду у серці дослідних курей-несучок за умов субхронічного надходження натрію бромиду ( $M \pm m$ ,  $n=5$ ); \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$  – відносно контролю.

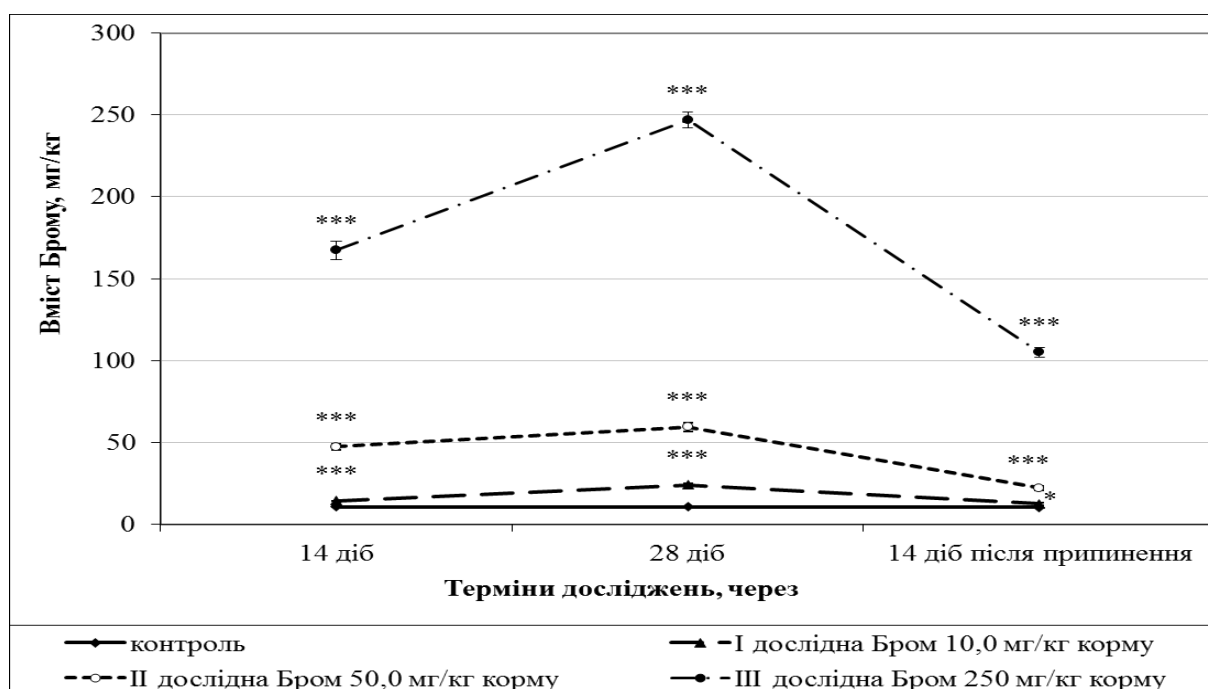
У легенях курей-несучок рівень бромиду вірогідно перевищував контрольні показники на 14 та 28 добу дослідження в усіх дослідних групах: у курей I групи відповідно в 4 та 1,5 рази, II групи – в 7,8 та 4 рази, та у курей III групи – в 27,4 та 18 рази. Тоді як на останньому терміні дослідження у курей II групи рівень бромиду перевищував контроль в 2,3, а III групи – в 4,3 рази, у курей I групи рівень бромиду вірогідно не відрізнявся від контролю (рис. 3.16).

Рівень бромиду у нирках курей-несучок всіх дослідних груп перевищував контрольні показники ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,001$ ) протягом усього терміну досліджень. Зокрема, у курей I дослідної групи відповідно на 14 добу дослідження – в 1,3 рази, на 28 добу – в 2,3, та на 14 добу після припинення надходження натрію бромиду з кормом – в 1,2 рази (рис. 3.17).





**Рисунок 3.16.** Динаміка рівня бром у легенях дослідних курей-несучок за умов субхронічного надходження натрію броміду ( $M \pm m$ ,  $n=5$ ), \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$  – відносно контролю.

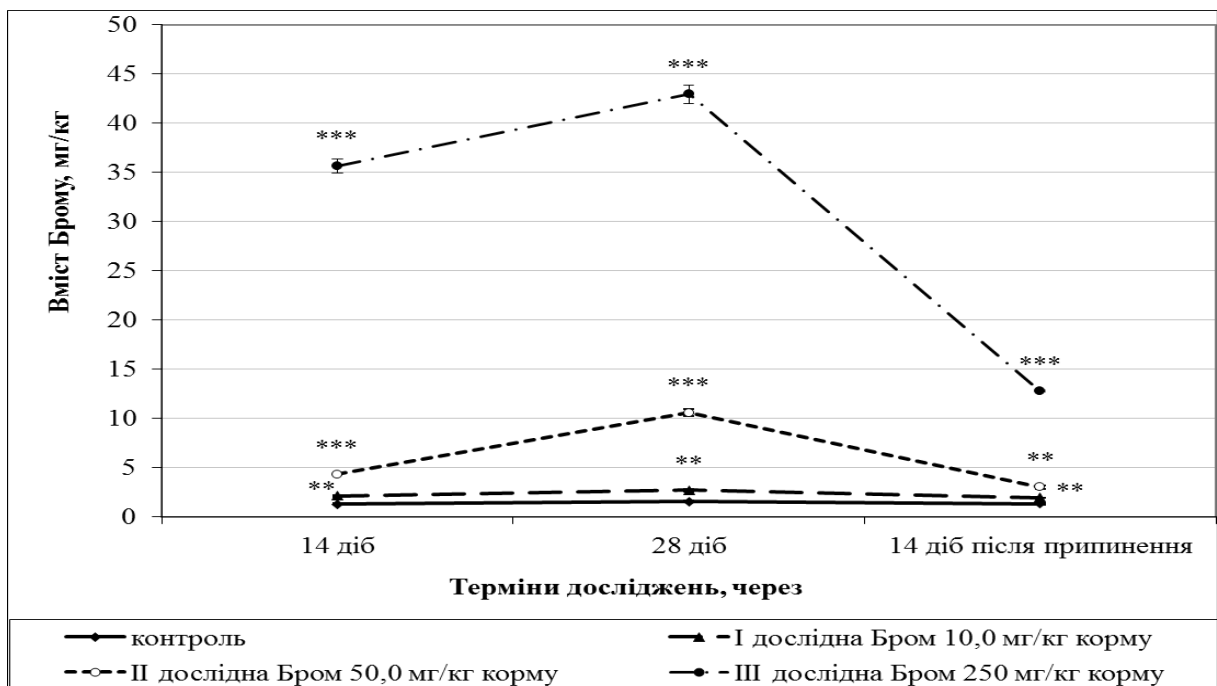


**Рисунок 3.17.** Динаміка рівня бром у нирках дослідних курей-несучок за умов субхронічного надходження натрію броміду ( $M \pm m$ ,  $n=5$ ); \* –  $p < 0,05$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$  - відносно контролю.

У курей II дослідної групи на 14 добу введення – в 4,3 рази, на 28 добу – в

5,6 і на останньому терміні експерименту – в 2,1 рази; у курей ІІІ дослідної групи на 14 добу введення – в 15,3 рази, на 28 добу – в 23,1; і на 14 добу після припинення надходження натрію броміду – в 10 разів (рис. 3.17).

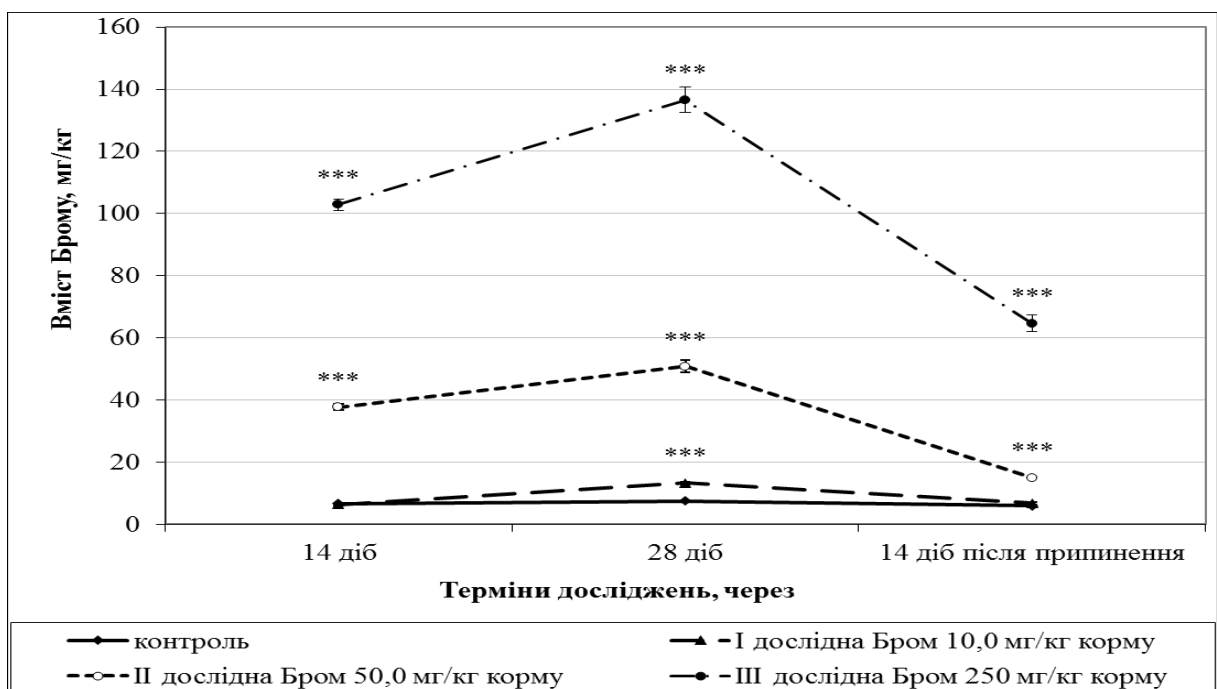
Динаміку рівня бром у головному мозку дослідних курей-несучок за умов субхронічного надходження натрію броміду наведено на рис. 3.18. Уміст бром у головному мозку курей-несучок всіх дослідних груп також вірогідно перевищував контрольні показники протягом усього терміну досліджень: у курей І дослідної групи відповідно на 14 добу досліду – в 1,6 рази, на 28 добу – в 1,75 та на 14 добу після припинення надходження натрію броміду з кормом – в 1,5 рази. У курей ІІ дослідної групи на 14 добу введення – в 3,3 рази, на 28 добу – в 6,8 і на останньому терміні експерименту – в 2,2 рази; у курей ІІІ дослідної групи на 14 добу введення – в 27 разів, на 28 добу – в 27,5 і на 14 добу після припинення надходження натрію броміду з кормом – в 9,5 рази.



**Рисунок 3.18.** Динаміка рівня бром у головному мозку дослідних курей-несучок за умов субхронічного надходження натрію броміду ( $M \pm m$ ,  $n=5$ ); \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$  – відносно контролю.

Динаміку вмісту бром у селезінці дослідних курей-несучок за умов

субхронічного надходження натрію броміду наведено на рис. 3.19. Так, протягом усього терміну досліджень рівень бром у селезінці перевищував контрольні показники ( $p < 0,001$ ) у II та III групах: у курей II дослідної групи на 14 добу введення – в 5,7 рази, на 28 добу – в 6,7 і на останньому терміні експерименту – в 2,5 рази; а у курей III дослідної групи – на 14 добу введення – в 15,6 рази, на 28 добу – в 18,1 і на 14 добу після припинення надходження натрію броміду – в 10,9 рази. У курей I дослідної групи вміст бром перевищував контрольний показник ( $p < 0,01$ ) лише на 28 добу досліду в 1,8 рази.



**Рисунок 3.19.** Динаміка рівня бром у селезінці дослідних курей-несучок за умов субхронічного надходження натрію броміду ( $M \pm m$ ,  $n=5$ ); \*\*\* –  $p < 0,001$  – відносно контролю.

Отже, окрім травного тракту виділення бром з організму курей-несучок відбувалося через нирки. При цьому більш інтенсивне виділення бром спостерігали на 28 добу ( $246,86 \pm 4,99$ ). Значне накопичення бром в організмі курей-несучок призвело до того, що надлишок елемента не виділився з організму протягом 14 діб після припинення надходження натрію броміду з кормом.

**3.3.2 Оцінка якості та безпеки яєць за надходження бромю.** За умов субхронічного надходження натрію броміду з кормом курям-несучкам встановили, що продуктивність птиці всіх дослідних груп не мала вірогідного відхилення від контрольного показника (табл. 3.19).

Таблиця 3.19

**Динаміка несучості курей за умов їх експериментального субхронічного отруєння натрію бромідом та середня маса яєць (M±m, n=1254)**

Терміни збору яєць/доба досліджу	Групи тварин			
	Контрольна	I дослідна	II дослідна	III дослідна
1-2	22	22	22	22
3-4	23	22	24	22
5-6	24	24	22	24
7-8	21	20	21	22
9-10	22	25	24	22
11-12	25	22	23	21
13-14	22	23	22	25
15-16	15	16	15	15
17-18	17	18	18	18
19-20	18	17	17	17
21-22	17	15	18	15
23-24	15	19	17	16
25-26	18	17	15	18
27-28	15	15	15	15
29-30	7	7	7	7
31-32	6	6	6	5
33-34	5	5	5	7
35-36	5	6	5	5
37-38	7	7	6	5
39-40	5	5	6	5
41-42	5	5	5	5
Всього	314	316	313	311
Середня маса яйця, г	61,27±1,98	60,66±1,60	61,19±1,60	60,58±1,74

Зокрема, за весь термін дослідження (табл. 3.19) від курей контрольної групи було отримано 314 яєць, від I дослідної групи – 316, від II дослідної групи – 313 та від III дослідної групи – 311 яєць. Середня маса яєць, отриманих протягом доби від дослідних груп, також вірогідно не відрізнялася від такої в контрольній групі.

За результатами ветеринарно-санітарної експертизи яєць курей-несучок контрольної та дослідних груп встановлено, що їх якість відповідала вимогам чинного ДСТУ 5028:2008 протягом усього терміну досліджень. Зокрема, шкаралупа яєць була ціла, міцна, без ушкоджень, гладенька; жовток яскраво-жовтого кольору, рівномірно забарвлений, пружної консистенції, зберігав форму; білок чистий, прозорий, в'язкий, без ознак псування; запах притаманний для свіжих яєць.

Маса білка, жовтка та шкаралупи, а також співвідношення маси білка до маси жовтка яєць дослідних курей-несучок, в динаміці субхронічного експерименту, вірогідно не відрізнялись від контрольних показників (табл. 3.20).

Таблиця 3.20

**Динаміка маси білка, жовтка, шкаралупи та співвідношення мас білка до жовтка яєць, отриманих від курей-несучок після їх експериментального отруєння натрію бромідом ( $M \pm m$ ,  $n=1254$ )**

Терміни діб	Групи		Показник			
			Маса білка, г	Маса жовтка, г	Білок/жовток	Маса шкаралупи, г
1	2		3	4	5	6
31 по 6	Контрольна		32,73±1,07	17,38±0,66	1,89±0,12	8,04±0,46
	Дослідні	I	33,90±0,62	17,57±0,50	1,93±0,04	7,62±0,54
		II	32,87±1,31	17,93±0,56	1,84±0,13	8,33±0,44
		III	31,75±0,91	17,48±0,20	1,82±0,06	8,33±0,15
37 по 12	Контрольна		33,20±1,03	18,80±0,84	1,78±0,13	8,15±0,19
	Дослідні	I	34,45±0,21	17,33±0,89	2,00±0,10	8,25±0,10
		II	35,95±1,05	17,33±0,28	2,08±0,07	8,60±0,33
		III	33,28±0,19	17,78±0,36	1,87±0,04	8,27±0,09

*Кінець таблиці 3.20*

1	2	3	4	5	6	
3 13 по 18	Контрольна	34,48±0,77	17,60±0,45	1,96±0,09	7,68±0,06	
	Дослід- ні	I	35,02±0,69	17,08±0,09	2,08±0,02	7,92±0,10
		II	34,50±0,36	17,72±0,22	1,95±0,04	7,78±0,48
		III	33,77±0,52	17,23±0,36	1,96±0,02	7,52±0,33
3 19 по 24	Контрольна	32,68±0,39	17,02±0,62	1,92±0,05	8,00±0,35	
	Дослід- ні	I	34,57±1,05	16,92±0,31	2,04±0,03	8,25±0,26
		II	32,97±0,62	17,87±0,59	1,85±0,09	8,55±0,25
		III	33,57±0,73	16,82±0,74	2,01±0,13	8,17±0,41
3 25 по 30	Контрольна	32,67±1,52	18,60±1,03	1,77±0,17	8,28±0,25	
	Дослід- ні	I	34,15±0,77	17,52±0,06	1,95±0,05	8,07±0,24
		II	33,52±1,15	17,12±0,27	1,96±0,06	8,00±0,13
		III	34,38±1,36	17,50±0,34	1,97±0,09	8,37±0,16
3 31 по 36	Контрольна	35,15±0,38	16,98±0,57	2,08±0,09	8,50±0,26	
	Дослід- ні	I	34,12±0,55	16,70±0,48	2,04±0,03	8,17±0,37
		II	33,80±0,71	17,70±0,53	1,92±0,10	8,52±0,49
		III	34,23±0,25	16,72±0,47	2,05±0,05	8,45±0,22
3 37 по 42	Контрольна	31,45±0,38	18,65±0,44	1,69±0,06	8,52±0,48	
	Дослід- ні	I	30,88±1,66	18,37±0,69	1,69±0,16	8,60±0,35
		II	34,05±1,84	18,90±0,56	1,81±0,13	8,43±0,19
		III	31,78±0,20	18,38±0,40	1,73±0,04	8,17±0,43

Примітка. I дослідна група – Бром 10,0 мг/кг корму; II дослідна група – Бром 50,0 мг/кг корму; III дослідна група – Бром 250,0 мг/кг корму.

Маса білка коливалась у межах 30,88-35,15 г, маса жовтка – 16,70-18,90 г, маса шкаралупи – 7,52-8,60 г, співвідношення маси білка до маси жовтка склало 1,69-2,08 (табл. 3.20).

Показники рН жовтка та білка яєць дослідних груп також вірогідно не відрізнялися від показників рН жовтка та білка яєць контрольної групи (табл. 3.21).

Відповідно до вимог ДСТУ 5028:2008, яйця прийнято розділяти на категорії в залежності від маси. Зокрема, у відбірних маса складає 73 г і більше, у вищій категорії – від 63 до 72,9 г, першої – від 53 до 62,9 г, другої – від 45 до 52,9 г, у дрібних – від 35 до 44,9 г.

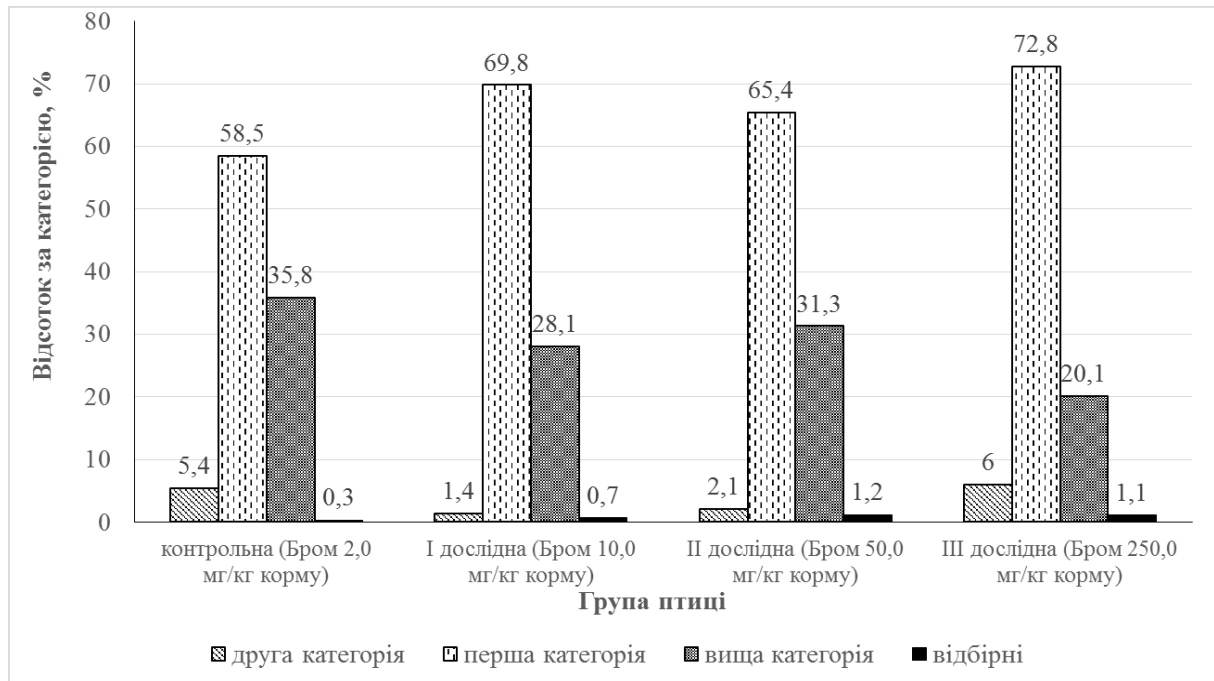
**Динаміка рН білка та жовтка яєць, отриманих від курей-несучок після їх експериментального отруєння натрію бромідом ( $M \pm m$ ,  $n=1254$ )**

Терміни (діб)	Групи			
	Контрольна	Дослідні		
		I	II	III
<b>рН білка яєць</b>				
з 1 по 6	8,53±0,09	8,70±0,08	8,26±0,30	8,57±0,11
з 7 по 12	8,55±0,05	8,58±0,08	8,69±0,05	8,58±0,16
з 13 по 18	8,30±0,12	8,09±0,08	8,29±0,02	8,45±0,09
з 19 по 24	8,47±0,04	8,58±0,08	8,54±0,02	8,57±0,07
з 25 по 30	8,58±0,03	8,56±0,09	8,64±0,05	8,66±0,02
з 31 по 36	8,53±0,07	8,56±0,01	8,43±0,13	8,38±0,07
з 37 по 42	8,50±0,01	8,46±0,06	8,42±0,06	8,47±0,06
<b>рН жовтка яєць</b>				
з 1 по 6	7,39±0,05	7,18±0,17	7,18±0,11	7,27±0,15
з 7 по 12	7,41±0,16	7,39±0,02	7,36±0,08	7,21±0,10
з 13 по 18	7,13±0,03	7,03±0,08	7,17±0,07	7,11±0,22
з 19 по 24	7,10±0,09	7,12±0,15	7,14±0,18	7,05±0,11
з 25 по 30	6,85±0,15	7,03±0,16	6,96±0,04	6,94±0,06
з 31 по 36	7,10±0,15	6,96±0,10	6,81±0,10	7,09±0,06
з 37 по 42	6,97±0,07	6,66±0,24	6,83±0,08	6,76±0,08

Примітка. I дослідна група – Бром 10,0 мг/кг корму; II дослідна група – Бром 50,0 мг/кг корму; III дослідна група – Бром 250,0 мг/кг корму.

За весь термін дослідження в жодній групі не відмічали яєць категорії дрібні. В контрольній групі було встановлено 5,4 % яєць другої категорії, 58,5 % – першої, 35,8 % – вищої та 0,3 % відбірних яєць. Відсоток яєць другої категорії порівняно з контролем був дещо меншим у I та II дослідних групах, коли в III групі навпаки збільшився та становив 6,0 %. Відсоток яєць першої категорії помітно збільшився в усіх дослідних групах, а вищої навпаки зменшився порівняно з контролем. Найбільшу різницю відмічали в III групі, що складало 72,8 % та 20,1 % відповідно. Відсоток відбірних яєць також був дещо вищим у

всіх дослідних групах порівняно з контролем, найвищий показник відмічали в II дослідній групі (1,2 %) (рис. 3.20).



**Рисунок 3.20. Розподіл яєць за категоріями (згідно з ДСТУ 5028:2008) впродовж субхронічного дослідження (n=1254)**

Під час визначення вмісту бромиду в яйцях за весь термін дослідження було встановлено, що в жовтку та шкаралупі контрольної та всіх дослідних груп вміст елементу був нижче межі визначення для біологічного матеріалу – 0,18 мг/кг.

Динаміку вмісту бромиду в білку яєць наведено на рис. 3.21. Так, у білку яєць контрольної групи протягом дослідження вміст бромиду коливався у межах (8,01-10,89) мг/кг. У I дослідній групі вже на першому терміні дослідження спостерігали вірогідне перевищення вмісту бромиду у 1,4 рази відносно контролю. Максимальне значення спостерігали на 18-28 добу дослідження, що у 2,5 рази перевищувало контроль, а на 12 добу після припинення надходження бромиду його вміст в дослідній групі вірогідно не відрізнявся від такого в контролі ( $p < 0,01$ ;  $p < 0,001$ ).



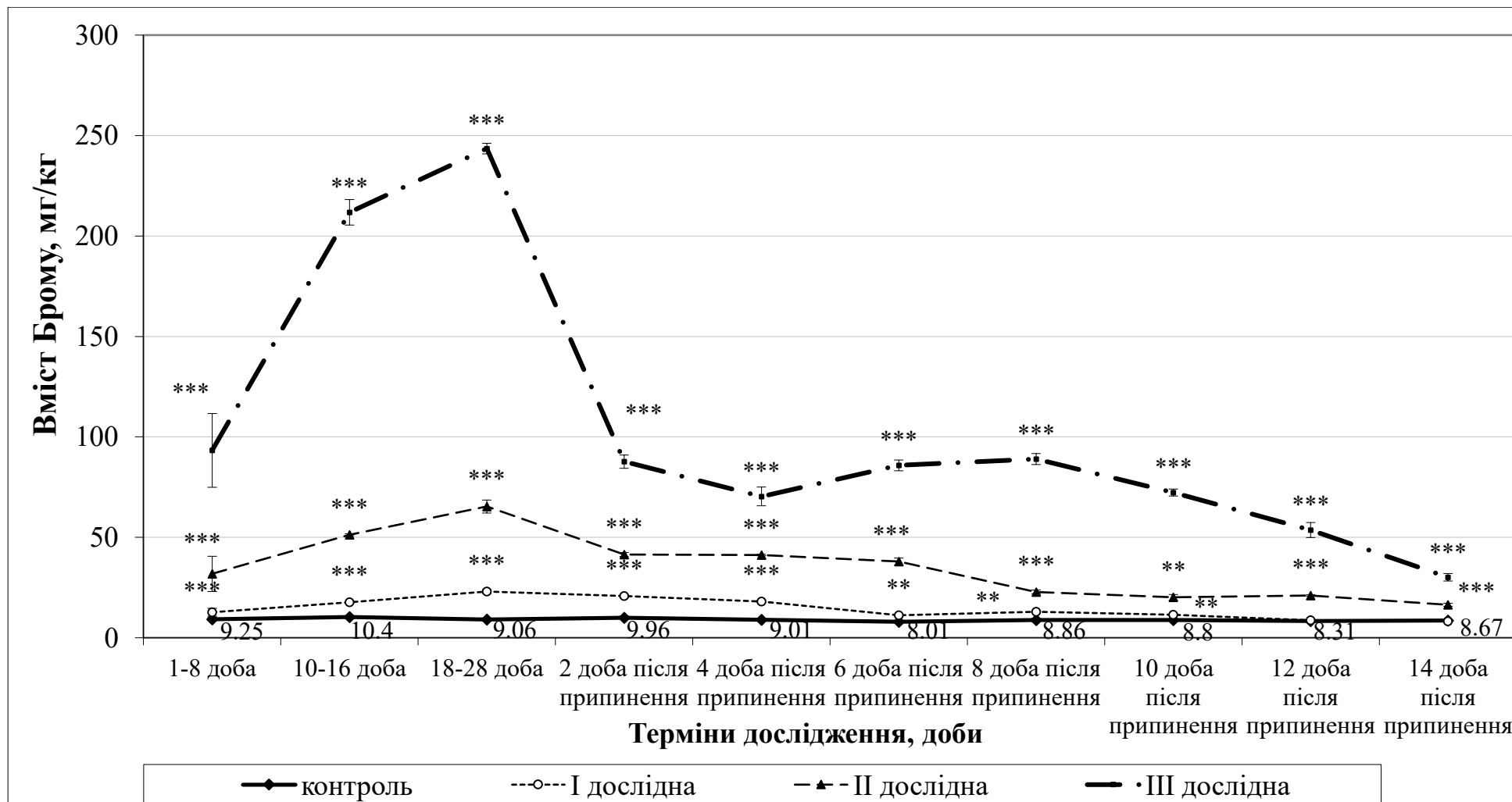


Рисунок 3.21. Динаміка вмісту броду в білку яєць дослідних курей-несучок за умов тривалого надходження натрію бродиду, ( $M \pm m$ ,  $n=3$ ), I дослідна група – Бром 10,0 мг/кг корму; II дослідна група – Бром 50,0 мг/кг корму; III дослідна група – Бром 250,0 мг/кг корму; \*\*–  $p < 0,01$ ; \*\*\*–  $p < 0,001$  – відносно контролю.

У II дослідній групі вірогідне перевищення вмісту бромиду спостерігали на всіх термінах дослідження, а максимальний рівень відмічали на 18-28 добу досліду – у 7,2 рази, на останньому терміні дослідження вміст бромиду перевищував контроль в 1,9 рази ( $p < 0,001$ ). У III дослідній групі вміст бромиду в білку яєць досягав показника  $(243,52 \pm 4,39)$  мг/кг на 18-28 добу досліду, що в 26,9 рази перевищувало контроль. На останньому терміні дослідження вміст елемента перевищував контрольний показник у 3,5 рази. На другу добу після припинення надходження бромиду його вміст перевищував контроль у 8,8 рази, а на 14 добу після припинення – в 3,5 рази ( $p < 0,001$ ) (рис. 3.21).

Отже, за субхронічного надходження натрію бромиду значна кількість бромиду виводиться з організму з білком яйця, починаючи з другої доби надходження з кормом. Також слід відмітити, що бромид має схильність до кумуляції, оскільки виділення бромиду з яйцями спостерігали навіть через 14 діб після припинення його надходження з кормом.

**3.3.3 Показники якості і безпеки м'яса за надходження бромиду.** Під час зовнішнього огляду тушок птиці протягом досліду в усіх групах шкіра була блідо-рожевого кольору, тонка, еластична, без пошкоджень і гематом, з відкладенням підшкірного жиру. Кісткова система без переломів і деформацій. Кіль грудної кістки слабко виділявся, форма грудини була округла. М'язи блідо-рожевого кольору, добре розвинуті, пружної консистенції (ямка при натисканні швидко відновлювалася), знекровлені, на розрізі м'язова тканина дрібнозерниста, помірно волога. Запах властивий для якісного м'яса птиці. Бульйон прозорий, ароматний. Підшкірний та внутрішній жир жовтувато-білого кольору.

За визначення маси тушок курей дослідних груп не було встановлено статистичних відхилень від контролю (табл. 3.22). За результатами визначення активної кислотності грудних м'язів курей на 28 добу досліду значення рН було вірогідно нижчим за контрольні показники на 2,9 % у птиці I дослідної групи, на 4,2 % – II та на 4,0 % – III групи. На 14 добу після припинення надходження з

кормом натрію броміду реєстрували зниження відносно ( $p < 0,05$ ) контрольного показника у курей II та III групи на 2,6 % та 3,1 %.

