

*Teaduspreemia pikaajalise tulemusliku  
teadus- ja arendustöö eest*

Mihkel Zilmer



Foto: Birgit Püve

## MAAPOISI RADA

### Minu motod

*Normaalne ühiskond toimib üksnes teaduspõhisuse ja mõistuspõhise mõtlemise kooskasutamisel.*

*Targemaks ning seeläbi võrdsemaks ja tasakaalustatumaks muudab inimesi nende süsteemne harimine.*

Kirjapandu ei soovi tugevdatud tonaalsusega kirjeldada oma saavutusi ega tekitada kaastunnet korduvate tõsiste väljakutsete ilmnemisel. Olen veendunud, et just sel viisil kirjapandu on huvipakkuv ja võiks aidata mõnda teadustee ette võtnud isikut, kel tekib hirm raskuste ees või probleemid kas liiga rohke või liiga vähese tuntuusega. Esitan ka mõtlemise ja tegutsemise mudeli, mille järgimise väljundiks on korduv suur rahulolu. Kirjapandu pole biograafia. Avalikustan vaid mind ja minu mõtlemist (sh teadusmõtlemise arengut) väga oluliselt mõjutanud ja muutnud asjaolusid ja ajahetki. Usun, et nende lugemine ja mõistmine on lugeja jaoks väärtuslik ka laiemas mõttes.

### **Iseseisvat tegutsemist ja mõtlemist treeninud väljakutsed lapsepõlves ja varases koolieas**

Sündisin aastal 1948 Valgamaal. Koolieelne lapsepõlv oli väga raske (pole kurtmiseks!). Isa hülgas pere, kui olin kahe- ja vend nelja-aastane, abi temalt enam ei tulnud. Ema pidi rügama pikki kolhoosipäevi pere (vanaema, vend Kaarel, mina) minimaalsekski toitmiseks, selga-jalga vähemalt hädavajaliku leidmiseks. Mul tuli väga varakult alustada iseseisvat tegutsemist. Esimene väga oluline sündmus minu jaoks oli järgmine. Elasime 50 meetri kaugusel Lepa algkoolist. Kui vanaema meid korraks tähelepanuta jättis, vudisime Kaarliga (tema üle nelja-aastane, mina peaaegu kolmene) kohe koolimaja juurde. Juhataja, kes oli ka kooli ainus õpetaja, tuli välja ja küsis, mida me tahame. Kaarel hüüdis tungivalt: „Tahan kooli tulla!“ Õpetaja vastas, et pole ruumi koolipingi jaoks, sest väikeses neljaklassilises koolis oli natuke üle kümne õpilase ja vaid üks väga väike ruum.

Ema oli just kodus, kui koju vudisime. Kuulas meid, pesi puhtaks lehmälüpsitaburetikesse, ütles, et toogu me see iga kord tagasi, lehma on vaja lüpssta. Läksime tagasi, koputasime, õpetaja laskis klassi ja algaski teadmiste ja harituse omandamine lehmälüpsipingil. Tüüpiline olukord, kus „ema viis käekõrval kooli“,



Asu talumaja selle põõsa juurest kõik see algas. Keskel ema Lydia, vasakul Kaarel (riiklik spordi elutööpreemia 2022. aastal), paremal Mihkel (riiklik teaduse elutööpreemia 2023. aastal). Foto: erakogu

jäi meie puhul lihtsalt ära. Enamasti käisin vennaga kaasas ja kui tuli õige aeg kooli minna, sujus neljaklassilise hariduse omandamine kergelt. Eluline tõdemus: algkapitali tekkeks tulevikuks (ka teaduse mõttes) pole määrav see, mis pingil ja kus koolis alustad, vaja on tugevat sisemist tungi teadmiste juurde väga varases lapsepõlves.

Teine oluline asjaolu. Koolitee (5.–7. klass) jätkus seitsme kilomeetri kaugusel Pügeri koolis. Seal käimise võimalused olid tõelised väljakutsed: esiteks – üli-varajane liinibuss (tõusma pidi pool neli!), kõndima pidi kaks kilomeetrit bussipeatusse ja koolist koju jalgsi seitse kilomeetrit; teiseks – pusida nõoriga jalgade küljes olevate raskete puusuuskadega läbi lume, päevas 14 kilomeetrit; kolmandaks – sõltumata ilmast kõndida jalgsi 14 kilomeetrit. Igapäevane 14 kilomeetrit oli võimas füüsiline ja vaimne väljakutse, sain hakkama. Mulle see isegi meeldis, sest koolitee läbimiseks kulunud pika aja jooksul oli piisavalt aega paljude asjade (sh koolis antud kodutöö) läbimõtlemiseks (sügavamalt

mõtelda on mulle alati meeldinud), looduses eri aastaegadel toimuva ja külaelu märkamiseks. Selles vanuses alustasin künni-, külvi- ja koristustöödega emale antud põllukesel. Suhe maaga üha süvenes, nagu ka oskus märgata ja salvestada mällu külaelu nüansse. Eluline tõdemus: kõik kokku tekitas talupoegliku töerügamisvõime (pingelise teadustöö koormuste talumiseks väga vajalik omadus), aga salvestusid ka mingid alateadvuslikud mõjutused, mis tingisid aastaid hiljem spontaanseid sähvatusi, sh ka laulu „Eestimaa (Tuhanded külad)“ loomiseks.

