

546.791:615.9:356.33

## TOXIKOLOGIE URANU

Jiří PATOČKA, Jiří KASSA, Rudolf ŠTĚTINA

Katedra toxikologie Vojenské lékařské akademie J. E. Purkyně, Hradec Králové

### Souhrn

V 90. letech začal být ochuzený uran využíván ve vojenském průmyslu při výrobě pancéřových štítů a munice určené k ničení tanků a obrněných vozidel. Použití munice obsahující ochuzený uran ve válečných konfliktech s sebou přináší nebezpečí expozice účastníků konfliktu uranem, především cestou inhalace. Uran je pro člověka nebezpečný především z hlediska jeho chemické toxicity. V uvedeném přehledném článku jsou popsány základní poznatky o toxikinetice a toxidynámice uranu s důrazem na jeho možné akutní toxické účinky ve vztahu k jednotlivým orgánovým systémům. Nejvýznamnějším rizikem expozice uranu je jeho nefrotoxicita, zanedbatelná však není ani jeho reprodukční toxicita, genotoxicita a teratogenicita.

**Klíčová slova:** Ochuzený uran; Radioaktivita; Toxikinetika; Toxidynamika; Nefrotoxicita; Terapie.

## Toxicology of Uranium

### Summary

During the 1990s depleted uranium began to be used in military industry for the production of armoured shields and ammunition prepared for the destruction of tanks and armoured vehicles. The use of ammunition containing depleted uranium in military conflicts brings with it the danger of exposing participants in military conflicts to uranium. Inhalation exposures are considered to be the most dangerous. Depleted uranium is harmful especially from the point of view of its chemical toxicity. Basic knowledge about the toxikinetics and toxidynamics of uranium with a stress on its possible acute toxic effects on various organ systems is described in this article. The most important hazard of exposure to uranium is its nephrotoxicity; nevertheless, its reproduction toxicity, genotoxicity and teratogenicity are not negligible either.

**Key words:** Depleted uranium; Radioactivity; Toxikinetics; Toxidynamics; Nephrotoxicity; Treatment.

### Úvod

Obecně lze uran v jeho čisté podobě charakterizovat jako stříbřitě zbarvený těžký kov přítomný ve všech horninách, půdách a materiálech z nich vyrobených, ve vzduchu, vodě a potravinách, takže je v malých množstvích každý den konzumován či inhalován prakticky všemi lidmi této planety. Uran je znám především ve formě **obohaceného uranu** připravovaného pro atomové elektrárny a do jaderných zbraní. Vedlejším produktem procesu obohacení uranu je **ochuzený uran** (depleted uranium, DU), tvořený převážně izotopem uranu  $^{238}\text{U}$  a obsahující radioaktivní izotop uranu  $^{235}\text{U}$  v množství menším než 0,7 %. DU je komerčně využíván v lékařství na výrobu štítů ochraňujících před radioaktivním zářením, v letectví k úpravě hmotnosti letadel, ve výzkumu vesmíru k zatížení satelitů a v

těžebním průmyslu k výrobě vrtných zařízení při těžbě ropy. DU je také využíván ve vojenském průmyslu při výrobě pancéřových štítů za účelem zvýšení jejich schopnosti chránit živou sílu před konvenčními zbraněmi a při výrobě munice určené k ničení tanků, obrněných vozidel a bunkrů za účelem zvýšení jejich ničivé síly. Zbraňové systémy obsahující DU jsou vyvíjeny a vyráběny na území USA, Ruska, Velké Británie, Turecka, Saudské Arábie, Pákistánu, Izraele a Francie (1). Zatímco přirozený a zvláště obohacený uran je pro člověka nebezpečný jak svou radioaktivitou, tak svou chemickou toxicitou, přičemž v jeho účinku na živé organismy lze jen obtížně obě tyto složky oddělit a kvalifikovaně rozhodnout, která z nich hraje při poškození organismu významnější úlohu, DU je z hlediska své radioaktivity pro člověka relativně málo nebezpečný vzhledem k nízkému ob-

sahu  $^{235}\text{U}$ . **Chemická toxicita DU** je proto pravděpodobně významnějším faktorem při posuzování rizika plynoucího z používání uranových střel. Je srovnatelná s ostatními těžkými kovy, např. olovem, přičemž rozpustné sloučeniny uranu jsou považovány za nebezpečnější než kovový uran. Kvůli použití uranových střel v Perském zálivu a nejnověji v Srbsku se staly země NATO středem kritiky četných západních nevládních organizací i některých bývalých pracovníků NATO, kteří se na vývoji těchto střel podíleli. Vedení NATO výhrady kritiků odmítá s tím, že vliv DU na zdraví lidí není horší než účinek jiných těžkých kovů a že radiační zátěž je nevýznamná. Není naším cílem hrát úlohu arbitra v tomto sporu, ale na základě informací publikovaných o chemické toxicitě uranu a jejich kritickým rozbořením se chceme pokusit o posouzení zdravotních rizik, která z použití uranové munice hrozí člověku.

