

BIOLOŠKI UČINCI URANA

R. ROZGAJ

Institut za medicinska istraživanja i medicinu rada, Zagreb

(Primljeno 14. IX 1982)

U radu je prikazano djelovanje urana na organizam, pojedine organe ili organske sisteme, stanicu te genetski materijal. Pored visoke toksičnosti, svi su uranovi izotopi radioaktivni, te je i njegov učinak na organizam dvojak: kemijski i aktinički. Nakon apsorpcije uran se prenosi u organizmu u obliku kompleksa s bikarbonatom ili proteinom. Glavno mjesto kemijskog oštećenja je bubreg, dok se netopljivi spojevi mogu odlagati u plućima duže vrijeme gdje će izazvati aktinička oštećenja. U dodiru sa staničnom DNK uran djeluje na genetski materijal uzrokujući ozbiljna oštećenja kromosoma.

KEMIJSKA SVOJSTVA I RASPROSTRANJENOST

Uran je gust, srebrnastobijel metal, atomske mase 238,07, što odgovara smjesi triju izotopa prirodnog urana: ^{238}U (99,28%), ^{235}U (0,714%) i ^{234}U (0,006%). Čisti uran je vrlo reaktivan metal. Reagira sa svim nemetalima, stvarajući niz spojeva. Osnovno kemijsko svojstvo mu je snažna reducirajuća sposobnost (1). Na zraku se lako oksidira: prvo nastaje žuta opna oksida, zatim ona potamni, a nakon 3—4 dana metal pocrni stvarajući sloj uranova oksida na površini.

U vodenim otopinama uran se može naći u nekoliko oksidacijskih stanja: U^{3+} , U^{4+} , U^{5+} i U^{6+} . Najznačajniji su spojevi heksavalentnog urana koji disocijacijom u vodenim otopinama stvaraju uranil ion UO_2^{2+} . Ovaj je ion sklon obrazovanju sulfatnih, karbonatnih i oksalatnih kompleksa.

Važan spoj za dobivanje urana je uranil nitrat $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$. Gotovo svaka tehnološka shema dobivanja urana iz mineralne sirovine ili prerade nuklearnog goriva uključuje u nekoj svojoj fazi prevođenje urana u uranil nitrat.

Uran se najviše upotrebljava kao gorivo u nuklearnim elektranama. U manjoj mjeri spojevi urana se upotrebljavaju i u industriji boja.

Široko je rasprostranjen, prisutan u Zemljinoj kori u prosječnoj koncentraciji od oko $4 \times 10^{-4}\%$. Sadržaj urana u morskoj vodi vjerojatno je povezan sa salinitetom, te je kod koncentracije soli od 35‰ koncentracija urana oko $3,35 \mu\text{g/l}$ (2). U znatnom postotku uran je prisutan u nekim mineralima, kao i u slatkoj vodi koja izvire iz stijena s visokim sadržajem uranovih minerala. Podatak od 32 ng/l navodi se za vodu gradskog vodovoda New Yorka (3). U pitkoj vodi nekih gradova Japana izmjerene su koncentracije od 4,8 do $11,4 \text{ ng}$ urana po litri (4).

U atmosferi pojedinih urbanih područja nađene su mjerljive koncentracije urana, te prema američkim autorima srednja koncentracija na području New Yorka iznosi $0,4 \text{ ng/m}^3$ zraka (3), dok se za Englesku te vrijednosti kreću oko $0,002 \text{ ng/m}^3$ zraka (5). Mnogo više koncentracije izmjerene su u nekim radnim sredinama, te njihove vrijednosti variraju od nekoliko μg do nekoliko mg/m^3 zraka.

Iz tla, kamo dospijeva iz zraka i vode, uran apsorbiraju biljke i sadržaj u njima ovisi o biljnoj vrsti te o dubini do koje seže njezino korištenje.

Prehrambeni proizvodi kao krumpir, žitarice, meso i svježa riba, sadrže uran u koncentracijama između 10 i $100 \mu\text{g/kg}$ (6). Smatra se općenito da su povrće i cerealijske najznačajniji opskrbljivači organizma uranom.

