

# 20aastaseks saanud endoteelikeskuses on iga doktorant kulla hinnaga

Tartu Ülikooli ja Tartu Ülikooli Kliinikumi veresoonte uurimislabor – endoteelikeskus – tähistas tänavu 20. sünnipäeva. Kirurgiakliiniku professor Jaak Kals ja südamekliiniku kaasprofessor Priit Kampus rääkisid Med24 toimetajale Madis Filippovile keskuse tööst. Muu hulgas selgus, et keskus otsib tikutulega noori Eesti soost teadlasi, kes erinevaid uurimisvaldkondi edasi viiksid.

## Veebruaris möödus Tartu Ülikooli Kliinikumis endoteelikeskuse avamisest 20 aastat. Mida see teie jaoks tähendab?

**Jaak Kals:** See tähendab seda, et aeg läheb lubamatult kiiresti. Ametlikult avasime keskuse 2004. aasta 23. veebruaril. Meie Priiduga olime siis doktorandid, lisaks olid asutajaliikmed meie juhendajad kardioloogiaprofessor Rein Teesalu, meditsiinilise biokeemia professor Mihkel Zilmer ja veresoontekirurgia dotsent Andres Pulges. Alguse sai see tegelikult nõnda, et professor Rein Teesalule, kes oli üks Priit Kampuse doktoritöö juhendajatest, oli kuskilt konverentsilt kõrvu jäänud arterite jäikuse mõõtmise aparaat, mille ta siis soetas. See aga jäi mõneks ajaks kabinetinurka seisma. Aktiivsete noorte teadlastena leidsime selle koos Priiduga ja hakkasime masinale teaduslikku rakendust otsima. Selgus, et selle aparaadiga on võimalik saada päris palju kasulikku infot veresoonte (sh endoteeli) ja südame kohta. Samal perioodil tegid tihedat koostööd meie juhendajad, kelle algatatud südame-, veresoonte- ja ainevahetusealased uurimissuunad elavad tänaseni.

Praeguseks on keskuses edukalt oma dissertatsiooni kaitsnud 15 doktoranti, igapäevast teadustööd teevad veel 10 doktoranti. Sellest on hea meel, et on tekkinud hästi toimiv ja pidevalt arenev veresoonte laboratoorium, kus noored saavad ennast teaduslikus plaanis realiseerida. See ongi kõige parem tunne, mis selle keskusega on seotud.

**Priit Kampus:** Neid 15 keskusega seotud doktorit oleme juhendanud kas meie või

meie juhendajad ja kardioloogiaprofessor akadeemik Jaan Eha. Keskust iseloomustab interdistsiplinaarsus, sest tihti on kaasatud erineva valdkonna inimesed. Aktiivne teadustöö toimub väga erinevates suundades, on see siis kardiovaskulaarmeditsiin, spordimeditsiin, erinevad siseerialade distsipliinid (näiteks endokrinoloogia, reumatoloogia), nahahaigused, kirurgilised erialad (veresoontekirurgia, kardiokirurgia, ortopeedia). Viimastel aastatel oleme hakanud koostööd tegema ka erinevate registrite ja kardiovaskulaarmeditsiini andmekogudega, sh Eesti müokardiinfarktri registri, Eesti geenivaramu ja Tervisekassaga.

Keskus on füüsiliselt laienenud ka Põhja-Eesti Regionaalhaiglasse, kus koos kunagise endoteelikeskuse doktorandi dr Martin Sergiga jätkame valdavalt südame rütmihäiretele, hüpertensioonile ja südamepuudulikkusele keskendunud uuringutega ja uute doktorantide juhendamisega.

