

Tartu Ülikool
Sotsiaalteaduste valdkond
Psühholoogia instituut

Liis Sepandi

**Ärevust põhjustavate ravimite (FG-7142, johimbiin) mõju madala ja kõrge
püsisuhkrutarbimise fenotüübiga rottide käitumisele tõstetud plusspuuris**

Uurimistöö

Juhendaja: Margus Kanarik PhD

Läbiv pealkiri: Püsisuhkrutarbimise fenotüübi mõju ärevusele

Tartu 2024

Ärevust põhjustavate ravimite (FG-7142, johimbiin) mõju madala ja kõrge püsisuhkrutarbimise fenotüübiga rottide käitumisele tõstetud plusspuuris

Kokkuvõte

Antud uurimistöö eesmärgiks on hinnata kahe erineva toimetehhanismiga anksiogeense ravimi, FG-7142 ja johimbiin, mõju kõrge ja madala püsisuhkrutarbimise fenotüübiga rottide käitumisele tõstetud plusspuuris. Selleks viidi läbi tõstetud plusspuuri katse 60 isase Wistarti rotiga, kellest pooled olid kõrge ja pooled madala püsisuhkrutarbimise fenotüübiga, kellele manustati anksiogeenseid ravimeid kahes erinevas annuses kõhuõonesisesi. Plusspuuri labürindi testis täheldati fenotüüpide vahel mõningaid erinevusi, kuid püsisuhkrutarbimise fenotüüpide ärevusprofiilide määramiseks ei leidunud piisaval määral statistiliselt olulisi tulemusi. Ravimite ärevust tekitav mõju ilmnnes, kuid ei esinenud statistiliselt olulisel määral käitumusliku mõju erinevus püsisuhkrutarbimise fenotüüpide vahel. Kuna antud uurimistöös olid loomad plusspuuri katses pigem passiivsed võiks edaspidiselt keskenduda sellele, kuidas loomi ärevust tekitavate stiimulitega harjutada nii, et potentsiaalsed erinevused fenotüüpide vahel paremini kajastuksid.

Märksõnad: tõstetud plusspuur, püsisuhkrutarbimine, FG - 7142, johimbiin

Effects of anxiogenic drugs (FG-7142, yohimbine) on high and low sucrose intake rat phenotype behavior in the elevated plus-maze

Abstract

The aim of this research was to assess the effects of two anxiogenic drugs with different mechanisms of action, FG-7142 and yohimbine, on the behavior of rats with high and low sucrose intake phenotypes in an elevated plus maze. For this purpose, an elevated plus maze test was conducted on 60 male Wistar rats, half of which had high sucrose intake and half had low sucrose intake phenotypes, and were administered anxiogenic drugs intraperitoneally in two different doses. In the elevated plus maze test, some differences between phenotypes were observed, but there were not enough statistically significant results to define specific anxiety profiles for the sucrose intake phenotypes. The anxiogenic effects of the drugs were observed, but there were no statistically significant differences in behavioral effects between the sucrose intake phenotypes. Since the animals in this study exhibited rather passive behavior in the plus – maze test, future research could focus on how to habituate the animals to anxiogenic stimuli so that potential differences between phenotypes are better reflected.

Keywords: elevated plus - maze, sucrose intake, FG - 7142, yohimbine

Sissejuhatus

Ärevuse erinevaid aspekte ning ärevushäireid on uuritud juba aastakümneid tulenevalt kõrge levimusest ühiskonnas ning koormast tervishoiu- ja sotsiaalsüsteemile suuremalt. Lisaks on viimaste aastate jooksul märgatud ärevusega seotud häirete levimuse tõusu tulenevalt COVID-19 pandeemiast (WHO, 2022; Santomauro et al., 2021). Ärevus oma olemuselt ei ole patoloogiline, vaid evolutsiooniliselt oluline kaitsemehhanism, mis ohustiimulite korral mõjub kesknärvisüsteemile pidurdavalt. Patoloogiast saame rääkima hakata siis, kui ärevuse reaktsioon on ebaproportsionaalse intensiivsusega ning seda vallandavad oma loomult ohutud olukorrad ja stiimulid.

Vaatamata kasvavale hulgale avaldatud uurimistöodele, mis uurivad ärevuse erinevaid aspekte, on uute toimemehhanismidega anksiolüütikumide turule jõudmine olnud siiani veel aeglane ja vaevaline protsess (Harro, 2018). Patoloogilise ärevuse leevendamiseks kasutatakse farmako- või psühhoterapeutilisi meetodeid (Bandelow et al., 2017). Selleks, et leida uusi neurokeemilisi sihtmärke on oluline mõista erinevate neurotransmittersüsteemide ja retseptorite rolle ärevuse füsioloogias. Ärevust mõõdetakse ja mudeldatakse loomadel, mis annab võimaluse eksperimentaalselt manipuleerida spetsiifilisi komponente aju närviteedes, mis on psühhopatoloogia ning psühhofarmakoloogia aluseks (Harro, 2018). Keskendudes katseloomade individuaalsetele tunnustele saab katseloomade käitumisviisidest määrata vastavusi inimeste isiksusemõõtmega, mille alusel saab tuua võrdlusi inimeste ja katseloomade vahele (Gosling, 2001; Pawlak et al., 2008).