METABOLIZAM

Uran ulazi u organizam preko respiratornog i gastrointestinalnog trakta, te manjim dijelom preko kože. Pritom veliko značenje ima topljivost uranovih spojeva. Udisanjem netopljivih spojeva urana manji dio će biti apsorbiran, dok se veći dio odstranjuje mehanizmom spontanog plućnog klirensa. Na osnovi podataka dobivenih mjerenjima u nekim uranskim pogonima Harris (7) procjenjuje da će samo 1—5% prašine koja sadrži uran prodrijeti u područje pluća. Ostatak će biti deponiran u gornjem dišnom traktu i odstraniti se iskašljavanjem. Podaci dobiveni na životinjama pokazuju, već prema životinjskoj vrsti, velike razlike u depoziciji i apsorpciji urana u plućima (8).

Topljivi spojevi urana deponirani u alveolarnoj regiji apsorbiraju se gotovo potpuno (9, 10, 11).

Apsorpcija u intestinalnom traktu također varira s topljivošću uranovih spojeva. Čak i kod topljivih spojeva apsorbiraju se vrlo male frakcije. Kod normalne ingestije malenih količina urana u hrani i vodi apsorpcija iznosi 12% (3), odnosno 31% (12).

O apsorpciji preko kože ima vrlo malo podataka. Spojevi urana netopljivi u vodi gotovo se uopće ne apsorbiraju preko kože, dok se topljivi spojevi apsorbiraju oko 1%, što je premalena koncentracija da bi izazvala intoksikaciju (13).

U kontaktu s biološkim medijima spojevi urana prelaze u otopinu. Podaci dobiveni na eksperimentalnim životinjama pokazuju da uran uveden intravenski u krvotok brzo napušta krv (14). Četrdeset minuta na-

kon intravenske injekcije četvrtina do trećine urana odlaze se u kostima, blizu polovine izlučuje se mokraćom, a od ostatka polovina se deponira u bubrezima, a polovina u ostalim mekim tkivima. Samo tragovi (oko 1%) urana ostaju u tom času u krvi. Tok se zatim nastavlja; uran deponiran u bubrezima organizam nastoji izlučiti mokraćom, a uran iz ostalih mekih tkiva kreće ka bubrezima. Posljedica toga je da je četrdeset dana nakon intravenske injekcije urana petina do četvrtine ukupne količine urana još prisutna u skeletu, a ostatak je izlučen mokraćom. Tako su kosti i bubrezi tkiva od najvećeg značenja za proučavanje trovanja uranom (14).

Donoghue (15) je našao da je kod profesionalno eksponiranih ispitanika 85% tjelesnog opterećenja uranom deponirano u kostima, dok je depozicija u plućima neznatna. U kostima uran se odlaze na površinama kristala hidroksiapatita, zamjenom s površinskim ionima kalcija. Preostali uran deponira se u bubrezima, a malene količine u jetri.

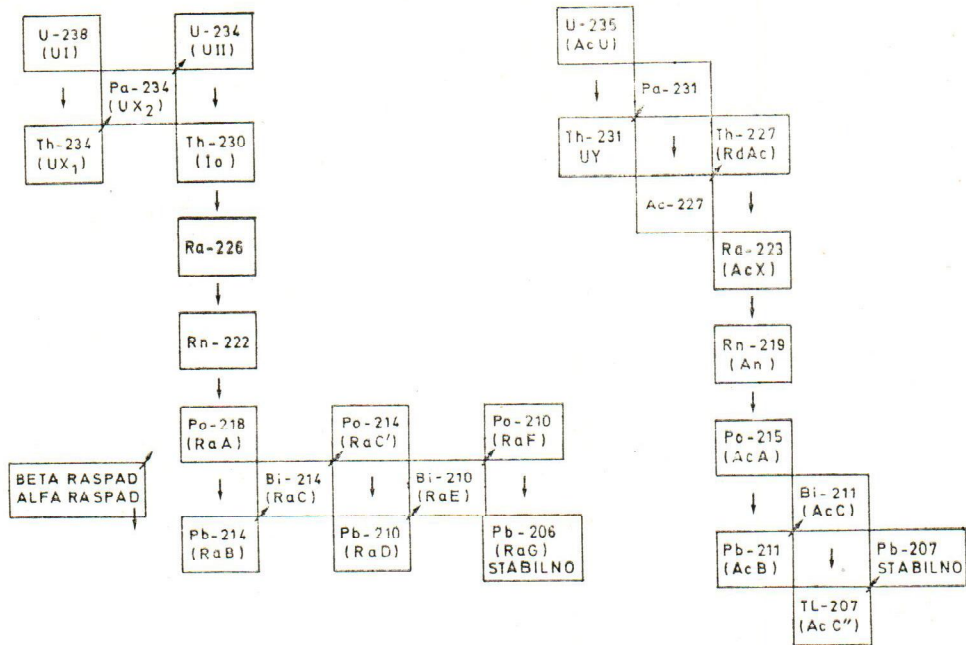
Najveći dio urana unesenog u organizam izlučuje se brzo preko bubrega, a manje od 1% fecesom. Poluvrijeme eliminacije urana u uvjetima normalnog dnevnog uzimanja iznosi između 180 i 360 dana (16). Netopljivi spojevi urana deponirani u plućima eliminiraju se, vjerojatno, u dvije faze: prva je kratka, s biološkim poluvremenom od 11 do 100 dana, a zatim nastupa polagana faza s poluvremenom od oko 120—1 500 dana (16).

