

## Üliõpilaste teaduskonverentsi ettekannete teesid

### Antioksidant UPF-1 parandab isheemiajärgset kontraktiilset funktsiooni isoleeritud rotisüdametel

Tõnis Pruler<sup>1</sup>, Kristel Pulges<sup>1</sup>, Monika Hallaste<sup>1</sup>, Jaak Kals<sup>2,4</sup>, Ursel Soomets<sup>2</sup>, Joel Starkopf<sup>3</sup>, Andres Pulges<sup>4</sup>, Mihkel Zilmer<sup>2</sup> – <sup>1</sup>TÜ arstiteaduse eriala, <sup>2</sup>TÜ biokeemia instituut, <sup>3</sup>TÜ anestesioloogia ja intensiivravi kliinik, <sup>4</sup>TÜ kardiovaskulaar- ja torakaalkirurgia kliinik

Südame isheemia-reperfusioonikahjustus põhjustab müokardi kontraktiilse funktsiooni häiret, mis on oluline kliiniline probleem. Kuna kontraktiilne düsfunktsioon kujuneb osaliselt oksüdatiivse stressi kaudu, on üks võimalus seda vähendada, manustades antioksidante. Peptiid UPF-1 on sünteetiline glutatiooni analoog, millel on *in vitro* tingimustes glutatioonist 60 korda suurem antioksidantne toime.

Töö eesmärgiks oli uurida peptiid UPF-1 toimet isheemia-reperfusioonikahjustusele isoleeritud rotisüdametel. Kasutati müokardi globaalse isheemia mudelit (Langendorffi aparaat). Kahes katserühmas (mõlemas 10 rotiti) manustati UPF-1 (1 µg/ml) 10 minuti jooksul enne isheemiat või reperfusiooniperioodi alguses, seevastu

kontrollrühma südameid (10) perfundeeriti puhvriga 10 minutit enne isheemiat. Katse jooksul registreeriti vasaku vatsakese lõpp-süstoolne (LVESP) ja -diastoolne (LVEDP) rõhk. Vasaku vatsakese arendatud rõhk (LVDP) saadi tehtega LVESP – LVEDP. Koronaarvoolu (CF) registreeriti koronaarartereid läbinud puhvri hulga mõõtmise teel. Infarktiala suurusst väljendati suhtealana vasakust vatsakesest. LVDP ja CF olid suuremad ( $p = 0,004$ ;  $p = 0,02$ ) ja LVEDP oli väiksem ( $p = 0,03$ ) reperfusiooni lõpus südametel, mida perfundeeriti UPF-1-ga enne isheemiat. Samuti oli LVDP suurem südametel ( $p = 0,04$ ), millele manustati UPF-1 pärast isheemiat. Kuigi infarktiala suurus ei muutunud, parandas UPF-1 müokardi isheemiajärgset kontraktiilset funktsiooni roti südametel.

### Taimsete polüfenoolide antioksidantsus ja raviotstarbelise kasutamise perspektiivid

Erkko Põldaru, Indrek Pors, Viktor Jefremov

Juhendajad: Kersti Zilmer, Ello Karelson, Mihkel Zilmer – TÜ biokeemia instituut

Füsioloogilise vananemisega kaasuvate patoloogiliste protsesside (aterogeneese, neurodegeneratsioon jt) oluliseks mehhanismiks on oksüdatiivne stress (OS). Uurimused on näidanud taimsete polüfenoolide kaitsvat/aeglustavat toimet OS-põhiste haiguste suhtes.

Uuriti kolme polüfenooli – resveratrooli, kurkumiini ja genisteiini – antioksidantsuse mehhanisme. 1 µmol resveratrooli, kurkumiini ja genisteiini tõstsid inimese vere-seerumi LDL (*low density lipoprotein*) vask-indutseeritud oksüresistentsust (nn lag-faasi) vastavalt 4,5; 2,8 ja 1,5 korda. Samal ajal vähendasid kurkumiini ja genisteiini ka LDL oksüdatsiooni maksimaalkiirust vastavalt 25 ja 11% võrra. 3–10 µmol resveratrooli ja kurkumiini vähendasid kontsentratsioonist sõltvalt pro-oküdantidega (vesinikperoksiid, homotsüsteiin) ülestimuleeritud G-valkude aktiivsust ( $[^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$  siduvust) kontroll- ja Alzheimeri tõve

(AT) haige postmortalise frontaalkorteksi (FK) membraanides. Kontroll-FKs vähendas 10 µmol resveratrooli pro-oküdantidega ülestimuleeritud G-valkude aktiivsust 1,5 korda rohkem kui 10 µmol kurkumiini. AT FKs resveratrooli ja kurkumiini antioksidantsed efektid oluliselt ei erinenud. Kontroll- ja AT FKs avaldas 10 µmol monofenoolne 17-β-östradiol (17βE) homotsüsteiin-stimuleeritud G-valkudele polüfenoolidega võrdväärset antioksidantset toimet. Vesinikperoksiidiga stimuleeritud G-valkude suhtes käitus aga 17βE tugevama antioksidandina kui taimsed polüfenoolid.

