

Tartu Ülikool
Psühholoogia instituut

Silja Kuusik

**OKSÜTOTSIIINI RETSEPTORI GENOTÜÜBI SEOSED AGRESSIIVSUSE JA
STRESSIROHKETE ELUSÜNDMUSTEGA**

Uurimistöö

Juhendaja: Kariina Laas, PhD

Läbiv pealkiri: *OXTR* rs53576 ja agressiivsus

Tartu 2016

Oksütotsiini retseptori genotüübi seosed agressiivsuse ja stressirohkete elusündmustega

Kokkuvõte

Oksütotsiini retseptori geeni on seostatud agressiivsuse ja prosotsiaalse käitumisega. Käesolevas töös uuriti Eesti laste isiksuse, käitumise ja tervise longituuduuringu (ELIKTU) valimi nooremal kohordil longitudinaalselt *OXTR* rs53576 polümorfismi seoseid stressirikaste keskkonnatingimuste ja agressiivse käitumisega. Perekeskkonna ja stressirohkete elusündmuste (SLE) andmeid raporteerisid uuritavad 15-aastaselt (n=483) kasutades Tartu Peresuhete Skaalat. Agressiivsuse andmed raporteeriti 25-aastaselt (n=427) Buss ja Perry agressiivsuse küsimustikuga. A/A genotüübiga mehed raporteerisid vähem soojust ning G-alleeliga naised vähem viha. Mitmese lineaarse regressioonanalüüsi kohaselt osutusid agressiivsuse koondskoori ja füüsilist agressiivsust ennustavateks prediktoriteks sugu, väärkohtlemine või SLE ning soo, genotüübi ja vastavalt SLE või väärkohtlemise koosmõju. Representatiivses valimis saadud tulemuste kohaselt ennustab *OXTR* rs53576 A/A genotüüp soodsama keskkonna korral suuremat üldist ja füüsilist agressiivsust, ja seda eriti meestel.

Märksõnad: *OXTR* rs53576, agressiivsus, stressirohked elusündmused, väärkohtlemine

Associations of oxytocin receptor genotype with aggression and stressful life events

Abstract

Oxytocin receptor gene has been associated with aggression and prosocial behavior. In the current paper *OXTR* rs53576 polymorphism associations with stressful life events and aggressive behavior were researched using the younger cohort of the longitudinal Estonian Children Personality Behaviour and Health Study (ECPBHS). Family relations and stressful life events (SLE) data were reported at the age of 15 (n=483) using Tartu Family Relationships Scale. Aggression data was reported at the age of 25 (n=427) using Buss and Perry Aggression Questionnaire. Males with A/A genotype reported less warmth in family relations and females with G-allele less anger. Multiple linear regression analysis revealed that sex, maltreatment or SLE and an interaction between sex, genotype and either SLE or maltreatment predicted higher physical and overall aggression scores. According to the results obtained from a representative sample *OXTR* rs53576 A/A genotype predicts higher physical and overall aggression scores in favorable environment, especially in males.

Keywords: *OXTR* rs53576, aggression, stressful life events, maltreatment

1. Sissejuhatus

Sotsiaalsus on inimloomuse lahutamatu osa. Ümbritsevate parem mõistmine annab võimaluse suunata oma käitumine teise indiviidi tajutava olukorra parandamiseks, halvem mõistmine võib aga pöörduda teistele suunatud agressiivse käitumisega. Oma väljendumisvormidelt väga heterogeense konstrukti agressiivsuse definitsioon jaguneb laias laastus kahte suuremasse kategooriasse: reaktiivne agressiivsus, mida kirjeldatakse „kaitsva reaktsioonina tajutult ohtlikule stiimulile ning millega kaasneb mõni nähtav viha ilming” ja proaktiivne agressiivsus kui „provotseerimata ebameeldiv vahend teise inimese mõjutamiseks või sundimiseks, mis on reaktiivsest agressiivsusest enam eesmärgile suunatud” (Price & Dodge 1989, viidatud Fanti, Frick, & Georgiou, 2009). Samas võimet omistada endale ja teistele vaimseid seisundeid (nt uskumusi, soove, kavatsusi) ja sedasi ümbritsevate käitumist mõista ning ennustada defineeritakse vaimuteooriana (*Theory of Mind*, ToM) (Wu & Su, 2015; Völlm et al., 2006), võimet tajuda ja olla tundlik teiste emotsionaalsetele protsessidele empaatiana (Decety, Bartal, Uzefovsky, & Knafo-Noam, 2016), mis mõlemad on sotsiaalse taju olulised aspektid (Völlm et al., 2006). Empaatiavõimet on muuhulgas vaadeldud ühe kaitsva tegurina, mis vähendab agressiivset käitumist (Jolliffe & Farrington, 2004).

Agressiivsusel ja vaimuseisundite omistamise võimel on pärilik komponent, mis erinevatele allikatele tuginedes on agressiivsuse puhul pisut alla 50% (Larsson et al., 2005; Rhee & Waldman, 2002). Kehvemaid ToM tulemusi ja halvemat afekti tajumist ennustab madalam vereplasma oksütotsiini kontsentratsioon, mis on suures osas päritav (Parker et al., 2014). Agressiivsuse ja kalk-emotsioonitu (*callous-unemotional*, CU) käitumise koosinemisel on käitumise pärilikkuse hinnang 0,71 (Viding, Jones, Paul, Moffitt, & Plomin, 2008), näidates seega veelgi suuremat pärilikkust võrreldes agressiivsusega üksi.

Nii agressiivsust, sotsiaalsust kui empaatiavõimet on seostatud neuropeptiidi ja hormooni oksütotsiini ja selle retseptori toimimisega (Tost et al., 2010). Näiteks on oksütotsiini retseptori geeni seostatud nii ToM-i kui prosotsiaalse käitumise ja selle arenguga (Kogan et al., 2011; Lucht et al., 2013; Wu & Su, 2015), lisaks empaatiavõime (Buffone & Poulin, 2014; Rodrigues, Saslow, Garcia, John, & Keltner, 2009), autismispektri häirete (Schwenck et al., 2012; Wu et al., 2005), kalk-emotsioonitu ning agressiivse antisotsiaalse käitumisega (Beitchman et al., 2012; Cecil et al., 2014; Malik, Zai, Abu, Nowrouzi, & Beitchman, 2012).

Agressiivsus varieerub ka sooti. Selle üheks põhjuseks on suguhormoonide prenataalne tase aju tundlikel arenguperioodidel. Suguhormoonid mõjutavad mh ka oksütotsiini mõju, näiteks on leitud, et oksütotsiini retseptorid on ühed kõige enam östrogeeni poolt mõjutatud retseptorid (Campbell, 2008), mistõttu peaks nii sotsiaalsed puudujäägid kui agressiivsus

ilmnema eelkõige meestel. Seda on kinnitanud varasemad uuringud nii norm- kui kliinilistel populatsioonidel (Chen & Johnson, 2012; Rodrigues et al., 2009).

1.1. Oksütotsiini retseptori geeni (*OXTR*) ühenukleotiidne polümorfism rs53576

Üheksast aminohappejärgist koosnev hormoon ja neuropeptiid oksütotsiin mõjutab hormonaalselt inimeste ja teiste imetajate reproduktiivsüsteemi füsioloogiat, sotsioseksuaalset ja sotsiaalset käitumist (Heinrichs, Chen, & Domes, 2013; Takayanagi et al., 2005; Tost et al., 2010). Neuropeptiidina seondub ta oksütotsiini retseptoritele (*OXTR*), reguleerides kompleksseid sotsiaalseid tundeid ja käitumisi nagu kiindumus, sotsiaalne avastamine, emotsiooniregulatsioon, agressiivsus, ärevus, vaimuteooria ja emotsioonide äratundmine (Kim et al., 2011; Meyer-Lindenberg, Domes, Kirsch, & Heinrichs, 2011; Parker et al., 2014; Shahrestani, Kemp, & Guastella, 2013). Samuti on leitud, et intranasaalselt manustatud oksütotsiin mõjutab kognitiivset empaatiavõimet (Marsh et al., 2012; Shahrestani, Kemp, & Guastella, 2013). Mitmeid oksütotsiini retseptori geene on peetud protsotsiaalsust ja empaatiavõimet mõjutavateks kandidaatgeenideks, sealjuures on ca 1/5 avaldatud uuringutest vaadeldud oksütotsiini seoseid antisotsiaalse käitumisega (Bartz, Zaki, Bolger, & Ochsner, 2011).

Inimese genoomi kolmandas kromosoomis asuva oksütotsiini retseptori geeni (*OXTR*) ühenukleotiidse polümorfismi (SPN) rs53576 A-alleeli kandjaid seostatakse väiksema empaatiavõime ja suurema stressitundlikkusega (*stress reactivity*) (Rodrigues et al., 2009), vähesema sotsiaalsusega (Li et al., 2015) ning lapse A/A genotüüpi on seostatud ka vähememotsionaalse vanem-laps sidemega (*bonding*), samas kui G-alleel suurendas kiindumuse (*affection*) osakaalu (Kryski, Smith, Sheikh, Singh, & Hayden, 2014). G/G genotüüp on leitud olevat haavatavam väärkohtlemisele, mis suurendas internaliseerivate (depressiivsus, ärevus) sümptomite teket (Hostinar, Cicchetti, & Rogosch, 2014). Lapsepõlves kogetud väärkohtlemise mõjud suurendasid afroameerika populatsioonis G/G genotüübi kandjate riski kehvema emotsiooniregulatsiooni (*emotion dysregulation*) ja desorganiseeritud kiindumussuhte tekkeks täiskasvanueas (*disorganized adult attachment style*), mistõttu pidasid uuringu autorid A-alleeli selles kontekstis hoopis kaitsvat mõju omavaks (Bradley et al., 2011). Samas on leitud, et A/A genotüübiga uuritavad näitavad üles vähem positiivset afekti ning meessoos on trend ka negatiivse afekti ja suurema sotsiaalse üksinduse kogemiseks (Lucht et al., 2009).

