

Radioezüst vegyületek toxikológiai sajátosságainak vizsgálata patkányokban

I. Belélegzett 110m-Ag-nitrát, -klorid és -jodid depozíciójának, szervhalmazódásának és kiürülésének vizsgálata

Dr. Naményi József

Dr. Gachályi András mk. alezredes

Érkezett: 1992. 07. 7.

Kulcsszavak: 110m-Ag, légköri kibocsájtás, környezeti migráció, inhaláció, depozíció, szervhalmazódás

Szerzők állatkísérletekben* vizsgálták a belélegzett radioaktív ezüst különböző vegyületeinek (-nitrát, -klorid és -jodid) tüdődepozícióját, szervezeten belüli eloszlását és a kiürülés kinetikáját.

Megállapították, hogy ellentétben az irodalmi adatokkal, az egésztest retenció két exponenciális összegével kellő pontossággal leírható. A tüdődepozíciót a vegyület típusa jelentősen befolyásolta: -nitrát esetében 5%, -kloridnál 11%, míg -jodidnál 2-3%-os értéket kaptak. A szervezetet ért szennyeződés jelentős része direkt lenyeléssel, vagy a tüdőből történő kiürüléssel, a gyomor-bél traktusba kerül. A dekorporáció lehetőségei közül elsősorban a gyomor-bél tartalom áthaladási sebességét fokozó szerektől várható kedvező eredmény.

A légkörbe, a szárazföldi és vízi környezetbe kikerülő radioezüst elsődlegesen az atomerőművek ezüst tartalmú szerkezeti elemeinek aktiválódásakor, ill. hasadási terméként keletkezik.^{7, 10, 13}

Az atomerőművekben a normál üzemi körülmények mellett előforduló radioezüstök között két hosszú felezési idejű izotóp található, a 108m-Ag (T=127 év) és a 110m-Ag (T=250 nap). A csernobili reaktor baleset utáni fallout minták ellenőrző mérései, a rövid felezési idejű 111-Ag (T=7,5 nap) jelenlétét is igazolták.¹³

* Az állatkísérleteket az Országos Sugárbiológiai és Sugáregészségügyi Kutató Intézetben (1775 Budapest, Pf. 101) végeztük.

A keletkezett radioaktív ezüst vegyületek a reaktorokból elsősorban a folyékony radioaktív hulladékkal kerülnek a környezetbe. A paksi és néhány hasonló típusú külföldi atomerőmű légköri kibocsájtási értékeit összehasonlítva azonban megállapítható, hogy a paksi erőmű az átlagnál nagyobb mennyiségű radioaktív ezüstöt juttat a levegőbe és a légköri kibocsájtás aránya, évről-évre nő.

Radiotoxikológiai jelentőségére azután kezdtek felfigyelni, miután egyes vízi élőlények (rákok, kagylók, halak stb.) emésztőrendszerében halmozódást találtak,^{4, 7, 12} és hosszú effektív felezési időket mértek.

A stabil ezüst megtalálható minden élőlényben, de szervezeti eloszlása nem egyenletes.² Emberben a lépben, májban, izomban és a mellékvesében mérhető magasabb koncentráció. Legelő háziállatok (tehén, birka) tejében két-háromszor magasabb értékeket találtak, mint más testnedvekben, vagy a vizeletben. Nem tisztázott azonban, hogy a szervezetbe különböző módon került radioezüst követi-e a stabil ezüst szervezeten belüli elosztását. 110m-ezüsttel történt belső szennyeződést követően, emberen egésztest-retenciós mérések^{9, 11} és kísérleti állatokon⁵ kapott adatok alapján megállapítható, hogy a radioezüst retenciója és exkreciója a behatolási módoktól, a vegyület fajtájától és a fajtól függően széles határok között változik. Úgy tűnik, hogy az ICRP ajánlásban a radioezüstre vonatkozó adatok⁸ is korrekcióra szorulnak.

Az elmondottak alapján kísérleteket végeztünk patkányokon, hogy az említett első két tényezőnek (a behatolás módja és a vegyület típusa) a radioezüst depozíciójára és egésztest retenciójára, szervi és szöveti elosztására gyakorolt hatását tisztázzuk.

Anyagok és módszerek

Kísérleteink során Wistar törzsből (LATI, Gödöllő) származó, 180-200 g-os nőstény patkányokat használtunk. A kísérleti állatokat közel azonos hőmérsékletű (23 ± 4 C) és relatív páratartalmú (60 ± 10) helyiségben tartottuk. Az állatok granulált tápot és ivóvizet igényük szerint kaptak.

