

Tartu Ülikool
Sotsiaalteaduste valdkond
Psühholoogia instituut

Marianne Hanson

Rottide uudiskäitumise neurokeemilised erinevused sugude vahel

Uurimistöo

Juhendaja: Margus Kanarik, PhD

Läbiv pealkiri: Rottide soo ja uudiskäitumise neurokeemia

Tartu 2023

Rottide uudiskäitumise neurokeemilised erinevused sugude vahel

Kokkuvõte

Ravimiuuringud ja käitumise mehhanismide uurimine on sageli sooliselt kallutatud, sest eelistatakse kasutada vaid isaseid katseloomi. See on probleemne, sest naiste ja meeste neurokeemia võib erineda. Ravimeetodite väljatöötamisel on olulised loomudelid, sest nende kaudu saab modelleerida erinevaid patoloogiaid, sh meeleoluhäireid. Antud töös kasutati uudiskasti testi, mis mõõdab looma uudistamisaktiivsust. Töö eesmärgiks oli uurida monoamiinide, nende metaboliitide ja uudiskäitumise vahelist seost soolises kontekstis. Katses kasutati 48 Wistar rotte, kellest 26 emased ja 22 isased. Mõõdeti dopamiini (DA), noradrenaliini (NA), serotoniini (5-HT) ning nende metaboliitide sisaldust *locus coeruleus* (LC), raphe tuumades, hipokampuses, juttkehas, frontaalkorteksis ja *nucleus accumbens* (NAcc) kõrgsurve vedelikkromatograafiaga (HPLC) abil. Kõige enam oli erinevusi emaste ja isaste vahel, lisaks oli ka erinevusi vähe ja palju uudistavate loomade vahel. Olulised soo ja fenotüübi interaktsioonid olid raphe tuumades. Tulemustest selgus, et rotid erinevad soo ja uudiskäitumise neurokeemias.

Märksõnad: uudiskäitumine, sugudevahelised erinevused, monoamiinid, depressioon

Sex-related neurochemical differences in rats' exploratory behaviour**Abstract**

Clinical trials and behavioral research are often gender-biased because of the predominant use of only male test animals. It's problematic mostly because of the fact that male and female neurochemistry might differ. The use of animal models is crucial in the drug development process because it enables us to model different pathologies, including mood disorders. This research used the exploration box method which measures the animal's exploratory behaviour. The aim of this research was to investigate the associations between monoamines, their metabolites and exploratory behaviour in the context of possible gender differences. The experiment included 48 Wistar rats, 26 of whom were female rats and 22 male rats. The levels of dopamine (DA), noradrenaline (NA), serotonin (5-HT) and their metabolites were measured in the locus coeruleus (LC), raphe nuclei, hippocampus, striatum, frontal cortex and nucleus accumbens (NAcc) using high-performance liquid chromatography (HPLC). The highest number of differences were found between male and female rats as well as rats with high compared to low exploratory behaviour. Important gender- and phenotype-related differences were found in the raphe nuclei. The results showed that rats tend to differ in neurochemistry in terms of gender as well as exploratory behaviour.

Keywords: exploratory behaviour, sex differences, monoamines, depression

Lühendite nimekiri

3-MT - 3-metoksütüramiin

5-HIAA - 5-hüdroksüindooläädikhape

5-HT - serotoniin

DA - dopamiin

DOPAC - 3,4-dihüdroksüfenüüläädikhape

HE - *high explorer*, kõrge uudistamisaktiivsus

HVA - homovaniliinhape

LC - *locus coeruleus*

LE - *low explorer*, madal uudistamisaktiivsus

NA - noradrenaliin

NAcc – *nucleus accumbens*, naalduv tuum

NMN - normetanefriin

Rottide soo ja uudiskäitumise neurokeemia

Ärevushäired ja depressioon on ühed levinuimad vaimse tervise häired maailmas (Lopez *et al.*, 2006; Vos *et al.*, 2020, Wittchen, 2002). Nende esinemissagedus on kasvavas trendis ning see valmistab probleeme tervishoiusüsteemile ja ka muudele eluvaldkondadele (Gustavsson *et al.*, 2011, Vos *et al.*, 2020). Naiste puhul on täheldatud meestest rohkem meeleoluhäiretesse langemise riski ning nende esinemist (Gater *et al.*, 1998; Lopez *et al.*, 2006; Weissman *et al.*, 1996). Vaimse tervise häireid saab uurida loomudelitel peal, sest inimeste ja loomade käitumise neurokeemilised mehhanismid on sarnased. Paraku valitseb loomuringutes tihtipeale sooline kallutatus, kus prekliinilisi uuringuid viiakse läbi isaste rottide peal (Beery & Zucker, 2011). Kardetakse, et emastel loomadel võib paljunemistsükkel käitumise varieeruvusele mõju avaldada ning seeläbi segada andmete tõlgendamist (Prendergast *et al.*, 2014). Samas on metaanalüüse, mis näitavad, et eri sugude vahel pole drastilisi käitumisnäitajate erinevusi (Becker *et al.*, 2016). Emaste ja isaste rottide neurokeemilisi erinevusi on uuritud vähesel määral ja see tõstatab küsimuse, kuivõrd õige ja asjakohane on rakendada naistele ja meestele samu ravimeetodeid, kui nende neuroloogilised mehhanismid võivad olla erinevad.

Käitumise neuronaalseid aluseid saab ajukoes mõõta monoamiinide kaudu. APA sõnastiku kohaselt on monoamiin molekul, mis sisaldab ühte aminorühma ning omab kas neurotransmitteri või neuromodelaatori rolli. Klassikaliste monoamiinide rühma kuuluvad katehhoolamiinid nagu noradrenaliin (NA) ja dopamiin (DA) ning indoolamiinid nagu serotoniin (5-HT) ja melatoniin. Monoamiinergilise süsteemi tasakaalutus omab rolli erinevate vaimse tervise häirete ja neuroloogiliste haiguste etioloogias, nagu depressioon, Parkinsoni tõbi, skisofreenia, Alzheimer (Benjamin *et al.*, 2022; Carlsson & Carlsson, 1990; Hirschfeld, 2000; Hornykiewicz, 1975; Sedvall, 1990).

NA on oluline stressireaktsiooni, erutuse, tähelepanu ja kognitiivsete funktsioonide reguleerimisel (Hussain *et al.*, 2022). See on seotud võitle ja põgene reaktsiooniga ohuolukorras. Suur osa ajus vabanevast NA-st saadakse *locus coeruleus*est (LC) (Schwarz & Luo, 2015). LC on väike tuum ajutüves, mis on seotud käitumise reguleerimisega, see osaleb une ja ärkveloleku režiimi reguleerimises, tähelepanu, mälu ja stressireaktsioonis (Berridge & Waterhouse, 2003). LC-st lähevad aksonid paljudesse ajuosadesse, sh ajukoode, taalamusse ja hipokampusse. Olles peamine NA allikas ajus, varustab LC piirkond eferentse projektsioonisüsteemi kaudu kogu kesknärvisüsteemi NA-ga. LC düsfunktsioon on tugevas korrelatsioonis mitmete

Rottide soo ja uudiskäitumise neurokeemia

neurodegeneratiivsete häiretega, nagu Parkinsoni tõbi, Alzheimeri tõbi ja hulgisklerosis (Marien *et al.*, 2004; Polak *et al.*, 2011). NA tagasihaaret blokeerivad ravimeid määratakse sageli depressiooni ja ärevuse korral. See viitab, et LC-NA süsteem on seotud antud häirete esinemises (Gold *et al.*, 1988). Naiste suurem haigestumus meeleoluhäiretes võib tuleneda sellest, et LC piirkonnas olevad neuronid on naistel tundlikumad kortikotropiini vabastava faktori suhtes (Bangasser *et al.*, 2016). See võib seletada, miks on naised stressi suhtes tundlikumad ja vastuvõtlikumad vaimse tervise häiretele.

DA osaleb samuti paljudes erinevates füsioloogilistes protsessides (Berke, 2018). Sellel on oluline roll tasu ja naudingu süsteemides ning lisaks ka motivatsiooni, motoorika ja emotsioonide reguleerimisel. See vabastatakse vastusena naudingut tekitavatele stiimulitele, nagu söök, seks, narkootikumid ja uimastid (Becker *et al.*, 2001; Everitt & Robbins, 2005; Roitman *et al.*, 2004). Ajus on neli peamist DA juhteteed – mesolimbiline, mesokortikaalne, nigrostriaalne ja tuberoinfundibulaarne rada (Ikemoto, 2010; Nestler *et al.*, 2015). Esimesed kaks saavad alguse ventraalsest tegmentaalsest alast ja suunduvad vastavalt ventraalsesse juttkehasse ja prefrontaalsesse korteksisse (Ikemoto, 2010). Nigrostriaalne algab mustollusest ja liigub dorsaalsesse juttkehasse ning tuberoinfundibulaarne läheb hüpotaalamuse kaartuumast ajuripatsisse (Nestler *et al.*, 2015).

Juttkeha on basaalganglionite suurim struktuur ning oluline motoorika ja tasu süsteemides (Apicella *et al.*, 1992; Meffert *et al.*, 2018). Info tuleb peamiselt frontaalkorteksist ja DA tuumadest mesolimbilise ja nigrostrialse juhteteed kaudu ning suunatakse edasi taalamusse (Groenewegen *et al.*, 1999). Juttkeha jaguneb ventraalseks ja dorsaalseks. Ventraalset juttkeha võib nimetada ka *nucleus accumbensiks* (NAcc), sest juttkeha ventraalne osa koosneb NAcc-ist ja haistmisköbratesest. See ala on seotud tasu, motivatsiooni ja naudinguga (Wenzel *et al.*, 2015). Peamiselt seostatakse juttkeha düsfunktsiooni depressiooni ja obsessiiv-kompulsivse häirega (Greenberg, *et al.*, 2010; Meyer *et al.*, 2001). Kuna ventraalne juttkeha osaleb tasuringes, siis on tal roll ka sõltuvuskäitumises (Everitt & Robbins, 2013). See on tugevalt seotud ravimite ja stimulantide tugevdava toime vahendamise ja dopaminergilise stimulatsiooni kaudu.

Serotoniin (5-HT) vaheldab pea kõiki inimese käitumisprotsesse (Berger *et al.*, 2009). Näiteks osaleb 5-HT meeleolu, mälu, isu, seksuaalsuse ja taju protsessides. Neuraalset 5-HT-d toodetakse peamiselt ajutüve raphe tuumades paiknevates neuronites (Herr *et al.*, 2007). Neid alasid seostatakse

Rottide soo ja uudiskäitumise neurokeemia

meeleolu ja ärevuse reguleerimisega ning üksildustundega (Becker *et al.*, 1995; Matthews *et al.*, 2016). Limbilise süsteemi ja eesaju serotonergilised projektsioonid pärinevad dorsaalsest ja mediaansest raphe tuumast (Azmitia & Segal, 1978; Hensler, 2006). Nad saavad sisendit erinevatest ajupiirkondadest ja saadab aksoneid paljudesse piirkondadesse, sealhulgas prefrontaalsasse korteksisse, hipokampusse, juttkehasse ja taalamusse. Raphe tuumadest lähtuvad projektsioonid vastutavad peamiselt tuju, isu ja ööpäeva rütmi eest (Charnay & Léger, 2022; Deurveilher & Semba, 2008). Muutused dorsaalse raphe tuumades võivad esile kutsuda depressiooni ja suitsidiaalsust (Ikuta *et al.*, 2017).

