

Tartu Ülikool
Sotsiaalteaduste valdkond
Psühholoogia instituut

Marianne Hanson

**EMAHOOLE SEOSSED POSITIIVSE AFEKTIIVSUSE JA
PÜSISUHKRUTARBIMISE FENOTÜÜPIDE JA STRESSITUNDLIKKUSEGA
WISTAR LIINI ROTTIDEL**

Magistritöö

Juhendajad: Margus Kanarik, PhD

prof. Jaanus Harro, MD, PhD

Karita Laugus, PhD

Pilleriin Kupper, MA

Tartu 2026

Emahoole seosed positiivse afektiivsuse ja püsisuhkrutarbimise fenotüüpide ja stressitundlikkusega Wistar liini rottidel

Kokkuvõte

Emakäitumine kujundab järglaste stressitundlikkust, emotsiooniregulatsiooni ning meeleoluhäirete riski. Käesoleva töö eesmärk oli hinnata varase emakäitumise seoseid järglaste positiivse afektiivsuse (50-kHz ultrahelihäälitsuste kaudu mõõdetud) ja püsisuhkrutarbimise fenotüüpidega, ning teha kindlaks, kuidas emakäitumine mõjutab järglaste vastuvõtlikkust kroonilise stressi mõjudele käitumuslikul ja neurokeemilisel tasandil. Wistar-liini rottidel hinnati emakäitumist - kumera seljaga imetamist ja sugemist, poegade esimesel elunädalal, millele järgnes järglaste fenotüüpiseerimine sahharoositarbimise alusel ning 50-kHz ultrahelihäälitsuste arvu põhjal. Täiskasvanueas rakendati pooltele loomadele nelja nädala jooksul kroonilist muutlikku stressi ning seejärel hinnati kõigi loomade (n = 108) käitumist avarvälja, null-puuri ja sundujumise testides. Mandelkeha ja frontaalkoore proovidest määrati monoamiinide ja nende metaboliitide tasemed. Tulemused näitasid, et suurem kumera seljaga imetamine seostus kõrgema püsisuhkrutarbimisega, samas kui emapoolne sugemine oli negatiivses korrelatsioonis positiivse afektiivsuse fenotüübiga. Varane emakäitumine moduleeris ka stressi mõju kehakaalule, anhedoonilisele käitumisele, afektiivsele reaktiivsusele käitumistestides ning oli seotud frontaalkoore serotonergiliste ja dopaminergiliste näitajatega, samal ajal kui krooniline stress mõjutas eelkõige mandelkeha serotoniini käivet. Need leiud kinnitavad, et varane emahool seostub tasu- ja stressiregulatsioonis osalevate neurobioloogiliste süsteemide toimimisega ning mõjutab ärevuse- ja depressioonilaadset käitumist kroonilise stressi korral.

Märksõnad: emahool, positiivne afektiivsus, püsisuhkrutarbimine, stressitundlikkus, monoamiinsed virgatsained

Early maternal care and its associations with positive affectivity, sucrose intake, and stress sensitivity in Wistar rats

Abstract

Maternal care affects offspring stress sensitivity, emotion regulation, and vulnerability to mood disorders. This study evaluated the associations between early maternal care, offspring positive affectivity (measured via 50-kHz ultrasonic vocalisations), and sucrose intake, as well as the influence of maternal behaviour on susceptibility to chronic stress. In Wistar rats, maternal behaviours were assessed during the first postnatal week. Offspring were phenotyped based on sucrose consumption and 50-kHz vocalisations. In adulthood, half of the animals were exposed to four weeks of chronic variable stress, after which the behaviour of all animals (n = 108) was evaluated using the open field, elevated zero maze, and forced swim tests. Monoamine neurotransmitter and metabolite levels were measured in the amygdala and frontal cortex. Increased arched-back nursing was associated with higher persistent sucrose consumption, whereas maternal licking and grooming negatively correlated with positive affectivity. Early maternal care modulated stress effects on body weight, anhedonic behaviour, and affective reactivity, and was associated with serotonergic and dopaminergic indices in the frontal cortex. Chronic stress primarily affected serotonin turnover in the amygdala. These findings suggest that early maternal care is associated with neurobiological systems involved in reward and stress regulation and affects anxiety- and depression-like behaviour following chronic stress.

Keywords: maternal care, positive affectivity, sucrose intake, stress sensitivity, monoamine neurotransmitters

Maailmatervisehoiu Organisatsiooni andmetel oli aastal 2019 ühel inimesel kaheksast vaimse tervise häire. Ameerika Ühendriikide 2023. aasta andmed viitavad veelgi suuremale levimusele, kus pea iga viies inimene on viimase aasta jooksul vastanud psüühikahäire kriteeriumitele (Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 2024). Viimase 30 aasta jooksul on depressiooni levimus tõusnud 50% võrra, mis viitab vaimse tervise häirete kasvavale trendile (Liu et al., 2020). Sealjuures ennustatakse depressiooni juhtivaks haiguskoormuse põhjustajaks aastaks 2030 (World Health Assembly, 2012). Vaimse tervise häirete kujunemisel on üheks oluliseks faktoriks stress, sealjuures võivad erinevad inimesed sama stressorit eri moel kogeda (Deak & Panksepp, 2004). Individuaalse stressitundlikuse varieeruvuse määravad neurobioloogilised mehhanismid, sealhulgas aju struktuur ja neurotransmitterite süsteemid, mille kujunemist varajases elus mõjutavad nii geneetilised kui ka keskkondlikud tegurid, sealhulgas emakäitumine (Ebner & Singewald, 2017). Vaatamata edusammudele meeleoluhäirete patofüsioloogia uurimisel, on teadmised nende neurobioloogilistest aluspõhjustest endiselt lünklikud. Täpsem arusaam patogeensetest mehhanismidest võimaldaks tuvastada varaseid riskifaktoreid, selgitada välja arengutrajektorid, mis omakorda annaks võimaluse sekkuda ennetavalt ning arendada personaalsemaid ja efektiivsemaid ravimeetodeid.

Meeleoluhäire kujuneb tavaliselt diatees-stressi mudeli järgi, kus geenide ja keskkonna kombinatsioonis ning stressirikka elusündmuse esinemisel on tõenäosus meeleoluhäire kujunemiseks kõige suurem (Monroe & Simons, 1991). Näiteks depressiooni kujunemine hõlmab nii kaasasündinud geneetilisi eelsoodumusi kui ka keskkonnast tulenevat stressi. Geneetilised tegurid, nagu perekonnas esinevad meeleoluhäired ja teatud geenivariatsioonid, mõjutavad aju neurotransmitterite tasakaalu ja funktsiooni, muutes indiviidi vastuvõtlikumaks stressoritele (Deak & Panksepp, 2004). Kui selliste eelsoodumustega lisandub elu jooksul keskkondlikke stressitegureid, näiteks traumaatilised sündmused, krooniline stress või sotsiaalne isolatsioon, suurendab see depressiooni langemise riski (Deak & Panksepp, 2004). Seega stressitundlikkusel ja aju neurobioloogial on märkimisväärne roll meeleoluhäirete kujunemisel.

Emahool

Üheks esimeseks keskkonnaga kokkupuuteks on emahool. Imetajate, näiteks näriliste puhul käsitletakse emahoolena järglaste sünniks ettevalmistumist, nende eest hoolitsemist ja hilisemat võõrutamisprotsessi (Kristal, 2009). Emakäitumise kvaliteedi hindamisel rottidel vaadatakse imetamise aktiivsust, poegade lakkumist või sugemist, pesa ehitamist ja

poegadega veedetud aega (Rees et al., 2004). Aktiivseks imetamiseks peetakse kumera seljaga imetamist, kus ema on väljasirutatud jalgade ja küürus seljaga poegade kohal. Lisaks eristatakse veel kahte imetamisstiili - poegi kattev imetamine, kus ema lamab poegade peal ja passiivne imetamine, kus emaloom lamab külje või selja peal. Erinevad imetamisstiilid võivad mõjutada poegade kasvukiirust ja arengut. Näiteks aktiivne kumera seljaga imetamine tagab pojale rinnapiima suurema koguse ja parema kättesaadavuse, samas on selle asendi hoidmine ema jaoks kurnav ja pingutust nõudev.

Emahool ei mõjuta ainult käitumuslikke aspekte, vaid avaldab ka pikaajalist mõju aju arengule ja stressitundlikkusele. Nimelt vähehoollitsete rotiemade järglased on stressorite suhtes tundlikumad (Henningsen et al., 2012). Sarnaseid mõjusid on täheldatud ka inimestel, kus väärkoheldud ja hooleta jäetud lastel on suurem risk psühhopatoloogia tekkeks, nagu depressioon, ärevus ja suurenenud internaliseeritud käitumine (Infurna et al., 2016; Li et al., 2016; Su et al., 2022). Kuigi suurem osa aju arengust toimub enne sündi, jätkub ka sünnijärgselt neuronite migratsioon, sünapsite moodustumine ja müeliniseerumine (Yamada et al., 2020). Inimlastel toimub esimeste elukuude jooksul intensiivne neuronite migratsioon frontaalsagarasse, kus nad integreeruvad ja toetavad aju küpsemist ja plastilisust (Paredes et al., 2016). Rottidel peetakse selliseks kriitiliseks neuroarenguliseks perioodiks esimest elunädalat, kus emahoole mõjul kujuneb suuresti reageerimisvõime stressi suhtes hilisemas elus (Hess et al., 1969; Levine et al., 1967). Seega emahoole tugev mõju varases arengufaasis on suuresti tingitud vastsündinu aju tundlikkusest ja intensiivsest arengust.

Loomkatsetes rottidega peetakse emahoole puhul oluliseks taktilist kontakti, mis väljendub aktiivses imetamises ja poegade sagedases lakkumises või sugemises (Kaffman & Meaney, 2007), füüsiline kontakt stimuleerib kasvuhormooni vabanemist ja mõjutab epigeneetilisi protsesse, sealhulgas DNA metülatsiooni regulatsiooni. Täpsemalt on leitud, et intensiivse emahoolitsuse korral toimub glükokortikoidi retseptori (GR) geeni promootori piirkonna DNA metülatsiooni vähenemine, mis alandab HPA-telje aktiivsust, see muutus säilib ka täiskasvanueas (Kaffman & Meaney, 2007; Weaver et al., 2004). GR-l on keskne roll stressireaktsiooni reguleerimisel HPA-telje negatiivse tagasiside kaudu (Gjerstad et al., 2018), suurem GR ekspressioon kiirendab stressihormoonide vabastamise lõppemist, tagades sellega tõhusama toimetuleku stressoritega ja kiirema taastumise algesse seisundisse.

Loommudelid

Loommudelid on olulised meeleoluhäirete neurobioloogiliste mehhanismide uurimisel, kuna inimeste ja rottide meeleolu, ärevuse ja stressivastuse aluseks olevad närviringed ja

virgatsained on suures osas sarnased (Harro, 2019). Meeleoluhäired, mh depressioon, on heterogeensed, nende patogenees hõlmab kompleksset interaktsiooni bioloogiliste ja psühholoogiliste tegurite vahel (Remes et al., 2021). Erinevate depressioonimudelite kasutamine loomkatsetes võimaldab paremini kirjeldada häire teket ja kompleksust pakkudes seeläbi täpsemat analoogi inimese psühhopatoloogiale (Harro, 2019).

Korduvad ja pikaajalised ebasoodsad kogemused suurendavad haavatavust depressiooni kujunemiseks (Bhutta et al., 2023; Tan & Mao, 2023). Loomkatsetes saab seda mudeldada erinevate stressorite süstemaatilise rakendamise kaudu (Willner, 2017). Kroonilise stressi protokollid põhinevad korduvate, mõõduka intensiivsusega stressorite rakendamisel, mis matkivad inimeste igapäevaseid stressirohkeid kogemusi (Planchez et al., 2019). Kuna üksik stressor põhjustab harva püsivaid muutusi, seisneb kroonilise stressi režiimi efektiivsus just stressorite korduvuses ja vahelduvas esituses, mis takistab kohanemist ning võimaldab stressi kumulatiivse mõju esilekerkimist. Kroonilise stressi tagajärjel väheneb loomade suhkrunälgimine, alaneb liikumisaktiivsus ning suureneb HPA-telje aktiivsus, neid käitumuslikke ja neuroendokriinseid näitajaid saab kasutada mõõdikutena stressi mõju hindamisel (Mällo et al., 2009; Willner, 2017; Willner et al., 1987).

Positiivne afektiivsus

Clark & Watson (1991) kohaselt on depressiooni sümptomite kujunemise aluseks olevad dimensioonid negatiivne afektiivsus ja madal positiivne afektiivsus. Positiivne afektiivsus peegeldab individuaalseid erinevusi positiivsete emotsioonide kogemises ja on seotud kõrgendatud rõõmsameelsuse, entusiasmi ning energiatasemega (Naragon-Gainey & Watson, 2021). Nii inimestel kui loomadel on positiivne afektiivsus kaitsvaks teguriks negatiivsete emotsioonide kogemisele ja ka meeleoluhäirete väljakujunemisele (Lyubomirsky et al., 2005). Üks viis näriliste emotsionaalse seisundi hindamiseks loomkatsetes on ultrahelihäälitsuste mõõtmine (Knutson et al., 2002), korduvalt häälitsusi mõõtes saab määrata looma afektiivsuse fenotüübi. Meeldivate ja positiivsete stiimulite puhul ja nende ootuses teevad närilised 50-kHz häälitusi ehk kudinaid (Knutson et al., 2002), näiteks toidustiimuli ootuses, rottide omavahelise müramismängu ajal (*rough and tumble play*), paaritumisel ja psühhostimulantide manustamisel (Barfield et al., 1979; Brenes & Schwarting, 2015; Burgdorf et al., 2005; Knutson et al., 1998, 1999).

Rottide positiivset afektiivsust on võimalik hinnata noorloomale omase müramismängu kaudu, mis hõlmab kehalist kontakti, nagu kaaslase kuklast haaramine, üksteise selga ronimine ja selja peale keeramine (Burgdorf & Panksepp, 2001; Pellis & Pellis, 1987).

Eksperimentaalsetel tingimustel kasutatakse rottide omavahelise mängu matkimiseks eksperimentaatori poolset kõdistamist, kus eksperimentaatori käsi imiteerib teist rotte. Looma kuklapiirkonda stimuleeritakse lühikeste ja korduvate üles-alla või ringikujuliste põidlaliigutustega, misjärel pööratakse loom teatud ajavahemike järel korraks selili ja kõdistatakse kõhu piirkonda, seda kutsutakse *pin*'iks (Cloutier et al., 2018). Sellise mängu matkiva stimulatsiooni käigus eristuvad loomad vastavalt nende 50-kHz hääliitsuste arvule – mõned isendid on loomuomaselt paljukudisevad (HC - *high-chirping*), samas kui vähekudisejad (LC - *low-chirping*) teevad 50-kHz hääliitsusi märgatavalt vähem (Mällo et al., 2007), tegu on looma stabiilse omadusega, mistõttu saab seda käsitleda afektiivsuse fenotüübina (Mällo et al., 2007).