Vizsgálatainkhoz a 110m-Ag különböző vegyületeinek az alábbiak szerint állítottuk elő:

Ezüst nitrát: A kísérleti állatokkal az eredeti, 110m-Ag-nitrát (*Technabexport, Moszva*; specifikus aktivitás: 13,3 MBq/mg) készítményből hígított oldatot lélegeztettük be.

Ezüst klorid: Az ezüst nitrát oldal ezüsttartalmára vonatkoztatott egyenérték háromszorosának megfelelő mennyiségű HCl oldattal választottuk le a radioaktív Ag-kloridot.

Ezüst jodid: Az ezüst nitrát oldatból kétszeres ekvimoláris mennyiségű, inaktív kalium jodid hozzáadásával választottuk le a radioaktív ezüst jodidot.

A radioaktív ezüst vegyületek belélegeztetéséhez speciális, hat állat egyidejű, nose-only kezelésére alkalmas berendezést használtunk, amely biztosította, hogy a különböző kísérleti sorozatokban kezelt állatok tüdő terhelése azonos legyen. A radioaktív vegyületekből ioncserélt és desztillált víz felhasználásával, 50 ml ösztérfogatú, 260 kBq/ml specifikus aktivitású oldatot, ill. szuszpenziót készítettünk. Az aeroszolt TUR USI-50 típusú aeroszol generátorral (*VEB Transformatoren- und Röntgenwerk, Dresden*) állítottuk elő és belélegeztetését 1 órán keresztül folytattuk, majd meghatároztuk a patkányok kezdeti egésztest terhelését (initial body burden - IBB). Hét napig mértük a naponta gyűjtött exkréumok radioaktivitását, míg az egésztest retenció változását 30 napig követtük nyomon.

A szervezetben deponálódott radioezüst mennyiségét úgy határoztuk meg, hogy mindhárom ezüst vegyület belélegeztetése után azonnal, majd 6, 24, 48, 72 és 96 óra múlva a patkányokat étterrel túltáztattuk, meghatároztuk mind az egésztestet, mind az eltávolított orr-garat üreget bélelő nyálkahártya, a tüdő, a máj, a lép, gyomor, belek radioaktivitását.

A belélegzett radioezüst vegyületek depozícióját, egésztest retencióját és szerveleszlását NS 208 típusú kisállategésztest számlálóban³ határoztuk meg. Mind az egésztestet, mind az exkrétum és szerv méréseknél, ismert aktivitású etalont használtunk, hogy a mérési eredményeknél a fizikai bomlást figyelembe tudjuk venni. A mérési adatokhoz, a nem lineáris regresszió módszerével,¹ az $Y^t = Ae^{-(0.693t/T_1)} + Be^{-(0.693t/T_2)}$ egyenlettel illesztettük az 1, ill. 2 tagú exponenciális görbéket, ahol Y^t a %-os retenció, t az expozíció utáni idő napokban, A és B a retenció paraméter %-ban, T_1 és T_2 a radioezüst biológiai felezési ideje.

B. Eredmények

1. Radioaktív ezüstvegyületek egésztest retenciója

A belélegzett ezüstvegyületek egésztest retenciójának vizsgálatokor megállapítottuk, hogy mindhárom vegyületnél a folyamat két exponenciális összegével jellemezhető retenció-idő összefüggést mutatott (1. ábra). Az expozíció után 2 nappal az $AgNO_3$ mennyisége a kezdeti egésztest terhelés 20%-ra, az $AgCl$ esetében 30%-ra, míg az AgI -nál 15-17%-ra csökkent. Az Ag -nitrát kiürülése tovább fokozódott és a lassú komponens átlagos biológiai felezési ideje ($T_{1/2}$) 11,5 napnak adódott. Némileg különbözött, lelassult az $AgCl$ kiürülése és 21,2 napos felezési idővel volt jellemezhető. Ag -jodid esetében két-három nappal az expozíció után a testben maradt radioezüst, a kezdeti egésztest terhelés 10%-a alá esett, míg 10 nap múlva ez az érték 0,6-0,7% volt ($T_{1/2} = 0,5$ ill. 2,7 nap). Egy hónappal az inhalációs kezelés után, az IBB közel 5%-át ($AgCl$) és 2,5%-át ($AgNO_3$) mutattuk ki a kísérleti állatokban. (1. táblázat).

