

Читать
онлайн
Read
onlineГорохова Л.Г.^{1,2}, Михайлова Н.Н.¹

К вопросу о токсическом действии брома и его неорганических соединений на организм (обзор литературы)

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний», 654041, Новокузнецк, Россия;

²Кузбасский гуманитарно-педагогический институт ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет», 654041, Новокузнецк, Россия

РЕЗЮМЕ

Изучение влияния различных химических элементов на организм человека является актуальным направлением, поскольку позволяет определять закономерности распределения и миграции этих элементов в тканях, а также их роль в развитии специфических патологий. Среди неорганических химических веществ особое место занимают бром и его неорганические соединения, широко применяемые в промышленности, сельском хозяйстве и медицине. Поиск и отбор литературных источников для выявления физиологических эффектов и особенностей токсического действия брома и бромистых соединений на организм человека и экспериментальных животных осуществлён с использованием библиографических баз данных Scopus, MedLine, Web of Science, PubMed, The Cochrane Library, РИНЦ, Cyberleninka. Анализ данных показал, что бром и бромоводородная кислота относятся к высокоопасным веществам (2-й класс опасности), а бромид кальция и бромид натрия – к умеренно опасным (3-й класс опасности). В высоких концентрациях все перечисленные вещества обладают раздражающим действием, вызывают нарушение обменных процессов, прежде всего минерального. Наиболее поражаемые органы и системы: центральная нервная система, дыхательная система, желудочно-кишечный тракт, печень, почки, щитовидная железа, слизистые, кожные покровы, глаза.

Ключевые слова: бром; бромид натрия; бромид кальция; бромоводородная кислота; острое и хроническое токсическое воздействие; обзор

Для цитирования: Горохова Л.Г., Михайлова Н.Н. К вопросу о токсическом действии брома и его неорганических соединений на организм (обзор литературы). *Гигиена и санитария*. 2024; 103(7): 744–753. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2024-103-7-744-753> <https://elibrary.ru/cehmkt>

Для корреспонденции: Горохова Лариса Геннадьевна, канд. биол. наук, вед. науч. сотр. лаб. молекулярно-генетических и экспериментальных исследований ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний», 654041, Новокузнецк. E-mail: ponomarikova@mail.ru

Участие авторов: Горохова Л.Г. – концепция исследования, сбор материала, написание текста; Михайлова Н.Н. – редактирование. Все соавторы – утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила: 15.04.2024 / Принята к печати: 19.06.2024 / Опубликовано: 31.07.2024

Larisa G. Gorokhova^{1,2}, Nadezhda N. Mikhailova¹

On the issue of the toxic effect of bromine and its inorganic compounds on the body (literature review)

¹Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation;

²Kuzbass Humanitarian and Pedagogical Institute of the “Kemerovo State University”, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation

ABSTRACT

The study of the influence of various chemical elements on the human body is a relevant area, since it allows detecting the patterns of distribution and migration of these elements in tissues, as well as their role in the development of specific diseases. Among inorganic chemicals, a special place is occupied by bromine and its inorganic compounds widely used in industry, agriculture, and medicine. The search and selection of literature sources to identify the physiological effects and features of the toxic impact of bromine and bromide compounds on the human body and experimental animals was carried out using bibliographic databases: Scopus, MedLine, Web of Science, PubMed, The Cochrane Library, RISC, Cyberleninka. Data analysis showed bromine and hydrobromic acid to be classified as highly hazardous substances (hazard class 2), and calcium bromide and sodium bromide are considered moderately hazardous ones (hazard class 3). In high concentrations, all substances have an irritating effect. The most affected organs and systems are: central nervous system, respiratory system, gastrointestinal tract, liver, kidneys, thyroid gland, mucous membranes, skin, eyes. They cause a violation of metabolic processes, primarily mineral ones.

Keywords: bromine; sodium bromide; calcium bromide; hydrobromic acid; acute and chronic toxic effects; review

For citation: Gorokhova L.G., Mikhailova N.N. On the issue of the toxic effect of bromine and its inorganic compounds on the body (literature review). *Gigiena i Sanitariya / Hygiene and Sanitation, Russian journal*. 2024; 103(7): 744–753. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2024-103-7-744-753> <https://elibrary.ru/cehmkt> (In Russ.)

For correspondence: Larisa G. Gorokhova, MD, PhD, leading researcher, Lab. of molecular genetics and experimental research of the Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation; Associate Professor of the Department natural science disciplines of the Kuzbass Humanitarian and Pedagogical Institute of the Kemerovo State University, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation. E-mail: ponomarikova@mail.ru

Contribution: Gorokhova L.G. – the concept of the study, collection of material, writing the text; Mikhailova N.N. – editing. All authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of the manuscript final version.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgement. The study had no sponsorship.

Received: April 15, 2024 / Accepted: June 19, 2024 / Published: July 31, 2024

Изучение влияния различных химических элементов на организм человека является актуальным направлением, поскольку позволяет определять закономерности распределения и миграции этих элементов в тканях, их роль в обменных процессах в норме и при развитии специфических интоксикаций. Для живых организмов нет химических элементов полезных или вредных. Являясь, с одной стороны, жизненно необходимыми, они в избыточных количествах могут быть опасными для здоровья [1–3].

Среди неорганических химических соединений особое место занимают бром и его неорганические соединения, которые, несмотря на наличие токсических свойств, широко применяются в промышленности, сельском хозяйстве и медицине.

Бром (Br_2) – химически активный неметалл, относится к группе галогенов. Простое вещество бром при нормальных условиях является тяжёлой летучей, ядовитой и едкой жидкостью красно-бурого цвета с сильным неприятным «тяжёлым» запахом, отдалённо напоминающим запах одновременно йода и хлора.

Бром применяют при получении ряда неорганических и органических веществ, в аналитической химии. Соединения брома используют в качестве топливных добавок, пестицидов, ингибиторов горения. Известны содержащие бром лекарственные препараты. В лечебной практике широко используется природная йодобромная вода, которая оказывает воздействие на функциональное состояние нервной системы: повышает порог болевой и кожной чувствительности, нормализует процессы возбуждения и торможения, терморегуляции, улучшает сон. Положительное влияние йодобромная вода оказывает также на процессы кровообращения и состояния сердечно-сосудистой системы. У пациентов, принимающих йодобромные процедуры, нормализуется ритм дыхания, снижается артериальное давление.

В 2014 г. исследование показало, что бром (в форме бромид-иона) является необходимым кофактором биосинтеза коллагена IV, делая элемент существенным в архитектуре базальной мембраны и развитии тканей у животных [4]. С помощью радиоактивных изотопов брома было установлено избирательное поглощение его щитовидной железой, мозговым слоем почек и гипофизом. Он хорошо всасывается в кишечнике и сравнительно равномерно распределяется в организме человека. Концентрация ионов брома выше в тканевой жидкости, чем в клетках. Выделение брома из организма происходит с мочой в течение нескольких недель. Скорость выделения этого микроэлемента в значительной степени зависит от содержания хлоридов в организме. Так, при низком содержании последних наблюдаются аккумуляция (накопление) брома и его пониженное выделение с мочой. Повышенное поступление хлоридов с пищей сопровождается ускоренным выделением брома [5–9]. С бромом связано как минимум 11 различных патологий, он чаще других элементов приводит к повышенному риску для здоровья человека [10].

Актуальность изучения брома обусловлена его специфической ролью в формировании и развитии некоторых болезней, а также способностью вступать в конкурентные отношения с йодом. Именно с данным фактом некоторые авторы связывают признаки нарастающего дефицита йода, наблюдающиеся сегодня не только в России, но и во всём мире. Природно-антропогенные условия являются одним из основных факторов, влияющих на накопление брома в человеческом организме. В органах и тканях женского организма отмечено более высокое содержание брома по сравнению с мужским. Были зафиксированы максимальные концентрации брома в аорте, тогда как обычно они обнаруживаются в щитовидной железе, крови, слизистой желудка. Высокое содержание брома отмечено в органах и тканях системы крово- и лимфообращения, а наименьшее – в нервной системе. В дыхательной системе мужчин уровень концентрации брома был выше, чем у женщин [11–15].

