

**Tartu Ülikool**  
**Tervishoiu instituut**

**LOODUSLIK ULTRAVIOLETTKIIRGUS PÄRNU RANNAS  
JA SELLE MÕJU PÄEVITAJATE LÜMFOTSÜÜTIDE ALAKLASSIDELE**

**Magistritöö rahvatervises**

**Mai Vaht**

**Juhendajad: Ülle Kikas, PhD,**  
**TÜ keskkonnafüüsika instituut, teadur**

**Kai Kisand, MD,**  
**TÜ üld- ja molekulaarpatoloogia instituut, immunoloogia teadur**

**Tartu 2004**

Magistritöö teostati Pärnu Kurortoloogia ja Taastusravi Instituudis ning Tartu Ülikooli Pärnu Kolledži kurortoloogia laboris.

Tartu Ülikooli rahvatervise kraadinõukogu otsustas 18. märtsil 2004. a. lubada väitekirja rahvatervise teadusmagistrikraadi kaitsmisele.

Oponent: Astrid Saava, MD, PhD, Tartu Ülikooli emeriitprofessor

Kaitsmine: 9. juuni 2004

## SISUKORD

MAGISTRITÖÖ MATERJALIDE PUBLITSEERITUS	5
KASUTATUD TÄHISTUSED JA LÜHENDID	6
SISUKOKKUVÕTE	7
1. SISSEJUHATUS	8
2. KIRJANDUSE ÜLEVAADE	10
2.1. Päikese UV-kiirgus ja selle spekter ning intensiivsus maapinnal	10
2.2. UV-kiirguse toimed inimese organismile	11
2.2.1. UV-kiirguse kasulikud toimed tervisele	13
2.2.2 UV-kiirguse kahjulikud toimed tervisele	13
2.2.3. Organismi kaitsemehhanismid UV-kiirgusele	14
2.3. Muutused immuunsüsteemis	14
2.4. Atmosfääri aerosool ja õhu kvaliteet	17
3. UURIMISTÖÖ EESMÄRGID	18
4. MATERJAL JA MEETODID	18
4.1. UV-kiirguse mõõtmine ja dooside arvutamine	18
4.2. UV-kiirguse mõõtühikud	19
4.3. Atmosfääri aerosooli mõõtmine	20
4.4. Uuritavate rühm	20
4.5. Laboratoorsed analüüsid	21
4.6. Uurimisandmete statistiline töötlemine	22
5. UURIMISTULEMUSED JA ARUTELU	22
5.1. UV-kiirguse doosid ja spektrid	22
5.2. Uuring päevitajatega	27
5.2.1. Päevitajate poolt kogutud UV-kiirguse doosid	27
5.2.2. Muutused lümfotsüütide alaklassides	28
5.2.3. Lümfotsüütide alaklasside muutuste seos sõltuvalt kogutud UV-kiirguse doosist	33
5.3. Aerosooli suurusjaotuse ja musta süsiniku mõõtmine	34
5.4. UV-kiirguse ja aerosooli vastasmõju	35
6. KOKKUVÕTE JA JÄRELDUSED	36
7. KIRJANDUSE LOETELU	38

LISAD	45
Lisa 1. Päevitaja meelespea	45
Lisa 2. Tabelid	46
SUMMARY	54
TÄNU	56
PUBLIKATSIOON	57
AUTORI ELULUGU	65

## MAGISTRITÖÖ MATERJALIDE PUBLITSEERITUS

Magistritöös esitatud materjalid on avaldatud artiklitenas:

1. Vaht M, Kikas Ü, Reinart A, Lehtmaa J. (2003), 'Changes in the immune system of female sunbathers due to the effect of natural UV radiation', *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, Vol. 206, pp 597-599.
2. Vaht M, Kikas Ü, Reinart A. (2001), 'Looduslik ultraviolettkiirgus Pärnu rannas ja selle mõju päevitajate immuunsüsteemile', *Eesti Arst*, Vol. 80, pp 456-462.

ja teaduskonverentsi teesina:

1. Vaht M, Kikas Ü, Reinart A. Impact of sun radiation on the immune system of Pärnu inhabitants. Scientific Forum on Environmental Monitoring in the Baltic Sea Region, 2-4 April 2001. Lund University, pp 18-20.

Magistritöös esitatud materjale on kasutatud ettekannetes konverentsidel ja seminaridel:

1. Vaht M, Kikas Ü, Reinart A. Loodusliku UV-kiirguse mõju Pärnus päevitajate immuunsüsteemile. VI keskkonnakaitse-alane nõupidamine „Atmosfäär, Inimene, Ultraviolettkiirgus“, Türi, 26. september, 2002.
2. Vaht M, Kikas Ü, Reinart A. UV-kiirgus Pärnu rannas ja selle mõju inimese immuunsüsteemile. Seminar „Päikesekiirgus ja Pärnu laht“, Pärnu, 25. - 26. jaanuar 2001.
3. Vaht M, Kikas Ü, Reinart A. Ultraviolettkiirgus ja immuunsüsteem. Muutused immuunsüsteemis päevitajatel Pärnus. V keskkonnakaitse-alane nõupidamine „Atmosfäär, Inimene, Ultraviolettkiirgus“, Pärnu, 8. september, 2000.
4. Vaht M, Kikas Ü, Reinart A. Päikesekiirgus ja inimese tervis. Väraska Sanatooriumi 20. aastapäeva tähistamiseks korraldatud arstide täienduskoolituse konverents, Väraska, 4. mai, 2000.
5. Vaht M, Reinart A. Ultraviolettkiirguse mõjud inimese tervisele. Ultraviolettkiirguse mõõtmistest Pärnus. IV keskkonnakaitse-alane nõupidamine „Atmosfäär, Inimene, Ultraviolettkiirgus“, Pärnu, 18. september, 1998.

## KASUTATUD TÄHISTUSED JA LÜHENDID

CD3+ T-rakud

CD3+CD4+ T-abistajarakud ehk T-helperid

CD3+CD8+ T-tsütotoksilised rakud

CD19+ B-rakud

CD3-CD16+CD56+ NK-rakud ehk naturaalsed killerid

CD4+CD25+ regulatoorsete omadustega rakud

CD3+HLA-DR+ aktiveerunud T-rakud

CD4+HLA-DR+ aktiveerunud T-helperid

AE rakud – antigeene esitavad rakud

DU - Dobsoni ühik

IL – interleukiin

INF – interferoon

MED – minimaalne erütemne doos

TNF - tuumornekroosifaktor

UV – ultraviolet

## SISUKOKKUVÕTE

UV-kiirgusel on nii kahjulikke kui kasulikke toimeid inimese tervisele ja see võib esile kutsuda muutusi immuunsüsteemis.

Antud töö eesmärkideks oli mõõta loodusliku UV-kiirguse spektrit Eestis ja hinnata, kas korduvad suberütemse loodusliku UV-kiirguse doosid suve jooksul avaldavad toimet päevitajate lümfotsüütide alaklassidele perifeerses veres ja kas esineb seost kogutud UV-kiirguse dooside suuruse ja lümfotsüütide alaklasside muutuste vahel.

UV-kiirguse spektrit ja intensiivsust mõõdeti Pärnu ranna piirkonnas 1999. ja 2000. aasta suvel. UV-kiirguse spekter muutus päeva jooksul ja see tingis erinevate bioloogiliste toimete tugevuse muutuse. UVB/UVA-kiirguse suhe oli suurem keskpäeva paiku. Käesolevas uuringus mõõdeti esmakordselt Eestis UV-kiirguse spektrit, mis on aluseks UV-kiirguse spektraalsele monitooringule. Atmosfääri aerosooli ja UV-kiirguse koostoimena leiti UV-kiirguse intensiivsuse vähenemist maapinnal.

1999. aasta suvel päevitas Pärnu ranna piirkonnas suberütemsetes doosides 14 ja 2000. aasta suvel 18 vabatahtlikku. Päevitajate perifeerses verest määrati enne ja pärast päevitamisperioodi CD3+, CD4+, CD8+ (1999. ja 2000. aastal), CD4+CD25+, CD3+HLA-DR+, CD4+HLA-DR+, NK-rakkude ja B-lümfotsüütide absoluutarv ning protsent (2000. aastal). Lümfotsüütide alaklassides esinesid järgmised muutused: 1999. aastal CD3+, CD4+ rakkude absoluutarvu ja protsendi ning CD8+ rakkude absoluutarvu suurenemine; 2000. aastal CD4+ rakkude protsendi, CD4+CD25+ ja CD3+HLA-DR+ rakkude absoluutarvu ja protsendi suurenemine ning NK-rakkude absoluutarvu ja protsendi vähenemine. Kõik muutused toimusid normväärtuste piirides. Käesolevas töös ei esinenud CD4+ rakkude absoluutarvu ja CD4+/CD8+ suhte vähenemist, mida on leitud varasemates uuringutes intensiivse päevitamisega UV-kiirguse erütemsetes doosides. Järelikult päevitajate poolt kogutud UV-kiirguse doosid ei toiminud kahjustavalt lümfotsüütide alaklassidele. UV-kiirguse doosi suuruse ja muutuste vahel lümfotsüütide alaklassides esines nõrk seos suurema UV-kiirguse doosi ja CD3+HLA-DR+ rakkude protsendi kasvu vähenemise vahel. Teisi seoseid ei leitud. Kuna antud uuringus puudus kontrollrühm regulaarselt mitte päevitavatest inimestest, ei saa välistada, et muutused lümfotsüütide alaklassides olid sesoonset laadi. Mõõdukas päevitamine suberütemsetes doosides ei ole tõenäoliselt kahjulik immuunsüsteemile.

## 1. SISSEJUHATUS

Ultraviolettkiirgusel (UV-kiirgus), sealhulgas päikesekiirguses oleval looduslikul UV-kiirgusel on nii kasulikke kui kahjulikke toimeid inimese tervisele. Viimasel ajal on hakatud pöörama suuremat tähelepanu loodusliku UV-kiirguse kahjulikele toimetele muutuste tõttu stratosfääri osoonikihi ja inimeste päevitamisharjumustes. Inimese elutegevusest tingituna on paari viimase aastakümne jooksul täheldatud stratosfääri osoonikihi hõrenemist, mis suurendab UV-kiirguse intensiivsust ja lühilainelisema spektri osakaalu maapinnal (Madronich, 1993). Kesk-Euroopa laiuskraadil ( $50^{\circ}$  N) on UV-kiirgus intensiivistunud, võrreldes 1979. aastaga, ligikaudu 4-6% (Krotkov ja Bhartia, 1998). Eesti kohal on osooni koguhulga vähenemise trendi viimase kahekümne aasta jooksul täheldatud veebruarist aprillini, kuid mitte suvekuudel (Eerme jt., 2001), samuti on leitud lühiaegseid hälbeid osoonikihi paksuses kahanemise suunas, mida on peetud üle Eesti liikunud väikesteks osooniaukudeks (Ross ja Veismann, 1996). Päevitamine muutus populaarseks eelmise sajandi 20-ndatel aastatel, kui tekkis moesuund, kus päevitunud ja pruun nahk oli edukuse ja moeteadlikkuse märgiks (Randle, 1997).

Liigset UV-kiirguse ekspositsiooni peetakse üheks riskifaktoriks naha halvaloomuliste kasvajate tekkes. Skandinaaviamaades on haigestumus naha melanoomi suurenenud aastatel 1960-1985 mitmekordselt (Moan ja Dahlback, 1993). Ka Eestis on haigestumus naha melanoomi pidevalt kasvanud viimase kolmekümne aasta jooksul (Aareleid ja Mägi, 2003). Lisaks päevitamisele võivad muutunud keskkonna tingimused oluliselt suurendada ohtu tervisele. Senini ei ole ühtset seisukohta, kas kokkupuudet loodusliku UV-kiirgusega tuleks vältida või on mõõdukas päevitamine kasulik inimese tervisele ja seda eriti põhjamaades, kus UV-kiirguse intensiivsus on väike. Eesti elanike seas on populaarne lühikese suve jooksul rannas ja päikese käes viibimine, mis tingib vajaduse hinnata UV-kiirguse tervist kahjustavat toimet meie geograafilistes tingimustes.

UV-kiirguse mõjudes inimese organismile on veel väga palju ebaselget ning enamik UV-kiirgusest tingitud kahjulikke toimeid tervisele (kasvajad, naha vananemine, silma kahjustused) avalduvad aastate või isegi aastakümnete möödudes (WHO, 1994). Muutused immuunsüsteemis tekivad kogu organismis mõne päeva jooksul pärast UV-kiirguse ekspositsiooni. On leitud muutusi tsütokiinide kontsentratsioonides ja lümfotsüütide alaklassides põrnas, perifeersetes lümfisõlmedes (Black jt., 1997) ja veres (Garssen jt., 1998) ning immuunreaktsioonides (Black jt., 1997). UV-kiirguse erinevate bioloogiliste toimete uurimisel on tehtud peamiselt katseid kunstliku UV-kiirgusega loomadel ja koekultuuridel.



UV-kiirguse toime uurimisel inimese kui tervikorganismi immuunsüsteemile ja lümfotsüütide alaklassidele on sageli kasutatud solaariume, mis ei ole aga samastatavad loodusliku UV-kiirgusega. UV-kiirguse bioloogiline toime sõltub suurel määral tema spektraalsest koostisest, mis on solaariumides erinev päikesekiirgusest. Looduses sõltub aga UV-kiirguse intensiivsus ja spekter oluliselt geograafilisest laiuskraadist. Kasutades Maa atmosfääri jõudva Päikese UV-kiirguse karakteristikuid ja arvestades atmosfääri osooni muutlikkust ning UV-kiirguse hajumist atmosfääris, on võimalik arvutada UV-kiirguse tugevust erinevatel geograafilistel laiuskraadidel (Moan ja Dahlback, 1993; Madronich, 1993). Kuid atmosfääris toimuvad muutused mõjutavad UV-kiirgust maapinnal (Madronech, 1993), mistõttu arvatud UV-kiirguse väärtused ei vasta alati tegelikele väärtustele. Erinevatel rassidel ja rahvastel võib olla vastavalt nende elutingimustele erinev tundlikkus UV-kiirguse kahjulike toimete suhtes (Longstreht, jt., 1998; Matsuoka jt., 1999) ja sealhulgas muutuste suhtes lümfotsüütide alaklassides perifeerses veres (Bogoljubov jt., 1993). Järelikult, selleks et hinnata loodusliku UV-kiirguse toimet kohalike elanike tervisele ja immuunsüsteemile, on vaja uuringuid teha samal laiuskraadil. Seni ei ole kirjanduses publitseeritud andmeid kogu suve jooksul kogutud summaarse suberütemse (päikese põletust mitte tekitava) loodusliku UV-kiirguse mõjust kohalike elanike immuunsüsteemile. Senised uuringud on olnud lühiaegsemad, 2 kuni 4 nädalat, seotud intensiivse päevitamisega erütemsetes (päikese põletust tekitavates) doosides järjestikustel päevadel (Hersey jt., 1983; Bogoljubov jt., 1993; Falkenbach jt., 1998) ning päevitajad on viibinud kodukohast lõunapoolsemates piirkondades (Bogoljubov, jt., 1993; Falkenbach jt., 1998).

UV-kiirguse toime hindamiseks immuunsüsteemile ja tervisele on oluline teada päevitajatele mõjunud UV-kiirguse karakteristikuid. Seni oli Eestis mõõdetud UV-kiirgust Tõraveres Tartu Observatooriumis laia sagedusribaga (mõõdab korraga laia lainepikkuste vahemikku) integraalse erütemse UV-kiirguse mõõtjaga, millega alustati UV-kiirguse monitooringut 1998. aastal (Veismann, 1999). Käesolevas töös mõõdeti UV-kiirguse spektrit, mis võimaldas saada täpsemat informatsiooni UV-kiirguse erinevate bioloogiliste toimete kohta.

## 2. KIRJANDUSE ÜLEVAADE

### 2. 1. Päikese UV-kiirgus ja selle spekter ning intensiivsus maapinnal

Päikese elektromagnetkiirguse hulka kuuluv UV-kiirgus jaotatakse vastavalt füüsikalistele omadustele ja bioloogilisele toimele kolme laineala piirkonda: UVC 100...280 nm, UVB 280...320 (315) nm ja UVA 320 (315)...400 nm. Maapinnale ei jõua UVC-kiirgus, mis neelatakse stratosfääri osoonikihi poolt (Leszczynski, 1995; Madronich, 1993).

Kiirgustihedus on maapinna ruutmeetrile langeva kiirgusenergia hulk ajaühikus teatud lainepikkuste vahemiku kohta. UV-kiirguse spektrit iseloomustab kiirgustihedus ühe lainepikkuse ühiku kohta. Kiirgustihedust mõõdetakse enamasti ühikutes  $\text{mW m}^{-2}$ . Teatud aja jooksul mõjunud kiirgustihedust iseloomustab UV-kiirguse doos. Doos on pinnauhikule kogunenud kiirgusenergia hulk ja tema mõõtühikuks on  $\text{J m}^{-2}$ .  $1\text{W}=1\text{J s}^{-1}$ .

Loodusliku UV-kiirguse intensiivsust ja spektrit maapinnal ning kohas, kus asub päevitaja, mõjutavad mitmed faktorid:

- Päikese kõrgus horisondi kohal (seniidinurk), mis sõltub geograafilisest laiusest, kalendrikuust ja kellajast. Mida kõrgemal horisondi kohal on Päike, seda suurem on UV-kiirguse intensiivsus ja lühilainelisema spektri osakaal (Piazena, 1993).
- pilved vähendavad päikeselt tulevat otsekiirgust ja suurendavad hajunud ning pikemalainelise UV-kiirguse osakaalu (Piazena, 1993).
- UV-kiirguse peegeldus aluspinnalt ja ümbritsevatelt pinnaelementidelt. Kõige enam peegeldavad lumi ja jää (kuni 100%), suhteliselt head peegeldajad (5...10%) on vesi, kuiv liiv jt. pinnaelemendid (Madronich, 1993).
- stratosfääris leiduv osoon, mis on atmosfääris UV-kiirguse kõige olulisemaks nõrgendajaks (Madronich, 1993; Veismann, 1999). Osoonikihi paksusele on iseloomulik looduslik muutlikkus, olles Eesti kohal sügisel ja talvel veidi väiksem kui suvel, varieerudes 285...400 DU (Dobsoni ühik, osoonikihi paksuse mõõtühik) vahel (Eerme jt., 2002).
- atmosfääri gaasid ja aerosoolid, mille hulka kuulub ka õhusaaste. Need absorbeerivad ja hajutavad UV-kiirgust, vähendades UV-kiirgust maapinnal (Madronich, 1993). Aerosoolide optilise tiheduse suurenemine 10% võrra vähendab päevast erütemset UV-kiirguse doosi 1,5%, ekstreemsetel juhtudel võivad aerosoolid vähendada UV-kiirguse doosi isegi 20...30% (Krzyscin ja Puchalski, 1998).

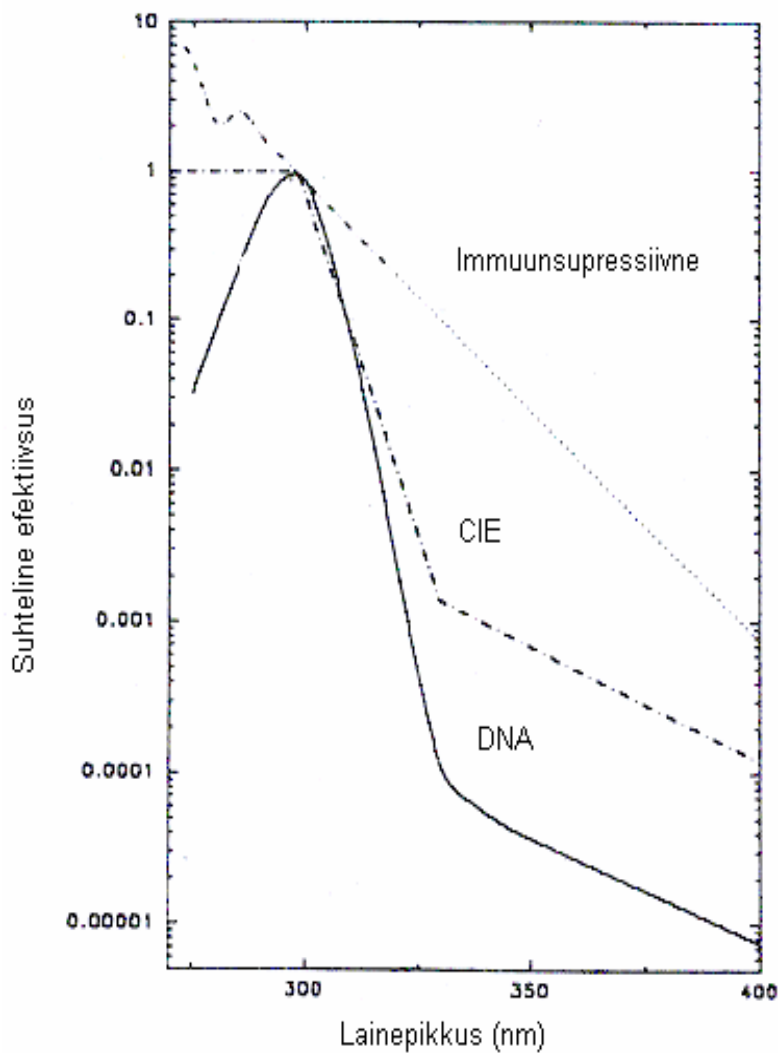
Maapinnal olev UV-kogukiirgus moodustub Päikeselt tuleva otsekiirguse, atmosfääris peegeldunud ja hajunud diffuusse kiirguse ja ümbritsevalt pinnalt peegeldunud kiirguse summana (Madronich, 1993). Tartu Observatooriumi mõõtmisandmete alusel moodustab hajuskiirgus suvise pööripäeva paiku keskpäeval keskmiselt 50% ja Päikese kõrgusnurga kahanedes järjest suurema osa horisontaalpinnale langevast UV-kiirgusest (Eerme jt., 2003). Kuna UV-kiirguse intensiivsus ja spekter sõltuvad suurel määral lokaalsetest tingimustest ja ajast, on UV-kiirguse bioloogilise efekti hindamiseks vaja mõõta UV-kiirgust kohapeal ja regulaarselt (WHO, 1994).