1. sz. táblázat

Belélegzett radioaktív ezüst átlagos egésztest retenciója patkányokban

Radioaktív vegyület	Állat szám	A (%)	Paraméterek \pm (SD)		T_2 (nap)
			T_1 (nap)	B (%)	
Ag-nitrát	12	78,4	0,50	10,9	11,5
		$\pm 14,0$	$\pm 0,08$	$\pm 1,4$	$\pm 1,9$
Ag-klorid	10	90,8	0,71	16,0	21,2
		$\pm 7,4$	$\pm 0,06$	$\pm 1,2$	$\pm 3,3$
Ag-jodid	10	87,2	0,50	9,9	2,7
		$\pm 13,6$	$\pm 0,08$	$\pm 3,7$	$\pm 0,6$

Az exkréciós analízis során megállapítottuk, hogy a belélegzett ezüst vegyületek a széklettel ürülnek ki a szervezetből, a vizeletben radioaktivitást kimutatni nem tudtunk.

2. Radioaktív vegyületek depozíciója és szerveszlása

Rövid idejű, 72-96 órás kísérletekben vizsgáltuk a különböző radioezüst vegyületek egyes szervekbe történő depozícióját és szervezeten belüli eloszlását. Eredményeinket a 2-4. táblázatban foglaltuk össze.

2. sz. táblázat

Belélegzett Ag-nitrát eloszlása a patkány szerveiben

Expozíció utáni idő (óra)	Szervek radioaktivitása az IBB %-ában				
	Tüdő	Gyomor	Bél	Máj	Carcass
0	5,79 ±0,14	27,00 ±6,50	39,30 ±7,00	3,21 ±0,60	3,10 ±0,10
6	5,13 ±0,70	17,26 ±1,50	30,66 ±8,20	2,88 ±1,40	3,77 ±1,16
24	1,25 ±0,30	1,89 ±0,50	13,51 ±2,81	0,64 ±0,20	1,23 ±0,50
48	0,32 ±0,07	0,16 ±0,04	3,90 ±0,04	0,27 ±0,08	1,34 ±0,16
72	0,10 ±0,03	-	0,42 ±0,11	-	0,20 ±0,07

3. sz. táblázat

Belélegzett Ag-klorid eloszlása a patkány szerveiben

Expozíció utáni idő (óra)	Szervek radioaktivitása az IBB %-ában				
	Tüdő	Gyomor	Bél	Máj	Carcass
0	11,06 ±1,60	41,70 ±4,90	39,60 ±9,03	3,74 ±1,80	4,96 ±1,51
24	2,03 ±0,32	8,36 ±1,37	6,59 ±0,67	1,10 ±0,13	6,10 ±0,60
48	0,30 ±0,09	0,69 ±0,20	2,14 ±0,60	0,60 ±0,08	6,36 ±1,11
96	-	0,36 ±0,01	0,60 ±0,05	0,20 ±0,01	3,75 ±0,39

Belélegzett Ag-jodid eloszlása a patkány szerveiben

Expozíció utáni idő (óra)	Szervek radioaktivitása az IBB %-ában				
	Tüdő	Gyomor	Bél	Máj	Carcass
0	2,80 ±0,04	53,90 ±6,55	35,40 ±1,24	-	16,15 ±3,30
24	2,15 ±0,49	4,21 ±1,21	34,16 ±6,66	2,49 ±0,85	20,95 ±2,51
48	1,65 ±0,38	4,18 ±1,05	16,31 ±3,80	3,35 ±0,85	15,24 ±2,85
72	0,71 ±0,10	4,29 ±0,74	8,21 ±2,60	4,47 ±1,27	11,10 ±2,89
96	0,23 ±0,04	0,20 ±0,10	1,52 ±0,15	0,15 ±0,09	1,10 ±0,20

Közvetlenül az inhaláció után leölt állatokban vizsgálva az Ag-nitrát szervezeten belüli megoszlását azt találtuk, hogy az IBB kb. 6%-a deponálódott a tüdőben (2. táblázat). Miután az inhalációs kezelés közel 1 órán át tartott, ezen idő alatt, az aeroszol közvetlen lenyelése miatt, jelentős volt a gyomor (27%), ill. a belek (38%) radioezüst tartalma. Megállapítottuk, hogy a radioezüstöt a bennék tartalmazza, a kimosott gyomorban radioaktivitást kimutatni nem tudunk. 24 óra múlva elhanyagolhatóvá vált mind a tüdő, mind a gyomor Ag-nitrát tartalma. Ekkor 13,5%-ot mutattuk ki a belekben. Az egyes szervekből a radioezüst kiürülése a tüdő, gyomor, bél és máj esetében 11,5, 6,3, 11,3 és 12,5 órás biológiai felezési idővel jellemezhető.