Hipokampus on oluline mälu, ruumitaju, emotsioonide ja stressireaktsiooni reguleerimise poolest (Eichenbaum *et al.*, 1992). Selle düsfunktsiooni seostatakse depressiooni, skisofreenia, Alzheimeri tõve ja post-traumaatilise stressihäirega (Acheson *et al.*, 2012; Small *et al.*, 2011). Frontaalkorteks osaleb mitmetes protsessides, sealhulgas plaanimine, otsuste langetamine, probleemilahendus ja liigutuste kontroll (Fuster, 2001). Ka selle piirkonna töös esinevaid häireid on täheldatud mitmete psüühikahäirete puhul nagu depressioon, posttraumaatiline stressihäire ja skisofreenia (Arnsten *et al.*, 2015; Samara *et al.*, 2018; Sapara *et al.*, 2007).

Depressiooni tekkepõhjusele lähenetakse sageli monoamiinergilise hüpoteesi kaudu. Selle puhul seostatakse alanenud meeleolu vähenenud DA, 5-HT ja NA tasemetega sünaptilises pilus (Hirschfeld, 2000). Paraku selles teoorias on osalisi puudujääke, näiteks see ei suuda ära seletada, miks antidepressandid koheselt mõjuma ei hakka. Serotoniini tagasihaarde inhibiitorid seonduvad serotoniini transportervalguga ja seeläbi vähendavad serotoniini tagasihaaret. Antud protsess leiab aset pea kohe peale ravimi manustamist. Samas meelolu paranemist võib täheldada alles mõne nädala möödudes peale ravikuuri alustamist ning osadel patsientidel need ravimid sootuks ei toimi. See viitab, et puhtalt teatud neurotransmitteri vähesus ei saa seletada ära kogu depressiooni tausta, vaid seal taga on komplekssem süsteem.

Depressiooni uurimisel on võimalik kasutada loommudeleid, kuna inimeste ja loomade stressireaktsiooni alusmehhanismid ja neurokeemia on sarnased (Dellu *et al.*, 1996). Kroonilises stressis rottide käitumine ja endokriinsed muutused sarnanevad inimeste depressiooniga. Stressimudeli abil saab loomale tekitada depressioonilaadne seisund, mis on erinevate antidepressantidega ravitav. Näiteks antidepressantravi monoamiini oksüdaasi inhibiitori

Rottide soo ja uudiskäitumise neurokeemia

pargüliiniga taastab kroonilises stressis rottide võime stressile aktiivselt reageerida, mis omakorda viitab stressi sarnasusele depressiooniga (Katz *et al.*, 1981). Seetõttu on põhjendatud kasutada loomadel depressiooni uurimiseks stressimudelit. Üks aspekt, mille abil võib määrata looma stressitundlikkust ja seeläbi vastuvõtlikkust meeleoluhäiretele, on tema uudistava käitumise määr. Uudiskäitumine mõõdab uuest keskkonnast info hankimise ja ümbruskonnaga tutvumise aktiivsust (Renner, 1990). Seda peetakse ellujäämise seisukohast oluliseks, kuna on seotud toidu, partneri, vee, varjualuse jms leidmisega (Berlyne, 1950).

Uudiskäitumise uurimiseks on erinevaid viise. Levinumad variandid on näiteks avarväli, uudiskast, plusspuur jpm (Harro, 2018). Antud töös kasutati uudistamisaktiivsuse mõõtmiseks uudiskasti. Uudiskast on vähem intensiivsem meetod kui avarväli või plusspuur, kuna võimaldab loomal soovi korral varjuda (Harro, 2018). Testi põhjal on võimalik jagada loomi kahte gruppi – madala (LE – *low explorers*) ja kõrge (HE – *high explorers*) uudistamisaktiivsusega isendid. Madala uudistava käitumisega isenditel on suurem võimalus kogeda erinevaid meeleoluhäireid (Matrov *et al.*, 2007). Kusjuures uudistamisfenotüüp on enamjaolt püsiv omadus, mis ei muutu erilisel määral ajas (Mällo *et al.*, 2007).

Depressioon on seotud uudistava käitumise määra vähenemisega (Harro, 1993). Seega on uudiskäitumisega seotud neurotransmitteritel (DA, 5-HT, NA) oluline roll ka depressioonis. Üks piirkond, mille noradrenergilise süsteemi aktiivsuse vähenemist seostatakse depressiooniga on ajutüve tuum LC. Surmajärgsetes uuringutes on täheldatud depressiivsete ja suitsidaalsete isikute LC piirkonnas presünaptilist noradrenergilist defitsiiti (Baumann *et al.*, 1999). Rottide uudistamise aktiivsust vähendab LC alas noradrenergilise süsteemi kahjustus selektiivse neurotoksiiniga DSP-4 (Harro *et al.*, 1995). Mõlemad tulemused näitavad noradrenergilise süsteemi aktiivsuse olulisust LC-s uudiskäitumise ja depressiooni juures.

Arvukates varem läbi viidud uuringutes on selgunud, et uudistamise testides esineb emaste ja isaste rottide vahel käitumuslikke erinevusi. Emased rotid on erinevates uudiskäitumise testides aktiivsemad, näiteks plusspuuris viibivad kauem avatud haaradel, avarvälja testis liiguvad enam välja keskosas (Scholl, 2019; Tropp & Markus, 2001). Samas ei ole ühtset arusaama sugudevahelises uudistava käitumise mustrites, seda väidet toetavad mitmed konfliktid leiud. Näiteks Johnston & File (1991) tulemus, kus emastel esines vähem ärevuselaadset käitumist

Rottide soo ja uudiskäitumise neurokeemia

plusspuuris, toetab üldist arusaama, et emased on aktiivsemad uudiskäitumise testides. Samas on ka vastupidiseid leide, näiteks Gray & Lalljee (1974) avarvälja katses roojasid isased vähem, mis viitab madalamale hirmu tasemele. Lisaks leidub ka töid, mis ei leidnud sugude vahel erinevusi (Pohl *et al.*, 2007). Soosiseselt võib samuti ilmnedu käitumises erisusi, seda eelkõige emaste rottide puhul, kelle käitumise mõjuriks on sel juhul innatsükkel (Tropp & Markus, 2001). Taaskord esineb ka selles valdkonnas leidude vahel konfliktisust. Näiteks Scholl *et al.* (2019) uuringus ei täheldatud emaste rottide puhul innatsüklist tingitud ärevustaseme erinevust, mis läheb vastuollu varasemalt mainitud Tropp & Markus (2001) tööga.

HE ja LE loomadel on erinevused aju neurokeemias. HE rottidel on kõrgemad rakuvälised dopamiinitasemed juttkehas, aga mitte NAcc-is (Mällo *et al.*, 2008). Samas Altoa *et al.* (2007) leidsid, et HE loomadel on juttkehas madalam DA tase kui LE rottidel, mis ei ole kooskõlas Mällo *et al.* (2008) tulemusega. Varasemalt on veel leitud, et HE loomadel on suurem 5-HT ja selle metaboliidi 5-hüdroksüindooläädikhape (5-HIAA) tase frontaalkorteksis ja juttkehas (Altoa *et al.*, 2005). Matrov *et al.* (2007) mõõtsid rottidel oksüdatiivse metabolismi taset. Tulemustest selgus, et LE loomade dorsaalse raphe metaboolne aktiivsus oli tunduvalt suurem HE loomadega võrrelduna. See leid on eelkõige oluline, sest uudistava käitumise erinevused võivad olla tingitud erinevate ajupiirkondade ja – ringete aktiivsusest (Sakata *et al.*, 2005). Seega aju metaboolse aktiivsuse kaardistamine aitab antud valdkonda selgust tuua.

Sugudevahelisi depressioonimudelite monoamiinergilisi baasmehhanisme on uuritud vähesel määral. Samas teadustööd, mis on uurinud antud nähtust, on andnud paljulubavaid tulemusi. Beck & Luine (2002) sulgesid 21 järjestikul päeval katseloomad kuueks tunniks kambrisse, et tekitada rottides kroonilist stressi. Katse käigus viidi nende peal läbi ruumimälu ülesandeid ja avatud välja teste. Tulemustest ilmnas, et depressioonilaadses seisundis isastel rottidel halvenes objekti äratundmise ja ruumimälu ülesannete lahendamise oskus. Nende prefrontaalkoore ja amügdala DA metaboliitide tase langes, viidates dopamiinifunktsiooni vähenemisele. Emastel rottidel seevastu ei olnud DA muutusi antud piirkondades. Neil oli kõrgem serotoniini ja dopamiini metaboliitide hulk. Mõlemal sool ilmnas kroonilise stressi korral noradrenaliini taseme tõus hipokampuse CA3 piirkonnas. Antud uuring tõi välja, et depressiooni loomudelil on mõju neurokeemilisel ja käitumuslikul tasandil. Samuti näitas, et emased ja isased võivad stressile erinevalt reageerida.

Rottide soo ja uudiskäitumise neurokeemia

Ravimiuuringud on tihtipeale meestekesksed ning katseloomadena kasutatakse isaseid katseloomi või meessugukroomidega rakke (Holdcroft, 2007). See on probleemne, sest naistel esineb ravimite tarvitamisel 50-75% rohkem kõrvalmõjusid (Makkar *et al.*, 1993; Rademaker, 2001; Tran *et al.*, 1998), seetõttu on oluline uurida, miks sellised sugudevahelised erinevused ilmnevad. Seni on erinevad sugudevahelisi erinevusi hindavad uuringud andnud vastuolulisi tulemusi ning sugudevahelisi monoamiinide erisusi uudiskäitumise kontekstis pole teadaolevalt varasemalt uuritud. Kõike eelnevat silmas pidades on uurimuse eesmärgiks uurida monoamiinide, nende metaboliitide ja uudiskäitumise vahelist seost soolises kontekstis. Tulenevalt eesmärgist on uurimusküsimuseks, kas rottide uudistava käitumise monoamiinergilised alusmehhanismid sõltuvad looma soost.