Käesolev töö uurib täpsemalt retseptori geeni rs53576 seoseid agressiivse käitumisega normpopulatsioonis, mis võiks avada *OXTR*-i võimalikke seoseid agressiivsusega nii üldiselt kui soo ja ebasoodsate keskkonnatingimuste kontekstis. Samuti võiksid saadavad tulemused anda alust uurida võimalikke agressiivsust põhjustavaid tegureid kliinilistes populatsioonides nt ASH-i ja teiste oksütotsiiniga seostatavate häirete juures.

Nagu juba eelnevalt välja toodud ei ole agressiivsuse peamõju *OXTR* rs53576 puhul leitud (Malik, Zai, Abu, Nowrouzi, & Beitchman, 2012), kuid see võib olla tingitud geeni ja keskkonna koosmõjust, mida on oksütotsiini ja agressiivsuse seoseid uurides ka leitud (Bartz, Zaki, Bolger, & Ochsner, 2011). Samuti on varasemates uuringutes A/A genotüüpi seostatud väiksema vanem-laps seotuse, suurema stressitundlikkuse ning vähesema positiivse afekti kogemisega (Kryski, Smith, Sheikh, Singh, & Hayden, 2014; Lucht et al., 2009, Rodrigues et al., 2009), seega võiksid A/A genotüübiga uuritavatel võrreldes G-alleeliga uuritavatega ilmned negatiivsemas keskkonnas erinevused oma kogemuste väljendamisel. Hostinari, Cicchetti ja Rogoschi (2014) töös leiti seos teismeeas väärkohtlemise kogemise ja *OXTR* genotüübi vahel, kus G/G genotüübiga noorukid raporteerisid vähem sotsiaalset toetust ja rohkem internaliseerivaid (depressiivsus, ärevus) sümptomeid võrreldes A-alleeliga noorukitega, eksternaliseerivate (agressiivsus, käitumisprobleemid) sümptomite osas erinevusi ei leitud.

Kuna eelnevas töös võrreldi G/G genotüüpi A-alleeliga, puudub teave A/A genotüübi võimalike erisuste kohta. Lisaks on A-alleeli varasemalt seostatud väiksema empaatiavõime ja suurema stressitundlikkusega (Rodrigues et al., 2009), mis võiksid olla olulisteks agressiivse käitumise eeltingimusteks. Arvestades ka sellega, et aeglasem kognitiivse empaatiavõime areng on teatud määral agressiivsema käitumisega seotud ning koosmõjus karmi kasvatusena võib suurendada käitumuslike probleemide arvu (Hughes, & Ensor, 2006; Olson, Lopez-Duran, Lunkenheimer, Chang, & Sameroff, 2011), võiks vaadelda eksternaliseerivate sümptomite võimalikku olemasolu A/A genotüübiga uuritavatel. Lisaks on varasemad uuringud kinnitanud soolisi erinevusi nii agressiivsuse kui oksütotsiinisüsteemi osas (Chen & Johnson, 2012; Malik, Zai, Abu, Nowrouzi, & Beitchman, 2012; Rodrigues et al., 2009). Eelnevast tulenevalt püstitatakse töös kaks hüpoteesi.

Hüpotees 1: A/A genotüübiga meestel on negatiivsete sotsiaalsete kogemuste juures suurem tõenäosus olla agressiivsem kui G-alleeliga meestel.

Hüpotees 2: A/A genotüübiga uuritavad raporteerivad vähem soojust peres keskkonnas kui G-alleeliga uuritavad.

Töö autori ülesandeks oli teemakohase materjali läbi töötamine, selle pinnalt hüpoteeside püstitamine ning juba varasemalt kogutud andmete analüüs ning tõlgendamine hüpoteesidest lähtuvalt.

2. Meetod

2.1. Valim

Töös kasutatakse 1998. aastal alguse saanud Euroopa noorte südameuuringust (*European Youth Heart Study*) välja kasvanud Eesti laste isiksuse, käitumise ja tervise longituuduuringu (ELIKTU, Harro et al., 2001) noorema kohordi andmeid. Valim koosneb juhuvaliku põhimõttel uuringusse kutsutud Tartu linna- ja maakonna koolide õpilastest, kes olid uuringu esimeses laines 1998. aastal 3. klassis ja keskmiselt 9-aastat vanad. Algne valim koosnes 583 õpilasest (M=278, N=305). Järeluuringuid on tänaseks toimunud kolmel korral: 2004. aasta sügisel, kui uuritavad olid 15-aastased (n=483); 2007. aasta sügisel, uuritavad vanuses 18 (n=457) ja 2014. aasta sügisel, uuritavad vanuses 25 (n=435). Käesoleva töö raames on kasutatud valdavalt esimese, 2004. aastal läbi viidud, mõõtmislaine andmeid. Valimi detailsem kirjeldus ja andmekogumise meetoodika on varasemates töodes põhjalikumalt käsitletud (Harro et al., 2001; Laas et al., 2014). Uuring kiideti heaks Tartu Ülikooli inimuuringu eetika komitee poolt.

2.2. Genotüüpiseerimine

Genoomne DNA ekstraheeriti täisverest kasutades DNA eraldamise komplekti Qiagen QIAamp® DNA Blood Midi Kit. OXTR rs53576 genotüüpiseeriti polümeraasi ahelreaktsiooni analüsaatoriga Applied Biosystems ViiA™ 7 Real-Time PCR System, ühenukleotiidse polümorfismi genotüüpiseerimise analüüs tehti TaqMan® Pre-Designed SNP Genotyping Assay abil koos Solis BioDyne 5x HOT FIREPol® Probe qPCR Mix Plus (ROX) reaktsiooniseguga. Kõik DNA proovid genotüüpiseeriti, ning genotüüpide sagedused on Hardy-Weinbergi tasakaalus (vt ka Tabel 1).

Tabel 1. Täielikke andmeid omavate uuritavate jaotus genotüübi.

| M=157 (42,4%) | | | N=213 (57,6%) | | |
|---------------|------------|------------|---------------|-------------|------------|
| A/A | A/G | G/G | A/A | A/G | G/G |
| 14 (8,9%) | 79 (50,3%) | 64 (40,8%) | 25 (11,7%) | 105 (49,3%) | 83 (39,0%) |

2.3. Psühholoogilised mõõdikud

Agressiivsuse uurimiseks kasutati Buss ja Perry (1992) agressiivsuse küsimustikku (BPAQ) milles on 29 enesekohast väidet, mis moodustasid neli alaskaalat: füüsiline agressiivsus (nt „Kui mind piisavalt provotseerida, võin teist inimest lüüa”), verbaalne agressiivsus (nt „Sõbrad ütlevad, et olen üsna vaidlushimuline”), viha (nt „Vahetevahel vihastan ma tugevalt ilma erilise põhjusega”) ja vaenulikkus (nt „Tunnen vahetevahel, et inimesed naeravad mu üle selja taga”), skaalade Cronbachi alfad on vastavalt 0,85, 0,72, 0,83 ja 0,77. Alaskaalade summeerimisel saadi agressiivsuse koguskoor, mille sisereliaabluskoeffitsient oli 0,89. Väiteid mõõdeti 5-punktisel Likerti skaalal (1 – Ei ole üldse minu moodi, 5 – Väga minu moodi) (Buss & Perry, 1992). Uuritavad (n=427) täitsid küsimustikku 2014. aasta sügisel olles keskmiselt 25-aastased.

Peresuhteid mõõdeti kasutades Tartu Peresuhete Skaalat, mis on ELIKTU raames peresuhete hindamiseks koostatud enesekohane küsimustik. Küsimustik koosneb neljast alaskaalast (lähedus, toetus, vägivald ja alavääristamine), mille sisereliaablused on vastavalt 0,94, 0,80, 0,83 ja 0,86 ning tuginedes tulemuste sarnasustele koondati alaskaalad lähedus ja toetus skaalaks soojus ning alaskaalad vägivald ja alavääristamine skaalaks väärkohtlemine (Paaver, Kurrikoff, Nordquist, Orelund, & Harro, 2008). Peresuhteid mõõtev koondskoor saadi lahutades soojuse skaala tulemusest väärkohtlemise skaala tulemus. Uuritavatest raporteerisid peresuhete andmeid täielikult 362 noorukit, skaala alakomponente soojust (n=463) ja väärkohtlemist (n=479) raporteeriti enam. Dispersioonanalüüsi tarbeks jaotati peresuhted mediaanpoolituse abil soojemaks ja külmemaks grupiks.

Stressirohkeid elusündmuseid (*stressful life events*, SLE) raporteerisid uuritavad (n=478) vastates jah/ei stressitekitavate sündmuste nimekirjas olevatele mitmesugustele olukordadele nagu vanema surm, vanema töötus, vaesus, halvad elutingimused, kehv tervis, õnnetused ja traumad, füüsiline või emotsionaalne väärkohtlemine jne (Laas et al., 2014; Reif et al., 2011). Stressirohked elusündmused jagati dispersioonanalüüsi tarbeks mediaanpoolituse abil kaheks grupiks (0-2, 3 ja enam).