### Toxikinetika a toxidynamika uranu

Chemická toxicita uranu se uplatní při jeho průniku do organismu, kam se dostává buď inhalací, ingescí nebo při kontaminaci otevřených ran fragmenty munice obsahující uran. Vzhledem k vysoké chemické reaktivitě uranu není obtížný jeho přechod na rozpustné sloučeniny, které jsou z toxikologického hlediska více nebezpečné. V centru pozornosti jsou především oxidy uranu vznikající při výbuchu munice obsahující DU ( $\text{U}_3\text{O}_8$ ,  $\text{UO}_2$ ,  $\text{UO}_3$ ). Až 70 % uranu je při výbuchu munice přeměněno na aerosol obsahující oxidy uranu, který může být vdechnut člověkem bez ochrany dýchacích cest, je-li blízko výbuchu (1, 6).

Při ingesci se uran vstřebává do krve ze střevní sliznice podobně jako jiné těžké kovy. Celkem se z gastrointestinálního traktu dostane do krve více než 90 % uranu, zbytek je vyloučen stolicí (50, 57). Po průniku do organismu jsou sloučeniny uranu rozpuštěny v tělesných tekutinách. V této formě může uran reagovat s biologickými systémy a vykazovat svůj toxický účinek (28).

V organismu jsou oxidy uranu metabolizovány na uranylový kationt ( $\text{UO}_2^{2+}$ ). Nejdůležitějšími anionty pro uranylový kationt jsou v biologických systémech karbonáty či bikarbonáty. Asi 47 % šestimocného uranu cirkulujícího v krvi je obsaženo v anorganické frakci, především jako  $[\text{UO}_2(\text{CO}_3)_2]^{2-}$  (13). Tato sloučenina je stabilní při fyziologickém pH krve a nereaguje s dalšími biologickými mole-

kulami. Naproti tomu v moči, kde je fyziologicky kyselé pH, se rozkládá a uvolňuje reaktivní uranylový kationt.

Z krve je uran z 90 % vylučován ledvinami. Hursh a Spoor (28) prokázali, že člověk vyloučí močí během jednoho dne více než 2/3 i. v. podaného uranu. Proto zvýšená exkrece uranu močí může být citlivým kvantitativním markerem jeho expozice (zvláště akutní expozice). Zbývající uran, který není vyloučen močí, je distribuován do kostí a měkkých tkání včetně ledvin, jater, plic, tuku a svalstva. Z těchto tkání se uran uvolňuje různě rychle. Zatímco poločas rozpadu uranu v kostech je přibližně 300 dní, z krve se polovina cirkulujícího uranu odstraní za méně než 12 hodin (17, 28).

Přes nespecifickou afinitu k biologickým sloučeninám je uran, stejně jako ostatní kovy, při svém účinku na exponovaný organismus charakterizován specifickým, primárním orgánem, kde v důsledku expozice dochází ke změně funkce. Ačkoli je uran v těle distribuován prakticky do všech orgánů a hlavním rezervoárem je kostra, cílovým orgánem jsou **ledviny**, kde po expozici uranu dochází k pozorovatelným poruchám funkce. Acidifikace moči vedoucí k dekompozici uranyl-karbamátových komplexů v tubulech ledvin vysvětluje orgánově specifickou reakci uranu s ledvinami (28).

### Akutní a chronická toxicita na zvířatech

Výrazná akutní toxicita uranu zřejmě není charakteristickým rysem tohoto kovu (11, 31). Myši není možno usmrtit ani intraperitoneální injekcí 25 mg uranyl nitrátu/kg (22). Ani chronická toxicita uranu není příliš velká. Žádné úmrtí nebylo zaznamenáno u myší, kterým byl po dobu jednoho roku perorálně podáván  $\text{UO}_2$  v dávce 0,02 až 20 mg na den a myš nebo  $\text{U}_3\text{O}_8$  v dávce 100 mg na den a myš (52). První údaje o chemické toxicitě uranu byly publikovány Maynardem a Hodgem v roce 1949 (38) při jeho subchronickém podávání. Autoři podávali perorálně různé soli uranu ( $\text{UO}_2\text{F}_2$ ,  $\text{UCl}_4$  a  $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$ ) laboratorním potkanům, králíkům a psům po dobu 30 dnů, přičemž u potkanů a psů bylo podávání prodlouženo na dobu jednoho roku a u potkanů pak ještě prodlouženo na celkovou dobu 2 let. Nejcitlivějším zvířetem byl králík. Zvířata dostávala v dietě uranyl nitrát v dávkách 2, 8, 14 a 71 mg U/kg/den. V průběhu experimentu byla denně vyšetřována, každý týden vážena a po skončení