Rottide ärevust hinnatakse erinevate testide ja mudelitega, neid vajadusel kombineerides ja modifitseerides, kusjuures testide puhul eksisteerib eeldus, et enne eksperimendi läbi viimist on isendite ärevustase sarnane ning mudelite puhul on mõned isendid enne katse algust, kas geneetilise tausta, arengutegurite või ebasoodsate, vaenulike keskkonna sündmuste tõttu juba ärevamad (Harro, 2018). Katseloomade individuaalsed erinevused määravad mingi osa vastuvõtlikusest keskkonnale ehk kuidas konkreetne isend oma sisemiste mõjutuste alusel reageerib välistele mõjutustele ning ärevust mõõtvatel testidel on need jälgitud süstemaatiliselt (Pawlak et al., 2008).

Oma lihtsuse ning modifitseerimise potentsiaali tõttu on näriliste ärevuse uurimiseks laialdaselt kasutatud leidnud tingimatute stiimulitega ärevustestid, mis ei vaja loomadele varem tingitud reaktsiooni stiimulile, kuna põhineb juba evolutsiooniliselt ärevust ja vältimiskäitumist esile kutsuval situatsioonil. Tõstetud plusspuur baseerub närilise lähene - väldi konfliktil; aje uudistada uut keskkonda versus kalduvus vältida potentsiaalselt ohtliku ala (Ramos, 2008). Sisenemised ning veedetud aeg avatud haaradel viitab katseloomade vähem ärevale tegutsemisele. Kõrge ärevuse tasemega rotid eelistavad olla tõstetud plusspuuri kinnistel haaradel, veetes vähem aega ja tehes vähem sisenemisi avatud väljale; bensodiasepiinide manustamine tõstetud plusspuuri katses suurendas katseloomade avatud alale sisenemise kordi ja veedetud aega (Lister, 1987; Pellow et al., 1985). Rotid, kes veedavad rohkem aega seadeldise avatud haaradel saavad ka teistes testides madalamaid ärevuse ja vältimise skooore (Ho et al., 2002). Varasemalt on leitud, et ärevamate rottide frontaalkoores ja hippokampuses on vähem bensodiasepiini retseptoreid (Harro et al., 1990).

Varasemalt läbi viidud uuringu tulemused on näidanud, et FG-7142 ja johimbiin mõjutavad mitmeid samu ärevusega seotud aju osasid vaatamata oma erinevale toimemehhanismile (Singewald et al., 2003; Singewald & Sharp, 2000). FG-7142 (N-metüül- β -karboliin-3-karboksamiid), mis kuulub β -karboliinide hulka, on bensodiasepiinide allosteerilise retseptori seondumis saidi osaline pöördagonist, mis suurendab GABA_A retseptori aktivatsiooni potentsiaali, mille tulemusena on täheldatud erinevatel katseloomadel, sealhulgas rottidel, ärevustaseme tõusu (Evans & Lowry, 2007).

Johimbiin (17 α -hüdroksüjohimbaan-16 α -karboksüülhappe metüülester) on α_2 -adrenoretseptori antagonist, mis pärineb algselt *Pausinystalia yohimbe* puukoorest (Tam et al., 2001). Mõju on väga doosist sõltuv, eriti inimestel. Erinevates uuringutes on täheldatud inimestel 20 mg johimbiini oraalset manustamist järel mõõdukat, kuid olulist, enesekohaselt rapoteeritud ärevuse ja vaadeldud närvilisuse tõusu (Charney et al., 1982; Rasmussen et al., 1987).

Kesknärvisüsteemis vahendavad α_2 -adrenoretseptorid sedatsiooni, valutundlikust ja mitmeid teisi mõjusi käitumisele ja tunnetusele (Hayward et al., 2004). Kuigi paanikahäire patsientidel ei olnud võrreldes kontrollidega kõrgemad noradrenaliini tasemed indutseeris johimbiini neis tugevamaid anksiogeenseid ja kardiovaskulaarseid reaktsioone (Gurguis et al., 1997). Antud

noradrenergilist düsregulatsiooni paanikahäires võib selgitada suurenenud postsünaptiline adrenoreptori tundlikus (*Ibid*). Noradrenaliin pigem ei mõjuta spetsiifiliselt ärevuse kogemist, vaid mõjutab emotsioone üldiselt neid suurendades, mis peegeldada noradrenaliini üldise ärksuse modulatsiooni (Panksepp et al., 2011).