Sahharoositarbimine

Üheks depressiooni iseloomulikuks sümptomiks on huvi või naudinguga kadumine, anhedoonia, vähenenud või kadunud võime kogeda positiivseid emotsioone (American Psychiatric Association, 2013; World Health Organization, 1992, 2019). Sahharoositarbimist kasutatakse stressi ja meeleoluhäirete uuringutes kui hedoonilise käitumise indikaatorit, väljendades naudingutundmise võimet (Papp et al., 1991), kroonilise stressi tingimustes suhkru tarbimine väheneb, viidates anhedooniale (Strekalova, 2023; Willner et al., 1987). Nii nagu positiivne afektiivsus, on ka sahharoosi tarbimine rottidel individuaalselt varieeruv ja püsiv omadus, mistõttu saab seda kasutada fenotüübilise markerina või käitumusliku korreelaadina stressitundlikkuse uurimisel (Tõnissaar et al., 2006). Varasemalt on leitud, et madalama sahharoositarbimisega loomadel on kõrgem ärevustase ning tugevam HPA-telje aktivatsioon vastusena stressile (DeSousa et al., 1998, 2000). Samas hiljutisemad uuringud on leidnud, et paljumaiustavad rotid on stressile tundlikumad (Kanarik et al., 2011; Kõiv et al., 2019). Samuti korreleerub kõrgem sahharoositarbimine suurema tundlikkusega sõltuvust tekitavate ainete, näiteks alkoholi ja psühhostimulantide suhtes (Coleman et al., 2011; DeSousa et al., 2000; Kõiv et al., 2019).

Aju monoamiinsed virgatsained

Neurotransmitterite metabolismi uurimine võimaldab hinnata käitumise neuroonaalseid aluseid. Katehholamiinide, nagu dopamiini (DA) ja noradrenaliini (NA), lagundamine toimub peamiselt monoamiinide oksüdaasi (MAO) ja katehhol-O-metüültransferaasi (COMT) vahendusel (Gnagy, 2012). DA lagundatakse esmalt MAO vahendusel 3,4-dihüdroksüfenüüläädikhappeks (DOPAC), mis metüleeritakse COMT-i poolt

homovanilliinhappeks (HVA). DA alternatiivsel katabolismirajal katalüüsib COMT metülatsiooni, mille tulemuseks on 3-metoksütüramiin (3-MT), mis omakorda metaboliseerub MAO vahendusel HVA-ks. COMT-i vahendusel moodustub NA-st normetanefriin (NMN). Indoolamiin serotoniini (5-HT) metaboliit on 5-hüdroksüindooläädikhape (5-HIAA), mis tekib MAO ensüümi vahendusel (Bortolato et al., 2010). Monoamiinide käive peegeldab nende sünteesi, vabanemist, tagasihaaret ja lagundamist ning seda hinnatakse sageli metaboliidi ja lähteaine suhte kaudu, nt DOPAC/DA dopamiini puhul (Esler et al., 2022).

Monoamiinid reguleerivad paljude neuronite aktiivsust ning nende metabolismi homöostaas on aju normaalse talitluse eelduseks (Flügge et al., 2004). Rottidel on näidatud, et varase emahoole määr, eelkõige lakkumine-sugemine (edaspidi sugemine), võib mõjutada mesolimbilise dopaminergilise süsteemi arengut ning seeläbi reaktiivsust tasu- ja motivatsiooniga seotud stiimulitele (Peña et al., 2014). Monoaminergilisi süsteeme mõjutavad lisaks varasele keskkonnale ka hilisemad stressorid ning krooniline stress võib viia püsiva neurotransmitterite tasakaalu häirumiseni kesknärvisüsteemis, mis on seotud psühhiaatriliste häirete, sealhulgas depressiooni, tekkega (Flügge et al., 2004).

Emotsioonide ja stressiga seotud käitumuslikke vastuseid on seostatud limbilise süsteemi ja prefrontaalkoore vaheliste funktsionaalsete koosmõjudega (Hultman et al., 2016). Limbilises süsteemis paiknev mandelkeha osaleb afektiivsete ja ohuga seotud stiimulite töötlemisel (Johns, 2014). Prefrontaalsed piirkonnad, sh orbitofrontaalne ajukoos, reguleerivad mandelkeha aktiivsust, võimaldades kontekstist ja kogemusest sõltuvat emotsionaalset regulatsiooni (Murray & Wise, 2010). Varased keskkonnamõjud võivad kujundada nende süsteemide arengut, nt vastündinud rottide osaline emast eraldamine esimesel elunädalal vähendas frontaalkoore aktiivsust (Ranger et al., 2021). Samas ka ülehoollitsev vanemlus võib avaldada negatiivset mõju ajutalitlusele, nt noortel täiskasvanutel oli emapoolne ülekaitsev kasvatusstiil seotud tugevama mandelkeha reaktsiooniga sotsiaalsele ohusignaalile ning nõrgema struktuurse ühenduvusega mandelkeha ja prefrontaalse ajukoore vahel (Farber et al., 2019).

Teadaolevalt ei ole varasemalt emahoole seost püsisuhkrutarbimise ja positiivse afektiivsuse kombineeritud fenotüübiga uuritud. Siiski on leitud kvaliteetse emahoole olulisus järglaste stressiregulatsiooni ja emotsionaalse reaktiivsuse kujunemisel (Meaney, 2001). Kuna emahool mõjutab stressiregulatsiooni ja dopamiinisüsteemi arengut, mis omakorda on seotud motivatsioonilise käitumise ja naudingutega seotud stiimulite töötlemisega, võib see seeläbi kujundada ka järglaste positiivse afektiivsuse taset ja kalduvust eelistada saharoosi.

Eelmainitud käitumisi ja omadusi reguleerivad sarnased neurobioloogilised mehhanismid, sealhulgas dopamiinisüsteem, ning on tõenäoline, et emahool võib nende kaudu mõjutada ka sahharoosi fenotüübi ja positiivse afektiivsuse väljakujunemist.

Töö eesmärgiks on kindlaks teha varajase emakäitumise seos positiivse afektiivsuse ja püsisuhkrutarbimisega ning emakäitumise roll vastuvõtlikkuses kroonilisele stressile. Uurimuses hinnatakse, kuidas nimetatud omaduste ja nende koostoime kaudu kajastub stressi mõju erinevates käitumuslikes ja neurokeemilistes näitajates.

Eesmärgist tulenevalt on uurimisküsimused järgmised:

1. Kuidas on emakäitumine seotud järglaste positiivse afektiivsuse ja püsisuhkrutarbimise fenotüüpidega?
2. Kas emapoolne kumera seljaga imetamine ja sugemine on seotud järglaste reaktsiooniga kroonilisele stressile?
3. Kas emapoolne kumera seljaga imetamine ja sugemine on seotud järglaste stressijärgse käitumisega käitumistestides?
4. Kas emapoolne kumera seljaga imetamine ja sugemine on seotud järglaste stressijärgse monoamiinide metabolismiga mandelkehas ja frontaalkoores?

Meetod

Katseloomad

Katses kasutati Wistar liini rotte. 1. katses oli 45 looma ja 2. katses oli 118 isast rott, kellest lõplikus analüüsis kasutati 108 looma. Loomad olid majutatud standardsetes läbipaistvates polüpropüleenist puurides, kus neile oli tagatud vaba ligipääs veele ja toidule (V1534-000, ssniff Spezialdiäten GmbH, Soest, Saksamaa). Ruumis oli stabiilne temperatuur (20-21 °C) ning 12-tunnine valgus-pimedustsükkel, kus valgustus läks tööle kell 8.00 ja kustuti 20.00. Kõik käitumistestid viidi läbi valgusperioodil, välja arvatud sahharoosieelistuse test. Katse viidi läbi Tartu Ülikooli Chemicumi vivaariumis, Põllumajandus- ja Toiduameti loomkatseprojekti loakomisjoni loa nr 283 alusel.

Katse käik

Katse 1. 30 emast ja 15 isast rott (Envigo RMS B.V., Horst, Holland) saabusid vivaariumisse 12 nädala vanuselt. Paaritamiseks pandi üks isane ja kaks emast ühte puuri kokku kaheks nädalaks. Emastele tagati ligipääs aretussöödale (V1524-000, ssniff Spezialdiäten GmbH, Soest, Saksamaa) alates paaritumisest kuni poegadest võõrutamiseni.

30-st emasest loomast 25 jäid tiineks ja poegisid. Emakäitumise vaatlus toimus poegade 2.-8. elupäeval.

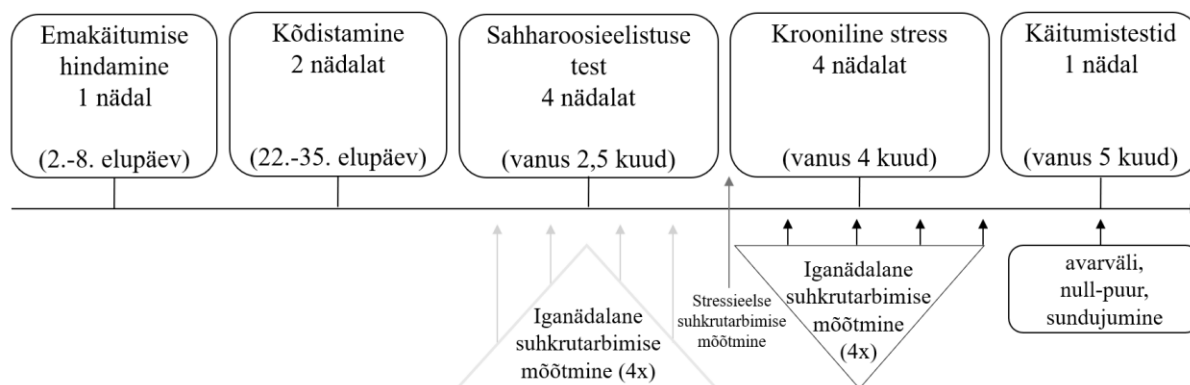
Katse 2. Pojad võõrutati emast 21-päevaselt, millele järgnes kaheädalane kudistamisfenotüübi määramine (vt Joonis 1). Viimase kolme päeva ultrahelihäälitsuste mõõtmise tulemusel jaotati loomad mediaani põhjal kahte gruppi - LC ja HC. Loomade 2,5-kuuseks saamisel viidi nelja nädala jooksul läbi sahharoosieelistustest. Nende mõõtmiskordade põhjal arvutati suhkrutarbimine, mille alusel loomad jagunesid madala (LSuc - *low sucrose*) ja kõrge (HSuc - *high sucrose*) sahharoositarbimise põhjal gruppidesse. Pärast fenotüpiseerimist jaotati loomad nelja rühma (HC/HSuc, HC/LSuc, LC/HSuc ja LC/LSuc) ning majutati seejärel neljakaupa grupipuuridesse nii, et igas puuris esinesid kõik neli fenotüübikombinatsiooni.

Nelja kuu vanuselt algas loomadel neljanädalane kroonilise muutliku stressi periood. Pooled loomad (n=54) said osaliseks stressitingimustele, ülejäänud moodustasid kontrollgrupi. Kroonilise stressi mõju jälgiti jooksvalt igapäevase sahharoositarbimise ja kehakaalu mõõtmise kaudu. Sahharoositesti ajal olid loomad ajutiselt majutatud üksikpuuridesse. Kroonilise stressi järgselt viidi läbi käitumistestid (null-puuri test, avarväljatest, sundujumistest) loomade liikumisaktiivsuse, ärevuse- ja depressioonilaadse käitumise hindamiseks.

Eksperimendi lõppedes viiekuused loomad dekapiteeriti isofluraanianesteesias, ning nende ajud külmutati isopentaanis kuival jääl. Täisajud säilitati -80 °C juures kuni ajuosade dissekteerimiseni jääl. Eraldatud ajuosi kasutati monoamiinide ning nende metaboliitide määramiseks.

Joonis 1.

Katsekäik



Emakäitumise hindamine

Emakäitumist vaadeldi 25 loomal. Emasloomad olid pesakonnaga majutatud grupipuuridesse nii, et igas puuris viibis üks ema oma poegadega. Pesakonna suurus oli 5-15 poega, keskmiselt $10,6 \pm 0,6$. Hindamine teostati vastavalt Myers et al. (1989) ja Champagne et al. (2003) poolt kirjeldatud protokollile, mida oli kohandatud käesoleva uuringu disainile. Vaatlusi teostati 2.-8. elupäeval kolmel korral päevas kell 9.00, 13.00, 17.00. Ühe vaatlusperioodi pikkus oli 180 minutit. Igas vaatlusperioodis hinnati emakäitumist 33 korral, registreerides ema tegevuse iga 5 minuti järel. Kokku viidi päevas läbi 99 vaatluskorda ja seitsme päeva jooksul 693 vaatluskorda. Hindamisel jälgiti järgmiseid käitumisi: 1) imetab kumera seljaga, 2) lakub/soeb poegi, 3) imetab poegi kattes, 4) imetab passiivselt, 5) ehitab pesa/katab poegi pesamaterjaliga, 6) poegadest eemal, 7) poegadest eemal ja sealjuures passiivne. Muuhulgas, osad käitumised saavad samaaegselt koos esineda, näiteks sugemine esineb tavaliselt koos kumera seljaga imetamisega.

Kõdistamine

Pojad võõrutati kolme nädala vanuselt ja paigutati üksikmajutuse puuridesse. Kõdistamise protseduur viidi läbi vastavalt Mällo et al. (2007) kirjeldatud meetodikale. Rotte kõdistati võõrutamisjärgselt iga päev 14 päeva jooksul, kudistamisfenotüüp määrati viimase 3 päeva mõõtmiste põhjal. Loomi kõdistati päevas 2 minuti jooksul 15 sekundiliste tsüklite kaupa. Kõdistamisprotseduuriks viidi loomad kodupuurist läbipaistvasse plastpuuri mõõtmetega 30 x 15 x 13 cm. Peale 15-sekundilist harjumist katsepuuriga, kõdistati rotte 15 sekundit, millele järgnes taaskord 15-sekundiline paus. Looma kõdistati turja pealt ja kõhu alt, iga 15-sekundilise kõdistamise tsükli viimase 3 sekundi jooksul pöörati loom selja peale ning stimuleeriti ühe käega vahelduvate näpuliigutustega roti kõhtu. Sellist selili keeramist ja samaaegset kõhtmist stimuleerimist nimetatakse *pin*'iks. Seejärel pandi loom tagasi kodupuuri ning testipuuri puhastati.