## **2. 2. UV-kiirguse toimed inimese organismile**

UV-kiirguse ja organismi kokkupuutekohtadeks on peamiselt nahk ja silmad. Nahapinnale jõudnud UV-kiirgus peegeldub, hajub ja neeldub, peegeldumine ja hajumine toimub ka organismi sees erinevatelt naha ja silma struktuuridelt. Kudedesse tungimise sügavus sõltub lainepikkusest. Mida pikemalainelisem on UV-kiirgus, seda sügavamale ta tungib: UVA – nahaaluskude, klaaskeha; UVB – pärisnahk, lääts ja klaaskeha. Vähesel määral jõuab UV-kiirgust ka silma võrkkestale. Mida lühilainelisem on UV-kiirgus, seda suurema energia kandja ta on ja seda tugevam on toime inimese organismile. UV-kiirguse toimed käivituvad kudedes fotokeemilised reaktsioonid, mille laad sõltub lainepikkusest ja koe molekulaarsest ehitusest, ning mis käivitavad fotobioloogilisi protsesse, mis võivad kesta sekunditest aastateni (WHO, 1994). Fotobioloogiliste efektide käivitumine sõltub lisaks UV-kiirguse lainepikkusele ka doosist. Arvatakse, et liialt väikesed UV-kiirguse doosid jäävad efektita, suberütemsed doosid avaldavad kasulikku toimet, erütemsete dooside korral suureneb tervisekahjustuste risk (Piazena, 1993).

UV-kiirguse erinevate lainepikkuste bioloogilise toime tugevust iseloomustatakse efektiivsuskõveratega, mis on leitud bioloogiliste katsete tulemusena kasutades monokromaatset (üks lainepikkus) UV-kiirgust. Määratud on mitmeid erinevaid efektiivsuskõveraids, mis iseloomustavad näiteks UV-kiirguse erütemset (Moan ja Dahlback, 1993; Leszczynzki, 1995), mutageenset (Hurks jt., 1997; Leszczynzki, 1995) ja melanoomi (Setlow ja Woodhead, 1994) tekitavat toimet, mõju immuunsüsteemile (Noonan ja De Fabo, 1983) jms. Erinevates uuringutes leitud efektiivsuskõverad alati ei kattu. Rahvusvaheliselt aktsepteeritav on UV-kiirguse erütemne efektiivsuskõver, määratud McKinlay ja Diffey (1987) poolt. Selle on standardina kinnitanud rahvusvaheline valgusmõõtmise organisatsioon

CIE (CIE 1987 DIN 5050) ja seda kasutatakse UV-kiirguse monitooringus (Veismann, 1999; WMO, 1997) ning enamikes bioloogilistes eksperimentaalsetes uuringutes. Noonan ja De Fabo (1983) poolt määratud immuunsupressiivne efektiivsuskõver on leitud katses hiirtega, kus hinnati hilist tüüpi ülitundlikkusreaktsiooni supressiooni tugevust nahal UV-kiirguse erinevate lainepikkuste toimel (Noonan ja De Fabo, 1983). UV-kiirguse spektri ja efektiivsuskõvera korrutamisel saadakse bioloogiliselt (erüteemsel, immuunsupressiivselt jt.) efektiivne kiiritus, mis näitab UV-kiirguse spektri bioloogilise toime tugevust. Joonisel 1 on näitena toodud erinevad efektiivsuskõverad.



Joonis 1. UV-kiirguse immuunsupressiivne, erüteemne (CIE) ja DNA-d kahjustava mõju efektiivsuskõver. Trükitud Moan ja Dahlpack, 1993 järgi.

### **2. 2. 1. UV-kiirguse kasulikud toimed tervisele**

- D-vitamiini sünteesi algatamine naha epidermaalrakkudes leiduvast 7-dehüdrokolesteroolist alla 315 nm UV-kiirguse poolt (Webb, 1993; WHO, 1994). Korduvate, isegi pikka aega kestvate UV-kiirguse ekspositsioonide korral ei teki D vitamiini intoksikatsiooni organismis tänu reguleerivatele mehhanismidele nahas, mis takistavad D-vitamiini eelastmete kuhjumist (Webb, 1993). Päikesekiirguse ekspositsioon loo ainevahetuse soodustamiseks on oluline eakatel inimestel (Falkenbach, 1995; Chuck jt., 2001). Päikesekiirguse vähesuse ja päikesekaitsevahendite kasutamise korral on täheldatud D vitamiini defitsiiti, kooloni ja rinnanäärmevähi esinemissageduse tõusu (Barth, 1993; Selby ja Mawer, 1999) ning riketsia infektsioonide esinemist lastel (Zlotkin, 1999).
- Korduvate suberütemsete UVB-kiirguse dooside toimel suureneb hapniku kasutamine kudedes (Barth, 1993; Barth jt., 1994; Meffert, 1993), paranevad vere reoloogilised omadused (Barth, 1993; Meffert, 1993), tugevneb vagotoonus (Barth, 1993; Rahmanov, 1988), langeb süstoolne vererõhk ja väheneb koormusejärgne ning rahuoleku pulsisagedus (Barth, 1993).
- Päikesekiirguse defitsiit võib suurendada vere kolesterooli sisaldust (Grimes, jt., 1996). Südame isheemia- ja kõrgvererõhutõve (Pell ja Cobbe, 1999; Rostand, 1997), ning multiipelskleroosi (Longstreht jt., 1998) esinemissagedus suureneb geograafilise laiuskraadi suurenedes.

### **2. 2. 2. UV-kiirguse kahjulikud toimed tervisele**

- Päikesepõletuse korral tekib nahas põletik koos rakkude surmaga. Päikesepõletuse kergematel juhtudel esineb erüteem, raskematel erüteem koos villidega. Erüteem ilmub kolm kuni viis tundi pärast UV-kiirguse ekspositsiooni algust ja on kõige tugevam 8-24 tunni vahel (WHO, 1994).
- DNA mutatsioonid tekivad nahas alati kokkupuutel UV-kiirgusega. UVB footoni toimel tekivad kõrvuti asetsevates DNA ahelates pürimidiinidest tsüklobutaani tüüpi dimeerid. UVA tekitab oksüdatiivset laadi kahjustusi (Black jt., 1997; WHO, 1994).
- Immuunsupressioon tekib nahas ja kogu organismis, mille üheks väljenduseks on spetsiifilise rakulise immuunvastuse nõrgenemine (Noonan ja Fabo, 1993).

- Kasvajate teket soodustavad DNA mutatsioonid, immuunsupressioon ja rakkude intensiivistunud proliferatsioon (WHO, 1994). Melanoomide arengus on oluline naha harv intensiivne päevitamine, nahavähi tekkes kogudoos (Black jt., 1997; WHO, 1994).
- Infektsioonid (herpes, tuberkuloos, kandidoos, trihinelloos jt.) võivad ägeneda ja saeneda UV-kiirguse toimele tekkinud immuunsupressiooni tõttu (Garssen jt., 1998; Longstreth jt., 1998; Norval, 2001).
- Naha vananemist (healoomulised pigmendilaigud, naha kortsumine ja atroofia) põhjustab peamiselt UVA-kiirgus (WHO, 1994).
- Päikesepõletuse ekvivalendiks silmas on fotokeratiit ja fotokonjunktiviit (Longstreth jt., 1998; WHO, 1994). Silma kahjustusi esineb päikesepõletusest harvem (WHO, 1994). UV-kiirgust peetakse ka üheks oluliseks faktoriks katarakti, halvaloomuliste silmakasvajate, pingveekuli jt. tekkes (Longstreth jt., 1998; WHO, 1994).

### **2. 2. 3. Organismi kaitsemehhanismid UV-kiirgusele**

- Pigmentatsioon väldib päikesepõletust (WHO, 1994), kuid ei takista täiel määral immuunsupressiooni teket (Longstreth jt., 1998; Noonan ja De Fabo, 1993). Sõltuvalt naha pigmentatsioonist ja tundlikkusest päikesepõletuse tekkeks eristatakse kuut nahatüüpi (tabel 1) (Leszczynzki, 1995).
- Antioksidandid, mis leiduvad nahas, silmas, teistes kudedes ja vereplasmas, vähendavad oksüdatiivset stressi (WHO, 1994).
- UV-kiirguse toimele paksenenud epidermis hajutab UV-kiirgust ja takistab selle tungimist sügavamatesse nahakihtidesse (WHO, 1994).
- DNA reparatsioon taastab kahjustatud DNA (Black jt., 1997; WHO, 1994) ja p53 ekspressiooni suurenemine takistab muteerunud rakkude paljunemist (Black jt., 1997; Davenport jt., 1999).
- Silma kaitsevad silmalaud, kulmukaared, otsmik ja silmarefleksid.

### **2. 3. Muutused immunsüsteemis**

Mitmetes uuringutes inimeste ja loomadega on leitud, et UV-kiirgus, eriti UVB vähendab aeglast tüüpi ülitundlikkusreaktsioone nii kiirgust saanud nahapinnal (lokaalne immuunsupressioon) kui ka sellest eemal (süsteemne immuunsupressioon) (Noonan ja De

Fabo, 1993; Longstreth jt., 1998). UV-kiirgusega kokkupuutel tekivad nahas rakkude kahjustused, mille tagajärjel tekib põletik ja käivituvad immuunreaktsioonid. Arvatakse, et immuunsupressiooni puhul on tegemist organismi enda kaitsega, vältimaks liigselt tugevat põletikku ja kudede kahjustumist ning autoimmuunreaktsiooni teket oma kostruktuuride vastu (Longstreth jt., 1998; Noonan ja De Fabo, 1993).

Immuunreaktsioonide supressiooni täpne mehhanism ja seda esile kutsuv UV-kiirguse doos on seni selgusetu. Sageli on erinevate uuringute põhjal saadud andmed erinevad ja vastuolulised. Enamik katseid on tehtud hiirte ja rottidega, kelle tundlikkus UV-kiirgusele on suurem kui inimestel (Garssen jt., 1998; Goettsch jt., 1998). Koekultuurides ei pruugi alati toimida samad molekulaarsed mehhanismid kui organismis (Laihia ja Jansen, 1997). Katsetes on kasutatud erinevaid UV-kiirguse spektreid ja doose, mistõttu saadud tulemused ei ole alati omavahel võrreldavad. Sageli on kasutatud suuri erütemseid doose (üle  $250 \text{ J m}^{-2}$ ) ja UV-kiirguse spektraalset koostist, mida looduslikes tingimustes ei leidu.

UV-kiirgus algatab immunoloogiliste reaktsioonide kaskaadi, mille käigus nõrgeneb  $\text{Th}_1$  vastus ja immuunreaktsioonide tasakaal nihkub  $\text{Th}_2$  vastuse suunas (Black jt., 1997; Grosman ja Lefell, 1998). UV-kiirguse toime  $\text{Th}_2$  vastusele on ebaselge. Ühtede autorite andmetel UV-kiirgus  $\text{Th}_2$  vastust ei kahjusta (Black jt., 1997; Grosman ja Lefell, 1997), kuid on leitud ka  $\text{Th}_2$  vastuse nõrgenemist (Garssen jt., 1999).  $\text{Th}_1$  vastus on suunatud peamiselt rakusiseste patogeene ja vähirakkude elimineerimiseks (Abbas ja Lichtman, 2003; Parslan jt., 2001), milles osalevad lisaks makrofaagid ja NK-rakud (Abbas ja Lichtman, 2003).  $\text{Th}_2$  vastus on enam seotud parasiitide vastase immuunsusega stimuleerides nuumrakkude ja eosinofiilide kasvu ning funktsiooni, samuti IgE produktsiooni plasmarakkude poolt (Abbas ja Lichtman, 2003; Parslan jt., 2001).

Immuunsupressioon algab nahast ja seda vallandavateks protsessideks peetakse trans-urokaanhappe isomeriseerumist cis-urokaanhappeks, DNA mutatsioone (Black jt., 1997; Garssen jt., 1998; Longstreth jt., 1998) ning UV-kiirguse otsest toimet naha rakkude membraanidele ja naha rakkude poolt tsütokiinide vabastamist (Black jt., 1997). UV-kiirguse toimel suureneb naha rakkudest (keratinotsüüdid, fibroblastid, antigeene esitavad (AE) rakud, makrofaagid, nuumrakud jt.) mitmete mediaatorite ja tsütokiinide vabanemine, mis soodustavad immuunvastuse supressiooni: prostaglandiin E2 (Hart jt., 1998; Shreedhar ja Giese, 1998; ), histamiin (Hart jt., 1998), sensorsetest närvilõpmetest vabanev CGRP (calcitonin gene-related peptide) (Niizeki, 1997), IL-4 (Shreedhar ja Giese, 1998), IL-10 (Barr jt., 1999; Shreedhar ja Giese, 1998). Samas väheneb naha rakkudel võime sünteesida  $\text{Th}_1$  vastuse mediaatoreid, peamiselt INF- $\gamma$  ja IL-12 (Grosman ja Lefell, 1998). Samuti on

täheldatud UV-kiirguse ekspositsiooni toimel TNF- $\alpha$  produktsiooni suurenemist (Skov jt., 1998; Barr jt., 1999). TNF- $\alpha$  avaldab immuunsupressiivset toimet tõenäoliselt Langerhansi rakkude apoptoosi indutseerimise kaudu. Immuunsupressiooni tekkemehhanismis on keskne koht nahas asuvate antigeeni esitavate Langerhansi ja dermaalsete dendriitrakkude võime nõrgenemisel esitada antigeeni Th<sub>1</sub> rakkudele (Black jt., 1997). Samas on leitud katsetes inimese nahatükkidega, et UVB-kiirguse doosi suurendamine kuni 400 J m<sup>-2</sup> stimuleerib teatud küpsusastmes Langerhansi rakkudel kostimulaatorsete ja adhesiooni molekulide ekspressiooni. Suuremate UVB dooside korral vähenes Langerhansi rakkude elulemus (Nagakawa jt., 1999).

Süsteemsete muutuste teket immuunsüsteemis võivad põhjustada mitmed tegurid: naha rakkudest vabanenud tsütokiinid (Black jt., 1997; Shredar jt., 1998) ja histamiin (Hart jt., 1998) ning põrnas ja/või perifeersetes lümfisõlmedes tekkinud supressorrakud (Shredar jt., 1998; Hill jt., 1999; Black jt., 1997). UV-kiirguse poolt indutseeritud supressorakkude fenotüüp on seni kindlalt teadmata, kuid nad vähendavad AE rakkude võimet esitada antigeene Th<sub>1</sub> rakkudele (Black jt., 1997; Grosman ja Lefell, 1998; Shredar jt., 1998). Kunstliku ja loodusliku UV-kiirguse toimel on täheldatud muutusi lümfotsüütide alaklassides inimese perifeerses veres. On leitud T-helperite sisalduse, nende ja T-tsütotoksiliste rakkude suhte (Hersey jt., 1983; Bogoljubov jt., 1993; Mutzhas jt., 1993) ning NK-rakkude arvu (Garssen jt., 1998) ja aktiivsuse vähenemist (Neill jt., 1998), kuid ka aktiivsusmarkeritega lümfotsüütide arvu suurenemist (Garssen jt., 1998; Kanariou jt., 2001).

UVB-kiirgus on tugevama immuunsupressiooni esile kutsuva toimega kui UVA-kiirgus (Halliday ja Bestak, 1998; Noonan ja De Fabo, 1993; WHO, 1994), UVA-kiirguse poolt tekitatud immuunsupressioon on hilisem, nõrgem ja lühema kestusega (Damian jt., 1999) ja lokaalne (Halliday jt., 1998). Kuid kuna UVA-kiirguse osakaal päikesekiirguses võrreldes UVB-kiirgusega on tunduvalt suurem ja päevane variatsioon väiksem, on UVA-kiirgusel oluline tähtsus päikesekiirguse poolt tekitatud immuunsupressioonis (Halliday jt., 1998; Noonan ja de Fabo, 1993). Samas võib olla UVA-kiirgusel immuunsupressiooni vähendav toime. Katsetes hiirtega ja inimestega on leitud, et UVA-kiirgus soodustab INF- $\gamma$  (Reeve jt., 1998) ja IL-12 (Kondo ja Jimbow 1999) produktsiooni ning vähendab TNF- $\alpha$  kontsentratsiooni nahavedelikus (Skov jt., 1998; Longuet-Perret jt., 1998). UV-kiirguse tsütotoksilise toime eest kaitseb naha fibroblastide infrapunane kiirgus. Kaitsev toime on kumulatiivne ja seda peetakse omandatuks evolutsiooni käigus, kaitsmaks inimese organismi UV-kiirguse kahjulike toimete eest (Menzes jt., 1998). Järelikult loodusliku UV-kiirguse toime hindamisel immuunsüsteemile ja laiemalt tervisele ei piisa ainult kitsa lainepikkuste



vahemikuga UV-kiirguse ekspositsioonist, vaid on oluline kogu UV- ja päikesekiirguse spekter vastavalt looduslikele tingimustele, et käivituksid võimalikud kaitsereaktsioonid.

Suurem UV-kiirguse doos kutsub esile nahas tugevamat aeglast tüüpi ülitundlikkusreaktsiooni pidurdust (Noonan ja de Fabo, 1993; Damian jt., 1998). UV-kiirguse doosiga on tõenäoliselt seotud ka süsteemse immuunsupressiooni teke. On leitud, et väikese nahapinna ( $4 \text{ cm}^2$ ) kiiritamine erüteemses doosis ei põhjustanud süsteemset immuunsupressiooni (Damian jt., 1998), mis tekkis aga kolmekordse erüteemse doosiga suurema nahapinna kiiritamisel (Kelly jt., 1998).

#### **2. 4. Atmosfääri aerosool ja õhu kvaliteet**

Päikesekiirgus, sealhulgas Päikese UV-kiirgus, vallandab atmosfääris fotokeemilisi reaktsioone. Need reaktsioonid annavad lõpp-produkte, millest tekivad uued ülipeened aerosooliosakesed. On näidatud (Clement jt., 2001), et uusi, sekundaarseid osakesi tekib atmosfääris seda rohkem, mida suurem on päikesekiirguse intensiivsus ja mida vähem on atmosfääris juba olemasolevaid osakesi, s.t. mida puhtam on atmosfäär. Seega kontrollib UV-kiirgus fotokeemiliste protsesside kaudu uute aerosooliosakeste teket. Õhus olevad aerosooliosakesed omakorda mõjutavad UV-kiirgust.

Õhusaaste kui atmosfääri aerosooli üks komponent avaldab mõju inimeste tervisele ning tööstusliku keskkonna tingimustes on leitud erinevusi T-helperite, T-tsütotoksiliste ja B-rakkude sisalduses perifeerses veres võrreldes puhtas keskkonnas elanud inimestega (Tamošiūnas jt., 1998). Eestis on kehtestatud keskkonnaministri 1999. aasta määrusega piirnorm läbimõõduga alla  $10 \mu\text{m}$  tahkete osakeste massile, mis 24 tunni keskmisena ei tohi ületada  $75 \mu\text{g m}^{-3}$ . Aerosooliosakeste suurusjaotus annab informatsiooni õhusaaste taseme ja leviku kohta. Ülipeente osakeste (diameeter  $0,003 - 0,1 \mu\text{m}$ ) hulk õhus on tavaliselt hästi korreleeritud peamiste saastegaaside ( $\text{CO}$ ,  $\text{NO}_x$ ,  $\text{SO}_2$  jt.) hulgaga. Peened osakesed (diameeter  $0,1 - 1 \mu\text{m}$ ) on samal ajal heaks saaste kauglevi indikaatoriks. Osakesed läbimõõduga  $1 - 10 \mu\text{m}$  pärinevad lähedalt asuvatelt objektidelt (tolm, merepiisad jm.).