2.4. Statistiline analüüs

Andmeanalüüsiks kasutati statistikaprogrammi IBM SPSS Statistics 17.0. Pidevate tunnuste vastavust normaaljaotusele kontrolliti hinnates asümmeetriakordajat ja ekstsessi, ning ilmnes, et BPAQ alaskaala füüsiline agressiivsus ei olnud normaaljaotuslik, seega tunnus kümnendlogaritmiti, et oleks võimalik kasutada parameetrilisi teste. Töös on logaritmitud tulemused transformeeritud tagasi originaalskaalale.

OXTR rs53576 polümorfismi ja keskkonnategurite (peresuhted, stressirohkete elusündmuste arv) eraldiseisvat mõju agressiivsusele analüüsiti kasutades sõltumatute valimitega t-teste ja ühefaktorilist dispersioonanalüüsi (*one-way ANOVA*), efekti suuruste arvutamiseks kasutati kas Cohen'i *d* või osalist eta ruutu. OXTR rs53576 polümorfismi ja keskkonnategurite interaktsioonide mõju agressiivsusele analüüsiti kasutades faktoriaalset dispersioonanalüüsi (*univariate ANOVA*), *post hoc* analüüside statistilise olulisuse testiks kasutati ebavõrdsete genotüübigruppide tõttu Gabrieli testi (Field, 2009, lk 374). Mitmeses lineaarses regressioonanalüüsis kasutatud prediktorid keskmistati mediaani alusel kollineaarsuse vältimiseks (Kraemer & Blasey, 2004), interaktsioonimuutujad keskmistati jääkide alusel (*residual centering*, Little, Bovaird & Widaman, 2006). Regressioonanalüüsid tehti *Enter* meetodiga ning mudelitest eemaldati jääkide analüüsi alusel erandid.

3. Tulemused

3.1. Soolised ja keskkondlikud erinevused

Paremate peresuhetega (soojuse ja väärkohtlemise suhe) uuritavate agressiivsuse koondskoori (BPAQ) keskmine tulemus oli statistiliselt oluliselt madalam kui kehvemate suhetega uuritavate agressiivsuse koondskoor (Tabel 2). Soojuse ja väärkohtlemise suhe avaldas statistiliselt olulist mõju kolmele neljast BPAQ alaskaalast (Tabel 2), kus paremate suhetega uuritavate füüsiline agressiivsus, viha ja vaenulikkuse keskmised olid madalamad kui kehvemate suhetega uuritavatel.

Meeste agressiivsust soojuse ja väärkohtlemise suhe ei mõjutanud. Paremate suhetega naiste agressiivsuse koondskoori keskmine tulemus oli madalam kui kehvemate suhetega naistel. Paremamad peresuhted avaldasid mõju BPAQ alaskaaladest vaenulikkusele, vihale ja füüsilisele agressiivsusele, mille keskmised olid madalamad kui kehvemate suhte puhul.

Tabel 2. Uuritavate peresuhete (soojuse ja väärkohtlemise suhe) mõju BPAQ alaskaalade tulemustele ja koondskoorile.

| Koguvalim | Soojuse ja väärkohtlemise suhe | | t | df | p | d |
|--------------------------|--------------------------------|---------------|------|-----|---------------|------|
| | Soojemad | Külmamad | | | | |
| | M (SD) | M (SD) | | | | |
| Füüsiline agressiivsus | 14,98 (1,36) | 16,26 (1,39) | 2,49 | 368 | 0,013 | 0,26 |
| Verbaalne agressiivsus | 13,28 (3,82) | 13,85 (3,76) | 1,44 | 368 | 0,150 | 0,15 |
| Viha | 14,83 (5,04) | 16,13 (5,12) | 2,46 | 368 | 0,014 | 0,26 |
| Vaenulikkus | 16,69 (4,64) | 18,98 (5,39) | 4,39 | 368 | 0,0001 | 0,46 |
| Agressiivsuse koondskoor | 60,53 (14,14) | 66,14 (15,28) | 3,67 | 368 | 0,0003 | 0,38 |

| Naised^a | | | | | | |
|---------------------------|---------------|---------------|------|-----|---------------|------|
| | M (SD) | M (SD) | t | df | p | d |
| Füüsiline agressiivsus | 13,54 (1,32) | 14,72 (1,34) | 2,13 | 211 | 0,035 | 0,29 |
| Verbaalne agressiivsus | 12,89 (4,14) | 13,33 (3,66) | 0,83 | 211 | 0,410 | 0,11 |
| Viha | 15,27 (5,28) | 16,75 (5,04) | 2,08 | 211 | 0,039 | 0,29 |
| Vaenulikkus | 16,28 (4,69) | 19,18 (5,73) | 4,06 | 211 | 0,0001 | 0,55 |
| Agressiivsuse koondskoor | 58,55 (14,21) | 64,67 (15,17) | 3,04 | 211 | 0,003 | 0,42 |

a. Meestel statistiliselt olulised erinevused puudusid.

Uuritavate agressiivsuse koondskoori ning füüsilise agressiivsuse ja vaenulikkuse keskmised olid madalamad soojemate peresuhete ning kõrgemad vähesema soojuse tingimustes (Tabel 3). Naiste BPAQ koondskoori, füüsilist agressiivsust ja vaenulikkust mõjutas soojus analoogselt. Meeste agressiivsust soojus ei mõjutanud.

Tabel 3. Soojuse mõju BPAQ alaskaalade tulemustele ja koondskoorile.

| Koguvaim | Soojus | | | | | | | |
|---------------------------|---------------|---------------|----------|--------|---------------|------|---|---|
| | Soojemad | | Külmemad | | t | df | p | d |
| | M (SD) | M (SD) | M (SD) | M (SD) | | | | |
| Füüsiline agressiivsus | 15,08 (1,36) | 16,13 (1,39) | 2,01 | 396 | 0,045 | 0,21 | | |
| Verbaalne agressiivsus | 13,32 (3,77) | 13,80 (3,85) | 1,20 | 396 | 0,229 | 0,13 | | |
| Viha | 15,03 (5,06) | 15,90 (5,18) | 1,63 | 396 | 0,105 | 0,17 | | |
| Vaenulikkus | 16,85 (4,75) | 18,84 (5,41) | 3,76 | 396 | 0,0002 | 0,39 | | |
| Agressiivsuse koondskoor | 61,05 (14,27) | 65,59 (15,51) | 2,93 | 396 | 0,004 | 0,30 | | |
| Naised^a | | | | | | | | |
| Füüsiline agressiivsus | 13,60 (1,32) | 14,71 (1,35) | 1,99 | 211 | 0,048 | 0,27 | | |
| Verbaalne agressiivsus | 12,87 (4,03) | 13,38 (3,79) | 0,95 | 211 | 0,343 | 0,13 | | |
| Viha | 15,45 (5,28) | 16,60 (5,07) | 1,61 | 211 | 0,108 | 0,22 | | |
| Vaenulikkus | 16,48 (4,82) | 19,07 (5,73) | 3,57 | 211 | 0,0004 | 0,49 | | |
| Agressiivsuse koondskoor | 58,95 (14,18) | 64,47 (15,40) | 2,71 | 211 | 0,007 | 0,37 | | |

a. Meestel statistiliselt olulised erinevused puudusid.

Vähesse või puuduva väärkohtlemise juures olid nii koguvaimil kui naistel agressiivsuse, välja arvatud verbaalne agressiivsus, kõik keskmised madalamad võrreldes rohkema väärkohtlemisega (Tabel 4). Meestel mõjutas rohkema väärkohtlemise kogemine ainult vaenulikkuse alaskaala keskmist, mis oli kõrgem võrreldes vähem väärkohtlemist kogunud meeste vaenulikkuse keskmisega (vt ka Tabel 4).

Tabel 4. Väärkohtlemise mõju BPAQ alaskaalade tulemustele ja koondskoorile.

| Koguvalim | Väärkohtlemine | | t | df | p | d |
|--------------------------|----------------|---------------|-------|-----|---------------|------|
| | Vähem | Rohkem | | | | |
| | M (SD) | M (SD) | | | | |
| Füüsiline agressiivsus | 14,88 (1,37) | 16,52 (1,37) | -3,20 | 376 | 0,001 | 0,33 |
| Verbaalne agressiivsus | 13,42 (3,85) | 13,76 (3,77) | -0,86 | 376 | 0,392 | 0,09 |
| Viha | 14,67 (4,87) | 16,36 (5,27) | -3,25 | 376 | 0,001 | 0,33 |
| Vaenulikkus | 16,58 (4,59) | 19,16 (5,38) | -5,02 | 376 | 0,0001 | 0,52 |
| Agressiivsuse koondskoor | 60,36 (14,00) | 66,68 (15,50) | -4,16 | 376 | 0,0001 | 0,43 |
| Mehed | | | | | | |
| Füüsiline agressiivsus | 17,45 (1,36) | 18,49 (1,37) | -1,18 | 161 | 0,238 | 0,19 |
| Verbaalne agressiivsus | 14,00 (3,58) | 14,47 (3,60) | -0,83 | 161 | 0,406 | 0,13 |
| Viha | 14,12 (4,55) | 15,57 (5,29) | -1,88 | 161 | 0,061 | 0,29 |
| Vaenulikkus | 17,33 (4,47) | 18,83 (5,08) | -2,00 | 161 | 0,047 | 0,31 |
| Agressiivsuse koondskoor | 63,77 (13,90) | 68,28 (15,64) | -1,95 | 161 | 0,053 | 0,30 |
| Naised | | | | | | |
| Füüsiline agressiivsus | 13,21 (1,30) | 15,16 (1,34) | -3,61 | 213 | 0,0004 | 0,49 |
| Verbaalne agressiivsus | 12,99 (4,00) | 13,21 (3,82) | -0,42 | 213 | 0,675 | 0,06 |
| Viha | 15,08 (5,07) | 16,97 (5,19) | -2,69 | 213 | 0,008 | 0,37 |
| Vaenulikkus | 16,02 (4,63) | 19,41 (5,62) | -4,85 | 213 | 0,0001 | 0,66 |
| Agressiivsuse koondskoor | 57,80 (13,58) | 65,45 (15,35) | -3,88 | 213 | 0,0001 | 0,53 |

Stressirohked elusündmused (SLE) mõjutasid ainult füüsilise agressiivsuse keskmisi (Tabel 5), seda nii koguvalimil kui ka meestel, kus rohkem SLE-d suurendas agressiivsust võrreldes vähesema SLE-ga. Naiste agressiivsust SLE statistiliselt oluliselt ei mõjutanud.