On kindlaks tehtud, et rottide püsisuhkrutarbimine on isendite stabiilne individuaalne omadus, mis võib mõjutada rottide käitumist uudsetes situatsioonides (Kanarik et al., 2011; Tõnissaar et al., 2006). Käitumuslike erinevusi kõrge ja madala püsisuhkrutarbimise fenotüübi juures on täheldatud ka uudistamiskäitumise juures, kus kõrge uudistamiskäitumisega rotid tarbisid rohkem sahharoosi kui vähem uudistavad isendid (Mällo et al., 2007). Kõiv et al. (2019) leidsid, et krooniline stress mõjutab psühhostimulantide mõju vastavalt püsisuhkrutarbimise fenotüübile ehk kõrge sahharoosi tarvitamise tunnusega rotid olid stressile tundlikumad kui vähe tarbijad, mis peegeldab kroonilise stressi haavatavuse seotust suhkru tarbimisega. Seda narratiivi toetab ka Kanarik et al. (2011) leid, kus kõrge püsisuhkrutarbimise tunnusega rotid olid tundlikumad sotsiaalse alistumise stressile, mis avaldus depressiooni laadse käitumisena. Erinevusi püsisuhkrutarbimise fenotüüpide vahel on raporteeritud erinevatel katsetel, kuid täpseid ennustusi katseloomade käitumisele on veel vara teha ning konkreetselt, millised neurotransmitterid ja retseptorid on seotud ei ole ka veel üheselt määratletud. Selleks vaadeldi anksiogeensete ainete FG-7142 ja johimbiini mõju kõrge ja madala püsisuhkrutarbimisega rottide käitumisele tõstetud plusspuuris.

Uurimistöö eesmärgid

- Kas madala ja kõrge püsisuhkrutarbimisega rottidel on erinev ärevuseprofiil plusspuuris?
- Kas GABA_A „bensodiasepiiniireseptori“ ja $\alpha 2$ adrenoretseptori funktsioon on seotud madala ja kõrge püsisuhkrutarbimise fenotüübi rottide käitumisega plusspuuris?

Meetod

Katseloomad ja püsisuhkrutarbimise fenotüüp

Katses osales 60 isast Wistari rottu vanuses 6-7 kuud, kellest 30 olid madala püsisuhkrutarbimise (LS - *low sucrose intake*) ning 30 kõrge püsisuhkrutarbimise (HS - *high sucrose intake*) fenotüübiga (Envigo laborid, Horst, Holland). Eksperimendi eesmärges silmas pidades jäeti katsest välja isendid kellel väljendus tunnus keskmisel tasemel. Loomad elasid neljakaupa standardsetes (*Eurostandard type IV*) läbipaistavetes polüpropüleenist puurides. Katseloomadel oli vaba juurdepääs veele ja toidule. Loomaruumis hoiti regulaarset ööpäevarütmi, 12 tundi pimedat ja 12 tundi valget aega, mille vahetus toimus kell 08:00 ning 20:00, ning püsivat temperatuur 21 ± 2 °C.

Enne plusspuuri katset viidi läbi katseloomade püsisuhkrutarbimise fenotüübi määramine. Katseloomade suhkrutarbimist mõõdeti kolmel korral pimedal ajal. Loomad tõsteti grupimajutusest üksikmajutusse vahetult enne pimedat aja algust. Pimedat aja alguses pandi igale üksikpuurile kaks kaalutud 200 ml pudelit –ühes vesi, teises 1 % suhkrulahus, kusjuures testimiskordadel oli pudelite asukoht juhuslik. Toit oli vabalt kättesaadav kogu testi vältel. Hommikul tulede süttides kaaluti mõlemad pudelid taas ning loomad pandi tagasi kodupuuri. Katse kordade vahele jäi viis päeva. Võttes arvesse Tõnissaar et al. (2006) katses kirjeldatud tulemusi, kus esimese testimiskorra tulemused ei korreleeru samaväärselt järgnevate kordumõõtmiste tulemustega moodustati püsisuhkrutarbimise fenotüübi grupid teise ja kolmanda testimiskorra tulemuste põhjal. Testis osales 160st loomast valiti välja 60 kõige vähem suhkrut tarbinud ja 60 kõige rohkem suhkrut tarbinud looma. Mõlemast moodustunud grupist pooled katseloomad (N = 60) läbisid antud töös kirjeldatud tõstetud plusspuuri katse ning moodustasid vastavalt püsisuhkrutarbimise fenotüübile grupid LS (n = 30) ja HS (n = 30).

Kasutatud ained

Katses kasutati kahte anksiogeenset ainet, mida manustati kahes erinevas annuses: FG- 7142 (10 ja 15 mg/kg) ja johimbiin (2.5 ja 5 mg/kg). Süstimise aktist ja ravimist tekkinud ärevuse eristamiseks manustati kontrollgrupile füsioloogilistlahust. Ravimi ja püsisuhkrutarbimise gruppide vahel tekkis 10 erinevat rühma (n = 6). Kõiki lahuseid süstiti loomadele mahus 1 ml/kg. Aineid süstiti katseloomadele kõhuõõnesisesi 30 minutit enne tõstetud plusspuuri katse algust.