Ultrahelihäälitsuste mõõtmiseks kasutati ultrahelisalvestussüsteemi (Avisoft UltraSoundGate, 116-200/116H, Avisoft Bioacoustics, Berliin, Saksamaa) ja ultrahelihäälitsuste lugemiseks programmi Avisoft SASLab PRO (v.5.2 Avisoft Bioacoustics, Berliin, Saksamaa). Spektrogrammid genereeriti Fourier' kiirteisenduse (FFT) pikkusega 1024 punkti ja 87,5% kattuvusega. Kokku loeti häälitsused, mis olid suurema sagedusega kui 38 kHz ja/või läbisid 50 kHz.

Suhkrutarbimine

Suhkrueelistuse test viidi läbi loomade 2,5-kuuseks saamisel kord nädalas neljal järjestikul nädalal. Loomad paigutati üksikpuuridesse üks tund enne testi algust. Iga roti puurile asetati 12 tunniks kaks pudelit – üks sisaldas 1% suhkrulahust ja teine vett. Pudelite asukoht puuris vahetati iga nädal. Pudelikid kaaluti enne ja pärast testi, et mõõta suhkrulahuse tarbimist. Test toimus pimedustükli ajal, loomadel säilis vaba ligipääs toidule. Püsisuhkrutarbimise fenotüübi arvutamiseks kasutati viimase kolme testimiskorra tulemusi. Kroonilise muutliku stressi režiimi rakendamise ajal teostati suhkrueelistustest stressi mõju hindamiseks. Suhkru tarbimise muutuse hindamiseks lahutasin igast sahharoosi mõõtmiskorra tulemusest stressieelse suhkrutarbimise väärtuse.

Krooniline muutlik stress

Loomade üheksanädalaseks saamisel rakendati nelja nädala vältel kroonilise muutliku stressi protokoll, mis koosnes vahelduvatest ja kontrollimatutest stressoritest. Esimese kolme nädala jooksul esitati iga 24 tunni jooksul üks stressor, neljandal nädalal lisandus mõnel päeval ka teine stressor või intensiivistati olemasolevaid stressoreid. Viandal nädalal toimusid käitumiskatsed, mille jooksul rakendati lisastressoreid. Stressirežiimi jooksul oli ka ühepäevaseid pause stressoritest.

Stressorid varieerusid kestuse ja iseloomu poolest. Rakendatud stressorid olid järgmised: (1) liikumise piiramine plastanumas (25×9 cm, 2 h), (2) immobilisatsioon süsti imitatsiooniga (3 min), (3) puurikalle 45° (12 h), (4) sabanäpistus pesulõksuga (5 min), (5) märjakstegemine külma veega (4°C) ja märg allapanu (12 h), (6) öine valgus (900 lx, 12 h), (7) stroboskoopiline valgus (10 Hz, 12 h), (8) „ülerahvastatus“ - 8 rottu grupipuuris (12 h), (9) ereda valgusega (900 lx) kõrgendatud platvormil (75 cm, 30 min) viibimine. Kõik stressorid rakendati kontrollgrupist eraldi ruumis, et vältida nende häirimist. Kontrollgrupi loomad viibisid kogu katse vältel segamatult oma kodupuurides.

Avarvälja test

Motoorse aktiivsuse hindamiseks viidi läbi avarvälja test 78 x 78 cm põranda pindala ja 34 cm seina kõrgusega musta värvi põhja ja hallide seintega kastis. Tund enne katse algust paigutati loomad habitueerumiseks katseruumi. Katse viidi läbi hämaras valguses (3-7 luksi). Katseseadme põrand oli jagatud kolmeks kujuteldavaks alaks: keskala (39 × 39 cm), nurgaalad ning seinäärne ala. Katse alguses asetati loom kasti eksperimentaatori poolsesse nurka ning registreeriti käitumine järgneva 10 minuti jooksul. Liikumisaktiivsus registreeriti

automaatselt EthoVision XT8 tarkvaraga, kasutades Panasonic WV-CL930/G kaamerat. Katse käigus mõõdeti läbitud teepikkust (cm), keskosas viibitud aega ja tagakäppadele tõuse. Katseseade puhastati iga looma järel. Looma käitumist analüüsiti ka 2-minutiliste ajalõikudena, kuna looma käitumine testi jooksul varieerub ning koondnäitajates võivad need erinevused jääda varjatuks.

Null-puuri test

Null-puuri testiseade koosneb põrandast 72 cm kõrgusel asetsevast ringikujulisest (\emptyset 1 m) ja 10 cm laiusest platvormist. Seade on jaotatud neljaks võrdseks osaks, kus kaks vastamisi paiknevat neljandikku on varjatud seintega ning kaks teist on avatud äärtega. Katse alguses asetati loom avatud alale ning järgneva 5 minuti jooksul registreeriti tema liikumismustrid, sealhulgas avatud aladele sisenemiste arv, seal viibimise kestus, suletud alast välja sirutamised, pea üle ääre kallutamine allapoole katseseadme tasapinda avatud alal ja peakallutused (*head dip*) suletud alast.

Sundujumistest

Katse viidi läbi kahes etapis, esimesel päeval asetati rott 25 °C veega täidetud silindrisse (läbimõõt 20 cm, kõrgus 60 cm) 15 minutiks ning 24 tundi hiljem korrati protseduuri 5-minutilise testina. Testi käigus registreeriti looma liikumismuster – rabelemine, ujumine või hulpimine. Rabelemist hinnati kiirete ja suure amplituudiga jäsemeliigutuste järgi, mille käigus loom aktiivselt "purustas" veepinda. Ujumiseks loeti aktiivne liikumine, kus rott teeb jäsemetega pidevaid ujumisliigutusi ning hulpimisena käsitleti minimaalset liikumist, mille eesmärk oli üksnes veepinnal püsimine.

Monoamiinide ja metaboliitide taseme mõõtmine HPLC meetodil

Koeproovides sisalduvad monoamiinid ja nende metaboliidid mõõdeti kõrgsurvedelikkromatograafia (HPLC) meetodil koos elektrokeemilise (amperomeetrilise) detekteerimisega. Esmalt mõõdeti teadaoleva kontsentratsiooniga erilahjendustega standardlahused, mida kasutati kalibreerimisgraafiku tegemisel ja proovidest monoamiinide sisalduste arvutamiseks. Seejärel ajukude kaaluti ning homogeniseeriti ultraheli-homogenisaatori abil (Bandelin Sonopuls, Bandelin Electronic, Berliin, Saksamaa) jääkülmas 0,1 M perkloriidi (30 µl/mg või 50 µl/mg) ja 5mM naatriumvesiniksulfiti lahuses, mis sisaldas oksüdatsiooni vältimiseks 0,4 mM etüleendiamiintetraädikhapet (EDTA). Seejärel tsentrifugeeriti homogeneaadid 14000 pöret/minutis juures 10 minuti vältel temperatuuril +4

°C. Saadud supernatandi alikvoodid (3 µl) kromatografeeriti Luna C18(2) (150x2mm, 5 µm) kolonniga voolukiirusel 0,4 ml/min 20 minutit. Lahutamine tehti isokraatilises elueerimisrežiimis kolonnitemperatuuril 30 °C, kasutades mobiilset faasi, mis sisaldas 0,05 M naatriumtsitraatpuhvrit pH 3,7 juures, 0,02 mM EDTA-d, 1 mM KCl, 1 mM naatriumoktaansulfanaati ja 7,5% atsenonitriiti. Kromatografeerimissüsteem koosnes kõrgsurvedelikkromatograafist ja isokraatilisest pumbast (Shimadzu LC-20AD, Jaapan), jahutusega automaatsest proovisüstimissüsteemist (Shimadzu SIL-20 AC, Jaapan), temperatuuriregulaatoriga kolonnist ja elektrokeemilisest detektorist (Decade II, Antec, Holland) koos süsinikklaaselektroodiga. Mõõtmised tehti elektripotentsiaali + 0,7 V juures Ag/AgCl võrdluselektroodi suhtes. Detekteerimise piirid signaalimüra suhte (S/N=3) alusel olid järgmised: DA 0,08 pmol/mg, HVA 0,10 pmol/mg, DOPAC 0,05 pmol/mg, 5-HT 0,08 pmol/mg, 5-HIAA 0,04 pmol/mg, NA 0,07 pmol/mg ja NMN 0,03 pmol/mg koe kohta.

Andmeanalüüs

Andmete analüüsi viisin läbi andmetöötlusprogrammides JASP 0.95.4 ja Statistica (StatSoft Inc., Tulsa, USA) ning jooniste tegemiseks kasutasin programmi GraphPad Prism 11.0.0 (GraphPad Software, Boston, USA). Kontrollisin kõigi kasutatud statistiliste testide eeldusi enne vastavate analüüside läbiviimist. Tulemuste tõlgendamisel lähtusin olulisuse nivoost $p < 0,05$. Normaalkaotust hindasin asümmeetriakordaja ja järsakuse põhjal [-1; 1]. Korrelatsioonianalüüsi puhul kasutasin Pearsoni korrelatsioonikordajat r , millega analüüsisin seoseid emakäitumise näitajate, ultrahelihäälitsuste ja sahharoositarbimise vahel. Gruppidevaheliste erinevuste hindamiseks kasutasin kahefaktorilist dispersioonanalüüsi (ANOVA). 2x2 disainiga ANOVA sõltumatuteks muutujateks olid kudistamise (HC/LC) ja sahharoositarbimise fenotüübid (HSuc/LSuc) ning sõltuvateks muutujateks emakäitumise erinevad vormid. Emakäitumise ja stressitingimuse vaheliste erinevuste hindamiseks kasutasin 3x2 disainiga ANOVA-t, mille sõltumatuteks muutujateks olid stressitingimus (kontroll vs stress) ja emakäitumise kategooria, mis oli defineeritud eraldi kahe käitumise alusel: kumera seljaga imetamine (madal/keskmine/kõrge) ja sugemine (madal/keskmine/kõrge). Sõltuvateks muutujateks olid tulemused käitumistestides, kaalumuutus, suhkrutarbimine ja selle muutus ning monoamiinide (NA, DA, 5-HT), metaboliitide ja nende käibe sisaldused mandelkehas ja frontaalkoores. Paarisvõrdlused viisin läbi Fisher'i LSD post hoc testiga. Korduvmõõtmiste puhul lisasin faktorina nädala või päeva. Vajadusel kasutasin Huynh-Feldt korrektsiooni, kus Mauchly testi kohaselt oli sfäärilisuse eeldus rikutud. Tulemused on esitatud kujul: keskmine ± keskmise standardviga.

Autori panus

Osalesin emakäitumise hindamisel, kōdikatse läbiviimisel ning monoamiinide sisalduse mõõtmisel kromatograafilisel meetodil, skoorisin sundujumise testi tulemused, teostasin statistilised analüüsid ning kirjutasin lõpliku töö.

Tulemused

Kõige rohkem esines nädalase vaatlusperioodi jooksul kumera seljaga imetamist (306,7±7,8 korda). Katvat imetamist oli 257,6±10,7 ja sugemist 65,8±2,9 korda.

Mõned emade varajased hoolitsuskäitumise vormid olid seotud järglaste hilisema sahharoositarbimise ja 50-kHz ultrahelihäälitsuste sagedusega (vt Tabel 1). Suurem kumera seljaga imetamise sagedus esimese elunädala jooksul korreleerus järglaste sahharoosilahuse tarbimisega täiskasvanueas ($r = 0,255$; $p = 0,008$). Katva imetamise sageduse ja sahharoositarbimise vahel ilmnes nõrk negatiivne seos ($r = -0,191$; $p = 0,048$). Kõrgem sahharoositarbimine oli seotud ka suurema passiivse imetamisega ($r = 0,194$; $p = 0,044$). Sugemine korreleerus negatiivselt järglaste hilisema 50-kHz ultrahelihäälitsuste arvuga ($r = -0,344$; $p < 0,001$).

Tabel 1.

Järglaste sahharoositarbimise ja 50-kHz ultrahelihäälitsuste korrelatsioonid emahoolitsuskäitumistega

	Kumer	Soeb	Kattev	Passiivne	Pesa	Eemal	Eemal p.
Sahharoos (g)	0,26*	0,16	-0,19*	0,19*	0,11	-0,07	-0,01
UHH	-0,14	-0,34***	0,09	-0,01	-0,04	-0,04	0,09

Märkus. UHH – 50-kHz ultrahelihäälitsused, passiivne – passiivne imetamine, pesa – pesa ehitamine, eemal p. – ema on poegadest eemal ja passiivne; * $p < 0,05$; *** $p < 0,001$

Sahharoositarbimise järgi moodustatud kõrge sahharoositarbimisega loomade 12 tunni jooksul tarbitud suhkrulahuse kolme mõõtmiskorra keskmine oli 135,3 ± 3,5 g, madala sahharoositarbimisega loomadel 74,5 ± 2,2 g. 50-kHz ultrahelihäälitsuste põhjal jaotatud paljukudistavate ja vähekudistavate loomade keskmine häälitsuste arv oli vastavalt 235,7 ± 7,1 ja 76,6 ± 5,7.

Nende fenotüübirühmade alusel läbi viidud 2x2 ANOVA näitas sahharoosifenotüübi peamõju, kus kõrge sahharoosi tarbimise gruppi kuulunud järglased said esimesel elunädalal rohkem kumeras asendis imetamist [$F(1,104) = 9,00; p = 0,003$] ning passiivset imetamist [$F(1,104) = 6,67, p = 0,011$] kui vähemaiustavad loomad. Madalama suhkrutarbimisega järglaste puhul esines rohkem katvat imetamist [$F(1,104) = 6,08; p = 0,015$]. Paljukudistavad järglased olid saanud esimesel elunädalal vähem sugemist kui vähekudistavad [$F(1,104) = 7,41; p = 0,008$]. Statistiliselt usaldusväärseid interaktsioone ei esinenud, samuti teiste emakäitumise vormide puhul ei olnud usaldusväärseid tulemusi.