pokusu u nich bylo provedeno histologické vyšetření jater. Mortalita zvířat byla pozorována u dvou nejvyšších dávek. U dávky 71 mg U/kg/den uhynulo šest zvířat ze šesti a u dávky 14 mg U/kg/den uhynula čtyři zvířata ze šesti. Během prvního týdne podávání byl u všech zvířat pozorován pokles hmotnosti na všech dávkových úrovních. Po 30 dnech podávání byl u nejnižší dávky (2,8 mg U/kg/den) pozorován návrat hmotnosti na původní hodnoty. Toxicita uranu pro potkana a psa byla nižší. U všech zvířat bylo pozorováno různě těžké poškození cílového orgánu - ledvin - závislé na dávce. Uran je proto považován za **nefrotoxickou látku**.

### **Nefrotoxická**

Nejdramatičtější poruchy zdraví v důsledku expozice uranu jsou spojeny s ledvinami, neboť ledviny jsou cílovým orgánem chemických efektů uranu. Patří tedy mezi **nefrotoxické kovy**, byť méně toxické než kadmium, olovo a rtuť (23). V nefronu uran vykazuje svůj toxický efekt především v proximálním tubulu, ale také v glomerulu a jiných částech tubulu (28). Thun (55) prokázal snížení proximální tubulární reabsorpce aminokyselin a nízkomolekulárních proteinů v důsledku expozice uranu. Tento nálezn včetně mírné proteinurie, aminoacidurie a na dávce závislého clearance  $\beta$ -2 mikroglobulinu koreluje s trváním expozice uranu. Tyto změny některých funkcí ledvin jsou obvykle reverzibilní (55). První experimenty zaměřené na nefrotoxicitu uranu (47) prováděné na králících, kterým byl podáván uranyl nitrát perorálně v dávkách 0,02, 0,2 a 1,0 mg U/kg/den po dobu jednoho roku, byly s ohledem na poškození ledvin neprůkazné. Novější experimenty s chronickým podáváním uranyl nitrátu v pitné vodě králíkům a potkanům až po dobu 91 dnů ve dvou rozdílných koncentracích 24 a 600 mg uranyl nitrátu/litr (18-20) vedly k nálezům, že uran v použité vyšší koncentraci vede k trvalému poškození ledvin. Toto poškození bylo charakterizováno degenerativními změnami v buněčném jádru, vakuolizací cytoplazmy, dilatací tubulů a sklerotickými změnami v glomerulech a intersticiu. Nefrotoxický účinek uranu je přičítán tvorbě volných radikálů a peroxidaci lipidů, protože podávání vychytávačů volných radikálů tuto toxicitu snižuje (30). Funkční poškození ledvin uranem bylo prokázáno i biochemickými testy (53).

Inhalační toxicitu uranyl nitrátu (0,25 mg/m<sup>3</sup>) u králíků sledoval Stokinger se svými spolupracovníky (51). Již po 10denní expozici zvířat byly nale-

zeny nefrotoxické účinky uranu v podobě intersticiální nefritidy, ale změny na tubulech byly schopny regenerace. Po expozici trvající 6,5 měsíce byly změny již nevratné. Nejcitlivější částí ledviny na účinek uranu jsou zřejmě proximální tubuly (41). Zamora se svými spolupracovníky (59) pozoroval po dlouhodobé perorální expozici uranu ve vodě v dávce 3-570  $\mu$ g/den zvýšenou exkreci glukózy, alkalické fosfatázy (marker cytotoxicity) a  $\beta$ -2 mikroglobulinu (marker proximální tubulární funkce) v moči, avšak žádné funkční změny v glomerulární filtraci. Pro inhalační toxicitu uranu je rozhodující, jak rozpustné jsou inhalované sloučeniny. Tím je ovlivněna jak jeho distribuce a rozdílný vliv na cílové orgány, tak i rychlost jeho eliminace (15).

### **Neurotoxická uranu**

Přestože u člověka byla pozorována extrapyramidová symptomatologie s ataxií, periferní neuropatií a nystagmem v důsledku chronické perkutánní absorpce uranu (21), experimentálně nebyla na zvířatech neurotoxická uranu a jeho sloučenin prokázána (5, 7, 36), a to i přes přímý průkaz uranu v mozku (hippocampu) dlouhodobě exponovaných experimentálních zvířat.