### **Valga keskkool (8.–11. klass), Melli, neli kana, kitarr**

Õppimiseks (Valga on 14 km meie Asu talumajast) tuli väga kasina rahakoti tõttu leida Valgas pisike tuba ööbimiseks koolinädala sees. Läksime vennaga ühe pensionärist õpetaja koju. Ema oli kaasa pannud purgi koort ja viis muna, andsime need talle. Järgmisel päeval kohtudes kiitis ta koort ja mune taevani (Valga turult polevat ta nii häid kunagi saanud) ning uuris, kas ka võid on võimalik saada. Niisiis võisime enamikul kuudest tasuda üüri natuuras.



Meile oli see lausa õnnistus, et kuidagigi ots otsaga kokku tulla. Meenutan alati tänutundega lehm Mellit ja kanu nende majanduslikult ülivajaliku panuse eest keskkoolis õppimise võimaldamiseks, aga samal ajal ka minu toidulaua varustamise eest koolis ajutööks äärmiselt vajaliku kõrgeväärtusliku toiduga – inimese biokeemikuna tuli teadmine, et just loomsest toidukraamist tulevadki väga kõrge bioväärtusega valgud.

Lõin Valgas kitarristide ansambli, mängisime põhiliselt Valkas. See tõi pisut sisse, st kitarr ja muusika oli samuti hädavajalik abi keskkoolis õppimise jaoks. Õppimisega probleeme polnud, tasapisi süvenes soov saada inimese biokeemikuks. Muuseas, ülikoolis õppides sain ka süsteemse teadusvastuse, miks lapsepõlves ema käsul igal sügisõhtul seale viidud pangetäis keedukartuleid muutis pörssa mõne kuuga suureks rasvaseks seaks. NB! Inimeste rasvumine!

### **Ülikool, saatuslik murrang olukordade teistsuguse nägemise ja lahtimõtestamise tekkeks ning kuulsuse küllastatuse fenomen**

Astusin Tartu riiklikku ülikooli aastal 1966 sooviga saada inimese biokeemikuks. Suutsin dekaanidele selgeks teha soovi õppida biokeemiat kahe teaduskonna (bioloogia-geograafia- ning arstiteaduskond) vahelise individuaalplaani alusel. Aastal 1966 käivitus minu jaoks üks saatuslik periood, mis tekitas tõelise paradigmaatilise murrangu originaalseks asjade nägemiseks ja lahtimõtestamiseks, ootamatute nurkade märkamiseks. Nimelt käivitasime vanema kursuse poistega protsessi Rajacas.<sup>1</sup> Minu põhipanus oli laulude loomine ja ka osa sõnuminumbrite (sh tol ajal Eestis tundmatu musta huumori numbrid) väljamõtlemine.

Protsess Rajacas oli tolle aja kohta väga originaalse mõtlemise ja vaimsusega keskkond (toimusid ka tulised teadusvaidlused), milles elamine ja protsessi arendamine muutis ja arendas pööraselt minu mõtlemisvõimet, nägemaks asju teiste nüanssidega, erinevate nurkade alt. Saavutasime paari aastaga tohutu populaarsuse (meedia abita, sest ENSV-le sobimatut protsessi ei tohtinud meedia kiita). See muutus nii suureks, et partei<sup>2</sup> ei julgenud meid ülikoolist välja visata. Protsessi esmalaine lõppes, kui lõpetasime ülikooli, kuid suur populaarsus ja kuulsus jätkus ka järgmises laines.

Kuulsus on aga ohtlik, võib saada saatuslikuks. Näiteid on oi kui palju. Mul aga vedas pööraselt. Nimelt tabas mind aastal 1973 järsku äratundmine, et mul on kuulsusevajaduse hulk ja mõdt täis. Toimus tõeline vaimne vabanemine, kuna kadus igasugune soov olla ka edaspidi pildil ja esiplaanil. Leidsin asemele suurepärase tegutsemismudeli: teen tulevikus nii, et minu tegevus aitaks teistel tuntuks saada, ja jään ise tagaplaanile, kus vähegi võimalik. Kogu järgneva aja oleni nii toimetanud, saades vastu suurt rahuldust sellest, et aitan minuga seotud ini-

<sup>1</sup> Vt rajacas.com, nupp „ajalugu“.

<sup>2</sup> Nõukogude Liidu Kommunistlik Partei – toim.

mestel astuda tublide kordaminekute rajal (tinglikult on need minu raja olulised kõrvalrajad) uusi samme ning püüan ise varju jääda. See on üks sisepõhjustest, miks olen juhendanud üle 30 doktoritöö (mitmed minu doktorandid on nüüd ise tublid kõrgeid riiklikke tunnustusi saanud professorid) ja miks tasapisi kujunes viljakas ja võrdväärne koostöö erinevate partneritega meilt ja mujalt.

Mulle on olnud väga oluline ka teine põhimõte: tee teadust, mis on võimalikult kiiresti rakenduv meditsiinilises praktikas, ja publitseeri tulemusi vastavate meditsiinieerialade väga heades teadusajakirjades, sest just neid ajakirju loevad ka praktiseerivad arstid kogu maailmas ja püüavad seda infot kasutada. Olen selle põhimõtte viljakust kogenud mitmetel rahvusvahelistel konverentsidel. Arstid tulevad ütleva, et nad uurisid minu tööd erialaajakirjas ja said teadusteavet selle praktiliseks rakendamiseks. Need juhtumid teevad südame eriti soojaks.