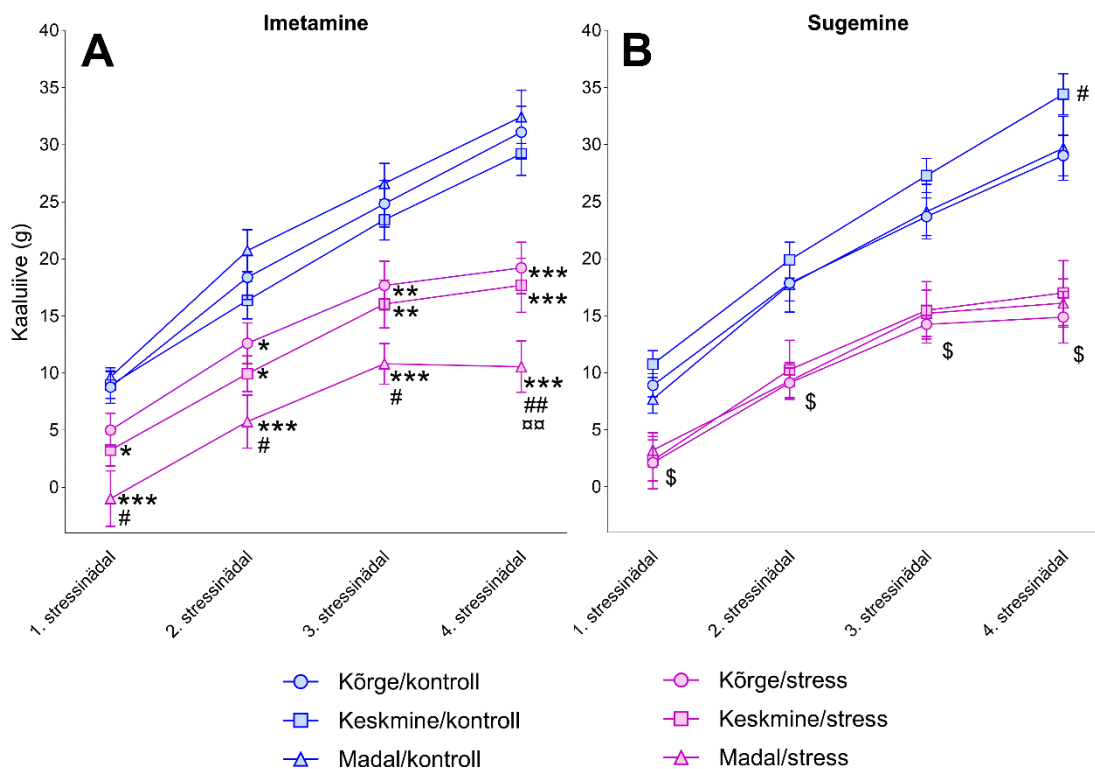
Kumera seljaga imetamise ja sugemise vaheline korrelatsioon osutus mitteusaldusväärseks ($r = 0,19; p = 0,37$). Kumera seljaga imetamine ja kattev imetamine olid omavahel tugevas negatiivses korrelatsioonis ($r = -0,742; p < 0,001$), mis võib viidata sellele, et tegemist on sama käitumisspektri vastandlike nähtustega, kus üks väljendab aktiivsemat ja teine passiivsemat imetamise vormi. Kuna kumera seljaga imetamise ja sugemise vahel seost ei leitud ning nende seosed sahharoositarbimise ja 50-kHz ultrahelihäälitsustega erinesid, võib see viidata sellele, et tegemist on eraldiseisvate emahoole komponentidega, mistõttu on neid alust käsitleda sõltumatute käitumuslike rühmadena edasistes analüüsides. Sellest tulenevalt jaotati kumera seljaga imetamine ja sugemine seejärel kolmeks rühmaks (madal, keskmine, kõrge) sarnaselt varasemale käsitlusele (Peña & Champagne, 2013). Kumera seljaga imetamise keskmised esinemissagedused nädalase vaatlusperioodi jooksul olid vastavalt $265,9 \pm 9,7$, $298,4 \pm 3,2$ ja $346,8 \pm 8,7$ ja sugemise puhul $51,1 \pm 2,2$, $63,0 \pm 1,8$ ja $81,2 \pm 3,0$ korda.

Kaaluiive

Kroonilise stressirežiimi osaks saanud loomad võtsid neljanädalase stressirežiimi jooksul juurde $16,1 \pm 1,4$ g, kontrollrühma loomad $30,9 \pm 1,2$ g. Stressirežiimi foonil kaalutõus aeglustus, mida kinnitas nii stressi peamõju [$F(1,102) = 53,64; p < 0,001$] kui ka Huynh-Feldt korrektsiooniga aja ja stressirežiimi interaktsioon [$aeg \times stress, F(2,42; 246,73) = 21,38; p < 0,001$] (vt Joonis 2A). Ilmnes stressi ja kumera seljaga imetamise interaktsioon [$stress \times imetamine, F(2,102) = 3,88; p = 0,024$], kus väikseima kaalutõusuga olid vähe kumera seljaga imetamist saanud stressirühma loomad, kes erinesid nii vastavast kontrollrühmast kui ka stressirühma palju kumera seljaga imetamist saanud rottidest ning viimasel mõõtmisel ka keskmise imetamistasemega stressiloomadest. Stressiloomadel pidurdus kaaluiive katse viimasel nädalal pärast stressirežiimi intensiivistamist.

Joonis 2

Kaaluiibe muutus kroonilise stressi mõjul sõltuvalt varajases eas kogetud imetamise ja sugemise määrast



Märkus. Imetamine – kumera seljaga imetamine; joonisele märgitud keskmine \pm keskmise standarddviiga; * vs vastav kontrollgrupp; # vs vastava grupi kõrge; □ vs vastava grupi keskmine; \$ kõik stressigrupid erinevad vastavast kontrollgrupist. *, #, \$ - $p < 0,05$; **, ##, □□ - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$

Sugemise alusel klassifitseeritud loomade puhul erines stressigrupp vastavast kontrollgrupist [$stress$, $F(1,102) = 48,67$; $p < 0,001$] (vt Joonis 2B). Ilmnes ka aja ja stressi interaktsioon [$aeg \times stress$, $F(2,43; 247,77) = 21,62$; $p < 0,001$] kaaluiibe. Keskmiselt soetud kontrollrühm võttis stabiilselt kaalus rohkem juurde, erinedes viimasel nädalal paljusooetud kontrollist.

Suhkrutarbimine

Stressirežiimi osaks saanud loomadel vähenes sahharoosilahuse tarbimine [$stress$, $F(1,102) = 8,71$; $p = 0,004$] (vt Joonis 3A). Suhkrulahuse tarbimine muutus ka ajas [aeg , $F(3,31; 337,93) = 9,42$; $p < 0,001$]. Samuti oli statistiliselt usaldusväärne aja ja stressi

interaktsioon [$aeg \times stress$, $F(3,31; 337,93) = 5,89$; $p < 0,001$]. Sahharoosilahuse tarbimine ajas sõltus stressirežiimist ja kumera seljaga imetamise tasemest [$aeg \times stress \times imetamine$, $F(6,63; 337,93) = 2,41$; $p = 0,023$]. Kontrollrühmas tarbisid vähe kumera seljaga imetamist saanud loomad vähem sahharoosilahust võrreldes teiste imetamistasemetega. Stressiloomadel vähenes stressirežiimi alguses sahharoosilahuse tarbimine oluliselt. Alates esimesest stressinädalast hakkasid eristuma palju kumera seljaga imetamist saanud stressiloomad vastavast kontrollrühmast.

Kontrollloomadel püsis suhkru tarbimise muutus ajas võrdlemisi stabiilsena, samas kui stressirühma loomadel toimus tarbimise langus [$stress$, $F(1,102) = 13,22$; $p < 0,001$; aeg , $F(2,60; 265,45) = 3,06$; $p = 0,035$] (vt Joonis 3C). Suhkru tarbimise muutuses ilmnis statistiliselt usaldusväärne stressi, aja ja kumera seljaga imetamise kolmikinteraktsioon [$aeg \times stress \times imetamine$, $F(5,20; 265,45) = 3,58$; $p = 0,003$]. Stressiefekt tuli kõige selgemalt välja keskmiselt kumera seljaga imetamist saanud loomadel, kus esimesel kolmel nädalal oli usaldusväärne erinevus vastava kontroll- ja stressigrupi vahel. Neljandal stressinädalal langes keskmise kontrollrühma suhkrutarbimine oluliselt, mistõttu sellel nädalal kontrolli ja stressi vahel erinevust ei ilmnenu. Madala kumera seljaga imetamise tasemega loomadel oli stressi mõju esimesel nädalal piiripealne, katse viimasel nädalal stressi intensiivistamise peale muutus stressi mõju nähtavaks.

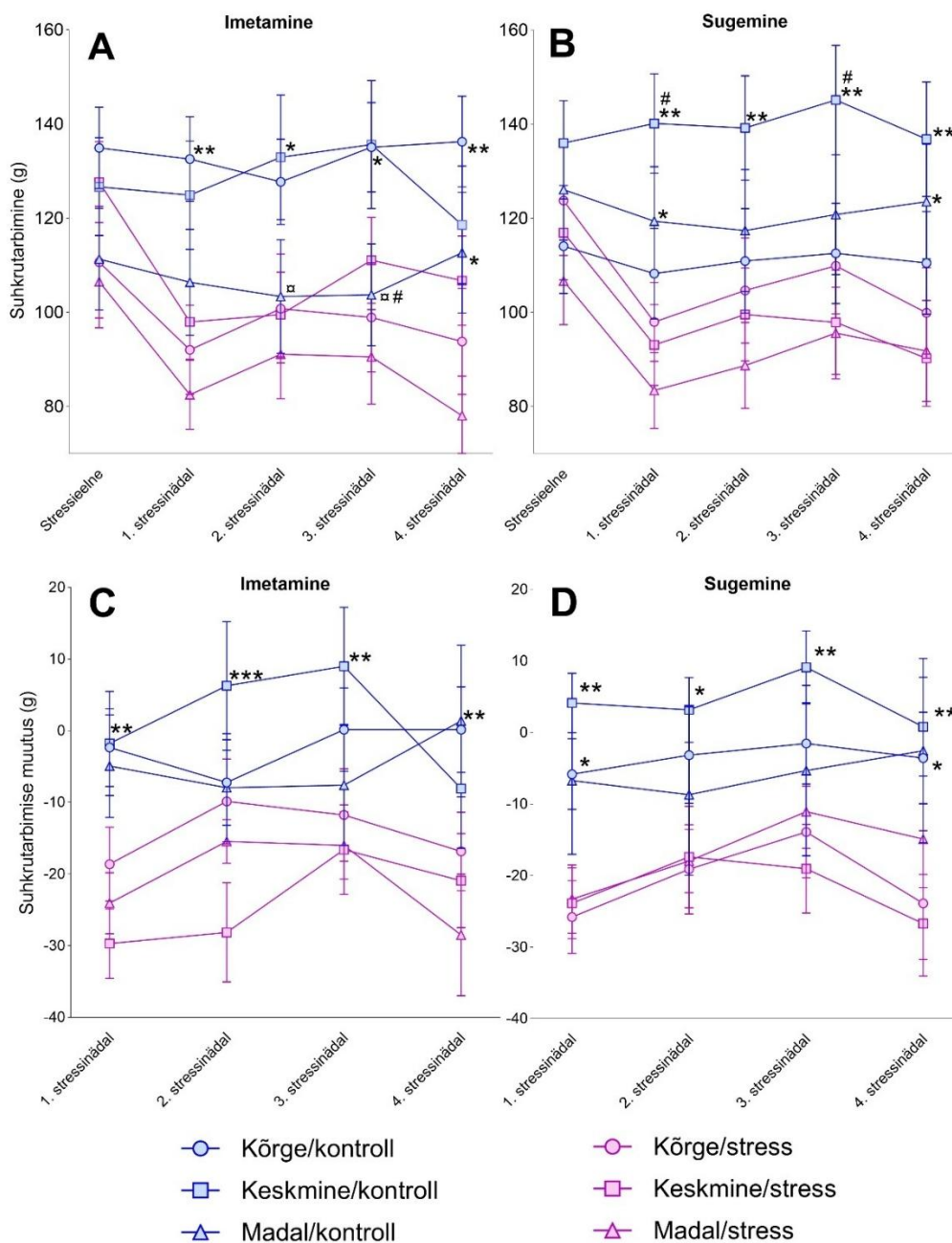
Sugemise alusel jaotatud stressiloomade suhkru tarbimine oli üldiselt madalam kui kontrollrühmal, mida kinnitas statistiliselt usaldusväärne stressi peamõju [$F(1,102) = 8,90$, $p = 0,004$] (vt Joonis 3B). Suhkru tarbimine muutus ajas oluliselt [$F(3,35; 342,11) = 8,97$, $p < 0,001$] ning see muutus erines stressi- ja kontrollrühma vahel [$aeg \times stress$, $F(3,35; 342,11) = 5,68$, $p < 0,001$]. Stressirühma loomadel ilmnis esimesel stressinädalal oluline sahharoositarbimise langus. Keskmise sugemistasemega loomadel püsis see erinevus kontrollrühmaga kõigi nelja stressinädala vältel. Keskmiselt soetud kontrollrühma loomad tarbisid rohkem sahharoosilahust võrreldes teiste sugemistasemetega (eelkõige paljusoetud loomadega), eriti tuli see välja esimesel ja kolmandal stressinädalal. Madala sugemistasemega stressirühm erines kontrollrühmast esimesel ja neljandal stressinädalal.

Kontrollrühmaga võrreldes oli stressiloomade suhkrutarbimise muutus suurem [$F(1,102) = 13,36$; $p < 0,001$], stressiloomad hakkasid oma baastasemega võrreldes vähem suhkrulahust tarbima (vt Joonis 3D). Suhkru tarbimise muutus sõltus ka ajast [$F(2,56; 261,49) = 2,95$; $p = 0,041$]. Stressiefekt avaldus peamiselt esimesel nädalal ning seejärel püsis tarbimine stabiilsena kerge, mitteolulise tõusutrendiga. Keskmiselt soetud loomad erinesid

vastavast kontrollrühmast kõigil mõõtmistel, paljusoetud stressirühm erines kontrollist alguses ja lõpus, madal stressirühm ei erinenud kontrollrühmast ühelgi mõõtmisel.

Joonis 3

Sahharoosilahuse tarbimine ja tarbimise muutus kroonilise stressi tingimustes sõltuvalt varajasest kumera seljaga imetamise ja sugemise määrast



Märkus. Imetamine – kumera seljaga imetamine; joonisele märgitud keskmine \pm keskmise standardviga; * vs vastav stressigrupp; # vs vastava grupi kõrge; □ vs vastava grupi keskmine.

*, #, □ - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$

Sundujumistest

Sundujumistestis muutus loomade käitumine oluliselt esimese ja teise testimispäeva vahel kõigis hinnatud parameetrites. Statistiliselt oluline erinevus päevade lõikes ilmnes nii rabelemises, ujumises kui ka hulpimises sõltumata sellest, kas järglased olid klassifitseeritud kumera seljaga imetamise või sugemise alusel [F-vahemik (1,102) = 15,76–66,60, kõik $p < 0,001$].