UČINCI NA ORGANIZAM

Budući da su svi uranovi izotopi u prirodi radioaktivni, rizik pri velikoj apsorbiranoj dozi je dvojak. Odnosi se na kemijsku toksičnost i radiološku štetnost. Koji će efekt biti kritičan pri ekspoziciji uranu, ovisi o topljivosti spoja kojem je organizam izložen, putu njegova ulaženja i sastavu njegovih izotopa. Najopasniji izotop s gledišta radijacije je ^{235}U kojeg u prirodnom uranu ima manje od 1%. Njegova koncentracija povećava se u proizvodnji nuklearnih goriva. Udisanje zraka koji sadrži netopljive uranove spojeve stvara mogućnost odlaganja radioaktivnih čestica u plućima. Tijekom dužeg izlaganja nakupe se količine koje mogu dovesti do radiološkog rizika (16).

Epidemiološka proučavanja pokazuju značajan porast incidencije karcinoma pluća u rudara u uranskim rudnicima (17, 18, 19, 20, 21), kao i drugih oštećenja plućnog parenhima (22, 23). Ova su oštećenja rezultat zračenja ne samo urana nego i ostalih članova uranova raspadnog niza koji su i sami radioaktivni (24) (sl. 1).

Kod ekspozicije topljivim spojevima urana značajnu ulogu ima kemijska toksičnost. Uran je jedan od najtoksičnijih elemenata, toksičniji od arsena ili žive. U organizmu je vrlo reaktivan, bez obzira na radioaktivnost. U istraživanju trovanja uranom na eksperimentalnim životinjama, *Sanočii* (25) je uočio nekoliko faza: 1) latentna, 2) faza osnovnih simptoma, 3) ishod (smrt ili ozdravljenje).



Sl. 1. Uranov raspadni niz

Latentna faza traje nekoliko sati do nekoliko dana, već prema stupnju trovanja. U toj fazi primjećuje se klonulost i smanjenje apetita. U sljedećoj fazi, oko trećeg ili četvrtog dana, javlja se žeđ i povraćanje, a zatim, između petog i sedmog dana enteritis, gubitak apetita i opća slabost. Posljednjih dana pred smrt nastupa tremor mišića i zatim paraliza. Životinje gube 25—30% tjelesne težine.

S napredovanjem intoksikacije opaža se smanjenje broja eritrocita i retikulocita te pad koncentracije hemoglobina. Leukociti dostižu katkad do 45 000 u mm³ krvi. Zatim leukocitozu slijedi leukopenija. Iz periferne krvi postepeno iščezavaju eozinofili, dok broj monocita raste (26).

Značajne promjene kod trovanja uranom javljaju se na bubrezima (14, 26, 27). Bubrež je jedino mjesto oštećenja malim ili umjerenim dozama urana. Nekoliko sati ili dana (već prema dozi) nakon izlaganja uranu oštećenje postaje vidljivo bilo histološki ili funkcionalno. U početku trovanja nastupa albuminurija, cilindururija i glikozurija. Prvih se dana može povećati količina urina, zatim nastupa oligurija, a onda anurija.

Proučavanjem bubrežne funkcije i renalnog klirensa, u kombinaciji s histološkim i autoradiografskim studijama uočeno je da je najveće

oštećenje bubrega lokalizirano na distalnoj trećini proksimalnih zavijanih tubula (28). Prilikom izlaganja subletalnim dozama urana moguća je regeneracija bubrežnog epitela. Iako su regenerirane stanice često atipične, oporavak je brz i normalna funkcija bubrega uspostavlja se već nakon nekoliko tjedana. Nema kronične forme trovanja uranom. Kod životinja kronično izloženih uranu uočeni su ponovljeni napadi akutnog trovanja. Eksperimentalni i klinički podaci upućuju na to da se značajna tolerancija prema uranu može razviti kod prolongirane ekspozicije (29).

