

TEADUSMÕTE EESTIS
ARSTITEADUS

Ain-Elmar Kaasik, Raivo Uibo (vastutavad toimetajad)

Helle-Liis Help, Galina Varlamova

ISBN 9985-50-382-1

© EESTI TEADUSTE AKADEEMIA

Facta non solum verba

SISUKORD

LÜHIÜLEVAADE VIIMASTE AASTATE EESTI ARSTITEADUSEST	
<i>Raivo Uibo, Ain-Elmar Kaasik</i>	7
TEADUSTÖÖST TERVISE ARENGU INSTITUUDI TEADUSKESKUSES	
<i>Toomas Veidebaum</i>	13
KLIINILINE UURIMISTÖÖ TARTU ÜLIKOOIS JA KLIINIKUTES	
<i>Toomas Asser</i>	23
BIOMEDITSIINILISED JA ARSTITEADUSLIKUD ALUSUURINGUD TARTU ÜLIKOOI ARSTITEADUSKONNAS	
<i>Eero Vasar</i>	39
BIOMEDITSIIN TARTU ÜLIKOOI MOLEKULAAR- JA RAKUBIOLOOGIA INSTITUUDIS 2000-2004	
<i>Jühan Sedman</i>	53
SPORDIFÜSIOLOOGIA ALANE UURIMISTÖÖ TARTU ÜLIKOOI SPORDIBIOLOOGIA JA FÜSIOTERAAPIA INSTITUUDIS	
<i>Vahur Ööpik, Mati Pääsuke, Teet Seene</i>	59
TERVISHOIUALANE UURIMISTÖÖ TARTU ÜLIKOOIS	
<i>Diva Eensoo, Raul-Allan Kiiwet</i>	71
KLIINILINE JA PREVENTIIVNE TEADUS-ARENDUSTÖÖ EESTI KARDIOLOOGIA INSTITUUDIS	
<i>Jüri Kaik</i>	77
BIOMEDITSIINILISED UURINGUD KEEMILISE JA BIOLOOGILISE FÜÜSIKA INSTITUUDIS	
<i>Priit Kogerman, Valdur Saks</i>	87
AUTORITEST JA KAASAUUTORITEST	92

-LÜHIÜLEVAADE VIIMASTE AASTATE EESTI ARSTITEADUSEST

Raivo Uibo, Ain-Elmar Kaasik

Viimastel aastatel on märkimisväärselt intensiivistunud teadustegevus kogu maailmas, kusjuures iseäranis murrangulised on olnud muutused loodusteadustes. Arstiteaduste areng ei ole jäänud sellest mõjutamata – maailmas tervikuna on oluliselt kasvanud arstiteaduslike uurimuste maht ja tulemuslikkus. Saavutatud on see mitme organisatoorse meetodiga (integreeritud uurimisprojektid, teaduse tippkeskused jm) ning teadusuuringuteks suunatud ressursside kasvuga üle kogu maailma. Ainuüksi tervise uuringutele suunatud vahendite kasv on Global Forum for Health Research hiljutise arvestuse alusel aastatel 1986–2001 (viimane aasta, mille kohta on olemas praegu kõiki riike hõlmavad andmed) olnud rohkem kui 3,5-kordne – 30 miljardilt dollarilt 106 miljardi dollarini. Väga intensiivselt on kasvanud finantseeringud biomeditsiinis, mistõttu arstiteaduslike uuringute rahastamise maht võib moodustada reas arenenud riikides juba ligikaudu neljandiku teadusuuringute rahastamise kogumahu.

Eesti arstiteadusele suunatud ressursid moodustavad kogu Eesti teadus- ja arendustegevusele kasumitaotlusteta asutustes tehtud kulutustest viimasel kümnel aastal 10–11%, jäädes kogusummas 2003. a (viimane aasta, mille kohta on saadaval võrdlusandmed) kolm korda väiksemaks näiteks loodusteadustele eraldatud summadest (77,8 versus 234,2 miljonit). Samal aastal andis Soome Akadeemia teadustöö riikliku finantseerijana kogu teadusraha 17% arstiteaduslike uuringute tarvis. Rootsis on vastav protsent veelgi suurem. Võib arvata, et arstiteaduslike uuringute madal rahastamise tase võib olla üheks oluliseks põhjuseks, miks viimasel Eesti teaduse evalveerimisel aastatel 2000–2003. sai meditsiin tervikuna kaheksa teadusvaldkonna seas ühe madalamatest hinnetest. Samas tuleb nentida, et Eesti arstiteaduses on ka tugevaid ja väga tugevaid uurimisgrupe. Enamasti on need aastate jooksul formeerunud teadlaste kollektiivid, kellel on olnud pikaajaline Eestit hõlmav ja rahvusvaheline koostöö.

Arstiteaduslike teadusuuringuid finantseeritakse Eestis põhiliselt sihtfinantseeringute ja Eesti Tea-

dusfondi (ETF) grantide kaudu, millele lisanduvad ametkondlikud allikad. Eesti erasektori finantseeringud on uurimistööks kasutatavate ressursside üldmahuga võrreldes väga tagasihoidlikud, kuigi nende osakaal on viimaste aastatega kasvanud. Samas on oluline osa Eestis tehtavate arstiteaduslike teadusuuringute finantseerimisel välisgrantidel. Sellest ajast alates, mil Eesti teadlased osalevad Euroopa Liidu raamprogrammides, on nendest saadav Eesti arstiteadlaste teadusuuringute rahaline toetus jätkuvalt suurenenud. Nii rahastati 5. Raamprogrammi raames juba ligemale 40 Eesti töögruppide osalusega arstiteaduslikku teadusprojekti.

Olulist abi arstiteaduslike uurimuste rahastamiseks on saadud hiljuti käivitunud Eesti teaduse tippkeskuste programmist. Aastaks 2002 nimetatud kümnest Eesti teaduse tippkeskusest (*centre of excellence*) kolm on otseselt või kaudsemalt seotud arstiteaduslike teadusuuringutega. Neist Molekulaarse ja Kliinilise Meditsiini Keskus (juht professor Raivo Uibo) baseerub Tartu Ülikooli arstiteaduskonna uurimisgruppidel. Keskusele omistati kolmeks aastaks (2003–2005) ka Euroopa Liidu teaduse tippkeskuse nimetus. Teine Eesti teaduse tippkeskus – Eesti Käitumis- ja Terviseteaduste Keskus (juht professor Jaanus Harro) – on samuti seotud Tartu Ülikooliga, kust keskuse on ühinenud teiste gruppide seas ka arstiteadusliku uurimistöö kallakuga grupid arstiteaduskonnast, kehakultuuriteaduskonnast ja psühholoogia osakonnast. Sellesse tippkeskusesse kuuluvad ka uurimisgrupid Tervise Arengu Instituudist. Kolmas tippkeskus – Geeni- ja Keskkonnatehnoloogia Tippkeskus (juhivad professorid Toivo Maimets ja Juhan Sedman), mis baseerub Tartu Ülikooli molekulaar- ja rakubioloogia instituudi ning tehnoloogia-instituudi kapatsiteedil, viib läbi mimesuguseid biomeditsiinilisi uurimistöid, eeskätt geneetika ning mikrobioloogia/viroloogia vallas. Nimetatud tippkeskustesse kuuluvate töögruppide uurimistulemustest võib lugeda mitmes artiklis allpool. Liites käesoleval ajal sihtfinantseeringute ja Eesti Teadusfondi (ETF) grantidega tagatud teemad, samuti Euroopa Liidu 5. ja 6. Raamprogrammi arstiteadusliku teemaatikaga projektid selgub, et Eestis on praegu kä-

sil üle 160 mitmesuguse arstiteadusliku uurimisprojekti.

Vastavalt ETF klassifikaatorile jagatakse arstiteaduslikud uurimistööd Eestis alljärgnevalt:

- 3.1. Biomeditsiin (sh anatoomia, morfoloogia, biokeemia, mikrobioloogia, geneetika, füsioloogia)
- 3.2. Farmaatsia, farmakoloogia ja toksikoloogia
- 3.3. Kliiniline meditsiin
- 3.4. Tervishoid (sh keskkond, eluviisid, toitlustus, töötervishoid)
- 3.5. Stomatoloogia
- 3.6. Ema ja lapse tervishoid ja arstiabi
- 3.7. Taastusravi ja rehabilitatsioon

Kõigis nendes valdkondades on uurimistööd tehtud üsna laial rindel, osalt tingituna Eesti tervishoiusüsteemi ning meditsiinilise kõrghariduse vajadustest, osalt uurimistöö traditsioonidest ning rahvusvahelise koostöö võimalustest. Enimesindatud on biomeditsiini (koos siia kuuluva farmakoloogiaga) ja kliinilise meditsiini uurimistemaatikad, viimastel aastatel ka terishoiualane uurimistöö. Uurimistöö planeerimisel on viimastel aastatel tuginetud ka Eesti Teadus- ja arendustegevuse strateegiale "Teadmistepõhine Eesti" aastateks 2002–2006, mille üheks võtmevaldkonnaks on biomeditsiin.

Arstiteaduslike uurimistööid on Eestis koordineerinud pärast omariikluse taastamist Tervishoiuministeeriumi Teadusnõukogu (1991–1993) ning 1993. a-st Sotsiaalministeeriumi juures tegutsenud Eesti Arstiteadusnõukogu. Aastail 1993–1997 oli selle esimees meditsiinidoktor Jaak Uibu, 1997. a-st – professor Eero Vasar, kes ühtlasi esindas arstiteadust ka Teaduskompetentsi Nõukogus (TKN) kuni 2004. Alates 2004. a-st on TKN liige ja vastloodud arstiteaduse ekspertkomisjoni esimees professor Mihkel Zilmer. Eesti Teadusfondi (ETF) arstiteaduse ekspert oli aastail 1990–1993 professor Ain-Elmar Kaasik, 1993–2000 – professor Arvo Tikk, 2000–2003 – professor Raivo Uibo, aastast 2003 – professor Veiko Vasar. Neist kolm viimatinimetatud on juhtinud ka ETF arstiteaduse ekspertkomisjoni tööd.

Arstiteadusliku uurimistöö põhikeskuseks läbi aegade on Eestis olnud Tartu Ülikooli arstiteaduskond. Kujunenud XIX sajandi keskel tähtsaks meditsiinikeskuseks nii Läänemere regioonis kui ka tolleaegses Vene impeeriumis, saavutas TÜ arstiteaduskond üldtunnustatud renomee mitmes arstiteaduse vald-

konnas. Kuigi TÜ arstiteaduskonna tähendus regioonile ei ole enam selline, nagu pooleteise sajandi eest, pole ta aga kaotanud oma olulisust arstiteadusele Eestis. Siin läbiviidav diplomieelne ja -järgne õppetöö ning teadustöö kujundab kogu Eesti arstiteaduse mainet. Teadustööd on oluliselt mõjutanud kaasaegse kraadihariduse kujunemine TÜ arstiteaduskonnas, mille nõukogu annab Eesti Vabariigis ainsana doktorikraade arstiteaduse ja farmaatsia alal. 2001. aastal loodi arstiteaduskonnas ka neuroteaduste doktorikool, kus toimub doktoriõpe erinevate teaduskondade doktorantidele ja kraadi kaitstakse spetsiaalse neuroteaduste kraadinõukogu ees. Doktorikraadi saamiseks tuleb läbida kraadiõpe ja kaitsta dissertatsioon, mille aluseks on heatasemeliste, "peer review" tüüpi eelretsenseeritavates rahvusvahelise levikuga teadusajakirjades avaldatavad artiklid. Aastatel 1991–2004 (lõpuni) on arstiteaduskonna kraadinõukogu ees kaitstud 102 doktoriväitekirja. Rida teaduskonna liikmeid on kaitsnud doktorikraadi välismaal (enamasti Soomes ja Rootsis). Mitmed doktoritööd on valminud rahvusvahelises koostöös. 1998. a said pediaatrid Maire Vasar ja Kaja Julge samaaegselt Tartu ja Linköpingi Ülikoolide meditsiinidoktori kraadid. Ka Eesti Vabariigi väljapaistvamate arstiteaduslike uurimistööde hulgas on TÜ arstiteaduskonna osakaal suurim. Siin töötab enamus enimtsiteeritud Eesti arstiteadlastest.

Mitmed arstiteaduskonnas väljapaistvate teadustulemusteni jõudnud isikud on siirdunud mujale. Näiteks töötab biokeemik professor Ülo Langel Stockholmis Karolinska Instituudis; farmakoloogiaprofessor Lembit Rägo, kes muuhulgas asutas Eestis Riigi Ravimiameti, töötab Genfis Maailma Terviseorganisatsiooni juhtivtöötajana ning samuti oma ettevalmistuse farmakoloogias saanud Jaanus Harro on Tartu Ülikooli sotsiaalteaduskonna korriline psühhofüsioloogiaprofessor ning juhib seda teaduskonda dekaanina. Samas jätkab ta uurimistööd füsioloogia ja farmakoloogia piiril, olles Eesti enimtsiteeritud teadlasi.

Lähemalt võib uurimistööst arstiteaduskonnas lugeda käesolevas kogumikus professor Toomas Asseri, professor Eero Vasara ning Diva Eensoo ja professor Raul-Allan Kiiveti koostatud ülevaadetest.

Aastatel 1991–2004 on Tartu Ülikooli arstiteadlased pälvinud 11 taasiseseisvunud Eesti Vabariigi teaduspreemiat (kokku omistati sel ajavahemikul 15 arstiteaduse preemiat) 1992. a anti preemia kardioloogide ja kardiokirurgide kollektiivile, mida juhtis professor Lembit Roostar. Auhinnatud töö-

detsükkel kandis nimetust “Kaasasündinud südamerikete kirurgiline ravi” ning selle pälvimid veel Jüri Samarütel, Mati Ress, Tähti Saar, Toomas Aro, Toomas Hermlin, Iivi Köbas, Lidia Litvinova, Mae Randla, Ürjo Ploom, Jüri Väli, Arvo Klaar, Hannes Kuiv ja Mehis Mikkel.

1994. a premeeritud töö “Vastsündinu tervise mõjustamine mikrofloora kaudu” juht oli professor Marika Mikelsaar ning töörühma kuulusid Anne Ormisson, Urmas Siigur, Epp Sepp, Reet Mändar, Irja Lutsar ja Heli Varendi.

1995. a antud riigi teaduspreemia sai professor Heidi-Ingrid Maarooši juhitud kollektiiv, kuhu kuulusid Tamara Vorobjova, Raivo Uibo, Kalle Kisand, Rein Tammur, Tiiu Kivik ja Kaljo Villako epidemioloogilise populatsiooni juhuslikul valikul põhineva uurimuse eest “*Helicobacter pylori* infektsiooni sagedus Eestis”. 1995. a. aastapreemia jagati kahe töö vahel. Neist ühe pälvimid professor Kaljo Villako juhitud töörühm, kuhu kuulusid Agu Tamm, Ivo Kuusk, Margus Lember, Rein Tammur ja Toomas Väli, töödetsükli “Pärlilik hüpolaktaasia – levik, bioloogilised ja kliinilised aspektid” eest. Teine aastapreemia anti Siiri Veromanile uurimuse “Silmaläätse kasvavad, eksperimentaalsed ja bioloogilised aspektid” eest.

1998. a preemia sai autorite kollektiiv, kuhu kuulusid professorid Mihkel Zilmer, Rein Teesalu, Raul Talvik, Tiina Talvik ja dotsent Jüri Samarütel. Nende uurimistööde tsükkel kandis nimetust “Oksüdatiivse stressi patogeneetiline aspekt arteriaalse hüpertensiooni, südamepuudulikkuse ja ajukahjustuse puhul”.

1999. aasta preemia anti professor Raivo Uibole uurimuse “Autoimmuunhaiguste tekkemehhanismid ja immundiagnostika” eest.

Professor Aleksander Žarkovski poolt juhitud TÜ farmakoloogia instituudi kollektiiv, kuhu kuulusid veel Anti Kalda ja Allen Kaasik, sai 2001. a preemia tööde tsükli “Närvirakkude kahjustus ja ravim-sõltuvus: molekulaarsed mehhanismid ja farmakoloogiline preventatsioon” eest.

2002. a pälvimid arstiteaduse preemia professor Marika Mikelsaar uurimuste “Inimese normaalne mikrofloora ja olulisemad bakteriaalsed infektsioonid Eestis” eest.

2003. a sai professor Andres Metspalu arstiteaduse preemia (TÜ molekulaar- ja rakubioloogia instituut) genoomiuuringute eest. Samal aastal anti pikaajalise

tulemusliku teadus- ja arendustöö eest riigi teaduspreemia professor Ain-Elmar Kaasik.

2004. a preemia kuulus TÜ füsioloogia instituudi kollektiivile, kuhu kuulusid professor Eero Vasar (kollektiivi juht), Sulev Kõks, Vallo Volke ja Voo-tele Võikar, tööde tsükli “Psühhofarmakoloogiline ja geenitehnoloogiline lähenemisviis negatiivsete emotsioonide neurobioloogiliste mehhanismide selgitamiseks” eest.

Aastaid on arstiteaduslike teadusuuringute üheks olulisemaks keskuseks Tallinnas olnud Eksperimentaalse ja Kliinilise Meditsiini Instituut (EKMI). 2003. a viidi EKMI teaduslik kompetents ja infrastruktuur (teaduskeskuse juhataja professor Toomas Veidebaum) üle Eesti Vabariigi Sotsiaalministeeriumi poolt loodud Tervise Arengu Instituudi (TAI) koosseisu. 1997. a toodi EKMI koosseisu samal aastal likvideeritud Profülaktilise Meditsiini Instituudi viroloogiliste uuringute töörühm (juhataja bioloogiadoktor Ludmilla Priimägi), mis jätkab TAI teaduskeskuse koosseisus viroloogia osakonnana. EKMI on aastaid silma paistnud heatasemelise uurimistööga, mis on pälvimid nii rahvusvahelist kui kodumaist tunnustust. Nii said Eesti Vabariigi arstiteaduse teaduspreemiad 1994. a meditsiinidoktor Oleg Kurtenkov ja bioloogiakandidaat Jevgeni Smorodin tööde tsükli “Maovähi ja kasvajaheelsete seisundite avastamiseks leitud uue markeri alfa-2 makroglobuliini tähtsus vähi diagnostikas” eest ning 1997. a professor Mati Rahu ning Tiiu Aareleid, Kaja Gornoi ja Heldi Thomson – uurimuse “Vähktõbi Eestis 1968–1992: haigestumus, levimus, elulemus ja suremus” eest.

1999. a anti Eesti Vabariigi teaduspreemia pikaajalise tulemusliku teadustöö eest onkoloogias professor Pavel Bogovskile.

2000. a arstiteaduse teaduspreemia sai tollane EKMI direktor ja praegune TAI teadusosakonna juhataja professor Toomas Veidebaum uuringute “Molekulaarsed markerid vähi epidemioloogias” eest. Instituudi juures töötab seni ainus Eestis pikaajaliselt tegutsev haigusregister – Eesti Vähiregister. TAI-s tehtavast teaduslikust uurimistööst võib lugeda üksikasjalisemalt T. Veidebaumi ülevaateartiklist.

Teine Eesti Vabariigi sotsiaalministeeriumi haldusse kuuluv teadus- ja arendusasutus on Eesti Kardioloogia Instituut (EKI), mis on loodud 1984. a endise NSV Liidu keskorganite korraldusega, mille koha-

selt tuli liiduvabariikides asutada profülaktilise suunitlusega kardioloogiainstituudid. Instituut rajati põhiliselt EKMI allüksuste (profülaktilise kardioloogia osakond, kardioloogiaosakond, lastereumatoloogia osakond) baasil ning vastavalt sellele on välja kujunenud ka praegused uurimisprojektid. Instituudi põhiline uurimistemaatika on suunatud südame- ja veresoonekonnahaiguste preventioonile, mille eest said instituudi töötajad Olga Volož, Lagle Suurorg, Merileid Saava, Elionora Solodka ja Inna Tur 1996. aastal Eesti Vabariigi teaduspreemia. Kokkuvõtte instituudi viimaste aastate teadustegevusest leiab käesolevas kogumikus kajastust instituudi juhataja meditsiinikandidaat Jüri Kaiki vastavas artiklis.

Arstiteadusliku suunitlusega teadus- ja arendustegevuse programme arendatakse veel mitmes Eesti teadusasutustes, mille tegevuse põhisuunad on muudes valdkondades.

Tartu Ülikooli kehakultuuriteaduskonna spordibioloogia ja füsioteraapia instituudis (juhataja filosoofiadoktor Priit Kaasik) ning spordipedagoogika ja treeninguõpetuse instituudis (juhataja bioloogikandidaat Mehis Viru) uuritakse mitmeid lihastalitluse biomeditsiinilisi aspekte, vaimset ning füüsilist töövõimet. Aastate jooksul on kesksel kohal olnud sportlaste organismi ainevahetuse ja hormooni-uuringud, millesse on märkimisväärse panuse andnud professor Atko Viru. Ülevaate TÜ kehakultuuriteaduskonnas tehtavatest arstiteadusega haakuvatest uurimistöödest annavad käesolevas kogumikus professorid Vahur Ööpik, Mati Pääsuke ja Teet Seene.

Aastaid on biomeditsiinilise suunitlusega uurimistööid tehtud ka Tartu Ülikooli molekulaar- ja raku-bioloogia instituudis (TÜMRI, juhataja professor Juhan Sedman) ja Eesti Biokeskuses (juhataja professor Richard Villems), viimastel aastatel ka Tartu Ülikooli tehnoloogiakeskuses (nüüdse nimetusega Tartu Ülikooli tehnoloogia instituut, juhataja professor Mart Ustav). Kompleksi raames töötavad mitmed õppetoolid ja laborid, kelle teadustegevuse põhisuunad haaravad inimese genoomi ja sellega seostuvate geenitehnoloogiliste aspektide, samuti valgu biosünteesi uurimist. Professor Andres Metspalu juhtimisel on käivitatud rahvusvaheliselt laialt tuntud Eesti Geenivaramu projekt. TÜMRI arstiteadusega seostuvast uurimistööst räägib selle kogumiku professor Juhan Sedmani poolt koostatud artikkel.

Tallinna Pedagoogikaülikooli kehakultuuriteaduskonna tervisekasvatuse õppetoolis (juhataja profes-

sor Rein Jalak) ning spordibioloogia õppetoolis (juhataja dotsent Kristjan Port) uuritakse sportlaste tervise probleeme ning selle psühhosotsiaalseid ja füsioloogilisi aspekte, arendatakse tervisõpetuse programme ning tipp sportlaste tervise kompleks-uuringute teoreetilisi aluseid. Siin on saadud väärtuslikke andmeid sportlaste südame veresoonekonna funktsionaalse seisundi massiuuringute käigus

Tallinna Tehnikaülikoolis (TTÜ) on arstiteadusliku kasutusvõimalusega uuringuid tehtud aastate jooksul biomeditsiinitehnika keskuses (juhataja professor Kalju Meigas), kus uuritakse inimesele toimiva elektromagnetkiirguse mõju, interpreteeritakse biomagnetilisi signaale. Rakendusmehaanika õppetoolis arendatakse füsioloogiliste protsesside matemaatilist modelleerimist (professor Jüri Engelbrecht). Viimastel aastatel, pärast geenitehnoloogia instituudi (juhataja professor Erkki Truve) loomist, on lisandunud uurimistöö inimese genoomika ja proteoomika ning molekulaardiagnostika vallas. See uurimistöö on enamasti tihedalt põimunud Keemilise Bioloogia ja Füüsika Instituudi teadussuundadega, millest annab ülevaate TTÜ erakorralise professori Priit Kogermani ja professor Valdur Saksa ülevaate käesolevas kogumikus.

Lisaks tervishoiulisele, kliinilisele ja laboratoorsele uurimistööle on arstiteadlastel olnud läbi aastate oluline roll omakeelse meditsiiniterminoloogia arendamisel ja ühtlustamisel. 1977. a moodustati Tervishoiu Ministeeriumi käskkirjaga Meditsiiniterminoloogia Komisjon, mida 1999. aastani juhtis professor Pavel Bogovski. Tema ja komisjoni liikmete (Silver Jöks, Ester Kindlam, Peet-Henn Kingisepp, Rein Kull, Ilmar Laan, Matt Mägi, Viuu Sillastu, Vello Valdes) töö tulemusena on emakeelsete arstiteaduslike väljaannete (ajakiri Eesti Arst, kirjastuse Valgus poolt välja antud käsiraamatute seeria *Scripta medicorum*) keel ühtlustatud ja teaduslikult täpne. Pavel Bogovski mahukas töö on olnud ka Rahvusvahelise haiguste klassifikatsiooni (10. väljaanne RHK-10, 7 köidet) tõlkimine eesti keelde. Komisjoni koosseis on viimastel aastatel täienenud ja praegu jätkatakse tööd TAI vanemteaduri Jaak Põlluste juhtimisel.

Arstiteadlaste tähendus Eesti ühiskonnas on aastate jooksul olnud väga oluline. Real juhtudel on see tunnustus ulatunud ka kaugemale. 13. aprillil 1938. aastal nimetatud 12 Eesti Teaduste Akadeemia liikmest 3 olid arstiteadlased: Karl Schlossmann (esimene president), Ludvig Puusepp ja Aleksander Paldrok. Hilisemad aastad on seda suhet märga-

tavalt muutnud, hetkel on Eesti Teaduste Akadeemia Bioloogia, Geoloogia ja Keemia Osakonnas neli akadeemikut arstiteaduste alal (Pavel Bogovski, Valdur Saks, Ain-Elmar Kaasik – valitud 1993, Raivo Uibo – valitud 2003) ning üks akadeemik biomeditsiini valdkonnas (Mart Ustav – valitud 2001). Arstidiplomiga Richard Villems, praegune Teaduste Akadeemia president, valiti 1987. aastal akadeemikuks biofüüsika alal. Samal aastal valiti akadeemikuks farmaatsiaharidusega Udo Margna taimefüsioloogia alal.

Mitmeid arstiteadlasi on tunnustatud välismaa autoriteetsete teadusorganisatsioonide ja ülikoolide poolt. Professor Pavel Bogovski on Venemaa Meditsiiniakadeemia korrespondentliige (1965), professor Akivo Lenzner on Venemaa Rahvusliku Meditsiinilis-Tehnilise Ühingu akadeemik (1996). Professor Ain-Elmar Kaasik on Euroopa Teaduste ja Kunstide Akadeemia (2000), Ameerika Neuroloogiaakadeemia (1994), Poola Meditsiiniakadeemia (2002) ja Briti Kuningliku Meditsiiniseltsi liige (1999). Professor Lembit Allikmets on Lublini (1994), professor Ain-Elmar Kaasik Uppsala (1991)

ja professor Edvitar Leibur – Kuopio (1996) ülikoolide audoktorid. 2004. a valiti TÜ ravimite tehnoloogia ja biofarmaatsia professor Peep Veski Hispaania Kuningliku Farmaatsia Akadeemia korrespondentliikmeks. Mitmed Eesti arstiteadlased on olnud või on rahvusvaheliste teadusorganisatsioonide juhtorganite, teaduse evalveerimisorganite liikmed, kuuluvad teadusajakirjade toimetuskolleegiumitesse, ning on pälvinud välismaa teadusorganisatsioonide medaleid.

Kirjandus

Health Research for Equity in Global Health. Statement by the Global Forum for Health Research. 2004. 16-20 November. Mexico City.

Kaasik A.-E. 1999. Arstiteadus Eestis: olukord ja perspektiivid. Eesti arstiteaduse olukorrast. Eesti Teaduste Akadeemia üldkogu materjalid. Tallinn, 1-13.

Kaasik A.-E. 1997. Arstiteadus Eestis: uus olukord ja uued perspektiivid. Teaduslugu ja nüüdisaeg X. Tallinn, 124-135.

TEADUSTÖÖST TERVISE ARENGU INSTITUUDI TEADUSKESKUSES (ENDINE EKSPERIMENTAALSE JA KLIINILISE MEDITSIINI INSTITUUT)

Toomas Veidebaum

Tervise Arengu Instituut

Ekspimentaalse ja Kliinilise Meditsiini Instituut (EKMI) loodi 1947. aastal ja oli esimene spetsialiseeritud arstiteaduslik uurimisasutus Eestis. 2003. aastal moodustati EKMI ja veel kahe asutuse, Rahvatervise ja Sotsiaalkoolituse Keskuse ning Tervisekasvatuse Keskuse ühendamiseks uus, Sotsiaalministeeriumi haldusalasse kuuluv teadus- ja arendusasutus Tervise Arengu Instituut (TAI). Struktuurselt moodustus TAI koosseisus teaduskeskus, kes esimestel aastatel on jätkanud sama temaatikaga, mis oli 1990ndatel aastatel Ekspimentaalse ja Kliinilise Meditsiini Instituudis. Seega võib käesolevas ülevaates toetuda põhilistele uurimistulemustele kuues erinevas valdkonnas: epidemioloogilised ja molekulaarepidemioloogilised uuringud, keskonna meditsiini probleemid, viiruszoonooside ja viirusnakkuste uurimine, krooniliste kopsuhaiguste riskifaktorite levimuse väljaselgitamine ja nende patogeneesi mehhanismid, onkoonkoloogilise ja onkogeneetika.

EPIDEMIOLOOGIA JA BIOSTATISTIKA

OSAKOND

Mati Rahu

Teadustegevuse põhisuunaks on läbi aastate olnud haiguste esinemise seaduspärasuse uurimine Eestis ning võrdlevalt Eestis ja välisriikides. Osakond kuulub Eesti Käitumis- ja Terviseteaduste Tippkeskuse koosseisu.

Osakonna uuringutest on enim rahvusvahelisi publikatsioone andnud ja tähelepanu pälvinud Eesti Tšernobõli veteranide kohortuuring, mis võimaldas hinnata väikeste kiiritusannuste mõju tervetele meestele. Uuring toimus koostöös USA Riikliku Vähiinstituudi (NCI), Soome Vähiregistri, Soome Kiirguskaitse Keskuse (STUK) ja Rahvusvahelise Vähiuurimise Agentuuriga (IARC). GPA ja FISH meetodil teostatud biodosimeetria alusel ei olnud Tšernobõlis saadud kiirgusannused suured; kliinilistest uuringutest ilmsel, et veteranidel ei esine sõlmelise

kilpnäärmepatoloogia tõusu; registreeringud näitasid, et veteranide vähihaigestumus ega üldsuresus ei ole suurem kui teistel sama vanadel Eesti meestel, küll aga esines veteranide seas esimestel aastatel pärast Tšernobõlist tagasitulekut rohkesti enesetappe. Seega osutusid tervistkahjustavaks teatud psühholoogilised tegurid, mitte saadud kiiritus. Tähtis on veel teadmine, et pärast isa Tšernobõlist naasmist sündinud laste uurimisel ei leitud neil olulist võimalike pärilike mutatsioonide tõusu.

Teise radiatsiooniepidemioloogia valda kuuluva uuringu (Kiisa radiatsiooniõnnetus) puhul on tähelepanuvääriv, et tööga suudeti alustada küllaltki kiiresti pärast õnnetuse toimumist ning kõiki kannatanuid jälgitakse siiani. See võimaldab hinnata eri meetodite tõhusust võimaliku kiirgusannuse määramisel ja hilisemal kiiritust saanute jälgimisel.

Suuremahuliste tööde hulka kuulub seitsme Euroopa riigi ühisuuring tõsise silmahaiguse (nn silmapõhja lubjastumise) levimuse ja riskitegurite kohta. Uuring oli meetodiliselt keeruline, sest lühikese ajaga tuli läbi viia vanemaaliste inimeste küsitlus, kliiniline silmauuring ja laboratoorsed testid. Kogutud vereproovid toimetati analüüsimiseks Belfasti.

Vananeva ühiskonna jaoks annab olulist teavet koos Soome teadlastega praegu läbiviidav hormoonasendusravi kohese ja pikaajalise efekti uuring Eesti naiste tervises seisundile, elukvaliteedile ja tervishoiuteenuste kasutamisele.

Mitmed osakonna uuringud käsitlevad krooniliste haiguste (pahaloomulised kasvaja, tuberkuloos) esinemist ja riskitegureid, samuti haiguste registreerimist ning andmete kvaliteeti registrites. Suur osa teadusprojektidest ongi registripõhised, kuid selliste uuringute läbiviimine on tugevasti häiritud ja takistatud praegu kehtiva Eesti teadusevaenuliku andmekaitse seaduse tõttu.

On osaletud mitmes Euroopa Liidu ühisuuringus eesmärgiga koondada vähihaigete andmestik üle-

Euroopalisse andmebaasi ning analüüsida võrdlevalt vähilevimust ja elulemust Euroopa riikides.

Viimastel aastatel on suuremat tähelepanu osutatud rakenduslikuma kallakuga uuringutele. Siia kuuluvad Eesti täiskasvanud rahvastiku tervisekäitumis-uuring 2004, mis jätkab varasemaid seireuuringuid, ning uuringud sotsiaalmajanduslike tegurite osast vaimse ja kehalise tervise kujunemisel.

Valitud artiklid

Aareleid T., Brenner H. 2002. Trends in cancer patient survival in Estonia before and after the transition from a Soviet republic to an open-market economy. *Int. J. Cancer*, 102, 45-50.

Bakler T., Rahu M., Teesalu R. 2001. Kvaliteetsete kliiniliste andmebaaside pealetung. *Eesti Arst*, 80, 586-590.

Innos K., Rahu M. 2000. Epidemiological data sources in Estonia: a survey of registries and databases. *J. Epidemiol. Biostat.*, 5, 209-219.

Innos K., Rahu K., Baburin A., Rahu M. 2002. Cancer incidence and cause-specific mortality in male and female physicians: a cohort study in Estonia. *Scand. J. Public Health*, 30, 133-140.

Kesminiene A., Cardis E., Tenet V., Ivanov V. K., Kurtinaitis J., Malakhova I., Stengrevics A., Tekkel M. 2002. Studies of cancer risk among Chernobyl liquidators: materials and methods. *J. Radiol. Prot.*, 22, A137-141.

Kiuru A., Auvinen A., Luokkamaki M., Makkonen K., Veidebaum T., Tekkel M., Rahu M., Hakulinen T., Servomaa K., Rytomaa T., Mustonen R. 2003. Hereditary minisatellite mutations among the offspring of Estonian Chernobyl cleanup workers. *Radiat. Res.*, 159, 651-655.

Leinsalu M. 2002. Social variation in self-rated health in Estonia: a cross-sectional study. *Soc. Sci. Med.*, 55, 847-861.

Magnani C., Aareleid T., Viscomi S., Pastore G., Berrino F. 2001. Variation in survival of children with central nervous system (CNS) malignancies diagnosed in Europe between 1978 and 1992. The EURO CARE study. *Eur. J. Cancer*, 37, 711-721.

Pärna K., Rahu K., Rahu M. 2002. Patterns of smoking in Estonia. *Addiction*, 97, 871-876.

Rahu M., McKee M. 2003. Effect of Estonian law on prospects for public health research [letter]. *Lancet*, 362, 2122.

Rahu M., Tekkel M., Veidebaum T. (uurimisrühma nimel). 1999. Tšernobõli veteranide Eesti kohort-uuring. V. Vähihaigestumus ja suremus. *Eesti Arst*, 79, 506-511.

Spix C., Aareleid T., Stiller C., Magnani C., Kaatsch P., Michaelis J. 2001. Survival of children with neuroblastoma. time trends and regional differences in Europe, 1978-1992. *Eur. J. Cancer*, 37, 722-729.

Tekkel M., Rahu M., Loit H.-M., Baburin A. 2002. Risk factors for pulmonary tuberculosis in Estonia. *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.*, 6, 887-894.

VIROLOOGIA OSAKOND

Ljudmilla Priimägi

Viimastel aastatel on tegeldud põhiliselt kahe uurimissuunaga: viiruszoonoosid ja viirushepatiitid Eestis.

Tänapäeval on viiruszoonoosid üks aktuaalsemaid rahvusvahelisi probleeme maailmas. Nad kuuluvad esilepürgivate (*emerging infections*) nakkuste hulka, mille levik ja haigestumise potentsiaal on teadmata ja ettearvamatu. Eestis levivatest viiruszoonoosidest on olulisemad puukide poolt ülekantav puukentsefaliit (PE) ning näriliste poolt ülekantavad Hantaviirused, mis põhjustavad neerusündroomiga hemorraagilise palaviku (NSHP). Need haigused erinevad omavahel tunduvalt nakatumisviisi, viiruste ökoloogia ning epidemioloogia poolest. Etioloogilistest haigustekitajatest kuuluvad PE-viirused (PEV) Flaviviridae sugukonda, hantaviirused Bunyaviridae sugukonda.

Hantaviirused ja hantaviirusnakkused olid siiani vähe uuritud nii Eestis kui ka Euroopa maades. Meie uuringute eesmärgiks oli kindlaks teha Eestis isoleeritud hantaviiruste levik ja fülogeneetiline analüüs, isoleeritud hantaviiruste genotüpeerimine ja erinevate genotüüpide levik Eestis, nende viiruste osatähtsus elanike haigestumises ning juhtude kliiniline iseloomustus ja epidemioloogia. Esimene hantaviirus Eestis isoleeriti juttelghiirtelt, kes püüti Saaremaalt ja Vormsilt. Esialgselt isoleeritud viirus identifitseeriti Dobrava (DOBV) viiruste hulka, mis levivad laialdaselt Balkanimaades, tekitades raskeid kõrge letaalsusega haiguspuhanguid. Saaremaal isoleeritud viiruse geneetiline uuring näitas, et ta erineb DOBV prototüübist. Mõlema viiruse omavahe- lise seroloogilise suhte uurimisel neutralisatsiooni testi abil saadi rohkem kui neljakordne erinevus tiitrite vahel. Saaremaa hantaviirus erineb DOBV

prototüübist patogeensuse poolest. Seega õnnestus näidata, et Saaremaa juttuselgiirelt isoleeritud hantaviirus osutus täiesti uueks, seni kirjeldamata hantaviiruseks, mis sai ametlikuks nimetuseks Saaremaa hantaviirus (SAAV).

Teine Eestis ringlev hantaviirus on Puumala viirus (PUUV), mis levib laialdaselt Euroopa maades, tekitades madala letaalsusega NSHP puhanguid. PUUV isoleeriti leethiirtelt, mis olid kogutud nii Eesti saartelt kui ka mandriosast. Uuringud näitasid, et Eestis tsirkuleeriv Puumala hantaviirus sarnaneb oma geneetilise struktuuri poolest rohkem Venemaal kui Soomes isoleeritud Puumala hantaviirusega ning nad moodustavad fülogeneetiliselt omaette alaliini.

Mõlemad Eestis looduslikult esinevad hantaviirused põhjustavad sporaadilisi haigusjuhte üle Eesti, kuid kliinilisi erinevusi haiguspildis pole seni leitud. Selgus vaid, et mehed haigestuvad sagedamini kui naised ning nakatumine on aastaringne, sagedamini esineb haigestumisi sügis-talve perioodil. Seroloogiliste uuringute alusel selgus, et hantaviirustega nakatumine Eesti elanikel esineb üle kogu riigi ja nende viiruste looduslikud kolded on praktiliselt kõikides maakondades.

Teise olulise suunana viiruszoonooside uurimisel on tegeletud puukentsefaliidi leviku, viiruste genotüüpiseerimise ja nende fülogeneetilise analüüsiga. Eestis isoleeritud PEV geneetiline analüüs näitas kõigi Euroopas ja Aasias tuntud PE viiruse alatüüpide (Lääne-, Kaug-Ida- ja Siberi PEV alatüübid) üheaegset ringlemist ja levikut Eestis. Isoleeritud PEV alatüüpide fülogeneetiline analüüs näitas, et Eesti PEV tüved (Siberia- ja Lääne-alatüüp) moodustavad klatri Läti ja Leedu PEV tüvedega. Kaug-Ida PEV alatüüp moodustab klatri Sofjin prototüüpviirusega, mis on pärit Kaug-Idast (Venemaal) ja erineb PEV tüvedest, mis on isoleeritud Lätis. Kõigi kolme Euroopias ja Aasias ringleva erineva patogeensusega viiruse (Lääne-, Kaug-Ida-, Siberi) üheaegne avastamine Eestis on unikaalne leid, mis võib tingitud olla kahe erineva puugiliigi levimisest vabariigis. See võib olla ka puukentsefaliiti haigestumise suurenemise oluliseks põhjuseks Eestis. PE kõrgeendemilistel aladel (Pärnu, Põlva, Tartu) oli antikehade leid sagedasem ja korreleerub haigestumisega nendes piirkondades.

On uuritud ka respiratoorseid viirusnakkusi ja selgitatud erinevate viirustüvede interaktsioone viirusnakkuste korral. Leiti, et seganakkused tekivad seaduspäraselt mitme respiratoorse viiruse sünkroonsel

tsükliksel aktiveerumisel ning ühe viirustüve vastane immuniseerimine muudab raskeks teiste tüvede tuvastamise, mis komplitseerib viirusnakkuste diagnoosimist.

Teine oluline suund viroloogiaosakonna töös on olnud viirushepatiitide uurimine. B- ja C- viirushepatiitid (HBV ja HCV) on tõsiseks meditsiiniliseks ja sotsiaalseks probleemiks kogu maailmas. Eestis isoleeritud viimastel aastakümnel B- ja C-hepatiidi epidemioloogilist protsessi uued suundumused. Vaatamata piiratud HCV ravivõimalustele ja valikulisele HBV vaksineerimisele, mis viidi läbi peamiselt riskigruppides, ei suurene mitte ainult haigestumus ägedasse haigusvormi, vaid toimub ka krooniliste haigusvormide levik (krooniline hepatiit, viiruskandlus), haigestuvad nooremad inimesed (15–29-aastased, kes moodustavad ühiskonna põhilise töövõimelise ja reproduktiivses eas osa), muutunud on infektsiooni ülekandumise viisid – enne põhiliselt narkosõitlaste kaudu, aga viimasel 2–3 aastal ka sugulisel teel nakatumise kaudu.

Viroloogia osakonnas läbiviidud immuun-epidemioloogilise sõeluuringu andmetel on B- ja C-hepatiidi viirustega nakatumise suhtes endiselt kõige enam ohustatud veenisüstivad narkomaanid (VSN), kes on ka erineva aktiivsuseastmega kroonilise nakkuse kõige tõenäolisemad allikad. HIV-nakatunud VSN hulgas oli kinnipidamiskohtades nakatunud HBVga 82,5% ja HCVga 97,4%, mis on vastavalt 4,1 ja 7,8 korda enam kui mittenarkomaanidest kinnipeetavate hulgas. Kõrge esinemissagedus (82,5%) oli selles rühmas ka HBV+HCV segainfektsioonil. 27,2% uuritud VSN tuvastati kroonilise HBV-nakkuse aktiivseid vorme. VSN anketeerimise andmeil olid HBVga ja/või HCVga nakatumise oluliseks riskiteguriteks lisaks narkootikumide süstimisele ka seksuaalsuhted paljude partneritega (74,5%) ja tätoveerimine (44,3% juhtudest).

Endiselt on B- ja C-hepatiidi kõrge riskiga grupiks ka hemodialüüsi patsiendid, kelle seroloogilist sõeluuringut on tehtud alates 1994. aastast.

Väga suurt tähelepanu pööratakse tänapäeval HBV ja HCV erinevate genotüüpide seosele nakatumise riskitegurite, nakkuse ülekande viisi, haiguse kliinilise kulu ja prognoosiga. Meie poolt läbiviidud B-hepatiidi viiruse S-geeni nukleotiidses järjestuses analüüs näitas, et 86% eesti isolaatidest kuulus D-genotüüpi ja 14% A-genotüüpi. Fülogeneetiliselt oli D-genotüübi tüvedel suur sarnasus India tüvedega, A-genotüübi tüved olid aga sarnased Lääne-Euroopas ja Kesk-Ameerikas isoleeritud tüvedega. HBV

D-genotüübi isolaadid kuuluvad ayw3 (84,0%), ayw (4%) ja ayw4 (10,0%) serotüüpidesse. HBV A-genotüübi kõik isolaadid kuulusid adw2 serotüüpi. Need andmed HBV kohta on Eestis saadud esmakordselt. Tegime veel kindlaks, et kroonilise C-viirushepatiidi puhul domineerivad Põhja-Eestis genotüübid 1b ja 3a, esinedes vastavalt 32,0% ja 20,0% juhtudest.

Viirusnakkustega, eriti krooniliste B- ja C-viirushepatiitidega, haigete kliinilise seisundi hindamise ja haiguse kulu prognoosimise üheks kaasaegseks teeks on erinevate tsütokiinide sisaldus veres või nende produktsiooni taseme määramine. Tehti kindlaks nii Th1-tsütokiinide – interferoon- γ (IFN- γ) ja lahustuv interleukiin-2 retseptor (sIL-2R), kui ka Th2-tsütokiini – interleukiin-10 (IL-10) sisalduse tõepärane suurenemine võrreldes kontrollgrupiga, sõltumata haiguse etioloogiast. Seejuures selgus oluline otsene seos järgmiste paaride: sIL-2R ja ALT, IL-10 ja ALT, IFN- γ ja IL-10 sisalduste vahel. Meie tulemused näitavad B- ja/või C-viirushepatiitide puhul muutust Th1 ja Th2 tsütokiinide moodustumises, mis võib olla tingitud maksakahjustuse ulatusest, tasemest, infektsioosse protsessi aktiivsusest või kestusest.

Valitud artiklid

Brus Sjölander K., Golovljova I., Plyusnin A., Lundkvist Å. 2000. Diagnostic potential of Puumala virus nucleocapsid protein expressed in *Drosophila melanogaster* cells. J. Clin. Microbiol., 38, 2324-2329.

Brus Sjölander K., Golovljova I., Vasilenko V., Plyusnin A., Lundkvist A. 2002. Serological divergence of Dobrava and Saaremaa hantaviruses evidence for two distinct serotypes. Epid. Infect., 128, 99-103.

Golovljova I., Vasilenko V., Prükk T., Brus Sjölander K., Plyusnin A., Lundkvist Å. 2000. Puumala and Dobrava hantaviruses causing hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) in Estonia. Europ. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis., 19, 968-969.

Golovljova I., Vene S., Brus Sjölander K., Vasilenko V., Plyusnin A., Lundkvist A. 2002. Characterization of tick-borne encephalitis virus from Estonia. J. Med. Virol., 68, 589-598.

Golovljova I., Vene S., Brus Sjölander K., Vasilenko K., Plyusnin A., Lundkvist Å. 2004. Characterization of tick-borne encephalitis virus from Estonia. J. Med. Virol., 74, 580-588.

Lundkvist Å., Vene S., Golovljova I., Mavtchoutko V., Forsgren M., Kalnina V., Plyusnin A. 2001. Characterization of tick-borne encephalitis virus from Latvia: evidence for co-circulation of three distinct subtypes. J. Med. Virol., 9, 1-6.

Nemirov K., Vapalahti O., Lundkvist Å., Vasilenko V., Golovljova I., Plyusnin A., Vaheri A., Niemimaa J., Laakkonen J., Henttonen H., Vaheri A., Plyusnin A. 1999. Isolation and characterization of Dobrava hantavirus carried by striped field mouse (*apodemus agrarius*) in Estonia. J. Gen. Virol., 80, 371-379.

Priimägi L., Kremerman I., Tallo T., Tefanova V., Luman M., Osadtsaja G. 1999. The interferon system in patients maintained by hemodialysis, infected with hepatitis B and C. Vopr. Virusol., 44(4), 167-169.

Priimägi L., Tefanova V., Tallo T., Schmidt E., Solomonova O., Tuisk T. 2003. Th1 and Th2 cytokines in chronic viral hepatitis B and C infection. Vopr. Virusol., 48, (4), 37-40.

Priimägi L., Tefanova V., Tallo T., Schmidt E., Solomonova O., Tuisk T., Kikosh G., Krupskaja L., Lisitsyna S. 2002. Th1-cytokines in chronic hepatitis B and C. Vopr. Virusol., 47(3), 23-27.

Subi K. 2000. Detection of two respiratory viruses in a single specimen by hemagglutination-inhibition test. Acta Virol., 44, 135-136.

Tallo T., Lappalainen M., Tefanova V., Priimägi L. 2000. Distribution of hepatitis C virus genotypes in patients with chronic hepatitis C in Northern Estonia. Acta Virol., 44(3-4), 175-178.

Tallo T., Norder H., Tefanova V., Krispin T., Priimägi L., Mukomolov S., Mikhailov S., Magnus L. O. 2004. Hepatitis B virus genotype D strains from Estonia share sequence similarity with strains from Siberia and may specify ayw4. J. Med. Virol., 74, 221-227.

Tallo T., Norder H., Tefanova V., Ott K., Ustina V., Prükk T., Solomonova O., Schmidt J., Zilmer L., Priimägi L., Krispin T., Magnus L. 2003. Sequential changes in hepatitis A virus genotype distribution in Estonia during 1994 to 2001. J. Med. Virol., 70, 187-193.

Tefanova V., Priimägi L., Tallo T., Jaroslavtsev N. 2003. Hepatitis B and C infection among intravenous drug users in prisons and visitors of anonymous consulting rooms in Estonia: prevalence and risk factors. Connections, 14, 8-9.

KESKKONNATERVISE OSAKOND

Sergei Bogovski

Põhiliseks uurimissuunaks on kantserogeensete ja toksiliste ainete ekspositsioonimarkerite väljatöötamine ja hindamine. Peamiseks uurimismeetodikaks oli porfüriini ja heemi sünteesi ensüümide ja produktide määramine. Porfüriinid ja heem, mis on raua kelaatühend protoporfüriiniga (PP), moodustuvad enamikus inim- ja loomorganismi kudedes. Heem kuulub paljude hemoproteiinide koosseisu. Nende hulgas on ainevahetuses olulised hemoglobiin ja müoglobiin, mitokondriaalased tsütokroomid, mis osalevad energia akumuleerimises, vahendades elektrone hapnikule; mikrosomaalsed tsütokroomid, mis katalüüsivad toksiliste ainete oksüdatsiooni; trüptofaanpürrolaas ja lämmastikoksiidsüntetaas. Kaks viimast ensüümi võtavad osa neurotransmitterite – serotoniini ja lämmastikoksiidi biosünteesist. Kvantitatiivseid muutusi porfüriini ja heemi sünteesis võivad indutseerida mitmed toksilised tegurid. Meie uuringud on näidanud, et krooniline benseeni ja raskemetallide ekspositsioon kutsus esile heemi sünteesi pärssimise erinevates organites ja erütrotsüütides. Muutus on kerge hinnata kvantitatiivselt ja need korreleeruvad ekspositsiooni ulatusega indiviidil. Seda markerit on kerge kasutada individuaalsete dooside määramiseks ja selle kaudu ka võimaliku kantseroogeense riski hindamiseks.

Eesti rannikumere saastust ja selle dünaamikat oleme määranud aastate jooksul lesta mudelil. Toksilise saastatuse biomarkerina oleme kasutanud tsütokroom P450 1A (CYP1A) isosüümi aktiivsuse, summarse tsütokroom P450 (CYP) koguse ning heemi sünteesi: 5-aminolevuliinhappe süntetaasi (ALH-S) ja heemsüntetaasi (ferrokelataasi, HEM-S) aktiivsuse määramist lesta maksakoos. Töö lõpp-etapil võeti kokku ja võrreldi kõiki eelnevaid (alates 1994. a) tulemusi. Selgus, et selles ajavahemikus on rannikumere saastatus pidevalt vähenenud. Kui 1994. a kõikide markerite osas linnade ja põlevkivitööstuse piirkonnast püütud lestadel olid kõrgemad näitajad kui maapiirkonnast püütud kaladel, siis viimase kümnendi jooksul on näitajad ühtlustunud. Biomarkerite meetod on osutunud tundlikuks ja oluliselt täpsemaks kui lihtne keemiline toksiliste ainete määramine vees, sest ta ei sõltu niipalju segavatest teguritest, nagu tuuled, hoovused jne.

Oluliseks suunaks keskkonnatervise osakonnas on ka diiselheitgaasidele, diislikütuse aurudele, orgaanilistele lahustitele ja keevitusaurudele eksponee-

ritud töölised. Diiselheitgaaside mõju on uuritud põlevkivikaevuritel, bussijuhtidel ja autoremonditöökodade töölistel; diislikütuse aurude mõju aga naftaterminaali töölistel. Samuti on uuritud orgaanilistele lahustitele ja keevitusaurudele eksponeeritud töölisi. Kõik need ekspositsioonid on tunnistatud kantserogeenseteks riskifaktoriteks. Kõik biomarkerid ja biokeemilised näitajad, samuti raskemetallide sisaldus veres, korreleerus 1-nitropüreeni kontsentratsiooniga sissehingatavas õhus ja tolmus. Seega osutusid heemi sünteesi näitajad headeks diiselheitgaaside varajase toksilise toime markeriteks ja neid võib kasutada edaspidistes uuringutes individuaalse tundlikkuse määramiseks.