Бром и его пары ядовиты: токсическая доза для организма составляет 3 г, летальная – от 35 г. Токсические проявления хронической бромидной интоксикации называются бромизмом. Уже при содержании брома в воздухе в концентрации около 0,001% наблюдаются раздражение слизистых оболочек, головокружение, носовые кровотечения, а при более высоких концентрациях – спазмы дыхательных путей, удушье. Для человека смертельная доза перорально составляет 14 мг/кг [10]. Концентрация газообразного брома 11–23 мг/м³ вызывает сильное удушье, 30–60 мг/м³ – чрезвычайно опасна, а 200 мг/м³ может оказаться смертельной за очень короткое время. Попадание на кожу жидкого брома вызывает зуд, при длительном действии образуются медленно заживающие язвы. Бром оказывает глубокое действие на лимфатические железы, в особенности на окологрудинную железу, яичники и яички. Особенно опасно отравление парами брома людей, страдающих астмой и болезнями лёгких, так как при вдыхании паров брома очень высока вероятность отёка лёгких. Жидкий бром при попадании на кожу вызывает болезненные и долго не заживающие ожоги, при этом изначально бром оказывает охлаждающее действие на кожу, а после некоторой задержки вызывает ощущение жжения, которое может перейти в глубокие химические ожоги и потемнение кожи [16]. Воспалительные поражения верхних дыхательных путей, светобоязнь и блефароспазм наблюдаются при более высоких концентрациях вещества. Следует отметить, что более тяжёлые респираторные симптомы могут проявляться через несколько часов после воздействия [17]. При концентрациях ниже 6,5 мг/м³ бром становится лакриматором. Попадая на роговицу и на конъюнктиву, раздражает чувствительные окончания тройничного нерва, затем через двигательные волокна лицевого нерва вызывает возбуждение мышц век и слёзных желёз. Возникает двойной защитный рефлекс – блефароспазм и обильное, неукротимое слезотечение (реакция со стороны слёзных желёз) [18].

Раздражающее действие на слизистые оболочки носа и зева отчётливо проявляется при воздействии вещества в дозе 0,013–0,023 мг/л, но многие авторы отмечают нижнюю границу 0,004 мг/л [19].

В экспериментальных условиях изучены биологические периоды полураспада брома в 15 различных органах и тканях крыс в дополнение к периоду полураспада во всём теле, для чего измеряли радиоактивную концентрацию изотопа ⁸²Br в образцах тканей, полученных с интервалами 12–396 ч от животных, которые непрерывно (до 17 дней) получали меченый Br с питьевой водой. Значения периода полувыведения, рассчитанные на основе экспериментальных данных с помощью статистической программы SPSS, варьировались от 94,3 ± 14,6 ч в щитовидной железе до 235 ± 88,9 ч в печени. В большинстве изученных тканей период полураспада брома был короче, чем во всём организме, где он составлял 197,8 ± 22,2 ч. Существенная корреляция между значениями стабильной концентрации вещества и биологическим периодом полураспада была обнаружена для большинства тканей (кроме печени) [20].

Биологический период полувыведения брома при приёме внутрь составляет от 12 до 30 дней при среднем клиренсе 0,68 мл/мин [21].

В многочисленных исследованиях определялись параметры острой токсичности брома для разных видов животных (табл. 1) [22–24].

По величине ЛД₅₀ при внутрижелудочном введении бром относится к веществам 3-го класса опасности (вещества умеренно опасные) [25].

В опытах на кроликах и морских свинках выявлено местное раздражающее действие брома на кожу [26]. Чистый бром (жидкий или парообразный) чрезвычайно сильно раздражает кожу. При контакте с этим веществом в отличие от большинства других химических агентов не возникает немедленной видимой кожной реакции, что часто приводит к более обширным повреждениям. Как правило, местный

Таблица 1 / Table 1

Острая токсичность брома при разных способах поступления вещества в организм (по данным литературы)

Acute toxicity of bromine in different ways of the substance intake into the body according to literature data

Объект изучения The study object	Тип теста Test type	Способ введения Administration route	Доза Dose
Человек / Human	LDLo	Перорально / Per Os	14 мг/кг (mg/kg)
	LCLo	Ингаляционно / By inhalation	1000 ppm
Белые крысы / White rats	LD ₅₀	Перорально / Per Os	2600 мг/кг (mg/kg)
	LC ₅₀	Ингаляционно / By inhalation	2700 мг/м ³ (mg/m ³)
Белые мыши / White mice	LD ₅₀	Перорально / Per Os	3100 мг/кг (mg/kg)
	LC ₅₀	Ингаляционно / By inhalation	750 ppm/9M
Кролики / Rabbits	LD ₅₀	Перорально / Per Os	4160 мг/кг (mg/kg)
	LCLo	Ингаляционно / By inhalation	180 ppm/6.5 H
Морские свинки / Guinea pigs	LD ₅₀	Перорально / Per Os	5500 мг/кг (mg/kg)

эффект проявляется в изменении цвета кожи на коричневатый, образовании волдырей и медленно заживающих язв [27].

Исследование острого ингаляционного воздействия брома изучалось на мышах. Мыши-самцы подвергались однократному ингаляционному воздействию в концентрации 750 и 240 ppm брома в течение 5–30 и 15–270 мин соответственно. Наблюдение за животными велось в течение нескольких недель после ингаляции, рассчитывали среднее время гибели. Бром при более продолжительном воздействии стал причиной небольшого процента смертности в течение первого дня. Гибель животных зависела от времени воздействия брома; при постоянных концентрациях среднее время гибели уменьшалось с увеличением времени воздействия [28].

В опытах четырёхчасовое вдыхание паров брома в концентрации 0,1 мг/л у крыс и кроликов вызывало урежение дыхания, снижение обоняния; концентрация 0,5 мг/л вызывала нарушение функций сердечно-сосудистой, нервной и эндокринной систем. Порог раздражающего действия для крыс составил 0,01 мг/л [29].

Ингаляционное воздействие элементарного брома также было исследовано на кошках, кроликах и морских свинках. Ингаляция в течение 7 ч в дозе до 23 ppm вызывала лёгкое раздражение дыхательных путей и лёгкую одышку у кошек, кроликов и морских свинок, тогда как доза 180 ppm вызывала нарушения функции центральной нервной системы (ЦНС). Аутопсия погибших морских свинок и кроликов после трёхчасового воздействия при 300 ppm брома выявила отёк лёгких, псевдомембранозные отложения на трахее и бронхах и кровоизлияния в слизистую оболочку желудка. Очаги бронхопневмонии были обнаружены у животных, умерших через несколько дней после ингаляции, также у них имелись признаки функциональных нарушений в ЦНС [30].

Субхроническое ингаляционное воздействие изучено в опытах на белых крысах, мышах и кроликах в виде непрерывных четырёхчасовых ингаляций в концентрациях 0,02–0,2 ppm в течение четырёх месяцев. У животных, вдыхавших 0,2 ppm брома, развились нарушения функций дыхательной, нервной и эндокринной систем. Концентрация 0,02 ppm не вызывала каких-либо побочных эффектов [26].

Известны результаты изучения хронического воздействия брома в эксперименте на крысах-самцах и самках крыс линии Wistar (ежедневное поступление брома с пищей в течение 180 дней (6 мес) в дозе 0,01 мг/кг). У животных в процессе затравки были выявлены незначительные изменения поведенческих реакций и некоторых показателей крови [26].

Описаны также случаи отравления крупного рогатого скота: концентрация брома в сыворотке крови более 30 ммоль/л (2400 мг/л) приводила к признакам нарушения координации движений [21].

Пары Br₂ в концентрации 1,2–2 мг/л вызывают гибель части морских свинок, кроликов и кошек, а при 0,15 мг/л

в течение 7 ч – раздражение дыхательных путей и лёгкую одышку. При концентрации 0,1 мг/л и четырёхчасовом вдыхании у крыс и кроликов происходит урежение дыхания, снижение обоняния, увеличение числа свободнолежащих клеток в верхних дыхательных путях; при 0,5 мг/л присоединяется нарушение функций сердечно-сосудистой, нервной и эндокринной систем. Порог раздражающего действия для крыс составляет 0,01 мг/л. При четырёхмесячном вдыхании 0,12 мг/л наблюдается снижение массы тела, урежение дыхания, нарушение функции сердечно-сосудистой системы, понижение возбудимости центральной нервной системы, нарушение функций и увеличение массы щитовидной железы и надпочечников. Через один месяц после прекращения опыта порог обоняния не возвращается к норме.

У людей после вдыхания небольших концентраций Br₂ развиваются кашель, увеличение секреции слизистых, носовые кровотечения, чувство стеснения в груди, головокружение, головная боль, иногда рвота и понос, боли в теле, сыпь на туловище и конечностях, исчезающая на следующий день. При более высоких концентрациях – коричневая окраска слизистой рта, конъюнктивы, характерный запах выдыхаемого воздуха, насморк, слюнотечение, кашель, удушье, спазм голосовой щели, охриплость, бронхит (бронхиальная астма); позже – более тяжёлые симптомы. Раздражающее действие на слизистые носа и зева отчётливо проявляется при вдыхании 0,013–0,032 мг/л. При введении кроликам меченого Br₂ больше всего его обнаруживается в гипофизе, затем в щитовидной железе, семенниках, печени, крови, мозге и мозжечке [19].