Meetod

Katseloomad

Katses kasutati 48 Wistar liini rott, kellest 22 isased ja 26 emased. Rotid majutati kogu katse vältel standardsetes läbipaistvates polüpropüleenist laboriloomade puurides, kus oli vaba ligipääs veele ja toidule (v1534-000, ssniff Spezialdiäten GmbH, Soest, Germany). Temperatuur oli kogu katse perioodil stabiilne (22-24 kraadi). Samuti oli reguleeritud 12-tunnine valgus-pimedustsükkel, kus tuled läksid põlema kell 8.00 ning kustuti 20.00. Katse viidi läbi TalTech-i vivaariumis, loomkatseprojekti loakomisjoni luba (nr 127, 134).

Katseseade

Uudistamisaktiivsuse määramiseks kasutati uudiskasti testi. Uudiskasti näol on tegemist metallist ristkülikukujulise kastiga, mis koosneb avatud alast (50 x 100 x 40 cm) ja väiksemast kaanega karbist (20 x 20 x 20 cm). Väikese kambri põrand on kaetud saepuruga, suure välja põhi on jagatud kaheksaks ruuduks, kus asub neli objekti. Kolm neist on looma jaoks võõrad (klaaspudel, pappkarp ja puidust klots) ning üks tuttav (toidupala). Objektide paiknemine on iga mõõtmiskorra algul kõikide katseloomade puhul sama. Vaatlus toimus hämaras (u 6 lux) ja vaikus, mis vastab roti jaoks loomulikule mugavale keskkonnale. Täiskirjeldus on leitav Mällo *et al.*, 2007.

Rottide soo ja uudiskäitumise neurokeemia

Katse käik

Loomad eelselekteeriti spontaanse uudistamisaktiivsuse alusel. Roti spontaanset käitumist vaadeldi 15 minuti jooksul, isaste rottide puhul kahel ja emastel neljal järjestikul päeval. Isased loomad klassifitseeriti teise päeva uudistamisaktiivsuse põhjal kõrge või madala uudistamisaktiivsusega (vastavalt HE või LE) loomadeks ning emased viimase kolme päeva keskmise põhjal. Esimese katsepäeva tulemusi ei arvestatud, sest need on kõige ebatäpsemad. Katsesessiooniks asetati loom väikesesse suletud kambri koonuga tagaseina poole. Seejärel kambri kaas suleti, käivitati stopper ja avati üks sein, mis lõi loomale võimaluse lahkuda ohutust kambrit ja uudistada suures metallkastis asetsevad objektid. Kõik uudistamisaktiivsusele vastavad sündmused registreeriti. 15 minuti jooksul märgiti üles (1) latents ehk aeg, mis kulus rotil 4 käpaga avatud väljale sisenemiseks, (2) kahe esikäpa ja ninaga üle kambri piiri uudistamine, (3) jooneületused ehk liikumisaktiivsus, (4) tagakäppadele tõusud, (5) uudsete objektide uudistamiste arv, (6) avatud väljal veedetud aeg ja (7) avatud väljale sisenemiste arv. Peale igat katselooma puhastati puuri põhi niiske paberkäterätiga. Jooneületuste, tagakäppadele tõusu ja uudsete objektide uudistamise arvu summa mediaani alusel jaotati loomad HE ja LE gruppideks.

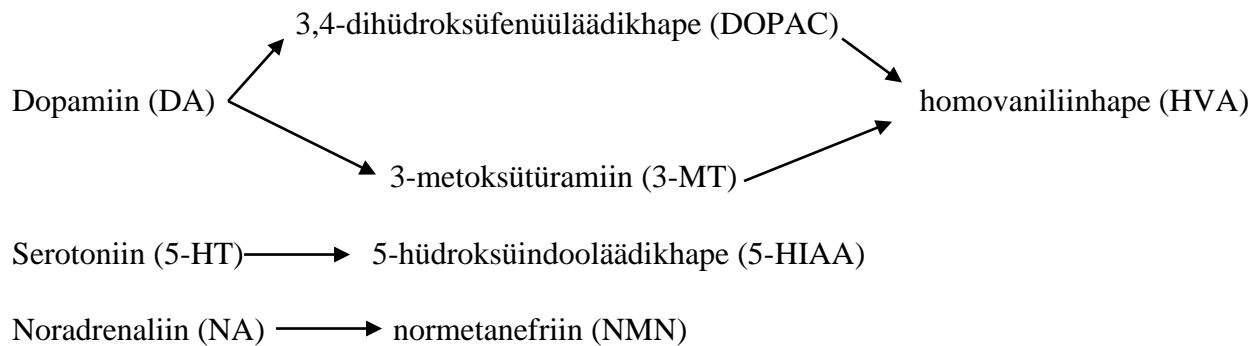
Eksperimendi lõppedes 5-6 kuu vanused loomad dekapiteeriti, nende ajud tükeldati jääl. Seejärel külmutati ajukude kuival jääl ja säilitati -80°C juures. Eraldatud ajuosasid kasutati monoamiinide ja nende metaboliitide määramiseks.

Monoamiinide ja metaboliitide tasemete mõõtmine ajukoeproovidest kõrgefektiivse vedelikkromatograafia abil

Monoamiine ja nende metaboliite (vt joonis 1) uuriti kõrgsurve vedelikkromatograafiaga (HPLC) koos elektrokeemilise (amperomeetrilise) detekteerimisega. Roti ajukude homogeniseeriti ultraheli-homogenisaatori abil (Bandelin Sonopuls, Bandelin Electronic, Berlin, Germany) jääkülmas 0.1 M perkloriidi (30 $\mu\text{l}/\text{mg}$ või 50 $\mu\text{l}/\text{mg}$) ja 5mM naatriumvesiniksulfiti lahuses, mis sisaldas ja oksüdatsiooni vältimiseks 0.4 mM EDTA-d. Seejärel tsentrifugeeriti homogenaadid 14000 pööret/minutis juures 10 minuti vältel temperatuuril 4°C . Saadud supernatanti alikvoodid (10 μl) kromatograferiti Luna C18(2) (150x2mm, 5 μm) kolonniga. Lahutamine tehti isokraatses elueerimisrežiimis kolonnitemperatuuril 30°C , kasutades liikuvat faasi, mis sisaldas 0.05 M naatriumtsitraatbuffrit pH 3.7 juures, 0.02 mM EDTA-d, 1 mM KCl, 1 Mm

Rottide soo ja uudiskäitumise neurokeemia

naatriumoktaansulfanaati ja 7.5% atsenonitriiti. Kromotograafiasüsteem koosnes isokraatses pumbast (Hewlett Packard HP 1100), automaatproovivõtjast, temperatuuriregulaatoriga kolonnist ja HP 1049 elektrokeemilisest detektorist (Agilent, Waldbronn, Saksamaa) koos süsinik- klaaselektroodiga. Mõõtmised tehti elektripotentsiaali + 0.7 V juures Ag/AgCl võrdluselektroodi suhtes. Detekteerimise piirid signaalimüra suhte kohta (S/N) =3 olid järgmised: 0.08 pmol/mg koes DA ; 0.10 pmol/mg koes HVA jaoks; 0.05pmol/mg koes DOPAC jaoks; 0.08pmol/mg koes 5-HT jaoks; 0.04pmol/mg koes 5- HIAA jaoks.



Joonis 1. Monoamiinid ja nende metaboliidid

Monoamiini käivet saab mõõta metaboliit/monoamiin suhte kaudu (Sossi *et al.*, 2002). Näiteks dopamiini puhul vaadatakse DOPAC/DA suhet. See näitab DA metaboliseerumist DOPAC metaboliidiks.

Andmeanalüüs

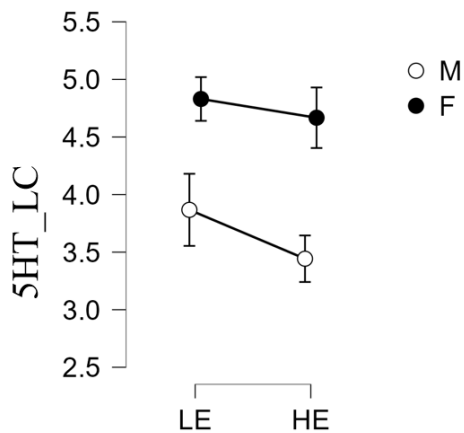
Andmete analüüsiks kasutasin JASP 0.16.4 andmetöötlusprogrammi ja Excelit (Version 2209). Monoamiinide ja nende metaboliitide sisalduste gruppidevaheliste erinevuste hindamiseks kasutasin kahefaktorilist dispersioonanalüüsi (ANOVA), mille sõltumatuteks muutujateks olid sugu ja uudistamisaktiivsuse klassifikatsioon (LE/HE). Sõltuvateks muutujateks olid monoamiinide (NA, DA, 5-HT), metaboliitide ja nende käibe sisaldused frontaalkoores, raphe tuumades, hipokampuses, LC-s, juttkehas ja NAcc-is. Gruppidevahelised erinevused mõõtsin *post hoc* testiga, kasutades Tukey korrektsiooni. Andmete puhul, mille ANOVA eeldused ei olnud täidetud, kasutasin Kruskal Wallise testi ning gruppidevahelise erinevuse tuvastamiseks korrigeerimata Dunni *post hoc*i. Saadud tulemuste olulisusenivooks võtsin $p < 0.05$.

Autori panus

Ajukoeproovid olid kogutud varasemalt, samuti oli uudistamisaktiivsus juba eelnevalt määratud. Osalesin ajukoeproovide kromatograafilise analüüsi juures ning viisin läbi andmetöötluse.

Tulemused

LC piirkonnas oli emastel suurem 5-HT sisaldus kui isastel ($F_{1,43} = 19.514$, $p < 0.001$) (vt joonis 2, tabel 1). 5-HIAA puhul ei olnud parameetrilise testi eeldused täidetud, seega viisin läbi Kruskal Wallise mitteparameetrilise testi, mis näitas, et 5-HIAA sisaldus erines oluliselt gruppide vahel ($H_1 = 9.433$, $p = 0.024$). Dunni *Post hoc* keskmiste võrdlused näitasid, et erinevused olid LE emaste ja LE isaste vahel ($p = 0.013$).



Joonis 2. 5-HT sisaldused LC-s emastel rottidel kõrgemad. Joonisele märgitud keskmised ja standardvea piirid.

Tabel 1.

Monoamiinide ja metaboliitide (pmol/mg koes) ning nende käibe sisaldused LC-s.