Osakonna koosseisus on ka asbesti töögrupp. On teada, et meil on asbesti kasutatud eriti intensiivselt möödunud sajandi teisel poolel, täpsemalt 1950.–1990. aastatel, ning asbestist tingitud tervisekahjustuste (asbestoos, pahaloomulised kasvajad: peamiselt kopsuvähk ja mesoteliomid) peiteaeg on pikk, keskmiselt 20–30 aastat. On kaardistatud asbesti kasutusala Eestis, mõõdetud abestikiudude kontsentratsioone töökeskkonnas ja ehitustel ning ehitusmaterjalides, aga samuti kopsuvähi- ja mesoteliomihaigetel.

Valitud artiklid

Bogovski S., Muzyka V., Sergeyev B., Karlova S. 2002. Biomarkers of carcinogenic contaminants in Baltic flounder (*Platichthys flesus*) Temporal changes in urban and non-urban sites in Tallinn Bay. Environ. Sci. & Pollut. Res., Special Issue 1, 15-18.

Bogovski S., Sergeyev B., Muzyka V., Karlova S. 1999. Correlations between cytochrome P450, haem synthesis enzymes, and aromatic compounds in flounder (*Platichthys flesus*) from the Baltic Sea. ICES J. Marine Sci., 56, 152-156.

Kangur M., Krooni P. 2003. Asbestos-related health risks in Estonia. Int. J. Occupat. Safety Ergonomics (JOSE), 9, 97-101.

Kauppinen T., Pajarskiene B., Podniece Z., Rjazanov V., Smerhovsky Z., Veidebaum T., Leino T. 2001. Occupational exposure to carcinogens in Estonia, Latvia, Lithuania and Czech Republic in 1997. Scand. J. Work Environ. Health, 27, 343-345.

Muzyka V., Bogovski S., Scheepers P., Volf J., Kusova J. 2003. Effects of occupational exposure to diesel exhaust on porphyrin metabolism in lymphocytes of workers employed at black coal and oil-shale mines. Am. J. Industr. Med., 44, 70-74.

Muzyka V., Bogovski S., Viitak A., Veidebaum T. 2002. Alterations of heme metabolism in lymphocytes and metal content in blood plasma as markers of diesel fuels effects on human organism. *Sci. Total Environ.*, 286, 73-81.

Muzyka V., Scheepers P. T. J., Bogovski S., Lang I., Schmidt N., Ryazanov V., Veidebaum T. 2004. Porphyrin metabolism in lymphocytes of miners exposed to diesel exhaust at oil shale mine. *Sci. Total Environ.*, 322, 41-50.

Scheepers P. T. J., Coggon D., Knudsen L. E., Anzion R., Autrup H., Bogovski S., Bos R. P., Dahmann D., Farmer P., Martin E. A., Micka V., Muzyka V., Neumann H. G., Poole J., Schmidt-Ott A., Seiler F., Volf J., Zwirner-Baier I. 2002. BIOMarkers for occupational diesel exhaust exposure monitoring (BIOMODEM) - a study in underground mining. *Toxicol. Lett.*, 134, 305-317.

Scheepers P. T. J., Micka V., Muzyka V., Anzion R., Dahmann D., Poole J., Bos R. P. 2003. Exposure to dust and particle-associated 1-nitropyrene of drivers of diesel-powered equipment in underground mining. *Ann. Occup. Hyg.*, 47, 379-388.

Tarasov V., Bogovski S., Muzyka V. 2003. Biochemical characteristics of alga-bacterial mats and invertebrates from shallow-water hydrothermal fields of the West Pacific Ocean. *Aquatic Sciences*, 65, 73-80.

ONKOLOOGIA JA IMMUNOLOOGIA OSAKOND Oleg Kurtenkov

Molekulaarse epidemioloogia alaste uuringute raames on osakonna põhiliseks uurimissuunaks immunoloogiliste ja geneetiliste markerite otsing, et leida sobilikke biomarkereid vähi ja kasvajaheelsete seisundite varaseks diagnostikaks, kõrge vähiriskiga isikute väljaselgitamiseks, haigete monitooringuks ning individuaalse kasvaja molekulaarseks tüpiseerimiseks vähi kemoterapia optimeerimise eesmärgil.

Immunoloogilise lähenemise eeliseks on immuunvastuse kiire ja mitmekordne (miljoneid kordi) võimendumine läbi immuunsüsteemi. See võimaldab varakult registreerida organismi reaktsiooni ka väga väikesele markeri hulgale, mis tekib vastusena kasvaja- või muu patoloogiliselt muutunud raku kahjustusele. Selles mõttes on immunoloogiline lähenemine universaalne ning kasutatav erinevatel eesmärkidel peaaegu igas meditsiinivaldkonnas.

Helicobacter pylori infektsiooni kasutati "aeglase" krooniliste infektsioonide ja mao vähieelse seisundi mudelina ning peremeesorganismi tegurite osatähtsuse uurimisel, mis modifitseerivad mikroobi poolt põhjustatud põletiku tugevuse astet ning sellise vastastikuse mõju kliinilist väljundit (krooniline gastriit, peptiline haavand, vähk). On õnnestunud näidata vere ABO ja Lewis süsteemide grupiantigeenide kui inimese fenotüübi markerite rolli seedetrakti haiguste kulus. Leiti suuri erinevusi *H. pylori* infektsiooni ja selle virulentsemate vormide esinemissageduses olenevalt isiku fenotüübist, selle seos mao limaskestast põletiku tugevuse ning resistentsuse tasemega *H. pylori* infektsioonile. Näidati esmakordselt, et *H. pylori* ise ekspresseerib kasvaja-seoselist Thomsen-Friedenreichi (TF) antigeeni, stimuleerides nii TF-antigeenile suunatud immuunvastust. Selline kasvavastase loomuliku immuunvastuse tugevnemine *H. pylori* nakatunud isikutel on põhjusiks, miks infektsiooni nakatunud maovähi varases staadiumis isikud elavad pärast operatsiooni oluliselt kauem kui mittenakatunud isikud. Need andmed ei ole vastuolus ettekujutusega, et *H. pylori* infektsioon soodustab maovähi tekkimist. Just neid nakatunud isikuid, kellel *H. pylori* ei kutsu esile mainitud kasvavastast mehhanismi, võib vaadelda kui kõrge vähiriskiga isikuid. Samuti neid, kellel anti-TF antikehade tase on väga madal, vaatamata infektsiooni olemasolule. Saadud tulemused sunnivad järele mõtlema *H. pylori* infektsiooni väga laia- de ravinäidustuste ning teraapia rangema individualiseerimise üle.

Loomulike antikehade olemasolu kasvajaseoselistele süsivesikantigeenidele (TF, Tn, sTF, sTn, alphaGal) on seotud individuaalse kasvavastase resistentsusega, samuti resistentsusega infektsioonidele, kuna paljud nendest antigeenidest on mikroobidel ekspresseeritud. Tulemused näitavad, et nende antikehade individuaalne tase tervetel inimestel on küllaltki stabiilne ning arvatavasti geneetiliselt determineeritud. Antikehade profiil ja nende taseme varieerumine erinevate patoloogiate korral on patogeneetilise tähtsusega ja haigus-spetsiifilised ning nad omavad kindlat prognostilist väärtust. Töö tulemused antikehade taseme seose kohta kasvaja progressiooniga ja ka kõrge anti-TF antikehade tasemega maovähihaigete elulemuse paremad näitajad kinnitavad seda ideed ning näitavad nende epitoopide kasutamise perspektiivsust kasvavastaste vaktsiinide loomisel ning kasvajate immunoteraapias.

Analoogne seos mao- ja rinnavähikäigete prognoosiga saadi ka anti-MUC1 mutsiini antikehi uurides. MUC1 mutsiinil on ekspresseeritud mitmed kasvajaseoselised antigeenid (TF ja Tn). Leiti korrelatsioon nendele antigeenidele suunatud immuunvastuste vahel, mis räägib mutsiini glükosüleerimisprotsessi muutustest, millega kaasneb süsivesik- ja peptiidsete (MUC1) antigeenide ekspressioon.

Uuriti antikehade spektrit ja spetsiifilisust autoimmunogeensetele kasvajaseoselistele süsivesikantigeenidele, mida võiks kasutada märklauana vähi immunoteraapias. Uueks suunaks on uuritava antikehade funktsionaalsete omaduste uurimine normi ja patoloogia korral, näiteks antikehade glükosüleerimise (asümmeetriline või puudulik glükosüleerimine) analüüs, mõju tsütokiinide produktsioonile ja makrofaagide aktiveerimisele.

Teiseks osakonna uurimissuunaks on transkriptsioonifaktorite ektoopilise avaldumine ning nende autoimmunogeensus: süstemaatiline ektoopiliste transkriptsioonifaktorite avaldumise analüüs hea- ja halvaloomuliste kasvajatega patsientidel; nende regulaatorvalkude rolli tuvastamine kasvajate kasvu ja omaduste määramisel. Selline lähenemine põhineb hüpoteesil, et vähikäigetel tekib autoimmuunvastus kasvajaspetsiifiliste valkude vastu ja selliste antikehade profiili on võimalik kasutada kasvajate molekulaarseks tüpiseerimiseks. Viimaste aastate tüviraku-alased uuringud on demonstreerinud, et paljud kasvajakud on suure tõenäosusega tekkinud eellasrakudest, mille normaalne füsioloogiline roll oleks kudede rekonstruktsioon ja regeneratsioon. Selliste valkude vastu tekivad ka antikehad. Viimased uuringud ongi näidanud, et vähikäigete veres on võimalik määrata kõrgeid antikeha tiitreid varases arengus ekspresseeritud spetsiifiliste regulaatorvalkude vastu, mille tulemusena sünteesitakse spetsiifilisi tüvirakkude valke.

On analüüsitud vähikäigete vereseerumeid, tuvastamaks seal leiduvaid antikehi inimese varases arengus avalduvate transkriptsioonifaktorite vastu. Seni läbi viidud katsed tõestavad immunokiibi kasutamise metoodoloogia võimalikkust ja näitavad erinevate kasvajatüüpide identifitseerimise võimalust lähtuvalt autoantikehade profiilist. Ektoopilist avalduvate transkriptsioonifaktorite genoomse "märklaua" erinevus hea- ja halvaloomulistes kasvajates võimaldab määrata ja ennustada kasvajate käitumist spetsiifilise teraapia korral.

Onkoloogia ja immunoloogia valdkonnas läbiviidavate uuringute spekter laieneb pidevalt molekulaar-

bioloogiliste meetodite suunas ning orienteerub meditsiini praktilistele nõudmistele: diagnostika, monitoring, prognoosimine ja ravimeetodite optimeerimise uute võimaluste leidmine.

Valltud artiklid

Klaamas K. 2003. Humoral immune response to *Helicobacter pylori*: a study of host-dependent and microbial factors. Doctoral Dissertation, Tartu University.

Klaamas K., Kurtenkov O., Covacci A., Lipping A., Wadström T. 1999. Immune response to a recombinant fragment of the CagA protein of *Helicobacter pylori* in blood donors and patients with gastric cancer: relation to ABO(H) blood group phenotype, stage of the disease and tumor morphology. *Med. Microbiol. Immunol.*, 187, 227-232.

Klaamas K., Kurtenkov O., Rittenhouse-Olson K., Brjaln V., Miljukhina L., Shljapnikova L., Engstrand L. 2002. Expression of tumor-associated Thomsen-Friedenreich antigen (T Ag) in *Helicobacter pylori* and modulation of T Ag specific immune response in infected individuals. *Immunol. Invest.*, 31, 191-204.

Kurtenkov O., Klaamas K., Miljukhina L., Shljapnikova L., Ellamaa M., Bovin N., Wadström T. 1999. IgG antibodies to Lewis type 2 antigens in serum of *H. pylori*-infected and noninfected blood donors of different Lewis(a,b) blood-group phenotype. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.*, 24, 227-232.

Kurtenkov O., Klaamas K., Sergeyev B., Chuzmarov V., Miljukhina L., Shljapnikova L. 2003. Better survival of *Helicobacter pylori* infected patients with early gastric cancer is related to a higher level of Thomsen-Friedenreich antigen-specific antibodies. *Immunol. Invest.*, 2003, 32, 83-93.

Kurtenkov O., Miljukhina L., Smorodin J., Klaamas K., Bovin N., Ellamaa M., Chuzmarov V. 1999. Natural IgM and IgG antibodies to Thomsen-Friedenreich (T) antigen in serum of patients with gastric cancer and blood donors. Relation to Lewis (a,b) histoblood group phenotype. *Acta Oncol.*, 38, 939-943.

Smorodin E. P., Kurtenkov O. A., Sergeyev B. L. 2000. The application of human natural polyclonal IgG antibodies to Thomsen-Friedenreich epitope (TFE) for evaluation of TFE expression in cancer-associated mucins. *Exp. Oncol.*, 22, 44-47.

Smorodin E. P., Kurtenkov O. A., Sergeyev B. L., Pazynina G. V., Bovin N. V. 2004. Specificity of

human anti-carbohydrate IgG antibodies as probed with polyacrylamide-based glycoconjugates. Glycoconjugate J., 20, 83-89.

PULMONOLOOGIA OSAKOND

Helle-Mai Loit

Alates 1995. a on osakonnas uuritud krooniliste kopsuhaiguste levimust, riskifaktoreid ja varajase avastamise võimalusi. Uurimistöö on koordineeritud samasuunaliste uuringutega Rootsis ja Soomes, et võrrelda kopsuhaiguste riskifaktorite ja levimuse tulemusi samadel ajaperioodidel erinevates rahvastiku rühmades. Teema valik tulenes sellest, et viimased ulatuslikud krooniliste kopsuhaiguste levimust puudutavad rahvastiku-uuringud olid läbi viidud 1966. a, mil astma levimuseks oli fikseeritud Tallinnas 0,1% ja Saaremaal 0,5% ning kroonilise bronhiidi levimuseks vastavalt 3,0 ja 3,5%. Vahepealsetel aastatel olid uuringud suunatud mingile kindlale elanike rühmale, nagu üliõpilased, kunagi tuberkuloosi põdenud või 20–44-aastased Tartu elanikud. Tõenduspõhised andmed krooniliste kopsuhaiguste levimuse kohta kogu rahvastikus, millele toetatakse tervisepoliitilisi otsustusi tehes, Eestis puudusid. On uuritud järgmisi teemasid: astma, kroonilise bronhiidi ja respiratoorsete sümptomite ning nende riskifaktorite levimus Eesti erinevates piirkondades (Tallinn, Saaremaa, Narva); I tüüpi allergia levimus Eestis; kas ja milliseid sisekliima komponente saab hinnata kui riskitegureid bronhide hüperreaktiivsuse arenemisel ja bronhiaalastma kujunemisel; leida lämmastikmonooksiidi (NO) kontsentratsiooni normväärtused väljahingatavas õhus tervetel täiskasvanutel ning teha kindlaks, kas NO kontsentratsiooni muutusi väljahingatavas õhus saab kasutada bronhiaalastma varajaseks diagnoosimiseks.

Selgitati välja, et arsti poolt diagnoositud astmat esineb Eestis vähem kui Põhja- ja Lääne-Euroopas. Teisi erinevaid respiratoorseid sümptomeid esines Põhjamaades läbi viidud uuringutega võrreldes samavõrra või isegi sagedamini. Ootuspäraselt oli kroonilise bronhiidi ja kroonilise produktiivse köha esinemine lineaarses sõltuvuses suitsetatud sigarettide arvu ja vanuse tõusuga. Elamine Narvas oli võrreldes Tallinna ja Saaremaaga riskifaktoriks mitmele respiratoorsele vaevusele. Mõnevõrra ootamatu oli, et kroonilist bronhiiti esines 40–49-aasta vanuste naiste hulgas sagedamini kui samaealistel meestel.

Metakoliinprovokatsioonitesti tulemused näitasid, et nii allergia esinemisel kui ka pikaajase köha korral on bronhid hüperreaktiivsed.

Allergilise sensibiliseerumise kindlakstegemisel saadi kõige sagedamini positiivseid vastuseid saksa prussaka allergeeniga (15,5%), järgnesid puju (9,7%), koer (8,9%), kaks laolesta – *Lepidoglyphus destructor* (7,6%) ja *Acarus siro* (7,4%) ning kassi allergeen (7,4%). Prussaka monoallergiat esines vaid 3% uuritustest. Positiivsed nahatestid esinesid naistel ja meestel ühesuguse sagedusega. Uuritutel, kel oli diagnoositud astma, või esinesid respiratoorset sümptomid, või allergiline riniit või konjunktiviit, olid nahatestid sagedamini positiivsed võrreldes kaebusteta isikutega.

Lämmastikmonooksiidi sisalduse mõju analüüsimisel uuritavate väljahingatavas õhus (eNO) selgus, et nendel, kellel kas või üks allergeen andis positiivse nahareaktsiooni, on keskmine eNO sisaldus üle 10% võrra kõrgem nendest, kellel kõik testid olid negatiivsed. Seega võib eNO kontsentratsioon osutada rahvastikuuuringute puhul väärtuslikuks indikaatoriks hingamisteede põletikuliste protsesside kindlakstegemisel.

Kodu sisekliima uurimisel Tallinnas ja Narvas selgus, et oluliselt kõrgemat NO₂ taset Eestis võib osaliselt seletada majapidamisgaasi kasutamise ja paljudes kodudes ja sagedase suitsetamisega eluruumides. Formaldehüüdi sisaldus oli kõrgem respiratoorsete vaevustega kodudes, võrreldes kontrollkodudega. Analüüsis ilmnemiseid nõrgad, ent statistiliselt olulised seosed akende "higistamise" ja põrandal olevate pärmide hulga vahel. Lemmikloomade olemasolu eluruumides seostub bakterite ja hallituste suurema arvukusega nii seintel kui ka põrandatel. Respiratoorsete vaevustega kodudes oli õhu relatiivne niiskus kõrgem, neist võetud tolmuproovides leiti lestaallergeeni sagedamini ja kõrgemas kontsentratsioonis, positiivsed seosed ilmnemise ja pärmiseente ja bakterite arvukuse ning maksimaalse niiskuse vahel. Seega on kõrge relatiivne niiskus ruumides riskifaktoriks allergia ja astma kujunemisel.

Valitud artiklid

Frisk M., Raukas-Kivioja A., Andersson H., Loit H.-M., Meren M., Stridh G. 2002. Are there any differences in indoor environment of asthmatics and non-asthmatics persons? A case/control study performed in Sweden and Estonia. Proc. 9th Intern.

Conference on Indoor Quality and Climate, Monterey, California, June30-July 5, 97-102.

Jannus-Pruljan L., Meren M., Põlluste J., Loit H.-M., Kiviloog J., Baburin A., Lundbäck B. 2004. Postal survey on asthma, chronic bronchitis and respiratory symptoms among adult Estonians and non-Estonians (FinEsS study). *Eur. J. Public Health*, 14, 114-119.

Larsson M., Loit H.-M., Meren M., Põlluste J., Magnusson A., Lundbäck B. 2003. Passive smoking and respiratory symptoms in the FinEsS Study. *Eur. Respir. J.*, 21, 672-676.

Meren M., Jannus-Pruljan L., Loit H.-M., Põlluste J., Jönsson E., Kiviloog J., Lundbäck B. 2001. Asthma, chronic bronchitis and respiratory symptoms among adults in Estonia according to a postal questionnaire. *Respir. Med.*, 95, 954-964.

Pallasaho P., Lundbäck B., Meren M., Kiviloog J., Loit H.-M., Larsson K., Laitinen L. A. 2002. Prevalence and risk factors for asthma and chronic bronchitis in the capitals Helsinki, Stockholm, and Tallinn. *Respir. Med.*, 96, 759-769.

Raukas-Kivioja A., Raukas E., Loit H.-M., Kiviloog J., Rönmark E., Larsson K., Lundbäck B. 2003. Allergic sensitization among adults in Tallinn, Estonia. *Clin. Exp. Allergy*, 33, 1342-1348.

Tekkel M., Rahu M., Loit H.-M., Baburin A. 2002. Risk factors for pulmonary tuberculosis in Estonia. *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.*, 6, 887-894.

Osakonna teiseks oluliseks uurimissuunaks on põletikulise hingamisteede ja kopsukoe kahjustuse regulatsiooni uurimine krooniliste kopsuhaiguste, nagu astma, krooniline obstruktiivne kopsuhaigus (KOKH) või bronhiektaasia põdejal ning suitsetajatel, kel ei ole veel haiguselise iseloomulikke sümptomeid välja kujunenud. Võrreldakse rakkude ja rakuvälise aine funktsionaalseid seoseid erineva diagnoosiga patsientidel ning vaadatakse geeniekspressiooni profiile väljakujunenud haigusprotsesside korral. Võrdlevad uuringud KOKH ja kaebusi mitteomavate suitsetajate vahel viitavad koekahjustuse samasisulisele ja -suunalisele arengule nii KOKH kui suitsetajate kopsus. Veelgi enam, algava kopsude emfüseemi radioloogiliste, kuid mitte klii-

niliste (kaebuste) tunnuste olemasolu korral muutub suitsetajate kollageen-2/maatriks metalloproteas-8 ekspressioon samalaadseks KOKH haigetega, prevalencees eelkõige makrofaagides, aga mitte epiteelirakkudes ja neutrofiilides. Bronhiepiteeli ja makrofaagide olulist rolli kopsukoe kahjustuse arengus tõendab ka maatriks metalloproteas-14 membraantüüpi proteinaasi ekspressioon nimetatud rakkudel bronhiektaasiatõve ja astma korral. Uuringud osutavad ka teiste maatriks metalloproteasid osalusele ja aktiivsusele basaalmembraani komponentide, eelkõige laminiinide lagundamisel. Uuringuid tehakse kopsuhaiguste patogeneesi uurimise tööühmas dr Ruth Sepperi juhtimisel.

Valitud artiklid

Barber R., Bailie G. S., Bergmann R., Shepherd M. C., Sepper R., Houslay M. D., Heeke G. V. 2004. Differential expression of PDE4 cAMP phosphodiesterase isoforms in inflammatory cells of smokers with COPD, smokers without COPD, and nonsmokers. *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.*, 287, 332-343.

Henry M. T., McMahon K., Mackarel A. J., Prikk K., Sorsa T., Maisi P., Sepper R., Fitzgerald M. X., O'Connor C. M. 2002. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in sarcoidosis and IPF. *Eur. Respir. J.*, 20, 1220-1227.

Maisi P., Prikk K., Sepper R., Pirila E., Salo T., Sorsa T. 2002. Activated soluble form of membrane-type I matrix metalloproteinase (MMP-14) in induced sputum and bronchioalveolar lavage fluid of human bronchial asthma and bronchiectasis. *APMIS*, 110, 771-782.

Prikk K., Reintam M. A., Pirila E., Maisi P., Sorsa T., Sepper R. 2003. Collagenase-2 expression by bronchial epithelial cells and macrophages in asthmatic airways. *J. Clin. Immunol. Allergol.*, 40, 295-300.

Prikk K., Maisi P., Pirila E., Reintam M. A., Salo T., Sorsa T., Sepper R. 2002. Airway obstruction correlates with collagenase-2(MMP-8) expression and activation in bronchial asthma. *Lab. Invest.*, 82, 1535-1545.

Sepper R., Prikk K. 2004. Proteomics: is it an approach to understand the progression of chronic lung disorders. *J. Proteome. Res.*, 3, 277-281.

KLIINILINE UURIMISTÖÖ TARTU ÜLIKOO LIS JA KLIINIKUTES

TOOMAS ASSEY

Tartu Ülikool

Tartu Ülikooli (TÜ) arstiteaduskonda kuulub 8 prekliinilist instituuti, farmaatsiainstituut ning 18 kliinikut, mille koosseisus on kokku 45 õppetooli. Lisaks neile on teaduskonna struktuuris meditsiinitehnoloogia keskus ja vivaarium. Arstiteaduskonna teaduspotsiaali suurendamisele on kaasa aidanud Biomeedikumi valmimine 1999. aastal ning teaduskonna molekulaarse ja kliinilise meditsiini keskuse moodustamine 2002. aastal. Viie aasta jooksul on see soodustanud arstiteadusliku uurimistöö arengut ka kõikides kliinilistes allüksustes ning oluliselt on tihenendud koostöö prekliiniliste instituutide ja kliinikute vahel. Kaasaegse diagnostilise aparatuuri olemasolu Tartu Ülikooli Kliinikumis on loonud head tingimused kliiniliseks uurimistööks. Arstiteaduskonnas täidetakse 2004. aastal 20 sihtfinantseeritavat teemat, 75 Eesti Teadusfondi granti, 2 EASi granti ja 17 välislepingut. Teaduskonna töötajad ja doktorandid publitseerivad rahvusvahelistes andmebaasides refereeritavates väljaannetes keskmiselt 140–150 artiklit aastas, tõusnud on publikatsioonide kvaliteet.

Viimaste aastate olulisemad teaduskonna kliinilised uurimistööd on olnud seotud närvisüsteemi ja vaimuhaigustega, tähtsamate bakteriaalsete infektsioonide patogeneesi selgitamisega Eestis, allergiahaigustega ja oksüdatiivsest stressist tingitud kahjustustega organismis. Alljärgnevad ülevaated erinevate kliinikute teadustöödest sisaldavad ka lõppenud epidemioloogiliste uurimuste tulemusi. See võimaldab hinnata vaadeldud haiguste tegelikku levikut Eestis, ravimeetodite efektiivsust, ravi kättesaadavust, riskifaktoreid, ja planeerida ravi meie piiratud ressursside juures.

2003. a toimus Eesti arstiteaduse rahvusvaheline evalvatsioon, mille käigus analüüsiti TÜ arstiteaduskonna instituutide ja kliinikute teadustegevust ning tervikuna hinnati arstiteaduskonna teadustöö kvaliteet heatasemeliseks. Paraku ei taga teadustöö senine maht valdkonna jätkusuutlikkust ülikoolile ega ka ühiskonnale. Koos teiste loodusteadustega on vajalik suurendada meditsiinilise uurimistöö mahtu.

Alljärgnevalt on antud ülevaade TÜ arstiteaduskonna olulisemate kliiniliste teadusgruppide viimase viie aasta teadustulemustest ja koostööst.

INTERDISTSIPLINAARSED TEADUSTÖÖD TARTU ÜLIKOO LI ARSTITEADUSKONNAS

H. PYLORI INFEKTSIOON

Heidi-Ingrid Maaros, Marika Mikelsaar,
Ants Peetsalu

1982 a leiti B. Marshalli ja R. Warreni poolt maos seni avastamata bakter – *Helicobacter pylori* (HP), mis muutis maohaiguste seninilevinud patogeneesi ja ravi kontseptsiooni. Selgus, et kõik tuntud ja sagedasemad maohaigused – krooniline gastriit, peptiline haavand ja maovähk on seotud uue bakteriga. TÜ arstiteaduskonnas alustas HPga seotud uurimistööd 1986. a H.-I. Maaros. Järgnevate aastate jooksul on välja kujunenud erialadevaheline uurimisgrupp H.-I. Maarosi, M. Mikelsaare ja A. Peetsalu juhtimisel. Töögrupis osalevad polikliiniku ja perearstiteaduse õppetool, mikrobioloogia instituut, üld- ja molekulaarpatoloogia instituudi immunoloogia õppetool ning uurivad TÜ kirurgiakliinikust, sisekliinikust, lastekliinikust, Kuressaare Haiglast ja Lääne-Tallinna Keskhaiglast. Eesmärgiks on selgitada kroonilise gastriidi, mao- ja kaksteistsõrmiku haavandi ning maovähi tekkemehhanisme, luua ja testida uusi diagnoosimise meetodeid, juurutada kaasaegseid kroonilise mao- ja kaksteistsõrmiku haavandi profülaktika ning ravi suundi perearstide ja teiste erialade arstide hulgas.

Pikaajased populatsiooniuringud Saaremaal, mida alustati 1979. a professor Kaljo Villako juhtimisel, võimaldasid selgitada HP osatähtsust kroonilise gastriidi tekitajana ning luua epidemioloogilise andmebaasi populatsiooni mao limaskestas muutuste kohta. Tänu neile uuringutele on olnud võimalik jälgida gastriiti kui haigust ning tõestada, et HP oma immunogeensete proteiinidega (CagA, kuumašokivalk) kutsub esile mao limaskestas paikse immuunvastuse, mis ilmneb nii ägeda kui ka kroonilise põletikureaktsioonina (gastriit) ja tekitab ka süsteemse

immuunvastuse. Gastriidi progresseerumine sõltub HP tüvede omadustest, kusjuures CagA positiivsete tüvede korral tekib atroofia enamasti maokorpuse limaskestas, mis on samas ka maovähi paiknemise sagedasim piirkond.

Leidsime erinevusi HP tekitatud CagA proteiini esinemises erinevas vanuses tervete ja haigete gruppidel, sealhulgas maovähi haigetel. Infektsiooni levimus üldpopulatsioonis oli 85% täiskasvanute ning 56% laste hulgas. CagA-positiivsete tüvede levimus on vastavalt 63% ning 46%, mis on oluliselt kõrgem kui Lääne-Euroopa riikides. Ka molekulaarbioloogilised uuringud kinnitasid gastriidi, peptilise haavandi ja komplitseeritud peptilise haavandiga HP haigetel *cagA* tüvede suurt (kuni 87%) esinemissagedust. Kõige kõrgem oli CagA-positiivsete tüvede levimus nooremate täiskasvanute grupis. Maovähi haigetel oli CagA-positiivsete tüvede osakaal väga kõrge (91%). CagA proteiini tekitavate tüvede sage esinemine noortel näitab maovähi kõrge riski püsivust Eestis ka edaspidi. HP virulentsusgeenide uurimisel selgus, et HP tüvedel esineb geograafiline ja etniline eripära, mistõttu näiteks Eestis elavate eestlaste ja venelaste jaoks võib tekkida vajadus erinevate profülaktika ja raviskeemide järele.

Kroonilise gastriidi ja maovähi profülaktika peamiseks meetodiks on HP infektsiooni vähendamine lapseas. Selleks on uuritud laste nakatumist HP (serokversiooni) pikaajalisel jälgimisperioodil. Eestis on HP serokonversioon 9–15 a laste populatsioonis kõrge (56%), mis ületab nii Soome kui ka Rootsi laste vastavad näitajad. Kumulatiivne reinfektsioon oli 6,5 aastat pärast edukat HP eradikatsiooni 31,2%. Rõõmustava tendentsina täheldasime, et HP infektsiooni sagedus laste hulgas vähenes 1991. aastaga võrreldes 2002. aastal 42%lt 28% le.

Mao- ja kaksteistsõrmiku haavandi ravi mao sekretsiooni vähendavate ning antibakteriaalsete ravimitega muutis haiguse kulgu ning peptiline haavand ei ägenenud pärast HP eradikatsiooni. Viieaastase ravi tulemusel taandarenes krooniline gastriit kui haavandi peamine eeldus ja tõestus, et ravitulemus on pikaajaline.

On uuritud HP tüvede metronidasool- ja klaritromütsiintundlikkust, kusjuures esmastel haigetel polnud ükski tüvi klaritromütsiin-resistentne. Seevastu kroonilise peptilise haavandiga haigetel täheldati

HP klaritromütsiin-resistentsuse suurenemist seoses preparaadi kasutamisega ka teiste infektsioonide ravis. Uurimisrühma poolt on kasutusele võetud uued diagnostikameetodid: HP histoloogiline, tsütoloogiline, bakterioloogiline, polümeraasahelreaktsioon ja immunohistokeemiline diagnoosimine, 13C hingamistest, kiirtest HP antigeeni määramiseks väljaheites. Ravimeetoditest on kasutusele võetud peptilise haavandi kolmikravi, mille tulemuste jälgimine jätkub kroonilise peptilise haavandiga ja ka selle tõttu opereeritud haigetel.

Olulisemad publikatsioonid

Andreson H., Loivukene K., Sillakivi T., Maaros H. I., Ustav M., Peetsalu A., Mikelsaar M. 2002. Association of *cagA* and *vacA* genotypes of *Helicobacter pylori* with gastric diseases in Estonia. *J. Clin. Microbiol.*, Jan., 40(1), 298-300.

Kolk H., Maaros H. I., Kull I., Labotkin K., Loivukene K., Mikelsaar M. 2002. Open access endoscopy in an epidemiological situation of high prevalence of *Helicobacter pylori* infection: applicability of the guidelines of the European Society for Primary Care Gastroenterology. *Fam Pract.*, Jun., 19(3), 231-235.

Lõivukene K., Maaros H. I., Kolk H., Kull I., Labotkin K., Mikelsaar M. 2002. Prevalence of antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* isolates in Estonia during 1995-2000 in comparison to the consumption of antibiotics used in treatment regimens. *Clin. Microbiol. Infect.*, Sep., 8(9), 598-603.

Oona M., Utt M., Nilsson I., Uibo O., Vorobjova T., Maaros H. I. 2004. *Helicobacter pylori* infection in children in Estonia: decreasing seroprevalence during the 11-year period of profound socioeconomic changes. *Helicobacter*, Jun., 9(3), 233-241.

Sillakivi T., Aro H., Ustav M., Peetsalu M., Peetsalu A., Mikelsaar M. 2001. Diversity of *Helicobacter pylori* genotypes among Estonian and Russian patients with perforated peptic ulcer, living in Southern Estonia. *FEMS Microbiol. Lett.*, Feb 5, 195(1), 29-33.

Vorobjova T., Maaros H. I., Sipponen P., Villako K., Uibo R. 2001. Apoptosis in different compartments of antrum and corpus mucosa in chronic *Helicobacter pylori* gastritis. An 18-year follow-up study. *Scand. J. Gastroenterol.*, Feb., 36(2), 136-143.

VERESOONTE ENDOTEELI FUNKTSIOONI UURIMINE

Andres Pulges, Rein Teesalu,
Mihkel Zilmer, Jaan Eha

Südameveresoonkonna (SVK) haigused on jätkuvalt Eestis surmapõhjuste seas esikohal. Seetõttu on antud haigustest tulenev sotsiaal-majanduslik koormus ühiskonnale suur ja nende haiguste negatiivne toime elukvaliteedile kõrge. Vananeva ateroskleroosile disponeeritud elanikkonnaga ja piiratud majanduslike võimalustega Eestis on nende haiguste kõrgkvaliteetse ravimise kõrval oluline paremate ennetusmeetmete ja diagnoosimisvõimaluste väljatöötamine ja juurutamine. SVK haiguste üheks põhjuseks on veresooni ja südant seestpoolt vooderdava rakkude kihi – endoteeli kahjustus. Endoteel, umbes 1 kg kaaluv inimorganismi suurim endokriinnääre kogupinnaga umbes 5000 m², on keskne paljude biofunktsioonide regulatsioonis. Adekvaatselt funktsioneeriv endoteel on organismi esmane füsioloogiline kaitse ateroskleroosi ja ateroskleroosipõhiste haiguste vastu. Endoteeli funktsioonihäire korral kaitse nõrgeneb või kaob. See on aterogeneesist põhjustatud haiguste, infarkti, insuldi või gangreeni üheks oluliseks patogeneetiliseks teguriks.

Endoteelikeskus (EK) on interdistsiplinaarne TÜ kardiovaskulaar- ja torakaalkirurgia-, kardioloogia- ja kliiniku ning biokeemia instituudi vaheline ühendus. Teadusüksuse eesmärgiks on laiapõhjaliste endoteeliuuringute juurutamine kliinilisse praktikasse. Kuna endoteeli funktsioonihäire ilmneb enne südameveresoonkonna haiguste kliinilise pildi avaldumist, annab selle varajane avastamine võimaluse neid haigusi ennetada ning muuta käigusoleva haiguse kulgu. EKs toimub endoteeli funktsiooni hindamine pulsilaine analüüsi ja biomarkerite abil. Seni kasutatud endoteeli funktsiooni hindamismeetodite, ultraheliuuringu, venoosse oklusioonipletüsmograafia, koronarograafia ja intravaskulaarse Doppler-ultraheliuuringu laiemat levikut on takistanud nende keerukus, invasiivsus või kõrge hind. Lihtsa mitteinvasiivse endoteelifunktsiooni uuringuga õnnestub hinnata osaliselt individuaalset ateroskleroosi riski juba enne kliiniliselt väljendunud haigust. Seejärel saab anda personaalseid soovitusi vähendamaks südameveresoonkonna haiguste tekkeriski ja täpsustamiseks ravimise strateegiat. EK uuringute tulemusena selgub biomarkerite kogum, mis on kõige tundlikum ateroskleroosi ja endoteeli funktsiooni hindamiseks Eesti rahvastikul.

PEREMEDITSIINALANE TEADUSTÖÖ TARTU ÜLIKOOLIS

Heidi-Ingriid Maaroo

Peamised uurimissuunad:

- Kroonilise gastriidi ja peptilise haavandi kliiniline kulgu ning mao limaskestas toimuvate muutuste dünaamika seos *H. pylori* infektsiooniga, maovähiga, düspepsiaga, bakterite ravimitundlikkusega ning kasutatud ravimitega;
- arsti ja patsiendi suhtlemine, patsientide ja arstide rahulolu uuringud: hinnangud perearstisüsteemile, hinnangud kroonilisest haigusest paranemisele, elukvaliteedi hinnangud, teismeliste patsientide tervisehinnangud;
- perekonniti esinevate riskifaktorite ja fenogrammi ning perekonnaanamneesi tähtsus diagnostikas ja patsientide nõustamisel;
- depressiooni riskifaktorid, diagnoosimine ja prognoosimine.

Eesmärgiks on selgitada, millised on tervisekäitumise ja krooniliste haiguste perekondlikud, elukondlikud ning elustiilist tingitud riskifaktorid, millist rolli etendab pereanamnees ja patsiendi konsultatsioon

krooniliste haiguste ja nendega seotud riskifaktorite väljaselgitamisel ning kuidas mõjustab teave patsiendi peres olevatest pärilikest haigustest ja ka muudest riskifaktoritest arsti edasist käitumist. Patsientide küsitlusega püütakse saada ülevaade nende perekondlike haiguste kohta, suhtumise kohta perekonnaprobleemide käsitlemisse perearsti vastuvõtul ning võimalike arsti või patsiendipoolsete barjääride kohta. Samuti uuritakse, kuidas patsiendid suhtuvad neile psühholoogiliste ja biomeditsiiniga seotud uuringute tegemisse ning konsultatsioonide patsiendikesksust.

Keskseks probleemiks on depressiooni uurimine: küsimustike ja intervjuudega selgitatakse, millised riskifaktorid võivad mõjustada depressiooni teket ja püsimist. Tulemusena saame valemise, mis, sarnaselt kasutusel oleva südamehaiguste riski hindamisega, võimaldaks välja arvutada inimeste riski haigestuda depressiooni. Uuringu tulemused aitavad perearstidel tunda nende igapäevatöös ära kõrge depressioonitekketega inimesi, ning juba varakult rakedada ravi, et tõsisemat haigestumist ära hoida.

Selgus, et patsientide hinnangud perearstisüsteemi kohta on aastal 2002 võrreldes aastaga 1998 paranenud ja üle 80% patsientidest on oma perearstiga rahul. Perearstiabi kättesaadavus on ühtlane kogu Eestis ning visiitide arv perearstide juurde on aasta aastalt suurenenud. Perearstid peavad oluliseks tegeleda patsientide probleemidega perekonna tasemel. Enamik arstidest arvab, et nad suudavad anda abi peres esinevate suhteprobleemide korral ning avaldada mõju perekonnas esinevate kahjulike harjumuste (suitsetamine, alkoholism, narkomaania) vähendamiseks. Enamik patsientidest peab piisavaks, kui perearst on kursis haigustega ja kahjulike harjumustega peres. Samal ajal aga ei oodata, et perearst tegeleks suhte- ja teiste perekondlike probleemidega. Patsiendid on rahul, et biomeditsiiniliste teurite kõrval lahendatakse ka psühholoogilisi kitsaskohti. Patsientidepoolne hoiak on suuresti mõjustatud nende tervislikust seisundist, vanusest ja ka rahvusest, mistõttu perearstilt oodatakse individuaalset lähenemist.

Perekondliku levimusega haigustest viidi läbi epidemioloogiline kohordiuuring lastel *Helicobacter pylori* (HP) esinemissageduse kindlakstegemiseks. Kuna HP infektsiooni ülekanne toimub valdavalt perekonnasiseselt, siis on uuritud HP levimuse dünaamikat Eesti lastel muutuvate sotsiaalmajanduslike tingimuste foonil aastatel 1991–2002. Leiti, et infektsiooni levimus on vähenenud 42%lt 28%le. Andmed HP uuringute kohta on esitatud eespool.

Eesti perearstide tööd on uuritud mitmest aspektist. Töö laiahaardelisuse uuringutest selgus, et perears-

tid tegelevad kõrvuti günekoloogidega oma patsientide pereplaneerimisega.

Perearstide finantseerimisskeem on olnud 5 aasta jooksul stabiilne ja taganud kättesaadava perearstiabi. Perearstide töörahulolu uuringust selgus, et neid motiveerib rahulolu töövahenditega, töö korraldusega, töötingimustega, võimalus areneda igapäevase töö käigus ja iseseisvalt otsustada. Peremeditsiinialane teadustöö on toimunud koostöös mitmete teiste kliiniliste ning prekliiniliste erialadega TÜs.

Olulisemad publikatsioonid

Kalda R., Põlluste K., Lember M. 2003. Patient satisfaction of care is associated with personal choice of physician. *Health Policy*, 64, 55-62.

Kalda R., Põlluste K., Maaros H. I., Lember M. 2004. Patients' opinions on family doctor accessibility in Estonia. *CMJ*, 45, 578-581.

Lõivukene K., Kolk H., Rägo R., Oona M., Maaros H. I., Mikelsaar M. 2002. The gastric ecology of *Helicobacter pylori* positive and negative children and adults. *Microbiol. Ther.*, 29, 71-78.

Maaros H. I., Meiesaar K. 2004. Does equal availability of geographical and human resources guarantee access to family doctors in Estonia? *CMJ*, 45, 567-572.

Tähepõld H., Maaros H. I., Kalda R., van den Brink-Muinen A. 2003. Structure and duration of consultations in Estonian family practice. *Scand. J. Prim. Health Care*, 21, 167-170.

TEADUSTÖÖ TARTU ÜLIKOOLI KIRURGIAKLIINIKUS

Ants Peetsalu

TÜ kirurgiakliiniku uurimisrühm on pika aja jooksul uurinud komplekselt mao-sooletrakti haavandtõve eluohtlike tüsistuste – verejooksu ja perforatsiooniga seotud probleeme ning duodenaalhaavandi kirurgilise ravi kaugtulemusi. Toetutud on kliinilistele, endoskoopilistele, histoloogilistele ja biokeemilistele uurimismeetoditele. Uuritud on üle 2700 haavandtõve patsiendi andmeid koostöös nii kodumaiste kui ka välismaa teadlastega. Uurimistulemuste põhjal on kaitstud 3 doktoritööd.

PEPTILISE HAAVANDI VEREJOOKSUD JA PERFORATSIOON

Peptilise haavandi verejooksud (PHV) moodustavad 55% kõikidest seedetrakti ülaosa verejooksudest.

Alates 1991. aastast on PHV esinemissagedus Eestis tõusnud enam kui 2 korda ning püsib stabiilselt kõrgena: 40, 56 ja 77 juhtu 100 000 elaniku kohta aastas vastavalt 1993., 1999. ja 2001. aastal (enne 1991 aastat keskmiselt 23 juhtu 100 000 elaniku kohta). PHV esinemissagedus on meil võrreldes arenenud maade andmetega suur, seda tänu meil tunduvalt kõrgemale esinemismäärale nooremaelise elanikkonna seas. Kuna *H. pylori* infektsioon on PHV haigetel sama sage (89%), siis tuleb medikamentoosne ravi PHV korral suunata eeskätt *H. pylori* kõrvaldamiseks mao limaskestast.

Olulist praktilist tulemust on PVH korral andnud endoskoopilise injeksioonravi intensiivsem raken-

damine, mis on vähendanud PHV haigete kirurgilise ravi vajadust ning suremust. Uurimistulemustest selgub, et kui 1990ndate aastate alguses opereeriti 40% PHV patsientidest, siis praeguseks vajab operatiivset ravi vaid 6%. Sama aja vältel on suremusnäitaja langenud 7%lt 2%le, mis on võrreldes teiste maadega, sh ka arenenud maadega, väga hea tulemus. Lisaks headele ravitulemustele vähenevad seejuures oluliselt nii rahalised kui ka inimressurside kulutused seoses kirurgilise ravi vajaduse vähenemisega. Kui operatiivne ravi on vajalik, siis tagavad kindlad operatsioonimeetodid PHV korral lisaks verejooksu põhjuse likvideerimisele enamikel patsientidest head kaugtulemused.

Peptilise haavandi perforatsiooni (PHP) uuringuid näitavad, et Eestis tõusis PHP esinemissagedus alates 1991. aastast 2,7 korda, mis ületab 2–3 korda arenenud riikide vastavad näitajad. Seda võib seostada kõrgeks (sotsiaalse) stressi, suitsetamise ja kaasaegse adekvaatse medikamentoosse ravi mittekasutamise haavanditõvega haigetel. *H. pylori* infektsioon esines 97%l Eesti PHP patsientidest. Esmakordselt näidati etnilisi erinevusi PHP patsientide *H. pylori* tüvedel: vacA geeni alatüüpide jaotumus oli statistiliselt erinev eesti ja vene rahvusest patsientidelt isoleeritud proovides. Need tulemused võivad osutada tähtsaks uute PHP ravi- ja profülaktiliste strateegiate, näiteks vaktsiinide väljatöötamisel, mis võib olla eri etniliste gruppide puhul erinev.

VAGOTOOMIA KAUGTULEMUSED UURITUNA 2, 9 JA 14 AASTAT PÄRAST OPERATSIOONI

Uurimistulemused näitavad, et vagotoomia duodenaalhaavandi kirurgias annab 81% juhtudest häid kaugtulemusi 14 aasta jooksul pärast operatsiooni. Samas aga retsidiivhaavandite hulk aja jooksul pidevalt suureneb, põhjuseks mittetäielik vagotoomia. Esmakordselt on näidatud, et vagotoomia osutub mittetäielikuks üha sagedamini, 14 aastat pärast vagotoomia operatsiooni 70%l opereeritustest. See näi-

tab, et vagotoomia täielikkus on enamusel vagotoomeerituist mööduv, kuid muutus täielikust mittetäielikuks on pikaajaline protsess, mistõttu esialgu, esimese 14 aasta vältel, käsitletakse seda hea operatsioonitulemusena.

Uudse tulemusena selgub, et samade patsientide korduval uurimisel pika aja jooksul põhjustab duodenaalhaavandiga patsientidel täielik vagotoomia e õnnestunud operatsioon, erinevalt mittetäieliku vagotoomiaga juhtudest, ligi pooltel patsientidest maokorpuse limaskestas atroofiat koos normist madalamate seerum-pepsonigeeni väärtustega. Samas ei teki täieliku vagotoomia juhtudel rasket maokorpuse limaskestas atroofiat ega mõõdukat/rasket intestinaalset metaplaasiat, mis viitaks maovähi tekke võimalusele 14 aasta jooksul pärast vagotoomiat. Nende küsimuste väljaselgitamine on oluline retsidiivhaavandite profülaktiliste abinõude väljatöötamisel ja maovähi tekkeriski uurimisel vagotoomia järgselt.

Uurimisgrupi poolt väljaselgitatud seisukohti peptilise haavandi verejooksudest, perforatsioonidest ning kirurgilise ravi kaugtulemustest on kasutatud teaduspõhiste ravijuhiste koostamisel.

Olulisemad publikatsioonid

Sillakivi T., Lang A., Tein A., Peetsalu A. 2000. Evaluation of risk factors for mortality in surgically treated perforated peptic ulcer. *Hepato-Gastroenterol.*, 47, 1765-1768.

Sillakivi T., Peetsalu M., Mikelsaar M., Peetsalu A. 2001. An attempt for *Helicobacter pylori* eradication with intravenous Clarithromycin in perforated peptic ulcer patients. *Scand. J. Gastroenterol.*, 36, 1119-1120.

Sillakivi T., Yang Q., Peetsalu A., Ohmann C. 2000. Perforated peptic ulcer: is there a difference between Eastern Europe and Germany? *Langenbeck's Arch. Surg.*, 385, 344-349.

TEADUSTÖÖ TARTU ÜLIKOOLI HEMATOLOOGIA JA ONKOLOOGIA KLIINIKUS

Hele Everaus

Kliiniku teadustegevus on seotud vereloome ja kasvaja haiguste tekke ning kulu mehhanismide uurimisega eesmärgiga uuringutulemuste alusel välja töötada uusi diagnostika- ja ravimeetodeid. Kasvajaga haige immuunsüsteemi ja hormonaalsüsteemi muutuste uuringud olid aluseks kasvajaklooni

omaduse diagnoosimise alustamisel (immuunfenotüüpiseerimine) ning kõrgdoosis tsütostaatilise ravi ja luuüdi transplantatsiooni tehnoloogiate väljatöötamisele ning rakendamisele. Esimene vereloome tüvirakkude siirdamine tehti 1993. aastal. Vereloome tüvirakkude transplantatsiooni kasutuselevõtt on

oluliselt parandanud leukeemiate ja lümfoomide ravi tulemuslikkust. Lümfoomide raviks kasutatud kõrgdoosis kemoteraapia ja vereloome tüvirakkude ülekande tulemusena on saavutatud viieaastane haigusvaba elulemus 87%l haigetest. Kasutusele on võetud nii autoloogne kui allogeenne vereloome tüvirakkude transplantatsioon.

Uuringud lümfoproliferatiivsete kasvajatega patsientidel tõid välja rea muutusi nende immuunmehhanismides ning endokriinregulatsioonis. Suguhormoonide tasakaalu muutus on immuunsüsteemi mehhanismide reguleerimise häirumisel olulise tähendusega. Analüüsitud testosterooni mittegenoomse toime aktiivsuse uuringu tulemused näitavad, et androgeeni membraanireseptoril on vähemalt kolm testosterooni suhtes erinevat afiinsust omavat ala-tüüpi ning neil on erinev koekspressiooni ja füsioloogiline roll. Hematoloogiliste kasvajatega diagnostikas on rakendatud uued meetodid: nn nelja-värvi läbivoolu tsütomeetria rakendmine lümfoomide ja leukeemiate diagnostikas annab olulise lisainformatsiooni eriti minimaalse residuaalse kasvajaklooni selgitamisel.

Olulisemad publikatsioonid

Luik E., Palk K., Varik M., Everaus H., Aareleid T., Wennström L. et al. 2004. The incidence and survi-

val of acute de novo leukaemias in Estonia and in a well defined region of Western Sweden during 1982-1996: a survey of patients aged >65 years. *J. Int. Med.*, 256, 79-85.

Sak K., Boyenaems J.-M., Everaus H. 2003. Involvement of P2Y receptors in the differentiation of haematopoietic cell. *J. Leukoc. Biol.*, 73, 442-447.

Sak K., Everaus H. 2004. Nongenomic effects to 17 β -estradiol – diversity of membrane binding sites. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.*, 88, 323-335.

Sak K., Järv J., Karelson M. 2002. Strain effect description of ATP and ADP derivatives with modified phosphate groups. *Comput. Chem.*, 26, 341-346.

Sak K., Webb, T. E. 2002. A retrospective of recombinant P2Y receptor subtypes and their pharmacology. *Arch. Biochem. Biophys.*, 397, 131-136.

Tenno T., Öberg F., Mackman N., Nilsson K., Siegbahn A. 2003. PML/RAR α plays a role for basal activity and retinoid-induced repression of the tissue factor promoter in acute promyelocytic leukemia cells. *Thromb. Haemost.*, 90, 930-939.

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. *Int. J. Hyg. Envir. Health*, 206, 597-599.

TEADUSTÖÖ TARTU ÜLIKOOLI KARDIOLOOGIAKLIINIKUS

Jaan Eha

TÜ kardioloogiakliiniku teadustöö raames on otsitud praktilise meditsiini uusi lahendeid ja võimalusi. Kliiniku teadustöö põhineb koostööl prekliiniliste instituutidega ja kardioloogiakliiniku andmebaasidel. Südamehaigete seisundi objektiviseerimiseks ja raviks kasutatakse kõiki kaasaegse meditsiinitehnika võimalusi: laboratoorne diagnostika müokardi seisundit iseloomustavate biomarkerite määramiseks, elektrofüsioloogilised uuringud, ehokardiograafia ja veresoonte ultraheliuuringud, isotoopdiagnostika, invasiivsed kardioloogilised uuringud.

Aastatel 1998–2002 oli kardioloogiakliiniku põhi-teemaks südame isheemiatõbi, selle preventioon, fundamentaalsed ja kliinilised aspektid. Järgnevateks aastateks on teaduslikuks huviobjektiks müokardiinfarkti-järgne südamepuudulikkus: raskusastet määravad tegurid, ravi ja prognoos.

Töötatakse välja ja juurutatakse kliinilisse praktikas endoteeli funktsiooni hindamiskompleksi. Hindamiseks kasutatakse pulsilaine analüüsi, koronarograafiat, immunohistokeemilisi meetodeid ja biomarkerid.