Tõstetud plusspuur

Handley ja Mithani (1984) poolt esimesena kirjeldatud meetodist kasutati Harro et al. (1990) poolt edasi arendatud tõstetud plusspuuri seadeldist. Katses kasutatud plusspuur asus 50 cm maapinnast ning koosnes kahest vastakuti olevast 50×10 cm avatud haarast ja kahest vastakuti asuvast 50×10 cm suletud haarast, mis asetsesid omavahel risti moodustades haarasid ühendava 10×10 cm keskosa. Avatud haarad olid markeeritud joontega kolmeks võrdseks osaks, mis võimaldas hinnata loomade liikumisaktiivsust lugedes joone ületusi. Keskosa ja avatud haarad moodustavad seadeldise avatud osa. Suletud haarade külgedel ning välimistel äärtel olid 40 cm kõrgused seinad.

Plusspuuri katse algas roti asetamisega suletud haarale ning kestis 240 sekundit, mille jooksul jälgiti järgmisi käitumuslike näitajaid: 1) viiteaeg keskosale sisenemiseks; 2) viiteaeg avatud haarale sisenemiseks; 3) joone ületused keskosal; 4) joone ületused avatud haaral; 5) joone ületused avatud osal; 6) sisenemised keskosale; 7) sisenemised avatud haarale; 8) sisenemised avatud osal; 9) lähenemised avatud haarale; 10) aeg veedetud keskosal; 11) aeg veedetud avatud haaral; 12) aeg veedetud avatud osal.

Sisenemist avatud haarale hakati lugema kui katselooma kõik neli käppa olid ületanud keskosa ja avatud haara eraldava joone, sisenemist keskosale loeti kui roti mõlemad esikäpad olid ületanud keskosa joone. Kui vaid esikäpad olid haarale asetatud ning katseloom ise oli välja sirutatud haara poole loeti seda avatud haarale lähenemiseks.

Andmeanalüüs

Andme analüüs viidi läbi programmiga JASP 0.18.3. Andmetega viidi läbi Shapiro - Wilk test, millest järeldus, et kogutud andmed ei ole normaaljaotuslikud, mille tõttu kasutati Kruskal-Wallis testi. Statistiliselt oluliste ($p < .05$) tulemuste korral rakendati Dunn' i *post-hoci* analüüsi.

Eetika

Kõik katsed olid heaks kiidetud Eesti Põllumajandusministeeriumi loomkatsete läbiviimise loakomisjoni poolt.

Tulemused

Vaadeldes loomade käitumist plusspuuris võttes arvesse ainult fenotüübi muutujat, siis mitte ühegi käitumusliku näitaja puhul ei esinenud LS ja HS grupi vahel statistiliselt olulist erinevust. Käitumuslike näitajate keskmisi vaadeldes sisenesid LS rotid keskosale kui ka avatud haarale kiiremini ning veetsid seadeldise avatud osas kokku vähem aega. Avatud haaradel viibisid grupid võrdselt, kuid keskalal veetsid HS rotid kokku rohkem aega. Joone ületused ehk liikumisaktiivsus oli gruppidel samaväärne. Kui võrrelda fenotüübi gruppe kontrollgrupi siseselt ($n = 12$), siis HS ja LS loomade vahel erinevusi ei esinenud.

Enamuste käitumuslike näitajate korral avaldus ravimi mõju ehk johimbiini kui ka FG - 7142 kõrge ja madala annuse grupid erinesid vastavatest kontrollgruppidest statistiliselt olulisel määral. Johimbiini puhul gruppide vahel statistilisi erinevusi ei esinenud avatud haarale sisenemise viiteajas, sisenemiste arvus ja seal veedetud ajas, avatud haara joone ületustes ja kõigis joone ületustes. FG - 7142 puhul gruppide vahel statistilisi erinevusi ei esinenud avatud haaradele lähenemisel ning keskosas ja avatud osal veedetud ajas. Keskosale sisenemisel ei erinenud johimbiini madalam grupp kontrollgrupist statistiliselt olulisel määral. Võrreldes tulemusi ilma fenotüübi muutujata, ei erinud kummagi ravimi kõrge ja madala annuse tulemused. Johimbiini kõrgema doosi ja kontrollgrupi vahel esines avatud haarale lähenemistel statistiliselt oluline erinevus ($p < .001$).

Tabelis 1 välja toodud Kruskal - Wallise testi tulemuste kohaselt oli statistiliselt olulisi erinevusi FG - 7142 ravimigrupis avatud haarale sisenemise viiteajas, avatud haarale sisenemise kordades ja avatud haaral veedetud ajas ning johimbiini grupis keskosale sisenemise viiteajas ja haaradele lähenemise kordades. Teiste käitumuslike näitajate puhul statistiliselt olulisi erinevusi ei tuvastatud.