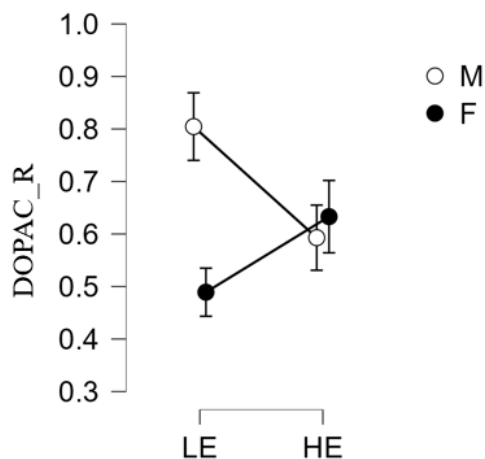
	F+LE	F+HE	M+LE	M+HE
NA	9.60±2.73	9.61±2.57	8.62±2.36	8.67±2.23
NMN	1.80±0.54	1.38±0.73	1.19±0.94	1.45±1.22
DOPAC	2.65±2.41	1.38±1.03	1.12±0.62	1.30±0.45
DA	1.092±0.40	1.00±0.30	0.85±0.26	0.95±0.26

Rottide soo ja uudiskäitumise neurokeemia

5-HIAA	3.67±0.60	3.51±0.63	2.96±0.74	3.08±0.91
5-HT	4.83±0.66	4.67±0.95	3.87±1.04	3.44±0.67
NMN/NA	0.23±0.11	0.15±0.08	0.13±0.09	0.18±0.13
DOPAC/DA	2.43±2.39	1.51±1.34	1.33±0.68	1.46±0.70
5-HIAA/5-HT	0.77±0.18	0.77±0.18	0.80±0.22	0.95±0.40

Märkused. Tabelis välja toodud keskmine ± keskmise standardviga. Paks kiri viitab statistiliselt olulisele soo peamõjule. Mitteparameetrilisi andmeid analüüsiti Kruskal Wallise testiga. Mitteparameetrilise jaotusega olid NMN, DOPAC, DA, 5-HIAA, DOPAC/DA.

Raphe tuumades oli mitmeid olulisi soo ja fenotüübi vahelisi interaktsioone (vt tabel 2). LE isastel oli kõrgem DOPAC tase kui emastel ($F_{1,43} = 8.430$, $p = 0.006$) (vt joonis 3). 5-HIAA/5-HT puhul oli LE isastel kõrgem tase ja HE isastel madalam tase ning emastel vastupidi ehk LE emastel madalam tase ja HE emastel kõrgem ($F_{1,43} = 5.531$, $p = 0.023$). LE isastel oli suurem DOPAC/DA tase kui LE emastel ($F_{1,43} = 4.448$, $p = 0.041$). 5-HIAA sisaldused olid kõrgemad LE isastel ja HE emastel ning madalamad LE emastel ja HE isastel ($F_{1,43} = 5.998$, $p = 0.050$). *Post hoc* testiga olid statistiliselt olulised tulemused ainult DOPACi puhul, kus erinevus oli väheuudistavate emaste ja isaste vahel ($p = 0.003$). LE loomade raphe tuumades olid NMN ($F_{1,24} = 7.845$, $p = 0.010$) ja NMN/NA ($F_{1,24} = 4.331$, $p = 0.048$) sisaldused suuremad kui HE loomadel. Isastel rottidel oli DOPAC ($F_{1,43} = 5.056$, $p = 0.030$) tase kõrgem kui emastel.



Joonis 3. LE isastel DOPAC sisaldus raphe tuumades kõrgem kui LE emastel. Joonisele märgitud keskmised ja standardvea piirid.

Tabel 2.

Monoamiinide ja metaboliitide (pmol/mg koes) ning nende käibe sisaldused raphe tuumades.

	F+LE	F+HE	M+LE	M+HE
NA	3.30±0.45	4.05±1.01	3.80±1.02	3.73±0.81
α NMN	2.30±0.19	2.14±0.21	2.32±0.13	2.08±0.20
# DOPAC	0.49±0.17	0.63±0.25	0.81±0.21**	0.59±0.20
DA	1.195±0.76	1.12±0.50	1.10±0.52	1.17±0.40
# 5-HIAA	7.10±0.80	7.91±1.50	7.75±1.43	7.11±0.95
HVA	0.38±0.20	0.28±0.11	0.31±0.09	0.29±0.10
5-HT	4.92±1.18	4.92±1.51	4.33±1.09	5.41±1.06
α NMN/NA	0.71±0.14	0.52±0.10	0.60±0.17	0.56±0.13
# DOPAC/DA	0.53±0.33	0.64±0.30	0.89±0.42	0.58±0.30
HVA/DA	0.42±0.28	0.27±0.11	0.33±0.12	0.25±0.06
# 5-HIAA/5-HT	1.55±0.48	1.75±0.65	1.92±0.61	1.37±0.37

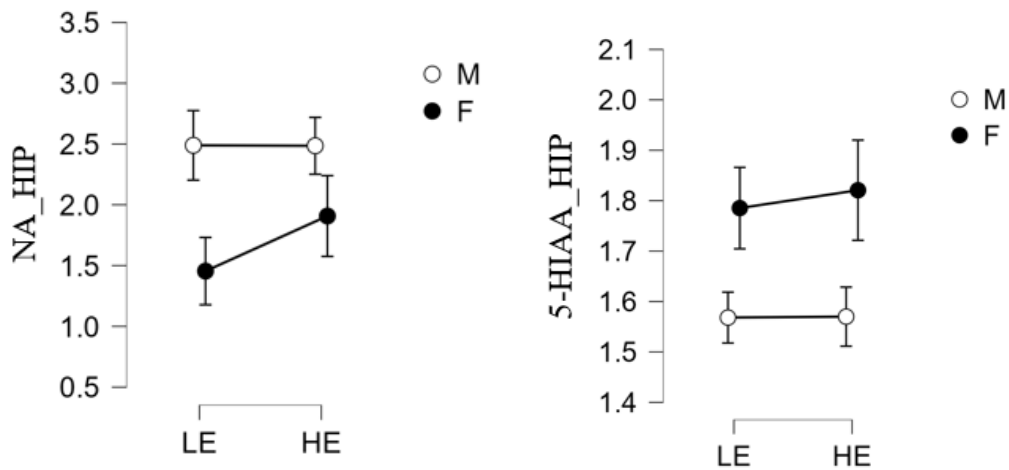
Märkused. Tabelis välja toodud keskmine ± keskmise standardviga. Paks kiri viitab statistiliselt olulisele soo peamõjule, α fenotüübi peamõjule ja # soo ja fenotüübi interaktsioonile.

Mitteparameetrilisi andmeid analüüsiti Kruskal Wallise testiga. Mitteparameetrilise jaotusega olid DA, HVA, HVA/DA.

**p < 0.01 võrreldes F + LE

Hipokampuses oli NA sisaldus isastel loomadel suurem, kui emastel ($F_{1,44} = 7.74$, $p = 0.008$) (vt joonis 4, tabel 3). Kruskal Wallise test näitas olulist 5-HIAA sisalduse erinevust gruppide vahel ($H_1 = 8.833$, $p = 0.032$) (vt joonis 4). Dunni *post hoc* leidis erinevused LE emaste ja isaste vahel ($p = 0.027$) ning HE emaste ja isaste vahel ($p = 0.048$). Statistiliselt olulist fenotüübi peamõju ning soo ja fenotüübi interaktsiooni hipokampuses ei esinenud.

Rottide soo ja uudiskäitumise neurokeemia



Joonis 4. NA sisaldus hipokampuses isastel rottidel kõrgem. 5-HIAA sisaldus hipokampuses emastel rottidel kõrgem. Joonistele märgitud keskmised ja standardvea piirid.

Tabel 3.

Monoamiinide ja metaboliitide (pmol/mg koes) ning nende käibe sisaldused hipokampuses.

	F+LE	F+HE	M+LE	M+HE
NA	1.46±1.00	1.91±1.20	2.49±0.95	2.49±0.78
NMN	1.76±1.08	1.18±1.00	0.90±0.94	1.06±1.03
DOPAC	0.24±0.10	0.24±0.13	0.22±0.11	0.31±0.19
DA	0.17±0.07	0.15±0.04	0.14±0.06	0.26±0.32
5-HIAA	1.79±0.29	1.82±0.36	1.57±0.17	1.57±0.19
5-HT	2.60±0.51	2.64±0.38	2.49±0.40	2.45±0.32
NMN/NA	2.01±1.57	1.31±1.27	0.80±1.50	0.61±0.70
DOPAC/DA	1.65±1.08	1.70±0.70	1.84±1.40	1.78±1.32
5-HIAA/5-HT	0.71±0.15	0.71±0.19	0.65±0.14	0.65±0.08

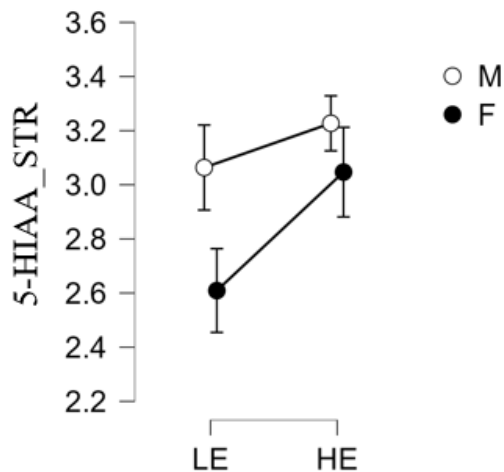
Märkused. Tabelis välja toodud keskmine ± keskmise standardviga. Paks kiri viitab statistiliselt olulisele soo peamõjule. Mitteparameetrilisi andmeid analüüsiti Kruskal Wallise testiga. Mitteparameetrilise jaotusega olid DA, 5-HIAA, 5-HIAA/5-HT.

Juttkehas oli samuti peamiselt soo peamõju (vt tabel 4). 3MT ($F_{1,44} = 6.801$, $p = 0.012$) sisaldus oli suurem isastel rottidel. Serotoniini metaboliidi 5-HIAA puhul oli gruppide vahel oluline erinevus ($H_1 = 11.751$, $p = 0.008$), mis paiknes LE emaste ja isaste vahel ($p = 0.029$) (vt joonis 5).

Rottide soo ja uudiskäitumise neurokeemia

Juttkehas oli üks oluline fenotüübi peamõju, see oli serotoniini käibes 5-HIAA/5-HT ($F_{1,42} = 5.437$, $p = 0.025$), kus HE loomadel oli käibe sisaldus suurem.

Juttkehas oli ka mitu statistiliselt mitteusaldusväärset, kuid olulisusnivoo lähedal paiknevat soo peamõju ja üks fenotüübi peaefekt. Isastel rottidel olid kõrgemad 5-HT ($F_{1,42} = 3.933$, $p = 0.054$), DA ($F_{1,43} = 3.679$, $p = 0.062$) ja DOPAC ($F_{1,44} = 3.446$, $p = 0.070$) tasemed. LE loomadel oli väiksem DA sisaldus, kui HE rottidel ($F_{1,43} = 3.611$, $p = 0.064$).



Joonis 5. LE emastel väiksem 5-HIAA sisaldus juttkehas LE isastega võrreldes. Joonisele märgitud keskmised ja standardvea piir.

Tabel 4.

Monoamiinide ja metaboliitide (pmol/mg koes) ning nende käibe sisaldused juttkehas.