Osaletakse mitmete rahvusvaheliste projektide täitmisel kardioloogiliste patsientide kodujälgimisseadme kasutamise ja selle andmete analüüsil põhinevate ekspertnõuannete koostamise alal. Patsientide kodujälgimisseadmele Docobo omistati Euroopa 2003. aasta prima meditsiinilise infotehnoloogia-alase seadme nimetus.

Veresoonte endoteeli funktsionaalsuse uurimine on hästi edenenud. 2003. aastal avati Endoteeli Uurimise Keskus, kus toimub tihe koostöö TÜ kardiovaskulaar- ja torakaalkirurgia kliinikuga ja biokee-

mia instituudiga. (vt "Endoteelifunktsiooni uurimine Tartu Ülikooli arstiteaduskonnas").

Olulisemad publikatsioonid

Johansson J., Viigimaa M., Jensen-Urstad M., Krakau I., Hansson L. 2001. Risk factors for coronary heart disease in 55 and 35-year-old men and women in Sweden and Estonia. *J. Int. Med.*, 41, 551-560.

Kampus P., Kals J., Ristimäe T., Fischer K., Zilmer M., Teesalu R. 2004. High-sensitivity C-reactive protein affects central haemodynamics and augmentation index in apparently healthy persons. *J. Hypert.*, 22(6), 1133-1139.

Uusküla M. 2002. Acute myocardial infarction and sudden coronary death in young men. *Acta Cardiol.*, 57, 353-356.

TEADUSTÖÖ TARTU ÜLIKOOLI LASTEKLIINIKUS

Tiiina Talvik

Lapse- ja noorukiea arenguliste häirete ja krooniliste haiguste molekulaarsed mehhanismid, kliinilised väljendused, levimus ja elukvaliteet on olnud lastekliiniku uurimissuundadeks pikka aega. Molekulaarsete mehhanismide uurimistulemused võimaldavad täpsustada diagnoose ja sellega ka haiguste levimusuuringuid. Riskifaktorite olemuse täpsustamine loob eelduse põhjendatud preventiivsete meetmete väljatöötamiseks ja rakendamiseks.

EPILEPSIA

on üks sagedasemaid lapseea neuroloogilisi haigusi, mille haiguskordaja meie poolt läbiviidud uuringu alusel on 45 saja tuhande elaniku kohta. Eagrupidel on see näitaja erinev (kuni 4-aastaste laste jaoks 75 saja tuhande kohta). Nii meie kui ka teiste uurijate poolt viimasel ajal läbiviidud uuringud on näidanud, et epilepsiaga lastel on sageli õpivilumust ja edukust koolis oluliselt mõjutavad kognitiivseid häireid. Meie kliiniku uuringud on veenvalt näidanud epileptilise kolde lokalisatsiooni mõju kognitiivsete häirete iseloomule, samuti individuaalsete, uuringute tulemusel põhinevate arendusplaanide edukust.

Frontaalepilepsiaga laste käitumisfenotüübi uurimine on oluliselt parandanud frontaalepilepsia diagnoosimist. Seda epilepsia vormi on vähe uuritud ja kliinilises praktikas on see suhteliselt vähetuntud fokaalne epilepsia. Uuringuid lapseeas algava frontaalepilepsia käitumisfenotüübi ja kognitiivsete häirete iseloomu kohta on vähe tehtud. Meie senised tulemused võimaldavad oluliselt paremini mõista frontaalepilepsia olemust.

Oluline edasimineku rakuliste mehhanismide mõistmisel lapseea ajuveresoonkonnahäirete tekkimisel on andnud lootust leida profülaktilised abinõud jäävate ajukahjustuste vältimiseks. Autorid rõhutavad edusamme perinataalse hüpoeksil-isheemilise

ajukahjustuse uurimisel, mille õigeaegne ravi võib vältida jäävaid ajukahjustusi. Väikelaste väärkohtlemisest tingitud ajukahjustuse "raputatud lapse sündroomi" patogeneesis on olulised nii hüpoeksia kui isheemia, mis tingivad rasked jäävad ajukahjustused.

Uuringud perinataalse asfüksia ja hüpoeksil-isheemilise entsefalopaatia kohta kinnitavad, et oluliste kliiniliselt diagnoositavate muutuste väljakujunemiseks perinataalses perioodis kulub umbes 12 tundi ja need muutused kestavad päevi. Need uuringud on abiks hüpoeksil-isheemilise entsefalopaatia (HIE) patogeneesi mõistmisel. Kirjeldati esmakordselt HIE diagnoosimise võimalust enneaegsetel. Uuringutulemused on parandanud HIE diagnoosimist ja mõjutanud koostöös TÜ biokeemia instituudiga ravitulemusi positiivses suunas. Teadusgrupp on koostöös prof O. Saugstadi grupiga Oslost võrrelnud laste elustamise järgselt kaugtulemusi, kui on kasutatud erinevaid elustamisviise (hapnik *versus* ruumiõhk).

Uuringute tulemused lapseea insuldi kohta on näidanud perinataalsete/vastsündinute ajuinsuldi suurt sagedust (1/1200 vastsündinu kohta), mis rõhutab selle uurimissuuna vajalikkust.

Oluliseks uurimissuunaks on pikka aega olnud ka neuroepidemioloogia ja teiste krooniliste lapseea haiguste levimus Eestis. Uuriti molekulaarselt kinnitunud Duchenne'i tüüpi lihaskahjustuse levimust ning loodi andmebaas nii kliinilisel kui koepanga tasemel Duchenne'i ja ka teiste lihashaiguste kohta. Angelman/Prader-Willi sündroomi ja spinaalse lihaskahjustuse uuringud võimaldavad paremini aru saada nende haiguste patogeneesist ja fenotüüp/genotüüp korrelatsioonist. See on võimaldanud parandada nende diagnoosidega patsientide perede nõustamist. Fenüülketoonuuria (PKU) levimusuuring ja sõeltstide (PKU/hüpotüreosis) sisseviimine Eestis

on parandanud varajast diagnoosimist ning seega kindlustanud laste parima arengu. Edukas on olnud düsmorfoloogiliste haiguste diagnoosimine. Molekulaar-geneetilised uurimistööd toimuvad koostöös TÜ Kliinikumi molekulaarse meditsiini laboriga, Downi sündroomi levimuse ja nende perede elukvaliteedi uuring koostöös TÜ Kliinikumi meditsiini-geneetika keskusega.

Tulemusi on saavutatud ka tsöliaakia ja neuroloogiliste haiguste seose uurimisel. Lõpusirgel on juveniilse idiopaatilise artriidi levimuse ja immuunoloogiliste mõjufaktorite uuring, mis näitab selle haiguse sagenemistendentsi viimastel aastatel. Koostöös Soome kolleegidega jätkuvad valu ja elukvaliteedi uuringud juveniilse artriidi korral.

Olulisemad publikatsioonid

Ilves P., Lintrop M., Metsvaht T., Vaher U., Talvik T. 2004. Cerebral blood-flow velocities in predicting outcome of asphyxiated newborn infants. *Acta Paediatr.*, 93, 523-528.

Kolk A., Beilmann A., Tomberg T., Napa A., Talvik T. 2001. Neurocognitive development of children with congenital unilateral brain lesion and epilepsy. *Brain & Development*, 23(2), 88-96.

Kolk A., Talvik T. 2002. Cerebral lateralization and cognitive deficits after congenital hemiparesis. *Pediatr. Neurol.*, 27(5), 356-362.

Kolk A., Talvik T. 2000. Cognitive outcome of children with early-onset hemiparesis. *J. Child Neurol.*, 15(9), 581-587.

Reimand T., Uibo O., Zordania R., Palmiste V., Õunap K., Talvik T. 2003. Parents' Satisfaction with medical and social assistance provided to children with Down Syndrome: experience in Estonia. *Comm. Genet.*, 6, 166-170.

Salur L., Uibo O., Talvik I., Justus I., Metsküla K., Talvik T., Uibo R. 2000. The high frequency of coeliac disease among children with neurological disorders. *Eur. J. Neurol.*, 7(6), 707-711.

Saugstad O. D., Ramji S., Irani S. F., El-Meneza S., Hernandez E. A., Vento M., Talvik T., Solberg R., Rootwelt T., Aalen O. O. 2003. Resuscitation of newborn infants with 21% or 100% oxygen: follow-up at 18 to 24 months. *Pediatrics*, 112, (2), 296-300.

Stelmach T., Kallas E., Pisarev H., Talvik T. 2004. Antenatal risk factors associated with unfavorable neurologic status in newborns and at 2 years of age. *J. Child Neurol.*, 19, 2, 116-122.

Talkop Ü.-A., Kahre T., Napa A., Talvik I., Sööt A., Piirsoo A., Sander V., Talvik T. 2003. A descriptive epidemiological study of Duchenne muscular dystrophy in childhood in Estonia. *Eur. J. Paediatr. Neurol.*, 2003, 7, 221-226.

TEADUSTÖÖ TARTU ÜLIKOOLI NAHAHAIGUSTE KLIINIKUS

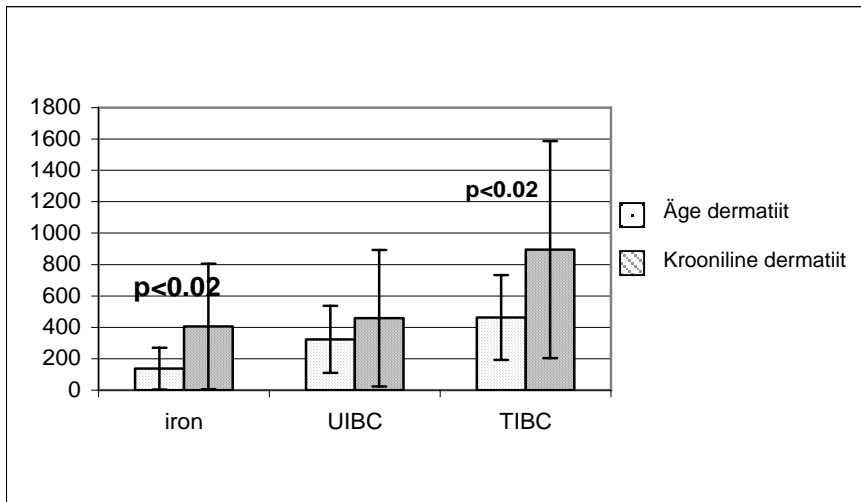
Sirje Kaur

NAHAPÕLETIK JA OKSÜDATIIVNE STRESS

TÜ nahahaiguste kliiniku (Sirje Kaur, Maigi Eisen) ja biokeemia instituudi (Mihkel Zilmer, Tiiu Kullisaar, Aune Rehema, Tiiu Vihalemm, Kersti Zilmer) interdistsiplinaarne uurimistöö reaktiivsete hapnikuosade vabanemise ja nende liiast tingitud oksüdatiivse stressi (OS) kui põletikuga kulgevate haiguste vältimatu kaasnähu kohta on kliiniku oluliseks uurimissuunaks. Ka välistegurite toimest tingitud nahapõletiku e kontaktdermatiidi (KD) korral esinevad sarnased muutused. OSi tingimustes vabaneb raud teda siduvatest proteiinidest (ferritiin, transferrin jt.), mis toob endaga kaasa intensiivsema lipiidide peroksüdatsiooni ja sellest tingitud rakukahjustused. Teiselt poolt väheneb antioksüdantide, sealhulgas peamise intratsellulaarse antioksüdandi redutseeritud glutatiooni tase ning suureneb oksüdeeritud

glutatiooni hulk. Ühisuuringud KDga kaasneva OSi iseloomustamiseks on andnud üllatavaid tulemusi. Tihti arvatakse, et mingi kitsa alaga piirduv nahapõletik on ainult lokaalne probleem. Meie dermatiidihaigete naha *in vivo* uuring näitas, et ka ainult labakäsi haarav krooniline põletik toob endaga kaasa tugeva ja generaliseerunud, st kogu nahka haarava OSi, mis väljendub rauahulga rohkenemises, intensiivsemas lipiidide peroksüdatsioonis ja redokssuhte halvenemises haigete näiliselt terves nahas. Väikest nahaala haarava ägeda dermatiidi korral nii tõsiseid tagajärgi ei teki (joonis 1).

Erinevad kontaktallergeenid ei tekita nahas ühesuguse intensiivsusega oksüdatiivset stressi. Nikkelsulfaadi suhtes positiivses nahatesti kohas täheldasime 2,5-kordset rauaanivoo tõusu ja olulist glutatiooni redokssuhte kõrgenemist haigete terve naha-



Joonis 1.

Krooniline labakätega piirduv kontaktdermatiit tekitab oksidatiivse stressi kogu nahas. Vasakpoolsed tulbad tähistavad patsiente, kellel oli uurimise ajal äge dermatiit positiivse nahatesti näol (n=15) ja parempoolsed tulbad haigeid, kellel viimase 3–9 nädala jooksul oli nahapõletik kätel (n=13). Biopsiad võeti mõlema grupi haigete näiliselt terve seljanahast. Iron – nn “vaba” raud, UIBC – küllastumata rauasidumisvõime, TIBC – totaalne rauasidumisvõime (µmol/g nahk).

ga võrreldes, samal ajal kui epoksüvaigust tingitud dermatiidi piirkonnas samad OS näitajad kõrgenenud ei olnud. Uuriti ka baaskreem-monoravi ja kombineeritud lokaalsete kortikosteroidide ning baaskreemidega läbi viidud toopilise ravi mõju kroonilise kätedermatiidi haigete naha antioksidatiivse kaitsevõime taastumisele. Ravi tulemusena paranes haigete nahas märgatavalt glutatiooni redokssuhe ja vähenesid lipiidide peroksüdatsiooni tunnused. Raua tase jäi aga sama kõrgeks kui oli olnud enne ravi alustamist. Et inimesel ei ole erilisi raua ekskretsiooni võimalusi ja organismi rauakogus suureneb enam-vähem võrdeliselt eaga, võib see soodustada selliste OSga seotud haiguste, nagu ateroskleroos, kroonilised põletikuhaigused ja pahaloomulised kasvaja, tekkimist. Seetõttu võiks kroonilise kätedermatiidi konventsionaalsetele ravimitele (lokaalsed glükokortikoidid, baaskreemid) lisada rauakelaatorid ja/või süsteemsed ning lokaalsed antioksidandid (nt vitamiinid E ja C), mis võiks lühendada raviaega ja vähendada raua kogunemist nahas.

Olulisemad publikatsioonid

Eisen M., Kaur S., Kullisaar T., Rehema A., Vihalemm T., Zilmer M. 2002. Oxidative stress in a reactive patch test area. *Skin and Environment. Perception and Protection*. 10th EADV Congress Munich 2001. Monduzzi Editore, 405-409.

Kaur S., Eisen M., Zilmer M., Rehema A., Kullisaar T., Vihalemm T., Zilmer K. 2003. Emollient

cream and topical glucocorticoid treatment of chronic hand dermatitis: influence on oxidative stress status of the skin. *J. Dermatol. Science*, 33, 127-129.

Kaur S., Zilmer M., Eisen M., Kullisaar T., Rehema A., Vihalemm T. 2001. Patients with allergic and irritant contact dermatitis are characterized by striking change of iron and oxidized glutathione status in nonlesional area of the skin. *J. Investig. Dermatol.*, 6, 886-890.

Kaur S., Zilmer M., Eisen M., Rehema A., Kullisaar T., Vihalemm T., Zilmer K. 2004. Nickel sulphate and epoxy resin: differences in iron status and glutathione redox ratio at the time of patch testing. *Arch. Dermatol. Res.*, 295, 517-520.

INTERLEUKIIN-10 PEREKONNA TSÜTOKIINIDE GEENIDE POLÜMORFISMI SESED PSORIAASIGA on kliiniku teiseks uurimissuunaks. Projekti eesmärgiks on uurida interleukiin-10 (IL-10) ja tema perekonda kuuluvate tsütokiinide interleukiin-19 (IL-19), interleukiin-20 (IL-20) ja interleukiin-24 (IL-24) geneetilisi polümorfisme ja nende seoseid psoriaasiga. Lisaks geneetilise variatsiooni ja psoriaasi vahelise seose analüüsile on üritatud leida ka IL-10, IL-19, IL-20 ja IL-24 põhjuslikku või patogeenilist rolli psoriaasi kujunemisel, määrates nimetatud tsütokiinide mRNA ekspressioone täisveres eelnevalt genotüpeeritud haigetel ja kontrollidel.

254-l naastulise psoriaasiga haigel ja 148-l tervel kontrollisikul läbiviidud võrdleva analüüsi tulemu-

sena leiti, et kindlad IL-10 promootorala haplotüübid omavad tähtsust psoriaasi aktiivsuse ja kulu määramisel, mitte aga haiguse avaldumisel. IL-20 SNPde assotsiatsioonianalüüs näitas, et IL-20 geeni promootorala -1053G alleeli esinemissagedus on kõrgem psoriaasiga haigetel võrreldes tervete kontrollidega ($p < 0,05$). Leiti, et IL-20 geeni SNPd positsioonides -1053, 1380 ja 1462 on peaaegu täielikult aheldunud ja nimetatud positsioonide alleelsetest variantidest kombineerunud G-A-A haplotüüp on riskihaplotüübiks psoriaasi avaldumisel. Samuti võib järeldada, et IL-19 TGATA haplotüüp on protektiivseks haplotüübiks psoriaasi hilise vormi avaldumisel. IL-19 ja IL-20 kombineeritud haplotüübianalüüs näitas, et haplotüüp CACCGGAA on seotud kõrgema psoriaasi riskiga, kusjuures nimetatud haplotüübi riskiefektis on määrav just üksiku IL-20 geeni promootorala SNP efekt positsioonis -1053 ($p < 0,01$).

IL-10 ja IL-20 ekspressiooni analüüs TaqMan® QRT-PCR meetodil näitas, et psoriaasiga patsientidel on IL-10 geeni ekspressiooni tase kõrgem võrreldes tervete kontrollidega ($p < 0,01$) ja IL-10 geeni -1082 positsiooni alleelsed variandid on seotud statistiliselt oluliste erinevustega IL-10 ekspressioonis. Erinevused IL-20 ekspressioonis ei olnud statistiliselt oluliselt erinevad tervetel kontrollidel ja psoriaasahaigetel, kuigi leidsime, et IL-20 produkt-

sioon on reguleeritud IL-20 geeni transkriptsiooni tasemel ning oluline on just IL-20 geeni promootorala -1053 SNP efekt IL-20 mRNA ekspressioonile.

Olulisemad publikatsioonid

Kingo K., Kõks S., Karelson M., Silm H., Vasar E. 2003. Promoter polymorphism at position-592 of the interleukin-10 is not associated with early- and late-onset psoriasis. Proc. of the 11th Congress of the European Academy of Dermatology and Venerology- Bologne, M.N.L. Scientific Publishing & Communication, 303-306.

Kingo K., Kõks S., Nikopensius T., Silm H., Vasar E. 2004. Polymorphisms in the interleukin-20 gene: relationships to plaque-type psoriasis. Genes Immun., 5,117-121.

Kingo K., Kõks S., Silm H., Vasar E. 2003. IL-10 promoter polymorphisms influence disease severity and course in psoriasis. Genes Immun., 4, 455-457.

Kõks S., Kingo K., Rätsep R., Karelson M., Silm H., Vasar E. 2004. Combined haplotype analysis of the interleukin-19 and -20 genes: relationship to plaque-type psoriasis. Genes Immun. (accepted).

Kingo K., Rätsep R., Kõks S., Karelson M., Silm H., Vasar E. 2004. Influence of genetic polymorphisms on interleukin-10 and interleukin-20 mRNA expression and psoriasis susceptibility. J. Dermatol. Sci. (accepted).

NEUROLOOGIA-NEUROKIRURGIAALANE TEADUSTÖÖ TARTU ÜLIKOOLIS

Toomas Asser, Ülla Linnamägi, Tambet Teesalu

NEUROLOOGILISTE HAIGUSTE EPIDEMIOLOOGIA

Epidemioloogia on arstiteaduse haru, mis uurib haiguste levikut, seoseid ja mõjureid rahvastikus, eesmärgiga suunata terviseedendust, haiguste ennetamist ja tervishoiupoliitikat. Samuti võimaldab see luua kliinilisi andmebaase ja bioloogilisi koepanku, mida saab kasutada koostööuringutes alusteadlastega. Moodsa epidemioloogia eelduseks on diagnoosi põhinemine defineeritud kriteeriumitel ning haiguse detailsel fenotüübi kirjeldusel. Täna-seks on epidemioloogilisi andmeid saadud järgmiste neuroloogiliste haiguste kohta: ajuinsult, Parkinsoni tõbi, ajukasvjad, epilepsia, *sclerosis multiplex*, müasteenia, ajutrauma.

Neuroloogiliste haiguste poolt põhjustatud seisundite ravi ja järelravi moodustab suure osa kõikidest tervishoiu kulutustest. Hiljuti avaldatud andmed

Euroopa riikide kohta näitavad ajuhaiguste suurt osakaalu kogu haiguskoormuses. Maailma Tervishoiuorganisatsiooni (WHO) korraldatud Euroopas läbiviidud uurimuse alusel vaadeldi 2000 aastal eraldi ajuhaigustest põhjustatud tervisekadu (surmade tõttu kaotatud eluaastate ning haigestumise tõttu vähenenud täie tervise juures elatud eluaastate integreeritud näitaja) ja see moodustas 35% kõikidest haigustest.

Meditatsiooniteenuste planeerimiseks on vaja teada täpselt haiguste levimust ning jääkdefitsiidiga patsientide arvu ja struktuuri elanikkonnas. Eestis ei ole võimalik saada tõepäraseid andmeid meditsiinilisest statistikast, kuna viimane tugineb osal juhtudest närvihaiguste diagnoosimisele mittespetsialistide poolt ja selle aluseks pole täpne fenotüübi kirjeldus, sageli pole ka toetatud diagnoosikriteeriumite.

Seega on ainus võimalus adekvaatsete andmete saamiseks moodsal epidemioloogial põhinevate uurimuste läbiviimine.

AJUINSULT on üks olulisemaid rasket puuet põhjustavatest neuroloogilistest haigustest, millest tulenev haiguskoormus ühiskonnale on märkimisväärne. Tartus on läbiviidud kaks rahvastikupõhist prospektiivse ajuinsuldi epidemioloogilist uuringut: 1970–1973 ja 1991–1993. Kahekümne aasta vältel on insuldi esmashaigestumus Tartus tõusnud 184-lt 250-ne juhuni 100 000 inimese kohta, põhiliselt nooremates vanuserühmades [Kõrv jt, 1996]. WHO andmeil põhinev uuring on näidanud insuldi suremuse langustendentsi paljudes arenenud riikides, kuid Ida-Euroopas on see mõnel pool isegi tõusnud. Eesti on üheks kõige kõrgema haigestumusega riikidest.

PARKINSONI TÕVE eripäraks on asjaolu, et see on vähestest neurodegeneratiivsetest närvihaigustest, mille adekvaatse raviga suudetakse patsiendi elukvaliteeti ning töö- ja/või eneseteenindusvõimet säilitada umbes endisel tasemel ligi 5 aastat. On oluline teada, millist rahalist koormust kujutab suhteliselt pikaajaline suure arvu patsientide ravi. Parkinsoni tõve eesti rahvastikule standarditud levimuskordaja levimuspäeval 1.01.1996 a oli 154 juhtu 100 000 inimese kohta. Parkinsoni tõbe esines vanuses üle 65 eluaasta 1%l rahvastikust [Taba, Asser, 2002]. Eesti kogurahvastikule standarditud haigestumusmäär oli 16,8/100 000 [Taba, Asser, 2003].

MÜASTEENIA on elukestvat ravi vajav närvihaigus, ning ravi on inimese normaalse funktsioneerimise ja/või eneseteenindusvõime säilimise tagamisel enamasti tõhus. Läbiviidud uuringu andmetel oli müasteenia levimuspäeval 1. 01.1997 Eestis 99 juhtu miljoni elaniku kohta [Õöpik jt, 2003].

KESKNÄRVISÜSTEEMI KASVAJAD (KNS) põhjustavad kas enneaegset surma või vaegurluse teket enamikel haigusjuhtudest. Keskmise haigestumuskordaja primaarsetesse KNS kasvajatesse oli 9,8/100 000 [Liigant jt, 2000]. Keskmise elulemus ajukasvajate korral oli 33,2 kuud [Liigant jt, 2001]. Ajukasvajatest põhjustatuna kaotatud elu- ja tööaastate arv on suur, see on oluliseks haiguskoormuseks ühiskonnale. Eriti arvestades fakti, et Eestis on kasvajatesse suremuse statistika alusel alla kolmekümne hulgaga ajukasvajad 2.–3. kohal.

Eestis täiskasvanute epidemioloogiliste näitajate tulemused EPILEPSIA kohta on olnud senini vaieldavad. Tartus läbi viidud uuringu tulemusel selgus, et

epilepsia haigestumus oli 35,4 juhtu 100 000 inimaasta kohta ja levimus 5,3 juhtu 1000 elaniku kohta (levimuspäev 01.01.1997) on võrreldav industriaalmaade vastavate näitajatega. Kuigi tööstusmaade kirjanduses on praegu aktuaalne “ülaravimise” probleem, siis eesti uuring viitas “alaravimise” tendentsile [Õun jt, 2003a; 2003b]. Epilepsiahaigete elukvaliteedi uuringu alusel selgus, et eesti epilepsiadiagnoosiga patsientidel on 52,4%l juhtudest probleemiks stigmatiseeritus. Uuringutulemused kinnitavad, et selle põhjuseks on peamiselt psühhosotsiaalsed probleemid [Herodes jt, 2001].

Aastatel 1988–1989 viidi Lõuna-Eestis läbi rahvastikupõhine *SCLEROSIS MULTIPLEXI* uuring. *Sclerosis multiplexi* levimus Lõuna-Eestis oli 51 juhtu 100 000 elaniku kohta, 55% patsientidest olid sügava või raske puudega [Gross jt, 1993].

PEATRAUMAD ja seljaaju vigastused põhjustavad enamiku traumajärgsest püsivast puudest. Peaju traumad esineb rohkem vanuses 20–40 aastat ning raske peatrauma jätab alati intellektuaalseid ja emotsionaalseid häireid kuni dementsuseni. Ka kerge peatrauma põhjustab sageli mälu ja kontsentratsioonivõime halvenemist, asteeniat ja initsiatiivi langust, mis viib inimese töövõime vähenemiseni ja/või kaoni. Peatraumade haigestumuskordaja 1999. a Tartus oli 187 juhtu 100 000 elaniku kohta aastas, sama kui teistes Lääne-Euroopa maades. Tööstuslinnades Kohtla-Järvel, Kohtla-Nõmmel ja Jõhvis on aga peatraumade haigestumuskordaja 934/100 000, mis on teadaolevalt suuremaid Euroopas. Seejuures on suur vägivaldsete vigastuste osakaal. Vanuselisel oli sagedasim peatrauma 20–39 aastaste hulgas, st kõige produktiivsemas elueas (75% juhtudest).

Läbiviidud ajuhaiguste epidemioloogilised uuringud viitavad sellele, et haigestumus ja levimus osade haiguste puhul sageneb vanemates vanusegruppides ning, arvestades demograafilisi prognoose, tingib see juba praegu ajuhaigustest põhjustatud tervisekao märkimisväärse suurenemise. Tervisekadu suurendab ajukasvajate ja peatraumade esinemine just töövõimelises eas patsientidel. Selgub, et mitmete haiguste ravimisel ei kasutata optimaalset raviskeemi, st tegemist on pigem “alaravimisega”. Taastusravi ja psühhosotsiaalse toetussüsteemi areng on veel algstaadiumis ja närvikliinikus aastate jooksul läbiviidud uuringute alusel selgub, et selle vajadus elukvaliteedi tagamiseks on ilmne, kuna paljude ajuhaigustega kaasnevad nii psühhosotsiaalsed kui taastusravi probleemid jäävad praegu lahendamata.

Lõppjärgeldusena sellele uurimissuunale võib prognoosida ajuhaigustest põhjustatud tervisekaost tingituna nii meditsiini- kui riiklike kulutuste suuremist lähitulevikus. Kui tahame läheneda meditsiinisüsteemi üldtunnustatud kvaliteedistandarditele, võivad kulutused veelgi tõusta.

Olulisemad publikatsioonid

Gross K., Kokk A., Kaasik A.-E. 1993. Prevalence of MS in South Estonia. Evidence of a new border of the Fennoscandian focus. *Acta Neurol. Scand.*, 88, 241-246.

Herodes M., Õun A., Haldre S., Kaasik A.-E. 2001. Epilepsy in Estonia: a quality-of-life-study. *Epilepsia*, 42(8), 1061-1073.

Kõrv J., Roose M., Kaasik A.-E. 1996. Changed incidence and case fatality of first-ever stroke between 1970 and 1993 in Tartu, Estonia. *Stroke*, 27, 199-203.

Liigant A., Asser T., Kulla A., Kaasik A.-E. 2000. Epidemiology of primary central nervous system tumors in Estonia. *Neuroepidemiology*, 19, 300-311.

Liigant A., Kulla A., Linnamägi Ü., Asser T., Kaasik A.-E. 2001. Survival of patients with primary CNS tumours in Estonia. *Eur. J. Cancer*, 37(15), 1895-1903.

Taba P., Asser T. 2003. Incidence of Parkinson's disease in Estonia. *Neuroepidemiology*, 22(1), 41-44.

Taba P., Asser T. 2002. Prevalence of Parkinson's disease in Estonia. *Acta Neurol. Scand.*, 106(5), 276-281.

Õun A., Haldre S., Mägi M. 2003. Incidence of adult epilepsy in Estonia. *Acta Neurol. Scand.*, 2003, 108(4), 245-251.

Õun A., Haldre S., Mägi M. 2003. Prevalence of adult epilepsy in Estonia. *Epilepsy Res.*, 52(3), 233-242.

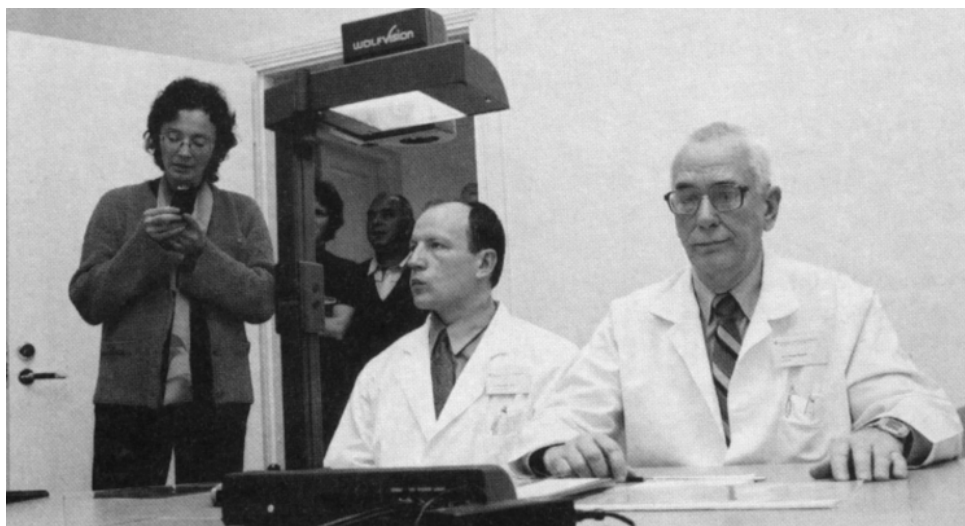
Õöpik M., Kaasik A.-E., Jakobsen J. 2003. A population based epidemiological study on myasthenia gravis in Estonia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 74(12), 1638-1643.

ARENJUSTEGEVUSE JA ALUSTEADUSE PÕHISSUUNAD NÄRVIKLIIKUS

Olulisemateks arendustegevuse ja alusteaduse suundadeks närvikliinikus on viimastel aastatel olnud telemeditsiinisüsteemi arendamine Eestis, koopiide meetodika sisseviimine ning Eesti Koepanga loomine.

TELEMEDITSIIIN

Kaasaegsete telekommunikatsioonivõimaluste kiire areng annab võimaluse meditsiiniabi kvaliteedi tõstmiseks. Eesti oma paljude saarte, madala rahvastikutiheduse ja ainsa arstiteaduskonnaga Tartus on üks terviklik tervishoiupiirkond vähesel arvul spetsialistidega. 1998. aastal algatati Uppsala Ülikoolhaig-



Esimene teleloeng Tartust Kohtla-Järve neuroloogidele, paremalt akadeemik Ain-Elmar Kaasik, professor Toomas Asser, vanemteadur Ülla Linnamägi.

la toel Baltimeremaade riikide tervishoiuteenuse kvaliteedi tõstmise ja mõnede meditsiinivaldkondade arendamise eesmärgil telemeditsiini projekt BITNET. Praeguseks on TÜ närvikliiniku koordineerimisel kujunenud telemeditsiinivõrgustik, kuhu on hõlmatud kolm suuremat haiglat ja kolm peaarstikeskust Eestis. Põhiline tegevus on olnud erakorraliste ja planeeritud videokonsultatsioonide korraldamine, distants-täiendkoolituse läbiviimise teleloengutena ja erinevate valdkondade meditsiiniteemalistel arutluskoosolekutel osalemine telesilla vahendusel. Närvikliiniku eestvedamisel toimib neurofüsiolooge ühendav võrgustik, mis annab eri Eesti piirkondade neurofüsioloogidele võimaluse ekspertarvamuseks ühe olulisema neuroloogilise diagnostilise protseduuri tulemuste hindamisel. Telemeditsiiniline võrgustik võimaldab mitte ainult eestisest teistsugust arvamust, vaid konsulteerimist ka parimate oma ala välisriiklike spetsialistidega.

Telemeditsiiniprojekt pani aluse olulisele arengulisele hüppele radioloogia valdkonnas. Praeguseks on installeeritud TÜ Kliinikumis pildiserver, kust arstkonnale on digitaalselt kättesaadavad kõik TÜ kliinikumis teostatud radioloogilised uuringud, samuti on võimalik pildisiire Kohtla Järvelt, Tallinnast ja Uppsalast, lähitulevikus ka Pärnu ja Võru haiglatest. Eesti radioloogid on tulevikus valmis ühinema üleriigilisse radioloogiavõrgustikku.

Seega teeb telemeditsiin üha paremini üleriiklikult kättesaadavaks kaasaegse meditsiinitehnoloogia saavutused, tippspetsialistide konsultatsioonide vahendusel ka diagnostilise oskusteabe ning kokkuvõttes parandab arstiabi kvaliteeti ja interdistsiplinaarset koostööd.

Olulisemad publikatsioonid

Asser T., Linnamägi Ü. 2004. Telemedicine in Baltic Sea Region: experiences of Tartu University. *CMJ*, 45, 523-525.

Köhler F., Fotuhi P., Schierbaum C., Dietel M., Konertz W., Baumann G., Asser T. 2004. Gesundheitstelematik/Telemedizin in der Republik Estland. *Dtsch. Med. Wochenschr.*, 129, S17-S20.

KOEKIIPIDE METOODIKA JA SELLE RAKENDAMINE KOEPÕHISES EKSPRESSIOONIPROFILIIEERIMISES

Kaasaegses rakenduslikus funktsionaalses genoomikas kasutatakse geenide ekspressiooni uurimiseks ja

ravimite väljatöötamiseks vajalike märklaudade hindamiseks mitmesuguseid kiibipõhiseid tehnoloogiaid. Koekiibid ühendavad histoloogilise analüüsi eelised kiibipõhise suure läbilaskevõimega. Koekiipide kasutamine võimaldab paralleelselt histoloogial põhinevat suure hulga koematerjalide samaaegset standardiseeritud analüüsi ja tagab selleks kasutatavate kulumaterjalide (antikehad, cDNA ja RNA-proovid) ning hinnalise koelise materjali säästliku kasutamise.

Neuroonkoloogia labor on loonud seeria koekiipe ekspressiooniprofileerimiseks normaalses inimese närvisüsteemis. Need koekiibid hõlmasid algselt 35 lokaliseeritud, praeguseks 55 närvisüsteemi lokaliseeritud, kiibid on ideaalseks vahendiks geeniekspressiooni analüüsiks normaalses närvisüsteemis [Teesalu jt, 2004].

Ekspressiooni profileerimiseks erinevate närvisüsteemi patoloogiate puhul on praegu väljatöötamisel spetsiaalsed kiibid.

KOEPANK

Kliiniliste ja histoloogiliste andmetega varustatud, eetikareegleid järgides kogutud koeproovide kollektsioonid on rakenduslike biomeditsiiniuuringute läbiviimiseks hädavajalikuks infrastruktuuri osaks. 2000. aastal algatati TÜ Närvikliiniku initsiatiivil ja Helsingi Ülikooli Haartmani Instituudi osalusel koepanga loomise protsess. 2002. aastal moodustati patoloogiateenistuse juures Koepank, kus on erinevate projektide tarvis kogutud ja väljastatud sadu koeproove. Koepank osaleb rahvusvahelises Euroopa Koepankade Assotsiatsioonis eesmärgiga elavdada koostööd eri Euroopa riikide koepankade vahel ja parandada kudede töötlemise meetodikaid [Orr jt, 2002].

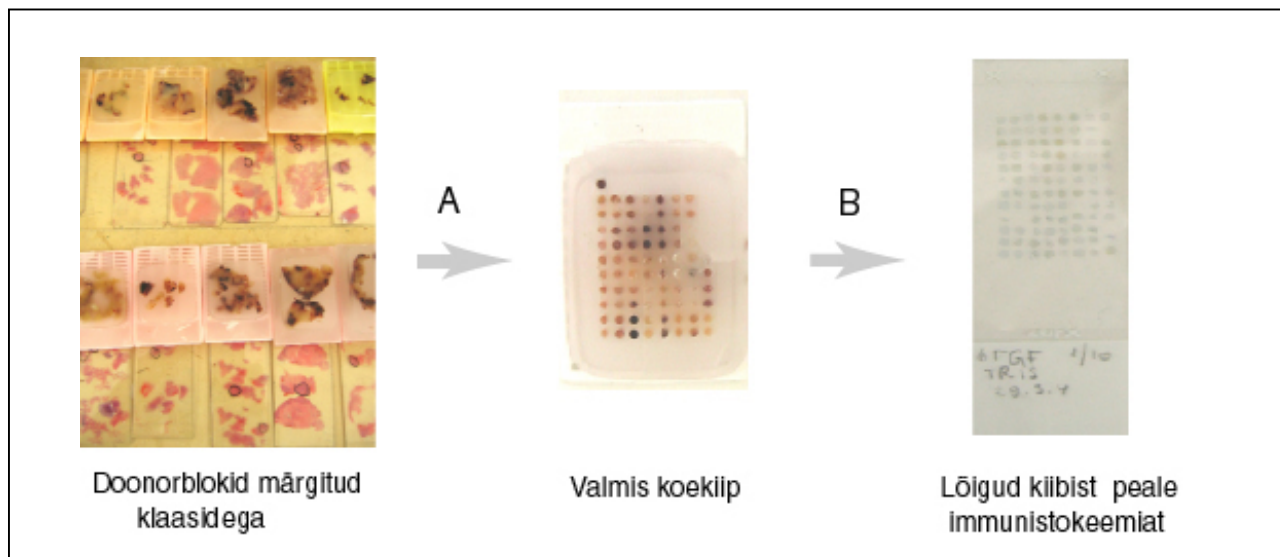
Olulisemad publikatsioonid

Kulla A., Burkhardt K., Meyer-Puttlitz B., Teesalu T., Asser T., Wiestler O. D., Becker A. J. 2003. Analysis of the TP53 gene in laser-microdissected glioblastoma vasculature. *Acta Neuropathol. (Berl.)*, Apr, 105(4), 328-332.

Orr S., Alexandre E., Clark B., Combes R., Fels L. M., Gray N., Jonsson-Rylander A. C., Helin H., Koistinen J., Oinonen T., Richert L., Ravid R., Salonen J., Teesalu T., Thasler W., Trafford J., van der Valk J., von Versen R., Weiss T., Womack C., Ylikomi T. 2002. The establishment of a network of European human research tissue banks. *Cell. Tiss. Bank*, 3(2), 133-137.

Teesalu T., Kulla A., Simisker A., Siren V., Lawrence D. A., Asser T., Vaheeri A. 2004. Tissue plasminogen activator and neuroserpin are widely

expressed in the human central nervous system. *Thromb Haemost.*, Aug., 92(2), 358-368.



Joonis 2. Koekiipide valmistamine. Esmalt kantakse doonorplokkidest võetud 0,6 mm läbimõõduga silindrikujulised mikrobiopsiad tühja parafiinist retsipientplokkki. Selliselt tekitatud komposiitplokkist valmistatakse mikrotoomil koelõigud ja histoloogilised preparaadid, mis sisaldavad ühelainsal klaasil materjali kuni 300 lähteplakist.

TEADUSUURINGUD PSÜHHIAATRIAS

Veiko Vasar

Psühhiaatriakliiniku teadustegevus on viimastel aastatel keskendunud järgmistele valdkondadele:

- psüühikahäirete epidemioloogia ja psühhosotsiaalsed tegurid;
- ärevus- ja meeleoluhäirete bioloogilised markerid;
- unehäirete patogeneesi mehhanismid.

Psüühikahäirete epidemioloogia alal on uuritud ärevus- ja meeleoluhäirete levikut, psüühikahäirete levimust lastel ning unehäirete levimust üliõpilastel. Uurimistegevuse osaks on spetsiifiliste küsimustike väljatöötamine, mis võimaldaksid määrata kliiniliselt oluliste sümptomitega isikud sihtpopulatsioonis ning oleksid kasutatavad ka sõeltestina perearsti praksises, nagu emotsionaalse enesetunde (EEK) ja unehäirete küsimustik. EEK võimaldab uurida ärevus- ja depressiooni sümptomite esinemist ning emotsionaalset distressi sihtpopulatsioonides ning on rakendatav ärevus- ja meeleoluhäirete sõeltestina

[Aluoja jt, 2004]. Depressiooni prevalentsi ja psühhosotsiaalsete tegurite uuringutega on seotud kaks kaitstud doktoritööd (Sergei Pakriev, 1998, Anu Aluoja, 2002).

Ärevus- ja meeleoluhäirete bioloogiliste markerite uurimisel on koostöös teiste uurimisgruppidega kasutatud komplitseeritud tehnoloogiaid, nagu üksiknukleotiidipolümorfismi määramine ja SPECT, samuti trüptofaanidepletsiooni test ja CCK-provokatsioonitest. Koletsüstokiniinisüsteemi (CCK) osa paanikahäire patogeneesis on käsitletud Jakov Šliki doktoritöös (1999) ning serotoniinisüsteem on olnud Eduard Maroni doktoritöö (2004) kesksemaid uurimisobjekte paanikahäirega patsientidel. SPECT uuringutega on näidatud, et serotoniintransporteri sidumisaktiivsus on paanikahäirega patsientidel langenud, võrreldes kontrolligrupi ja remissioonis olevate paanikahäirega patsientidega [Maron jt, 2004a]. Esimesi tulemusi on saadud psüühikahäire seoste

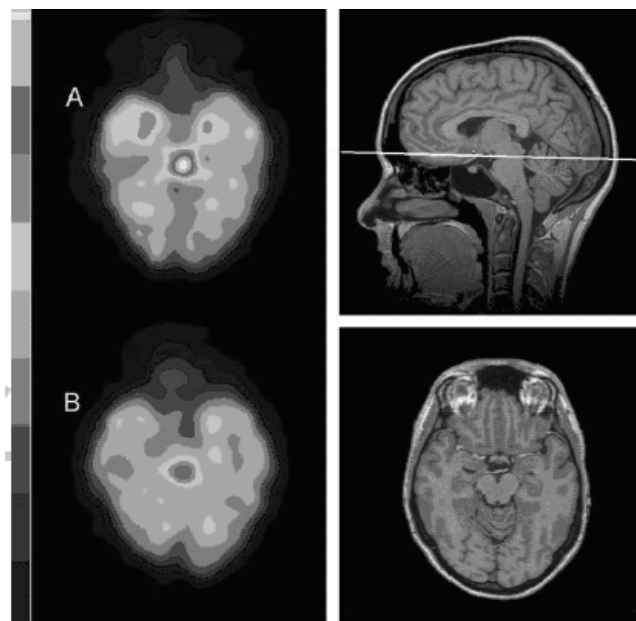
uurimisel üksiknukleotiidipolümorfismidega [Maron jt, 2004b]. See uuring hõlmab andmete kogumist võimalike seoste osas kahekümne ühe serotoniini-, koletsüstokiniini-, dopamiini- ja opioidsüsteemi kandidaatgeeni üheksakümne üksinukleotiidipolümorfismi ja psüühikahäirete vahel. Jätkuvad uuringud depressiooni ravitulemusi mõjutavate faktorite määramisel. Unehäirete patogeneesimehhanismide uuringud said alguse digitaalse polüsonnograafi kasutuselevõtmisega, senini on enam uuritud uneapnoe probleeme.

Olulisemad teaduspublikatsioonid

Aluoja A., Leinsalu M., Shlik J., Vasar V., Luuk K. 2004. Symptoms of depression in the Estonian population: prevalence, sociodemographic correlates and social adjustment. *J. Aff. Disord.*, 78(1), 27-35.

Maron E., Kuikka J. T., Shlik J., Vasar V., Vanninen E., Tiihonen J. 2004a. Reduced brain serotonin transporter binding in patients with panic disorder. *Psych. Res. Neuroimag.* (in press).

Maron E., Nikopensius T., Kõks S., Altmäe S., Heinaste E., Vabrit K., Tammekivi V., Hallast P., Koido K., Kurg A., Metspalu A., Vasar E., Vasar V., Shlik J. 2004b. Association study of 90 candidate gene polymorphisms in panic disorder. *Psych. Genet.* (in press).



Joonis 3.

Serotoniinitransporteri sidumise SPECT uuring keskajus tervetel vabatahtlikel (A) ja paanikahäirega patsientidel (B).

TEADUSTÖÖ PÕHISUUNAD SISEKLIINIKUS

Margus Lember

Viimastel aastatel on sisekliiniku teadustöö olnud seotud krooniliste haiguste kulu iseärasusi mõjutavate tegurite, patsiendi toimetulekut ja arstiabi kvaliteeti mõjutavate faktorite uurimise ning tervisetulemi mõõtmisega. Uuritud kroonilisteks haigusteks on põletikulised ja degeneratiivsed liigesehaigused, düspepsia, teise tüüpi diabeet ning neeru vaskulaarkahjustused. Kliinikus on adapteeritud reumatoidartriidiga patsientide elukvaliteedi hindamise meetodid ning hinnatud nende psühhomeetrilisi omadusi. Meie uuringud näitavad, et perearstid on hakanud tegelema reumatoloogiliste probleemidega, reumatoloogi abi on kontsentreerunud rohkem põletikulistele haigustele, diferentsiaaldiagnostikale ning pikaajalist ravi vajavatele patsientidele. Analüüsist nähtub, et liigesvaevustega patsiendi diagnoos perearstiabi tasandil jääb sündroomina määratletud tasemele ca 10% patsientidest. Spetsialisti vastuvõtul käinutest on see ca 1%, mis näitab head tulemust ja

vastab ootustele. Reumatoloogilise abi kättesaadavust hindavad 47% uurituteist heaks, 7% peab reumatoloogi abi erinevatel põhjustel raskesti kättesaadavaks. Reumatoidartriidiga patsientide haiguse kulgu analüüsides on kindlaks tehtud haigusgrupp, kus patsientidel säilib hea elukvaliteet vaatamata järjekindla medikamentoosse ravi puudumisele.

Põhjalikumalt on analüüsitud temporomandibulaarse liigese (TML) haaratust kui liigesehaigustega patsientide elukvaliteeti mõjutavat tegurit. TML artriit mõjutab patsiendi igapäevast elu oluliselt valu/düskomforti kaudu. Viimastel on tihe seos TML kahjustuse röntgeloogilise progresseerumise ja põletiku markeritega. Selgus, et erosioonide tekkega oli seotud kõrge serotoniini tase sünoviaalvedelikus.

Uudsed on artroosi ja juveniilse kroonilise artriidiga patsientide populatsiooniuuritud, samuti osteoporoosi hindamine luu metabolismi markerite alusel.

Rakendatud on uued hindamisskaalad kliinilise seisundi iseloomustamiseks ning kõhre ainevahetust kirjeldavad/iseloomustavad sünoviaalvedelikust, vere- ja uriinist määratavad molekulaarsed markerid.

Düspepsiaga patsientide arstiabi erinevatel tasanditel ning *Helicobacter pylori* roll vastavate kaebuste põhjustajana on olnud üheks uurimissuunaks. Düspepsia kui laialt levinud probleemi käsitlemisküsimused võivad erineda erinevates maades sõltuvalt probleemi levikust, erinevate düspepsiat põhjustavate haiguste epidemioloogiast ning tervishoiusüsteemi eripäradest. Eestis seedetrakti ülaosa endoskoopiale saadetud patsientide düspeptiliste vaevuste struktuuri analüüsil selgus, et nn klassikalised haavandisümptomid on olulised peptilise haavandi esinemist prognoosivad tegurid. Seevastu niisugused sümptomid, nagu kõrvetised ja maohappe regurgitatsioon, esinevad nii ösofagiidi kui peptilise haavandi korral ja endoskoopia ei ole võimalik nende sümptomite alusel haiguse esinemist prognoosida. Peptilise haavandiga patsientidel esineb soole ärritussündroomile iseloomulikke sümptomeid arvatust sagedamini. Selgub, et ravijuhiste mõju arsti töö kvaliteedile ning patsientide tervisetulemile tundub olevat oodatust märksa väiksem. Edukad on olnud uuringud neeruhaiguste osas, kus kontsentreerutakse kroonilise neerupuudulikkuse epidemioloogiale,

neerutrantsplantaadi morfoloogilistele muutustele, neeru vaskulaarkahjustuse mudelite ning oksüdatiivse stressi uuringutele.

Olulisemad publikatsioonid

Kalda R., Põlluste K., Lember M. 2003. Patient satisfaction with care is associated with personal choice of physician. *Health Policy*, 64, 55-62.

Kallikorm R., Tender M. 2004. Rheumatic patients in primary and secondary care: differences in structure of diagnoses and working load within a five-year period. *Croat. Med. J.*, 45, 588-591.

Ots M., Pechter Ü., Tamm A. 2000. Characteristics of the progressive renal disease. *Clin. Chem. Acta*, 2000, 297, 29-41.

Pechter Ü., Maaros J., Mesikepp S., Veraksits S., Ots M. 2003. Regular low-intensity aquatic exercise improves cardio-respiratory functional capacity and reduces proteinuria in chronic renal failure patients. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 18, 624-625.

Voog Ü., Asltergen P., Eliasson S., Leibur E., Kallikorm R., Kopp S. 2003. Inflammatory mediators and radiographic changes in temporomandibular joints of patients with rheumatoid arthritis. *Acta Odontol. Scand.*, 61, 57-64.

BIOMEDITSIINILISED JA ARSTITEADUSLIKUD ALUSUURINGUD TARTU ÜLIKOOLI ARSTITEADUSKONNAS

Eero Vasar

Tartu Ülikool

Oluliseks muutuseks Tartu Ülikooli arstiteaduskonna prekliiniliste allüksuste jaoks oli Biomeedikumi õppe- ja teadushoone valimine 1. septembril 1999. a. Prekliinilised allüksused, mis paiknesid mitmes erinevas kohas üle linna laiali, kolisid 1999. a teisel poolel ühte majja. Paljudel juhtudel tähendas see liikumist tingimustest, mis olid olnud väga head 19ndal sajandil, olukorda, kus oli võimalik korraldada õppe- ja teadustegevust vastavalt kaasaegsetele nõudmistele. Ühte hoonesse kolimine lõi põhimõtteliselt uued tingimused koostöö arendamiseks prekliiniliste allüksuste vahel, aga ka teaduskonna kliiniliste ja prekliiniliste institutsioonide vahel. Samuti tekkisid soodsad võimalused rahvusvahelise koostöö arendamiseks.

Parimaks näiteks koostöö jõudmisest uuele tasandile on Molekulaarse ja Kliinilise Meditsiini Keskuse (MKMK) asutamine (cmcm.ut.ee), mis on saanud tippkeskuse nimetuse Eesti Vabariigi ja Euroopa Liidu poolt. Tippkeskuse juhiks on TÜ üld- ja molekulaarpatoloogia instituudi (ÜMPI) immunoloogia õppetooli juhataja, professor Raivo Uibo. Tippkeskuse uurimistegevus on eelkõige seotud neurodegeneratiivsete haiguste patogeneetiliste mehhanismide selgitamisega ning selle alusel uute diagnostiliste ja ravimeetodite väljaarendamisega. 2003. a toimunud rahvusvahelisel teadusevalvatsioonil said tippkeskuse uurimisgrupid hindeks *good* või *excellent to good*. Tippkeskuse loomine on oluliselt stimuleerinud uurimisgruppide koostööd, mis nähtub ühispublikatsioonide arvu kasvus.