Tabel 1

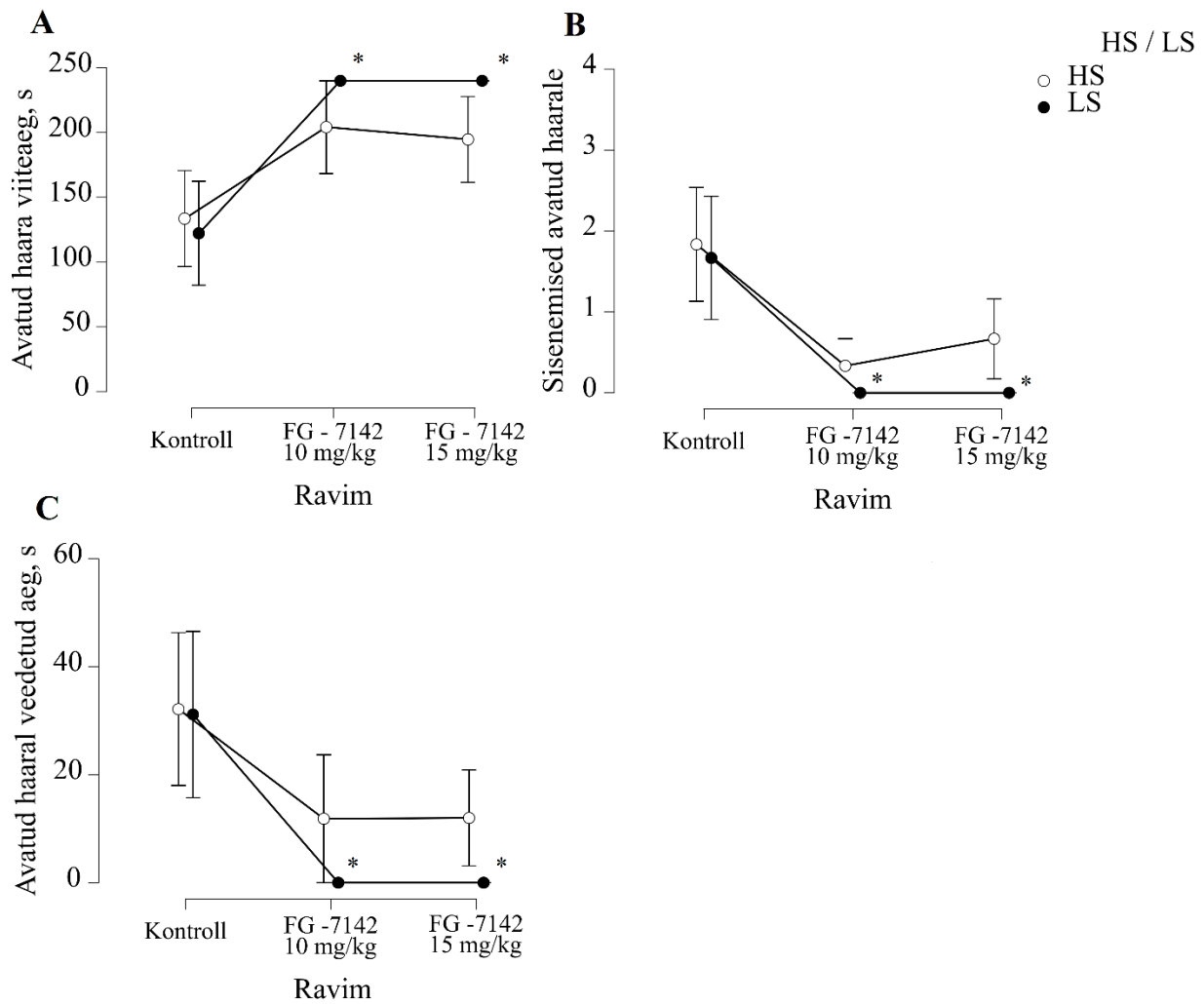
Madala ja kõrge püsisuhkrutarbimise, ravimigrupi sisesed erinevused plusspuuri käitumuslike näitajate suhtes kirjeldatud Kruskal - Wallise H statistiku läbi

Käitumuslikud näitajad	Ravim			
	FG - 7142		Johimbiin	
	<i>H</i> (df = 5)	<i>p</i>	<i>H</i> (df = 5)	<i>p</i>
Viiteaeg keskosale sisenemisel	6.40	.269	12.39	.030
Viiteaeg avatud haarale sisenemisel	12.10	.034	5.31	.380
Joone ületused keskosal	10.43	.064	9.64	.086
Joone ületused avatud haaral	7.08	.215	3.50	.623
Joone ületused avatud osal	10.14	.071	8.58	.127
Sisenemised keskosale	9.84	.080	9.24	.100
Sisenemised avatud haarale	13.04	.023	6.31	.278
Sisenemised avatud osal	10.54	.061	10.39	.065
Lähenemised avatud haarale	8.91	.113	12.29	.031
Aeg veedetud keskosal	10.03	.074	9.69	.085
Aeg veedetud avatud haaral	12.23	.032	5.98	.308
Aeg veedetud avatud osal	10.61	.060	10.20	.070

Märkus. Statistiliselt olulised tulemused on välja toodud rasvaselt.