Osakeselise õhusaaste üheks oluliseks komponendiks on ka põlemisel tekkiv tahm. Tahma peamiseks koostisosaks (üle 99.7 %) on must süsinik. Keskkonnaministri 1995. aasta määrusega oli määratud õhus leiduva tahma piirnormiks  $50 \mu\text{g m}^{-3}$  ööpäeva keskmisena. Tahm mõjutab tugevalt atmosfääri kiirgusrežiimi, kuna ta neelab intensiivselt päikesekiirgust atmosfääris.

### **3. UURIMISTÖÖ EESMÄRGID**

Töö eesmärkideks oli:

1. mõõta esmakordselt Eestis UV-kiirguse spektrit ja hinnata, kuidas päeva jooksul muutub UV-kiirguse spekter ja sellest tingituna bioloogiliste toimete tugevus. Taustauuringuna mõõdeti atmosfääri aerosoolide suurusjaotust, kuna atmosfääri aerosoolide ja UV-kiirguse koosmõjust tingituna võib esineda muutusi UV-kiirguse intensiivsuses.
2. hinnata, kas korduvad suberütemse looduliku UV-kiirguse doosid suve jooksul Eesti geograafilistes tingimustes avaldavad toimet kohalike päevitajate lümfotsüütide alaklassidele perifeerses veres (B-rakud, NK-rakud, T-rakud, T-helperid, T-tsütotoksilised rakud, aktiveerunud ja reguleerivate omadustega T-rakud) ning kas esineb seos suve jooksul kogutud UV-kiirguse dooside suuruse ja lümfotsüütide alaklasside muutuste ulatuse vahel.

### **4. MATERJAL JA MEETODID**

Töö aluseks on Pärnu Kurortoloogia ja Taastusravi Instituudis aastatel 1998-2000 Eesti Teadusfondi grandiga tehtud uurimus „Loodusliku ultraviolettkiirguse mõju inimese tervisele“.

#### **4. 1. UV-kiirguse mõõtmine ja dooside arvutamine**

UV-kiirguse mõõtmine toimus Pärnu ranna piirkonnas laiuskraadil 58°22'N. Põhiuuringule eelnenud 1998. aasta suvel ja 1999. a. suvel mõõdeti UV-kiirguse spektrit lainepikkuste vahemikus 300 - 350 nm firma Ocean Optics UV spektromeetriga PC1000. Aastal 2000 mõõdeti UV-kiirguse spektrit lainepikkuste vahemikus 300 - 400 nm firma Ocean Optics UV spektromeetriga PC2000. UV-kiirguse andur oli paigutatud ligikaudu 200 meetri kaugusele rannajoonest viie meetri kõrguse hoone katusele, kuhu ei langenud puude vari. Mõõdeti kogukiirgust (päikese otsekiirguse ja hajuskiirguse summat), mille kogumiseks oli UV andur varustatud teflonist hajutajaga. UV-kiirguse spektreid registreeriti minuti jooksul ja keskmistati 10-minutilise intervalliga. UV spektromeetri kalibratsioon viidi läbi Tartu

Observatooriumis Tõraveres Uno Veismani abi ja vahenditega. Kalibratsiooniks kasutati FEL lampe, mis on kalibreeritud USA mõõduameti NIST atesteeritud kiirgusetaloniga võrreldes (Veismann, 1999). UV spektromeetriga registreeritud spektreid teisendati vastavat kalibratsiooni-funktsiooni arvestades.

Mõõdetud UV-kiirguse spektrite korrutamisel efektiivsuskoefitsientidega arvutati erüteemselt ja immuunsupressiivselt efektiivsed kiiritused. Erüteemselt efektiivse kiirituse saamiseks kasutati McKinlay ja Diffey (1987) poolt avaldatud ja CIE poolt kinnitatud (DIN 5050) standardkoefitsientide (Veismann, 1999), kujul:

$$\begin{aligned} S &= 1 & \lambda &\leq 298 \\ S &= 10^{(0.094 \times (298 - \lambda))} & 298 < \lambda &\leq 328 \\ S &= 10^{(0.015 \times (139 - \lambda))} & \lambda &> 328 \quad (\text{joonis 1}). \end{aligned}$$

Immuunsupressiivselt efektiivse kiirituse saamiseks kasutati immuunsupressiivset efektiivsuskoefitsientide Noonan ja De Fabo (1983) (Moan ja Dahlback, 1993), kujul:

$$I = 2 \times 10^9 \exp(-0.0712 \lambda) \quad \lambda > 298 \quad (\text{joonis 1}).$$

Erüteemselt ja immuunsupressiivselt efektiivse kiirituse kõrvutamisel katsealuste poolt tehtud märkmetega leiti iga katsealuse jaoks päevitamisperioodi jooksul kogutud summaarne erüteemne ja immuunsupressiivne doos, samuti doosi kogumise ajaline rütm. 1999. aastal arvutati ainult erüteemne doos, 2000. aastal erüteemne ja immuunsupressiivne doos.

Katsealuste poolt kogutud doosid leiti kogu UV-kiirguse vahemikku 300 - 400 nm arvestades. Kuna 1999. a. kasutatud spektromeetri modifikatsioon ei võimaldanud katta kogu UVA-kiirguse vahemikku, siis kasutati erüteemsete dooside määramisel katmata vahemiku (350 - 400 nm) arvessevõtmiseks paranduskoefitsienti 1,07 erüteemse doosi jaoks. 1999.a. mõõtmiste põhjal ei tehtud järeldusi UVB ja UVA suhte kohta (UVB kuni 320 nm, UVA 320-400 nm).

## 4. 2. UV-kiirguse mõõtühikud

Bioloogiliselt efektiivse kiirituse iseloomustamiseks kasutati järgmisi ühikuid:

1. minimaalne erüteemne doos (MED) on erüteemse UV-kiirguse doos, mis kutsub eelnevalt päevitamata inimesel esile õrna, kuid selgelt eristatava erüteemi nahal. Kuna päikesepõletuse teke sõltub nahatüübist, on MED määratud kuue erineva nahatüübi jaoks. Enim, ja ka käesolevas töös, kasutatakse määratlust II nahatüübi jaoks, mis on  $250 \text{ J m}^{-2}$ . Erüteemse doosi kogumise kiiruse väljendamiseks kasutati ühikut  $\text{MED h}^{-1}$ .

2. immuunsupressiivse doosi jaoks puudub üldtunnustatud ühik. Seetõttu kasutati doosi väljendamiseks  $J m^{-2}$ .

### 4. 3. Atmosfääri aerosooli mõõtmine

Atmosfääri aerosooli osakeste suurusjaotust mõõdeti Pärnu ranna piirkonnas ligikaudu 200 meetri kaugusel rannajoonest ja 1,5 m kõrgusel maapinnast Tartu Ülikoolis välja töötatud elektrilise aerosooli spektrometriga EAS, mis võimaldab mõõta aerosooli väga laias suuruste vahemikus ( $0,0032 \mu m - 10 \mu m$ ), jagades osakesed suuruste järgi 14 erinevasse fraktsiooni. EAS on pidevalt töötav täisautomaatne instrument, mis Pärnus mõõtis aerosooli spektreid iga 5 minuti järel. Osakeste mass arvutati eeldusel, et aerosooli keskmine tihedus on  $1 g cm^{-3}$ .

Musta süsiniku kontsentratsiooni mõõdeti firma Magee Sci. instrumentiga Aethalometer AE-8, millega määrati musta süsiniku kontsentratsioon iga 2 minuti järel.

### 4. 4. Uuritavate rühm

1999. aastal osales uuringus 14 katsealust, neist 12 naist ja 2 meest. Päevitajate vanus oli 22-43 aastat (keskmine vanus 32,1 aastat, standardhälve  $\pm 7,2$ ). Päevitajad olid II ja III UV-tundlikkuse nahatüübiga (tabel 1) krooniliste haigusteta inimesed.

2000. aastal osales uuringus 18 katsealust, neist 16 naist ja 2 meest. Päevitajate vanus oli 23-51 aastat (keskmine vanus 36,7 aastat, standardhälve  $\pm 7,2$ ). Päevitajad olid II ja III UV-tundlikkuse nahatüübiga krooniliste haigusteta inimesed.

Uuritavaid anketeeriti enne päevitamisperioodi algust, määrati nende nahatüüp ja tehti kliinilise vere analüüs. Üks vabatahtlik ei sobinud uuringurühma nahaprobleemide tõttu.

Igale katsealusele arvutati päevitamise alustamiseks vastavalt tema nahatüübile ja erinevatele kellaaegadele ligikaudne päevitamise kestus ühe päeva jooksul, mis ei tekita päikesepõletust. Arvutamiseks kasutati 1998. aasta suvel Pärnu ranna piirkonnas läbi viidud UV-kiirguse mõõtmiste andmeid ja 1990. kuni 1995. aasta andmeid Rootsist Norjõppingist ( $58^{\circ}N$ ) (Joseffsson, 1996). Vabatahtlikud märkisid päevikusse (lisa 1) päevitamise kuupäeva, kellaaja ja kestuse. Päevitajad ei kasutanud päikesekaitsekreeme.

Päevitamise algul ja lõpul võeti vereproov. 1999. aastal võeti vereproovid kõigilt katsealustelt samadel päevadel EDTA vaakumkatsutisse ja transporditi nelja tunni jooksul laborisse. 2000 aastal jagati katsealuste rühm kaheks, esimeselt rühmalt võeti vereproovid 24.

mail ja 15. augustil, teiselt rühmalt 30. mail ja 23. augustil. Analüüsi tegemiseks võetud veri hepariniseeriti ja transporditi laborisse vähem kui 24 tunni jooksul.

Uurimistöö projekt oli eelnevalt läbinud Tartu Ülikooli Inimesel Teostatavate Kliiniliste Uuringute Eetika Komisjoni ja saanud töö teostamiseks nõusoleku (protokoll nr. 49/8-1997).

#### 4. 5. Laboratoorsed analüüsid

Päevitajate perifeerses verest määrati lümfotsüütide alaklasside absoluutarv ühes mikrolitris veres ja protsent lümfotsüütide üldhulgast igale alaklassile iseloomulike pinnaantigeenide ehk CD (CD - cluster of differentiation) markerite abil.

1999. aastal kasutati lümfotsüütide alaklasside määramiseks immunotsütokeemilist meetodit. Lümfotsüütide pinnamarkerid märgistati CD3, CD4 või CD8 vastaste monoklonaalsete antikehadega (Dakopatts) ning loendati mikroskoobi all. Tehniliste vigade vähendamiseks loeti iga parameeter üle kahe operaatori poolt vähemalt viis korda CV (variatsioonikoefitsient) määramisega. Aktsepteeriti andmeid, mille puhul CV < 10. Analüüs tehti Merimetsa Haigla HIV-nakkuse referentslaboratooriumis (labori poolt kasutatud normväärtused tabelis 2).

2000. aastal kasutati lümfotsüütide subpopulatsioonide eristamiseks voolutsütomeetriat, mis võimaldab objektiivsemat ning detailsemat andmete kogumist ja analüüsimist. Lümfotsüütide pinnaantigeenid märgistati fluorokroomidega konjugeeritud monoklonaalsete antikehadega (BD Biosciences). Määrati järgmised lümfotsüütide alaklassid:

CD3+	T-rakud
CD3+CD4+	T-abistajarakud e. T-helperid
CD3+CD8+	T-tsütotoksilised rakud
CD19+	B-rakud
CD3-CD16+CD56+	NK-rakud e. naturaalsed killerid
CD3+HLA-DR+	aktiveerunud T-rakud
CD4+HLA-DR+	aktiveerunud T-helperid
CD4+CD25+	regulatoorsete omadustega rakud

Kõik andmed salvestati ja analüüsiti FACSSort voolutsütomeetril kasutades CELLQuest programmi. Uuringud viidi läbi Tartu Ülikooli Kliinikumi hematoloogia-onkoloogia kliiniku laboratooriumis (labori poolt kasutatud normväärtused tabelis 3).

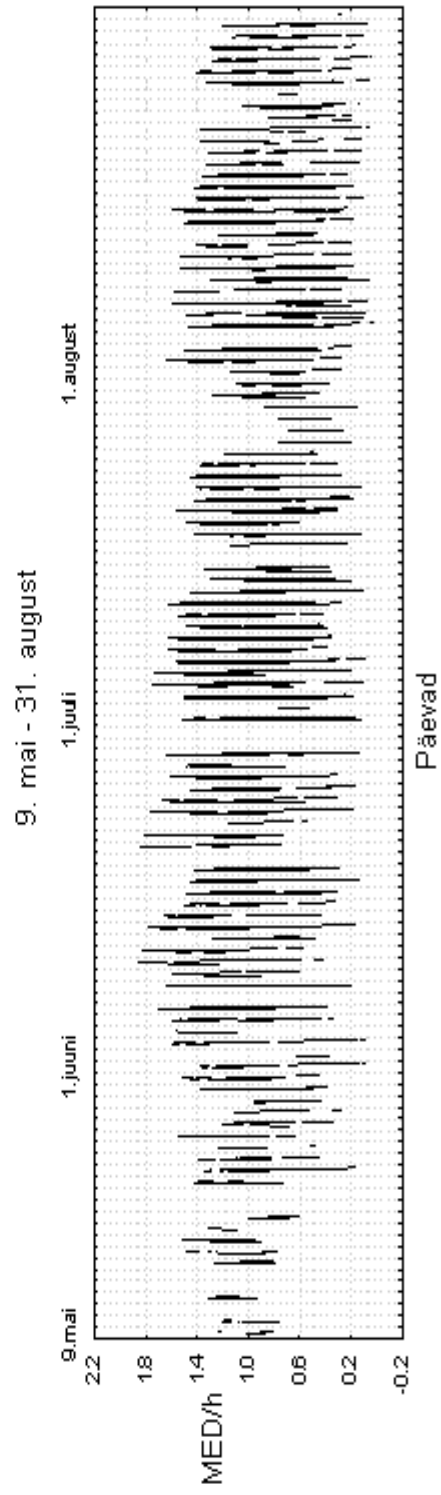
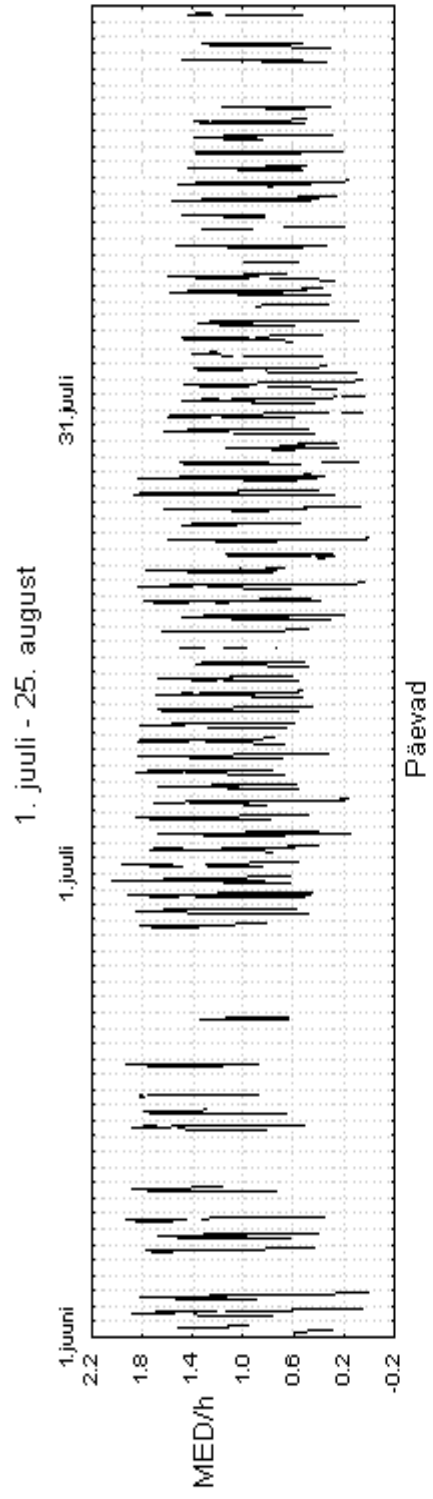
#### **4. 6. Uurimisandmete statistiline töötlemine**

Uurimisandmed töödeldi statistiliselt Tartu Ülikooli keskkonnafüüsika instituudis. Kasutati tabelarvutusprogramme "Excel" ja "Statistica" (StatSoft). Kuna katsealuste rühm oli väike, kasutati testimisel paaris t-testi ja Wilcoxon testi. Muutus loeti oluliseks, kui see esines olulisuse nivool 95%. Erinevate faktorite koosmõju avastamiseks kasutati faktoranalüüsi. UV-kiirguse dooside ja lümfotsüütide alaklasside muutuste ulatuse vahelisi seoseid hinnati korrelatsioonianalüüsi ning regressioonanalüüsi meetodeid kasutades.

### **5. UURIMISTULEMUSED JA ARUTELU**

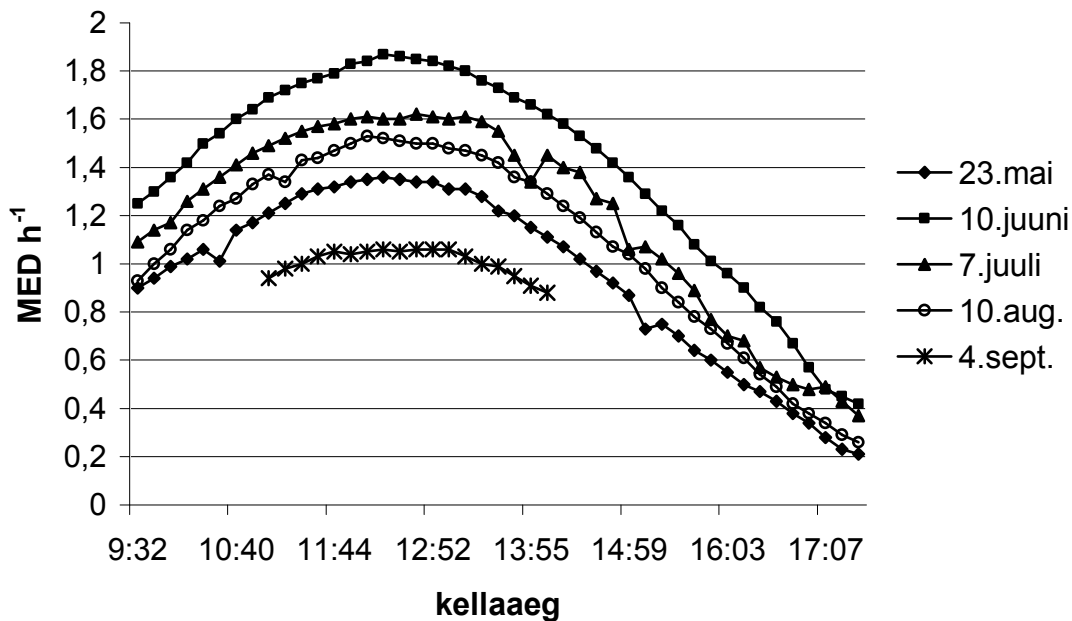
#### **5. 1. UV-kiirguse doosid ja spektrid**

Päeva jooksul potentsiaalselt kogutav ja keskpäeva maksimaalne UV-kiirguse doos sõltuvad eelkõige kuupäevast, s.o. Päikese asendist Maa suhtes ja geograafilisest asukohast. Eestis koguneb mai algusest kuni augusti lõpuni ligikaudu 70% aastasest UV-kiirguse doosist (Eerme jt., 2002b). Tartu Observatooriumi 1998. aasta mõõtmisandmete alusel on Eestis keskpäeval suvise pööripäeva ümbruses doosi kogumise kiirus kuni 2,4 MED h<sup>-1</sup> ning päikesetõusu ja loojangu vahelisel ajal võib koguda kokku doosi kuni 16 MED (Veismann, 1999). Mõõtmised käesolevas töös toimusid ainult päevastel aegadel ja keskmiselt kella 9-st kuni kella 19-ni kogutav maksimaalne erütemne doos jäi kõigil vaatluspäevadel alla 13 MED. Atmosfääri ülemisele piirile jõudva UV-kiirguse intensiivsus suureneb kevadest kuni suvise pööripäevani, hakates siis uuesti vähenema ja see määrab ka maapinnale jõudva UV-kiirguse tugevuse muutumise. Joonis 2 näitab doosi kogumise kiiruse ajalist käiku kahe suve jooksul. Kuna graafikute ajatelg on tugevasti kokku surutud, siis ühe päeva minimaalse erütemse doosi kogumise kiirused moodustavad piigi. Näha on keskpäevaste dooside kogumise kiiruste suurenemine enne ja vähenemine pärast suvist pööripäeva. Kõrge UV-kiirguse tasemega päevi esines ka juulis ning augustis.