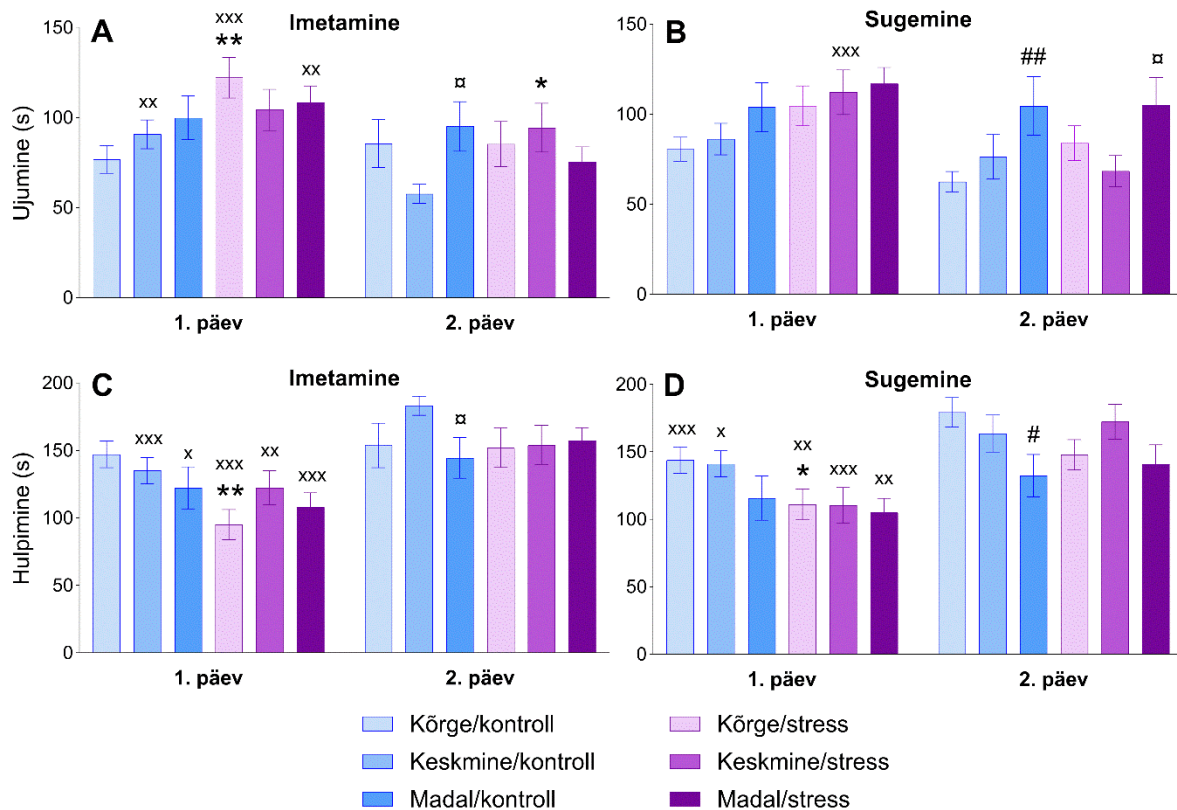
Kumera seljaga imetamise alusel jaotatud loomadel ilmnes stressi mõju ujumiskäitumisele sõltuvalt testipäevast [$päev \times stress$, $F(1,102) = 4,01$, $p = 0,048$] (vt Joonis 4A). Samuti esines kolmikinteraktsioon päeva, stressitingimuse ja kumera seljaga imetamise taseme vahel [$päev \times stress \times imetamine$, $F(2,102) = 6,23$; $p = 0,003$]. Stressi mõju avaldus kõige tugevamalt palju kumera seljaga imetamist saanud loomadel. Esimesel testimispäeval oli suurenenud ujumisaktiivsus stressirühma palju kumera seljaga imetamist saanud loomadel, teiseks päevaks see efekt taandus. Keskmise imetamistasemega loomadel ilmnes stressi mõju selgemalt teisel päeval. Teisel testimispäeval oli ujumisaktiivsus kõrgem vähesoetud loomadel - kontrollrühma vähesoetud loomad erinesid oluliselt paljusoetud rühmast ning stressirühma vähesoetud loomad keskmiselt soetud rottidest [$sugemine$, $F(2,102) = 4,0$; $p = 0,021$] (vt Joonis 4B).

Hulpimiskäitumises ilmnes kumera seljaga imetamise puhul oluline päeva ja stressi interaktsioon [$päev \times stress$, $F(1,102) = 5,39$; $p = 0,022$] ning oluline kolmikinteraktsioon päeva, stressi ja imetamistaseme vahel [$päev \times stress \times imetamine$, $F(2,102) = 5,14$; $p = 0,007$] (vt Joonis 4C). Esimesel testimispäeval olid palju kumera seljaga imetamist saanud kontrollrühma loomad passiivsemad ehk nad hulpisid pikemat aega kui vastava grupi stressiloomad. Teisel testimise päeval hulpisid vähe kumera seljaga imetamist saanud kontrollrühma loomad lühemat aega kui kontrollrühma keskmise imetamistasemega loomad.

Ka sugemise puhul esines päeva ja stressi interaktsioon [$päev \times stress$, $F(1,102) = 4,93$; $p = 0,029$] (vt Joonis 4D). Sugemise puhul olid esimesel testimispäeval kõrge sugemistasemega kontrollrühma loomad passiivsemad ehk nad hulpisid pikemat aega kui vastava grupi stressiloomad. Teisel testimispäeval hulpisid vähe sugemist saanud kontrollrühma loomad lühemat aega kui kontrollrühma paljusoetud loomad. Rabelemiskäitumises ei ilmnunud stressi, kumera seljaga imetamise ega sugemise peamõjusid ega nende interaktsioone.

Joonis 4.

Ujumiskäitumine ja hulpimine sundujumistestis sõltuvalt kroonilisest stressist ja kumera seljaga imetamise või sugemise tasemest



Märkus. Imetamine – kumera seljaga imetamine; joonisele märgitud keskmine \pm keskmise standardviga; * vs vastav kontrollgrupp; # vs vastava grupi kõrge; □ vs vastava grupi keskmine; x vs vastava grupi teine päev. *, #, □, x - $p < 0,05$; **, ##, xx - $p < 0,01$; xxx - $p < 0,001$

Avarväli

Korduvmõõtmiste ANOVA 2-minutiliste ajalõikude kaupa näitas, et loomade käitumine varieerus testi vältel sõltuvalt katse etapist. Testi etapp mõjutas oluliselt läbitud teepikkust, keskosas viibitud aega ning tagakäppadele tõusude arvu nii kumera seljaga imetamise kui ka sugemise alusel jaotatud loomadel (kõik $p < 0,001$). Koondkooride analüüsis vähendas stress avarvälja keskosas viibitud aega nii kumera seljaga imetamise kui ka sugemise järgi jaotatud loomadel [vastavalt $F(1,102) = 9,96$; $p = 0,002$; $F(1,102) = 10,75$; $p = 0,001$]. Tagakäppadele tõusude arv varieerus sõltuvalt kumera seljaga imetamise tasemest ning katse etapist [$age \times imetamine$, $F(8, 408) = 2,56$; $p = 0,010$], kus palju kumera seljaga imetamist saanud loomad

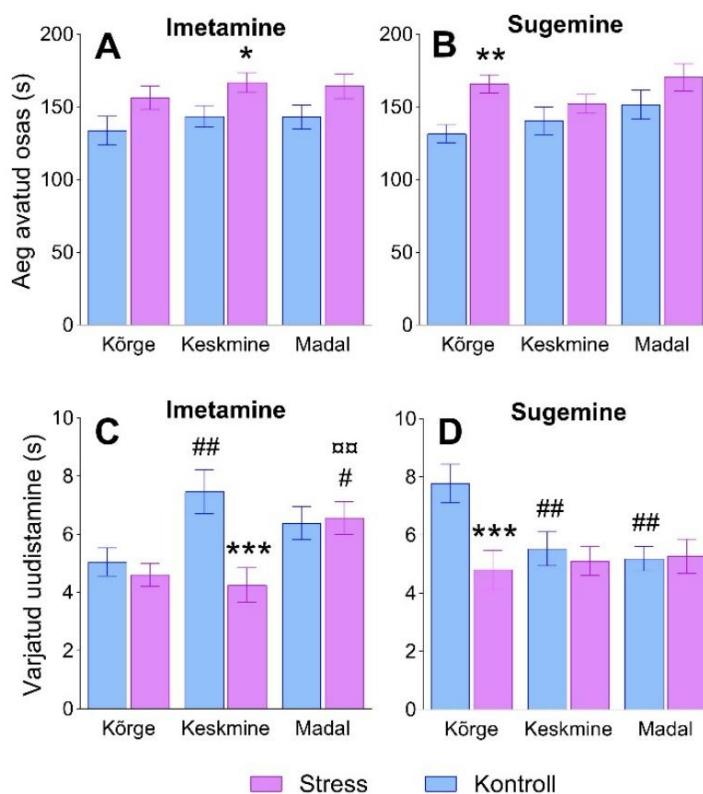
tegid 3.-4. minutil vähem tagakäppadele tõuse võrreldes keskmise ja madala rühmaga. Teiste näitajate puhul stressi ega emakäitumise mõju ei ilmnenud.

Null-puuri test

Stress suurendas avatud haaradel viibimise aega nii kumera seljaga imetamise kui ka sugemise näitaja alusel jaotatud loomadel [vastavalt $F(1,102) = 11,22; p = 0,001$ ja $F(1,102) = 10,77; p = 0,001$] (vt Joonis 5A ja 5B). Nii kumera seljaga imetamise kui sugemise alusel jaotatud kontrollid teevad rohkem varjatud alast uudistamisi (suletud alast peakallutusi ja väljasirutusi) võrreldes stressiloomadega [*stress*, $F(1,102) = 6,10; p = 0,015$, $F(1,102) = 5,19; p = 0,025$] (vt Joonis 5C ja 5D).

Joonis 5

Null-puuri avatud osas veedetud aeg ja varjatud uudistamine kroonilise stressi tingimustes sõltuvalt varajasest kumera seljaga imetamise ja sugemise määrast



Märkus. Imetamine – kumera seljaga imetamine; joonisele märgitud keskmine ± keskmise standardviga; * vs vastav kontrollgrupp; # vs vastava grupi kõrge; □□ vs vastava grupi keskmine. * - $p < 0,05$; **, ##, □□ - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$.

Kumera seljaga imetamise peamõju ilmnas varjatud alast uudistamise näitajates [F(2,102) = 4,08; $p = 0,020$]. Stressitingimustes tegid keskmiselt kumera seljaga imetamist saanud loomad vähem varjatud alast uudistamisi [$stress \times imetamine$, F(2,102) = 5,01; $p = 0,008$] kui kontrollrühma vastav grupp. Kontrollrühmasiseselt tegid palju kumera seljaga imetamist saanud rotid vähem varjatud alast uudistamisi võrreldes keskmistega. Stressiloomade puhul eristusid vähe kumera seljaga imetamist saanud loomad oma kõrgema skooriga nii keskmisest kui kõrgest rühmast. Varjatud alast uudistamises ilmnas ka stressi ja sugemise koosmõju [$stress \times sugemine$, F(2,102) = 3,88; $p = 0,024$]. Kontrollrühma kõrge sugemise tasemega loomadel oli varjatud alast uudistamise näitaja kõrgem nii madala kui ka keskmise sugemise tasemega loomadel, samuti kõrgem kui stressirühma paljusoetud loomadel. Sugemise mõju ilmnas esimesel suletud alale sisenemisele kulunud ajas [F(2,102) = 9,31; $p < 0,001$] ning suletult alalt esimesele avatud alale väljumisele kulunud ajas [F(2,102) = 7,88; $p < 0,001$].

Neurokeemia

Stress avaldas mõju mandelkeha monoaminergilisele tasemele. Nii kumera seljaga imetamise kui ka sugemise näitaja põhjal jaotatud loomadel oli mandelkehas stressirühmal kõrgem 5-HT käive (5-HIAA/5-HT) võrreldes kontrollrühmaga [vastavalt F(1,102) = 4,73; $p = 0,032$ ja F(1,102) = 4,75; $p = 0,032$] (vt Tabel 2 ja 3). Post hoc analüüs näitas, et palju kumera seljaga imetamist saanud kontrollrühma loomadel oli madalam 5-HT käive kui stressirühma vastava grupi loomadel ja kontrollrühma vähe kumera seljaga imetamist saanud loomadel.

Sugemise põhjal jaotatud loomadel oli stressigrupis näha HVA taseme tõusu tendentsi [F(1,102) = 3,84; $p = 0,053$], kus post hoc analüüs näitas, et paljusoetud stressiloomade HVA tase oli kõrgem kui paljusoetud kontrollil ja keskmiselt soetud stressirühmal. Paljusoetud stressiloomad erinesid ka oma kõrgema 5-HT käibega keskmiselt soetud stressiloomadest ja paljusoetud kontrollist.

Tabel 2.*Monoamiinide ja metaboliitide (pmol/mg koes) ning nende käibe sisaldused mandelkehas*

	Imetamine kõrge		Imetamine keskmine		Imetamine madal	
	kontroll	stress	kontroll	stress	kontroll	stress
NA	3,47±0,17	3,61±0,21	3,16±0,18	3,79±0,17	3,70±0,38	3,47±0,28
NMN	0,42±0,03	0,47±0,06	0,50±0,10	0,55±0,11	0,45±0,06	0,51±0,07
NMN/NA	0,12±0,01	0,14±0,02	0,15±0,03	0,14±0,02	0,12±0,01	0,15±0,02
5-HT	3,86±0,18	3,59±0,67	3,59±0,17	3,84±0,20	3,69±0,17	3,62±0,28
5-HIAA	5,73±0,27	6,60±0,33	6,16±0,34	6,75±0,30	6,88±0,40	6,93±0,49
5-HIAA/5-HT	1,50±0,06	1,91±0,13*	1,78±0,13	1,84±0,12	1,86±0,09#	2,04±0,17
DA	1,73±0,15	1,52±0,12	1,72±0,15	1,67±0,10	1,79±0,21	1,87±0,27
DOPAC	0,40±0,01	0,41±0,02	0,44±0,02	0,43±0,02	0,45±0,02	0,43±0,03
3-MT	0,27±0,01	0,24±0,01	0,25±0,01	0,27±0,02	0,27±0,02	0,25±0,01
HVA	0,14±0,01	0,15±0,02	0,14±0,01	0,19±0,04	0,14±0,01	0,18±0,03
DOPAC/DA	0,26±0,02	0,29±0,02	0,29±0,02	0,27±0,02	0,29±0,03	0,29±0,02

Märkused. Tabelis välja toodud keskmine ± keskmise standardviga. * vs vastav kontrollgrupp; # vs vastava grupi kõrge; *, # - $p < 0,05$

Tabel 3.*Monoamiinide ja metaboliitide (pmol/mg koes) ning nende käibe sisaldused mandelkehas*

	Sugemine kõrge		Sugemine keskmine		Sugemine madal	
	kontroll	stress	kontroll	stress	kontroll	stress
NA	3,10±0,15	3,53±0,24	3,62±0,20	3,56±0,16	3,71±0,42	3,82±0,25
NMN	0,39±0,04	0,61±0,14	0,47±0,04	0,42±0,02	0,54±0,12	0,52±0,07
NMN/NA	0,12±0,01	0,18±0,03	0,14±0,01	0,12±0,01	0,15±0,04	0,14±0,02
5-HT	3,62±0,17	3,61±0,28	3,81±0,17	3,67±0,13	3,75±0,19	3,77±0,24
5-HIAA	6,04±0,31	7,02±0,33	6,22±0,24	6,31±0,23	6,61±0,50	6,98±0,49
5-HIAA/5-HT	1,73±0,11	2,11±0,17*	1,66±0,07	1,76±0,09#	1,77±0,12	1,93±0,15
DA	1,59±0,13	1,71±0,21	1,98±0,20	1,59±0,09	1,72±0,20	1,75±0,21
DOPAC	0,43±0,02	0,44±0,02	0,42±0,01	0,41±0,01	0,44±0,03	0,42±0,01
3-MT	0,26±0,01	0,26±0,02	0,25±0,02	0,26±0,01	0,28±0,02	0,25±0,01
HVA	0,14±0,01	0,22±0,04*	0,16±0,01	0,14±0,01#	0,13±0,01	0,17±0,03
DOPAC/DA	0,30±0,02	0,29±0,03	0,24±0,02	0,27±0,02	0,29±0,03	0,26±0,02

Märkused. Tabelis välja toodud keskmine ± keskmise standardviga. * vs vastav kontrollgrupp; # vs vastava grupi kõrge; *, # - $p < 0,05$

Kumera seljaga imetamise peamõjud frontaalkoores ilmnesid 5-HIAA tasemes [F(2,102) = 6,39; $p = 0,002$], 5-HT käibes [F(2,97) = 3,45; $p = 0,036$] ja 3-MT sisalduses [F(2,102) = 3,14; $p = 0,047$] (vt Tabel 4). Post hoc analüüs näitas, et keskmiselt kumera seljaga imetamist saanud stressiloomad eristusid oma madalama 5-HIAA taseme poolest nii stressirühma palju kui vähe kumera seljaga imetamist saanud loomadest. Samuti erinesid kontrollrühma palju ja keskmiselt kumera seljaga imetamist saanud loomad. 5-HT käive oli palju kumera seljaga imetamist saanud kontrollrühma loomadel madalam nii vastava rühma stressiloomadest kui ka kontrollrühma vähe kumera seljaga imetamist saanutest. Vähe kumera seljaga imetamist saanud stressiloomad erinesid kõrgema käibega keskmiselt imetatud stressiloomadest. Stressigrupis oli keskmiselt kumera seljaga imetatud loomade 3-MT tase madalam kui vähe imetatud loomadel.