Meil on 20 aasta jooksul olnud suured ambitsioonid, paljud asjad on õnnestunud, aga üks asi, mis on jäänud veidi kripeldama, on see, et me pole suutnud endoteeliuuringutes hoida loomuuuringute suunda töös sellisel kujul, nagu lootsime. Olgugi et alustasime diabeedi tekitatud kahjustuste ja protektiivsete mehhanismide uurimisega roti loomudel ja meil oli väga tihe koostöö Austraalia teadusgrupiga Macquarie Ülikoolis Sydneys. Sellest on mul kõige rohkem kahju, aga see ei tähenda, et seda ei saa veel teostada. Seda perioodi ja neid uuringuid jääb aga meenutama meie esimene koos Jaaguga juhendatud dokto-

rant kardioloog Erik Salum, kes sel alal väitekirja kaitses.

## Kuidas keskuse loomine välja nägi – kas teil olid eeskujud välismaalt?

**Kals:** Prototüüpi meil ees ei olnud, aga olime käinud Cardiffi Ülikoolis (professor John Cockrofti uurimisgrupi juures õppisime-töötasime 2005. aastal Priiduga neli kuud), Cambridge'i Ülikoolis Suurbritannias ja ka Austraalias Macquarie Ülikoolis nii enne kui ka pärast keskuse sündi. Seega mingisugune visioon oli olemas, et oleks kvaliteetne võimalus uurida veresoonte funktsioone ja anda teadusmaailmale väikseid pusletükke.

**Kampus:** Võib-olla kõige lähem sarnasena töötav keskus oligi Cambridge'i vaskulaar-uuringute keskus, mida juhib väga palju tsiteeritud teadlane professor Ian Wilkinson. Nemad oli ühed esimestest, kes hakkasid vaskulaar-uuringutega interdistsiplinaarselt tegelema ja väga paljud meetodikad said sealt üle võetud. Meil on siiani nendega head kontaktid ja meie keskuse doktorant Kadri Eerik peaks juba sel sügisel jätkama oma õpinguid Cambridge'i keskuses.

## Mida sai keskuses alguses pakkuda, milliseid uuringuid teha?

**Kals:** Kõigepealt oli arterite jäikuse ja endoteeli funktsiooni mitteinvasiivne hindamine sfügmograafia ja vereproovide kaudu sai

määrata erinevaid biomarkereid, mis peegeldavad organismis põletikku, oksüdatiivset stressi ja ainevahetuse staatust. Praegu toimub vereproovide baasil juba väga paljude madalmolekulaarsete metaboliitide määramine, arterite jäikuse erinevate aspektide analüüsimine, südameuuringud jm. Võimalused lähevad järjest spetsiifilisemaks, neid tuleb juurde, aga alati me kõiki kasutada ei jõua, kuna inimpotentsiaal nii patsientide hulga kui ka meie keskuse võimekuse mõttes on piiratud. Peame ikkagi seadma fookused, kuhu suunas liikuda. Priit Kampus uurib eeskätt hüpertensiooni, südamepuudulikkuse ja südame rütmihäiretega seotud küsimusi, mina rohkem veresoontekirurgilisi küsimusi.

**Kampus:** Laiemalt võttes uurime veresoonte funktsioone. Endoteeli võib nimetada suurimaks inimese organiks, mis moodustab veresoonte kõige sisemise kihi. Varajased kahjustused veresoone endoteelis avalduvad arterite suurenenud jäikuses. Kõige sagedasem südame-veresoonkonna haigus (SVH) on kõrgvererõhktõbi, mis kahjustab esmaselt endoteeli ja viib omakorda arterite jäikuse suurenemiseni. Igapäevases kliinilises praktikas mõõdame vererõhku tavalise mansetiga õlavarrelt, mis ideaalis peaks olema alla 130/80, aga tegelikult määrab riski see vererõhk, mida „näevad“ meie süda, aju ja neerud ehk tsentraalne vererõhk. Meie väga suur südameuuringute valdkond ongi hinnata tsentraalset hemodünaamikat, on see siis vererõhuhaiguse, diabeedi, südamepuudulikkuse või rütmihäirete mudelis. On doktorantide grupid, kes tegelevad väga spetsiifiliselt hüpertensiooniga, südamepuudulikkusega, südame isheemiatõvega, alajäseme arterite ateroskleroosiga. Eks meil on ka palju haakuvaid teemasid kardioloogia ja veresoontekirurgia vahel – vaatame perifeerse ateroskleroosiga haigetel südamepuudulikkuse markereid ja täpsemalt nende hemodünaamikat jm. Valdakonnad, mida endoteelikeskus käsitleb, on päris laiad.

