

Závodní ústav národního zdraví v uranovém průmyslu, Příbram

Ú s e k o v á z p r á v a

etapy dílčího úkolu č. P - 09 - 335 - 053 - 02/3

**VLIV IONIZUJÍCÍHO ZÁŘENÍ NA HUMORÁLNÍ A TĚĀNOVÉ IMUNITNÍ
MECHANISMY LIDSKÉHO ORGANISMU.**

**Odpovědní řešitelé: MUDr. Jifina A n d r i í k o v á
 Doc. MUDr. Vladimír W a g n e r, CSc**

Příbram 1973

**Vliv krátkodobé vyšší expozice ionizačním záření na
hladiny imunoglobulinů (IgG, IgA, IgM) u horníků UD.**

Andrlíková J., Wagner V., Pálek V.

Statistické zpracování Burian I.

Spolupráce Janský Z.

Technické laboratorní zpracování Franzl J.

**ZÚNZ uranového průmyslu, Ústav hygieny práce
v uranovém průmyslu Píbram**

O b s a h .

Úvod	str. 2
Materiál a metody	str. 8
Výsledky	str. 9
Diskuse	str. 11
Závěry	str. 15
Souhrn	str. 16
Tabulky a grafy	str. 17
Literatura	str. 32

Ú v o d.

Dříve, než se začneme zabývat výkladem imunologických následků ionizujícího záření u lidí, je třeba si ujasnit některá základní pozorování a výsledky pokusů na zvířatech. Přesto, že nelze klást rovnítko mezi jakýmkoli zvířecím druhem, reakce savčího organismu u jednotlivých druhů se patrně příliš kvalitativně neliší a máme jisté právo ze shodných výsledků, docílených na zvířatech, vyvozovat hypotézy pro chování lidského organismu. Rozdíly jsou hlavně ve velikosti dávky, časovém rozdělení dávkového příkonu a v cestě podání. U lidí nás především zajímají účinky dávek ionizujícího záření vleklo rozložených v čase, protože předmětem našeho studia jsou horníci uranových dolů (UD), kde expoziční rychlost se pohybuje v rozmezí, které v pokusech na zvířatech se prakticky neužívá. Na rozdíl od obvykle sledovaného záření gama, je to převážně záření alfa, případně beta, protože radiální expozice horníků UD se uskutečňuje inhalací radionuklidů a podílí se na ní především proměnná expozice dečinným produktem ^{222}Rn . Proti tomu expozice zevnímu gama záření je přibližně stálá a v průměru nepřevyšuje za rok 1/5 nejvýše přípustné dávky pro celé tělo.

Radon se rychle rozpadá na radioaktivní izotopy těžkých kovů, jejichž poločas rozpadu je uveden na tabulce č. 1. Krátkodobé dečinné produkty, převážně alfa zářice, po rozpadu se adsorbují na částice prachu a s ním se dostávají do dýchacího ústrojí. JACOBI 1973 uvádí, že expozice uranových horníků ionizujícímu záření na úrovni bronchiální sliznice se uskutečňuje z největší části částicemi aerosolu, na které jsou ^{222}Rn a jeho dečinné produkty navázány. Volné atomy jsou zpravidla přítomny zhruba v 5-30 % množství částicového záření, a to tím více, čím lépe je důl větrán. Částičky jsou pochopitelně v krátké době transportovány do regionálních lymfatic-

kých uzlin, kde se jejich záření dále uplatní, pokud nedošlo k rozpadu nuklidů už na a ve sliznici. U volných atomů ^{222}Rn můžeme předpokládat průnik do cirkulace na základě obecných vlastností plynů. Podíl radonu na celkové dávce na epitel cest dýchacích je asi 0,5 %.

Kritickým orgánem v našem případě je tedy epitel dýchacích cest, kde se uvolňují značná kvanta energie, která mohou nepochybně kromě mutačních účinků onkogenních ovlivňovat i místní plicní imunitní aparát. Zde je třeba mít na mysli, že jednou z prvních buněk, která stojí v cestě průniku radionuklidů, je plicní makrofág. Je pravda, že dodnes není bezpečně znám ani jeho původ, ani fyziologická funkce (přehl. v. VAN FURTH a THOMPSON 1971). Pro jejich původ z kostní dřene svědčí práce na ozářených zvířatech: došlo se k názoru, že kmenové buňky kostní dřene, usazující se z dřene v intersticiu plicní tkáně musí projít nejprve zráním, při kterém plicní makrofágy dostávají teprve své typické biochemické a funkční znaky (BOWDEN aj. 1969). Předpokládá se, že se účastní významně na odstraňování aerosolových částic (DIRECTION de la Protection de la SURETÉ SANDELOGIQUES). Aktivované infekci, stávají se významnou buňkou v obraně proti tak důležitému mikrobu, jako je *Mycobacterium tuberculosis* (přehl. v. DANNEBERG 1968). Role makrofágů ostatního těla je obdobná, i když se může v detailech lišit. Jednou z nejvýznamnějších funkcí makrofágů je zpracování antigenní informace a její předání lymfoidním buňkám. Lymfoidní buňky pak po dalším vývoji buď tvoří imunoglobuliny nebo zprostředkují tzv. buněčnou imunitu (DUMENDE 1971). Mezi makrofágy a lymfocyty se odehrávají významné interakce, ovlivňující vzájemně obojí typ buněk (MCONEY a WADSMAN 1970, SEEGER a OPPENHEIM 1970, PEARSON a RAFFEL 1971, THORBECKE a THEIS 1970, SIMON a SHEAGREN 1972).

Makrofágy a jejich funkce byly již zkoumány z několika hledisek, blízkých našemu zájmu. Tak HARRIS aj. 1970 zkoušeli spotřebu energie lidských alveolárních makrofágů u kuřáků.

Zjistili, že u nich spotřeba glukosy je mnohonásobně zvýšena ve srovnání s nekuřáky. U nemocných karcinomen jsou makrofágy zbaveny až 90 % své fagocytární funkce, protože v séru postižených osob chybí zvláště makrofágy povzbuzující působek. (PISANO aj. 1970). Další pozorování se sice týká křeččích fibroplastů, avšak mohlo by mít význam při oceňování prostředí UD: explantáty zmíněných buněk ve zvýšených teplotách ztrácí variabilitu a jejich radiosensitivita je zvýšena podstatným způsobem (BEN HUR aj. 1972).

Dalším, už více diferencovaným orgánem imunity, který může být postižen ionizujícím zářením z akumulovaných radionuklidů v dýchacích cestách, jsou lymfatické uzliny. Jejich funkce na vytváření Ig, ale i buňkami mediované imunity je dosti dlouho dobře známa. (NOSSAL a ADA 1971). V souvislosti s ionizujícím zářením alfa a beta však dosud byla málo zkoumána. Ovšem lokální ozáření imunitního aparátu, nacházejícího se v lymfatických uzlinách, nemůže mít trvalý účín a je regenerováno repopulací buňkami z ostatního těla (BENNINGHOFF aj. 1969), pokud nejsou postiženy zářením i primární zdroje imunitních buněk (viz níže).