Tulemused tõestavad uuritud polüfenoolide, eriti resveratrooli märkimisväärset antioksidantset aktiivsust, mistõttu nad võiksid olla toetusainetena kasutusel aterogeneesi ja neurodegeneratsiooni profülaktikas ning progressiooni aeglustamisel.

# Valkude avaldumine glioblastoomi päritoluga tüvirakkude diferentseerumise käigus

Helary Lainjärv, Reet Kitus

Juhendaja: Aavo-Valdur Mikelsaar –TÜ inimese bioloogia ja geneetika õppetool

Glioblastoomi biopsiamaterjalist saadud rakukultuuri O1Ai (AS LabAs) kasvatati DMEM/F12 söötmes, mis sisaldas gentamüsiini ja kasvufaktoreid bFGF, EGF, LIF. Rakkude diferentseerumisele suunamiseks jäeti söötmet ära kasvufaktorid ning lisati retinoidhapet ja cAMP-d. Rakud fikseeriti ja permeabiliseeriti kindla ajavahemiku järel, milleks olid 24 tundi ja 3, 7 ning 10 ööpäeva. Uuriti kuue SOX transkriptsiooni-faktorite perekonda kuuluva valgu avaldumist selle aja jooksul. Valkude ekspressioon sedastati immunohistokeemiliselt. Antikehade reaktsiooni rakustruktuuridega hinnati visuaalselt immuunfluorestsentsmikroskoobiga. 24 tundi ja 3 ööpäeva diferentseerunud rakkudes avaldusid uuritud valkudest kolm. 7 ööpäeva diferentseerunud rakkudes

avalduis viis valku ja 10 ööpäeva pärast kõik kuus. Osa valke ekspresseerus kogu uuritava perioodi jooksul ühtemoodi, osa aga alles hilisemates staadiumides. Selle põhjal võib oletada, et teatud transkriptsioonifaktorid on vajalikud kogu diferentseerumise jooksul, teised aga vaid mingitel kindlatel etappidel. Samuti oli kõigi uuritud valkude avaldumises täheldatav tugev heterogeensus, mis viitab rakkude diferentseerumise korrelatsioonile transkriptsioonifaktorite geenide avaldumisega. Edasiste uuringute käigus loodetakse kindlaks teha, milline võiks olla transkriptsioonifaktorite avaldumise muster erinevas suunas diferentseerunud rakkudes. Tööd on osaliselt toetatud sihtfinantseeringu TARMPO421 ja ETF grandid nr 5250 ning AS LabAs vahenditest.

# Bakteriaalse vaginosisiga naistelt isoleeritud laktobatsillide antioksidantsed omadused

Tõnis Nimmerfeldt

Juhendajad: Tiiu Kullisaar –TÜ biokeemia instituut; Tatjana Brilene – TÜ mikrobioloogia instituut

Bakteriaalne vaginosis (BV) on üks sagedasemaid tupevooluse põhjuseid reproduktiivses eas naistel, moodustades umbes ühe kolmandiku kõikidest vulvovaginaalsetest infektsioonidest. BV puhul kahaneb laktobatsillide (LB) üldhulk ja protektiivsete omadustega ( $H_2O_2$ , lüsoosüümi jt antimikroobsete ainete produktsioon) LB esinemissagedus. Antioksidantne aktiivsus koos teiste antimikroobsete omadustega võib oksüdatiivse stressi korral olla tupe mikroökosüsteemi üheks kaitsemehhanismiks.

Töö eesmärgiks oli uurida laktobatsillide omadusi BVga naistel.