Joonis 2. Erüteemse doosi kogumise kiiruse ajaline käik 1999. ja 2000. aasta suvel Pärnus.

Joonisel 3 on minimaalse erütemse doosi kogumise kiirused erinevatel kalendrikuudel pilvitutel või vähese pilvisusega päevadel. Jooniste vaatamisel tuleb arvestada, et 1999. aasta suvel kehtis Eestis suveaeg, 2000. aastal vööndiaeg.



Joonis 3. Erütemse doosi kogumise kiirus pilvitute päevade jooksul erinevatel kalendrikuudel 2000. a.

Kõige suurem oht päikesepõletuse tekkeks on suvise pööripäeva ajal ligikaudu kaks ja pool tundi enne ja pärast keskpäeva. Päikesepõletuse tekke oht püsib veel ka augustis, kuna erütemse UV-kiirguse doosi kogumise kiirus võib olla üle 1 MED h<sup>-1</sup>. Tartu Observatooriumi andmetel on MED kogumise kiirust keskpäeval üle 1 MED h<sup>-1</sup> leitud juba aprillis ning ka veel septembris (Veismann, 1999).

Võrreldes lõunapoolsemate piirkondadega on UV-kiirguse intensiivsus Eestis tunduvalt väiksem. Malaisias (5,5° N) on iga päev vähemalt viie tunni jooksul MED väärtus üle 3,2 (WMO, 1998). Austraalias on registreeritud Melbournis (38° S) suvekuudel keskmiseks päevase erütemse doosi kogumise kiiruseks 3,5 MED h<sup>-1</sup>, päevane erütemne kogudoos on keskmiselt üle 24 MED (Roy jt., 1997).

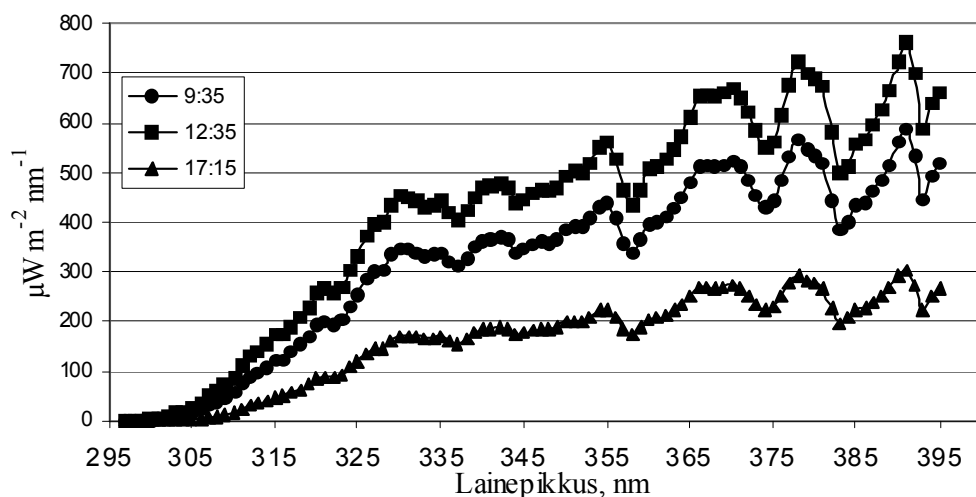
1999. a. suvi oli päikesepaisteline ja soe, 2000. a. suvi pilvisem (pilvituid päevi esines ainult mais ja juunis) ning vihmane. See avaldus ka UV-kiirguse keskmistes ja maksimaalsetes näitajates (tabel 4). Maksimaalseks erütemse doosi kogumise kiiruseks oli 2,05 MED h<sup>-1</sup> 1999. aastal, kuid ainult 1,87 MED h<sup>-1</sup> järgmisel aastal. Mõlemal aastal oli maksimaalse UV-kiirguse doosi kogumise võimalus juunikuus, vastavalt 30. ja 10. juuni



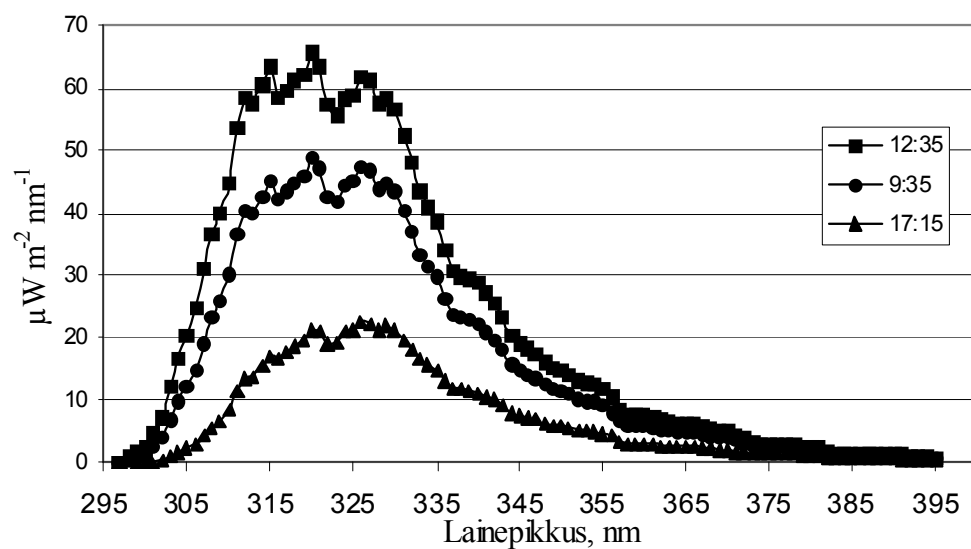
keskpäeval. Kui 1999. aastal oli suhteliselt vähe pilviseid päevi, kus keskpäevased doosi kogumise kiirused ulatusid ainult 0...0,3 MED h<sup>-1</sup>, siis 2000. aastal oli selliseid keskpäevi oluliselt rohkem.

Päikese UV-kiirguse spektrid 2000. aasta kõige intensiivsema UV-kiirgusega selgel päeval 10. juunil on esitatud joonisel 4a. Kiirgusenergia kahaneb väiksemate lainepikkuste poole ning lainepikkustel alla 330 nm on kiirgusenergia kahanemine lainepikkuse kohta väga kiire. Samal ajal näitavad vastavate efektiivsuskoefitsientidega läbi korrutatud immuunsupressiivselt ja erüteemselt efektiivsed kiiritused joonisel 4b ja 4c, et bioloogiline toime on just neil lainepikkustel suurem kui teistes spektri piirkondades. Näeme ka, et kui erüteemselt mõjub peamiselt UVB-kiirgus, siis immuunsupresseerivalt mõjub ka lühilainelisem osa UVA-kiirgusest.

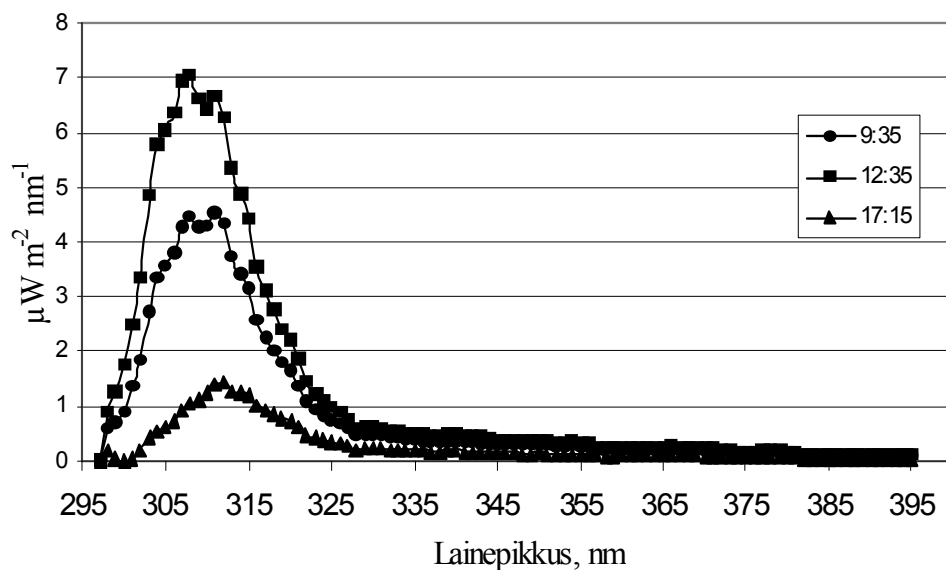
Ööpäeva jooksul muutuvad nii UV-kiirguse spekter ise kui ka spektri erinevate piirkondade (UVB ja UVA) osakaalud. Joonis 5 näitab UVB ja UVA suhte muutumist päeva jooksul. Immuunsupressiivselt efektiivse kiirituse UVB ja UVA suhe on märgatavalt väiksem kui erüteemselt efektiivse kiirituse vastav suhe. Päevase käigu erinevuste paremaks jälgimiseks on immuunsupressiivselt efektiivse kiirituse suhte väärtusi graafikul korrutatud konstandiga 5,5. Jooniselt on näha, et UVB-kiirgust on suhteliselt kõige rohkem keskpäeval ja selle osakaal väheneb Päikese kõrguse vähenedes, kui UV-kiirgus läbib paksemat atmosfäärikihti, kus lühilainelisem osa efektiivsemalt hajub. Kuna keskpäeval on UVB/UVA-kiirguse suhe suurem, siis on sel ajal tugevamad bioloogilised toimed, mis on seotud peamiselt UVB-kiirgusega. UVA-kiirgusest tingitud bioloogiliste toimete tugevuse muutus on päeva jooksul väiksem kui UVB-kiirgusega seotud toimetel. UV-kiirguse spektri muutuste tõttu ei ole erinevad bioloogilised doosid üksteisega üheselt seotud. Immuunsupressiivsed doosid erinesid keskmiselt 20% ulatuses minimaalsetest erüteemsetest doosidest.



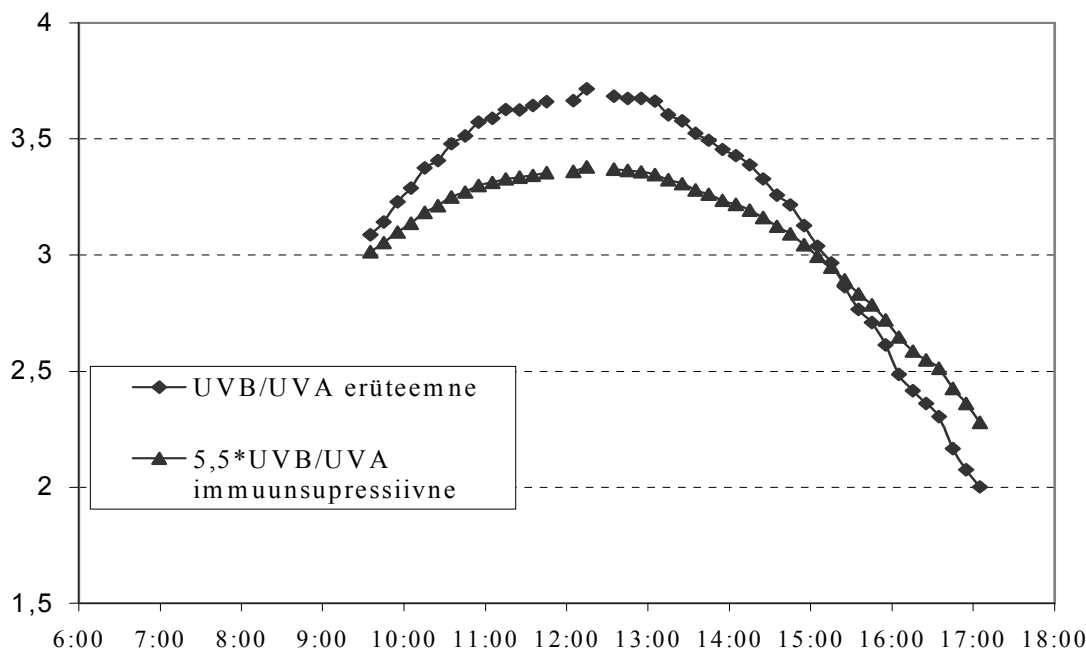
Joonis 4a. Päikese UV-kiirguse spektrid erinevatel kellaaegadel Pärnus (10. 06. 2000).



Joonis 4b. Immuunsupressiivselt efektiivne kiirgus Pärnus (10. 06. 2000).



Joonis 4c. Erüteemselt efektiivne kiirgus Pärnus (10. 06. 2000).



Joonis 5. Erüteemselt ja immuunsupressiivselt efektiivse kiirituse UVB ja UVA suhte muutumine päeva jooksul (10. 06. 2000).

## 5.2. Uuring päevitajatega

### 5.2.1. Päevitajate poolt kogutud UV-kiirguse doosid

Looduslikes tingimustes on väga raske standardiseerida päevitamist (doos, doosi kogumise kiirus, sagedus) ilmastiku muutlikkuse tõttu, mistõttu oli päevitajate poolt kogutud UV-kiirguse doos hajuv ning 1999. ja 2000. aasta päevitamisrežiimid ei ole omavahel võrreldavad.

1999. aastal päevitasid vabatahtlikud Pärnu ranna piirkonnas ajavahemikus 28. juuni-24. august. Päevitati peamiselt üle ühe või kahe päeva, igal katsealusel oli ka vähemalt üks pikem 4-6 päevane vahe. Päikesepõletust katsealustel ei esinenud. Päevitamise aeg kõikus 12 tunnist kuni 55 tunnini vaatlusperioodi jooksul. Kogutud UV-kiirguse doosid olid 11,7-55,2 MED (keskmise 30,2 MED, standardhälve  $\pm 12,1$ ), samuti oli erinev päevitaja keskmise doosi kogumise kiirus 0,90-1,47 MED h<sup>-1</sup>, mis viitab päevitamistele erinevatel kellaaegadel (tabel 5).

2000. aastal päevitasid vabatahtlikud katsealused Pärnu ranna piirkonnas ajavahemikus 24. mai-23. august. Võrreldes 1999. aastaga, oli ilmastik päevitamiseks ebasobivam, enamik

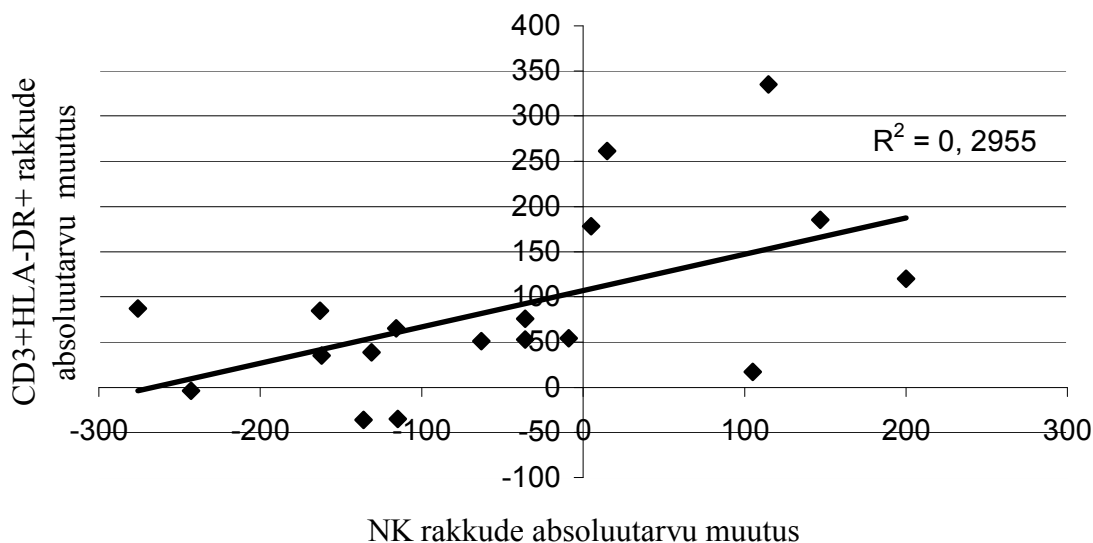
päevitajaist viibis rannas ebaregulaarselt, peamiselt üle päeva või üle mitme päeva ning pikemaid, 5-7 päevaseid vahesid esines sagedamini. Vabatahtlikud päevitasid uurimisperioodi jooksul kokku 11,5-75,8 tundi. Päikesepõletust katsealustel ei olnud. Pikema päevitamisperioodi ja halvema ilmastiku tõttu on hajuvus kogutud UV-kiirguse doosides suurem võrreldes 1999. aastaga. Kogutud UV-kiirguse doosid olid 12,2-95,1 MED (keskmine 36,3 MED, standardhälve  $\pm 20,4$ ) ja dooside kogumise kiirus 0,98-1,40 MED h<sup>-1</sup> (tabel 6).

### 5.2.2. Muutused lümfotsüütide alaklassides

1999. aastal esinenud muutused lümfotsüütide alaklasside absoluutarvus ja protsendis olid normväärtuste piirides. Oluliseks osutus CD3+, CD4+ rakkude absoluutarvu ja protsendi ning CD8+ rakkude absoluutarvu tõus (tabel 7 ja 8). 2000. aastal olid muutused lümfotsüütide alaklasside absoluutarvus ja protsendis samuti normväärtuste piirides. CD4+ rakkude protsendi tõus ja NK-rakkude protsendi langus oli tõepärane 95% usaldusnivool. Aktivatsioonimarkeritega lümfotsüütidest suurenes tõepäraselt CD4+CD25+ ja CD3+HLA-DR+ rakkude absoluutarv ja protsent (tabel 9 ja 10).

Faktoranalüüs näitas, et CD4+CD25+ rakkude absoluutarvu ja protsendi muutus oli seotud katsealuste vanusega (tabel 11). Vanematel katsealustel kasvas CD4+CD25+ rakkude absoluutarv ja protsent vähem kui noorematel päevitajatel. Samuti esines faktoranalüüsis seos CD3+HLA-DR+ rakkude (absoluutarv ja protsent) ning NK-rakkude absoluutarvu vahel (tabel 11). Päevitajatel, kellel NK rakkude absoluutarv suurenes, suurenes CD3+HLA-DR+ rakkude absoluutarv rohkem võrreldes päevitajatega, kellel NK rakkude absoluutarv vähenes (joonis 6).

Kuna uuringurühma liikmed olid peamiselt naised, tehti 2000. aasta uuringuandmete alusel statistiline analüüs ka ainult naissoost katsealuste kohta. Naissoost päevitajatel olid muutused lümfotsüütide alaklassides samuti normväärtuste piirides ning enamikul juhtudel sarnased muutustega kõigil päevitajatel (tabelid 12 ja 13). Erinevused kõigi päevitajate ja ainult naissoost päevitajate andmete analüüsil ilmnisid NK-rakkude osas, mille absoluutarvu langus kõigil päevitajatel ei olnud tõepärane, kuid ainult naissoost päevitajatel osutus tõepäraseks. Järelikult kaks testgrupi liiget mõjutasid mõneti tulemust, kuid valimi väiksuse tõttu võis see olla juhuslikku laadi.



Joonis 6. Seos CD3+HLA-DR+ rakkude ja NK-rakkude absoluutarvu muutuse vahel.

Varasemates uuringutes loodusliku ja kunstliku UV-kiirgusega on leitud CD4+ rakkude sisalduse (Hersey jt., 1983; Bogoljubov jt., 1993) ja CD4+/CD8+ suhte vähenemist (Hersey jt., 1983; Bogoljubov jt., 1993; Mutzhas jt., 1993; Falkenbach jt., 1997) perifeerses veres, mida on seotud UV-kiirguse kahjuliku toimega. Käesolevas töös CD4+/CD8+ suhte ja CD4+ rakkude absoluutarvu vähenemist ei leitud. Erinevusi uuringu tulemustes saab seletada päevitajate poolt kogutud erinevate UV-kiirguse doosidega. Bogoljubov jt. (1993) uuring viidi läbi Krimmis, kus päevitajad said UV-kiirgust erüteemsetes doosides kogudoosina 65-100 individuaalset erüteemset doosi. Hersey jt. (1983) töös päevitasid vabatahtlikud Austraalias 12 järjestikusel päeval 1 tunni jooksul keskpäeval, millal registreeriti UV-kiirguse doosiks ligikaudu 2-3 MED. Kontrollgrupi liikmetel, kes ei päevitanud, jäi CD4+ rakkude ja CD4+/CD8+ suhe muutusetu. Falkenbach jt. (1997) uuringus viibisid puhkajad keskmiselt 24 päeva jooksul 35° põhjalaiuse ja 40° lõunalaiuse vahel, päevitades ligikaudu 3 tundi iga päev, enamikul päevitajatest esines päikesepõletust. UV-kiirguse doos registreeriti vaid ühel päeval, kuid on teada, et laiuskraadi vähenedes tugevnevad nii UV-kiirgus (Piazena 1993) kui ka immuunsupressiivselt efektiivne kiiritus (Noonan ja De Fabo, 1983). Käesolevas uuringus ei esinenud päevitajatel päikesepõletust, seega olid ühekordsed UV-kiirguse doosid väiksemad, samuti jäid UV-kiirguse kogudoosid üldjuhul väiksemateks Bogoljubovi jt. (1993) uuringus päevitajate poolt kogutud doosidest. Järelikult ei olnud UV-kiirguse doosid antud töös piisavalt suured, et põhjustada muutusi CD4+ rakkude absoluutarvus ja CD4+/CD8+ suhtes.