	F+LE	F+HE	M+LE	M+HE
NA	1.56±0.36	1.54±0.30	1.81±0.45	1.69±0.38
NMN	2.03±0.51	2.05±0.49	1.74±0.29	1.79±0.14
DOPAC	7.81±1.82	9.21±1.78	9.76±3.16	9.62±1.88
DA	72.71±12.18	77.88±10.06	77.93±12.02	84.69±8.14
5-HIAA	2.61±0.56	3.05±0.60	3.06±0.52	3.23±0.34
HVA	4.09±1.51	4.25±0.49	3.50±0.56	3.88±0.49
HVA/DA	0.06±0.01	0.06±0.01	0.05±0.01	0.05±0.01
3-MT	2.58±0.61	2.79±0.51	3.15±0.95	3.29±0.73

Rottide soo ja uudiskäitumise neurokeemia

5-HT	3.80±0.83	3.68±0.65	4.07±0.64	4.30±0.87
NMN/NA	1.40±0.63	1.36±0.38	1.02±0.26	1.10±0.23
DOPAC/DA	0.11±0.02	0.12±0.03	0.12±0.03	0.11±0.02
⌘ 5-HIAA/5-HT	0.69±0.08	0.85±0.18	0.74±0.13	0.79±0.14

Märkused. Tabelis välja toodud keskmine ± keskmise standardviga. Paks kiri viitab statistiliselt olulisele soo peamõjule ja ⌘ fenotüübi peamõjule. Mitteparameetrilisi andmeid analüüsiti Kruskal Wallise testiga. Mitteparameetrilise jaotusega olid NMN, 5-HIAA, HVA, HVA/DA, NMN/NA.

Frontaalkorteksis oli DA sisaldus kõrgem emastel rottidel ($F_{1,44} = 5.877$, $p = 0.020$) (vt tabel 5). Oluline erinevus tuli välja Dunni *post hoc* testiga NMN puhul HE emaste ja isaste vahel, kus isastel oli NMN sisaldus väiksem ($p = 0.029$).

Tabel 5.

Monoamiinide ja metaboliitide (pmol/mg koes) ning nende käibe sisaldused frontaalkorteksis.

	F+LE	F+HE	M+LE	M+HE
NA	2.62±1.82	3.21±1.82	2.13±1.38	3.08±1.92
NMN	3.09±0.60	3.09±0.44	2.93±0.35	2.75±0.39
DOPAC	0.27±0.14	0.35±0.14	0.24±0.11	0.29±0.26
DA	0.47±0.13	0.46±0.11	0.39±0.09	0.39±0.10
5-HIAA	3.30±0.80	3.38±0.65	3.19±0.54	2.94±0.43
3-MT	0.39±0.17	0.48±0.13	0.43±0.15	0.40±0.10
5-HT	2.64±1.02	2.31±0.67	2.28±0.68	2.21±0.72
NMN/NA	1.76±1.31	1.25±0.66	2.25±1.70	1.29±0.83
DOPAC/DA	0.61±0.38	0.72±0.31	0.59±0.44	0.72±0.50
3-MT/DA	0.92±0.33	1.07±0.38	1.16±0.47	1.02±0.39
5-HIAA/5-HT	1.45±0.68	1.58±0.49	1.51±0.50	1.51±0.61

Märkused. Tabelis välja toodud keskmine ± keskmise standardviga. Paks kiri viitab statistiliselt olulisele soo peamõjule. Mitteparameetrilisi andmeid analüüsiti Kruskal Wallise testiga. Mitteparameetrilise jaotusega olid NMN, DOPAC, NMN/NA, DOPAC/DA.

Rottide soo ja uudiskäitumise neurokeemia

NAcc-is ei olnud statistiliselt olulisi leide (vt tabel 6).

Tabel 6.

Monoamiinide ja metaboliitide (pmol/mg koes) ning nende käibe sisaldused NAcc-is.

	F+LE	F+HE	M+LE	M+HE
NA	4.08±1.39	4.00±1.15	3.06±1.56	4.49±1.40
NMN	6.92±3.63	6.67±3.23	7.98±5.031	6.93±3.23
DOPAC	16.32±3.07	17.55±3.29	16.57±5.81	16.84±5.42
DA	15.17±7.63	12.60±8.59	11.60±5.15	16.36±6.93
5-HIAA	3.36±0.57	3.28±0.90	3.16±0.65	3.13±0.70
HVA	2.77±0.73	3.09±0.77	2.89±1.09	2.82±0.98
3-MT	0.88±0.38	0.79±0.29	1.06±0.32	0.90±0.33
5-HT	1.74±0.93	1.37±0.77	1.26±0.37	1.85±0.72
NMN/NA	2.41±2.83	1.96±1.33	3.29±2.78	1.68±0.92
DOPAC/DA	1.47±0.99	1.83±0.89	1.59±0.66	1.23±0.74
HVA/DA	0.26±0.20	0.33±0.18	0.28±0.11	0.21±0.13
5-HIAA/5-HT	2.55±1.54	2.96±1.68	2.75±1.23	1.96±0.88

Märkused. Tabelis välja toodud keskmine ± keskmise standardviga. Mitteparameetrilisi andmeid analüüsiti Kruskal Wallise testiga. Mitteparameetrilise jaotusega olid 5-HT, NMN/NA, HVA/DA, 5-HIAA/5-HT.

Arutelu

Antud töö eesmärgiks oli uurida emaste ja isaste rottide neurokeemilisi alusmehhanisme erinevates ajupiirkondades uudiskäitumise kontekstis. Emaste ja isaste vahelised erinevused avaldusid LC piirkonna, rahpe tuumade, hipokampuse, juttkeha ja frontaalkorteksi monoamiinides ja metaboliitides. Fenotüübi peamõju oli raphe tuumade ja juttkeha monomiinides ning metaboliitides. Soo ja fenotüübi interaktsioon taaskord raphe tuumade monoamiinides ja metaboliitides.

LC piirkonnas olid emastel loomadel kõrgemad 5-HT ja 5-HIAA tasemed. Varasemalt sellist leidu teadaolevalt ei ole olnud. Seevastu on leitud sugudevahelisi erinevusi NA sisalduses (Bangasser *et al.*, 2011). Minu töös NA puhul sellist tendentsi ei ilmnenud. LC sugudevahelised erinevused võivad tuleneda sellest, et selles piirkonnas paiknevad emastel dendriidid tihedamalt ja

Rottide soo ja uudiskäitumise neurokeemia

ulatuvad sügavamale, kattes sellega suurema ala, kui isaste loomade puhul (Bangasser *et al.*, 2011). Varasemalt on leitud, et selline suurenenud dendriitrite kasv emastel võib olla tingitud suguhormoonidest (Audesirk *et al.*, 2003; Griffin & Flanagan-Cato, 2009; Rand & Breedlove, 1995). Näiteks soodustab östrogeen väikeajus dendriitide kasvu ja hipokampuses dendriitide hargnemist (Audesirk *et al.*, 2003; Sasahara *et al.*, 2007).

Hipokampuses olid emastel rottidel kõrgemad 5-HIAA tasemed ning isastel kõrgem NA sisaldus. Suurem NA sisaldus meestel läheb kokku Kawakami *et al.* (2013) leiuga. Samas nende teine tulemus, kus isastel oli suurem 5-HIAA tase on vastuolus minu tulemusega, minu töös oli emastel suurem 5-HIAA sisaldus hipokampuses. Dopaminergilisi erinevusi mul välja ei tulnud, samas Dalla *et al.* (2008) täheldasid hippokampuses DA ja selle käibe osas sugudevahelisi erinevusi.

Frontaalkorteksis oli DA sisaldus suurem emastel rottidel. See leid on vastupidine Dalla *et al.* (2008) ja Kawakami *et al.* (2013) tulemustele. Nende töödes oli kontrollrühma emastel rottidel võrreldes isastega madalam DA tase prefrontaalses korteksis. Minu töös oli raphe tuumades DOPAC sisaldus suurem isastel loomadel, ka sellist leidu ei ole varasemalt olnud.

Juttkehas olid isastel kõrgemad DA, DOPAC, 5-HT, 5-HIAA ja 3-MT tasemed. Tanila *et al.* (1994) leid toetab osaliselt minu tulemust. Ka nemad leidsid sugudevahelisi erinevusi, kus DA tasemed olid kõrgemad isastel. Kawakami *et al.* (2013) leidsid kõrgemad DA ning 5-HT tasemed isastel, mis taaskord toetab minu leide. Eelnevalt nimetatud kahe töö puhul tuli välja ka sugudevaheline NA taseme erinevus, samas seal oli uurimuste vahel erinevusi, sest ühed uurijad täheldasid emastel loomadel suurenenud NA taset, teised isastel. Minu töös noradrenergilise süsteemi aktiivsuse erinevusi välja ei tulnud.

Sugudevahelised erinevused erinevate ajupiirkondade neurokeemias võisid tulla sellest, et östrogeen mõjutab östrogeeni retseptorite kaudu erinevaid neurotransmitterite süsteeme, sh 5-HT, DA ja NA (Österlund & Hurd, 2001). Samad autorid leidsid, et östrogeeni retseptorid paiknevad peamiselt limbilistes struktuurides. Inagaki *et al.* (2010) uuringus leiti, et östrogeen tõstis prefrontaalses korteksis 5-HT, NA metaboliidi ja käibe ning DOPAC taset ning alandas hipokampuses NA ja selle metaboliidi taset.

Fenotüüpide vahelisi erinevusi on teaduskirjanduses kirjeldatud vähesemal määral kui sugudevahelisi erinevusi. Samas tööd, kus on LE ja HE loomi uuritud, on andnud olulisi tulemusi.

Rottide soo ja uudiskäitumise neurokeemia

Matrov *et al.* (2007) töös leiti, et LE loomadel on raphe tuumades kõrgem metaboolne aktiivsus. Minu leid sarnaneb sellele, sest minu töös oli raphe tuumades LE loomadel kõrgem NMN ja NMN/NA sisaldus. See viitab suurenenud metaboolsele aktiivsusele, mis on kooskõlas eelneva leiuga.

Altoa *et al.* (2009) ja Mällo *et al.* (2007) leidsid, et HE loomadel on juttkehas kõrgemad rakuvälised dopamiinitasemed. Need uurimused toetavad minu tulemusi, sest minu töös oli ka juttkeha DA tase kõrgem HE loomadel. See võib tuleneda sellest, et DA on seotud motivatsioonilise käitumise ja naudingutega. Mesolimbilise ja nigostrialse DA juhtetee lõpppunktiks on juttkeha, mis samuti on oluline tasu ja motoorika juures (Groenewegen *et al.*, 1999). Seega suurenenud DA tase juttkehas võib soodustada looma suuremat aktiivsust ja väiksemat ärevuse taset.