Tabel 5. Stressirohkete elusündmuste mõju BPAQ alaskaalade tulemustele ja koondskoorile.

| Koguvalim | Stressirohked elusündmused | | t | df | p | d |
|--------------------------|----------------------------|---------------|-------|--------|--------------|------|
| | Vähem | Rohkem | | | | |
| | M (SD) | M (SD) | | | | |
| Füüsiline agressiivsus | 14,95 (1,36) | 16,41 (1,39) | -2,85 | 376 | 0,005 | 0,29 |
| Verbaalne agressiivsus | 13,32 (3,77) | 13,87 (3,83) | -1,41 | 376 | 0,160 | 0,14 |
| Viha | 15,29 (5,22) | 15,53 (4,97) | -0,45 | 376 | 0,650 | 0,05 |
| Vaenulikkus | 17,51 (4,58) | 18,03 (5,73) | -0,97 | 331,52 | 0,331 | 0,10 |
| Agressiivsuse koondskoor | 61,80 (14,12) | 64,80 (16,01) | -1,94 | 376 | 0,054 | 0,20 |
| Mehed^a | | | | | | |
| Füüsiline agressiivsus | 16,99 (1,37) | 18,80 (1,36) | -2,08 | 163 | 0,039 | 0,32 |
| Verbaalne agressiivsus | 13,67 (3,39) | 14,74 (3,74) | -1,93 | 163 | 0,055 | 0,30 |
| Viha | 14,81 (5,32) | 14,68 (4,57) | 0,17 | 161,69 | 0,865 | 0,03 |
| Vaenulikkus | 18,04 (4,67) | 17,93 (5,03) | 0,15 | 163 | 0,885 | 0,02 |

Agressiivsuse koondskoor 64,37 (15,01) 67,05 (14,97) -1,15 163 0,252 0,18

a. Naistel statistiliselt olulised erinevused puudusid.

3.2. OXTR rs53576 peamõjud

OXTR genotüüp ei mõjutanud peresuhete (soojuse ja väärkohtlemise suhe) ega soojuse ja väärkohtlemise raporteerimist sugudel koos ja naistel eraldi, peamõju oli ainult meeste raporteeritud peresuhetel ja soojusel (Tabel 6). Meeste raporteeritud **peresuhetel** puudus *post hoc* analüüsi kohaselt statistiliselt oluline erinevus, kuid erinevuste suundumus liikus suunas, kus A/A genotüübiga uuritavad raporteerisid kehvemaid peresuhteid (M=43,07, SD=26,03), erinevus lähenes olulisele ($p=0,079$) võrreldes A/G genotüübiga uuritavatega (M=51,92, SD=16,66), kuid mitte G/G genotüübiga (M=46,70, SD=17,23). A/A genotüübiga mehed raporteerisid ka statistiliselt oluliselt vähem **soojust** (M=72,00, SD=16,87) kui A/G genotüübiga mehed (M=78,91, SD=11,59), G/G genotüübil statistiliselt olulised erinevused puudusid võrreldes A/A genotüübiga (Tabel 6).

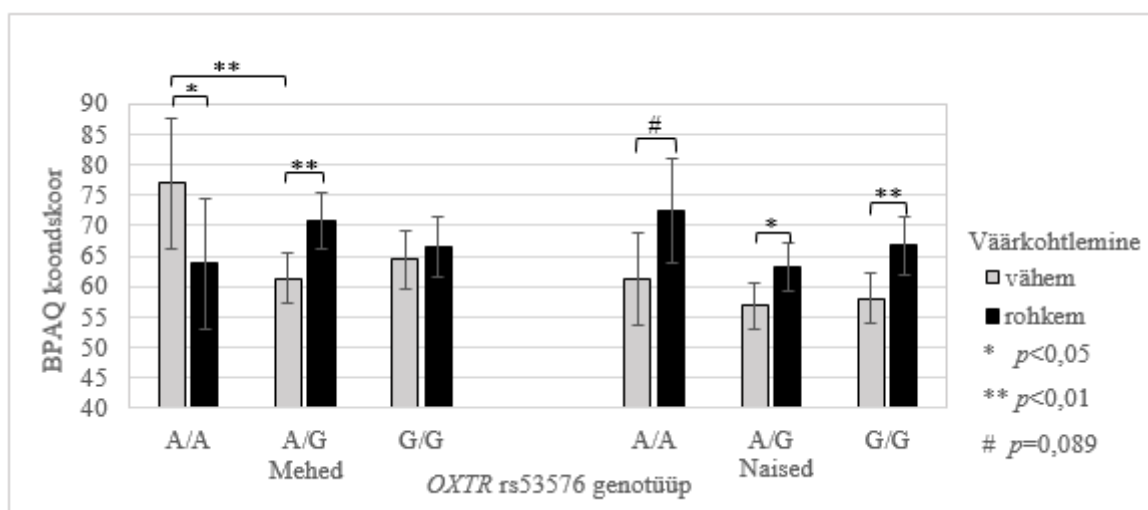
OXTR polümorfismi ja raporteeritud agressiivsuse vahel puudusid seosed, kui sugusid koos vaadati. Naistel ilmnas ainus statistiliselt oluline peamõju võrreldes A/A genotüüpi G-alleeliga BPAQ **viha** alaskooris ($F(1,237)=4,88$, $p=0,028$, $\eta^2=0,02$), kus A/A genotüübiga naiste viha skoor (M=17,94, SD=5,54) oli suurem kui G-alleeliga naistel (M=15,66, SD=5,06). Meestel eraldi genotüübi peamõjud puudusid.

Tabel 6. OXTR genotüübi peamõju peresuhetele, soojusele ja väärkohtlemisele nii koguvalemis kui sugude lõikes ning genotüübi ja soo koosmõju.

| | | OXTR rs53576 peamõju | | | OXTR × sugu |
|-----------------------|-------|----------------------|----------------------------------|----------------|----------------|
| | | Koguvalem | Mehed | Naised | |
| Peresuhted | ANOVA | F(2,459)=0,39 | F(2,203)=3,19 | F(2,253)=0,21 | F(2,456)=2,06 |
| | | $p=0,675$ | $p=0,043$ | $p=0,812$ | $p=0,129$ |
| | | $\eta^2=0,002$ | $\eta^2=0,031$ | $\eta^2=0,002$ | $\eta^2=0,009$ |
| Soojus | ANOVA | F(2,460)=0,44 | F(2,204)=3,85 | F(2,253)=0,32 | F(2,457)=2,77 |
| | | $p=0,644$ | $p=0,023$ | $p=0,724$ | $p=0,064$ |
| | | $\eta^2=0,002$ | $\eta^2=0,036$ | $\eta^2=0,003$ | $\eta^2=0,012$ |
| Väärkohtlemine | ANOVA | F(2,476)=0,11 | F(2,215)=0,41 | F(2,258)=0,09 | F(2,473)=0,32 |
| | | $p=0,892$ | $p=0,663$ | $p=0,915$ | $p=0,725$ |
| | | $\eta^2=0,0005$ | $\eta^2=0,004$ | $\eta^2=0,001$ | $\eta^2=0,001$ |