UČINCI NA STANICU

Ulaskom u organizam uranovi spojevi nastoje prijeći u tetravalentnu ili heksavalentnu formu. Heksavalentni uranil ion je stabilna valentna forma, pa tetravalentni uran u krvotoku također oksidira u heksavalentnu formu ili formira koloidan uranov oksid u plazmi (14, 30).

U sastavu tjelesnih tekućina prisutan je niz visokomolekularnih struktura kao što su proteini, aminokiseline i druge organske molekule koje u kontaktu s uranom stvaraju komplekse. Najveći dio uranil iona veže se za ione bikarbonata i proteine. Tako se dio urana (oko 40%) prenosi u krvi vezan za protein, a oko 60% kao dio kompleksa s bikarbonatom. Interakcija s ovim biokomponentama uvjetuje transport urana u stanicu i njegovu intracelularnu distribuciju. Kompleks uran-protein je nedifuzibilan, dok je kompleks uran-bikarbonat difuzibilan. Difuzibilnost ovog kompleksa je uvjet za odvijanje mehanizma djelovanja urana (14).

Pokazalo se, na umjetnim modelima stanične membrane, da se uranil ion specifično veže za fosfatne grupe fosfolipida i time povećava stabilnost stanične membrane (31, 32, 33). Istovremeno, mijenja se potencijal na površini membrane, a time i njezina vodljivost. Transport uranil iona u stanicu uključuje, stoga, prethodno formiranje nekog neutralnog kompleksa, nakon čega slijedi difuzija kroz staničnu membranu (34, 35).

Ulaskom u stanicu uranil ion se veže za molekule proteina i nukleinske kiseline, stvarajući komplekse sa fosfatnim, amino-skupinama i enolnim grupama (36).

Malo se zna o djelovanju urana na genetski materijal. Za ocjenu djelovanja urana u *in vitro* sistemu upotrijebljene su linijske kulture animalnih stanica kao i kratke kulture ljudskih limfocita. Koristeći se kulturom fibroblasta miša i humanim leukocitima Malenčenko (37) uočio je već pri vrlo niskim koncentracijama uranil nitrata (0,1—0,5 $\mu\text{g/ml}$ stanične suspenzije) češću pojavu poremećaja broja i građe kromosoma. Povišenjem koncentracije uranil nitrata narušava se mitotski mehanizam, smanjujući broj metafaza.

Značajan učinak urana nađen je pri tretmanu V79 stanica kineskog hrčka i humanih limfocita uranil nitratom koncentracija 0,422 mg/ml i 0,633 mg/ml stanične suspenzije (38). Radiokemijskom detekcijom i autoradiografskom analizom ustanovljeno je da uran ulazi u stanicu. Ana-

liza kromosomskih aberacija pokazala je brojna strukturna oštećenja kromosoma, kao i promjenu ploiditeta pojedinih stanica. Iako su se humani limfociti pokazali rezistentnijim od kulture fibroblasta kineskog hrčka, u oba sistema veći broj oštećenja nađen je kod niže koncentracije uranil nitrata, što se pripisuje promjeni vodljivosti stanične membrane pod djelovanjem uranil nitrata.

Rezultati citogenetskih analiza izvršenih na limfocitima rudara iz uranskih rudnika pokazali su porast učestalosti strukturnih i numeričkih aberacija kromosoma (39, 40, 41). Slične rezultate daju studije kromosomskih aberacija kod rudara iz rudnika ugljena te radnika u termoelektrani, izloženih prirodnoj radioaktivnosti (42, 43).