Juttkehas oli LE loomadel madalam 5-HIAA/5-HT sisaldus. Varasemalt on leitud, et nii vähenenud kui ka suurenenud serotonergiline aktiivsus on seotud negatiivse emotsionaalsusega (Tõnissaar *et al.*, 2004). Kuna 5-HT omab olulist rolli meeleolu ja aktiivsuse juures, siis selle vähenemine kogus võib esile kutsuda depressiooni ja ärevust (Akimova *et al.*, 2009; Meltzer, 1989). Kuna LE looma peetakse olevat depressioonilaadses seisundis, siis see seletab ära, miks nende juttkehas oli väiksem serotonergiline aktiivsus kui HE rottidel.

Olulisi interaktsioone leidis ainult raphe tuumades. Teadaolevalt pole varasemalt uuritud uudiskäitumise ja sugudevahelisi monoamiinergilisi seoseid, seetõttu antud teemal teaduskirjandust ei leidu. Küll aga on sarnane Beck & Luine (2002) uuring, kus vaadati kroonilise stressi ja sugudevahelist seost. Antud juhul saab kroonilises stressis loomi kõrvutada minu uuringu LE loomadega, sest stressis loomad on sarnaselt LE loomadele vähem uudistavamad ning vastuvõtlikumad välistele stiimulitele. Nad leidsid erisusi frontaalkorteksis, hipokampus ja amügdalas. Minu töös nendes ajuosades interaktsioone ei esinenud, koosmõju oli ainult raphe tuumades, seda piirkonda Becki töös ei uuritud. Küll aga uurisid serotonergilise aktiivsuse seost sugude ja stressi vahel raphe tuumades Domínguez *et al.* (2003). Nad leidsid, et emastel rottidel, kellele tekitati stressiolukord, olid madalamad serotonergilise aktiivsuse tasemed dorsaalse raphe tuumades, aga isastel mediaalse raphe tuumades. See on sarnane minu tulemustele, sest minu töös olid LE emaste 5-HIAA ja 5-HIAA/5HT sisaldused raphe tuumades madalamad, mis viitab vähenenud serotonergilisele aktiivsusele.

Rottide soo ja uudiskäitumise neurokeemia

Üks viis seletada minu tulemuste erisusi varasemate töödega, on vanuseline faktor. Tanila *et al.* (1994) töös leiti, et erinevas vanuses rottidel olid erinevad monoamiinide sisaldused. Nimelt vanuse kasvades toimub ajutüve monoamiinergilistes tuumades rakukadu. Samas see kadu sünapsites kompenseeritakse suurema neurotransmitteri käibega hipokampuse või ajukoore allesjäänud närvilõpmetes (Gottfries, 1990; Tanila *et al.*, 1994). Seega erinevate uurimuste tulemused võivad olla mõjutatud sellest, kui vanasid rotte katses uuriti.

Samuti võis tulemusi mõjutada uudistamisaktiivsuse määramise viis. Antud töös oli kasutusel uudiskast, aga mõned uurijad kasutavad näiteks plusspuuri või avarvälja. Saadud uudistamisklassifikatsioonid on küll suurel määral erinevate testide puhul kooskõlas, ent siiski võib erinev loomudelite kasutamine anda teistsuguseid tulemusi (Knight *et al.*, 2021). Näiteks antud töös kasutatav uudiskasti test annab loomale võimaluse soovi korral varjuda. Samas avarväli ja plusspuur on selle koha pealt intensiivsemad, need on looma jaoks stressirohkemad, sest puudub ala, kuhu peituda. Loomuuringute puhul on sageli kasutusel väikesed katsegrupid. Paraku väikesed rühmad võivad mõjutada olulisel määral tulemuste korrektsust ja korratavust.

Kõige uudsem tulemus selles töös oli raphe tuumade olulisus sugudevahelises ja uudiskäitumise neurokeemias. Raphe tuumasid on varasemalt soo ja uudiskäitumise kontekstis vähesel määral uuritud. Seega selline leid tõstatab selle piirkonna edasise uurimise vajadust. NAcc puhul ei leidnud ma ühtki olulist tulemust. See on üllatav, sest NAcc on seotud tasu ja motivatsiooniga, mistõttu oleks võinud oletada, et uudiskäitumise kontekstis on selles piirkonnas olulisi erinevusi. Näiteks NAcc-i aktiveerimine elektrilise või keemilise stimulatsiooniga võib suurendada loomade uudiskäitumist (Falowski *et al.*, 2011; Orofino *et al.*, 1999). Inimestel on leitud, et NAcc aktiveerub vastusena uudsetele või meeldivatele kogemustele, mis viitab sellele, et see võib mängida rolli uudistamisaktiivsuse juures (Sabatinelli *et al.*, 2007).

Antud uuringu peamised piirangud seisnevad katseloomade arvus ja väheses teaduskirjanduse olemasolus. Kuna katses oli kasutusel vähe rotte, siis ei pruugi tulemused üldistuda laiemale populatsioonile. Uudistamisaktiivsust ja sugudevahelisi erinevusi on küllaltki vähesel määral uuritud. Kuna puudub eelnev teaduskirjandus antud teemal, siis on keeruline saadud tulemusi võrrelda millegagi. See omakorda seab piiranguid lõplike järelduste tegemisele, sest ilma tugeva teadusliku aluseta võib teha ekslike järeldusi.

Rottide soo ja uudiskäitumise neurokeemia

Käesolev uuring leidis, et emaste ja isaste rottide neurokeemias on erinevusi. Samuti oli erinevusi palju ja vähe uudistavate loomade vahel. Olulised fenotüübi ja soo interaktsioonid olid raphe tuumade monoamiinide ja metaboliitide sisalduses. Tulemustest selgus, et teemat on oluline edasi uurida, kuna sugude ja uudiskäitumise neurokeemias on erinevusi. Ravimite väljatöötamisel ning ka käitumuslike eripärade ja häirete põhjuste väljaselgitamisel on loomudelid äärmiselt olulisel kohal. Samas ravimite mõju hinnatakse eelkõige isaste loomade peal. Seega antud töös saadud tulemused toovad välja, et on oluline kasutada mõlemat sugu, nii emaseid kui isaseid, loomudelite rakendamisel ja ravimite väljatöötamisel, sest aju neurokeemilistes mehhanismides on soo ja uudiskäitumise lõikes erinevusi.

Kasutatud kirjandus

- Acheson, D. T., Gresack, J. E., & Risbrough, V. B. (2012). Hippocampal dysfunction effects on context memory: possible etiology for posttraumatic stress disorder. *Neuropharmacology*, 62(2), 674-685. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.04.029>
- Akimova, E., Lanzenberger, R., & Kasper, S. (2009). The serotonin-1A receptor in anxiety disorders. *Biological psychiatry*, 66(7), 627-635. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.03.012>
- Alttoa, A., Eller, M., Herm, L., Rincken, A., & Harro, J. (2007). Amphetamine-induced locomotion, behavioral sensitization to amphetamine, and striatal D2 receptor function in rats with high or low spontaneous exploratory activity: differences in the role of locus coeruleus. *Brain research*, 1131, 138-148. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2006.10.075>
- Alttoa, A., Kõiv, K., Eller, M., Uustare, A., Rincken, A., & Harro, J. (2005). Effects of low dose N-(2-chloroethyl)-N-ethyl-2-bromobenzylamine administration on exploratory and amphetamine-induced behavior and dopamine D2 receptor function in rats with high or low exploratory activity. *Neuroscience*, 132(4), 979-990. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2005.01.038>

Rottide soo ja uudiskäitumise neurokeemia

- Altoa, A., Seeman, P., Kõiv, K., Eller, M., & Harro, J. (2009). Rats with persistently high exploratory activity have both higher extracellular dopamine levels and higher proportion of D receptors in the striatum. *Synapse*, *63*(5), 443-446. <https://doi.org/10.1002/syn.20620>
- Apicella, P. A. U. L., Scarnati, E., Ljungberg, T., & Schultz, W. O. L. F. R. A. M. (1992). Neuronal activity in monkey striatum related to the expectation of predictable environmental events. *Journal of neurophysiology*, *68*(3), 945-960. <https://doi.org/10.1152/jn.1992.68.3.945>
- Arnsten, A. F., Raskind, M. A., Taylor, F. B., & Connor, D. F. (2015). The effects of stress exposure on prefrontal cortex: Translating basic research into successful treatments for post-traumatic stress disorder. *Neurobiology of stress*, *1*, 89-99. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2014.10.002>
- Audesirk, T., Cabell, L., Kern, M., & Audesirk, G. (2003). β -estradiol influences differentiation of hippocampal neurons in vitro through an estrogen receptor-mediated process. *Neuroscience*, *121*(4), 927-934. [https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(03\)00294-X](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(03)00294-X)
- Azmitia, E. C., & Segal, M. (1978). An autoradiographic analysis of the differential ascending projections of the dorsal and median raphe nuclei in the rat. *Journal of Comparative Neurology*, *179*(3), 641-667. <https://doi.org/10.1002/cne.901790311>
- Bangasser, D. A., Wiersielis, K. R., & Khantsis, S. (2016). Sex differences in the locus coeruleus-norepinephrine system and its regulation by stress. *Brain research*, *1641*, 177-188. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2015.11.021>
- Baumann, B., Danos, P., Diekmann, S., Krell, D., Biela, H., Geretsegger, C., Wurthmann, C., Bernstrein, H-G., & Bogerts, B. (1999). Tyrosine hydroxylase immunoreactivity in the locus coeruleus is reduced in depressed non-suicidal patients but normal in depressed suicide patients. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, *249*(4), 212-219. <https://doi.org/10.1007/s004060050089>
- Becker, G., Becker, T., Struck, M., Lindner, A., Burzer, K., Retz, W., Bogdahn, U., & Beckmann, H. (1995). Reduced echogenicity of brainstem raphe specific to unipolar depression: a transcranial color-coded real-time sonography study. *Biological psychiatry*, *38*(3), 180-184. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(94\)00263-3](https://doi.org/10.1016/0006-3223(94)00263-3)