Dýchací cesty a jejich lymfatický aparát nejsou však jediným orgánem, postiženým při profesionální inhalaci radionuklidů v UD. ²²²Rn a dečinné produkty se krevním oběhem dostávají rychle do celého těla. Přesto, že imunitní aparát je rozšířen po celém těle, můžeme v dalším uvažovat několik hlavních tkání: thymus, kostní dřeň, slezinu a střevo. V těchto tkáních se nachází podstatná část všech buněk schopných imuno-kompetence buď ihned nebo po vývoji z kmenových buněk. Thymus přitom hraje jakousi nadřazenou řídicí úlohu (GENSHON a HENCIN 1971). V poslední době se ukázal zvláštní význam střevní stěny a jejího lymfatického aparátu nejen pro tzv. slizniční obranu (HEHEMANS aj. 1970). Z tohoto důvodu je třeba věnovat i z hlediska záření intestinálnímu traktu vysokou pozornost. K jeho postižení může dojít jednak resorpcí a pasáží radionu-

hlidě, které do něj pronikají spolýkáním anebo krví, zásebníci střevní trakt. Protože dávka, absorbovaná ve střevě není patrně vyšší než 10 % celkové absorbované dávky v ostatních orgánech a tkáních, může se poškození imunitního aparátu střeva dostavit až mnohem později než u dýchacího aparátu, zato možno očekávat poruchu závažnějšího rázu, protože se snižuje samoregenerační schopnost imunitního aparátu celého těla.

Význam lymfocytární imunity pro odolnost proti nádorům je dnes už nesporný. Schopnost transformace lymfocytů, vyjadřující do určité míry funkční stav lymfocytů bývá snížena jak u leukemií (THUBOWITZ aj. 1966, SMITH a COWLING 1972), tak i u Hodgkinovy lymfogramulomatomy (HOLM aj. 1967, HEINE a STORBE 1968, JACKSON aj. 1970). Ale i u solidních karcinomů lze pozorovat snížení blastické transformace lymfocytů po stimulaci PHA (SAUBON aj. 1968, LAVAL aj. 1971, BRAHMANOVÁ a DEILLY 1973), i když u osob, postižených karcinomem bývá lymfocytární funkce snižována zvláštěm, docud neidentifikovaným faktorem nacházejícím se v séru nemocných nádorem (VÁNKY aj. 1971, AL-SARRAF aj. 1971, HAN a TAKITA 1972). Nejvýznamnějším dokladem je však přímá cytotoxická reakce lymfocytů z nemocných nádorem k nádorovým buňkám pěstovaným in vitro (MELSTRÖM aj. 1970, BUSENÍK aj. 1970, NAGEL aj. 1972).

Kromě lymfocytů jsou důležitým mechanismem obrany těla imunoglobuliny (Ig), tvořené specializovanými buňkami, které z největší části patří k tzv. plasmatickým buňkám. Avšak i některé lymfocyty, morfologicky nerozeznatelné od ostatních, mají schopnost tvořit Ig; nazývají se B-lymfocyty. Funkční náplň Ig jsou protilátky: vazebné místo pro antigeny je jednou částí Ig řetězce. Není pochyb o významu Ig protilátek pro obranu savčího těla proti řadě mikrobiálních i virových infekcí (NOSDAL 1939). Nejlépe pro to svědčí chorobné stavy, při kterých Ig v těle nejsou přítomny vůbec nebo jejich hladiny jsou podstatně sníženy (PETERSON 1955, WAGNER 1967, SELL 1968, GORDON 1969, VACEK aj. 1969, WEDGWOOD 1971). Vzhledem k tomu je pochopitelné, že protilátky se staly významnými objekty pokusů o vlivu záření na imunitu (přehl. WAGNER 1972). Ovšem protilátky, kolující v krvi, předstávají vždy

heterogenní směs, skládající se z různých Ig tříd a je tedy nasnadě otázka, zda se různé Ig nechovají po ozáření odlišně. Přitom je nutno ještě mít na mysli, že může být postižena jak tvorba v příslušných buňkách, tak i regulace jejich tvorby a nakonec i jejich katabolismus.

Struktura lidského gamaglobulinu se mění ozářením *in vitro* (LUZZIO 1962). U ozářených králíků dochází po těžkém celotělovém ozáření k potlačení tvorby IgM a IgG (TALIAFERRO 1968). U ozářených myšek docházelo k lehkému snížení IgM, střednímu IgG a význačnému IGA (BAZIN a MICLEN 1967, BAZIN 1968). Pokud dojde k ozáření před imunizací, dochází k podstatnému poklesu IgM protitělek, IgM byl nejen mnohem citlivější k záření než IgG, ale jeho poškození postrádalo v podstatě práh. D₃₇ bylo totiž pouze 74 R. Tato šasná imunitní odpověď IgM se odehrává hlavně ve slezině, (BERLIN 1965). Přitom však katabolismus pasivně podaných různých tříd Ig značkováných izotopem je odlišný: IgM a IGA jsou prakticky nezměnné, kdežto poločas IgG je snížen přibližně na polovinu. Zdá se, že ztráta Ig se odehrává na bási exsudativní gastroenteropatie (BAZIN a MALITOVÁ 1969, BAZIN 1970), zejména to platí pro IGA (BAZIN aj. 1971). Toto je tedy další významné poškození sliznice střeva, ke kterému může přistoupit už dříve zmíněné poškození střevního lymfatického aparátu. Zmíněná data byla však získána na hlodavcích, na vepřích po smrtelné dávce 1600 rad proti tomu nedošlo vůbec k významnému pohybu IgM a IgG, kdežto IGA hladiny dokonce stouply (BAZIN aj. 1971).

Možno předvídat chování hladin Ig u ozářených lidí. Tož proto ne, že zmíněné výsledky byly vesměs získány jednorázovým ozářením zvířat expozičními značně vysokými, kdežto u horníků UD jde o malé dávky záření, absorbované dlouhodobě při malých (nižších) expozičních rychlostech. I za těchto podmínek naše dřívější studie ukázaly u horníků určité změny.

Byl prokázán pokles průměrných hladin imunoglobulinů G a ^M v krevním séru horníků uranových dolů po delší expozici důlnímu prostředí s ionizujícím zářením (ANDRLÍKOVÁ a WAGNER 1969, 1971). Ve větších kolektivech horníků po expozici dávkám nepřesahujícím přijatelné riziko byly však pozorované rozdíly proti kontrolním souborům statisticky významné pouze u skupin horníků exponovaných delší dobu důlnímu prostředí (nad 5 let).

Geologické podmínky v dolech oblasti "Hamr" poskytly nám příležitost ke studiu náhodného vlivu krátkodobého, podstatně vyššího expozičního příkonu ionizujícího záření na hornický kolektiv (WAGNER, ANDRLÍKOVÁ a ŠEVC 1973). Pozorování těchto změn a jejich regenerace je předmětem této práce.

M a t e r i á l a m e t o d y.