Tabel 4.

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

	Imetamine kõrge		Imetamine keskmine		Imetamine madal	
	kontroll	stress	kontroll	stress	kontroll	stress
NA	1,66±0,08	1,75±0,08	1,56±0,06	1,62±0,06	1,55±0,06	1,71±0,07
NMN	0,24±0,01	0,25±0,01	0,23±0,01	0,23±0,01	0,24±0,01	0,26±0,02
NMN/NA	0,15±0,01	0,15±0,01	0,15±0,01	0,15±0,01	0,16±0,01	0,15±0,01
5-HT	3,31±0,16	3,11±0,14	2,98±0,10	3,10±0,10	3,03±0,09	3,01±0,11
5-HIAA	5,24±0,25	5,58±0,18	4,92±0,17	4,95±0,14 [#]	5,48±0,17 [□]	5,65±0,18 ^{□□}
5-HIAA/5-HT	1,58±0,07	1,82±0,07 [*]	1,69±0,09	1,65±0,08	1,82±0,07 [#]	1,92±0,10 [□]
DA	0,51±0,03	0,47±0,03	0,45±0,02	0,46±0,02	0,48±0,03	0,50±0,04
DOPAC	0,20±0,01	0,23±0,02	0,19±0,01	0,19±0,01	0,19±0,01	0,20±0,01
3-MT	0,33±0,03	0,32±0,04	0,29±0,02	0,25±0,01	0,33±0,03	0,35±0,04 [□]
HVA	0,13±0,01	0,13±0,01	0,13±0,01	0,12±0,01	0,13±0,01	0,13±0,01
DOPAC/DA	0,40±0,03	0,52±0,05	0,43±0,04	0,55±0,12	0,42±0,03	0,45±0,04

Märkused. Tabelis välja toodud keskmine ± keskmise standardviga. * vs vastav kontrollgrupp; # vs vastava grupi kõrge; □ vs vastava grupi keskmine. *, #, □ - $p < 0,05$; □□ - $p < 0,01$

Sugemine avaldas samuti mõju frontaalkoores neurokeemilistele näitajatele, olulised erinevused olid 3-MT [F(2,102) = 4,25; $p = 0,017$], DA käibe [F(2, 102) = 3,51; $p = 0,033$], 5-HIAA [F(2,102) = 3,29; $p = 0,041$], HVA [F(2, 102) = 3,30; $p = 0,041$] ja DA tasemetes

[$F(2, 102) = 3,09; p = 0,05$] (vt Tabel 5). Post hoc analüüs näitas, et vähesoetud stressiloomadel oli kõrgem 3-MT tase kui keskmiselt ja paljusoetud stressiloomadel. Keskmiselt soetud stressiloomade DA käive oli kõrgem teistest stressiloomadest ja vastavast kontrollist. 5-HIAA sisaldus oli madalam keskmiselt soetud kontrollrühma loomadel võrreldes vähesoetud rottidega. Keskmiselt soetud stressirühmal oli madalam HVA sisaldus kui paljusoetud stressiloomadel ning madalam DA tase kui vähesoetutel.

Tabel 5.

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

	Sugemine kõrge		Sugemine keskmine		Sugemine madal	
	kontroll	stress	kontroll	stress	kontroll	stress
NA	1,54±0,06	1,67±0,07	1,63±0,09	1,72±0,07	1,62±0,06	1,67±0,06
NMN	0,24±0,01	0,24±0,01	0,22±0,01	0,23±0,01	0,25±0,01	0,26±0,02
NMN/NA	0,16±0,01	0,15±0,01	0,14±0,01	0,14±0,01	0,16±0,01	0,16±0,01
5-HT	3,18±0,13	3,05±0,13	2,94±0,11	3,00±0,08	3,15±0,09	3,15±0,13
5-HIAA	5,31±0,22	5,48±0,20	4,83±0,15	5,20±0,14	5,47±0,19 [□]	5,47±0,21
5-HIAA/5-HT	1,71±0,10	1,83±0,08	1,64±0,06	1,76±0,08	1,74±0,08	1,78±0,10
DA	0,49±0,03	0,50±0,03	0,45±0,02	0,43±0,03	0,50±0,03	0,51±0,03 [□]
DOPAC	0,18±0,01	0,20±0,01	0,20±0,01	0,21±0,01	0,19±0,01	0,22±0,02
3-MT	0,31±0,02	0,24±0,01	0,30±0,04	0,28±0,01	0,34±0,03	0,38±0,05 ^{##□}
HVA	0,14±0,01	0,14±0,01	0,12±0,01	0,11±0,01 [#]	0,13±0,01	0,13±0,01
DOPAC/DA	0,39±0,03	0,42±0,04	0,45±0,02	0,65±0,12 ^{###}	0,42±0,05	0,44±0,03 [□]

Märkused. Tabelis välja toodud keskmine ± keskmise standardviga. * vs kontrollgrupp; # vs vastava grupi kõrge, □ vs vastava grupi keskmine; *, #, □ - $p < 0,05$; ### - $p < 0,01$

Arutelu

Antud töö eesmärgiks oli teha kindlaks emahoole seosed positiivse afektiivsuse ja püsisuhkrutarbimisega ning emakäitumise roll järglase stressitundlikkuses. Emahool kujundab aktiivselt ja dünaamiliselt järglaste aju arengut ning on seega võimalik sekkumiskoht ravis. Töö tulemused näitavad, et varane emahool on seotud püsivate individuaalsete erinevustega tasu- ja stressiregulatsioonis, millele viitavad erinevused käitumistestide tulemustes ja neurokeemias.

Varane emahool oli seotud järglaste hilisema sahharoositarbimise ja positiivse afektiivsuse näitajaga. Suurem kumera seljaga imetamise sagedus esimese elunädala jooksul seostus kõrgema sahharoositarbimisega täiseas. Sahharoositarbimist käsitletakse sageli dopamiinisüsteemi vahendatud tasutundlikkuse ja motivatsiooniliste protsesside läbi, antud tulemus võib viidata emahoole mõjul suurenenud tasutundlikkusele. Suurem tarbimine võib peegeldada sõltuvuspotsentiaali ning vähesem tarbimine viidata anhedoonialaadsele seisundile (Kõiv et al., 2019). Emakäitumise seoseid sahharoositarbimisega on ka varasemalt kirjeldatud. Emast eraldamine põhjustab järglastel sahharoositarbimise langust (Salazar et al., 2025). Emakäitumise individuaalsetel erinevustel baseeruvad uuringud näitavad samuti, et hoolitsusel on motivatsioonisüsteemile toime, kuid tulemusi on kirjeldatud peamiselt sugemise kohta (Peña et al., 2014), näiteks enam järglaste sugemist võib viia vähenenud sahharoosieelistuseni või vähenenud kokaiini ja etanooli enesele manustamisele (Francis & Kuhar, 2008; Lauby et al., 2019). Käesolevas uurimuses korreleerus sahharoositarbimisega aga kumera seljaga imetamine.

Lähtuvalt varasematest tulemustest ootasime sugemise ja 50-kHz ultrahelihäälitsuste vahel positiivset korrelatsiooni (Pertens, 2014), kuid ilmnes ootustele vastupidine seos, kus vähem sugemist saanud pojad kudistasid rohkem. See võib viidata, et sugemiskäitumine ei peegelda üksnes aktiivset emahoolt, vaid osaliselt ka järglaste individuaalseid käitumuslikke erinevusi, näiteks reaktiivsust või distressi, millele emad võivad oma hoolduskäitumisega vastata. Võimalik seletus sellele, miks seos ilmnes just sugemise, kuid mitte kumera seljaga imetamise puhul, võib peituda nende erinevas iseloomus. Sugemine on suunatud konkreetsele järglasele ning võimaldab emal reageerida individuaalse poja käitumisele ja vajadustele. Varasemalt on näidatud, et ema ei hoolda kõiki järglasi pesakonnas võrdselt, osa neist saab oluliselt rohkem sugemist kui sama pesakonna teised pojad (Ragan et al., 2016). Seevastu kumera seljaga imetamine mõjutab kogu pesakonda korruga ning peegeldab tõenäolisemalt üldist hoolitsuse taset.

Oluline metodoloogiline erinevus käesoleva töö ja varasemate emakäitumise uuringute vahel oli kumera seljaga imetamise ja sugemise jaotamine kolmeks tasandiks, mida on varasemalt kasutatud vaid piiratud ulatuses (Peña & Champagne, 2013). Nii ebapiisav kui ülemäärane hoolitsus võivad avaldada negatiivset mõju järglaste arengule ja toimetulekule. Näiteks leidsid Ragan et al. (2016), et suurem emahool korreleerus järglaste ärevuselaadse käitumisega pluss-puuri testis. Sarnaseid seoseid on kirjeldatud ka teistel liikidel: primaatidel on väga kaitsvate emade järglased kõige vähem uudistavad (Fairbanks & McGuire, 1993), ning inimeste puhul on ülekaitssev vanemlus seotud internaliseeritud ja antisotsiaalse

käitumisega (Arslan et al., 2023). Teisalt on vähest emahoolt seostatud negatiivsete tagajärgedega nii närilistel (Mirescu et al., 2004) kui ka inimestel (Infurna et al., 2016; Li et al., 2016). See võib tähendada, et emakäitumise ja järglaste toimetuleku vahel ei ole lineaarne seos ja kolmetasandiline jaotus võimaldab paremini hinnata võimalikke mittelineaarseid seoseid emahoolitsuse ja järglaste stressireaktsiooni vahel.

Selleks, et hinnata, kas erineva emahoolitsusega rotid reageerivad stressile erinevalt mõõtsime nende kaaluivet ja sahharoositarbimist. Stressi mõju oli katses selgelt näha kaalutõusu aeglustumise ja suhkrutarbimise vähenemisena, mis läheb hästi kokku varasemate uuringutega (Willner et al., 1987). Palju kumera seljaga imetamist saanud järglased võtavad ka kroonilise stressi tingimustes rohkem juurde kui vähe kumera seljaga imetamist saanud järglased. See on kooskõlas vaatenurgaga, et madalama kvaliteediga emahool on seotud suurema füsioloogilise haavatavusega stressi suhtes (Meaney et al., 1989; Weaver et al., 2004). Samas ei olnud emahoole mõju kõigis stressireaktsioonides lineaarne ja näiteks suhkrutarbimise muutuses ilmnes tugevaim stressiefekt hoopis keskmiselt soetud ja kumera seljaga imetamist saanud järglastel. Võimalik, et suhkrutarbimine ja kaalutõus peegeldavad erinevaid stressiga seotud protsesse, kuna kaal muutus stressi mõjul kõigil gruppidel üsna ühtlaselt, kuid suhkrutarbimises ilmnes rohkem varieeruvust sõltuvalt varasest emakäitumisest.

Hindamaks, kas emakäitumine ja stress on seotud järglaste käitumisega, vaatlesime loomi avarvälja, sundujumise ja null-puuri testis. Enamasti eeldatakse, et krooniline stress suurendab ärevust ja võimendab passiivset toimetulekut, erinevalt sellest oli meie katse sundujumistestis esimesel päeval immobiilsuse/hulpimise tase stressiloomadel madalam ja stressi kogenud loomad veetsid ka null-puuri testis rohkem aega avatud alas. Need tulemused on siiski kooskõlas mitmete varasemate leidudega, mis on näidanud kroonilise stressi aktiveerivat toimet käitumisele (Marco et al., 2015; Matrov et al., 2011; Sequeira-Cordero et al., 2019). Sundujumise testis võib immobiilsuse aeg esimesel testimise päeval väheneda nii stressi kui ka serotoniinisüsteemi kahjustuse korral (Häidkind et al., 2004; Harro et al., 2001). Serotonergilise neurotoksiini ja kroonilise stressi sarnane toime sundujumistesti tulemusele võimaldab oletada, et ka antud juhul vahendab käitumise aktivatsiooni serotoniinisüsteem.

Varasemates töödes on näidatud, et järglaste käitumine sõltub emahoolest, kuid tulemustes võib esineda vasturääkivusi. Üldiselt seostatakse madalamat emahoolt patoloogiat modelleerivate käitumuslike muutustega, näiteks tugevama võpatusrefleksi ja vähenenud uudistamisega avarväljas (Caldji et al., 1998, 2000). Rottidel on sõltuvalt testist näidatud aktiivsemat ja vähemärevat käitumist nii vähe- kui paljusoetud loomadel – sagedasem

sugemine seostub vähemäreva käitumisega pluss-puuris, samas vähesoetud loomad võivad olla avarväljal aktiivsemad (Masís-Calvo M jt, 2013; Sequeira-Cordero jt 2013). Spetsiifilise stressirežiimi korral, mille käigus piiratakse järglaste juurdepääsu emahoolele, on samuti näidatud vastuolulisi tulemusi - suurenenud aktiivsust avarväljas, nii ärevuse tõusu kui ka langust pluss-puuris ning suuremat reaktsiooni uudsusele (Marco et al., 2015).