### **Hepatotoxická uranu**

Naproti tomu existují experimentální důkazy o toxickém účinku uranu vůči jaterní tkáni. U králíků a potkanů inhalačně exponovaných až 19 mg UO<sub>3</sub>/m<sup>3</sup> po dobu 4 týdnů byla pozorována steatóza jater, zatímco u jiných druhů laboratorních zvířat tyto změny nebyly pozorovány (50). Tento nálezn je však ojedinělý. Převažují práce, které hepatotoxicitu uranu neprokázaly (14, 51).

### **Hematotoxická uranu**

Většina studií zabývajících se inhalační expozicí oxidům uranu žádné hematotoxické efekty neprokázala. Expozice 22 mg UO<sub>2</sub>/m<sup>3</sup> po dobu 30 dní nebo 17 mg UO<sub>2</sub>/m<sup>3</sup> po dobu 40 dní různým druhům experimentálních zvířat nevedla k žádným nežádoucím efektům v krvi pokusných zvířat (32, 33, 49). Pouze Vích s Křiklavou (56) pozorovali malé, ale statisticky významné rozdíly v koncentraci he-

moglobinu, hodnotách hematokritu a počtu erytrocytů u dlouhodobě exponovaných horníků.

### Reprodukční toxicita

Vliv uranu na reprodukci studovali Maynard a Hodge (38) na laboratorních potkanech, kterým po dobu 2 let podávali uranyl nitrát v dávce 470 mg U/kg/den. Pozorovali 12% pokles v počtu narozených mláďat, která měla při narození o 7 % nižší hmotnost. Signifikantní reprodukční toxicitu uranu u myši prokázali také Llobet se spolupracovníky (35), když podávali myším dihydrát uranyl acetátu v dávkách od 10 do 80 mg/kg/den po dobu 64 dnů. Také přímá implantace DU do samic potkana měla pozdní efekt na reprodukci (40). Práce čínských autorů (60) byla prováděna s obohaceným uranem, a tak lze pozorovanou reprodukční toxicitu přičíst spíše radiační aktivitě látky než její chemické toxicitě. Opakovaná ingesce uranyl acetátu ve vodě nevedla ani v dávce rovnající se 80 mg/kg a den u samců myši k poruše spermatogeneze, ani k ovlivnění jiných testikulárních funkcí. U samic docházelo k na dávce nezávislému snížení porodnosti (již od dávky 10 mg/kg a den), ale hmotnost fetu byla ovlivněna pouze při opakované expozici nejvyšší testovanou dávkou uranyl acetátu (80 mg/kg a den) (35).

### Embryotoxicita a teratogenicita

Embryotoxicita uranu byla prokázána u myši, kterým byl opakovaně subkutánně podáván dihydrát uranyl acetátu v dávkách 0,5, 1 a 2 mg/kg/den. Defekty kostry narozených mláďat svědčí o tom, že uran má také teratogenní účinky (4). Opakované podání uranyl acetátu během organogeneze u myši vedlo k embryotoxicitě, pokud byl uranyl acetát podáván v dávce vyšší než 5 mg/kg a den. Bylo prokázáno snížení tělesné hmotnosti a délky fetů včetně zevních malformací. Ani po nejvyšší použité dávce (50 mg/kg a den) však nedošlo k úmrtí plodu (12).

### Genotoxicita

Z klasických toxicitních experimentů na zvířatech se zdá, že ani akutní, ani chronická toxicita uranu nepředstavuje pro člověka vážné nebezpečí. Nicméně experimenty zaměřené na genotoxicitu

uranu napovídají, že tento problém nelze tak snadno opomenout. Při studiu účinků uranyl nitrátu u křečků byla prokázána jeho cytogenetická toxicita (34) a do této oblasti výzkumu jsou směřovány i práce z poslední doby (44, 45).

Účinky související s genotoxicitou byly v poslední době popsány u populací exponovaných přírodnímu uranu. Au se spolupracovníky (2) zjistili zvýšený výskyt chromozomových aberací u populace lidí žijících v blízkosti uranových dolů a uranových zpracovatelských závodů. Autoři prokázali, že dlouhodobá expozice nízkým dávkám přírodního uranu u této populace lidí může způsobit snížení schopnosti opravovat poškození DNA. U jedinců se sníženou schopností opravovat DNA lze potom pozorovat zvýšený karcinogenní účinek chemických i fyzikálních mutagenů. V tomto ohledu lze soudit, že uran může inhibovat reparační syntézu DNA podobně jako jiné těžké kovy (Cd, Pb, Ni, Cr), které jsou tak schopny zvyšovat mutagenní účinek jiných chemických látek (mutagenů) (24).

Některé výsledky naznačují, že sloučeniny DU by mohly být mutagenní podobně jako sloučeniny těžkých kovů. Miller se spolupracovníky (43) popisuje mutagenitu moči potkanů, jimž byly implantovány subkutánně pelety DU. Mutagenita měřená na kmenech *Salmonella typhimurium* TA98 a TA 7001-7006 byla za 12 měsíců po implantaci pelet asi desetinásobně vyšší než u kontrolních zvířat, zatímco v séru těchto potkanů mutagenita prokázána nebyla.