В открытой печати представлено значительное количество публикаций, посвящённых исследованию клинических случаев отравления бромом. Так, описан случай: 21-летний мужчина получил химический ожог правого предплечья, когда случайно пролил бром во время эксперимента, и у него развились одышка и фарингалгия; его доставили в больницу в качестве пациента скорой помощи. По прибытии пострадавший был в сознании, частота пульса 98, температура тела 36,8 °С, артериальное давление 132/80 мм рт. ст., частота дыхания 25 и сатурация кислорода 100%. Был выражен сухой кашель. Анализ газов артериальной крови и биохимические показатели крови оставались в норме. На основании этих данных пациенту был поставлен диагноз «химическое повреждение дыхательных путей и бульбарный конъюнктивит от воздействия брома и химический ожог правого предплечья». Однако респираторное состояние пострадавшего после госпитализации ухудшилось, возник отёк лёгких. Пациент был интубирован эндотрахеально и контролировался с помощью аппарата искусственной вентиляции лёгких на третий день после травмы. Был отключён от аппарата искусственной вентиляции лёгких на седьмой день лечения. Хотя одышка, связанная с движениями тела и охриплостью,

сохранялась после экстубации, симптомы уменьшились. Пациент был выписан на 41-й день [31].

Проводились исследования оценки сперматогенеза мужчин после случайного воздействия паров брома. Была диагностирована лёгкая форма олигоастенотератозооспермии, уровни в плазме крови фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов были в пределах нормальных значений. Результаты свидетельствуют об умеренной степени подавления сперматогенеза [26].

Описан случай, когда несколько человек пострадали от случайного острого воздействия паров брома, после которого отмечались респираторные симптомы и ожоги кожи на небольших участках от первой до второй степени. Все пострадавшие были госпитализированы и выписаны в течение 1–4 дней. Спустя 6–8 нед сохранялись кашель, одышка, стеснение в груди, раздражение глаз, головная боль, головокружение, утомляемость и нарушение памяти, сна и сексуальные расстройства, но не было никаких объективных лабораторных или клинических доказательств воздействия [26].

В литературе описан случай химического пневмонита у женщины-лаборанта, подвергшейся воздействию брома и соединений брома. Пациентка работала в отделе исследования ароматов химической компании в течение 17 лет и не имела в анамнезе курения и болезней лёгких. Симптомы развились после несчастного случая, когда на пациента попали брызги смеси брома, трибромида фосфора и бромистого водорода. Первоначальные симптомы включали сухой кашель, головокружение и небольшую заложенность горла, за которыми последовали учащение дыхания, одышка и развитие бибазиллярных хрипов в течение двух недель. Рентген грудной клетки показал двусторонние инфильтраты нижней доли, пациентка была госпитализирована с двусторонним химическим пневмонитом нижней и верхней правой долей лёгкого. Терапия включала лечение преднизолоном внутрь. Осложнениями после лечения были пневмония и стойкая одышка при физической нагрузке. Химический пневмонит рецидивировал с новыми инфильтратами как в правом верхнем, так и среднем поле правого лёгкого через несколько месяцев после того, как пациентка вернулась к работе. По мнению авторов статьи, рецидив респираторных симптомов и лёгочных инфильтратов без разрешения первоначального пневмонита свидетельствует об облитерирующем бронхиолите [26].

Значительные данные о токсическом воздействии элементного брома на человека были получены при изучении последствий крупной аварии в ноябре 1984 г. на химическом заводе в Женеве (Швейцария), когда концентрация распространившегося газообразного брома в пять и более раз превышала допустимую. Мониторинг атмосферных концентраций брома позволил определить продолжительность и соответствующий географический район воздействия вещества. Описание незамедлительных мер, принятых во время аварии, иллюстрирует, как можно вызвать или контролировать массовые панические реакции, и ясно показывает жизненную необходимость эффективной сети связи: в данном случае её не было, что привело к ещё большей опасности для населения, затруднило получение медицинской помощи. Незамедлительный и систематический сбор данных позволил провести экстренное эпидемиологическое расследование аварии. Это было первым сообщением о массовом отравлении бромом в медицинской литературе. 91 пациент с симптомами воздействия брома находился в амбулаторных и реанимационных отделениях кантональной больницы, но почти во всех случаях клиническое течение было лёгким. Один пациент был выписан по прошествии 24 ч. Наиболее часто симптомы обнаруживались со стороны верхних дыхательных путей, наблюдались кашель и головная боль. В 20–30% случаев они сохранялись более трёх дней, у некоторых пациентов – до одного месяца. Регистрация местоположения пациентов в то время, когда у них появились первые симптомы, позволила точно определить зону воздействия [32].

Были проведены комплексные исследования влияния брома и соединений брома на функцию печени и щитовидной железы у рабочих-химиков. Также оценивались гематологические изменения, вызванные воздействием брома. Выборка состояла из 140 рабочих, занятых на производстве элементного брома, бромистых солей и бромистого метила на химическом предприятии. Пятьдесят человек, не контактирующих с бромом и его соединениями, вошли в группу сравнения. Определяли уровень сахара в крови натощак после нагрузки галактозой, билирубина и холестерина в сыворотке, синтез гиппуровой кислоты, протромбина в плазме, гемоглобина, лейкоцитов, эритроцитов и тромбоцитов, скорость оседания эритроцитов и поглощения йода-131 щитовидной железой. У подвергшихся воздействию брома рабочих наблюдалась умеренная гипогликемия, патологические кривые сахара в крови ирритативного типа, гиперхолестеринемия, снижение общего билирубина, лейкопения, склонность к снижению концентрации гемоглобина, повышение скорости оседания эритроцитов и снижение поглощения йода-131 щитовидной железой. Остальные параметры существенно не отличались от контрольных. Вывод данного исследования заключался в том, что наблюдаемые нарушения связаны с ранними (доклиническими) и неспецифическими реакциями организма. В результате было рекомендовано, чтобы все рабочие, занятые в производстве брома, бромистых солей и бромистого метила, проходили периодические медицинские осмотры [33].

Среднесуточная предельно допустимая концентрация брома (обеспечивающая допустимые (приемлемые) уровни риска при воздействии не менее 24 ч) в атмосферном воздухе городских и сельских поселений составляет 0,04 мг/м³, вещество относится ко 2-му классу опасности. Предельно допустимая концентрация брома в воздухе рабочей зоны составляет 0,5 мг/м³, вещество относится ко 2-му классу опасности, имеет остронаправленное действие, что требует автоматического контроля содержания в воздухе. Предельно допустимая концентрация брома в питьевой воде систем централизованного, в том числе горячего, и нецентрализованного водоснабжения, воде подземных и поверхностных водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования, воде плавательных бассейнов, аквапарков составляет 0,2 мг/л согласно СанПиН 1.2.3685–21, 2-й класс опасности. Определённая приказом № 552 Минсельхоза России от 13.12.2016 г. предельно допустимая концентрация бромид-аниона в воде водных объектов рыбохозяйственного значения составляет 1,35 мг/дм³, 4-й класс опасности.

Бромид натрия (NaBr) – белый кристаллический порошок без запаха, солёного вкуса, обладает способностью концентрировать и усиливать процессы торможения в коре головного мозга, восстанавливает равновесие процессов возбуждения и торможения, особенно при повышенной возбудимости ЦНС. В прошлом препараты брома широко применялись в качестве седативных и противосудорожных средств. В настоящее время ими пользуются реже, но своего значения они не утратили. Применяют препараты брома при неврастении, неврозах, истерии, повышенной раздражительности, бессоннице, начальных формах гипертонической болезни, а также при эпилепсии и хорее.

Бромид натрия хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте, распределяется главным образом экстрацеллюлярно, концентрация в плазме уменьшается в два раза примерно через 12 дней. Выводится в основном почками на протяжении длительного времени, а также кишечником, потовыми и молочными железами. Биотрансформация отсутствует; имеет способность накапливаться в организме. Бромид натрия быстро всасывается, и стабильные уровни в сыворотке крови крыс достигаются в течение четырёх недель. Биологический период полураспада бромида и, следовательно, его уровни в сыворотке зависят от потребления хлоридов с пищей [34]. Период полувыведения бромида у крыс, принимавших 0,02–0,15 моль/л NaCl, варьировал от

Таблица 2 / Table 2

Острая токсичность бромида натрия при разных способах поступления вещества в организм (по данным литературы)
Acute toxicity of sodium bromide in different ways of the substance intake into the body according to literature data

Вид животных Animal species	Тип теста Test type	Способ введения Administration route of	Доза Dose
Белые крысы / White rats	LD ₅₀	Перорально / Per Os	3500 мг/кг (mg/kg)
	LD ₅₀	Подкожно / Subcutaneously	2900 мг/кг (mg/kg)
Белые мыши / White mice	LD ₅₀	Внутрибрюшинно / Intraperitoneally	5000 мг/кг (mg/kg)
	LD ₅₀	Подкожно / Subcutaneously	5020 мг/кг (mg/kg)
	LD ₅₀	Перорально / Per Os	7000 мг/кг (mg/kg)
Кролики / Rabbits	LDLo	Перорально / Per Os	580 мг/кг (mg/kg)

2,5 дня при высоком потреблении NaCl до 25 дней при низком потреблении NaCl [35].

Распределение вещества в тканях мышей изучалось с помощью метода автордиографии через различные промежутки времени после внутривенного введения. Уровни Br в различных тканях были определены количественно и выражены в процентах от уровня в крови. Через 24 ч после введения в следующих органах были высокие уровни Br (по сравнению с уровнями в крови): слизистая оболочка желудка, содержимое желудка, содержимое мочевого пузыря, стенки кровеносных сосудов и сетчатка. Высокие концентрации, но не превышающие концентрации в крови, выявлены в хрящах, сухожилиях, лёгких, компактном веществе костей и щитовидной железе [36].