Rottide soo ja uudiskäitumise neurokeemia

- Beck, K. D., & Luine, V. N. (2002). Sex differences in behavioral and neurochemical profiles after chronic stress: role of housing conditions. *Physiology & behavior*, 75(5), 661-673. [https://doi.org/10.1016/S0031-9384\(02\)00670-4](https://doi.org/10.1016/S0031-9384(02)00670-4)
- Becker, J. B., Prendergast, B. J., & Liang, J. W. (2016). Female rats are not more variable than male rats: a meta-analysis of neuroscience studies. *Biology of sex differences*, 7(1), 1-7. <https://doi.org/10.1186/s13293-016-0087-5>
- Becker, J. B., Rudick, C. N., & Jenkins, W. J. (2001). The role of dopamine in the nucleus accumbens and striatum during sexual behavior in the female rat. *Journal of Neuroscience*, 21(9), 3236-3241. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.21-09-03236.2001>
- Beery, A. K., & Zucker, I. (2011). Sex bias in neuroscience and biomedical research. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 35(3), 565-572. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.07.002>
- Benjamin, K. J., Chen, Q., Jaffe, A. E., Stolz, J. M., Collado-Torres, L., Huuki-Myers, L. A., Burke, E. E., Arora, R., Feltrin, A. S., Barbosa, A. R., Radulescu, E., Pergola, G., Shin, J. H., Deep-Soboslay, W. S., Tao, A. R., T. M., Kleinman, J. E., Erwin, J. A., Weinberger, D. R. & Paquola, A. C. M. (2022). Analysis of the caudate nucleus transcriptome in individuals with schizophrenia highlights effects of antipsychotics and new risk genes. *Nature Neuroscience*, 1-10. <https://doi.org/10.1038/s41593-022-01182-7>
- Berger, M., Gray, J. A., & Roth, B. L. (2009). The expanded biology of serotonin. *Annual review of medicine*, 60, 355. <https://doi.org/10.1146/annurev.med.60.042307.110802>
- Berke, J. D. (2018). What does dopamine mean?. *Nature neuroscience*, 21(6), 787-793. <https://doi.org/10.1038/s41593-018-0152-y>
- Berlyne, D. E. (1950). Novelty and curiosity as determinants of exploratory behaviour. *British journal of psychology*, 41(1), 68.
- Berridge, C. W., & Waterhouse, B. D. (2003). The locus coeruleus–noradrenergic system: modulation of behavioral state and state-dependent cognitive processes. *Brain research reviews*, 42(1), 33-84. [https://doi.org/10.1016/S0165-0173\(03\)00143-7](https://doi.org/10.1016/S0165-0173(03)00143-7)

Rottide soo ja uudiskäitumise neurokeemia

- Carlsson, M., & Carlsson, A. (1990). Interactions between glutamatergic and monoaminergic systems within the basal ganglia-implications for schizophrenia and Parkinson's disease. *Trends in neurosciences*, 13(7), 272-276. [https://doi.org/10.1016/0166-2236\(90\)90108-M](https://doi.org/10.1016/0166-2236(90)90108-M)
- Charnay, Y., & Léger, L. (2022). Brain serotonergic circuitries. *Dialogues in clinical neuroscience*. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2010.12.4/ycharnay>
- Dalla, C., Antoniou, K., Kokras, N., Drossopoulou, G., Papathanasiou, G., Bekris, S., Daskas, S., & Papadopoulou-Daifoti, Z. (2008). Sex differences in the effects of two stress paradigms on dopaminergic neurotransmission. *Physiology & behavior*, 93(3), 595-605. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2007.10.020>
- Delgado, P. L., & Moreno, F. A. (2000). Role of norepinephrine in depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, 61, 5-12.
- Dellu, F., Piazza, P.V., Mayo, W., Le Moal, M., & Simon, H. (1996). Novelty-Seeking in Rats-Biobehavioral Characteristics and Possible Relationship with the Sensation-Seeking Trait in Man. *Neuropsychobiology*, 34, pp 136-145. <https://doi.org/10.1159/000119305>
- Deurveilher, S., & Semba, K. (2008). Reciprocal connections between the suprachiasmatic nucleus and the midbrain raphe nuclei: A putative role in the circadian control of behavioral states. *Serotonin and Sleep: Molecular, Functional and Clinical Aspects*, 103-131. https://doi.org/10.1007/978-3-7643-8561-3_4
- Eichenbaum, H., Otto, T., & Cohen, N. J. (1992). The hippocampus—what does it do?. *Behavioral and neural biology*, 57(1), 2-36. [https://doi.org/10.1016/0163-1047\(92\)90724-I](https://doi.org/10.1016/0163-1047(92)90724-I)
- Everitt, B. J., & Robbins, T. W. (2005). Neural systems of reinforcement for drug addiction: from actions to habits to compulsion. *Nature neuroscience*, 8(11), 1481-1489. <https://doi.org/10.1038/nn1579>
- Everitt, B. J., & Robbins, T. W. (2013). From the ventral to the dorsal striatum: devolving views of their roles in drug addiction. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 37(9), 1946-1954. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.02.010>

Rottide soo ja uudiskäitumise neurokeemia

- Falowski, S. M., Sharan, A., Reyes, B. A., Sikkema, C., Szot, P., & Van Bockstaele, E. J. (2011). An evaluation of neuroplasticity and behavior after deep brain stimulation of the nucleus accumbens in an animal model of depression. *Neurosurgery*, *69*(6), 1281-1290.
- Fuster, J. M. (2001). The prefrontal cortex—an update: time is of the essence. *Neuron*, *30*(2), 319-333. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(01\)00285-9](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(01)00285-9)
- Gater, R., Tansella, M., Korten, A., Tiemens, B. G., Mavreas, V. G., & Olatawura, M. O. (1998). Sex differences in the prevalence and detection of depressive and anxiety disorders in general health care settings: report from the World Health Organization Collaborative Study on Psychological Problems in General Health Care. *Archives of general psychiatry*, *55*(5), 405-413. doi:10.1001/archpsyc.55.5.405
- Gold, P. W., Machado-Vieira, R., & Pavlatou, M. G. (1988). Clinical and biochemical manifestations of depression: Relation to the neurobiology of stress. *Neural Plasticity*, *2015*.
- Gottfries, C. G. (1990). Neurochemical aspects on aging and diseases with cognitive impairment. *Journal of neuroscience research*, *27*(4), 541-547. <https://doi.org/10.1002/jnr.490270415>
- Gray, J. A., & Lalljee, B. (1974). Sex differences in emotional behaviour in the rat: correlation between open-field defecation and active avoidance. *Animal behaviour*, *22*, 856-861. [https://doi.org/10.1016/0003-3472\(74\)90008-6](https://doi.org/10.1016/0003-3472(74)90008-6)
- Greenberg, B. D., Gabriels, L. A., Malone, D. A., Rezai, A. R., Friehs, G. M., Okun, M. S., Shapira, N. A., Foote, K. D., Cosyns, P. R., Kubu, C. S., Malloy, P. F., Salloway, S. P., Giftakis, J. E., Rise, M. T., Machado, A. G., Baker, K. B., Stypulkowski, P.H, Goodman, W. K., ... & Nuttin, B. J. (2010). Deep brain stimulation of the ventral internal capsule/ventral striatum for obsessive-compulsive disorder: worldwide experience. *Molecular psychiatry*, *15*(1), 64-79. <https://doi.org/10.1038/mp.2008.55>
- Griffin, G. D., & Flanagan-Cato, L. M. (2009). Sex differences in the dendritic arbor of hypothalamic ventromedial nucleus neurons. *Physiology & behavior*, *97*(2), 151-156. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2009.02.019>

Rottide soo ja uudiskäitumise neurokeemia

- Groenewegen, H. J., Wright, C. I., Beijer, A. V., & Voorn, P. (1999). Convergence and segregation of ventral striatal inputs and outputs. *Annals of the New York academy of sciences*, 877(1), 49-63. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1999.tb09260.x>
- Gustavsson, A., Svensson, M., Jacobi, F., Allgulander, C., Alonso, J., Beghi, E., Dodel, R., Ekman, M., Faravelli, C., Fratiglioni, L., Gannon, B., Jones, D. H., Jennum, P., Jordanova, A., Jönsson, L., Karampampa, K., Knapp, M., Kobelt, G., Kurth, T., ... & CDBE2010 Study Group. (2011). Cost of disorders of the brain in Europe 2010. *European neuropsychopharmacology*, 21(10), 718-779. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2011.08.008>
- Harro, J. (1993). Measurement of exploratory behavior in rodents. In *Methods in neurosciences* (Vol. 14, pp. 359-377). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-185277-1.50028-9>
- 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., Oreland, L., Vasar, E., & Bradwejn, J. (1995). Impaired exploratory behaviour after DSP-4 treatment in rats: implications for the increased anxiety after noradrenergic denervation. *European Neuropsychopharmacology*, 5(4), 447-455. [https://doi.org/10.1016/0924-977X\(95\)80003-K](https://doi.org/10.1016/0924-977X(95)80003-K)
- Hensler, J. G. (2006). Serotonergic modulation of the limbic system. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 30(2), 203-214. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2005.06.007>
- Herr, N., Bode, C., & Duerschmied, D. (2017). The effects of serotonin in immune cells. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 4, 48. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2017.00048>
- Hirschfeld, R. M. (2000). History and evolution of the monoamine hypothesis of depression. *Journal of clinical psychiatry*, 61(6), 4-6.
- Holdcroft, A. (2007). Gender bias in research: how does it affect evidence based medicine?. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 100(1), 2-3. <https://doi.org/10.1177/014107680710000102>
- Hornykiewicz, O. (1975). Brain monoamines and parkinsonism. National Institute on Drug Abuse Research Monograph Series,(3), pp 13–21.

Rottide soo ja uudiskäitumise neurokeemia

- Hussain, L. S., Reddy, V., & Maani, C. V. (2022). Physiology, noradrenergic synapse. In *StatPearls [internet]*. StatPearls Publishing.
- Ikemoto, S. (2010). Brain reward circuitry beyond the mesolimbic dopamine system: a neurobiological theory. *Neuroscience & biobehavioral reviews*, 35(2), 129-150. doi: 10.1016/j.neubiorev.2010.02.001
- Ikuta, T., Matsuo, K., Harada, K., Nakashima, M., Hobara, T., Higuchi, N., Higuchi F., Otsuki, K., Shibata, T., Watanuki, T., Matsubara, T., Yamagata, H., & Watanabe, Y. (2017). Disconnectivity between dorsal raphe nucleus and posterior cingulate cortex in later life depression. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 9, 236. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00236>
- Inagaki, T., Gautreaux, C., & Luine, V. (2010). Acute estrogen treatment facilitates recognition memory consolidation and alters monoamine levels in memory-related brain areas. *Hormones and behavior*, 58(3), 415-426. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2010.05.013>
- Johnston, A. L., & File, S. E. (1991). Sex differences in animal tests of anxiety. *Physiology & behavior*, 49(2), 245-250. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(91\)90039-Q](https://doi.org/10.1016/0031-9384(91)90039-Q)
- Katz, R. J., Roth, K. A., & Carroll, B. J. (1981). Acute and chronic stress effects on open field activity in the rat: implications for a model of depression. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 5(2), 247-251. [https://doi.org/10.1016/0149-7634\(81\)90005-1](https://doi.org/10.1016/0149-7634(81)90005-1)
- Kawakami, S. E., Quadros, I. M. H. D., Machado, R. B., & Suchecki, D. (2013). Sex-dependent effects of maternal separation on plasma corticosterone and brain monoamines in response to chronic ethanol administration. *Neuroscience*, 253, 55-66. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.08.031>
- Knight, P., Chellian, R., Wilson, R., Behnood-Rod, A., Panunzio, S., & Bruijnzeel, A. W. (2021). Sex differences in the elevated plus-maze test and large open field test in adult Wistar rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 204, 173168. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2021.173168>