Tihedalt on tippkeskuse tegevusega seotud närvi-teadusealane kraadiõppekava, mis on sisuliselt esimene interdistsiplinaarne ja struktureeritud doktoriõppekava Eestis (biomedicum.ut.ee/neurokool/). Kraadiõppekava on loodud Ameerika Ühendriikide ja Suurbritannia vastavatest eeskujudest lähtudes. Esimesel aastal toimub intensiivne interdistsiplinaarne teoreetiline õpe, mis hõlmab kõike molekulidest kuni häirunud inimkäitumiseni välja. Kraadiõppekava on küll TÜ arstiteaduskonna vastutusallas, kuid paljude kursuste läbiviimise eest vastutavad Tartu

Ülikooli teiste teaduskondade silmapaistvad õppejõud (bioloogia-geograafia, füüsika-keemia ja sotsiaalteaduskonnast). Neuropatoloogia kursust aitavad korraldada välisõppejõud Saksamaalt ja Soomest. Närviteaduse doktoriõpet koordineerib TÜ füsioloogia instituudi dotsent Andres Soosaar.

Biomeedikumi valmimine on loonud eeldused välismaal töötavate teadlaste tagasipöördumiseks Eestisse. Parimaks näiteks selles vallas on rahvusvaheliselt tunnustatud teadlase professor Pärt Petersoni, kes töötas pikka aega Tampere Ülikoolis, tööleasumine TÜ arstiteaduskonda. Wellcome Trust'i ja Euroopa Liidu Raamprogrammi grantide toel on ta moodustanud molekulaarpatoloogia uurimisgrupi, mis antud hetkel kuulub ÜMPI koosseisu.

Biomeedikumis töötavate uurimisgruppide tegevus biomeditsiini valdkonnas on leidnud tunnustamist Eesti Vabariigi tasemel. Ajavahemikul 1998–2004 on prekliiniliste allüksuste uurimisgrupid saanud 5 riigi teaduspreemiat meditsiini alal (1998 – Mihkel Zilmer ja kaasautorid, 1999 – Raivo Uibo, 2001 – Aleksander Žarkovski ja kaasautorid, 2002 – Marika Mikelsaar, 2004 – Eero Vasar ja kaasautorid).

Alljärgnevalt käsitletakse üksikasjalikumalt biomeditsiini valdkonnas tegutsevate olulisemate TÜ arstiteaduskonna teadusgruppide saavutusi viimase viie aasta jooksul.

BIOKEEMIA INSTITUUT

Biokeemia instituudi juhataja on professor Mihkel Zilmer (avaldanud ajavahemikus 1999–2004 37 teadusartiklit). Biokeemia instituut on olnud tulemuslik doktoritööde kaitsmise poolest. Viimase viie aasta jooksul on kaitstud kümme doktoritööd ja kaks magistritööd. Rahvusvahelisel teadusevalvatsioonil sai instituudi uurimisgrupp hindeks *good*. Biokeemia instituudi olulisemad uurimisprojektid on seotud haiguste patogeneesi ja teraapia nüüdisaegsete biokeemiliste mehhanismide selgitamisega. Eeskätt uuritakse oksüdatiivse stressi ja haiguste patogeneesi seoseid. Haigused ja seisundid, mille puhul

neid seoseid uuritakse, on järgmised: neerupuudulikkus, isheemia/reperfusiooni kahjustused ja kehavälise vereringe tingimustes teostatavad operatsioonid, ateroskleroos ja spetsiaalne monitooring-projekt ASSER, eritasemelised endoteeliuuringud, prooksidandid kui patogeneetilised faktorid ning neurodegeneratsioon [Pihl jt, 2003; Kampus jt, 2004].

Teiseks tähtsamaks uurimissuunaks on uudsete peptiidide (sh ka kimäärsete) disain, süntees ja biokeemilis-neurokeemiline skriinimine (ajukoe Na-pumba regulatsioon bioaktiivsete faktorite poolt normaalses ja geenide väljalülitamise olukorras, peptiidid kui bioregulaatorid ja perspektiivsed molekulid uute ravimite disainimiseks). Rakkutungimisvõimeliste peptiidide, peptiidsete nukleiinhapete (PNA) ja antisensehnoloogia praktiliste võimaluste uurimine, sh ka oksüdatiivse stressi adaptatiivsete ja patogeneetiliste molekulaarmehhanismide selgitamiseks ja võimalikuks mõjutamiseks [Saar jt, 2002; Fisher jt, 2004].

Biokeemia instituuti seob tihedalt rahvusvaheline koostöö (uurimisprojektid, artiklid, ühismagistrandid, ühisdoktorandid) Stockholmi Ülikooli Neurokeemia ja Neurotoksikoloogia Instituudiga, Huddinge Ülikooliga, Scripps uurimisinstituudiga USA-s, SUNY Ülikooliga Stony Brook'is USA-s, Pennsylvania Riikliku Ülikooliga, Uppsala Ülikooliga, Karolinska haigla torakaalkirurgia osakonnaga, Kuopio Ülikooliga, Trømsø Ülikooliga, Karolinska Instituudi Biofüüsika ja Meditsiinilise Biokeemia Instituudiga. Koostöö Eestis (projektid, artiklid, ühisdoktorandid) toimub arstiteaduskonna kliinikutega (kardioloogiakliinik, anestesioloogia ja intensiivravi kliinik, spordimeditsiini ja taastusravi kliinik, kirurgiakliinik, kardiovaskulaar- ja torakaalkirurgia kliinik, nahahai-guste kliinik, stomatoloogiakliinik) ja instituutidega (füsioloogia instituut, anatoomia instituut, mikrobioloogia instituut, farmaatsia instituut, farmakoloogia instituut) ning TÜ Biokeskusega.

Alljärgnevalt valik olulisemaid tulemusi, millest põhiosa on juba publitseeritud rahvusvahelistes kõrge tsiteeritavusega väljaannetes.

Biokeemia instituudis loodi bioaktiivsete ühendite (võimalike ravimite eelvormide, antioksidantide jt) sünteesisüsteem ja raamatukogu ning saadi patent ühe võimsa antioksidantse peptiidi kohta. Uurimisgrupis töötati välja mudel, mis, initsieerides isheemilise eelkohastumuse, tekitab kaitse südamelihase potentsiaalselt letaalse isheemilise kahjustuse vastu. Professor M. Zilmeri initsiatiivil loodi esimene interdistsiplinaarne Endoteelikeskus Eestis. See keskus

loob veelgi paremad tingimused koostööks prekliiniliste ja kliiniliste allüksuste vahel ja pikemas perspektiivis on oluliseks elukvaliteeti parandavaks algatuseks Eestis.

Koostöös Stockholmi Ülikoolis töötava professor Ülo Langel'i töögrupiga uuriti kuivõrd on võimalik nii *in vivo* kui ka *in vitro* suruda maha galaniini retseptori sünteesi, kasutades selleks kõikide galaniini retseptori mRNAde vastu sünteesitud antisense-PNAd ning vastavat transportsüsteemi. Antud meetodikaga uuriti valu regulatsiooni ja epilepsia tekke mehhanisme *in vivo* eksperimentides. Kroonilise neerupuudulikkuse uurimisvaldkonnas on koostöös Uppsala Ülikooli teadlastega (professor B. Fellström) selgitatud välja mitmed markerite kombinatsioonid, mis peegeldavad adekvaatselt selliste haigete aterogeenset seisundit ja näitavad võimalusi selle seisundi korrigeerimiseks. Nimetatud uuringute andmed ja üldistused on publitseeritud selle eriala tippajakirjades [Annuk jt, 2001; 2003]. Koostöös Rootsi teadlastega (professor N. Bogdanovic'i uurimisgrupp) näidati, et Alzheimeri tõve patogenees on selgelt oksüdatiivse stressi põhine ning näidati otsest sõltuvust oksüdatiivse stressi sügavuse ja selle tõve regiooni spetsiifilisuse vahel inimese ajukoos [Kairane jt, 2002]. Nende oluliste alusuuringute tulemuste edasiarendamine on viinud selleni, et mitmed biokeemia instituudi töögrupi liikmed on lülitatud nelja patentitaotlusesse.

Olulisemad publikatsioonid

Annuk M., Zilmer M., Fellstrom B. 2003. Endothelium-dependent vasodilation and oxidative stress in chronic renal failure: impact on cardiovascular disease. *Kidney Int Suppl.*, 84, S50-S53.

Annuk M., Zilmer M., Lind L., Linde T., Fellstrom B. 2001. Oxidative stress and endothelial function in chronic renal failure. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 12, 2747-2752.

Fisher L., Soomets U., Cortes Toro V., Chilton L., Jiang Y., Langel U., Iverfeldt K. 2004. Cellular delivery of a double-stranded oligonucleotide NFkappaB decoy by hybridization to complementary PNA linked to a cell-penetrating peptide. *Gene Ther.*, 11, 1264-1272.

Kairane C., Roots K., Uusma T., Bogdanovic N., Karelson E., Köks S., Zilmer M. 2002. Regulation of the frontocortical sodium pump by Na⁺ in Alzheimer's disease: difference from the age-matched control but similarity to the rat model. *FEBS Lett.*, 531, 241-244.

Kampus P., Kals J., Ristimäe T., Fischer K., Zilmer M., Teesalu R. 2004. High-sensitivity C-reactive protein affects central haemodynamics and augmentation index in apparently healthy persons. *J. Hypertens.*, 22, 1133-1139.

Pihl E., Zilmer K., Kullisaar T., Kairane C., Pulges A., Zilmer M. 2003. High-sensitive C-reactive protein level and oxidative stress-related status in former athletes in relation to traditional cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis.*, 171, 321-326.

Saar K., Mazarati A. M., Mahlapuu R., Hallnemo G., Soomets U., Kilk K., Hellberg S., Pooga M., Tolf B. R., Shi T. S., Hokfelt T., Wasterlain C., Bartfai T., Langel U. 2002. Anticonvulsant activity of a non-peptide galanin receptor agonist. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 99, 7136-7141.

FARMAKOLOOGIA INSTITUUT

Farmakoloogia instituudis on professor Lembit Allikmets loonud tugeva koolkonna, mis jätkab kuulsa Saksa psühhiaatri Emil Kraepelini poolt alustatud psühhofarmakoloogia traditsiooni Tartu Ülikoolis. Nüüd juhib farmakoloogia instituuti professor Aleksander Žarkovski, kes on sellega hästi toime tulnud. Olulise panuse instituudi tegevusse on andnud üks lootustandvamatest noorema generatsiooni teadlastest – vanemteadur Allen Kaasik, kes sai 2001. a Presidendi kultuurirahastu Noore teadlase preemia. 2003. a toimunud rahvusvahelisel teadusevalvatsioonis sai farmakoloogia instituudi teadusgrupp hindeks *excellent to good*, mis viitab farmakoloogia instituudi uurimistöö jätkuvalt kõrgele rahvusvahelisele tasemele.

Instituudis toimub teadustöö järgmistes suundades: neurogenees ja ajuplastilisus, tsüstatiin B valk Unverricht Lundborgi tüüpi epilepsia korral ja neuroonaalse surma mitokondriaalne komponent. Käesoleval hetkel on olulisemateks välispartneriteks: professor Elizabeth Bock (Panumi Instituut, Kopenhaagen) ja professor Renee Ventura-Clapier (Lõuna-Pariisi Ülikooli farmaatsiateaduskond).

Viimastel aastatel on farmakoloogia instituudi teaduslik aktiivsus suurel määral kontsentreeritud Euroopa Liidu 5 Raamprogrammi grandit "Tsüstatiin B roll epilepsias" täitmisele. Põhiuuringud olid suunatud tsüstatiin B defitsiitsete hiirte käitumise ja aju morfoloogiliste muutuste väljaselgitamisele. Selleks kasutati laialdaselt immunohistokeemiat, et leida neuroonaalseid populatsioone, mis on transgeensetel loomadel hävinenud. Instituudi

sihtfinantseerimise teema alla koondunud projektide ühiseesmärgiks on leida võimalusi neurodegeneratsiooni pärssimiseks ja/või neurogeneesi aktiveerimiseks [Kalda jt, 2000; Kaasik jt, 2001]. Uuriti mitmete neurosteroidide neuroprotektiivse ja võimaliku neurotoksilise toime mehhanismi mitokondriaalsel tasemel [Kaasik jt, 2003; 2004]. Viidi läbi ka katepsiini inhibiitorite uuringuid, selgitamaks nende võimalikku kasutust EPM1 tüüpi epilepsia korral. Lisaks sellele uuriti, kuidas mõjutavad mitmed nii kasutusel olevad kui ka eksperimentaalsed farmakonid neuronite regeneratsiooni ning kuivõrd on nende ainetega võimalik mõjutada mitmete erinevate närvisüsteemi patoloogiate kulgu [Žarkovsky jt, 2003].

On välja töötatud meetodika kinureeniinide määramiseks bioloogilistest kudetest ja kasutatud seda huntingtiini üleekspresseerivate transgeensete rottide ajukoe uurimiseks [von Horsten jt, 2003]. Suurt tähelepanu osutatud atüüpiliste antipsühhootiliste ainete (sertindooli, ziprasidooni, quetiapiini, melperooni ja risperidooni) toimemehhanismi selgitamisele. Neid aineid on võrreldud klassikalise I põlvkonna neuroleptikumi haloperidooli ja uuemate antidepressantidega. Võrdluses haloperidooliga leiti, et atüüpilistel antipsühhootilistel ainetel on nõrk, ainult suurtes annustes avalduv dopaminoblokeeriv toime, samuti on täheldatavad väga nõrgad dopamiini retseptoreid sensitiseerivad omadused kestval kasutamisel. Oluliselt tugevam oli nende serotoniini 5-HT₂ retseptoreid blokeeriv efekt: antagonism 5-HT agonisti kvipasiini käitumuslike efektidega ja kestval manustamisel neid retseptoreid sensitiseeriv efekt, mis väljendus serotoniini sünteesi vähenemisena. Võrdlemaks atüüpilisi antipsühhootilisi aineid uuemate antidepressantidega viidi läbi terve rida käitumis- ja neurokeemilisi katseid. Selgus, et antipsühhootikumide ja antidepressantide toimete ilmnemiseks sundkäitumise testides on vajalik kas otsene või kaudne serotoniinergilise närviülekanne aktivatsioon, kusjuures olulisemateks retseptoriteks, mis vahendavad neid toimeid, on 5-HT_{1A} ja 5-HT_{2A/2C}. *Post-mortem* monoamiinide määramine näitas, et monoamiinide sisalduse muutus KNSs *per se* ei ole määrava tähtsusega antipsühhootikumide ja antidepressantide käitumuslike toimete kontekstis.

Farmakoloogia instituudis on jätkuvalt uuritud erinevate neuropeptiidide rolli käitumise regulatsioonis ja psühhotroopsete ainete toimes. Koostöös Uppsala Ülikooliga (professor Helgi Schiöth) viidi läbi katsete seeriad, kus uuriti melanokortini- ja NPY-retseptorite uute antagonistide toimemehhanismi

[Kask, Schiöth, 2003]. Teostati ka uuringud, kus jälgiti uue peptiidse struktuuriga neurotransmitteri kokaiini ja amfetamiini poolt reguleeritud transkripti (CART) toimet monoamiinide (NA, DA, 5-HT) ringkäigule rottide ja hiirte ajus ning tema osalust psühhotropsete ainete toimes.

Olulisemad publikatsioonid

Horsten S. von, Schmitt I., Nguyen H. P., Holzmann C., Schmidt T., Walther T., Bader M., Pabst R., Kobbe P., Krotova J., Stiller D., Kask A., Vaarmann A. et al. 2003. Transgenic rat model of Huntington's disease. *Hum. Mol. Genet.*, 12, 617-624.

Kaasik A., Joubert F., Ventura-Clapier R., Veksler V. 2004. A novel mechanism of regulation of cardiac contractility by mitochondrial functional state. *FASEB J.*, 18, 1219-1227.

Kaasik A., Kalda A., Jaako K., Zharkovsky A. 2001. Dehydroepiandrosterone sulphate prevents oxygen-glucose deprivation-induced injury in cerebellar granule cell culture. *Neuroscience*, 102, 427-432.

Kaasik A., Safiulina D., Kalda A., Zharkovsky A. 2003. R Dehydroepiandrosterone with other neurosteroids preserve neuronal mitochondria from calcium overload. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.*, 87, 97-103.

Kalda A., Kaasik A., Vassiljev V., Pokk P., Zharkovsky A. 2000. Neuroprotective action of group I metabotropic glutamate receptor agonists against oxygen-glucose deprivation-induced neuronal death. *Brain Res.*, 853, 370-373.

Kask A., Schiöth H. B. 2000. Tonic inhibition of food intake during inactive phase is reversed by the injection of the melanocortin receptor antagonist into the paraventricular nucleus of the hypothalamus and central amygdala of the rat. *Brain Res.*, 887, 460-464.

Zharkovsky T., Kaasik A., Jaako K., Zharkovsky A. 2003. Neurodegeneration and production of the new cells in the dentate gyrus of juvenile rat hippocampus after a single administration of ethanol. *Brain Res.*, 978, 115-123.

FÜSIOLOOGIA INSTITUUT

TÜ füsioloogia instituudi neurofüsioloogia uurimisgrupp, mille juhiks on professor Eero Vasar (avaldanud PubMed Medline andmetel ajavahemikus 1999–2004 30 teaduspublikatsiooni), sai 2003. a toimunud rahvusvahelisel teadusevalvatsioonil hinnanguks *ex-*

cellent to good. Uurimisgrupis on viimase viie aasta jooksul kaitstud kolm doktoritööd (S. Kõks, V. Volke ja A. Veraksitš) ja on toetatud kahte psühhiaatrikliinikus valminud väitekirja (J. Šlik ja E. Maron). Neurofüsioloogia uurimisgrupp alustas psühhofarmakoloogia valdkonnas, kuid viimaste aastatega on huvikeskmesse tõusnud geeni-tehnoloogiliste lähenemisviiside rakendamine neurobioloogias ja psühhofarmakoloogias. See lubab tungida üksikute ajustruktuuride tasemel toimuvate närviprotsesside molekulaarsetesse mehhanismidesse. Nende uuringute käigus on kasutusele võetud Eesti tingimustes uusi kaasaegseid uurimismeetodeid: transgeenne tehnoloogia geneetiliselt modifitseeritud katseloomade loomiseks, diferentsiaalkloneerimise rakendamine erinevate geenide ekspressiooni analüüsiks ajustruktuuride tasemel, geenikiipide tehnoloogia ühenukleotiidsete geeni polümorfismide ja geeni ekspressiooni analüüsimiseks. Uuringud on teostatud rahvusvahelises koostöös Nantesi (professor M. Bourin), Kobe (professor T. Matsui), Kuopio (professor P. T. Männistö), Aarhushi (professor B. Rosenberg) ja Helsingi ülikoolide (professor H. Rauvala) teadlastega.

Leidmaks uusi sihtmärke ärevuse ja emotsionaalsete häirete molekulaarsete mehhanismide käsitlemisel, kasutati katseloomadel, kelleks olid Wistar liini isased rotid, loomulikke ärevust esilekutsuvaid situatsioone. Rottide eksponeerimine kassilõhna suhtes kutsus esile käitumuslikud muutused, mis on iseloomulikud nende katseloomade ärevusseisundile. Teiseks mudeliks on ülestõstetud pluss-puuri mudel, farmakoloogiliselt hästi valideeritud katsesituatsioon ärevuselaadse käitumise uurimiseks. Nii kiskjalõhna kui ka pluss-puuri mudelites analüüsiti diferentsiaalse kloneerimise abil muutusi erinevate geenide ekspressioonis negatiivsete emotsioonidega seotud ajustruktuurides. Katsetes, kus uuriti kassilõhna toimet rottide käitumisele ja opioidi süsteemiga seotud geenide ekspressioonile, leiti, et kassilõhna mõjul kaob morfiini stimuleeriv toime katseloomade uudistavale käitumisele. Selle käitumusliku muutusega kaasnes pro-opio-melanokortiini (POMC) geeni oluline üle-ekspressioon mandelkehase (ärevusega seotud keskne struktuur ajus) ja mesolimbilistes struktuurides (motivatsioonidega seotud piirkond ajus). Teadupärast on POMC β -endorfiini, kõige tugevama toimega endogeense opioidi, eelkäijaks molekuliks. Mesolimbilistes struktuurides suurenes μ -opioidi retseptori, morfiini põhilise sihtmärgi, geeni ekspressioon. Need tulemused lubavad väita, et kassilõhn põhjustab olulisi adaptatiivseid muutusi emotsionaalse stressiga seotud ajustruktuurides. Järg-

nevalt leiti, et kassilõhna mõjul toimub terve rea geenide ekspressiooni suurenemine roti mandelkehas. Suurenes mitmete närviülekanedega seotud geenide ekspressioon (karboksüpeptidaas E, türosiini 3-monooksügenaas/trüptofaani 5-monooksügenaas, wolframiin, Rho GTP-aas, neurokondriin, Ca/kalmoduliin-sõltuv proteiini kinaas ja Na⁺/K⁺ ATPaasi alfa (+) isovormi katalüütiline alaühik). Samuti leiti, et vähenes mitmete geenide ekspressioon mandelkehas, mis avaldavad antagonistlikku toimet mitmetele eespool toodud geenidele (niskariin ja Rab geranüülgeranüüli tranferaas). Seega õnnestus kirjeldada uusi ärevusega seotud signaaliülekanne radasid närvirakkudes [Kõks jt, 2004]. Nii kassilõhna kui ka pluss-puuri eksperimendis leiti limbilise süsteemiga seotud membraani valgu (LSAMP) üleekspressioon. Kassilõhna eksperimendis oli see täheldatav mandelkehas ja pluss-puuri uuringus periaakveduktaalses hallaines. Pluss-puuri katsetes oli eriti silmapaistev GABA_B retseptori 1B alatüübi peaaegu kolm korda suurem ekspressioon ärevate katseloomade periaakveduktaalses hallaines võrreldes mitte-ärevate rottidega. Wolframiin ja LSAMP on valitud järgnevate uuringute sihtmärkideks, et selgitada nende valkude rolli ärevuse mehhanismides ja üldse närvisüsteemi talitluses.

Neuropeptiid koletsüstokiniini uuringud on tööühma tähelepanu keskmes olnud juba rohkem kui kakskümmend aastat. Selles valdkonnas on Tartu Ülikoolis kaitstud rida meditsiinikandidaadi ja meditsiinidoktori väitekirju. Koletsüstokiniin näib funktsioneerivat virgatsainena, mis omab olulist tähendust uues keskkonnas kohanemisel. Psühhofarmakoloogilistes uuringutes õnnestus näidata, et CCK anksiogeenne toime avaldub ainult uudses ja aversiivses keskkonnas ning selle efekti vahendajaks on CCK₂ retseptorid ajus. CCK anksiogeenset toimet potentsierib olulisel määral naloksoon, opioidi retseptorite antagonist. Seega ei interakteeru endopioidsed peptiidid ja CCK mitte ainult valutundlikkuse regulatsioonis, vaid nad on ka CCK anksiogeense toime antagonistideks. Lisaks sellele leiti farmakoloogilistes uuringutes, et serotoniini tagasihaarde inhibiitori paroksetiini väikeste annuste ärevustpõhjustav toime on vahendatud CCK₂ retseptorite poolt. Teostatud uuringutes õnnestus samuti näidata, et rottide ärevuskäitumine sõltub aastaegade vaheldumisest [Kõks jt, 2000]. Rotid on tunduvalt ärevamad suvel ja väiksema ärevusega talvel, sellega kaasneb CCK₂ ja 5-HT₂ retseptorite suurem tihedus ajukoos suvel võrreldes talvega. See leid võib olla seotud asjaoluga, et vabas looduses elavad laborirottide eelkäijad pidid ja peavad enam olema valmis oma eksistentsi eest võitlemiseks suvel kui talvel. Oluli-

seks edusammuks koletsüstokiniiniga seotud uuringute juures on transgeense tehnoloogia rakendamine. Nimelt on füsioloogia instituudis viimase kuue aasta vältel uuritud CCK₂ retseptori puudulikkusega hiirt kui võimalikku mudelit koletsüstokiniini rolli selgitamiseks emotsionaalse käitumise regulatsioonis.

Uue uurimistehnoloogia kasutuselevõtmisega on osutunud vajalikuks erinevate metodoloogiliste eksperimentide läbiviimine. Nii on koostöös Helsingi Ülikooliga (V. Võikar, H. Rauvala) uuritud kahe sagedamini transgeenses tehnoloogias rakendatava hiireliini C57Bl/6 ja 129Sv käitumuslike iseärasusi. Uuringutest selgus, et need hiireliinid erinevad üksteisest märkimisväärselt käitumuslike iseärasuste tõttu ja seda esmajoones ärevuskäitumise osas. 129Sv liini hiired on tunduvalt ärevamad C57Bl/6 hiirtega võrreldes. Seda asjaolu tuleb arvestada, kui üritatakse isoleerida geneetiliselt modifitseeritud loomade käitumist, sest mõlema vanemliini geneetiline taust võib tingida sedavõrd olulisi käitumuslike nihkeid, et neid võidakse trakteerida kui geneetilisest mutatsioonist tingitud. Samuti õnnestus nendes katsetes demonstrearida, et katseloomade korduval kasutamisel sugenevad samuti olulised nihked, iseäranis on see jällegi seotud ärevusega seotud käitumisavaldustega [Võikar jt, 2004]. CCK₂ retseptori puudulikkusega hiirte uurimisel leiti muutusi liikumisaktiivsuses, valutundlikkuses ja ärevuses. Isased CCK₂ retseptori puudulikkusega hiired reageerisid oluliselt tugevamini dopamiini agonisti amfetamiini manustamisest tingitud motoorika aktivatsioonile. Samuti on nende katseloomade juttkehas (*corpus striatum*) tunduvalt rohkem dopamiini retseptoreid võrreldes "metsikut" tüüpi liigikaaslastega, kellel CCK₂ retseptori defekti ei esinenud. Nende uuringute põhjal on võimalik väita, et CCK₂ retseptorite puudulikkusega hiirtel esineb märkimisväärne dopamiini retseptorite ülitundlikkus. Nimetatud isastel hiirtel on vähenenud valutundlikkus plantaar-analgeesia, "kuuma plaadi" ja Von Frey testides võrreldes "metsikut" tüüpi liigikaaslastega [Kurrikoff jt, 2004]. Huvitavaks leiuks on, et nendel katseloomadel ei teki hüperalgeesiat istmikunärvi harude ligeerimisel. Seega võib antud geneetilise defektiga hiire uurimisel olulist informatsiooni saada neuropaatilise valu molekulaarsete mehhanismide mõistmiseks. CCK₂ retseptori puudulikkusega hiirte juttkehas (*corpus striatum*) on suurenenud μ -opioidi retseptorite tihedus. Nende uuringute alusel võib väita, et CCK₂ retseptori geneetiliselt indutseeritud kahjustamine põhjustab endopioidse süsteemi aktiivsuse suurenemist ajus, millest ongi tingitud olulised muutused valutundlikkuses. Emastel CCK₂ retseptori

puudulikkusega hiirtel on vähenenud ärevus etoloogilistes mudelites. Seoses oluliselt vähenenud ärevusega on bensodiasepiini agonisti diasepaami anksiolüütiline toime nõrgem nendel katseloomadel võrreldes "metsikut" tüüpi liigikaaslastega. Teiselt poolt on diasepaami mootorikat pärssiv ja liikumiskoordinatsiooni häiriv toime oluliselt tugevamad CCK₂ retseptori puudulikkusega hiirtel. Lisaks käitumuslikele nihetele leiti nimetatud katseloomade väikeajus bensodiasepiini sidumiskohtade suurenemine võrreldes "metsikut" tüüpi liigikaaslastega. Läbiviidud katsed lubavad oletada põhilise pidurdusmediaatori γ -amino-võihappe funktsiooni tugevnemist CCK₂ retseptorite geneetilise väljalülitamise tagajärjel [Raud jt, 2003]. Teostatud uuringud viitavad sellele, et CCK₂ retseptorite väljalülitamine põhjustab erinevaid muutusi isaste ja emaste hiirte käitumises [Abramov jt, 2004]. Isasloomadel on tugevad muutused liikumisaktiivsuses, mehaanilises ja valutundlikkuses, emasloomadel on esiplaanil nihked ärevuse vähenemise suunas. Sellepärast sobibki nimetatud geneetiliselt modifitseeritud hiir valutundlikkuse ja ärevuse molekulaarsete mehhanismide uurimiseks. Füsioloogia instituudis on koostöös *spin-off* firmaga Visgenyx loodud uus hiirte liin, kelle ajus toodetakse võrreldes liigikaaslastega tunduvalt enam neuropeptiidi koletsüstokiniini ja käitumiskatsetes on juba leitud, et nimetatud hiirte ärevus on märkimisväärselt suurenenud võrreldes "metsikut tüüpi" liigikaaslastega ja neil hiirtel on oluliselt tugevnenud morfiini valuvaigistav toime.

Lisaks loomkatsetele on teostatud geneetiliste polümorfismide uurimist emotsionaalsete häirete all kannatavatel inimestel. Need uuringud toimusid koostöös TÜ psühhiaatriakliiniku (professor Veiko Vasar) ja TÜ molekulaar- ja rakubioloogia instituudi biotehnoloogia õppetooliga (professor Andres Metspalu). Nendes katsetes leiti, et teatud wolframiini geeni polümorfismid on seotud riskiga meeleoluhäirete suhtes [Koido jt, 2004]. Samuti õnnestus näidata, et μ -opioidi retseptori A-G polümorfism 118 positsioonis on protektiivne depressiooni suhtes. β -endorfiini prekursori POMC C-T polümorfism 282 positsioonis tingib aga suurenenud riski depressiooni puhul. Mõlemad tulemused leidsid kinnitust ka edasisel haplotüübi analüüsil. Lisaks sellele täheldati ühe CCK₁ retseptori geneetilise haplotüübi olulist seost meeleoluhäirega. Teostatud uuringud viitavad, et üks genoomne regioon, milleks on 4p12-p16, etendab tähelepanuväärset rolli haigestumises meeleoluhäiretesse.

Olulisemad publikatsioonid

Abramov U., Raud S., Koks S., Innos J., Kurrikoff K., Matsui T., Vasar E. 2004. Targeted mutation of CCK(2) receptor gene antagonises behavioural changes induced by social isolation in female, but not in male mice. *Behav. Brain Res.*, 155, 1-11.

Koido K., Kõks S., Nikopensius T., Maron E., Altme S., Heinaste E., Vabrit K., Tammekivi V., Hallast P., Kurg A., Shlik J., Vasar V., Metspalu A., Vasar E. 2004. Polymorphisms in wolframin (WFS1) gene are possibly related to increased risk for mood disorders. *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, 11, 1-10.

Kurrikoff K., Koks S., Matsui T., Bourin M., Arend A., Aunapuu M., Vasar E. 2004. Deletion of the CCK2 receptor gene reduces mechanical sensitivity and abolishes the development of hyperalgesia in mono-neuropathic mice. *Eur. J. Neurosci.*, 20, 1577-1586.

Kõks S., Luuk H., Nelovkov A., Areda T., Vasar E. 2004. A screen for genes induced in the amygdaloid area during cat odor exposure. *Genes Brain Behav.*, 3, 80-89.

Kõks S., Männistö P.T., Bourin M., Shlik J., Vasar V., Vasar E. 2000. Cholecystokinin-induced anxiety in rats: relevance of pre-experimental stress and seasonal variations. *J. Psychiatry Neurosci.*, 25, 33-42.

Raud S., Runkorg K., Veraksits A., Reimets A., Nelovkov A., Abramov U., Matsui T., Bourin M., Volke V., Koks S., Vasar E. 2003. Targeted mutation of CCK2 receptor gene modifies the behavioural effects of diazepam in female mice. *Psychopharmacology (Berl.)*, 168, 417-425.

Võikar V., Vasar E., Rauvala H. 2004. Behavioral alterations induced by repeated testing in C57BL/6J and 129S2/Sv mice: implications for phenotyping screens. *Genes Brain Behav.*, 3, 27-38.

MIKROBIOLOOGIA INSTITUUT

Mikrobioloogia instituudi kauaaegne juhataja on professor Marika Mikelsaar (1999–2004 avaldanud rahvusvahelise andmebaasi PubMed Medline'i andmetel 25 teadusartiklit, kaks rahvusvahelist patenditaotlust). Tema juhendamisel on kaitstud 4 doktori- ja 4 magistritööd. Rahvusvahelisel teadus-evalvatsioonil sai mikrobioloogia instituudi teadusgrupp 2003. a hindeks *excellent to good*.

Infektsioonhaiguste osas ilmnes Eestis 1990ndatel aastatel tuberkuloosi haigestumise tõus, kusjuures

levisid multiresistentsed (MDR) *Mycobacterium tuberculosis*'e tüved; samuti oli täheldatav *Helicobacter pylori* tekitatud mao- ja kaksteistsõrmiksoole haiguste kõrge esinemissagedus. Probleemiks oli ka ülevaatlike andmete puudumine oportunistlike patogeenide antibiootikumresistentsuse kohta, mis vähendas antibiootikumravi efektiivsust. Vastavate teaduspõhiste andmete kogumine sai teoks kõrgtasemelise mikrobioloogilise diagnostika, sealhulgas molekulaargeneetiliste meetodite juurutamisega TÜ mikrobioloogia instituudis ja laialdases koostöös Tartu Ülikooli kliinikute ja välismaiste teaduskeskustega. Nende tuberkuloosialaste uurimustega selgitati, et Eestis, sarnaselt USA, Saksamaa ja Ühendkuningriigiga, oli hakanud levima eriline tuberkuloositekitaja *Mycobacterium tuberculosis* Beijing MDR tüvi. See näitas, et MDR tuberkuloosi esinemissageduse tõus Eestis polnud põhjustatud ebaadekvaatselt tuberkuloosivastastest ravist. Selgitati, et isegi mitmekomponentse tuberkuloosivastase ravi käigus on võimalik patsiendi uus nakatumine MDR klooniga ning lükati ümber levinud ettekujutus, et mitteadekvaatsel või katkestatud antibiootikumravigil omandab ravim tundlik tüvi resistentsusgeene. Molekulaargeneetilised meetodid näitasid, et neil juhtudel on tegemist ravimresistentse tüve superinfektsiooniga. Tutvustati meditsiiniüldsusele, et selliste ohtlike olukordade vältimiseks on vajalik haige raviprotokolli modifitseerimine vastavalt molekulaardiagnostilistele andmetele ja üksikute patsientide isoleerimine isegi antibiootikumravi käigus.

Viidi läbi laialdased oportunistlike patogeenide antibiootikumresistentsuse profiili uuringud elanikkonnas ja haiglates, millega selgitati lokaalse empiirilise ravi jaoks sobivad antibiootikumid. Saadud andmed lülitati kohalikkude ja rahvusvahelisse andmebaasi (EARSS). Haiglainfektsioonide vältimise ja kontrolli seisukohalt olid olulised uurimused, mis aitasid mõista antibiootikumresistentsete oportunistlike bakterite (atsineetobakterid, klebsiellad, stafülokokid) kloonilist levikut intensiivravi osakondades. Esimesena kirjeldati bakterite kliiniliste isolaatide antibiootikumtundlikkuse ja biotsiidiresistentsuse vahelist seost, mistõttu mikroobide resistentsuse tekke vältimiseks raviasutustes on vajalik nii antibiootikumide kui desinfektantide vahelduv kasutamine.

Lektiintüüpiseerimisega leiti, et maailmas on *Helicobacter pylori* tüvede osas täheldatav geograafiline omapära. Neid teadmisi edasi arendades selgus, et tüvede virulentsusmarkerite (*vacA* geeni alatüübid) jaotumus on ka ühe ja sama piirkonna etnilistel (eestlastel, venelastel) gruppidel erinev. Teoreetili-

ses plaanis kinnitasid need uurimused geneetiliste faktorite osatähtsust mikroobi ja peremeesorganismi suhetes ja praktilises osas viitavad need vajadusele kasutada *H. pylori* poolt põhjustatud haiguste raviks erinevate populatsioonide puhul eripäraseid diagnostika, ravi ja profülaktika (vaktsiinid) skeeme. Erinevate *H. pylori* diagnoosimismeetodite võrdlemise tulemusel soovitati mitteinvasiivset fekaalproovi *H. pylori* infektsiooni diagnoosimiseks.

Koostöös Linköpingi Ülikooliga leiti põhimõtteline erinevus Eesti ja Rootsi laste seedetrakti mikrofloora arengus nende esimesel eluaastal, kusjuures Eesti laste mikrofloora osutus mitmekesisemaks ja sagedamini esines laktobatsille. Kuna 1995. a oli Eestis allergia esinemissagedus peaaegu 10 korda madalam kui Rootsis, ärgitasid saadud tulemused võrdlevalt uurima seedetrakti mikrofloorat Eesti ja Rootsi tervetel ning allergilistel lastel. Selgus, et lapsed, kellel ei kujunenud välja allergiat, olid esimesel eluaastal enam koloniseeritud piimhappebakteritega. See kinnitas suurema mikroobipressi olulisust varases lapseas ja seostus vajadusega säilitada Eesti elanikkonna hügieeni- ja toitumisharjumusi. Uurimuse lisaväärtuseks loodi inimpäritolu laktobatsillide tüvede kollektsioon (enam kui 500 tüve). Alustati Eesti probiootiliste preparaatide väljatöötamist (piimatooted ja farmatseutilised preparaadid), kasutades probiootilist *Lactobacillus fermentum* tüve ME-3. Koostöös TÜ Biokeemia instituudiga leitud uudne kõrge antimikroobsete ja antioksidatiivsete omadustega tüvi deponeeriti rahvusvahelises kultuurikollektsioonis. Eestis ja välismaal patenteerimisel olev tüvi on saanud provisoorse heakskiidu Euroopa Patendiametilt. Eesti Tehnoloogiaagentuur toetas *Lactobacillus* tüvel ME-3 põhineva uue probiootikumi väljatöötamist, mille tulemusena ME-3 on litsentseeritud AS Tallinna Piimatööstusele. Tänu laktobatsillide alasele kompetentsile osaletakse nii Euroopa Liidu 5. (PROEUHEALTH klastris) kui ka 6. Raamprogrammi (NEST, BIODEFENCE) projektides.

Kroonilise prostatiidi etiopatogeneesi uurimisel koostöös TÜ Kliinikumiga selgus anaeroobsete bakterite suur osatähtsus haigete spermas, mistõttu prostatiidi raviskeemis peaksid olema olulisel kohal anaeroobidesse toimivad antibiootikumid. Samuti selgus, et leukotsütoospermilistel prostatiidi-patsientidel oli spermas oluliselt suurem mikroobide üldhulk ja rohkem erinevaid mikroobe kui ilma leukotütoospermia meestel. Selgus ka vajadus oluliselt alandada praegu kehtivat (1 miljon leukotsüüti/ml WHO soovitusel) leukotsütoospermia diagnoosimise piiri. Tööst tulenevaid soovitusi diagnostika- ja raviske-

mide korrigeerimiseks rakendatakse TÜ Kliinikumi androloogia kabineti igapäevatöös. Sellest tööst publitseeritud kaks artiklit pärivad USA Prostatidi Fondi preemia väljapaistvate teadussaavutuste eest.

Olulisemad publikatsioonid

Annuk H., Shchepetova J., Kullisaar T., Songisepp E., Zilmer M., Mikelsaar M. 2003. Characterization of intestinal lactobacilli as putative probiotic candidates. *J. Appl. Microbiol.*, 94, 403-412.

Björkstén B., Sepp E., Julge K., Voor T., Mikelsaar M. 2001. Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life. *Allerg. Clin. Immunol.*, 1, 108, 4.

Kermes K., Punab M., Lõivukene K., Mändar R. 2003. Anaerobic seminal fluid microflora in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome patients. *Anaerobe*, 9, 117-123.

Krüüner A., Pehme L., Ghebremichael S., Koivula T., Hoffner S. E., Mikelsaar M. 2002. Use of molecular techniques to distinguish between treatment failure and exogenous reinfection with *Mycobacterium tuberculosis*. *Clin. Infect. Dis.*, 35, 146-155.

Kullisaar T., Songisepp E., Mikelsaar M., Zilmer K., Vihalemm T., Zilmer M. 2003. Antioxidative probiotic fermented goats' milk decreases oxidative stress-mediated atherogenicity in human subjects. *Brit. J. Nutrition*, 90, 2, 449-456.

Punab M., Lõivukene K., Kermes K., Mändar R. 2003. The limit of leukocytospermia from the microbiological viewpoint. *Andrologia*, 35, 271-278.

Sillakivi T., Aro H., Ustav M., Peetsalu M., Peetsalu A., Mikelsaar M. 2001. Diversity of *Helicobacter pylori* genotypes among Estonian and Russian patients with perforated peptic ulcer, living in South Estonia. *FEMS Microbiol. Lett.*, 195, 29-33.

ÜLD- JA MOLEKULAARPATOLOGIA INSTITUUT (ÜMPI)

INIMESE GENEETIKA JA BIOLOOGIA ÕPPETOOL

Inimese geneetika ja bioloogia õppetooli juhiks on pikka aega tulemuslikult ÜMPI tegevust juhtinud professor Aavo-Valdur Mikelsaar. Inimese geneetika ja bioloogia õppetooli juurde on kujunenud tugev uurimisgrupp, mille töö tulemuslikust hinnati rahvusvaheliste ekspertide poolt 2003. a hindega *good*. Huvi keskmes on olnud geneetiliste polümorfismide,

geenimutatsioonide ja kromosoomiberratsioonide uurimine etnilises kontekstis ning seoses haigustundlikkuse ja haiguste tekkepõhjuste väljaselgitamisega. Rahvusvahelise koostöö raames uuriti geneetilisi polümorfisme ja rahvaste rännet ning sugulust Baltimaades ja teistes Euroopa riikides. Õnnestus näidata, et demograafiline ajalugu on Euroopas keeruline ja mõjustatud paljudest geneetilisest ja geograafilisest teguritest, milleks on niihästi geneetiline triiv kui ka keeleline ja geograafiline heterogeensus [Rosser jt, 2000; Zoe jt, 2001; Zerjal jt, 2001]. Etnilistelt eestlastelt võetud DNA proovide uurimisel leiti olulisi erinevusi Eesti erinevate regioonide vahel päriliku hemokromatoosi mutatsioonide C282Y ja H63D sageduses, mis selgesti viitab eestlaste geneetilisele heterogeensusele. AIDSi tekitava viiruse HIV-1 nakkuse vastu kaitsva CCR5 retseptorgeeni mutatsiooni delta32 delta sageduse uurimine etnilistel eestlastel näitas selle mutatsiooni väga kõrget sagedust (keskmiselt 15%, suurim sagedus Hiiumaal – 18%), mis kinnitab eksisteerivat hüpoteesi selle mutatsiooni Soome-Ugri päritolu kohta. Geenimutatsioonide ja haiguste vahelise otsese seose uurimisel päriliku silmahaiguse – sarvkesta geelja tilkdüstroofia perekondliku vormi – puhul õnnestus avastada uus mutatsioon ins520C ja uus polümorfne geenivariant 518A/C. Samuti õnnestus näidata, et CC-kemokiini retseptorigeeni CCR5 mutatsiooni del32 on modifitseerivaks teguriks tüüp I diabeedi puhul. Et avastatud seost seletada, püstitati hüpotees, mis väidab, et CCR5 retseptoril on lisafunktsioon, mis, muutes rakupinna omadusi, aitab kohaneda hüperglükeemiliste tingimustega.

Kontrollimaks hüpoteesi, mille kohaselt ühes perekonnas võib esineda türeoidperoksüdaasi geeni koopiaarvu tõus, viidi läbi mikrosatelliitse markeri TPOX genotüpeerimine ja vastava geenipiirkonna koopiaarvu määramine geenidoosi meetodil. Viimane baseerub reaala PCR tehnoloogial. Leiti, et tõepoolest on tegemist türeoidperoksüdaasi geeni tripplikatsiooniga. See on esmakordne türeoidperoksüdaasi geeni koopiaarvu tõusu kirjeldus. Glutatioon-S-transferaaside uurimisel juurutati PCR metoodikad GSTZ1 genotüpeerimiseks. Määrati alleelisagedused katarakti ja glaukoomihaigetel võrreldes kontrollindiviididega. Puhastati GSTP1-1 erinevad isosüümid ja valmistati nende vastased antikehad. Koostöös Rootsi kolleegidega leiti, et indiviididel, kellel esineb lahknevus genotüübi ja fenotüübi vahel GSTT1 puhul, on selle põhjuseks aminohappelisele asendusele viiv geenimutatsioon.

Olulisemad publikatsioonid

Alexandrie A. K., Rannug A., Juronen E., Tasa G., Warholm M. 2002. Detection and characterization of a novel functional polymorphism in the GSTT1 gene. *Pharmacogenetics*, 12, 613-619.

Juronen E., Tasa G., Veromann S., Parts L., Tiidla A., Pulges R., Panov A., Soovere L., Koka K., Mikelsaar A. V. 2000. Polymorphic glutathione S-transferases as genetic risk factors for senile cortical cataract in Estonians. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 41, 2262-2267.

Rosser Z. H., Zerjal T., Hurler M. E., Adojaan M., Alavantic D., Amorim A., Amos W., Armenteros M., Arroyo E., Barbujani G., Beckman G., Beckman L., Bertranpetit J., Bosch E., Bradley D. G., Brede G., Cooper G., Corte-Real H. B., Knijff P. de, Décor-te R., Dubrova Y. E., Evgrafov O., Gilissen A., Glisic S., Golge M., Hill E. W., Jeziorowska A., Kalaydjieva L., Kayser M., Kivisild T., Kravchenko S. A., Krumina A., Kucinskas V., Lavinha J., Livshits L. A., Malaspina P., Maria S., McElreavey K., Meitinger T. A., Mikelsaar A. V., Mitchell R. J., Nafa K., Nicholson J., Norby S., Pandya A., Parik J., Patsalis P. C., Pereira L., Peterlin B., Pielberg G., Prata M. J., Previdere C., Roewer L., Rootsi S., Rubinsztein D. C., Saillard J., Santos F. R., Stefanescu G., Sykes B. C., Tolun A., Villems R., Tyler-Smith C., Jobling M. A. 2000. Y-chromosomal diversity in Europe is clinal and influenced primarily by geography, rather than by language. *Am. J. Hum. Genet.*, 67, 1526-1543.

Zerjal T., Beckman L., Beckman G., Mikelsaar A. V., Krumina A., Kucinskas V., Hurler M. E., Tyler-Smith C. 2001. Geographical, linguistic, and cultural influences on genetic diversity: Y-chromosomal distribution in Northern European populations. *Mol. Biol. Evol.*, 18, 1077-1087.

Tasa G., Kals J., Muru K., Juronen E., Piirsoo A., Veromann S., Janes S., Mikelsaar A. V., Lang A. 2001. A novel mutation in the M1S1 gene responsible for gelatinous droplike corneal dystrophy. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 42, 2762-2764.

Wondimu Z., Geberhiwot T., Ingerpuu S., Juronen E., Xie X., Lindbom L., Doi M., Kortusmaa J., Thyboll J., Tryggvason K., Fadeel B., Patarroyo M. 2004. An endothelial laminin isoform, laminin 8 (alpha-4beta1gamma1), is secreted by blood neutrophils, promotes neutrophil migration and extravasation, and protects neutrophils from apoptosis. *Blood*, 104, 1859-1866.

Yan F.-X., Ihnen M. A., Langub M. C., Hornung C., Juronen E., Rayens M.-K., Wedlund P. J., Fanti P. 2003. CYP2D6, GSTM1 and GSTT1 enzymes: expression in parathyroid gland and association with parathyroid hormone level during early renal replacement therapy. *Br. J. Clin. Pharmacology*, 56, 68-77.

PATOFÜSIOLOOGIA ÕPPETOOL

Viimase viie aasta jooksul jätkusid uuringud selgitamaks välja energeetilise metabolismi organisatsiooni ja regulatsiooni mehhanisme lihasrakkudes normi ning patoloogia tingimustes. Toimus tihe koostöö KBFi Bioenergeetika laboriga (professor Valdur Saks) ühise sihtfinantseerimise raames. Rahvusvahelised eksperdid hindasid 2003. a patofüsioloogia õppetooli uurimisgrupi tegevust hindega *good*.

Patofüsioloogia uurimisgrupi peamiseks uurimisprobleemiks on küsimus sellest, kuidas elavas oksüdatiivses lihasrakus (näiteks müokard ja *m. soleus*) kindlustatakse mitokondriaalse ATP sünteesi paralleelne aktivatsioon vastuseks töökoormuse tõusule, vaatamata sellele, et antud rakus ei muutu oksüdatiivse fosforüülimise primaarse Pi aktseptori - ADP keskmine kontsentratsioon tsütoplasmas. Selline oksüdatiivsete lihaste omadus e metaboolne stabiilsus on unikaalne, kuna see puudub glükolüütilistes lihastes, kus töökoormuse tõustes täheldatakse alati tsütoplasmaatilise ADP kasvu. Uurides erinevate lihasrakkude funktsiooni õnnestus demonstreerida, et saponiiniga permeabiliseeritud oksüdatiivsetes lihasrakkudes on mitokondrite näiline afiinsus eksogeense ADP suhtes hingamise regulatsioonis palju väiksem kui isoleeritud mitokondrites ja glükolüütilistes rakkudes ning et mitokondrite afiinsus ADP suhtes suureneb oluliselt kreatiini juuresolekul või rakkude töötlemisel trüpsiiniga. Samuti selgus, et rakusisene endogeenselt ATPaaside poolt toodetud ADP stimuleerib mitokondrite hingamist märksa efektiivsemalt kui rakuväliselt lisatud ADP [Seppet jt, 2001; Saks jt, 2001]. Koostöös Prantsusmaa teadlastega demonstreeriti esimestena, et mitokondrite hingamise regulatsioon muutub postnataalse arengu käigus nii, et väheneb tsütoplasmaatilise ADP osa, kuid suureneb mitokondriaalses kreatiinkinaases reaktsioonis produtseeritava lokaalse ADP roll oksüdatiivse fosforüülimise regulatsioonis. Nende andmete baasil formuleeriti originaalne hüpotees, et oksüdatiivsetes lihasrakkudes eksisteerivad mitokondrite ja ATPaaside komplekside rakusisesed energeetilised üksused (RSEÜd), mis määratlevad lihastüübispetsiifilise hingamise regulatsiooni mehhanismi.

RSEÜd kompartmentaliseerivad osa raku adeniin-nukleotiididest nii, et nad saavad efektiivselt osaleda kreatiin- ja adenülaatkinaasidega vahendatud energiaülekande võrgustikes. Esmakordselt näidati ka seda, et nimetatud võrgustike kõrval on võimalik energia ülekande ATPaaside ja mitokondrite vahel otsese adeniinnukleotiidide kanalisatsiooni teel [Saks jt, 2001; Seppet jt, 2001; Braun jt, 2001].

Kuna RSEÜd on omased oksüdatiivsetele lihasrakkudele, võib eeldada, et lihastüübispetsiifilised valgud osalevad nende üksuste formeerimisel ja adeniin-nukleotiidide difusiooni kontrollis läbi üksuste piiride. Et identifitseerida neid valke, töötati välja uus meetod (*kindred DNA amplification*, KDA), mis võimaldab isoleerida erinevatele oksüdatiivsetele lihastele omaseid ühiseid geene [Puurand jt, 2003]. Nende geenide senine analüüs, kombineerituna selektiivse proteolüüsi, konfokaalmikroskoopia ja 2D-elektrofooresiga, viitab sellele, et RSEÜde formeerumises on tähtis roll tsütoskeleti valkudel.

RSEÜde kontseptsioonist tuleneb oluline hüpotees, et adeniinnukleotiidide difusioonitakistus ei ole raku ühtlaselt jaotunud, vaid lokaliseerub teatud valgulistest barjääride piirkonda. Kontrollimaks seda hüpoteesi, uuriti koostöös TTÜ Küberneetika instituudiga difusioonitakistuste iseloomu, võrreldes eksperimendi- ja matemaatilise modelleerimise tulemusi, kusjuures matemaatiline mudel võimaldas kirjeldada kahte erinevat võimalust – ühtlaselt jaotunud difusioonitakistust ja lokaliseeritud difusioonitakistust. Tulemused näitasid, et vaid lokaliseeritud difusioonitakistust arvestav mudel kirjeldas adekvaatselt kõiki eksperimentitulemusi. Järelikult moodustavad RSEÜd tõepoolest barjääre, mis isoleerivad osa adeniinnukleotiidide ülejäänud tsütoplasma adeniinnukleotiididest [Vendelin jt, 2004].