CD4+ rakkude ja CD4+/CD8+ suhte vähenemist Falkenbach jt. (1997), Bogoljubov jt. (1993) ning Hersy jt. (1983) poolt tehtud uuringutes võis soodustada päevitajate viibimine kodukohast tunduvalt lõunapoolsemates piirkondades ja vastavate kohastumisreaktsioonide puudumine. Erinevatel rassidel ja rahvastel ning inimestel on erinev tundlikkus UV-kiirguse kahjustava toime suhtes. Tumedanahalistel esineb vähem nahavähki (Longstreth jt., 1998), samuti on leitud neegritel ühekordse suberütemse kogu keha kiirituse järgselt NK rakkude aktiivsuse suurenemist perifeerses veres, mis valge rassi esindajatel jäi muutusetu (Matsuoka jt., 1999). Falkenbach jt. (1997) ja Bogoljubov jt. (1993) töös päevitasid ilma eelneva adaptatsioonita põhjapoolsetest piirkondadest pärit puhkajad lõunapoolsemates piirkondades. Hersey jt. (1983) uuringus Austraalias olid vabatahtlikud kohaliku haigla II ja III UV tundlikkuse nahatüübiga töötajad, seega tõenäoliselt valge rassi, mitte põliselanike esindajad. Analoogselt käesoleva tööga ei leitud CD4+ rakkude arvu ja CD4+/CD8+ suhte vähenemist kohalikel elanikel Kreekas kolme nädalase puhkuse järgselt kuurordis (UV-kiirguse doos määratlemata) (Kanariou jt., 2001).

Samuti võib muutuste teket immuunsüsteemis mõjutada UV-kiirguse eksponeerimise rütmika. Erinevates eksperimentaalsetes uuringutes on leitud, et esimesed muutused nahas tsütokiinide suurenenud produktsiooni näol tekivad vahetult pärast UV-kiirguse ekspositsiooni kuni nelja tunni jooksul. Tsütokiinide produktsiooni maksimum on 6 kuni 24 (72) tunni vahel ning jõuab normi 24 kuni 72 tunni jooksul või hiljem (Barr jt., 1999; Skov jt., 1998). Vabatahtlike kiiritamisel Päikest simuleeriva UV-kiirguse erütemse doosiga leiti nahas kolmeefaasiline reaktsioon UV-kiirgusele. 2-6 tundi pärast kiiritust vähenes CD1a ja HLA-DR molekulidega rakkude arv. 12-24 tundi peale kiiritust oli suurenenud Langerhansi rakkude arv, HLA-DR ja kostimulaatorsete molekulide ekspressioon nendel. Antud muutused ei olnud enam jälgitavad 48 tunni möödumisel. 72 tundi peale kiiritust suurenes monotsüütide juurdevool nahka (Laihia ja Jansen, 1997). Alloantigeeni presentatsiooni supressioon inimese nahas pöördus normi 24 tunni jooksul (Barr jt., 1999). Lümfootsüütide alaklassidest perifeerses veres on leitud, et NK-rakkude vähenenud aktiivsus oli uuesti suurenenud seitse päeva pärast UV-teraapia lõppemist (Neill jt., 1998). Kuna päevitajad käesolevas uuringus viibisid rannas peamiselt üle ühe kuni kolme päeva, esines ka pikemaid, 5- kuni 7-päevaseid pause, järeldati kirjanduse andmete põhjal, et see võib olla piisav aeg UV-kiirguse toimel tekkinud muutuste ja nende summeerumise vähenemiseks. Päevitamise rütmika võis olla üheks põhjustest lisaks UV-kiirguse doosi suurusele ja päevitajate tundlikkusele, miks päevitajate perifeerses veres ei vähenenud CD4+ rakkude absoluutarv ja CD4+/CD8+ suhe käesolevas töös erinevalt

varasematest uuringutest, kus päevitajad viibisid päikese käes järjestikustel päevadel (Bogoljubov jt., 1993; Hersey jt., 1983; Falkenbach jt., 1997).

CD8<sup>+</sup> rakkude sisalduse suurenemist perifeerses veres on leitud Hersey jt. (1983) uuringus, kus vastav muutus esines ka kontrollrühma liikmetel. 1999. aastal käesolevas uuringus normväärtuste piirides esinenud CD4<sup>+</sup> ja CD8<sup>+</sup> rakkude muutuste täpsemaks hindamiseks otsustati järgneval uuringu aastal määrata lisaks teisi lümfotsüütide alaklasse (B- ja NK-rakud, aktiveerunud T-rakud ja T-helperid, regulaatorsete omadustega rakud).

Kui CD4<sup>+</sup> rakkude absoluutarvus ja CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> suhtes ei leitud käesolevas töös sarnaseid muutusi varasemates uuringutes kirjeldatud muutustega, siis CD3+HLA-DR<sup>+</sup> rakkude arvu suurenemist on täheldatud korduva päevitamise (Kanariou jt., 2001) ning HLA-DR<sup>+</sup> rakkude protsendi suurenemist ühekordse päikesekiirguse ekspositsiooni järgselt perifeerses veres (Garssen jt., 1998) ja arvu suurenemist nahas peale ühekordset UV-kiirguse ekspositsiooni (Laihia ja Jansen, 1997). NK-rakkude protsendi vähenemist on leitud ühekordse päevitamise (Garssen jt., 1998) ning nende aktiivsuse vähenemist fototeraapia (Garssen jt., 1997; Neill jt., 1998) ja päevitamise (Hersey jt., 1983) järgselt. Muutused CD3+HLA-DR<sup>+</sup> ja NK-rakkude absoluutarvus ja protsendis käesolevas töös on tõenäoliselt põhjustatud korduvate UV-kiirguse ekspositsioonide poolt.

CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> rakkude seost UV-kiirgusega on vähem uuritud. Katsetes hiirtega on leitud, et perifeerse vere leukotsüütide UV-kiirgusega kiiritamise järgselt olid CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> rakud peamine lümfotsüütide fraktsioon, mis kutsus esile immuunsupressiooni (Kao jt., 2001). CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> rakkudel on viimaste uuringute alusel regulaatorsete omadused ja oluline roll kasvajatevastase tolerantsuse tekkes ning autoimmuunreaktsioonide pärssimisel (Shimizu jt., 1999, Shevach 2000). CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> rakud peale aktivatsiooni supresseerivad efektiivselt CD4<sup>+</sup>CD25<sup>-</sup> rakkude tsütokiinide produktsiooni (Jonuleit jt., 2001; Baecher-Allan jt., 2001). Samas ekspresseerivad CD4<sup>+</sup>CD25<sup>-</sup> rakud lühiaegselt peale aktivatsiooni aktiivsusmarkeritena CD25<sup>+</sup> ja HLA-DR<sup>+</sup> molekule (Dieckmann jt., 2001). Kuid kuna käesolevas töös CD4<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup> rakkude arv ei tõusnud, võib see kaudselt näidata, et ei suurenenud mitte aktiveeritud T-helperrakkude, vaid just regulaatorsete omadustega rakkude arv. Tõenäoliselt on CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> rakud seotud UV-kiirguse poolt esile kutsutud immuunsupressiooniga, seega CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> rakkude absoluutarvu ja protsendi tõus antud töös võib samuti olla seotud korduva UV-kiirguse ekspositsiooni toimega. Faktoranalüüsist selgus, et CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> rakkude absoluutarvu ja protsendi tõus oli väiksem vanematel päevitajatel, mis võib viidata organismi immuunsüsteemi erinevale reageerimisele UV-kiirgusele sõltuvalt vanusest.

NK-rakkude protsendi ja absoluutarvu vähenemine ning CD4+CD25+ rakkude absoluutarvu ja protsendi tõus on ühelt poolt viited immuunreaktsioonide supressioonile, CD3+HLA-DR+ rakkude absoluutarvu tõus omakorda viitab T-lümfotsüütide poolt suurenenud antigeeni esitamisele ja aktiivsuse suurenemisele. Võimalik, et Eesti geograafilistes tingimustes tekib päevitajate immuunsüsteemis UV-kiirguse toimele nii immuunreaktsioonide supressioon kui ka aktiivsuse tõus.

Lümfotsüütide alaklassides perifeerses veres on leitud sesoonseid muutusi. Termorshuizen jt. (2002) täheldasid CD4+/CD8+ suhte, CD4+ ja CD8+ rakkude arvu langust kevad- ja suvekuudel HIV infektsiooniga patsientidel Hollandis. HIV-negatiivsete kontrollrühmas vastavaid muutusi ei toimunud. Samas on leitud tervetel inimestel Itaalias juunis CD3+, CD4+ ja NK-rakkude protsendi vähenemist ning HLA-DR+ rakkude protsendi tõusu, mis jõudsid normi tasemele septembris või jaanuaris (Garssen jt., 1998). Käesolev uuring toimus ainult suvekuudel ja puudus kontrollrühm inimestest, kes regulaarselt ei viibinud rannas, seega ei saa välistada, et muutused lümfotsüütide alaklassides on sesoonsed, millede tekkes UV-kiirgusel on tähtis osakaal.

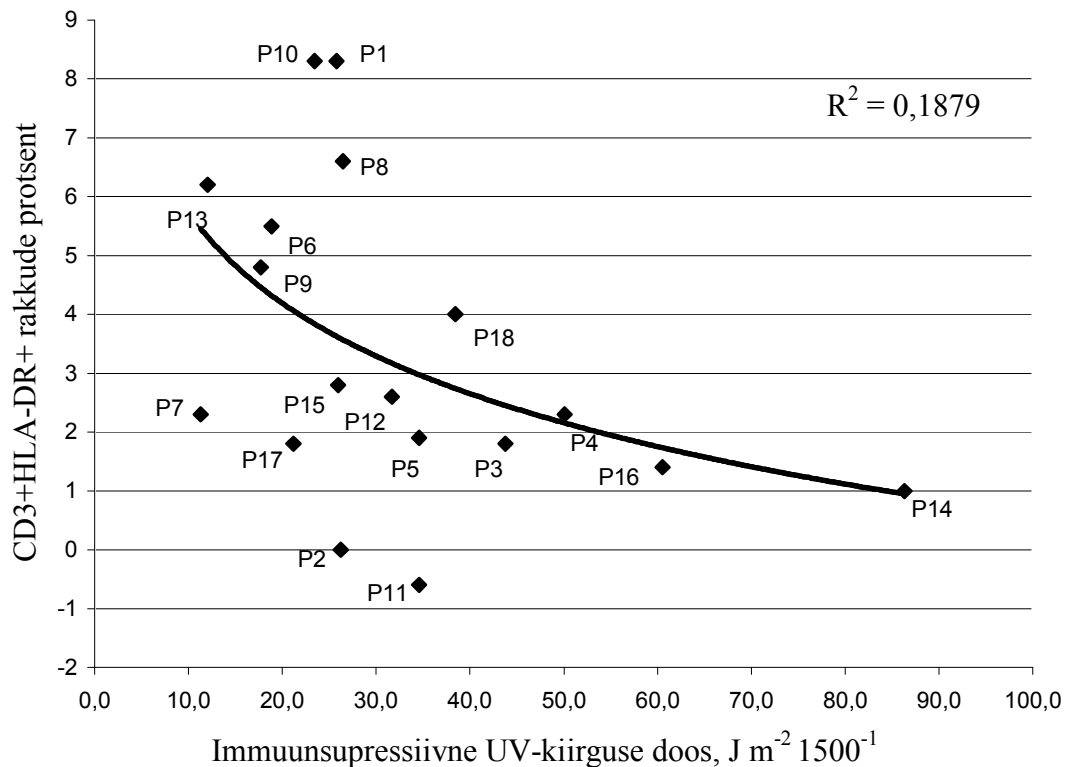
On leitud, et lühiaegne kiiritus (viis päeva järjest) Päikese UV-kiirgust simuleerivate suberütemsete doosidega inimese naha piiratud alal kutsus esile suurema Mantoux reaktsiooni supressiooni kui pikemaegne (nelja kuni viie nädala jooksul). Autorid järeldasid, et UV-kiiritus võib indutseerida adaptatsiooni mehhanisme, kaitsmaks immuunsupressiooni kahjuliku toime eest (Damian jt., 1998). Kuna antud uuringus olid päevitajad eksponeeritud UV-kiirgusele mitme kuu jooksul, on väga tõenäoline vastavate adaptatsioonimehhanismide tekkimine ka nende organismis.

B-lümfotsüütide absoluutarvu ja protsendi muutumata jäämine käesolevas töös oli oodatav tulemus, kuna varasemates eksperimentaalsetes uuringutes ei ole täheldatud antikehade vastuse nõrgenemist (Noonan ja Fabo, 1993). B-lümfotsüütide arv jäi muutumatuks ka uuringus kunstliku (Neill jt., 1998) ja loodusliku UV-kiirgusega (Kanariou jt., 2001; Garssen jt., 1998), samuti immuunglobuliinide sisaldus vereseerumis (Hersey jt., 1983). Immuunglobuliinide sisalduse vähenemist vereseerumis on täheldatud eelneva adaptatsioonita põhjapiirkondade inimeste päevitamisel lõunapiirkondades (Falkenbach jt., 1997; Bogoljubov jt., 1993) suurte UV-kiirguse dooside korral.



### 5.2.3. Lümfotsüütide alaklasside muutuse seos sõltuvalt kogutud UV-kiirguse doosist

2000. aastal väljendus suhteliselt selgelt seos CD3+HLA-DR+ rakkude protsendi muutuse sõltuvuses kogutud immuunsupressiivsest UV-kiirguse doosist. Suurematele doosidele vastas väiksem CD3+HLA-DR+ rakkude protsendi kasv päevitamisperioodi jooksul (joonis 7). Suure hajuvuse tõttu oli seos siiski nõrk (korrelatsioonitegur 46%, regressioonimudeli kirjeldusvõime 18%). Kuigi nii väikese kirjeldusvõimega mudel ei võimalda seose olemasolu piisava usaldusväärsusega tõestada, vihjab see otsingusuundadele ja kinnitab võimalust, et muutuste teke lümfotsüütide alaklassides võib sõltuda UV-kiirguse doosi suuruselt. Seost immuunsupressiivse doosi suuruse ning CD4+CD25+ ja NK rakkude absoluutarvu ja protsendi ning CD3+HLA-DR+ rakkude absoluutarvu muutuse vahel ei leitud.



Joonis 7. CD3+HLA-DR+ rakkude protsendi muutus erinevatel päevitajatel sõltuvalt kogutud immuunsupressiivsest UV-kiirguse doosist.

Teiste seoste puudumine UV-kiirguse doosi suuruse ja lümfotsüütide alaklasside muutuste ulatuse vahel antud töös võis olla tingitud tulemuste hajuvusest, mis omakorda võib olla seotud katsealuste liiga väikese arvuga ja bioloogiliste teguritega (näit. erinev tundlikkus UV-kiirguse suhtes). Samuti võisid päevitajate poolt kogutud UV-kiirguse doosid olla väikesed

seose avaldumiseks. 2000. aastal olid päevitajate poolt kogutud doosid 12,2-95,1 MED, keskmine 36,3 MED. Bogoljubovi jt. (1993) töös, kus olid suuremad UV-kiirguse kogudoosid (65, 85 ja 100 individuaalset erüteemset doosi) vähenes T ja B lümfotsüütide arv kõige enam 100 erüteemset doosi saanud uuritavate perifeerses veres.

Suurim CD3+HLA-DR+ rakkude protsendi kasv esines kolmel katsealusel (P1, P8 ja P10), kes alustasid päevitamist kiirelt, kogudes paari esimese nädala jooksul keskmiselt 10 MED (joonis 7). Märgatavalt suuremaid UV-kiirguse doose kogunud katsealustel, kes said väikseid UV doose ühtlasemalt kogu perioodi jooksul, oli CD3+HLA-DR+ rakkude protsendi tõus väiksem. See leid võis olla juhuslik, kuid võib arutleda, et liialt kiire päevitamise algus võis tekitada organismis muutusi, millele vastuseks reageeris immuunsüsteem erinevalt teistest päevitajatest.

### **5.3. Aerosooli suurusjaotuse ja musta süsiniku mõõtmine**

1999. aasta suvel mõõdeti atmosfääri aerosooli osakeste suurusjaotust 8. juulist 25. augustini ja 2000. aastal 19. juunist 8. septembrini. Musta süsiniku kontsentratsiooni mõõdeti ühe nädala jooksul, 31. juulist kuni 8. augustini 1999.

Tulemuste analüüs näitas, et Pärnu mõõtmisperioodide keskmised aerosooli ja tahma kontsentratsioonid (tabel 14) jäid Eestis lubatud piirnormist tunduvalt allapoole, mistõttu ei ole vaja arvestada saastunud keskkonna mõjuga lümfotsüütide alaklassidele.

2000. a suvel oli aerosooli tunduvalt vähem kui 1999. aastal ja 1999. aasta päevaste aegade aerosooli parameetrid erinevad oluliselt perioodi keskmistest näitajatest. Sellised tulemused kajastavad ilmselt kahe järgneva suve ilmastiku suurt erinevust. 1999. a. erakordselt soojale (päevase aja keskmine temperatuur 20.8 °C), päikesepaistelisele ja kuivale suvele järgnes tunduvalt jahedam (päevane keskmine temperatuur 18.5°C) sagedaste hoovihmadega suvi.

Kõige suuremad aerosooli ja tahma kontsentratsioonid esinesid 1999. a. mõõtmisperioodi jooksul peamiselt kahel ajal: hommikul kella 7 ja 8 vahel ning õhtu- ja öötundidel kella 21 ja 4 vahel. Samal ajal oli aerosooli ja tahma kõige vähem päeval kella 12 ja 18 vahel, seega päevitamiseks sobivaimal ajal. Rannikualade maalähedases atmosfääris puhuvad päikesepaistelistel ilmadel rannikutuuled e. briisid, mis vahetavad perioodiliselt suunda mere ja maapinna erineva soojenemise tõttu. Päeval puhub merebriis, öösel asendub see maabriisiga. Ilusa ilmaga on merebriisi tõttu päeval Pärnu rannas puhtam mereõhk, õhtul toob maabriis randa linna õhu, sest rannapiirkond (meie mõõtmiskoht) asus linna ja mere vahel. Aastal 2000 selget vahet päevaste ja öiste aegade aerosoolis ei ilmnunud. Ka öötundidel rannapiirkonnas

ilmnenud maksimaalsed aerosooli ja musta süsiniku kontsentratsioonid olid allpool lubatud piirnorme.

#### 5.4. UV-kiirguse ja aerosooli vastasmõju

Pärnu mõõtmised kinnitasid seisukohta, et UV intensiivsem kiirgus suurendab uute osakeste juurdetulekut atmosfääri. Kahe suve võrdlus näitas, et UV-kiirguse suuremale intensiivsusele vastasid ka ülipeene aerosooli kõrgemad kontsentratsioonid. Kui 1999. aasta suvel oli keskmine keskpäevase erütemse doosi kogumise kiirus  $1,3 \text{ MED h}^{-1}$  ja ülipeene aerosooli ( $0,003 - 0,1 \text{ }\mu\text{m}$ ) kontsentratsioon  $270 \text{ cm}^{-3}$ , siis pilvisemal 2000. aasta suvel vastavalt  $1,14 \text{ MED h}^{-1}$  ja  $84 \text{ cm}^{-3}$ .

Samuti ilmnes UV-kiirguse, aerosooli ja pilvede vastastikune toime. Pilvitu perioodi (6 päeva) jooksul esmalt kasvas peente aerosooliosakeste hulk atmosfääris. Seejärel suurenes aerosooli hajutamistegur, sest tekkinud osakesed kasvasid suurenenud niiskuse tõttu piisavalt suureks, et hakkasid efektiivselt nõrgendada UV-kiirgust. Visuaalselt oli see jälgitav vinena, mille toimel UV-kiirgus nõrgenes kuni 7%. Maapealse UV-kiirguse vähenemine oli hästi korreleeritud aerosooli hajutamisteguri kasvuga. Aerosooli toime UV-kiirguse nõrgendajana sõltub oluliselt osakeste suurusjaotusest. Mida rohkem on UV lainepikkustega võrreldava suurusega osakesi, seda rohkem UV-kiirgus hajub. Arvutused näitasid, et Pärnus olid UV-kiirguse hajutajatena kõige efektiivsemad aerosooliosakesed suurustega 180 - 560 nm (Kikas jt., 2001).

