

ОСНОВЕ РАДИОБИОЛОШКОГ ЕФЕКТА НА ЧОВЕКА - РАДИОБИОЛОШКИ ЕФЕКТИ НА КОЖУ

Релић М.¹, Релић Г.²

¹Дерматовенеролошк клиника, Медицински факултет Приштина, Косовска Митровица,

²Гинеколошко-акушерска клиника, Медицински факултет Приштина, Косовска Митровица

BASIS OF RADIOBIOLOGICAL EFFECT ON MEN - RADIOBIOLOGICAL EFFECT ON SKIN

Релић М.¹, Релић Г.²

¹Clinic for dermatological diseases, Medical faculty Priština, Kosovska Mitrovica

²Clinic of Gynecology and Obstetrics, Medical faculty Priština, Kosovska Mitrovica

SUMMARY

In this work we present a basic aspects of ionising radiation (afterward of depleted uranium), this effects to human organism, especially on radiobiological, health effects on human skin. Health effects ionising radiation on skin depends of its doses. High doses given stron reaction, already in a few days after radiation, and later manifestations arise after longer exposition lower doses this radiation. In this work we present a basics pathophysiological aspects, without specifical clinical manifestations of radiation dermatitis.

Key words: Ionising radiation, Depleted uranium, Radiobiological effect, Skin.

САЖЕТАК

У раду су изнети основни аспекти јонизујућег зрачења (пре свега осиромашеног уранијума), његов утицај на човека, са посебним акцентом на радиобиолошке ефекте на кожу човека. Дејство јонизујућег зрачења на кожу зависи од дозе. Високе дозе доводе до јаче реакције, већ у току неколико дана од изложености, док касније промене настају након дужег излагања нижим дозама ове радијације. У раду су изнети основни патофизиолошки аспекти, не улазећи у специфичности клиничких манифестација радијационог дерматитиса, који ће бити предмет другог рада.

Кључне речи: Јонизујуће зрачење, Осиромашени уранијум, Радиобиолошки ефекат, Кожа.

УВОД

Феномен зрачења представља једну од основних особина космоса. То је врста енергије. Зрачење из природних извора на земљи је физичка карактеристика средине присутна већ од њеног настанка (1-3).

Разликују се јонизујућа и нејонизујућа зрачења. Јонизујућа зрачења имају енергију потребну за јонизацију атома или молекула, а нејонизујућа зрачења не. Постоје две групе јонизујућих зрачења. Код прве групе долази до емисије корпускула (алфа, бета зрачење), а код других носилац енергије је фотон. Проласком кроз материју зрачење предаје енергију атомима и молекулима, изазивајући избацивање електрона из њихове путање око језгра, тај атом губи електронеутралност, постаје јонизован и веома реактиван. Ово у живим системима производи ланчану реакцију која може довести до активације различитих ћелијских механизма и као последицу деградацију ћелија и ткива, некада и смрт изложеног организма (1,3).

Промене које у живим организмима настају деловањем јонизујућег зрачења проучавају посебне гране

биологије и генетике, радијациона биологија и радијациона генетика (1).

Извори зрачења

Земља је стално изложена природним зрачењима из космичких извора и природних активних радионуклида, широко распрострањених. Интензитет космичког зрачења зависи од надморске висине и географске ширине. Главни извори природне радиоактивности на Земљи су U 238, То 232 и производи њиховог радиоактивног распада, као и K 40 и C14. Важан извор зрачења су и производња нуклеарног оружја и извођење проба, као и развој нуклеарних индустријских постројења. Највише се користи осиромашени уранијум (DU), токсични тешки метал, који се због своје велике густине користи у изради кошуљице муниције и омогућава велику пенетрацију и кроз дебели оклоп тенка. Такође, проширила се и употреба радиоактивних изотопа и њихово коришћење у медицинске сврхе (1,4-7).