Kuna RSEÜde kontseptsioon eeldab, et energia metabolismi raku sisene organisatsioon määrab hingamise regulatsiooni mehhanismi, on võimalik, et patoloogiliste protsessidega kaasnevad struktuuri muutused mõjutavad ka mitokondrite interaktsiooni ATPaasidega. Seoses sellega uuriti koostöös Halle Ülikooli teadlastega mitokondrite hingamise regulatsiooni katseloomadel isheemia ja reperfusiooni mudelis. Selgus, et isheemia-reperfusioonikahjustus on seotud mitokondrite membraanide kahjustusega [Gellerich jt, 2000]. Düstrofiindefitsiitsete MDX hiirte müokardi ja skeletilihaste uurimisel selgus, et düstrofiinipuudus häiris mitokondriaalse kreatiinkinaasi ja adeniinnukleotiidtranslokaasi (ANT) inter-

aktsiooni, suurendas mitokondrite tundlikkust eksogeense ADP suhtes ja võimendas otsest ADP ülekannet ATPaasidelt mitokondritesse oksüdatiivsetes lihasrakkudes [Braun jt, 2001]. Need katsed tõestavad otseselt tsütoskeleti valkude olulist rolli mitokondrite funktsiooni regulatsioonis. Kuna düstrofiin on seotud mitte ainult sarkolemmiga, vaid ka kontraktiilse aparatuuriga, on tõenäoline, et düstrofiini puuduse korral raku tsütoskelett destrueerub nii, et häiruvad mitokondrite ja ATPaaside vahelised funktsionaalsed seosed. Samuti võimaldavad saadud tulemused mõista inimesel esineva müopaatia (Duchenne'i tõve) patofüsioloogiat, sest MDX hiired on selle haiguse mudeliks: Duchenne'i tõbe põdevate haigete skeletilihastes täheldatav ADP akumulatsioon ja PCr defitsiit on seletatav kreatiinkinaase energiatranspordi süsteemi häirega.

Skinneeritud kiudude tehnika ja RSEÜde kontseptsiooni rakendamine on andnud esimesi tulemusi inimese müokardi uurimisel. Koostöös Halle Ülikooli grupiga demonstreeriti esmakordselt, et erinevalt roti südame kodadest on mitokondriaalne kreatiinkinaas funktsionaalselt seotud mitokondriaalse ANT-ga inimese kodade rakkudes, et mitokondriaalne adenülaatkinaas on funktsionaalselt seotud ANT-ga ja et kodade fibrillatsioon, mis on sage rütmihäire (eriti südamepuudulikkusega haigetel), on seotud suurenenud prootonlekkega ning mitokondrite hingamise substraadispetsiifilisuse muutustega [Seppet jt, 2003].

Kokkuvõtteks võib märkida, et koostöös professor V. Saksaga on intensiivselt arendatud uut suunda bioenergeetikas – kvantitatiivset ja struktuurilist raku bioenergeetikat, mis uurib bioenergeetiliste protsesside toimimist komplekselt ja tervikuna elavas raku, rakendades energia protsesside kompartmentatsiooni paradigmat koos mitteinvasiivsete raku funktsiooni uuringutega ning konfokaalmikroskoopia, matemaatilise modelleerimise, ensümoloo- gia, rekombinantsete tsütosensorite ja genoomimodifikatsiooni tehnoloogiatega [Saks jt, 2004; Seppet jt, 2004]. Nimetatud suund, mis vaidlustab traditsioonilise kujutelma, et energiat produtseerivad ja kasutavad reaktsioonid on vahendatud metaboliitide ja ensüümide difusiooniga raku sisekeskkonnas kui lahuses, leiab üha laialdasemat tunnustust rahvusvahelises teadusringkonnas. Sellele viitavad ka asjaolud, et professor E. Seppetile omistati 2001. a Rahvusvahelise Südameuuringute Ühingu "Medal of Merit" ning 2003. a valiti ta Rahvusvahelise Kardiovaskulaarteaduste Akadeemia ja ajakirja *Experimental and Clinical Cardiology* toimetuskolleegiumi

liikmeks. Kluwer Academic Publishers on hakanud välja andma spetsiaalseid rakubioenergeetikale pühendatud väljaandeid, kus Eestis tehtav töö on silmapaistvalt esindatud. Patofüsioloogia õppetooli uurimisgrupp on rahvusvahelise Mitokondrite füsioloogia võrgu (MiP-Net) referentslabor (<http://www.orobos.at/index.php?mipnet>).

Olulisemad publikatsioonid

Braun U., Paju K., Eimre M., Seppet E., Orlova E., Kadaja L., Trumbeckaite S., Gellerich F. N., Zierz S., Jockusch H., Seppet E. K. 2001. Lack of dystrophin is associated with altered integration of the mitochondria and ATPases in slow-twitch muscle cells of MDX mice. *Biochim. Biophys. Acta.*, 1505, 258-270.

Gellerich F. N., Trumbeckaite S., Opalka J. R., Seppet E., Rasmussen H. N., Neuhoff C., Zierz S. 2000. Function of the mitochondrial outer membrane as a diffusion barrier in health and disease. *Biochem. Soc. Trans.*, 28, 164-169.

Saks V. A., Kaambre T., Sikk P., Eimre M., Orlova E., Paju K., Piirsoo A., Appaix, F., Kay L., Regitz-Zagrosek V., Fleck E., Seppet E. 2001. Intracellular energetic units in red muscle cells. *Biochem. J.*, 356, 643-657.

Saks V. A., Kuznetsov A. V., Vendelin M., Guerrero K., Kay L., Seppet E. K. 2004. Functional coupling as a basic mechanism of feedback regulation of cardiac energy metabolism. *Mol. Cell. Biochem.*, 265, 185-199.

Seppet E. K., Eimre M., Andrienko T., Kaambre T., Sikk P., Kuznetsov A., Saks V. 2004. Studies of mitochondrial respiration in muscle cells in situ: Use and misuse of experimental evidence in mathematical modelling. *Mol. Cell. Biochem.*, 256/257, 219-227.

Seppet E. K., Kaambre T., Sikk P., Tiivel T., Vija H., Tonkonogi M., Sahlin K., Kay L., Appaix F., Braun U., Eimre M., Saks V. 2001. Functional complexes of mitochondria with Ca, MgATPases of myofibrils and sarcoplasmic reticulum in muscle cells. *Biochim. Biophys. Acta*, 1504, 379-95.

Vendelin M., Eimre M., Seppet E., Peet N., Andrienko T., Lemba M., Engelbrecht J., Seppet E. K., Saks V. A. 2004. Intracellular diffusion of adenosine phosphates is locally restricted in cardiac muscle. *Mol. Cell. Biochem.*, 256/257, 229-241.

TÜ ÜMPI immunoloogia teadusgrupi juht on professor Raivo Uibo (rahvusvahelise andmebaasi PubMed Medline andmetel avaldanud ajavahemikus 1999–2004 29 artiklit). 2003. a toimunud rahvusvahelisel teadusevalvatsioonil sai immunoloogia teadusgrupp hindeks *good*. Uurimisgrupi keskseks teemaks on loomisest peale olnud autoimmuunsuse ja autoimmuunhaiguste tekkemehhanismid. Kuigi nende probleemide käsitlus on pakkunud laialdast huvi nii immunoloogidele kui ka paljudele teiste erialade esindajatele üle kogu maailma, on autoimmuunsuuringute osutunud väga vajalikuks ka Eesti kontekstis, sest siin on olemas nii geneetilised kui ka väliskeskonna pooled eelsoodumused autoimmuunhaiguste tekkeks. Teadusgrupi poolt demonstreeritud mitut liiki autoantikehade ja autoimmuunsuse teket soodustavate HLA alleelide kõrge levimus meie elanike hulgas on selle kujukaks tõestuseks [Uibo jt, 2001].

Kui Eestiga geograafiliselt paiknevuselt ja geneetiliselt sarnastes elanikkonnagruppides on autoimmuunhaiguste esinemissageduseks 5–7%, siis võib selle põhjal arvata, et ka Eestis on vähemalt 70 tuhat sellist haiget. Nende haiguste kindlakstegemisel on olulise tähendusega iseloomulike autoantikehade määramine haigete verest. Nii on vereseerumi analüüsi põhjal tuvastatavad enam kui sada autoantikehade tüüpi, millest üle 30 on immunoloogia teadusgrupi poolt ka laialdasemalt kasutatud autoimmuunhaiguste uuringutes. Grupi tihe teaduslik ja arenduslik koostöö TÜ Kliinikumi kliinikutega, eriti ühendlabori autoimmuunsuse laboriga, on võimaldanud Eestis igapäevasesse kliinilisse diagnostikasse juurutada kõik tarvilikud autoantikehade testid. Nende autoantikehade diagnostilisest väärtusest räägib iseäranis kujukalt asjaolu, et Eesti arstide poolt TÜ Kliinikumi autoimmuunsuse laborist tellitavate uuringute maht on 2003–2004. aastal võrreldes 2001–2002. aastaga tõusnud ligikaudu 40% võrra. Lähiajal kasvab uute, teadusgrupi baasuuringute alusel väljatöötatud diagnostiliste testide hulk oluliselt, sest praegu on mitmed seedetrakti ja endokriinhaiguste jaoks mõeldud autoantikehade testid juurutamisfaasis.

Immunoloogia teadusgrupi baasuuringutes on viimastel aastatel silmapaistvat edu saavutatud autoimmuunse kahjustuse märklaudmolekulide ja nendega seotud immuunmehhanismide ning pärilikkusfaktorite uuringutes. Kasutades geenitehnoloogiat ning

proteoomika meetodeid on grupil õnnestunud kindlaks teha mitmesuguseid selliseid autoantigeenseid valke, millel võib olla senini tuntud antigeenide kõrval oluline roll koekahjustuse tekkes. Nii on teadusgrupi töötajad avastanud uusi immunoloogilise viljatuse tekkes väga tõenäoliselt osalevaid märklaudmolekule [Reimand jt, 2001]. Mudelhaigusena on siin sageli kasutatud I tüüpi autoimmuunset polüendokrinopaatia sündroomi, kus immuunsüsteemi regulatsioonihäiretest (*AIRE* geeni defekt jm) tingitud autoimmuunreaktsioonid tekivad mitmete kudede vastu. Selle haiguse puhul esinevate autoimmuunreaktsioonide uuringud on olnud aastaid uurimisgrupi keskse tähelepanu all, kus tihe koostöö Tampere, Turu ja Helsingi immunoloogide ja kliinitsistidega (sh Euroopa Liidu grandid IC15-CT96-0916 raames) on olnud uuringute edukuse tagatiseks [Liiv jt, 2002]. Alates 2005. a laieneb koostöö veelgi, haarates Euroopa Liidu 6. raamprogrammi projektis EURAPS kõiki põhilisi selle probleemiga tegelevaid uurimisgruppe Euroopas.

Viimasel ajal on lisaks autoimmuunse polüendokrinopaatia puhustele uutele autoantigeenidele leitud ka mitmeid teisi antigeenseid struktuure, mille vastased immuunreaktsioonid assotsieeruvad endokriin- või närvisüsteemi kahjustusega, omades siin veel varieeruvat (sh immunoregulaatorset) tähendust – näiteks alfa-interneksiin [Rajasalu jt, 2004]. Autoimmuunsuse teket määravate immunoregulaatorsete mehhanismide uuringud, seejuures vastavate geenide analüüs on grupis iseäranis keskse tähelepanu all ja siin on alates 2003ndast aastast saadud uusi olulisi andmeid autoimmuunhaiguste tekkemehhanismide mõistmisel. On ilmnenu, et immuunsüsteemi aktiivsioonil kesksel kohal oleva CTLA-4 geeni polümorfism on seotud mitme autoimmuunhaiguse (I tüüpi diabeet, Addisoni tõbi) tekke eelsoodumusega [Haller jt, 2004]. Rahvusvahelise koostöö tulemusena on leitud, et CTLA-4 polümorfismide tähendus on erinevates populatsioonides varieeruv, mis viitab nii teiste immuunsüsteemi funktsiooni määravate geenide kui välisfaktorite rollile. Nii leiti Euroopa Liidu 5. raamprogrammi raames läbi viidud töö tulemusena, et I tüüpi diabeedi tekkes on tõenäoliselt väga oluline tähendus enteroviirustega seotud immuunmehhanismidel [Viskari jt, 2004]. Selle, üheksat Euroopa keskust hõlmanud 1998–2001. a professor R. Uibo teaduslikul koordineerimisel läbi viidud projekti IC15-CT98-0316 tulemused on pälvitud laialdast tähelepanu diabeedi immunoloogiaga tegelevate uurijate hulgas. Sama võib öelda ka mao limaskestast ning maksa autoimmuunsuse tekkemeh-

hanisme puudutavate uuringute kohta, kus on saavutatud märkimisväärne rahvusvaheline positsioon *Helicobacteri pylori* erinevate tüvede autoimmuunsuse teket indutseeriva tähenduse kindlakstegemisel [Vorobjova jt, 2001; Ananieva jt, 2002]. Ka mao- ja maksahaiguste immuunmehhanismide uuringutes on tehtud intensiivset koostööd mitmete välisteadlastega nii Euroopast kui ka mujalt (T. Wadström Lundi Ülikoolist, P. Sipponen Helsingi Ülikoolist, M. E. Gershwin Kalifornia Ülikoolist). Neil puhudel on kasutatud unikaalseid uurimismaterjale – Eesti elanikkonna juhuvalikul põhinevaid (Kuresaare) ja teatud piirkondades valikuta (Karksi-Nuia, Abja-Paluoja) koostatud uurimisgruppe. Sellise uurimismaterjali kasutamine ning kuni 18 aastat kestnud dünaamilised uuringud on võimaldanud tõestada autoimmuunreaktsioonide prognostilist tähendust mitmete haiguste (krooniline gastrit, primaarne biliarne tsirroos jt) tekkes. Nende uuringute tulemusi on sageli tsiteeritud.

Olulisemad publikatsioonid

Ananieva O., Nilsson I., Vorobjova T., Uibo R., Wadström T. 2002. Immune responses to bile-tolerant *Helicobacter* species in patients with chronic liver diseases, a randomised population group, and healthy blood donors. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.*, 9, 1160-1164.

Haller K., Kisand K., Laine A., Ilonen J., Uibo R. 2004. Type I diabetes is insulin MspI -2221 and CTLA-4 +49 A/G polymorphisms dependent. *Eur. J. Clin. Invest.*, 34, 543-548.

Liiv I., Teesalu K., Peterson P., Clemente M. G., Perheentupa J., Uibo R. 2002. Epitope mapping of cytochrome P450 cholesterol side-chain cleavage enzyme (P450_{scc}) by sera from patients with autoimmune polyglandular syndrome type 1. *Eur. J. Endocrinol.*, 146, 113-119.

Rajasalu T., Teesalu K., Janmey P. A., Uibo R. 2004. Demonstration of natural autoantibodies against the neurofilament protein α -internexin in sera of patients with endocrine autoimmunity and healthy individuals. *Immunol. Lett.*, 94, 153-160.

Reimand K., Talja I., Metsküla K., Kadastik Ü., Matt K., Uibo R. 2001. Autoantibody studies of female patients with reproductive failure. *J. Reprod. Immunol.*, 51, 167-176.

Uibo R., Sullivan E. P., Uibo O., Lernmark A., Salur L., Kivik T., Mandel M. 2001. Comparison of the prevalence of glutamic acid decarboxylase (GAD65)

and gliadin antibodies (AGA) in a randomly selected adult Estonian population. *Horm. Metab. Res.*, 33, 564-567.

Vorobjova T., Ananieva O., Maaros H.-I., Sippinen P., Villako K., Utt M., Nilsson I., Wadström T., Uibo R. 2001. Seropositivity to H. pylori heat shock protein 60 is strongly associated with intensity of chronic inflammation, particularly in antrum mucosa: an extension of 18-year follow-up study of chronic gastritis in Saaremaa, Estonia. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.*, 30, 143-149.

TEISED TÜ ARSTITEADUSKONNA PREKLIINILISED ALLÜKSUSED

Arstiteaduste õpetamine tähendab väga erinevate biomeditsiini ja kliinilise meditsiini erialade tihedat

koostööd. Tulenevalt Eesti väiksusest ja ajaloolisest pärandist on väga raske tagada kõikide biomeditsiini erialade ühesugust arengut.

Olulistes morfoloogia-alaseid teadmisi andvates teaduskonna allüksustes (anatomia instituut, patoloogilise anatomia ja kohtuarstiteaduse instituut) on pikka aega esimeseks prioriteediks olnud õppetöö, mistõttu nende instituutide panus teadustöös on senini olnud suhteliselt kasin. Pärast uute instituudi juhatajate kohale valimist (professorid Andres Arend ja Marika Väli) on märgata muutusi paranemise suunas. Sellele osundavad eelkõige kaitstud väitekirjad. 2004. a kaitses anatomia instituudis doktoritööd Marina Aunapuu, patoloogilise anatomia ja kohtuarstiteaduse valdkonnas kaitsi kaks heatasemelist meditsiinidoktori dissertatsiooni – Andres Kulla ja Vitali Vassiljev.

BIOMEDITSIIIN TARTU ÜLIKOOLI MOLEKULAAR- JA RAKUBIOLOOGIA INSTITUUDIS 2000-2004

Juhan Sedman

Tartu Ülikooli molekulaar- ja rakubioloogia instituut (TÜMRI) on ligi 100 töötajat koondav struktuuriüksus Tartu Ülikooli bioloogia-geograafia-teaduskonnas, mida ühise nimetajana seob molekulaarsete meetodite kasutamine mitmeladsete bioloogiliste probleemide lahendamisel. Instituudi uurimistemaatika amplituud on lai, ulatudes fotosünteesist kuni kaasaegse inimese populatsioonigeneetikani. Enamus instituudi uurimissuundadest haakub suuremal või vähemal määral meditsiini probleemidega ja on seega defineeritav biomeditsiiniina. TÜMRI õppetoolide poolt läbiviidav õppetöö on oluline osa bioloogia-geograafiateaduskonnas antavast haridusest nii bakalaureuse-, magistri- kui ka doktoriõppe tasemel. Ainuüksi 2004. aasta jooksul kaitsiti instituudis 18 doktoriväitekirja. Teadustöö on integreeritud õpetamisega, eriti doktoriõppe tasemel. Instituudis akrediteeritud õppekavadega erialade hulka kuulub nii magistri- kui doktoriõppe tasemel molekulaarne biomeditsiin.

TÜMRI moodustab tuumiku 2001. aastal moodustatud Geen- ja Keskkonnatehnoloogia Tippkeskusest, kuhu kuuluvad ka instituudiga tihedat koostööd tegevad rühmad Eesti Biokeskusest ning TÜ zooloogia ja hüdrobioloogia instituudist. Kõik nimetatud grupid kokku moodustavad dünaamiliselt areneva konsortsiumi, mille tegevus on erinevate rahvusvaheliste eksperthinnangute alusel üks edukamaid Eesti teadusruumis.

Alustades ülevaadet viimase viie aasta (2000–2004) biomeditsiini alasest tegevusest TÜMRI-s tuleb tõdeda, et jätkunud on nii traditsioonilised molekulaarbioloogilised uurimissuunad, nagu näiteks fundamentaaluuringud ribosoomide struktuurist ja funktsioonist, millele pandi Tartus alus professor Artur Linnu ja tema kaastöötajate poolt, ent samas on viimaste aastate jooksul esile kerkinud täiesti uudseid suunitlusi. Kiire läbilõike korras on järgnevalt kirjeldatud lühidalt meie erinevate uurimisrühmade tööd ja toodud mõned näited publikatsioonide loetelust.

Täiesti uue arenguna instituudis võiks mainida BIOINFORMAATIKA ÕPPETOOLI loomist. Selle juhiks on valitud professor Maido Remm, kes sai sellel alal spetsiifilise ettevalmistuse järel doktorantuuris Uppsala Ülikooli juures. Arvutustehnika kasutamine nii rakenduslike probleemide lahendamisel, eksperimentaalsete andmete süstematiseerimisel kui ka uute tööhüpoteeside püstitamisel, mis kuuluvad katsetele verifitseerimisele, on saanud järjest olulisemaks osaks biomeditsiinilistes uuringutes. Oleme märkimisväärselt panustanud vastavate struktuuride väljaarendamiseks Tartus; uusehitisena on valminud bioinformaatika õppetooli ruumid ja infrastruktuuriselt oleme muuhulgas toetanud kahe arvutiklastri rajamist ning oluliselt tõstnud instituuti teenindavate tsentraalsete serverite võimsust. Bioinformaatika alased tööd on suuresti integreeritud teiste rühmade tööga ja samuti seotud koostööga Euroopa erinevate instituutidega.

Olulisemateks praeguseks välja kujunenud bioinformaatilisteks uurimisteedeks on DNA mikrokiipide ja geneetiliseks analüüsiks vajalike oligonukleotiidsete praimerite disain, geeniregulatsiooni modelleerimine ja inimese genoomi haplotüüpse struktuuri modelleerimine.

DNA mikrokiipide ja oligonukleotiidsete praimerite disain kuulub bioinformaatika rakenduslike probleemide valdkonda, mis on vajalik suuremahuliste genoomiuuringute teostamiseks. Töö ülesandeks on algoritmide loomine ja vastava programmivarustuse väljatöötamine selleks, et oleks automaatselt võimalik ette ennustada efektiivselt ja selektiivselt töötavaid PCR primereid, analüüsida erinevate DNA kiipide primereid ja hübriidsatsiooniproove genotüüpiseerimiseks ning kromosomideletsioonide avastamiseks.

Teiseks vahetult meditsiiniga seotud bioinformaatiliseks teemaks on inimese genoomi haplotüüpide analüüs, ehk suuremahuliste aheldusuuringute toetamine arvutustehniliste vahenditega. Sellised uurinud võimaldavad selgitada haiguste komplekseid

geneetilisi tagamaid ja tulevikus loodetavasti en-
nustada ravimite diferentsiaalset mõju erinevatele
indiviididele.

Suuremks iseseisvaks suunaks on veel *in silico*
geeniregulatsiooni uurimine, analüüsides andmeid
geenide ekspressiooni, traskriptsiooni regulaator-
valkude omavaheliste vastasmõjude ja valk-DNA
interaktsioonide kohta. Loodavad vahendid võimal-
davad eksperimentaalseid andmeid kiiresti grupee-
rida, leida automatiseeritult seaduspärasusi ja must-
reid, mis omakorda võimaldab vähendada eksperimen-
taalse töö hulka ja optimaalselt planeerida kat-
seid.

TÜMRI ning Geeni- ja Keskkonnatehnoloogia
Tippkeskuse teaduslikku tegevust iseloomustab
uurimistöös kasutatavate mudelorganismide lai
spekter. Esindatud on rühmad, kus töötatakse
viiruste, bakterite, pärmi ja loomulikult ka imetajate
(hiire ja inimese) mudelil. Seega on meie
konsortsiumi uurimisobjektide hulgas praeguseks
esindatud suur osa olulistest mudelorganismidest
ning loodetavasti täieneb see rida lähemate aastate
jooksul veel *C. elegansi* või *D. melanogastri*ga,
geneetiliste vahenditega jälgitavate multitsellulaar-
sete eukarüootidega.

TÜMRI VIROLOOGIDE huviobjektiks on mitmed
meditsiiniliselt olulised viirused, muuhulgas HIV1,
Hepatiidi viirus C ja papilloomiviirused. On hea
meel märkida, et lisaks juba traditsioonilistelt tuge-
vale DNA viiruseid uurivale töörühmale, on meil
nüüd olemas intensiivselt RNA viirustega tegelev
uurimisrühm, mida juhivad professor Andres Merits.
Pärast pikemaajalist töötamist Helsingi Ülikoolis on
dr Merits tagasi pöördunud Eestisse ning jätkab
Semliki Forest viiruse (SFV) molekulaarbioloogia
ja biokeemia alast uurimistööd Tartus. Olulisemaks
tulemuseks tema poolt juhitava rühma töös on SFV
polüproteiini protsessingu ja biogeneesi mehha-
nismi analüüs, mis võimaldab siduda vastavad
protsessid viiruse nukleiinhappe replikatsiooniga.
Rida huvitavaid tulemusi on saadud SFV tempe-
ratuuritundlike mutantide kaardistamisel ja mitte-
struktuursete valkude ensümaatiliste aktiivsuste
analüüsil. SFV proteaasi struktuurispetsiifika välja-
selgitamine võimaldab saada teavet rakendada bio-
tehnoloogilistel eesmärkidel.

Teine TÜMRI mikrobioloogia- ja viroloogia õppe-
tooli ümber koondunud viirustega tegelev uurimis-
rühm on endiselt fookuseerunud eelkõige DNA
genoomiga papilloomiviiruste uurimisele. Selle rüh-

ma juhiks on professor Mart Ustav. Kasutades mu-
delviirusena veise papilloomiviirust BPV-1, on
välja selgitatud papilloomiviiruste episomaalsete
genoomide jaotumise ja segregatsiooni molekulaar-
ne mehhanism. See mehhanism põhineb valgu E2
võimel siduda viiruse genoomne DNA peremees-
raku mitootilise kromatiini külge, et niiviisi tagada
aktiivne jaotumine mitoosil tekkivatesse tütaraku-
desse. Teiseks oluliseks saavutuseks on tuumorsup-
pressorvalgu p53 potentsiaalse rolli väljaselgitamine
viiruse amplifikatsioonilise replikatsiooni kontrollil.

TÜMRIs uuritavate bakterite hulgas puuduvad
hetkel sellised, mis oleksid inimesele patogeensed.
Samas on rahvusvahelised biomeditsiini alast uuri-
mistööd finantseerivad struktuurid (HHMI, WT)
pidanud märkimisväärseks neid uuringuid, mida
tehakse meil mikroobidega, ning neid oma finants-
vahenditega toetanud. Seetõttu tuleb siinkohal esi-
teks märkida Tartu molekulaarbioloogia koolkonna
klassikalist teematikat, ribosoomide struktuuri ja
funktsiooni uurimist, milleks professor Jaanus
Remme poolt juhitud rühm kasutab mudelina soole-
kepikest *E. coli*. Peamisteks probleemideks, millega
viimasel ajal prof Remme töögrupp tegeleb, on
ribosoomide biogeneesi ning geneetilise koodi ja
ribosoomi funktsioneerimise seosed. Tihedat koos-
tööd prof Remmaga teeb teine Geeni ja Keskkonna-
tehnoloogia Tippkeskuse rühm, mida juhivad dr Tanel
Tenson. Ka selle rühma huvid on osaliselt seotud
ribosoomi funktsioonide uurimisega, ent seda anti-
biootikumide toimemehhanismi kontekstis. Lisaks
antibiootikumide ja ribosoomide interaktsiooni uuri-
misele on T. Tensoni grupi poolt initsieeritud projek-
tid, mis selgitavad erinevusi bakteriotsiidse ja bak-
teriostaatilise toimega antibiootikumide toimemeh-
hanismis ning käsitlevad antibiootikumide ja teiste
mikroobset päritolu sekundaarsete metaboliitide
ökoloogilist rolli.

Teiseks oluliseks suunaks, mille uurimisel mudelob-
jektina baktereid kasutatakse, on mikroorganismide
genoomi stabiilsuse, mutageneesi ja keskkonna tingi-
mustega adapteerumisega seotud probleemide
kompleks. Vastavat teematikat arendab mudelorga-
nismina *P. putida* kasutatav rühm dr Maia Kivisaare
juhtimisel. Selle rühma huviks on nende protsesside
molekulaarsete mehhanismide väljaselgitamine, mis
võimaldavad muutunud keskkonnatingimuste mõjul
stressiolukorras rakkudes tõsta mutatsioonisagedust.
Selliste protsesside eeldatavaks funktsiooniks on
mikroorganismide kohastumisvõime tõstmine. Vii-
maste aastate jooksul saadud andmed näitavad, et

oma osa siin võib mängida nii transpositsioon kui ka replikatsiooni täpsuse alanemine ja reparatsiooniiradade aktiivsuse vähenemine. Statsionaarses kasvufaasis aktiveeritakse bakterirakkudes transpositsioon, mis võib olla geneetiliselt programmeeritud strateegia selleks, et kiirendada mikroobipopulatsiooni geneetilist adapteerumist ebasoodsates kasvutingimustes. Samas on genoomis vigade ehk asenduste tekkesageduse suurendamisel oma osa bakteri vigutegevatel polümeraasidel, mis aktiveeritakse pikaajalise nälgimise korral.

Pagaripärm *S. cerevisiae* kui geneetiliselt jälgitav üherakuline eukarüootne organism on uurimisobjektiks TÜMRIs professor Juhan Sedmani uurimisgrupis, kus peatahelepanu on pööratud mitokondriaalse DNA metabolismi uurimisele. Oleme välja arendanud vahendid mitokondriaalse DNA topoloogia analüüsiks, et uurida erinevate valkude funktsiooni organelli DNA säilitamisel. Spetsiifiline huviobjekt on olnud DNAd lahtiharutavate helikaaside roll antud protsessis. Oleme identifitseerinud uue helikaasi Hmi1 valgu, millel on oluline funktsioon DNA metabolismis ja mille rakusisene transport toimub unikaalse mehhanismi alusel.

Kõige arvukama rühma moodustavad TÜMRI ning Geeni- ja Keskkonnatehnoloogia Tippkeskuses UURIJAD, KES KASUTAVAD UURIMISOBJEKTINA ERINEVAID IMETAJAJID, kas tervikliku organismi või *in vitro* kultiveeritavate rakkude kujul.

Transgeensete hiirte tehnoloogia introductseerija TÜMRI kompleksis oli professor Alar Karis, kes vastava ettevalmistuse sai Rotterdami Ülikoolis. Professor Karise poolt juhitud rühmas kasutatakse arengubioloogilistele küsimustele vastuste leidmiseks tehnoloogilise võttena transgeensete hiirte analüüsi. Metoodilise uuendusena laiendatakse uurimistööd selles suunas, et luua uusi transgeenseid hiireliine Cre/loxP vahendatud mutageneesiga ja saada koespetsiifilisi knock-out liine. Praeguseks oleme uute hiirte mutantide genereerimise piisavalt rutiinseks protseduuriks viinud, kasutades selleks embrüonaalsetes tüvirakkudes kandidaatgeenide muteerimist. Põhiline tähelepanu on pööratud uurimisrühmas GATA perekonna transkriptsioonifaktori rolli väljaselgitamisele närvisüsteemi ja urogenitaalse süsteemi arengus.

Professor Toivo Maimetsa rühmas tegeldakse eelkõige kasvajate supressorvalgu p53 uurimisega. Mainitud valk on tsentraalne võtmeregulaator imetajates rakutsükli regulatsioonil, mis enam kui pool-

tes kasvajates eksisteerib muteerunud kujul. Paljudes kasvajates, kus p53 on normaalsel kujul, toimivad aga mehhanismid, mis tema funktsiooni pärsivad. p53 valk on transkriptsiooni aktivaator ja selle regulatoorse funktsiooni analüüs on antud rühma oluliseks eesmärgiks. Antud perioodil on sügavuti uuritud p53 oligomerisatsiooni omadusi ja aktivatsiooni vastuseks DNA kahjustusele erinevate keemiliste või füüsikaliste tegurite toimetel. Uuringud ühe raku tasemel on näidanud, et p53 võib käituda regulatsiooniprotsessides kui binaarne märklaudgeenide sisse-väljalüliti.

Programmeeritud rakusurma ehk apoptoosi uuringutega tegeleb Tõnis Ördi rühm, kelle huviks on neuraalsete rakuliinide apoptoosis osalevad proteaasid kaspaasid.

Mitme rühma töö TÜMRIs on seotud INIMESE GEENEETIKA UURINGUTEGA, vastavate probleemidega tegelevad professorite Richard Villemsi, Andres Metspalu ja Maris Laane poolt juhitud rühmad.

Evolutsioonilise bioloogia töörühm, mida juhib prof R. Villems, analüüsib kaasaegse inimese populatsiooni tekke küsimusi, demograafilisi protsesse, mis on toimunud seoses inimese väljarännuga Aafrikast. Uurimismeetodina rakendatakse nii mitokondriaalse DNA kui ka Y kromosoomi järjestuse analüüsi ja materjali hankimine ning tulemuste analüüs toimub tihedas koostöös kõige erinevamate maade teadlastega. Geneetilise analüüsi rakenduslikumate aspektidega on seotud nii professor Metspalu kui ka professor Laane rühmad, kes tegelevad otseselt meditsiinilist tähtsust omavate suuremahuliste assotsiatsiooniuringute (tüsedus, depressioon, pikaelisuus), farmakogeneetilise analüüsi läbiviimiseks vajalike SNP markerite leidmisega, haploblokkide struktuuri analüüsiga inimese genoomis, samuti geenianalüüsi tehnoloogia arendamisega. Tehnoloogilisest arendustööst tuleb märkida APEX tehnoloogiat, mis sobib suuremahuliseks genotüüpiseerimiseks, võimaldades analüüsida kuni 30000 SNP markerit korraga ühel indiviidil. APEX tehnoloogia sobib ka teisteks rakendusteks, nagu näiteks geenide koopiaarvu analüüs.

Teatud osa TÜMRI tegevusest biomeditsiini valdkonnas on viimaste aastate jooksul seotud ka RAKENDUSUURINGUTEGA ning nende tulemuste baasil spin-off firmade käivitamisega. TÜMRI töötajad on selliste biotehnoloogiliste firmade, nagu Asper, Quattromed ja Visgenyx rajajate hulgas. Pro-

fessor Ustavi ideed papilloomiviirustel baseeruvatest vektoritest on leidnud rakendused Soome päritoluga firmas FIT Biotech. Eesti Geenivaramu olulisimaks tõukejõuks on olnud prof. Andres Metspalu.

KOKKUVÕTTES oleme biomeditsiini alal tegutsedes saavutanud olulist edu ja jõudnud tasemele, mille parimaks tunnustuseks on lisaks allpool toodud näidetele meie viimaste aastate biomeditsiini alastest publikatsioonidest ka rahvusvahelistel konkurssidel saadud individuaalsed uurimistoetused. Howard Hughes'i Meditsiiniinstituudi uurimisstipendiumid on aastateks 2000–2005 saanud dotsent Maia Kivisaar, professor Jaanus Remme ja professor Mart Ustav; neist viimasele omistati see prestiižne toetus teistkordselt. Wellcome Trust on omistanud biomeditsiini alase rahvusvahelise vanemuurija toetuse professor Maris Laanele ja professor Andres Meritsale. Analoogilise toetuse sai ka dr Tanel Tenson, kes praeguseks on tööle asunud TÜ tehnoloogiainstituuti.

Lõpetuseks on toodud osa TÛMRI ja GGTK ilmunud tööde nimekirjast vaadeldud aastatel, mis on valitud lootuses, et see piisavalt hästi iseloomustab käsitletud valdkonna tulemusi meie konsortsiumis. Kirjutaja suur tänu kolleegidele, kelle abil see artikkel valmis, vabandan siinjuures sest kõik tööd antud nimekirja ei mahtunud. Autor tänab samuti Silja Kuuske abi eest käsikirja redigeerimisel.

Viited

Abroi A., Ilves I., Kivi S., Ustav M. 2004. Analysis of chromatin attachment and partitioning functions of Bovine Papillomavirus type 1 E2 protein. *J. Virol.*, 78 (4), 2100-2113.

Achilli A., ..., Roostalu U., Loogväli E.-L., Kivisild T., Bandelt H.-J., Richards M., Villems R., ..., Semino O., Torroni A. 2004. The molecular dissection of mtDNA haplogroup H confirms that the Franco-Cantabrian glacial refuge was a major source for the European gene pool. *Am. J. Hum. Genet.*, 75, 910-918.

Allikas A, Ord D, Kurg R, Kivi S, Ustav M. Roles of the hinge region and the DNA binding domain of the bovine papillomavirus type 1 E2 protein in initiation of DNA replication. 2001. *Virus Res.*, 75(2), Jun., 95-106.

Andersson C. X., Fernandez-Rodriguez J., Laos S., Sikut R., Sikut A., Baekstrom D., Hansson G.

2004. CD43 has a functional NLS, interacts with beta-catenin, and affects gene expression. *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 316 (1), 12-17.

Bandelt H.-J., Yao Y.-G., Kivisild T. 2004. Mitochondrial genes and schizophrenia. *Schizophr. Res.*, 72, 267-269.

Behar D. M., Hammer M. F., Garrigan D., Villems R., Bonne-Tamir B., Richards M., Gurwitz D., Rosengarten D., Kaplan M., Della Pergola S., Quintana-Murci L., Skorecki K. 2004. MtDNA evidence for genetic bottleneck in the early history of the Ashkenazi Jewish population. *Eur. J. Hum. Genet.*, 12, 355-364.

Dawson E., Abecasis G. R., Bumpstead S., Chen Y., Hunt S., Beare D. M., Pabial J., Dibling T., Tinsley E., Kirby S., Carter D., Papaspyridonos M., Livingstone S., Ganske R., Lohmusaar E., Zernant J., Tonisson N., Remm M., Magi R., Puurand T., Vilo J., Kurg A., Rice K., Deloukas P., Mott R., Metspalu A., Bentley D. R., Cardon L. R., Dunham I. 2002. A first-generation linkage disequilibrium map of human chromosome 22. *Nature*, 418(6897), 544-548.

Gemignani F., Perra C., Landi S., Canzian F., Kurg A., Tonisson N., Galanello R., Cao A., Metspalu A., Romeo G. 2002. Reliable detection of beta-thalassemia and G6PD mutations by a DNA microarray. *Clin. Chem.*, 48, 2051-2054.

Hõrak R., Ilves H., Pruunsild P., Kuljus M., Kivisaar M. 2004. The ColR-ColS two-component signal transduction system is involved in regulation of Tn4652 transposition in *Pseudomonas putida* under starvation conditions. *Mol. Microbiol.*, 54, 795-807.

Ilves H., Hõrak R., Kivisaar M. 2001. Involvement of sigma(S) in starvation-induced transposition of *Pseudomonas putida* transposon Tn4652. *J. Bacteriol.*, 183, 5445-5448.

Ilves, H., Hõrak, R., Teras, R., Kivisaar, M. 2004. IHF is limiting host factor in transposition of *Pseudomonas putida* transposon Tn4652 in stationary phase. *Mol. Microbiol.*, 51, 1773-1785.

Jaks V., Jõers A., Kristjuhan A., Maimets T. 2001. p53 protein accumulation in addition to its transcriptional activation is required for p53-dependent cell cycle arrest after treatment of cells with camptothecin. *Oncogene*, 20, 1212-1219.

Jõers A., Jaks V., Kase J., Maimets T. 2004. p53-dependent transcription can exhibit both on/off and

- graded response after genotoxic stress. *Oncogene*, 23(37), 6175-6185.
- Kadaja L., Laos S., Maimets T. 2004. Overexpression of leukocyte marker CD43 causes activation of the tumor suppressor proteins p53 and ARF. *Oncogene*, 23(14), 2523-2530.
- Kahre T., Teder M., Panov M., Metspalu A. 2004. Severe CF manifestation with anaemia and failure to thrive in a 394delTT homozygous patient. *J. Cystic Fibrosis*, 3, 58-60.
- Kallas A., Talpsep T. 2001. von Willebrand factor in factor VIII concentrates protects against neutralization by factor VIII antibodies of haemophilia A patients. *Haemophilia*, 7(4), Jul., 375-380.
- Kallas A., Talpsepp T., Everaus H. 2001. Changes in epitope specificity and distribution of IgG subtypes of FVIII antibodies during immune tolerance therapy (ITT) in hemophilia A patients with FVIII antibodies - a case report. *Springer*, 23-40.
- Karis A., Pata I., van Doorninck H., Grosveld F., de Caprona D., Fritsch B. 2001. GATA3 is expressed in developing and adult olivo-cochlear neurons. *J. Comp. Neurol.*, 429(4), 615-630.
- Kilk K., Elmquist A., Saar K., Pooga M., Land T., Bartfai T., Soomets U., Langel Ü. 2004. Targeting of antisense PNA oligomers to human galanin receptor type 1 mRNA. *Neuropeptides*, 38(5), 316-324.
- Kivimäe S., Allikas A., Kurg R., Ustav M. 2001. Replication of a chimeric origin containing elements from Epstein-Barr virus ori P and bovine papillomavirus minimal origin. *Vir. Res.*, 75, 1-11.
- Kivisaar, M. 2004. Transposition and other mutational processes in *Pseudomonas*. Ramos J. L. (ed.) *The Pseudomonads*. Vol I.: Genomics, life style and molecular architecture. Kluwer Academic/Plenum Publ., New York, U.S.A., 261-316.
- Kivisild T., Reidla M., Metspalu E., Rosa A., Brehm A., Pennarun E., Parik J., Geberhiwot T., Usanga E., Villems R. 2004. Ethiopian mitochondrial DNA heritage: tracking gene flows across and around the Strait of Tears. *Am. J. Hum. Genet.*, 75, 752-770.
- Krinka D., Raid R., Pata I., Kärner J., Maimets T. 2001. In Situ hybridization of chick embryos with p53-specific probe and their immunostaining with anti-p53 antibodies. *Anat. Embryol.*, 204, 207-215.
- Liiv A., Remme J. 2004. Importance of transient structures during post-transcriptional refolding of the pre-23 S rRNA and ribosomal large subunit assembly. *J. Mol. Biol.*, 342, 725-741.
- Lilleväli K., Kulla A., Örd T. 2001. Comparative expression analysis of the genes encoding polypyrimidine tract binding protein (PTB) and its neural homologue (brPTB) in prenatal and postnatal mouse brain. *Mech. Develop.*, 101, 217-220.
- Loogväli E.-L., Roostalu U., Malyarchuk B. A., Derenko M. V., Kivisild T., Metspalu E., Tambets K., Reidla M., Tolk H.-V., Parik J., Pennarun E., Laos S., Lunkina A., Golunenko M., Barac L., Pericic M., Balanovsky O. P., Gusar V., Khusnutdinova E. K., Stepanov V., Puzyrev V., Rudan P., Balanovska E. V., Grechanina E., Richard C., Moisan J.-P., Chaventre A., Anagnou N. P., Pappas K. I., Michalodimitrakis E. N., Claustres M., Gölge M., Mikerezi I., Usanga E., Villems R. 2004. Disuniting uniformity: a pied cladistic canvas of mtDNA haplogroup H in Eurasia. *Mol. Biol. Evol.*, 21, 2012-2021.
- Maiväli Ü., Remme J. 2004. Definition of bases in 23S rRNA essential for ribosomal subunit association. *RNA*, 10, 600-604.
- Metspalu A. 2004. "The Estonian Genome Project". *Drug Development Research*, 62, 97-102.
- Neumann G., Teras R., Monson L., Kivisaar M., Schauer F., Heipieper H. J. 2004. Simultaneous degradation of atrazine and phenol by *Pseudomonas* sp. strain ADP: effects of toxicity and adaptation. *Appl. Environ. Microbiol.*, 70, 1907-1912.
- Palin K., Ukkonen E., Brazma A., Vilo J. 2002. Correlating gene promoters and expression in gene disruption experiments. 2002. *Bioinformatics*, Oct;18 Suppl 2, S172-180.
- Remm M., Metspalu A. 2003. High-density genotyping and linkage disequilibrium in the human genome using chromosome 22 as a model. *Curr. Opin. Chem. Biol.*, 6, 24-30.
- Rootsi S., Magri C., Kivisild T., Benuzzi G., Help H., Bermisheva M., Kutuev I., Barac L., Pericic M., Balanovsky O., Pshenichnov A., Dion D., Grobei M., Zhivotovsky L.A., Battaglia V., Achilli A., Al-Zahery N., Parik J., King R., Cinnioglu C., Khusnutdinova E., Rudan P., Balanovska E., Scheffrahn W., Simonescu M., Brehm A., Goncalves R., Rosa A., Moisan J.-P., Ferak V., Füredi S., Oefner P. J., Shen P., Beckman L., Mikerezi I., Terzic R., Primorac D., Chambon-Thomsen A., Krumina A., Torroni A., Underhill P., Santachiara-Benerecetti A. S., Villems R., Semino O. 2004. Phylogeography of Y-

- chromosome haplogroup I reveals distinct domains of prehistoric gene flow in Europe. *Am. J. Hum. Genet.*, 75, 128-137.
- Sedman T., Kuusk S., Kivi S., Sedman J. 2002. A DNA helicase required for maintenance of the functional mitochondrial genome in yeast *S. cerevisiae*. *Mol. Cell. Biol.*, 20, 1816-1824
- Tambets K., Rootsi S., Kivisild T., Help H., Serk P., Loogväli E.-L., Tolk H.-V., Reidla M., Metspalu E., Pliss L., Balanovsky O., Pshenichnov A., Balanovska E., Gubina M., Zhadanov S., Ossipova L., Damba L., Voevoda M., Kutuyev I., Bermisheva M., Khusnutdi-nova E., Gusar V., Grechanina E., Parik J., Pennarun E., Chaventre A., Moisan J.-P., Barač L., Perčić M., Rudan P., Terzić R., Mikerezi I., Krumina A., Baumanis V., Koziel S., Rickards O., DeStefano G. F., Anagnou N., Pappa K. I., Michalodimitrakis E., Ferak V., Füredi S., Komel R., Beckman L., Villems R. 2004. The western and eastern roots of the Saami – a story of genetic “outliers” told by mtDNA and Y-chromosome. *Am. J. Hum. Genet.*, 74, 661-682.
- Tegova R., Tover A., Tarassova K., Tark M., Kivisaar M. 2004. Involvement of error-prone DNA polymerase pol IV on stationary phase mutagenesis in *Pseudomonas putida*. *J. Bacteriol.*, 186, 2735-2744.
- Tonisson N., Kurg A., Kaasik K., Lohmussaar E., Metspalu A. 2000. Unravelling genetic data by arrayed primer extension. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 38(2), 165-170.
- Tonisson N., Zernant J., Kurg A., Pavel H., Slavin G., Roomere H., Meiel A., Hainaut P., Metspalu A. 2002. Evaluating the arrayed primer extension resequencing assay of TP53 tumor suppressor gene. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.*, 99(8), 5503-5508.
- Vasiljeva L., Merits A., Golubtsov A., Sizemskaja V., Kaariainen L., Ahola T. 2003. Regulation of the sequential processing of Semliki Forest virus replicase polyprotein. *J. Biol. Chem.*, 278, 41636-41645.
- Örd D., Örd T. 2003. Mouse NIPK interacts with ATF4 and affects its transcriptional activity. *Exp. Cell. Res.*, 286, 308-320.

SPORDIFÜSIOLOOGIA ALANE UURIMISTÖÖ TARTU ÜLIKOOLI SPORDIBIOLOOGIA JA FÜSIOTERAAPIA INSTITUUDIS

Vahur Ööpik, Mati Pääsuke, Teet Seene

Tartu Ülikool

AJALOOLINE TAGASIVAADE

Sportifüsioloogia on teadusharu, mis uurib organismis kehaliste pingutuste mõjul ilmnevaid akuutseid talitluslikke muutusi ning selgitab treenitusseisundi tekkimise ja arenemise seaduspärasusi.

Teatavasti peetakse füsioloogia kui eksperimentaalse teaduse rajajaks inglise looduseuurijat ja arsti William Harwey'd tänu imetajate vereringe alastele uuringutele, mille tulemused ta avaldas 1628. aastal. Sportifüsioloogiale alusepanija suhtes seesugune üksmeel puudub, kuid selle au võib omistada suure keemikuna teaduse ajalukku läinud prantslasele Antoine Laurent Lavoisier'le. Lavoisier, välja selgitanud põlemise keemilise olemuse, jõudis järelduseni, et ka loomade ja inimese hingamine on keemilises mõttes põlemine ning et sellel põhineb organismi soojustasakaal. Tänapäeva mõistes ehedateks sportifüsioloogilisteks eksperimentideks võib aga pidada Lavoisier' uuringuid 18. sajandi kaheksakümnendate aastate lõpul, millega ta tuvastas, et kehaline töö põhjustab inimesel mitte üksnes hingamis- ja pulsisageduse tõusu, vaid ka hapnikutarbimise märgatava suurenemise.

Rida fakte, mis olulisel määral avardasid teadmisi inimese organismi talitlusest kehalisel tööol, tehti kindlaks möödunud sajandi kahekümnendatel ja kolmekümnendatel aastatel. Kaalukas oli Ameerika Ühendriikide (D. B. Dill), Inglismaa (A. V. Hill) ja Skandinaaviamaade (A. Krogh, J. Lindhard jt) teadlaste panus. Teistest selgesti eristatavaks teadusharuks kujunes sportifüsioloogia 20. sajandi keskpaigaks. Algselt oli sportifüsioloogia alaste uuringute keskmes tööpuhuste muutuste tundmaõppimine inimese organismis. Tänapäeval on aga peatähelepanu pöördunud kehaliste koormustega kohanemise füsioloogiliste mehhanismide ja nende sihipärase mõjutamise võimaluste väljaselgitamisele.

Tartu Ülikoolis teostasid esmaseid uuringuid, mille tulemusi võib pidada sportifüsioloogiale huvipakkuvaiks, arstiteaduskonna professorid K. G. K. Dehio ja E. K. Masing 20. sajandi algusaastail. Kahekümnendatel aastatel jätkasid sellesuunalist tööd

professorid A. Fleish ja M. Tiitso. Kehakultuuri-teaduskonnas loodi sportifüsioloogia alasele uurimistööle kindel alus kuuekümnendatel aastatel. Põhiliselt on siin tegeletud lihastalitluse hormonaal-regulatsiooni, närvi-lihasaparaadi füsioloogia ja treeningu füsioloogilis-biokeemilise monitooringu küsimustega, samuti toitumuslike faktorite mõju uurimisega kehalisele töövõimele ja treeningu efektiivsusele. Rahvusvaheliselt kõige tuntum Eesti sportifüsioloog on kahtluseta Atko-Meeme Viru. Tema uurimistöö haare on olnud võrdlemisi lai, kuid kõige väljapaistvama panuse on ta andnud organismi treeningukoormustega kohanemise hormonaalsete mehhanismide väljaselgitamisse [Viru, 1985].

TOITUMUSLIKE FAKTORITE MÕJU KEHALISELE TÖÖVÕIMELE JA TREENINGU EFEKTIIVSUSELE

Teadmine, et toit ja toitumine mõjutavad sportlikku saavutusvõimet, oli olemas juba Antiik-Kreeka atleetidel ja nende juhendajatel. Kaasaegsetele teaduslikele arusaamadele toitumise ja kehalise töövõime seostest rajasid aluse Skandinaaviamaade sportifüsioloogide uuringud möödunud sajandi kuuekümnendatel aastatel. Nad võtsid kasutusele uudse nõelbiopsia meetodi, mis võimaldas inimese skeletilihastest saada väikesi, kuid biokeemilisteks analüüsideks siiski piisava suurusega koeproove. Nii näitasid nad veenvalt, et toidu süsivesikutesisaldus määrab lihase glükogeenivarude suuruse, viimasest sõltub aga otseselt vastupidavuslik töövõime.

Tartu Ülikooli sportibioloogia ja füsioteraapia instituudis tehti sportlaste toitumise alaste uuringutega algust kümmekond aastat tagasi. Neis võib eristada kahte suunda:

- sportlaste harjumuspärase toitumise analüüs;
- erinevate toidulisandite toime väljaselgitamine.

Viimastest on enim tähelepanu pööratud kreatiinile, naatriumtsitraadile ja süsinikuahela keskmise pikkusega rasvhapetele kui ühenditele, mis teatud tingi-

mustes võivad oluliselt mõjutada sportlase organismi ainevahetust ning seeläbi koormustaluvust ja treeningu efektiivsust.

Kreatiin on inimesele kehaomane aine, mida sünteesitakse pankreases ja maksas, lähtudes kolmest aminohappest – glütsiinist,alaniinist ja metioniinist. Ligikaudu 95–98% kehas olevast kreatiinist paikneb skeletilihaskoes, kusjuures umbes kaks kolmandikku kreatiini koguhulgast moodustab selle fosforüülitud vorm – fosfokreatiin. Kreatiinil on lihases erakordselt suur energeetiline tähtsus. Eelkõige ilmneb see lühiajaliste plahvatusliku iseloomuga kehaliste pingutuste sooritamisel, kus fosfokreatiini hulk ja selle lagunemisel vabanev energia limiteerivad otseselt ATP taastootmise võimalusi. Kreatiin osaleb ka keerukas lihasraku siseses transpordisüsteemis, mis teeb mitokondrites genereeritud ATP energeetilise potentsiaali kättesaadavaks ja kasutatavaks kontraktiilsele aparaadile – müofibrillidele. Lisaks energeetilisele rollile omab kreatiin tähtsust ka puhversüsteemide mahtuvuse suurendajana ning osaleb lihasvalkude ainevahetuse regulatsioonis.