Uranyl chlorid je schopen vyvolat maligní transformaci buněčné linie lidských osteoblastických buněk (HOS), a to s podobnou účinností jako síran nikelnatý (42). Je tedy pravděpodobné, že mechanismy karcinogenního účinku DU mohou být podobné jako u niklu a dalších těžkých kovů.

### Humánní toxicita

Uranem vyvolané poškození ledvin bylo pozorováno již v minulém století u lidí, kterým byly podávány jako homeopatický lék při cukrovce soli uranu (26). Experimenty na lidech, které měly určit prahovou dávku uranu pro člověka, prováděli Lussenhop a Hursh se spolupracovníky (27, 28, 37). Použité dávky se pohybovaly od 65 do 170  $\mu\text{g}$  U/kg. Po jednorázově podané dávce 120  $\mu\text{g}$  U/kg a vyšší u pacientů v konečné fázi rakoviny bylo pozorováno významné zvýšení katalázy, albuminu a nepro-

teinového dusíku v moči (37). Hursh a Spoor (28) podávali sedmi pacientům uranyl nitrát v dávkách od 6,3 do 71  $\mu\text{g U/kg}$  a na základě sledování renálních funkcí konstatovali, že **uran je nefrotoxický i pro člověka**. Poškození ledvin bylo pozorováno také u lidí vystavených mnohaletému účinku uranu v pitné vodě, i když jeho dávky byly podstatně menší (od 2 do 781  $\mu\text{g/litr}$ ). Poškozeny byly proximální tubuly, nikoli však glomeruly (59). Renální toxicita uranu je hlavním problémem environmentální toxicity tohoto kovu, i když jeho toxický účinek na kardiovaskulární systém, játra, svaly a nervový systém také nelze podcenit (54). Kontaminace životního prostředí uranem je výrazným rizikovým faktorem pro člověka (16, 46). Většina lidí, u nichž došlo prokazatelně ke kontaminaci rány po zásahu střepinou obsahující DU, vykazovala signifikantní zvýšení hladiny uranu v moči (39). U takto exponovaných DU sice nebyla prokázána zjevná orgánová patologie, nicméně u nich bylo pozorováno statisticky významné snížení pozornosti, paměti a rozhodování oproti neexponovaným jedincům (29).

### Prevence intoxikace

Prevence intoxikace uranem je založena na stejném principu jako u ostatních těžkých kovů, tj. na podávání vhodných chelatačních činidel (8), která účinně snižují koncentrace uranu ve tkáních (9). Ze srovnání řady chelatačních činidel (3, 9, 25) vyplývá, že nejvhodnějším chelátorem uranu je patrně Tiron (dvojsodná sůl kyseliny 4,5-dihydroxybenzen-1,3-disulfonové) (10). Tiron však není schopen zabránit nefropatii (58). Z hlediska ohrožení radiací se za přípustnou považuje koncentrace uranu ve vzduchu 100  $\mu\text{g/m}^3$  (26) a z hlediska chemické toxicity koncentrace 250  $\mu\text{g/m}^3$ . To však platí pro příjem uranu v průběhu celé pracovní doby. Z hlediska krátkodobé inhalace po shoření ochuzeného uranu po výbuchu střely jsou tyto hodnoty irelevantní a budou patrně mnohem vyšší. Nemuselo by tomu však tak být v případě chemické toxicity, pokud by při hoření uranu vznikaly chemicky vysoce reaktivní sloučeniny.

### Terapie intoxikace

Jak prokázaly experimenty na myších, lze akutní intoxikaci uranem léčit rychlým intraperitoneálním

podáním vhodných chelatačních činidel. Ze 16 zkoušených látek se nejvíce osvědčily Tiron (terapeutický index  $\text{TI} = 158$ ), kyselina gallová ( $\text{TI} = 116$ ) a DTPA ( $\text{TI} = 44,9$ ) (48). Pozdější podání chelatačních látek je méně účinné a nedokáže odstranit uran již vázaný v kostech. Je proto nutné podávat chelátory dříve, než se dostane uran do cílových míst a ireverzibilně se na ně naváže.