**Kals:** Peamine küsimus on meie jaoks ikkagi väga praktiline ja seisneb selles, kuidas see info, mis tuleb veresoontest läbi andurite, mitteinvasiivsete uurimismeetodite, ning info, mis tuleb verest – arterist, veenist, perifeerses veresoonest või südame juurest – aitaks haiguse patogeneesi paremini mõista, et ravi paremini sihtida, ja prognoosi hinnata ja parandada.



Jaak Kals

Foto: erakogu

## Keskuse kodulehel on pikk rida publikatsioone, kuid mida tooksite ise välja olulisematest teadustöödest 20 aasta jooksul?

**Kampus:** Me olime ühed esimestest, kes hakkasid uurima hüpertensiooniga haigetel spetsiifiliste ravimite mõju tsentraalse hemodünaamikale. Me oleme käivitanud mitmeid juhuslikustatud hüpertensiooniuuringuid, kus oli eesmärk hinnata ravimite mõju tsentraalsele hemodünaamikale. Suuremas NEMENDAS-uuringus näitasime esmakordselt, et sel ajal vererõhu ravis soovitatud beetablokaator metoprolool langetas küll perifeerset vererõhku, aga ei avaldanud aasta jooksul mõju tsentraalsele vererõhule. Nüüdseks ei soovita ravijuhendid enam beetablokaatoreid esmavalikuna hüpertensiooni ravis kasutada. See on päris palju tsiteeritud artikkel ja avaldatud maailma juhtivas hüpertensioonijakirjas Hypertension. Sellest teemast tõukvalt on minu esimene doktorant Martin Serg kaitsnud oma doktoritöö. Uuringust kasvas välja ka Cambridge'i teadlastega põnev koostööuuring, kus vaatasime väga erinevate vererõhuravimite toimet tsentraalsele hemodünaamikale. See omakorda andis võimalusi seda teemat edasi käsitleda erinevates haigusmudelites, milleni me praeguseks oleme jõudnud, on see südame isheemiatõbi, südamepuudulikkus ja resünkroniseeriv ravi või kodade virvendusarütmia.

**Kals:** Meie keskuse publitseerimisaktiivsus ja kvaliteet on küllaltki kõrged ning oleme töid publitseerinud oma eriala tippajakirjades. Nende hulgas näiteks töö maailma juhtivas veresoontekirurgia ajakirjas European Journal of Vascular and Endovascular Surgery, kus me näitasime, kuidas neil haigetel, kel on jalaarterid ummistunud ja lõpuks tekib gangreen, aitab mitteinvasiivne veresoonte jäikuse mõõtmine riski täpsemalt hinnata. See on kliinistile veel viimane võimalus midagi ette võtta, et prognoosi parandada. Tegelikult oleks õigem öelda, et vist ikka tagumine hetk patsiendile, sest valdav osa meie patsiente suitsetab! Veresoontekirurgilised haiged on aga head uurimisobjektid, kuna tegemist on süsteemse ateroskleroosi mudeliga – neil patsientidel on lisaks jalaarteritele haaratud ka südame- ja ajuarterid ning prognoos väga vilets. Surevad nad ju eelkõige infarkti ja insulti, mitte jalakaotusesse. Ja neid haigeid



**Priit Kampus**

on vähem teaduslikult uuritud võrreldes südamehaigetega.

**Kampus:** Mainiksin ka ära mõned endoteelikeskuse tegevuse ja tegijatega seotud teaduspreemiad. Mihkel Zilmer sai 2023. aastal Eesti riigi teaduse elutööpreemia, Mihkel Zilmer ja Jaan Eha said 2013. aastal vabariigi teaduspreemia meditsiini valdkonnas, Jaak Kals ja tema endine doktorant Kaspar Tootsi said presidendi noore teadlase preemia (vastavalt 2012 ja 2023. aastal). Koos doktorantidega oleme saanud veel mitmeid teaduspreemiaid Eesti Kardioloogide Seltsilt.