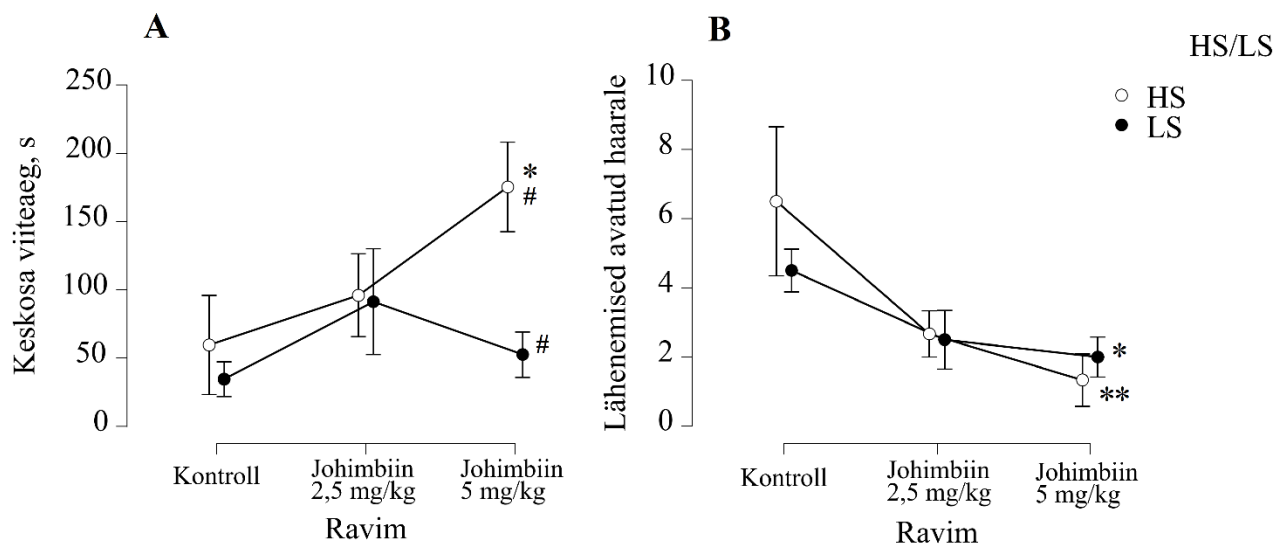
Selleks, et määrata paarikaupa rühmadevahelisi erinevusi viidi läbi Dunn'i *post - hoc* test. LS fenotüübiga FG - 7124 mõlema annuse rühmad näitasid statistiliselt olulist vähenenud

uudistamisaktiivsust võrreldes vastavate kontrollidega (Joonis 1A - B). Kusjuures vaadeldes joonisel 1 HS FG - 7124 ravimit saanud rühmade avatud haara näitajaid võib näha ka kontrolliga võrreldavat langust, kuigi see ei ületa statistilise olulisuse piiri. Fenotüübid omavahel statistiliselt olulisel määral ei erine, kuid ravimit saanud LS rühmade isendid ei teinud mitte ühtegi avatud haarale sisenemist (Joonis 1B).



Joonis 1. Plusspuuri näitajate avatud haara viiteaja (A), sisenemiste (B) ja veedetud aja (C) FG - 7142 ravimi annuste ja HS, LS rottide rühmade vahelised erinevused. * ($p < .05$) võrreldes vastava kontrollgrupiga

HS rotid, kes said johimbiini kõrgema doosi (5 mg/kg), sisenesid keskosale hiljem kui vastavuses olevad LS ($p = .037$) ja kontrollrühma ($p = .008$) rotid. LS rottide puhul johimbiinil sellist mõju ei avaldunud (Joonis 2A). Johimbiini kõrgem annus langetab mõlema fenotüübi puhul avatud haaradele lähenemiste korda. Joonis 2B illustreerib, kuidas kõigi gruppide keskmised väärtused langevad antud käitumusliku näitaja osas võrreldes kontrollidega, kuigi madala annuse gruppide erinevused ei ole statistiliselt olulised.



Joonis 2. Plusspuuri näitajate avatud haarale sisenemise viiteaja (A) ja lähenemise (B) johimbiini annuste ja HS, LS rottide rühmade vahelised erinevused. * ($p < .05$) võrreldes vastava kontrollgrupiga. ** ($p < .01$) võrreldes vastava kontrollgrupiga. # ($p < .05$) võrreldes teise fenotüübiga (HS / LS).

Arutelu

Kuigi üle ravimigruppide püsisuhkrutarbimise kõrge ja madala fenotüübi vahel statistilisel olulisel määral plusspuuris käitumuslike erinevusi ei avaldunud oli andmeid ja keskmiste graafikuid vaadeldes siiski näha varasemate uuringutega kattuvaid tulemusi. Kuna tegemist oli loomkatsega, millel oli palju erinevaid sõltumatuid muutujaid ning gruppide suurused olid

väikesed, ei ole statistiliselt oluliste tulemuste puudumine üllatuslik ning tegelikult ei tähenda kindlalt mõjude ja erinevuste täieliku puudumist. Vaadeldes katseloomade käitumist tõstetud plusspuuris võrreldes ainult fenotüüpe, vaadeldes kontrollahust saanud isendeid, ei esinenud HS ja LS rottide vahel statistiliselt olulisi erinevusi, kuid antud järeldus tuli 12 katselooma pealt. Fenotüüpide ravimigruppide ja vastavate kontrollgruppide vahel statistilisi erinevuseid ei olnud, kuid võrreldes terve valimi HS ja LS rotte, kus testitavaid katseloomi oli rohkem ja keskmised erinesid, võib viidata siiski LS ja HS isendite potentsiaalsetele erinevustele plusspuuri käitumises.