Varasemad tööd kirjeldavad pigem emapoolse sugemise seoseid aju monoamiinisüsteemiga, antud katse tulemused viitavad kumera seljaga imetamise ja sugemise erinevale neurokeemilisele profiilile. Käesolevas katses oli emahool seotud eelkõige frontaalkoore 5-HT ja DA näitajatega ning stress peamiselt monoamiinide tasemetega mandelkehas. Antud tulemused on osaliselt kooskõlas varasemate leidudega, suuremat 5-HT käivet ja DA metaboliidi (DOPAC) taset prefrontaalkoores on seostatud vähema emapoolse sugemisega (Masís-Calvo et al., 2013; Sequeira-Cordero et al., 2019). Sama uurimisgrupp on kirjeldanud vähesest emapoolsest sugemisest tingitud madalamat DA taset ja 5-HT käivet mandelkehas (Rojas-Carvajal et al., 2019), käesolevas uurimuses ilmnes mandelkehas eeskätt stressi mõju 5-HT käibe suurenemisele, nagu on kirjeldatud ka varasemates kroonilise stressi uuringutes (De Michelis Mograbi et al., 2025).

Mõlema emahoolenäitaja puhul ilmnisid mittelineaarsed seosed, kus nii kumera seljaga imetamise kui sugemise puhul olid keskmise emahooletasemega loomadel frontaalkoores madalamad 5-HIAA ja 3-MT tasemed võrreldes ülejäänud rühmadega. Sugemise puhul erines keskmine rühm ka madalama DA taseme ja suurema DA käibe poolest. Emakäitumise mõju DA-süsteemile on varasemalt näidatud, näiteks türosiini hüdroksülaasi, DA-sünteesi võtme-ensüümi, ekspressioon on paljusoodetud poegadel püsivalt kõrgem ja DA-retseptorite ekspressioonistasemes on samuti tõus (Peña et al., 2014). Dopaminergilise süsteemi tundlikkus sugemisele on tõenäoliselt seotud antud käitumise otsese taktiilse ja premeeriva iseloomuga. Sugemine mõjutab mesolimbilise dopaminergilise süsteemi arengut, sealhulgas kõhtmise katendi reaktiivsust ja selle projektsioone naalduvasse tuuma (Peña et al., 2014). Nii vähese emahoolega kui ülekaitsev-piirav varane keskkond võib nihutada aju monoamiinide tasakaalu nii, et regulatiivsed võrgustikud ei kujune optimaalselt. See võib selgitada, miks just keskmine hooldustase eristus teistest.

Frontaalkoor võib olla varase emakäitumise suhtes tundlikum kui mandelkeha, kuna nende kahe struktuuri arenguline kujunemine ja funktsioonid on erinevad. Varases sünnijärgses perioodis toimub intensiivne neuronite migratsioon just frontaalkoorde (Paredes et al., 2016). Selle tõttu on frontaalsed võrgustikud eriti tundlikud kogemusest sõltuvale, sh varasele emahoolele ja sensoorsele stimulatsioonile. Mandelkeha seevastu on funktsionaalselt

suunatud kiirele ohutuvastusele ning reageerib evolutsiooniliselt konservatiivsematele signaalidele (Johns, 2014). Seetõttu võib selle tundlikkus avalduda tugevamalt hilisema kroonilise stressi kontekstis, mitte varase hoolduse variatsioonide suhtes.

Uuring keskendus ainult isastele rottidele, kuid mitmed autorid on toonud välja varase emahoole erineva mõju emastele ja isastele järglastele (Barha et al., 2007; Mashoodh et al., 2009). Seetõttu oleks tulevikus oluline korrata katset ka emastel rottidel. Meie katses hinnati emakäitumist terve pesakonna tasandil, kuid on näidatud, et ema tähelepanu ja hoolitsus võivad ühe pesakonna sees väga erinevalt jaotuda (Ragan et al., 2016). On võimalik, et osad hilisematest individuaalsetest erinevustest peegeldavad pesakonnasisest variatsiooni, mida käesolev katsedisain ei suutnud eristada. Arvestades, et DA-süsteem on tugevalt mõjutatud kontekstist, oleks tulevikus oluline hinnata DA vabanemist erinevatele stiimulitele nagu tasu või uudsus. See võimaldaks täpsustada, millistele protsessidele emahool mõju avaldab.

Emahool on seotud positiivse afektiivsuse ja püsikusuhkrutarbimise fenotüüpidega ja omab koos kroonilise stressiga toimet järglaste käitumisele ning aju monoamiinisüsteemile.

Kasutatud kirjandus

- American Psychiatric Association. (2013). *DSM-5: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5th ed.)*. American Psychiatric Publishing.
- Arslan, İ. B., Lucassen, N., Keijsers, L., & Stevens, G. W. J. M. (2023). When too much help is of no help: Mothers' and fathers' perceived overprotective behavior and (mal)adaptive functioning in adolescents. *Journal of Youth and Adolescence*, *52*(5), 1010–1023. <https://doi.org/10.1007/s10964-022-01723-0>
- Barfield, R. J., Auerbach, P., Geyer, L. A., & McIntosh, T. K. (1979). Ultrasonic vocalizations in rat sexual behavior. *American Zoologist*, *19*(2), 469–480. <https://doi.org/10.1093/icb/19.2.469>
- Barha, C. K., Pawluski, J. L., & Galea, L. A. M. (2007). Maternal care affects male and female offspring working memory and stress reactivity. *Physiology & Behavior*, *92*(5), 939–950. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2007.06.022>
- Bhutta, Z. A., Bhavnani, S., Betancourt, T. S., Tomlinson, M., & Patel, V. (2023). Adverse childhood experiences and lifelong health. *Nature Medicine*, *29*(7), 1639–1648. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02426-0>
- Bortolato, M., Chen, K., & Shih, J. C. (2010). CHAPTER 2.4 - The Degradation of Serotonin: Role of MAO. In C. P. Müller & B. L. Jacobs (Eds.), *Handbook of Behavioral Neuroscience* (Vol. 21, pp. 203–218). Elsevier. [https://doi.org/10.1016/S1569-7339\(10\)70079-5](https://doi.org/10.1016/S1569-7339(10)70079-5)
- Brenes, J. C., & Schwarting, R. K. W. (2015). Individual differences in anticipatory activity to food rewards predict cue-induced appetitive 50-kHz calls in rats. *Physiology & Behavior*, *149*, 107–118. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2015.05.012>
- Burgdorf, J., & Panksepp, J. (2001). Tickling induces reward in adolescent rats. *Physiology & Behavior*, *72*(1), 167–173. [https://doi.org/10.1016/S0031-9384\(00\)00411-X](https://doi.org/10.1016/S0031-9384(00)00411-X)

- Burgdorf, J., Panksepp, J., Brudzynski, S. M., Kroes, R., & Moskal, J. R. (2005). Breeding for 50-kHz positive affective vocalization in rats. *Behavior Genetics*, *35*(1), 67–72. <https://doi.org/10.1007/s10519-004-0856-5>
- Caldji, C., Diorio, J., & Meaney, M. J. (2000). Variations in maternal care in infancy regulate the development of stress reactivity. *Biological Psychiatry, ADAA/NIMH Genetics*, *48*(12), 1164–1174. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(00\)01084-2](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(00)01084-2)
- Caldji, C., Tannenbaum, B., Sharma, S., Francis, D., Plotsky, P. M., & Meaney, M. J. (1998). Maternal care during infancy regulates the development of neural systems mediating the expression of fearfulness in the rat. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *95*(9), 5335–5340. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.9.5335>
- Champagne, F. A., Francis, D. D., Mar, A., & Meaney, M. J. (2003). Variations in maternal care in the rat as a mediating influence for the effects of environment on development. *Physiology & Behavior, A Tribute to Paul MacLean: The Neurobiological Relevance of Social Behavior*, *79*(3), 359–371. [https://doi.org/10.1016/S0031-9384\(03\)00149-5](https://doi.org/10.1016/S0031-9384(03)00149-5)
- Clark, L. A., & Watson, D. (1991). Tripartite model of anxiety and depression: Psychometric evidence and taxonomic implications. *Journal of Abnormal Psychology*, *100*(3), 316–336. <https://doi.org/10.1037/0021-843X.100.3.316>
- Cloutier, S., LaFollette, M. R., Gaskill, B. N., Panksepp, J., Newberry, R. C., & Cloutier, S. (2018). Tickling, a technique for inducing positive affect when handling rats. *Journal of Visualized Experiments (JoVE)*, (135), e57190. <https://doi.org/10.3791/57190>
- Coleman, J., Williams, A., Phan, T.-H. T., Mummalaneni, S., Melone, P., Ren, Z., Zhou, H., Mahavadi, S., Murthy, K. S., Katsumata, T., DeSimone, J. A., & Lyall, V. (2011). Strain differences in the neural, behavioral, and molecular correlates of sweet and salty taste in naive, ethanol- and sucrose-exposed P and NP rats. *Journal of Neurophysiology*, *106*(5), 2606–2621. <https://doi.org/10.1152/jn.00196.2010>

- De Michelis Mograbi, K., Okeowo, O. M., Sumaran, P., Dale, C. S., de Carvalho, M. C., Covolan, L., Hamani, C., & Suchecki, D. (2025). Chronic unpredictable stress impairs social behaviour in adult male rats: Correlations with dopamine and serotonin levels. *Molecular Neurobiology*, *63*(1), 26. <https://doi.org/10.1007/s12035-025-05375-6>
- Deak, T., & Panksepp, J. (2004). Stress, sleep, and sexuality in psychiatric disorders. In *Textbook of biological psychiatry* (pp. 111–143). Wiley-Liss.
- DeSousa, N. J., Bush, D. E. A., & Vaccarino, F. J. (2000). Self-administration of intravenous amphetamine is predicted by individual differences in sucrose feeding in rats. *Psychopharmacology*, *148*(1), 52–58. <https://doi.org/10.1007/s002130050024>
- DeSousa, N. J., Wunderlich, G. R., De Cabo, C., & Vaccarino, F. J. (1998). Individual differences in sucrose intake predict behavioral reactivity in rodent models of anxiety. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *60*(4), 841–846. [https://doi.org/10.1016/S0091-3057\(98\)00069-0](https://doi.org/10.1016/S0091-3057(98)00069-0)
- Ebner, K., & Singewald, N. (2017). Individual differences in stress susceptibility and stress inhibitory mechanisms. *Current Opinion in Behavioral Sciences, Stress and Behavior*, *14*, 54–64. <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2016.11.016>
- Esler, M., Alvarenga, M., Barton, D., Jennings, G., Kaye, D., Guo, L., Schwarz, R., & Lambert, G. (2022). Measurement of noradrenaline and serotonin metabolites with internal jugular vein sampling: An indicator of brain monoamine turnover in depressive illness and panic disorder. *Frontiers in Psychiatry*, *13*. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2022.818012>
- Fairbanks, L. A., & McGuire, M. T. (1993). Maternal protectiveness and response to the unfamiliar in vervet monkeys. *American Journal of Primatology*, *30*(2), 119–129. <https://doi.org/10.1002/ajp.1350300204>

- Farber, M. J., Kim, M. J., Knodt, A. R., & Hariri, A. R. (2019). Maternal overprotection in childhood is associated with amygdala reactivity and structural connectivity in adulthood. *Developmental Cognitive Neuroscience, 40*, 100711.
<https://doi.org/10.1016/j.dcn.2019.100711>
- Flügge, G., van Kampen, M., & Mijster, M. J. (2004). Perturbations in brain monoamine systems during stress. *Cell and Tissue Research, 315*(1), 1–14.
<https://doi.org/10.1007/s00441-003-0807-0>
- Francis, D. D., & Kuhar, M. J. (2008). Frequency of maternal licking and grooming correlates negatively with vulnerability to cocaine and alcohol use in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior, 90*(3), 497–500.
<https://doi.org/10.1016/j.pbb.2008.04.012>
- Gjerstad, J. K., Lightman, Stafford L., & and Spiga, F. (2018). Role of glucocorticoid negative feedback in the regulation of HPA axis pulsatility. *Stress, 21*(5), 403–416.
<https://doi.org/10.1080/10253890.2018.1470238>
- Gnegy, M. E. (2012). Chapter 14—Catecholamines. In S. T. Brady, G. J. Siegel, R. W. Albers, & D. L. Price (Eds.), *Basic Neurochemistry (Eighth Edition)* (pp. 283–299). Academic Press.
- Häidkind, R., Eller, M., Kask, A., Harro, M., Rinken, A., Oreland, L., & Harro, J. (2004). Increased behavioural activity of rats in forced swimming test after partial denervation of serotonergic system by parachloroamphetamine treatment. *Neurochemistry International, 45*(5), 721–732.
<https://doi.org/10.1016/j.neuint.2004.02.004>
- Harro, J. (2019). Animal models of depression: Pros and cons. *Cell and Tissue Research, 377*(1), 5–20. <https://doi.org/10.1007/s00441-018-2973-0>

- Harro, J., Tõnissaar, M., Eller, M., Kask, A., & Oreland, L. (2001). Chronic variable stress and partial 5-HT denervation by parachloroamphetamine treatment in the rat: Effects on behavior and monoamine neurochemistry. *Brain Research, 899*(1–2), 227–239. [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(01\)02256-9](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(01)02256-9)
- Henningsen, K., Dyrvig, M., Bouzinova, E. V., Christiansen, S., Christensen, T., Andreasen, J. T., Palme, R., Lichota, J., & Wiborg, O. (2012). Low maternal care exacerbates adult stress susceptibility in the chronic mild stress rat model of depression. *Behavioural Pharmacology, 23*(8), 735. <https://doi.org/10.1097/FBP.0b013e32835a5184>
- Hess, J. L., Denenberg, V. H., Zarrow, M. X., & Pfeifer, W. D. (1969). Modification of the corticosterone response curve as a function of handling in infancy. *Physiology & Behavior, 4*(1), 109–111. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(69\)90023-7](https://doi.org/10.1016/0031-9384(69)90023-7)
- Hultman, R., Mague, S. D., Li, Q., Katz, B. M., Michel, N., Lin, L., Wang, J., David, L. K., Blount, C., Chandy, R., Carlson, D., Ulrich, K., Carin, L., Dunson, D., Kumar, S., Deisseroth, K., Moore, S. D., & Dzirasa, K. (2016). Dysregulation of prefrontal cortex-mediated slow-evolving limbic dynamics drives stress-induced emotional pathology. *Neuron, 91*(2), 439–452. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.05.038>
- Infurna, M. R., Reichl, C., Parzer, P., Schimmenti, A., Bifulco, A., & Kaess, M. (2016). Associations between depression and specific childhood experiences of abuse and neglect: A meta-analysis. *Journal of Affective Disorders, 190*, 47–55. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.09.006>
- Johns, P. (2014). Chapter 3—Functional neuroanatomy. In P. Johns (Ed.), *Clinical Neuroscience* (pp. 27–47). Churchill Livingstone.
- Kaffman, A., & Meaney, M. J. (2007). Neurodevelopmental sequelae of postnatal maternal care in rodents: Clinical and research implications of molecular insights. *Journal of*