## Millised tööd on keskuses praegu pooleli?

**Kals:** Toon kõigepealt välja kaks olulist asja, mis 20 aasta jooksul on seda keskust iseloomustanud. Esimene on rahastus – teadusgruppide baasrahastus ülikooli poolt on olnud tagasihoidlik, kuigi koostöös riigiga liigub see vaikselt ülesmäge, aga projekti-põhise rahastusega oleme suutnud 20 aasta jooksul olla väga edukad, kestlikud. Ptüü, ptüü, ptüü... Teine on doktorantide hulk – noorte teadlaste (hea meel, et enamik neist on arstiharidusega, sest tundub, et järjest raskem on arste teadusesse meelitada) osakaal on pidevalt olnud selline, et kogu protsess liigub kvaliteetselt edasi. Doktorant on ikkagi see, kes oma doktoritöö käigus annab suure panuse keskuse arengusse. Eriti veel siis, kui ta peale kaitsmist teaduslikult aktiivseks jääb. Meie keskuses on sellisteks

headeks näideteks Kaido Paapstel, Kaspar Tootsi, Teele Kasepalu, Martin Serg ja Priit Pauklin.

**Kampus:** Kui meil ei oleks järjepidevat teadusaktiivsust, siis ei saaks olla ka teadusrahastust ega tuleks doktorante. Ja vastu-pidi. Tänapäeva teadusuuringud on kallid. Meil on mõlemal Jaaguga praegu Eesti Teadusagentuuri rühmagrandid, mis tagavad selle, et saame keskusel hinge sees hoida, sest ülikoolipoolne teaduse baasrahastamise osakaal on väga väike selliste teadusprojekti läbiviimiseks. Konkurents Eesti Teadusagentuuri projektipõhisele teadusrahastusele on äärmiselt tihe (edukus alla 20%, arvestada tuleb, et taotlema lähevad parimad), kuid seni on rahvusvahelised retsensendid meie uurimisprojekte pidanud rahastamisvääriliseks.

**Kals:** Teadusagentuur annab ühele teadusgrupile rahastuse 5 aastaks. Minu projekt (PRG nr 1437) kirurgiakliinikus on seotud alajäseme arterite haigusega patsientide uuringutega. Neil haigetel esineb mitmeid kordi sagedamini tõsiseid südame- ja veresoonkonna haiguste tüsistusi võrreldes teiste ateroskleroosihaigetega. Haiguse progresseerumine võib viia alajäseme amputatsioonini, mis on elukvaliteeti laastav ja ühiskonnale tervikuna suur sotsiaalmajanduslik koormus. Tänapäeval kasutusel olevad ravivõimalused on aga suhteliselt väheefektiivsed. Seetõttu on vajalikud teadusuuringud, mis selgitaksid täpsemalt haiguse patogeneesi, et seeläbi leida uusi prognostilisi biomarkereid ja täppisravi sihtmärke.

Käesolevas projektis plaanime esmakordselt hinnata: a) lokaalse endoteeli funktsiooni, oksüdatiivse stressi ja metabolismi omavahelisi seoseid isheemilise alajäseme mudelis; b) arterite funktsionaal-metaboolmilise profiili prognostilist mõju; c) muutusi arterite funktsionaal-metaboolmilises profiilis alajäseme verevarustuse taastamise järel. Selles projektis mängib kandvat rolli ka minu endine doktorant, südamearst ja kardioloogiateadur Kaido Paapstel, kellega koos juhendame ka doktorante. Lisaks on meil head koostöösidemed nii kliinilises meditsiinis, teadustöös kui ka residentide õppes Uppsala Ülikooli ja selle haiglaga (sealne professor Martin Björck on ka Tartus külalisprofessor).