Начин озрачења

Озрачење може бити акцидентално, артефицијално (терапијско) и професионално. Најчешће настаје акцидентално, у току производње нуклеарног оружја, нуклеарних проба и експеримената, при експлозији нуклеарне бомбе, примени нуклеарног оружја, акцидентима на нуклерним реакторима и централама. Болест може настати и као последица озрачивања у случају хаварија или квара на изворима јонизујућег зрачења у индустрији, медицинским установама или лабораторијама. Код неправилне дистрибуције радиотпада, такође може доћи до општења коже радионуклидима. Откривени делови коже (лице, врат, руке) могу бити место депозиције ситних честица радионуклида, нпр. партикле урана 1-500 μ у рудницима, или индустријској преради урана (8).

Радиотерапија је неопходна у терапији тумора коже и других ткива и органа, и у претрансплантационим поступцима. Услед фракционисаних великих доза може доћи до развоја радијационог дерматитиса. Професионална изложеност раду са радиоактивним изворима, без одговарајућих личних заштитних средстава, може довести до настанка општења коже и развоја хроничног радиодерматитиса (8,9).

Релативна биолошка ефикасност

Јонизација живе материје зависи од апсорбоване дозе зрачења и релативног биолошког ефекта различитих типова јонизујућег зрачења. Део енергије који апсорбује јединица масе озраченог материјала означава се као апсорбована доза и изражава у јединици греј (Gy). Еквивалентна доза је количина зрачења која има исти биолошки ефекат као 1 Gy X зрака и изражава се у сивертима (Sv), јер исте дозе алфа, бета или гама зрачења не производе исти ефекат на изложени организам (1).

Генетички значајна доза (ГЗД) се користи за рачунску процену нивоа зрачења који би био релевантан за индукцију мутација (1).

Јонизујући ефекат различитих зрачења дуж њихове путање није једнак и упоређује се на основу линеарног трансфера енергије (ЛЕТ). Он је квантитативни израз за густину јонизације, и представља губитак енергије дуж јединице путање посматране честице (1,7). Неутронско и алфа зрачење карактерише висока вредност ЛЕТ-а, док X и гама зрачење имају ниску вредност (1).

Релативна биолошка ефикасност се користи за поређење ефикасности појединих типова зрачења, поређењем доза појединих врста зрачења које на нивоу биолошких система индукују промене истог квантитета (1).

Дејство на живу материју (Радиобиолошки ефекти јонизујућег зрачења)

Јонизујуће зрачење је штетно по живу материју, било да се ради о високим или ниским дозама зрачења. Ефекти зрачења на живу материју могу бити:

- директни или индиректни
- реверзибилни или иреверзибилни
- акутни или хронични (1,8).

Општења ткива при зрачењу може настати на два начина - директном јонизацијом ткива или преносењем енергије са другог молекула (теорија слободних радикала). Директно дејство зрачења (target theory) значи изложеност живе материје серији удара, са степеном општења пропорционаланом дози зрачења. Свака ћелија има осетљиву зону која је у већој мери подложна директној јонизацији и представља "праву" мету (1).

Индиректно дејство зрачења је посебно важно за живу материју. Вода чини највећи проценат свих живих организама. Зрачење јонизује молекуле воде и та експитација се преноси даље на остале молекуле. Јонизацијом воде настају слободни атом водоника Х и хидроксилни радикал ОН, нестабилне електронске структуре, реактивни деривати који улазе у низ реакција са органским молекулима ћелија, уклањајући атоме водоника или делове молекула, са настанком краткоживећих органских радикала. Настаје поступна деградиција макромолекула ћелије, њено општење променом функције, а некада и смрт. Ћелије и организам се од штетног деловања слободних радикала штите ензимима антиоксидационог система. То су: супероксид димсмугаза, глутатион редуктаза, каталаза, једињења богата сулфхидрилним групама, која имају способност везивања и чишћења слободних радикала. Општења ћелија и ткива настају као последица поремећаја равнотеже између стварања слободних радикала и антиоксидационе функције (1,8).

Радиобиолошки ефекти јонизујућег зрачења се могу јавити у самим ћелијама, али и екстрацелуларно. Деградиција липида и угљених хидрата деловањем радиотоксина се одражава на функцију и структуру свих ћелија, а има и реперкусије на: структурне елементе ћелија, органеле и мембране, исхрану ћелија и енергетски баланс. Угљени хидрати и липиди су конституенти свих ћелија, па се на њима могу јавити различита општења (8).