FG - 7142 ravimi mõlema annuse LS fenotüübiga gruppides ei sisenenud ükski isend avatud haarale, kuigi kontroll seda tegi, mis on sarnane uudistamiskäitumise katsega, kus vähe uudistajad rotid tarbisid vähem suhkrut ning ilmutasid plusspuuris kõrgemat ärevus käitumist (Mällo et al., 2007).

Katsetulemused olid haavatavad esinevatele anomaaliatele. FG - 7142 joone ületuses avatud haaradel ravimi mõlema annuse grupi puhul käis mõlemast grupist ainult üks isend, kes mõlemad tegid 6 jooneületust, kuigi grupide teised katseloomad ei teinud ühtegi. Erinevusi ei esinenud haaradega seotud näitajate juures, mis tulenes sellest, et ravimigruppidest paljud loomad ei käinud haaradel üldse.

Ravimite doosi erinevus oli läbi kõigi tulemuste üsna vähene, mis muutis ilmunud erinevustele tõlgenduste andmise raskemaks. HS suurema johimbiin doosi grupi isendid viivitasid keskosale sisenemisega rohkem kui vastav kontrollgrupp ($p = .008$), kuid sama erinevus madalama johimbiin doosi grupil ei väljendunud. Tegu võis olla põrandaefektida ning kui tulevikus sarnast katseplaani luua võiks kaasata väiksemad annused.

Kuna antud uurimistöös olid loomad olid plusspuuri katses pigem passiivsed võiks edaspidiselt keskenduda sellele, kuidas loomi ärevust tekitavate stiimulitega harjutada nii, et potentsiaalsed erinevused fenotüüpide vahel paremini kajastuksid. Antud uurimistöös LS ja HS rottide vahel erinevat ärevuseprofiili psühhomeetrilise kindlusega välja ei joonistunud. Kuigi mõlemad ravimid tekitasid loomades, olenemata fenotüübist, ärevust, siis statistiliselt olulisi erinevusi käitumises vastavate ravimi fenotüüpide grupide vahel ei ilmnenud.

Kasutatud kirjandus

- Bandelow, B., Michaelis, S., & Wedekind, D. (2017). Treatment of anxiety disorders. *Dialogues in Clinical Neuroscience, 19*(2), 93–107.
<https://doi.org/10.31887/DCNS.2017.19.2/bbandelow>
- Charney, D. S., Heninger, G. R., & Sternberg, D. E. (1982). Assessment of α_2 adrenergic autoreceptor function in humans: Effects of oral yohimbine. *Life Sciences, 30*(23), 2033–2041. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(82\)90444-1](https://doi.org/10.1016/0024-3205(82)90444-1)
- Cryan, J. F., & Sweeney, F. F. (2011). The age of anxiety: Role of animal models of anxiolytic action in drug discovery. *British Journal of Pharmacology, 164*(4), 1129–1161.
<https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01362.x>
- Evans, A. K., & Lowry, C. A. (2007). Pharmacology of the β -Carboline FG-7142, a Partial Inverse Agonist at the Benzodiazepine Allosteric Site of the GABAA Receptor: Neurochemical, Neurophysiological, and Behavioral Effects. *CNS Drug Reviews, 13*(4), 475–501. <https://doi.org/10.1111/j.1527-3458.2007.00025.x>
- Gosling, S. D. (2001). From mice to men: What can we learn about personality from animal research? *Psychological Bulletin, 127*, 45–86. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.127.1.45>
- Gurguis, G. N. M., Vitton, B. J., & Uhde, T. W. (1997). Behavioral, sympathetic and adrenocortical responses to yohimbine in panic disorder patients and normal controls. *Psychiatry Research, 71*(1), 27–39. [https://doi.org/10.1016/S0165-1781\(97\)00041-3](https://doi.org/10.1016/S0165-1781(97)00041-3)
- Handley, S. L., & Mithani, S. (1984). Effects of alpha-adrenoceptor agonists and antagonists in a maze-exploration model of 'fear'-motivated behaviour. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology, 327*(1), 1–5. <https://doi.org/10.1007/BF00504983>
- Harro, J. (2018). Animals, anxiety, and anxiety disorders: How to measure anxiety in rodents and why. *Behavioural Brain Research, 352*, 81–93. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2017.10.016>
- Harro, J., Kiiwet, R.-A., Lang, A., & Vasar, E. (1990). Rats with anxious or non-anxious type of exploratory behaviour differ in their brain CCK-8 and benzodiazepine receptor