Child Psychology and Psychiatry, 48(3–4), 224–244. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2007.01730.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, NewMood (New Molecules for Mood Disorders)*, 21(1), 92–107. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2010.06.015>
- Knutson, B., Burgdorf, J., & Panksepp, J. (1998). Anticipation of play elicits high-frequency ultrasonic vocalizations in young rats. *Journal of Comparative Psychology*, 112(1), 65–73. <https://doi.org/10.1037/0735-7036.112.1.65>
- Knutson, B., Burgdorf, J., & Panksepp, J. (1999). High-frequency ultrasonic vocalizations index conditioned pharmacological reward in rats. *Physiology & Behavior*, 66(4), 639–643. [https://doi.org/10.1016/S0031-9384\(98\)00337-0](https://doi.org/10.1016/S0031-9384(98)00337-0)
- Knutson, B., Burgdorf, J., & Panksepp, J. (2002). Ultrasonic vocalizations as indices of affective states in rats. *Psychological Bulletin*, 128(6), 961–977. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.128.6.961>
- Kõiv, K., Vares, M., Kroon, C., Metelitsa, M., Tiitsaar, K., Laagus, 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>
- Kristal, M. B. (2009). The biopsychology of maternal behavior in nonhuman mammals. *ILAR Journal*, 50(1), 51–63. <https://doi.org/10.1093/ilar.50.1.51>
- Lauby, S. C., Chatterjee, D., Pan, P., McGowan, P. O., & Fleming, A. S. (2019). Inter-individual maternal care received and genotype interactions affect dopaminergic

- phenotypes in female rat offspring. *Journal of Neuroendocrinology*, *31*(9), e12706.
<https://doi.org/10.1111/jne.12706>
- Levine, S., Haltmeyer, G. C., Karas, G. G., & Denenberg, V. H. (1967). Physiological and behavioral effects of infantile stimulation. *Physiology & Behavior*, *2*(1), 55–59.
[https://doi.org/10.1016/0031-9384\(67\)90011-X](https://doi.org/10.1016/0031-9384(67)90011-X)
- Li, M., D'Arcy, C., & Meng, X. (2016). Maltreatment in childhood substantially increases the risk of adult depression and anxiety in prospective cohort studies: Systematic review, meta-analysis, and proportional attributable fractions. *Psychological Medicine*, *46*(4), 717–730. <https://doi.org/10.1017/S0033291715002743>
- Liu, Q., He, H., Yang, J., Feng, X., Zhao, F., & Lyu, J. (2020). Changes in the global burden of depression from 1990 to 2017: Findings from the Global Burden of Disease study. *Journal of Psychiatric Research*, *126*, 134–140.
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2019.08.002>
- Lyubomirsky, S., King, L., & Diener, E. (2005). The benefits of frequent positive affect: Does happiness lead to success? *Psychological Bulletin*, *131*(6), 803–855.
<https://doi.org/10.1037/0033-2909.131.6.803>
- Mällo, T., Matrov, D., Herm, L., Kõiv, K., Eller, M., Rincken, A., & Harro, J. (2007). Tickling-induced 50-kHz ultrasonic vocalization is individually stable and predicts behaviour in tests of anxiety and depression in rats. *Behavioural Brain Research*, *184*(1), 57–71.
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2007.06.015>
- Mällo, T., Matrov, D., Kõiv, K., & Harro, J. (2009). Effect of chronic stress on behavior and cerebral oxidative metabolism in rats with high or low positive affect. *Neuroscience*, *164*(3), 963–974. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2009.08.041>
- Marco, E. M., Llorente, R., López-Gallardo, M., Mela, V., Llorente-Berzal, Á., Prada, C., & Viveros, M.-P. (2015). The maternal deprivation animal model revisited. *Neuroscience*

& *Biobehavioral Reviews*, 51, 151–163.

<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.01.015>

Mashoodh, R., Sinal, C. J., & Perrot-Sinal, T. S. (2009). Predation threat exerts specific effects on rat maternal behaviour and anxiety-related behaviour of male and female offspring. *Physiology & Behavior*, 96(4), 693–702.

<https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2009.01.001>

Masís-Calvo, M., Sequeira-Cordero, A., Mora-Gallegos, A., & Fornaguera-Trías, J. (2013). Behavioral and neurochemical characterization of maternal care effects on juvenile Sprague–Dawley rats. *Physiology & Behavior*, 118, 212–217.

<https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2013.05.033>

Matrov, D., Vonk, A., Herm, L., Rinken, A., & Harro, J. (2011). Activating effects of chronic variable stress in rats with different exploratory activity: Association with dopamine D1 receptor function in nucleus accumbens. *Neuropsychobiology*, 64(2), 110–122.

<https://doi.org/10.1159/000325224>

Meaney, M. J. (2001). Maternal care, gene expression, and the transmission of individual differences in stress reactivity across generations. *Annual Review of Neuroscience*, 24(Volume 24, 2001), 1161–1192. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.24.1.1161>

Meaney, M. J., Aitken, D. H., Viau, V., Sharma, S., & Sarrieau, A. (1989). Neonatal handling alters adrenocortical negative feedback sensitivity and hippocampal type II glucocorticoid receptor binding in the rat. *Neuroendocrinology*, 50(5), 597–604.

<https://doi.org/10.1159/000125287>

Mirescu, C., Peters, J. D., & Gould, E. (2004). Early life experience alters response of adult neurogenesis to stress. *Nature Neuroscience*, 7(8), 841–846.

<https://doi.org/10.1038/nn1290>

- Monroe, S. M., & Simons, A. D. (1991). Diathesis-stress theories in the context of life stress research: Implications for the depressive disorders. *Psychological Bulletin*, *110*(3), 406–425. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.110.3.406>
- Murray, E. A., & Wise, S. P. (2010). Interactions between orbital prefrontal cortex and amygdala: Advanced cognition, learned responses and instinctive behaviors. *Current Opinion in Neurobiology, Cognitive Neuroscience*, *20*(2), 212–220. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2010.02.001>
- Naragon-Gainey, K., & Watson, D. (2021). Positive Affectivity: The disposition to experience pleasurable emotional states. In C. R. Snyder, S. J. Lopez, L. M. Edwards, & S. C. Marques (Eds.), *The Oxford Handbook of Positive Psychology* (p. 0). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/oxfordhb/9780199396511.013.17>
- Papp, M., Willner, P., & Muscat, R. (1991). An animal model of anhedonia: Attenuation of sucrose consumption and place preference conditioning by chronic unpredictable mild stress. *Psychopharmacology*, *104*(2), 255–259. <https://doi.org/10.1007/BF02244188>
- Paredes, M. F., James, D., Gil-Perotin, S., Kim, H., Cotter, J. A., Ng, C., Sandoval, K., Rowitch, D. H., Xu, D., McQuillen, P. S., Garcia-Verdugo, J.-M., Huang, E. J., & Alvarez-Buylla, A. (2016). Extensive migration of young neurons into the infant human frontal lobe. *Science*, *354*(6308), aaf7073. <https://doi.org/10.1126/science.aaf7073>
- Pellis, S. M., & Pellis, V. C. (1987). Play-fighting differs from serious fighting in both target of attack and tactics of fighting in the laboratory rat *Rattus norvegicus*. *Aggressive Behavior*, *13*(4), 227–242. [https://doi.org/10.1002/1098-2337\(1987\)13:4%3C227::AID-AB2480130406%3E3.0.CO;2-C](https://doi.org/10.1002/1098-2337(1987)13:4%3C227::AID-AB2480130406%3E3.0.CO;2-C)

- Peña, C. J., & Champagne, F. A. (2013). Implications of temporal variation in maternal care for the prediction of neurobiological and behavioral outcomes in offspring. *Behavioral Neuroscience*, *127*(1), 33–46. <https://doi.org/10.1037/a0031219>
- Peña, C. J., Neugut, Y. D., Calarco, C. A., & Champagne, F. A. (2014). Effects of maternal care on the development of midbrain dopamine pathways and reward-directed behavior in female offspring. *European Journal of Neuroscience*, *39*(6), 946–956. <https://doi.org/10.1111/ejn.12479>
- Pertens, L. (2014). *Emarottide vanemliku käitumise seosed ärevuse ja poegade positiivset afektiivsust väljendavate häälitsustega* [Magistritöö, Tartu Ülikool]. DSpace
- Planchez, B., Surget, A., & Belzung, C. (2019). Animal models of major depression: Drawbacks and challenges. *Journal of Neural Transmission*, *126*(11), 1383–1408. <https://doi.org/10.1007/s00702-019-02084-y>
- Ragan, C. M., Harding, K. M., & Lonstein, J. S. (2016). Associations among within-litter differences in early mothering received and later emotional behaviors, mothering, and cortical tryptophan hydroxylase-2 expression in female laboratory rats. *Hormones and Behavior, Parental Care*, *77*, 62–71. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2015.07.017>
- Ranger, M., Behring, T. B., Kaidbey, J. H., Anwar, M., Lipshutz, A. B., Mollicone, I., Hassan, G., Fasano, K., Hinz, N. K., Ludwig, R. J., Myers, M. M., Welch, M. G., & Dumitriu, D. (2021). *Maternal separation affects fronto-cortical activity in rat pups during dam-pup interactions and behavioral transitions* (p. 2021.05.19.444831). bioRxiv. <https://doi.org/10.1101/2021.05.19.444831>
- Rees, S. L., Lovic, V., & Fleming, A. S. (2004). Maternal behaviour. In I. Q. Whishaw & B. Kolb (Eds.), *The Behavior of the Laboratory Rat: A Handbook with Tests* (pp. 287–297). Oxford University Press.

- Remes, O., Mendes, J. F., & Templeton, P. (2021). Biological, psychological, and social determinants of depression: A review of recent literature. *Brain Sciences*, *11*(12), 1633. <https://doi.org/10.3390/brainsci11121633>
- Rojas-Carvajal, M., Brenes, J. C., & Sequeira-Cordero, A. (2019). Age-dependent differences on neurochemistry and behavior in rats raised with low and high levels of maternal care. *Behavioural Brain Research*, *372*, 112054. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.112054>
- Salazar, M. G., Nguyen, C. H., Oak, S., Jackson, J., & Rincón-Cortés, M. (2025). Sex- and reward-dependent effects of early life scarcity-adversity on adolescent behavioral responses to natural rewards. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, *19*. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2025.1659339>
- Sequeira-Cordero, A., Salas-Bastos, A., Fornaguera, J., & Brenes, J. C. (2019). Behavioural characterisation of chronic unpredictable stress based on ethologically relevant paradigms in rats. *Scientific Reports*, *9*(1), 17403. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-53624-1>
- Su, Y., D'Arcy, C., & Meng, X. (2022). Intergenerational effect of maternal childhood maltreatment on next generation's vulnerability to psychopathology: A systematic review with meta-analysis. *Trauma, Violence, & Abuse*, *23*(1), 152–162. <https://doi.org/10.1177/1524838020933870>
- Substance Abuse and Mental Health Services Administration. (2024). *2023 Companion infographic report: Results from the 2021, 2022, and 2023 National Surveys on Drug Use and Health* (SAMHSA Publication No. PEP24-07-020). Center for Behavioral Health Statistics and Quality, Substance Abuse and Mental Health Services Administration. <https://www.samhsa.gov/data/report/2021-2022-2023-nsduh-infographic>

- Tan, M., & Mao, P. (2023). Type and dose-response effect of adverse childhood experiences in predicting depression: A systematic review and meta-analysis. *Child Abuse & Neglect*, *139*, 106091. <https://doi.org/10.1016/j.chiabu.2023.106091>
- Tõnissaar, 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>
- Weaver, I. C. G., Cervoni, N., Champagne, F. A., D'Alessio, A. C., Sharma, S., Seckl, J. R., Dymov, S., Szyf, M., & Meaney, M. J. (2004). Epigenetic programming by maternal behavior. *Nature Neuroscience*, *7*(8), 847–854. <https://doi.org/10.1038/nn1276>
- Willner, P. (2017). The chronic mild stress (CMS) model of depression: History, evaluation and usage. *Neurobiology of Stress, SI:Stressors in Animals*, *6*, 78–93. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2016.08.002>
- Willner, P., Towell, A., Sampson, D., Sophokleous, S., & Muscat, R. (1987). Reduction of sucrose preference by chronic unpredictable mild stress, and its restoration by a tricyclic antidepressant. *Psychopharmacology*, *93*(3), 358–364. <https://doi.org/10.1007/BF00187257>
- World Health Assembly, 65. (2012). *Global burden of mental disorders and the need for a comprehensive, coordinated response from health and social sectors at the country level: Report by the Secretariat (A65/10)*. Article A65/10. <https://iris.who.int/handle/10665/78898>
- World Health Organization. (1992). *International Classification of Diseases (10th rev.)*. WHO.
- World Health Organization. (2019). *International Classification of Diseases (11th rev.)*. WHO. <https://icd.who.int/>

Yamada, Y., Kanazawa, H., & Kuniyoshi, Y. (2020). Embodied brain model for understanding functional neural development of fetuses and infants. In C. S. Tamis-LeMonda & J. J. Lockman (Eds.), *The Cambridge Handbook of Infant Development: Brain, Behavior, and Cultural Context* (pp. 3–39). Cambridge University Press.
<https://doi.org/10.1017/9781108351959.001>

Lihtlitsents lõputöö reprodutseerimiseks ja üldsusele kättesaadavaks tegemiseks

Mina, Marianne Hanson,

1. annan Tartu Ülikoolile tasuta loa (lihtlitsentsi) minu loodud teose Emahoole seosed positiivse afektiivsuse ja püsisuhkrutarbimise fenotüüpide ja stressitundlikkusega Wistar liini rottidel, mille juhendajad on Margus Kanarik, Pilleriin Kupper, Jaanus Harro ja Karita Laugus, reprodutseerimiseks eesmärgiga seda säilitada, sealhulgas lisada Tartu Ülikooli digitaalarhiivi kuni autoriõiguse kehtivuse lõppemiseni;
2. annan Tartu Ülikoolile loa teha punktis 1 nimetatud teos üldsusele kättesaadavaks Tartu Ülikooli veebikeskkonna, sealhulgas digitaalarhiivi kaudu Creative Commons'i litsentsiga CC BY NC ND 4.0, mis lubab autorile viidates teost reprodutseerida, levitada ja üldsusele suunata ning keelab luua tuletatud teost ja kasutada teost ärieesmärgil, kuni autoriõiguse kehtivuse lõppemiseni;
3. olen teadlik, et punktides 1 ja 2 nimetatud õigused jäävad alles ka autorile;
4. kinnitan, et lihtlitsentsi andmisega ei riku ma teiste isikute intellektuaalomandi ega isikuandmete kaitse õigusaktidest tulenevaid õigusi.

Marianne Hanson

11.05.2026