У процесу апсорпције енергије јонизујућег зрачења настају радиотоксичне супстанције у екстрацелуларним просторима, које општеју мембране ћелија. Сви ови процеси се одражавају и на активности ензима, јонске пумпе, општеју зидове крвних судова. Ова комплексна општења доводе до деструкције ћелија, чиме се ослобађају биолошки активне материје и ремећење ацидобазне равнотеже, транспорта гасова и ћелијског дисања, па хипоксија само погоршава већ постојеће промене (8,11).

Општења ћелија изазвана јонизујућим зрачењем могу бити реверзибилна и иреверзибилна. Изложеност ћелија већој дози зрачења или дуготрајнијем зрачењу доводи до акумулације општења које репарациони механизми нису у стању да коректно исправљају и настају иреверзибилна општења ћелије. Општења генетског материјала доводе до мутагенног ефекта зрачења. Уколико се лезије ДНК не могу исправити, или је дошло до већих општења структурних елемената ћелије, зрачење је по ћелију летално. Смрт ћелије најчешће настаје у току митозе, али и у току интерфазе. Пошто настаје због општења хромозома, назива се генетском смрћу. Ћелије у интерфазу умиру програмираном ћел-

лијском смрћу (апоптоза). Лимфоцити и тимоцити су ћелије најосетљивије на зрачење. Умиру програмираном ћелијском смрћу након излагања малим дозама зрачења. Ћелије које се често обнављају су осетљивије на зрачење у односу на ћелије које се ређе деле. Реверзибилна оштећења ткива су неке врсте насталих оштећења која се процесима ћелијске репарације могу исправити. Најчешћа су при излагању организма нижим дозама зрачења у краћем временском периоду (11-17).

Биолошке ефекте зрачења можемо уочити код озрачених јединки (оштећења соматских ћелија) и на њиховом потомству (наследне промене (мутација) у полним ћелијама које се даље преносе из генерације у генерацију). Ниске дозе зрачења имају генетичке (хроничне) ефекте, а високе соматске (акутне) ефекте (1).

Веома високе дозе зрачења (1 KGy и више) трепутно инактивишу низ једињења неопходних за одвијање метаболичких процеса доводећи до молекуларне смрти у кратком временском периоду (1).

Сублеталне дозе (до 10 Gy) доводе до промена у хематопоетским ткивима (лимфоцити су најосетљивији), означеним као хематопоетски синдром, а излагање зрачењу већем од 0.5 Gy до појаве радијационе болести, са трајањем и интензитетом који су зависни од дозе зрачења (1).

Излагање нижим дозама зрачења доводи до испољавања хроничних ефеката зрачења. Поред генетичких ефеката услед дејства јонизујућег зрачења на ДНК, настаје скраћивање животног века јединки изложених зрачењу и појава радиолошког старења, неспецифичне деградације ткива и органа када су физиолошки параметри за дату јединку непримерени њеној старости и одговарају много старијој јединки (1).

Излагање зрачењу ин утеро може довести до пренаталне или неонаталне смрти и различитих конгениталних малформација (микроцефалија, анофтالميја, деформације удова)(1).

Генетички ефекти јонизујућег зрачења манифестују се повећаним фреквенцијама мутација, директно пропорционалним јачини озрачења. Хромозомске аберације настају као умножење (дупликацион), губитак (делетион), замена позиције (транслокацион) или замена у редоследу (инверсион) генетског материјала. То су повреде гена на местима које су погодили одговарајући јони, уколико је већа доза зрачења пропорционално ће бити већи и број "погодака" -односно лезија генетичког материјала (теорија мета). Оштећења ДНК настаје и дејством слободних радикала (1,17).

Организми на различитим степенима еволутивног развоја имају различиту осетљивост на јонизујуће зрачење, уопштено, организми на нижем степену еволутивног развоја имају слабију остетљивост на зрачење (1).

