Tartu Ülikool
Sotsiaalteaduste valdkond
Psühholoogia instituut

Kati Lehepuu-Söödor

# ***FTO* geeni polümorfismi (rs1421085) seosed neurootilisuse erinevate tahkudega täiskasvanueas: soo ja teismeea stressikogemuste koosmõju**

Uurimistöö

Juhendaja: Margus Kanarik, *PhD*

Läbiv pealkiri: *FTO* ja neurootilisuse tahud

2025

**_FTO_ geeni polümorfismi (rs1421085) seosed neurootilisuse erinevate tahkudega täiskasvanueas: soo ja teismeea stressikogemuste koosmõju**

**Kokkuvõte**

Uurimistöö käsitleb *FTO* geeni rs1421085 polümorfismi seost neurootilisuse ja selle tahkudega ning uurib geneetika ja isiksuse seost sõltuvalt soost ja teismeeas raporteeritud stressist. Analüüs tugineb Eesti Laste Isiksuse, Käitumise ja Terviseuuringu (ELIKTU) longituudsele populatsioonipõhisele valimile ($n$ = 683). Isiksust hinnati EPIP-NEO küsimustiku ja Afektiivse Neuroteadusliku Isiksuse Skaala (ANPS) põhjal ja stressikogemust retrospektiivse enesehinnangu alusel. Leiti, et TT genotüübiga naistel oli kõrgem neurootilisuse tase, kusjuures mõju ilmnes eelkõige ärevuse ja masenduse alaskaaladel. ANPSi negatiivse afektiivsuse skaaladel selget genotüübi-isiksuse seost ei ilmnenud. Tulemused viitavad, et *FTO* TT genotüübi kõrgem skoor neurootilisuse dimensioonis tuleneb märkimisväärses osas ärevusest. Teismeeas raporteeritud stress võib suurendada geneetilist haavatavust, sõltuvalt stressitekitavate sündmuste raporteerimise vanusest, tulemused toetavad isiksuseomaduste väljakujunemise geeni ja keskkonna interaktsiooni mudelit. Uuring rõhutab vajadust käsitleda neurootilisust mitmetahulise konstruktsioonina, et paremini mõista geneetiliste riskide spetsiifikat.

*Märksõnad: FTO* geen, rs1421085, neurootilisus, ärevus, stress, ANPS

**Associations Between FTO Gene Polymorphism (rs1421085) and Facets of Neuroticism in Adulthood: The Interaction of Gender and Adolescent Stressful Life Events**

**Abstract**

This study examines the association of the rs1421085 polymorphism in the FTO gene with neuroticism and its facets, exploring the association of genetics and personality as a function of gender and stress reported in adolescence. The analysis is based on a longitudinal population-based sample ($n$ = 683) from the Estonian Children Personality, Behaviour and Health Study (ECPBHS). Personality was assessed using the EPIP-NEO questionnaire and the Affective Neuroscience Personality Scale (ANPS), the experience of stress was assessed with retrospective self-report. Women with the TT-genotype were found to have higher levels of neuroticism, particularly in the anxiety and depression subscales. No clear genotype-personality association was found with the ANPS negative affectivity scales. The results suggest that the higher score of the *FTO* TT-genotype in the neuroticism dimension is significantly due to anxiety. Stress reported in adolescence may increase genetic vulnerability, depending on the age of reporting stressful events, the results support a gene-environment interaction model of the development of personality traits. The study highlights the need to study neuroticism as a multifaceted construct for better understanding of the genetic risks.

*Keywords*: *FTO* gene, rs1421085, neuroticism, anxiety, stress, ANPS

## Sissejuhatus

Uuringud on näidanud, et vaimsetel häiretel, sh depressioonil ja ärevusel, on oluline geneetiline komponent. Kaksikute ja perekondlike uuringute metaanalüüside põhjal on näiteks depressiooni päritavus umbes 37% (Demirkan jt., 2011). Samuti on leitud, et ärevuse ja depressiooni komorbiidsus tuleneb osaliselt jagatud geneetilistest teguritest, mis viitavad laiemale geneetilisele haavatavusele, mille avaldumine sõltub keskkondlikest mõjutustest.

Tänapäevased geneetilised mudelid käsitlevad vaimse tervise häirete pärilikkust polügeensena, kus olulist rolli mängivad sajad või isegi tuhanded üksiknukleotiidsed polümorfismid (SNP-d), millest igal on väike efekt. Geenide individuaalsed mõjud võivad olla tagasihoidlikud, ent koos moodustavad need kumulatiivse riskimustri. Näiteks leidsid Demirkan jt (2011), et polügeensed riskiskoorid selgitasid kuni 1% depressiooni ja 2,1% ärevuse sümptomite varieeruvusest üldpopulatsiooni esinduslikkuse põhimõttel koostatud valimi puhul. Sellised tulemused peegeldavad riskiskooride hetkelist piiratud seletusvõimet, võrreldes hinnangulise päritavusega, aga osutavad selgelt geneetiliste markerite olulisusele vaimse tervise individuaalsete erinevuste mõistmisel.