- - - - -

Bylo vyšetřeno 35 horníků o průměrném věku 29,9 let, zaměstnaných v podzemí uranových dolů v oblasti "Hamr". Poprvé jim byla odebrána krev před nástupem do zaměstnání, kdy všichni byli schopni práce v podzemí. Druhý odběr následoval za 8 měsíců po nástupu do práce, za několik týdnů poté, kdy u všech došlo ke zvýšené expozici ionizujícím záření v důsledku havarijní situace v důlním prostředí. Průměrná expozice dočasným produktům radonu byla v této době 7,35 WLM (Working Level Month). K této zvýšené expozici došlo asi během tří měsíců. Třetí odběr byl proveden už jen u 26 osob za 2 roky po nástupu do práce, tedy po více než 1 roku od havárie. Během tohoto druhé-ho období činila průměrná expozice 0,13 WLM. Pro vzájemné srovnání mezi výsledky jednotlivých odběrů byly užity výsledky jen oněch 26 horníků. Pro srovnání s další skupinou pracovníků jiné důlní oblasti byly užity výsledky všech 35 osob.

Dále byla odebrána jednorázově krev skupině 35 horníků v oblasti "Příbram", zaměstnaných 1 rok po průměrné expozici 4,7 WLM. U této skupiny byl expoziční příkon rozdělen přibližně rovnoměrně na celý rok.

Hladiny Ig byly stanoveny radiální imunodifuzí dle Fahey a Mc Kelvey 1965 v mg/ml sera soupravami IDP fy SEVAC Praha. Vyšetřování bylo zapečáto před zavedením mezinárodní standardy WHO, která užívá arbitrárních jednotek. Přepočet naší užitých standard "SEVAC" na tyto jednotky byl proveden Národní referenční laboratoří pro imunoglobuliny (Doc. Zavázal): 100 j Ig činí pro IgG = 8,0 mg/ml, pro IgA 2,0 mg/ml, pro IgM 0,5 mg/ml.

Statistické zpracování bylo provedeno Studentovým t-testem a Wilcoxonovým párovým testem.

V ý s l e d k y.

- - - - -

Obr. 1. ukazuje průměrné hladiny všech tří Ig ve třech odběrech. Zvláště nápadné jsou rozdíly v IgG hladinách. Studentův t-test, jehož kritická hodnota je pro 95 % 2,05 a pro 99 % 2,77, jeví nevýznamné rozdíly pouze ve srovnání prvního a druhého odběru pro IgA a ve srovnání prvního a třetího odběru pro IgM. Ostatní rozdíly mezi odběry přesahují kritickou hodnotu pro 99 %. Obr. 2. uvádí rozptyl individuálních hladin Ig. Ukazuje se, že průměrové rozdíly v obr. 1. jsou způsobeny pro IgG zejména posunem většiny hodnot v druhém odběru pod úroveň 10 mg/ml, kdežto vzestup v třetím odběru je způsoben zejména přesunem hodnot nad 10 mg/ml. Tabulka 2, nalezené rozdíly vyhodnocuje statisticky. Obr. 3. znázorňuje absolutní i relativní četnost těch případů, kde hladiny Ig se dostávají buď pod spodní hladinu normálu (pro IgG $\leq 7,0$ mg/ml, pro IgM $\leq 0,7$ mg/ml), nebo nad její vrchní hladinu (pro IgG $\geq 10,0$ mg/ml, pro IgM $\geq 1,8$ mg/ml). Při prvním odběru je horníků, jejichž hladiny vybočují z normálu velmi málo a pouze jediný je pod normálem. Při druhém odběru stoupá značně počet těch, kteří se dostali pod spodní hranici normy pro IgG i IgM (téměř 1/4). Proti tomu v třetím odběru vystupuje hladina IgG u 67 % horníků nad horní hranici normy. Nikdo už nemá v IgG hodnoty podnormální a v IgM jsou to jen dva případy (15 %). U ostatních horníků zůstaly hladiny v mezích normálu. Avšak u mnoha z nich došlo k pohybu hladin uvnitř horní/dolní hranice, jak ukazují významné rozdíly průměrných hladin celých skupin. Obr. 4. ukazuje průměrné hladiny Ig jak u souboru "Hamr", tak u souboru "Příbram". Výsledky jsou v oblasti "Hamr" nižší pro IgG a IgM, avšak tento rozdíl nebyl v t-testu významný.

Korelace mezi expozicí I₂ a poklesem hladin IgG po roce expozice je velmi nízká (koeficient korelace 0,118). Korelace pro IgM prakticky chybí vůbec (koeficient korelace 0,0285).

D i s k u s e.

- - - - -

Sniženi průměrných hladin některých tříd Ig, jak jsme je pozorovali dříve u horníků oblasti Příbram po delších dobách práce v prostředí UD (ANDRŮKOVÁ a WAGNER 1969, 1971) můžeme zjistit i po expoziční době tak krátké, jako je jeden rok. Je však nutno vzít v úvahu, že z důvodů geologické poruchy byli horníci v oblasti "Hamr" vystaveni po omezenou dobu několikanásobnému expozičnímu příkoku než ve srovnávané oblasti příbramské. Postiženy byly zejména třídy IgG a IgM, tedy třídy, zvláště významné pro celkovou obranu těla před náhazou. U některých postižených došlo dokonce k poklesu pod takové hladiny, které obvykle chrání před častějšími nebo chronickými infekcemi (VACEK aj. 1969). Z postižených bylo 9 horníků častěji nemocných záněty horních cest dýchacích. Po vyřazení z práce v podzemí se stav upravil až na 2 případy, kdy bylo doporučeno k zábraně dalších infekcí podat gamaglobulin.

Významné je nepochybně pozorování, že poměrně krátkodobá, i když vyšší expozice vedla k větším změnám, než dlouhodobá expozice menšími dávkami i. z. z našeho prvního pozorování. To je ostatně v souladu s experimenty na zvířatech. S pokusnými výsledky souhlasí i další pozorování, že pod vlivem přibližně stejných expozicí nereagují jednotlivci stejně. Variabilita imunologické odpovědi hladinami Ig je značná. To je patrné důvodem, proč výpočet korelace mezi expozicí, vyjádřenou ve WLM (Working Level Month) a poklesem hladin IgG se ukázal jako přesvědčivý (koef. korelace = 0,118), pro IgM korelace prakticky chybí vůbec (koef. korelace = 0,0285). Jinými slovy závisí zřejmě více na vnímavosti či odolnosti jedince k ozáření, než na výši dávky samotné. Pokud jde o přesnost určení dávky, ARCHER např. uvádí při hodnocení vlivu radiální expozice na plicní funkce horníků UD, že určené koncentrace nejsou zcela přesné, a že v jednotlivých dolech jsou pouze aproximační, které kila