### Závěry

Kovový uran, ale zejména jeho rozpustné sloučeniny, jsou charakterizovány vysokou chemickou afinitou pro proteiny a jiné biologické molekuly. Do organismu se dostávají inhalací, ingestí či kontaminací rány a cílovým orgánem pro jejich toxický účinek jsou ledviny. Poškození ledvin je hlavním toxickým projevem uranu, i když ke zjevným poruchám funkce ledvin dochází až po expozici poměrně vysokým dávkám uranových sloučenin. K selhání ledvin by zřejmě došlo až po dosažení velmi vysoké hladiny uranu v organismu. Nicméně nejsou nezanedbatelné ani jeho další biologické účinky, zejména jeho cytotoxicita a případná genotoxicita. Chybí však relevantní informace, ze kterých by bylo možno odvodit, jak závažným zdravotním problémem jsou rezidua DU v místech použití uranové munice. Chybí rovněž informace o možnostech zamoření v případě použití munice obsahující DU a stejně tak chybí informace o dlouhodobém účinku uranu na genetický materiál. Tyto chybějící údaje by bylo potřebné co nejrychleji doplnit a posoudit rizika DU z hlediska přímého účinku na zdraví exponovaného organismu i z hlediska narušení životního prostředí. Dosavadní znalosti nám to neumožňují, což však neznamená, že bychom měli tato rizika bagatelizovat.

### Literatura

1. AEPI: Health and Environmental Consequences of Depleted Uranium Use in U.S. Army. Technical Report. Atlanta GA.: U.S. Army Environmental Policy Institute, June 1995.
2. AU, WW., et al.: Population monitoring experience with residents exposed to uranium mining/milling waste. Mutation Res., 1998, vol. 405, p. 237-245.
3. BOSQUE, MA., et al.: Effectiveness of sodium 4,5-dihydroxybenzene-1,3-disulfonate (Tiron) in protecting against uranium-induced developmental toxicity in mice. Toxicology, 1993a, vol. 79, p. 149-156.