3.3. OXTR rs53576 koosmõjud peresuhetega

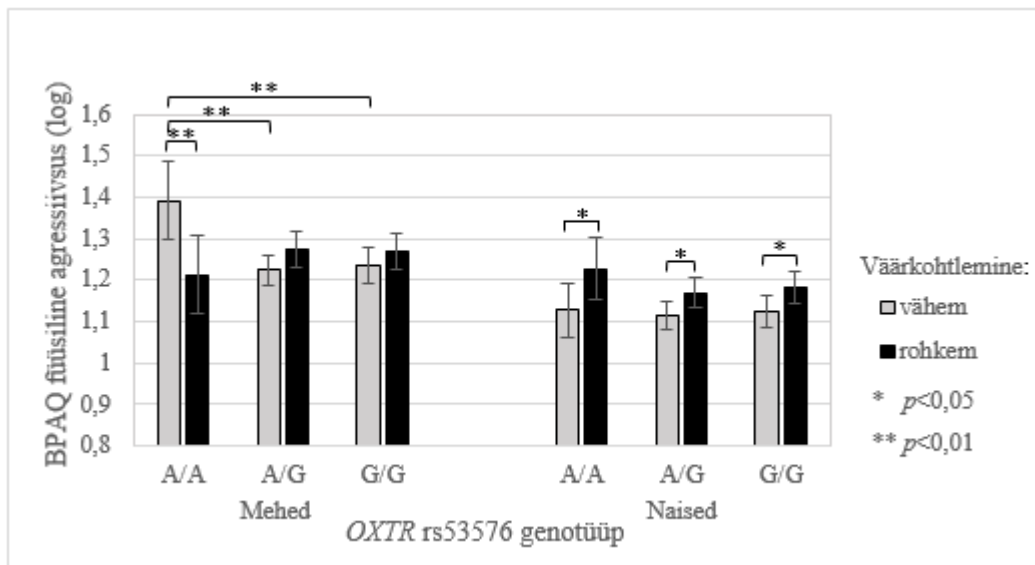
Koguvalimil ja naistel eraldi ei tulnud esile OXTR genotüübi koosmõjud ei peresuhete ega soojusega, naistel puudus interaktsioon ka väärkohtlemisega, seevastu ilmnes koguvalimil genotüüp \times sugu \times väärkohtlemine koosmõju ($F(2,366)=3,78$, $p=0,024$, $\eta^2=0,020$) **agressiivsuse koondskooridele** ning meestel eraldi olenesid skoorid genotüübi ja väärkohtlemise interaktsioonist $F(2,157)=4,03$, $p=0,02$, $\eta^2=0,049$ (Joonis 1). Väiksema väärkohtlemise skooriga A/A genotüübiga meeste agressiivsuse keskmine ($M=77,00$, $SD=10,89$) on kõrgem kui suuremat väärkohtlemist raporteerinud A/A meestel ($M=63,82$, $SD=11,71$), seevastu väiksema väärkohtlemisega A/G genotüübiga meeste keskmine skoor ($M=61,32$, $SD=13,12$) on madalam kui suurema väärkohtlemisega A/G meestel ($M=70,81$, $SD=16,83$), G/G genotüübiga meeste agressiivsus ei olenenud perekeskkonnast. Naistel ei erinenud agressiivsus genotüübist, keskmiste erinevused A/G ja G/G genotüübi vahel tulenesid perekeskkonna mõjust.



Joonis 1. Soo, genotüübi ja väärkohtlemise interaktsiooni mõju agressiivsuse koondskoorile (BPAQ) meestel ($F(2,157)=4,03$, $p=0,02$, $\eta^2=0,049$), naistel ($F(2,209)=0,36$, $p=0,700$, $\eta^2=0,003$) ja koguvalimil ($F(2,366)=3,78$, $p=0,024$, $\eta^2=0,020$). Vearivad tähistavad 95% usalduspiire.

OXTR polümorfismi, väärkohtlemise ja soo interaktsioon **füüsilise agressiivsuse** skooridele tuli esile nii koguvalimil ($F(2,366)=4,57$, $p=0,011$, $\eta^2=0,024$) kui meestel eraldi ($F(2,157)=4,52$, $p=0,012$, $\eta^2=0,054$) (Joonis 2). Väiksema väärkohtlemise skooriga A/A genotüübiga meeste füüsilise agressiivsuse keskmine oli kõrgeim, erinedes oluliselt kõikidest

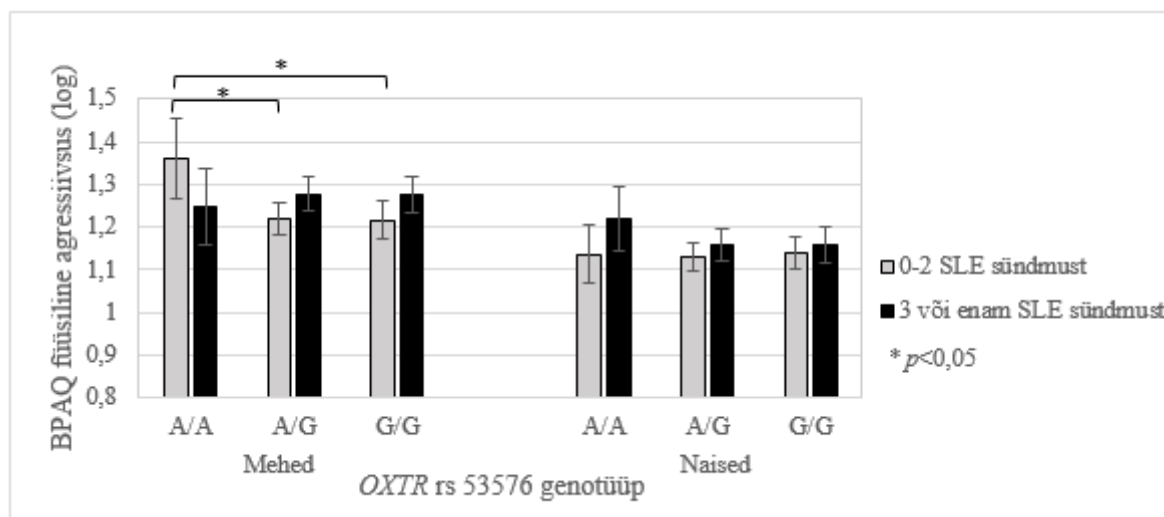
teistest gruppidest (Joonis 2). Naiste füüsilise agressiivsuse skoorid olenesid ainult perekeskonnast, mitte genotüübist.



Joonis 2. Soo, genotüübi ja väärkohtlemise koosmõju BPAQ füüsilise agressiivsuse kümnendlogaritmitud skoorile meestel ($F(2,157)=4,52$, $p=0,012$, $\eta^2=0,054$), naistel ($F(2,209)=0,40$, $p=0,674$, $\eta^2=0,004$) ja koguvalimil ($F(2,366)=4,57$, $p=0,011$, $\eta^2=0,024$). Vearivad tähistavad 95% usalduspiire.

3.4. OXTR rs53576 koosmõjud stressirohkete elusündmustega

OXTR genotüübi, stressirohkete elusündmuste (SLE) ja soo koosmõju avaldus vaid BPAQ füüsilise agressiivsuse puhul ($F(2,366)=3,38$, $p=0,035$, $\eta^2=0,018$), kus sarnaselt joonisel 2 toodud interaktsiooniga raporteerisid vähem SLE-d kogenud A/A genotüübiga mehed kõige suuremat agressiivsust. BPAQ koondskoori ja teiste alaskaalade juures olulisi erinevusi ei ilmnenu. Samuti ei ilmnenu olulisi genotüüp \times SLE erinevusi sugudel eraldi (vt ka Joonis 3).



Joonis 3. Soo, genotüübi ja stressirohkete elusündmuste (SLE) koosmõju BPAQ füüsilise agressiivsuse kümnendlogaritmitud skoorile meestel ($F(2,159)=2,80$, $p=0,064$, $\eta^2=0,034$), naistel ($F(2,207)=0,63$, $p=0,534$, $\eta^2=0,006$) ja koguvalimil ($F(2,366)=3,38$, $p=0,035$, $\eta^2=0,018$). Vearibad tähistavad 95% usalduspiire.

3.5. Agressiivsust ennustavad regressioonimudelid

Regressioonimodelite koostamise eesmärgiks oli kinnitada eelnevates analüüsides saadud tulemuste püsijäämist olukorras, kus võetakse arvesse sõltumatute muutujate nii peaku kui koosmõjud. Sõltuvateks muutujateks võeti BPAQ agressiivsuse koondskoor ja füüsilise agressiivsuse skoor, sest eelnevate analüüsides alusel ilmnesid ainult nendes olulised genotüübi mõjud. BPAQ agressiivsuse koondskoori ja füüsilise agressiivsuse ennustajatena kasutati eelnevate analüüsides sõltumatuid muutujaid. Kõikides mudelites kasutati prediktoritena sugu ja *OXTR* genotüüpi ning nende interaktsiooni, teiste prediktoritena kasutati kas väärkohtlemist või stressirohkeid elusündmusi (SLE) ning vastavalt nende interaktsioone soo ja genotüübi või mõlemaga. Kuna eelnevatest analüüsides selgus, et A/A genotüübiga uuritavate raporteeritud käitumine eristus teistest genotüüpidest kõige enam ning A/G ja G/G genotüübiga uuritavate käitumine omas sarnast mustrit, liideti viimased kokku G-alleleiks. Raporteeritud peresuhete ja SLE skooride kasutati andmekao vältimiseks analüüsis pidevtunnustena.

Väärkohtlemist hõlmav agressiivsuse koondskoori mudel $F(7,368)=13,80$, $p<0,0001$ seletab ära 19,3% sõltuva muutuja variatiivsusest ning samu prediktoreid kasutav füüsilise agressiivsust mudel $F(7,386)=6,87$, $p<0,0001$ seletab ära 9,9% füüsilise agressiivsuse variatiivsusest. Olulisteks sõltumatuteks muutujateks osutusid mõlema mudeli puhul sugu, väärkohtlemine ja sugu \times genotüüp \times väärkohtlemine interaktsioon (vt Tabel 7). Statistiliselt

oluliselt ennustasid kõrgemat agressiivsust meessugu, kõrgem väärkohtlemise skoor ning kombinatsioon A/A genotüübist meessoost ja vähemast väärkohtlemisest, BPAQ koondskoori puhul ka veel madalam väärkohtlemine A/A genotüübiga uuritavatel.