Ag-klorid belélegzése után, az IBB kb. 11%-a deponálódott a tüdőben. Az eredményeket a 3. táblázatban foglaltuk össze. Megnövekedett a gyomor Ag-klorid tartalma és fokozódott a gyomorban a radioezüst tartózkodási ideje. Bár az IBB-hez mérten elhanyagolhatónak tekinthető a 24 órás máj aktivitás, összehasonlításként kb. 1% a nitrát és 2,5% a jodid esetében, a kiürülési sebesség az Ag-kloridnál bizonyult lassúbnak.

Legkisebb mértékű (2,0%) volt a tüdőterhelés ezüstjodid belélegeztetése után, ez a kis mennyiség azonban, rendkívül lassan, legalább 24 órás késéssel ürült ki a tüdőből. A gyomor kezdeti radiojód terhelése, közel kétszeresére növekedett az Ag-nitráthoz viszonyítva. Ez a magas Ag-jodid tartalom (54%) 24 óra múlva 4%-ra csökkent és ez a mennyiség 48 órán keresztül állandónak bizonyult. A következő 24 óra alatt azonban a gyomor Ag-jodid tartalma rendkívül gyorsan ürült ki (4. táblázat). A többi radioezüst vegyülettől eltérően, közvetlenül a belélegzés után a máj aktivitása minimális volt. 24 óra múlva a máj radioezüst tartalma lassan emelkedett (2,5%) és 72 óra múlva érte el maximumát (4,1%). Lassú volt a gyomorból-bélbe történő áthaladás is, 2 nappal belélegzés után a kezdeti egésztest terhelés 16%-át mutattuk ki a belekben.

Megbeszélés és következtetések

Különböző állatfajokon (egér, patkány, majom és kutya) *Furchner és mtsai*⁵ részletesösszehasonlító vizsgálatokat végeztek 110m-Ag nitrát egésztest és szervezoslásának tisztázása érdekében. A szervezetbe különböző módon (intravénás-, intraperitoneális injekció, orális beadás) bejuttatott radioezüst esetében eltérő egésztest depozíciót és szervezoslást figyeltek meg. Kísérleteinkben a különböző radioaktív ezüst vegyületeket a légzőtraktuson keresztül juttattuk az állatok szervezetébe, így, miután belélegzéssel kapcsolatos adatok nem állnak rendelkezésre, az egyetlen összehasonlítás, *Furchner* kísérleteiben az orálisan alkalmazott, Ag-nitráttal kapott eredményekkel történhet.

A (NO₃, -Cl, -I) vizsgálata során megállapítottuk, hogy azok számottevő felszívódás nélkül, a székllettel ürülnek ki a szervezetből⁶.

A szájon át a szervezetbe került oldható (-NO₃) és oldhatatlan (-Cl és -I) radioezüst kinetikája nem térnek el egymástól.