Таблиця 3.22

**Динаміка маси тушок та рН екстрактів грудних і тазостегнових м'язів (1:10) курей-несучок за умов субхронічного надходження натрію броміду з кормом**

Групи		Терміни досліджень, діб			
		До початку задавання	14	28	14 після припинення надходження
Маса тушки, кг ( $M \pm m$ , $n=5$ )					
Дослідні	Контрольна	(n=8) 1,29±0,09	1,39±0,07	1,35±0,05	1,33±0,03
	I		1,42±0,07	1,29±0,04	1,28±0,08
	II		1,35±0,03	1,23±0,07	1,19±0,11
	III		1,35±0,51	1,26±0,04	1,23±0,04
Динаміка показника активної кислотності грудних м'язів					
Групи		Терміни досліджень, доби			
		14	28	14 після припинення надходження	
Рівень рН грудних м'язів ( $M \pm m$ , $n=5$ )					
Дослідні	Контрольна	5,94±0,04	6,24±0,03	6,45±0,03	
	I	5,87±0,04	6,06±0,05*	6,35±0,04	
	II	5,89±0,04	5,98±0,05**	6,28±0,06*	
	III	5,85±0,04	5,99±0,05**	6,25±0,06*	
Динаміка показника активної кислотності тазостегнових м'язів					
Групи		Терміни досліджень, доби			
		14	28	14 після припинення надходження	
Рівень рН тазостегнових м'язів ( $M \pm m$ , $n=5$ )					
Дослідні	Контрольна	6,02±0,04	5,99±0,05	6,98±0,03	
	I	6,07±0,05	6,04±0,06	6,99±0,06	
	II	6,10±0,05	6,07±0,06	6,81±0,07	
	III	6,04±0,04	6,11±0,07	6,75±0,09	

Примітка. \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$  – відносно контролю; I дослідна група –

Бром 10,0 мг/кг корму; II дослідна група – Бром 50,0 мг/кг корму; III дослідна група – Бром 250,0 мг/кг корму.

За результатами визначення активної кислотності в екстрактах тазостегнових м'язів дослідних курей не відмічено статистичних відхилень від таких в контролі (табл. 3.22).

За визначення показників якості м'яса дослідних курей проводили біохімічні реакції екстрактів білих і червоних м'язів у динаміці експерименту. Випадків «позитивних» реакцій з розчином купруму сульфату і на пероксидазу екстрактів білих і червоних м'язів курей як контрольної, так і дослідних груп не реєстрували.

Під час дослідження масової частки жиру в м'язах вірогідних відхилень від контролю не спостерігали у всіх дослідних групах на всіх термінах досліджень (табл. 3.23).

Таблиця 3.23

**Відсоток жиру в м'язах курей-несучок за умов субхронічного надходження натрію броміду з кормом**

Терміни досліджень, діб	Групи			
	Контроль	Дослідні		
		I	II	III
Масова частка жиру тазостегнових м'язів, %				
14	1,48±0,04	1,50±0,05	1,42±0,04	1,54±0,05
28	1,45±0,04	1,48±0,03	1,50±0,03	1,50±0,03
14 після припинення надходження	1,40±0,04	1,44±0,03	1,48±0,03	1,50±0,02
Масова частка жиру грудних м'язів, %				
14	0,56±0,04	0,58±0,05	0,50±0,04	0,48±0,04
28	0,60±0,04	0,61±0,03	0,54±0,03	0,48±0,04
14 після припинення надходження	0,58±0,05	0,56±0,03	0,50±0,03	0,50±0,04

Примітка. \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$  – відносно контролю; I дослідна група

– Бром 10,0 мг/кг корму; II дослідна група – Бром 50,0 мг/кг корму; III дослідна група – Бром 250,0 мг/кг корму.

За результатами визначення масової частки білку в тазостегнових м'язах курей-несучок (табл. 3.24) встановлено її зниження відносно контролю ( $p < 0,001$ ) у всіх дослідних групах на всіх термінах досліджень.

Таблиця 3.24

**Масова частка білку в м'язах курей-несучок за умов субхронічного надходження натрію броміду з кормом ( $M \pm m$ ,  $n=3$ )**

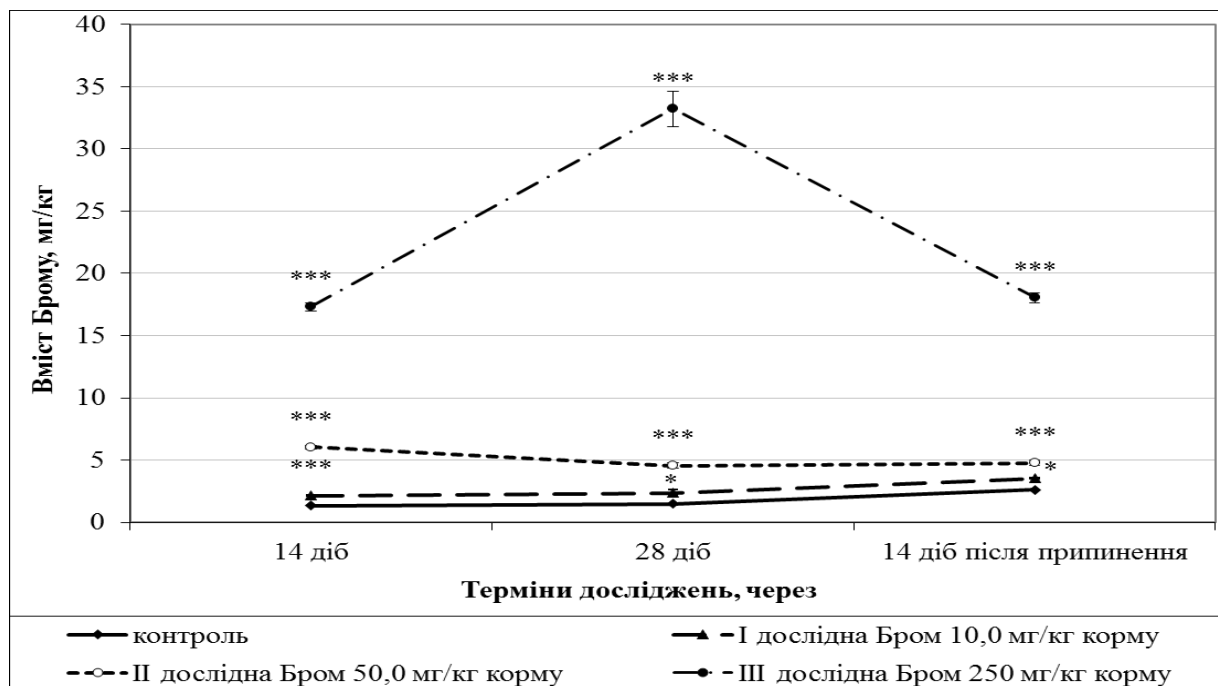
Терміни досліджень, доби	Групи			
	Контроль	Дослідні		
		I	II	III
Масова частка білку тазостегнових м'язів, %				
14	16,97±0,09	15,90±0,11***	15,86±0,10***	14,50±0,13***
28	16,52±0,11	15,39±0,13***	14,76±0,12***	14,69±0,13***
14 після припинення надходження	17,48±0,10	14,84±0,11***	15,25±0,11***	15,95±0,10***
Масова частка білку грудних м'язів, %				
14	19,36±0,10	17,51±0,11***	19,29±0,16	16,04±0,08***
28	18,61±0,11	16,65±0,09***	18,04±0,09**	16,74±0,15***
14 після припинення надходження	19,19±0,09	16,33±0,10***	17,12±0,11***	14,88±0,15***

Примітка. \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$  – відносно контролю; I дослідна група – Бром 10,0 мг/кг корму; II дослідна група – Бром 50,0 мг/кг корму; III дослідна група – Бром 250,0 мг/кг корму.

Так, у I дослідній групі (Бром 10,0 мг/кг корму) на 14, 28 добу введення і через 14 діб після припинення введення масова частка білку знижувалася на 6,3; 6,8 і 15,1 % відносно контролю, у II дослідній (Бром 50,0 мг/кг корму) – на 6,5; 10,7 і 12,8 % і у III дослідній групі (Бром 250,0 мг/кг корму) – на 14,6; 11,1 і 8,6 % відповідно (табл. 3.24).

Масова частка білку у грудних м'язах курей I дослідної групи знижувалася відносно контролю ( $p < 0,001$ ) на 14, 28 добу введення і через 14 діб після припинення введення бромю з кормом на 9,6; 10,5 і 14,9 % відповідно. Тоді як у II дослідній групі на 14 добу експерименту не встановлювали вірогідних відхилень масової частки білку, на 28 добу вона знижувалася на 3,1 % ( $p < 0,01$ ) і через 14 діб після припинення введення зниження становило 10,8 %. У III дослідній групі масова частка білку у грудних м'язах знижувалася відносно контролю ( $p < 0,001$ ) на 14, 28 добу введення і через 14 діб після припинення введення бромю з кормом на 17,1; 10,0 і 22,5 % відповідно (табл. 3.24).

За визначення рівня бромю у м'язах встановили його вірогідне перевищення у порівнянні з контрольними показниками на всіх термінах досліджень (рис. 3.22).

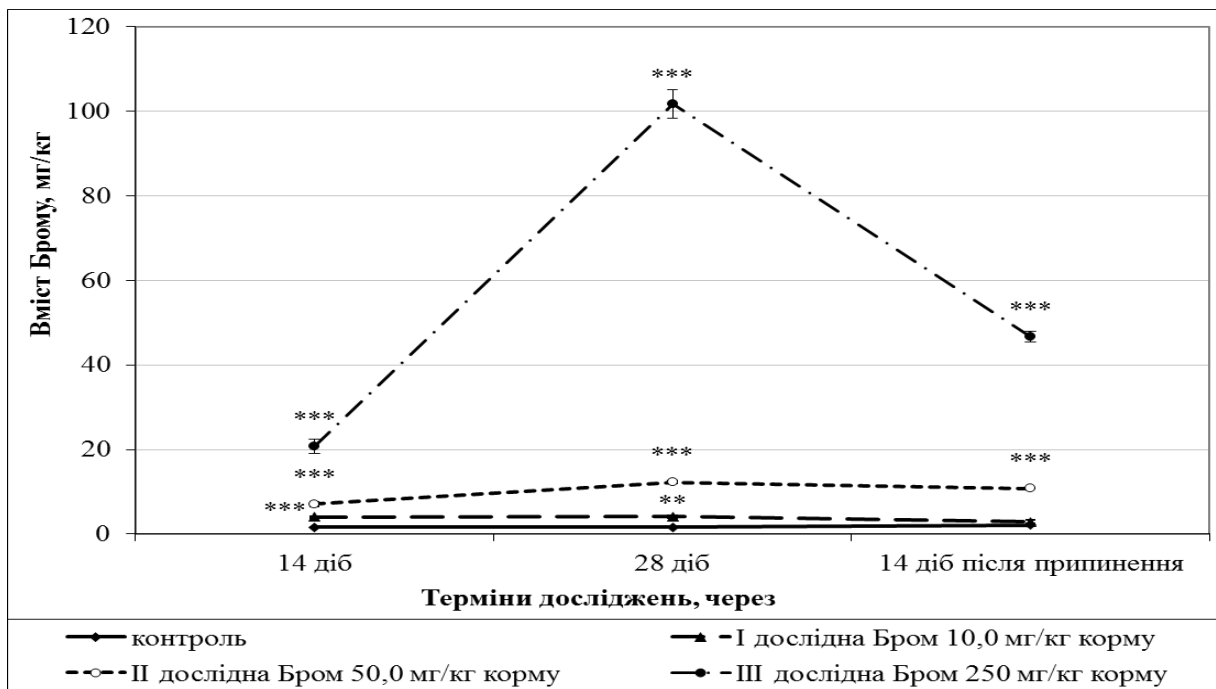


**Рисунок 3.22.** Динаміка вмісту бромю в грудних м'язах дослідних курей-несучок за умов тривалого надходження натрію броміду, ( $M \pm m$ ,  $n=5$ ), \* –  $p < 0,05$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$  – відносно контролю.

Зокрема, в грудних м'язах курей усіх дослідних груп: у курей I дослідної групи відповідно на 14 добу досліду – в 1,6 рази, на 28 добу – також в 1,6 і на

останньому терміні експерименту – в 1,4 рази; у курей II дослідної групи – на 14 добу досліду – в 4,5 рази, на 28 добу – в 3,0 і на 14 добу після припинення надходження натрію броміду – в 1,8 рази. У курей III дослідної групи вірогідне перевищення рівня бром у грудних м'язах встановили на 14 добу досліду – в 13,0 рази, на 28 добу – в 22,1 і на 14 добу після припинення надходження натрію броміду – в 6,9 рази (рис. 3.22).

У тазостегнових м'язах курей I дослідної групи на 14 добу досліду вміст бром у вірогідно перевищував контрольний показний в 2,4, на 28 добу – в 2,6 разів, тоді як на 14 добу після припинення надходження натрію броміду вірогідного перевищення вмісту елементу не відмічали. У курей II дослідної групи відмічали перевищення – на 14 добу досліду в 4,2 рази, на 28 добу – в 7,8 і на 14 добу після припинення надходження токсиканту – в 4,9 рази, а у курей III дослідної групи – на 14 добу досліду – в 12,4 рази, на 28 добу – в 64,4 і на останньому терміні експерименту – в 21,3 рази (рис. 3.23).



**Рисунок 3.23.** Динаміка вмісту бром у тазостегнових м'язах дослідних курей-несучок за умов тривалого надходження натрію броміду ( $M \pm m$ ,  $n=5$ ), \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$  – відносно контролю.

Таким чином, за результатами ветеринарно-санітарної експертизи м'яса курей, після субхронічного отруєння натрію бромідом як «біле», так і «червоне» м'ясо відповідало вимогам ДСТУ 3136:2017 та «Правилам ветеринарного огляду забійних тварин і ветеринарно-санітарної експертизи м'яса і м'ясних продуктів» (2002) [155, 154], оскільки всі досліджувані показники знаходилися у межах допустимих норм. Але, зміни активної кислотності екстрактів грудних м'язів та зниження масової частки білку в обох видах м'язів свідчать про негативний вплив натрію бромиду на якість «білого» м'яса.

За результатами дослідження вмісту броду в м'язах можна сказати, що вже на першому терміні дослідження вміст елемента вірогідно перевищував контрольний показник у пробах як «білого», так і «червоного» м'яса всіх дослідних груп.

Також слід зазначити здатність броду до кумуляції, оскільки вміст елемента вірогідно перевищував контрольний показник навіть через 14 діб після припинення його надходження з кормом у курей всіх дослідних груп, окрім тазостегнових м'язів курей I дослідної групи.

Результати розділу опубліковано в наукових працях [169-174].

#### **3.4. Вивчення впливу продукції птахівництва (м'ясо, яйця) з підвищеним вмістом броду на організм білих щурів-самців за умов підгострого токсикологічного експерименту**

Вплив продукції птахівництва з підвищеним вмістом Броду на організм білих щурів було вивчено в підгострому досліді за умов згодовування м'яса та яєць дослідним тваринам. Встановили, що надходження з кормом продукції птахівництва (м'яса, яєць) з підвищеним вмістом броду не викликало у білих щурів клінічних ознак отруєння: тварини були активні, добре приймали корм і воду. На патологоанатомічному розтині не відмічали значних макроскопічних змін в обох дослідних групах відносно контролю. Проте визначали зміни при визначенні коефіцієнтів маси:, збільшення коефіцієнтів маси печінки відмічали



на 14-ту добу у I-й дослідній групі ( $p < 0,01$ ) на 34,8 %, а на 28-му добу введення в обох дослідних групах ( $p < 0,05$ ): у щурів I групи – на 19,6 % та II – на 13,5 %. Зменшення коефіцієнтів маси легень відмічали на 28 добу надходження продукції в II дослідній групі та на 14 добу після припинення її надходження в I дослідній групі на 50 та 23,4 % відповідно (табл. 3.25).

Отже, при споживанні продукції (яєць та м'яса) з підвищеним вмістом бромиду, основними органами-мішенями токсичного впливу були печінка та легені.

Під час визначення біохімічних параметрів токсикодинаміки бромиду в організмі білих щурів впродовж 49 діб експерименту були отримані наступні результати (табл. 3.26-3.29). Зокрема, у щурів-самців, які отримували з кормом яйця з підвищеним вмістом бромиду, на 14 добу після припинення задавання яєць з кормом відмічали зниження рівня загальних протеїнів на 13,5 %. Проте, значення показників альбумінів, сечовини та креатиніну в сироватці крові щурів у динаміці досліджень статистично не відрізнялись від контрольного рівня відповідно (табл. 3.26).

А, за визначення активності ензимів, що характеризують функціональні показники печінки у тварин, що отримували з кормом яйця з підвищеним вмістом бромиду, встановили на 28, 42 та 49 добу досліду зниження активності аланінамінотрансферази на 21,0; 20,0 та 22,0 % відповідно. Поряд з цим відмічали зниження активності аспаргатамінотрансферази на 14 добу досліду на 35,5 %, на 28 добу – на 48,4 % та на 14 добу після припинення задавання яєць з кормом на 23,0 %. Зниження активності лужної фосфатази відмічали на всіх термінах дослідження в середньому на 21,3% (табл. 3.27).

У разі згодовування щурам-самцям корму з м'ясом, яке містило підвищену кількість бромиду, на 28 добу досліду відмічали зниження рівня загальних протеїнів на 8,6 %, тоді як на 49 добу навпаки відмічали підвищення їх рівня на 13,5 % (табл. 3.28). При цьому показники альбумінів, сечовини і креатиніну вірогідно не відрізнялися від контрольних протягом терміну спостереження.

Значення коефіцієнтів маси внутрішніх органів щурів ( $M \pm m$ ,  $n=6$ )

Терміни	Орган		Головний мозок	Нирки	Серце	Селезінка	Печінка	Легені
	Групи							
14 доба	Яйця	I контроль	0,65±0,13	0,76±0,03	0,45±0,07	0,40±0,05	3,94±0,06	0,89±0,10
		I дослід	0,58±0,08	0,95±0,15	0,44±0,07	0,45±0,08	5,31±0,25*	1,16±0,25
	М'ясо	II контроль	0,52±0,02	0,82±0,04	0,40±0,02	0,37±0,03	3,91±0,30	1,09±0,23
		II дослід	0,52±0,06	0,78±0,01	0,41±0,04	0,39±0,03	3,97±0,63	1,29±0,17
28 доба	Яйця	I контроль	0,56±0,03	0,76±0,04	0,40±0,03	0,46±0,04	4,03±0,11	1,15±0,13
		I дослід	0,51±0,02	0,76±0,06	0,34±0,01	0,37±0,03	4,82±0,23*	1,04±0,13
	М'ясо	II контроль	0,50±0,03	0,79±0,03	0,37±0,03	0,38±0,05	3,79±0,12	1,82±0,32
		II дослід	0,49±0,02	0,78±0,02	0,34±0,00	0,33±0,02	4,30±0,17*	0,91±0,07*
14 доба після припинення	Яйця	I контроль	0,60±0,07	0,66±0,03	0,45±0,04	0,46±0,10	3,73±0,25	1,24±0,09
		I дослід	0,52±0,03	0,65±0,02	0,37±0,02	0,34±0,02	4,40±0,25	0,95±0,05*
	М'ясо	II контроль	0,52±0,05	0,70±0,03	0,41±0,07	0,42±0,03	4,31±0,21	1,44±0,49
		II дослід	0,54±0,03	0,79±0,04	0,43±0,02	0,40±0,04	4,34±0,24	1,44±0,18
21 доба після припинення	Яйця	I контроль	0,57±0,05	0,92±0,08	0,43±0,10	0,41±0,02	3,87±0,17	0,85±0,03
		I дослід	0,50±0,01	0,75±0,04	0,36±0,00	0,38±0,02	4,53±0,29	0,93±0,08
	М'ясо	II контроль	0,51±0,02	0,71±0,04	0,37±0,02	0,37±0,03	4,02±0,15	1,16±0,12
		II дослід	0,50±0,02	0,72±0,04	0,40±0,03	0,32±0,02	3,92±0,20	1,42±0,39

Примітка: \* –  $p < 0,05$  – проти контрольної групи. I контроль яйця – Бром  $5,50 \pm 0,35$  мг/кг раціону; I дослід яйця – Бром  $44,3 \pm 5,17$  мг/кг раціону; II контроль фарш – Бром  $10,50 \pm 0,43$  мг/кг раціону; II дослід фарш – Бром  $46,60 \pm 4,16$  мг/кг раціону.

Таблиця 3.26

**Динаміка показників білкового профілю плазми крові щурів, які отримували з кормом яйця з підвищеним вмістом броду ( $M \pm m$ ,  $n=6$ )**

Групи щурів	Термін дослідження, діб			
	14	28	14 доба після припинення	21 доба після припинення
Загальні протеїни, г/л				
контроль	69,64±2,0	67,05±1,35	68,36±1,24	67,58±1,42
дослід	68,05±0,82	66,37±0,96	59,12±1,23*	66,94±1,87
Альбуміни, г/л				
контроль	26,94±1,80	26,96±0,98	27,36±0,74	27,24±1,76
дослід	27,45±1,28	27,15±0,69	27,39±1,53	27,31±1,73
Сечовина, мкмоль/л				
контроль	5,89±0,69	5,88±0,46	5,98±1,37	6,03±0,44
дослід	5,94±0,48	5,91±0,20	5,85±0,34	5,92±0,26
Креатинін, мкмоль/л				
контроль	79,2±1,05	83,9±2,01	83,7±2,12	84,1±2,23
дослід	78,7±2,12	80,7±3,17	81,5±1,76	82,9±1,45

Примітка \* –  $p < 0,05$  – проти показника контрольної групи; контроль – Бром 5,50±0,35 мг/кг раціону; дослід – Бром 44,3±5,17 мг/кг раціону.

Таблиця 3.27

**Динаміка функціональних показників печінки у плазмі щурів, які отримували з кормом яйця з підвищеним вмістом броду ( $M \pm m$ ,  $n=6$ )**

Групи тварин	Термін дослідження, доба			
	14	28	через 14 діб після припинення	21 доба після припинення
1	2	3	4	5
Активність АЛАТ, ммоль/год×л				
контроль	5,83±0,09	5,96±0,58	6,04±0,24	6,10±0,44
дослід	5,61±0,13	4,70±0,20*	4,83±0,14*	4,76±0,17*
Активність АсАТ, ммоль/год×л				
контроль	16,75±0,75	17,10±0,45	17,07±0,23	16,90±0,52

<i>Кінець таблиці 3.27</i>				
1	2	3	4	5
дослід	10,80±0,61*	8,83±0,59*	13,13±0,37*	15,27±0,60
Глюкоза, ммоль/л				
контроль	6,03±0,09	5,96±0,27	5,98±0,42	5,92±0,26
дослід	5,85±0,27	5,88±0,16	5,90±0,32	5,90±0,16
Лужна фосфатаза, нмоль/сек×хв				
контроль	1490,67±8,80	1490,67±9,93	1538,44±10,79	1521,64±10,42
дослід	1220,46±9,93*	1209,19±11,18*	1218,67±12,79*	1102,50±9,69*

Примітка \*–  $p < 0,05$  – проти показника контрольної групи; контроль – Бром 5,50±0,35 мг/кг раціону; дослід – Бром 44,3±5,17 мг/кг раціону.

Таблиця 3.28

**Динаміка показників протеїнового профілю плазми крові щурів, які отримували з кормом м'ясо з підвищеним вмістом броду ( $M \pm m$ ,  $n=6$ )**

Групи щурів	Термін дослідження, доба			
	14	28	14 діб після припинення	21 доба після припинення
Загальні протеїни, г/л				
контроль	66,74±2,17	63,01±0,45	66,24±0,98	66,91±1,17
дослід	61,61±2,93	57,61±0,99*	65,03±1,95	75,91±0,82*
Альбуміни, г/л				
контроль	28,96±1,06	29,06±0,38	28,83±0,80	29,64±0,51
дослід	27,92±1,71	28,64±1,09	29,33±1,68	29,22±1,94
Сечовина, мкмоль/л				
контроль	5,78±0,55	5,72±0,54	5,82±0,98	5,79±0,21
дослід	5,52±0,84	5,64±0,26	5,72±0,83	5,97±0,46
Креатинін, мкмоль/л				
контроль	81,68±0,12	82,21±0,07	82,38±0,12	82,21±0,07
дослід	80,06±0,11	81,89±0,03	82,16±0,11	82,29±0,03

Примітка \*–  $p < 0,05$  – проти показника контрольної групи; контроль – Бром 10,50±0,43 мг/кг раціону; дослід – Бром 46,60±4,16 мг/кг раціону.

За визначення гепатоспецифічних ензимів на 28, 42 та 49 добу дослідіду

встановили зниження активності аланінамінотрансферази, а також підвищення активності аспартатамінотрансферази, на 28 добу – на 13,8 та 19,4 %; на 42 добу – на 16,9 та 83,0 %; на 49 добу – на 18,5 та 12,1 % відповідно. Зниження активності лужної фосфатази відмічали на 42 та 49 добу досліду на 35,3 та на 23,2 % відповідно. При цьому показники глюкози у дослідній групі вірогідно не відрізнялися від контрольних протягом терміну спостереження (табл. 3.29).

Таблиця 3.29

**Динаміка функціональних показників печінки у плазмі щурів, які отримували з кормом м'ясо з підвищеним вмістом броду ( $M \pm m$ ,  $n=6$ )**

Групи тварин	Термін дослідження, доба			
	14	28	через 14 діб після припинення	21 доба після припинення
Активність АЛАТ, ммоль/год×л				
контроль	5,70±0,17	5,89±0,35	6,03±0,23	6,05±0,31
дослід	5,14±0,32	5,08±0,28*	5,01±0,22*	4,93±0,24*
Активність АсАТ, ммоль/год×л				
контроль	8,67±0,45	8,71±0,67	8,67±0,66	8,70±0,46
дослід	8,37±0,99	10,40±0,32*	15,87±0,43*	9,75±1,35*
Глюкоза, ммоль/л				
контроль	5,78±0,10	6,00±0,16	5,92±0,33	6,00±0,16
дослід	5,84±0,24	5,82±0,26	5,90±0,06	6,03±0,09
Лужна фосфатаза, номоль/сек×л				
контроль	1880,44±7,86	1860,17±8,18	1780,01±9,98	1810,19±12,20
дослід	1860,18±11,00	1890,71±10,54	1151,94±13,79*	1390,47±9,40*

Примітка \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$  – проти показника контрольної групи; контроль – Бром  $10,50 \pm 0,43$  мг/кг раціону; дослід – Бром  $46,60 \pm 4,16$  мг/кг раціону.

Динаміку рівня загального трийодтироніну та загального тироксину в сироватці крові дослідних щурів-самців, які отримували з кормом яйця з підвищеним вмістом броду, наведено на рис. 3.24.

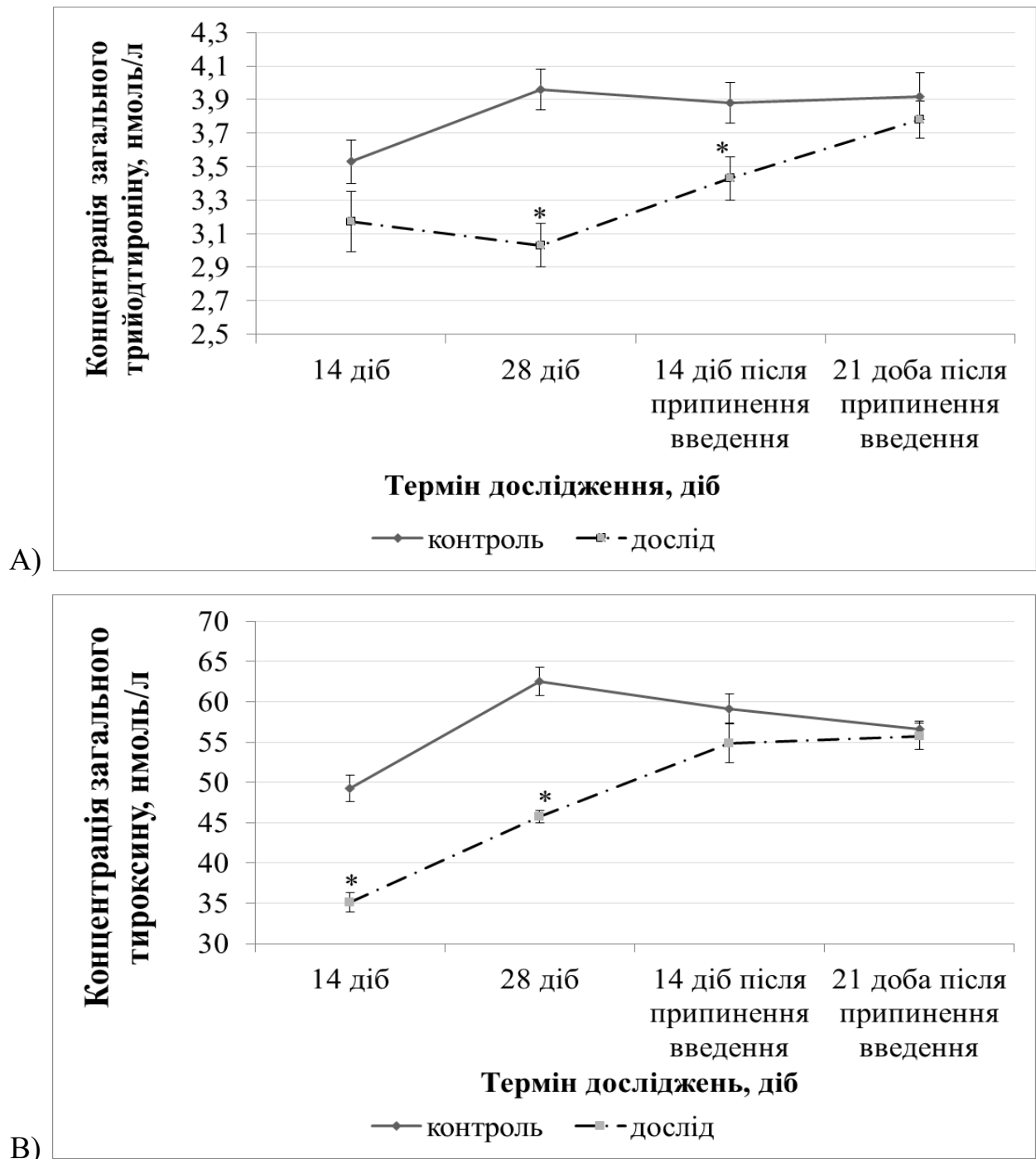


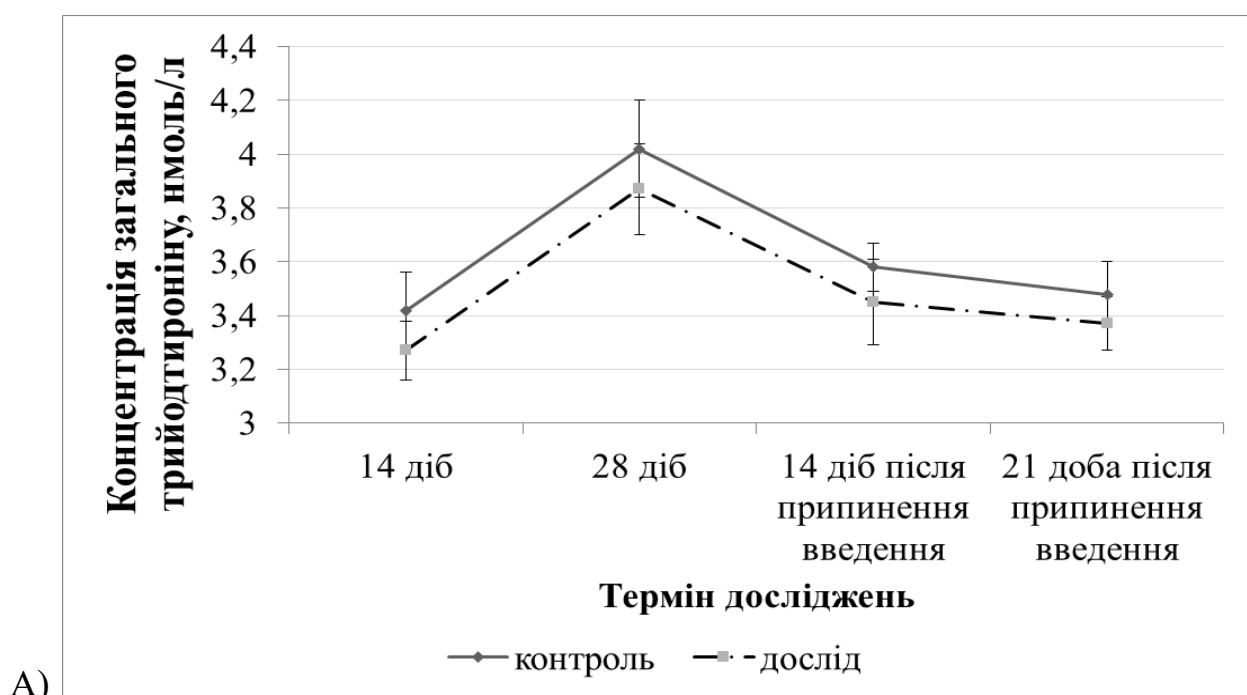
Рисунок 3.24. Динаміка рівня загального трийодтироніну (а) та загального тироксину (б) в сироватці крові щурів-самців, які отримували з кормом яйця з підвищеним вмістом бромю ( $M \pm m$ ,  $n=6$ ), \* –  $p < 0.05$  – відносно контролю; контроль – Бром  $5,50 \pm 0,35$  мг/кг раціону; дослід – Бром  $44,3 \pm 5,17$  мг/кг раціону.