Literatura

1. Hodge, H. C., Stannard, J. N., Hursh, J. B., eds: Handbook of Experimental Pharmacology. Uranium, Plutonium, Transplutonic Elements. Springer Verlag, New York, Vol. 36, 1973.
2. Hodge, V. F., Koide, M., Goldberg, E. D.: Particulate uranium, plutonium and polonium in the biogeochemistries of the coastal zone, *Nature*, 277 (1979) 206.
3. Welford, G. A., Baird, R.: Uranium Levels in Human Diet and Biological Materials, *Health Phys.*, 13 (1967) 1321.
4. Nozaki, T., Ichikawa, M., Sasuga, T., Inarida, M.: Neutron Activation Analysis of Uranium in Human Bone, Drinking Water and Daily Diet, *J. Radioanal. Chem.*, 6 (1970) 33.
5. Hamilton, E. I.: The concentration of uranium in air from contrasted natural environments, *Health Phys.*, 19 (1970) 511.
6. Prister, B. S.: GKIAE Report by Atomizdat, Moscow, 1969.
7. Harris, W. B.: Inhaled Particles and Vapours. (C. N. Davies, ed.), Pergamon Press, London, Vol. I, 1961, 209.
8. Spoor, N. L., Hursh, J. B.: Handbook of Experimental Pharmacology. Uranium, Plutonium, Transplutonic Elements. (H. C. Hodge, J. N. Stannard, J. B. Hursh, eds), Springer-Verlag, New York, Vol. 36 (1973), 241.
9. West, C. M., Scott, L. M.: A Comparison of Uranium Cases Showing Long Chest Burden Retentions, *Health Phys.*, 12 (1966) 1545.
10. West, C. M., Scott, L. M.: Uranium Cases Showing Long Chest Burden Retention — An Updating, *Health Phys.*, 17 (1969) 781.
11. Schultz, N. B.: Proceedings of the International Congress of Radiation Protection, Pergamon Press, London, 1968, 1205.
12. Hamilton, E. I.: The Concentration of Uranium in Man and His Diet, *Health Phys.*, 22 (1972) 149.
13. Orcutt, J. A. U.: Pharmacology and Toxicology of Uranium Compounds. (C. Voegtlin and H. C. Hodge, eds), McGraw-Hill, New York, 1949, 377.
14. Hodge, H. C.: Mechanism of Uranium Poisoning, *A. M. A. Arch. Ind. Health.*, 14 (1965) 43.
15. Donoghue, J. K., Dyson, E. D., Hislop, J. S., Leach, A. M., Spoor, N. L.: Human Exposure to Natural Uranium, *Brit. J. Ind. Med.*, 29 (1972) 81.
16. Hursh, J. B., Spoor, N. L. U.: Handbook of Experimental Pharmacology. Uranium, Plutonium, Transplutonic Elements. (H. C. Hodge, J. N. Stannard, J. B. Hursh, eds), Springer-Verlag, New York, Vol. 36, 1973, 197.
17. Lundin, F. E., Wagoner, J. K., Archer, V. E.: Radon daughter exposure and respiratory cancer: quantitative and temporal aspects. NIOHS and NIEHS Joint Monograph, Inform. Serv. Springfield, VA 1971.