Uuriti 62 BVga patsienti, kellelt oli isoleeritud 68 LB tüve. Sellel etapil uuriti 22 LBde totaalset antioksidantset aktiivsust (TAA). Üks osa LBsid oli isoleeritud enne ravi ja teine osa pärast ravi. Kuna antioksidantne süsteem koosneb paljudest erinevatest antioksidantidest ning

ühest meetodist ei piisa kogu süsteemi hindamiseks, siis kasutati selles töös kahte eri meetodit:

- linoleenhappe testi (LA-test), mis näitab proovi võimet inhibeerida linoleenhappe oksüdatsiooni. Suurem numbriline väärtus (%) näitab proovi kõrgemat TAA-d;
- TAS-meetod, milles kasutatakse kommertskiti (TAS, Randox Laboratories Ardmore, UK). See meetod mõeldab ABTS+ ferrüülmüoglobiini radikaalide adsorptsiooni inhibitsiooni. ABTS+ radikaalide adsorptsiooni inhibitsioon sõltub uuritava proovi totaalset antioksidantset aktiivsusest. TAA väärtused näidatakse *trolox*-ühikutega (mmol/l).

Enne BV ravi oli TAA ainult kahel tüvel, mis olid pärit kahelt erinevalt patsiendilt. Pärast ravi oli neli patsienti koloniseeritud mitme erineva LB tüvega, kellel esines TAA. Meie esialgsed tulemused näitavad, et pärast BV ravi on tendents TAA-d omavate LBde arvu suurenemisele.

## Parodontiidi seos tervisliku seisundiga ning selle majandusliku hindamise võimalused

**Monika Reesev** – arstiteaduse V kursus

Juhendajad: Kersti Meiesaar – TÜ tervishoiuökonomika õppetool; Mare Saag – TÜ stomatoloogia õppetool

Viimase aastakümne jooksul on maailmas tehtud hulgaliselt tõenduspõhiseid uuringuid hambahaiguste võimalikust mõjust inimese tervislikule seisundile. Eesti Haigekassa tellis 2002. a uuringu “Elanike ootused arstiabi suhtes”, millest selgus, et viimase 12 kuu jooksul külastas hambaarsti ainult 31% küsitletutest. Võrreldes eelnevate aastatega on protsent oluliselt kahanenud (1999. a 49%). Töö eesmärgiks oli analüüsida parodontiidi mõju inimeste tervislikule seisundile, kasutades majandusliku hindamise meetodeid.

Metoodikaks oli artiklite otsing meditsiinialastest andmebaasidest. Analüüs näitas, et parodontiidi esinemise kohta Eestis andmed puuduvad. Kirjanduse põhjal esineb parodontiiti umbes ühel kolmandikul inimestest ja sel on oluline roll mitme süsteemse haiguse riskitegurina. Parodontiidiga kaasneb suurem risk kardiovaskulaarsete

haiguste tekkeks; parodontiidiga naistel sünnib sagedamini enneaegseid ja madala sünnikaaluga lapsi; kasvab risk respiratoorse infektsiooni tekkeks; suureneb süsteemsete põletikunäitajate ja hüübimisfaktorite kontsentratsioon veres. Efektiivne parodontiidi ravi aitab hoida II tüüpi diabeediga patsientidel nende veresuhkru taset parema kontrolli all. Eestis pole keskmisest madalama sissetulekuga inimestele (sh üliõpilastele) hambaravi vajalik koguses kättesaadav. Samas on tõestatud, et nendel inimestel esineb parodontiiti sagedamini. Alates kahekümnendatest eluaastatest suureneb destrukttiivne parodontiidi esinemissagedus.

Ettepanek raviteenuste rahastajatele Eestis – kompenseerida osaliselt või täielikult kõigi statsionaarses õppevormis haridust omandavate kuni 25aastaste noorte hambaraviteenust.

## Ägeda ja kroonilise mittespetsiifilise alaseljavalu konservatiivse ravi meetodite majandusliku efektiivsuse hindamise võimalused

**Merike Toomik** – arstiteaduse V kursus

Juhendajad: Kersti Meiesaar – TÜ tervishoiu instituut; Maire Audova – TÜ Kliinikumi spordimeditsiini ja taastusravi kliinik

Alaseljavalu on tänapäeva ühiskonnas väga levinud probleem, põhjustades patsiendi elukvaliteedi märkimisväärset halvenemist ning töövõimetust. Ajutine ja püsiv töövõimeetus ning ravile kuluvad summad on ühiskonnale suureks koormaks.

Eesmärgiks oli koostada ülevaade mittespetsiifilise alaseljavalu konservatiivse ravi meetoditest ning hinnata nende majanduslikku efektiivsust. Ülevaade põhineb 47 artikli täistekstil või kokkuvõttel, artikliotsing tehti NHSCRD, Cochrane Library, SBU ja ISI Web of Knowledge andmebaasist ajavahemikul veebruarist maini 2004.

