

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

Toomas Veidebaum

Tervise Arengu Instituut

Eksperimentaalse 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 Eksperimentaalse ja Kliinilise Meditsiini Instituudis. Seega võib käesolevas ülevaates toetuda põhilistele uurimistulemustele kuues erinevas valdkonnas: epidemioloogilised ja molekulaarepidemioloogilised uuringud, keskkonna meditsiini probleemid, viiruszoonooside ja viirusnakkuste uurimine, krooniliste kopsuhaiguste riskifaktorite levimise väljaselgitamine ja nende patogeneesi mehhanismid, onkoimmunoloogia 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 ilmnes, et veteranidel ei esine sõlmelise

kilpnäärmeepatoloogia tõusu; registeruuringud 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 vanemaealiste 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 terviseseisundile, 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 tervisekäitumisuuring 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 juttuselgihiirtelt, 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 juttuselghiiirelt 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 lehtiirtelt, 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 kõrgeindeemilistel aladel (Pärnu, Põlva, Tartu) oli antiikehade 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

tsüklilisel 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 viirustel viimasel 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-hepatiitiviirustega nakatumise suhtes endiselt kõige enam ohustatud veenisüstivad narkomaanid (VSN), kes on ka erineva aktiivsustmega kroonilise nakkuse kõige tõenäolisemad allikad. HIV-nakatanud VSN hulgas oli kinnipidamiskohtades nakatanuid 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-hepatiitiviiruse S-geeni nukleotiidse järjestuse 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., Osadtšaja 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., Magnius 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., Magnius 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 uurimismeetodiks 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, mitokondriaalsed 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 kutsub esile heemi sünteesi pärssimise erinevates organites ja erütrotsüütides. Muutusi 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 maksakoes. 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 töölisel. 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 tunnustatud kantserogeenseteks riskifaktoriteks. Kõik biomarkerid ja biokeemilised näitajad, samuti raskemetallide sisaldus veres, korreleerus 1-nitropüreeeni kontsentratsiooniga sissehingatavas õhus ja tolmus. Seega osutasid 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 kasvaja: peamiselt kopsuvähk ja mesotelioomid) peiteaeg on pikk, keskmiselt 20–30 aastat. On kaardistatud asbesti kasutusala Eestis, mõõdetud asbestikiudude kontsentratsioone töökeskkonnas ja ehitustel ning ehitusmaterjalides, aga samuti kopssuvähi- ja mesoteliomihagetel.

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 monitooringu ning individuaalse kasvaja molekulaarseks tüpiseerimiseks vähi kemoteraapia optimeerimise eesmärgil.

Immunoloogilise lähenemise eeliseks on immunovastuse 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 patoloogilisel 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 limaskesta 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 kasvajakasvatuse loomuliku immuunsuse tugevnemine *H. pylori* nakatunud isikutel on põhjuseks, 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 kasvajakasvatuse 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- ja ravinäidustuste ning teraapia rangema individualiseerimise üle.

Loomulike antikehade olemasolu kasvajakasvatusele süsivesikantigeenidele (TF, Tn, sTF, sTn, alphaGal) on seotud individuaalse kasvajakasvatuse 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 paromad näitajad kinnitavad seda ideed ning näitavad nende epitoopide kasutamise perspektiivsust kasvajakasvatuse vaktsiinide loomisel ning kasvajakasvatuse immunoteraapias.

Analoogne seos mao- ja rinnavähikäigete prognoosiga saadi ka anti-MUC1 mutsiini antikehi uurides. MUC1 mutsiinil on ekspresseeritud mitmed kasvajaselised 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 autoimmunoensele kasvajaselisele süsivesikantigeenidele, mida võiks kasutada märklauana vähi immunoteraapias. Uueks suunaks on uuritavate 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 ektoopiline avaldumine ning nende autoimmunoensus: süstemaatiline ektoopiliste transkriptsioonifaktorite avaldumise analüüs hea- ja halvloomuliste kasvajatega patsientidel; nende regulaatorvalkude rolli tuvastamine kasvaja kasvu ja omaduste määramisel. Selline lähenemine põhineb hüpoteesil, et vähikäigetel tekib autoimmuunvastus kasvajaspetsiifiliste valkude vastu ja selliste antikehade profiili on võimalik kasutada kasvaja molekulaarseks tüpiseerimiseks. Viimaste aastate tüviraku-alased uuringud on demonstreerinud, et paljud kasvaja 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 metodoloogilise võimalikkuse ja näitavad erinevate kasvajatüüpide identifitseerimise võimalust lähtuvalt autoantikehade profiilist. Ektoopiliselt avalduvate transkriptsioonifaktorite genoomse "märklaua" erinevus hea- ja halvloomulistes kasvajates võimaldab määrata ja ennustada kasvaja 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.

Valitud 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., Brjalin V., Miljuchina 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., Miljuchina 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., Sergejev B., Chuzmarov V., Miljuchina 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., Miljuchina 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., Sergejev 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., Sergejev B. L., Pazygina 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. Tõendus põhised 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 ootamatult 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 respiratoorsete sümptomid, või allergiline riniit või konjunktiivit, 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 kasutamisega paljudes kodudes ja sagedase suitsetamisega eluruumides. Formaldehüüdi sisaldus oli kõrgem respiratoorsete vaevustega kodudes, võrreldes kontrollkodudega. Analüüsis ilmnesid 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 ilmnesid ka 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., Pölluste 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., Pölluste 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., Pölluste 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 bronhiektasiasia põdejatel ning suitsetajatel, kel ei ole veel haigusele 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 kollagenaas-2/maatriksi metalloproteas-8 ekspressioon samalaadseks KOKH haigetega, prevalenceerudes eelkõige makrofaagides, aga mitte epiteelirakkudes ja neutrofiilides. Bronhiepiteeli ja makrofaagide olulist rolli kopsukoe kahjustuse arengus tõendab ka maatriksi metalloproteinaas-14 membraantüüpi proteinaasi ekspressioon nimetatud rakkudel bronhiektasiasiatõve ja astma korral. Uuringud osutavad ka teiste maatriksi metalloproteaside 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., Sorsra 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 asthmatics 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.