sifikují pracovníky dolů na relativní stupnici. Kumulativní vliv chronické expozice dešťovým produktům radonu je spíše ve vztahu k letům v podzemí, kdežto přechodné náhlé vlivy jsou spíše ve spojitosti s hladinou záření. Dávka může být podle ARCHERA ovlivněna i ventilační schopností plic, související s obstrukční bronchitidou, emfysemem apod. u pracujících uranových dolů. Konečně není jednotu v přepočtu WLM na jednotku rad a rem a různí se literární údaje, týkající se odhadu dávky, která zvyšuje významně mortalitu na karcinomu plic. JACOBI 1973 považuje 1 WLM za ekvivalentní 0,5-1 rad a 1 rad pokládá za rovný 10 rem pro alfa záření. Proti tomu ŠEVC a PLÁČEK 1973 pokládají 1 WLM za ekvivalentní 7 rad dle výpočtu ARCHERA aj. 1932. To znamená, že na úrovni bronchiální sliznice se během let strávených v uranových dolech uplatňují kumulativní dávky v rozmezí zhruba 100 až 4 000 rad podle expoziční doby a způsobu přepočtu; v rem je to tedy asi 10 x více. Na úrovni sliznice střední by to bylo asi 10 - 400 rad (100 - 4 000 rem) za předpokladu, že touto cestou se uplatní asi 10 % plicního příkonu. Protože v pokusech se popisují první účinky gama záření na protilátkové mechanismy už od dávek mezi 50 - 100 r, docházíme k poznání, že dávkové příkony v uranových dolech mohou teoreticky ovlivnit imunitní mechanismy. Pokud jde o dávky, zvyšující podstatně mortalitu na karcinomu plic začínají dle JACOBIHO 1973 od 300 WLM výše, i když i pod touto hranicí je možno pozorovat zvýšený výskyt karcinomu plic. Na daleko větším materiálu posunují tuto hranici směrem dolů ŠEVC a PLÁČEK 1973, a to ke 100 WLM. Dalším momentem je pozorovaná individuální variabilita imunologické odpovědi u zvířat. To ovšem nemusí platit pro vysoké dávky, jejichž účinek na člověka jsme my neměli možnost sledovat.

Pokud se týká mechanismu, kterým dochází u horníků vystavených důlnímu prostředí k poklesu hladin Ig v krvi, nejde s největší pravděpodobností o přímé působení na lymfocitní buňky tvořící T_H. Vnímavost zvířecích buněk k ionizujícímu záře-

ni, měřená v kulturách in vitro je totiž poměrně nízká. K poškození je třeba dávek, vyjádřených stovkami až tisíci radů (VAND a MAKINODAN 1969, SENN a Mc CULLOCH 1970, RICKINSON a ILBENY 1971). Lidské lymfoidní buňky jsou snad o něco vnímavější, avšak v jejich kulturách i tak vysoká dávka jako je 100 rad snižuje počet přežívajících buněk jen na 90 % a D_0 byla stanovena na 88 rad (DREWINKO aj. 1972). Uchronicky podávaného záření se citlivost imunokompetentních buněk zvištat ještě snižuje získáním určitého stupně radioresistence (PETROV a CHEREDEEV 1972). U lidských buněk pozorovali DREWINKO aj. 1972 rovněž po rozdělení dávek záření určitou zvýšenou odolnost. Je tedy třeba uvažovat o nepřímém účinku i.z. na buňky, tvořící Ig, abychom mohli vysvětlit pokles Ig i po tak nízkých dávkách, jak tomu bylo v našich pozorováních. Podle BACQUA a ALEXANDRA 1961 může jít o stresový mechanismus s mobilizací adrenokortikoidních hormonů.

Neméně zajímavá je regenerační schopnost Ig systému, kterou na buňkách lymfatického systému lidí pozorovali DREWINKO aj. 1972. Regenerace organismu po ozáření je ovšem velmi komplexní jev, závisící nepochybně na spolupráci mnoha orgánů (GLANAN 1970, TAKEADA aj. 1971). V našich pozorováních není regenerace stejná pro všechny Ig systémy těla, stejně jako není stejná jejich vnímavost. IgM systém je nejvnímavější. Po rece expoziice dochází k významnému poklesu jeho hladin, po druhém roce, kdy průměrná expoziice souberu byla daleko nižší (0,13 WLM proti 7,35 WLM) vystoupily hladiny IgG nad hladiny výchozí při vstupu do práce v UD. Dochází tedy k hyperekpenzaci. Domníváme se, že jde o jev regenerační. U IgM nemá pohyb hladin tak extrémní charakter. IgM systém je z hlediska fylogenetického starší než IgG a tedy snad i přizpůsobivější. Stoupnutí hladin IgM může mít i význam kompenzační, kde známá zpětná vazba vyšších hladin IgG při svém poklesu přestává udržovat nízké hladiny IgM. U IGA po jednoroční expoziici i.z. nedochází k poklesu, zato jej pozorujeme po druhém roce, kdy IgG a IgM už stoupají. Význam tohoto jevu není zatím dost jasný, v každém případě svědčí proto, že regulační mechanismy, postižené vlivem

práce v podzemí UD a později se zotavující, nejsou pro všechny třídy Ig totožné. Určité vysvětlení k chování Iga vidíme z práce BAZINA 1971, jak jsme uvedli v úvodu - poškození imunitního aparátu střeva se může projevit až později vzhledem k uváděným 10 % z celkového dávkového příkonu alfa záření. Jde zřejmě o poruchu prostupu Iga, tvořeného ve střevní sliznici do plasmy. Větší část Iga, syntetisovaného ve střevě přechází do lumen střeva a odchází se střevním obsahem. Abychom se mohli pokusit vysvětlit chování Iga, bude nutné sledovat jeho hladiny nejen v séru, ale i v moči a stolici.

Je tedy již dnes možno říci, že hladiny Ig reagují citlivěji na působení prostředí UD s i.z. než krvetvorné tkáně a jiné systémy, jejichž změny lze zjistit biochemickými vyšetřeními, používanými v rámci preventivních prohlídek zaměstnanců UD. Nelze zatím prohlásit pozorované změny za specifický následek pouze vlivu i.z., protože při práci v podzemí jsou horníci vystaveni dalším nepříznivým faktorům zevního prostředí jako je prašnost, hluk, teplota, vlhkost aj. i když ionizující záření má vliv bezesporu převládající. Je vysoce pravděpodobné, že tyto faktory se spoluúčastní na dotváření konečného imunologického profilu každého zaměstnance. Nicméně se domníváme, že Ig testu bude možno použít jednak při výběru osob přijímatelných zdravotních prohlídkách k práci v podzemí (osoby s hodnotami pod určitou tzv. kritickou mez by nebylo vhodné vystavovat dalším nepříznivým faktorům v důlním prostředí). Kromě toho snad při vyřazování pracovníků, kteří překročili roční přípustnou mez radiční zátěže mohou v budoucnu sloužit kromě kritérií dozimetrických i kritéria imunologická. ✓

Z á v ě r.

- - - - -

Humorální imunitní reakce a je zprostředkující buňky a tkáně, sledované v naší práci Ig testem se ukázaly citlivější, než tkáně krvetvorné a jiné systémy, vyšetřované u horníků UD. Tuto závažnou reakci nemůžeme zatím přičíst pouze i. z., protože při práci v podzemí UD přistupují i jiné nepříznivé faktory zovniho prostředí. Nicméně osoby s kriticky nízkými hladinami Ig by nebylo vhodné těchto nepříznivých faktorům důlního prostředí vystavovat.