UV-kiirguse nõrgenemine ligikaudu 7% võrra pikendas keskpäeval päikesepõletust tekitavat aega II nahatüübiga inimesel keskmiselt 3 minuti võrra, mis ei ole bioloogiliselt oluline. Vastupidist olukorda, UV-kiirguse intensiivsuse järsku tõusu sarnase pilvisusega päevadel, 1999. ja 2000. aasta suvel ei täheldatud. Küll aga esines 2002. aasta suvel Pärnus korduvalt lühiajalist UV-kiirguse ootamatult suurt intensiivistumist, mis tingis päikesepõletust tekitava aja lühenemise. Kuna UV-kiirguse intensiivsus maapinnal on väga muutlik, sõltudes pilvisusest, ajast ja lisaks mitmetest teistest faktoritest, mis ei ole inimese meeleelundite poolt tajutavad (atmosfääri aerosoolide sisaldus, osoonikihi paksus), on tervise seisukohalt oluline UV-kiirguse monitooring ja regulaarne teavitamine elanikkonnale. Ülemaailmne Meteoroloogia Organisatsioon ja Ülemaailmne Tervishoiu Organisatsioon on soovitanud selleks kasutusele võtta UV indeksi (WMO, 1997), mida kasutatakse elanikkonna teavitamiseks enamikes riikides. UV indeks arvestab CIE poolt kinnitatud erütemset efektiivsuskõverat ja ei ole sõltuv nahatüübist. UV indeksi väärtus 1 näitab kiirgustihedust 25

$\text{mW m}^{-2}$ , väärtus 2 on  $50 \text{ mW m}^{-2}$  jne. (tabel 15). 2000. aasta suvel edastati antud uurimistöö käigus Pärnu rannateenistusele UV indeksit regulaarselt kolm korda päevas.

## 6. KOKKUVÕTE JA JÄRELDUSED

1999. ja 2000. aasta ilmastikutingimuste erinevuse tõttu erinesid ka UV-kiirguse tugevuse maksimaalsed ja keskmised näitajad. Maksimaalseks erüteemse doosi kogumise kiiruseks oli 1999. aastal  $2,05 \text{ MED h}^{-1}$  (keskmine  $1,3 \text{ MED h}^{-1}$ ) ja 2000. aastal  $1,87 \text{ MED h}^{-1}$  (keskmine  $1,14 \text{ MED h}^{-1}$ ). UV-kiirguse spekter muutus päeva jooksul, kusjuures UVB/UVA-kiirguse suhe oli suurem keskpäeva paiku. Spektri muutumine päeva jooksul mõjutas ka erinevate bioloogiliste toimete tugevust. Antud uuringu käigus mõõdeti Eestis esmakordselt UV-kiirguse spektrit, mis on aluseks UV-kiirguse spektraalsele monitooringule ning kiirgusrežiimi võimalike muutuste hindamisele tervisele.

Atmosfääri aerosoolide ja UV-kiirguse omavahelise koostoimena leiti atmosfääri aerosoolide UV-kiirguse hajutamisteguri suurenemist, mis vähendas UV-kiirguse intensiivsust maapinnal ligikaudu 7%, mis aga ei pikendanud oluliselt päikesepõletust tekitavat aega. Mõlema suve jooksul oli Pärnu ranna piirkonnas puhas õhk, mõõdetud saastetaseme näitajad jäid allapoole Eestis lubatud piirnorme.

Vabatahtlikud päevitasid Pärnu rannas 1999. aasta ja 2000. aasta suve jooksul korduvalt suberüteemsetes doosides. 1999. aastal osales uuringus 14 ja 2000. aastal 18 vabatahtlikku. Päevitajate poolt kogutud UV-kiirguse doosid oli 1999. aastal 11,7 - 55,2 MED ja 2000. aastal 12,2 - 95,1 MED. Mõlemal suvel esinesid päevitajate lümfotsüütide alaklassides perifeerses veres statistiliselt tõepärased muutused: 1999. aastal CD3+, CD4+ rakkude absoluutarvu ja protsendi ning CD8+ rakkude absoluutarvu suurenemine; 2000. aastal CD4+ rakkude protsendi, CD4+CD25+ ja CD3+HLA-DR+ rakkude absoluutarvu ja protsendi suurenemine ning NK rakkude absoluutarvu ja protsendi vähenemine.

CD3+HLA-DR+ rakkude arvu (Kanario jt., 2001) ja HLA-DR+ rakkude protsendi suurenemist ning NK-rakkude protsendi vähenemist (Garssen jt., 1998) perifeerses veres UV-kiirguse toimel on kirjeldatud ka varasemates töödes. CD4+CD25+ rakud võivad olla seotud UV-kiirguse poolt esile kutsutud immuunsupressiooniga (Kao jt., 2001). CD4+CD25+ rakkude absoluutarvu ja protsendi tõus ning NK-rakkude absoluutarvu ja protsendi langus viitavad immuunreaktsioonide nõrgenemisele, CD3+HLA-DR+ rakkude absoluutarvu ja protsendi tõus aga lümfotsüütide aktiveerumisele. Võimalik, et UV-kiirguse toimel tekib

immuunsüsteemis nii immuunreaktsioonide nõrgenemine kui ka aktiivsuse suurenemine. Kõik leitud muutused jäid aga normväärtuste piiridesse, samuti ei esinenud CD4+ rakkude absoluutarvu ja suhte CD4+/CD8+ vähenemist, mida on täheldatud teistes uuringutes intensiivse päevitamisega UV-kiirguse erüteemsetes doosides (Bogoljubov jt., 1993, Falkenbach jt., 1997; Hersey jt., 1983). Järelikult mõõdukas päevitamine suberüteemsetes doosides ja päevitajate poolt kogutud doosid ei toiminud kahjustavalt lümfotsüütide alaklassidele.

Lümfotsüütide alaklassides perifeerses veres on leitud sesoonseid muutusi (Garssen jt., 1998; Termorshuizen jt., 2002). Kuna antud uuringus puudus kontrollrühm inimestest, kes regulaarselt ei päevitanud, ei saa välistada lümfotsüütide alaklasside muutuste sesoonset laadi.

Analüüsides UV-kiirguse dooside suuruse ja lümfotsüütide alaklasside muutuste ulatuse seost, leiti nõrk seos immuunsupressiivse doosi ja CD3+HLA-DR+ rakkude protsendi vahel. Mida suurem oli UV-kiirguse doos, seda vähem suurenes CD3+HLA-DR+ rakkude protsent ( $R^2=0,1879$ ). Teiste seoste puudumine UV-kiirguse doosi suuruse ja lümfotsüütide alaklasside muutuste ulatuse vahel võis olla tingitud uuritavate väikesest arvust või olid päevitajate poolt kogutud doosid (12,2 - 95,1 MED; keskmine 36,3 MED) väikesed seose avaldamiseks. Bogoljubov jt. (1993) uuringus, kus kasutati tunduvalt suuremaid UV-kiirguse doose (65-100 individuaalset erüteemset doosi), vähenes T- ja B-lümfotsüütide arv kõige enam 100 doosi saanud uuritavate perifeerses veres. Mõõdukas päevitamine suberüteemsetes doosides ei avalda tõenäoliselt immuunsüsteemile kahjustavat toimet.

## Järeldused

1. Päeva jooksul muutuvad Eesti geograafilistes tingimustes UV-kiirguse spekter ja erinevate bioloogiliste toimete tugevus, UVB/UVA suhe on suurem keskpäeva paiku. Atmosfääri aerosoolide ja UV-kiirguse koostoimena võib väheneda UV-kiirguse intensiivsus maapinnal.
2. Kuigi päevitajate lümfotsüütide alaklasside absoluutarvus ja protsendis esines päevitamisperioodi jooksul muutusi, jäid need normväärtuste piiridesse. Seega korduv suberüteemsetes doosides päevitamine Eesti geograafilistes tingimustes ja päevitajate poolt kogutud doosid ei avaldanud kahjustavat toimet lümfotsüütide alaklassidele.

## 7. KIRJANDUSE LOETELU

- Aareleid, T., Mägi, M. (2003), *Vähihaigestumus Eestis 2000*. Eesti Vähiregister, Sihtasutus Põhja-Eesti Regionaalhaigla, Tallinn.
- Abbas, AK., Lichtman, HA (2003). *Cellular and Molecular Immunology*. Philadelphia: Saunders.
- Baecher-Allan, C., Brown, JA., Freeman, GJ., Hafler, DA. (2001), 'CD4+CD25high Regulatory Cells in Humans Periferal Blood', *Journal of Immunology*, Vol.167, pp 1245-1253.
- Barr, RM., Walker, SL., Tsang, W., Harrison, GI., Ettehadi, P., Greaves MW., Young, AR. (1999), 'Suppressed alloantigen presentation, increased TNF  $\alpha$ , IL  $-1$ , IL-1Ra, IL  $-10$ , and modulation of TNF  $-R$  in UV-irradiated human skin', *Journal of Investigative Dermatology*, Vol. 112, pp 692-698.
- Barth, J. (1993), 'Biopositive Wirkungen der UV-Strahlung', In Chlebarov, S. ed, *Talassotherapie*, pp 103-108. München: Grabe Verlag.
- Black, HS., de Gruijl, FR., Forbes, PD., Cleaver, JE., Ananthaswamy, EC., deFabo, EC., Ullrich, SE., Tyrrell, RM. (1997), 'Photocarcinogenesis: an overview', *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, Vol 40, pp 29-47.
- Bogoljubov, VM., Komkarov, AV., Kharitonov, V F. (1993), 'The Effect of Solar Radiation on Changes in the Immunity of Healthy People', In Chlebarov, S. ed, *Talassotherapie*, pp 73-76. München: Grabe Verlag.
- Chuck, A., Todd, J., Diffey, B. (2001), 'Subliminal ultraviolet-B irradiation for the prevention of vitamiin D deficiency in the elderly: a feasibility study', *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine*, Vol. 17, pp 168-171.
- Clement, CF., Pirjola, L., dal Maso, M., Mäkelä, J., Kulmala, M. (2001), 'Analysis of the particle formation bursts observed in Finland', *Journal of Aerosol Science*, Vol. 32, pp 217-237.
- Damian, DL., Halliday, GM., Taylor, CA., StC. Barnetson, R. (1998), 'Ultraviolet Radiation Induced Suppression of Mantoux Reactions in Humans', *Journal of Investigative Dermatology*, Vol. 110, pp 824-827.
- Daminam, DL., Barnetson, RS., Halliday, GM. (1999), 'Low-dose UVA and UVB have different time courses for suppression of contact hypersensitivity to a recall antigen in humans', *Journal of Investigative Dermatology*, Vol. 112, pp 939-944.

- Davenport, V., Morris JF., Motazed, R., Chu, AC. (1999), 'p53 induction in normal human skin in vitro following exposure to solar simulated UV and UV-B irradiation', *Journal of Photochemistry&Photobiology, B: Biology*, Vol. 49, pp 177-186.
- Eerme, K., Veismann, U., Koppel, R. (2003), 'Erütemsete ultraviolettkiirguse dooside tagasivaatav hindamine', *Publicationes Instituti Geographi Universitatis Tartuensis*, Vol. 93, pp 295-308.
- Eerme, K., Veismann, U., Koppel, R. (2002a). 'Osooniseire', *Eesti keskkonnaseire 2001*, pp 35-36.
- Eerme, K., Veismann, U., Koppel, R. (2002b). 'Ultraviolettkiirguse seire', *Eesti keskkonnaseire 2001*, pp 15-16.
- Falkenbach, A. (1995), 'Prevention of Osteopenia at Health Resorts. The Impact of Heliotherapy', In Pratzel, HG. ed, *Health Resort Medicine*, pp 123-126. München.
- Falkenbach, A., Sedlmeyer, A.(1997), 'Travel to sunny countries is associated with changes in immunological parameters', *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine*, Vol. 13, pp 139-142.
- Garssen, J., Norval, M., El-Ghorr, A., Gibbs, NK., Jones, CD., Cerimele, D., De Simone, C., Caffieri, S., Dall'Aqua, F., De Gruijl, FR., Sontag, Y., Van Loveren, H. (1998), 'Estimation of the effect of increasing UVB exposure on the human immune system and related resistance to infectious diseases and tumours', *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, Vol. 42, pp 167-179.
- Garssen, J., Vandebriel, RJ., de Gruijl, FR., Wolvers, DAV., van Dijk, M., Fluitman, A., van Loveren, H. (1999), 'UVB exposure-induced systemic modulation of Th1- and Th2-mediated immune responses', *Immunology*, Vol. 97, pp 506-514.
- Goettsch ,W., Hurks, HM., Garssen, J., Mommaas, AM., Slob, V., Hoekman, J., Pierik, F., Roholl, PJM., van Loveren, H. (1998), 'Comparative immunotoxicology of ultraviolet B exposure I. Effects of in vitro and in situ ultraviolet B exposure on the functional activity and morphology of Langerhans cells in the skin of different species', *British Journal of Dermatology*, Vol. 139, pp 230-238.
- Grimes, DS., Hindle, E., Dyer, T. (1996), 'Sunlight, cholesterol and coronary heart disease', *QJM*, Vol. 89, pp 579-589.
- Grosman, D., Leffell, D. (1997), 'The Molecular Basis of Nonmelanoma Skin Cancer: New Understanding', *Archives of Dermatology*, Vol. 133, p 1263-1270.

- Halliday, GM., Bestak, R., Yuen, KS., Cavanagh, LL., St.C Barnetson, R. (1998), 'UVA-induced immunosuppression', *Mutation Research*, Vol. 422, pp 139-145.
- Hart, PH., Grimbaldston, MA., Swift, GJ., Jaksic, A., Noonan, FP., Finlay-Jones, JJ. (1998), 'Dermal Mast Cells Determine Susceptibility to Ultraviolet B-induced Systemic Suppression of Contact Hypersensitivity Responses in Mice', *Journal of Experimental Medicine*, Vol. 187, pp 2045-2053.
- Hersey, P., Haran, G., Hasic, E., Edwards, A. (1983), 'Alteration of T Cell Subsets and Induction of Suppressor T Cell Activity in Normal Subjects After Exposure to Sunlight', *The Journal of Immunology*, Vol. 31, pp 171-174.
- Hill, LL., Shreedhar, VK., Kripke, ML. (1999), 'A Critical Role for Fas Ligand in the Active Suppression of Systemic Immune Responses by Ultraviolet Radiation', *Journal of Experimental Medicine*, Vol. 189, pp 1285-1293.
- Hurks, H. M., Out-Luiting, C., Vermeer BJ., Claas, FH., Mommaas, AM. (1997), 'In situ action spectra suggest that DNA damage is involved in ultraviolet radiation-induced immunosuppression in humans', *Photochemistry & Photobiology*, Vol. 66, pp 76-81.
- Janeway, AC., Travers, P., Walport, M., Copra, ID.(1999), *Immuno Biology. The Immune System in Healt and Disease*, London, New York.
- Jonuleit, H., Schmitt, E., Stassen, M., Tuettenberg, A., Knop, J., Enk, AH. (2001), 'Identification and Functional Characterization of Human CD4+CD25+ T Cells with Regulatory Properties isolated from Periferal Blood', *Journal of Experimental Medicine*, Vol. 193, pp 1285-1294.
- Joseffson, W. (1996), *Five years of solar UV-radiation monitoring in Sweden*. SMHI Reports Meteorology and Climatology.
- Kanariou, M., Petridou, E., Vrachnou, E., Trichopoulos, D. (2001), 'Lymphocyte alterations after prolonged sunlight exposure', *Journal of Epidemiology and Biostatistics*, Vol. 6, pp 463-465.
- Kao, K-J., Huang, ES., Donahue, S. (2001), 'Characterization of immunologic tolerance induced by transfusion of UV-B-irradiated allogeneic mononuclear leukocytes', *Blood*, Vol. 98, pp 1239-1245.
- Kelly, DA., Walker, SL., McGregor, JM., Young, A. (1998), 'A single exposure of solar simulated radiation suppresses contact hypersensitivity responses both locally and systemically in humans: quantitative studies with high-frequency ultrasound', *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, Vol. 44, pp 130-142.



- Kikas, Ü., Reinart, A., Vaht, M., Veismann, U. (2001), 'A case study of the impact of boundary layer aerosol size distribution on the surface UV irradiance', *Atmospheric Environment*, Vol 35, pp 5041-5051.
- Kondo, S., Jimbow, K. (1998), 'Dose-Dependent Induction of IL-12 But Not IL-10 From Human Keratinocytes After Exposure to Ultraviolet Light A', *Journal of Cellular Physiology*, Vol. 177, pp 493-498.
- Krotkov, NA., Bhartia, BK. (1998), 'Satellite estimation of spectral surface UV irradiance in the presence of tropospheric aerosols. 1. Cloud-free case', *JGR*, Vol. 103, pp 8779-8793.
- Krzyszcin, J.W., Puchalski, S. (1998), 'Aerosol impact on the surface UV radiation from the groundbased measurements taken at Belsk, Poland, 1980-1996', *JGR*, Vol. 103, pp 16175-16181.
- Laihia, JK., Jansen, CT. (1997), 'Up-regulation of human epidermal Langerhans' cell B 7-1 and B 7-2 co-stimulatory molecules in vivo by solar-simulating irradiation', *European Journal of Immunology*, Vol. 27, pp 684-989.
- Leszczynski, K. (1995), *Assessment and Comparison of Methods for Solar Ultraviolet Radiation Measurements*, Licentiate Thesis, University of Helsinki, Department of Physics. Painatuskeskus Oy: Helsinki.
- Longstreth, J., de Gruijl, FR., Kripke, ML., Abseck, S., Arnold, F., Slaper, HI., Velders, G., Takizawa, Y., van der Leun, JC. (1998), 'Health risks', *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, Vol. 46, pp 20-39.
- Longuet-Perret, I., Schmitt, D., Viac, J. (1998), 'Tumour necrosis factor-alpha is involved in the contrasting effects of ultraviolet B and ultraviolet A1 radiation on the release by normal human keratinocytes of vascular permeability factor', *British Journal of Dermatology*, Vol. 138, pp 221-224.
- Madronich, S. (1993), 'The atmosphere and UV-B radiation at ground level', In Young, AR. et al eds, *Environmental UV Photobiology*, pp 1-39. New York: Plenum press.
- Matsuoka, LY., McConnachie, P., Wortsman, J., Holick, MF. (1999), 'Immunological responses to ultraviolet light B radiation in black individuals', *Life Sciences*, Vol. 64, pp 1563-1569.
- Meffert H. (1993), 'UV-Therapie stimulierte periphere Durchblutung, Sauerstoffverwertung, Kalziumstoffwechsel und unspezifische Resistenz'. In Chlebarov, S., ed. *Talassotherapie*, pp 93-98. München: Grabe Verlag.

- Menzes, S., Coulomb, B., Lebreton, C., Dubertret, L. (1998), 'Non-Coherent Near Infrared Radiation Protects Normal Human Dermal Fibroblasts from Solar Ultraviolet Toxicity', *Journal of Investigative Dermatology*, Vol. 111, pp 629-33.
- Moan, J., Dahlback, A. (1993), 'Ultraviolet Radiation and Skin Cancer: Epidemiological Data from Scandinavia', In Young, AR. ed, *Environmental UV Photobiology*, pp 255-293. New York: Plenum Press.
- Mutzhas, M F., Arnim, V. (1993), 'Effects of UV-A1-light on Immune Status in Man', In Chlebarov, S. ed, *Thalassotherapie*, pp 109-114. München: Grabe Verlag.
- Nagakawa, S., Koomen, CW., Bos, JD., Teunissen, MBM. (1999), 'Differential Modulation of Human Epidermal Langerhans Cell Maturation by Ultraviolet B Radiation', *The Journal of Immunology*, Vol. 163, pp 5192-5200.
- Neill, WA., Halliday, KE., Norval, M. (1998), 'Differential effect of phototherapy on the activities of human natural killer cells and cytotoxic T cells', *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, Vol. 47, pp 129-135.
- Niizeki, H., Alard, P., Streilein, JW. (1997), 'Calcitonin gene-related peptide is necessary for ultraviolet B-impaired induction of contact hypersensitivity', *Journal of Immunology*, Vol. 159, pp5183-5186.
- Noonan, FP., De Fabo, EC. (1993), 'UV-Induced Immunosuppression: Relationships between Changes in Solar UV Spectra and Immunologic Responses', In Young, AR., ed, *Environmental UV Photobiology*, pp 113-148. New York: Plenum Press.
- Norval, M. (2001), 'What's New in Photoimmunology', *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine*, Vol. 17, pp 136-137.
- Parslan, T., Stites, DP., Terr, AJ., Imboden, JB (2001). *Medical Immunology*. Lange Medical Books/McGraw – Hill Medical Publishing Division.
- Pell, JP., Cobbe, S. M. (1999), 'Seasonal variations in coronary heart disease', *QJM*, Vol. 92 issue 12, pp 689-696.
- Piazena, H. (1993), 'Die Erfassung und Dosierung der lokal-zeitlichen ultravioletten Sonneneinstrahlung -eine Voraussetzung zur erfolgreichen Heliotherapie', In Chlebarov, S. ed, *Talassotherapie*, pp 99-102. München: Grabe Verlag.
- Randle, HW. (1997), 'Suntanning: Differences in Perceptions Throughout History', *Mayo Clinic Proceedings*, Vol. 72, pp 461-466.