Minu kolmas oluline põhimõte on olnud järgida juba ülikoolis õppides ja ka edaspidi kangekaelselt vanaema kunagisi õpetusi: a) tee asjad, millega tegeled, süsteemselt selgeks; b) räägi asjadest alati nii, nagu nad on, mitte nii, kust tuul parajasti puhub või millise loosungi või sõnumiga hetkel vehitakse. Olen seda järginud ka teaduse populariseerimiseks kirjutatud raamatutes, esinemistes, raadiosaadetes ja mujal.

Punkti b) kangekaelne järgimine on mõnikord ilmselt tekitanud minu tagaselja kritiseerimist (süsteemne süvaanalüüs ei klapi nende, vabandust, dogmaatiliste inimese ainevahetusele mittevastavate arusaamadega). Lõuna-Eesti talupoeg, kes ma ju olemuselt olen, ütleb selle kohta ehtsas lõunaeesti keeles: „*It is no my business*, et need mõned persoonid pole neid asju süvitsi ja inimese ainevahetust puutuvalt süsteemselt selgeks teinud.“

Ma pole taoliste reaktsioonide peale pahane, sest esiteks olen tolerantne ja sõbralik ja teiseks tean ette, et mingi aja möödudes saan mõnusalt jälgida, kuidas ka kritiseerijad on pidanud õiget infot aktsepteerima, nt muna söömise teema, kolesterooli, või, suhkru, fruktoosi, kohvi teema jne, kui nimetada vaid tervisliku söömisega seotud teemasid. Sügavama huvi korral soovitan lugeda raamatuid „Normaalne söömine“ ja „Normaalne joomine“. Need ei ole kirjutatud mõttega saada kuulsaks ja rikkaks. Tegin seda ajal, kui internetis ja trükituna lademetes ilmunud mistahes-keelsete söömis- ja vedelike tarbimisrumaluste hulk ületas minu taluvuspiiri (Lõuna-Eesti talupojana on see mul suhteliselt kõrge). Juba „Normaalse söömise“ esmatrüki ilmumisel 2003. aastal leppisime kirjastusega kokku, et neid raamatuid ei reklaamita ja müügiarve edetabelitesse ei topita. Oli väga tore hiljuti kuulda kirjastajalt: „Mihkel, mul on kaks raamatut, mis müüvad rahulikult ja pidevalt, need on „Jussikese seitse sõpra“ ja „Normaalne söömine“.“ Ütlesin, et see on ju tore, sest seitse sõpra on suur väärtus ja mida rohkem inimesi hakkab sööma normaalselt, seda suurem on võimalus, et ka ühiskond muutub normaalsemaks.

## **Teadustööst, publitseerimisest, innovatsioonist ja arendustegevusest**

Kindlasti ei vaeva ma selles kirjutises lugejat viidetega enda töödele, sest minu erialal on need tõelistele huvilistele avalikult kättesaadavad biomeditsiinilise kirjanduse andmebaasis PubMed, paljud viimasel ajal täisartiklitena. Selgitan vaid lühidalt teadusega seotud arenguid, uurimistemade valiku sisulisi ja olulisi põhjuseid.

Süsteemne teadustöö algas 1971 arstiteaduskonna aspirantuuris. Aeg oli väga huvitav, mühinal kasvas molekulaarbioloogia populariseerimine Eestis, NSVL-is, välismaal (räägiti, et see lahendab kõik probleemid). Kuulsuse kiire kasv oli ka loogiline, mõiste ise kõlas ju väga võimsalt – bioloogia, ja koguni molekulaarne. Rõhutan kohe, et mulle polnud see üldsegi vastukarva, aga paraku reaalses teaduselus kaasnes sellega totaalse osa teadusrahastuse liikumine molekulaarbioloogia uuringutesse/uurijatele. Veel kord rõhutades: mul on alati olnud siiras heameel tublide molekulaarbioloogide tegemiste üle. Ma ise pole aga kunagi soovinud lihtsalt hüpata mingisse moodsasse ühispaati, saamaks sel viisil tuntuust ja tunnustust. Esiteks oli minu kuulsusejanu juba täitunud, teiseks olen alati olnud üsna sõltumatu aerutaja, olles samas ülimalt avatud koostööks mind sisuliselt huvitavatel teemadel. Aga veel. Laul „Eestimaa (Tuhanded külad)“ jt ning osalus protsessis Rajacas elimineeris kutsumise parteisse (see oli asja väga hea külg, sest sinna ma ei soovinudki astuda), aga paraku blokeeris see laul ja mõned muud Rajacase tegevused ka võimaluse minna välismaale täiendama. Tegin siis otsuse: rassin Eestis talupoeglikult teadusepõllul, kuid kindlasti vaid mind sisuliselt köitvatel teemadel. Neist alljärgnevalt räägingi.

Esmalt huvitusin Na-pumbast (Na,K-ATPaas<sup>3</sup>). See on rakumembraanis olev ensüümsüsteem, mis tekitab närviimpulsi levikuks vajalikud naatriumi- ja kaaliumigradiendid. Taipasin tutvumisel, et hirmus tähtis tegelane. Taipamine läks täppi, sest sellest sai kiiresti ainus ensüüm, mille teemal toimus igal aastal suur rahvusvaheline konverents. Minul neil esialgu osaleda polnud võimalik (vt eespool miks), aga Lõuna-Eesti talupoega ei saa ju see pisiasi rööpast välja lüüa. Tuli anda lihtsalt kõvasti hagu, mõeldes hoolikalt läbi, kuidas täpselt toimetada vähese rahalise ressursi tingimustes. Õnneks tekkis just sel ajal Tartus esimese ultratsentrifuugi kasutamisevõimalus, mis koos pikkade tööpäevadega (14–16 tundi) tagas esimese õnnestumise: töötasin välja piisava puhtusastmega Na,K-ATPaasi preparaadi isoleerimismenetluse ajukoest. Siis tuli ka esimene mitteavalik tunnustus: mul oli tollal NSVL-is parim ajukoepreparaat, meetodit tuldi omandama Moskvast ja mujalt.

