

## مطالعه توزیع بافتی ایندیوم در کبد، کلیه و مغز موش صحرایی

سید محمدعلی غفاری<sup>۱\*</sup> (Ph.D) و سید علی اصغر مشتاقی<sup>۲</sup> (Ph.D)

۱- دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، دانشکده پزشکی، گروه بیوشیمی

۲- دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، دانشکده داروسازی، گروه بیوشیمی

### چکیده

سابقه و هدف: ایندیوم از عناصر اصلی گروه سه جدول تناوبی است که در صنایع مختلف و همچنین علوم پزشکی به‌طور خاص مورد توجه واقع شده‌است. بنابراین احتمال مسمومیت با این فلز، قابل پیش بینی می‌باشد. بر این اساس در این پروژه، مطالعه‌ای بر تجمع ایندیوم در سه بافت کبد، کلیه و مغز انجام شد؛ همچنین آثار پاتولوژیکی این عنصر در بافت‌های مورد نظر نیز بررسی گردید.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه از موش‌های صحرایی (Rat) استفاده شد که پس از تعیین LD<sub>50</sub> این یون، روزانه به مدت ۶۰ روز به هر موش صحرایی مورد آزمایش به‌صورت داخل صفاقی، ۰/۳۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن حیوان، یون ایندیوم در فرم کلرید ایندیوم تزریق گردید.

یافته‌ها: اندازه‌گیری غلظت ایندیوم در نمونه‌های سرم و هموزن کبد، کلیه و مغز حیوانات مورد آزمایش توسط دستگاه جذب اتمی بدون شعله نشان داد که از بین سه بافت مورد مطالعه در این تحقیق، ایندیوم بیش‌تر در کلیه و کبد تجمع می‌یابد. بررسی لام میکروسکوپی بافت‌های مورد نظر در موش‌های تحت تزریق نیز مشخص نمود که بیش‌ترین ضایعات بافتی مربوط به کلیه و سپس کبد است.

نتیجه‌گیری: از نتایج به‌دست آمده در این مطالعه چنین می‌توان پیشنهاد داد که شدت ضایعات حاصل از آثار ایندیوم بر بافت‌های مورد مطالعه در این تحقیق احتمالاً وابسته به غلظت بافتی این عنصر است.

واژه‌های کلیدی: ایندیوم، کبد، کلیه، مغز، دستگاه جذب اتمی بدون شعله

### مقدمه

(همانند سرب، مس، آلومینیم) به آن‌ها افزوده می‌شود [۵، ۲۱]. از انواع ترکیبات ایندیوم همانند آرسنید ایندیوم و فسفید ایندیوم به خاطر خصوصیات الکترونیکی که دارند به‌طور وسیع در صنایع نیمه‌هادی‌ها مورد استفاده قرار گرفته‌اند [۲۱]. بنابراین انتظار می‌رود که جهت اختراعات الکترونیکی آینده، مصارف وسیع‌تری پیدا نمایند [۲۴]. به‌علاوه از ایندیوم و رادیوایزوتوپ ۱۱۱ آن در پزشکی جهت تعیین محل و همچنین درمان تومورها می‌توان استفاده نمود [۲۰]. جذب گوارشی ایندیوم بسیار پائین می‌باشد، به‌طوری‌که میزان جذب روده‌ای آن‌را (به فرم هیدروکسید ایندیوم یا کمپلکس با سیترات) در موش صحرایی (Rat) حدود ۰/۵ درصد دوز

ایندیوم از عناصر گروه سه جدول تناوبی است که در سال ۱۸۶۳ میلادی توسط Reich و Richter کشف گردید [۵]. این عنصر در مقادیر اندک در طبیعت توزیع شده است که در حالت اکسید به صورت +۱، +۲ و +۳ می‌تواند وجود داشته باشد اما فقط فرم +۳ آن در سیستم‌های آبی پایدار می‌باشند [۱۰]. ایندیوم از سال ۱۹۴۰ به بعد در صنایع مختلف مورد استفاده قرار گرفته است [۲۱]. به‌طوری‌که از آن در کارخانه‌های شیشه، گرافیت، اسیلوگراف‌های کاتدی و سلول‌های خورشیدی استفاده نموده و همچنین جهت جلوگیری از پوسیدگی و استحکام بخشیدن به دیگر فلزات