Rottide soo ja uudiskäitumise neurokeemia

- Lopez, A. D., Mathers, C. D., Ezzati, M., Jamison, D. T., & Murray, C. J. (2006). Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *The lancet*, 367(9524), 1747-1757. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68770-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68770-9)
- Makkar, R. R., Fromm, B. S., Steinman, R. T., Meissner, M. D., & Lehmann, M. H. (1993). Female gender as a risk factor for torsades de pointes associated with cardiovascular drugs. *Jama*, 270(21), 2590-2597. doi:10.1001/jama.1993.03510210076031
- Marien, M. R., Colpaert, F. C., & Rosenquist, A. C. (2004). Noradrenergic mechanisms in neurodegenerative diseases: a theory. *Brain Research Reviews*, 45(1), 38-78. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2004.02.002>
- Matrov, D., Kolts, I., & Harro, J. (2007). Cerebral oxidative metabolism in rats with high and low exploratory activity. *Neuroscience letters*, 413(2), 154-158. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2006.11.076>
- Matthews, G. A., Nieh, E. H., Vander Weele, C. M., Halbert, S. A., Pradhan, R. V., Yosafat, A. S., Glober, G. F., Izadmehr, E. M., Thomas, R. E., Lacy, G. D., Wildes, C. P., Ungless, M. A., & Tye, K. M. (2016). Dorsal raphe dopamine neurons represent the experience of social isolation. *Cell*, 164(4), 617-631. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.12.040>
- Meffert, H., Penner, E., VanTieghem, M. R., Sypher, I., Leshin, J., & Blair, R. J. R. (2018). The role of ventral striatum in reward-based attentional bias. *Brain Research*, 1689, 89-97. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2018.03.036>
- Meltzer, H. (1989). Serotonergic dysfunction in depression. *The British Journal of Psychiatry*, 155(S8), 25-31. doi:10.1192/S0007125000291733
- Meyer, J. H., Krüger, S., Wilson, A. A., Christensen, B. K., Goulding, V. S., Schaffer, A., Minifie, C., Houle, S., Hussey, D., & Kennedy, S. H. (2001). Lower dopamine transporter binding potential in striatum during depression. *Neuroreport*, 12(18), 4121-4125.
- Mällo, T., Alttoa, A., Kõiv, K., Tõnissaar, T., Eller, M., Harro, J. (2007). Rats with persistently low or high exploratory activity: Behaviour in tests of anxiety and depression, and extracellular

Rottide soo ja uudiskäitumise neurokeemia

levels of dopamine. *Behavioral Brain Research*, 177, pp 269–81.

<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2006.11.022>

Mällo, T., Kõiv, K., Koppel, I., Raudkivi, K., Uustare, A., Rinken, A., Timmusk, T., & Harro, J. (2008). Regulation of extracellular serotonin levels and brain-derived neurotrophic factor in rats with high and low exploratory activity. *Brain research*, 1194, 110-117.

<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2007.11.041>

Nestler, E. J., Hyman, S. E., Holtzman, D. M., & Malenka, R. C. (2015). Widely projecting systems: Monoamines, acetylcholine, and orexin. *Molecular Pharmacology: A Foundation for Clinical Neuroscience*, 3rd ed.; McGraw Hill: New York, NY, USA, 149-183.

Orofino, A. G., Ruarte, M. B., & Alvarez, E. O. (1999). Exploratory behaviour after intra-accumbens histamine and/or histamine antagonists injection in the rat. *Behavioural brain research*, 102(1-2), 171-180. [https://doi.org/10.1016/S0166-4328\(99\)00010-8](https://doi.org/10.1016/S0166-4328(99)00010-8)

Pohl, J., Olmstead, M. C., Wynne-Edwards, K. E., Harkness, K., & Menard, J. L. (2007). Repeated exposure to stress across the childhood-adolescent period alters rats' anxiety-and depression-like behaviors in adulthood: The importance of stressor type and gender. *Behavioral neuroscience*, 121(3), 462. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.121.3.462>

Polak, P. E., Kalinin, S., & Feinstein, D. L. (2011). Locus coeruleus damage and noradrenaline reductions in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis. *Brain*, 134(3), 665-677. <https://doi.org/10.1093/brain/awq362>

Prendergast, B. J., Onishi, K. G., & Zucker, I. (2014). Female mice liberated for inclusion in neuroscience and biomedical research. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 40, 1-5. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.01.001>

Rademaker, M. (2001). Do women have more adverse drug reactions?. *American journal of clinical dermatology*, 2(6), 349-351. <https://doi.org/10.2165/00128071-200102060-00001>

Rand, M. N., & Breedlove, S. M. (1995). Androgen alters the dendritic arbors of SNB motoneurons by acting upon their target muscles. *Journal of Neuroscience*, 15(6), 4408-4416. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.15-06-04408.1995>

Rottide soo ja uudiskäitumise neurokeemia

- Renner, M. J. (1990). Neglected aspects of exploratory and investigatory behavior. *Psychobiology*, 18(1), 16-22. <https://doi.org/10.3758/BF03327209>
- Roitman, M. F., Stuber, G. D., Phillips, P. E., Wightman, R. M., & Carelli, R. M. (2004). Dopamine operates as a subsecond modulator of food seeking. *Journal of Neuroscience*, 24(6), 1265-1271. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3823-03.2004>
- Sabatinelli, D., Bradley, M. M., Lang, P. J., Costa, V. D., & Versace, F. (2007). Pleasure rather than salience activates human nucleus accumbens and medial prefrontal cortex. *Journal of neurophysiology*, 98(3), 1374-1379. <https://doi.org/10.1152/jn.00230.2007>
- Sakata, J. T., Crews, D., & Gonzalez-Lima, F. (2005). Behavioral correlates of differences in neural metabolic capacity. *Brain Research Reviews*, 48(1), 1-15. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2004.07.017>
- Samara, Z., Evers, E. A., Peeters, F., Uylings, H. B., Rajkowska, G., Ramaekers, J. G., & Stiers, P. (2018). Orbital and medial prefrontal cortex functional connectivity of major depression vulnerability and disease. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 3(4), 348-357. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2018.01.004>
- Sapara, A., Cooke, M., Fannon, D., Francis, A., Buchanan, R. W., Anilkumar, A. P., Barkataki, I., Aasen, I., Kuipers, E., & Kumari, V. (2007). Prefrontal cortex and insight in schizophrenia: a volumetric MRI study. *Schizophrenia research*, 89(1-3), 22-34. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2006.09.016>
- Sasahara, K., Shikimi, H., Haraguchi, S., Sakamoto, H., Honda, S. I., Harada, N., & Tsutsui, K. (2007). Mode of action and functional significance of estrogen-inducing dendritic growth, spinogenesis, and synaptogenesis in the developing Purkinje cell. *Journal of Neuroscience*, 27(28), 7408-7417. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0710-07.2007>
- Scholl, J. L., Afzal, A., Fox, L. C., Watt, M. J., & Forster, G. L. (2019). Sex differences in anxiety-like behaviors in rats. *Physiology & behavior*, 211, 112670. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2019.112670>
- Sedvall, G. (1990). Monoamines and schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 358: pp 7–13.

Rottide soo ja uudiskäitumise neurokeemia

- Small, S. A., Schobel, S. A., Buxton, R. B., Witter, M. P., & Barnes, C. A. (2011). A pathophysiological framework of hippocampal dysfunction in ageing and disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 12(10), 585-601. <https://doi.org/10.1038/nrn3085>
- Sossi, V., de La Fuente-Fernández, R., Holden, J. E., Doudet, D. J., McKenzie, J., Stoessl, A. J., & Ruth, T. J. (2002). Increase in dopamine turnover occurs early in Parkinson's disease: evidence from a new modeling approach to PET 18F-fluorodopa data. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 22(2), 232-239. <https://doi.org/10.1097/00004647-200202000-00011>
- Schwarz, L. A., & Luo, L. (2015). Organization of the locus coeruleus-norepinephrine system. *Current Biology*, 25(21), R1051-R1056. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2015.09.039>
- Tanila, H., Taira, T., Piepponen, T. P., & Honkanen, A. (1994). Effect of sex and age on brain monoamines and spatial learning in rats. *Neurobiology of aging*, 15(6), 733-741. [https://doi.org/10.1016/0197-4580\(94\)90056-6](https://doi.org/10.1016/0197-4580(94)90056-6)
- Tran, C., Knowles, S. R., Liu, B. A., & Shear, N. H. (1998). Gender differences in adverse drug reactions. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 38(11), 1003-1009. <https://doi.org/10.1177/009127009803801103>
- Tropp, J., & Markus, E. J. (2001). Sex differences in the dynamics of cue utilization and exploratory behavior. *Behavioural brain research*, 119(2), 143-154. [https://doi.org/10.1016/S0166-4328\(00\)00345-4](https://doi.org/10.1016/S0166-4328(00)00345-4)
- Tõnissaar, M., Philips, M. A., Eller, M., & Harro, J. (2004). Sociability trait and serotonin metabolism in the rat social interaction test. *Neuroscience letters*, 367(3), 309-312. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2004.06.023>
- Vos, T., Lim, S. S., Abbafati, C., Abbas, K. M., Abbasi, M., Abbasifard, M., Abbasi-Kangevari, M., Abbastabar, H., Abd-Allah, F., Abdelalim, A., Abdollahi, M., Abdollahpour, I., Abolhassani, H., Aboyans, V., Abrams, E. M., Abreu, L. G., Abrigo, M. R. M., Abu-Raddad, L. J., ... & Bhutta, Z. A. (2020). Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet*, 396(10258), 1204-1222. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30925-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30925-9)

Rottide soo ja uudiskäitumise neurokeemia

- Weissman, M. M., Bland, R. C., Canino, G. J., Faravelli, C., Greenwald, S., Hwu, H. G., Joyce, P.R., Karam, E.G., Lee, C.K., Lellouch, J., Lépine, J.P., Newman, S.C, Rubio-Stipec, M., Wells, J.E., Wickramaratne, P.J., Wittchen, H.U., & Yeh, E. K. (1996). Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *Jama*, 276(4), 293-299.
doi:10.1001/jama.1996.03540040037030
- Wenzel, J. M., Rauscher, N. A., Cheer, J. F., & Oleson, E. B. (2015). A role for phasic dopamine release within the nucleus accumbens in encoding aversion: a review of the neurochemical literature. *ACS chemical neuroscience*, 6(1), 16-26. doi: 10.1021/cn500255p
- Wittchen, H. U. (2002). Generalized anxiety disorder: prevalence, burden, and cost to society. *Depression and anxiety*, 16(4), 162-171. <https://doi.org/10.1002/da.10065>
- Österlund, M. K., & Hurd, Y. L. (2001). Estrogen receptors in the human forebrain and the relation to neuropsychiatric disorders. *Progress in neurobiology*, 64(3), 251-267.
[https://doi.org/10.1016/S0301-0082\(00\)00059-9](https://doi.org/10.1016/S0301-0082(00)00059-9)

Rottide soo ja uudiskäitumise neurokeemia

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.

Marianne Hanson