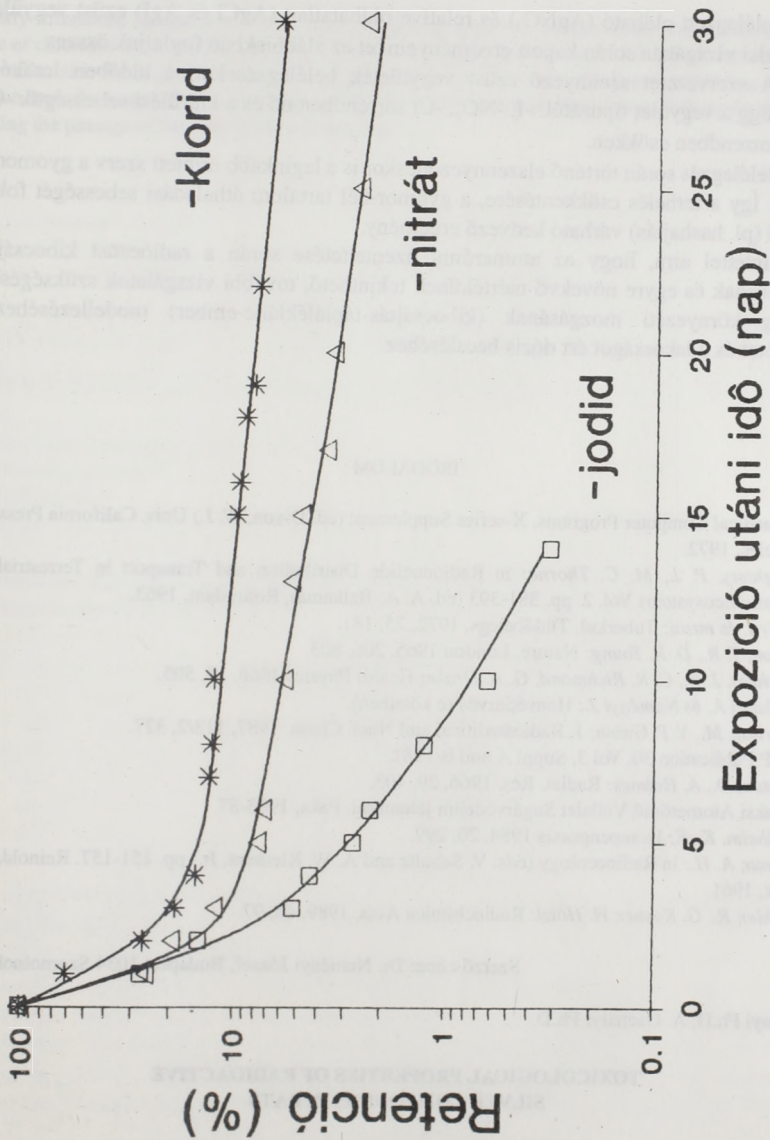
Belélegzés után a egésztest kiürülési görbék komponenseként kapott hányadok -NO₃ = 78,4%, -Cl = 90,8% és -I = 87,2% eltérnek *Furchner* patkányoknak szájon át beadott, -NO₃-ra kapott értékeitől. A rendelkezésre álló néhány irodalmi közlésben az ezüstre vonatkozó görbékét három tagú exponenciális függvénnyel írták le, mi azonban úgy találjuk, hogy két exponenciális összegével a folyamat kellően leírható. Elvileg egy harmadik taggal is bővíthető az összefüggés, de a 0,2-0,3%-os komponensnek biológiai jelentősége erősen vitatható.

Inhalációs kísérleteinkben elsőként mutattuk ki, hogy belélegzéssel a tüdőbe került radioezüst tüdődepozícióját a vegyület típusa befolyásolta. Ag-nitrátnál 5%, Ag-kloridnál 11%, Ag-jodidnál 2-3%-os tüdő depozíciót mértünk (2-4. táblázat). Az inhaláció befejezését követően, majd 24 óra múlva vizsgálva a gyomor és egésztest aktivitást több, mint 90%-a a gyomor-bél traktusban (GIT) volt. A tüdőben deponálódott minimális mennyiségű radioezüst kisebb hányada a keringés-máj útvonalon át, bár eltérő sebességgel, ugyancsak a gyomor-bél traktuson keresztül, a székllettel ürül ki a szervezetből. Az egésztest kiürülési görbék két exponenciális összegével jellemezve, az alkalmazott vegyület típusától függően, eltérő egésztest retencióra és kiürülési sebességre utalnak. Ezüstnitrát esetében a retenció 0,5 napos első és 11,5 napos második komponenszt kaptunk (1. táblázat). Ennél a vegyületnél gyorsnak bizonyult a tüdőben deponálódott Ag hányad kiürülése is, amely kb. 11 órás biológiai felezési időnek felelt meg.

Ag-klorid esetében némileg megnőtt az egésztestben visszatartott mennyiség. A második komponens átlagos biológiai felezési ideje 21,2 napnak adódott. Lassult a tüdőben deponálódott hányad kiürülési sebessége is. Mindkét esetben hasonló tendencia figyelhető meg a gyomorból, bélből történő kiürülés esetében is.

Az ezüst jodid, nagy szemcsemérete, aggregációs hajlama miatt, minimális mennyiségben rakódott le a tüdőben. Az anyag döntő hányada, az inhalációs kezelés során is, lenyelés útján közvetlenül a GIT-be került (1. táblázat). Rendkívül gyorsnak találtuk az egésztest kiürülést, a második komponens felezési ideje 2 nap volt. A tüdőben lerakódott és onnan eltávozó AgI 24-26 órás biológiai felezési idővel jellemezhető. Hasonlóan elnyújtott kiürülést figyelhetünk meg a gyomor-bél traktus esetében is.