\* نویسنده مسئول. تلفن: ۰۵۰-۳۳۶۷۵۴۳-۰۶۱۱، نمابر: ۰۳۶-۳۳۳۲۰۰۶۱۱، E-mail: ghaffarima@yahoo.com

بررسی قرار گرفتند. به علاوه در ادامه این مطالعه، مقایسه میکروسکوپی بین ضایعات بافتی حاصل در این سه بافت نیز انجام گرفت.

### مواد و روش کار

در این تحقیق از موش‌های صحرایی (Rat) با نام علمی *Rattus norvegicus allivius* از نژاد Wistar و جنس نر بالغ با وزنی حدود ۲۰۰-۱۵۰ گرم استفاده گردید، که در خوردن غذا و نوشیدن آب آزاد بودند.

در این مطالعه از ۴۰ موش صحرایی استفاده گردید که به ۸ گروه ۵ تایی تقسیم شدند. ۶ گروه از موش‌های صحرایی جهت تعیین  $LD_{50}$  مورد استفاده قرار گرفتند، به طوری که طی یک آزمایش ۱۰ روزه، ۵ گروه به عنوان مورد آزمایش، تحت تزریق غلظت‌های مختلف ایندیوم ( $۶/۵-۲/۵$  mg/kg) و یک گروه به عنوان شاهد، تحت تزریق سرم فیزیولوژی قرار داده شدند. پس از تعیین  $LD_{50}$  [۹،۱۶]، به گروه هفتم، ایندیوم به صورت محلول کلرید ایندیوم در حجم ۰/۲ میلی‌لیتر به صورت داخل صفاقی و روزانه به مدت ۶۰ روز با غلظت ۰/۳۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن تزریق شد. طی این مدت حیوانات گروه هشتم به عنوان شاهد مورد تزریق ۰/۲ میلی‌لیتر سرم فیزیولوژی (۰/۹٪) قرار داده شدند. پس از پایان دوره مورد نظر تزریق، حیوانات بی‌هوش شده و مستقیماً از قلب آن‌ها خون‌گیری انجام گرفت. با استفاده از سانتریفوز معمولی (مدل Kubota KN70) در دور ۲۰۰۰ rpm ( $۷۰۰ \times g$ ) به مدت ۱۰ دقیقه، سرم نمونه‌های خونی جمع‌آوری شده، جدا و جهت اندازه‌گیری مقدار ایندیوم آن تا زمان انجام آزمایش در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. در مرحله بعد، شکم و سر موش‌های صحرایی باز شده و بافت‌های کبد، کلیه و مغز از نمونه‌های تحت تزریق و شاهد خارج شد؛ که پس از شستشو با محلول سرم فیزیولوژی سرد، قطعه‌ای از آن‌ها جدا و بلافاصله در محلول فرمالین ۱۰ درصد قرار داده شد. بافت‌های فیکس شده در پارافین قالب‌گیری و برش‌هایی به قطر ۶ میکرومتر از آن‌ها تهیه شد که سپس جهت