**Kampus:** Südamekliiniku teadusgruppi on seni juhtinud südamekliiniku juhataja

akadeemik professor Jaan Eha. Sellest aastast on teadusgrupi igapäevane koordineerimine liikunud minu õlgadele. Eelmisel aastal õnnestus meie südamekliiniku teadusgrupil saada kaasprofessor Arno Ruusalepa, teadur Tiia Ainla ja Mai Blöndali kaasabil Eesti Teadusagentuuri rahastus (PGR nr 2078). Meil on kolm suurt alateemat, kus me vaatame südame isheemiatõve kliinilisi, metaboolilisi ja geneetilisi profiile ning nende seoseid varajase vaskulaarkahjustusega.

Väga suur teemavaldkond on seotud müokardiinfarktiregistriga, kus meil on ligi 30 000 patsienti. Me seome müokardiinfarktiregistri andmeid nii geenivaramu kui erinevate kliiniliste andmekogudega, surmaregistriga. Teine suur valdkond on läbi endoteelikeskuse spetsiifilised alauuringud, näiteks südame isheemia ja südamepuudulikkuse haigete hemodünaamilise profiili määramine ja mõjutamine.

Kolmas uurimisvaldkond toimub kaasprofessor Arno Ruusalepa vedamisel. Põhimõtteliselt kõik patsiendid, kes tulevad Tartu Ülikooli Kliinikumi kardiokirurgia osakonda operatsioonile, annavad nõusoleku osaleda ka STARNET biopanga uuringus. Selle rahvusvahelise koostööuuringu käigus on selgunud väga erinevad südame isheemiatõve geneetilised ja metaboolilised tegurid, mis mõjutavad haiguse kulgu ja prognoosi.

**Kals:** Lisaks südamehaigete uurimisele on meie üheks suureks uurimise keskteks alajäsemete arterihaigusega patsientide biopanga loomine. Biopank on organiseeritud bioloogilise materjali ja sellega seotud andmete kogu, mis on talletatud ühe või mitme uuringuülesande jaoks. Biopanga eesmärk on olla nii biomaterjali (seerum, plasma, uriin) kvaliteetne säilituskoht kui ka uuritavate üldist kliinilist ja sotsiaalmajanduslikku tausta ning biomaterjalist saadavat infot hõlmav süstemaatiliselt korrastatud andmekogu, mida on võimalik südame- ja veresoonkonna haigustele orienteeritud teadusuuringute läbiviimiseks eesmärgipäraselt rakendada.

Eesti väiksuse tõttu on piisava statistilise võimsusega prospektiivsete uuringute tegemine kliinilise meditsiini valdkonnas sageli äärmiselt aeganõudev. Tartu Ülikooli doktoriõppe täiskohaga nominaalaja (4 aasta) jooksul on selliste suuremahuliste uuringute läbiviimine seetõttu sisuliselt

võimatu. Biopanga loomine võimaldaks üldnimetatud kitsaskohti leevendada ning maailma mastaabis väikesel teaduskeskusel teostada suure valimiga ( $n > 1000$ ) prospektiivseid vaatlusuuringuid. See aitaks kasvatada Tartu Ülikooli kliinilise teadustöö rahvusvahelist mõju, looks lisavõimalusi piirideüleseks koostööks ning võimaldaks kvaliteetsete suuremahulisel andmestikul baseeruvate doktoritööde kavandamist ja nominaalajal kaitsmist.

Biopangas talletatavat infot (uuritava kliiniline taust, sotsiaalmajanduslik staatus, hemodünaamika ja kardiovaskulaarse elundikahjustuse markerid, biokeemilised riskimarkerid, madalmolekulaarsete ühendite profiil jm) on plaanis rakendada peamiselt, aga mitte üksnes, südame ja veresoonkonna füsioloogiliste ja patofüsioloogiliste protsesside uurimiseks ning kardiovaskulaarhaiguste uute diagnostiliste ja prognostiliste indikaatorite ning potentsiaalsete ravisihemärkide väljaselgitamiseks. Kliinilises praktikas võivad need teadmised kaugemas perspektiivis aidata kaasa efektiivsemale SVH ennetamisele, diagnoosimisele ja ravile.