Tegin sellega hulga mind huvitanud eksperimente ja publitseerisin info üleliidulise levikuga teadusajakirjades. Viisime Tartu ATPaasi-uuringud sellisele

<sup>3</sup> Naatrium-kaaliumadenosiinrifosfataas, mitmeid ülesandeid täitev ensüüm rakumembraanides – toim.

tasemele, et hakati rääkima neljast võrdväärsest ATPaasi-uuringute keskusest NSVL-is – Moskva, Tartu, Kiiev, Thbilisi. Lõpetasin aspirantuuri õigeaegselt kandidaadikraadi (nüüdne PhD) kaitsmisega aastal 1975 (juhendajad olid taiplikud, lastes mul selle ensüümiga vabalt tegutseda oma mõtete-vaadete alusel). Talupoeg muutus teadlaseks. Töö põhileiud: esmafaktid ajukoe Na-pumba täpspeenregulatsioonis ja selle aktiivtsentri struktuursuse kohta. Jätkasin teema edasiarendust, aga sisetung ütles: pead minema üha lähemale meditsiinile. Aastal 1992 kaitsesin meditsiinidoktori kraadi uute, just kehtima hakanud reeglite järgi Tartu ülikoolis, näiteks oli uudne ka välismaise oponenti nõue. Põhileiud: näitasime esmakordselt maailmas põhimõttelisi erinevusi Na-pumba talitluses ja regulatsioonis inimese kasvajalise ajukoe puhul võrreldes normaalse ajukoega.

Kuna tasapisi tekkis võimalus posterettekannete tegemiseks piiri taga ja mõni aasta varem alustati mõningate üleliiduliste teadusajakirjade tõlkimist inglise keelde, hakkasid välismaalt saabuma kirjad palvega saata reprinte. Tegemised Na-pumba alal jätkusid, olen juhendanud mitut selle teemaga seotud doktoritööd. Kuna olen heatahtlikult kuritarvitanud vestlusi oma sõpradega, kelle hulgas on ka mitmeid filolooge jt, treenimaks teaduse (sh hiljem ka toitumisteaduse) populariseerimist, selgitasin neile igal võimalusel väsimatult ka Na-pumba vajalikkust ja toredust. Sõbrad ütlesid muiates, et äkki saan Nobeli preemia. Vastasin, et minu rajacaslik intuitsioon ütleb, et Nobeli preemiani ma Na-pumbaga ei purjeta, selle saab aastal 1957 Na,K-ATPaasi avastanud J. C. Skou, ja kõik läkski nii.

Üks huvitav kõrvalepõige. Olen alati järginud põhimõtet, et minu doktorandid peavad käima välismaal konverentsidel, mina ei pruugi sõita. Üks minu doktorant oli hiljem Na-pumba konverentsil, tema juurde tuli härrasmees nimega Skou, kes oli siis juba Nobeli preemia laureaat, ja tundis huvi meie tegemiste vastu Na-pumba vallas. See polnud tavaline viisakusakt, sest ta teadis hästi fakte meie varasematest töödest. Saatis ka tervitusi Tartu ATPaasnikele. Seega – meid pandi tähele, meie artikleid uuriti, kuigi raudse eesriide tõttu oli mujal maailmas artiklite avaldamine sel perioodil meie jaoks praktiliselt lukus, polnud ka vajalikke rahalisi vahendeid. ATPaasi teemaga seonduvalt tekib jätkuvalt koostööd, sest aeg-ajalt kontakteeruvad mõned huvilised ja ma ei tõrgu kunagi jagamast oma eksperdiarvamust ka selles valdkonnas. Küll aga sai mulle selgeks, et mõned teised teemad on minu jaoks väga väljakutsuvad, sest nende kaudu võiks realiseeruda minu teadustegevuse süvasoov. Nimelt mõistsin, et inimese ainevahetuse professorina (mõned nimetavad mind nii) on mul väga head võimalused ja eeldused baasteaduse ja kliinilise teaduse ühendamiseks, seda ka siirdemeditsiinilise lähenemise mõttes ja erinevate haiguste mehhanismide ja riskide selgitamisel.

## **Siirdemeditsiinilised (sh kliinilise metaboolika) uuringud *high-grade* oksüdatiivse stressi kui haiguste kaaluka patogeneetilise faktori kohta**

Mis on oksüdatiivne stress (OxS)? Biomolekulide oksüdatsioon toimub inimorganismis pidevalt, kuid selle summaartoime hoitakse antioksidantsete süsteemide koostööga kontrolli all. Seega ei teki organismis probleeme, sest normaalselt on OxS-i põhjustavate faktorite summaartoime ja antioksidantsete süsteemide summaarvõimekus tasakaalus. Kui tasakaal häirub OxS-i põhjustavate faktorite toime suurenemise või organismi antioksidantse võimekuse vähenemise tõttu, võivad tekkida probleemid ja mõnikord on need väga tõsised. Soovi korral loe ka Kersti Zilmeri ja Mihkel Zilmeri 1994. aastal ilmunud raamatut „Oksüdatiivne stress ja antioksidantravi“. Paratamatult aeguvad sellised raamatud teatud info osas, kuid põhiasjadest saab üldpildi; aastal 1994 oli see aga täiesti uus emakeelne info.