У человека фармакокинетику бромида натрия при пероральном и внутривенном введении изучали на взрослых добровольцах. Они получали 1 мл/кг 3% бромида натрия, что эквивалентно 30 мг/кг бромида. Биодоступность при пероральном введении колебалась в пределах 75–118%, в среднем 96 ± 6%. Период полувыведения T_{1/2} составлял 11 ± 1,4 сут после перорального приёма и 9,4 ± 1,5 сут после в/в введения ($p > 0,1$) [37].

Превышение содержания бромидов в организме небезопасно. При длительном приёме бромида натрия возможны побочные явления: насморк, кашель, конъюнктивит, общая вялость, ослабление памяти, кожная сыпь, головокружение, головные боли, иногда рвота, понос, миалгии. Хроническое поступление бромида вызывает аллергическую или кореподобную кожную сыпь, слизистая оболочка рта принимает коричневатую окраску, развиваются конъюнктивит, явления бронхоспазма с осиплостью голоса. Поступление с воздухом больших концентраций брома может привести к химическому ожогу лёгких и смертельному исходу. Попадание жидкого бромида натрия на кожу сопровождается ожогом, появлением пигментации и образованием плохо заживающих язв. Хроническое отравление бромом и его соединениями называется бромизмом. Он проявляется в виде катарального ринита, бронхита, конъюнктивита, энтерита. Наблюдаются неврологические симптомы: сонливость, атаксия, снижение болевой чувствительности, слуха, зрения, ослабление памяти; психотические нарушения в форме делирия со зрительными, слуховыми, тактильными и вкусовыми галлюцинациями. Может развиваться бромодерма – специфическое поражение кожи при длительном приёме препаратов брома или профессиональном воздействии. Врождённая бромодерма встречается у грудных детей, матери которых принимали бромиды во время беременности [10]. Концентрация бромида в крови 1 г/л (12,5 ммоль/л) часто считается минимальным уровнем интоксикации, 2 г/л в большинстве случаев вызывает токсические симптомы, а 3 г/л – опасна для жизни [36].

Влияние соединений брома неоднократно изучали на добровольцах. Так, при исследовании влияния бромида натрия на эндокринную систему 1 мг/кг вещества в день вводили 21 здоровому добровольцу (11 женщин, не принимавших оральные контрацептивы и не беременных, и 10 мужчин)

в течение восьми недель, или два полных цикла. Особое внимание уделяли эндокринной системе, поскольку значимые изменения в ней наблюдали у крыс, получавших NaBr в рационе. Результаты проведённых гематологических, биохимических анализов и анализов мочи показали отсутствие изменений во время эксперимента. У женщин концентрация бромида в плазме повысилась с $0,08 \pm 0,01$ до $0,97 \pm 0,18$ ммоль/л, у мужчин – с $0,08 \pm 0,01$ до $0,83 \pm 0,09$ ммоль/л. Не наблюдалось изменений сыровоточных концентраций свободного тироксина, тироксинсвязывающего глобулина, трийодтиронина, кортизола, тестостерона, эстрадиола и прогестерона. Также отсутствовали изменения сыровоточных концентраций тиреотропного гормона (ТТГ), пролактина, лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) [38].

Аналогичные результаты получены в эксперименте С.Е. van Gelderen (1993): 45 здоровых женщин-добровольцев перорально получали бромид натрия в дозах 0,4 и 9 мг/кг массы тела. Эксперимент длился шесть менструальных циклов: в течение первых трёх циклов вводили бромид; в начале, в конце периода введения и в конце эксперимента были выполнены физикальное обследование, гематологические и стандартные клинические биохимические тесты. За исключением тошноты в связи с приёмом бромида побочных эффектов не наблюдалось. К концу эксперимента концентрация бромида в плазме повысилась до $3,22 \pm 0,93$ ммоль/кг в группе добровольцев, получавших дозу 4 мг/кг, и до $7,99 \pm 1,89$ в группе, получавшей 9 мг/кг NaBr. До и в конце эксперимента анализировали гормоны щитовидной железы. Существенных различий в показателях между группами не наблюдалось. До эксперимента, после трёх менструальных циклов и в конце эксперимента регистрировали ЭЭГ. При дозе 4 и 9 мг/кг в альфа-1-диапазоне и бета-диапазонах были обнаружены значительные изменения ($p < 0,1$ и $p < 0,05$ соответственно). Визуально вызванный ответ не показал значительных различий между тремя группами. На основании этого эксперимента и предыдущих исследований предполагается отсутствие эффекта у людей при поступлении в организм 4 мг/кг массы тела бромида натрия [39].

Исследования острой пероральной токсичности на белых беспородных крысах показали, что NaBr имеет очень низкую токсичность: LD₅₀ = 4200 (3800–4600 мг/кг массы тела без учёта пола; LD₅₀ (самцы) = 4500 (4000–5100) и (самки) 3900 (3400–4500) мг/кг [40–42]. У выживших животных наблюдалось отставание в приросте массы тела по сравнению с контролем. Наблюдаемые клинические признаки включали пилоэрекцию и сторбленную осанку, аномальную походку, вялость, снижение частоты дыхания, птоз и бледность конечностей. Также наблюдались атаксия и угнетённое состояние при дозе бромида натрия 4 г/кг и выше. Результаты аутопсии умерших крыс выявили застойные явления в желудочно-кишечном тракте [36, 43].

По величине среднесмертельных доз при внутрижелудочном введении NaBr относится к веществам 3-го класса опасности (вещества умеренно опасные) (табл. 2) [25].

Исследование острой кожной токсичности проводилось в опытах на кроликах. В течение 14-дневного исследования не наблюдалось клинических признаков токсичности и раздражения кожи (24-часовое воздействие с последующим периодом наблюдения). При вскрытии у одного кролика на печени были обнаружены небольшие бледные участки (диаметром 3 мм), некоторые участки содержали гнойный материал. Органы остальных животных не отличались от контроля [44].

Внесение в конъюнктивальный мешок глаза кроликов 94 мг (0,1 мл) NaBr вызвало краткий блефароспазм, слезотечение, лёгкий отёк и гиперемию слизистой. Все явления раздражения проходили через три дня [36].

В опытах на кроликах и морских свинках у NaBr не было обнаружено кожно-резорбтивного и местного раздражающего действия на кожу. Изучение сенсibilизирующих свойств в опытах на морских свинках методом многократных эпикутанных аппликаций также не выявило аллергенных свойств соединения [44].

Для изучения характера токсического действия бромид натрия проведён подострый эксперимент на самцах и самках крыс линии Wistar (ежедневное поступление бромида натрия с пищей в течение 90 дней). Полученные результаты: LOAEL (минимальный уровень экспериментальной экспозиции, при которой наблюдается биологически и статистически значимый неблагоприятный эффект) – 60 мг/кг, NOAEL (недействующий уровень экспериментальной экспозиции) – 15 мг/кг.

Во время исследования гибели животных от бромида натрия не наблюдалось. В группах животных, получавших большие дозы NaBr, отмечена задержка роста. Клиническими признаками при приёме высоких доз были угнетение поведенческих реакций и нарушение координации движений задних конечностей. При гематологических исследованиях отмечено двукратное увеличение процента нейтрофильных гранулоцитов. Гистопатологически наблюдались дозозависимые нарушения эндокринной системы и некоторых органов-мишеней: увеличение относительной массы щитовидной железы и надпочечников у животных, получавших высокие дозы бромида натрия. Кроме того, отмечено уменьшение относительной массы простаты у самцов, получавших дозу вещества 960 мг/кг [43]. В группах животных, получавших самые высокие дозы вещества, было обнаружено снижение сперматогенеза в семенниках и снижение секреторной активности простаты или уменьшение количества жёлтых тел в яичниках [34].

Изучение токсического влияния бромида натрия на функцию щитовидной железы изучали на йододефицитных крысах, получавших диету с содержанием 4–16 г/кг бромида натрия в течение четырёх недель. Измерение общего и свободного тироксина и тиреотропного гормона в крови, а также в щитовидной железе выявило типичные признаки гипотиреоза, которые значительно усиливались при приёме бромида. Особое внимание было уделено возможному образованию бром-, йодзамещённых тиронинов в щитовидной железе. Эти измерения были выполнены с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с автономным радиоиммуноанализом. У всех опытных животных при дополнительном потреблении бромида были обнаружены бромсодержащие аналоги гормонов щитовидной железы, но их количество оказалось слишком низким, чтобы адекватно компенсировать развивающийся гипотиреоз. Результаты исследования также показывают, что токсичность бромида зависит от состояния йода. Это следует учитывать при оценке приемлемого суточного потребления бромида [45].