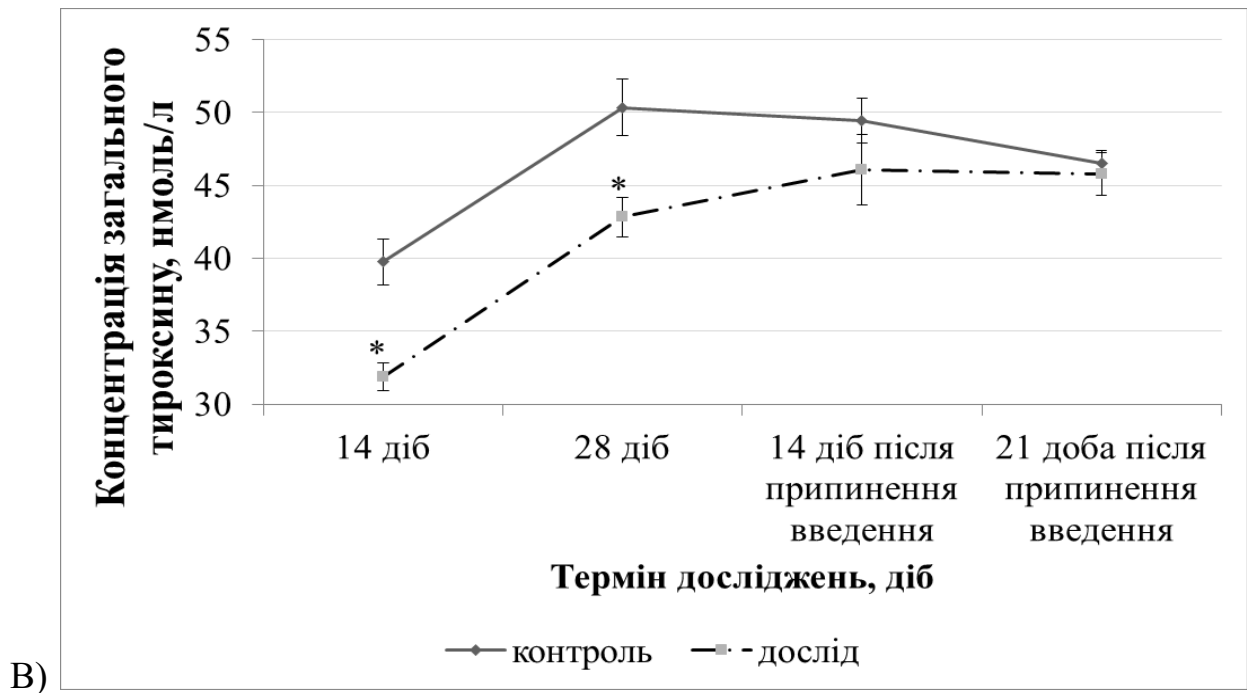
У сироватці крові щурів цієї дослідної групи відмічали нижчий рівень загального трийодтироніну (ЗТТ) порівняно з контрольною групою (рис. 3.24,

а). Так, на 28-му добу досліду спостерігали вірогідне зниження рівня гормону в 1,3 рази, а на 14-ту добу після припинення надходження яєць з кормом – в 1,2 рази відносно контролю відповідно ( $p < 0,05$ ). Рівень загального тироксину (ЗТ) у сироватці крові щурів дослідної групи також був нижчим порівняно з контрольною групою, але починаючи з 14-ї доби від початку згодовування раціону (рис. 3.24, б). Так, на 14- та 28-му добу досліду спостерігали зниження рівня гормону в 1,4 рази ( $p < 0,05$ ) відносно контрольних значень показника.

Динаміку вмісту тиреоїдних гормонів у сироватці крові дослідних щурів-самців, які отримували з кормом фарш з підвищеним вмістом броду, наведено на рис. 3.25: у сироватці крові щурів дослідної групи впродовж експерименту не відмічали вірогідних змін рівня загального трийодтироніну в порівнянні з контрольним показником (рис. 3.25, а).

Динаміку рівня загального тироксину в сироватці крові дослідних щурів-самців, які отримували з кормом фарш з підвищеним вмістом броду, наведено на рис. 3.25, б. Вміст цього гормону в сироватці крові щурів дослідної групи також був нижчим порівняно з контрольною групою. Так, на 14- та 28-му добу досліду спостерігали зниження рівня гормону в 1,3 та у 1,2 рази ( $p < 0,05$ ) відносно контрольних значень показника.



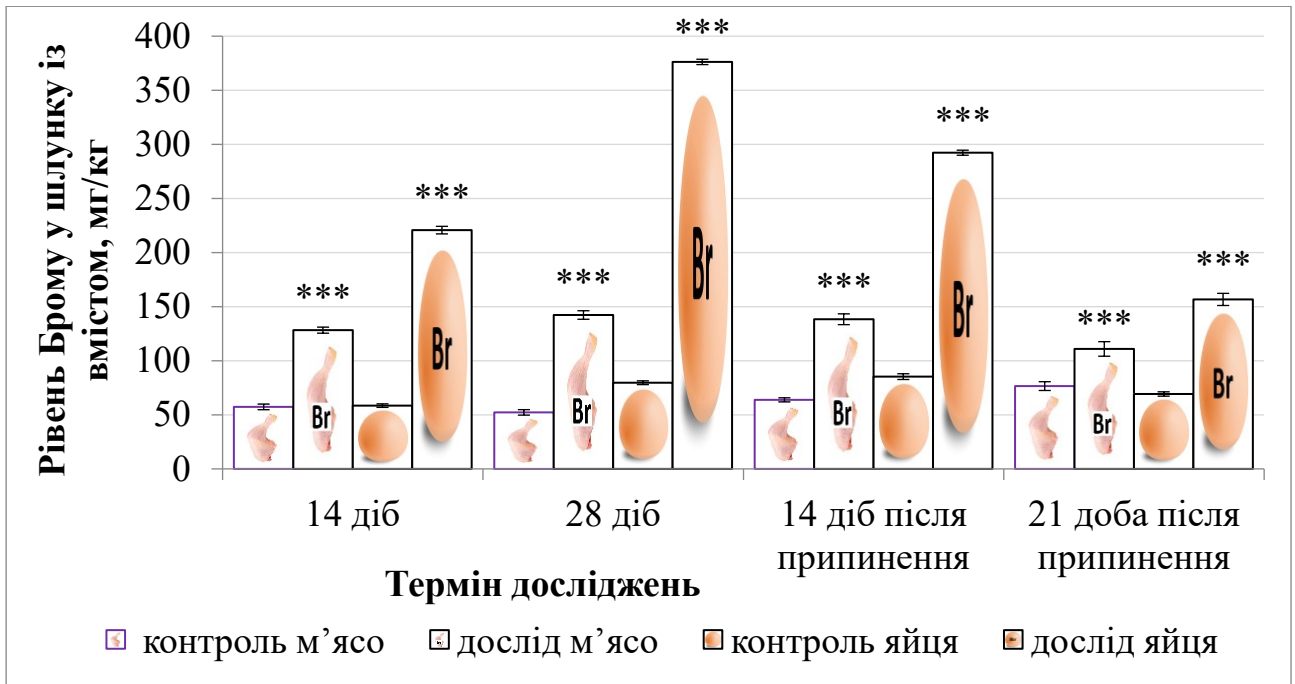


**Рисунок 3.25. Динаміка рівня загального трийодтироніну (а) та загального тироксину (б) в сироватці крові щурів-самців, які отримували з кормом фарш з підвищеним вмістом бромиду (M±m, n=6), \* – p<0.05 – відносно контролю, контроль – Бром 10,50±0,43 мг/кг раціону; дослід – Бром 46,60±4,16 мг/кг раціону.**

Токсикокінетику бромиду в організмі білих щурів досліджували за визначення вмісту елемента у відібраних органах і тканинах.

Динаміку рівня бромиду у шлунку із вмістом дослідних щурів-самців, які отримували з кормом яйця з підвищеним вмістом бромиду, наведено на рис. 3.26. Протягом усього терміну досліджень рівень бромиду перевищував контрольні показники (p < 0,001) в шлунку із вмістом у щурів дослідної групи на 14 добу – в 3,8 рази; на 28 добу – в 4,7; на 14 добу після припинення задавання з кормом яєць – в 3,4 і на останньому терміні експерименту – в 2,3 рази. У шлунку із вмістом дослідних щурів-самців, які отримували з кормом м'ясо з підвищеним вмістом бромиду, протягом усього терміну досліджень рівень бромиду вірогідно перевищував контрольні показники: на 14 добу – в 2,2 рази; на 28 добу – в 2,7; на 14 добу після припинення задавання з кормом яєць – в 2,2 і на останньому терміні експерименту – в 1,4 рази (рис. 3.26).

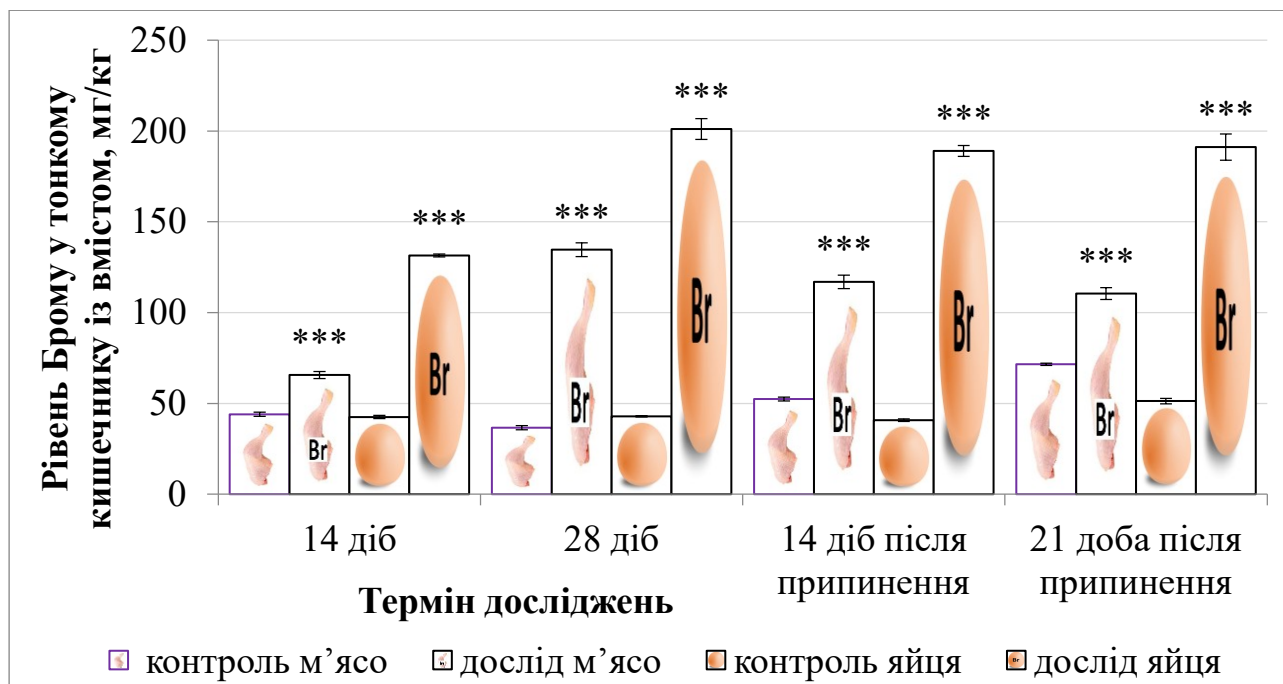




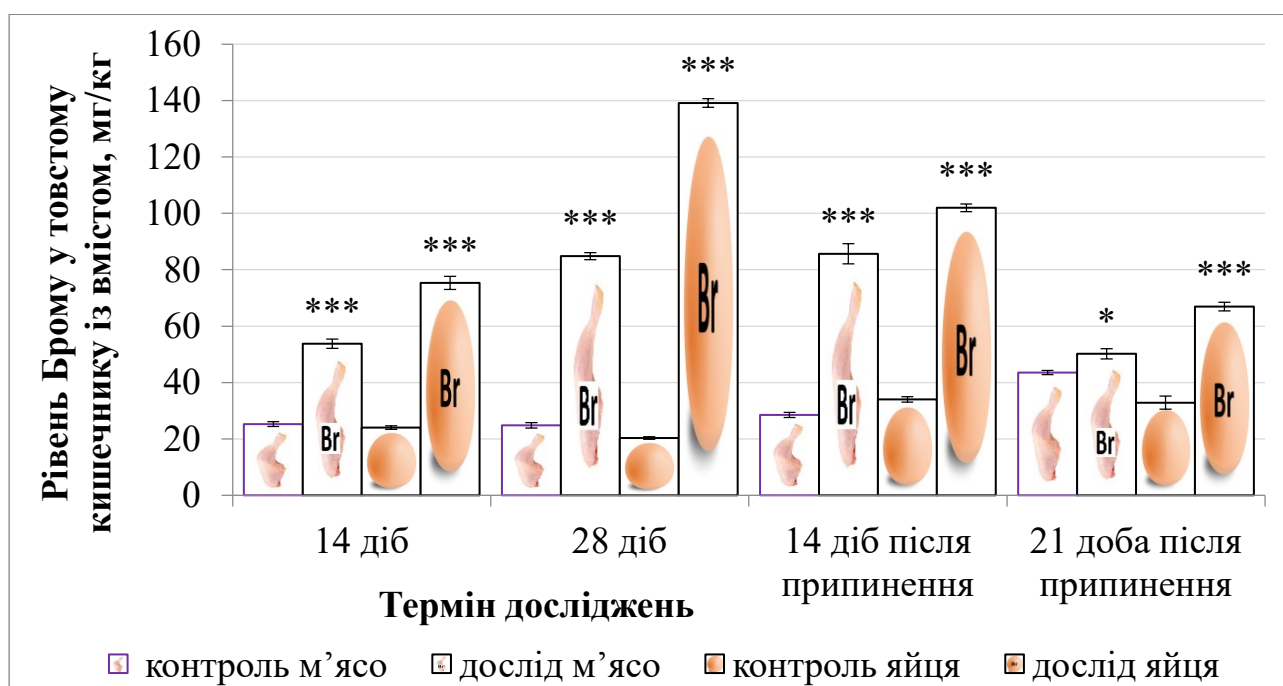
**Рисунок 3.26.** Динаміка рівня бром у шлунку із вмістом дослідних щурів-самців, які отримували з кормом яйця і м'ясо з підвищеним вмістом бром у (M±m, n=6), \*\*\*– p < 0,001 – відносно контролю.

Динаміку рівня бром у тонкому кишечнику із вмістом дослідних щурів, які отримували з кормом яйця з підвищеним вмістом бром, наведено на рис. 3.27. Протягом усього терміну досліджень рівень бром вірогідно перевищував контрольні показники на 14 добу – в 3,1 рази; на 28 добу – в 4,7; на 42 добу – в 4,6 та на 49 добу – в 3,7 рази. У тонкому кишечнику із вмістом дослідних щурів-самців, які отримували з кормом м'ясо з підвищеним вмістом бром, протягом усього терміну досліджень рівень бром вірогідно перевищував контрольні показники: на 14 добу досліді спостерігали вірогідне перевищення рівня бром в 1,5 рази, на 28 добу – в 3,7, на 42 добу – в 2,2 і на останньому терміні експерименту – в 1,5 рази відносно контролю.

У товстому кишечнику із вмістом щурів дослідної групи, які отримували з кормом яйця з підвищеним вмістом бром, на 14 добу досліді спостерігали вірогідне перевищення рівня елементу в 3,1 рази, на 28 добу – в 6,8, на 42 добу – в 3,0 і на останньому терміні експерименту – в 2,0 рази відносно контролю (рис. 3.28).



**Рисунок 3.27.** Динаміка рівня бром у тонкому кишечнику із вмістом дослідних щурів-самців, які отримували з кормом яйця і м'ясо з підвищеним вмістом бром (M±m, n=6), \*\*\*– p < 0,001 – відносно контролю.

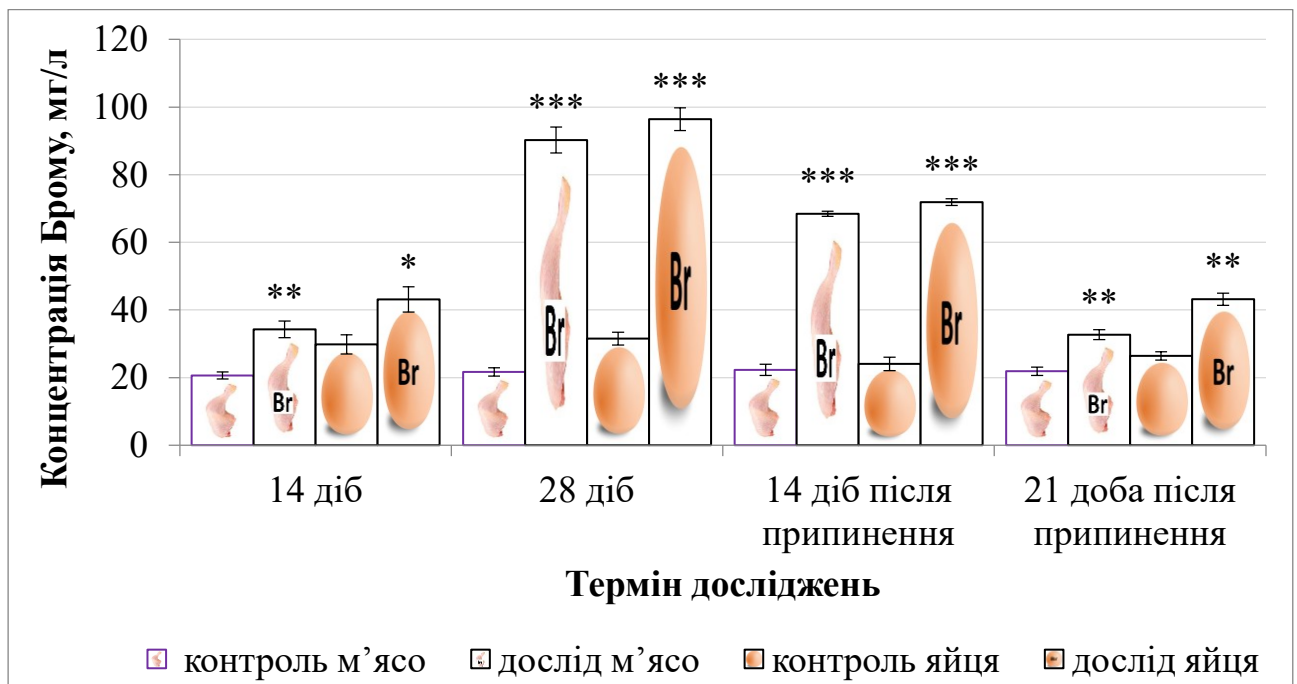


**Рисунок 3.28.** Динаміка рівня бром у товстому кишечнику із вмістом дослідних щурів-самців, які отримували з кормом яйця і м'ясо з підвищеним вмістом бром (M±m, n=6), \*– p < 0,05\*\*\*– p < 0,001 – відносно контролю.

У товстому кишечнику із вмістом щурів дослідної групи, які отримували з кормом м'ясо з підвищеним вмістом бромю, на 14 добу досліду спостерігали вірогідне перевищення рівня бромю в 2,1 рази, на 28 добу – в 3,4, на 42 добу – в 3,0, та на останньому терміні експерименту в 1,2 рази відносно контролю (рис. 3.28).

Отже, аналізуючи дані вмісту бромю в травному тракті щурів-самців, які отримували з кормом як яйця, так і м'ясо з підвищеним вмістом бромю, можна сказати, що всмоктування бромю і власне виділення його з організму через травний тракт починається вже з 14 доби. При цьому вірогідне перевищення контрольного показника на 21 добу після припинення задавання яєць з кормом свідчить про здатність елемента до кумуляції.

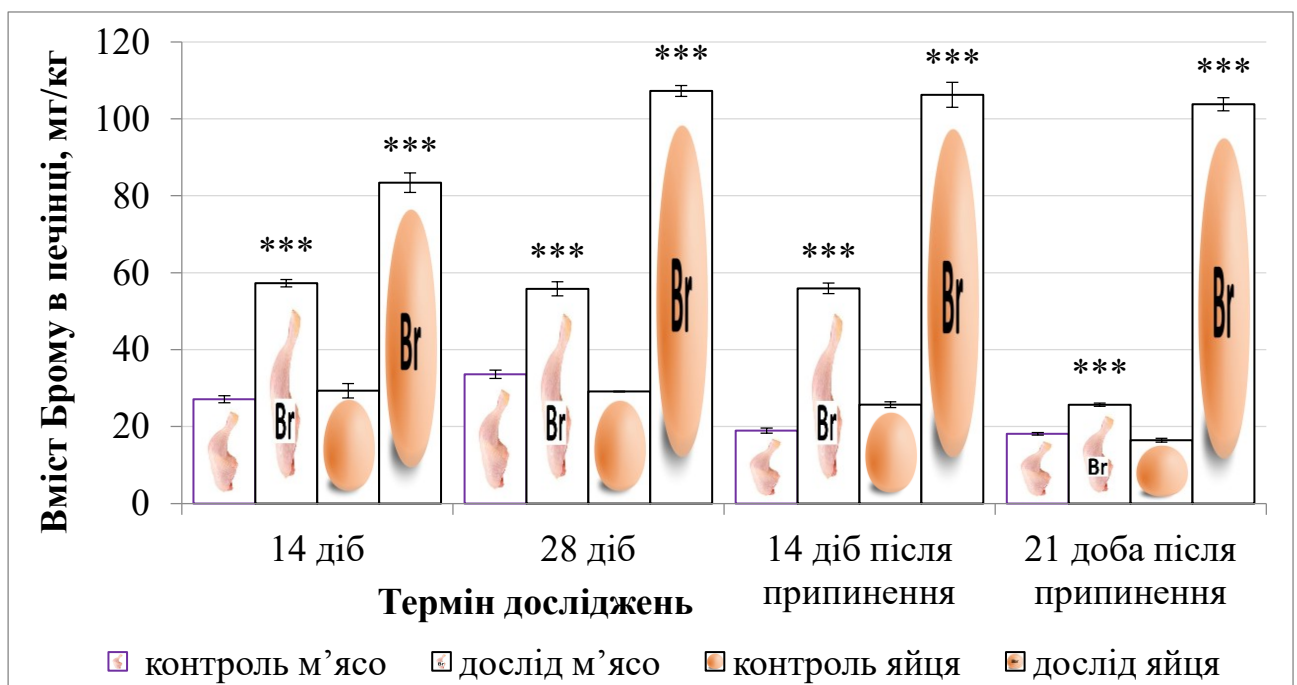
Динаміку концентрації бромю у сироватці крові дослідних щурів-самців, які отримували з кормом яйця і м'ясо з підвищеним вмістом бромю наведено на рис. 3.29.



**Рисунок 3.29.** Динаміка концентрації бромю у сироватці крові дослідних щурів-самців, які отримували з кормом яйця і м'ясо з підвищеним вмістом бромю ( $M \pm m$ ,  $n=6$ ), \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$  – відносно контролю.

Так, на 14 та на 28 добу задавання з кормом яєць з підвищеним вмістом бромю в сироватці крові щурів дослідної групи спостерігали вірогідне перевищення ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,001$ ) концентрації елементу відносно контрольного показника в 1,7 та 4,2 рази відповідно, тоді як через 14 і 21 добу після припинення введення також реєстрували перевищення концентрації бромю в 3,1 і 1,5 рази відповідно ( $p < 0,01$ ;  $p < 0,001$ ). На 14 та на 28 добу задавання з кормом м'яса з підвищеним вмістом бромю в сироватці крові щурів дослідної групи спостерігали вірогідне перевищення ( $p < 0,01$ ;  $p < 0,001$ ) концентрації елементу відносно контрольного показника в 1,5 та 3,1 рази відповідно, тоді як через 14 і 21 добу після припинення введення також реєстрували перевищення концентрації бромю в 3,0 і 1,6 рази відповідно ( $p < 0,01$ ;  $p < 0,001$ ).

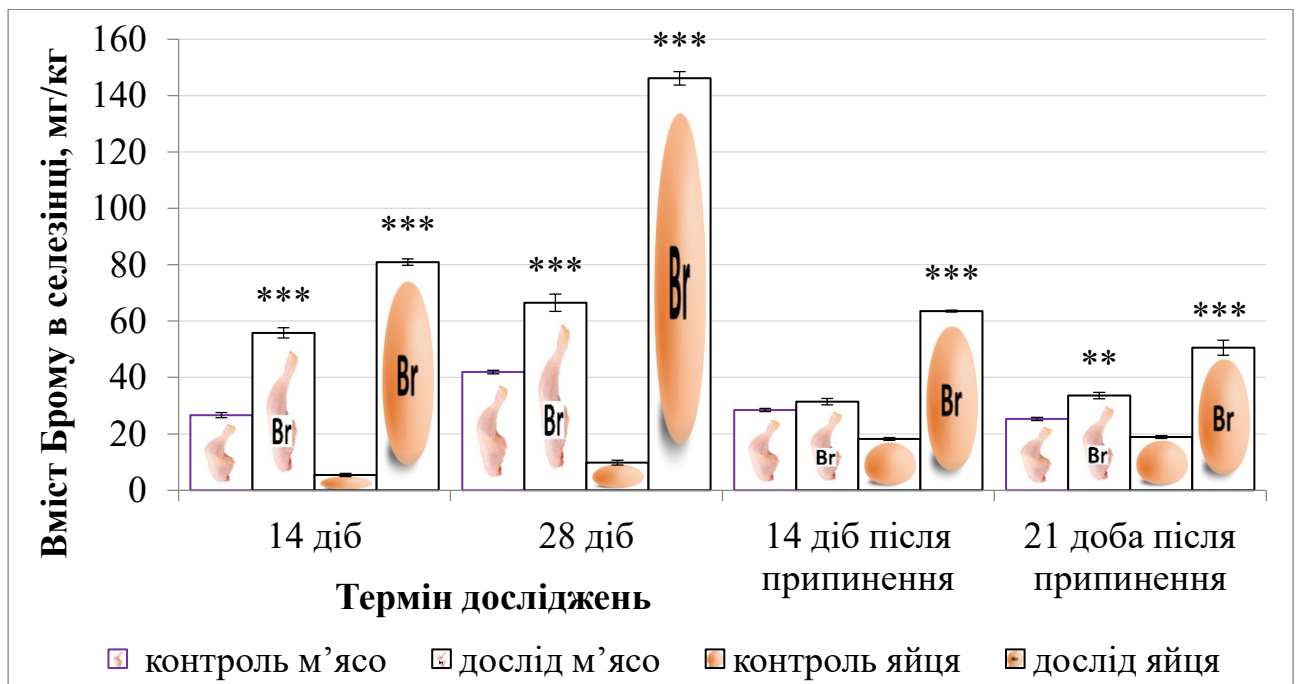
Динаміку вмісту бромю в печінці дослідних щурів-самців, які отримували з кормом яйця з підвищеним вмістом бромю, наведено на рис. 3.30. У печінці щурів дослідної групи вміст бромю мав вірогідне перевищення на 14 добу дослідження – в 2,8 рази; на 28 – в 3,7 рази; на 42 – 4,1 та на 49 добу – в 6,3 рази.



**Рисунок 3.30.** Динаміка вмісту бромю в печінці дослідних щурів-самців, які отримували з кормом яйця і м'ясо з підвищеним вмістом бромю ( $M \pm m$ ,  $n=6$ ), \*\*\* –  $p < 0,001$  – відносно контролю.

У печінці дослідних щурів-самців, які отримували з кормом м'ясо з підвищеним вмістом броду, вміст елементу мав вірогідне перевищення ( $p < 0,001$ ) на 14 добу досліду – в 2,1 рази; на 28 – в 1,7 рази; на 42 – 2,9 та на 49 добу – в 1,4 рази (рис. 3.30).

Динаміку вмісту броду в селезінці дослідних щурів-самців, які отримували з кормом яйця з підвищеним вмістом броду, наведено на рис. 3.31. Так, на 14 та на 28 добу задавання з кормом яєць з підвищеним вмістом броду в селезінці щурів дослідної групи спостерігали вірогідне перевищення вмісту елементу відносно контрольного показника в 14,9 рази. На 14 та на 21 добу після припинення задавання яєць з кормом цей показник складав 3,5 і 2,7 рази відповідно.