**Kampus:** Kui sul on kvaliteetselt kogutud andmed, siis see annab rahvusvahelist mõõdet. Ka Eesti müokardiinfarktiregistril on tihe koostöö Rootsi kliiniliste andmekogudega ja registritega erinevatest riikidest. Kvaliteetselt kogutud andmed, biopanga või kliinilised andmed, annavad aluse rahvusvahelise koostöö tegemiseks.

### Kui keeruline on aktiivse arstitöö kõrvalt teha teadust?

**Kals:** See nõuab keskmisest rohkem tähelepanu pööramist oma aja juhtimisele, sest kõigil on 24 tundi ööpäevas. Meil on kliiniline töö, öövalved, administratiivtöö, kohustused doktorantide, rahastajate ja ühiskonna ees. Selleks, et see kõik oleks balansis, käib pidev kompromisside otsimine.

**Kampus:** Kui ma mõtlen meie teadusuuringutele, siis meil on tegelikult väga suur tiim, kus on ka teised juhendajad ja nende doktorandid. Enamik meie teadusuuringute patsientide andmeid tuleb haiguse ravimise käigus. Võin julgelt öelda, et nii minu kui mu kolme doktorandi puhul tuleb suurem osa uuritavatest meie igapäevaste kliiniliste haigete seast. Jaagul on samamoodi – sisuliselt kõik haiged, kes veresoontekirur-

giasse tulevad, annavad nõusoleku osaleda uuringus.

**Kals:** Kui prekliinilistel teadlastel on sageli kõige suuremaks probleemiks patsientide info saamine, siis meie oleme n-ö voodi kõrval ja saame seda paremini reguleerida. Meie keskusel on hästi toimiv koostöö prekliiniku ja mitmete sealsete teadlastega.

**Kampus:** Näiteks toimub praegu doktorant Anette Kõre südamepuudulikkuse uuring, kuhu on kaasatud patsiendid, kellele implanteeritakse keerulised südameaparaadid – kardioverter-defibrillaatorid, resünkroniseerivad aparaadid –, ja uurime nende mõju tsentraalsele hemodünaamikale. Esimene publikatsioon on hiljuti avaldatud ja hetkel analüüsime juba aastase järelkontrolli andmeid. See on tegelikult osa ka meie igapäevasest kliinilisest tööst, sest selline haige käib iga poole aasta tagant vastuvõtul.

### Milline on teie keskuse vaatest olukord teadlaste järelkasvuga?

**Kampus:** See, kust leida doktorante, noori teadushuvilisi, on praegu põhiprobleem. Näeme, et tudengite ja ka residentuuri lõpetanute motivatsioon doktorantuuri tulla on väike. See on meie jaoks väga suur probleem. Doktorant on kulla hinnaga.

**Kals:** Just Eesti soost arstiharidusega doktorant, sest näeme survet doktorantuuri ka välismaalt, aga kliinilist eesti keelt nõudvat tööd tegema neid ei saa võtta.

**Kampus:** Me eeldame ka seda, et kui doktorant lõpetab, siis ta jätkab oma suunaga, tal on oma valdkond, et oleks järjepidevus. Aktiivseid tudengeid tuleb hoida – natuke toimub ka konkureerimine erinevate teadusgruppide vahel, nii et kui väga aktiivne tudeng välja ilmub, siis on oht ta teisele teadusgrupile kaotada.

**Kals:** Tõesti, üks asi on doktoritöö tegemine ja kaitsmine, aga tegelikult, mis asja tervikuna edasi viib, on see, et inimesed hakkavad seejärel ise mingisugust suunda vedama ja juhendama koos minu ja Priiduga. See on jätkusuutlikkuse üks sõlmpunkte. Häid näiteid meil on. Loodame, et sara-silmseid huvilisi tuleb meie keskusesse ka edaspidi.

**Kampus:** Praegu oleksime võimelised vastu võtma 2–3 doktoranti aastas, aga inimesi leida on keeruline.

**Kals:** On olemas teemad, on olemas rahastus – lihtsalt tulge ja lööge kampa!