Цитогенетический анализ проводили с использованием культивированных лимфоцитов человека, стимулированных к делению фитогемагглютинином в концентрациях 9,77; 19,53; 39,06; 78,13; 156,25; 312,05; 625; 1250; 2500; 25 000 мкг/мл с метаболической активацией и без неё. Бромид натрия не вызывал статистически значимого увеличения доли хромосомных aberrаций по сравнению с контролем. Бромид

натрия не продемонстрировал кластогенной активности в этой тест-системе [36].

Для определения степени репродуктивной токсичности изучалось влияние потребления бромида натрия в высоких дозах на продуктивность крыс-самок и на благополучие их потомства. У самок наблюдались два заметных последствия, вызванных высоким потреблением бромида: стагнация в объёме рациона и потреблении воды в течение периода лактации и заметное снижение продуктивности материнского молока. Очень высокое потребление бромида самками в период кормления (около 220 мг/день на одну самку) также вызывало заметное снижение прироста массы тела потомства. В течение эксперимента погибло около половины молодняка, выжившие животные заметно отставали в развитии от контрольных. Предполагается, что одной из возможных причин наблюдаемого снижения выработки материнского молока у самок с высоким потреблением бромида могло быть снижение стимуляции молочных желёз вследствие снижения потребления материнского молока потомством. Ионы брома, попавшие в организм матери, легко проникали в крысиное молоко. С материнским молоком бромид в значительной степени передавался потомству. Количество бромида в материнском молоке зависело от концентрации бромида в питьевой воде, потребляемой самками. При добавлении 5 г бромида на литр (что обеспечивает среднесуточную дозу бромида 220 мг) ионы бромида заменяют около 54% хлорида в молоке. Повышение концентрации обоих галогенов вызвало также увеличение концентрации натрия в материнском молоке [46].

Аналогичное исследование провёл М. Disse (1996) на крысах линии Sprague-Dawley. Эмбрионы крыс подвергались внутриутробному воздействию бромида натрия путём подачи водного раствора 250 мг% NaBr в питьевой воде беременным самкам. Контрольные группы получали для питья водопроводную воду или физиологический раствор. Воздействие длилось с 5-го по 15-й день беременности. Однако измерения концентраций бромида в образцах гомогената крови и головного мозга рождённого потомства показали, что поступление бромида в эмбрионы не ограничивалось периодом воздействия. Из-за задержки экскреции самки обеспечивали потомство бромидом через плаценту и молоко в течение 10 дней после рождения, хотя и в уменьшающихся концентрациях. Значительные задержки в постнатальном развитии наблюдались у всех животных, получавших бромид. Постоянный дефицит был зарегистрирован по массе тела, массе мозга и содержанию белка в тканях мозга. Кроме того, произошли некоторые изменения в структуре мозга, например, изменилась структура неокортекса. Результаты показывают, что пре- и перинатальное воздействие NaBr на крыс в умеренных концентрациях может повлиять на постнатальное развитие, включая развитие мозга. Поскольку после полного выведения бромида дефицит развития сохраняется и демонстрирует периоды частичной компенсации и декомпенсации, индукция этих эффектов бромида, вероятно, является косвенной [47].

Бромид кальция (CaBr₂) – бинарное неорганическое соединение кальция и брома. Бромид кальция используется как дегидратирующий агент, катализатор. Концентрированные растворы бромида кальция применяются в качестве буровых растворов и теплоносителей в системах охлаждения и кондиционирования воздуха. В фармацевтике бромид кальция применяется при производстве лекарств. Добавка бромида кальция в серную лампу даёт появление всплеска излучения около 625 нм, что важно для фотосинтеза растений, при этом не происходит увеличения излучения в других частях спектра. Обладает умеренной кумулятивной способностью. При попадании через рот возникают ожоги губ и слизистых оболочек ротовой полости, боль в горле, по ходу пищевода, в области живота, тошнота, рвота, иногда с примесью крови. При вдыхании бромида кальция возникает кашель, при попадании на кожу и в глаза развиваются покраснение и боль. Наиболее поражаемые органы и системы: центральная

Таблица 3 / Table 3

Острая токсичность бромида кальция при разных способах поступления вещества в организм (по данным литературы)

Acute toxicity of calcium bromide in different ways of the substance intake into the body according to literature data

Вид животных Animal species	Тип теста Test type	Способ введения Route of administration	Доза Dose	Эффекты Effects
Белые крысы White rats	LD ₅₀	Перорально Per Os	4100 мг/кг (mg/kg)	Сонливость (общая депрессивная активность); угнетение дыхания Somnolence (general depressive activity); respiratory depression
	LD ₅₀	Внутрибрюшинно Intraperitoneally	437 мг/кг (mg/kg)	Слезотечение; изменение времени сна (включая изменение рефлекса выпрямления); атаксия Lacrimation; change in sleep time (including the change in the straightening reflex); ataxia
Белые мыши White mice	LD ₅₀	Внутрибрюшинно Intraperitoneally	740 мг/кг (mg/kg)	Изменение времени сна (включая изменение рефлекса выпрямления); атаксия; угнетение дыхания Change in sleep time (including the change in the straightening reflex); ataxia; respiratory depression
	LD ₅₀	Подкожно Subcutaneously	1580 мг/кг (mg/kg)	—

нервная система, желудочно-кишечный тракт, печень, почки, щитовидная железа, глаза; минеральный обмен. Бромид кальция внесён Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) и Американским агентством по охране окружающей среды (EPA) в перечень потенциальных разрушителей эндокринной системы. Обладает сенсибилизирующим действием, в производственных условиях при контакте с бромидом кальция возможно развитие аллергических реакций у высокочувствительных лиц. Сведения о воздействии на репродуктивную функцию, тератогенном, мутагенном и канцерогенном действии отсутствуют. Описаны случаи бромодермии – кожной сыпи, вызванной абсорбцией бромида. Клинические проявления включают кожные и вегетативные поражения [48].

Известно, что многие инъекционные формы анальгетиков, жаропонижающих средств и антигистаминных препаратов, содержащие бромиды, всё ещё используются на Тайване. Они содержат бромид кальция до 800 мг/ампулу. В литературе описан клинический случай, когда двадцатипятилетняя женщина страдала забывчивостью и неустойчивой походкой после длительных частых инъекций препарата для снятия боли в голове и шее. Анализы крови показали гиперхлоремия (171 мэкв/л) и отрицательный анионный разрыв (–48,7 мэкв/л). Уровень бромида в сыворотке крови составил 2150 мг/л. Она полностью выздоровела через три дня после лечения физиологическим раствором [49].

Исследования острой пероральной токсичности на белых беспородных крысах показали, что CaBr₂ имеет низкую токсичность [50]. У выживших животных наблюдалось отставание в приросте массы тела по сравнению с контролем. Наблюдаемые клинические признаки включали сгорбленную осанку, аномальную походку, вялость, снижение частоты дыхания, птоз и бледность конечностей (табл. 3). Результаты аутопсии умерших крыс выявили застойные явления в желудочно-кишечном тракте [51].

По величине ЛД₅₀ при внутрижелудочном введении CaBr₂ относится к веществам 3-го класса опасности (вещества умеренно опасные) [25].

Внесение в конъюнктивальный мешок глаза кроликов 0,1 мл CaBr₂ вызывало помутнение роговицы, воспаление радужной оболочки, сильное раздражение конъюнктивы и слушивание роговицы с петехиальным кровоизлиянием в конъюнктивальную оболочку; через одни сутки были отмечены кровянистые выделения из глаза и участки некротических изменений слизистой оболочки. Бромид кальция дал максимальный общий балл 61 и считался серьёзным раздражителем (класс 6 по шкале от 1 до 8) для глаза кролика в соответствии с модифицированной системой классификации по A. Majda [51].

В опытах по изучению кожно-резорбтивного и местного раздражающего действия на кожу новозеландских белых

кроликов подвергали воздействию 0,5 г бромида кальция, смоченного в 0,5 мл воды, в течение 4 ч и наблюдали через 1; 24; 48 и 72 ч и через 7 дней. У всех опытных животных наблюдалась чётко выраженная эритема на обработанных участках кожи до четырёх суток наблюдения. Кроме того, на всех обработанных участках кожи через один час после удаления вещества отмечен лёгкий отёк, который также сохранялся до четырёх суток, что является признаком обратимой реакции. Бромид кальция давал индекс первичного раздражения 2,5 и был классифицирован как умеренный раздражитель кожи кролика в соответствии со схемой классификации Дрейза [51].

Острое ингаляционное воздействие на крыс в течение 1 ч аэрозолем бромида кальция в концентрации 204 мг/л не привело к токсическим эффектам как во время, так и после воздействия.

У опытных животных, получавших большие дозы CaBr₂, как и при исследованиях с NaBr, отмечены задержка роста, угнетение поведенческих реакций и нарушение координации движений, в первую очередь – задних конечностей; гистопатологически отмечены нарушения эндокринной системы и некоторых органов-мишеней – щитовидной железы и надпочечников.

Изучение генотоксичности в тесте Эймса с бромидом кальция не показало значительного увеличения количества ревертантных колоний по сравнению с контрольными количествами ни с одним из тестируемых штаммов после воздействия тестируемого материала, растворённого в воде, на уровнях от 50 до 5000 мкг [51].