Veel mõned põhjused, miks mind sütitas OxS: a) see oli täiesti uus asi Eesti teadusmaastikul just haigustega seonduvalt; b) visa töö süsteemse biokeemilise analüüsivõime arendamiseks (sellele aitasid tugevalt kaasa loengute tegemise ja lugemisega alustamine arstiteaduskonnas aastast 1973 ning originaalsete meditsiinilise biokeemia õpikute sarja loomisega alustamine) avas mulle OxS-i teema sügavuse ja tähtsuse mõistmise juba tollal, kui sellest kuulsin. Sain kohe aru, et võrreldes näiteks hormonaalsüsteemi regulatsiooniga on OxS-i kontroll ja regulatsioon inimkehas võrratult võimsam ja mitmetahulisem, seega – teema peab olema väga huvitav; c) mulle ei istunud maailmas levima hakkav arusaam, et OxS olevat rohkem kui saja haiguse põhjuseks ja OxS tuleb likvideerida antioksidantidega (just see tekitab antioksidantide promomise buumi maailmas).

Seetõttu algatasingi 1990. aastate alguses tolle aja võimalusi kasutades võimalikult süsteemsed teaduslik-kliinilised uuringud Eestis, uurimaks OxS-i rolli ja mõju erinevatele haigustele ja nende süvenemisele (ühendades baasteaduse ja kliinilise teaduse). See polnud kerge, sest mitmed Eesti autoriteedid tegid tagaselja maha vabu radikaale, antioksidante jne. Ma pole kunagi lasknud sellest ennast häirida. Olen tegutsenud alati veendunult ja võimalikult süsteemselt teemasse süvenedes. Meie selles võtmes toimunud tegevusi tunnustati aastal 1998 Eesti Vabariigi teaduspreemiaga meditsiini alal<sup>4</sup> (olin grupijuht). Juba tollal leidsime, et *low-grade*, mõõdukas OxS (kontrollitud) on vajalik füsioloogiline fenomen, kuid *high-grade* OxS (sügav, kestev) on tugev patogeneetiline faktor. Sel puhul on vajalik süsteemne lähemine, sh ka antioksidantsete süsteemide kompleksne mõjutamine ja toetamine. See on leidnud kinnitust meie edasistes OxS-i uuringutes ja maailmas toimunud arengutes OxS-i valdkonnas. Kuna haiguste süvenemise faas tekitab kindlasti *high-grade* OxS-i, peaks süsteemne tegutsemine (mitte üksikute vitamiinide, ainete kasutamine) kuuluma sel puhul süsteemsesse ravistrateegiasse. Paralleelselt algatasin OxS-i uuringute integree-

<sup>4</sup> Vt [https://et.wikipedia.org/wiki/Eesti\\_Vabariigi\\_teaduspreemia](https://et.wikipedia.org/wiki/Eesti_Vabariigi_teaduspreemia)



rimise meditsiinilise metabooloomika siirdemeditsiiniliste uuringutega Eestis, mis on väga oluline kliinilise teaduse jaoks.

### **Biomeditsiinilise teaduse – sh meditsiiniline metabooloomika – ja kliinilise praktika jaoks olulised sünergistlikud (siirdemeditsiinilised) uuringud kardiovaskulaarhaiguste puhul, sh veresoonte endoteeli ja arterite jäikuseuuringud**

Esmalt mõistete kohta. Metaboliidid on madalmolekulaarsed orgaanilised ühendid inimorganismis, mis totaalses enamikus on ainevahetuse protsesside (metabolismi) vaheühendid, osa neist ka metabolismi lõpp-produktid. Metabooloom on kõikide metaboliitide kogum (analoogia genoomi ja proteoomiga). Metabooloomika viitab metaboliitide süstemaatilisele tuvastamisele ja kvantifitseerimisele, metaboolse profiili koostamiseks tervise või haiguse hindamiseks. Näiteks on võimalik tuvastada antud haiguse metaboolne profiil (*metabolic signature*), st millised muutused metaboolses profiilis on seotud antud haiguse kõrge riskiga ja/või patogeneesi mehhanismidega.

Kuna paljude metaboliitide hulgas veres, koes on väga madalad, tuleb metabooloomika puhul kasutada spetsiaalset tipp tehnoloogiat, nagu mass-spektromeetrid ja tuumamagnetresonants (NMR)-spektroskoopiat. Metabooloomika uuringud on läbimurdeala ka kliinilise meditsiini jaoks. Lihtne selgitus: geenide info rakendub valkude tootmiseks, valkude talitus viib metaboliitide tekkeni, st kogu asi realiseerub lõppkokkuvõttes ju üle metaboliitide muutuste. Järelikult on tervise ja haiguse metabooloomika, selle muutuste (*metabolic signature*) uuringud väga suure teadus- ja praktilise väärtusega, sest sel tasemel on võimalik teha spetsiifiliste manipulatsioonidega ka kliinilise praktika jaoks praktilisi sekkumisi (teadustulemuste translatsioon kliinilisse praktikasse, siirdemeditsiin).