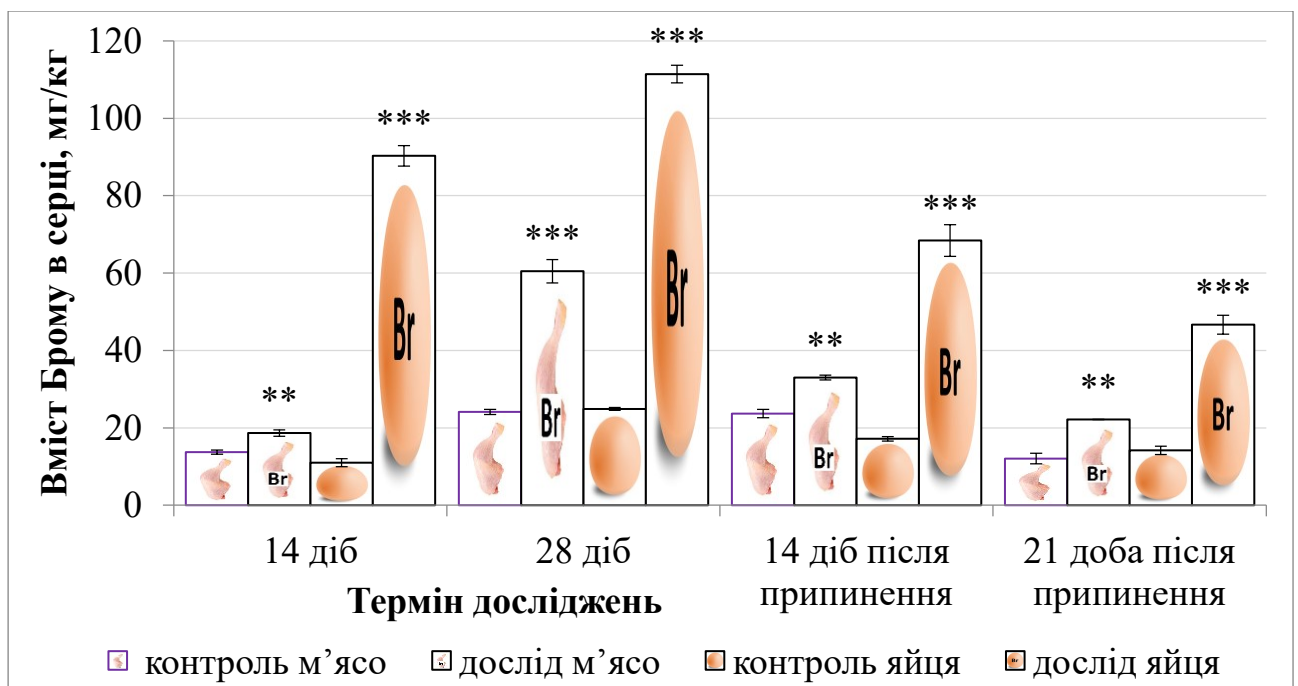


**Рисунок 3.31.** Динаміка вмісту броду в селезінці дослідних щурів-самців які отримували з кормом яйця і м'ясо з підвищеним вмістом броду ( $M \pm m$ ,  $n=6$ ), \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$  – відносно контролю.

На 14 добу задавання з кормом м'яса з підвищеним вмістом броду в селезінці щурів дослідної групи спостерігали вірогідне перевищення вмісту елементу відносно контрольного показника в 2,1 рази; на 28 добу – в 1,6; на

21 добу після припинення задавання м'яса з кормом цей показник склав 1,3 рази, а на 14 добу після припинення задавання м'яса з кормом не відмічали вірогідного відхилення від контрольного показнику (рис. 3.31).

Динаміку вмісту брому в серці дослідних щурів-самців, які отримували з кормом яйця з підвищеним вмістом брому, наведено на рис. 3.32. Протягом усього терміну досліджень рівень брому перевищував контрольні показники ( $p < 0,001$ ) в серці у щурів дослідної групи відповідно на 14 добу задавання – в 8,2 рази, на 28 добу – в 4,5 рази; 42 – 4,0 та на 49 добу в 3,3 рази.

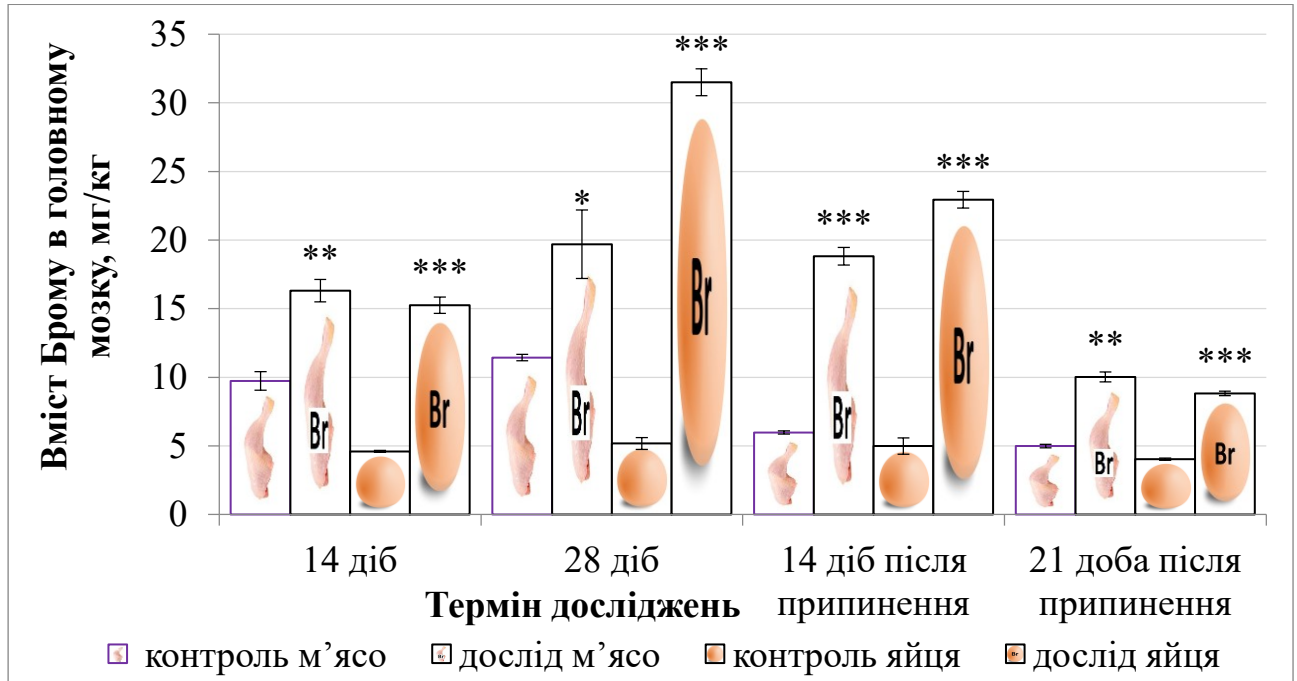


**Рисунок 3.32. Динаміка вмісту бром у серці дослідних щурів-самців, які отримували з кормом яйця і м'ясо з підвищеним вмістом бром у (M±m, n=6), \*\*–  $p < 0,01$ ; \*\*\*–  $p < 0,001$  – відносно контролю.**

Протягом усього терміну досліджень рівень бром у перевищував контрольні показники ( $p < 0,01$ ;  $p < 0,001$ ) в серці у щурів дослідної групи, які отримували м'ясо з підвищеним вмістом елементу, відповідно на 14 добу задавання – в 1,4 рази, на 28 добу – в 2,5 рази; 42 – 1,4 та на 49 добу в 1,8 рази (рис. 3.32).

Динаміку вмісту бром у в головному мозку дослідних щурів-самців, які

отримували з кормом яйця з підвищеним вмістом бромю, наведено на рис. 3.33. У головному мозку щурів дослідної групи рівень бромю перевищував контрольні показники ( $p < 0,001$ ) протягом усього терміну досліджень: на 14 добу досліду – в 3,3 рази, на 28 добу – в 6,1; 42 – 4,6 та на 49 – в 2,2 рази (рис. 3.33).

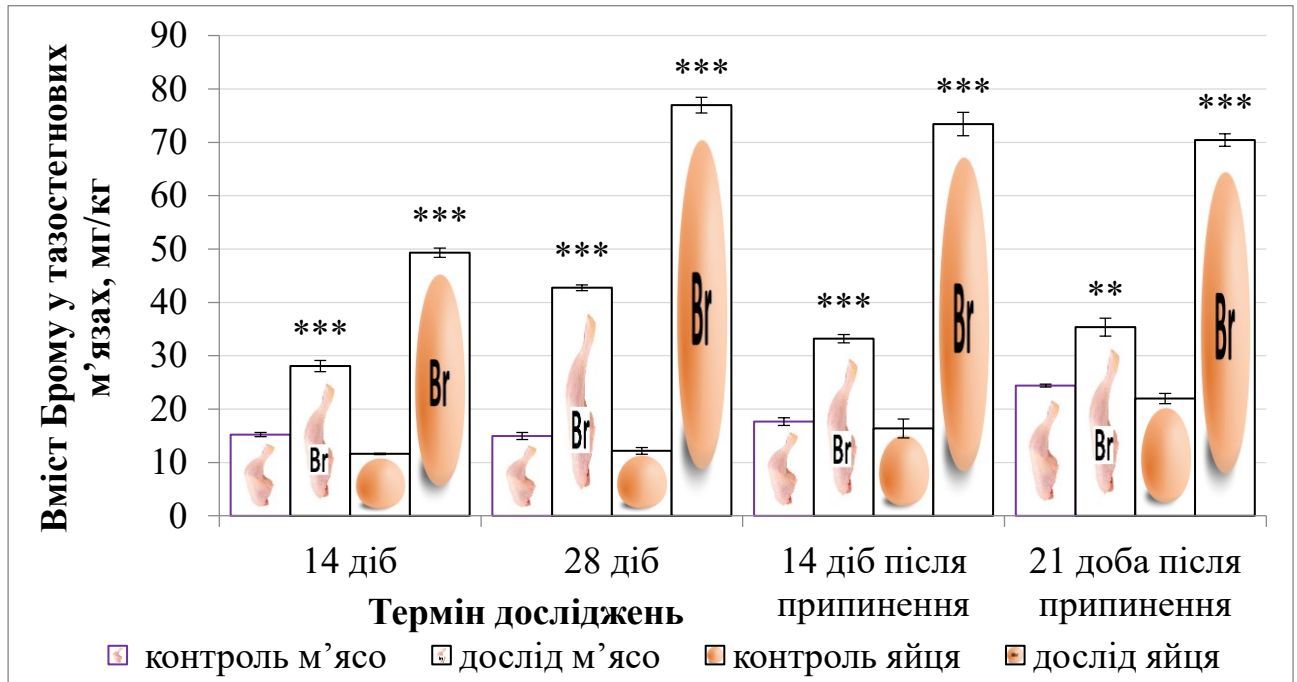


**Рисунок 3.33.** Динаміка вмісту бромю в головному мозку дослідних щурів-самців, які отримували з кормом яйця і м'ясо з підвищеним вмістом бромю ( $M \pm m$ ,  $n=6$ ), \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$  – відносно контролю.

У головному мозку щурів дослідної групи, які отримували м'ясо з підвищеним вмістом елементу, рівень бромю вірогідно перевищував ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,001$ ) контрольні показники протягом усього терміну досліджень: на 14 та на 28 добу досліду – в 1,7 рази; на 42 – 3,2 та на 49 – в 2,0 рази (рис. 3.33).

Динаміку вмісту бромю в тазостегнових м'язах дослідних щурів-самців, які отримували з кормом яйця з підвищеним вмістом бромю, наведено на рис. 3.34. За умов надходження з кормом яєць з підвищеним вмістом бромю дослідним щурам у тазостегнових м'язах спостерігали вірогідне перевищення вмісту бромю відносно контролю ( $p < 0,001$ ) у щурів дослідної групи на 14 добу досліду – в 4,2 рази, на 28 добу – в 6,3; 42 – 4,5 та 49 – 3,2 рази.



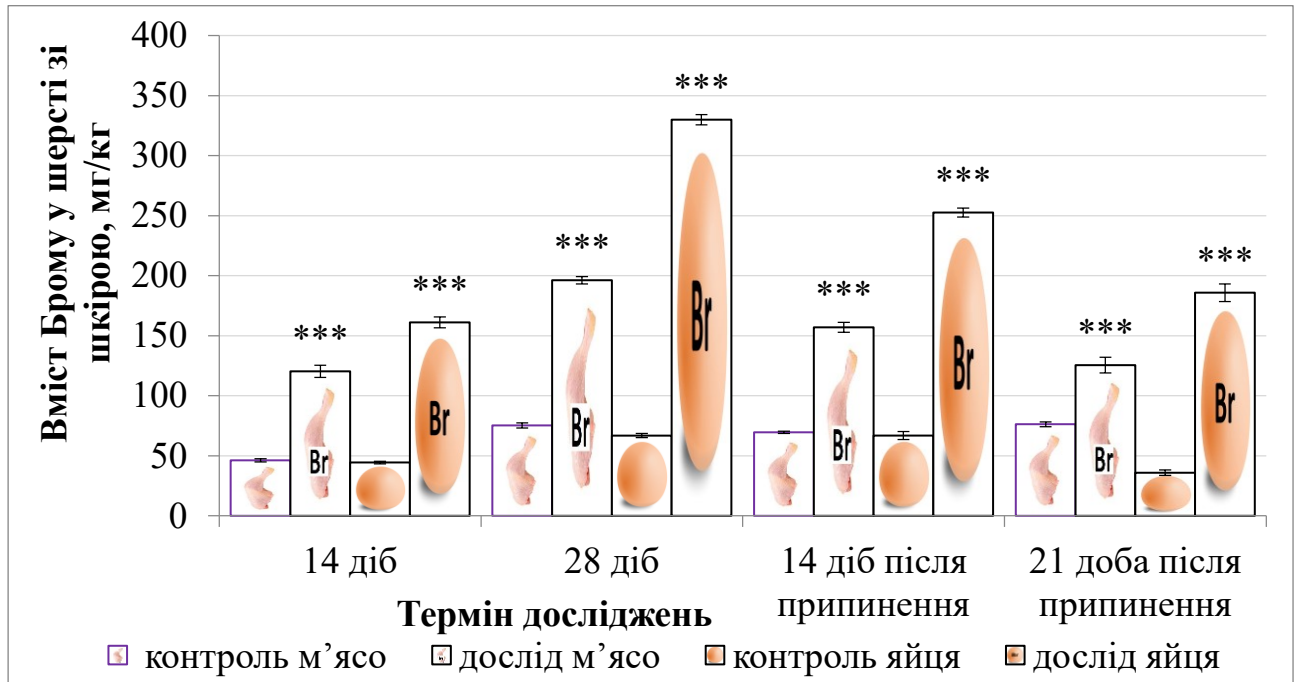


**Рисунок 3.34. Динаміка вмісту бромю в тазостегнових м'язах дослідних щурів-самців, які отримували з кормом яйця і м'ясо з підвищеним вмістом бромю ( $M \pm m$ ,  $n=6$ ), \*\*–  $p < 0,01$  \*\*\*–  $p < 0,001$  – відносно контролю.**

За умов надходження з кормом м'яса з підвищеним вмістом Бромю дослідним щурам у тазостегнових м'язах спостерігали вірогідне перевищення ( $p < 0,01$ ,  $p < 0,001$ ) вмісту бромю відносно контролю у щурів дослідної групи на 14 добу досліду – в 1,8 рази, на 28 добу – в 2,9; 42 – 1,9 та 49 – 1,4 рази (рис. 3.34).

У шерсті зі шкірою щурів дослідної групи, які отримували яйця з підвищеним вмістом елементу, на 14 добу досліду спостерігали вірогідне перевищення вмісту бромю відносно контролю в 3,6 рази; на 28 добу досліду – в 4,9; на 14 добу після припинення задавання з кормом яєць – в 3,8 рази та на 21 добу після припинення задавання з кормом яєць – в 5,2 рази (рис. 3.35). У шерсті зі шкірою щурів дослідної групи, які отримували м'ясо з підвищеним вмістом елементу, на 14 та на 28 добу досліду спостерігали вірогідне перевищення вмісту бромю відносно контролю в 2,6 рази; на 14 добу після припинення задавання з кормом м'яса – в 2,3 рази та на 21 добу після припинення задавання з кормом м'яса – в 1,6 рази (рис. 3.35).



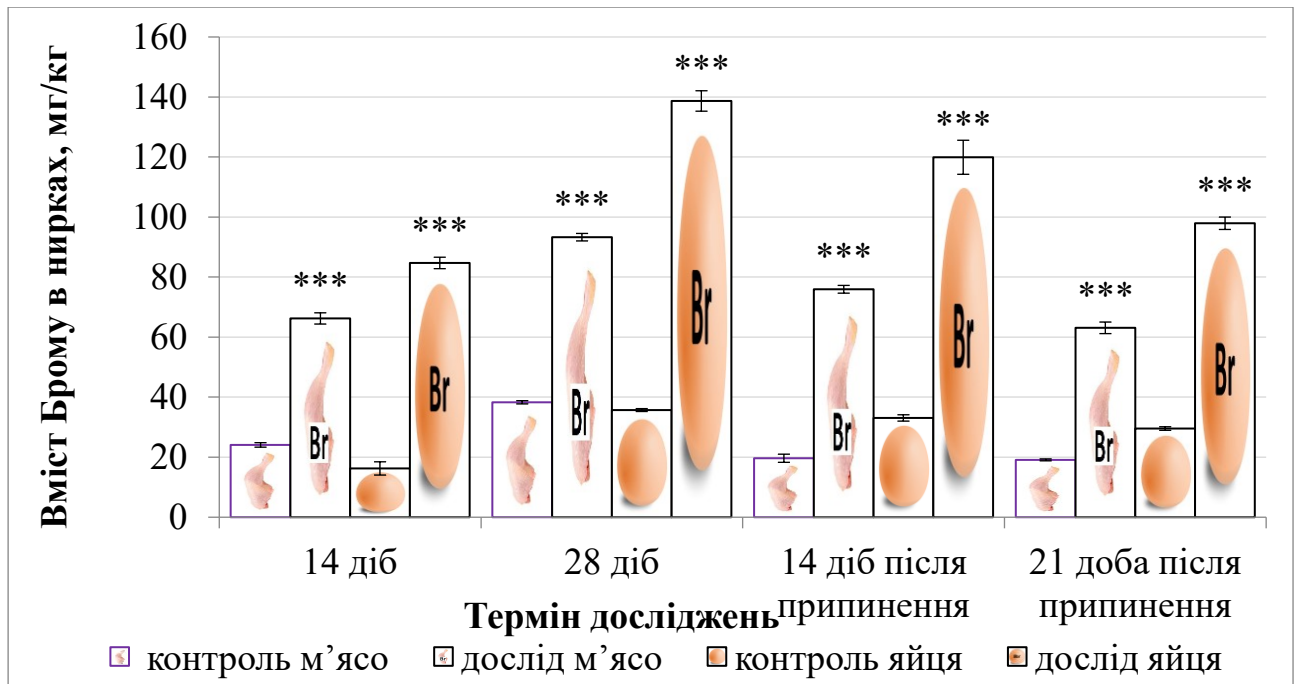


**Рисунок 3.35.** Динаміка вмісту броду в шерсті зі шкірою дослідних щурів-самців, які отримували з кормом яйця і м'ясо з підвищеним вмістом броду ( $M \pm m$ ,  $n=6$ ), \*\*\*–  $p < 0,001$  – відносно контролю.

Отже, результати дослідження вмісту броду в печінці, селезінці, серці, головному мозку, тазостегнових м'язах та шерсті зі шкірою щурів дослідної групи, які отримували яйця і м'ясо з підвищеним вмістом елемента свідчать про «матеріальну» кумуляцію броду, проте за введення з кормом яєць органами і тканинами концентраторами були селезінка максимум  $146,16 \pm 2,38$  мг/кг та серце –  $111,42 \pm 2,29$  мг/кг, а за введення м'яса – шкіра та шерсть максимум  $196,21 \pm 2,97$  мг/кг. Слід зазначити, що при згодовуванні щурам як яєць, так і м'яса з підвищеним вмістом Броду вміст його залишався вірогідно вищим за контроль у всіх досліджуваних органах і тканинах, навіть через 21 добу після припинення надходження яєць з кормом.

Динаміку вмісту броду в нирках дослідних щурів-самців, які отримували з кормом яйця з підвищеним вмістом броду, наведено на рис. 3.36. У нирках щурів-самців дослідної групи спостерігали вірогідне перевищення вмісту броду відносно контролю на 14 добу досліду – в 5,2 рази; на 28 добу – в 3,9; на 42 – в

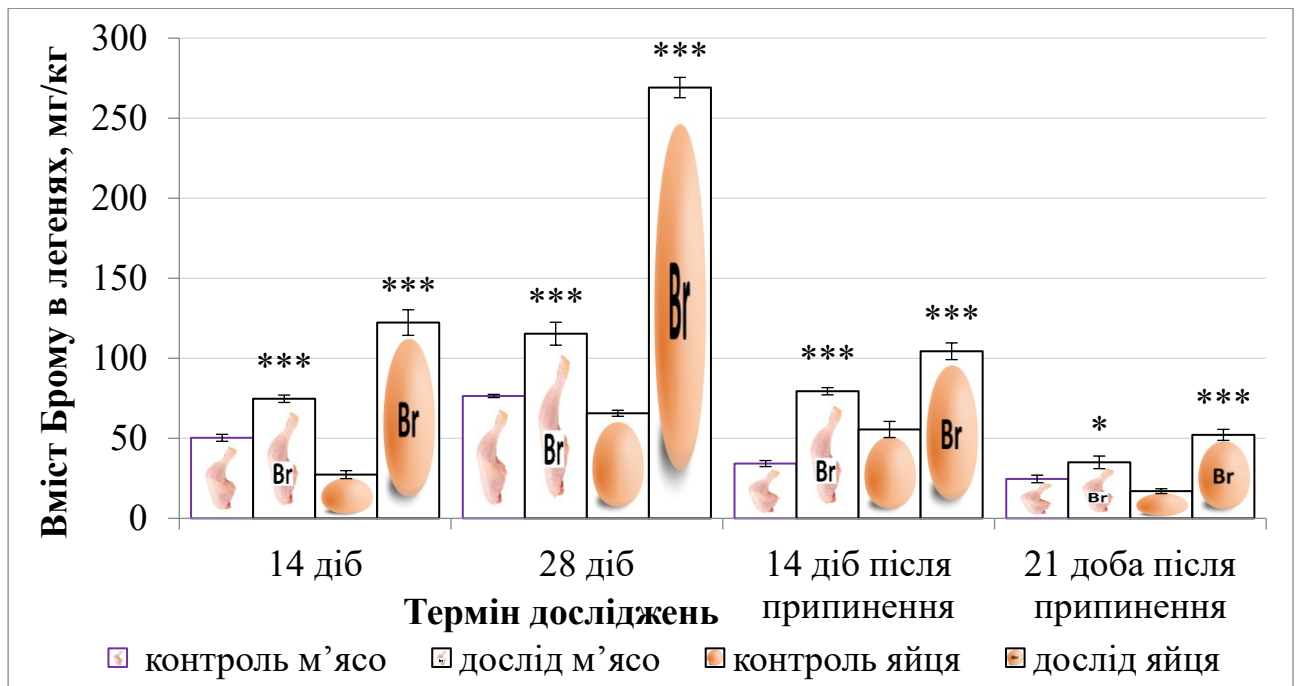
3,6 та на 49 добу – в 3,3 рази.



**Рисунок 3.36.** Динаміка вмісту броду в нирках дослідних щурів-самців, які отримували з кормом яйця з підвищеним вмістом броду ( $M \pm m$ ,  $n=6$ ), \*\*\*–  $p < 0,001$  – відносно контролю.

У нирках щурів-самців дослідної групи, які отримували м'ясо з підвищеним вмістом елемента, спостерігали вірогідне перевищення вмісту броду відносно контролю на 14 добу досліду – в 2,8 рази; на 28 добу – в 2,4; на 42 – в 3,9 та на 49 добу – в 3,3 рази (рис. 3.36).

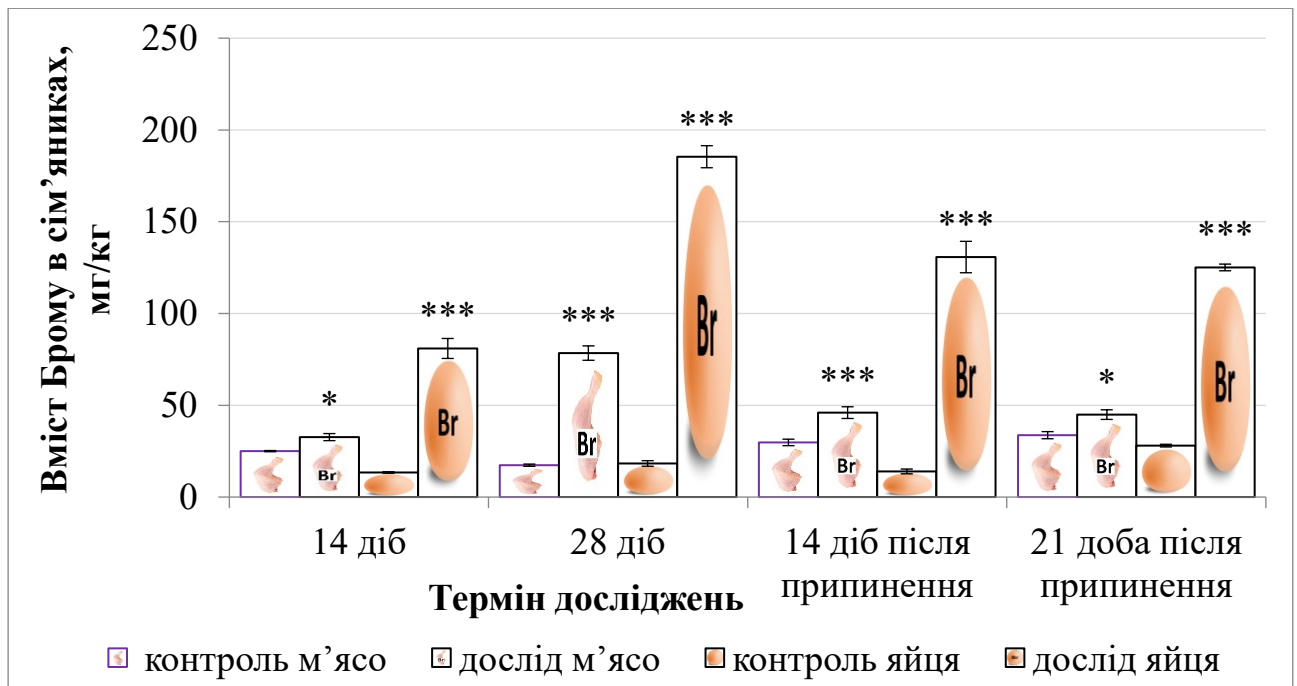
Динаміку вмісту броду в легенях дослідних щурів-самців, які отримували з кормом яйця з підвищеним вмістом броду, наведено на рис. 3.37. В легенях щурів дослідної групи вірогідне перевищення вмісту броду становило на 14 добу досліду – 4,5 рази, на 28 – 4,1, на 42 – 1,9 та на останньому терміні досліду – в 3,1 рази.



**Рисунок 3.37.** Динаміка вмісту бром у легенях дослідних щурів-самців, які отримували з кормом яйця і м'ясо з підвищеним вмістом бром у (M±m, n=6), \* – p <0,05; \*\*\* – p <0,001 – відносно контролю.

В легенях щурів дослідної групи, які отримували м'ясо з підвищеним вмістом елементу, вірогідне перевищення вмісту бром у відносно контролю становило на 14 добу дослід у – в 1,5 рази; на 28 – 1,6; на 42 – 2,3 та на останньому терміні дослід у – в 1,4 рази (рис. 3.37).

Динаміку вмісту бром у у сім'яниках дослідних щурів-самців, які отримували з кормом яйця з підвищеним вмістом бром у, наведено на рис. 3.38. У сім'яниках щурів дослідної групи вміст бром у мав вірогідне перевищення на 14 добу дослід у – в 6,0 рази, на 28 добу – в 10,1 рази, на 42 добу – в 9,4 та на останньому терміні дослідження – в 4,5 рази. У сім'яниках щурів дослідної групи, які отримували м'ясо з підвищеним вмістом елементу, вміст бром у мав вірогідне перевищення відносно контролю на 14 добу дослід у – в 1,3 рази, на 28 добу – в 4,5 рази, на 42 добу – в 1,6 та на останньому терміні дослідження – в 1,3 рази (рис. 3.38).



**Рисунок 3.38.** Динаміка вмісту бром у сім'яниках дослідних щурів-самців, які отримували з кормом яйця і м'ясо з підвищеним вмістом бром (M±m, n=6), \*– p <0,05; \*\*\*– p <0,001 – відносно контролю.

Отже, окрім травного тракту виділення бром з організму щурів-самців, які отримували з кормом як яйця так і м'ясо з підвищеним вмістом бром, відбувалося через нирки. Значне накопичення бром в організмі щурів дослідної групи призвело до того, що надлишок елементу не виділився з організму протягом 21 доби після припинення надходження з кормом яєць з підвищеним вмістом бром.

Результати розділу опубліковано в наукових працях [175, 176].

## РОЗДІЛ 4

### ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

У сучасних умовах інтенсивного навантаження земель сільськогосподарського призначення агрохімікатами та безконтрольне застосування значної кількості кормових добавок зумовлює підвищення вмісту токсичних речовин в організмі тварин, що негативно впливає на їх розвиток і продуктивність та створює вірогідність потрапляння ксенобіотиків у продукцію, а також зміну фізико-хімічних показників, зокрема активності певних ензимів, вмісту мікроелементів і вітамінів, що суттєво впливає на якість та безпеку продукції, зокрема молока, м'яса і яєць [177-181].

Одним із таких ксенобіотиків є бром. За даними Куцана О. Т., Оробченка О. Л. та Голубєва М. І. (2015) [9] бром є досить поширеним елементом на території України. Максимальний вміст бромиду фіксували у воді зі свердловин, які знаходилися на території птахогосподарства в Миколаївській області, перевищення МДР становило 14,2-55,4 рази. Клінічно дія бромиду проявлялася у птиці лише діареєю, на розтині знаходили запалення тонкого відділу кишечника та збільшення печінки в об'ємі. Також високі показники вмісту елемента (8-40 мг/кг) відмічали в таких кормах, як сіно люцерни, ячмінь та солома, соняшникові макухи, зелена маса рослин (кукурудза, суданська трава, люцерна). Дані результати дали підставу для проведення нами моніторингових досліджень води, кормів та курячих яєць протягом 2016, 2018 та 2020 років. Згідно результатів дослідів вміст бромиду підвищувався не залежно від регіону розташування птахогосподарства, причому вміст елемента в курячих яйцях з усіх досліджуваних господарств на всіх термінах досліджень перевищував встановлений показник EFSA, що наведено у технічному звіті 2010 р., у 99,6% проб від загальної кількості та середній показник по Україні станом на 2013 р. у 17,1% проб від загальної кількості.