Према Јоскић-у (17) се данас зна да је јонизујуће зрачење снажан ороз који покреће низ биолошких програма истовремено, од којих се многи међусобно преклапају, надовезују или су чак у супротности један са другим. Активирање тих програма чини одговор на зрачење комплексним и често непредвидивим.

Радиобиологија коже

Још од примене X-зрачења 1895. године су познати клинички ефекти овог зрачења на кожу. Ефекти могу бити соматске радијационе промене које зависе од дозе зрачења и стохастичке промене, које су независне од величине дозе, а изазивају мутације у ћелијама и доводе до настанка канцерогенезе. Касне радијационе промене се могу манифестовати функционалним или естетским променама (8).

Након експозиције високим дозама јонизујућег зрачења, акутна реакција настаје после 2-8 дана, у виду еритема, десквамације, ерозија и епилације. Излечење може настати после неколико недеља, уколико доза није била велика. Код високих доза (преко 30 Gy) након неколико месеци се развија атрофија, телангијектазије, хипо- или хиперпигментација, фиброза, кератоза. Улкуси и груби ожиљци се развијају након годину дана или и дужег периода, некада са развојем карцинома на том месту (8,17).

Може се рећи да су акутне промене дозно зависне. Доводе до оштећења репродукције у герминативном епидермном слоју и ћелијама матрикса длаке, смањењу пролиферационог потенцијала у преосталом преживелом епидерму и матичним ћелијама длаке, као и промени зоне васкуларизације. Регенеративна фаза наступа после 3-5 недеља након радијације и огледа се у убрзаној пролиферацији епидермалних ћелија (8).

Ћелије епидерма и аднекса коже су осетљиве на зрачење. Ове ћелије се брзо самообнављају. Посебно су фоликули длака осетљиви на зрачење. Епилација настаје при абсорбованој дози од 3 Gy (греја), са развојем еритема, дехидратације и десквамације. Нешто већа доза, до 3-6 Gy доводи до настанка ерозија, а улцерације и некроза коже настају при дозама од 10-30 Gy. Ниже дозе зрачења (до 0,5 Gy) које се понављају доводе до хроничних промена коже благог интензитета. Њихов настанак зависи од експозиције, близине извора, типа зрачења, захваћене површине и локализације. Хроничне прогресивне промене могу настати и без претходног акутног радиодерматитиса (8).

Касна, хронична пострадијациона оштећења зависе од степена оштећења кожных структура, а делом и од стања крвних судова и васкуларизације и и настанка фиброзе (8).

Дискусија

Јоскић (18) наводи да су ефекте дејства јонизујућег зрачења на људски организам запазили још пионири у примени јонизујућег зрачења, крајем прошлог века, свега шест месеци након Röntgenovog открића. Више од једног века истраживања у овој области није дало одговор на нека основна питања; а постављено је и много нових. Феномени у радиобиологији уочени пре 30 година су још увек у живи интересовања науке.

Последњих 60 година човек је повећао ниво природне радиоактивности, чиме је природни фон зрачења повишен. Ово се на живу материју може одразити на више начина (пошто је она током еволуције адаптирана на нижи ниво зрачења у природи). Љепава (1) наглашава да зрачење не успоставља нове функције већ

мења постојеће или експримира својстава која су раније била латентна. Веома је битно разумевање деловања зрачења на живе ћелије, посебно на њихов генетски материјал да би боље биле схваћене последице које оно може имати по живи свет.

Велики је број озрачених услед дугогодишњег професионалног излагања, као и приликом различитих нуклеарних акцидента. Испитивања особа изложених повишеној радиоактивности током дужег низа година (рудари, медицинско особље итд.) указују на повећавање фреквенције хромозомских аберација у лимфоцитима периферне крви, као и мултипле хромозомске аберације у анализираним ћелијама (формирање дицентричних и ринг хромозома, транслокације) (1).

После Чернобилске катастрофе је утврђено значајно повећање фреквенције појаве хромозомских аберација и повећана радиосензитивност већ озраченог генетичког материјала. У току последње деценије дошло је и до значајног повећавања појаве карцинома код деце и код одраслих, нарочито карцинома тиреоидне жлезде (1).