Normaalse segatoiduga saab inimene ligikaudu 1 grammi kreatiini päevas. Umbes teist samapalju sünteesitakse organismisiselt, kasutades selleks eespool nimetatud kolme aminohapet. Plahvatusliku huvi kreatiini kui potentsiaalselt mõjusa sportlaste toidulisandi vastu vallandas Rootsi ja Inglise teadlaste ühisuuringu tulemuste avaldamine 1992. aastal ajakirjas *Clinical Science*. Nimelt ilmnis, et kreatiini monohüdraadi manustamine koguses 15–25 grammi päevas nelja kuni seitsme päeva vältel kutsus inimese lihastes esile üldise kreatiini ja fosfokreatiini sisalduse suurenemise vastavalt 15–30% ja 10–40% ulatuses, mistõttu paraneb ATP taseme säilitamise võime lihases kõrge intensiivsusega sooritataval kehalisel tööil ning suureneb fosfokreatiini varude taastumise kiirus pingutuse järgselt. Ilmnis, et nende nihete mõjul paraneb märgatavalt kehaline töövõime, eriti vaheldumisi puhkepausidega sooritatavate lühiajaliste maksimaalse intensiivsusega pingutuste puhul. Lisaks sellele on tänaseks kogunenud hulk tõendusmaterjali, mis näitab, et regulaarne kreatiini tarbimine suurendab jõutreeningu efektiivsust. See väljendub ulatuslikumas keha rasvavaba massi ja lihasjõu juurdekasvus võrreldes tavapärase dieedi foonil sooritatava treeninguga.

Sportbioloogia ja füsioteraapia instituudis on teostatud rida uuringuid eesmärgiga välja selgitada kreatiini toidulisandina kasutamise efektiivsus kahevõitluse alade sportlastel kehakaalu reguleerimise

perioodil. Teatavasti on nende alade esindajate seas üldlevinud tavaks võistluste eel võrdlemisi suure ulatuses kehakaalu alandada. Seda tehakse veendumuses, et, pääsedes võistlema madalamasse kaalukategooriasse, on võimalik suurendada sportliku edu tõenäosust. Paraku kaasneb kaalukaotusega ka kehalise töövõime langus, mis vastupidiselt soovitud hoopiski vähendab edušansse, eriti olukorras, kus kaalukaotusest taastumiseks enne võistluste algust jääb vähe aega. Varasemate uuringute andmed näitavad, et kaalukaotusega kaasneb eelkõige anaeroobse töövõime langus. Samas on kahevõitluse aladel just anaeroobne võimekus see, mille poolest edukad sportlased vähemedukaid ületavad. Arvestades kreatiini positiivset toimet anaeroobsele võimekusele kontrollisime selle ühendi manustamise efekti kõrge treenituse tasemega karatekatel. Selgus, et kreatiini tarbimine kehakaalu kiire alandamise perioodil (20 g päevas) hoidis küll ära reie nelipealihase maksimaalse jõumomendi languse üksikpingutuse tingimustes suurel nurkkiirusel (4,71 rad/s), kuid submaksimaalse ja summaarse intensiivsusega töö hulk, mida vaatlusalused olid võimelised sooritama 3-minutilise testi ajal, langes kreatiini tarbimise foonil märksa ulatuslikumalt kui platseebo manustamise korral [Ööpik jt, 1998].

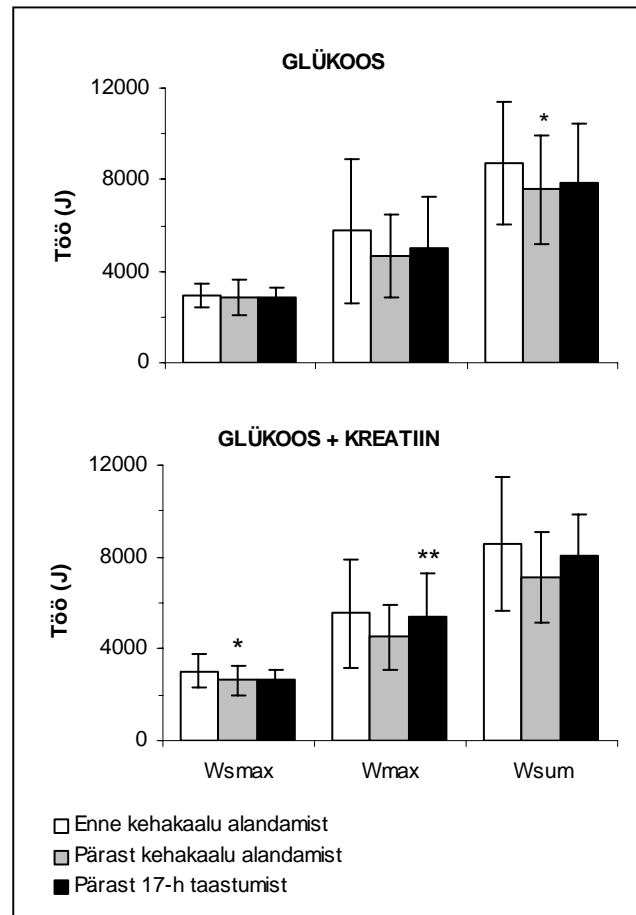
Varasemad teiste uurijate andmed, aga ka meie endi laboratooriumis saadud tulemused on näidanud, et suures koguses kreatiini tarbimisega võib kaasneda kiire ja märgatav kehakaalu suurenemine. Teisalt on leitud, et maadlejatel, kes suudavad pärast kehakaalu alandamist selle kiiresti taastada, taastub kiiremini ka kehaline töövõime ning nad on aeglasemalt normaliseeruva kehakaaluga konkurentidega võrreldes võistlustel edukamad. Maadluses, erinevalt karatest, jääb kaalumise ja võistluste alguse vahele võrdlemisi pikk ajavahemik, mis ilmselt võimaldab taastumisprotsesse efektiivsemalt mõjutada. Kreatiini kehakaalu suurendav toime võib sellises kontekstis üksnes kasuks tulla ega saa olla segavaks asjaoluks, nagu ta seda kehakaalu alandamise aegu nähtavasti on. Meie tähelepanu pälvis ka Rootsi ja Inglise teadlaste poolt tuvastatud fakt, et kreatiini tarbimine koos süsivesikutega suurendab oluliselt kreatiini akumulatsiooni kiirust ja ulatust inimese skeletilihases. Teise hüpoteesi kontrollimisel, mille kohaselt kreatiin, manustatuna koos glükoosiga 17-tunnisel taastumisperioodil pärast kehakaalu alandamist, kiirendab treenitud maadlejatel nii kehakaalu kui töövõime normaliseerumist, selgus, et see hüpotees kehtib küll kehalise töövõime, mitte aga kehakaalu taastumise osas [Ööpik jt, 2002].

Ilmnes, et toidulisand suurendas sportlaste võimekust eelkõige maksimaalse intensiivsusega pingutuste sooritamisel (vt joonis 1). Selles uuringus määrati ka kreatiini kogus, mis pärast manustamist sportlase kehas akumuleeriti. Korrelatsioonianalüüs näitas väga tugevat seost akumuleeritud kreatiini hulga ja maksimaalse intensiivsuse tsoonis sooritatud töö hulga suurenemise vahel ($r = 0,92$). Sportlaste kehakaal suurenes vaadeldaval taastumisperioodil praktiliselt samavõrra nii mainitud koostisega toidulisandi kui ka platsebona kasutatud puhta glükoosi manustamise foonil.

Saadud tulemused aitavad paremini mõista kõnealuse ühendi manustamise efekti kindlates tingimustes. Ühtlasi võimaldavad nad optimeerida kreatiini kasutamist toidulisandina kahevõitluse alade sportlastel: selle manustamine on vastunäidustatud kehakaalu alandamise aegu, taastumisperioodil pärast kaalukaotust kiirendab kreatiin aga töövõime normaliseerumist.

Kehalise pingutusega kaasnev väsimustunne on kindlasti tuttav igale inimesele. Väsimus kui füsioloogiline fenomen on aga keerukas nähtus. Väsimusega kaasneb lihaste jõu ja nende kontraktsiooni ning lõõgastuse kiiruse langus. Väsitaval kehalisel töö võib lihastöö langus olla seotud nii pidurduse tekkega pea- ja/või seljaaju motoorsetes keskustes kui ka funktsionaalsete häiretega töötavates lihastes. Vaatamata laiaulatuslikele uuringutele ei ole käesoleval ajal väsimuse füsioloogilise mehhanismi kohta ühtset seisukohta. Erineva iseloomuga (staatiline, dünaamiline) ja intensiivsusega (submaksimaalne, maksimaalne) ning kestusega (pidev või puhkepausidega pingutus) lihastöö puhul võib väsimuse lokalisatsioon erineda, s.o töövõimet limiteerivad funktsionaalsed nihked võivad tekkida närvi-lihassüsteemi erinevates lülides.

Kõrge intensiivsusega dünaamilisel kehalisel töö peetakse üheks olulisemaks väsimusseisundi tekkimise ja süvenemise põhjuseks vabade vesinikioonide (H^+) kontsentratsiooni suurenemist kontraheeruva lihase sarkoplasmas ning rakkudevahelises vedelikus ja veres. Organismi happelisuse suurendamine võib väsimust esile kutsuda mitmel viisil: pH langusega inhibeeritud fosfofruktokinaasi aktiivsus võib oluliselt piirata kõrge intensiivsusega töötava lihasku energiaga varustatust, samuti võib madala pH tingimustes häiruda kaltsiumi sarkoplasmaatilise retikulumist vabanemine ja tema sidumine troponiin C poolt, mis otseselt kahjustab lihasku kontraktsioonivõimet. On alust eeldada, et puhver-



Joonis 1.

Töövõime testi jooksul sooritatud submaksimaalse (W_{max}) ja maksimaalse (W_{sum}) intensiivsusega töö ning summaarne töö (W_{sum}) enne ja pärast kehakaalu alandamist ning pärast 17-tunnist taastumisperioodi erinevate dieedimanipulatsioonide foonil (keskmine \pm SD). $P < 0,05$: * võrreldes enne kehakaalu alandamist; ** võrreldes pärast kehakaalu alandamist.

süsteemide mahtuvuse suurendamisel näiteks sobivate toidulisandite manustamise teel on kehalist töövõimet parandav efekt. Paljudes uuringutes, kus on kasutatud kas naatriumvesinikkarbonaati või naatriumtsitraati, on õnnestunud nende ühendite töövõimet parandavat efekti ka demonstreerida. Reeglina on see ilmnenud lühiajaliste (1–7 minutit) kõrge intensiivsusega sooritatavate harjutuste puhul.

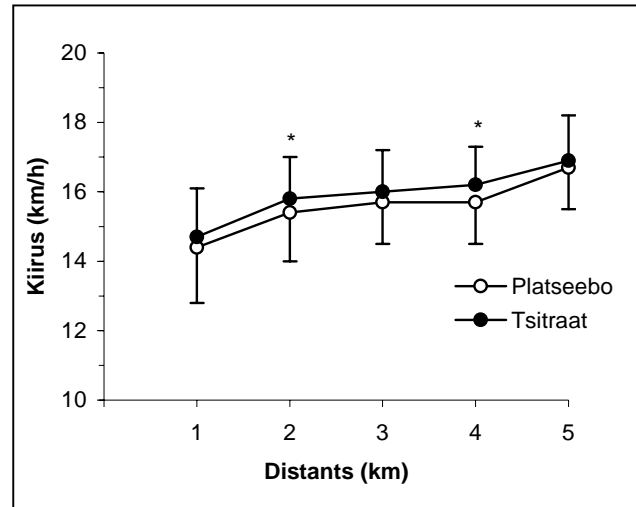
Organismi puhversüsteemide mahtuvust suurendavate ühendite mõju vastupidavuslikule töövõimele

on seni võrdlemisi vähe uuritud ning saadud tulemused on vastuolulised. Üheks põhjuseks on kindlasti asjaolu, et vastupidavustööl domineerib lihases aeroobne energiatootmise süsteem, tänu millele tekib vähem happelisi produkte, mistõttu nende hulk jääb alla tasemele, mis võiks hakata oluliselt töövõimet limiteerima. Paljudel juhtudel on anaeroobse glüko(gen)lüüsi panus lihase energiavarustusse vastupidavustööl siiski märkimisväärne. Näiteks on väga hea treenitusega sportlastel pärast 5000 m jooksu laktaadi kontsentratsiooniks veres registreeritud isegi üle 20 millimooli liitri kohta, mis on väga kõrge tase. See lubab eeldada, et vähemalt kõnealusel distantsil on organismi puhversüsteemide mahutuvust suurendavatel ühenditel saavutusvõimet parandav efekt.

Seda hüpoteesi kontrolliti eksperimentaalses laboratoorses uuringus, kus osalesid hästi treenitud kesk- ja pikamaajooksjad [Ööpik jt, 2003]. Selgus, et aeg, mis vaatlusalustel kulus 5 km läbimiseks liikuvale jooksurajal, osutus naatriumtsitraadi manustamise järgselt oluliselt lühemaks kui platseebo kasutamise korral. Erinevus lõppajas tekkis peamiselt tänu teisel ja neljandal kilomeetril arendatud suuremale jooksukiirusele (vt joonis 2). Laktaadi kontsentratsioon vaatlusaluste veres oli oluliselt kõrgem naatriumtsitraadi manustamise foonil toimunud testjooksu järgselt võrreldes platseeboga. See peegeldab tõenäoliselt laktaadi efektiivsemat väljutamist töötavast lihasest, mis omakorda võimaldab suurendada glüko(gen)lüüsi osatähtsust lihase energiavarustuses. Selline vajadus tekib tüüpiliselt lühiajaliste maksimaalse või sellele lähedase intensiivsusega kehaliste pingutuste sooritamisel. Analoogiline situatsioon võib siiski tekkida ka vastupidavustööl, näiteks vahe- või lõpuspurdi sooritamisel. Otsustades kehakaalu muutuste ning hemoglobiini ja hematokriti nihete alusel, põhjustas naatriumtsitraadi manustamine vee peetuse ja plasma mahu suurenemise vaatlusaluste organismis. See võib samuti parandada vastupidavuslikku töövõimet, näiteks töötavate lihaste perfusiooni suurendamise kaudu.

VÄSIMUS JA TREENINGU MÕJU SKELETILIHASTE KONTRAKTIILSETELE OMADUSTELE

Väsimuse füsioloogiliste mehhanismide tundmine on lähtealuseks nii inimeste tööalasest tegevusest kui ka sportlaste treeningukoormuste optimeerimise vajadusest tulenevate praktiliste probleemide lahendamiseks. Samavõrra oluline on mõista väsimuse



Joonis 2.

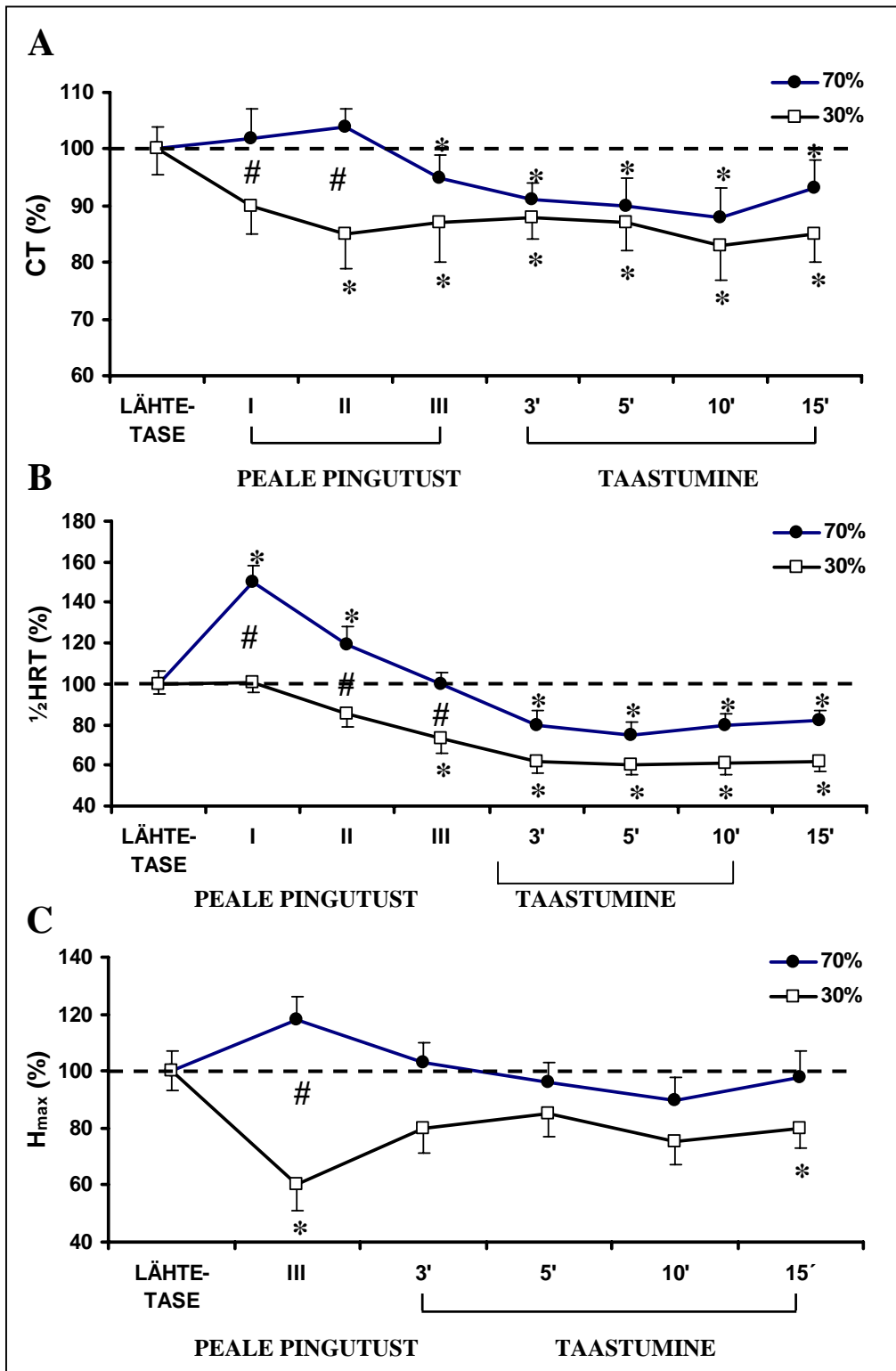
Viie kilomeetri jooksudistantsi läbimise kiirus kilomeetrite lõikes erinevate joogimanipulatsioonide foonil. (keskmine \pm SD).

* $P < 0,05$ võrreldes platseebo uuringuga.

iseärasusi erinevate terviseprobleemidega inimestel, tagamaks neil taastusravi eesmärgil rakendatavate kehaliste harjutuste adekvaatset valikut ja doseerimist. Viimastel aastatel on Tartu Ülikooli spordibioloogia ja füsioteraapia instituudis teostatud rida lihasväsimuse alaseid füsioloogilisi uuringuid, kasutades kombineeritult elektrofüsioloogilisi uurimismeetodeid – elektrostimulatsiooni, elektromüograafiat (EMG) ja dünamograafiat.

Inimese igapäevase kehalise tegevusega kaasnevad sageli erineva kestuse ja intensiivsusega submaksimaalsed staatilised pingutused. Lihaskontraktsiooni teke submaksimaalsetel staatilistel pingutustel sõltub paljudest faktoritest. Seejuures üheks oluliseks töövõimet limiteerivaks faktoriks on muutused töötavate lihaste kontraktiilsetes omadustes. Lihaskontraktsiooni uurimisel on elektrostimulatsiooniga esile kutsutud lihaste üksik- või tetaanilise kontraktsiooni mehaaniliste ja bioelektriliste (EMG) näitajate põhjal võimalik uurida funktsionaalseid muutusi töötavates lihastes ja neid juhtivates mootorsetes keskustes.

Ühes uuringus registreeriti skeletilihaste kontraktiilsete omaduste muutused erineva intensiivsusega korduvatel submaksimaalsetel staatilistel pingutustel (vt joonis 3). Oluliseks lihaste töövõimet limiteerivaks faktoriks on suure intensiivsusega staatilistel pingutustel pidurduse teke spinaalsetes mootorsetes



Joonis 3. Elektrostimulatsiooniga esilekutsutud sääre kolmpealihase isomeetrilise üksik-kontraktsiooni kontraktsioonifaasi (A) ja lõõgastusfaasi (B) kestuse ning sääre lestlihase H-refleksi maksimaalse amplituudi (H_{max}) (C) dünaamika erineva intensiivsusega staatilistel pingutustel (keskmine \pm SE). $P < 0,05$: * lähtetaseme suhtes; # võrreldes suure intensiivsusega (70% maksimaalsest) pingutustega.

keskustes, mõõduka intensiivsusega pingutustel aga töötavates lihastes toimuvad funktsionaalsed nihked.

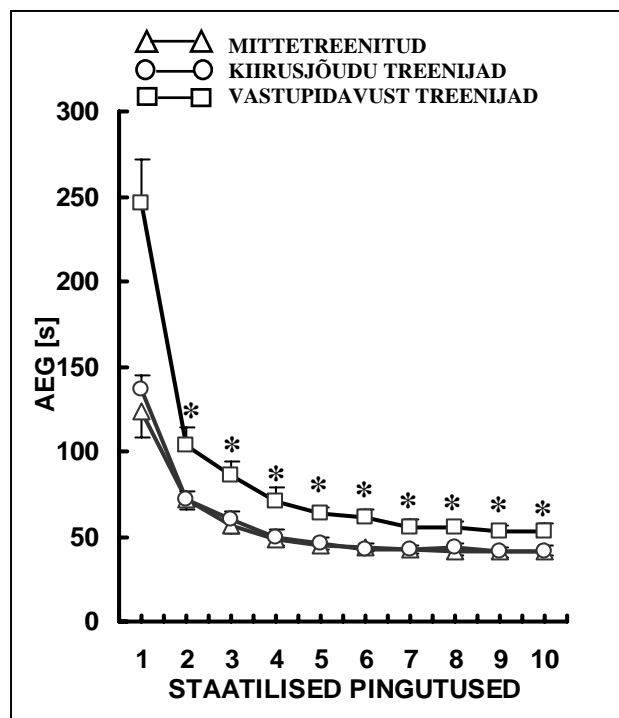
Treenitusseisundi tekkimise ja arenemise seaduspärasusi aitab mõista lihasväsimuse iseärasuste tundmaõppimine erineva treeninguspetsiifikaga sportlastel. Sellel eesmärgil uuriti lihasväsimuse tekke füsioloogilisi iseärasusi korduvalt suutlikkuseni sooritatud submaksimaalsetel (40% maksimaalsest) staatilistel pingutustel kiirusjõudu ja vastupidavust treenivatel meessportlastel ning mittetreenitud meestel [Pääsuke jt, 1999a]. Tehti kindlaks, et vastupidavust treenivad sportlased suutsid pingutusi hoida oluliselt kauem kui kiirusjõudu treenivad sportlased ja mittetreenitud mehed, kusjuures kahel viimati mainitud grupil olulisi erinevusi pingutuste hoidmise kestuses ei täheldatud (vt joonis 4).

Uuring näitas, et erutuse ja kontraktsiooni sidestusmehhanism on lokaalsetel submaksimaalsetel pingutustel väsimuse suhtes üheks kõige sensitiivsemaks lülis lihas. Lihasväsimus on korduvalt suutlikkuseni sooritatud submaksimaalsetel staatilistel pingutustel seotud funktsionaalsete nihetega eelkõige töötavates lihastes ja spinaalsetes motoorsetes keskustes ega ole oluliselt seotud häiretega sensomotoorse süsteemi kõrgemates keskustes.

Üheks oluliseks ergonoomiliseks probleemiks tänapäeval on seljalihaste väsimus. Staatilised pingutused sundasendites, mille tulemusel suureneb koormus lülisambale ja tekib seljalihaste väsimus, on alaseljavalude üheks riskiteguriks. Seljalihaste funktsionaalse seisundi hindamisel on üheks enam kasutatavaks testiks Sørenseni staatilise vastupidavuse test, mille sooritamisel hoiab vaatlusalune üle teraapialaua serva paiknevat ülakeha horisontaalasendis raskusjõu vastu (vt foto 1). Seljalihaste staatiline pinge selle testi sooritamisel moodustab 40–50% maksimaalsest.

Ühes läbiviidud uuringus selgitati seljalihaste väsimuse arengu iseärasusi keskealistel (40-a) tervetel ning idiopaatiliste alaseljavaludega naistel ja meestel [Pääsuke jt, 2002]. Vaatlusalused sooritasid Sørenseni testi suutlikkuseni. Uuringust selgus, et alaseljavaludega patsientidel oli seljalihaste staatiline vastupidavus oluliselt väiksem ja neil väsisid seljalihased kiiremini kui tervetel eakaaslastel.

Sportliku treeningu tulemusena toimuvaid adaptiivseid muutusi skeletilihastes on võimalik hinnata nende kontraktilsete omaduste määramise teel elektrostimulatsiooni meetodil. Elektrostimulatsiooniga esile kutsutud lihaste üksik- või tetaanilise



Joonis 4.

Suutlikkuseni sooritatud reie nelipealihase staatiliste pingutuste kestus kiirusjõudu (○) ja vastupidavust (□) treenivatel sportlastel ning mittetreenitudel (△) (keskmine ± SE).

* $P < 0.05$ võrreldes vastupidavust treenijaid teiste uuritud gruppidega.

kontraktsiooni ja nende tahtelise isomeetrilise jõu sünkroonne registreerimine võimaldab hinnata nii lihase kontraktsioonijõudu kui kontraktsiooni ning lõõgastuse kiirust, samuti selgitada motoorsete ühikute mobiliseerimisega seoses olevaid neuraalseid mehhanisme.

Võrdlevas uuringus, kus osalesid kaks treeningu suunitluselt erinevat sportlaste gruppi ja treenimatud mehed, registreeriti rida sääre kolmpealihase (*m. triceps surae*) kontraktilsete omadusi isoleeritud parameetreid sääreluunärvi lühiajalise (1 ms) supramaksimaalse elektrostimulatsiooniga esile kutsutud isomeetrilise üksikkontraktsiooni tingimustes [Pääsuke jt, 1999b]. Lihase üksikkontraktsiooni jõunäitajad (maksimaaljõud ja jõugradiendid) olid kiirusjõudu treenivatel sportlastel (sprinterid ja hüppajad) oluliselt suuremad kui vastupidavust

treenivatel sportlastel (suusatajad ja pikamaajooksjad) ning mittetreenitud meestel, kusjuures vastupidavust treenivatel sportlastel ning mittetreenitudel need parameetrid oluliselt ei erinevad.

Meie uuringute andmed näitavad, et kiirusjõu treening kutsub esile lihaskiudude jõugenererimise võime olulise kasvu, vastupidavustreeninguga aga seda ei kaasne. Samas põhjustavad aga nii kiirusjõu iseloomuga treening kui ka vastupidavustreening lihaste kontraktsioonikiiruse kasvu ning mootorsete ühikute mobiliseerimisega seotud neuuraalsete koordinatsioonimehhanismide täiustumise.

KOHANEMISPROTSESSID SKELETILIHASES TSELLULAARSEL JA SUBTSELLULAARSEL TASANDIL

Eesmärgipärane treening kutsub inimese organismis esile mitmepalgelise kohanemisreaktsiooni, mille lõppkokkuvõttes põhineb saavutusvõime paranemine. Kuigi treenituse tekkimine ja arenemine tugineb muutustele praktiliselt kõigis organismi struktuurides, omavad selles kesksel tähtsust eelkõige skeletilihases toimuvad kindlasuunalised protsessid.

Skeletilihased koosnevad teatavasti erinevat tüüpi rakkudest (lihaskiududest), mis on organiseeritud mootorsete ühikutena. Klassikaliselt eristatakse kolme tüüpi lihaskiudusid: oksüdatiivseid (O), oksüdatiiv-glükolüütilisi (O-G) ja glükolüütilisi (G). Mootorse ühiku moodustavad motoorne neuron ja tema poolt innerveeritavad lihaskiud. Ühte motoorsesse ühikusse kuuluvad lihaskiud on üht ja sama tüüpi.

Treeningukoormuse iseloom määrab erinevate mootorsete ühikute aktiveerimise, sellest omakorda sõltub kohanemisprotsessi suund ja ulatus kindlat tüüpi lihaskiududes. Tänapäeva tippspordis rakendatavad koormused on tingitud vajaduse üksikasjaliselt tundma õppida nende poolt esile kutsutavaid muutusi skeletilihases tsellulaarsel ja subtsellulaarsel tasandil. Sellekohane informatsioon võimaldab teadlikult arvestada sportlase geneetilist eripära ja sellest tulenevaid kohanemisvõime iseärasusi tema treeninguotsessi planeerimisel.

Treeningukoormused, sõltuvalt nende iseloomust, põhjustavad suurema või väiksema ulatusega koldehisi kahjustusi skeletilihaskiududes. Suure mahuga vastupidavustreeningul arvatakse kahjustuvat umbes 1% lihaskiududest. Meie teostatud loomeksperi-

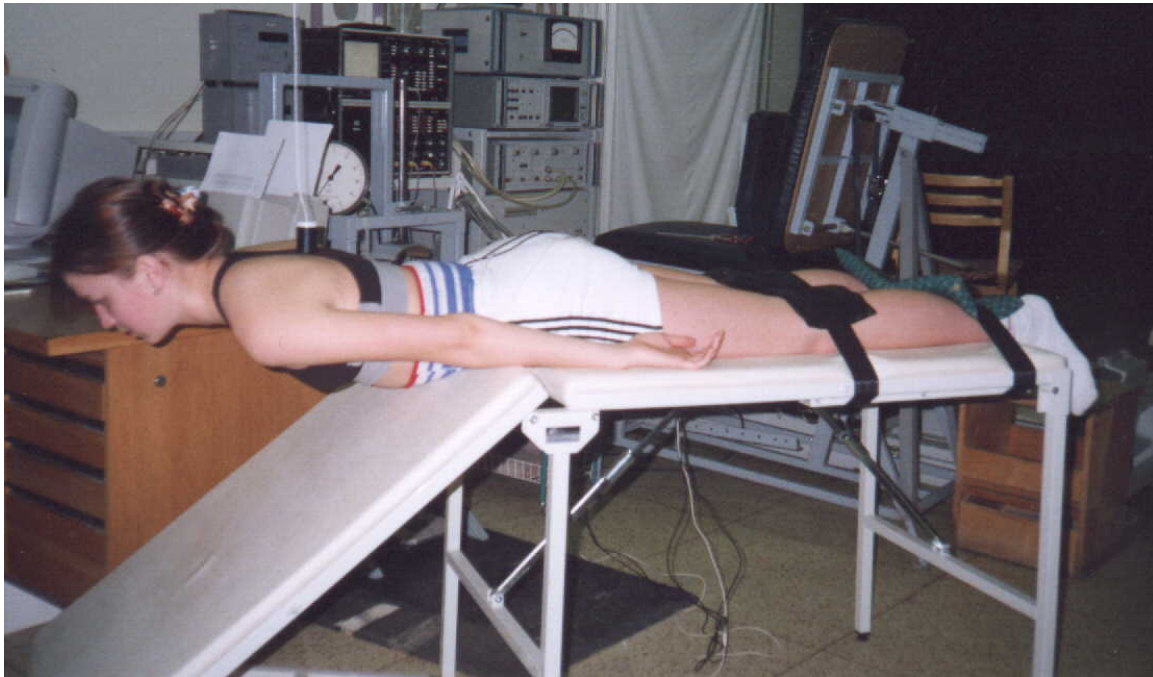


Foto 1.

Vaatlusaluse asend Sørenseni seljalihaste staatilise vastupidavustesti sooritamisel.

mentide andmed näitavad, et skeletilihase erinevates kiutüüpides sõltub treeningul kerkinud struktuursete kahjustuste ulatus taastumisest. Vastupidavustreeningul kahe puhkepäevaga nädalas esineb koldelisi kahjustusi eelkõige oksüdatiiv-glükolüütilistes ja oksüdatiivsetes lihakiududes. Puhkepäevadeta suure mahuga treenides esineb kahjustusi eelkõige O-G lihaskiudude kontraktiilses aparatis. Tüüpiliseks tunnuseks on seejuures peened müofibrillid ja suured sarkoplasmaga täidetud alad müofibrillide vahel (vt foto 2). Olulisel määral võib täheldada ka teisi kahjustunud rakuorganelle. Lihaskiudude degradatsioon suureneb 2,2%lt 3%le päevas kahepäevase taastumisperioodi puhul nädalas. Aeglates (*m. soleus*) ja kiiretes lihastes (*m. plantaris* ja *m. extensor digitorum longus*) ning aeglastes ja kiiretes lihaskiududes määrab lihase kontraktsiooniomadused müosiini raskete ahelate (MyHC) isovormide ja aktiini sünteesi ja degradatsiooni intensiivsus ning MyHC isovormide suhtelise sisalduse muutus (vt joonis 5).

Igapäevase treeningu puhul suureneb lihaskiudude degradatsioon kuni 4,5%ni päevas ning oluliselt langeb kontraktiilsete valkude sünteesi intensiivsus [Seene jt, 2004; Pehme jt, 2004a]. Igapäevased suure mahuga treeningud viivad kortikosterooni veretase olulise tõusuni, samal ajal langeb aga testosterooni ja türoksiini sisaldus. Sõltuvalt skeletilihasest (aeglane, kiire) täheldatakse lihase fenotüübi muutusi erinevates suundades. Aeglates lihases toimub kahe puhkepäevaga nädalas treeningu puhul MyHC isovormide mõningane muutus kiiremate isovormide suunas (MyHC I → MyHC IIa), kiires lihases väheneb kiiremate isovormide (IIb) ja suureneb kiiruselt teise isovormi (MyHC IIc) suhteline sisaldus (vt joonised 6 ja 7).

Seega suure treeningumahu taluvus sõltub organismi eripärast. Väga oluliselt mõjutab seda skeletilihaste kompositsioon ja vanus [Pehme jt, 2004b]. Kõige tundlikumad suurele treeningumahule ja vähele taastumisele on O-G lihaskiud, kõige resistentsemad aga O lihaskiud.

Raku basaalmembraani all asuvate müoplastide aktiveerumist põhjustav treening intensiivistab läbi müogeensete regulatsioonifaktorite müoplastide muutumist müosimplastideks, müotubideks ja uuteks lihaskiududeks (vt foto 3). Juhul kui lihaskiud kahjustuse ulatus on sedavõrd väike, et ei põhjusta selle hävimist, võivad müoplastid liituda kahjustunud lihaskiuduga, lihaskiud suureneb RNA hulka, intensiivistub valgusüntees, suureneb DNA ühikute suurus ja arv ning lihas hüpertrofeerub.

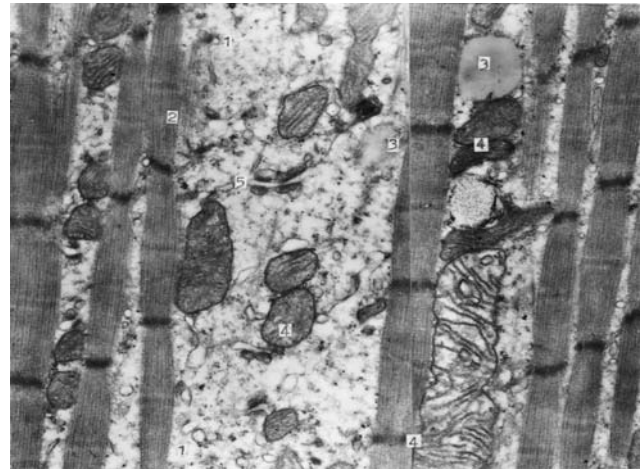
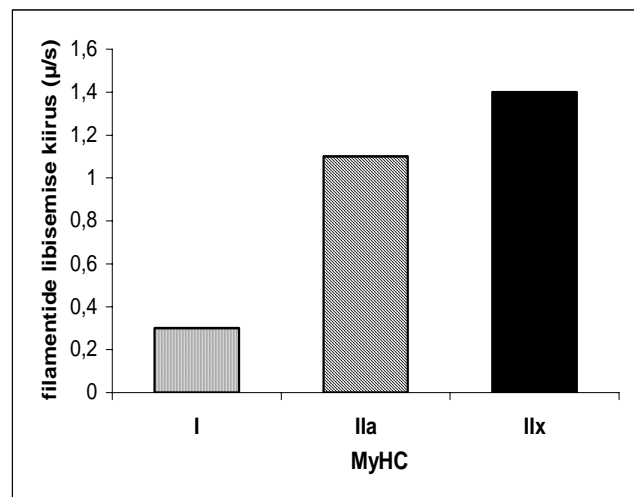


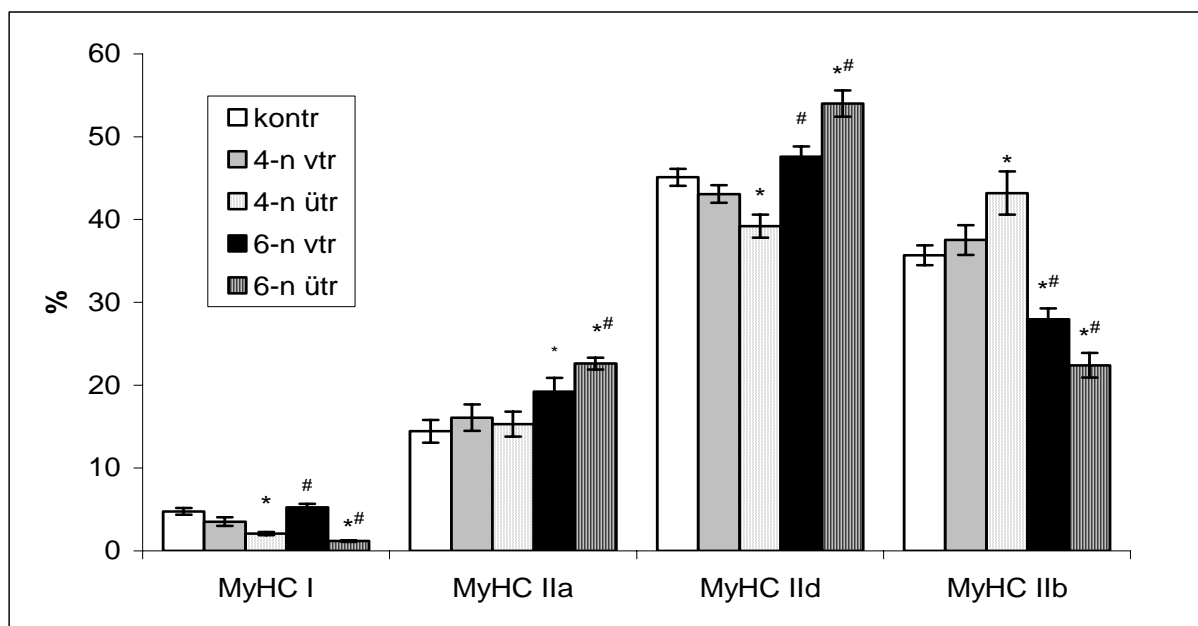
Foto 2.

Ülemäärase treeningumahu mõju sarkomeeri geometrialet oksüdatiiv-glükolüütilises lihaskiuis. 1 – müofibrillide destruktsioonist põhjustatud müofibrillide vahelised suured distantsid; 2 – peened müofibrillid; 3 – lipiidil tilgad; 4 – mitokondrid; 5 – T-süsteemi komponendid.



Joonis 5.

Inimese lihaskontraktsiooni kiiruse sõltuvus müosiini raskete ahelate kompositsioonist. MyHC – müosiini raskete ahelate isovormid.



Joonis 6.

Erineva mahuga vastupidavustreeningu mõju müosiini raskete ahelate isovormide kompositsioonile roti skeleti-lihases (*m. plantaris*).

kontr – kontrollrühm; 4-n vtr – 4-nädalane vastupidavustreening; 4-n ütr – 4-nädalane ületreening; 6-n vtr – 6-nädalane vastupidavustreening; 6-n ütr – 6-nädalane ületreening; MyHC I, IIa, IIc, IIb – müosiini raskete ahelate isovormid.

P<0.05: * võrreldes kontrollrühmaga; # võrreldes vastava 4-nädalase treeningrühmaga.

Samal ajal põhjustavad treeningukoormused ka lihasvalkude degradatsiooni intensiivistumise, mille ulatus sõltub suuresti rakendatud koormuse iseloomust. Ebapiisava taastumise korral võib valgude degradatsiooni intensiivistumine viia lihasatroofia arengule. Skeetilihase kasv sõltub omakorda mitmetest erinevatest faktoritest: IGF-1 (insuliinilaadne kasvufaktor 1), MGF (mehaaniline kasvufaktor) ja FGF (fibroblastide kasvufaktor).

Täiskasvanud skeetilihase puhul on oluline just MGF-i roll, mis seisneb satelliitrakkude aktiveerimises. Meie andmetel mõjutab satelliitrakkude aktivatsiooni ulatuslikumal määral suuremahuline vastupidavusliku iseloomuga koormus (vt foto 4). Kui rakendatud koormuse maht või intensiivsus ei ole ülemäärane ja ka taastumisperiood on piisav, osalevad lihase kasvu regulatsioonis põhimõtteliselt kõik eeltoodud faktorid, kuid samal ajal sõltub nende faktorite otsene mõju rakendatud koormuse iseloomust.

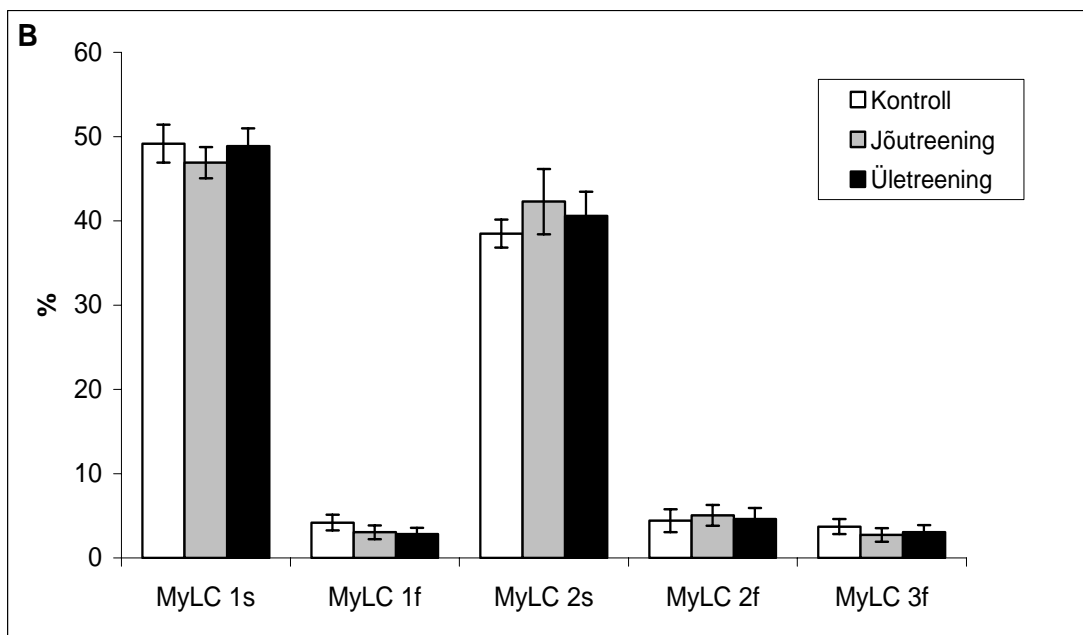
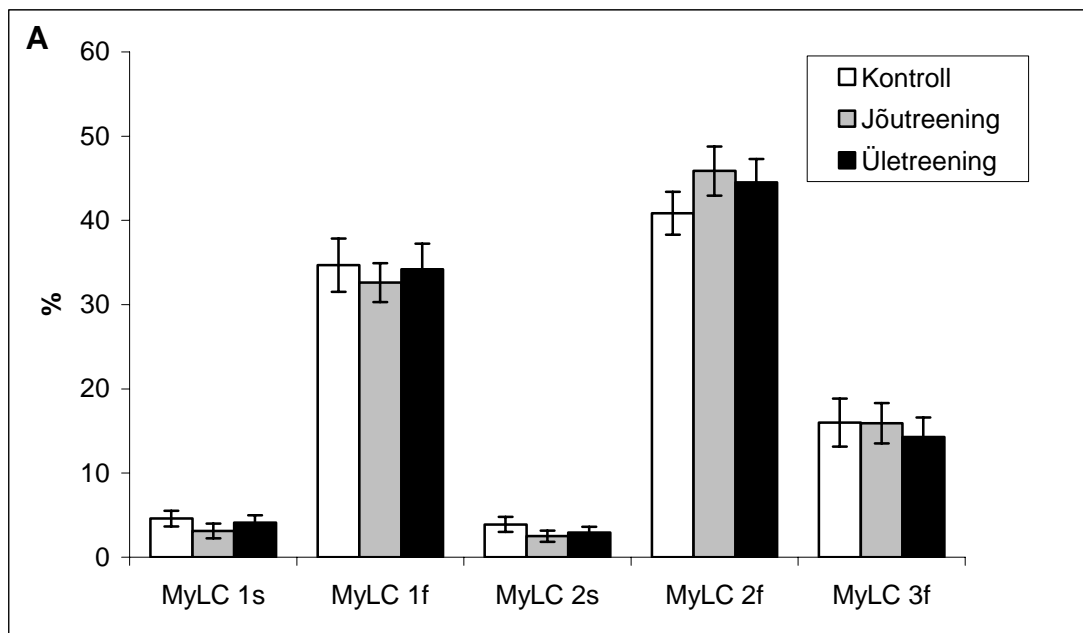
Autorid tänavad Saima Timpmani ja Priit Kaasikut lahke abi eest käsikirja viimistlemisel, samuti ka kõiki teisi oma kolleege, kes koos nendega on andnud asendamatu panuse artiklis käsitletud uuringute teostamisse ning selles viidatud publikatsioonide valmimisse.

Kirjandus

Pehme A., Alev K., Kaasik P., Julkunen A., Seene T. 2004a. The effect of mechanical loading on the MyHC synthesis rate and composition in rat plantaris muscle. *Int. J. Sports Med.*, 25, 332-338.

Pehme A., Alev K., Kaasik P., Seene T. 2004b. Age related changes in skeletal muscle myosin heavy chain composition: effect of mechanical loading. *J. Aging Phys. Act.*, 12, 29-44.

Pääsuke M., Ereline J., Gapeyeva H. 1999a. Neuromuscular fatigue during repeated exhaustive submaximal static contractions of knee extensor muscles



Joonis 7.

Erineva võimsusega jõutreeningu mõju müsiini kergete ahelate isovormide kompositsioonile roti skeetilihastes.

A – *m. plantaris*; B – *m. soleus*; MyLC 1s, 1f, 2s, 2f, 3f – müsiini kergete ahelate isovormid.

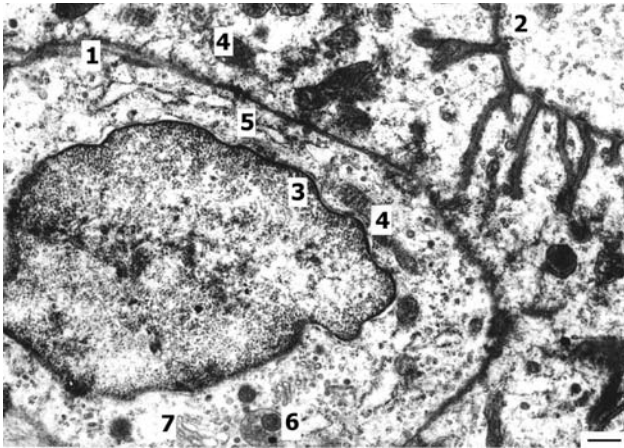


Foto 3.

Satelliitrakk lihaskiu sünaptilises piirkonnas.

1 – satelliitrakk; 2 – sünaptiline piirkond; 3 – satelliitrakuum; 4 – mitokondrid; 5 – karedapinnaline sarkoplasmaatiline retiikulum; 6 – autofaagiline vakuool; 7 – Golgi kompleks.

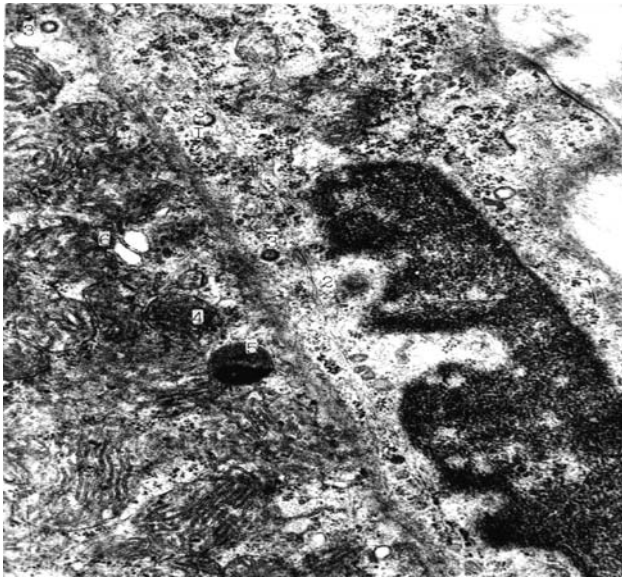


Foto 4.

Vastupidavustreeningu mõju satelliitrakkude struktuurile.

1 – satelliitrakk; 2 – müofilamendid; 3 – ääristatud põiekesed; 4 – mitokondrid; 5 – sekundaarsed lüsoosomid; 6 – Golgi kompleks.

in endurance-trained, power-trained and untrained men. *Acta Physiol. Scand.*, 166, 319-326.

Pääsuke M., Ereline J., Gapeyeva H. 1999b. Twitch contractile properties of plantar flexor muscles in power and endurance trained athletes. *Eur. J. Appl. Physiol.*, 80, 448-451.

Pääsuke M., Johanson E., Proosa M., Ereline J., Gapeyeva H. 2002. Back extensor muscle fatigability in chronic low back pain patients and controls. Relationship between electromyogram power spectrum changes and body mass index. *J. Back Musculoskel. Rehabil.*, 16, 17-24.

Seene T., Kaasik P., Alev K., Pehme A., Riso E. M. 2004. Composition and turnover of contractile proteins in volume – overtrained skeletal muscle. *Int. J. Sports Med.*, 25, 438-445.

Viru A. 1985. *Hormones in Muscular Activity*. Vol.1 and 2. CRC Press, Boca Raton FL.

Ööpik V., Pääsuke M., Timpmann S., Medijainen L., Ereline J., Gapejeva J. 2002. Effects of creatine supplementation during recovery from rapid body mass reduction on metabolism and muscle performance capacity in well-trained wrestlers. *J. Sports Med. Phys. Fitness*, 42, 330-339.

Ööpik V., Pääsuke M., Timpmann S., Medijainen L., Ereline J., Smirnova T. 1998. Effect of creatine supplementation during rapid body mass reduction on metabolism and isokinetic muscle performance capacity. *Eur. J. Appl. Physiol.*, 78, 83-92.

Ööpik V., Saaremets I., Medijainen L., Karelson K., Janson T., Timpmann S. 2003. Effects of sodium citrate ingestion before exercise on endurance performance in well trained college runners. *Br. J. Sports Med.*, 37, 485-489.

TERVISHOIUALANE UURIMISTÖÖ TARTU ÜLIKOOLIS

Díva Eensoo, Raul-Allan Kiivet

Tartu Ülikooli tervishoiu instituut

Tervis on individuaalne ja rahvuslik rikkus, mis määrab nii üksikisiku kui ka rahvastiku elujõu ja võimalused arenguks. Tervist on võimalik sihikindlalt ja plaanipäraselt arendada eeldusel, et tunneme rahvastikurühmade tervise seisundit ja kasutame selle mõjutamiseks efektiivseid meetodeid. Tervis jaotub ühiskonnas ebavõrdselt. Teiste maade ja ajaloolisest kogemusest on teada, et vaesemad ja vähem haritud inimesed on rohkem haiged ning et igas vanusrühmas käivad naised sagedamini arsti juures kui mehed. Samas pole teiste maade kogemused rahvatervishoius otseselt üle kantavad, sest elanike tervis sõltub suurel määral ka sotsiaalsest, majanduslikust, kultuurilisest ja psühholoogilisest keskkonnast ning poliitilistest otsustest, mis kas toetavad või piiravad tervisele kahjulike tegurite levikut ning soodustavad või takistavad tervislite valikute tegemist.

Tervishoiualase uurimistöo läbiviimisel Tartu Ülikoolis on suur osa kanda tervishoiu instituudil. Tea-

dustööd on arendatud Haridusministeeriumi poolt sihtfinantseeritud teema "Eesti elanike tervisliku seisundi seosed tervishoiuressursside kasutamise- ga – soolis-vanuselised erinevused ning sõltuvus sotsiaalsest staatusest ja toimetulekust" (1999–2003) ning alates 2004. aastast teema "Eesti elanike tervise seisundit mõjutavad tegurid: mõõtmismetoodika ja sekkumiste tulemuslikkus" raames.

Interdistsiplinaarse uurimistöo arendamiseks ja doktoriõppe korraldamiseks käitumis- ja terviseteaduste valdkonnas asutati 2000. aastal Eesti Teaduse Tippkeskus – Käitumis- ja Terviseteaduste Keskus (juhataja professor Jaanus Harro), mille kahe uurimisrühma (biostatistika ja terviseteaduste uurimisrühm, tervist mõjutava käitumise uurimisrühm) liikmed on tervishoiu instituudi teadlased ja kraadiõppurid.

Teadustöö läbiviimist on toetanud Eesti Teadusfond, Eesti Haigekassa, mitmed ministeeriumid ja rahvusvahelised organisatsioonid.