تجویز شده به صورت خوراکی ( $۰/۳۸-۰/۸$  gr In/kg) تخمین زده‌اند. برای انسان گزارش شده است که ایندیوم در فرم کمپلکس با دی‌اتیلن‌تری‌آمین بنتااستیک اسید (DPTA) جذب روده‌ای حدود ۲ درصد دارد، در حالی که اگر به صورت کلرید ایندیوم مصرف شود هیچ‌گونه جذب روده‌ای مشخصی نخواهد داشت [۱۰،۱۱]. مسمومیت‌های ریوی در اثر استنشاق و یا تزریق داخل‌ناپی ترکیبات مختلف ایندیوم (همانند کلرید ایندیوم، هیدروکسید ایندیوم و اکسید ایندیوم) نیز در موش‌های صحرایی گزارش شده است، به طوری که این عنصر موجب ایجاد محدوده‌ای از بیماری‌های ریوی همانند ادم ریوی، برونشیت، فیروز و امفیزم در بافت ریه می‌گردد [۴]. مطالعات انجام شده در این زمینه نشان می‌دهد که در مقایسه با دیگر عناصر سمی (همانند جیوه، کادمیوم و سیلیکا)، کلرید ایندیوم قادر به ایجاد آسیب‌های شدیدتر ریوی است [۲۳]، که علت آن به خاطر سهولت واکنش این عنصر با گروه‌های فسفاتی موجود در دو لایه لیپیدی غشاء سلول‌های سیستم تنفسی و همچنین سورفاکتانت موجود در حبابچه‌های ریوی گزارش شده است [۱۹]. از عوارض دیگر مسمومیت با ایندیوم، هپاتوتوکسیسیته است؛ در این رابطه مطالعات انجام شده بر روی حیوانات نشان داده است که تجویز داخل‌سیاهرگی کلرید ایندیوم منجر به ایجاد آسیب‌های کبدی می‌شود که نتیجه آن افزایش آلکالین فسفاتاز و آمینوترانسفرازهای سرمی است [۴،۸]. آثار سمی ایندیوم در انسان به صورت افزایش پوسیدگی دندان‌ها، درد مفاصل و استخوان‌ها، اختلالات عصبی، اختلالات معدی-روده‌ای، دردهای قلبی، لکوپنی، آنمی و ضعف عمومی مشخص شده است [۳]، بنابراین ایندیوم به عنوان یک فلز سمی در عصر حاضر مطرح است که به خاطر افزایش توجه روزافزون به این فلز (در جنبه‌های مختلف زندگی بشر) احتمال مسمومیت با آن از طریق تنفسی و به مقدار کم‌تر گوارشی و یا پوستی قابل پیش‌بینی می‌باشد؛ به همین علت در مطالعه حاضر توزیع بافتی این فلز در سه بافت کبد، کلیه و مغز که از لحاظ متابولیسمی و تنظیمی نقش مؤثری بر کل موجود زنده ایفا می‌نمایند، مورد

می‌گیرد و به مقدار کم‌تری این عنصر در مغز ذخیره می‌گردد

(جدول ۲).

جدول ۱. تعیین LD<sub>50</sub> برای یون ایندیوم

گروه	غلظت ایندیوم mg / Kg	لکاریم غلظت ایندیوم	نسبت مرگ و میر به کل رت‌ها	درصد مرگ	برویت
۱	۲/۵	۰/۴	۰/۵	۰	۰
۲	۳/۵	۰/۵	۲/۵	۴۰	۴/۷۵
۳	۴/۵	۰/۶	۳/۵	۶۰	۵/۲۵
۴	۵/۵	۰/۷	۴/۵	۸۰	۵/۸۴
۵	۶/۵	۰/۸	۵/۵	۱۰۰	۷/۳۴

ایندیوم در فرم محلول کلرید ایندیوم مورد استفاده قرار گرفت و تعداد هر گروه موش ۵ عدد در نظر گرفته شد. (تمام حیوانات شاهد در طول مدت تزریق سرم فیزیولوژی زنده باقی ماندند).

جدول ۲. مقادیر سرمی و بافتی ایندیوم در

موش‌های صحرایی تحت تزریق مزمن با ایندیوم

بافت	مقدار ایندیوم
سرم	۵۴۰ ± ۴۸ (ug / L)
کلیه	۹/۱ ± ۲/۶ (ug / gr)
کبد	۷/۷ ± ۱/۸ (ug / gr)
مغز	۱/۲ ± ۰/۷ (ug / gr)

ایندیوم در فرم کلرید ایندیوم به مدت ۶۰ روز (روزانه) به صورت داخل صفاقی (۰/۲۵ mg/Kg) تزریق شده است (n = ۳). (هیچ مقدار قابل سنجشی از ایندیوم در بافت‌های موش‌های صحرایی شاهد به دست نیامد).