Бромоводородная кислота (HBr) – неорганическое вещество, бинарное соединение брома с водородом. Бесцветный тяжёлый токсичный газ, обладает удушающим действием, образует туман в сыром воздухе. Применяют для приготовления бромидов, синтеза различных органических бромпроизводных и для реактивного ионного травления. Бромистый водород при экстремальных ситуациях может образовывать нестойкие быстродействующие маломасштабные зоны заражения. Кислота и её пары при попадании внутрь и вдыхании вызывают кашель, боли в горле, ларингит, бронхит, состояние удушья, нарушение функций нервной системы и терморегуляции. При попадании на кожу появляются покраснение, ожоги, боль. Раздражает слизистые, при воздействии на глаза возникают конъюнктивит, слезотечение, покраснение, блефароспазм, боль, сильные глубокие ожоги. Появляются общее возбуждение, мышечная слабость, иногда судороги, сердечно-сосудистая недостаточность. Возможен токсический отёк лёгких [52]. Порог раздражающего действия при однократном вдыхании животными составляет 0,026 мг/л. При вдыхании 0,066 мг/л нарушаются функции центральной нервной системы и терморегуляция, однако бромоводородная кислота

Таблица 4 / Table 4

Острая токсичность бромоводородной кислоты при разных способах поступления вещества в организм (по данным литературы)
Acute toxicity of hydrobromic acid in different ways of the substance intake into the body according to literature data

Вид животных Animal species	Тип теста Test type	Способ введения Route of administration	Доза Dose
Белые крысы / White rats	LD ₅₀	Внутрибрюшинно / Intraperitoneally	76 мг/кг (mg/kg)
	LD ₁₀	Ингаляционно / By inhalation	26 мг/м ³ (mg/m ³)
	LD ₅₀	Ингаляционно / By inhalation	2858 ppm/1 Н
Белые мыши / White mice	LD ₅₀	Ингаляционно / By inhalation	814 ppm/1 Н

действует в два-три раза слабее, чем Вг₂ [19]. Концентрация НВг 0,13–0,2% смертельна при воздействии в течение нескольких минут [53].

Известны случаи раздражающего действия бромоводородной кислоты на людей. Раздражение носа и горла возникло у лиц, подвергшихся воздействию НВг в течение нескольких минут при концентрациях 3 ррт (один из шести пациентов) и 4 ррт (три из шести пациентов). Никаких эффектов не наблюдалось при 2 ррт, но обнаруживаемый запах отмечался при всех уровнях воздействия (от 2 до 6 ррт). Раздражения глаз не наблюдалось при всех воздействующих концентрациях. Порог запаха составляет 6,667 мг/м³, а раздражающая концентрация – 10 мг/м³ [51].

Наряду с результатами гигиенических исследований в открытой печати имеются публикации о клинических случаях воздействия бромоводородной кислоты. Так, у шестидесятилетнего лаборанта развился инфильтрат лёгкого, похожий на химический пневмонит, после случайного воздействия бромистого водорода. Последовало длительное клиническое течение, соответствующее облитерирующему бронхолиту. Этих проблем можно было бы избежать при своевременном оказании помощи. Медицинский персонал должен знать о потенциально отсроченных эффектах случайного воздействия раздражителей дыхательных путей [54].

В медицинской литературе описан клинический случай, когда у двух пациентов после купания в гидромассажной ванне развился острый пневмонит с последующим синдромом реактивной дисфункции дыхательных путей. Основными причинами были бром и бромоводородная кислота, образующиеся из широко используемых дезинфицирующих средств для воды [55].

Исследования острой пероральной токсичности на белых беспородных крысах показали, что НВг имеет средний уровень токсичности (табл. 4) [50].

В опытах на крысах выявлено местное раздражающее действие НВг на кожу [56].

НВг очень сильно раздражает кожу, но при контакте не возникает немедленной видимой кожной реакции в отличие от большинства других химических агентов. Задержка появления первых признаков травмы часто приводит к более обширным повреждениям [27].

Исследование острого ингаляционного воздействия бромоводородной кислоты изучали на крысах. У крыс методом плетизмографии исследовали уровень лёгочной вентиляции во время 30-минутного воздействия 1300 ррт НВг и до него. Животных умерщвляли через 24 ч после воздействия для гистопатологического анализа верхних и нижних дыхательных путей и для гравиметрических измерений лёгких. В носовой полости после воздействия НВг наблюдались повреждения тканей: некроз эпителиального и подслизистого слоя, скопление клеток вазогенного и гистиоцитарного происхождения на фоне воспалительного отёка, экссудаты и экстравазация эритроцитов. Обнаружено серьёзное разрушение тканей трахеи, включая некроз эпителиальных, железистых и хрящевых клеток, а также скопление экссудата в просвете. Повреждение лёгких проявлялось в гистопатологических изменениях, преимущественно в более крупных проводящих дыхательных путях [57–59].

Порог раздражающего действия при однократном вдыхании животными находится на уровне 0,026 мг/л. При вдыхании 0,066 мг/л НВг нарушаются функции ЦНС и терморегуляция [6].

Максимальная разовая предельно допустимая концентрация бромоводородной кислоты (концентрация, предотвращающая раздражающее действие, рефлекторные реакции, запахи при воздействии до 20–30 мин) в атмосферном воздухе городских и сельских поселений составляет 1 мг/м³, среднесуточная предельно допустимая концентрация (концентрация, обеспечивающая допустимые (приемлемые) уровни риска при воздействии не менее 24 ч) – 0,1 мг/м³, 2-й класс опасности. Предельно допустимая концентрация бромоводородной кислоты в воздухе рабочей зоны согласно СанПиН 1.2.3685–21 составляет 2 мг/м³. Вещество относится ко 2-му классу опасности, имеет остронаправленное действие, что требует автоматического контроля содержания в воздухе.

Заключение

Анализ литературных данных показал, что бром и бромоводородная кислота относятся к высокоопасным веществам (2-й класс опасности), а бромид кальция и бромид натрия – к умеренно опасным веществам (3-й класс опасности). В высоких концентрациях все вещества обладают раздражающим действием. Наиболее поражаемые органы и системы: центральная нервная система, дыхательная система, желудочно-кишечный тракт, печень, почки, щитовидная железа, слизистые оболочки, кожные покровы, глаза. Все вещества вызывают нарушения обмена, в первую очередь минерального.

Бром летуч, ядовит, хорошо всасывается в кишечнике и сравнительно равномерно распределяется в организме человека. Выделение брома из организма происходит с мочой в течение нескольких недель. Бром чаще других элементов приводит к повышенному риску для здоровья человека. Токсические проявления хронической бромистой интоксикации называются бромизмом, который характеризуется раздражением слизистых оболочек, головокружением, носовым кровотечением, а при более высоких концентрациях – спазмами дыхательных путей, удушьем. Попадание на кожу жидкого брома вызывает зуд, при длительном действии образуются медленно заживающие язвы. Бром оказывает очень глубокое действие на лимфатические железы, в особенности на околоушную железу, яичники и яички. Биологический период полувыведения брома при приёме внутрь составляет от 12 до 30 дней, вещество способно вступать в конкурентные отношения с йодом.

Бромид натрия хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта, выводится из организма в основном почками в течение длительного времени, а также кишечником, потовыми и молочными железами. Биотрансформация отсутствует, имеет способность накапливаться в организме. При длительном приёме бромид натрия возможны побочные явления: насморк, кашель, конъюнктивит, общая вялость, ослабление памяти, кожная сыпь, головокружение, головные боли, иногда рвота, понос, миалгии. Поступление

с воздухом больших концентраций брома может привести к химическому ожогу лёгких и смертельному исходу. Попадание жидкого бромида натрия на кожу сопровождается ожогом, появлением пигментации и образованием плохо заживающих язв. При хроническом отравлении возникают симптомы бромизма.

Бромид кальция обладает умеренной кумулятивной способностью. При попадании через рот возникают ожоги губ и слизистых оболочек ротовой полости, боль в горле, по ходу пищевода, в области живота, тошнота, рвота, иногда с примесью крови. При вдыхании бромида кальция возникает

кашель, при попадании на кожу и в глаза развиваются покраснение и боль.

Бромоводородная кислота обладает удушающим действием, вызывает кашель, боли в горле, ларингит, бронхит, нарушение функций нервной системы и терморегуляции. При попадании на кожу появляются покраснение, ожоги, боль. Раздражает слизистые оболочки, при воздействии на глаза возникают конъюнктивит, слезотечение, покраснение, блефароспазм, боль, сильные глубокие ожоги. Появляются общее возбуждение, мышечная слабость, иногда судороги, сердечно-сосудистая недостаточность. Возможен токсический отёк лёгких.