See väga huvitav teaduslik-praktilise sisuga tegevus algas tegelikult sellest, et rajasime esimese endoteeliuuringute keskuse Eestis (Rein Teesalu, Andres Pulges, mina), mille edasiarendamise lülitus kohe ka Jaan Eha. Panime keskust juhtima kaks direktorit (eluterve huumor on meile alati meeldinud; kui küsiti, miks kaks direktorit, ütlesime, et endoteel nõuab seda), kaks meie juhendatud väga andekat noort doktorikraadiga kolleegi (Jaak Kals, Priit Kampus). Kindlasti soovitan minna uurima ka endoteeliuuringute kodulehekülge.<sup>5</sup> Meie siirdemeditsiinilisi uuringuid tunnustati aastal 2013 Eesti Vabariigi teaduspreemiaga arstiteaduse valdkonnas<sup>6</sup> (Mihkel Zilmer, Jaan Eha). Piiratud ruumi tõttu pole

<sup>5</sup> <https://kliinilineditsiin.ut.ee/et/sisu/sudamekliiniku-teadustoo?>

<sup>6</sup> Eha, J., Zilmer, M. 2013. Teaduspreemia arstiteaduse alal uurimuste tsükli „Südame- ja veresoonekonna siirdemeditsiinilised uuringud“ eest. – Eesti Vabariigi teaduspreemiad 2013. Eesti teaduste akadeemia, Tallinn, 116–122, [https://www.akadeemia.ee/wp-content/uploads/2020/05/teaduspreemiad\\_2013.pdf](https://www.akadeemia.ee/wp-content/uploads/2020/05/teaduspreemiad_2013.pdf)

võimalik välja tuua paljusid olulisi tulemusi, mis on selle temaatika raames juba saadud ja mis on trükist kohe veel tulemas, sest tegevused toimuvad pidevalt. Siia aga üks kuiv arvuline fakt: teemaga seondult on mul ainuüksi viimasel viiel aastal ilmunud üle 20 andmebaasis Web of Science nn Current Contents (CC) ajakirjade valikusse kuuluva artikli väga heades meditsiinilis-kliinilise fookusega teadusajakirjades. Siiski mainin lühidalt ära, millega teema raames on juba tegeldud: veresoonte funktsionaalsuse mitteinvasiivsete uuringute kompleksi rakendamine: endoteeli düsfunktsionaalsus, väikeste arterite jäikus, aordirõhk; veresoonte seinte ehituse muutused ja veresoonte struktuur-funktsionaalsuse profileerimine biokeemilis-kliiniliste, sh ka metabooliliste markerite abil; uued riskifaktorid; võimalikud vaskuloprotektiivsed ühendid, O<sub>x</sub>S-i roll südame- ja veresoonte haiguste patogeneesis.

Lugeja jaoks markeerin mõned tehtud töö momendid lihtsustatult. Endoteel on veresoonte seinte sisekiht, millel on hulgi tervisthoidvaid rolle. Kui endoteel muutub aga düsfunktsionaalseks, on see krutsiaalne rea patoloogiliste seisundite tekkes, milles keskne on ateroskleroosi kõrge riski teke ja ateroskleroosi intensiivne areng (NB! patsiendi kolesteroolinäidud võivad seejuures olla täiesti normis). Kui olime rajanud esimese endoteeliuuringute keskuse Eestis, oli patsientidel kohe võimalik mitteinvasiivselt (veresoonte sisenemata) uurida endoteeli düsfunktsionaalsust, väikeste arterite jäikust, aordirõhku jne. Väga väärtuslik info kliinilise praktika jaoks ja väga personaalne lähenemine (personaalmehitsiin).

Üks näide. Organkahjustusi (aju, neerud, maks jt) põhjustavad eeskätt normist kõrgemad vererõhu väärtused aordis (aordirõhk). Teisisõnu pole käsivarrelt mõõdetud mingil määral kõrgem vererõhu väärtus siis veel tõsine probleem, kui aordis on rõhk normis. Tore teadmine oli maailmas olemas, aga polnud uuringute alusel välja töötatud referentsväärtusi (vanusepõhiseid normväärtuste vahemikke) aordirõhu jaoks. Meie endoteelikeskuses tehtud ja meie muude uuringute andmed lülitati suurpaketti (koostöö kolleegidega välismaal), mis töötas välja maailma esimesed vanusepõhised aordirõhu referentsväärtused, mida said kohe kasutada kõik haiglad maailmas, kui nad vaid tahtsid. Selle töö tegemist kogeda oli tõesti tore tunne. Teadustöö puhas praktiline väljund. Rahvusvahelises koostöös leidsime lisaks ka täiesti uusi metaboolseid südame- ja veresoonehaiguste riski- ja kaitsefaktoreid jne. Siinkohal ma tegemiste ja leidude loeteluga ei jätkaks, kuid kindlasti soovitan veel kord, et kasulik on uurida ka endoteeliuuringute keskuse kodulehekülge. Ja veel – viimasel ajal on doktorantuuri astuda soovijate huvi endoteelikeskuse tegevuse vastu üha suurem ja ma taipan nende aina suureneva huvi süvapõhjust.