Megállapítható tehát, hogy az orálisan alkalmazott radioezüst vegyületekhez hasonlóan, belélegzés esetén is az emésztőtraktus fokozott sugárterhelésével kell számolni.



1. ábra: Radioaktív ezüst vegyületek egészséges retenciója patkányokban. Az ábrán a mérési pontokat és az azokhoz illesztett görbéket tüntettük fel az alábbi összefüggések alapján

$$\text{-klorid } Y^t = 90.8 \pm 7.3e^{-(.97 \pm .08)t} + 16.0 \pm 1.2e^{-(.032 \pm .005)t}$$

$$\text{-nitrát } Y^t = 83.5 \pm 3.5e^{-(2.0 \pm .27)t} + 16.4 \pm 2.7e^{-(.098 \pm .024)t}$$

$$\text{-jodid } Y^t = 87.2 \pm 13e^{-(1.4 \pm .23)t} + 9.89 \pm 3.7e^{-(.257 \pm .059)t}$$

A belélegzett oldható (AgNO_3) és relatíve oldhatatlan (AgCl és AgI) ezüst vegyületek toxikológiai vizsgálata során kapott eredményeinket az alábbiakban foglaljuk össze:

1. A szervezetet szennyező ezüst vegyületek belélegzésekor, a tüdőben lerakódott hányad függ a vegyület típusától: $-\text{I}$, $-\text{NO}_3$, $-\text{Cl}$ sorrendben nő és a kiürülési sebességük $-\text{Cl}$, $-\text{NO}_3$, $-\text{I}$ sorrendben csökken.

2. Belélegzés során történő elszennyeződéskor is a leginkább érintett szerv a gyomor-bél rendszer. Így a terhelés csökkentésére, a gyomor-bél tartalom áthaladási sebességét fokozó szerektől (pl. hashajtás) várható kedvező eredmény.

Tekintettel arra, hogy az atomerőmű üzemeltetése során a radioezüst kibocsátása folyamatosnak és egyre növekvő mértékűnek tekinthető, további vizsgálatok szükségesek a 110m-Ag környezeti mozgásának (kibocsátás-tápláléklánc-ember) modellezéséhez, a környezetet és a lakosságot ért dózis becsléséhez.

IRODALOM

1. Biomedical Computer Programs, X-series Supplement (ed. Dixon, W. J.) Univ. California Press, Los Angeles, 1972.
2. *Coughtrey, P. J., M. C. Thorne*: in Radionuclide Distribution and Transport in Terrestrial and Aquatic Ecosystems Vol. 2. pp. 381-393 (ed. A. A. Balkema), Rotterdam, 1963.
3. *Fehér I. és mtsai*: Tuberkul. Tüdőbetegs. 1972, 25, 181.
4. *Folson, T. R., D. R. Young*: Nature, London 1965, 206, 803.
5. *Furchner, J. E., C. R. Richmond, G. A. Drake*: Health Physics 1968, 15, 505.
6. *Gachályi A. és Naményi J.*: Honvédorvos (e kötetben).
7. *Gavrilas, M., V. P. Guinn*: J. Radioanalytical and Nucl. Chem. 1987, 113/2, 327.
8. ICRP Publication 30, Vol 3, Suppl A and B 1981
9. *Newton, D., A. Holmes*: Radiat. Res. 1966, 29, 403.
10. A Paksi Atomerőmű Vállalat Sugárvédelmi jelentései. Paks, 1983-87.
11. *Poulheim, K.-F.*: Isotopenpraxis 1984, 20, 299.
12. *Seymour, A. H.*: in Radioecology (eds. V. Schultz and A. W. Klement, Jr.) pp. 151-157. Reinold, New York, 1961.
13. *Winkler, R., G. Rosner, H. Hötzl*: Radiochimica Acta, 1989, 48, 97.

Szerző címe: Dr. Naményi József, Budapest 1034 Szomolnok u. 8.

J. Naményi Ph.D, A. Gachályi Ph.D.

TOXICOLOGICAL PROPERTIES OF RADIOACTIVE SILVER COMPOUNDS IN RATS

I. A study of deposition, organ accumulation and elimination of inhaled $^{110\text{m}}\text{Ag}$ nitrate, chloride and iodide

The authors investigated pulmonary deposition, distribution in the organism and elimination kinetics of several inhaled radioactive silver compounds (nitrate, chloride and iodide).

It has been found that in contrast with the data published in the literature, the whole body retention can be determined by the sum of two exponentials with due accuracy. Pulmonary exposition has been