4. BOSQUE, MA., et al.: Embryotoxicity and teratogenicity of uranium in mice following subcutaneous administration of uranyl acetate. *Biol. Trace Elem. Res.*, 1993b, vol. 36, p. 109-118.
5. CARPENTER, AV., et al.: Chemical exposures and central nervous system cancers. A case-control study among workers at two nuclear facilities. *Am. J. Ind. Med.*, 1988, vol. 13, p. 351-362.
6. CHPPM (Center for Health Promotion and Preventive Medicine), Gulf War Exposure Assessment, Draft Report, Aberdeen Md., 1998.
7. CROGLE, DL. - BURNETT, WC. - QUALTERS, J.: Mortality among workers at a nuclear fuels production facility. *Am. J. Ind. Med.*, 1988, vol. 14, p. 379-401.
8. DOMINGO, JL.: Prevention by chelating agents of metal-induced developmental toxicity. *Reprod. Toxicol.*, 1995, vol. 9, p. 105-113.
9. DOMINGO, JL., et al.: The action of chelating agents in experimental uranium intoxication in mice: variations with structure and time of administration. *Fundam. Appl. Toxicol.*, 1992, vol. 19, p. 350-357.
10. DOMINGO, JL., et al.: Comparative effects of the chelators sodium 4,5-dihydroxybenzene-1,3-disulfonate (Tiron) and diethylenetriaminepentaacetic acid (DTPA) on acute uranium nephrotoxicity in rats. *Health. Phys.*, 1998, vol. 43, p. 68-77.
11. DOMINGO, JL., et al.: Acute toxicity of uranium in rats and mice. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 1987, vol. 39, p. 168-174.
12. DOMINGO, JL., et al.: The developmental toxicity of uranium in mice. *Toxicology*, 1989, vol. 55, p. 143-152.
13. DURBIN, PW: Metabolic models of Uranium, In: *Biokinetics of Uranium in Man*, proceedings of a colloquium, Richland Wash, 1984, NTIS Springfield V a, USUR-05, HEHF-47.
14. DYGERT, HP: *Pharmacology and Toxicology of Uranium Compounds*. New York, McGraw-Hill, 1949, p. 673-675.
15. EIDSON, AF: The effect of solubility on inhaled uranium compound clearance: a review. *Health. Phys.*, 1994, vol. 67, p. 1-14.
16. ELLESS, MP. - ARMSTRONG, AQ. - LEE, SY.: Characterization and solubility measurements of uranium-contaminated soil to support risk assessment. Published erratum appears in *Health. Phys.*, 1997, vol. 73, p. 555.
17. FISENNE, IM. - PERRY, PM. - HARLEY, NH.: Uranium in humans. *Rat Prot Dosimetry*, 1988, vol. 24, p. 127-131.
18. GILMAN, AP., et al.: Uranyl nitrate: 91-day toxicity studies in the New Zealand white rabbit. *Toxicol. Sci.*, 1998a, vol. 41, p. 129-137.
19. GILMAN, AP., et al.: Uranyl nitrate: 28-day and 91-day toxicity studies in the Sprague-Dawley rat. *Toxicol. Sci.*, 1998b, vol. 41, p. 117-128.
20. GILMAN, AP., et al.: Uranyl nitrate: 91-day exposure and recovery studies in the male New Zealand white rabbit. *Toxicol. Sci.*, 1998c, vol. 41, p. 138-151.
21. GOASGUEN, J., et al.: Chronic neurological syndrome resulting from intoxication with metallic uranium. *Nouv. Presse Med.*, 1982, vol. 11, p. 119-121.
22. GOJER, M. - DESAI, D. - SAWANT, V.: Acute toxicity of uranyl nitrate and behaviour of serum lipolytic activity. *Indian. J. Physiol. Pharmacol.*, 1985, vol. 29, p. 96-102.
23. GOODMAN, DR.: Nephrotoxicity: toxic effects in the kidneys. In PL. WILSON and JL. BURSON (eds.). *Industrial Toxicology Safety and Health Applications in the Workplace*. New York, Van Nostrand Reinhold Company, 1985, p. 128-136.
24. HARTWIG, A: Current aspects in metal genotoxicity. *BioMetals*, 1995, vol. 8, p. 3-11.
25. HENGGE-NAPOLI, MH., et al.: Efficacy of 3,4,3-LIHOPO for reducing the retention of uranium in rat after acute administration. *Int. J. Radiat. Biol.*, 1995, vol. 68, p. 389-393.
26. HODGE, HC.: A History of Uranium Poisoning 1824-1942. In HODGE, HC., STANNARD, JN., HURSH, JB. (eds.). *Uranium, Plutonium, Transplutonic Elements*. p. 1-68. New York, Springer-Verlag, 1973.
27. HURSH, JB., et al.: Oral ingestion of uranium by man. *Health Phys.*, 1969, vol. 17, p. 619-621.
28. HURSH, JB. - SPOOR, NL.: Data on Man. In HODGE, HC., STANNARD, JN., HURSH, JB. (eds.). *Uranium, Plutonium, Transplutonic Elements*. p. 197-239. New York, Springer-Verlag, 1973.
29. KANE, RL., et al.: Neurocognitive findings in soldiers wounded with depleted uranium shrapnel. In Program and abstract book. Conference on federally sponsored Gulf War veterans' illnesses Research, June 17-19, 1998.
30. KATO, A. - HISHIDA, A. - NAKAJIMA, T.: Effects of oxygen free radical scavengers on uranium-induced acute renal failure in rats. *Free Radic. Biol. Med.*, 1994, vol. 16, p. 855-859.
31. LABROT, F., et al.: Acute toxicity, toxicokinetics, and tissue target of lead and uranium in the clam *Corbicula fluminea* and the worm *Eisenia fetida*: comparison with the fish *Brachydanio rerio*. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, 1999, vol. 36, p. 167-178.
32. LEACH, LJ., et al.: A five-year inhalation study with natural uranium dioxide (UO<sub>2</sub>) dust. I. Retention and biologic effect in the monkey, dog and rat. *Health Phys.*, 1970, vol. 18, p. 599-612.
33. LEACH, LJ., et al.: A five-year inhalation study with natural uranium dioxide (UO<sub>2</sub>) dust. II. Postexposure retention and biologic effect in the monkey, dog and rat. *Health Phys.*, 1973, vol. 25, p. 239-258.
34. LIN, RH., et al.: Cytogenetic toxicity of uranyl nitrate in Chinese hamster ovary cells. *Mutat. Res.*, 1993, vol. 319, p. 197-203.
35. LLOBET, JM., et al.: Influence of chronic exposure to uranium on male reproduction in mice. *Fundam. Appl. Toxicol.*, 1991, vol. 16, p. 821-829.
36. LU, S. - ZHAO, S. - ZHAO, FY.: Nephrotoxic limit and annual limit of intake for natural U. *Health Phys.*, 1990, vol. 58, p. 619-623.
37. LUSSENHOP, AJ., et al.: The toxicity in man of hexavalent uranium following intravenous administration. *Am. J. Roent.*, 1958, vol. 79, p. 83-100.
38. MAYNARD, EA. - HODGE, HC.: Studies of the toxicity of various uranium compounds when fed to experimental animals. In VOEGTLIN C., HODGE HC. (eds.). *The Pharmacology and Toxicology of Uranium Compounds*. Nations Nuclear Energy Service. Division IV, vol. I., p. 309-376. New York, McGraw Hill, 1949.
39. MCDIARMIN, MA.: Medical surveillance results of depleted uranium exposed veterans. Presentation to Pre-