مطالعه اثر پاتولوژیکی ایندیوم بر این سه بافت نیز نشان‌دهنده ضایعات بافتی ناشی از ایندیوم بر اعضاء مربوطه است، به طوری که بیش‌ترین ضایعات برای کلیه مشخص گردید، که به صورت نکروزهای توبولی، خود را نشان داد (تصویر ۱). دومین بافت از نظر شدت ضایعات، کبد بود که به صورت ارتشاح آماسی سلول‌های لنفوئیدی در اطراف عروق و هم‌چنین به طور ناحیه‌ای در بافت پارانشیم کبد مشاهده شدند (تصویر ۲) و بالاخره آخرین بافتی که از لحاظ شدت آسیب توسط ایندیوم دچار ضایعه شد، مغز بود که در این

مطالعه توسط میکروسکوپ نوری به وسیله هماتوکسلین و اتوزین رنگ‌آمیزی گردید [۶]. باقیمانده بافت‌های مورد نظر پس از توزین تا زمان آزمایش در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری گردیدند. در هنگام آزمایش، هر گرم از بافت‌های کبد، کلیه و مغز پس از ریز شدن، با ۹ میلی‌لیتر محلول ساکاروز (۰/۲۵M) مخلوط گشته و سپس توسط همونیزر به مدت ۲ دقیقه در دور ۶۰۰ - ۱۰۰۰ rpm همونیزه و صاف گردید [۷]. به بافت همون صاف شده، محلول ۱۰ درصد تراپتون X-۱۰۰ (با نسبت ۱ به ۵) افزوده شد و سپس مخلوط حاصل به مدت ۲ دقیقه در دور ۲۰۰۰ rpm سانتریفوژ گردید و بخش رویی نمونه‌ها جمع‌آوری شد. جهت اندازه‌گیری غلظت ایندیوم در نمونه‌های مورد نظر از دستگاه جذب اتمی بدون شعله (مدل Perkin - Elmer Zeman 3030) استفاده گردید؛ به طوری که پس از رقیق نمودن نمونه‌های سرمی و بافتی توسط اسیدنیتریک ۰/۲ درصد (با نسبت ۱ به ۳) مقدار این عنصر در طول موج ۳۰۳/۹ نانومتر توسط این دستگاه تعیین شد [۱۵، ۱۸].

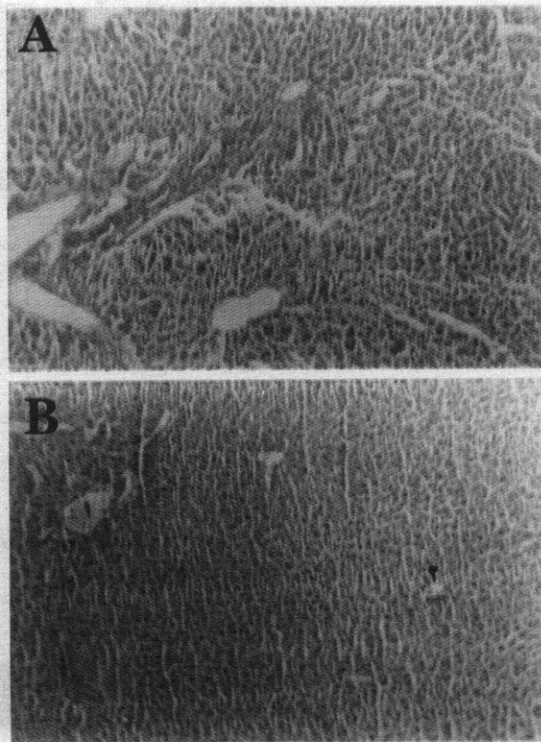
روش آماری. در این مطالعه هر داده، معرف سه بار تکرار آزمایش بوده که به صورت میانگین ± انحراف معیار مشخص شده است.