Љепава (1) наглашава да не треба заобићи ни психолошке ефекте, нарочито у случајевима нуклеарних катастрофа. Опште позната чињеница, да се зрачење не може непосредно осетити чулима, а да су његова разорна моћ и последице по жива бића огромне, утиче на појаву страха и анксиозности, преувеличавања постојеће опасности и појаву ирационални страх (радиофобија). Од великог је значаја правилно и веродостојно информисање у акцидентним ситуацијама и постојање превентивних едукативних програма који би обухватили све категорије становништва.

Изложеност свакој радијацији може изазвати ћелијске и молекуларне промене као што су: мутације, хромозомске аберације и смрт ћелије. Досада је утврђено да изложеност већим дозама јонизујућег зрачења повећава појаву карцинома у популацији, док за ниске дозе то још није потврђено, наводи Морган (11).

Ризик настанка мутација се веома пажљиво испитује експериментално у великим студијама на животињама, у којима је могуће утврдити мутације у малом броју животиња. Није утврђен пораст учесталости мутација потомства озрачених родитеља, што је супротно закључку да је радијација велики мутаген. Настављају се испитивања трансгенерацијских ефеката радијације директног оштећења ДНК и индукције мутације (12,13).

Механизми настајања касних ефеката јонизујућег зрачења дуго су били предмет научне расправе, наводи Јоксиф (17). Експериментално је потврђена хипотеза да јонизујуће зрачење генерално индукује одређени тип генетичке нестабилности који се преноси из ћелијске генерације у генерацију и у свакој наредној генерацији расте вероватноћа да ће једна или више ћелија ћерки постати мутант.

Исти аутор наглашава да три деценије интензивног истраживања у радиобиологији и заштити од зрачења није донело одговор на основно питање, а то је релација доза-ефекат на малим дозама зрачења. Не зна се на који начин геномска и фенотипска конституција

индивиде може да измени радиобиолошки одговор. Истраживачи широм света су јединствени у становишту да је канцерогенеза вишестепени процес, да почиње мутационим догађајем на критичном генском локусу, развија се у зависности од функције имуног система, хормонског статуса, старосног доба и слично.

За сада сигурно се зна да је јонизујуће зрачење у опсегу доза од интереса за радиолошку заштиту слаб канцероген. Озрачивање дозама већим од 500 mSy клинички се манифестују детерминистичким ефектима: еритем, катаракта, инфертилност.

Често се ћелијским репаративним механизмима приписује готово чаробна моћ поправке; при том се заборавља да постоје резидуална ДНК оштећења чије су фенотипске последице непредвидиве. Биолошки процеси су по својој природи вишестепени и не дају линеарну математичку зависност у функцији апсорбоване дозе. Епидемиолошке студије нису доказале али ни оповргле постојање ризика од радиогеног карцинома при излагању малим дозама зрачења (17).

Према Јоксиф-у (17) биомаркери који би били сигурни показатељ да је солидни тумор или леукемија радиогеног порекла још увек нису препознатљиви, али већина тумора који настају "спонтано", изузев хроничне лимфатичне леукемије, могу бити радиогеног порекла. Нису идентификовани биолошки дозиметри који су веродостојни показатељ изложености малим дозама јонизујућег зрачења и при малим брзинама доза, које су од највећег интереса за заштиту од зрачења. Хромозомске аберације јесу поуздани биомаркер радиогеног ефекта, рефлектују изложеност зрачењу, али се на основу њих не могу са сигурношћу проценити последице по здравље.

При дози већој од 5-10 cGy хромозомске аберације ће се јавити већ за 48 сати. Аберације хромозома које узрокује зрачење су специфичне, појава прстенова, bисентри хромозома (исохромосоме). Број аберација је пропорционалан дози зрачења. Одређују се промјене на хромозомима периферних лимфоцита (лимфоцита из периферне крви), специфичним испитивањима, након више од 200 деоба, након чега се врши претраживање (16).