TÄHTSAMAD TULEMUSED

RISKEERIVA TERVISEKÄITUMISE JA NAKKUSLIKE (HIV) NING MITTENAKKUSLIKE HAIGUSTE RISKITEGURITE UURIMINE teema juht dotsent Maarike Harro

Uurimisvaldkonna suurimaks projektiks on Euroopa Noorte Südameuuring, mida viiakse läbi viies erinevas Euroopa riigis identse metoodika alusel. Töö peamine eesmärk on kirjeldada südame ja veresoonte ateroskleroosiliste haiguste riskitegurite kujunemist 9- ja 15-aastastel lastel longituudse uuringu abil. Töö tulemuste alusel hinnatakse mitmete faktorite – isiksuse omaduste, terviseiga seotud käitumise, ümbritseva sotsiaalmajandusliku, kultuurilise ja emotsionaalse keskkonna – olulisust ja sünergistlike efekte südamehaiguste riskitegurite kujunemisele igal maal eraldi ja ka erinevate Euroopa maade võrdluses. Andmete kogumiseks kasutatakse erinevaid küsimustikke, toiduintervjuud, antropomeetrisi ja funktsionaalset võimekust hindavaid mõõt-

misi (test veloergomeetria, kopsumahu test), kehalise aktiivsuse mõõtmist, vere biokeemilist analüüsi.

Lisaks laste andmetele kogutakse informatsiooni südamehaiguste perekondliku eelsoodumuse ning riskitegurite kohta mõlemalt bioloogiliselt vanemalt. Tulemused aitavad paremini mõista, kuidas ümbritsev keskkond ja isiksuse omadused mõjutavad ateroskleroosiliste haiguste riskitegurite kujunemist erineva vanuse, soo, kultuurilise keskkonna ja rahvusega lastel. Uudsus seisneb selles, et samaaegselt uuritakse lapsi ja nende vanemaid ühtse metoodika alusel samaaegselt mitmes Euroopa riigis. Uuringu esimeses etapis aastatel 1998–1999 osales 583 üheksa- ja 593 viieteistkümnendaastast last Tartu linnast ja maakonnast. Aastatel 2001–2002 toimus uuringu teine etapp vanema grupiga, kes olid selleks ajaks saanud 18-aastaseks. Aastatel 2004–2005 viiakse läbi uuringu kolmas etapp noorema vanusgrupiga, kes on nüüdseks saanud 15-aasta-

seks. Kordusuuringu läbiviimine võimaldab hinnata ja analüüsida seoste põhjuslikkust ning riskitegurite kujunemise ennustatavust. Uuringu andmete publitseerimisel on seni keskendunud riskitegurite levimuse ja seoste hindamisele lastel ja nende vanematel, erinevate riskikäitumise liikide (suitsetamine [Pärna jt, 2002], alkoholi tarvitamine) seoste uurimisele isiksuse omaduste ning vereliistakute ensüümi monoamiini oksüdaas (MAO) aktiivsusega, nii ristläbilõikelisi kui longituudseid andmeid kasutades [Merenäkk jt, 2003]. Analüüsi erinevusi ala-, norm- ja ülekaaluliste laste toitumises ning hinnati toitumisnäitajate püsivust ajas. Hinnati sotsiaal-majanduslike tegurite mõju laste tervise indikaatoritele ja tervisega seotud käitumisele. Rahvusvahelistes võrdlustes hinnati erinevusi laste liikumisaktiivsuses, ülekaalulisust määravates tegurites, insuliintundlikkuses ja sellega seotud tegurites. Koostööpartneriteks on TÜ psühholoogia osakond, Tervise Arengu Instituut (TAI), Bristol Ülikool Inglismaal, Odense Ülikool Taanis, Karolinska Instituut Rootsis, Helsingi Ülikool Soomes.

VIGASTUSTE JA MÜRGISTUSTE EPIDEMIOLOOGIA JA PREVENTSIOON

teema juht vanemteadur Aidula-Taie Kaasik
Eesti taasiseseisvumise järel on suurenenud suremus tahtlikutesse ja tahtmatutesse vigastustesse (sh mürgistused). Käesoleva sajandi alguseks on Eesti meeste ja naiste vigastussurmade arvud Rootsi ja Soome vastavate näitajatega võrreldes vastavalt 5 ja 3 korda suuremad meeste hulgas, ning 3 ja 2 korda suuremad naiste hulgas. Kokku sureb Eestis igal aastal vigastuste (ja mürgistuste) tagajärjel keskmiselt 2000 inimest. Uurimistööst selgub, et raskete vigastuste tekkega kaasneb sageli alkoholi- ja narkojoove, madalam sotsiaalne staatus, töötus ja üksijäetus. Kõrgema sotsiaalse staatusega inimesed on teistest enam liiklusõnnetustest johtuvate vigastuste ohvrid (vt vigastuste portaal: <http://www.ohutusportaal.ee/1612>). Eestis kaotatakse vigastussurmade tõttu rohkem kui 62 000 eluaastat. Kaotatud tööaastatest johtuv kahju SKP alusel arvatuna on umbes 1,94 miljardit krooni aastas. Sellele lisanduvad surmaeelsed (päästeteenistusele, politseile, arstiabile) ja surmajärgsed (lahangu- jm) kulud. Koostööpartneriks on Karolinska Instituut Rootsis.

HIV JA TEISTE SUGULISEL TEEL LEVIVATE HAIGUSTE EPIDEMIOLOOGIA EESTIS

teema juht vanemteadur Anneli Uusküla
Sugulisel teel levivad infektsioonid (STLI) on tänapäeval kogu maailmas oluliseks meditsiiniliseks,

sotsiaalseks ja majanduslikuks probleemiks, eriti seoses HIV kasvava levikuga. Alates 1980. aastate lõpust on suguhaiguste leviku kontrolli alla saamist käsitletud ühe strateegiana HIV transmissiooni vähendamiseks ja see on olnud ka WHO ettepanekute aluseks. Mitmed rahvastikupõhised uuringud on näidanud suguhaiguste ravi efektiivsust HIV-infektsiooni ennetuses. Ka Eestis on HIV-infektsiooni ennetuses oluline STLI kvaliteetne ravi, sealjuures keskendumine nn sildrühmadele ning pidev HIV/STLI haigusjärelvalve. Vastavalt UNAIDSi 2002. aasta andmetele on Eestis HIV nakkusekandjaid 15–49 aasta vanustest inimestest 1% ehk umbes 6700 inimest. Selle näitaja poolt on Eesti Ida-Euroopa riikide seas esikohal. Alates 2000. aastast on peamiseks riskirühmaks süstivad narkomaanid. Viiruse ülekande narkootikumide süstimise kaudu on veelgi efektiivsem kui seksuaalne ülekande. Seetõttu valanduski epideemia kohe pärast seda kui HIV-infektsioon jõudis narkomaanide kogukonda. Tallinnas AIDSi Tugikeskuses süstivate narkomaanide uuringus on leitud 23% uuritavatest HIV-infektsioon, 10% klamüdioos ja 4% süüfilis. Saadud tulemused rõhutavad sugulisel teel levivate infektsioonide olulisust HIV-infektsioonide edasise leviku arvestatava võimendajana [Uusküla jt, 2002]. Koostööpartneriteks on Tervise Arengu Instituut ja New Yorki Ülikool USA-s.

RUUMIÕHU KVALITEET JA SELLE MÕJU TERVISELE
teema juht vanemassistent Argo Soon
Arenenud maade inimesed veedavad keskmiselt 80% oma ajast mitmesugustes ruumides, järjest vähem aga värskes õhus. Ruumide tihendamine, eesmärgiga säästa soojusenergiat, toob paraku endaga kaasa ruumiõhu kvaliteedi halvenemise mitmesuguste saasteainete kuhjumise näol. Üha sagedasem tervisehäire on ruumiõhu sündroom. Kuna kõige sagedamini esineb seda kontoritöötajatel, siis võib seda käsitleda ka kui töötervishoiu probleemi. Limaskestade ärrituse, üldise väsimuse, peavalude ja sageda nahaärrituse esinemise põhjused kontoritöötajatel on üldjuhul teadmata, sest mõõdukad kaebused ei sunni inimest veel arsti juurde pöörduma ja ka tööd on võimalik jätkata, ehkki soovitatavast madalama produktiivsusega. Taoliste probleemide avastamiseks ning kirjeldamiseks kasutatakse standardiseeritud ankeetküsitlust ning ka pisarakile katkemise aja määramist, mis peegeldab silmade sidekesta võimalikku ärritusseisundit vastusena mitmetele ruumiõhu teguritele. Hoonete sisekeskkonnast tulenevate probleemide hindamiseks määratakse mitmesugused saasteained (nt formal-

dehüüd), mis koos kuivuse mõjuga ärritavad täien-
davalt limaskesti ning tolmuosakeste hulka õhus,
samuti määratakse hallitusseente hulka (hoone niis-
kuskahjustuse peegeldaja) ja liigilist koosseisu (erinevate seente metaboliidid kutsuvad esile erinevaid allergilisi reaktsioone). Ruumide ventilatsiooni tingimuste hindamiseks määratakse õhuvahetuskordust ja/või õhu süsinikdioksiidi sisaldust, kuna kehv õhuvahetus ruumis on ilmne vihje võimalikule saasteainete kuhjumisele. Koostöös Tartu Ülikooli Kliinikumi Kopsukliiniku ning TAI pulmonoloogia osakonnaga on paralleelselt koduseskeskkonna andmetega kogutud arvukalt kliinilisi andmeid elanike tervise kohta (hingamisfunktsiooni näitajad, spetsiifilised immunoglobuliinid vereseerumis, nahatestid allergeenidele jne); Uppsala Ülikooliga koostöös on määratud põletikumarkereid nasaalvaazis ning allergeene kodutolmus.

JOOGIVEE KVALITEET JA SELLEGA SEONDUVAD TERVERISERISKID

teema juht emeriitprofessor Astrid Saava
Joogivesi on üks tähtsamaid keskkonnategureid, mis mõjutab elanike tervist. Tänapäevaks on tõestatud seos mitme joogivee keemilise komponendi (fluor, nitraadid, boor, baarium, nikkel jt) ja teatud krooniliste haiguste vahel. Need haigused kujunevad välja pikaajalise ekspositsiooni korral. Vee kvaliteet sõltub suuresti veetekke piirkonna hüdrogeoloogilistest tingimustest, mis Eestis erinevates piirkondades on erinevad. Viimastel aastatel on uuritud Eestis elanike joogiveevarustuse tingimusi ja tervistohustavate komponentide sisaldust elanike joogiveses ning hinnatud joogiveest tulenevaid terviseriske. Lisaks tervistohustavatele komponentidele on uuritud ka indikaatorite rühma kuuluvate raua ja sulfaatide sisaldust vees. Kuigi need komponendid mõjutavad esmajoones vee organoleptilisi omadusi, võivad nad suuremas kontsentratsioonis tervist ohustada. Eestis elanikkonna hõlmatus ühisveevärgiga on maakonniti erinev. Hajaasustusega talude ja äärelinnade elanikud (kuhu ei ulatu ühisveevärk) saavad oma joogivee enamasti salvkaevudest. Koostöös stomatoloogidega selgitati joogivee erineva fluorisisalduse mõju (relatiivne risk) laste hambafuuroosi esinemissagedusele Tartu linnas [Rehema jt, 1998]. Nitraatide sisaldus ei ole olnud märkimisväärne ühisveevärgide vees, kuid kahes kolmandikus Tartu äärelinna madalate salvkaevude vees on olnud nitraate lubatust rohkem. Lõuna-Eesti maakondade elanikke häirib sageli joogivee kõrge rauasisaldus. Seda leidub juba looduslikult palju põhjavees ja võib lisanduda veel torustikust. Re-

hema jt [Russak jt, 2002] said kõrge rauasisaldusega joogivee tarbinuil võrreldes kontrollgrupiga kõrgemad oksüdatiivse stressi näitajad, mis on seotud üleliigse kahevalentse raua (Fe^{2+}) olemasoluga organismis. Uuringupartneriks on TÜ stomatoloogiakliinik.

MEDITSIINILISTE ANDMETE ANALÜÜS MITTETÄIELIKU INFORMATSIOONI KORRAL, PÕHJUSLIKE SEOSTE UURIMINE MEDITSIIINILISTES JA RAHVATERVISE-ALASTES ANDMESTIKES

teema juht dotsent Krista Fischer

Uurimistöo eesmärgiks on edasi arendada olemasolevaid ja leida ka uusi meetodeid meditsiiniliste andmete analüüsiks, kui andmetes sisalduv informatsioon on puudulik. Eesti olukorras pakub suurt huvi eelkõige mittetäieliku informatsiooni ja lünklike andmete problemaatika epidemioloogilistes uuringutes, samuti meditsiinilistes registrites [Lang jt, 2003]. Eesmärgiks on uurida olemasolevaid lähenemisviise selliste nihete korrigeerimisel ja nende rakendatavust erinevate meditsiiniliste andmestike korral. Mittetäielikust informatsioonist võime rääkida ka juhul, kui huvi pakub statistilise seose põhjuslik loomus. On välja töötatud mitmeid matemaatilisi meetodeid, mis teatud lisaelduste kehtimisel annavad nihketa hinnangud huvipakkuvatele põhjuslikele mõjudele. *Viimased avaldatud uurimistulemused on seotud struktuurse keskmise mudeli võrdlemisega peamiselt ökonomeetria valdkonnas tuntud struktuurivõrrandite mudelitega, mis on eluteadustes seni teenimatult vähe rakendust leidnud* [Fischer, Goetghebeur, 2004]. Koostööpartneriteks on Tervise Arengu Instituut, TÜ matemaatilise statistika instituut, Karolinska Instituut Rootsis, Genti Ülikool Belgias, Londoni Hügieeni ja Troopilise Meditsiini Instituut Inglismaal.

FARMAKOEPIDEMIOLOOGIA JA FARMAKOÖKONOOMIKA

teema juht professor Raul-Allan Kiiwet
Nimetatud valdkonna uuringutest ühes käsitleti astma ravi maksumust Eestis [Kiiwet jt, 2001]. Astma on üks levinumatest kroonilistest haigustest nii täiskasvanute kui ka laste seas. Ida-Euroopa maades esineb astmat 2–8% elanikest ning on leitud indikaatoreid, mis näitavad astma levimuse laienemist. Kuigi astmasse suremus on väike, on astma kulud tervishoius ja sotsiaalvaldkonnas väga suured. Andmed uuringu jaoks saadi Eesti Haigekassa andmebaasist, mis kajastavad kulusid astma ravimitele, haiglaravile, raviotseduuridele ning arsti külastustele. Astma ravi otsestest kuludest domineerisid

(53%) kulud ravimitele. Võrreldes teiste maadega (Hispaanias 45%, Kanadas 42%, USAs 16%), on Eestis kulud astma ravimitele oluliselt kõrgemad. See näitab, et ravimite hinnad Eestis on võrreldavad maailmaturu hindadega, samas kui arstiabi, sealhulgas haiglaravi maksumus on Eestis väiksem tervishoiutöötajate madalama palgataseme tõttu.

ESMATASANDI TERVISHOIUSÜSTEEMI
KVALITEET JA SELLE HINDAMINE
põhitäitjad dotsent Kersti Meiesaar ja
vanemassistent Kaja Põlluste

Eesti elanike hinnangut üldarstiabi korraldusele ja elanike rahulolu perearstisüsteemiga uuriti 1998. aasta oktoobris, mil küsitleti 997 Eesti elanikku vanuses 15–74 aastat. Küsitluse eesmärgiks oli selgitada inimeste rahulolu muudatustega üldarstiabi korralduses ning perearstiga rahuolu kujundavaid tegureid. Uuringu tulemused näitasid, et ligikaudu pooled inimestest (46%) olid oma hinnangul üldarstiabi süsteemis toimunud muutustest piisavalt informeeritud. Ligikaudu kaks kolmandikku (68%) küsitletutest olid oma perearstiga rahul või väga rahul. Rahulolu kujunemisel olid määravateks teguriteks hinnang arsti erialasele kompetentsusele, arsti poolt antud selgituste arusaadavusele, tervishoiuasutuse asukoht ning asjaolu, et inimesed ise olid endale perearsti valinud. Samuti mõjutas arstiga rahulolu kujunemist parem informeeritus üldarstiabi süsteemis toimunud muudatustest [Kalda jt, 2003].

Üldarstiabi reformi hindamise projekt viidi läbi 2003 aastal, mille eesmärgiks oli hinnata viie aasta jooksul eesti üldarstiabi korralduses toimunud muutusi ning elanike rahulolu üldarstiabi korralduse ja kättesaadavusega. Uuring viitas mitmele piirkondlikule erinevusele. Inimeste hinnangul on üldarstiabi ümberkorraldused kõige paremini rakendunud Tartu- ja Jõgevamaal ning Lõuna-Eestis, arenguruumi on kõige enam Tallinnas. Võrreldes 1998. aastaga on ka Tallinnas näha positiivseid muutusi, mis lubavad loota, et praeguses uuringus esile tulnud piirkondlikud erinevused vähenevad [Koppel jt, 2003]. Uuringupartneriks on TÜ polikliiniku ja perearstiteaduse õppetool.

VAJADUSE HINDAMINE TERVISHOIUS
teema juht professor Raul-Allan Kiivet
Haiglaravi roll ja kasutamine erinevad riigiti. Erinevused tulenevad peamiselt tervishoiu rahastamisest, esmatasandi ja eriarstiabi vahelisest töökorraldusest ning sotsiaalhoolekandesüsteemi olemasolust. Tänu tõhusamate ravimeetodite kasutuselevõtule tähelda-

take paljudes Euroopa riikides tendentsi haiglaravi vähenemisele. Üldiseks suunaks on kõrgetehnoloogilise aktiivravi osutamine väiksemas hulgas haiglates, mida toetavad taastus- ja hooldusraviteenuseid pakkuvad raviasutused. Vaatamata suurtele erinevustele haiglaravi kasutamises oli geograafiline kättesaadavus probleemiks suhteliselt väikesele osale rahvastikust (5%), kelle sõiduaeg lähima haiglani ulatus üle 30 min. Haiglavõrgu ümberkujundamise jätkudes tuleb 30 minutist kauem haiglasse sõita juba 10% elanikest. Eesti haiguskoormusuuringu peamine eesmärk on kirjeldada enneaegselt surmast ja haiguspuhusest elukvaliteedi langusest tingitud üldkoormust Eesti ühiskonnale. Uurimistöö tulemusel lisandub tervishoiusüsteemi analüüsimiseks ning planeerimiseks täiendav indikaatorite kogumik, mis aitab süsteemsemalt kirjeldada kogu rahvastiku terviseprobleeme. Maailma Terviseorganisatsioon on hinnanud haigustest, vigastustest ning enneaegselt surmast põhjustatud koormust ühiskonnale, mida väljendatakse kaotatud eluaastates. See metoodika on kohandatud Eesti oludele ja täiendatud meil olemasolevate andmetega. Ajavahemiku 2001–2003 kohta on välja arvatud Eesti rahvastiku tervisekaotuse näitajad ning nende jaotumine rahvastikus vanuse, soo ja haigusrühmade lõikes. Jätkub tervisekao ehk haiguskoormuse põhjuste analüüs ja seostamine tervisehäirete riskitegurite levikuga Eestis. Uuringupartneriteks on Sotsiaalministeerium ning Maailma Terviseorganisatsioon.

Valitud teadustööd

Fischer, K., Goetghebeur, E. 2004. Structural mean effects of noncompliance: Estimating interaction with baseline prognosis and selection effects. *J. Am. Stat. Ass.*, (in press).

Kalda R., Põlluste K., Lember M. 2003. Patient satisfaction with care is associated with personal choice of physician. *Health Policy*, 64, 55-62.

Kiivet R. A., Kaur I., Lang A., Aaviksoo A., Nirk L. 2001. Costs of asthma treatment in Estonia. *Eur. J. Publ. Health*, 11, 89-92.

Koppel A., Meiesaar K., Valtonen H., Metsa A., Lember M. 2003. Evaluation of primary health care reform in Estonia. *Soc. Sci. Med.*, 56, 2461-2466.

Lang K., Mägi M., Aarelaid T. 2003. Study of completeness of registration at the Estonian cancer registry. *Eur. J. Cancer Prev.*, 12, 153-156.

Merenäkk L., Harro M., Kiive E., Laidra K., Eensoo D., Allik J., Oreland L., Harro J. 2003. Asso-

ciation between substance use, personality traits and platelet MAO activity in preadolescents and adolescents. *Addictive Behav.*, 28, 1507-1514.

Pärna K., Rahu K., Rahu M. 2002. Patterns of smoking in Estonia. *Addiction*, 97, 871-876.

Rehema A., Zilmer M., Zilmer K., Kullisaar T., Vihaelem T. 1998. Could long-term alimentary iron overload have an impact on the parameters of oxidative stress? A study on the basis of a village in Southern Estonia. *Ann. Nutr. Metab.*, 42, 40-43.

Russak S., Indermitte E., Saava A. 2002. Hambafluuroosi ja -kaariese haigestumus Tartu linna lastel seoses joogivee fluorisisaldusega. *Eesti Antropomeetriaregistri aastaraamat 2002*. Tartu, 178-192.

Uusküla A., Kalikova N., Zilmer K., Tammai L., DeHovitz J. 2002. The role of injecting drug use in the emergence of HIV in Estonia. *Int. J. Infect. Dis.*, 6, 23-27.

KLIIINILINE JA PREVENTIIVNE TEADUS-ARENDUSTÖÖ EESTI KARDIOLOOGIA INSTITUUDIS

Jüri Kaik

Eesti Kardioloogia Instituut

Südame-veresoonkonnahaigused (SVH) on juba aastakümneid peamine haigestumuse ja surma põhjus kaasaegses maailmas ning vähemalt esialgu see tendents süveneb. Kui XX sajandi alguses põhjustasid SVH 10% kõikidest surmajuhtumitest, siis XXI sajandi alguses oli see näitaja jõudnud 50%ni, Eestis aga ületanud 60% piiri. Keskmise eluea pikenemine kogu maailmas (arvutuste järgi peaks iga teine täna Jaapanis või Prantsusmaal sündinud naine tähistama oma 100ndat sünnipäeva) on tinginud südamehaigete hulga plahvatusliku suurenemise ning tänapäeval räägitakse juba südamehaiguste pandeemiast. SVH multifaktoraalse päritolu tõttu ei eksisteeri ühest strateegiat haigestumise ja suremise vältimiseks.

Kardioloogia-alasel kliinilisel ja teadustegevusel on välja kujunenud kolm põhisuunda:

- terviseedendus populatsiooni tasemel, mis sisaldab epidemioloogilisi uuringuid, interventiooni, terviseharidust;
- haigusest kõige enam ohustatud riskigruppide identifitseerimine ning neile suunatud esmane preventatsioon;
- sekundaarne preventatsioon kliiniliselt väljakujunenud haigusnähtudega patsientidele.

Kardioloogia Instituut on kahekümne tegevusaasta jooksul kujunenud arvestatavaks teadusasutuseks (esimesena Eestis rakendati siin suur osa tänapäeval laialt levinud kardioloogilisi uurimismeetodeid – EKG ööpäevringne (Holteri) monitooring, südamesised elektrofüsioloogilised uuringud, pulsisageduse variaablsuse määramine, vatsakete hilispostentsiaalide registreerimine, jt) ning talle langeb märkimisväärne osa Eesti kardioloogiaalasest teadusproduktioonist.

Viimase viie aasta jooksul on Instituudi põhilised kliinilised kardioloogiaalased uurimissuunad olnud: äkksurmast kõige enam ohustatud kontingendi identifitseerimine peamiste SVH korral; eri geneesiga vasaku vatsakese hüpertroofia esinemissageduse, müokardi elektrilise ebastabiilsuse taseme ja prog-

noosi hindamine populatsioonis ning vatsakese geometria põhivormide korral; füüsiline rehabilitatsioon müokardi revaskulariseerimise (koronaarangioplastika ja aorto-koronaarne šunteerimine) järgselt. Koostöös Tallinna Tehnikaülikooli biomeditsiinitehnika keskusega on toimunud vatsakeste repolarisatsioonifaasi matemaatiline modelleerimine, eesmärgiga välja töötada algoritmid eluohtlikest rütmihäiretest ohustatud patsientide identifitseerimiseks, ja arendustöö efektiivsema diagnostilise riist- ja tarkvara loomiseks.

Preventiivse kardioloogia osakondade töö on suunatud SVH ja nende põhirisikufaktorite esinemissageduse väljaselgitamisele populatsiooniuringutes (sh lõpetati uurimus südamehaiguste ja nende riskifaktorite 20-aastase dünaamika kohta Eestis lastel ja täiskasvanutel), toimumuse seisundi kindlaskstegevusele ja selle 15-aastase trendi väljaselgitamisele, kõrgriskiga kontingendi väljaselgitamisele pereuringute tasandil.

Instituudi profülaktilise kardioloogia osakonnad osalevad mitmes rahvusvahelises uuringus ja koostöövõrgus: EARS II (*European Atherosclerosis Research Study*), CINDI (*Contrywide Integrated Non-communicable Disease Intervention*), WHO/CINDI programmi uuring “Hypertension control policies in CINDI countries”, WHO Euroopa büroo ja Europharm'i Forumi ühisprojekt projekt “Apteekide kaasamine hüpertensiooni käsitlemisse ja selle teostatavuse uurimine”, Nutri-Senex (“Improving the quality of life of elderly people by co-ordinating research of the elderly”) jt.

KLIIINILINE UURIMIS- JA ARENDUSTÖÖ

KARDIAALSEST ÄKKSURMAST OHUSTATUD HAIGETEIDENTIFITSEERIMINE

Kardiaalne äkksurm, mida defineeritakse kui letaalse lõppe saabumist ühe tunni jooksul esimeste haigusilmingute tekkimisest, on tänapäeval väga tõsine sotsiaalne ja meditsiiniline probleem. Absoluutarvudes sureb kardiaalsesse äkksurma iga päev

Ameerika Ühendriikides 1500 ja Euroopa Liidu riikides 3000 (aastas vastavalt pool miljonit ja 1,1 miljonit) inimest. Meditsiiniliste abinõudega saab äkksurma kulgu mõjutada esimese nelja-viie minuti jooksul, seega realses elus osutub nende efekt olematuks. Kardialse äkksurma ainuke vältimisviis on tema ennetamine – äkksurmast kõige rohkem ohustatud kontingendi ning potentsiaalselt eluohtlikku rütmihäiret esilekutsuvate faktorite väljaselgitamine. Kui kogu populatsioonis on kardialse äkksurma esinemissagedus 0,2% aastas, siis suure riskiga gruppides (müokardi infarkti põdenud patsiendid vasaku vatsakese väljendunud düsfunktsiooniga, varem rütmihäirete tõttu elustatud patsiendid, jne) võib see ulatuda 30–40%ni. Kaks kolmandikku äkksurma ohvritest on põdenud müokardi infarkti. Isegi tänapäeval, kui trombolüüs ja beeta-blokaator-ravi on peaaegu rutiinsed, sureb esimesel infarktjärgsel aastal kuni 10% patsientidest, kusjuures pooltel juhtudel on tegemist elektrilise äkksurmaga. Suurem osa äkksurmatest saabub esimese poole aasta jooksul ning aja möödudes risk väheneb, aga jääb püsima. Peetakse tõestatuks, et põetud müokardiinfarkti järgselt võib äkksurm esineda veel kuni 15 aasta jooksul. Patsiendi prognoos on määratud paljudest faktoritest, millest kõige olulisemad on südame vasaku vatsakese düsfunktsiooni tase, koronaarvereringe seisund ning potentsiaalselt eluohtlike rütmihäirete olemasolu 24-tunni EKG-l. Teine äkksurmast kõige enam ohustatud kontingent on südamepuudulikkusega haiged, kelle aastane suremus mõõduka puudulikkuse korral on 5–10%, raske puudulikkuse korral – 30–40%. Kõikide südamepuudulikkusega patsientide 5 aasta suremus on ligikaudu 50%, seega kõrgem kui enamiku pahaloomuliste kasvaja puhul. Viimaste demograafiliste uurimuste põhjal on krooniline südamepuudulikkus ainuke südame patoloogiline seisund, mille progresseeruvat suurenemist prognoositakse lähiaastatel, tingituna elanikkonna keskmise vanuse tõusust.

Kõige informatiivsemaks äkksurma riski hindamise uurimismeetodiks peetakse vatsakeste programmeeritavat elekterstimulatsiooni (PES) südamesisese elektrofüsioloogilise uuringu raames, mis juurutati rütmihäirete osakonnas 1984. a. Uuringu käigus südame lihasele antavad arvutijuhitavad diagnostilisest kardiostimulaatorist lähtuvad elektriimpulsid modelleerivad spontaanselt esinevaid rütmihäireid, mis äkksurmaks vajamineva anatoomilise substraadi olemasolu korral käivitavad potentsiaalselt eluohtliku rütmihäire – ventrikulaarse tahhükardia või vatsakeste fibrillatsiooni –, mis aga uuringutingi-

mustes sageli möödub iseeneslikult või katkestatakse elekterstimulatsiooni või defibrillatsiooni abil. Elektrofüsioloogilisel uuringul määratud müokardi elektrilise ebastabiilsuse (MEE) taseme põhjal alustatud ravi võimaldab mitmete randomiseeritud uuringute (MADIT, MUSTT, jt) andmetel vähendada ülalkirjeldatud kontingendi suremust kuni kolmandiku võrra. Vähemalt sama oluline on võimalus loobuda uuringu andmetele tuginedes arütmiaavastast püsiravist raskete ventrikulaarsete rütmihäiretega patsientidel, kellel äkksurma tekkimise võimalus on minimaalne. Sellega kaasnevad soodsad tendentsid on nii meditsiinilised (vältitakse ravimite kõrvaltoimeid), majanduslikud (vähenevad kulud ravimitele, uuringutele jne) kui ka psühholoogilised. Uuringutes selgitati PESil saadud andmete kliinilist ja prognostilist tähendust eri spontaansete ventrikulaarsete rütmihäirete korral ning eri südamehaiguste (koronaarhaigus, hüpertensiivne südamekahjustus, kardiomiopaatia) puhul. Meetodit olene edukalt kasutanud mitmesuguste medikamentoose ja kirurgiliste protseduuride efekti selgitamiseks MEEle. Näiteks müokardi kirurgilise revaskularisatsiooniga haigetel on selgunud, et aorto-koronaarne šunteerimine alandab märgatavalt MEE taset, seevastu perkutaanne koronaarangioplastika märkimisväärset soodsat efekti sellele parameetritele ei oma ka neil juhtudel, kui patsientide kliiniline seisund (sealhulgas spontaanselt esinevate ventrikulaarsete rütmihäirete arvukus ja gradatsioon) ja koormustaluvus paranevad oluliselt.

Vaatamata PESi kõrgele spetsiifilisusele ja tundlikkusele ei ole see meetod rakendatav laialdastes populatsiooniuringutes, sest ta on invasiivne, eeldab keerulise aparatuuri ja eriväljaõppe saanud meditsiinipersonali olemasolu. Seetõttu on meie teine põhiline uurimissuund olnud võimaliku korrelatsiooni väljaselgitamine kliinilises praktikas üldkasutatavate mitteinvasiivsete uurimismeetodite – koormustestid, Holteri monitooring, vatsakeste hilispotentsiaalide registreerimine, pulsisageduse variaabluse määramine, ehk kardioograafia jt – ja MEE invasiivsete uuringute tulemuste vahel. Viimasel aastakümnel on intensiivselt hakatud uurima vatsakeste repolarisatsioonifaasi eri parameetreid, sest pikenenud ja mittehomoogeenne repolarisatsioon loob soodsad tingimused potentsiaalselt eluohtlike rütmihäirete tekkeks. Kuna mitteinvasiivsete meetoditega ei ole võimalik repolarisatsiooni otseselt mõõta, on tähelepanu pööratud EKG vatsakeste repolarisatsioonifaasile vastavale QT intervallile. Ligikaudu 20 kliiniliselt ja eksperimentaalselt kasu-

tatavast QT intervalli analüüsimetodist peetakse kõige informatiivsemateks QT intervalli ruumilist mittehomogeensust peegeldavat QT intervalli dispersiooni (QTD) ja tema modifikatsioone (QTcD, QTaD, jt.); QT intervalli ajalist dispersiooni peegeldavaid parameetreid – QTc ööpäevast variaablust ja QT intervalli adaptatsioonikiirust ning teatavaid iseärasusi QT intervalli konfiguratsioonis.

QTD on osutunud informatiivseks äkksurmast kõige enam ohustatud kontingendi identifitseerimiseks eri südamehaigustega patsientidel, samuti omistatakse talle suurte populatsiooniuuringute tulemuste põhjal iseseisvat prognostilist tähendust.

Kokkuvõttes võib öelda, et QTD ja tema modifikatsioonide registreerimine on MEE taseme määramiseks käepärane, odav ja mitteinvasiivne meetod. Kahjuks ei ole see meetod rakendatav 15–20% patsientidest mõõdetehniliste probleemide tõttu – virvendusarütmia või sage ekstrasüstoolia, võimetus täpselt määrata T saki lõpp-punkti, suure ja ebakorrapärase U saki olemasolu jmt.

Instituudi põhitähelepanu oli viimastel aastatel pööratud selle meetodi efektiivsuse määramisele kahel suurel südamehaigete kontingendil – kroonilise südamepuudulikkusega haigetel ja patsientidel vasaku vatsakese hüpertroofia eri geomeetriliste variantide puhul. Uuringu tulemusel erinesid koronaarhaigusega patsiendid ühes (haigetel oli uuringu käigus provotseeritav püsiv mono- või polümorfne ventrikulaarne tahhükardia või oli esmaseks arütmia vatsakese fibrillatsioon) ja teises grupis (haigetel stimulatsiooniprotokollil lõpuniviimise hetkeks püsivad ventrikulaarsed arütmiaid provotseeritavad ei olnud) oluliste repolarisatsioonifaasi kestust ja dispersiooni iseloomustavate parameetrite poolest. Patsientidel, kes elektrofüsioloogilise uuringu põhjal kuulusid kõrge riski rühma, olid ka kõige rohkem väljendunud repolarisatsioonifaasi mittehomogeensust iseloomustavad parameetrid. Seega võib koronaarhaiguse tagajärjel tekkinud kroonilise südamepuudulikkusega haigetel QTD ja QTaD määramist kasutada nende patsientide väljaselgitamiseks, kes vajaksid MEE taseme hindamiseks invasiivseid uuringuid. Dilatatīvse kardiomiopaatiaga haigetel ei ilmnenu korrelatsiooni MEE mitteinvasiivsete (QTD, QTaD) ja invasiivsete näitajate vahel ning nende kliinilise tähenduse selgitamiseks on vaja täiendavaid suuremahulisi uuringuid. QTD informatiivsus vasaku vatsakese hüpertroofiaga haigetel on kirjeldatud allpool.

Uute, potentsiaalselt väga informatiivsete vatsakeste repolarisatsiooniprotsessi ajalisi aspekte iseloomustavate parameetrite – QT intervalli variaabluse (QTV) ja QT intervalli adaptatsioonikiiruse (QTA) – kliinilise ja prognostilise tähenduse ja registreerimise seaduspärasuste selgitamine on kogu maailmas kestnud ainult mõned aastad. Meie instituudis algas nende parameetrite registreerimine orgaanilise südamekahjustuse ja koronaarhaiguse eri vormidega haigetel ning korrelatsiooni selgitamine teiste MEE näitajatega 4 aastat tagasi. Väljatöötamisel on kliinilises praktikas rakendatavad QTV ja QTA määramise meetodid ning algoritmid. Avaneb võimalus mitteinvasiivsete parameetrite põhjal välja selgitada patsiendid, kes vajavad MEE invasiivseid uuringuid ja oleksid kandidaadid kateeterablatsioonravile ning defibrillaatorite implanteerimisele.

Kolmas uudne meetod on QT intervalli konfiguratsiooni analüüs Holteri monitooringu salvestuste põhjal. Oma uurimistöös eristasime QT intervallis 11 eri segmenti, mille suhtes leitud keskvaartusi ja standardhälbeid korreleeriti teiste MEE parameetritega.

Saadud tulemused näitasid, et muutused vatsakeste repolarisatsioonifaasi parameetrites, mis on saadud 24-tunniste EKG analüüsi tulemusena, korreleeruvad hästi Lowni gradatsiooniga. Võrreldes teaduskirjanduses siiani esitatud andmetega ilmnes rida uudseid momente: (1) enamus eluohtlike südame rütmihäirete kohta prognostiliselt olulist informatsiooni paikneb RT intervalli esimeses osas, (2) RTs intervalli kestus ei korreleeru RR intervalli kestusega, omades väga nõrka korrelatsiooni RT intervalliga, ning seetõttu tundub omavat MEEst iseloomustava parameetrina sõltumatut diagnostilist väärtust.

RTs intervalliga seonduv temaatika on siiani teaduskirjanduses avaldatud tulemustest lähtudes täiesti uudne ning vajab täiendavaid uuringuid selle parameetri kliinilise ja prognostilise tähenduse hindamiseks. Eelkõige pakub huvi, kas nimetatud parameeter on reaalselt kasutatav ka lühema kestusega (10–20 sekundit) EKG registreerimisel. Otstarbekas on analüüsida nimetatud parameetreid erinevate meetodite (sageduslikud meetodid, mittelineaarsed meetodid) abil, kusjuures erilist tähelepanu väärib parameetrite ööpäevase dünaamika uurimine ning parameetri muutused vahetult enne eluohtliku rütmihäire tekkimist.

VASAKU VATSAKESE HÜPERTROOFIA UURIMINE

Teine oluline kliiniline uurimissuund viimase 8 aasta jooksul on südame vasaku vatsakese hüpertroofia (VVH) kui iseseisva riskifaktori levik elanikkonnas, südame vasaku vatsakese (VV) geomeetria eri vormide esinemissagedus. Kuna VVH iseloomustab kõrgenenud MEE, siis detailsemalt analüüsiti (1) MEE taseme ja südame VV geomeetria eri vormide vahelist seost ning (2) MEE määramise parameetrite prognostilist tähendust VV geomeetria eri vormide puhul.

Uurimiskontingendi moodustas WHO/CINDI protokollil alusel Eesti Rahvastikuregistri baasil moodustatud juhuvalim Tallinna elanikkonnast. Hinnati VV geomeetria 4 põhivormi esinemissagedust uuritavates patsientide gruppides ning rea kliiniliste, hemodünaamiliste ja elektrofüsioloogiliste parameetrite iseärasusi. Näidati, et kontsentrilise hüpertroofia esinemissagedus osutus võrdseks meestel ja naistel, ekstsentrilist hüpertroofiat leiti naistel sagedamini kui meesel ja kontsentrilise remodelleerimise sagedus oli mõnevõrra kõrgem naistel. Hinnati VV geomeetria eri vormide seost teiste südame-veresoonkonna haiguste riskifaktoritega (arteriaalne hüpertensioon, rasvumine, düslipideemia). Olenemata soost ja vanusest ei esinenud kontsentrilist hüpertroofiat ühelgi normaalse vererõhuga patsiendil. Kontsentriline hüpertroofia seostus nii meestel kui naistel kõrgenenud arteriaalse vererõhu ja rasvumisega ning nende esinemissagedus tõusis vananemisega. Ekstsentrilise hüpertroofia puhul ilmnes üksnes meestel seos teiste riskifaktoritega, samuti assotsieerus üksnes meestel kontsentriline remodelleerumine arteriaalse vererõhu tõusuga. Teises etapis uuriti MEE väljendavate parameetrite, ennekõike vatsakese mittehomogeenset repolarisatsiooni peegeldavate parameetrite, esinemissagedust VVH puhul eri südamehaiguste puhul ja VV geomeetria eri vormide korral, nende korrelatsiooni teiste MEE mitteinvasiivsete ja invasiivsete näitajatega. Selgus, et hüpertensiivsetel patsientidel olid nii kontsentrilise kui ka ekstsentrilise hüpertroofia ja ka kontsentrilise remodelleerumise korral keskmised QTcD väärtused kõrgemad kui normaalse geomeetriaga patsientidel. Seevastu normotoonsetel patsientidel nende parameetrite erinevust VV geomeetria eri vormide puhul ei täheldatud. QTcD keskmised väärtused olid kõrgemad hüpertensiivsetel patsientidel normotensiivsetega võrreldes VV geomeetria kõikide vormide korral. QTaD keskmised väärtused ei korreleerunud arteriaalse hüpertensiooni olemasolu ega geomeetria vormiga. Ilmnes

statistiliselt oluline erinevus repolarisatsiooni iseloomustavate parameetrite keskmistes väärtustes VVHga patsientidel, kellel PES olid provotseeritav ventrikulaarne tahhükardia ja vatsakese fibrillatsioon. Need parameetrid võimaldasid adekvaatselt hinnata MEE taset VVHga patsientidel ning kergendada eluohtlikest rütmihäiretest kõige enam ohustatud haigete väljaselgitamist. Patsientidel, kes PES andmete põhjal kuulusid kõrgenenud riski rühma, olid ka kõige rohkem väljendunud repolarisatsiooni- faasi mittehomogeensust peegeldavad parameetrid. Jätkati VVHga haigetel rakendatava hüpoteensivse, lipiidelangetava, beeta-adrenoblokeeriva ja arütmia- vastase medikamentoosse ravi toime uurimist vasaku vatsakese massile, spontaanselt ilmnevatele ja elektrofüsioloogilisel uuringul provotseeritavatele ventrikulaarsetele rütmihäiretele ja vatsakese repolarisatsioonifaasi iseloomustavatele parameetritele.

BIOMEDITSIIINITEHNIKA-ALANE UURIMIS- JA ARENDUSTÖÖ

Instituudi kliinilistel osakondadel on pikaajalised koostöösidemed 1994. a loodud Tallinna Tehnikaülikooli biomeditsiinitehnika keskuse teaduritega (H. Hinrikus, K. Meigas, J. Lass, jt). Koostöös on teostatud mitmeid teadus- ja arendusuuringuid – elektrokardiostimulaatorite tüürimisalgoritmide täiustamine; arteriaalse vererõhu nn löögilt-löögile registreerimine mansetti kasutamata; südamevatsakese repolarisatsiooni matemaatilise mudeli väljatöötamine, mis osutuks adekvaatseks repolarisatsioonifaasi muutuste uurimisel nii rahuolekus kui ka koormusel; originaalsed algoritmid bioloogiliste signaalide registreerimiseks, muundamiseks, töötlemiseks ja salvestamiseks.

Euroopa Liidu 5. Raamprogrammi kaudu rahastatud rahvusvahelise teadusprojekti Harmony COPERNICUS CP940202 “Application of Hardware-based Fuzzy Logic Controller to Adaptive Pacemaker” käigus loodi koos Prantsuse ja Poola teadlastega mitmete füsioloogiliste signaalide (QT intervalli kestus, kopsude ventilatsioonimaht, kehaliikumise intensiivsus) üheaegsel mitteinvasiivsel registreerimisel nn terve inimese mudel, mis sai aluseks uute tüürimisalgoritmide loomisel. Paralleelselt töötati välja kaks tüürismudelit – hägusloogikal baseeruv mudel Pariisis ja matemaatiline mudel Tallinnas. Erinevate matemaatiliste algoritmide võrdlemisel jõuti järelduseni, et optimaalne adaptiivse südamestimulaatori tüürparameetrite arv stimulatsioonisageduse vahemikus 60–120/min on

kaks, kolmanda lisamine ei tõsta aga märkimisväärselt selle kvaliteeti. Nimetatud kombinatsioonidel põhinev tüürimisalgoritm osustus südamemetegevuse rekonstrueerimisel efektiivsemaks kui Euroopa juhtiva kardiostimulaatoritootja ELA poolt rakendatavad. Tulemuste põhjal saadi patent (A. Bli-nowska, A. Pencionelli, A. Bardossy, J. Ollitreault, A. Walkanis, A. Wojtasik, Z. Jaworski, A. Wielgus, M. Sadowski, H. Hinrikus, K. Meigas, J. Lass, and J. Kaik. Dispositif electronique notamment programmable a caractéristique de transfert non lineaire, et application a un dispositif de controle, et notamment a un stimulateur cardiaque. France patent FR 2 790 620. International patent publication number WO 00/52630, publ. 08.09.00). Uuringu käigus loodud vatsakeste repolarisatsioonimudelid olid aluseks eluohtlikest rütmihäiretest ohustatud patsientide identifitseerimiseks väljatöötatud algoritmidele.

Osaliselt Eesti Tehnoloogiaagentuuri poolt finantseeritud teadus-arendusprojekti "Tensiotrace" eesmärgiks oli arteriaalse vererõhu löögilt-löögile määramine, mis põhines eeldusel, et eksisteerib ühene sõltuvus arteriaalse pulsilaine levikukiiruse ja vererõhu vahel. Pulsilaine leviaja (PWTT) registreerimine kujutab endast kahe ajamarkeri detekteerimist – algmarker pärineb EKG R sakilt ning lõppmarker pulsilainelt veresoonekonna perifeersetes arterites. Töö käigus teostati nelja eri pulsilaine registreerimismeetodi võrdlev analüüs: (a) nahalähedaste arterite võngete detekteerimine isesegevus-efektil baseeruva dioodlaseriga, (b) fotopletüsmograafia, (c) südamesageduslike bioimpedantsimutuste registreerimine, (d) südamesageduslike rõhumuutuste mitteinvasiivne detekteerimine piesoelektirilise anduri abil sõrmearterites. Töö tulemusel leiti, et pulsilaine leviajad, mis on arvatud fotopletüsmograafilise signaali (PPG) baasil, on heas korrelatsioonis süstoolse vererõhu muutustega füüsilise koormuse korral. Rahuolekus registreeritud pulsilainesignaalidest arvatud ülekandaegadest korreleerub süstoolse vererõhuga laserdiodanduri baasil arvatud leviaeg paremini kui PPG baasil arvatatu. Ülejäänud kahe meetodiga arvatud PWTT korrelatsioonid olid mõnevõrra madalamad. Diastoolne vererõhk oli PWTT muutustega väga nõrgas korrelatsioonis. Töö tulemusel jõuti järeldusele, et PPG-signaalide alusel arvatud PWTT on arteriaalse vererõhu muutuste hindamiseks parim, kuna see on lihtsalt registreeritav, korreleerub hästi süstoolse vererõhuga ning on uuritud siganaalidest kõige väiksema tundlikkusega liigutustest põhjustatud häirete suhtes. Meetodi rakendamiseks loodud seadme pro-

totüüp on tunnistatud leiutiseks (Eesti Vabariigi kasuliku mudeli tunnistus Nr 00409, 15.01.2004, K. Meigas, M. Rosmann, J. Kaik, J. Lass).

PREVENTIIVNE UURIMIS- JA ARENDUSTÖÖ

TÄISKASVANUTE PREVENTIIVSE KARDIOLOOGIA NING TOITUMISE JA AINEVAHETUSE OSAKONNAD

on regulaarselt läbi viinud populatsiooniuuringuid, mille tulemused on üldistavalt kokku võetud aastate 1998–2001 uurimisteemas "Südame-veresoonekonna haiguste riskiprofiili pikaajalised trendid täiskasvanutel ja lastel seoses toitumise ja eluviisiga, korduvate epidemioloogiliste uuringute alusel (1981–2000)". Uurimus koosnes kahest suuremast alalõigust – täiskasvanute ja koolilaste populatsiooni uuringutest.

Eesti Rahvastikuregistri baasil moodustatud juhuvalimit Tallinna elanikkonnast uuriti 1999–2001 aastal südame-veresoonekonna haiguste (SVH) riskitegurite suhtes, kasutades standardiseeritud epidemioloogilisi meetodeid. Tehti kindlaks riskitegureid iseloomustavate parameetrite (süstoolne ja diastoolne vererõhk, kehamassi indeks, üldkolesterooli, triglütseriidide, kõrge tihedusega lipoproteiinide kolesterooli sisaldus vereplasmas) keskmised väärtused ning riskitegurite (kõrgvererõhk, liigne kehamass, suitsetamine, düslipideemiad, liikumisvaegus) levimus. Saadud tulemusi võrreldi kahe eelneva analoogse uuringu andmetega, mida teostasid samad uurijad 1984–1986 ja 1992–1994. a ning mille eest omistati teadlaste rühmale koosseisus O. Volozh, M. Saava, L. Suurorg, E. Solodkaja ja I. Tur 1995. aastal riigi teaduspreemia arstiteaduse alal. Selgus, et riskitegurite trendid olid enamasti soodsad: kõrgvererõhutõve, hüperkolesteroleemia ja liikumisvaeguse levimus vähenesid nii meestel kui naistel, suitsetamise sagedus vähenes meestel ja rasvumise levimus naistel. Negatiivseteks tendentsideks olid kehamassi suurenemine meestel ja suitsetamise sageduse tõus naistel. Parallelselt sellega täheldati soodsaid muutusi faktilises toitumises, millest tähtsamad olid rasvaprotsendi vähenemine üldkalorsuses, tarbitava toidukolesterooli vähenemine, polüküllastamata ja küllastatud rasvhapete vahekorra (PKRH/KRH) normaliseerumine. See ühtib töös leitud positiivsete trendidega toitumistavades: oluliselt suurenes toiduõlide, puu- ja köögivilja tarbimine. Positiivseid muutusi toitumises võib hinnata kui olulist faktorit riskitegurite profiili paranemises, mis omakorda on kooskõlas SVH suremuse langusega 1996. a alates. Käesoleval ajal on käsil epidemio-

loogilis-kliiniline uuring “Südame-veresoonkonna haigused, toitumine ja põhilised riskitegurid seoses vananemisega”, mille käigus uuritakse eakamate inimeste populatsiooni eesmärgiga välja selgitada vananemisega seotud eripärasused SVH riskiprofiilis ning rakendada adekvaatseid preventsiiooni- ja ravimeetmeid eakate inimeste elukvaliteedi parandamiseks.

Kooliõpilaste uuring hõlmas meie poolt juba varem (1984–1985 ja 1988–1989) uuritud õpilaste populatsiooni Tallinnas, keda monitooriti uuesti 1998–1999 aastal samades koolides, ning nende vanemaid, keda küsitleti ateroskleroosi põhiliste riskitegurite (vereseerumi lipiidid, vererõhk, kehaline ja suguline areng, kehaline koormatus, perekondlik eelsoodumus, suitsetamine, alkohol, jt) suhtes ning seostati muutusi toitumise jt elukeskkonna (sh sotsiaal-majandusliku olukorra) muutustega. Uuringust selgus, et ateroskleroosi riskitegurites on koolilastel endiselt esikohal vähene kehaline aktiivsus, järgneb suitsetamine. Kehaline aktiivsus on märgatavalt vähenenud vene koolipoistel, eesti poisid on hakanud spordiga rohkem tegelema. Suitsetamine on sagenenud, eriti vene õppekeelega koolides ja tüdrukute hulgas. Ülekaalulisus oli muutunud poole võrra harvemaks, esinedes võrdse sagedusega nii poistel kui tüdrukutel. Probleemiks tüdrukute hulgas oli muutumas alakaalulisus. Üheaegselt suitsetamise sagemisega ja kehalise alakoormatusega võib keha kaalu liigne alanemine kujuneda tütarlastel ateroskleroosi riski suurendavaks kombinatsiooniks. Oluliselt on vähenenud hüperkolesteroleemia sagedus, kusjuures soolised ja rahvuslikud erinevused ei olnud olulised. Antiaterogeense toimega kõrge tihedusega lipoproteiinides oleva kolesterooli (HDL-kol) tase oli jäänud endiseks. Hüpo-HDL-kolesteroleemiat esineb analoogiliselt eelnevate uuringutega poistel sagedamini kui tüdrukutel – see ateroskleroosi riskifaktor esineb ligikaudu viiendikul poistest. Hüpertensiooni sagedus on õpilaste hulgas suhteliselt madal ja on jäänud varajasemale tasemele. Toitumises on aset leidnud olulised positiivsed muutused, mis pidurdavad ateroskleroosi arengut ning aitavad normaliseerida vererõhku, – ennekõike loomsete rasvade osakaalu langus ja taimsete tõus, mis oli aluseks PKRH/KRH suhte normaliseerumisele, langes ka toidukolesterooli hulk, suurenes kiudainete ja antioksidantide (beeta-karoteeni, E ja C vitamiini, tsingi, raua) hulk. Sesoonsetest iseärasutest leiti arteriaalse vererõhu ja HDL-kolesterooli langus kevad-talvisel perioodil, mis võivad olla seoses toitumise sempoossete muutus-

tega, mis aga võrreldes varasemate uuringutega on oluliselt vähenenud. Perekonnas esinevate riskitegurite (ka sotsiaal-majandusliku tagapõhja) küsitlus näitas, et riskitegureid oli sagedamini vene peredes – isad suitsetasid sagedamini, sagedamini oli stressi, üleväsimust, majanduslikku kitsikust, kehalist alakoormatust. Ka toidu koostis erines eesti ja vene perekondades. Õpilaste populatsiooni kordusuuringus leitud vereplasma lipiidide taseme muutused soovitatavas suunas (üld- ja LDL-kolesterooli langus, kolesterooli aterogeensuskoefitsendi paranemine, HDL-kolesterooli ostähtsuse tõus üldkolesteroolis) koos positiivsete trendidega toitumises (nii toidu valiku teadlikus muutmises kui faktilises koostises) lubavad prognoosida nimetatud tendentside jätkumisel südamehaigustesse haigestumise vähenemist sellel põlvkonnal.