- characteristics. *Behavioural Brain Research*, 39(1), 63–71. [https://doi.org/10.1016/0166-4328\(90\)90121-T](https://doi.org/10.1016/0166-4328(90)90121-T)
- Hayward, L. F., Mueller, P. J., & Hasser, E. M. (2004). Adrenergic Receptors. In L. Martini (Ed.), *Encyclopedia of Endocrine Diseases* (pp. 112–115). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B0-12-475570-4/00039-1>
- Ho, Y.-J., Eichendorff, J., & Schwarting, R. K. W. (2002). Individual response profiles of male Wistar rats in animal models for anxiety and depression. *Behavioural Brain Research*, 136(1), 1–12. [https://doi.org/10.1016/S0166-4328\(02\)00089-X](https://doi.org/10.1016/S0166-4328(02)00089-X)
- Kanarik, M., Althoa, A., Matrov, D., Kõiv, K., Sharp, T., Panksepp, J., & Harro, J. (2011). Brain responses to chronic social defeat stress: Effects on regional oxidative metabolism as a function of a hedonic trait, and gene expression in susceptible and resilient rats. *European Neuropsychopharmacology*, 21(1), 92–107. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2010.06.015>
- Kõiv, K., Vares, M., Kroon, C., Metelitsa, M., Tiitsaar, K., Laugus, K., Jaako, K., & Harro, J. (2019). Effect of chronic variable stress on sensitization to amphetamine in high and low sucrose-consuming rats. *Journal of Psychopharmacology*, 33(12), 1512–1523. <https://doi.org/10.1177/0269881119856000>
- Lister, R. G. (1987). The use of a plus-maze to measure anxiety in the mouse. *Psychopharmacology*, 92(2), 180–185. <https://doi.org/10.1007/BF00177912>
- Mällo, T., Althoa, A., Kõiv, K., Tõnissaar, M., Eller, M., & Harro, J. (2007). Rats with persistently low or high exploratory activity: Behaviour in tests of anxiety and depression, and extracellular levels of dopamine. *Behavioural Brain Research*, 177(2), 269–281. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2006.11.022>
- Nutt, D. J., & Malizia, A. L. (2001). New insights into the role of the GABAA–benzodiazepine receptor in psychiatric disorder. *The British Journal of Psychiatry*, 179(5), 390–396. <https://doi.org/10.1192/bjp.179.5.390>

- Panksepp, J., Fuchs, T., & Iacobucci, P. (2011). The basic neuroscience of emotional experiences in mammals: The case of subcortical FEAR circuitry and implications for clinical anxiety. *Applied Animal Behaviour Science*, *129*(1), 1–17.
<https://doi.org/10.1016/j.applanim.2010.09.014>
- Pawlak, C. R., Ho, Y.-J., & Schwarting, R. K. W. (2008). Animal models of human psychopathology based on individual differences in novelty-seeking and anxiety. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *32*(8), 1544–1568.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2008.06.007>
- Pellow, S., Chopin, P., File, S. E., & Briley, M. (1985). Validation of open: Closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. *Journal of Neuroscience Methods*, *14*(3), 149–167. [https://doi.org/10.1016/0165-0270\(85\)90031-7](https://doi.org/10.1016/0165-0270(85)90031-7)
- Ramos, A. (2008). Animal models of anxiety: Do I need multiple tests? *Trends in Pharmacological Sciences*, *29*(10), 493–498. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2008.07.005>
- Rasmussen, S. A., Goodman, W. K., Woods, S. W., Heninger, G. R., & Charney, D. S. (1987). Effects of yohimbine in obsessive compulsive disorder. *Psychopharmacology*, *93*(3), 308–313. <https://doi.org/10.1007/BF00187248>
- Santomauro, D. F., Herrera, A. M. M., Shadid, J., Zheng, P., Ashbaugh, C., Pigott, D. M., Abbafati, C., Adolph, C., Amlag, J. O., Aravkin, A. Y., Bang-Jensen, B. L., Bertolacci, G. J., Bloom, S. S., Castellano, R., Castro, E., Chakrabarti, S., Chattopadhyay, J., Cogen, R. M., Collins, J. K., ... Ferrari, A. J. (2021). Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. *The Lancet*, *398*(10312), 1700–1712. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02143-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02143-7)
- Singewald, N., Salchner, P., & Sharp, T. (2003). Induction of c-Fos expression in specific areas of the fear circuitry in rat forebrain by anxiogenic drugs. *Biological Psychiatry*, *53*(4), 275–283. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(02\)01574-3](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(02)01574-3)

- Singewald, N., & Sharp, T. (2000). Neuroanatomical targets of anxiogenic drugs in the hindbrain as revealed by Fos immunocytochemistry. *Neuroscience*, *98*(4), 759–770.
[https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(00\)00177-9](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(00)00177-9)
- Tam, S. W., Worcel, M., & Wyllie, M. (2001). Yohimbine: A clinical review. *Pharmacology & Therapeutics*, *91*(3), 215–243. [https://doi.org/10.1016/S0163-7258\(01\)00156-5](https://doi.org/10.1016/S0163-7258(01)00156-5)
- Tönissaar, M., Herm, L., Rincken, A., & Harro, J. (2006). Individual differences in sucrose intake and preference in the rat: Circadian variation and association with dopamine D2 receptor function in striatum and nucleus accumbens. *Neuroscience Letters*, *403*(1), 119–124.
<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2006.04.023>
- World Health Organization. (2022). World health statistics 2022: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. Alla laetud leheküljelt
<https://www.who.int/publications/i/item/9789240051157>

Käesolevaga kinnitan, et olen korrekselt 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.

Liis Sepandi