При озрачењу дозом од неколико Gy-а јавља се црвенило на кожи у периоду од неколико минута до неколико сати. У зависности од дозе јављају се и кожно промене: еритем - 3 Gy; рањиво влажно подручје - 15 Gy; улцерације - 20 Gy и гангрена - 30 Gy (16).

Још у деветнаестом веку је описна нефротоксичност урана. Ефекат урана на кожу су испитивали Orcutt (1949), Ubios (1997) и Lopez (2000), више од педесет година (19).

Ђураковић (15) наводи да постоји разлика између једињена урана и дејстава на кожу и организам. Наиме, растворљива једињења изазивају тровање и смрт, са кумулацијом њихове концентрације у крви након апсорпције због екстерне изложености (уран нитрат, флуорид, пентахлорид, триоксид, итд.). Нерастворљива једињења, уран оксиди (UO₂, UO₄, U₃O₈) и уран тетрафлуорид (UF₄) не показују сигнификантан токсични ризик након апсорпције кроз кожу.

С обзиром да је 238 Уран алфа емитер, а алфа партикуле задржава кожа, нема ризика при изложености спољашњем дејству уранијума 238 (осиромашеног уранијума). Опасност настаје уколико се у организм унесе у организм коро ране (општећења на кожи) или инхалацијом. Уран је тешки метал, токсичан је нарочито за бубреге (10).

Naval и сар. (14) наводе да ин витро тестови показују да DU може има и генотоксични и мутагени ефекат, а новије експерименталне студије указују да накупљање DU у ткиво може бити канцерогено. Ограничени су доступни подаци о репродуктивном и тератогеном ефекту након изложености уранијуму након типичне оралне, респираторне или дермалне експозиције.

Искуства лекара у Ираку (објављена у Lancet-у 1998.) показују пораст од неколико пута учесталости ("at an alarming rate") малигних болести од 1998. до 1993. године. Лимфобластна леукемија је у четвороструком порасту, затим, код мушкараца рак плућа, мокраћне бешике, бронха, коже и желуца. Код жена су у порасту рак дојке и мокраћне бешике и поп-Ходгин лимфом (19).

Кожа је релативно неосетљива за радијацију, али сваки константни контакт са радијацијом доводи до настанка радијационих опекотина и друге short-term ефекте. Директан контакт коже са DU током 400 сати повећава ризик настанка рака коже, наводе Benedik и Stegnar (20), али закључују да DU не представља акутни ризик у околини.

ЗАКЉУЧАК

Јонизујуће зрачење је по својој природи штетно по живу материју, било да се ради о високим или ниским дозама зрачења, о краћем или дужем времену експозиције овој радијацији. У последњих неколико деценија је значајно повећан ниво природне радиоактивности. Ефекти на живу материју могу бити вишеструки и још су предмет бројних изучавања.

Радиобиолошки ефекти јонизујућег зрачења на човека су веома комплексни и по својој прогнози веома озбиљни. Кожа, као највећи орган тела има у овом погледу посебан значај. Ефекти на кожи зависе од дозе радијације којој је кожа изложена.

Експозиције високим дозама јонизујућег зрачења, доводе до акутне реакције, еритема, десквамације, ерозија и епилације у току неколико дана. Карактер касних пострадијационих оштећења зависи од степена оштећења кожных структура, стања крвних судова и настанка фиброзе. Поједине епидемиолошке и научне студије указују на пораст карцинома коже, али се то не може директно повезати са деловањем јонизујућег зрачења, осим када су акцидентална или друга дејства ове радијације у питању.