Норма споживання курячих яєць в Україні становить 275 – 310 яєць на людину на рік, що в середньому становить 17,5 кг [182], а в країнах Євросоюзу

показники споживання курячих яєць в окремих країнах-членах спільноти мають значні розбіжності: від 9,3 кг у Чехії та Ірландії до 29,3 кг – у Нідерландах. Виходячи з результатів наших досліджень середня орієнтовна кількість споживання Бромом людиною (з середньою масою 60 кг) з яйцями становить: у Харківській області – від 0,0026 мг/кг у 2016 році до 0,0044 мг/кг у 2020 році, у Полтавській – від 0,0020 мг/кг у 2016 році до 0,0032 мг/кг у 2020 році, у Дніпропетровській – від 0,0023 мг/кг у 2016 році до 0,0041 мг/кг у 2020 році, у Миколаївській – від 0,0050 мг/кг у 2016 році до 0,0036 мг/кг у 2020 році, у Волинській – від 0,0024 мг/кг у 2016 році до 0,0045 мг/кг у 2020 році, у Вінницькій – від 0,0024 мг/кг у 2016 році до 0,0048 мг/кг у 2020 році і у Запорізькій – від 0,0025 мг/кг у 2016 році до 0,0047 мг/кг у 2020 році. Отримані дані вказують на те, що споживання людиною з різних областей України Бромом з курячими яйцями збільшилося у 1,6 – 2,0 рази порівняно з 2016 роком, проте не перевищувало рекомендовану ВОЗ до вживання людиною кількість Бромом 0,4 мг/кг маси тіла на добу.

Слід зазначити, що даних відносно вмісту бромом в курячих яйцях не досить багато, проте Нон Х. et al., 1997 [79], дослідивши вміст бромом з 4-х різних регіонів Китаю, встановили його середній вміст (5,51 мг/кг), мінімальне значення було на рівні 1,66 мг/кг, а максимальне – 10,7 мг/кг, а науковці з Пакистану (Waheed S. et al., 2003 [80]) встановили середній вміст бромом в курячих яйцях на рівні  $7,3 \pm 0,5$  мг/кг.

Як вже зазначалося в огляді літератури, надмірна кількість бромом може потрапляти в навколишнє середовище з бромованими вогнезахисними речовинами (антипіренами) [50, 182, 183]. Перша масштабна робота з виявлення сполук бромом була проведена Fernandes A.R. et al. у 2016 році [57]: найвищі діапазони концентрації антипіренів були виявлені у рибі, продуктах із риби та рибних кормах. Поряд з цим Wang et al., 2019 відмічали у своїх дослідженнях вміст полібромованих діфеніл етерів у кормах та м'ясі різних виробників Китаю [184].

Потрапляння неорганічних елементів (в тому числі і бромом) у продукцію

може відбуватися в основному за рахунок надмірного надходження в організм тварин (птиці) з аліментарними факторами навколишнього середовища (кормами і водою) [185, 186].

У 80-х роках ХХ століття сполуки бромю широко використовували у якості пестицидів, тоді як на сьогодні більшість європейських країн відмовились від використання бромвмісних пестицидів через їх негативний вплив на озоновий шар Землі [71]. В Україні ж навпаки зростає кількість таких препаратів: згідно з Державним реєстром пестицидів... [5] на початок 2012 року на території України було зареєстровано та дозволено до використання всього 3 препарати, на початок 2016 – вже 23, на початок 2018 року – 40, тоді як на середину 2023 року – 52 препарати з діючими речовинами, які вміщують бром (в основному це дикват дибромід, бромадіолон, бромоксиніл октаноат, метобромурон, бромуконазол).

Слід зазначити, що середній вміст Бромю в комбікормах із птахогосподарств досліджуваних областей України корелював із кількістю зареєстрованих та дозволених до використання бромвміщуючих пестицидів ( $r=0,96$ ). Отримані нами дані можуть підтверджуватися встановленим на прикладі метилброміду в 1981 році фактом можливості накопичення близько (10–30) % пестициду в ґрунті з подальшим розщепленням на бромід і включенням у рослинну сировину для виготовлення комбікормів [12, 67]. Так, за результатами наших досліджень вміст бромю в кормах для курей підвищувався в динаміці досліджень і перевищував встановлений показник EFSA у 4,4 % проб та середній показник по Україні станом на 2015 р. у 51,2 % проб від загальної кількості. Найвищий показник досягав 13,5 мг/кг у Харківській області в 2020 році.

Середня концентрація бромю у джерелах водопою із птахогосподарств досліджуваних областей України не мала вірогідних відмінностей відносно початку досліджень, однак перевищувала ГДК на 21,7 % у 2016 році, на 34,8 % у 2018 році і на 39,1 % у 2020 році. Тенденцію до зниження вмісту бромю реєстрували лише у джерелах з Миколаївської області. Так, у 2018 році зниження становило 26,2 %, а у 2020 році зниження було вірогідним і становило 58,5 %.

Отримані дані по Миколаївській області ми пов'язуємо з введенням в експлуатацію нової свердловини в птахогосподарстві [9].

У питну воду надлишок бромю може потрапляти із відкритих джерел водопостачання (річок, озер) в результаті забруднення відходами теплоелектростанцій (на вугіллі) та продуктами сміттєспалювальних приладів, дезінфектантами, антипіренами, гербіцидами [187-190]. Проте вирощування птиці є складним закритим процесом і кожне господарство має власну систему водопостачання в основному за рахунок буріння свердловин, тому на нашу думку, по підвищенню бромю у воді й немає такої тенденції як по кормам. Однак буріння свердловини не є запорукою наявності надлишку бромю у воді оскільки існує можливість забруднення ним підземних вод внаслідок видобування корисних копалин (особливо нафти і природного газу) [191-194], що підтверджує підвищення бромю у водах Харківської, Полтавської, Дніпропетровської та Запорізької областей, у яких ведеться розробка газових родовищ.

Дані моніторингу концентрацій бромю в курячих яйцях, кормах та воді з птахогосподарств свідчать про підвищення ризиків отруєння бромом свійської птиці, що спонукає до вивчення токсикодинаміки та токсикокінетики бромю як на лабораторних тваринах, так і на продуктивній птиці.

Бромід має низьку гостру токсичність при пероральному введенні: значення  $DL_{50}$  у гризунів коливаються від 3500 до 7000 мг/кг маси тіла [114]. Проте, на нашу думку, це досить широкий діапазон, тому для подальших експериментів необхідно було уточнити середньо летальну дозу для білих щурів. Так, першим етапом токсикологічного експерименту було визначення гострої токсичності натрію броміду для білих щурів і показник  $DL_{50}$  для щурів самців становив  $3728,91 \pm 260,16$  мг/кг маси тіла.

За результатами наших досліджень гостре отруєння щурів Бромом проявляється у вигляді пригнічення, відмови від корму і води, порушення координації рухів, закидання голови на спину, конвульсивних рухів кінцівками. Також спостерігали крововиливи з очей та носових отворів. На розтині у щурів реєстрували множинні крапкові крововиливи на м'якій оболонці головного



мозку; кров не згорнута; серце збільшене в об'ємі; печінка темно-вишневого кольору, дряблої консистенції; нирки збільшені світло-коричневого кольору; у шлунку та кишечнику – катарально-геморагічне запалення, у деяких особин відмічено значне здуття сліпої кишки. Під час зовнішнього огляду трупів тварин відмічали рідкі витікання з носа. Отримані дані узгоджувалися з результатами, отриманими іншими дослідниками [39, 105, 114].

Одним із наших завдань було встановити маркери гострого і хронічного отруєння бромом лабораторних тварин. У разі гострого отруєння білих щурів натрію бромідом за одноразового введення в дозах  $1/100$   $DL_{50}$  (37,0 мг/кг маси тіла) і  $1/10$   $DL_{50}$  (370,0 мг/кг маси тіла), особливо, за введення вищої дози такими маркерами стали концентрація загального гемоглобіну, загальних протеїнів, загальних глобулінів, глюкози та серомукоїдів, а також активність АЛАТ і АсАТ. Так, їх динаміка відносно зниження (окрім серомукоїдів – спостерігали підвищення концентрації) набувала вірогідності на останніх термінах досліджень (7-14 доби після введення) і свідчила про розвиток в організмі щурів олігохромемії, гепатодистрофії й імуносупресії поряд із витрачанням структурних і енергетичних ресурсів. А основними органами-мішенями токсичного впливу бромиду виявлено головний мозок, печінку, нирки та легені, що підтверджує дані інших авторів [112, 128].

Слід зазначити, що прояв токсичної дії бромиду на більш пізніх термінах ми пов'язуємо з його «матеріальною» кумуляцією в організмі білих щурів, оскільки органами і тканинами концентраторами були шкіра із шерстю (316,39±6,76) мг/кг, селезінка (260,37±6,76) мг/кг, печінка (167,83±3,97) мг/кг. При чому через 14 діб після одноразового введення бромиду в дозі 370,0 мг/кг маси тіла його вміст в організмі щурів залишався вірогідно вищим за контроль.

Отримані дані з гострого дослідження свідчать про важку інтоксикацію організму за одноразового введення вищої дози бромиду (370,0 мг/кг маси тіла) і узгоджуються з даними відносно перебігу отруєння іншими токсикантами [195].

Однак слід зазначити, що зміни біохімічних маркерів за хронічного отруєння щурів натрію бромідом протягом експерименту були протилежними

відносно таких при гострому отруєнні: концентрація загального гемоглобіну, глюкози, активність АЛАТ і АсАТ вірогідно підвищувалися відносно контролю, проте, однаковим було зниження концентрації загальних протеїнів та ЦК, починаючи з 60 і 90 діб після початку введення натрію броміду в дозах 2,5 і 5,0 мг/кг маси тіла.

Отримані дані вказували на поступове враження печінки та наростаючу імуносупресію, що також пов'язано з накопиченням бромиду в організмі щурів. Аналогічну картину спостерігали Фасоля В.П., 2008; Жукова І.О., Костюк І.О., Світлична-Кулак Ю.С., 2017 і Соловйова Л. М. та ін., 2022 за інтоксикацій тварин з гепатопанкреатичним синдромом [196-198].

Під час вивчення токсикокінетики бромиду в організмі щурів за умов його хронічного надходження встановлено наступне:

- значна кількість бромиду виявлялася в шлунку із вмістом. Причому значення за введення елемента в обох дозах значно не відрізняються між собою (з 30-ї по 105-ту добу досліду), що свідчить про можливу часткову заміну іонів хлору шлункового соку на бромід із залученням компенсаторних механізмів, що узгоджується з роботами [62, 199]. Тоді як всмоктування бромиду і власне виділення його з організму через травний тракт мало дозозалежний ефект, про що свідчить підвищення рівня бромиду в тонкому і товстому кишечнику із вмістом щурів II дослідної групи (з 30-ї по 105-ту добу досліду), а також відсутність вірогідних змін відносно контролю в тонкому кишечнику із вмістом через 15 діб після припинення введення натрію бромиду. Виділення надлишку бромиду з організму тварин починається з 30-ї доби, оскільки на 15 добу не встановлено вірогідних змін рівня бромиду в товстому кишечнику із вмістом, поряд з цим на даному терміні досліджень відбувається інтенсивне всмоктування елемента про що свідчить підвищення рівня бромиду в тонкому кишечнику щурів обох дослідних груп;

- дослідження вмісту бромиду в печінці, селезінці, серці, головному мозку, тазостегнових м'язах та шерсті зі шкірою щурів обох дослідних груп свідчать про дозозалежну «матеріальну» кумуляцію елемента. При цьому найбільш

активними органами-концентраторами були шкіра із шерстю – максимум  $140,77 \pm 3,15$  мг/кг, печінка –  $47,62 \pm 0,13$  мг/кг та легені –  $78,75 \pm 1,92$  мг/кг. Слід зазначити, що за введення бромиду в обох дозах вміст залишався вірогідно вищим за контроль у всіх досліджуваних органах і тканинах навіть, окрім печінки, через 15 діб після одноразового введення натрію бромиду;

- окрім травного тракту виділення бромиду з організму щурів відбувалося через нирки. Більш інтенсивне виділення бромиду спостерігали на 60 добу введення, про що свідчить його високий вміст на 60 добу –  $70,61 \pm 0,94$  мг/кг. Значне накопичення бромиду в організмі щурів II дослідної групи, призвело до того, що надлишок елемента не виділився з організму протягом 15 діб після припинення введення натрію бромиду.

Слід зазначити, що вищевказані дані узгоджувалися з даними, проведеними в серіях експериментів Pavelka S. зі співавторами [123, 124, 127, 129, 130].

Під час дослідження впливу бромиду на організм курей-несучок органами-мішенями токсичного впливу за змінами коефіцієнтів маси виявлено печінку і легені, що підтверджувалося біохімічними дослідженнями: виявляли зниження в сироватці крові курей концентрації загальних протеїнів, їх альбумінової фракції та рівня метаболітів пуринового обміну – сечової кислоти і креатиніну, що вказувало на пригнічення білоксинтезуючої функції печінки та превалювання катаболічних процесів над анаболічними. Слід зазначити, що такі зрушення у протеїновому обміні показано за дії низки ксенобіотиків [200-204].

Максимальну вираженість змін показників визначали у птиці II і III дослідних груп на 28-му добу з початку надходження токсиканту (50 і 250 мг/кг корму), що вказує на дозозалежний характер його токсичної дії, а їх наявність через 14 діб після припинення впливу – зумовлені ймовірною інтенсифікацією елімінації бромиду із організму курей внаслідок підвищеного обміну речовин у їх організмі [205, 206].

Під час вивчення токсикокінетики бромиду в організмі курей-несучок за умов його субхронічного надходження встановлено наступне:

- всмоктування брому і власне виділення його з організму через травний тракт має дозозалежний характер. Найбільш інтенсивно бром всмоктується у тонкому кишечнику, оскільки на 28 добу досліду його вміст перевищував контроль в 201,1 рази для III дослідної групи, 22 рази для II та 6,5 рази для I. Значне накопичення брому в організмі курей III дослідної групи призвело до того, що надлишок елемента продовжував виділятися з організму через травний тракт навіть на 14 добу після припинення введення натрію броміду з кормом;

- дослідження вмісту брому в печінці, селезінці, серці, головному мозку, легенях трьох дослідних груп свідчать про дозозалежну «матеріальну» кумуляцію елемента. Слід зазначити, що за введення Бром у всіх досліджуваних органах і тканинах, окрім селезінки, через 14 діб після припинення надходження з кормом натрію броміду вміст елемента залишався вірогідно вищим за контроль;

- окрім травного тракту виділення Бром у організмі курей-несучок відбувалося через нирки. При цьому більш інтенсивне виділення Бром спостерігали на 28 добу. Значне накопичення Бром у організмі курей-несучок призвело до того, що надлишок елемента не виділився з організму у повному обсязі протягом 14 діб після припинення надходження натрію броміду з кормом.

Дослідження такого формату (на курях-несучках) проведені вперше, але частково узгоджуються з результатами досліджень на курях-бройлерах [11, 136].

Субхронічне задавання курям-несучкам натрію броміду з кормом не вплинуло на якість яєць, білого та червоного м'яса. При цьому відмічали нерівномірний розподіл відсотку категорій яєць, що може бути ймовірним наслідком порушень з боку ендокринної системи [36, 207, 208]. Також відмічали зниження відсотку білку у м'язах, що може свідчити про пригнічення білоксинтезуючої функції печінки та підтверджується біохімічними дослідженнями крові. За результатами визначення активної кислотності грудних м'язів курей відмічали тенденцію зниження показників рН порівняно з контрольним показником. М'ясо з низькими значеннями рН є непридатним для виробництва емульгованих (варених) ковбас, варених і сирокочених окостів,

оскільки це призводить до погіршення органолептичних характеристик готових виробів (світле забарвлення, кислуватий присмак, жорстка консистенція, знижена соковитість), зниження їх виходу [209].

Якщо введення курям натрію броміду не значно впливало на якість продукції, то питання відносно її безпечності залишалися відкритими, оскільки значна частина бромиду накопичувалася як у яйцях так і у м'ясі птиці. Відповідь на дане запитання дав проведений дослід із впливу продукції з підвищеним вмістом бромиду на організм білих щурів.

При споживанні продукції (яєць та м'яса) з підвищеним вмістом бромиду, основними органами-мішенями токсичного впливу на щурів I дослідної групи (яйця) особливо на перших термінах досліджень була печінка, а II (м'ясо) – печінка та легені відповідно. Гепатотоксичний вплив бромиду підтверджується результатами досліджень інших науковців, у яких показана негативна дія калію бромату на організм щурів (Dhouibi et al., 2021) [210], а також описана гепатотоксична дія у мишей за 12 тижневої дії бромованих (галофенольних) побічних продуктів дезінфекції у питній воді [211]. Дію елемента на легені можна пояснити тим, що він може у значній кількості накопичуватися в даному органі і трансформуватися в летку сполуку інтергалоген ClBr (Kohlmeier, 2003) [212], який має подразнювальні властивості і ймовірно спричинює дистрофічні зміни та зменшення маси органу. Останній факт доведено за умов інгаляції бромиду білим щурам [213, 214].

За підсумком результатів клініко-біохімічних досліджень щурів, які отримували з кормом яйця з підвищеним вмістом бромиду, встановлено гепатоспецифічну гіпоензимемію (за гальмуванням активності аланінамінотрансферази; аспаратамінотрансферази і лужної фосфатази ( $p < 0,05$ )) – на усіх термінах експерименту, поступовий розвиток, очевидно, первинного гіпотиреозу (за зниженням рівня ЗТТ і ЗТ ( $p < 0,05$ )) та гіпопротеїнемії (за зниженням вмісту загальних протеїнів ( $p < 0,05$ )) – на пізніх строках досліду відповідно, що узгоджується з динамікою коефіцієнтів маси внутрішніх органів щурів цієї дослідної групи та вказує на печінку як орган-

мішень токсичного впливу бромю. Проте, споживання щурами фаршу з м'яса курей з підвищеним вмістом бромю призводило до тимчасового зниження вмісту загальних протеїнів, гіпоензимемії аланінамінотрансферази і лужної фосфатази, гіперензимемії аспаратамінотрансферази та поступової гіпоглікемії (за зниженням основного енергетичного ресурсу – глюкози ( $p < 0,05$ )). На відміну від щурів, які отримували в раціоні яйця з підвищеним вмістом бромю, в сироватці крові тварин, які отримували курячий фарш, реєстрували зниження лише концентрації ЗТ ( $p < 0,05$ ) впродовж 28 діб перорального надходження бромю. Виходячи з того, що в щурів цієї дослідної групи, за клінічними дослідженнями коефіцієнтів маси внутрішніх органів, органами-мішенями виявилися печінка та легені, можна стверджувати про можливі шляхи елімінації (біотрансформації) бромю з організму тварин. Зниження загального тироксину в сироватці крові спостерігав Woodling K.A., 2022 зі співавторами під час згодовування щурам бромованої рослинної олії, яка була схвалена Управлінням з харчових продуктів і медикаментів США на тимчасовій основі як харчова добавка [215].

Зниження концентрації тироксину і трийодтироніну було виявлене на 16 та 66 добу введення щурам калію броміду в дозах 50–400 мг/дм<sup>3</sup> питної води [216, 217]. Слід зазначити, що пік вивчення токсичності неорганічних сполук бромю припадає на 1980–2000 роки. Гепатотоксична дія за згодовування яєць і м'яса з підвищеним вмістом бромю узгоджується з дослідженнями (Jones et al., 1983) [218]: щурів протягом 35 днів годували раціонами, що містили 2,0 % або бромованої кукурудзяної олії, моногліцериду дибромостеарату, моногліцериду тетрабромостеарату або суміші двох моногліцеридів. На розтині встановлювали наступну патологоанатомічну картину: серця всіх тварин, яких годували бромованими продуктами, були жовтого кольору та твердої текстури, спостерігалася клітинна дегенерація міокарда, легкий або помірний набряк і окремі невеликі некротичні вогнища (що узгоджується з нашими даними відносно підвищення активності аспаратамінотрансферази); у тварин окрім цього збільшувався об'єм печінки та її внутрішньоклітинної жирової дегенерації (що також узгоджується з нашими дослідженнями підвищенням

аланінамінотрансферази і лужної фосфатази). Проте в наших дослідах ми не спостерігали таких кардинальних змін, що пов'язано з нижчою концентрацією бромю в раціонах та коротшим терміном введення надлишку елемента з продукцією птахівництва.

Отримані результати по деяких тенденціях узгоджуються з даними літератури відносно патогенетичного впливу бромю на макроорганізм: при тривалому введенні  $1/10-1/50$  від ЛД<sub>50</sub> бромю відмічали зміни вуглеводного й білкового обміну, уповільнення активності холінестерази й амілази в крові, зниження вмісту аскорбінової кислоти в наднирниках; при систематичному надходженні бром спочатку проявляє стимулюючий вплив на щитоподібну залозу, але надалі відбувається руйнування фолікулів, дегенерація окремих ділянок залози й утворення аденом (потрапляючи у щитоподібну залозу, броміди викликають ущільнення фолікулярного колоїду залози, що призводить до затримки надходження в кров тироксину) [110].

В інших дослідженнях показано, що введення з кормом броміду натрію протягом 4 і 12 тижнів у дозах 20,0–19200,0 мг/кг спричиняло порушення ендокринної системи: зниження вмісту тироксину в тканині щитоподібної залози, підвищення кількості тиреотропного й адренкортикотропного гормонів у гіпофізі, зниження вмісту в сироватці крові тироксину, тестостерону й кортикостерону, збільшення фолікулостимулюючого гормону й інсуліну. Проявлялися ознаки гіпотиреозу та уповільнення сперматогенезу в сім'яниках. При дослідженні репродуктивної системи було відзначено, що споживання високих доз бромю (1200,0 мг/кг корму та вище) призводять до фертильності самок або нежиттєздатності приплоду (усі новонароджені гинуть до 21 доби життя) [114].

Результати наших досліджень в плані клінічного діагнозу можна інтерпретувати як первинний гіпотиреоз: клінічний симптомокомплекс, що викликаний дефіцитом тироксину та зумовленою цим недостатньою активністю загального трийодтирону в клітинах організму, що призводить до загального сповільнення обмінних процесів і розвитку інтерстиціального набряку в

результаті відкладень у підшкірній клітковині, м'язах та інших тканинах фібронектину і гідрофільних глікозаміногліканів (Fabri, 2005) [219].

Досліди S. Pavelka et al. на лактуючих щурах доводить, що споживання підвищеної кількості бромиду (5 г/л води) призводить до зменшення концентрації іонів йоду в молоці та її збільшення в сечі лактуючих щурів. Це призводило до порушення функції щитоподібної залози у новонароджених, що споживали молоко від даних тварин. При більш тривалому застосуванні броміди перешкоджають потраплянню йодидів до щитоподібної залози, внаслідок чого виникає йодна недостатність та гіперплазія залози. В щитоподібній залозі частина бромиду знаходиться в білково-зв'язаній формі. Саме це дозволяє йому так глибоко вмішуватись в йодний обмін у щитоподібній залозі [83, 124, 132]. Зі збільшенням споживання броміду концентрація бромиду в щитоподібній залозі збільшується при одночасному зменшенні вмісту йоду, тобто їх загальна кількість лишається незмінною, але значно зменшується концентрація йоду по відношенню до бромиду. Це вказує на те, що в молекулах тироксину відбувається заміна йоду бромом [133, 134].

Вищевказані дані розкривають механізм дії саме продукції птахівництва з підвищеним вмістом бромиду, оскільки значна кількість бромиду знаходиться в білку яєць (та м'яси) і ймовірно зв'язана з ним завдяки біотрансформації організмом птиці, що отримувала надлишок бромиду з кормом та підтверджуються матеріальною кумуляцією бромиду в організмі щурів. Тобто отримані дані свідчать про небезпеку продукції з підвищеним вмістом елемента.

Враховуючи вищевказане найбільш ефективним способом не допущення надлишку бромиду в продукцію птахівництва є його нормування в кормах для сільськогосподарської птиці. Тому, на основі комплексу токсикологічних, біохімічних та статистичних досліджень величина максимально допустимого рівня бромиду в кормах для сільськогосподарської птиці має становити не більше 10,0 мг/кг корму.

Проте, якщо невідомо скільки часу птиця отримувала корм з підвищеним вмістом бромиду і не відомий ступінь її отруєння, то на основі отриманих даних



пропонуємо спосіб прижиттєвої діагностики отруєння бромом сільськогосподарської птиці. Зокрема, за результатами статистичної обробки даних були встановлені критерії отруєння бромом курей-несучок, які наведені в таблиці 4.1. Отримані дані дають змогу визначати ступінь отруєння курей-несучок бромом, своєчасно проводити лікувально-профілактичні заходи та робити висновок про безпечність продукції для людей.

Таблиця 4.1

**Критерії отруєння бромом курей-несучок за прижиттєвим маркером (вмістом броду в білку яець).**

Критерій Показник	Фізіологічна норма	Критичний максимум	Легкий ступінь отруєння	Середній ступінь отруєння	Тяжкий ступінь отруєння
Вміст броду у білку яець, мг/кг	<9,67	9,68-23,00	23,01-61,82	61,83-239,32	239,33<

Слід зазначити, що дані критерії дещо виходять за рамки класичної токсикології [220], за якої отруєння кваліфікується за клінічними симптомами. Оскільки отруєння бромом у дозах можливих на виробництві, згідно з нашими дослідженнями, проходить безсимптомно, проте чинить небезпеку відносно отриманої продукції птахівництва.

Отримані дані увійшли до Науково-методичних рекомендацій «Діагностика та профілактика отруєння бромом сільськогосподарської птиці» розглянуто та затверджено на засіданні Методичної комісії Національно-наукового центру «Інститут експериментальної і клінічної ветеринарної медицини»: протокол № 4 від 29 жовтня 2020 р. і схвалено Науково-методичною радою Держпродспоживслужби: протокол № 1 від 12 травня 2021 р. [175].

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі вирішено науково-прикладне завдання в рамках проблеми безпечності і якості продукції птахівництва (яєць і м'яса) за дії різних доз бромиду (натрію броміду), а саме: здійснено моніторинг умісту бромиду в курячих яйцях, кормах та воді з різних птахогосподарств України; визначено маркери гострого та хронічного впливу натрію броміду на лабораторних тваринах (білих щурах); вивчено впливу натрію броміду на організм курей-несучок за умов субхронічного токсикологічного експерименту та оцінено якість і безпеку отриманої продукції птахівництва (м'ясо, яйця). Окрім цього вивчено вплив продукції птахівництва (м'ясо, яйця) з підвищеним вмістом бромиду на організм білих щурів-самців за умов підгострого токсикологічного експерименту.

1. Отримано нові знання щодо залишкових кількостей бромиду у воді, кормах та яйцях на території України. Вміст бромиду в курячих яйцях з усіх досліджуваних господарств на всіх термінах досліджень перевищував встановлений показник EFSA, що наведено у технічному звіті 2010 р., у 99,6 % проб та середній показник по Україні станом на 2013 р. у 17,1 % проб від загальної кількості. Вміст бромиду в кормах для курей підвищувався в динаміці досліджень і перевищував встановлений показник EFSA у 4,4 % проб та середній показник по Україні станом на 2015 р. у 51,2 % проб від загальної кількості. Найвищий показник досягав 13,5 мг/кг у Харківській області в 2020 році. Середня концентрація бромиду у джерелах водопою із птахогосподарств досліджуваних областей України не мала вірогідних відмінностей відносно початку досліджень, однак перевищувала ГДК на 21,7 % у 2016 році, на 34,8 % у 2018 році і на 39,1 % у 2020 році.

2. Установлено параметри гострої токсичності бромиду (натрію броміду) для білих щурів-самців:  $DL_{50} - (3728,91 \pm 260,16)$  мг/кг маси тіла. Тому, згідно класифікацій шкідливих речовин бром (у формі натрію броміду) за ступенем

токсичності слід віднести до IV класу (малотоксичні речовини) ( $DL_{50}$  501-5000 мг/кг маси тіла), а за ступенем небезпеки – до помірнонебезпечних речовин (III-й клас небезпеки) ( $DL_{50}$  151-5000 мг/кг маси тіла).

3. Доповнено базу знань відносно токсикодинаміки бромю – визначено біохімічні маркери гострого і хронічного отруєння бромом білих щурів:

- одноразове введення розчину натрію броміду в дозах 37,0 і 370,0 мг/кг маси тіла (за бромом) призводило до змін гематологічних показників, активності гепатоспецифічних амінотрансфераз і поряд із визначеним типом протеїнограми та зниженням рівня глюкози ( $p < 0,05$ ) свідчило про розвиток гепатодистрофії й імуносупресії в організмі тварин, що супроводжувалися витрачанням структурних і енергетичних ресурсів;

- хронічне пероральне введення білим щурам натрію броміду в дозах 2,5 і 5,0 мг/кг маси тіла (за бромом) призводило до підвищення концентрації загального гемоглобіну в крові, гіперензимемії АЛАТ і коливальних змін активності АсАТ на тлі підвищення концентрації глюкози і загального холестерину в плазмі крові, що поряд із перебудовами у протеїновому обміні (за зниження рівня загальних протеїнів та ЦК, коливальних змін інтенсивності сечовиноутворення;  $p < 0,05$ ) вказувало на імуно- і гепатотоксичну дію бромю, яка носила дозозалежний характер і не мала зворотного процесу.

4. Установлено параметри токсикокінетики бромю в організмі білих щурів за умов гострого токсикологічного експерименту: за одноразового введення натрію броміду в дозі  $1/100DL_{50}$  (37,0 мг/кг маси тіла) надлишок бромю виводиться з організму протягом 14 діб, тоді як за введення вищої дози  $1/10DL_{50}$  (370,0 мг/кг маси тіла) повного виведення бромю з організму через травний тракт протягом 14 діб не відбувається. Дослідження вмісту бромю в печінці, селезінці, серці, головному мозку, тазостегнових м'язах та шерсті зі шкірою щурів обох дослідних груп свідчать про «матеріальну» кумуляцію елемента, при цьому найбільш активними органами-концентраторами були шкіра із шерстю ( $316,39 \pm 6,76$ ) мг/кг, селезінка ( $260,37 \pm 6,76$ ) мг/кг, печінка ( $167,83 \pm 3,97$ ) мг/кг.

5. Установлено параметри токсикокінетики Бромю в організмі білих щурів

за умов хронічного токсикологічного експерименту:

- значну кількість бромю виявляли в шлунку із вмістом за введення елементу в обох дозах (2,5 і 5,0 мг/кг маси тіла), а всмоктування бромю і власне виділення його з організму через травний тракт мало дозозалежний ефект. На 15 добу досліду встановлено інтенсивне всмоктування елементу, про що свідчить підвищення рівня бромю в тонкому кишечнику щурів обох дослідних груп та відсутність вірогідних змін у товстому кишечнику відносно контролю. Тоді як виділення надлишку бромю через шлунково-кишковий тракт починається на 30 добу досліду, оскільки на даному терміні реєстрували вірогідне підвищення концентрації елементу.

- дослідження вмісту бромю в печінці, селезінці, серці, головному мозку, тазостегнових м'язах та шерсті зі шкірою щурів обох дослідних груп свідчать про дозозалежну «матеріальну» кумуляцію елементу. При цьому найбільш інтенсивно елемент накопичувався в шкірі з шерстю (максимум  $140,77 \pm 3,15$  мг/кг), легенях ( $78,75 \pm 1,92$  мг/кг), нирках ( $70,61 \pm 0,94$  мг/кг) та печінці ( $47,62 \pm 0,13$  мг/кг). Слід зазначити, що через 15 діб після припинення введення бромю в обох дозах, вміст його залишався вірогідно вищим за контроль ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,001$ ) майже у всіх досліджуваних органах і тканинах (окрім печінки та нирок).