- Reeve, V.E., Bosnic, M., Nishimura, N. (1999), 'Interferon-gamma is involved in photoimmunoprotection by UVA (320-400 nm) radiation in mice', *Journal of Investigative Dermatology*, Vol. 112, pp 945-950.
- Ross, J., Veismann, U. (1996), 'Gloabalsed ja kohalikud osooniprobleemid', *Tähetorni kalender 1997*, pp 77-83.
- Rostand, SG. (1997), 'Ultraviolet light May Contribute to Geographic and Racial Blood Pressure Differences', *Hypertension*, Vol. 3, pp 150-155.
- Roy, CR., Gies, HP., Lugg, DJ., Toomey, S., Tomlinson, DW. (1998), 'The measurement of Solar UV radiation', *Mutation Research*, Vol. 422, pp 7-14.
- Selby, PL., Mawer, EB. (1999), 'Sunlight and health: Exposure to sunlight may reduce cancer risk', *British Medical Journal*, Vol. 319, pp 1067-1068.
- Setlow, RB., Woodhead, AD. (1994), 'Temporal changes in the incidence of malignant melanoma: Explanation from action spectra', *Mutation Research*, Vol. 307, pp 365-374.
- Shevach, E. (2000), 'Suppressor T cells: Rebirth, function and homeostasis', *Current Biology*, Vol. 10, pp R572-R575.
- Shimizu, J., Yamazaki, S., Sakaguchi, S. (1999) 'Induction of Tumor Immunity by Removing CD25+CD4+ T Cells: A Common Basis Between Tumor Immunity and Autoimmunity', *The Journal of Immunology*, Vol. 163, pp 5211-5218.
- Shreedar, V., Giese, TA. (1998), 'A Cytocine Cascade Including Prostaglandin E<sub>2</sub>, IL-4 and IL-10 is Responsible for UV-Insuced Systemic Immune Suppression', *The Journal of Immunology*, Vol. 160, pp 3783-3789.
- Shreedar, VK., Pride, MW., Sun, Y., Kripke, ML., Strickland, F. (1998), 'Origin and Characteristics of Ultraviolet –B Radiation-Induced Suppressor T Lymphocytes', *The Journal of Immunology*, Vol. 161, pp 1327-1335.
- Skov, L., Hansen, H., Allen, M., Villadsen, L., Norval, M., Barker, JNWN., Simon, J., Baadsgard, O. (1998), 'Contrasting effects of ultraviolet A 1 and ultraviolet B exposure on the induction of tumour necrosis factor-alpha in human skin', *British Journal of Dermatology*, Vol. 138, pp 216-220.
- Zlotkin. S. (1999), 'Vitamin D concentration in Asian children living in England: Limited vitamin D intake and use of sunscreens may lead to rickets', *British Medical Journal*, Vol. 318, p 1417.
- Tamošiūnas, V., Moncevičūtė-Eringienė, S., Čaplinskas, Z., et al. (1998), 'Changes in the immune state of humans and animals and the prevalence of viral infections in different contaminated districts', In Kairiūkštis, L., Rudzikas, Z. eds., *Ecological Sustainability of*

- regional development in a historical perspective: Lithuanian case studies (ECOSLIT)*, pp 127-139. Vilnius: Lithuanian Academy of Sciences.
- Tang, A., Udey, MC. (1991), 'Inhibition of epidermal Langerhans cell function by low dose ultraviolet B radiation. Ultraviolet B radiation selectively modulates ICAM-1 (CD54) expression by murine Langerhans cells', *Journal of Immunology*, Vol. 146, pp 3347-3356.
- Termorshuizen, F., Geskus, R., Roos, MT., Coutinho, RA., Van Loveren, H. (2002), 'Seasonal influences on immunological parameters in HIV-infected homosexual men: searching for the immunomodulating effects of sunlight', *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, Vol. 205, pp 379-84.
- Veismann, U. (1999), Erüteemse ultraviolettkiirguse monitooringu printsiibid ja nende rakendamise regulaarmõõtmistel Eestis, ETF grandiprojekti nr. 2008 lõpparuanne, Tõravere.
- WMO 127 (1997), *Report of the WMO-WHO Meeting of Experts on Standardization of UV Indices and their Dissemination to the Public*. WMO/TD-No. 921.
- World Health Organization. (1994), *Environmental Health Criteria 160: Ultraviolet Radiation*. Geneva: World Health Organisation.
- World Meteorological Organization (1998), 'Scientific Assessment of Ozone Depletion:1998', *Global Ozone Research and Monitoring Project – Report No. 44*.

## LISAD

### Lisa 1

#### Päevitaja meespea

1. Teie nahatüüp.....
2. Kõige ohutum aeg päevitamiseks on hommikul ja pärastlõunal. Keskpäeval 11.30 - 14.00 on UV-kiirgus intensiivsem ja oht päikesepõletuse tekkeks suurem. Juunikuus on teie nahatüübile sobivad ligikaudsed päevitamise kestused lamades:  
kell 9.00 - 10.00.....  
10.00 - 11.00.....  
11.00 - 14.00.....  
14.00 - 15.00.....  
15.00 - 17.00.....
3. Püsti seistes ja liikudes langevad UV-kiired kehapinnale kaldu ja UV-kiirguse doos koguneb aeglasemalt.
4. UV-kiirguse tugevust mõjutavad faktorid, millega tuleb arvestada:
  - a) pilvisus
    - kiudpilved ei nõrgenda oluliselt UV-kiirgust
    - rünkpilved, kui nendega on kaetud alla poole taevast, võivad tugevdada UV-kiirgust
    - kui pilvedega on kaetud üle 1/8 taevast nõrgeneb UV-kiirgus
  - b) ümbritsevad pinnaelemendid  
valge kuiv liiv, vesi, asfalt, kivid peegeldavad UV-kiirgust suurendades UV-kiirguse kogudoosi kuni 8%.
5. Ravimite kasutamisest uuringu ajal palun teatada (fotoallergia oht).
6. Kui on tekkinud päikesepõletus või on vaja kasutada päikesekaitsekreeme, palun märkida päevikusse.
7. Dekoratiivkosmeetikat ei ole soovitatav päevitamise ajal kasutada.
8. 15...20 päevitamiskorra täitumisel palun sellest teatada.

Kuupäev	Kellaeg	Päevitamise koht	Suplused	Tegevus	Märkused

## Tabelid

Tabel 1. UV- tundlikkuse nahatüübid

Nahatüüp	Päevitumata naha värv	UV tundlikkus	MED	Naha reaktsioon UV-kiirgusele ja pigmenteerunud naha värv
I	valge	väga tundlik	150-300	Põletus tekib kergesti, nahk ei pigmenteeru
II	valge	väga tundlik	250-350	Põletus tekib kergesti, nahk pigmenteerub minimaalselt
III	valge	tundlik	300-500	Põletus tekib mõõdukalt, nahk pigmenteerub järk-järgult (helepruun)
IV	helepruun	mõõdukalt tundlik	450-600	Põletus tekib harva, nahk pigmenteerub hästi (mõõdukalt pruun)
V	pruun	minimaalselt tundlik	600-1000	Põletus tekib harva, nahk pigmenteerub tugevalt (tumepruun)
VI	tumepruun, must	tundetud	1000-2000	Põletust ei teki (nahk must)

Tabel 2. Merimetsa Haigla HIV-nakkuse referentslaboratooriumi poolt kasutatud normväärtuste piirid

Lisa 2

Lümfotsüütide alaklass	Normväärtused	
	%	rakku $\mu\text{l}^{-1}$
CD3+	55-85	800-2200
CD4+	32(23)-60	400-1800
CD8+	14-39	200-1000
CD4+/CD8+	0,8-3,3	

Tabel 3. Tartu Ülikooli Kliinikumi hematoloogia-onkoloogia kliiniku laboratooriumi poolt kasutatud normväärtuste piirid

Lümfotsüütide alaklass	Normväärtused	
	%	rakku $\mu\text{l}^{-1}$
CD3+	59-85	772-2201
CD4+	29-60	350-2375
CD8+	11-38	282-999
CD4+/CD8+	0,8-3,4	
CD19+	7-23	106-532
CD3-CD16+CD56+	5-30	90-543
CD4+CD25+	9-19	puudub
CD4+HLA-DR+	1,5-5,7	puudub
CD3+HLA-DR+	3-17	34-321

Tabel 4. UV-kiirguse keskmised ja maksimaalsed keskpäevased doosid 1999. ja 2000. aasta suvel

Aasta	Keskmised erütemse doosi kogumise kiirused		Maksimaalsed erütemse doosi kogumise kiirused		
	MED $\text{h}^{-1}$	$\text{J m}^{-2} \text{h}^{-1}$	MED $\text{h}^{-1}$	$\text{J m}^{-2} \text{h}^{-1}$	Kuupäev
1999	1,3	325	2,05	512	30. juuni
2000	1,14	285	1,87	467	10. juuni

Tabel 5. 1999. aastal päevitajate poolt kogutud

Lisa 2

UV-kiirguse doosid

Päevi- tajad	Päevitamise kestus tundides	Kogudoos MED	Keskmine MED h <sup>-1</sup>
1	16,5	21,8	1,32
2	54,7	55,2	1,01
3	45,3	45,4	1,00
4	32,2	36,8	1,14
5	23,7	25,0	1,06
6	15,3	22,0	1,44
7	12,5	11,7	0,94
8	11,5	16,7	1,46
9	23,7	32,2	1,36
10	36,0	46,5	1,29
11	19,5	28,6	1,47
12	27,5	24,6	0,90
13	25,5	28,8	1,13
14	20,5	27,7	1,35

Tabel 6. 2000. aastal päevitajate poolt kogutud UV-kiirguse doosid

Päevi- tajad	Päevitamise kestus tundides	Keskmine MED h <sup>-1</sup>	Kogudoos MED	*Immuunsupressivne doos J m <sup>-2</sup> 1500 <sup>-1</sup>
1	24,5	1,19	29,3	25,8
2	24,7	1,15	28,4	26,2
3	47,5	0,98	46,4	43,8
4	42,0	1,35	56,6	50,1
5	27,3	1,40	38,2	34,6
6	18,7	1,12	20,8	18,9
7	11,5	1,06	12,2	11,3
8	23,7	1,27	30,0	26,4
9	15,5	1,27	19,7	17,7
10	21,3	1,24	26,5	23,4
11	35,0	1,08	37,8	34,6
12	27,0	1,32	35,7	31,7
13	11,7	1,14	13,3	12,0
14	75,8	1,25	95,1	86,3
15	24,7	1,18	29,1	26,0
16	54,2	1,24	67,3	60,5
17	19,0	1,24	23,6	21,2
18	35,3	1,21	42,7	38,4

\* Immuunsupressiivse doosi kirjeldamisel on kasutatud üleminekutegurit 1500, mis lihtsustab erüteemsete ja immuunsupressiivsete dooside omavahelist võrdlemist.



Tabel 7. 1999. aasta päevitajate (n=14) lümfotsüütide alaklassid juuni- ja augustikuus ning nende muutuste tõepärasused (paaris t-test)

Lümfotsüütide alaklass	Keskmine ± standardhälve		p
	juuni	august	
CD3+%	59,2±7,8	67,1±5,9	<b>0,015</b>
CD3+ rakku $\mu\text{l}^{-1}$	1431,4±403,3	1629,7±483,2	<b>0,038</b>
CD4+%	32,5±5,2	38,9±7,3	<b>0,012</b>
CD4+ rakku $\mu\text{l}^{-1}$	455,2±158,6	652,1±286,7	<b>0,015</b>
CD8+%	22,3±5,5	25,2±3,1	0,112
CD8+ rakku $\mu\text{l}^{-1}$	313,9±99,5	412,9±150,9	<b>0,021</b>
CD4+/CD8+	1,5±0,4	1,5±0,3	0,552

Tabel 8. Päevitajate (n=14) 1999. aasta juuni- ja augustikuus mõõdetud lümfotsüütide alaklasside muutuste võrdlus Wilcoxon testi abil

Lümfotsüütide alaklass	p
CD3+%	<b>0,014</b>
CD3+ rakku $\mu\text{l}^{-1}$	<b>0,046</b>
CD4+%	<b>0,006</b>
CD4+ rakku $\mu\text{l}^{-1}$	<b>0,013</b>
CD8+%	0,140
CD8+ rakku $\mu\text{l}^{-1}$	<b>0,019</b>
CD4+/CD8+	0,638

Tabel 9. 2000. aasta päevitajate (n=18) lümfotsüütide alaklassid mai- ja augustikuus ning nende muutuste tõepärasused (paaris t-test)

Lümfotsüütide alaklass	Keskmine±standardhälve		p
	mai	august	
CD3+%	72,28±3,63	74,06±2,98	<b>0,042</b>
CD3+ rakku $\mu\text{l}^{-1}$	1819,78±435,44	1843,28±516,76	0,852
CD19+%	12,67±4,09	12,72±4,62	0,891
CD19+ rakku $\mu\text{l}^{-1}$	325,83±146,63	321,39±169,00	0,868
CD4+%	47,94±5,80	50,11±6,75	<b>0,018</b>
CD4+ rakku $\mu\text{l}^{-1}$	1208,56±326,93	1246,00±402,70	0,671
CD8+%	23,17±6,62	22,61±5,66	0,368
CD8+ rakku $\mu\text{l}^{-1}$	579,11±202,29	570,89±228,89	0,820
CD4+ / CD8+	2,29±0,82	2,40±0,78	0,207
CD3-CD16+CD56+%	11,44±2,94	9,11±4,06	<b>0,008</b>
CD3-CD16+CD56+rakku $\mu\text{l}^{-1}$	283,11±89,74	233,17±136,82	0,112
CD4+CD25+%	9,43±3,19	14,39±6,04	<b>0,000</b>
CD4+CD25+ rakku $\mu\text{l}^{-1}$	238,72±103,60	364,44±186,98	<b>0,003</b>
CD4+HLA-DR+%	2,09±0,83	1,82±0,84	0,083
CD4+HLA-DR+ rakku $\mu\text{l}^{-1}$	52,73±23,93	47,50±28,29	0,263
CD3+HLA-DR+%	5,17±3,05	8,56±3,63	<b>0,000</b>
CD3+HLA-DR+ rakku $\mu\text{l}^{-1}$	129,39±88,07	216,39±124,85	<b>0,002</b>

Tabel 10. Päevitajatel (n=18) 2000. aasta mai- ja augustikuus mõõdetud

Lümfotsüütide alaklasside muutuste võrdlus Wilcoxon testi abil

Lümfotsüütide alaklass	p
CD3+%	0,063
CD3+ rakku $\mu\text{l}^{-1}$	1,000
CD19+%	0,969
CD19+ rakku $\mu\text{l}^{-1}$	0,647
CD4+%	<b>0,028</b>
CD4+ rakku $\mu\text{l}^{-1}$	0,777
CD8+%	0,205
CD8 rakku $\mu\text{l}^{-1}$	0,777
CD3-CD16+CD56+%	<b>0,015</b>
CD3-CD16+CD56+ rakku $\mu\text{l}^{-1}$	0,107
CD4+CD25+%	<b>0,001</b>
CD4+CD25+ rakku $\mu\text{l}^{-1}$	<b>0,005</b>
CD4+HLA-DR+%	0,053
CD4+HLA-DR+ rakku $\mu\text{l}^{-1}$	0,133
CD3+HLA-DR+%	<b>0,000</b>
CD3+HLA-DR+ rakku $\mu\text{l}^{-1}$	<b>0,001</b>

Tabel 11. Faktoranalüüsi tulemusena saadud faktorkaalud

Tunnus	Faktorkaalud (pööratud, Varimax)		
	Faktor 1	Faktor 2	Faktor 3
Erüteemselt efektiivne UV-kiirguse doos	0,97*	0,02	-0,07
Immuunsupressiivselt efektiivne UV-kiirguse doos	0,97*	0,01	-0,09
Vanus	0,07	0,60*	0,14
Muutus CD3-CD16+CD56+ rakku $\mu\text{l}^{-1}$	0,38	0,05	0,65*
Muutus CD4+CD25+ %	-0,06	-0,93*	-0,15
Muutus CD4+CD25+ rakku $\mu\text{l}^{-1}$	0,06	-0,90*	0,24
Muutus CD3+HLA-DR+ %	-0,47	0,10	0,76*
Muutus CD3+HLA-DR+ rakku $\mu\text{l}^{-1}$	-0,09	0,09	0,92*
Omaväärtus	2,27	2,05	1,97
Protsent koguhajuvusest	0,28	0,26	0,25

Tabel 12. 2000. aasta naissoost päevitajate (n=16) lümfotsüütide alaklassid mai- ja augustikuus ning nende muutuste tõepärasused (paaris t-test)

Lümfotsüütide alaklass	Keskmine±standardhälve		p
	mai	august	
CD3+%	72,62±3,12	74,43±2,92	<b>0,04</b>
CD3+ rakku $\mu\text{l}^{-1}$	1799,62±459,30	1735,87±395,04	0,58
CD19+%	12,69±4,03	12,87±4,47	0,67
CD19+ rakku $\mu\text{l}^{-1}$	320,62±144,65	301,31±128,45	0,43
CD4+%	48,62±5,11	51,06±5,31	<b>0,01</b>
CD4+ rakku $\mu\text{l}^{-1}$	1205,44±330,035	1188,62±283,47	0,83
CD8+%	22,75±5,51	22,19±4,61	0,41
CD8+ rakku $\mu\text{l}^{-1}$	559,50±180,35	527,81±193,41	0,37
CD4+ / CD8+	2,31±0,75	2,43±0,69	0,20
CD3-CD16+CD56+%	11,06±2,84	8,44±3,56	<b>0,00</b>
CD3-CD16+CD56+ rakku $\mu\text{l}^{-1}$	266,19±75,35	196,56±91,10	<b>0,04</b>
CD4+CD25+%	9,12±2,90	14,69±6,19	<b>0,00</b>
CD4+CD25+ rakku $\mu\text{l}^{-1}$	224,88±87,49	348,81±170,80	<b>0,01</b>
CD4+HLA-DR+%	1,96±0,71	1,72±0,78	0,16
CD4+HLA-DR+ rakku $\mu\text{l}^{-1}$	48,32±20,09	41,62±23,62	0,19
CD3+HLA-DR+%	4,64±2,3	8,06±3,32	<b>0,00</b>
CD3+HLA-DR+ rakku $\mu\text{l}^{-1}$	113,19±69,08	187,25±96,67	<b>0,01</b>

Tabel 13. Naissoost päevitajatel (n=16) 2000. aasta mai- ja augustikuus mõõdetud lümfotsüütide alaklasside muutuste võrdlus Wilcoxon testi abil

Lümfotsüütide alaklass	p
CD3+%	0,060
CD3+ rakku $\mu\text{l}^{-1}$	0,587
CD19+%	0,756
CD19+ rakku $\mu\text{l}^{-1}$	0,408
CD4+%	<b>0,022</b>
CD4+ rakku $\mu\text{l}^{-1}$	0,877
CD8+%	0,233
CD8+ rakku $\mu\text{l}^{-1}$	0,352
CD3-CD16+CD56+%	<b>0,005</b>
CD3-CD16+CD56+ rakku $\mu\text{l}^{-1}$	<b>0,032</b>
CD4+CD25+%	<b>0,001</b>
CD4+CD25+ rakku $\mu\text{l}^{-1}$	<b>0,011</b>
CD4+HLA-DR+%	0,093
CD4+HLA-DR+ rakku $\mu\text{l}^{-1}$	0,088
CD3+HLA-DR+%	<b>0,001</b>
CD3+HLA-DR+ rakku $\mu\text{l}^{-1}$	<b>0,002</b>

Tabel 14. Aerosooli ja tahma sisaldus Pärnu õhus. Tahma ekvivalendina mõõdeti musta süsinikku

	Aerosool				Must süsinik $\mu\text{g m}^{-3}$	
	1999 8.07 - 25.08		2000 19.06 - 8.09		1999 31.07 - 8.08	
	kesk- mine	päevase aja keskmine **	kesk- mine	päevase aja keskmine**	kesk- mine	päevase aja keskmine**
Osakeste 3nm-10 $\mu\text{m}$ arvkontsent- ratsioon $\text{cm}^{-3}$	7270	5440	3412	3426	0,44	0,30
*PM10 $\mu\text{g m}^{-3}$	31	27,1	8,3	8,4		
*PM2,5 $\mu\text{g m}^{-3}$	15,8	12,5	4,2	4,2		

\* PM10 ja PM2,5, vastavalt kümnest ja 2,5  $\mu\text{m}$ -st väiksemate osakeste mass, on arvatatud eeldusel, et aerosooli keskmine tihedus on 1 g  $\text{cm}^{-3}$

\*\* Päevaseks ajaks loeti kellaaegu 9.00 -18.00

Tabel 15. UV indeksi, kiiritustiheduse ja MED vahelised seosed juhul, kui 1 MED=250 J  $\text{m}^{-2}$

UV indeks	Erüteemselt efektiivne kiirgustihedus $\text{mW m}^{-2}$	Erüteemse doosi kogumise kiirus MED $\text{h}^{-1}$
1	25	0,36
2	50	0,72
3	75	1,08
4	100	1,44
5	125	1,80
6	150	2,16
7	175	2,52

## **Natural UV radiation on the Pärnu beach and its effect on the lymphocyte subsets**

### **SUMMARY**

UV radiation has harmful and beneficial effects on human health and may induce changes in the immune system. Therefore it is important to evaluate the harmful effect of natural UV radiation on health in the geographical conditions of Estonia.