## نتایج

بر اساس آزمایش ۱۰ روزه بر روی ۶ گروه ۵ تایی موش صحرایی، LD<sub>50</sub> برای ایندیوم حدود ۴/۲ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن حیوان به دست آمد (جدول ۱). بنابراین جهت بررسی آثار این عنصر به طور مزمن (۶۰ روز)، این یون روزانه با غلظت ۰/۳۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، در فرم کلرید ایندیوم تجویز گردید.

نتایج حاصل از اندازه‌گیری غلظت ایندیوم در سرم و سه بافت کبد، کلیه و مغز موش‌های صحرایی تحت تزریق با ایندیوم (۰/۳۵ mg/kg) نشان داد که تجمع این فلز در بافت‌های مورد مطالعه، عمدتاً در کلیه‌ها و کبد صورت

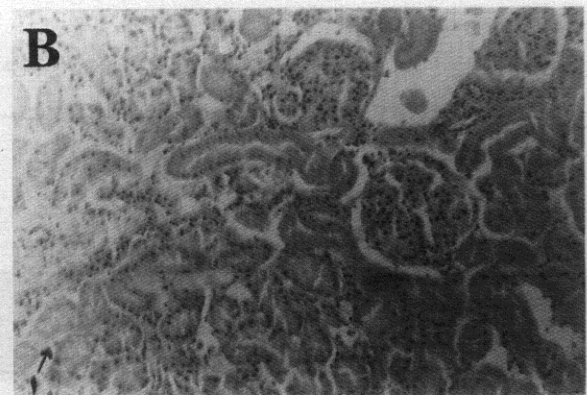
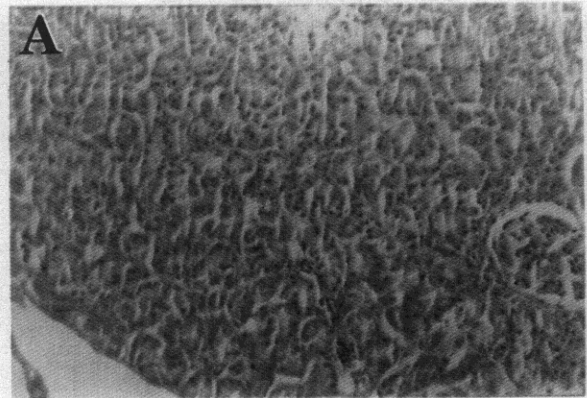
ایمنی بوده که نتیجه آن القاء خودکشی سلولی تیموسیت‌ها و لنفوسیت‌های T بالغ در rat هاست [۲]. آثار سمی این عنصر بر روی مرحله ارگانوژنز جنینی نیز گزارش شده است که اغلب به صورت تغییر شکل‌های وسیعی در ناحیه دست و پا ظاهر می‌شود [۲۲]. به‌علاوه گزارشاتی مبنی بر آثار توکسیک این فلز بر روی تشکیل اتصالات سورخ‌دار (Gap junctions) بین سلول‌های کبدی در هیپاتوسیت‌های کشت شده rat وجود دارد، که نتیجه آن ناهم‌آهنگ شدن ارتباطات متابولیکی و الکتریکی این چنین سلول‌هایی خواهد بود [۱۲].



تصویر ۲. مقایسه میکروسکوپی بافت کبد در موش‌های صحرایی شاهد (A) و تحت تزریق با ایندیوم (B). ایندیوم موجب ارتشاح لنفوئیدها در اطراف عروق (با علامت ۱ مشخص شده است) و سلول‌های پارانشیمی (با علامت ۲ مشخص شده است) کبد در حیوانات مورد آزمایش می‌شود (B).

در این مطالعه ابتدا با تزریق حاد (۱۰ روزه) غلظت‌های مختلف ایندیوم (۲/۵ تا ۶/۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن موش صحرایی)، LD<sub>50</sub> برای این یون، حدود ۴/۲ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن حیوان به‌دست آمد. بر این اساس با تزریق روزانه (به مدت ۶۰ روز) ۰/۳۵ میلی‌گرم ایندیوم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن موش، توزیع مزمن این

بافت ضایعات تنها به‌صورت ارتشاح آماسی سلول‌های لنفوئید در اطراف عروق مشخص گردید (تصویر ۳).