## **Neurodegeneratiivsete seisundite biokeemilis-metaboolne profileerimine (transgeensed loomad, Alzheimeri haigus, esmase episoodi psühhoos, krooniline psühhoos) edukamate ravistrateegiate väljaarendamiseks**

Huvi neurodegeneratiivsete seisundite uurimise vastu tekkis mul tegelikult ammu, publitseerisime sel teemal tasapisi ka mitmeid artikleid huvitavate leidudega, sh ka Alzheimeri tõvega seonduvalt. Kui aga osutus võimalikuks alustada (väga oluline oli stardiks Veiko Vasara kui psühhiaatriakliiniku juhi tõeline teadusmeelsus) esmase episoodi psühhoosi biokeemilis-metaboolset profileerimist aastal 2006–2012 koostöös Eero Vasara ja Liina Haringuga, muutus see üliatraktiivseks, sest võimaldas oma metaboolseid teadmisi ja ekspertiisi linkida nende kahe inimese väga tugeva kompetentsusega. Näiteks Eero Vasara sügav kompetents loomkatsete valdkonnas, aga ka inimese füsioloogias (see on ju sõsaraine minu meditsiinilise biokeemia mõttes). Oleme esmase episoodi psühhoosi uuringutega seoses viimaste aastate jooksul publitseerinud rohkem kui kümme artiklit soliidsetes ajakirjades ja neid on ilmumas veel. Mainin veel järgmist – ja see ei ole uhkeldamine –: viimastel aastatel tsiteeritakse praktiliselt igas suuremas ülevaateartiklis skisofreenia kohta meie metaboolmika töid ja tihti lausa graafikutel ja tabelites.

Mul oli väga hea meel ka ühe torema äsjase sündmuse tõttu kahel põhjusel: a) Eero Vasara juhitud teadusgrupp sai arstiteaduse aastapreemia 2021, b) ma sain järgida oma mudeli põhimõtet (vt eespool). Äsja (jaanuaris 2023) tuli veel üks meeldiv teade. Nimelt lülitus konsortsiumi Nature portfelli jaanuarist 2023 uus ajakiri Nature Reviews Bioengineering, mille avanumbris oli lühiartikkel „Translating metabolomics into clinical practice“, kus lühiduse tõttu tohib olla vaid kümme viidet. Selle väga hoolika valiku hulka oli võetud meie doktorandi artikkel „Metabolomics approach revealed robust changes in amino acid and biogenic amine signatures in patients with schizophrenia in the early course of the disease“,<sup>7</sup> mis on ka doktorandi aastal 2023 valmivas doktoritöös. Sellised faktid teevad alati lisarõõmu.

### **Innovatsioon ja arendustegevus.**

#### **Probiootikumid, prebiootikumid, funktsionaalne toit, sh koostöö ettevõtetega**

Sain olla üks süsteemsete teaduslik-praktiliste meditsiinilise tähtsusega uuringute alustajatest probiootikumide, prebiootikumide ja funktsionaalse toidu valdkonnas Eestis. Selles valdkonnas toimus väga sisukas koostöö piimhappebakter ME-3 mõttes Marika Mikelsaare juhitud grupiga. Oma grupist tahaksin ära märkida

---

<sup>7</sup> Parksepp, M., Leppik, L., Koch, K., Uppin, K., Kangro, R., Haring, L., Vasar, E., Zilmer, M. 2020. Metabolomics approach revealed robust changes in amino acid and biogenic amine signatures in patients with schizophrenia in the early course of the disease. Scientific Reports, 10, 13983, <https://doi.org/10.1038/s41598-020-71014-w>

Tiiu Kullisaare suurt panust. ME-3 uurimine on saanud mitmeid kodumaiseid ja rahvusvahelisi tunnustusi erinevatel konkurssidel (Euroopas, Soomes, Koreas).

Olen panustanud pidevalt uute teaduspõhiste innovaatiliste tervisele soodsa toidutoodete loomisse, arendanud nende kliinilisi uuringuid ja tulemuste kajastamist rahvusvahelistel teaduskonverentsidel ning publitseerimist. Näiteid: *Lactobacillus fermentum* ME-3-ga rikastatud piimatooted (Eesti turul juba 20 aastat, mitmed auhinnad Eesti parimate toiduainete konkursil), piimašokolaad (aastal 2020 rahvusvahelise konkursi „Monde Selection 2020“ hõbemedal), juust Andre Salute (aastal 2021 konkursi „World Cheese“ pronksmedal) jt. Leian, et need on ju Eesti edulood teadussiiret silmas pidades.

Olen panustanud pidevalt ka sellesse, et Eesti arstiteadus ei jääks kõrvale teaduspõhiste süsteemsete toidulisandite loomisest ning nende tõenduspõhisuse tõestuseks vajalike erinevate kliiniliste uuringute läbiviimisest ning publitseerimisest. Näiteks loodi Tartu ülikooli litsentsi alusel koostöös Prantsuse firmaga VF Bioscience teaduspõhine toidulisand Reg'Activ Cholesterol. See kliiniliste uuringutega tõestatud teaduspõhine preparaat on leidnud kasutamist hüperkolesteroleemia, *low-grade* põletiku puhul ja see omab ka teatud antidiabeetilist. Teaduslik-praktiline arendustegevus ja innovatsioon on võimaldanud tuua Tartu ülikooli hulga patente (Eesti, Euroopa, Vene Föderatsioon, USA, Jaapan, Hiina jt), kus olen üks autoritest.

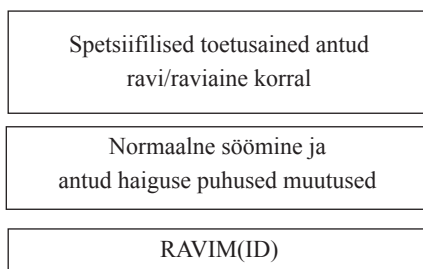
Minu teadusgrupp on kuulunud pidevalt teaduse tippkeskuste koosseisu (praegu on selleks genoomika ja siirdemeditsiini tippkeskus). Lisan ka valiku teadusasutusi ja -kliinikuid, kellega on olnud kõige rohkem koostööd (südamekliinik, anesthesioloogia ja intensiivravi kliinik, nahahaiguste kliinik, spordimeditsiini ja taastusravi kliinik, kirurgiakliinik, traumatoloogia- ja ortopeediakliinik, kopsukliinik, lastekliinik, sisekliinik, psühhiaatriakliinik, närvikliinik ning Põhja-Eesti regionaalhaigla).