6. За субхронічного введення (28 діб) з кормом курям-несучкам натрію броміду у дозах 10,0 (I група); 50,0 (II група) і 250,0 (III група) мг/кг корму (за бромом) виявлено опосередкований вплив на легені, а основним органом-мішенню токсичного впливу елементу була печінка, що підтверджувалося змінами коефіцієнтів маси органів ( $p < 0,05$ ), біохімічними дослідженнями сироваток крові ( $p < 0,05$ ) (зниженням концентрації загальних протеїнів у середньому на 9,0 %, їх альбумінової фракції на 17,0 %, сечової кислоти на 27,4 % і креатиніну у птиці III групи на 12,6 %). Це вказує на пригнічення білоксинтезуючої функції печінки.

7. Найбільш інтенсивно і дозозалежно бром всмоктується у тонкому кишечнику курей, зокрема на 28 добу досліду його вміст перевищував контроль

( $p < 0,001$ ) у I групі – у 6,5 рази, у II – 22 рази, у III групі – 201,1 рази. Виділення надлишку елементу з організму через травний тракт у курей III дослідної групи спостерігали навіть на 14 добу після припинення введення натрію броміду з кормом. Підвищення вмісту бромиду в печінці, селезінці, серці, головному мозку всіх дослідних груп свідчать про дозозалежну «матеріальну» кумуляцію елементу. При цьому більш інтенсивне його накопичення спостерігали за введення натрію броміду в дозі 250,0 мг/кг корму на 28 добу у нирках –  $246,8 \pm 4,99$  мг/кг та червоних м'язах –  $101,68 \pm 3,41$  мг/кг, а також на 14 добу у легенях –  $108,9 \pm 10,9$  мг/кг.

8. Субхронічне введення курям-несучкам натрію броміду з кормом у дозах 10,0; 50,0 і 250,0 мг/кг корму (за бромом) не вплинуло на досліджувані показники якості яєць (зовнішній вигляд, масу яйця, білку, жовтку та їх рН), оскільки вони протягом експерименту вірогідно не відрізнялись від контролю та відповідали вимогам ДСТУ 5028:2008 «Яйця курячі харчові. Технічні умови». Проте, значна кількість бромиду виводилася з організму птиці з білком яйця, зокрема, за введення натрію броміду в дозі 250,0 мг/кг корму 18-28 добу досліджувані вміст елементу в білку яєць перевищував контрольний показник у 26,9 рази і залишався вищим за контроль у 3,5 рази через 14 діб після припинення введення ( $p < 0,001$ ), що потенційно підвищувало небезпечність такої продукції.

9. Субхронічне введення курям-несучкам натрію броміду з кормом у дозах 10,0; 50,0 і 250,0 мг/кг корму (за бромом) знижує якість «білого» м'яса, що проявляється зниженням рН його екстрактів та масової частки білку ( $p < 0,01$ ,  $p < 0,001$ ) та «червоного» м'яса (за зниженням масової частки білку,  $p < 0,01$ ;  $p < 0,001$ ). Окрім цього, бром накопичується в обох видах м'язів ( $p < 0,001$ ) протягом терміну введення та повністю не виводиться з них через 14 діб після припинення введення натрію броміду в дозах 50,0 і 250,0 мг/кг корму.

10. Введення до раціону білих щурів яєць (I дослідна група) з підвищеним вмістом бромиду ( $44,3 \pm 5,17$  мг/кг) протягом 28 діб призводить до гепатоспецифічної гіпоензимемії (за гальмуванням активності АлАТ, АсАТ і ЛФ ( $p < 0,05$ )), первинного гіпотиреозу (за зниженням рівня ЗТТ і ЗТ ( $p < 0,05$ )) та

гіпопротеїнемії (за зниженням вмісту загальних протеїнів ( $p < 0,05$ )). Введення в раціон білих щурів м'яса (II дослідна група) з підвищеним вмістом бромиду (46,6±4,16 мг/кг) впродовж 28 діб викликає тимчасове зниження рівня загальних протеїнів, гіпоензимемії АЛАТ і ЛФ, гіперензимемії АсАТ та гіпоглікемії ( $p < 0,05$ ), а також зниження лише концентрації ЗТ ( $p < 0,05$ ). При споживанні продукції (яєць та м'яса) з підвищеним вмістом бромиду, основними органами-мішенями токсичного впливу на щурів I дослідної групи (яйця) особливо на перших термінах досліджень була печінка, а II (м'ясо) – печінка та легені відповідно.

11. Дослідженнями токсикокінетики бромиду за надходження продукції птахівництва встановлено, що найбільш інтенсивно елемент накопичувався у щурів, які споживали яйця з підвищеним вмістом бромиду: в шкірі із шерстю – 329,94±4,27, в легенях – 269,13±6,35 та в нирках – 138,69±3,4 мг/кг. У щурів, які споживали м'ясо з підвищеним вмістом бромиду максимальні значення відмічали: в шкірі із шерстю – 196,21±2,97, в легенях – 115,37±7,16 та в нирках – 93,3±1,25 мг/кг.

## ПРОПОЗИЦІЇ ВИРОБНИЦТВУ

1. Стегній, Б.Т., Оробченко, О.Л., Коренева, Ю.М. Науково-методичні рекомендації «Діагностика та профілактика отруєння Бромом сільськогосподарської птиці» розглянуто та затверджено на засіданні Методичної комісії Національно-наукового центру «Інститут експериментальної і клінічної ветеринарної медицини»: протокол № 4 від 29 жовтня 2020 р. і схвалено Науково-методичною радою Держпродспоживслужби: протокол № 1 від 12 травня 2021 р. Харків: Стиль-Издат, 2021, 19 с.

2. Одержані результати наукових досліджень рекомендується до використання при підготовці здобувачів вищої освіти за спеціальністю «Ветеринарна медицина» у закладах вищої освіти України.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Bisht, N., & Singh Chauhan, P. (2021). Excessive and Disproportionate Use of Chemicals Cause Soil Contamination and Nutritional Stress. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.94593>
2. Rajmohan, K. S., Chandrasekaran, R., & Varjani, S. (2020). A Review on Occurrence of Pesticides in Environment and Current Technologies for Their Remediation and Management. Indian Journal of Microbiology. <https://doi.org/10.1007/s12088-019-00841-x>
3. Jeschke, P. (2022). Manufacturing Approaches of New Halogenated Agrochemicals. European Journal of Organic Chemistry. 12. e202101513. <https://doi.org/10.1002/ejoc.202101513>
4. Мозгов, И. Е. Фармакология : учебник. 8-е доп. и перераб. изд. М.: Агропромиздат, 1985. 416.
5. Державний реєстр пестицидів і агрохімікатів, дозволених до використання в Україні (розпочато з 01.01.08 згідно вимог постанови Кабінету Міністрів України від 21.11.2007 № 1328, оновлено 06.06.2023) (2023). <https://mepr.gov.ua/upravlinnya-vidhodamy/derzhavnyj-reyestr-pestytsydiv-i-agrohimikativ-dozvolenyh-do-vykorystannya-v-ukrayini/>
6. Rayamajhi, S., Sharma, S., & Iftikhar, H. (2023). Unexplained Bromide Toxicity Presenting as Hyperchloremia and a Negative Anion Gap. Cureus. 15(3), e36218. <https://doi.org/10.7759/cureus.36218>
7. Taylor, B. R., Sosa, R., & Stone, W. J. (2010). Bromide Toxicity from Consumption of Dead Sea Salt. The American Journal of Medicine, 123(3), e11–e12. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2009.08.020>
8. Bulathsinghala, A., & Shaw, I. (2013). The toxic chemistry of methyl bromide. Human & Experimental Toxicology, 33(1), 81–91. <https://doi.org/10.1177/0960327113493299>
9. Куцан, О. Т., Оробченко О. Л., & Голубев М. І. (2015). Екотоксикологічна характеристика бромю як компонента раціонів для тварин.



Ветеринарна медицина України. 5, 24–27.

10. Радчиков, В. Ф., Возмитель, Л. А., Сучкова, И. В., & Ковалевская, Ю. Ю. (2010). Добавка из брома и йода в рационах бычков. Збірник наукових праць ВНАУ. Годівля тварин та технологія кормів, 4 (44), 165–169.

11. Бихузин, К. К. Бром и йод в питании бройлеров : автореферат дис. ... кандидата сельскохозяйственных наук : 06.02.02. Мордовский ордена Дружбы народов государственный университет имени Н.П. Огарева. Саранск, 1996. 25.

12. Wegman, R.C.C., Greve, P.A., De Heer, H., & Hamaker, P. (1981). Methyl bromide and bromide-ion in drainage water after leaching of glasshouse soils. *Water, Air, and Soil Pollution*, 16, 3-11. <https://doi.org/10.1007/BF01047038>

13. Eggenkamp, H. (2014). *The Geochemistry of Stable Chlorine and Bromine Isotopes*. 172. ISBN 978-3-642-28506-6 (eBook) <https://doi.org/10.1007/978-3-642-28506-6>

14. Пилипенко, А. Т., Починок В. Я., Середа И. П., Шевченко Ф. Д. Справочник по элементарной химии. Под редакцией А. Т. Пилипенко. Киев: Наукова думка, 1985. 550.

15. Реми, Г. Курс неорганической химии. Пер. с нем. 11-го изд. выполнен канд. хим. наук А. И. Григорьевым [и др.] ; Под ред. акад. А. В. Новоселовой. М.: Мир, 1972. 26.

16. Станцо, В.В., Черненко, М.Б. Популярная библиотека химических элементов. Книга 1. Водород-палладий Изд. 3. Под ред.. Петрянов-Соколов, И.В. М.: Наука, 1983, 574.

17. Білецький, В. С. та ін.. Мала гірнича енциклопедія : у 3 т. Т. 1 : А — К ; ред. В. С. Білецький. Донецьк : Донбас, 2004. 640.

18. Опейда, Й, Швайка, О. Глосарій термінів з хімії. Донецьк, 2008, 738.

19. West, K. Bromine. *The elements*. New York: Marshall Cavendish Benchmark, 2008, 32. ISBN 9780761426851

20. Кирильчук, А. А., Бонішко, О. С. Хімія ґрунтів. Основи теорії і практикум : навч. посіб. Львів : ЛНУ імені Івана Франка, 2011. 354. ISBN 978-966-613-893-7

21. Білецький, В. С. та ін.. Мала гірнича енциклопедія: у 3 т. Т. 2. Донецьк: Донбас, 2007. 652.
22. Эмсли, Дж. Элементы / пер. с англ. М.: Мир, 1993. 256. ISBN 5-03-002422-0
23. Полянский, Н. Г. Аналитическая химия брома. М.: Наука. 1980. 244.
24. Иванов, В.В. Экологическая геохимия элементов: справочник. в 6 кн. Под ред. Э.К. Бурнекова. М.: Недра, 1996. Кн. 3. Редкие р-элементы. 352.
25. Mineral tolerance of animals. Committee on Minerals and Toxic Substances, Board on Agriculture and Natural Resources, Division on Earth and Life Studies. Second Revised Edition, 2005. 500.
26. Вредные химические вещества. Неорганические соединения элементов I-IV групп: справочник / под ред. В.А. Филова. Л.: Химия, 1988. 512.
27. Перельман, А.И. (1979). Геохимия ландшафта и проблема эволюции нервной системы. Вестник Московского университета. Серия география. 2. 20-26.
28. Putschew, A., Mania, M., & Jekel, M. (2003). Occurrence and Source of Brominated Organic Compounds in Surface Waters. *Chemosphere*, 52(2), 399–407. [https://doi.org/10.1016/S0045-6535\(03\)00195-4](https://doi.org/10.1016/S0045-6535(03)00195-4)
29. Davis, S. N., Cecil, L. D., Zreda, M., Moyses, S. (2001). Chlorine-36, bromide, and the origin of spring water. *Chemical Geology*, 179(1-4), 3-16. [https://doi.org/10.1016/S0009-2541\(01\)00312-6](https://doi.org/10.1016/S0009-2541(01)00312-6)
30. Суярко, В. Г., Гаврилюк О. В. (2014). Про джерела надходження та міграцію Бром у підземних водах (на прикладі Дніпровсько–Донецького авлакогену). Вісник Харківського національного університету, геологія – географія – екологія, 41, 70–75.
31. Гаврилюк, О. В. (2014). Формирование гидрогеохимических аномалий брома в подземных водах юго-восточной части Днепровско-Донецкой впадины. Вісник Харківського національного університету, геологія – географія – екологія, 40, 35–37.
32. Удалов, И. В. (2014). Гидрохимическая характеристика поверхностных

и грунтовых вод Лисичанского и Алмазно-Марьевского геолого-промышленных районов северо-восточного Донбасса. Вісник Дніпропетровського університету, Геологія. Географія, 15, 2–11.

33. Колесніков, М. О., Пащенко, Ю. П., Капінос, М. В. Хімія з основами біогеохімії : навч. посіб. для здобувачів вищої освіти закладів вищої освіти. Мелітополь: ТДАТУ, 2020. 411.

34. Barrie, M. D., Dahlstrom, D. L., Goswami, E., Kaetzel, R. The Halogens. *Patty's Toxicology*. 1st ed. Wiley; 2012, 1033-1108.  
<https://doi.org/10.1002/0471435139.tox048.pub2>

35. Vassilev, S. V., Eskenazy, G. M., & Vassileva, C. G. (2000). Contents, modes of occurrence and origin of chlorine and bromine in coal. 79(8), 903–921.  
[https://doi.org/10.1016/S0016-2361\(99\)00236-7](https://doi.org/10.1016/S0016-2361(99)00236-7)

36. Солнцев, К.М. Справочник по кормовым добавкам. Минск: Ураджай, 1975. 543.

37. Саенко Г. Н. Металлы и галогены в морских организмах. М.: Наука, 1992. 200.

38. Meharg, A. (2011). Trace Elements in Soils and Plants. 4-th edition. By A. Kabata-Pendias. Boca Raton, FL, USA: CRC Press/Taylor & Francis Group (2010), 548, ISBN 9781420093681. *Experimental Agriculture*, 47(4), 739-739.  
<https://doi.org/10.1017/S0014479711000743>

39. Авцын, А. П., Жаворонков, А. А., Риш, М. А., Строчкова, Л. С. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология. Москва: Медицина, 1991. 496.

40. Yoffe, D., Frim, R., Ukeles, S. D., Dagani, M. J., Barda, H. J., Benya, T. J., & Sanders, D. C. (2013). Bromine Compounds. *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, 1–31. doi:10.1002/14356007.a04\_405.pub2

41. Bernhardt, D., & Reilly, J. F. U.S. Geological Survey, 2020, Mineral commodity summaries 2020: U.S. Geological Survey, 200 p.,  
<https://doi.org/10.3133/mcs2020>. ISBN 978-1-4113-4362-7

42. Ксензенко, В.И., Стасиневич, Д.С. Химия и технология брома, йода и

их соединений. М.: Химия, 1995. 432.

43. Alae, M. (2003). An overview of commercially used brominated flame retardants, their applications, their use patterns in different countries/regions and possible modes of release. *Environment International*, 29(6), 683–689.

[https://doi.org/10.1016/s0160-4120\(03\)00121-1](https://doi.org/10.1016/s0160-4120(03)00121-1)

44. Гринвуд, Н. Н., Эршно, А. Химия элементов: в 2 т. М.: Бином, 2008. Т. 2. 670 с.

45. Alvarado-González, A., & Arce, I. (2015). Tiotropium Bromide in Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Bronchial Asthma. *Journal of Clinical Medicine Research*, 7, 831-839. <https://doi.org/10.14740/jocmr2305w>

46. Феценко, Ю. І., Назаренко, К. В. (2016). Клінічна ефективність тіотропію броміду у хворих на поєднану патологію: бронхіальну астму та хронічне обструктивне захворювання легень. *Астма та алергія*, 4, 7–15.

47. Rossmeisl, J. H., & Inzana K. D. (2009). Clinical Signs, Risk Factors, and Outcomes Associated with Bromide Toxicosis (Bromism) in Dogs with Idiopathic Epilepsy. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 234(11), 1425–1431. <https://doi.org/10.2460/javma.234.11.1425>

48. Сарафанова, Л. А. Пищевые добавки: Энциклопедия. 2-е изд., испр. и доп. СПб: ГИОРД, 2004. 808. ISBN 5-901065-79-4.

49. Bendig, P., Maier, L., & Vetter, W. (2012). Brominated vegetable oil in soft drinks – an underrated source of human organobromine intake. *Food Chemistry*, 133(3), 678–682. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2012.01.058>

50. De la Torre, A., Concejero, M., & Martínez, M. (2012). Concentrations and sources of an emerging pollutant, decabromodiphenylethane (DBDPE), in sewage sludge for land application. *Journal of Environmental Sciences*, 24(3), 558–563. [https://doi.org/10.1016/s1001-0742\(11\)60801-2](https://doi.org/10.1016/s1001-0742(11)60801-2)

51. De Wit, C. A. (2002). An overview of brominated flame retardants in the environment. *Chemosphere*, 46(5), 583–624. doi:10.1016/s0045-6535(01)00225-9

52. Sjödin, A., Päpke, O., McGahee, E., Focant, J.-F., Jones, R. S., Pless-Mullooli, T., ... Patterson, D. G. (2008). Concentration of polybrominated diphenyl ethers

(PBDEs) in household dust from various countries. *Chemosphere*, 73(1), S131–S136.

<https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2007.08.075>

53. Мухін, В.В. Здоров'я працюючих. Під ред. В.В.Мухіна. Донецьк: ФЛП Дмитренко, 2010. 380.

54. Luda, M., Balabanovich, A., & Camino, G. (2002). Thermal decomposition of fire retardant brominated epoxy resins. *Journal of Analytical and Applied Pyrolysis*, 65(1), 25–40. [https://doi.org/10.1016/s0165-2370\(01\)00175-9](https://doi.org/10.1016/s0165-2370(01)00175-9)

55. Lee, H.-B., Sarafin, K., Peart, T. E., & Svoboda, M. L. (2003). Acidic Pharmaceuticals in Sewage-Methodology, Stability Test, Occurrence, and Removal from Ontario Samples. *Water Quality Research Journal*, 38(4), 667–682. <https://doi.org/10.2166/wqrj.2003.042>

56. Commission Recommendation of 3 March 2014 on the Monitoring of Traces of Brominated Flame Retardants in Food 2014/118/EU (Text with EEA Relevance). *Official Journal of the European Union*. (L 65/39, Issue 5.3.2014, pp. 39-40). <http://data.europa.eu/eli/reco/2014/118/oj>

57. Fernandes, A. R., Mortimer, D., Rose, M., Smith, F., Panton, S., & Garcia-Lopez, M. (2016). Bromine content and brominated flame retardants in food and animal feed from the UK. *Chemosphere*, 150, 472–478. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2015.12>

58. Cruz, R., Cunha, S. C., & Casal, S. (2015). Brominated flame retardants and seafood safety: A review. *Environment International*, 77, 116–131. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2015.01.001>

59. Poma, G., Malarvannan, G., Voorspoels, S., Symons, N., Malysheva, S. V., Van Loco, J., & Covaci, A. (2016). Determination of halogenated flame retardants in food: Optimization and validation of a method based on a two-step clean-up and gas chromatography–mass spectrometry. *Food Control*, 65, 168–176. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2016.01.02>

60. Часова, Э. В., Ермак, Л. Д., Ивчук, В. В., Луценко, Л. П. (2010). Диоксины как экологическая опасность. *Вісник КТУ*. 25. Режим доступу : [http://knu.edu.ua/Files/25\\_2010/38.PDF](http://knu.edu.ua/Files/25_2010/38.PDF)

61. Клименко, М. О., Залеський, І. І. Техноекологія. Рівне, 2010. 298.
62. Toohey, D. Stratospheric chemistry topics / Halogens. *Encyclopedia of Atmospheric Sciences*. Elsevier, 2015. 215-220. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-382225-3.00385-6>
63. Liang, J. Ozone hole. *Chemical Modeling for Air Resources*. Elsevier, 2013. 87-113. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-408135-2.00005-7>
64. Экологические проблемы Крыма : тексты лекций по курсу / сост. Ю. Ф. Безруков. – Симферополь, 1997. 60.
65. Балан, Г. М., Бобылёва, О. А., Иванова, С. И., Назаренко, Н. М., Лепёшкин, И. В., Сергеев, С. Г. (2005). Медико-экологические последствия химических аварий при транспортировке больших объёмов токсических веществ и совершенствование системы их предупреждения. *Актуальні проблеми транспортної медицини*. 2, 68-69.
66. Мельников, Н. Н. Пестициды. Химия, технология и применение. М.: Химия, 1987. 712.
67. Wegman, R. C. C., Namaker, P., & de Heer, H. (1983). Bromide-ion balance of a polder district with large-scale use of methyl bromide for soil fumigation. *Food and Chemical Toxicology*, 21(4), 361–367. [https://doi.org/10.1016/0278-6915\(83\)90089-3](https://doi.org/10.1016/0278-6915(83)90089-3)
68. Basile, M., Lamberti F., & Basile A. B. (1987). Bromine levels in tissues of plants grown in protected structures fumigated with methyl bromide. *Colt. Prof.* 16(11), 73-76.
69. Albritton, D.L.; Watson, R.T. (1992). Methyl bromide and the ozone layer: A summary of current understanding. In: *Montreal Protocol Assessment Supplement*. United Nations Environment Programme, Nairobi, Kenya. 1-19.
70. UNEP, Jonathan Banks, и UNEP, (2002). Report of the Methyl Bromide Technical Options Committee: 2002 [MBTOC] Assessment Report. Montreal Protocol on Substances That Deplete the Ozone Layer. Nairobi, 2002. 437. ISBN: 9280722875
71. United Nations and Environment Programme. (2010). Report of the Methyl Bromide Technical Options Committee (MBTOC) Assessment. Montreal Protocol on

Substances That Deplete the Ozone Layer. Kenya, Nairobi. 383. ISBN: 978-9966-20-000-6

72. Петуненков, С. В. Оптимизация уровня брома в рационах растущих свиней. Автореф. дис. канд. с.-х. наук 06.02.02. Саранск, 2000. 21.

73. Гурин, В. К., (2002). Эффективность использования поваренной соли, обогащенной бромом и йодом, при выращивании бычков на мясо. Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия аграрных наук. 4. 61-64.

74. Гурин, В. К., Шорец, Р. Д., Сергучёв С. В., Ярошевич, С. А. (2006). Эффективность использования рационов с микродобавками при выращивании бычков на мясо. Зоотехническая наука Беларуси : сборник научных трудов. 41, 176–182.

75. Киселева, М. В. Эффективность производства говядины с использованием кормовых добавок при выращивании и откорме бычков герефордской породы : дис. ... канд. с.-х. наук : 06.02.04. ; УГАВМ ; Троицк. 2008. 161.

76. Гурин, В. К., Люндышев, В. А., Шарейко, Н. А., Сапсалева, Т. Л., Возмитель, Л. А., Курепин, А. А. Эффективность использования питательных веществ рационов с микродобавками йода и брома бычками. В сборнике: Актуальные проблемы интенсивного развития животноводства. Материалы XVIII Международной научно-практической конференции, посвященной 85-летию зооинженерного факультета и 175-летию УО "Белорусская государственная сельскохозяйственная академия". 2015. 36-40.

77. Greve, P. A. (1983). Bromide-ion residues in food and feedstuffs. Food and Chemical Toxicology, 21(4), 357–359. [https://doi.org/10.1016/0278-6915\(83\)90088-1](https://doi.org/10.1016/0278-6915(83)90088-1)

78. Awadallah, R. M., Sherif, M. K., Amrallah, A. H., & Grass, F. (1986). Determination of trace elements of some Egyptian crops by instrumental neutron activation, inductively coupled plasma-atomic emission spectrometric and flameless atomic absorption spectrophotometric analysis. Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry Articles, 98(2), 235–246. <https://doi.org/10.1007/bf02037086>



79. Hou, X., Zhang, Y., Chai, C., Liu, G., Wang, K., & Qian, Q. (1997). A study of six elements daily dietary intake of Chinese people. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 222(1-2), 165–170. <https://doi.org/10.1007/bf02034264>

80. Waheed, S., Zaidi, J. H., & Ahmad, S. (2003). Instrumental neutron activation analysis of 23 individual food articles from a high altitude region. Part II. Determination of toxic trace elements. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 258(1), 73–81. <https://doi.org/10.1023/a:1026253924758>

81. Howe, A., Fung, L. H., Lalor, G., Rattray, R., & Vutchkov, M. (2005). Elemental composition of Jamaican foods 1: A survey of five food crop categories. *Environmental Geochemistry and Health*, 27(1), 19–30. <https://doi.org/10.1007/s10653-004-5671-7>

82. Van Paemel, M., Dierick, N., Janssens, G., Fievez, V., & De Smet, S. (2010). Selected trace and ultratrace elements: Biological role, content in feed and requirements in animal nutrition – Elements for risk assessment. EFSA Supporting Publications, 7(7). 1132. <https://doi.org/10.2903/sp.efsa.2010.en-68>

83. Giulivo, M., Capri, E., Kalogianni, E., Milacic, R., Majone, B., Ferrari, F., ... Barceló, D. (2017). Occurrence of halogenated and organophosphate flame retardants in sediment and fish samples from three European river basins. *Science of The Total Environment*, 586, 782–791. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.02.0>

84. Brandsma, S. H., Leonards, P. E. G., Leslie, H. A., & de Boer, J. (2015). Tracing organophosphorus and brominated flame retardants and plasticizers in an estuarine food web. *Science of The Total Environment*, 505, 22–31. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2014.08.072>

85. Covaci, A., Roosens, L., Dirtu, A. C., Waegeneers, N., Van Overmeire, I., Neels, H., & Goeyens, L. (2009). Brominated flame retardants in Belgian home-produced eggs: Levels and contamination sources. *Science of The Total Environment*, 407(15), 4387–4396. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2008.09.057>

86. Zheng, X.-B., Wu, J.-P., Luo, X.-J., Zeng, Y.-H., She, Y.-Z., & Mai, B.-X. (2012). Halogenated flame retardants in home-produced eggs from an electronic waste recycling region in South China: Levels, composition profiles, and human dietary



exposure assessment. *Environment International*, 45, 122–128.

<https://doi.org/10.1016/j.envint.2012.04.006>

87. Bateman, N., Jefferson R., Simon, T., Thompson J., & Vale A. *Oxford Desk Reference: Toxicology*. Oxford University Press, 2014. 229-230,

<https://doi.org/10.1093/med/9780199594740.001.0001>

88. World Health Organization. 2018. *Alternative drinking-water disinfectants: bromine, iodine and silver*. Geneva: Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. [https://www.who.int/water\\_sanitation\\_health/publications/bromine-02032018.pdf](https://www.who.int/water_sanitation_health/publications/bromine-02032018.pdf) ; ISBN 978-92-4-151369-2

89. Александров, Ю.А. *Кормовые токсикозы сельскохозяйственных животных и птицы: Учебное пособие*. Мар. гос. ун-т. Йошкар-Ола. 2000. 88 с.

90. Council Directive 98/83/EC of 3 November 1998 on the quality of water intended for human consumption OJ L 330, 5.12.1998, p. 32–54

91. Міністерство охорони здоров'я України. Наказ 02.05.2022. № 721 Зареєстровано в Міністерстві юстиції України 16 травня 2022 р. за № 524/37860. Про затвердження Гігієнічних нормативів якості води водних об'єктів для задоволення питних, господарсько-побутових та інших потреб населення. Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0524-22#Text>

92. Міністерство охорони здоров'я України. Наказ № 222 від 23.07.96. Зареєстровано в Міністерстві юстиції України 16 грудня 1996 р. за № 715/1740. Із змінами, внесеними згідно з Наказом МОЗ № 218 (z0569-98) від 23.07.98). Про затвердження Санітарних правил і норм по застосуванню харчових добавок. Режим доступу: [https://zakononline.com.ua/documents/show/188396\\_522201](https://zakononline.com.ua/documents/show/188396_522201)

93. Ahmad, M. K., Khan, A. A., Ali, S. N., & Mahmood, R. (2015). Chemoprotective Effect of Taurine on Potassium Bromate-Induced DNA Damage, DNA-Protein Cross-Linking and Oxidative Stress in Rat Intestine. *PLOS ONE*, 10(3), e0119137. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0119137>

94. Міністерство охорони здоров'я України. Наказ № 52 від 14.01.2020. Зареєстровано в Міністерстві юстиції України 10 лютого 2020 р. за № 156/34439. Про затвердження гігієнічних регламентів допустимого вмісту хімічних і

біологічних речовин в атмосферному повітрі населених місць. Режим доступу:  
[https://zakononline.com.ua/documents/show/483794\\_734308](https://zakononline.com.ua/documents/show/483794_734308)

95. Бгатов, А. В. (1999). Биогенная классификация химических элементов. Журнал "Философия науки". 2(6), 12–24.

96. Погорелов, М. В., Бумейстер, В. І., Ткач, Г. Ф., Бончев, С. Д., Сікора, В. З., Суходуб, Л. Ф., Данильченко, С. М. Макро- та мікроелементи (обмін, патологія та методи визначення): монографія. Суми: Вид-во СумДУ, 2010. 147 с.

97. McCall, A. S., Cummings, C. F., Bhave, G., Vanacore, R., Page-McCaw, A., & Hudson, B. G. (2014). Bromine Is an Essential Trace Element for Assembly of Collagen IV Scaffolds in Tissue Development and Architecture. *Cell*, 157(6), 1380–1392. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.05.009>

98. Bailey, A. J., Mansell, J. P., Sims, T. J., & Banse, X. (2004). Biochemical and mechanical properties of subchondral bone in osteoarthritis. *Biorheology*. 41(3-4), 349-58.

99. Sand, J. M. B., Genovese, F., Gudmann, N. S., & Karsdal, M. A. (2019). Type IV collagen. *Biochemistry of Collagens, Laminins and Elastin*, 37–49. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-817068-7.00004-5>

100. Bächinger, H. P., Mizuno, K., Vranka, J. A., & Boudko, S. P. (2010). Collagen Formation and Structure. *Comprehensive Natural Products II*, 469–530. <https://doi.org/10.1016/b978-008045382-8.00698-5>

101. Abreu-Velez, A., & Howard, M. (2012). Collagen IV in normal skin and in pathological processes. *North American Journal of Medical Sciences*, 4(1), 1. <https://doi.org/10.4103/1947-2714.92892>

102. Бабков А.В., Попков В.А. Общая, неорганическая и органическая химия. Учебное пособие. М.: Медицинское информационное агентство, 2015. 568.

103. Птущенко, Н. Ю., Пасиешвили Т. М.. (2016). Минеральный „портрет“ человека в норме и при патологии. Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини, 2, 55–66. <https://doi.org/10.15407/internalmed2016.02.051>

104. Ptushchenko, N. Yu., Pasiyeshvili, T. M. (2017). Mineral «portrait» of human in health and disease. Macronutrients, or two sides of the same coin — how vital it becomes dangerous. *Shidnoevr. z. vnutr. simejnoi med.* 1, 108-115. <https://dx.doi.org/10.15407/internalmed2017.01.108>

105. Скальный А. В. Химические элементы в физиологии и экологии человека. М.: Издательский дом «ОНИКС 21 век». 2004. 216. ISBN 5-329-00942-1

106. Чекман, И. С.; Пелешук, А. П.; Пятак, О. А. Справочник по клинической фармакологии и фармакотерапии. Издательство: Киев: Здоровье. 1986. 736.