Podle našeho názoru by bylo možné Ig test zařadit do rámce preventivních periodických prohlídek zaměstnanců UD a pomoci tak při jejich výběru pro práci v podzemí. V tomto směru pokračuje naše studie a po ukončení (do konce roku 1974) podáme konkrétní návrh na vyšetřování Ig séra horníků UD.

Zvýšenou pozornost budeme dále věnovat chování sérového Iga, a to BAZINEM 1971 uváděnému vlivu záření na prostup Iga stěnou sířevní, a tím i jeho větší ztrátě.

Z výše uvedených poznatků o působení ^{222}Rn a deofinných produktů na epitel dýchacích cest předpokládáme též poruchu sekročního Iga, tvořeného v bronchiální sliznici.

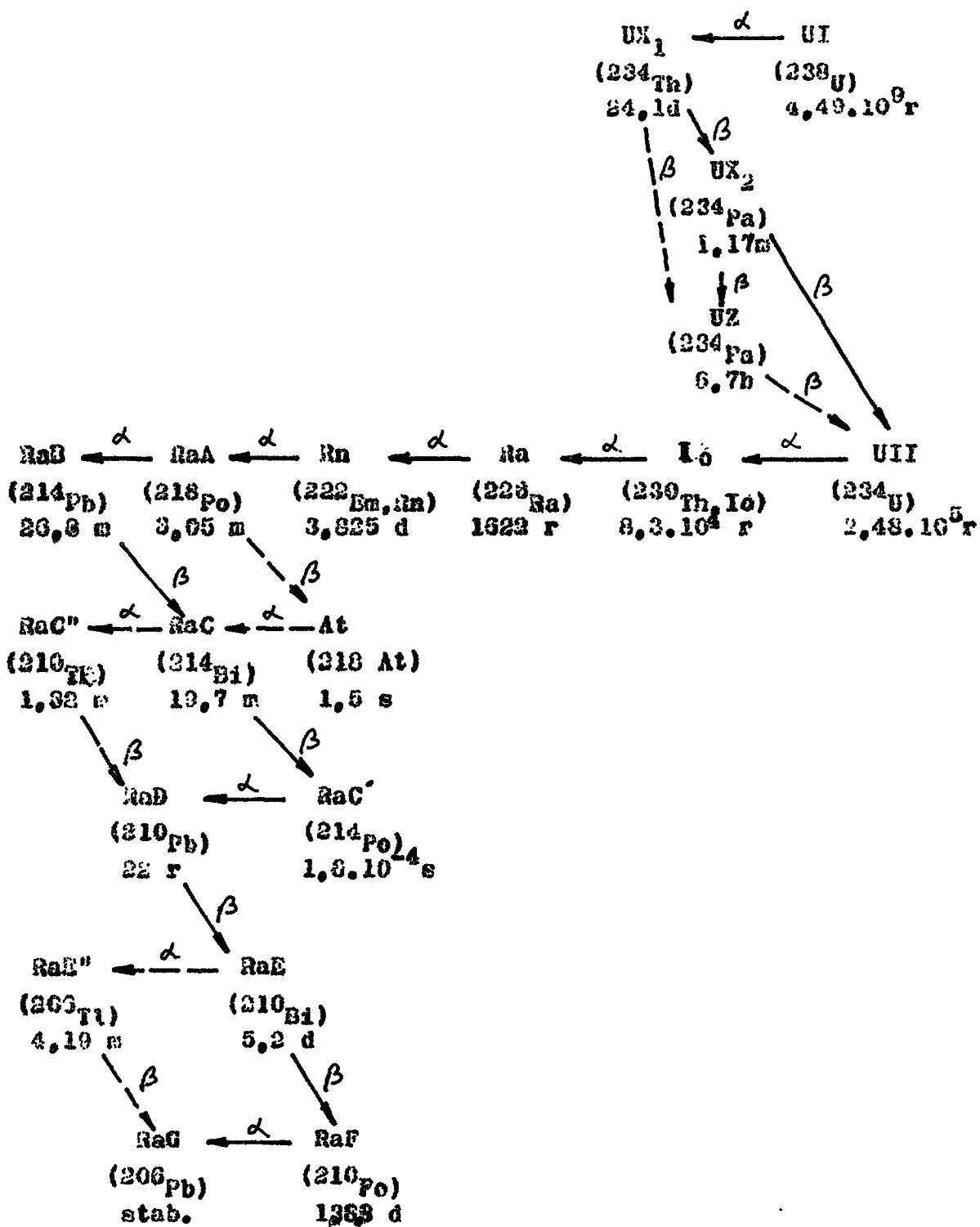
Závěrem lze tedy říci, že poslední literární údaje i naše výsledky potvrzují hypotézu, že v podmínkách uranových dolů může dojít k ovlivnění imunitních mechanismů.

S e u h r n.

- - - - -

U horníků ÚD v oblasti "Hamr" byly sledovány hladiny IgA, G a M v krevním séru, a to při vstupu do práce v podzemí po jednom a dvou letech expozice. Průměrná expozice dečinným produktem ²²²Rn byla v prvním roce 7,35 WLM, ve druhém roce 0,13 WLM. Hodnoty IgG a IgM byly po prvním roce expozice významně sníženy, zatímco IgA se spíše zvyšovaly. Po druhém roce dochází k významnému vzestupu hladin IgG a IgM, při čemž u IgG přesahují hodnoty výchozí - dochází tedy k hyperkompenzaci. IgA po druhém roce naopak klesá. Závislost hodnot Ig na radiační expozici je nepatrná a projevují se zde individuální variace. Je uváděna možnost zařazení Ig testu do rámce preventivních periodických prohlídek zaměstnanců uranových dolů.

Tab. 1. Rozpadová řada uranová.



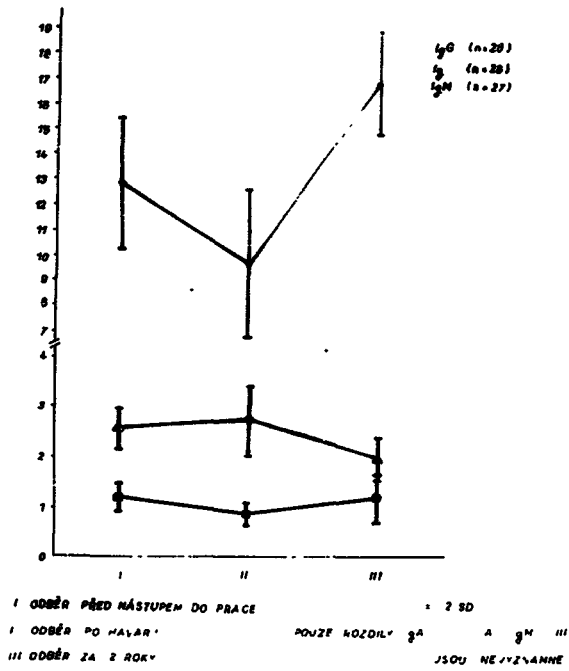
Tab. 2. Srovnání relativních rozdílů Ig hodnot.