Tabel 7. BPAQ füüsilise agressiivsuse skoori ja BPAQ koondskoori ennustamine soo, genotüübi ja väärkohtlemise abil mitmese lineaarse regressiooniga; mudelite olulisemad statistikud.

| Sõltumatud muutujad | Sõltuvad muutujad | | | | | |
|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|---------|---------------|----------------------------------------------------------------------|---------|---------------|
| | BPAQ füüsiline agressiivsus | | | BPAQ koondskoor | | |
| | B (95% CI) | β | <i>p</i> | B (95% CI) | β | <i>p</i> |
| Sugu | 0,13 (0,09-0,18) | 0,48 | 0,0001 | 6,55 (1,67-11,42) | 0,22 | 0,009 |
| A/A vs G-alleel | 0,03 (-0,01-0,08) | 0,07 | 0,137 | 4,40 (-0,49-9,29) | 0,09 | 0,077 |
| Väärkohtlemine | 0,003 (0,001-0,004) | 0,17 | 0,0005 | 0,40 (0,24-0,56) | 0,24 | 0,0001 |
| Väärkohtlemine × A/A vs G- alleel | -0,01 (-0,02-0,001) | -0,09 | 0,055 | -1,51 (-2,88-(- 0,14)) | -0,11 | 0,031 |
| Väärkohtlemine × sugu | 0,01 (-0,01-0,02) | 0,05 | 0,322 | 0,32 (-1,21-1,85) | 0,02 | 0,679 |
| Sugu × A/A vs G-alleel | 0,04 (-0,04-0,13) | 0,08 | 0,321 | 1,34 (-8,43-11,10) | 0,02 | 0,788 |
| Sugu × A/A vs G-alleel × väärkohtlemine | -0,02 (-0,03-(- 0,01)) | -0,13 | 0,006 | -1,98 (-3,34-(- 0,61)) | -0,14 | 0,005 |
| Mudeli statistikud | F(7,368)=13,80, <i>p</i> <0,0001, kohandatud R ² =0,193 | | | F(7,386)=6,87, <i>p</i> <0,0001, kohandatud R ² =0,099 | | |

Stressirohkeid elusündmuseid (SLE) hõlmav BPAQ agressiivsuse koondskoori mudel F(7,366)=4,38, *p*<0,0001 seletas ära 6% koondskoori variatiivsusest, statistiliselt olulisteks prediktoriteks olid sugu, SLE ja sugu × genotüüp × SLE interaktsioon (Tabel 8). BPAQ füüsilist agressiivsust ennustav mudel F(7,366)=13,87, *p*<0,0001 seletas ära 19,5% muutuja variatiivsusest ning statistiliselt olulisteks prediktoriteks osutusid sugu, SLE ja sugu × genotüüp × SLE interaktsioonid (Tabel 8). Kõrgemat sõltuva muutuja skoori ennustasid meessugu, kõrgem SLE skoor ning kombinatsioon A/A genotüübist, meessoost ja madalamast SLE-st, BPAQ füüsilise agressiivsuse osas ka sugu × genotüüp koosmõju, kus kõrgemaid füüsilise agressiivsuse skooore ennustas meessoost ja A/A genotüübi interaktsioon.

Tabel 8. *BPAQ* füüsilise agressiivsuse skoori ja *BPAQ* koondskoori ennustamine soo, genotüübi ja stressirohked elusündmuste (SLE) abil mitmese lineaarse regressiooniga; mudelite olulisemad statistikud.

| Sõltumatud muutujad | Sõltuvad muutujad | | | | | |
|------------------------------|--------------------------------------------------------------------|---------|---------------|-------------------------------------------------------------------|---------|--------------|
| | BPAQ füüsiline agressiivsus | | | BPAQ koondskoor | | |
| | B (95% CI) | β | <i>p</i> | B (95% CI) | β | <i>p</i> |
| Sugu | 0,15 (0,11-0,20) | 0,56 | 0,0001 | 7,64 (2,30-12,98) | 0,26 | 0,005 |
| A/A vs G-alleel | 0,04 (-0,01-0,08) | 0,08 | 0,106 | 4,42 (-0,58-9,42) | 0,09 | 0,083 |
| SLE ^a | 0,01 (0,002-0,01) | 0,13 | 0,005 | 0,91 (0,36-1,46) | 0,16 | 0,001 |
| SLE × A/A vs G-alleel | -0,01 (-0,02-0,002) | -0,08 | 0,086 | -0,88 (-2,33-0,57) | -0,06 | 0,234 |
| SLE × sugu | 0,01 (-0,01-0,02) | 0,03 | 0,465 | 0,03 (-1,43-1,49) | 0,002 | 0,963 |
| Sugu × A/A vs G-alleel | 0,11 (0,01-0,20) | 0,20 | 0,027 | 6,09 (-4,98-17,16) | 0,10 | 0,280 |
| Sugu × A/A vs G-alleel × SLE | -0,02 (-0,04-(-0,01)) | -0,16 | 0,002 | -1,66 (-3,29-(-0,04)) | -0,11 | 0,045 |
| Mudeli statistikud | F(7,366)=13,87, <i>p</i> <0,0001, kohandatud R ² =0,195 | | | F(7,366)=4,38, <i>p</i> <0,0001, kohandatud R ² =0,060 | | |

a. Stressirohked elusündmused

4. Arutelu

Töös püstitati kaks hüpoteesi. Esimese kohaselt oleksid pidanud A/A genotüübiga mehed olema negatiivsete sotsiaalsete kogemuste juures agressiivsemad kui G-alleeliga mehed. Ilmnes aga väärkohtlemise ja stressirohkete elusündmuste (SLE) paradoksaalne mõju A/A genotüübile. Selle kohaselt raporteerivad suuremat füüsilist ja üleüldist agressiivsust A/A genotüübiga mehed, kellel on madalamad väärkohtlemise skoorid ning kes on kogenud vähem SLE-sündmuseid. Teisalt ilmnes rohkem väärkohtlemist kogenud A/A genotüübiga meeste käitumises oluliselt vähem füüsilist ja üleüldist agressiivsust. Interaktsiooni kinnitavad ka regressioonimudelid, mille kohaselt ennustab A/A genotüübi, meessoos ja vähesema väärkohtlemise või SLE koosmõju nii füüsilist kui üleüldist agressiivsust.

Tulemused täpsustavad Hostinari, Cicchetti ja Rogoschi (2014) leidu, mille kohaselt on A-alleeli kandjad negatiivsetele sotsiaalsetele kogemustele vähem vastuvõtlikud. Samas uuringus eksternaliseeriva (agressiivsus, käitumisprobleemid) käitumise juures seose mitteleidmisel võis rolli mängida A/A ja A/G genotüüpide A-alleelina käsitlemine. Arvestades G/G genotüübiga laste paremaid tulemusi vaimu teoorias (ToM) ja prosotsiaalses käitumises (Wu & Su, 2015) ning vaatlejate poolt G-alleeliga inimeste prosotsiaalsemaks hindamist (Kogan et al., 2011) on võimalik, et A/A ja A/G genotüüpide liitmine võib varjata A/A

genotüübi mõjusid. Seda muuhulgas ka käesoleva töö valguses, kus rohkema ning vähema väärkohtlemise ja genotüübi koosmõju meeste agressiivsuse koondskoorile oli A/A ja A/G genotüübis vastupidine ning mõlemal juhul ka statistiliselt oluline.

OXTR polümorfisme on lisaks prosotsiaalsusele seostatud nii agressiivse kui kalk-emoosioonitu (CU) käitumisega (Beitchman et al., 2012; Cecil et al., 2014), kuid mitte konkreetset polümorfismi ning seda ilmselt agressiivsuse peamõju puudumise tõttu. *OXTR* rs53576 puhul on aga leitud, et polümorfism on keskkonnatundlik, avaldades oma mõju viimasega interaktsioonis (Bartz, Zaki, Bolger, & Ochsner, 2011). Töös leitud seost, mille kohaselt väiksemaid väärkohtlemise skooore märkinud A/A genotüübiga mehed raporteerivad rohkem agressiivsust, võiks vaadelda seoses varasemate uuringutega, mis toovad välja A-alleeli vähesema empaatiavõime (Rodrigues et al., 2009). Sellisel juhul ei pruugi vähe stressirohkeid elusündmuseid kogunud ning soojemate peresuhetega mehed, kel A-alleeli tõttu võib nappida ka empaatiavõimet, mõista kogemuslikult-afektiivselt agressiivsuse mõju ennast ümbritsevatele inimestele. Parker jt (2014) leidsid oma töös, et *OXTR* rs53576 A-alleeli kandjad sooritasid NEPSY testipatarei afekti äratundmise ülesannet G-alleeli kandjatest paremini, mis oleks lihtsalt empaatiavõime kontekstis üsna paradoksaalne tulemus. Tõlgendades tulemust kognitiivse empaatiavõimena, haakub see teadmistega, mille kohaselt CU-käitumine on antisotsiaalse käitumisega väga tugevalt seotud, kusjuures pärilikkuse seos on isegi tugevam kui hüperaktiivsusega seostatud variatiivsuse osa välistada (Viding, Jones, Paul, Moffitt, & Plomin, 2008). Sellele lisaks parandab oksütotsiini intranasaalne manustamine kognitiivset empaatiavõimet (Shahrestani, Kemp, & Guastella, 2013) samuti on *OXTR* rs53576 A-alleeli seostatud oksütotsiinisüsteemi kehvena toimimisega (Marsh et al., 2012), oksütotsiini retseptori geene seostatakse lapsepõlves algava pervasiivse agressiivse käitumise (Cecil et al., 2014; Bartz, Zaki, Bolger, & Ochsner, 2011; Malik, Zai, Abu, Nowrouzi, & Beitchman, 2012) ja CU-käitumisega (Cecil et al., 2014) ning CU-käitumist ka puudujääkidega afektiivses empaatiavõimes (Schwenck et al., 2012). Järelikult võiks tõlgendada vähesema väärkohtlemisega A/A genotüübiga meeste suuremat agressiivsust vähema afektiivse (kogemusliku) empaatiavõime kontekstis, mida toetab ka sama genotüübi meeste väiksem agressiivsus rohkema väärkohtlemise tingimustes. Seda ilmestab ka leid, mille kohaselt A-alleeliga inimesed raporteerivad vähem empaatilist agressiivsust, ehk väiksemat tõenäosust minemaks appi hädasolevale lähedasele, kui teda ähvardaks oht kolmanda isiku poolt (Buffone & Poulin, 2014).