The aims of this study were to measure UV radiation spectrum in Estonia and evaluate whether recurrent doses of suberythemal natural UV radiation in the course of summer have any effect on the lymphocyte subsets of sunbathers in peripheral blood and whether the gathered doses of UV radiation are linked with changes in lymphocyte subsets.

The spectral measurement of UV radiation was carried out in the summer of 1999 and 2000. Since the spectrum of UV radiation changed during the day the intensity of biological effects changed. The UVB/UVA ratio increases around midday. In this study, the spectrum of UV radiation, which serves as a basis for spectral monitoring of UV radiation, was measured for the first time in Estonia. Relationship between changes in the size distribution and concentration of atmospheric aerosols and the intensity of UV radiation on the ground were observed.

The participants in the study were 14 voluntary sunbathers in the summer of 1999 and 18 in the summer of 2000 who sunbathed in the Pärnu beach area. Before and after the sunbathing period, the absolute number and percentage of CD3+, CD4+, CD8+ (in 1999 and 2000), CD4+CD25+, CD3+HLA-DR+, CD4+HLA-DR+, NK cells and B lymphocytes (in 2000) were determined in the peripheral blood of sunbathers. The following changes occurred in lymphocyte subsets: in 1999 an increase in the absolute number and percentage of CD3+, CD4+ cells and in the absolute number of CD8+ cells; in 2000 an increase in the percentage of CD4+ cells, in the absolute number and percentage of CD4+CD25+ and CD3+HLA-DR+ cells and a decrease in the absolute number and percentage of NK cells. All changes remained in the range of normal values. In this study, there was no decrease in CD4+ cells or in the ratio of CD4+/CD8+, which has been found in earlier studies of intensive sunbathing with erythemal doses of UV radiation. Thus it can be concluded that the doses of UV radiation, gathered by sunbathers, had no harmful effect on lymphocyte subsets. The only weak link between the level of the dose of UV radiation and changes in lymphocyte subsets was found

between a decrease in the growth of the percentage of CD3+HLA-DR+ cells and a higher dose of UV radiation. Absence of other links between a dose of UV radiation and changes in lymphocyte subsets may be due to the small number of subjects studied or the low level of the doses of UV radiation, gathered by sunbathers, for the manifestation of the connection. Since this study had no control group of people who did not sunbathe regularly, the seasonal nature of changes in lymphocyte subsets cannot be excluded. It can be concluded that recurrent suberythral exposure to natural UV radiation is apparently not harmful to the immune system.

## TÄNU

Eesti Teadusfond, grant nr. 3176 ja 3903.

Täna südamest:

- ❖ juhendajaid Ülle Kikast ja Kai Kisandit abi, tähelepanekute ja nõuannete eest ning Ülle Kikast andmetöötluse tegemise eest.
- ❖ Aivo Reinartit Tartu Ülikooli keskkonnafüüsika instituudist, kes hooldas ja täiendas UV-kiirguse mõõtmise aparatuuri. Tänu temale sai spektraalne UV-kiirguse mõõtmine teoks.
- ❖ doktor Jane Lehtmaad Tartu Ülikooli hematoloogia-onkoloogia kliinikust ja filosoofiadoktor Valentina Ustinat Merimetsa Haigla HIV-nakkuse referentslaboratoriumist vereanalüüside tegemise eest.
- ❖ filosoofiadoktor Uno Veismanni Tartu Observatoriumist abi eest kirjanduse saamisel ja füüsikakandidaat Eduard Tamme Tartu Ülikooli keskkonnafüüsika instituudist abi eest UV-kiirguse mõõteaparatuuri täiendamisel.
- ❖ meditsiinidoktor Endel Veinpalu (endise Pärnu Kurortoloogia ja Taastusravi Instituudi direktor) abi eest Eesti Teadusfondi granti taotlemisel ja hoidmisel.
- ❖ pereliikmeid.



## **PUBLIKATSIOON**

Vaht M, Kikas Ü, Reinart A, Lehtmaa J. (2003), `Changes in the immune system of female sunbathers due to the effect of natural UV radiation`, *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, issue 6, pp 597-599.

Avaldatakse kirjastaja loal.

© Urban & Fischer Verlag

## CHANGES IN THE IMMUNE SYSTEM OF FEMALE SUNBATHERS DUE TO THE EFFECT OF NATURAL UV RADIATION

Mai Vaht<sup>a</sup>, Ülle Kikas<sup>b</sup>, Aivo Reinart<sup>b</sup>, Jane Lehtmaa<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Health Resort Laboratory of Pärnu College, University of Tartu, Pärnu, Estonia

<sup>b</sup> Institute of Environmental Physics, University of Tartu, Estonia

<sup>c</sup> Clinic of Hematology and Oncology, University of Tartu, Estonia

### Abstract

Exposure to UV radiation may cause health hazards and suppress immune responses. The aim of this study was to evaluate whether recurrent suberythemal doses of natural UV radiation can have a harmful effect on the lymphocyte subpopulations of local sunbathers.

Sixteen healthy local female volunteers at the age of 23 to 44 recurrently sunbathed during the summer of 2000 in the Pärnu beach area (58°22'N, 24°31'E). They were informed of the actual UV index and encouraged to gather only suberythemal UV doses. Before and after the sunbathing period the CD3<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>, CD19<sup>+</sup>, CD3<sup>-</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup> and CD3<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup> cells were determined in the peripheral blood of the volunteers. A statistically significant increase in the CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> and CD3<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup> cells and a decrease in the CD3<sup>-</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> cells were detected. However, all changes remained in the normal range and there were no serious deviations in the composition of lymphocyte subpopulations. It was concluded that suberythemal doses of UV radiation gathered by volunteers had apparently no harmful effect on the immune system.

**Key words:** Natural ultraviolet radiation - lymphocyte subpopulations

### Introduction

Exposure to UV radiation may cause various health hazards and suppress local and systemic immune responses. Several studies have shown that the artificial and also solar UV radiation can affect the activity and number of the lymphocyte subsets in human blood (Hersey et al., 1983; Garssen et al, 1998; Neill et al., 1998; Bogoljubov et al, 1994; Mutzhas et al., 1994).

Since people like sunbathing in summer, assessment of accompanying health risks is important. The aim of this study was to evaluate whether recurrent suberythemal doses of natural UV radiation can have a harmful effect on the lymphocyte subpopulations of local sunbathers.

### **Materials and Methods**

The research was carried out from May to August 2000 in the health resort town Pärnu, Estonia (58°22'27"N and 24°30'43"E). Members of the test group were 16 local healthy females aged 23 – 44 who had the II or III skin type of UV sensitivity. Subjects were free to choose the sunbathing time and rhythm, but were strongly encouraged to stay within the limits of suberythemal exposures. They recorded the times of sunbathing and chose the duration according to the information about the UV index, provided on the beach. The local Ethics Committee approved the study.

Blood tests were taken in May, before the sunbathing period, and in August within 3 – 14 days after the last sunbathing exposure. The following subsets and activity markers of lymphocytes were determined in the peripheral blood: CD3<sup>+</sup> T-lymphocytes, CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> helper T-cells, CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> suppressor/cytotoxic T-cells, CD19<sup>+</sup> B-lymphocytes, CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> natural killer (NK) cells and activated T-lymphocytes as CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup> and CD3<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup> cells. For three-colour immunophenotyping cells were stained using the whole blood lysis technique and analysed on a FACSort (Becton Dickinson (BD), San Jose, USA) flow cytometer using CELLQuest software. The number of lymphocyte subsets in 1 microlitre of blood and the percentages of the subsets in the total lymphocytes population were calculated.

The UV radiation spectrum (300...400 nm) was measured in the Pärnu beach area during the investigation period with the UV spectrometer PC2000 (Ocean Optics Inc) calibrated with the radiometric standard system. The minimum erythemal dose (MED) was defined for the skin type II (1 MED = 250 J/m<sup>2</sup>). The individual UV radiation doses were calculated on the basis of the actual UV radiation measurements and records of volunteers.

Statistical analysis of the blood parameters was conducted with the StatSoft software package Statistica 5.1. Wilcoxon matched pair test was used to analyse the changes in group average lymphocyte subsets from May to August.

## Results and Discussion

The weather conditions in May - August 2000 were typical of an average summer in Estonia. The midday average UV index of the research period was 3.2 (1.14 MED/h), the midday maximum UV index was 5.2 (1.87 MED/h).

Sunbathers were on the beach mostly every third or fourth day, but there were also longer intervals of 5...7 days. The volunteers did not use sunscreens or sunbeds; none of the test group members reported sunburn. Since sunbathing time and duration were not standardised, the individual UV exposures differed. The mean UV index of individual sunbathing varied from 2.7 to 4.0 (0.98-1.4 MED/h). The individual total UV doses gathered during the investigation period varied between 11 and 95 MED.

The lymphocyte subsets, in which significant changes have been observed, are presented in Table 1. Also, a weak negative correlation (correlation coefficient 46%) between the individual total UV doses and the increase in the percentage of CD3<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup> cells was observed: larger UV doses caused a smaller increase in the cell population.

Garssen et al. (1998) reported a decrease in NK cells and an increase in HLA-DR<sup>+</sup> cells in blood as a consequence of sun radiation. The observed changes in CD3<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup> and NK cells in our study were similar. Since statistically significant changes in CD3<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup> cells due to UV radiation occurred, we would assign those changes in peripheral blood (at least partially) to the effect of recurrent exposures of individuals to UV radiation.

Recent investigations have shown that CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> cells have regulatory properties and can inhibit immune reactions and autoimmunity (Shevach, 2000). In an animal experiment, CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> cells have been found to suppress the immune responses after the UV irradiation of blood leukocytes (Kao et al, 2001). Since CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> cells may be related to the suppression of immune responses after UV exposure, the increase of those cells in our study may be associated with recurrent exposure to UV radiation.

Seasonal fluctuations of lymphocyte subpopulations have been observed in healthy (Garssen et al., 1998) and HIV-infected persons (Termorshuizen et al., 2002). As our study was carried out only during summer months, it cannot be excluded that these were seasonal changes in which UV radiation may have an important role.

Decreases in the CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> ratio have been found in case of vacationers from northern regions who were sunbathing without earlier adaptation in more southerly regions (Bogoljubov et al., 1993; Falkenbach and Sedlmeyer, 1997) and in local volunteers in Australia (Hersey et al., 1983). No significant changes in the CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> ratio occurred in our

study, which can be explained by the adaptation of our volunteers to the local UV radiation characteristics and by moderate total UV doses.

It has been found that changes in the skin immune system after a single exposure to UV radiation recede after 24 to 48 hours (Skov et al., 1998; Laihia and Jansen, 1997) and that the suppressed activity of NK cells increased seven days after the phototherapy (Neill et al., 1998). Volunteers in our study mostly sunbathed with intervals of 2 to 7 days, which might be a sufficient time to recondition immune responses after a single exposure and diminish accumulation of immune changes. Damian et al. (1998) reported that continuous solar simulated irradiation may induce adaptive mechanisms of the organism, which might also be true for the participants in our study.

While changes were found in the sunbathers' blood that may be related to the effect of UV radiation, the changes itself were small and remained within normal limits after the sunbathing period. It can be concluded that recurrent suberythemal exposure to natural UV radiation and doses gathered by volunteers in the course of summer were apparently not harmful to the systemic immune responses of people adjusted to this geographical region. But on the basis of these study results we cannot exclude the harmful effects of higher UV radiation doses on the immune system.

**Acknowledgements.** Authors wish to thank the Estonian Science Foundation for financial assistance (Grants No. 3176 and 3903).

## **References**

- Bogolyubov, V. M., Komkarov, A.V., Kharitonov, V. F.: The Effect of Solar Radiation on Changes in the Immunity of Healthy People. In: Talassotherapie (S. Chlebarov, ed.), pp. 73- 76. Grabe Verlag, München 1993.
- Damian, D. L., Halliday, G. M. S., Taylor, C. A., StC. Barnetson, R.: Ultraviolet Radiation Induced Suppression of Mantoux Reactions in Humans. *J. Invest. Dermatol.* 110, 824-827 (1998).
- Falkenbach, A., Sedlmeyer, A.: Travel to sunny countries is associated with changes in immunological parameters. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* 13, 139-142 (1997).
- Garssen, J., Norval, M., El-Ghorr, A., Gibbs, N. K., Jones, C. D., Cerimele, D., De Simone, C., Caffieri, S., Dall'Acqua, F., De Gruijl, F. R., Sontag, Y., Van Loveren, H.: Estimation of the effect of increasing UVB exposure on the human immune system and related

- resistance to infectious diseases and tumours. *J. Photochem. Photobiol. B.* 42, 167-179 (1998).
- Hersey, P., Haran, G., Hasic E., Edwards, A. Alteration of T cell subsets and induction of suppressor T cell activity in normal subjects after exposure to sunlight. *J. Immunol.* 131, 171-174 (1983).
- Kao, K-J., Huang, E., S., Donahue, S. Characterization of immunologic tolerance induced by transfusion of UV-B-irradiated allogeneic mononuclear leukocytes. *Blood* 98, 1239-1245 (2001).
- Laihia, J. K., Jansen, C. T.: Up-regulation of human epidermal Langerhans' cell B 7-1 and B 7-2 co-stimulatory molecules in vivo by solar-simulating irradiation. *Eur. J. Immunol.* 27, 984-989 (1997).
- Mutzhas, M. F., von Arnim, V., Hentschel, H-D., Volger, E.: Effects of UV-A1-light on Immune Status in Man. In: *Talassotherapie* (S. Chlebarov, ed.), pp. 109-114. Grabe Verlag, München 1993.
- Neill, W. A., Halliday, K. E., Norval, M.: Differential effect of phototherapy on the activities of human natural killer cells and cytotoxic T cells. *J. Photochem. Photobiol. B.* 47, 129-135 (1998).
- Shevach, E.: Suppressor T cells: Rebirth, function and homeostasis. *Curr. Biol.* 10, R572-R575 (2000).
- Skov, L., Hansen, H., Allen, M. et al.: Contrasting effects of ultraviolet A1 and ultraviolet B exposure on the induction of tumour necrosis factor-alpha in human skin. *Br. J. Dermatol.* 138(2), 216-220 (1998).
- Termorshuizen, F., Geskus, R. B., Roos, M. T., Coutinho, R. A., Van Loveren, H. Seasonal influences on immunological parameters in HIV-infected homosexual men: searching for the immunomodulating effects of sunlight. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 205, 379-384 (2002).

Table 1. Group average lymphocyte subsets before and after the sunbathing period.

Lymphocyte subsets	Before sunbathing	After sunbathing	Wilcoxon matched pair test results significance p
	mean $\pm$ S.D.	mean $\pm$ S.D.	
CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> (cells/ $\mu$ l)	1205 $\pm$ 330	1189 $\pm$ 283	0.877
CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> (%)	48.6 $\pm$ 5.1	51.1 $\pm$ 5.3	0.022
CD3 <sup>-</sup> CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> (cells/ $\mu$ l)	266 $\pm$ 75	197 $\pm$ 91	0.032
CD3 <sup>-</sup> CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> (%)	11.1 $\pm$ 2.8	8.4 $\pm$ 3.5	0.005
CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> (cells/ $\mu$ l)	225 $\pm$ 87	349 $\pm$ 171	0.011
CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> (%)	9.1 $\pm$ 2.9	14.7 $\pm$ 6.2	0.001
CD3 <sup>+</sup> HLA-DR <sup>+</sup> (cells/ $\mu$ l)	113 $\pm$ 69	187 $\pm$ 97	0.002
CD3 <sup>+</sup> HLA-DR <sup>+</sup> (%)	4.6 $\pm$ 2.3	8.1 $\pm$ 3.3	0.001



## AUTORI ELULUGU

### Mai Vaht

Sünniaeg ja koht: 04. mai 1967, Rapla

Kodakondsus: Eesti

Abielus, 1 laps

E-mail: maivaht@hotmail.ee

#### Haridus

1991 – 1993 Tartu Ülikool, internatuur üldarsti erialal

1985 – 1991 Tartu Ülikool, arstiteaduskond ravi erialal

1982 – 1985 Rapla Ühisgümnaasium

1974 – 1982 Raikküla Põhikool

#### Teenistuskäik

02. 2001 kuni tänaseni AS Sanatoorium Tervis, arst

01. 2002-12. 2002 Tartu Ülikooli Pärnu Kolledži kurortoloogia labor, erakorraline teadur

07. 1993-12. 2001 Pärnu Kurortoloogia ja Taastusravi Instituut, teadur

08. 1991-06. 1993 Pärnu Haigla, arst-intern

#### Teadustegevus

Teadustööd on käsitletud reumatoloogiliste ja perifeerse närvisüsteemi haigustega haigete kuurortravi, ultraviolettkiirguse toimet tervisele. Olen osalenud kuues teadusprojektis, neist viit uuringut on finantseerinud Eesti Teadusfond. 8 teadusartikli, 6 rahvusvahelise ja 4 vabariikliku kongressi ja konverentsi teeside autor ja kaasautor. Olen esinenud ettekannetega 7 ja stendiettekandega 1 korral.

#### Erialane täiendõpe

06. 04. – 26. 04. 1999 Humboldt Universitat, Charite Campus Wirchow Klinikum – praktiline kursus elektromüograafia alal (Berliin)

05. 06. – 12. 06. 1994 IUIS:SSI:BAIS:ESI course – kursus „Autoimmunity: Basic and Clinical“ (Tartu)

22. 03. – 05. 04. 1993 Stocholm College of Health and Caring Sciences – immunoloogia kursus (Tallinn)

Regulaarne osalemine TÜ Arstiteaduskonna Täienduskeskuse kursustel

## TARTU ÜLIKOOLI MAGISRITÖÖD RAHVATERVISES

1. **Diva Eensoo.** Kehalise aktiivsuse seosed vaimse tervise ja isiksuse omadustega.
2. **Karin Lilienberg.** Antropomeetrilised näitajad ja nende seosed vereplasma lipiidide ning arteriaalse vererõhuga Tallinna kooliõpilaste uuringute alusel aastatel 1984–86 ja 1998–99.
3. **Liis Merenäkk.** Koolilaste alkoholi ja narkootikumide tarbimise seos isiksuseomaduste ning vereliistakute monoamiinoksüdaasi aktiivsusega.
4. **Anneli Zirkel.** Ravimite ja rahvameditsiini meetodite kasutamine Eesti elanike poolt.
5. **Valentina Orav.** Tartu linna siseujulate tervisekaitseline olukord ja vee kvaliteet.
6. **Katrin Kiisk.** Muutuste käsitlemine organisatsioonikultuuri, juhtide rolli, meeskonnatöö ja alternatiivide hindamise aspektist SA TÜK Kopsukliiniku asukoha muutuse näitel.
7. **Mare Remm.** Helmintiaaside esinemine Tartu piirkonna lastepäevakodude lastel ja seda mõjutavad tegurid.
8. **Liis Rooväli.** Haiglaravi kasutamine ja kättesaadavus Eestis: demograafilised erinevused ja kauguse mõju.
9. **Krystiine Liiv.** Suitsetamise seotus isiksuseomadustega teismeliseas.
10. **Svetlana Lissitsina.** B- ja C-viirushepatiitide haigestumuse epidemioloogiline uurimine Ida-Virumaal.
11. **Tiiu Rudov.** Immuniseerimise järelevalves esinevad probleemid.
12. **Natalja Šubina.** Solaariumiteenuse tervisekaitsealased aspektid.
13. **Mihhail Muzõtšin.** Fluoriidide sisaldus Pärnu alamvesikonna elanike joogivees, nende toksilisusest tulenevate terviseriskide analüüs ja võimalik juhtimine.