Rozdíly mezi od- běry (indivi- duální)	IgG		IgA		IgM	
	střední hodnota rozdílu	95 % rozmezí rozdílu	střední hodnota rozdílu	95 % rozmezí rozdílu	střední hodnota rozdílu	95 % rozmezí rozdílu
I : II	+ 3,230	1,68 až 4,78	- 0,141	- 0,46 až 0,2	0,361	0,20 až 0,52
II : III	+ 7,109	5,76 až 8,44	- 0,715	- 1,05 až - 0,37	0,258	0,13 až 0,59
I : III	+ 3,870	2,5 až 5,17	- 0,574	- 0,80 až - 0,35	- 0,094	- 0,25 až 0,07

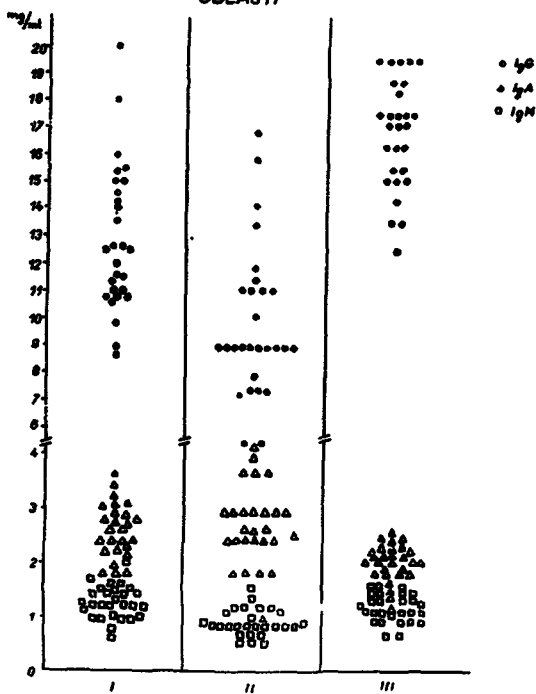
Kritická hodnota $t = 2,05$ pro 95 % a $2,77$ pro 99 %; významné nejsou rozdíly IgA I : II a IgM I : III.

Ostatní rozdíly jsou významné.

Obr.1. PRŮMĚRNÉ HODNOTY I_2 U HORNÍKŮ HAMERSKÉ OBLASTI

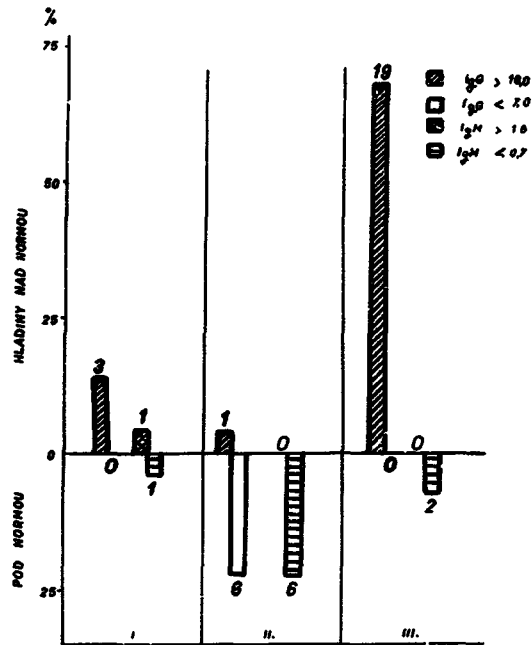


Obr 2 ROZPTYL HODNOT I_g U HORNÍKŮ HAMERSKÉ OBLASTI



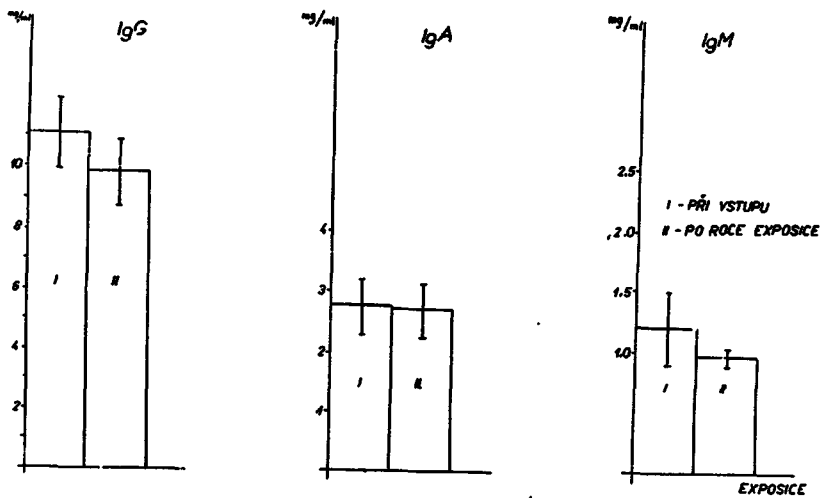
VIZ OBR 1

Obr. 3. POČET HORNÍKŮ S HLADINAMI I_gG A I_gM POD A NAD NORMOU



I ODBĚR PŘED NÁSTUPEM DO PRÁCE
 II ODBĚR PO HAVÁRII
 III ODBĚR ZA 2 ROKY

OBR. 4. I_gG HLADINY HORNÍKŮ U/D PO 1 ROCE EXPOSICE



L i t e r a t u r a .

- - - - -

1. AL-SARRAF K., SARDESAI S., VAITKEVICIUS V.K.: Effect on syngeneic and allogeneic plasma on lymphocytes from cancer patients, patients with non-neoplastic diseases, and normal subjects.
Cancer 27: 1423-1432, 1971
2. ANDRĚJKOVÁ J., WAGNER V.: Sledování hladin imunoglobulinů (IgG, IgA, IgM) v krevním séru horníků uranových dolů.
Pracovní lékařství 23,6: 214-216, 1970
3. ARCHER F.E., LUNDIN F.F.: cit. dle ŠEVČ J. a PLÁČEK 1973
4. BACQ Z.M., ALEXANDER P.: Fundamentals of Radiobiology, Pergamon Press London, 1961
5. BAZIN H.: Radiation and the control of immune response. International Atomic Energy Agency, Vienna: 101, 1968
6. BAZIN H., DABURON P., VAERMAN J.F., HEREMANS J.F.: Serum concentrations of three immunoglobulin classes in pigs after exposure to a X-ray dose of 1600 rads.
Int. J. Radiat Biol 20: 93-95, 1971
7. BAZIN H., MALET F.: The metabolism of different immunoglobulin classes in irradiated mice. I. Catabolism.
Immunology 17: 345-365, 1969
8. BAZIN H., NICKLEN H.S.: Concentration of immunoglobulins in lethally X-irradiated mice.
Nature 215: 742, 1967
9. BAZIN H., MALDAGUE P., HEREMANS J.F.: The metabolism of different immunoglobulin classes in irradiated mice. II. Role of the gut.
Immunology 18: 361-366, 1970
10. BAZIN H., MALDAGUE P., SCHONNE E., CRABÉ P.A., DAULDON H., HEREMANS J.F.: The metabolism of different immunoglobulin classes in irradiated mice. V. Contribution of the gut to serum IgA levels in normal and irradiated mice.
Immunology 20: 571-595, 1971
11. BAZIN H.: L'immunité intestinale.
Path Biol. 18: 1101-1106, 1970
12. BENNINGHOFF D.L., TYLER R.W., EVERETT N.D.: Repopulation of irradiated lymph nodes by recirculating lymphocytes.
Radiat Res 37: 381-400, 1969