تصویر ۱. مقایسه میکروسکوپی بافت کلیه در موش‌های صحرایی شاهد (A) و تحت تزریق با ایندیوم (B). ایندیوم موجب نکروز توبولی بافت کلیه در حیوانات مورد آزمایش شده است، که در تصویر B به‌صورت ۱ مشخص شده است.

## بحث

در تاریخ بشر فلزات مصارف بالایی داشته و بدین علت افزایش آلودگی محیطی با آن‌ها پدید آمده است. امروزه از فلزات در صنایع، کشاورزی و پزشکی استفاده‌های مهمی می‌نمایند [۱۴]. اغلب فلزات را به‌عنوان یک گروه هموزن از سموم معرفی نموده‌اند که از لحاظ بیولوژیکی و مسمومیت‌زایی مشابه هستند، اما واقعیت آن است که فلزات دارای طیف وسیعی از خواص فیزیکی، شیمیایی، بیولوژیکی و مسمومیت‌زایی می‌باشند [۱۷]. ایندیوم یکی از فلزات سمی است که در سال‌های اخیر در صنایع و علوم پزشکی مورد توجه قرار گرفته است. مطالعات انجام شده روی این فلز سمی نشان داده است که ایندیوم قادر به ایجاد مسمومیت در دستگاه

بررسی میکروسکوپی تغییرات بافتی کبد، کلیه و مغز موش‌های صحرایی تحت تزریق مزمن ایندیوم در مقایسه با گروه‌های شاهد نیز نشان داد که بیش‌ترین ضایعات بافتی ناشی از اثر ایندیوم روی بافت کلیه‌هاست، که این آثار به‌صورت نکروزهای توبولی در این بافت مشخص می‌شود. مطالعات انجام گرفته در این زمینه مشخص نموده است که ایندیوم توسط کلیه‌ها در لیزوزوم‌های سلول‌های توبول‌های مجاور تغلیظ می‌شود، بدین‌صورت که در این اندامک به فرم نمک‌های نامحلول فسفات رسوب یافته، که سپس به‌داخل لومن توبول‌ها رها می‌شود [۱۳]. حضور رسوبات ایندیوم موجب مسدود شدن لوله‌های کلیوی و در نتیجه نکروزهای توبولی خواهد شد [۱۰] که این امر احتمالاً عاملی در بروز ضایعات بیش‌تر ایندیوم در این بافت مورد مطالعه ما می‌باشد. دومین بافتی که از لحاظ آسیب‌های بافتی، ایندیوم روی آن اثر توکسیک نشان داد بافت کبد بود، که این آثار در لام‌های میکروسکوپی این بافت به‌صورت تجمع سلول‌های لنفوسیتی در اطراف عروق و هم‌چنین سلول‌های پارانشیمی بافت کبد مشاهده گردید.

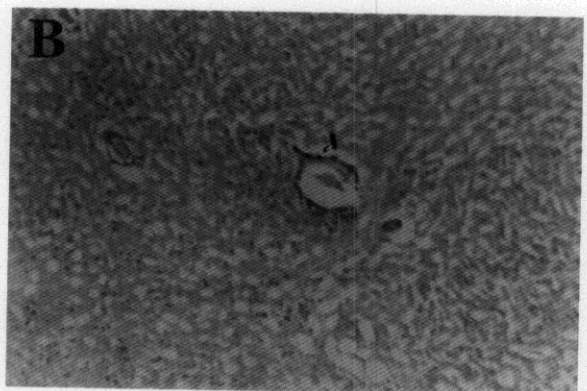
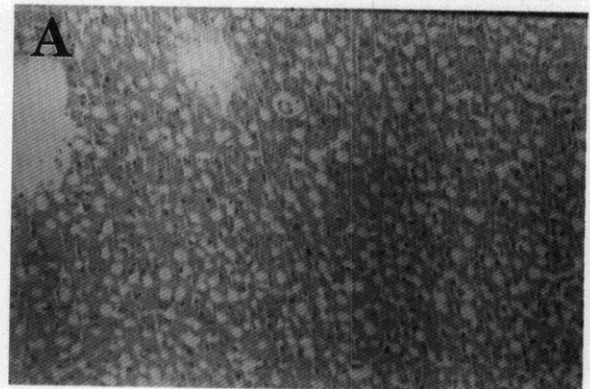
بالاخره کم‌ترین ضایعات بافتی ایندیوم بر بافت مغز دیده شد، به‌طوری‌که در این بافت تجمع سلول‌های لنفوسیتی فقط در اطراف عروق مغزی پدیدار گشت.