107. March, P. A., Podell, M., & Sams, R. A. (2002). Pharmacokinetics and toxicity of bromide following high-dose oral potassium bromide administration in healthy Beagles. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 25(6), 425–432. <https://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2885.2002.00440.x>

108. Gupta, R. C. *Veterinary Toxicology: Basic and Clinical Principles*. 1. ed. Amsterdam: Elsevier, 2007. 1438. ISBN: 978-0-12-385926-6

109. Plumb, D. C. *Veterinary Drug Handbook*. 6th ed. Stockholm, Wis. : Ames, Iowa: PharmaVet ; Distributed by Blackwell Pub, 2008. 1120. ISBN:9780813810973

110. Куцан О.Т., Оробченко О.Л., Кочергін Ю.А. Токсико-біохімічна характеристика неорганічних елементів та застосування рентгенофлуоресцентного аналізу у ветеринарній медицині. – Харків: Планета-прінт, 2014. 300. ISBN 978-966-2046-43-4

111. Meletis, C. D. (2011). Iodine. *Journal of Evidence-Based Complementary & Alternative Medicine*, 16(3), 190–194. <https://dx.doi.org/10.1177/2156587211414424>

112. J. du Toit & Casey N. H. (2010). Effect of bromine and iodine in drinking water on production parameters of broilers. *South African Journal of Animal Science*. 40(4), 301-310. <https://doi.org/10.4314/sajas.v40i4.65238>

113. Оробченко, О. Л., Даншина О. І., Курбацька О. В. (2017). Визначення параметрів гострої токсичності бромю для перепелів. Науково-технічний

бюлетень Державного науково-дослідного контрольного інституту ветеринарних препаратів та кормових добавок і Інституту біології тварин. 2(18), 336–342.

114. Van Leeuwen, F. X. R., den Tonkelaar, E. M., & van Logten, M. J. (1983). Toxicity of sodium bromide in rats: Effects on endocrine system and reproduction. *Food and Chemical Toxicology*, 21(4), 383–389. [https://doi.org/10.1016/0278-6915\(83\)90092-3](https://doi.org/10.1016/0278-6915(83)90092-3)

115. Van Leeuwen, F. X. R., Sangster, B., & Hildebrandt, A. G. (1987). The Toxicology of Bromide Ion. *CRC Critical Reviews in Toxicology*, 18(3), 189–213. <https://doi.org/10.3109/10408448709089861>

116. Loeber, J. G., Franken, M. A. M., & van Leeuwen, F. X. R. (1983). Effect of sodium bromide on endocrine parameters in the rat as studied by immunocytochemistry and radioimmunoassay. *Food and Chemical Toxicology*, 21(4), 391–404. [https://doi.org/10.1016/0278-6915\(83\)90093-5](https://doi.org/10.1016/0278-6915(83)90093-5)

117. Шафран, Л. М., Бабій, В. Ф., Третьякова, О. В., Леонова, Д. І. (2013). До проблеми токсикологічної та еколого-гігієнічної оцінки бромвміщуючих антипіренів. *Актуальные проблемы транспортной медицины*. 2(32), 38–49.

118. Петросян, В. С. (2009). Диоксины: пугало или реальная угроза? *Теоретическая и прикладная экология, Экотоксикология*, 1, 41–47.

119. Епифанцев, А. В. (2006). Диоксины и здоровье населения. *Современные проблемы токсикологии*, 1, 14–26.

120. Roza, G. Bromine. 1st ed. *Understanding the elements of the periodic table*. New York: Rosen Central, 2009. 48.

121. Anke, M. Essentiality of arsenic, bromine, fluorine and titanium for animal and man. *Proceedings Book 3rd International symposium on trace elements in human: new perspectives*. Greece, 2001. 204–228.

122. Olszowy, H. A., Rossiter, J., Hegarty, J., Geoghegan, P., Haswell-Elkins, M. (1998). Background Levels of Bromide in Human Blood. *Journal of Analytical Toxicology*, 22(3), 225-230. <https://doi.org/10.1093/jat/22.3.225>

123. Pavelka, S. (2004). Metabolism of bromide and its interference with the

metabolism of iodine. *Physiol Res.* 53(1), 81-90.

124. Babicky, A., Pavelka, S., & Vobecky, M. (2005). Biological Half-lives of Bromide and Sodium in the Rat Are Connected and Dependent on the Physiological State. *Biological Trace Element Research*, 103(1), 049–058.

<https://doi.org/10.1385/bter:103:1:049>

125. Frances, C., Hoizey, G., Lamiable, D., Millart, H., & Trenque, T. (2003). Bromism from Daily Over Intake of Bromide Salt. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology*, 41(2), 181–183. <https://doi.org/10.1081/clt-120019135>

126. Rauws, A. G., & Van Logten, M. J. (1975). The influence of dietary chloride on bromide excretion in the rat. *Toxicology*, 3(1), 29–32.

[https://doi.org/10.1016/0300-483x\(75\)90005-0](https://doi.org/10.1016/0300-483x(75)90005-0)

127. Pavelka, S., Babický, A., & Vobecký, M. (2005). Biological half-life of bromide in the rat depends primarily on the magnitude of sodium intake. *Physiol Res.* 54(6), 639-44.

128. Rauws, A. G. (1983). Pharmacokinetics of bromide ion—an overview. *Food and Chemical Toxicology*, 21(4), 379–382. [https://doi.org/10.1016/0278-6915\(83\)90091-1](https://doi.org/10.1016/0278-6915(83)90091-1)

129. Pavelka, S., Babicky, A., Vobecky, M., Lener, J., & Svandová, E. (2000). Bromide Kinetics and Distribution in the Rat. I.: Biokinetics of <sup>82</sup>Br-Bromide. *Biological Trace Element Research*, 76(1), 57–66. <https://doi.org/10.1385/bter:76:1:57>

130. Pavelka, S., Babický, A., Vobecký, M., & Lener, J. (2000). Bromide Kinetics and Distribution in the Rat. II.: Distribution of Bromide in the Body. *Biological Trace Element Research*, 76(1), 67–74. <https://doi.org/10.1385/bter:76:1:67>

131. Marsan, E. S., & Bayse, C. A. (2020). A Halogen Bonding Perspective on Iodothyronine Deiodinase Activity. *Molecules*, 25(6), 1328.

<https://doi.org/10.3390/molecules25061328>

132. Pavelka, S., Babický, A., Lener, J., & Vobecký, M. (2002). Impact of high bromide intake in the rat dam on iodine transfer to the sucklings. *Food and Chemical Toxicology*, 40(7), 1041–1045. [https://doi.org/10.1016/s0278-6915\(02\)00024-8](https://doi.org/10.1016/s0278-6915(02)00024-8)

133. Vobecký, M., & Babický, A. (1994). Effect of enhanced bromide intake on

the concentration ratio I/Br in the rat thyroid gland. *Biological Trace Element Research*, 43-45(1), 509–516. <https://doi.org/10.1007/bf02917354>

134. Vobecký, M., Babický, A., Lener, J., & Švandová, E. (1996). Interaction of bromine with iodine in the rat thyroid gland at enhanced bromide intake. *Biological Trace Element Research*, 54(3), 207–212. <https://doi.org/10.1007/bf02784432>

135. Lucht, H. L., Casey, N. H., & Sawosz, E. (2018). Survival and development of embryos of *Gallus gallus domesticus* treated with inorganic bromide. *South African Journal of Animal Science*, 48(3), 583. <https://doi.org/10.4314/sajas.v48i3.19>

136. Du Toit, J., & Casey, N. H. (2012). Iodine as an alleviator of bromine toxicity in thyroid, liver and kidney of broiler chickens. *Livestock Science*, 144(3), 269–274. <https://doi.org/10.1016/j.livsci.2011.12.011>

137. Коцюмбас І.Я. Доклінічні дослідження ветеринарних лікарських засобів. Львів : Тріада плюс, 2005. 356 с.

138. State Service for Geology and Subsoil of Ukraine (SSGSU). 2021. Archive: groundwater: resources, use, quality. Available at: <https://www.geo.gov.ua/groundwater-archive/>

139. Каркищенко, Н. Н., Грачев, С. В. Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских технологиях. М.: Профиль, 2010. 358.

140. Западнюк, И. П., Западнюк, В. И., Захария, Е. А., Западнюк, Б. В. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте. 3-е изд., перераб. и доп. Киев: Вища школа. Головное изд-во, 1983. 383.

141. Деклараційний патент України на корисну модель № 121245 А61М 31/00. Пристрій для внутрішньошлункового введення щурам ксенобіотиків та біологічно активних речовин при використанні в токсикологічних експериментах / Куцан О.Т., Оробченко О.Л., Доценко Р.В. ; заявник і патентовласник ННЦ «ІЕКВМ»; заява 26.06.2017 – u 2017 06528; опубліковано 27.11.2017, 22. 2.

142. ДСТУ 4120 – 2002. Комбікорми повнораціонні для

сільськогосподарської птиці. Технічні умови. Введ. 2002-30-09. Київ : Держспоживстандарт України, 2002. 12.

143. Левченко, В. І. Клінічна діагностика внутрішніх хвороб тварин. Біла Церква, 2004. 608 с.

144. ДСТУ 5028:2008. Яйця курячі харчові. Технічні умови, Введ. 2008-12-06. Київ : Держспоживстандарт України, 2009. 21.

145. Жаров, А. В., Иванов, И. В., Стрельников, А. П. Вскрытие и патоморфологическая диагностика болезней животных. М.: Колос, 2003. 400.

146. Косенко, М. В. Токсикологічний контроль нових засобів захисту тварин: Методичні рекомендації. К., 1997. 34 с.

147. Заболоцкий, В. Т., Поляков, В. Ф. (1965). Методика подсчета эритроцитов на колориметре типа ФЭК-М. Тр. Всесоюз. института экспериментальной ветеринарии. 31, 281-286.

148. Никитин, В. Н. Атлас крови сельскохозяйственных и лабораторных животных. М.: Гос. изд-во с.-х. литературы, 1949. 48.

149. Влізло, В. В. Лабораторні методи досліджень у біології, тваринництві та ветеринарній медицині : довідник. Львів, СПОЛОМ, 2012. 764.

150. Левченко, В. І. Ветеринарна клінічна біохімія. Біла Церква, 2002. 400.

151. Камышников, В. С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностики: в 2 Т. Т.2. Мн.: «Беларусь». 2000. 495.

152. Гриневич, Ю. А., Алферов, А. И. (1981). Определение иммунных комплексов. Лаб. дело. 8, 493-496.

153. Меньшиков, В. В. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник. М.: Медицина, 1987. 386.

154. Правила передзабійного ветеринарного огляду тварин і ветеринарно-санітарної експертизи м'яса та м'ясних продуктів затверджені наказом Державного департаменту ветеринарної медицини Міністерства аграрної політики України від 07.06.2002 № 28 та зареєстровані в Міністерстві юстиції України 21.06.2002 за № 524/6812. URL: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/z0524-02>



155. ДСТУ 3136:2017 Птиця сільськогосподарська для забою. Технічні умови; введ. 2019-01-01. Київ : Держспоживстандарт України, 2017. 22.

156. ДСТУ 3143:2013 М'ясо птиці. Загальні технічні умови. На заміну ДСТУ 3143-95 ; введ. 2014-01-01. Київ : Держспоживстандарт України, 2013. 30.

157. ДСТУ 8253:2015 М'ясо птиці. Методи хімічного аналізування свіжості; введ. 2017-01-04. Київ : Держспоживстандарт України, 2015. 14.

158. Зажарська, Н. М., Куцак, Р. С., Бібен, І. А., Кунєва, Л. В. Ветеринарно-санітарна експертиза. Практикум. Навчальний посібник (перевидання). Дніпро, 2017. 193.

159. Оробченко, О.Л. (2013). Моніторингові дослідження вмісту неорганічних елементів у продукції птахівництва. Сучасне птахівництво.4(125), 4-9.

160. SanPiN 4630-88. Sanitarni pravila i normi okhoroni poverkhnevikh vod vid zabrudnennia (SanPiN 4630-88. Sanitary rules and norms of protection of surface waters from pollution). 21.10.1991. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/v4630400-88#Text>

161. Orobchenko, O., Koreneva, Yu., Paliy, A., Rodionova, K., Korenev, M., Kravchenko, N., Pavlichenko, O., Tkachuk, S., Nechyporenko, O., and Nazarenko, S. (2022). Bromine in Chicken Eggs, Feed, and Water from Different Regions of Ukraine. *Potravinarstvo Slovak Journal of Food Sciences*, 16, 42–54. <https://doi.org/10.5219/1710>

162. Оробченко, О. Л., Куцан, О. Т., Коренева, Ю. М. (2018). Токсикокінетика Броду в організмі білих щурів-самців за умов одноразового перорального введення натрію броміду. Вісник Сумського національного аграрного університету. Серія: Ветеринарна медицина, 1(42), 177-185.

163. Коренева, Ю. М. (2018). Визначення параметрів гострої токсичності неорганічного Броду для білих щурів. *Вет. медицина: Міжвід. тематич. наук. зб.*, 104, 257-263.

164. Оробченко, О. Л. Романько, М. Є., Коренева, Ю. М., Куцан, О.Т. (2019). Токсикодинаміка Броду в організмі білих щурів за умов гострого



отруєння натрію бромідом. Біологія тварин, 21(1), 40-47.

<https://doi.org/10.15407/animbiol21.01.040>

165. Оробченко, О., Куцан, О., Коренева, Ю. Токсикокінетика Броду в організмі білих щурів за умов одноразового перорального введення : матеріали Третього щорічного регіонального наукового симпозиуму в рамках концепції «Єдине здоров'я» за підтримки ПЗБЗ в Україні (16-20 квітня). Київ. 2018. С. 156.

166. Коренева, Ю. М. Зміни коефіцієнтів маси внутрішніх органів у щурів за хронічного отруєння Бромом. «Актуальні проблеми сучасної біології, тваринництва та ветеринарної медицини», присвяченої 100-річчю заснування Національної академії аграрних наук України та 80-річчю від дня народження академіка НААН, Заслуженого діяча науки і техніки України, Героя України, президента НААН (1996–2011) Михайла Васильовича Зубця (1938–2014): Матеріали Міжнародної науково-практичної конференції. (4–5 жовтня 2018 року). Львів: Біологія тварин, 20(3). 2018. С. 126.

<https://doi.org/10.15407/animbiol20.03>

167. Коренева, Ю., Романько, М., Оробченко, О., Куцан, О. Токсикодинаміка броду в організмі щурів за умов хронічного надходження : матеріали Четвертого щорічного регіонального наукового симпозиуму в рамках концепції «Єдине здоров'я» за підтримки ПЗБЗ в Україні (20-24 травня). Київ. 2019. С. 464.

168. Дунаєв, Ю., Оробченко, О., Романько, М., Коренева, Ю. Токсикокінетика Броду в організмі білих щурів за умов тривалого надходження з кормом : матеріали Четвертого щорічного регіонального наукового симпозиуму в рамках концепції «Єдине здоров'я» за підтримки ПЗБЗ в Україні (20-24 травня). Київ. 2019. С. 449.

169. Куцан, О. Т., Оробченко, О. Л., Коренева, Ю. М. Показники якості та безпечності м'яса курей-несучок за умов надходження з кормом різних доз натрію броміду. «Актуальні проблеми підвищення якості та безпека виробництва й переробки продукції тваринництва» : матеріали Міжнародної науково-практичної конференції. (14 лютого 2020 року). Дніпро. 2020. С. 331-

333.

170. Коренева Ю. М., Оробченко О. Л., Коренев М. І. Критерії отруєння Бромом курей-несучок за умов його субхронічного надходження з кормом. «Сучасні аспекти лікування і профілактики хвороб тварин»: Матеріали IV Всеукраїнської науково-практичної Інтернет-конференції (15-16 жовтня 2020 року) Полтава. 2020. С. 73-74.

171. Kutsan, O. T., Orobchenko, O. L. and Koreneva, Yu. M. (2020) The quality and safety of eggs obtained from laying hens after their experimental poisoning with sodium bromide. Journal for Veterinary Medicine, Biotechnology and Biosafety, 6(1), 25–30. <https://doi.org/10.36016/JVMBBS-2020-6-1-5>

172 Коренева, Ю. М. (2020). Токсикокінетика Брому в організмі курей-несучок за умов субхронічного надходження з кормом натрію броміду. Науковий вісник ветеринарної медицини, 2, 140-149. <https://doi.org/10.33245/2310-4902-2020-160-2-140-149>

173. Деклараційний патент України на корисну модель № 143071 МПК (51) G01N 33/08, G01N 23/223 / Спосіб прижиттєвої діагностики отруєння Бромом сільськогосподарської птиці / Куцан О. Т., Коренева Ю. М., Оробченко О. Л. ; заявник і власник патенту Національний науковий центр «Інститут експериментальної і клінічної ветеринарної медицини» ; заявл. 21.01.2020 – и 2020 00347; опубл. 10.07.2020, бюл. № 13/2020. 4.

174. Стегній, Б.Т., Оробченко, О.Л., Коренева, Ю.М. Науково-методичні рекомендації «Діагностика та профілактика отруєння Бромом сільськогосподарської птиці» розглянуто та затверджено на засіданні Методичної комісії Національно-наукового центру «Інститут експериментальної і клінічної ветеринарної медицини»: протокол № 4 від 29 жовтня 2020 р. і схвалено Науково-методичною радою Держпродспоживслужби: протокол № 1 від 12 травня 2021 р. Харків: Стиль-Издат, 2021, 19 с.

175. Koreneva, Y. M., Orobchenko, O. L., Romanko, M. Y., Malova, N. G., Sachuk, R. M., Gutyj, B. V. and Radzykhovskiy, M. L. (2023). Influence of high-bromine poultry products on clinical-biochemical blood parameters of white rats.

<https://doi.org/10.15421/022319>

176. Коренева Ю. М. Динаміка рівня тиреоїдних гормонів у білих щурів при споживанні продукції птахівництва з підвищеним вмістом бромю. «Актуальні аспекти розвитку ветеринарної медицини в умовах Євроінтеграції», присвяченої 85-річчю заснування факультету ветеринарної медицини ОДАУ : матеріали Міжнародної науково-практичної конференції науково-педагогічних працівників та молодих науковців (14-15 вересня 2023 року) Одеса. 2023. С. 369-373.

177. Оробченко, А. Л. (2014). Мониторинг комбикормов и их компонентов для разных видов животных в Украине на содержание общего железа. Ветеринарный врач. 4. 59-63.

178. Куцан, О. Т., Оробченко, О. Л. (2015). Моніторинг мікроелементів у кормах – необхідна умова ранньої діагностики і профілактики полімікроелементозів високопродуктивних тварин. Науково-технічний бюлетень Інституту біології тварин ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок. 16(2). 98-101.

179. Шевцова, Г. М., Оробченко, О. Л., Коломієць, Ю. В. (2016). Уміст неорганічних елементів у м'ясі та молоці за різних технологій ведення м'ясного та молочного скотарства. Ветеринарна медицина: міжвідомчий тематичний науковий збірник. 102. 227-231.

180. Проданчук, М. Г., Великий, В. І., Кучак, Ю. А. (2001). Модельні методичні підходи до токсикологогігієнічної оцінки небезпеки та прогнозу ситуаційного ризику щодо формування асортименту і обсягів застосування пестицидів у сільському господарстві України. Совр. пробл. токсикологии. 4. 43–44.

181. Жемчужин, С. Г. (2008). Разработка и применение современных инсектицидов. Агрохимия, 8, 20–27.

182. Ларіна, Я. С., Попов, О. О. (2020). Сучасні тенденції розвитку ринку яєць і яєчних продуктів в Україні. Економіка та управління підприємствами. 45,

113-120. <https://doi.org/10.32843/infrastruct45-19>

182. Weber, R., Herold, C., Hollert, H., Kamphues, J., Blepp, M., & Ballschmiter, K. (2018). Reviewing the relevance of dioxin and PCB sources for food from animal origin and the need for their inventory, control and management. *Environmental Sciences Europe*, 30(1). <https://doi.org/10.1186/s12302-018-0166-9>

183. Zuiderveen, E., Slootweg, J. C., & de Boer, J. (2020). Novel brominated flame retardants - A review of their occurrence in indoor air, dust, consumer goods and food. *Chemosphere*, 126816. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.126816>

184. Wang, J.-X., Bao, L.-J., Shi, L., Liu, L.-Y., & Zeng, E. Y. (2019). Characterizing PBDEs in fish, poultry, and pig feeds manufactured in China. *Environmental Science and Pollution Research*. <https://doi.org/10.1007/s11356-018-04057-2>

185. Toor, G. S., Haggard, B. E., & Donoghue, A. M. (2007). Water Extractable Trace Elements in Poultry Litters and Granulated Products. *The Journal of Applied Poultry Research*, 16(3), 351–360. <https://doi.org/10.1093/japr/16.3.351>

186. Korish, M. A., & Attia, Y. A. (2020). Evaluation of Heavy Metal Content in Feed, Litter, Meat, Meat Products, Liver, and Table Eggs of Chickens. *Animals*, 10(4), 727. <https://doi.org/10.3390/ani10040727>

187. Vainikka, P., & Hupa, M. (2012). Review on bromine in solid fuels – Part 2: Anthropogenic occurrence. *Fuel*, 94, 34–51. <https://doi.org/10.1016/j.fuel.2011.11.021>

188. McTigue, N. E., Cornwell, D. A., Graf, K., & Brown, R. (2014). Occurrence and consequences of increased bromide in drinking water sources. *Journal - American Water Works Association*, 106(11), E492–E508. <https://doi.org/10.5942/jawwa.2014.106.0141>

189. Winid, B. (2015). Bromine and water quality – Selected aspects and future perspectives. *Applied Geochemistry*, 63, 413–435. <https://doi.org/10.1016/j.apgeochem.2015.10.004>

190. Good, K. D., & VanBriesen, J. M. (2017). Power Plant Bromide Discharges and Downstream Drinking Water Systems in Pennsylvania. *Environmental Science &*

Technology, 51(20), 11829–11838. <https://doi.org/10.1021/acs.est.7b03003>

191. Римар, М. В., Краєвська, А. С., Дулин, І. С. (2012). Екологічна безпека видобування сланцевого газу в Україні. Регіональна економіка. 4. 109-114.

192. Прибилова, В. М. (2015). Оцінка якісного складу питних підземних вод Сеноман-нижньокрейдяного водоносного комплексу на території Харківської області. Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна, Геологія. Географія. Екологія, 43, 75–82. <https://doi.org/10.26565/2410-7360-2015-43-11>

193. Гриценко, А. В., Васенко, О. Г. (2020). Екологічні проблеми Харківської області та шляхи їх вирішення. Екологічна безпека: проблеми і шляхи вирішення: зб. наук. Статей XVI Міжнародної науково-практичної конференції (м. Харків, 14-18 вересня 2020 р.) / УКРНДІЕП. ПП «Стиль-Іздат», 3-6.

194. Державна служба геології та надр України (ДСГНУ). 2021. Архів: підземні води: ресурси, використання, якість. Режим доступу: <https://www.geo.gov.ua/groundwater-archive/>

195. Головаха В.І. Функціональний стан печінки і її патологія у коней (етіологія, патогенез і діагностика) : Автореф. дис... д-ра вет. наук: 16.00.01. Біла Церква, 2004. 43.

196. Фасоля, В.П. (2008). Діагностика і лікування гепатопанкреатичного синдрому в собак. Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького, 2-1(37), 378-384.

197. Жукова, І. О., Костюк, І. О., Світлична-Кулак, Ю.С. (2017). Гематологічні і біохімічні показники крові собак за умов застосування «Неоверму» та протекторів-антитоксикантів. Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького, 19(73), 46-49.

198. Соловійова, Л. М., Єрохіна, О. М., Пересунько, О. Д., Човгун, А, М. (2022). Диференційна діагностика хвороб печінки у собак. Вісник Сумського національного аграрного університету. Серія «Ветеринарна медицина», 3(58),

51-59.

199. Durbin, R. P. (1964). Anion Requirements for Gastric Acid Secretion. *The Journal of General Physiology*, 47(4), 735–748. <https://doi.org/10.1085/jgp.47.4.735>

200. Al-Akel, A.S., Alkahem-Al-Balawi, H.F., Al-Misned, F., Mahboob, S., Ahmad, Z., & Suliman, E.M. (2010). Effects of dietary copper exposure on accumulation, growth, and hematological parameters in *Cyprinus carpio*. *Toxicological and Environmental Chemistry*, 92, 1865–1878. <https://doi.org/10.1080/02772248.2010.486230>

201. Gutyj, B., Martyshchuk, T., Bushueva, I., Semeniv, B., Parchenko, V., Kaplaushenko, A., Magrelo, N., Hirkovyy, A., Musiy, L., & Murska, S. (2017). Morphological and biochemical indicators of blood of rats poisoned by carbon tetrachloride and subject to action of liposomal preparation. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*, 8(2), 304–309. <https://doi.org/10.15421/021748>

202. Khariv, M., Gutyj, B., Ohorodnyk, N., Vishchur, O., Khariv, I., Solovodzinska, I., Mudrak, D., Grymak, C., & Bodnar, P. (2017). Activity of the T- and B-system of the cell immunity of animals under conditions of oxidation stress and effects of the liposomal drug. *Ukrainian Journal of Ecology*, 7(4), 536–541. [https://doi.org/10.15421/2017\\_157](https://doi.org/10.15421/2017_157)

203. Yevtushenko, A.V., Sirenko, O.S., Boyko, V.S., & Romanko, M.E. (2019). Study of acute and subacute toxicity parameters of “Rybokhin” biological product on the model of carp. *Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences*, 21(94), 25–32. <https://doi.org/10.32718/nvlvet9405>

204. Бебешко, В. Г., Бруслова, К. М., Цветкова, Н. М., Пушкарьова, Т. І., Дмитренко, І. В. (2019). Вплив оточуючого середовища на стан гемопоезу, розвиток і перебіг гострих лейкемій у дітей після аварії на ЧАЕС. *Український журнал медицини, біології та спорту*, 4, 6(22), 110-118. <https://doi.org/10.26693/jmbs04.06.110>

205. Swennen, Q., Decuypere, E., & Buyse, J. (2007). Implications of dietary macronutrients for growth and metabolism in broiler chickens. *World's Poultry*

Science Journal, 63(4), 541–556. <https://doi.org/10.1017/S0043933907001602>

206. Melnyk, A., Sakara, V., Vovkotrub, N., Kharchenko, A., & Bilyk, B. (2021). Metabolic disorders in poultry (review). *Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences*, 23(103), 125-135. <https://doi.org/10.32718/nvlvet10317>

207. Kirk, K. L. (1991). *Biochemistry of the Elemental Halogens and Inorganic Halides*. <https://doi.org/10.1007/978-1-4684-5817-6>

208. Downs, A.J.; Adams, C.J. *The Chemistry of Chlorine, Bromine, Iodine and Astatine: Pergamon Texts in Inorganic Chemistry*; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 2017; Volume 7.

209. *Технологія м'яса та м'ясних продуктів*. За ред. М.М. Клименка. К.: Вища освіта, 2006. 640.

210. Dhouibi, R., Affes, H., Ben Salem, M., Charfi, S., Marekchi, R., Hammami, S., Zeghal, K., & Ksouda, K. (2021). Protective effect of *Urtica dioica* in induced neurobehavioral changes, nephrotoxicity and hepatotoxicity after chronic exposure to potassium bromate in rats. *Environmental Pollution*, 287, 117657. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2021.117657>

211. Jiang, X., Shi, P., Jiang, L., Qiu, J., Xu, B., Pan, Y., & Zhou, Q. (2022). In vivo toxicity evaluations of halophenolic disinfection byproducts in drinking water: A multi-omics analysis of toxic mechanisms. *Water Research*, 218, 118431. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2022.118431>

212. Kohlmeier, M. (2003). Bromine. *Nutrient Metabolism. Food Science and Technology*, 753–756. <https://doi.org/10.1016/B978-012417762-8.50110-1>

213. Lam, A., Vetal, N., Matalon, S., & Aggarwal, S. (2016). Role of heme in bromine-induced lung injury. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1374(1), 105–110. <https://doi.org/10.1111/nyas.13086>

214. Addis, D. R., Lambert, J. A., Ford, D. A., Jilling, T., & Matalon, S. (2021). Halogen gas exposure: toxic effects on the parturient. *Toxicology Mechanisms and Methods*, 31(4), 272–287. <https://doi.org/10.1080/15376516.2020.1736702>

215. Woodling, K. A., Chitranshi, P., Jacob, C. C., Loukotková, L., Von



Tungeln, L. S., Olson, G. R., Patton, R. E., Francke, S., Mog, S. R., Felton, R. P., Beland, F. A., Zang, Y., & Gamboa da Costa, G. (2022). Toxicological evaluation of brominated vegetable oil in Sprague Dawley rats. *Food and Chemical Toxicology*, 165, 113137. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2022.113137>

216. Velický, J., Titlbach, M., Dusková, J., Vobecký, M., Strbák, V., & Raska, I. (1997). Potassium bromide and the thyroid gland of the rat: morphology and immunohistochemistry, RIA and INAA analysis. *Annals of Anatomy*, 179(5), 421–431. [https://doi.org/10.1016/S0940-9602\(97\)80041-6](https://doi.org/10.1016/S0940-9602(97)80041-6)

217. Velický, J., Titlbach, M., Lojda, Z., Dusková, J., Vobecký, M., Strbák, V., & Raska, I. (1998). Long-term action of potassium bromide on the rat thyroid gland. *Acta Histochemica*, 100(1), 11–23. [https://doi.org/10.1016/S0065-1281\(98\)80003-2](https://doi.org/10.1016/S0065-1281(98)80003-2)

218. Jones, B. A., Tinsley, I. J., Wilson, G., & Lowry, R. R. (1983). Toxicology of brominated fatty acids: metabolite concentration and heart and liver changes. *Lipids*, 18(4), 327–334. <https://doi.org/10.1007/BF02534710>

219. Fabri, A. Z. (2005). Ekologohihiiienichni aspekty poshyrennia endemichnoho zoba v riznykh bioheokhimichnykh zonakh Zakarpattia [Ecological and hygienic aspects of the spread of endemic goiter in various biogeochemical zones of Zakarpattia]. *Endocrinology*, 10, 41–50 (in Ukrainian)

220. Малинин, О. А., Хмельницкий, Г. А., Куцан, А. Т. Ветеринарная токсикология: Учебное пособие. Корсунь-Шевченковский: ЧП Майдаченко, 2002. 464.