13. BEN-HUR E., BRONK B.V., ELIND M.M.: Thermally enhanced radiosensitivity of cultured chinese hamster cells.
Nature New Biology 336: 209-211, 1972
14. BERLIN B.S.: Radiosensitivity of IgM antibody response in mice injected with killed influenza virus.
Radiation Res 26: 554-565, 1965
15. BEY E., HARRINGTON J.S.: Cytotoxic effects of some mineral dusts on syrian hamster peritoneal macrophages.
J.Exp.Med. 133: 1149-1169, 1971
16. BIRNBAUM H.R.: Human appendix and neoplasia.
Cancer 21: 109-116, 1966
17. BOWDEN D.H., ADAMSON I.Y.R., GRANTHAM W.G., WYATT J.F.: Origin of the lung macrophage. Evidence derived from Radiation injury.
Arch Path (USA) 68: 540-548, 1969
18. BRAEMAN J., DERLEY T.J.: Radiotherapy and the immune response in cancer of the lung.
Brit J. Radiology 46: 446-449, 1973
19. BUBENIK J., PERLMAN P., HELMSTEIN K., MOBERGER G.: Cellular and humoral immune responses to human urinary bladder carcinomas.
Int. J. Cancer 5: 310-319, 1970
20. CLAMAN H.N.: Cellular interactions in the immune responses. In: Developmental aspects of antibody formation and structure.
PBague, Academic: 577-584, 1970
21. DANNEBERG A.M.: Cellular hypersensitivity and cellular immunity in the pathogenesis of tuberculosis: specificity, systemic and local nature, and associated macrophage enzymes.
Bact Rev. 32: 85-102, 1968
22. DIRECTION DE LA PROTECTION ET DE LA SURETÉ RADIOLOGIQUES: Role des macrophages alvéolaires dans l'épuration pulmonaire.
23. DEEWINKO B., HUMPHREY R.M., TRUJILLO J.M.: The radiation response of a long-term culture of human lymphoid cells. I. Asynchronous populations.
Int. J. Radiat. Biol. 21: 361-373, 1972

24. **DUMONDE D.C.:** The role of lymphocytes and macrophages in the immunological response.
Springer, Berlin: 1971
25. **FIELD E.J., CASPARY E.A.:** Lymphocyte sensitization in advanced malignant disease: a study of serum lymphocyte depressive factor.
Brit.J.Cancer 26: 164-173, 1972
26. **FURTH v.R., THOMPSON J.:** Review of the origin and kinetics of the premonocytes, monocytes, and macrophages and a brief discussion of the mononuclear phagocyte system.
Ann. Inst. Pasteur 120: 337-355, 1971
27. **GENSHON R.K., HENCIN R.S.:** The DNA synthetic response of adoptively transferred thymocytes in the spleens of lethally irradiated mice.
J.Immunol. 107: 1723-1728, 1971
28. **GONDON B.L.:** Dyscrasias of immunoglobulin production: their impact on modern immunology.
Blackwell, Oxford: 1967
29. **GOOD R.A., GABRIELSEN A.E.:** The thymus in immunobiology: Structure, function and role in disease.
Goeber, New York: 1964
30. **HANAOKA M., NOMOTO K., WAKSMAN B.H.:** Appendix and g_M -antibody formation. I. Immune response and tolerance to bovine g globulin in irradiated, appendix-shielded rabbits.
J.Immunol 104: 616-625, 1970
31. **HAN T., TAKITA H.:** Impaired lymphocyte response to allogeneic cultured lymphoid cells in patients with lung cancer.
New Engl. J. Med. 286: 605-606, 1972
32. **HARRIS J.E., SINCOVICS J.G.:** The immunology of malignant disease.
Mosby Co., St. Louis: 1970
33. **HARRIS J.O., SWENSON E.W., JOHNSON J.E.:** Human alveolar macrophages: Comparison of phagocytic ability, glucose utilization, and ultrastructure in smokers and nonsmokers.
J.Clin Invest. 49: 2086-2096, 1970

34. HEINE K.M., STOBBE H.: Lymphozytenstimulierung bei Morbus Hodgkin in der Zellkultur.
Dtsch. Gesundheitswesen 23: 32-33, 1968
35. HENEMANS J.F., CRADÉ P.A., MASSON P.L.: Biological significance of exocrine gamma-A-immunoglobulin.
Acta. Med. Scand. - Suppl. 445: 84-86, 1968
36. HOLE G., PERLMAN P., JOHANSSON B.: Impaired phytohemagglutinin-induced cytotoxicity in vitro of lymphocytes from patients with Hodgkin's disease or chronic lymphatic leukaemia.
Clin. Exp. Immunol. 2: 351-360, 1967
37. HELLSTRÖM I., HELLSTRÖM K.E., SHEPARD F.: Cell-mediated immunity against common to human colonic carcinomas and fetal gut epithelium.
Int. J. Cancer 6: 346-351, 1970
38. HONDURGER F.: Immunological aspects of neoplasia
KARGER, BASEL, 1970
39. JACKSON S.H., GARRETT J.V., GRAIG A.W.: Lymphocyte transformation changes during the clinical course of Hodgkin's disease.
Cancer 25: 843-850, 1970
40. JACOBI W.: Problems concerning the recommendation of maximum permissible inhalation intake of short-lived radon-daughters. In: Health problems of internal contamination
ed. Bujdosó E., Akadémiai Kiadó, Budapest : 109-120, 1973
41. JACOBSON L.O., MARES E.K., SIMONS E.L., GASTON E.O.: Immune response in irradiated mice with Peyer's patch shielding.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 108: 487-493, 1961
42. KLEIN W.J.: Lymphocyte-mediated cytotoxicity in vitro.
J. Exp. Med. 134: 1236-1252, 1971
43. LAVAL P., BESSON J., MEYER G., KLEISBAUER J.F., CESARINI J.P., ROUQUETTE D.: Surveillance des défenses immunitaires au cours du traitement des carcinomes bronchiques primitifs.
Bull. Cancer 58: 91-102, 1971