Riikliku rahvatervisealase teadus- ja arenduse sihtprogrammi raames toimunud uuringus “Toitumine – oluline südame-veresoonkonna haiguste riskitegur” (projekti juht M. Saava) püstitati eesmärk hinnata töövilimelise elanikkonna ja õpilaste toitumist 1998–2001, võrrelda tulemusi varasemate analoogiliste populatsiooni toitumisuuringutega aastatel 1984–1985, 1988–1989 ja 1992–1994 ning analüüsida faktilise toitumise dünaamikat 15 aasta jooksul. Uuringu käigus saadi andmed kõikidelt uurimisalustelt põhiliste ateroskleroosi ja SVH riskitegurite kohta, sh toitumistavade (küsimustikuga sagedusmeetodil) ning nende muutumise kohta (viimse 12 kuu ja viimase 10 aasta jooksul), toitumise olukorda mõjutavate tegurite, toitumistavade teadmiste saamise jm kohta. Kvantitatiivse analüüsi käigus saadi andmed üksikute toiduainete/toiduainegruppide tarbimise kohta, analüüsiti põhitoiduainete saamist toiduga (absoluutväärtuses ja protsendina kalorsusest), samuti arvutati kiudainete, vitamiinide, mikroelementide sisaldus ning kõigi toitainete allikad. Teostati korrelatsioonarvutus toidu koostise (toitainete sisalduse ja allikate) ning vereplasma lipiididesisalduse ja arteriaalse vererõhu näitajate vahel. Üldistatuna võib öelda, et toidu koostis on muutunud, eriti naistel, 10–15 aastaga tervislikumaks. Kõige olulisem muutus täiskasvanud elanikkonna toitumises leidis aset rasvade tarbimise struktuuris – loomsete rasvade absoluuthulk vähenes, kuid oli ikkagi küllalt suur, taimsete rasvade koguse suurenemine oli märkimisväärne. Kujunenud positiivne nihe ei muuda olukorda tervikuna rahuldavaks, kuna jätkuvalt on rasva üldkogus toidus liiga suur – 40% kalorsusest soovitatava 30–32% asemel. Eestis on toidud liiga rasvarikkad, samal ajal kui süsivesikute

osa on suhteliselt väike, üksnes 42% kalorsusest (soovitatava 52–60% asemel). Positiivseks muutuseks oli mõnede mikroelementide (vitamiinide A ja E ning Cu) koguse suurenemine toidus. Sesoonsed erinevused toidus olid varasemate uuringutega võrreldes oluliselt vähenenud, eriti vitamiinidega varustatuse osas. Säilib aga mitmeid rahvuslikke eripärasid toidu valikul. Toitumisalaste teadmiste paranemisest räägib asjaolu, et 65,3% lapsevanematest vastasid, et nad on muutnud oma toitumistasid viimase 5 aasta jooksul.

LASTE PREVENTIIVNE KARDIOLOOGIA OSAKOND

on spetsialiseerunud südamehaiguste varajaste riskifaktorite identifitseerimisele kooliealistel õpilastel ning nende preventioonile, alates 1988. aastast koostöös WHO Euroopa Büroo mittenakkuslike haiguste preventiooni osakonnaga. Uurimistöö koosneb mittenakkuslike haiguste riskifaktorite avastamisest ja monitooringust ning integreeritud interventsiooni strateegia ja meetodite väljatöötamisest kahel lähenemismeetodil – populatsiooni tasemel ning kõrge riskiga (koormatud pärilikkus südame-veresoonkonna haiguste suhtes) laste seas.

Rakendusuuringu osas viidi koostöös WHO Euroopa komiteega Eestis läbi Laste CINDI programm, millega alustati 1988. aastal. Koostöös selles programmis osalevate maadega valmis 3-aastase töö tulemusena 1999. aastaks Laste CINDI programmi rahvusvaheline protokoll. CINDI programmi eesmärgiks on mittenakkuslike haiguste integreeritud preventiooni ja kontrolli läbiviimine, mis tagab rahvatervise teadusliku tõenduspõhisuse. Programmil on 3 peamist funktsiooni: interventsiooni läbiviimine krooniliste mittenakkuslike haiguste vähendamiseks/ärähoidmiseks; võimsuste ülesehitus (*capacity building*) haiguste preventiooni ja terviseedenduse alal ning uuringud preventiooni alal. Kolme läbilõikelise (*cross-sectional*) uuringu käigus avastati mittenakkuslike haiguste riskifaktorite esinemissagedus ja trendid lastel ning noorukitel. Mittenakkuslike haiguste bioloogiliste ja käitumuslike riskifaktorite (kõrgenenud vererõhk; adipoosus; düslipideemia; balansseerimata toitumine; suitsetamine; väheliikuv eluviis; alkoholi ja illegaalsete uimastite kasutamine) kõrge esinemissagedus laste ja noorukite seas vajas mõjutamiseks sobivate interventsioonistrateegiate väljatöötamist. Interventsiooni strateegia esimeseks väljundiks oli võimsuste ülesehitamine laste tervise muutmiseks ja parenda-

miseks. Seda eesmärki teenis koostöö riikliku programmi “Laste ja noorukite tervis aastani 2005” (töö juht L. Suurorg) kaudu riigi tervishoiuasutustega. Leiti pikemaajaseid suundumusi riskifaktorites – negatiivse ilminguna on suitsetamise sagenemine, eriti tütarlaste seas. Pikaajane riskifaktorite jälgimine võimaldab hinnata rahvatervise poliitika ja terviseedenduse edu või “läbikukkumist”.

“Tervis-sõltuva heaoluseisundi hindamine eesti noormeestel kehalise seisundi edendamiseks enne kaitseväge teenistusse astumist” oli esimene uuring riigis, kus võrdlevalt hinnati noormeeste ja kaitseväes teenivate isikute tervis-sõltuvat heaoluseisundit, kasutades Soome UKK Instituudis (Urho Kaleva Kekkose Instituudis) väljatöötatud kompleksset meetodit, millest tänaseks on kujunenud Euroopa Liidus kasutatav kehalise võimekuse peamine uurimismeetod. Leiti, et nii koolis õppivate kui ka kaitseväes teenivate noormeeste kehalise võimekuse (*physical fitness*) alanemine on seotud noorukil esinevate mittenakkuslike haiguste riskifaktoritega (suitsetamine, adipoosus ja väheliikuv eluviis). Noormeeste tervislik seisund tekitab probleeme kaitseväes teenimisel (kõrgenenud haigestumine, kaitseväest vabastamine, aga ka vigastuste oht). Uuringu tulemused on esitatud Eesti Kaitseväge meditsiiniteenistusele ning nende põhjal on nii Tartu Ülikoolis kui ka Eesti Kaitseväes loodud kehalise võimekuse testimise laboratooriumid.

Teine uuring käsitles südame-veresoonkonna haiguste riskitegurite dünaamikat koronaarhaigusid põdevate vanemate järglastel, sõltuvalt laste enda riskiprofiilist. Lähtuti seisukohast, et noorukitel ja noortel täiskasvanutel omavad bioloogilised riskitegurid (arteriaalne vererõhk, lipoproteiinid ja keha rasvasisaldus) suurt prognostilist tähendust ateroskleroosi ja südame-veresoonkonna haiguste tekke suhtes tulevikus. Uuringust ilmnes, et nii geneetiline eelsoodumus kui ka keskkonnategurid mängivad selles protsessis olulist rolli. Ristiläbilõikelise uuringu andmetel on Eestis 17–25% lastest vanuses 9–15 a varajase koronaartõvega koormatud peredest. Kuna südame-veresoonkonna haigused agregeeruvad perekonniti, tuleb laste sõeltestimisel avastatavat pereanamneesis esinevat haigust lugeda oluliseks märgiks järglaste kõrgenenud haigestumise riskist. Südame-veresoonkonna haiguste arenemise suhtes kõrgeks riskiks lastel ja noorukitel on kõrgenenud vererõhk ja ülekaalulisus. Eesmärgiga selgitada nendel noorukitel kõrge vererõhu sõltuvust autonoomse närvisüsteemi iseärasustest, perekondlikust eelsoodumusest südame-veresoonkonna hai-

guste suhtes, samuti seost teiste krooniliste haiguste üldtuntud riskifaktoritega (keha rasvasisalduse tõus, väheliikuv eluviis, suitsetamine, diabeet), alustati esmakordselt Eestis ambulatoorse vererõhu ööpäevase dünaamika ja südamerütmi variaabelsuse uuringuid. Instituudi lasteosakonna koostööpartneriteks on olnud Tartu Ülikooli Arstiteaduskonna täienduskoolituse osakond ja Lastekliinik, mitmed lastehaiglad (Nõmme ja Tallinna Lastehaiglad), Tallinna Sotsiaal- ja Tervishoiuamet, haridusosakonnad, maakondade omavalitsused, Eesti Tervisekasvatuse Keskus.

BIOMEDITSIINIALASED UURIMISTÖÖD

Lipiidide ainevahetuse süvendatud uurimine algas Eesti Kardioloogia Instituudis 1992. aastal toitumise ja ainevahetuse osakonnas (esialgu koostöös Moskva Preventiivse Kardioloogia Instituudi ja rahvusvahelise EARS II grupiga, M. Saava, K. Aasvee), jätkus ühisuuringutes pereuuringu grupiga (K. Aasvee, E. Kurvinen, R. Žordania) ja laste profülaktika osakonnaga (I. Tur). Tihe koostöö on olnud Helsingi Tervishoiuinstituudi (Kansanterveislaitos) dotsendi M. Jauhiaineni ja analüütilise biokeemia laboratooriumi juhataja J. Sundvalliga. Biomeditsiiniliste uurimistööde põhisuunaks on olnud varasest ateroskleroosist kõige enam ohustatud patsientide identifitseerimine uute informatiivsete biokeemiliste markerite põhjal. Kui uue uurimissuuna rajamiseni oli Eestis uuritud peamiselt vereseerumi lipoproteiinide lipiidset osa – kolesterooli fraktsioone ja triglütseriide, siis uue informatsiooni laekumisel hakati tähelepanu pöörama vähemalt sama olulisele apolipoproteiinide (apo) rollile aterogeneesis. Uuringud näitavad kõrgeenenud lipoproteiin(a) kontsentratsiooni seost suurema südamehaiguste riskiga. Lipoproteiin(a) tasemes ja selle mõjus ateroskleroosile on sedastatud rahvuslikke ja regionaalseid erinevusi. Oluline on aterogeense apo B ja antiaterogeense toimega apo A-I (juhivad kolesterooli tagasi-transporti maksa) vahekord vereseerumis, mis võimaldab varasest lapseast alates prognoosida kõrgeenenud ohtu varakult haigestuda koronaarhaigusesse. Lipiidide ainevahetuse tähtis regulaator on apo E polümorfism: apo E4 isovormi olemasolu on koronaartõve riskiteguriks, apo E2 aga kaitsefaktoriks. Apolipoproteiinide uuringud viidi läbi koostöös Soome Rahvatervise Instituudi ja Hamburgi Ülikooliga. Oluline oli vereseerumi apo A-I ja B sisalduse normväärtuste määramine vastsündinutel, kooliõpilastel ja täiskasvanutel, lähtuvalt rahvusest.

Nende näitajate kõrge prognostiline väärtus lubab õigeaegselt identifitseerida varajase ateroskleroosi ohu ning alustada primaarse preventiooniga. Viidi läbi kooliõpilaste uuring, mis näitas, et apolipoproteiinide veresisaldus oleneb rahvusest, elustiilist ja toitumisest. Eesti peredest pärit lastel osutus apo B sisaldus veres ja vahekord apoB/apoA-I vene lastega võrreldes kõrgemaks, mis viitas eestlaste veres plasma kõrgemale aterogeensusele. Noorte perede uuringus koguti veri 150 vastsündinul nabaväädist ning 240 fertiilses eas täiskasvanul. Vereseerumi lipoproteiin(a) ja LDL kolesterooli keskmine tase oli eesti meestel kõrgem kui vene meestel, naistel rahvuslikke erinevusi ei registreeritud.

On teada, et vere lipoproteiinide sisalduses toimuvad lapseas märkimisväärsed muutused. Kõrgenenud lipoproteiin(a) väärtust loetakse üle 5-aastaselt lapsel südameveresoonkonna haiguste riskinäitajaks. Seetõttu hinnati uurimistöö järgmises etapis lipiidide ja lipoproteiinide muutusi 6-aastastel lastel vastsündinueaga võrreldes, ning hinnati apo E fenotüübi mõju lipiidide ja lipoproteiinide sisalduse dünaamikale. Teostati kuus aastat tagasi uuritud noorte perede (isa, ema, vastsündinu) kordusuuring, hinnati nende riskitegurite taset ja dünaamikat sõltuvalt apo E fenotüübist. Lastel lipiidide ainevahetuses olid kuue aastaga toimunud suured muutused. Aterogeensed lipiidifraktsioonid veres olid sünnist kuuenda eluaastani rohkem suurenenud apo E4 isovormi omavatel lastel, võrreldes apo E2 kandvate lastega. Kõrge lipoproteiin(a) ja apo B sündides oli nende näitajate kõrgeenenud veresisalduse ennustajaks kuue aasta vanuses.

Järgnesid apolipoproteiinide uuringud mitmes riskirühmas. Hinnati madala sünnikaalu tähendust riskifaktorite väljakujunemisel. Madal sünnikaal suurendas riski kõrgeenenud triglütseriidide ja madala HDL-kolesterooli taseme kujunemiseks noorukieas. Kui Ponderali indeks sündides oli väike, suurenes risk omada kõrgeenenud fibrinogeeni ja lipoproteiin(a) taset edasises elus. Seega osutus madal sünnikaal iseseisvaks südame-veresoonkonnahaiguste riskiteguriks, mis viitab vajadusele rakendada nende noorukite suhtes esmase preventiooni meetmeid.

Varase (enne 55. eluaastat) müokardiinfarkti (VMI) põdenute ja nende järglaste (vanuses 7–22 aastat) uuringu eesmärgiks oli selgitada geneetiliste, biokeemiliste ja käitumuslike riskitegurite roll VMI tekkes ja selle kuhjumises perekonniti. VMI-perekondade riskitegureid võrreldi vastavate kontroll-

perede omadega. Hüperlipideemia osutus kõige tõsisemaks riskiteguriks müokardiinfarktiga patsientide. Vererõhu keskmised näitajad meeste võrdlusgruppides ei erinenud. Päritavad trombogeeni riskitegurid – fibrinogeen ja lipoproteiin(a), olid kõrgemad müokardiinfarkti põdenutel. Apo E4 olemasolu põhjustas veres kõrgema kolesterooli ja apoB taseme kontrollmeestel, samas VMI põdenutel sellist E4 mõju ei täheldatud. Seevastu käitumuslikud riskitegurid olid seotud vereseerumi ateroogeensusega eelkõige VMI-patsientidel. VMI järglastel oli vanuse järgi standarditud lipiidide profiil ateroogeensem kui laste kontrollrühmas. Enam väljendunud oli see tütarlastel, kel oli kontrollrühmaga võrreldes kõrgem ka fibrinogeeni tase. Riskitegurite peresised seosed selgitati multifaktoriaalse regressioonanalüüsi abil. VMI-peredes oli järglaste lipiidide taseme määrajaks sageli müokardiinfarktiga patsiendi riskitegurite tase, kontrollperedes sagedamini käitumuslikud riskitegurid ja rahvus. Apo E fenotüüp oli nii VMI järglastel kui laste/noorukite kontrollrühmas ateroogeensete lipiidide kontsentratsiooni määrajaks. VMI põdenute vererõhu näitajad seostusid otseselt nende järglaste vererõhuga, mis osutab hüpertensiooni pärilikule iseloomule. Lastel ja noorukitel triglütseriidide ja lipoproteiin(a) taseme üheks määrajaks osutus varase südame isheemiatõve ja varase infarkti esinemine suguvõsas, järglaste kõrgem vererõhk seostus aga varajaste insultide rohkusega lähisugulastel.

Autor tänab oma kolleege O. Volozhit, M. Saavat, L. Suurorgu, P. Laanet, I. Pšenitsnikovi, T. Šipilovat, K. Aasveed, E. Kurvineni, A. Grafi Eesti Kardioloogia Instituudist ning H. Hinrikust, K. Meigast ja J. Lassi TTÜ Biomeditsiinitehnika keskusest, kes abistasid antud ülevaate kirjutamisel ning kelle juhendamisel ja osavõtul ülalkirjeldatud teadusprojektid on teoks saanud.

Põhipublikatsioonid

Aasvee K., Kurvinen E., Jordania R., Jauhiainen M., Sundvall J. 2004. Lipoprotein parameters in relation to other risk factors of atherosclerosis in adults and newborns: Tallinn Young Family Study. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 64, 245-253.

Abina J., Volozh O., Solodkaya E., Saava M. 2003. Blood pressure and contributing factors in inhabitants of Estonia: 15-year trends. *Blood Pressure*, 12, 111-121.

Dallongeville J., Tiret L., Visvikis S., O'Reilly D. St. J., Saava M., Tsitouris G., Rosseneu M., DeBac-

ker G., Humphries S. E., Beisiegel U. on behalf of EARS Group. 1999. Effect of apoE phenotype on plasma postprandial triglyceride levels in young male adults with and without a familial history of myocardial infarction: the EARS II study. *Atherosclerosis*, 145, 381-388.

Kaik J., Meigas K., Lass J., Kaik V. 1999. ECG QT interval dispersion assessment to identify the sudden death risk of patients with various heart diseases. *Med. Biol. Eng. Comput.*, 37, 240-241.

Lass J., Kaik J., Meigas M., Hinrikus H., Blinowska A. 2001. Evaluation of the quality of rate adaptation algorithms for cardiac pacing. *Eur. J. Cardiac Pacing & Electrophysiol. (Europace)*, 3, 221-228.

Meigas K., Lass J., Kattai R., Karai D., Kaik J. 2004. Method of optical self-mixing for pulse wave transit time measurement in comparison with other methods and correlation with blood pressure. Tuchin, V. V., Izatt, J. A., Fujimoto J. G. (Eds.) *Cohherence Domain Optical Methods and Optical Coherence Tomography in Biomedicine VIII. Proc. of SPIE vol.5316, SPIE, Bellingham*, 444-453.

Pshenichnikov I., Shipilova T., Kaik J., Volozh O., Abina J., Lass J., Karai D. 2003. QT dispersion in relation to left ventricular geometry and hypertension in a population study. *Scand. Cardiovasc. J.*, 37, 1-5.

Saava M., Kisper-Hint I.-R. 2002. Nutritional assessment of elderly people in nursing house and at home in Tallinn. *J. Nutrition, Health & Aging*, 6, 93-95.

Shipilova T., Pshenichnikov I., Kaik J., Volozh O., Abina J., Kalev M., Lass J., Karai D. 2003. Arterial hypertension, left ventricular geometry and QT dispersion in a middle-aged Estonian female population. *Blood Pressure*, 1, 12-18.

Shipilova T., Pshenichnikov I., Kaik J., Volozh O., Abina J., Kalev M., Lass J., Meigas K. 2003. Echocardiographic assessment of the different left ventricular geometric patterns in middle-aged men and women in Tallinn. *Blood Pressure*, 12, 284-290.

Volozh O., Kaup R., Abina J., Solodkaya E., Kaljaste T., Olferijev A., Deev A. 1999. Lipid disorders and their changes in the postsocialist Estonia. *J. Clin. Bas. Cardiol.*, 2, 27-31.

Volozh O., Solodkaya E., Abina J., Kaup R., Goldsteine G., Olferiev A. 2002. Some biological cardiovascular risk factors and diet in samples of the male population of Tallinn, Estonia in 1984/85 and 1992/93. *Eur. J. Publ. Health*, 12, 16-21.

BIOMEDITSIINILISED UURINGUD KEEMILISE JA BIOLOOGILISE FÜÜSIKA INSTITUUDIS

Priit Kogerman, Valdur Saks

Keemilise ja Bioloogilise Füüsika Instituut

Biomeditsiiniliste uuringutega on Keemilise ja Bioloogilise Füüsika Instituudis (KBFI) tegeldud instituudi algusaegadest saadik. 1979. aastal avastati biokeemia laboratooriumis (Küberneetika Instituut, 1980. aastast KBFI) Kesk-Aasia madude mürkides närvikasvufaktor. Uuringud said laiema haarde pärast seda, kui molekulaargeneetika labori asutaja Mart Saarma tõi umbes 20 aastat tagasi Šveitsist Eestisse tollal väga uudse monoklonaalsete antikehade valmistamise tehnoloogia ja sügava huvi biomeditsiiniliste, eriti neurobioloogiliste uuringute vastu. KBFI molekulaargeneetika laboratoorium on siiani KBFI suurima isikkoosseisuga laboratoorium, kus muuhulgas tegeldakse intensiivselt ka biomeditsiiniliste uuringutega.

2004. a. täitus 20 aastat sellest, kui meie labor kolis oma praegusesse laborihoonesse Mustamäel. Käesolev artikkel annab väikese ülevaate biomeditsiiniliste uuringute arengust meie Instituudis läbi selle ajaloo, pöörates erilist tähelepanu viimase viie aasta arengutele.

MEIE EVALVATSIOONID, TUNNUSTUSED, GRANDID

2000. aastal läbi viidud molekulaarbioloogia evalvatsioonil said meie biomeditsiini alal tegelevad uurimisrühmad ja laborid (kasvajate bioloogia, neurobioloogia uurimisrühmad, bioenergeetika labor) *hea* hinde märkusega, et paremas uurimistöö keskkonnas oluks meil realistlik saavutada *väga hea* tulemus. Nii molekulaargeneetika kui bioorgaanilise keemia laborite üldist taset hinnati hindega *rahuldav*. Pärast evalvatsiooni viisime läbi ekspertide poolt soovitatud struktuursed muutused ja sellele järgnenud kõigi teadusalade Eesti tippkeskuste evalvatsioonil said biomeditsiini alal tegutsevad uurimisrühmad Analüütilise Spektroskoopia Tippkeskuse koosseisus juba hindeks *väljapaistev*. Meie viimase aja tunnustustest väärib märkimist Vabariigi Presidendi I noore teadlase preemia, Howard Hughesi Meditsiiniinstituudi (HHMI) Rahvusvaheline Uurimisstipendium (2001) ja kaks pres-

tiizset Wellcome Trusti rahvusvahelist vanemuurija granti (2002) kasvajate bioloogia ja neurobioloogia uurimisrühmadele. Koostöös mitme partneriga kodu- ja välismaal osutus meie vähiuuringute keskus 2004. aastal edukaks ka Ettevõtluse Arendamise Sihtasutuse tehnoloogia arenduskeskuste konkursil. Nende ja muude grantide toel on osutunud võimalikuks meie infrastruktuuri oluline parandamine, kus suuremaks saavutuseks on moodsa, Euroopa Liidu nõuetele vastava transgeensete loomade vivaariumi hiljutine valmimine.

NEUROBIOLOOGIA I: AVANEV MAAILM

Meie labori väga edukas neurobioloogia uurimisuuna areng aeglustus iseseisvuse taastamisel mitmeks aastaks. Juba “perestroika” aegadel lahkusid end pikaajaliselt välismaa tipplaborites täiendama mitu tugevat tegijat, näiteks Toomas Neuman ja Madis Metsis. 1990. aastal valiti Helsingi Biotehnoloogia Instituudi direktoriks molekulaargeneetika labori asutaja Mart Saarma, kellega koos läks mitu tugevat kaastöötajat. Algul Helsingisse, hiljem Stockholmi suundus ka Tõnis Timmusk.

Molekulaargeneetika laboratooriumi esimeseks juhatajaks oli Mart Saarma, seejärel lühiajaliselt geneetik Rando Allikmets, kes lahkus peagi Ameerikasse ja nüüd on Columbia Ülikooli professor. Labori järgmiseks juhatajaks sai mitte kauaks väljapaistev fermentatsiooni protsesside – metaboolmika uurija, praegune Tallinna Tehnikaülikooli biotehnoloogia professor Raivo Vilu. Seejärel sai labori juhiks dr Merike Kelve, kelle biomeditsiiniga seonduvatest uuringutest väärib märkimist kaasündinud immuunsuses olulise 2'-5'A süsteemi uurimine.

Praegused uuringud keskenduvad süsteemi väljaarene-
nemise evolutsioonilistele aspektidele ja võimalikele biotehnoloogilistele rakendustele. Bioorgaanilise keemia laboratooriumis on madude mürgist eraldatud ja iseloomustatud vere hüübimist mõjutavaid komponente: nii koagulante kui antikoagulante. Ve-

re faktor X aktivaator ja faktor V aktivaator on kasutatavad meditsiinilises diagnostikas, fibrinolüütiline ensüüm lebetaas lagundab efektiivselt trombi ja takistab trombotsüütide agregatsiooni.

SÜDAMELIHASE ENERGEETIKA

Kui 1980ndate aastate lõpul/90ndate algul lahkus teadlasi instituudist, siis natuke hiljem toimus ka vastupidiseid liikumisi. 1993. aastal tuli Moskva Kardioloogia Teaduslikust Uurimiskeskusest KBFIsse tööle professor Valdur Saks ja alguse sai KBFI bioenergeetika laboratoorium. 1997. aastal siirdus V. Saks Grenoble'i Ülikooli Prantsusmaal, kus ta rajas ja asus juhtima struktuurse ja kvantitatiivse bioenergeetika uurimisgruppi. Samal ajal säilis KBFI väike efektiivselt töötav bioenergeetika labor, kus professor Saksa üldisel juhtimisel ja vanemteadur Peeter Siku eestvedamisel arendatakse uuringuid edasi. Koostöös Grenoble'i Ülikooli, Tartu Ülikooli arstiteaduskonna ja Tallinna Tehnikaülikooli Küberneetika Instituudiga moodustus uus rahvusvaheline efektiivselt töötav laboratooriumide rühmitus, kus jätkatakse uurimisgruppide poolt avastatud südamelihase energeetilise ühiku täpsemat iseloomustamist. Rühmituse kõrge produktiivsuse tunnuseks on vähemalt 10 publikatsiooni aastas rahvusvahelistes ajakirjades – *Am. J. Physiol*, *Biophysical Journal* jne.

Uuringute tulemused on näidanud, et südame ja teiste oksüdatiivsete lihasrakkude struktuuril on oluline roll aine- ja energia vahetusprotsesside regulatsioonis. Tsütoskeleti ja raku organellide vastastikuse interaktsiooni tulemusel omab raku energeetika unitaarset struktuuri, põhinedes energeetiliste ühikute regulaarsele ülesehitusele rakus. Siit järgnevad uued regulatsioonimehhanismid – metaboolne kanalisatsioon, funktsionaalne konjugeeritus jt, mille kvantitatiivseks kirjelduseks on välja töötatud ja arendatakse vastavaid matemaatilisi mudeleid. Neid uudseid mehhanisme uuritakse, kasutades kaasaegseid biofüüsikalisi meetodeid, nagu konfokaalne mikroskoopia + fluorestsentsresonants energiaülekanne jne.

Üheks põhiliseks uurimisprobleemiks on ka lihasrakkude proteoomika, et välja selgitada, millised valgud vastutavad energeetiliste ühikute struktuuri moodustamise eest. See osa tööst viiakse põhiliselt läbi Eestis. Nende ühikute struktuuri ja funktsiooni muutused on tihti patoloogia tekkemehhanismide põhilised komponendid, mistõttu nende ühikute

muutuste uurimine on otseselt seotud biomeditsiini probleemidega.

GEENITEHNOLOOGIA KOOLITUS TALLINNA TEHNIKAÜLIKOOIS

Kuna 1990ndate aastate keskel osutus suureks probleemiks noorte inimeste kaasamine instituudi töösse, siis eelkõige taimemolekulaarbioloog Erkki Truve initsiatiivil ja KBFI molekulaargeneetika laboratooriumi baasil asutati 1997. aastal Tallinna Tehnikaülikooli juurde geenitehnoloogia keskus, mis asus tegelema geenitehnoloogide väljaõpetamisega nii bakalaureuse-, magistri- kui doktoriõppe tasemel. Esimesteks professoriteks said lisaks E. Truvele M. Metsis ja M. Saarma. Õppetöö TTÜs tagas kvaliteetse spetsialistide juurdekasvu. Molekulaargeneetika labori baasil asutatud TTÜ geenitehnoloogia keskusest on tänaseks välja kasvanud TTÜ matemaatika-loodusteaduskonna geenitehnoloogia instituut.

KASVAJATE BIOLOOGIA

Kasvajate bioloogia uurimisgrupi tegevus käivitus Innovatsioonifondi projektiga KBFI 1998. aastal. Kuna esialgu olid grupi vahendid piiratud, jätkas P. Kogerman mõnda aega paralleelselt ka Karolinska Instituudi assistentprofessorina, mis võimaldas kaasata uuringute läbiviimiseks lisavahendeid. Uurimisgrupi rahastamises tekkis läbimurre 2001. aastal, kui P. Kogermanil õnnestus saada HHMI Rahvusvaheline uurimisstipendium. Samal aastal valiti P. Kogerman molekulaargeneetika laboratooriumi juhatajaks ja ta võttis üle ka sihtfinantseeritava teema juhtimise. Grupi olukord paranes veelgi 2002. aastal *Wellcome Trusti* vanemuurija grandii saamisega.

Meie kasvajate bioloogia alased uuringud keskenduvad peamiselt nii embrüogeneesis kui tuumorite geneesis olulise *hedgehog-patched-gli* signaaliraja ning kasvajate tekkes olulise angiogeneesi uurimisele. Viimase viie aasta (2000–2004) uuringute tähtsamad tulemused on järgmised:

- Iseloomustati kinaasi DYRK1 GLI1 fosforüleerivat aktiivsust, mille tulemusena muidu tuuma ja tsütoplasma vahel aktiivselt transporditav transkriptsioonifaktor GLI1 muutub eelkõige tuumas lokaliseeruvaks valguks, mille transkriptsiooniline aktiivsus on kõrge (P. Kogerman, P., Michelson, koostöös Connecticuti Ülikooli (USA) ja Karolinska Instituudi (Rootsi) teadlastega).

- Iseloomustati detailselt onkovalk GLI1 ja tuumorsupressorvalk SUFUH interaktsioone. Tehti kindlaks aminohapped GLI1s, mis on vajalikud SUFUHga seostumiseks. Muteeriti need aminohapped ja näidati, et selliselt muteeritud GLI1 aktiivsust ei suuda SUFUH mõjutada (P. Kogerman, P. Michelson, koostöös Karolinska Instituudiga).
- Lokaliseeriti täpsemalt CD44 valgu angiogeneesi inhibeeriva ning metalloproteaasi MMP9 seostav osa. Esialgused tulemused viitavad 40 aminohappelisele regioonile, mis võiks olla piisav angiogeneesi inhibitsiooniks. Näidati, et MMP9 seostub samasse kohta CD44s kui hüaluroonhape. Alustati CD44 märklauda otsinguid endoteelirakkudel (L. Kasak, T. Päll, W. Anderson).
- Iseloomustati CYLD tuumorsupressorvalgu rolli NFκB signaalirajas ja SHH-PTCH signaalirajas. Näidati, et CYLD inhibeerib NFκB rada seostumise teel TRIP valguga. SHH-GLI rajas on oluline seostumine SUFUH valguga (P. Kogerman, L. Kogerman, koostöös Lausanne'i Ülikooli (Šveits) ja Karolinska Instituudi teadlastega).
- Analüüsiti detailselt PTCH1 geeni promootorit ja selle regulatsiooni. Näidati, et kolmest PTCH1 promootorist on SHH-GLI raja poolt reguleeritav vaid 1B promootor. (P. Kogerman, koostöös Karolinska Instituudi teadlastega).
- Iseloomustati GLI2 geeni ekspressiooni ja struktuuri. Näidati, et GLI2-l on väga spetsiifiline ekspressioonimuster nii täiskasvanud hiires ja inimeses kui ka hiire lootes. Iseloomustati GLI2 geeni struktuuri nii hiires kui inimeses. Uuriti GLI2 proteolüütilist lõhustamist. Alustati GLI2-repressori *knockin-konstrukti* disaini (E. Valdre, O. Njunkova, I. Pata, P. Kotka, koostöös M. Speegiga TTÜst).
- Optimiseeriti fermentatsioonitehnoloogiat vähiravis potentsiaali omavate rekombinantsete valkude ekspressiooniks. Ekspresseeritud valkude hulka kuuluvad CD44, GLI3, SKI (M. Drews, L. Kasak, R. Tsanev).
- Alustati GLI valkude struktuuriuuringuid. Töötati välja ja rakendati meetodid polüpeptiidide ekspressiooniks ja märgistamiseks struktuuriuuringuteks. Identifitseeriti ja uuriti GLI3 repressioonidomeeni uudseid interaktoreid (K. Vannatalu, K. Tomson, P. Tiigimägi, R. Tsanev).
- Leiti uus meetod geeniülekande efektiivsemaks muutmiseks, et seda oleks võimalik rakendada vähktõve geeniteraapias. Meetod seisneb transportpeptiidi TP10 kovalentses sidumises polüetüleenimiinile (A. Meikas, A. Valkna, P. Kogerman, Innovatsioonifondi projekti edasiarendus koostöös Stockholm Ülikooli ja Karolinska Instituudi teadlastega).
- Alustati uut projekti, mille eesmärgiks on töötada välja taimeviirustel põhinev süsteem vähivastaste vaktsiinide saamiseks. Saadi Kartuliviiruse A täispikad infektsioonilised kloonid. On alustatud vähispetsiifiliste epitoopide valikut kloonimiseks PVA kattevalgu geeni järjestusse (R. Hunt, V. Paalme, L. Järvekülg).
- Angiogeneesi projekti raames alustati koostööd Jüri Siiguri juhitava bioorgaanilise keemia laboriga, kelle poolt eraldatud maomürkide komponentidest omab mitu tugevat angiogeneesisivastast toimet.

Meie töödest on inimkonnale ja Eesti ühiskonnale kasu ainult juhul, kui nende tulemusi õnnestub rakendada ka meditsiini praktikasse. Seega on teadustulemuste rakendamise seisukohalt olulisel kohal koostöö biotehnoloogia firmadega.

NEUROBIOLOOGIA II: TAGASI KODUS

Vahepeal takerdunud neurobioloogia uurimissuund hakkas uuesti arenema 1996. aastal, kui esimese HHMI rahvusvahelise uurimisstipendiumi tõi instiituuti M. Metsis. 2002. aasta sügisel asus neurobioloogia uurimisrühma juhtima professor Tõnis Timmusk, kes on väga lühikese ajaga suutnud kaasata olulisi finantsvahendeid (*Wellcome Trusti* grant jne) ning üles ehitada suure ja hästi toimiva neurobioloogia uurimisrühma. Tema rahvusvaheliselt tuntud uuringud jätkavad juba M. Saarma poolt alustatud töid neurotrofiinide rollide selgitamisel närvisüsteemi arengus ja patoloogias. Koostöös Elena Cattaneo uurimisrühmaga Milanos on T. Timmusk viimasel ajal teinud olulisi avastusi neurotrofiini BDNF rolli tuvastamisel Huntingtoni tõve tekkes. Huntingtoni tõbi on pärilik neurodegeneratiivne haigus, mille korral on ekspandeerunud konserveerunud polüglutamiini kordusjärjestus, ja kuulub laiemasse polüglutamiiniga seotud neurodegeneratiivsete haiguste klassi. Timmuski, Cattaneo ja kaastöötajate avastus seisneb selles, et mutantne Huntington toimib läbi aju neurotroofse faktori (*Brain-derived neurotrophic factor*, BDNF) regulatsiooni.

See avastus tõstab uuele tasemele meie arusaamise Huntingtoni tõve tekke molekulaarsetest põhjustest ja avab uusi väljavaateid selle neurodegeneratiivse haiguse teraapiaks.

Viimase aja arenguteks biomeditsiini alal on olnud reaalse teaduskoostöö tekkimine meie instituudi keemilise füüsika laboratooriumiga Analüütilise Spektrometria Tippkeskuse raames, mis võimaldab kasutusele võtta erinevaid spektroskoopia meetodeid. Bioloogiliste ainete mass-spektroskoopia (MALDI-TOF MS, perspektiivis ka LC-MS/MS), tahke keha tuumamagnetresonants-spektrometria krüogeenilistel temperatuuridel ning väikeloomade magnetresonantskuvamine (*magnetic resonance imaging*, MRI) annavad võimaluse väga originaalsete biomeditsiiniliste uuringute teostamiseks nii molekulaarsel kui funktsionaalsel tasemel.

Arstiharidusega vanemteadur Eola Valdre eestvedamisel oleme tihendamas oma koostööd ka Tallinna haiglatega (Põhja-Eesti Regionaalhaigla ja Ida-Tallinna Keskhaigla) ja näeme lähiaastatel Tallinnas moodustumas haiglate ja uurimisinstituutide koostöös tugevat biomeditsiiniliste uuringute klastrit. Samas on konkurents teadusmaailmas üha tihenev ning olemaks edukas, peame laiendama oma koostöövõrgustikku kolleegidega Tartus, Läänemere regioonis ja maailmas laiemalt. Selles näemegi meie lähiaastate ühte peamist väljakutset ja ülesannet.

KOKKUVÕTTEKS

Biomeditsiinilistel uuringutel on KBFI pikad traditsioonid. Neid uurimistöid tuleb nüüd arendada uuel tasemel, keskendudes kõige tugevamate uurimissuundade (neurobioloogia, südamelihase energetika, kasvajate bioloogia) arendamisele nii alus- kui rakendusuuringutes, rakendades läänemaailmas läbilõõnud teadlaste potentsiaali. Prioriteetideks on infrastruktuuri otsustav parandamine ja jätkuv koostöö ülikoolidega. Alusuuringutest lähtuv bioloogiliste protsesside parem mõistmine aitaks arendada uusi teraapia ja diagnostika meetodeid, mis tööstuses rakendatuna aitaks jõuda teadmispõhise majanduseni (Eesti Nokia). Edu võtmeks on siin tugevate uurimisrühmade jätkuv töö, füüsikute kaasabil arendatavad adekvaatsed analüütilised meetodid ning parima kompetentsi kaasamine nii siseriiklikus kui rahvusvahelises koostöös. Hädavajalik on seni Eestis sisuliselt puuduva bioloogiliste makromolekulide struktuuriuuringute heal tasemel käivitamine.

Tänuavaldused

Kuigi selle artikli autoritena on märgitud kaks nime, on juttu kollektiivi pikaajalisest tööst. Avaldame tänu kõigile KBFI inimestele, kes nende uuringute läbiviimisel on osalenud. Kriitiliste märkuste, kommentaaride ja täienduste eest siiras tänu M. Kelvele, M. Saarmale, A. Samosonile, J. Siigurile ja T. Timuskile.

Valitud publikatsioonid 2000–2004

Andrienko T., Kuznetsov A. V., Käämbre T., Usson Y., Orosco A., Appaix F., Tiivel T., Sikk P., Vendelin M., Margreiter R., Saks V. 2003. Metabolic consequences of functional complexes of mitochondria, myofibrils and sarcoplasmic reticulum in muscle cells. *J. Exp. Biol.*, 206(12), 2059-2072.

Appaix F., Kuznetsov A. V., Usson Y., Kay L., Andrienko T., Olivares J., Käämbre T., Sikk P., Margreiter R., Saks, V. 2003. Possible role of cytoskeleton in intracellular arrangement and regulation of mitochondria. *Exp. Physiol.*, 88(1), 175-190.

Dunaeva M., Michelson P., Kogerman P., Toftgard R. 2003. Characterization of the physical interaction of Gli proteins with Sufu proteins. *J. Biol. Chem.*, 278(7), 5116-5122.

Ernst M., Meier M. A., Tuherm T., Samoson A., Meier B. H. 2004. Low-power high-resolution solid-state NMR of peptides and proteins. *J. Am. Chem. Soc.*, 126(15), 4764-4765.

Kaflak-Hachulska A., Samoson A., Kolodziejcki W. 2003. H-1 mas and H-1 -> P-31 Cp/mas Nmr study of human bone mineral. *Calcified Tissue International*, 73(5), 476-486.

Kelve M., Kuusksalu A., Lopp A., Reintamm T. 2003. Sponge (2',5') oligoadenylate synthetase activity in the whole sponge organism and in a primary cell culture. *J. Biotechnol.*, 100(2), 177-180.

Kogerman P., Krause D., Rahnama F., Kogerman L., Unden A. B., Zaphiropoulos P. G., Toftgard R. 2002. Alternative first exons of Ptch1 are differentially regulated in vivo and may confer different functions to the Ptch1 protein. *Oncogene*, 21(39), 6007-6016.

Lemaitre V., Pike K. J., Watts A., Anupöld T., Samoson A., Smith M. E., Dupree R. 2003. New insights into the bonding arrangements of L- and D-

- glutamates from solid state O-17 Nmr. *Chem. Phys. Lett.*, 371(1-2), 91-97.
- Lopp A., Kuusksalu A., Samuel K., Kelve M. 2000. Expression and activity of 2-5a synthetase in the course of differentiation and apoptosis of Pc12 cells. *Cytokine*, 12(6), 737-741.
- Mao J. H., Maye P., Kogerman P., Tejedor F. J., Toftgard R., Xie W., Wu G. Q., Wu D. Q. 2002. Regulation of Gli1 transcriptional activity in the nucleus by Dyrk1. *J. Biol. Chem.*, 277(38), 35156-35161.
- Päll T., Gad A., Kasak L., Drews M., Strömblad S., Kogerman P. 2004. Recombinant CD44-HABD is a novel and potent direct angiogenesis inhibitor enforcing endothelial cell-specific growth inhibition independently of hyaluronic acid binding. *Oncogene*, 23(47), 7874-7881.
- Regamey A., Hohl D., Liu J. W., Roger T., Kogerman P., Toftgard R., Huber M. 2003. The tumor suppressor cyld interacts with trip and regulates negatively nuclear factor kappa B activation by tumor necrosis factor. *J. Exp. Med.*, 198(12), 1959-1964.
- Reintamm T., Lopp A., Kuusksalu A., Pehk T., Kelve M. 2003. Atp N-glycosidase - a novel Atp-converting activity from a marine sponge axinella polypoides. *Eur. J. Biochem.*, 270(20), 4122-4132.
- Saks V., Kuznetsov A., Andrienko T., Usson Y., Appaix F., Guerrero K., Käämbre T., Sikk P., Lemba M., Vendelin, M. 2003. Heterogeneity of Adp diffusion and regulation of respiration in cardiac cells. *Biophys. J.*, 84(5), 3436-3456.
- Saks V., Käämbre T., Sikk P., Eimre M., Orlova E., Paju K., Piirsoo A., Appaix F., Kay L., Regitz-Zagrosek V., Fleck E., Seppet, E. 2001. Intracellular energetic units in red muscle cells. *Biochem. J.*, 356, 643-657.
- Siigur E., Aaspollu A., Siigur J. 2003. Anticoagulant serine fibrinogenases from *Vipera lebetina* venom: structure-function relationships. *Thromb. Haemost.*, 89(5), 826-831.
- Siigur E., Aaspollu A., Trummal K., Tonismagi K., Tammiste I., Kalkkinen N., Siigur J. 2004. Factor X activator from *Vipera lebetina* venom is synthesized from different genes. *Biochim. Biophys. Acta*, 1702(1), 41-51.
- Siigur J., Trummal K., Tõnismägi K., Samel M., Siigur E., Vija H., Tammiste I., Subbi J. 2002. Use of Maldi-Tof mass spectrometry for specificity studies of biomedically important proteases. *Spectroscopy Int. J.*, 16(3-4), 161-170.
- Tiivel T., Kadaja L., Kuznetsov A., Käämbre T., Peet N., Sikk P., Braun U., Ventura-Clapier R., Saks V., Seppet E. 2000. Developmental changes in regulation of mitochondrial respiration by Adp and creatine in rat heart in vivo. *Mol. Cell. Biochem.*, 208(1-2), 119-128.
- Zuccato C., Tartari M., Crotti A., Goffredo D., Valenza M., Conti L., Cataudella T., Leavitt B. R., Hayden M. R., Timmusk T., Rigamonti D., Cattaneo E. 2003. Huntingtin interacts with Rest/Nrse to modulate the transcription of Nrse-controlled neuronal genes. *Nat. Genet.*, 35(1), 76-83.

AUTORITEST JA KAASAAUTORITEST

TOOMAS ASSER (1954)

on lõpetanud Tartu Ülikooli arstiteaduskonna 1979. Meditsiinikandidaat 1986. Tartu Ülikooli neurokirurgia professor, närvikliiniku juhataja, arstiteaduskonna dekaan.

DÍVA EENSOO (1963)

on lõpetanud Tartu Ülikooli farmaatsia erialal 1987, rahvatervise magister 2000. Tartu Ülikooli tervishoiu instituudi teadur.

JAAN EHA (1950)

on lõpetanud Tartu Ülikooli arstiteaduskonna 1974. Meditsiinikandidaat 1979, meditsiinidoktor 1990. Tartu Ülikooli kardioloogia professor, kardioloogia kliiniku juhataja.

HELE EVERAUS (1953)

on lõpetanud Tartu Ülikooli arstiteaduskonna 1977. Meditsiinikandidaat 1984, meditsiinidoktor 1993. Tartu Ülikooli hematoloogia ja onkoloogia professor, hematoloogia ja onkoloogia kliiniku juhataja.

JÜRI KAIK (1953)

on lõpetanud Tartu Ülikooli arstiteaduskonna ravi erialal 1977. Meditsiinikandidaat 1983. Eesti Kardioloogia Instituudi direktor.

SÍRJE KAUR (1949)

on lõpetanud TÜ arstiteaduskonna ravi erialal 1975. Meditsiinikandidaat 1986. Tartu Ülikooli arstiteaduskonna nahahaiguste kliiniku dotsent, ambulatoorse osakonna juhataja.

RAUL-ALLAN KIIVET (1960)

on lõpetanud Tartu Ülikooli arstiteaduskonna 1985. Meditsiinikandidaat 1988, meditsiinidoktor 1999. Tartu Ülikooli tervishoiukorralduse professor, tervishoiu instituudi juhataja.

PRÍIT KOGERMAN (1967)

on lõpetanud Tartu Ülikooli bioloogia ja biokeemia erialal 1992. PhD molekulaarbioloogias 1997 (Case Western Reserve Ülikool, USA). Olnud järeldoktor ja assistentprofessor Karolinska Instituudi Bioteaduste osakonnas (Rootsi). Keemilise ja Bioloogilise Füüsika Instituudi molekulaargeneetika laboratooriumi juhataja, Tallinna Tehnikaülikooli matemaatika-loodusteaduskonna erakorraline professor kasvajate bioloogia alal.

Oleg KURTENKOV (1939)

on lõpetanud Leningradi I Meditsiini Instituudi arstiteaduskonna 1962. Meditsiinikandidaat 1971, meditsiinidoktor 1988. Tervise Arengu Instituudi teaduskeskuse onkoloogia ja immunoloogia osakonna juhataja.

Margus LEMBER (1960)

on lõpetanud Tartu Ülikooli arstiteaduskonna 1985. Meditsiinikandidaat 1990 (Tartu Ülikool), meditsiinidoktor 1998 (Tampere Ülikool). Tartu Ülikooli sisehaiguste propedeutika professor, sisekliiniku juhataja.

Ülla LINNAMÄGI (1962)

on lõpetanud Tartu Ülikooli arstiteaduskonna 1986. Meditsiinidoktor 1998. Tartu Ülikooli närvikliiniku vanemteadur.

Helle-Mai LOIT (1941)

on lõpetanud Tartu Ülikooli arstiteaduskonna ravi erialal 1966. Meditsiinikandidaat 1985. Tervise Arengu Instituudi krooniliste haiguste ennetamise osakonna juhataja kt, vanemteadur.

Heidi-Ingriid MAAROOS (1942)

on lõpetanud Tartu Ülikooli arstiteaduskonna 1966. Meditsiinikandidaat 1971, meditsiinidoktor 1991. Tartu Ülikooli arstiteaduskonna professor.

Marika MIKELSAAR (1938)

on lõpetanud Tartu Ülikooli arstiteaduskonna 1963. Meditsiinikandidaat 1969, meditsiinidoktor 1993. Tartu Ülikooli meditsiinilise biotehnoloogia erakorraline professor.

Ants PEETSALU (1942)

on lõpetanud Tartu Ülikooli arstiteaduskonna 1966. Meditsiinikandidaat 1972, meditsiinidoktor 1992. Tartu Ülikooli kirurgiliste haiguste professor, kirurgiakliiniku juhataja.

Ljudmilla PRIIMÄGI (1937)

on lõpetanud Leningradi Keemia-Farmaatsia Instituudi 1958. Bioloogiakandidaat viroloogia erialal 1965, bioloogiadoktor viroloogia erialal 1972. Tervise Arengu Instituudi viroloogia osakonna juhataja.

Matī PÄÄSUKE (1954)

on lõpetanud Tartu Ülikooli kehakultuuriteaduskonna kehalise kasvatuse ja spordi erialal 1976. Bioloogiakandidaat (füsioloogia) 1987. Tartu Ülikooli kinesioloogia ja biomehaanika professor, kehakultuuriteaduskonna prodekaan.

Matī RAHU (1942)

on lõpetanud Tartu Ülikooli meditsiinigeograafia erialal 1968. Bioloogiakandidaat onkoloogia erialal 1976. Tervise Arengu Instituudi epidemioloogia ja biostatistika osakonna juhataja. Tartu Ülikooli tervishoiu instituudi külalisprofessor.

Valdur SAKS (1943)

on lõpetanud Moskva Riikliku Ülikooli füüsikalise keemia erialal 1967. Keemiakandidaat 1971, bioloogia-doktor 1981. Professor 1986. Eesti Teaduste Akadeemia akadeemik 1993. Keemilise ja Bioloogilise Fuusika Instituudi bioenergeetika laboratooriumi juhataja, Grenobli Joseph Fourier Ülikooli professor.

Teet SEENE (1940)

on lõpetanud Tartu Ülikooli arstiteaduskonna kehakultuuriosakonna 1967. Bioloogiakandidaat 1974, bioloogiadoktor 1988. Tartu Ülikooli funktsionaalse morfoloogia professor.

Juhan SEDMAN (1958)

on lõpetanud Tartu Ülikooli bioorgaanilise keemia alal 1982. Bioloogiakandidaat 1990. Tartu Ülikooli professor, molekulaar- ja rakubioloogia instituudi juhataja.

Mihkel ZILMER (1948)

on lõpetanud Tartu Ülikooli bioloogia-geograafiateaduskonna ja arstiteaduskonna vahelise eriprogrammi 1971. Kandidaadikraad biokeemia erialal 1976, meditsiinidoktor 1992. Tartu Ülikooli meditsiinilise biokeemia professor, biokeemia instituudi juhataja.

Tiiina TALVIK (1938)

on lõpetanud Tartu Ülikooli arstiteaduskonna 1962. Meditsiinikandidaat 1974, meditsiinidoktor 1981. Tartu Ülikooli lasteneuroloogia emeriitprofessor.

Rein TEESALU (1939)

on lõpetanud Tartu Ülikooli arstiteaduskonna 1964. Meditsiinikandidaat 1971, meditsiinidoktor 1981. Tartu Ülikooli kardioloogia emeriitprofessor.

Tambet TEESALU (1969).

on lõpetanud Tartu Ülikooli bioloogia-geograafiateaduskonna bioloogia osakonna 1991. Bioloogiadoktor 1999 (Helsingi Ülikool). Tartu Ülikooli närvikliiniku vanemteadur.

Eero VASAR (1954)

on lõpetanud Tartu Ülikooli arstiteaduskonna 1979. Meditsiinikandidaat 1983, meditsiinidoktor 1992. Tartu Ülikooli füsioloogia professor, füsioloogia instituudi juhataja.

Veiko VASAR (1956)

on lõpetanud Tartu Ülikooli arstiteaduskonna 1979. Meditsiinkandidaat 1987. Tartu Ülikooli psühhiaatria professor, psühhiaatriakliiniku juhataja.

Toomas VEIDEBAUM (1946)

on lõpetanud Tartu Ülikooli bioloogia osakonna rakubioloogia erialal 1970. Bioloogiakandidaat 1976, professor 1993. Tervise Arengu Instituudi teaduskeskuse juhataja.

Vahur ÖÖPIK (1957)

on lõpetanud Tartu Ülikooli kehakultuuriteaduskonna kehalise kasvatuse ja spordi erialal 1979. Bioloogiakandidaat (normaalne füsioloogia) 1987. Tartu Ülikooli spordifüsioloogia professor, kehakultuuriteaduskonna dekaan.