بر اساس نتایج حاصل از مطالعه توزیع بافتی ایندیوم در سه بافت کبد، کلیه و مغز و هم‌چنین مقایسه شدت آسیب‌های بافتی در این سه بافت چنین می‌توان پیشنهاد داد که احتمالاً بین غلظت بافتی ایندیوم و شدت ضایعات بافتی ناشی از آن یک ارتباط مستقیم برقرار است؛ البته برای پی بردن به چنین اثراتی نیاز به تحقیقات بیش‌تری در این زمینه می‌باشد.

### تقدیر و تشکر

بدین‌وسیله از زحمات سرکار خانم دکتر پروین رجبی عضو هیأت علمی گروه پاتولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان جهت تفسیر لام‌های میکروسکوپی تشکر و قدردانی می‌شود.

یون فلزی در بافت‌های مورد مطالعه بررسی گردید. اندازه‌گیری غلظت ایندیوم توسط دستگاه جذب اتمی بدون شعله در بافت‌های کبد، کلیه و مغز موش‌های صحرایی تحت تزریق مزمن با این عنصر، مشخص نمود که میزان توزیع این فلز در بافت‌های فوق به ترتیب به‌صورت کلیه < کبد < مغز می‌باشد. طبق گزارشات بیان شده در مورد چگونگی تجمع ایندیوم در بافت‌های سالم و توموری مشخص شد که این عنصر از طریق اتصال به موکوپلی‌ساکاریدهای اسیدی و یا زنجیره کربوهیدرات‌های سولفاته موجود در گلیکوپروتئین‌های سولفاته موجود در این بافت‌ها و یا لیزوزوم‌های موجود در سلول‌های آن‌ها، در این‌گونه بافت‌ها متراکم می‌گردد [۱]؛ بنابراین چنین می‌توان احتمال داد که دو بافت کبد و کلیه به‌خاطر آن‌که در متابولیسم و دفع عناصر، نقش اصلی را دارا می‌باشند به همین علت جایگاه‌های اصلی به‌دام افتادن و تجمع این فلز هستند.



تصویر ۳. مقایسه میکروسکوپی بافت مغز در موش‌های صحرایی شاهد (A) و تحت تزریق با ایندیوم (B). ایندیوم موجب ارتشاح لنفوسیت‌ها در اطراف عروق (با علامت ۱ مشخص شده است)، بافت مغز در حیوانات مورد آزمایش شده است (B).

hepatocytes in primary culture. *Toxicol Letters*, 1992; 60: 99-106.

[13] Galle P. Role of lysosomes in the renal concentration of mineral elements. *Adv Nephrol Necker Hosp*, 1983; 12: 85-99.

[14] Hodgson E, Levi PE. A textbook of modern toxicology. 20<sup>th</sup> ed. Stamford: Appleton and Lang; 1997. p.260-6.

[15] Kenkel J. Analytical chemistry for technicians. 2<sup>nd</sup> ed. Lewis: Boca Raton, FL, 1994. p. 282-97.

[16] Miller LC, Tainter ML. Estimation of the LD<sub>50</sub> and its error by mean of logarithmic probit graph papper. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1944; 57: 261-4.

[17] Pounds JG. The toxic effects of metals. In: Williams PhL, Burson JL. editors. *Industrial toxicology: Safety and health application in the workplace*. 14<sup>th</sup> ed. New York: Van Nostrand Reinhold; 1985. p.197-210.

[18] Pungor E. A practical guide to instrumental analysis. 8<sup>th</sup> ed. CRC: Boca Raton, FL; 1995. p. 115-49.