- sidential Special Oversight Board, September 29, 1998.
40. McCLAIN, DE.: Health effects of depleted uranium. AFRRI, project briefing to the Presidential Special Oversight Committee, October 28, 1998.
41. McDONALD-TAYLOR, CK. - SINGH, A. - GILMAN, A.: Uranyl nitrate-induced proximal tubule alterations in rabbits: a quantitative analysis. *Toxicol. Pathol.*, 1997, vol. 25, p. 381-389.
42. MILLER, AC., et al.: Transformation of human cells to tumorigenic phenotype by depleted uranium-uranyl chloride. *Environ. Health Perspect.*, 1998a, vol. 106, p. 465-471.
43. MILLER, AC., et al.: Urinary and serum mutagenicity studies with rats implanted with depleted uranium or tantalum pellets. *Mutagenesis*, 1998b, vol. 13, p. 643-648.
44. MIRTO, H., et al.: Influence of uranium(VI) speciation for the evaluation of in vitro uranium cytotoxicity on LLC-PK1 cells. *Hum. Exp. Toxicol.*, 1999a, vol. 18, p. 180-187.
45. MIRTO, H., et al.: Intracellular behaviour of uranium(VI) on renal epithelial cell in culture (LLC-PK1): influence of uranium speciation. *Toxicol. Lett.*, 1999b, vol. 104, p. 249-256.
46. MORRIS, SC. - MEINHOLD, AF.: Probabilistic risk assessment of nephrotoxic effect of uranium in drinking water. Published erratum appears in *Health. Phys.*, 1998, vol. 74, p. 274.
47. NOVIKOV, YV. - YUDINA, TV.: Data on the biological effect of small amount of natural uranium in water. *Hyg. Sanit.*, 1970, vol. 35, p. 225-261.
48. ORTEGA, A., et al.: Treatment of experimental acute uranium poisoning by chelating agents. *Pharmacol. Toxicol.*, 1989, vol. 64, p. 247-251.
49. ROTHSTEIN, A.: Toxicity following inhalation: uranium trioxide. In *Pharmacology and Toxicology of Uranium Compounds*. New York, McGraw-Hill, 1949, p. 635-648.
50. SPENCER, H., et al.: Measured intake and excretion patterns of naturally occurring  $^{234}\text{U}$ ,  $^{238}\text{U}$ , and calcium in humans. *Radiat. Res.*, 1990, vol. 124, p. 90-95.
51. STOKINGER, HE., et al.: Toxicity following inhalation for 1 and 2 years. In *VOEGTLIN, C., HODGE, HC. (eds.). The Pharmacology and Toxicology of Uranium Compounds*. Nations Nuclear Energy Service. Division VI, Vol. I., p. 1370-1778. New York, McGraw Hill, 1949.
52. TANNENBAUM, A. - SILBERSTONE, H. - KOSIOL, K.: The distribution and Excretion of Uranium in Mice, Rats and Dogs. In *Toxicology of Uranium Compounds*, New York, McGraw-Hill, 1951, p. 128-181.
53. TANIGAWARA, Y., et al.: Moment analysis of drug disposition in kidney. III. Transport of p-aminohippurate and tetraethylammonium in the perfused kidney isolated from uranyl nitrate-induced acute renal failure rats. *J. Pharm. Sci.*, 1990, vol. 79, p. 249-256.
54. TAYLOR, DM. - TAYLOR, SK.: Environmental uranium and human health. *Rev. Environ. Health*, 1997, vol. 12, p. 147-157.
55. THUN, MJ., et al.: Renal toxicity in uranium mill workers. *Scand. J. Work Environ. Health*, 1985, vol. 11, p. 83-90.
56. VICH, Z. - KRIKLAVA, J.: Erythrocytes of uranium miners: the red blood picture. *Br. J. Ind. Med.*, 1970, vol. 27, p. 83-85.
57. WRENN, ME., et al.: Metabolism of ingested U and Ra. *Health Phys.*, 1985, vol. 48, p. 601-633.
58. ZALUPS, RK.: An evaluation of Tiron (sodium 4,5-dihydroxybenzene-1,3-disulfonate) as a rescue agent for the nephropathy induced by uranyl fluoride ( $\text{UO}_2\text{F}_2$ ) in rats. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.*, 1991, vol. 72, p. 125-128.
59. ZAMORA, ML., et al.: Chronic ingestion of uranium in drinking water: a study of kidney bioeffects in humans. *Toxicol. Sci.*, 1998, vol. 43, p. 68-77.
60. ZHU, SP. - HU, QY. - LUN, MY.: Studies on reproductive toxicity induced by enriched uranium. *Chung Hua Yu Fang I Hsueh Tsa Chih*, 1994, vol. 28, p. 219-222.

Korespondence: Prof. RNDr. Jiří Patočka, DrSc.  
Vojenská lékařská akademie J. E. Purkyně  
Třebešská 1575  
500 01 Hradec Králové  
e-mail: patocka@pmfhk.cz

Do redakce došlo 8. 3. 2000