Литература

(п.п. 4, 8, 15–17, 20–24, 26–28, 30–32, 34–43, 45–59 см. References)

1. Зайчик В.Е., Агаджанян И.А. Некоторые методологические вопросы медицинской элементологии. *Вестник восстановительной медицины*. 2004; (3): 19–23. <https://elibrary.ru/sfqqsqb>
2. Рихванов Л.П., Барановская Н.В., Игнатова Т.Н., Судыко А.Ф., Сандиминова Г.П., Пахомова Н.Н. Химический элементный состав органов и тканей человека и его экологическое значение. *Геохимия*. 2011; (7): 779–84. <https://elibrary.ru/nyfyvh>
3. Синицына О.О., Плитман С.И., Амплеева Г.П., Гильденскильд О.А., Ряшенцева Т.М. Эссенциальные элементы и их нормирование в питьевой воде. *Анализ риска здоровью*. 2020; (3): 30–8. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2020.3.04> <https://elibrary.ru/jlflzg>
5. Машковский М.Д. *Лекарственные средства*. М.: Новая Волна; 2005.
6. Верховская И.Н. *Бром в живом организме и механизм его действия*. М.: Академия наук СССР; 1962.
7. Полянский Н.Г. *Аналитическая химия брома*. М.: Наука; 1980.
9. Лидин Р.А., Молочко В.А., Андреева Л.Л. *Химические свойства неорганических веществ*. М.: Химия; 2000.
10. Авцын А.П., Жаворонков А.А., Риж М.А., Строчкова Л.С. *Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология*. М.: Медицина; 1991.
11. Барановская Н.В., Перминова Т.А., Ларатт Б., Наркович Д.В., Денисова О.А. Биогеохимические особенности накопления брома в организме человека (на примере жителей Томской области). *Вестник Омского государственного аграрного университета*. 2016; (3): 155–64. <https://elibrary.ru/wlsmqf>
12. Перминова Т.А., Барановская Н.В., Бертран Л., Жорняк Л.В., Судыко А.Ф. Бром в почвах Томской области. *Известия Томского политехнического университета. Инжиниринг георесурсов*. 2017; 328(2): 36–45. <https://elibrary.ru/yjhfjk>
13. Войнар А.И. *Биологическая роль микроэлементов в организме животных и человека*. М.: Наука; 1960.
14. Росляков Н.П. *Биологическая роль микроэлементов*. М.: Наука; 1983.
18. Степанов А.Д., Руина К.С., Кутлубаев А.И. Биологические функции брома в организме человека (обзор). В кн.: *Фундаментальные исследования в области химии, биологии и экологии. Материалы международной студенческой научно-практической конференции*. Оренбург; 2022; 141–4. <https://elibrary.ru/irwtmo>
19. Лазарев Н.В., Левина Э.Н. *Вредные вещества в промышленности: в 3-х томах. Том 1*. Ленинград: Химия; 1977.
25. Измеров Н.Ф., Саночкий И.В., Сидоров К.К. *Параметры токсикометрии промышленных ядов при однократном воздействии*. М.: Медицина; 1977.
29. Клячина А.М. *Роль специфических поражений дыхательной системы в формировании хронической интоксикации раздражающими газами*: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М.; 1974.
33. Шаповалов Ю.Д. Биологическое влияние элементарного брома и его соединений на работников промышленных предприятий. *Врачебное дело*. 1974; (12): 110–5. <https://elibrary.ru/zydfnj>
44. Шафиров Ю.Б., Ховах И.М., Шамрова Л.Д. Токсичность бромида натрия для животных. *Фармакология и токсикология*. 1970; 33(5): 620–2.

References

1. Zaichik V.E., Agadzhanian I.A. Some methodological issues of medical elementology. *Vestnik vosstanovitel'noi meditsiny*. 2004; (3): 19–23. <https://elibrary.ru/sfqqsqb> (in Russian)
2. Rikhvanov L.P., Baranovskaya N.V., Ignatova T.N., Sudyko A.F., Sandimirova G.P., Pakhomova N.N. Trace elements in human organs and tissues and their significance for environmental monitoring. *Geokhimiya*. 2011; 49(7): 738–42. <https://doi.org/10.1134/S001670291107007X> <https://elibrary.ru/ohqtfd> (in Russian)
3. Sinitsyna O.O., Plitman S.I., Ampleeva G.P., Gil'denskiol'd O.A., Ryashentseva T.M. Essential elements and standards for their contents in drinking water. *Analiz riska zdorov'yu*. 2020; (3): 29–37. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2020.3.04>.eng <https://elibrary.ru/lkrues> (in Russian)
4. McCall A.S., Cummings C.F., Bhava G., Vanacore R., Page-McCaw A., Hudson B.G. Bromine is an essential trace element for assembly of collagen IV scaffolds in tissue development and architecture. *Cell*. 2014; 157(6): 1380–92. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.05.009>
5. Mashkovskii M.D. *Medicines [Lekarstvennyye sredstva]*. Moscow: Novaya Volna; 2005. (in Russian)
6. Verkhovskaya I.N. *Bromine In a Living Organism and Its Mechanism of Action [Brom v zhivom organizme i mekhanizm ego deistviya]*. Moscow: Academy of Sciences of the USSR; 1962. (in Russian)
7. Polyanskiy N.G. *Analytical Chemistry of Bromine [Analiticheskaya khimiya broma]*. Moscow: Nauka; 1980. (in Russian)
8. Gribble G.W. The diversity of naturally occurring organobromine compounds. *Chem. Soc. Rev.* 1999; 28(5): 335–46. <https://doi.org/10.1039/A900201D>
9. Lidin R.A., Molochko V.A., Andreeva L.L. *Chemical Properties of Inorganic Substances [Khimicheskie svoystva neorganicheskikh veshchestv]*. Moscow: Khimiya; 2000. (in Russian)
10. Avtsyn A.P., Zhavoronkov A.A., Rish M.A., Strochkova L.S. *Human Microelementoses: Etiology, Classification, Organopathology [Mikroelementozy cheloveka: etiologiya, klassifikatsiya, organopatologiya]*. Moscow: Meditsina; 1991. (in Russian)
11. Baranovskaya N.V., Perminova T.A., Laratt B., Narkovich D.V., Denisova O.A. Biogeochemical features of the accumulation of bromine in the human body (example of Tomsk region). *Vestnik Omskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta*. 2016; (3): 155–64. <https://elibrary.ru/wlsmqf> (in Russian)
12. Perminova T.A., Baranovskaya N.V., Bertran L., Zhorniyak L.V., Sudyko A.F. Bromine in soils of the Tomsk region. *Izvestiya Tomskogo politekhnicheskogo universiteta. Inzhiniring georesursov*. 2017; 328(2): 36–45. <https://elibrary.ru/yjhfjk> (in Russian)
13. Voinar A.I. *Biological Role of Microelements in the Body of Animals and Humans [Biologicheskaya rol' mikroelementov v organizme zhivotnykh i cheloveka]*. Moscow: Nauka; 1960. (in Russian)
14. Roslyakov N.P. *Biological Role of Microelements [Biologicheskaya rol' mikroelementov]*. Moscow: Nauka; 1983. (in Russian)
15. Vobecký M., Babický A., Lener J. Effect of increased bromide intake on iodine excretion in rats. *Bio. Trace Elem. Res.* 1996; 55(3): 215–9. <https://doi.org/10.1007/bf02785280>
16. Sullivan J.B., Krieger G.R. *Clinical Environmental Health and Toxic Exposures*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2001.
17. IPCS INCHEM. Poisons Information Monographs, Bromine (PIM 080); 2007.
18. Stepanov A.D., Ruina K.S., Kutlubaev A.I. Biological functions of bromine in the human body (review). In: *Fundamental Research in the Field of Chemistry, Biology and Ecology. Materials of the International Student Scientific and Practical Conference [Fundamental'nye issledovaniya v oblasti khimii, biologii i ekologii. Materialy mezhdunarodnoi studencheskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii]*. Orenburg; 2022: 141–4. <https://elibrary.ru/irwtmo> (in Russian)
19. Lazarev N.V., Levina E.N. *Harmful Substances in Industry: in 3 Volumes. Volume 1 [Vrednye veshchestva v promyshlennosti: v 3-kh tomakh. Tom 1]*. Leningrad: Khimiya; 1977. (in Russian)
20. Pavelka S., Babický A., Vobecký M., Lener J., Svandová E. Bromide kinetics and distribution in the rat. I. Biokinetics of 82Br-bromide. *Biol. Trace Elem. Res.* 2000; 76(1): 57–66. <https://doi.org/10.1385/bter:76:1:57>
21. Seiler H.G., Sigel H., Sigel A. *Handbook on the Toxicity of Inorganic Compounds*. New York: Marcel Dekker; 1988.
22. Deichmann W.B., Gerarde H.W. *Toxicology of Drugs and Chemicals*. New York: Academic Press; 1969.
23. Bitron M.D., Aharonson E.F. Delayed mortality of mice following inhalation of acute doses of CH₂O, SO₂Cl₂, and Br₂. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 1978; 39(2): 129–38. <https://doi.org/10.1080/0002889778507726>
24. *Handbook of Toxicology*. Philadelphia, London: W.B. Saunders; 1959.
25. Izmerov N.F., Sanotskiy I.V., Sidorov K.K. *Toxicometry Parameters of Industrial Poisons after a Single Exposure [Parametry toksikometrii promyshlennykh yadov pri odнократном vozdeistvii]*. Moscow: Meditsina; 1977. (in Russian)
26. European Commission. European Chemical Substances Information System (ESIS). IUCLID Dataset, Bromine; 2014.