[19] Suzuki Y, Matsushita H. Interaction of metal ions with phospholipid monolayer and their acute toxicity. *Ind Health*, 1969; 7: 143-54.

[20] Seligman PA, Schleicher RB, Siriwardana G, Domenico J, Gelfand EW. Effects of agents that inhibit cellular iron incorporation on bladder cancer cell proliferation. *Blood*, 1993; 82: 1608-17.

[21] Stokinger HE. The metals. In: Clayton GD, Clayton FE. editors. *In patty's industrial hygiene and toxicology*. 14<sup>th</sup> ed. New York: Wiley; 1991. p. 1654-61.

[22] Ungvary G, Szakmary E, Tatrai E, Hudak A, Naray M, Morvai V. Embryotoxic and teratogenic effects of indium chloride in rats and rabbits. *J Toxicol Environ Health*, 2000; 59: 27-42.

[23] Webb DB, Wilson SE, Carter DE. Comparative pulmonary toxicity of gallium arsenide, gallium (III) oxide, or arsenic (III) oxide intratracheally instilled into rats. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1986; 82: 405-16.

[24] Yamauchi H, Takahashi K, Yamamura Y, Fowler BA. Metabolism of subcutaneous administered indium arsenide in the hamster. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1992; 116: 66-70.

[1] Ando A, Ando I, Hiraki T, Takeshita M, Hisada K. Mechanism of tumor and liver concentration of <sup>111</sup>In and <sup>169</sup>Yb: <sup>111</sup>In and <sup>169</sup>Yb binding substance in tumor tissues and liver. *Eur Nucl Med*, 1982; 7: 292-303.

[2] Bustamante J, Dock L, Vahter M, Fowler B, Orrenius S. The semiconductor elements arsenic and indium induce apoptosis in rat thymocytes. *Toxicology*, 1997; 118: 129-36.

[3] Bailar JC, Emelius HJ. *Comprehensive inorganic chemistry*. 12<sup>th</sup> ed. Britain: A Wheaton and Co Exeter; 1973. p. 1071-89.

[4] Blazka ME, Dixon D, Haskins E, Rosenthal GJ. Pulmonary toxicity to intratracheally administered indium trichloride in Fischer 344 rats. *Fundam Appl Toxicol*, 1994; 22: 231-9.

[5] Codd LW, Dijkhoff K, Fearon JH, Van Oss CJ, Roebesen HG, Stanford EG. *Materials and technology*. 3<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Longman, JH Debussy; 1968. p. 252-5.

[6] Chapin RE, Harris MW, Davis BJ, Collins BJ, Lockhart AC. The reproductive and development toxicity of indium in the swiss mouse. *Fundam Appl Toxicol*, 1995; 27: 140-8.

[7] Colovic SP, Kaplan NO. *Methods in enzymology*. 6<sup>th</sup> ed. New York: Academic press; 1955. p. 16-9.

[8] Duncan JR, Stephenson MT, Wu HP, Anderson CJ. Indium-111-diethylene-triamine penta-acetic acid octreotide is delivered in vivo to pancreatic, tumor cell, renal and hepatocyte lysosomes. *Cancer Res*, 1997; 57: 659-71.

[9] Frank P, Castronovo JR, Henry N, Wagner Jr. Comparative toxicity and pharmacodynamics of ionic indium chloride and hydrated indium oxide. *J Nucl Med*, 1973; 14: 677-82.

[10] Fowler BA. Indium. In: Friberg L, Nordberg GF, Vouk VB. editors. *Hand-book on the toxicology of metals*. 10<sup>th</sup> ed. Amsterdam: Elsevier; 1986. p. 267-75.

[11] Goyer RA. Toxic effects of metals. In: Klaassen CD. editor. *Casarett and Doull's toxicology: The basic science of poisons*. 5<sup>th</sup> ed. New York: McGraw Hill; 1996. p. 691-736.

[12] Guo X, Ohno Y, Kawanishi T, Sunouchi M, Takanaka A. Indium inhibits gap junctional communication between rat