Väga mõnus on aastate jooksul olnud umbes 6000 üliõpilase õpetamise ja nende biokeemilis-meditsiinilise mõtlemise arendamisega tegelemine. Sel on kindlasti olnud oma mõju ka minule oma rajal toimetamisel ja see on aidanud oluliselt kaasa, arendamaks ka teaduse populariseerimise tegevuste mitmekülgset rakendamist Eesti inimeste jaoks kuni tädi Maalini välja.



## Tulevik

Mõtteid on, mõned on juba ka töös. Mainin siinkohal ühte. Kindlasti tahaks metaboolmist lähenemist kasutada süsteemse ravimise strateegia arendamiseks, sest juba ammu olen selgitanud, et kui ravi on **pikemaajalisem**, saab süsteemsest ravimisest rääkida vaid siis, kui rakendada kolme plokki (vt joonist 1).



Joonis 1. Süsteemse ravimise kolm plokki.

Toon selgituseks ühe näite. Kui antud ravim segab kaltsiumi imendumist, tuleb söömisel teha muudatusi. Süüa sagedamini toiduaineid, mille puhul oleks aga täidetud **oluline teaduspõhine tingimus, et sellest toiduainest saaks inimorganism kaltsiumi väga hästi kätte ja seda ainevahetusele toimivas hulgas**. Tavaline info, et see ja see on ju kaltsiumirikas, siin ei kehti – nt spinat on ka kaltsiumirikas, kuid ei täida seda haiguspuhust tingimust. Kui raviaine segaks aga ka kaltsiumi metaboolseid rolle, lisanduks selle probleemi lahendamise või vähendamise jaoks **mõned spetsiifilised toetusained** (see nõuab süsteemseid teadmisi ainevahetusest ja antud konkreetse probleemi lahendamiseks sobiva(te) tipp-toetusaine(te) toimet ja metabolismi täpset tundmist). Sellise plokkskeemi rakendamine on ju tegelik süsteemne ravi: ravitoime muutub efektiivsemaks, vähem on kõrvaltoimeid. Kliinilise metaboolika info saamine, analüüs ja lisandumine aitab seda muuta võimalikult persoonipõhiseks.

Olen oma pereliikmetele Kerstile, Chrisile, Kristelile ja Mihkel juniorile väga tänulik, sest nad on alati mõistnud minu tegevuste eesmärgi ja sisu. Täna kõiki lähedasi kaasteelisi, eriti soojalt raja hargnemiste edasiviijaid. Lõpetaksin ühe oma sõnumilaulu esimese reaga: „Kõike (kõiki) küll ei jõua laulu panna ...“.

## Mihkel Zilmer

Sündinud 15. detsembril 1948 Valgamaal

- 1959 Lepa algkool
- 1962 Pügeri kool
- 1966 Valga keskkool
- 1971 Tartu ülikool, biokeemia (bioloogia-geograafia teaduskonna ja arstiteaduskonna vaheline eriprogramm)
- 1976 Tartu ülikool, bioloogiakandidaat biokeemia erialal (PhD)
- 1982 biokeemiadotsendi riiklik ametikutse (VAK)
- 1992 Tartu ülikool, meditsiinidoktor

Ametikohad Tartu ülikooli arstiteaduskonnas:

- 1975–1978 biokeemia kateedri nooremteadur
- 1978–1979 hormonaalse regulatsiooni labori vanemteadur
- 1979–1992 biokeemia kateedri dotsent
- 1992–1997 biokeemia instituudi korraline professor, üldise biokeemia õppetooli juhataja, üldise biokeemia professor
- 1994–2013 biokeemia instituudi juhataja
- 1997–... biokeemia instituudi meditsiinilise biokeemia korraline professor
- 2013–... bio- ja siirdemeditsiini instituudi biokeemia osakonna juhataja
- 1998 Eesti Vabariigi teaduspreemia – arstiteaduse aastapreemia „Oksüdatiivse stressi patogeneetiline aspekt arteriaalse hüpertensiooni, südamepuudulikkuse, sepsise ja ajukahjustuse puhul“ kollektiivi juhina
- 2002 Eesti Punase Risti III klassi teenetemärk
- 2006 Eesti kultuurkapitali kehakultuuri ja spordi aastapreemia
- 2013 Eesti Vabariigi teaduspreemia – arstiteaduse aastapreemia „Südame- ja veresoonekonna siirdemeditsiinilised uuringud“ koos akadeemik Jaan Ehaga
- 2018 Tiiu Silla elutööpreemia pikaajalise süstemaatilise teaduse ja tehnoloogia populariseerimise eest
- 2020 Eesti Rukki Seltsi<sup>8</sup> Rukkiräagu kultuuriauhind<sup>9</sup> Eesti toitumiskultuuri edendaja
- 2020 Tartu linna aukodanik ja Tartu Suurtähe kavaler

<sup>8</sup> [https://et.wikipedia.org/wiki/Eesti\\_Rukki\\_Selts](https://et.wikipedia.org/wiki/Eesti_Rukki_Selts)

<sup>9</sup> [https://et.wikipedia.org/wiki/Rukkir%C3%A4gu\\_kultuuriauhind](https://et.wikipedia.org/wiki/Rukkir%C3%A4gu_kultuuriauhind)