Ideed, mille kohaselt vähema väärkohtlemisega A/A genotüübiga meeste agressiivset käitumist saaks seletada vähese afektiivse empaatiavõimega, võiks tõlgendada kooskõlas

uuringuga, mille kohaselt kohe pärast sündi rohkem metülatsiooni teel vaigistatud *OXTR*-i omavatel noortel leiti tunduvalt enam CU käitumist (Cecil et al., 2014). Cecil jt (2014) pakkusid välja ka võimaliku seletuse, mille kohaselt vaigistatud *OXTR* päädib vähema oksütotsiini tasemega organismis, ning sellega seostuvad puudujäägid prosotsiaalses käitumises kujundavad vähem internaliseerivate noorte seas välja käitumisjooned (nt vähem empaatiline ja usaldamatu käitumine), mis toimivad ühtaegu indiviidi kannatuste eest kaitsvalt, samas kujundades välja CU käitumist. Kuna käesolev töö ei hõlma empaatiavõimet ning ei ole võimalik kindlaks teha, kas uuritavate poolt raporteeritud agressiivsus oli reaktiivne või proaktiivne, vajaks eelnev arutluskäik neid tegureid arvesse võtvat uuringut, mis selgitaks võimalikke seoseid täpsemalt.

Teine hüpotees, mille kohaselt oleks A/A genotüübiga uuritavad pidanud raporteerima vähem soojust perekeskonnas, võrrelduna G-alleeliga uuritavatega, leidis meeste osas kinnitust. A/A genotüübiga mehed raporteerisid tõesti kõige vähem soojust peresuhtes. See tulemus kinnitab teise hüpoteesi aluseks olnud mõttekäiku, mille kohaselt A/A genotüüp seondub vähenenud emotsionaalse laps-vanem sideme (Kryski Smith, Sheikh, Singh, & Hayden, 2014), vähesema positiivse afekti kogemise (Lucht et al., 2009) ning suurema stressitundlikkusega (Rodrigues et al., 2009). Lisaks vähesema soojuse raporteerimisele ilmnes A/A genotüübiga meestel ka tendents raporteerida kehvemaid peresuhteid (soojuse ja väärkohtlemise suhe) võrreldes A/G genotüübiga meestega. See viitab samuti A/A genotüübi seostele vähesema positiivse afekti kogemisega, kuid ei pruugi olla üldistatav A-alleelile, andes veelgi enam põhjust A/A genotüüpi tulevikus eraldiseisvalt uurida.

Samas tuleb arvestada, et nii vähesema soojuse, väärkohtlemise kui stressirohkete elusündmuste (SLE) raporteerimise põhjuseks võivad olla eneseraporteeritud andmed, kus tegelik perekeskond võis olla soojem, kuid seda ei pruugitud tajuda kasvõi näiteks seetõttu, et A/A genotüübiga mehed on altimad kogema vähem positiivset afekti ning lisaks ka pigem negatiivset afekti ja suuremat sotsiaalset üksindust (Lucht et al., 2009). Teisalt ei seletaks see ära vähema väärkohtlemise ja SLE-sündmuste raporteerimist, sest olles altimad kogema vähem positiivseid ja tendentsi tasemel ka rohkem negatiivseid sündmuseid, võiksid inimesed tajuda teravamalt ja rohkem just väärkohtlemist ja SLE-sündmuseid.

Nii agressiivsus kui prosotsiaalne käitumine varieeruvad sooti, näiteks on leitud, et A-alleeliga naistel on kõrgemad ärevuse (*attachment anxiety*) tulemused (Chen & Johnson, 2012). Soolisi erinevusi näitas ka käesolev töö, kus genotüübi peamõju leiti naistel ainult BPAQ viha alaskaalal, nimelt A/A genotüübiga naised raporteerisid võrreldes G-alleeliga naistega rohkem viha. Üheks põhjuseks võib pidada *OXTR* koosmõjusid erinevate keskkondadega, näiteks on leitud kultuurispetsiifiline seos emotsiooniregulatsiooniga, kus korea ja ameerika osalejad

raporteerisid vastupidist mustrit genotüübi ja emotsioonide allasurumise (*emotional suppression*) vahelisel seosel (Kim et al, 2011). Kultuurispetsiifilisuse idee tõstatasid ka Chen ja Johnson (2012) ja kui arvestada, et käitumishormid võivad sooti erineda – näiteks ei pruugi naistel olla kohane füüsilist agressiivsust üles näidata, kuid vihastamine võib olla sotsiaalselt aktsepteeritum. Teisalt võib sugudevahelisi erinevusi seletada ka näiteks sellega, et östrogeen mõjutab oksütotsiini retseptoreid (Campbell, 2008), mis oleks loogilisem seletus arvestades soolisi erinevusi oksütotsiiniga seotud häiretes nagu ärevus või autismispektri häired (Chen & Johnson, 2012; Tost et al., 2010).

Kokkuvõtlikult leiti käesolevas töös, et oksütotsiini retseptori geeni *OXTR* rs53576 mõju agressiivsusele sõltub soost, väärkohtlemisest ja stressirohketest elusündmustest ning soo, genotüübi ja väärkohtlemise või stressirohkete elusündmuste koosmõjust. A/A genotüüp, mida on seostatud vähesema sotsiaalsuse ja empaatiavõimega, ennustas interaktsioonis meessoos ja vähesema väärkohtlemise või stressirohkete elusündmustega suuremat agressiivsust, samuti leiti kinnitust tulemusele, mille kohaselt A/A genotüübiga mehed raporteerivad vähem soojust perekeskonnas. Naistel ilmnes A/A genotüübi peamõju ainult viha alaskaalal.

Tänuõnad

Olen südamest tänulik oma suurepärasele juhendajale Kariinale, kes on töö valmimise teekonnal oma teadmiste, pühendumise ning suurepärase inspireerimisvõimega väga palju abiks olnud. Samuti olen siiralt tänulik oma retsensendile Triin Kurrikoffile kõikide raskete küsimuste ja sisukate tähelepanekute eest, mis aitasid tööd veelgi paremaks teha.

Viited

- Bartz, J. A., Zaki, J., Bolger, N., & Ochsner, K. N. (2011). Social effects of oxytocin in humans: context and person matter. *Trends in cognitive sciences*, 15(7), 301-309. doi:10.1016/j.tics.2011.05.002
- Beitchman, J. H., Zai, C. C., Muir, K., Berall, L., Nowrouzi, B., Choi, E., & Kennedy, J. L. (2012). Childhood aggression, callous-unemotional traits and oxytocin genes. *European child & adolescent psychiatry*, 21(3), 125-132. doi: 10.1007/s00787-012-0240-6
- Bradley, B., Westen, D., Mercer, K. B., Binder, E. B., Jovanovic, T., Crain, D., ... & Heim, C. (2011). Association between childhood maltreatment and adult emotional dysregulation in a low-income, urban, African American sample: Moderation by oxytocin receptor gene. *Development and Psychopathology*, 23(02), 439-452. doi: <http://dx.doi.org/10.1017/S0954579411000162>
- Buffone, A. E., & Poulin, M. J. (2014). Empathy, target distress, and neurohormone genes interact to predict aggression for others—even without provocation. *Personality and social psychology bulletin*, 40(11), 1406-1422. doi: 10.1177/0146167214549320
- Buss, A. H., & Perry, M. (1992). The aggression questionnaire. *Journal of personality and social psychology*, 63(3), 452. doi: <http://dx.doi.org/10.1037/0022-3514.63.3.452>
- Campbell, A. (2008). Attachment, aggression and affiliation: the role of oxytocin in female social behavior. *Biological psychology*, 77(1), 1-10. doi:10.1016/j.biopsycho.2007.09.001
- Cecil, C. A., Lysenko, L. J., Jaffee, S. R., Pingault, J. B., Smith, R. G., Relton, C. L., ... & Barker, E. D. (2014). Environmental risk, oxytocin receptor gene (OXTR) methylation and youth callous-unemotional traits: a 13-year longitudinal study. *Molecular psychiatry*, 19(10), 1071-1077. doi:10.1038/mp.2014.95
- Chen, F. S., & Johnson, S. C. (2012). An oxytocin receptor gene variant predicts attachment anxiety in females and autism-spectrum traits in males. *Social Psychological and Personality Science*, 3(1), 93-99. doi: 10.1177/1948550611410325
- Decety, J., Bartal, I. B. A., Uzefovsky, F., & Knafo-Noam, A. (2016). Empathy as a driver of prosocial behaviour: highly conserved neurobehavioural mechanisms across species. *Phil. Trans. R. Soc. B*, 371(1686). doi: 10.1098/rstb.2015.0077
- Fanti, K. A., Frick, P. J., & Georgiou, S. (2009). Linking callous-unemotional traits to instrumental and non-instrumental forms of aggression. *Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment*, 31(4), 285-298. doi: 10.1007/s10862-008-9111-3