44. KOTULOVÁ D., ŠTEFANOVIČ J.: Makrofágy a ich úloha v obranných procesoch organizmu.
Bratisl. Lék.listy 47: 34-40, 1967
45. LUZZIO A.J.: The serological specificity of radiation altered human serum gamma globulin.
Us Army Medical Research Laboratory Rep. 532: 1962
46. MOONEY J.J., WAKSMAN B.H.: Activation of normal rabbit macrophage monolayers by supernatants of antigen-stimulated lymphocytes.
47. NAGEL G.A., SENN H.J., JUNGI W.F., NAYR A.C.: Die Lymphozytenkultur zum Nachweis tumorspezifischer Immunität.
SCHW Med. Wschr. 102: 1179-1183, 1972
48. NAKAHARA A., NISHIOKA K., HIRAYAMA T., ITO Y.: Human tumor virology and immunology.
University Park Press, Baltimore : 1972
49. NOSSAL G.J.V.: Antibodies and immunity.
Basic Book INC, NEW YORK: 1969
50. NOSSAL G.J.V., ADA G.L.: Antigens, lymphoid cells, and the immune response.
Academic Press NEW YORK: 1971
51. PEARSALL N.N., WEISER R.S.: The macrophage.
H. Kington : 1970, North Holland
52. PEARSON M.N., RAFFEL S.: Macrophage-digested antigen as inducer of delayed hypersensitivity.
J.Exp.Med 133: 494-505, 1971
53. PETERSON R.D.A., COOPER H.D., GOOD R.A.: The pathogenesis of immunologic deficiency diseases.
Aber. J. Med. 38: 579-604, 1965
54. PETROV R.V., CHEREDEEV A.N.: High resistance of immunocompetent spleen cells to repeated exposure of X-radiation and its abolition by syngeneic lymphocytes.
Cellular Immunol. 3: 326-332, 1972
55. PISANG J.C., DI LUZIO H.R., SALKY N.K.: Absence of macrophage humoral recognition factor/s/ in patients with carcinoma.
J.Lab.Clin.Med. 70: 141-150, 1970

56. NICKINSON⁸ A.B., ILDBERY P.L.T.: The effect of radiation upon lymphocyte response to PHA.
Cell Tissue Kinetics 4: 549-562, 1971
57. SALOMON J.C.: Surveillance immunologique et cancérogénèse spontanée.
Ann. Inst. Pasteur. 122: 669-675, 1972
58. SAMPLE W.F., GERTNER H.R., CHETIEN F.B.: Inhibition of phytohemagglutinin induced in vitro lymphocyte transformation by serum from patients with carcinoma.
J.Nat.Cancer Inst. 46: 1291-1297, 1971
59. SAUMON G., DENMENGHEM F., SAINT-PAUL M., SOBS C., DECROIX G.: Étude de la culture des lymphocytes au cours des cancers bronchiopulmonaires: étude de 57 cas avant et pendant chimio-thérapie.
Presse Méd. 76: 1657-1660, 1968
60. SEEGER R.C., OPPENHEIM J.J.: Synergistic interaction of macrophages and lymphocytes in antigen-induced transformation of lymphocytes.
J.Exp. Med. 132: 44-65, 1970
61. SELL S.: Immunological deficiency diseases.
Arch. Path (USA) 86: 95-107, 1968
62. SENN J.S., MCCULLOCH E.A.: Radiation sensitivity of human bone marrow cells measured by a cell culture method.
Blood 35: 55-60, 1970
63. SCHNEIBERG K., GÓRSKI T.: X-ray irradiation and thymectomy as the factors enhancing the chemical cancerogenesis in mouse skin.
Polish Med. J. 17: 647-653, 1969
64. SIMON H.B., SHEAGREN J.N.: Enhancement of macrophage bactericidal capacity by antigenically stimulated immune lymphocytes.
Cell Immunol 4: 163-174, 1972
65. SMITH J.L., COWLING D.C., BARKER C.R.: Response of lymphocytes in chronic lymphocytic leukaemia to plant mitogens.
Lancet 1972/II: 229-233.
66. SMITH R.T., LANDY M.: Immune surveillance.
Academic Press, NEW YORK. 1971
67. SÜSDORF D.H.: Repopulation of the spleen of X-irradiated rabbits by tritium-labeled lymphoid cells of the shielded appendix.
J.Inf. Dis. 107: 103-114, 1960

68. SÜSDORF D.H., DRAPER L.R.: The primary hemolysin response in rabbits following shielding from X-rays or X-irradiation of the spleen, appendix, liver or hind legs.
J. Inf. Dis. 99: 129-142, 1956
69. ŠEVČ J., PLÁČEK V.: Lung cancer risk in relation to long term exposure to radon daughters.
In: Health problems of internal contamination ed. Bujdos E., Akadémiai Kiadó, Budapest:1973, 129-136
70. TAKADA Y., TAKADA A., AMBRUS J.L.: Role of the thymus in the recovery of hemolytic plaque formation after X-irradiation.
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 138: 216-220, 1971
71. TALIAFERRO W.H., TALIAFERRO L.G.: The hemolytic immunoglobulins produced by unirradiated and irradiated rabbits immunized with Forssman antigen.
J. Inf. Dis. 118: 276-286, 1968
72. THORBECKE G.J., THEIS G.A.: Interaction between various lymphoid cells of the rabbit during the primary and secondary immune response in vitro.
V: Developmental aspects of antibody structure. Academia Prague: 617-635, 1970
73. TRUBOWITZ S., MASEK B., DEL ROŠARIC A.: Lymphocyte response to phytohemagglutinin in Hodgkin's disease, lymphatic leukaemia and lymphosarcoma.
Cancer 19: 2019-2023, 1966
74. VACEK V., WAGNER V., SCHÖN G., ŠTAFOVÁ J.: Klinický význam změny hladin imunoglobulinů (Ig) u některých bakteriálních nákaz.
Čas Lék. Čes. 108: 1342-1345, 1969
75. VÁNKY F., STJERNSWARD J., KLEIN G., NILSSONNE U.: Serum-mediated inhibition of lymphocyte stimulation by autochthonous human tumors.
J. Nat. Cancer Inst. 47: 95-103, 1971
76. VANN B.C., MACINODAN T.: In vitro antibody synthesis by diffusion chamber cultures of spleen cells.
I. Methods and effect of 10,000 r on antibody synthesis.
77. WAGNER V.: Patologická imunita.
Avicenna Praha: 1972
78. WAGNER V.: Deficitní imunita.
Čas. Lék. Čes. - Lék. věda v zahraničí. 1967/3: 41

79. WAGNER V., LODINOVÁ R.: Sekreční imunoglobuliny a protilátky.
Čs. Pediat. 25: 525-528, 1970
80. WAGNER V., ANDRULÍKOVÁ J., ŠEVČ J.: Investigation of immunoglobulin levels in blood-serum of uranium miners after higher exposure to ionizing radiation.
Health Physics Problems of Internal Contamination ed. Bajdos E.
Akadémiai Kiadó, Budapest: 341-347, 1973
81. WEDGWOOD R.J.: Immunodeficiency and immunobiology.
Pediatrics 47: 801-806, 1971
82. WEISS M.: Immunological parameters of heat-tumor relationship.
Academic Press, NEW YORK, 1971
83. WOLSTENHOLME G.E.W., FORSTER R.: The thymus: experimental and clinical studies.
Churchill, London: 1956