18. Archer, V. E., Wagoner, J. K., Lundin, F. E.: Lung cancer among uranium miners in the United States, *Health Phys.*, 25 (1973) 351.
19. Sevc, J., Kunz, E., Plaček, V.: Lung cancer in uranium miners and long term exposure to radon daughter products, *Health Phys.*, 30 (1976) 433.
20. Kunz, E., Sevc, J., Plaček, V., Horáček, J.: Lung cancer in man in relation to different time distribution of radiation exposure, *Health Phys.*, 36 (1979) 699.
21. Grace, M., Larson, M., Hanson, J.: Bronchogenic carcinoma among former uranium mine workers at Port Radium, Canada — a pilot study, *Health Phys.*, 38 (1980) 657.
22. Archer, V. E., Gillam, J. D., Wagoner, J. K.: Respiratory disease mortality among uranium miners, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 271 (1976) 280.
23. Palmer, H. E., Perkins, R. W., Stuart, B. C.: The distribution and deposition of radon daughters attached to dust particles in the respiratory system of humans exposed to uranium mine atmospheres, *Health Phys.*, 10 (1964) 1129.
24. Radiological Health Handbook. Revised edition. U. S. Department of Health, Education and Welfare. Rockville, Maryland, 1970.
25. Sanockii, V. A., Mihailovič, S. M., Ivannikov, A. T.: Toksičeskoe deistvie soedinenii urana. U: Proceeding of the Symposium on radiological Health and Safety in mining and milling of nuclear materials held by the International Atomic Energy Agency in cooperation with the International Labour Organisation and the World Health Organisation in Vienna. Vol. I. Vienna, 1964, 275.
26. Zakutinskii, D. I., Andreeva, O. S.: Toksikologija uranovih soedinenii, *Med. Radol.*, 4 (1959) 81.
27. Ivanok-Beluga, E. I., Raitrub, B. A.: Do vivčenja toksičnosti limonokisloi kompleksnoi spoluki uranu, *Fiziologičnii žurnal AN USSR*, 4 (1958) 847.
28. Jones, E. S.: Microscopic and autoradiographic studies of distribution of uranium in the rat kidney, *Health Phys.*, 12 (1966) 1437.
29. Yuile, C. L. U: Handbook of Experimental Pharmacology. Uranium, Plutonium, Transplutonic Elements. (H. C. Hodge, J. N. Stannard, J. B. Hursh, eds). Springer-Verlag, New York, Vol. 36, 1973.
30. Dounce, A. L., Thishkoff, G. H., Fanta, P., Ho Lan, T. U.: Pharmacology and Toxicology of Uranium Compounds. (C. Voegtlin and H. C. Hodge, eds). McGraw-Hill, New York, 1949, 61.
31. Bangham, A. D., de Gier, J., Greville, G. D.: Osmotic properties and water permeability of phospholipid liquid crystals, *Chem. Phys. Lipids.*, 1 (1967) 225.
32. McLaughlin, S. G. A., Szabo, G., Eisenman, G.: Divalent ion and the surface potential of charged phospholipid membranes, *J. Gen. Physiol.*, 58 (1971) 667.
33. Ginsburg, H., Wolosin, J. M.: Effects of uranyl ions on lipid bilayer membranes, *Chem. Phys. Lipids.*, 23 (1979) 125.
34. Ting-Beall, H. P.: Interactions of uranyl ions with lipid bilayer membranes, *J. Microscopy*, 118 (1980) 221.
35. Haydon, D. A., Myers, V. B.: Surface charge, surface dipoles and membrane conductance, *Biochim. Biophys. Acta*, 307 (1973) 429.
36. Zobel, C. R., Beer, M.: Electron stains. I. Chemical studies on the interaction of DNA with uranyl salts. *J. Biophys. Biochem. Cytol.*, 10 (1961) 335.
37. Malenčenko, A. F., Barkun, N. A.: Mutagenoe deistvie urana na kletki leukocitov i fibroblastov miše i v kulture tkani, *Dokl. AN BSSR*, 17 (1973) 375.
38. Rozgaj, R.: Magistarski rad, Sveučilište u Zagrebu (1981).
39. Brandon, W. F., Saccomano, G., Archer, V. E., Archer, P. G., Coors, M. E.: Chromosome Aberrations in Uranium Miners Occupationally Exposed to ²²²Radon, *Radiat Res.*, 52 (1972) 204.

40. *Brandom, W. F., Saccomano, G., Archer, V. E., Archer, P. G., Bloom, A. D.*: Chromosome Aberrations as a Biological Dose-Response Indicator of Radiation Exposure in Uranium Miners, *Radiat. Res.*, 76 (1978) 159.
41. *MacDiarmid, W. D., Matthies, F., Trapp, E. F., Babcock, J. R., Tyler, F. H.*: Chromosomal changes produced by irradiation in uranium miners, *Mamm. Chromo. Newsl.*, 9 (1968) 36.
42. *Horvat, Dj., Bauman, A., Račić, J.*: Genetic Effect of Low Doses of Radiation in Occupationally Exposed Workers in Coal Mines and in Coal Fired Plants, *Radiat. Environ. Biophys.*, 18 (1980) 91.
43. *Bauman, A., Horvat, Dj.*: The impact of natural radioactivity from a coal-fired power plant, *Sci. Total Environ.*, 17 (1981) 75.

Summary

BIOLOGICAL EFFECTS OF URANIUM

The effects of uranium on the body, certain organs or organic systems, the cell and genetic material are reviewed. In addition to being highly toxic all uranium isotopes are radioactive and their effect on the body is twofold: chemical and actinic. On absorption uranium is transported in the body in the form of a bicarbonate or a protein complex. The main site of chemical damage is the kidney, whereas non-soluble compounds may be deposited in the lungs where, with time, they are bound to induce actinic impairments. In contact with cellular DNA uranium harms the genetic material by causing serious chromosome damage.

*Institute for Medical Research and
Occupational Health, Zagreb*

*Received for publication
September 14, 1982*