- Field, A. (2009). Comparing several means: ANOVA (GLM 1). *Discovering Statistics Using SPSS, 3rd ed.* SAGE Publications Ltd., London, 347-394.
- Harro, M., Eensoo, D., Kiive, E., Merenäkk, L., Alep, J., Oreland, L., & Harro, J. (2001). Platelet monoamine oxidase in healthy 9- and 15-year old children: the effect of gender, smoking and puberty. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 25(8), 1497-1511. doi:10.1016/S0278-5846(01)00212-3
- Hostinar, C. E., Cicchetti, D., & Rogosch, F. A. (2014). Oxytocin receptor gene polymorphism, perceived social support, and psychological symptoms in maltreated adolescents. *Development and psychopathology*, 26(02), 465-477. doi: <http://dx.doi.org/10.1017/S0954579414000066>
- Hughes, C., & Ensor, R. (2006). Behavioural problems in 2-year-olds: links with individual differences in theory of mind, executive function and harsh parenting. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 47(5), 488-497. doi: 10.1111/j.1469-7610.2005.01519.x
- Jolliffe, D., & Farrington, D. P. (2004). Empathy and offending: A systematic review and meta-analysis. *Aggression and violent behavior*, 9(5), 441-476. doi:10.1016/j.avb.2003.03.001
- Kim, H. S., Sherman, D. K., Mojaverian, T., Sasaki, J. Y., Park, J., Suh, E. M., & Taylor, S. E. (2011). Gene-culture interaction oxytocin receptor polymorphism (OXTR) and emotion regulation. *Social Psychological and Personality Science*, 2(6), 665-672. doi: 10.1177/1948550611405854
- Kogan, A., Saslow, L. R., Impett, E. A., Oveis, C., Keltner, D., & Saturn, S. R. (2011). Thin-slicing study of the oxytocin receptor (OXTR) gene and the evaluation and expression of the prosocial disposition. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(48), 19189-19192. doi: 10.1073/pnas.1112658108
- Kraemer, H. C., & Blasey, C. M. (2004). Centring in regression analyses: a strategy to prevent errors in statistical inference. *International journal of methods in psychiatric research*, 13(3), 141-151. doi: 10.1002/mpr.170
- Kryski, K. R., Smith, H. J., Sheikh, H. I., Singh, S. M., & Hayden, E. P. (2014). Evidence for evocative gene-environment correlation between child oxytocin receptor (OXTR) genotype and caregiver behavior. *Personality and Individual Differences*, 64, 107-110. doi:10.1016/j.paid.2014.02.028
- Laas, K., Reif, A., Kiive, E., Domschke, K., Lesch, K. P., Veidebaum, T., & Harro, J. (2014). A functional NPSR1 gene variant and environment shape personality and impulsive

- action: A longitudinal study. *Journal of Psychopharmacology*, 28(3), 227-236. doi: 10.1177/0269881112472562
- Larsson, H. J., Eaton, W. W., Madsen, K. M., Vestergaard, M., Olesen, A. V., Agerbo, E., ... & Mortensen, P. B. (2005). Risk factors for autism: perinatal factors, parental psychiatric history, and socioeconomic status. *American journal of epidemiology*, 161(10), 916-925. doi: 10.1093/aje/kwi123
- Li, J., Zhao, Y., Li, R., Broster, L. S., Zhou, C., & Yang, S. (2015). Association of Oxytocin Receptor Gene (OXTR) rs53576 Polymorphism with Sociality: A Meta-Analysis. *PLoS ONE*, 10(6), e0131820. doi:10.1371/journal.pone.0131820
- Little, T. D., Bovaird, J. A., & Widaman, K. F. (2006). On the merits of orthogonalizing powered and product terms: Implications for modeling interactions among latent variables. *Structural Equation Modeling*, 13(4), 497-519. doi: 10.1207/s15328007sem1304_1
- Lucht, M. J., Barnow, S., Sonnenfeld, C., Rosenberger, A., Grabe, H. J., Schroeder, W., ... & Roskopf, D. (2009). Associations between the oxytocin receptor gene (OXTR) and affect, loneliness and intelligence in normal subjects. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 33(5), 860-866. doi:10.1016/j.pnpbp.2009.04.004
- Lucht, M. J., Barnow, S., Sonnenfeld, C., Ulrich, I., Grabe, H. J., Schroeder, W., ... & Kroemer, H. (2013). Associations between the oxytocin receptor gene (OXTR) and “mind-reading” in humans—An exploratory study. *Nordic journal of psychiatry*, 67(1), 15-21. doi: 10.3109/08039488.2012.700731
- Malik, A. I., Zai, C. C., Abu, Z., Nowrouzi, B., & Beitchman, J. H. (2012). The role of oxytocin and oxytocin receptor gene variants in childhood-onset aggression. *Genes, brain and behavior*, 11(5), 545-551. doi: 10.1111/j.1601-183X.2012.00776.x
- Marsh, A. A., Henry, H. Y., Pine, D. S., Gorodetsky, E. K., Goldman, D., & Blair, R. J. R. (2012). The influence of oxytocin administration on responses to infant faces and potential moderation by OXTR genotype. *Psychopharmacology*, 224(4), 469-476. doi: 10.1007/s00213-012-2775-0
- Meyer-Lindenberg, A., Domes, G., Kirsch, P., & Heinrichs, M. (2011). Oxytocin and vasopressin in the human brain: social neuropeptides for translational medicine. *Nature Reviews Neuroscience*, 12(9), 524-538. doi:10.1038/nrn3044
- Olson, S. L., Lopez-Duran, N., Lunkenheimer, E. S., Chang, H., & Sameroff, A. J. (2011). Individual differences in the development of early peer aggression: Integrating

- contributions of self-regulation, theory of mind, and parenting. *Development and psychopathology*, 23(01), 253-266. doi: <http://dx.doi.org/10.1017/S095457941000077>
- Paaver, M., Kurrikoff, T., Nordquist, N., Oreland, L., & Harro, J. (2008). The effect of 5-HTT gene promoter polymorphism on impulsivity depends on family relations in girls. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 32(5), 1263-1268. doi:10.1016/j.pnpbp.2008.03.021
- Parker, K. J., Garner, J. P., Libove, R. A., Hyde, S. A., Hornbeak, K. B., Carson, D. S., ... & Hardan, A. Y. (2014). Plasma oxytocin concentrations and OXTR polymorphisms predict social impairments in children with and without autism spectrum disorder. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111(33), 12258-12263. doi: 10.1073/pnas.1402236111
- Reif, A., Kiive, E., Kurrikoff, T., Paaver, M., Herterich, S., Konstabel, K., ... & Harro, J. (2011). A functional NOS1 promoter polymorphism interacts with adverse environment on functional and dysfunctional impulsivity. *Psychopharmacology*, 214(1), 239-248. doi:10.1007/s00213-010-1915-7
- Rhee, S. H., & Waldman, I. D. (2002). Genetic and environmental influences on antisocial behavior: a meta-analysis of twin and adoption studies. *Psychological bulletin*, 128(3), 490. doi: 10.1037//0033-2909.128.3.490
- Rodrigues, S. M., Saslow, L. R., Garcia, N., John, O. P., & Keltner, D. (2009). Oxytocin receptor genetic variation relates to empathy and stress reactivity in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(50), 21437-21441. doi: 10.1073/pnas.0909579106
- Schwenck, C., Mergenthaler, J., Keller, K., Zech, J., Salehi, S., Taurines, R., ... & Freitag, C. M. (2012). Empathy in children with autism and conduct disorder: Group-specific profiles and developmental aspects. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 53(6), 651-659. doi: 10.1111/j.1469-7610.2011.02499.x
- Shahrestani, S., Kemp, A. H., & Guastella, A. J. (2013). The impact of a single administration of intranasal oxytocin on the recognition of basic emotions in humans: a meta-analysis. *Neuropsychopharmacology*, 38(10), 1929-1936. doi:10.1038/npp.2013.86
- Takayanagi, Y., Yoshida, M., Bielsky, I. F., Ross, H. E., Kawamata, M., Onaka, T., ... & Nishimori, K. (2005). Pervasive social deficits, but normal parturition, in oxytocin receptor-deficient mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(44), 16096-16101. doi: 10.1073/pnas.0505312102

- Tost, H., Kolachana, B., Hakimi, S., Lemaitre, H., Verchinski, B. A., Mattay, V. S., ... & Meyer-Lindenberg, A. (2010). A common allele in the oxytocin receptor gene (OXTR) impacts prosocial temperament and human hypothalamic-limbic structure and function. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *107*(31), 13936-13941. doi: 10.1073/pnas.1003296107
- Viding, E., Jones, A. P., Paul, J. F., Moffitt, T. E., & Plomin, R. (2008). Heritability of antisocial behaviour at 9: do callous-unemotional traits matter?. *Developmental science*, *11*(1), 17-22. doi: 10.1080/15248372.2013.858042
- Wu, N., & Su, Y. (2015). Oxytocin receptor gene relates to theory of mind and prosocial behavior in children. *Journal of Cognition and Development*, *16*(2), 302-313.
- Wu, S., Jia, M., Ruan, Y., Liu, J., Guo, Y., Shuang, M., ... & Zhang, D. (2005). Positive association of the oxytocin receptor gene (OXTR) with autism in the Chinese Han population. *Biological psychiatry*, *58*(1), 74-77. doi:10.1016/j.biopsych.2005.03.013

Käesolevaga kinnitan, et olen korrektselt viidanud kõigile oma töös kasutatud teiste autorite poolt loodud kirjalikele töödele, lausetele, mõtetele, ideedele või andmetele.

Olen nõus oma töö avaldamisega Tartu Ülikooli digitaalarhiivis DSpace.

Silja Kuusik