## **ДОДАТКИ**

**ДОДАТОК А**  
**(довідковий)**  
**СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА**

## Монографії

1 Оробченко О.Л., Романько М. Є., Палій Анат. П., Палій Анд. П., Павліченко О. В., Коваленко Л. В., Ярошенко М. О., **Коренева Ю. М.**, Курбацька О. В., Маслюк А. В. Основи токсикологічної безпеки кормів у сільському господарстві: монографія. Харків: ФОП Бровін О. В., 2023. 698 С. *(Дисертантка брала участь у написанні розділу 5 Мінеральні речовини в кормах та отруєння пов'язані з ними, зокрема, матеріали дисертації увійшли до підрозділу 5.7 Умовно-есенційні мікроелементи й пов'язані з ними токсикози).*

### Статті в зарубіжних періодичних наукових виданнях країн Організації економічного співробітництва та розвитку та/або Європейського Союзу

2 Orobchenko, O., **Koreneva, Yu.**, Paliy, A., Rodionova, K., Korenev, M., Kravchenko, N., Pavlichenko, O., Tkachuk, S., Nechyporenko, O., and Nazarenko, S. (2022). Bromine in Chicken Eggs, Feed, and Water from Different Regions of Ukraine. *Potravinarstvo Slovak Journal of Food Sciences*, 16, 42–54. <https://doi.org/10.5219/1710> (**Scopus Q3**) *(Дисертантка брала участь в проведенні досліджень та аналізі отриманих результатів).*

### Наукові статті у фахових виданнях України категорії «А»

3 **Koreneva, Y. M.**, Orobchenko, O. L., Romanko, M. Y., Malova, N. G., Sachuk, R. M., Gutyj, B. V. and Radzykhovskiy, M. L. (2023). Influence of high-bromine poultry products on clinical-biochemical blood parameters of white rats. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*, 14(1), 125–30. <https://doi.org/10.15421/022319> (**Web of Science, Scopus**) *(Дисертантка брала участь в проведенні досліджень та аналізі отриманих результатів).*

### Наукові статті у фахових виданнях України категорії «Б»

4 Оробченко, О. Л., Куцан, О. Т., **Коренева, Ю. М.** (2018). Токсикокінетика Броду в організмі білих щурів-самців за умов одноразового перорального введення натрію броміду. *Вісник Сумського національного аграрного університету. Серія: Ветеринарна медицина*, 1(42), 177-185. *(Дисертантка брала участь в проведенні досліджень, аналізі отриманих*

*результатів та підготовці статті до друку).*

5 **Коренева, Ю. М.** (2018). Визначення параметрів гострої токсичності неорганічного Броду для білих щурів. *Вет. медицина: Міжвід. тематич. наук. зб.*, 104, 257-263.

6 Оробченко, О. Л. Романько, М. Є., **Коренева, Ю. М.**, Куцан, О.Т. (2019). Токсикодинаміка Броду в організмі білих щурів за умов гострого отруєння натрію бромідом. *Біологія тварин*, 21(1), 40-47. <https://doi.org/10.15407/animbio121.01.040> *(Дисертантка брала участь в проведенні досліджень, аналізі отриманих результатів та підготовці статті до друку).*

7 Kutsan, O. T., Orobchenko, O. L. and **Koreneva, Yu. M.** (2020) The quality and safety of eggs obtained from laying hens after their experimental poisoning with sodium bromide. *Journal for Veterinary Medicine, Biotechnology and Biosafety*, 6(1), 25–30. <https://doi.org/10.36016/JVMBBS-2020-6-1-5> *(Дисертантка провела експериментальні дослідження, проаналізувала отримані результати та брала участь у підготовці статті до друку).*

8 **Коренева, Ю. М.** (2020). Токсикокінетика Броду в організмі курей-несучок за умов субхронічного надходження з кормом натрію броміду. *Науковий вісник ветеринарної медицини*, 2, 140-149. <https://doi.org/10.33245/2310-4902-2020-160-2-140-149>

### **Патенти України на корисну модель**

9 Деклараційний патент України на корисну модель № 143071 МПК (51) G01N 33/08, G01N 23/223 / Спосіб прижиттєвої діагностики отруєння Бродом сільськогосподарської птиці / Куцан О. Т., **Коренева Ю. М.**, Оробченко О. Л. ; заявник і власник патенту Національний науковий центр «Інститут експериментальної і клінічної ветеринарної медицини» ; заявл. 21.01.2020 – и 2020 00347; опубл. 10.07.2020, бюл. № 13/2020. – 4 с. *(Дисертантка провела дослідження, отримала нові дані та брала участь в оформленні документів на патент)*

## Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

### Науково-практичні рекомендації

10 Стегній, Б.Т., Оробченко, О.Л., **Коренева, Ю.М.** Науково-методичні рекомендації «Діагностика та профілактика отруєння Бромом сільськогосподарської птиці» розглянуто та затверджено на засіданні Методичної комісії Національно-наукового центру «Інститут експериментальної і клінічної ветеринарної медицини»: протокол № 4 від 29 жовтня 2020 р. і схвалено Науково-методичною радою Держпродспоживслужби: протокол № 1 від 12 травня 2021 р. Харків: Стиль-Издат, 2021, 19 с. *(Дисертантка брала участь у проведенні досліджень, аналізі результатів та оформленні методичних рекомендацій)*

### Тези та матеріали конференцій

11 Оробченко, О., Куцан, О., **Коренева, Ю.** Токсикокінетика Брому в організмі білих щурів за умов одноразового перорального введення : матеріали Третього щорічного регіонального наукового симпозіуму в рамках концепції «Єдине здоров'я» за підтримки ПЗБЗ в Україні (16-20 квітня). Київ. 2018. С. 156. *(Дисертантка брала участь у проведенні досліджень, аналізі результатів та підготовці тез до друку)*

12 **Коренева, Ю. М.** Зміни коефіцієнтів маси внутрішніх органів у щурів за хронічного отруєння Бромом. «Актуальні проблеми сучасної біології, тваринництва та ветеринарної медицини», присвяченої 100-річчю заснування Національної академії аграрних наук України та 80-річчю від дня народження академіка НААН, Заслуженого діяча науки і техніки України, Героя України, президента НААН (1996–2011) Михайла Васильовича Зубця (1938–2014): Матеріали Міжнародної науково-практичної конференції. (4–5 жовтня 2018 року). Львів: Біологія тварин, 20(3). 2018. С. 126.  
<https://doi.org/10.15407/animbiol20.03>

13 **Коренева, Ю.**, Романько, М., Оробченко, О., Куцан, О. Токсикодинаміка броду в організмі щурів за умов хронічного надходження : матеріали Четвертого щорічного регіонального наукового симпозіуму в рамках

концепції «Єдине здоров'я» за підтримки ПЗБЗ в Україні (20-24 травня). Київ. 2019. С. 464. *(Дисертантка брала участь у проведенні досліджень, аналізі результатів та підготовці тез до друку).*

14 Дунаєв, Ю., Оробченко, О., Романько, М., **Коренева, Ю.** Токсикокінетика Броду в організмі білих щурів за умов тривалого надходження з кормом : матеріали Четвертого щорічного регіонального наукового симпозиуму в рамках концепції «Єдине здоров'я» за підтримки ПЗБЗ в Україні (20-24 травня). Київ. 2019. С. 449. *(Дисертантка брала участь у проведенні досліджень, аналізі результатів та підготовці тез до друку).*

15 Куцан, О. Т., Оробченко, О. Л., **Коренева, Ю. М.** Показники якості та безпечності м'яса курей-несучок за умов надходження з кормом різних доз натрію броміду. «Актуальні проблеми підвищення якості та безпека виробництва й переробки продукції тваринництва» : матеріали Міжнародної науково-практичної конференції. (14 лютого 2020 року). Дніпро. 2020. С. 191-193. *(Дисертантка брала участь у проведенні досліджень, аналізі результатів та підготовці тез до друку).*

16 **Коренева Ю. М.**, Оробченко О. Л., Коренев М. І. Критерії отруєння Бромом курей-несучок за умов його субхронічного надходження з кормом. «Сучасні аспекти лікування і профілактики хвороб тварин»: Матеріали ІV Всеукраїнської науково-практичної Інтернет-конференції (15-16 жовтня 2020 року) Полтава. 2020. С. 73-74. *(Дисертантка брала участь у проведенні досліджень, аналізі результатів та підготовці тез до друку).*

17 **Коренева Ю. М.** Динаміка рівня тиреоїдних гормонів у білих щурів при споживанні продукції птахівництва з підвищеним вмістом броду. «Актуальні аспекти розвитку ветеринарної медицини в умовах Євроінтеграції», присвяченої 85-річчю заснування факультету ветеринарної медицини ОДАУ : матеріали Міжнародної науково-практичної конференції науково-педагогічних працівників та молодих науковців (14-15 вересня 2023 року) Одеса. 2023. С. 369-373.

**ДОДАТОК Б****(довідковий)**

**Стегній, Б.Т., Оробченко, О.Л., Коренева, Ю.М. Науково-методичні рекомендації «Діагностика та профілактика отруєння Бромом сільськогосподарської птиці» розглянуто та затверджено на засіданні Методичної комісії Національно-наукового центру «Інститут експериментальної і клінічної ветеринарної медицини»: протокол № 4 від 29 жовтня 2020 р. і схвалено Науково-методичною радою Держпродспоживслужби: протокол № 1 від 12 травня 2021 р. Харків: Стель-Издат, 2021, 19 с.**

**НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ АГРАРНИХ НАУК УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР  
«ІНСТИТУТ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ І КЛІНІЧНОЇ ВЕТЕРИНАРНОЇ  
МЕДИЦИНИ»**

**НАУКОВО-МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ  
«Діагностика та профілактика отруєння Бромом сільськогосподарської  
птиці»**

**Харків - 2021**



У ДК 619:615.916:546.33'141:636.52/.54.034:637.4/.5.05/07

Науково-методичні рекомендації «Діагностика та профілактика отруєння Бромом сільськогосподарської птиці» розглянуто і схвалено методичною комісією Національного наукового центру «Інститут експериментальної і клінічної ветеринарної медицини»: протокол № 4 від 29 жовтня 2020 р., схвалено Науково-методичною радою Держпродспоживслужби: протокол № 1 від 12 травня 2021 року

#### Автори:

Стегній Б.Т., доктор ветеринарних наук, професор, академік НААН, директор ННЦ «ІЕКВМ»;

Оробченко О.Л., доктор ветеринарних наук, завідувач лабораторією токсикологічного моніторингу ННЦ «ІЕКВМ»;

Коренева Ю.М., аспірант лабораторії токсикологічного моніторингу ННЦ «ІЕКВМ».

**Внутрішній рецензент:** Герілович І.О., кандидат ветеринарних наук, завідувач лабораторії з питань біобезпеки, управління якістю та метрології ННЦ «ІЕКВМ».

**Зовнішній рецензент:** Жукова І.О., доктор ветеринарних наук, професор, завідувач кафедри нормальної і патологічної фізіології ХДЗВА.

Стегній Б.Т., Оробченко О.Л., Коренева Ю.М. Діагностика та профілактика отруєння Бромом сільськогосподарської птиці : Методичні рекомендації / Харків, 2021.

Науково-методичні рекомендації встановлюють порядок діагностики та профілактики отруєння Бромом сільськогосподарської птиці.

Рекомендації призначені для спеціалістів державних лабораторій Держпродспоживслужби України, слухачів факультетів післядипломного навчання, науковців, викладачів та студентів вищих навчальних закладів III-IV рівнів акредитації за спеціальності 8.130501 – «Ветеринарна медицина»

#### ЗМІСТ

3

Вступ	4
1 Основна частина	5
1.1 Сфера застосування	5
1.2 Коротка характеристика Брому	5
1.3 Можливі шляхи надходження Брому та його сполук в організм тварин	6
1.4 Механізм токсичної дії Брому (токсикодинаміка і токсикокінестика)	7
1.5 Діагностичні критерії та профілактичні заходи за отруєння Бромом сільськогосподарської птиці	10
1.6 Ветеринарно-санітарна експертиза м'яса птиці за отруєння неорганічним Бромом	11
1.7 Ветеринарно-санітарна експертиза яєць за отруєння птиці неорганічним Бромом	12
Додаток А (додатковий), Бібліографія	14
Додаток Б (додатковий) Деклараційний патент України на корисну модель № 143071 «Спосіб прижиттєвої діагностики отруєння Бромом сільськогосподарської птиці»	16

Формат 60x84мм. Ум. друк. арк. 1,16. Тир. 100 прим. Зам. № 499-21.  
Підписано до друку 21.09.2021. Папір офсетний.  
Надруковано з чекану замовника у ФOP Бродів ОВ.  
61022, м. Хмель, вул. Тринітєва, 2, корп. 1, к.19. Т. (066) 822-74-30  
Сайтостро про внесення суб'єкта до Державного реєстру  
видавців та виготовників виданивчої продукції сервіс ДК 3687 від 23.09.09 р.



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА УКРАЇНИ З ПИТАНЬ БЕЗПЕЧНОСТІ  
ХАРЧОВИХ ПРОДУКТІВ ТА ЗАХИСТУ СПОЖИВАЧІВ

ВИТЯГ З ПРОТОКОЛУ № 1

засідання Науково-методичної ради Держпродспоживслужби

12 травня 2021 року

м. Київ

**ПОРЯДОК ДЕННИЙ:**

1. Розгляд Методичних рекомендацій що надійшли до Науково-методичної ради Держпродспоживслужби після рецензування.

– **ННЦ «Інститут експериментальної і клінічної ветеринарної медицини»:**

1. Методичні рекомендації з моніторингу асоційованих пневмоентеритів великої рогатої худоби вірусної етіології.

Розробники: Корнейков О.М., Стегній Б.Т., Солодянкін О.Ю., Лиманська О.Ю., Рудова Н.Г., Олешко А.Ю., Бородай Н.І., Перфілова С.І.

Рецензенти: Ушкалов В.О. академік НААН та Ситюк М.П. д.вет.н.

2. Науково-методичні рекомендації «Діагностика та профілактика отруєння бромом сільськогосподарської птиці».

Розробники: Стегній Б.Т., Оробченко О.Л., Коренева Ю.М.

Рецензенти: Фотіна Т.І. д.вет.н., професор та Ситюк М.П. д.вет.н.

3. Науково-методичні рекомендації «Визначення та ідентифікація наночасток металів у кормах для тварин і біологічних об'єктах».

Розробники: Оробченко О.Л., Романько М. Є., Абашин С.Л.

Рецензенти: Деревянко С.В. та Шуляк С.В. к.вет.н.

4. Науково-методичні рекомендації «Експрес-методика визначення загальної токсичності кормів з використанням фотолюмінісцентних мікроорганізмів *ph. Phosphoreum*».

Розробники: Курбацька О.В., Оробченко О.Л.

Рецензенти: Коцюмбас І.Я. академік НААН та Мягка К.С. к.в.н.

5. "Методичний посібник щодо розробки інституційної політики з біологічної безпеки і біологічного захисту на основі нормативно-правової

бази ЄС та МЄБ".

Розробники: Герілович І.О., Стегній Б.Т., Герілович А.П.

Рецензенти: Клестова З.С. д.вет.н. та Недосеков В.В. д.вет.н., професор.

6. Методичні рекомендації з ветеринарно-санітарних заходів біобезпеки та раннього упередження спалахів африканської чуми свиней у промисловому свинарстві (система біобезпеки «СТОПАЧСМІКС»).

Розробники: Стегній Б.Т., Бузун А.І., Палій А.П., Кольчик О.В., Кузьмінов А.В.

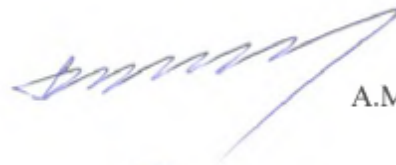
Рецензенти: Бабкін М.В. к.в.н. та Корнієнко Л.С. д.вет.н., професор.

#### **ПОСТАНОВИЛИ:**

Схвалити документи науково-методичного характеру, надані на розгляд Науково-методичної ради Держпродспоживслужби і прийняти до впровадження в практику.

**Рішення прийнято одногосно членами Науково-методичної ради.**

Голова Науково-методичної  
ради Держпродспоживслужби



А.М. Головко

Секретар Науково-методичної  
ради Держпродспоживслужби



О.П. Кудрявченко

**ДОДАТОК В**  
**(довідковий)**

**Деклараційний патент України на корисну модель № 143071 МПК (51)  
G01N 33/08, G01N 23/223 / Спосіб прижиттєвої діагностики отруєння  
Бромом сільськогосподарської птиці / Куцан О. Т., Коренева Ю. М.,  
Оробченко О. Л. ; заявник і власник патенту Національний науковий  
центр «Інститут експериментальної і клінічної ветеринарної медицини» ;  
заявл. 21.01.2020 – и 2020 00347; опубл. 10.07.2020, бюл. № 13/2020. – 4 с.**



УКРАЇНА



# ПАТЕНТ

## НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

### № 143071

#### СПОСІБ ПРИЖИТТЄВОЇ ДІАГНОСТИКИ ОТРУЄННЯ БРОМОМ СІЛЬСЬКОГОСПОДАРСЬКОЇ ПТИЦІ

Видано відповідно до Закону України "Про охорону прав на винаходи і корисні моделі".

Зарєєстровано в Державному реєстрі патентів України на корисні моделі 10.07.2020.

Заступник Міністра розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України

Д.О. Романович





УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **143071** (13) **U**  
 (51) МПК  
 G01N 33/08 (2006.01)  
 G01N 23/223 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ  
 ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА  
 СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА  
 УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**

(21) Номер заявки: <b>u 2020 00347</b>	(72) Винахідник(и): Куцан Олександр Тихонович (UA), Коренева Юлія Миколаївна (UA), Оробченко Олександр Леонідович (UA)
(22) Дата подання заявки: <b>21.01.2020</b>	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>10.07.2020</b>	(73) Власник(и): НАЦІОНАЛЬНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР "ІНСТИТУТ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ І КЛІНІЧНОЇ ВЕТЕРИНАРНОЇ МЕДИЦИНИ", вул. Пушкінська, 83, м. Харків, 61023 (UA)
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: <b>10.07.2020, Бюл.№ 13</b>	

**(54) СПОСІБ ПРИЖИТТЄВОЇ ДІАГНОСТИКИ ОТРУЄННЯ БРОМОМ СІЛЬСЬКОГОСПОДАРСЬКОЇ ПТИЦІ****(57) Реферат:**

Спосіб прижиттєвої діагностики отруєння бромом сільськогосподарської птиці включає відбір досліджуваного матеріалу, озолення проб, визначення вмісту неорганічних елементів за допомогою рентгенофлуоресцентного аналізу. Прижиттєво встановлюють ступінь отруєння бромом сільськогосподарської птиці. Як досліджуваний матеріал використовують білок яєць.

UA 143071 U



## UA 143071 U

Корисна модель належить до ветеринарної токсикології, а саме до способів діагностики отруєння тварин неорганічними елементами.

Бром - представник групи галогенів. Його фізіологічна роль в організмі пов'язана з вибіркоким посилюючим впливом на гальмівні процеси в нейронах кори головного мозку. Однак надлишок в організмі може призвести до отруєння (бромізм), що проявляється такими симптомами, як катаральний риніт, бронхіт, кон'юнктивіт, ентерит, а також порушеннями з боку нервової системи - сонливістю, атаксією, зниженням больової чутливості, слуху, зору й ін.

Діагностику отруєння неорганічними елементами проводять враховуючи характерні симптоми, результати дослідження кормів та води на вміст елемента [Уразаев Н.А. Эндемические болезни сельскохозяйственных животных [Текст] /Н.А. Уразаев, В.Я. Никитин, А.А. Кабыш и др. - М.: Агропромиздат, 1990. - 271 с.], що є недостатнім для встановлення остаточного діагнозу.

Існує також метод діагностики отруєнь неорганічними елементами, описаний в монографії [Малинин, О.А. Ветеринарная токсикология [Текст] /О.А. Малинин, Г.А. Хмельницкий, А.Т. Куцан. - Корсунь-Шевченковский: ЧП Майданченко, 2002. - 464 с.]. За цим способом проводять відбір проб патологічного матеріалу, а саме шлунка із вмістом, печінки, нирок та проводять аналіз вмісту того чи іншого неорганічного елемента атомно-адсорбційним методом, однак інформації щодо постановки діагнозу на отруєння бромом цей спосіб не передбачає.

Найбільш близьким аналогом за технічною суттю до запропонованого способу є спосіб діагностики хронічного нікелевого токсикозу у тварин (Патент України на корисну модель № 98568). Спосіб включає відбір вмісту сліпих відростків товстого відділу кишечника курей та дослідження проб на вміст нікелю за допомогою рентгенофлуоресцентного аналізу. Основними недоліками цього способу є вимушений забій птиці задля постановки діагнозу і те, що при отруєнні вміст елемента у вмісті сліпих відростків є неінформативним (оскільки сліпі відростки не є органами-мішенями отруйної дії елемента).

В основу корисної моделі поставлено задачу розробити спосіб прижиттєвої діагностики отруєння бромом сільськогосподарської птиці, у якому завдяки використанню нового досліджуваного матеріалу забезпечується прижиттєве встановлення ступеня отруєння.

Поставлена задача вирішується тим, що спосіб прижиттєвої діагностики отруєння бромом сільськогосподарської птиці, який включає відбір досліджуваного матеріалу, озолення проб, визначення вмісту неорганічних елементів за допомогою рентгенофлуоресцентного аналізу, згідно з корисною моделлю, прижиттєво встановлюють ступінь отруєння бромом сільськогосподарської птиці, а як досліджуваний матеріал використовують білок яєць.

Порівняльний аналіз запропонованого способу і найближчого аналога дозволяє зробити висновок, що використання прижиттєвого встановлення ступеня отруєння та використання як досліджуваного матеріалу білка яєць дає змогу вчасно діагностувати отруєння, призначити відповідне лікування.

Спосіб виконують таким чином.

За підозри на отруєння бромом курей-несучок відбирають білок яєць і досліджують проби на вміст бромов за допомогою рентгенофлуоресцентного аналізу, проводять розрахунок та статистичний аналіз і співставляють отримані дані з даними таблиці.

У білку яєць від курки №1 виявлено 27,15, № 2-31,64, № 3-29,17, № 4-32,48, № 5-33,14 мг/кг бромов, що в середньому становить  $30,71 \pm 2,49$  мг/кг і інтерпретується як легкий ступінь отруєння (23,01-61,82 мг/кг див. таблицю).

Приклад.

Дослід з хронічного отруєння птиці на моделі курей-несучок було проведено наступним чином.

Об'єктом дослідження були кури-несучки кросу Хайсекс Явон віком 365 днів та масою 1,2-1,6 кг. За принципом аналогів було сформовано три дослідні та одну контрольну групи тварин (n=15). Для годівлі птиці використовували повнораціонний комбікорм для курей-несучок КК 1-18. Фоновий показник вмісту бромов в комбікормі для курей складав 2,0 мг/кг корму. Корм дослідних груп щоденно змішували з водним розчином натрію броміду протягом 28 днів, наступні 14 днів продовжували спостереження за птицею без додавання до корму розчину натрію броміду. Кури I дослідної групи отримували з кормом бром у дозі 10,0 мг/кг, II-50,0 мг/кг, III-250,0 мг/кг корму. За період досліду кури всіх груп мали вільний доступ до води.

Впродовж експерименту проводили клінічні спостереження та збирання яєць від експериментальної птиці для визначення вмісту бромов в яйцях (окремо досліджували вміст елемента в білку, жовтку та шкаралупі) від курей-несучок. Визначення вмісту бромов проводили в об'єднаних пробах яєць за кожні дві доби досліду з використанням рентгенофлуоресцентного аналізу на спектрометрі "Спектроскан макс", відповідно до рекомендацій.



## UA 143071 U

Результати досліджень статистично оброблені за використання пакету програм STATISTICA 6, вірогідність отриманих результатів оцінювали за критерієм Стюдента. Максимальний вміст бромиду визначали у білці яєць, тому даний показник був прийнятий за маркер отруєння бромом. Динаміка вмісту бромиду в білці яєць дослідних курей-несучок за умов тривалого надходження натрію бромиду ( $M \pm m$ ,  $n=3$ ) наведена на діаграмі (див. креслення).

Провівши статистичну обробку даних були встановлені критерії отруєння бромом курей-несучок (див. таблицю).

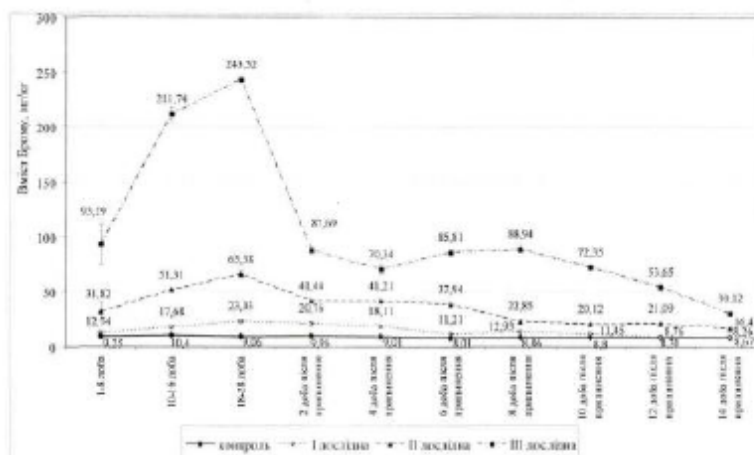
Таким чином, спосіб прижиттєвої діагностики хронічного отруєння бромом у тварин може використовуватися у лабораторіях ветеринарної медицини та господарствах різних форм власності. Запропонований спосіб дає змогу точно і вчасно діагностувати отруєння та призначити відповідне лікування.

Таблиця

Критерій Показник	Фізіологічна норма	Критичний максимум	Легкий ступінь отруєння	Середній ступінь отруєння	Тяжкий ступінь отруєння
Вміст бромиду у білці яєць, мг/кг	$\leq 9,67$	9,68-23,00	23,01-61,82	61,83-239,32	239,33<

## 15 ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб прижиттєвої діагностики отруєння бромом сільськогосподарської птиці, який включає відбір досліджуваного матеріалу, озонення проб, визначення вмісту неорганічних елементів за допомогою рентгенофлуоресцентного аналізу, який відрізняється тим, що прижиттєво встановлюють ступінь отруєння бромом сільськогосподарської птиці, як досліджуваний матеріал використовують білок яєць.



Комп'ютерна верстка І. Сковцова

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільськогосподарства України,  
вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601

**ДОДАТОК Г****(довідковий)**

**Картки зворотнього зв'язку про використання матеріалів дисертації при  
підготовці фахівців напряму «Ветеринарна медицина»**

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної та  
методичної роботи Одеського  
державного аграрного університету  
Інна МАЛЕЦЬКА

«22» вересня 2023 р.

А К Т

про впровадження/використання результатів  
дисертаційної роботи у навчальний процес

Даним актом стверджується, що результати дисертаційної роботи **Кореневої Юлії Миколаївни** на тему «Токсичність сполук Броду для курей та їх вплив на якість і безпечність продукції птахівництва» (галузь 21 Ветеринарія), які висвітлюються у Методичних рекомендаціях «**Діагностика та профілактика отруєння Бромом сільськогосподарської птиці**», впроваджено у навчальну програму при викладанні навчальних дисциплін «Ветеринарна токсикологія», «Ветеринарно-санітарна експертиза і гігієна кормів і кормових добавок» та «Ветеринарно-санітарна експертиза» для здобувачів вищої освіти другого (магістерського) рівня вищої освіти галузі знань 21 Ветеринарія факультету ветеринарної медицини (кафедра ветеринарної гігієни, санітарії і експертизи) Одеського державного аграрного університету

Розглянуто і схвалено на засіданні кафедри ветеринарної гігієни, санітарії і експертизи (протокол № 2 від «22» вересня 2023 р.).

Завідувачка кафедри ветеринарної гігієни,  
санітарії і експертизи, доктор  
ветеринарних наук, професор

Людмила ТАРАСЕНКО

Декан факультету ветеринарної медицини,  
кандидат ветеринарних наук, доцент

Катерина РОДІОНОВА



ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з науково-педагогічної,  
наукової роботи Полтавського  
державного аграрного університету

Олег ГОРБ

2023 р.



## А К Т

про впровадження/використання результатів  
дисертаційної роботи у навчальний процес

Даним актом стверджується, що результати дисертаційної роботи **Кореневої Юлії Миколаївни** на тему «Токсичність сполук Брому для курей та їх вплив на якість і безпечність продукції птахівництва» (галузь 21 Ветеринарія), які висвітлюються у Методичних рекомендаціях «**Діагностика та профілактика отруєння Бромом сільськогосподарської птиці**», впроваджено у навчальну програму при викладанні навчальних дисциплін «Ветеринарна токсикологія» та «Внутрішні хвороби тварин» для здобувачів вищої освіти другого (магістерського) рівня вищої освіти галузі знань 21 Ветеринарія, факультету ветеринарної медицини (кафедра терапії ім. професора П.І. Локеса) Полтавського державного аграрного університету.

Розглянуто і схвалено на засіданні кафедри терапії імені професора П.І. Локеса (протокол №3 від «09» жовтня 2023 р.).

Завідувач кафедри терапії  
ім. професора П.І. Локеса,  
кандидат ветеринарних наук, доцент

Надія ДМИТРЕНКО

Декан факультету ветеринарної медицини,  
доктор ветеринарних наук, професор

Сергій КУЛИНИЧ

**ДОДАТОК Д**

**Висновок етичного комітету з питань поводження з тваринами у наукових дослідженнях**



ЗАТВЕРДЖУЮ:

В.о директора Національного наукового центру «Інститут експериментальної і клінічної ветеринарної медицини», доктор ветеринарних наук, професор



А. П. Палій

« 27 » листопада 2023 р.

### ВИСНОВОК БІОЕТИЧНОЇ ЕКСПЕРТИЗИ

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ, ЩО ВИКОНУВАЛИСЬ

**ЮЛІЄЮ МИКОЛАЇВНОЮ КОРЕНЕВОЮ**

ЗА ТЕМОЮ «ТОКСИЧНІСТЬ СПОЛУК БРОМУ ДЛЯ КУРЕЙ ТА ЇХ ВПЛИВ НА ЯКІСТЬ І БЕЗПЕЧНІСТЬ ПРОДУКЦІЇ ПТАХІВНИЦТВА»

Комісія з біоетики Національного наукового центру «Інститут експериментальної і клінічної ветеринарної медицини» в складі Голови, заступника директора з наукової роботи, к. вет. наук Боровкова С.Б., та членів комісії: вченого секретаря ННЦ «ІЕКВМ»; к. б. н., Коваленко Л. В.; зав. сектору менеджменту якості наукових досліджень та випробувань, к. вет. наук Герілович І. О.; к. вет. наук, п. н. с. лабораторії вивчення хвороб свиней, Кольчик О. В.; канд. вет. наук, п. н. с. лабораторії вірусних хвороб птиці Ткаченка С. В. (склад затверджено Наказом В.о директора ННЦ «ІЕКВМ» від 05.09.2023 р., № 14-з) на своєму засіданні 24.11.2023 р., протокол № 2-23, вивчили матеріали експериментальних досліджень, проведених здобувачкою Кореневою Ю. М. за виконання дисертаційної роботи «Токсичність сполук бромю для курей та їх вплив на якість і безпечність продукції птахівництва». За результатами роботи комісії зроблено висновок.

**Висновок комісії:** Встановлено, що при проведенні експериментальних досліджень з виконання дисертаційної роботи Ю. М. Кореневою за темою «Токсичність сполук бромю для курей та їх вплив на якість і безпечність продукції птахівництва» було дотримано основні принципи біоетики. Кількість тварин у групах за експериментальних досліджень була мінімально необхідною з урахуванням адекватності щодо мети дослідження. Всі дослідження ґрунтувались на принципах моральних цінностей людини, гуманного поводження з піддослідними тваринами, їх захисту від болю та страждань. Досліди проведені з дотриманням всіх біоетичних вимог відповідно до Статті 26 Закону України «Про захист тварин від жорстокого

поводження», Європейської Конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей (ETS №123, 1986) та «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001).

Голова комісії:

кандидат ветеринарних наук,  
заступник директора з наукової роботи



Боровков С.Б.