Majanduslik hindamine on kulude ja efektide hindamine ning nende võrdlemine efektiivsusnäitaja kaudu ning seda on mõtet teha vaid kliiniliselt efektiivsete ravimeetodite kohta. Vaatamata suurele hulgal alaseljavalu

konservatiivset ravi käsitlevatele uuringutele on mitme ravimeetodi kliiniline efektiivsus veel ebaselge. Enamik allikaid on ühisel nõul järgmiste meetodite kasulikkuses: 1) äge mittespetsiifiline alaseljavalu – mittesteroidsete põletikuvastaste preparaatide, paratsetamooli ja lihasrelaksantide kasutamine ning tavapärase liikumisaktiivsuse säilitamine; 2) krooniline mittespetsiifiline alaseljavalu – ravikehakultuur, spinaalsed manipulatsioonid, massaaž, kognitiiv-käitumisteraapia ja multidistsiplinaarsed raviprogrammid. Majanduslikku hindamist raskendab nõutava kvaliteediga uuringute vähesus, sh vead metodoloogias ja väikesed uuringurühmad, mis ei taga statistilist usaldusväärsust, ning erinevate hindamiskaalade kasutamine, mis muudab erinevates uuringutes saadud tulemuste võrdlemise keeruliseks.

# Dehüdroepiandosteroon põhjustab anaeroobse glükolüüsi osakaalu suurenemist neuronite energiaproduktsioonis

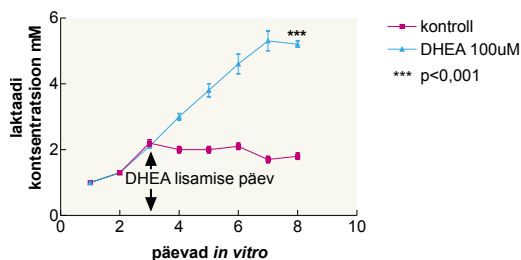
Üllar Mätas – arstiteaduse osakond

Juhendajad: Allen Kaasik, Džamilja Safiulina, Aleksander Žarkovski – TÜ farmakoloogia instituut

Sissejuhatus. Dehüdroepiandosteroonil (DHEA) väidetakse olevat mitmeid kasulikke toimeid nagu rasvumisvastane, hüpoglükeemiline, vähivastane, antiaterosklerootiline toime ning võime takistada ka aju vananemist. Nende toimete mehhanismid ei ole teada. Mõned tööd kirjeldavad DHEA antiproliferatiivset ja apoptootilist toimet loomamudelites ja maliigsetes rakuliinides. Neid efekte seostatakse DHEA glükoos-6-fosfaadi dehüdrogenaasi pärssiva toimega, mis vähendab nukleotiidide sünteesi. Mõned tööd näitavad, et DHEA kahjustab maksa, kutsudes esile mitokondrite proliferatsiooni ja kasvajate teket. Meie esialgsed tulemused näitavad, et DHEA pärsib hingamisahela 1. kompleksi. Kontrollimaks kas DHEA efekt hingamisahela esimesele kompleksile pärsib mitokondrite aktiivsust *in vitro*, otsustasime kontrollida, kas DHEA põhjustab anaeroobse glükolüüsi osakaalu suurenemist rakkude energiaproduktsioonis.

Töö eesmärk. Selgitada kas DHEA mitokondriaalset aktiivsust inhibeeriva toimega kaasneb glükoolüüsi aktiivsus ning laktaadi akumulatsioon.

Materjal ja meetodika. Katsetes kasutati primaarset väikeaju granulaarrakkude kultuuri. Glükoosi ja laktaadi kontsentratsiooni mõõdeti, kasutades ensümaatilist meetodit spektrofotomeetriliselt.



Tulemused. Oma eksperimendis näitasime, et DHEA on võimeline farmakoloogilistes kontsentratsioonides (100  $\mu$ mol) esile kutsuma rakusurma. Mõõtes glükoosi ja laktaadi kontsentratsiooni kultuuri söötmes, leidsime, et DHEA juuresolekul väheneb glükoosi kogus kiiremini kui kontrollrühmas ning samaaegselt akumulatsioon laktaat söötmesse (laktaadi sisaldus kontrollrühmas  $1,8 \pm 0,1$  mmol ning 5 päeva pärast DHEA lisamist  $5,2 \pm 0,1$  mmol;  $p < 0,001$ ).

Kokkuvõte. Tulemused näitavad, et DHEA põhjustab anaeroobse glükolüüsi osakaalu suurenemist rakkude energiaproduktsioonis. See viitab sellele, et DHEA inhibeerib mitokondriaalset hingamisahelat ka neuronalses kultuuris, mis võib olla antiproliferatiivse ja apoptootilise efekti täiendavaks põhjuseks.