ЛИТЕРАТУРА

- Ljepava N. Biološke posledice nuklearnog zračenja. www.grupa.org.yu/zracenja.html.2007.
- NCRP National Council on Radiation Protection and Measurements, 1987. Exposure of the population in the United States and Canada from natural background radiation. *NCRP Report No. 94*. Issued December 30, 1987. Bethesda, Maryland. National Council on Radiation Protection and Measurements. <http://hps.org/publicinformation/ate/cat10.html>.
- Hall EJ (2000). Radiobiology for the Radiologist, Fifth Edition, Lippincott Williams and Wilkins Low Dose Radiation Research Program. <http://www.lowdose.energy.gov/radiobio-fag.htm>.
- Bishop D. Compendium of Uranium and Depleted Uranium Research.19422004. dbishop@idust.net.
- Fahey D. SCIENCE OR SCIENCE FICTION? *Facts, Myths and Propaganda In the Debate Over Depleted Uranium Weapons*. March 12, 2003. WISE Uranium Project: <http://www.antenna.nl/wise/uranium/#DU>.
- Busby C. Depleted science: Health consequences and mechanisms of exposure to fallout from depleted uranium weapons. International DU Conference. HAMBURG OCT 16-19TH 2003.
- Paulinson P. Depleted Uranium, another gift from the imperialists. 16 November, 2006. www.countercurrents.org/us.
- Milačić S. Radiobiologija kože. U: Karadaglić Đ. i saradnici. *Dermatovenerologija*. Beograd: Vojnoizdavački zavod-Verzal press.1350-1356.
- NCRP 136, Belle NewsLetter (www.belleonline.com), Hall presentation, World Congress on Radiation Risk, Brussels, Belgium, 2003. <http://hps.org/publicinformation/ate/cat10.html>.
- NCRP National Council on Radiation Protection and Measurements, 1990. The Relative biological effectiveness of radiations of different quality. *NCRP Report No. 104*. Issued December 15, 1990. Bethesda, Maryland. National Council on Radiation Protection and Measurements. <http://hps.org/publicinformation/ate/cat10.html>.
- Morgan, W.F. (2003) Non-targeted and delayed effects of exposure to ionizing radiation: I. Radiation-induced genomic instability and bystander effects *In vitro*. *Radiation Research* 159:567-580. <http://www.lowdose.energy.gov/radiobio-fag.htm>.
- NCRP National Council on Radiation Protection and Measurements, 1987. Genetic effects from internally deposited radionuclides. *NCRP Report No. 89*. National Council of Radiation Protection and Measurements, Bethesda, Maryland. <http://hps.org/publicinformation/ate/cat10.html>.
- NCRP 99, William L. Russell mouse data, NAS 1980, BEIR III Report, Effects on populations of low levels of ionizing radiation. <http://hps.org/publicinformation/ate/cat10.html>.
- Naval Arfsten DP. et al. Review of the effects of uranium and depleted uranium exposure on reproduction and fetal development. Health Research Center Detachment Toxicology, Wright-Patterson Air Force Base (WPAFB), Ohio 45433-7903, USA. darryl.arfsten@wpafb.af.mil. *Toxicol Ind Health*. Vol. 17(5-10), Jun 2001 (pp. 180-191).
- Durakovic A. Medical effects of internal contamination with uranium. *Croatian Med J v.40, n.1, Mar 99*.
- Akutni radijacijski sindrom u čovjeka. www.radiobiologija.vcf.hr/RAD30-34.htm.
- Joksić G. Radiobiologija u zaštiti od zračenja. Institut za nuklearne nauke "Vinča", Laboratorija za molekularnu biologiju i endokrinologiju. <http://www.radiology.org.yu/joksic>. 2007.
- Chapter II. Organ and organism response to uranium and depleted uranium exposure (including reproductive effects). <http://www.indust.net/Compendium/Chapt II>.
- The Lancet volume 351, issue 9103, 28 February 1998. Horror of USA's Depleted Uranium in Iraq Threatens World. www.thruthout.org.
- Benedik LJ, Stegnar P. Depleted uranium in the environment - an issue of concern? *Archive of Oncology* 2001,9(4):251-255.

21. Skin alterations induced by long-term exposure to uranium and their effect on permeability. Ubios, A.M., Marzorati, M., Cabrini, R.L. *Health Physics* **72**, 713-716, 1997. Rats received 30 daily topical exposures to U_3O_8 (12 mg/d). Results show decreased epidermal thickness of U treated rats and increased skin permeability, both at the end of the 30 day treatment or following 60 days of nonexposure. The results indicate marginal recovery in 60 days.