Review article

27. Leri A.C., Hettithanthri O., Bolan S., Zhang T., Unrine J., Myneni S., et al. Bromine contamination and risk management in terrestrial and aquatic ecosystems. *J. Hazard. Mater.* 2024; 469: 133881. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2024.133881>
28. Bitron M.D., Aharonson E.F. Delayed mortality of mice following inhalation of acute doses of CH₂O, SO₂Cl₂, and Br₂. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 1978; 39(2): 129–38. <https://doi.org/10.1080/0002889778507726>
29. Klyachina A.M. *The role of specific lesions of the respiratory system in the formation of chronic intoxication with irritating gases*: Diss. Moscow; 1974. (in Russian)
30. Bingham E., Cohrssen B., Powell C.H. *Patty's Toxicology*. New York: John Wiley & Sons; 2000.
31. Inagaki N., Ishikawa M., Takeda M., Abe M., Imai K., Kadoyama T., et al. Case with bromine exposure leading to respiratory insufficiency. *Chudoku Kenkyu.* 2005; 189(2): 141–7.
32. Morabia A., Sellegger C., Conne P., Landry J.C., Fabre J. Bromine cloud in Geneva. Epidemiologic study of the short-term effects on a population sample. *Schweiz Med. Wochenschr.* 1986; 116(1): 11–8. (in French)
33. Shapovalov Yu.D. Biologic effects of elementary bromine and its compounds in industrial workers. *Vrachebnoe delo.* 1974; (12): 110–5. <https://elibrary.ru/zydfnj> (in Russian)
34. Van Leeuwen F.X., den Tonkelaar E.M., van Logten M.J. Toxicity of sodium bromide in rats: effects on endocrine system and reproduction. *Food Chem. Toxicol.* 1983; 21(4): 383–9. [https://doi.org/10.1016/0278-6915\(83\)90092-3](https://doi.org/10.1016/0278-6915(83)90092-3)
35. Rauws A.G., van Logten M.J. The influence of dietary chloride on bromide excretion in the rat. *Toxicology.* 1975; 3(1): 29–32. [https://doi.org/10.1016/0300-483x\(75\)90005-0](https://doi.org/10.1016/0300-483x(75)90005-0)
36. European Commission. ESIS. IUCALID Dataset, Sodium bromide; 2010.
37. Vaiseman N., Koren G., Pencharz P. Pharmacokinetics of oral and intravenous bromide in normal volunteers. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 1986; 24(5): 403–13. <https://doi.org/10.3109/15563658608992603>
38. Sangster B., Krajnc E.I., Loeber J.G., Rauws A.G., van Logten M.J. Study of sodium bromide in human volunteers, with special emphasis on the endocrine system. *Hum. Toxicol.* 1982; 1(4): 393–402. <https://doi.org/10.1177/096032718200100405>
39. Van Gelderen C.E., Savelkoul T.J., Blom J.L., van Dokkum W., Kroes R. The no-effect level of sodium bromide in healthy volunteers. *Hum. Exp. Toxicol.* 1993; 12(1): 9–14. <https://doi.org/10.1177/096032719301200102>
40. Gross F., Tripod J., Meier R. Pharmacological characteristics of the soporific doriden. *Schweiz Med. Wochenschr.* 1955; 85(13): 305–9. (in German)
41. Barnes Ch.D., Eltherington L.G. *Drug Dosage in Laboratory Animals: A Handbook*. Berkeley: University of California press; 1973.
42. Voss E., Haskell A.R., Gartenberg L. Reduction of tetramine toxicity by sedatives and anticonvulsants. *J. Pharm. Sci.* 1961; 50: 858–60. <https://doi.org/10.1002/jps.2600501014>
43. Van Logten M.J., Wolthuis M., Rauws A.G., Kroes R. Short-term toxicity study on sodium bromide in rats. *Toxicology.* 1973; 1(4): 321–7. [https://doi.org/10.1016/0300-483x\(73\)90038-3](https://doi.org/10.1016/0300-483x(73)90038-3)
44. Shafirov Iu.B., Khovakh I.M., Shamrova L.D. Toxicity of sodium bromide for animals. *Farmakologiya i toksikologiya.* 1970; 33(5): 620–2. (in Russian)
45. Buchberger W., Holler W., Winsauer K. Effects of sodium bromide on the biosynthesis of thyroid hormones and brominated/iodinated thyronines. *J. Trace Elem. Electrolytes. Health Dis.* 1990; 4(1): 25–30.
46. Vobecký M., Pavelka S., Babický A. Bromide transfer through mother's milk and its impact on the suckling rat. *Biol. Trace Elem. Res.* 2005; 103(1): 37–48. <https://doi.org/10.1385/bter:103:1:037>
47. Disse M., Joó F., Schulz H., Wolff J.R. Prenatal exposure to sodium bromide affects the postnatal growth and brain development. *J. Hirnforsch.* 1996; 37(1): 127–34.
48. Hoefel I.R., Camozzato F.O., Hagemann L.N., BohnRhoden D.L., Kiszewski A.E. Bromoderma in an infant. *Ann. Bras. Dermatol.* 2016; 95(5 Suppl. 1): 17–9. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20165013>
49. Hsieh P.F., Tsan Y.T., Hung D.Z., Hsu C.L., Lee Y.C., Chang M.H. Bromism caused by mix-formulated analgesic injectables. *Hum. Exp. Toxicol.* 2007; 26(12): 971–3. <https://doi.org/10.1177/0960327107087797>
50. Lewis R.J. *Sax's Dangerous Properties of Industrial Materials*. Hoboken, NJ: Wiley-Interscience; 2004. <https://doi.org/10.1002/0471701343>
51. European Chemicals Agency (ECHA). Registered Substances, Calcium bromide (CASNumber: 7789-41-5) (ECNumber: 232-164-6); 2019.
52. National Research Council. *Prudent Practices for Handling Hazardous Chemicals in Laboratories*. Washington: National Academy Press; 1981.
53. Braker W., Mossman A. L. *Matheson Gas Data Book*. Lyndhurst: Matheson; 1980.
54. Kraut A., Lilis R. Chemical pneumonitis due to exposure to bromine compounds. *Chest.* 1988; 94(1): 208–10. <https://doi.org/10.1378/chest.94.1.208>
55. Burns M.J., Linden C.H. Another hot tub hazard. Toxicity secondary to bromine and hydrobromic acid exposure. *Chest.* 1997; 111(3): 816–9. <https://doi.org/10.1378/chest.111.3.816>
56. European Chemicals Agency (ECHA). Registered Substances, Hydrogen Bromide (CAS Number: 10035-10-6) (EC Number: 233-113-0) (Last modified: September 21, 2018); 2019.
57. Stavert D.M., Archuleta D.C., Behr M.J., Lehnert B.E. Relative acute toxicities of hydrogen fluoride, hydrogen chloride, and hydrogen bromide in nose- and pseudo-mouth-breathing rats. *Fundam. Appl. Toxicol.* 1991; 16(4): 636–55. [https://doi.org/10.1016/0272-0590\(91\)90152-t](https://doi.org/10.1016/0272-0590(91)90152-t)
58. Ehmann W.D., Vance D.E. Studies of trace element involvement in human disease by in vitro activation analysis. *J. Radioanal. Nucl. Chem.* 1996; 203(2): 429–45. <https://doi.org/10.1007/BF02041521>
59. Lin S.M., Chiang C.H., Huang C.H., Tseng C.L., Yang M.H. Instrumental neutron activation analysis of urinary calculi. *J. Radioanal. Nucl. Chem.* 1985; 96(2): 153–60. <https://doi.org/10.1007/BF02163081>

Сведения об авторах

Горохова Лариса Геннадьевна, канд. биол. наук, вед. научный сотр. лаб. молекулярно-генетических и экспериментальных исследований ФГБНУ «НИИ КПППЗ», 654041, Новокузнецк; доцент каф. естественнонаучных дисциплин Кузбасского гуманитарно-педагогического института ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет», 654041, Новокузнецк, Россия. E-mail: ponomarikova@mail.ru

Михайлова Надежда Николаевна, доктор биол. наук, гл. науч. сотр. лаб. молекулярно-генетических и экспериментальных исследований ФГБНУ «НИИ КПППЗ», 654041, Новокузнецк, Россия. E-mail: napmih@mail.ru

Information about the authors

Larisa G. Gorokhova, MD, PhD, leading researcher, Lab. of molecular genetics and experimental research of the Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation; Associate Professor of the Department natural science disciplines of the Kuzbass Humanitarian and Pedagogical Institute of the Kemerovo State University, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-0545-631X> E-mail: ponomarikova@mail.ru

Nadezhda N. Mikhailova, MD, PhD, DSci., chief researcher, Lab. of molecular genetics and experimental research of the Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-1127-6980> E-mail: napmih@mail.ru