### *FTO ja selle roll emotsionaalses haavatavuses*

Üks mehhanism, mille kaudu geneetilised variandid võivad mõjutada psühholoogilist haavatavust, on RNA metüleerimine. See on valguekspressiooni reguleerimise mehhanism, mille käigus lisatakse metüülrühm adenosiinile. N6-metüüladenosiin (m6A) on eukarüootsete rakkude kõige levinum mRNA modifikatsioon, see mõjutab RNA stabiilsust/lagundamist, splaissimist, transporti ja valgusünteesi (Boulias ja Greer, 2023). Metülatsiooni toime tagavad kolm valkude rühma: metüülrühma lisamist RNA ahelale katalüüsivad metüültransferaasid (nt ensüümid METTL3/metüültransferaasi-sarnane 3, METTL14/metüültransferaasi-sarnane 14); metüülrühma eemaldamist RNA-lt katalüüsivad demetülaasid, mh FTO (rasvamassi ja ülekaalulisusega seotud valk, *fat mass and obesity-associated gene*) (Chang jt., 2022); metülatsioonist sõltuvaid rakusiseseid protsesse algatavad m6A siduvad valgud (ingl *reader*), valgud, mis tunnevad ära metüleeritud RNA fragmendi. Metüleerituse taset vähendades mõjutab FTO mitmeid organismi funktsioone, nt närvisüsteemi arengut, neuronite plastilisust ja stressitundlikkust (Engel jt., 2018).

Uuemad uuringud on aga näidanud, et *FTO* rs1421085 polümorfismi variatsioon on seotud ka dopamiinisüsteemi regulatsiooniga ning psüühiliste tunnustega, sealhulgas emotsionaalse reaktiivsuse ja sõltuvusprobleemidega (Cai jt., 2024; Hess jt., 2013). Wenjie Cai ja kolleegid

(2024) viisid läbi ulatusliku üle-fenotüübilise assotsiatsiooniuuringu, mille tulemused näitasid, et *FTO* rs1421085 polümorfismi T-alleel oli seotud kõrgema neurootilisuse tasemega, sõltumatult vanusest, soost ja kehakaalust. Lisaks ilmnesid seosed mitme teise psüühilise omaduse ja häirega, mis viitab *FTO* võimalikule rollile emotsionaalse haavatavuse kujunemisel.

***Neurootilisus***

Neurootilisus on isiksuse regulatiivne süsteem, mis määrab, kui tugevalt ja kui pikalt inimene reageerib stressoritele ja väljakutsetele (Barlow, 2014). Seetõttu on neurootilisus olnud olulise tähelepanu all ka psühhopatoloogia arengut kirjeldavates mudelites. Barlow kolmikhaavatavuse mudeli (*triple vulnerability model)* kohaselt (Barlow, 2014) kujunevad emotsionaalsed häired üldise bioloogilise haavatavuse (nt kõrge neurootilisus), spetsiifilise psühholoogilise haavatavuse (nt ebaadekvaatsed uskumused enda toimetuleku kohta) ning varajaste elukogemuste (nt traumad, liigne vanemlik kontroll) koosmõjul. Seetõttu on oluline uurida, kuidas geneetilised tegurid ja keskkond koos neurootilisuse tasemega mõjutavad emotsionaalset haavatavust.

Neurootilisus ei ole homogeenne konstruktsioon, vaid koosneb mitmest erinevast tahust, mida saab hinnata kategooriatena EPIP-NEO küsimustiku põhjal (N1– N6) (Mõttus jt., 2006). Ärevus (N1) viitab kalduvusele tunda pidevat muret ja pinget, sageli ilma välise põhjuseta. Iseloomulik on madal turvatunne ja suurenenud valvsus ohtude suhtes. Selle tahu puhul on tugev seos ärevushäiretega. Vaenulikkus (N2) väljendab kalduvust kogeda viha ja frustratsiooni. Võib seostuda halvenenud sotsiaalsete suhete ja agressiivsusega. Masendus (N3) tähistab kalduvust kogeda kurvameelsust, lootusetust ja süütunnet. Kõrge N3 väärtus võib viidata suuremale depressiooniriskile. Alaväärsus (N4) viitab kalduvusele kogeda piinlikkust, häbi ja ebamugavustunnet sotsiaalsetes olukordades. Hindamisel tuleb arvesse võtta sotsiaalse soovitavuse mõju, sest katseisik võib vastata sooviga endast parem mulje jätta. Impulsiivsus (N5) iseloomustab kiiret reageerimist emotsioonide ajel ning seostub suurema riskikäitumise ja sõltuvushäiretega. Abitus/haavatavus (N6) väljendab tunnet, et raskete olukordadega ei suudeta toime tulla. Kõrge skoor võib viidata lootusetusele stressiolukordades (Mõttus jt., 2006).

Neurootilisuse kõrge tase võib viidata üldisele emotsionaalsele ebastabiilsusele, samas kui erinevad tahud võivad ennustada spetsiifilisemaid psüühilisi raskusi (Naragon-Gainey ja Watson, 2018). Selgus, et kuuest eristatavast neurootilisuse tahust, olid depressiooni puhul kõige tugevamalt seotud just kurvameelsus ja ärevus ning vaenulikkusel (ingl *angry hostility*)

oli negatiivne seos mitme sümptomiga (nt üldistunud ärevusega), viidates sellele, et mitte kõik tahud ei suurenda häirete riski võrdselt.

***Afektiivsete närviringete teooria***

Afektiivse neuroteadusliku teooria (Panksepp, 1998; Davis ja Panksepp, 2011) raames on esile toodud, et neurootilisus on tugevalt seotud negatiivsete afektiivsete baasprotsessidega, millel on kindel neurobioloogiline alus subkortikaalsetes emotsioonivõrgustikes. Lisaks traditsioonilistele leksikaalsetel mudelitel põhinevatele käsitlustele, on välja pakutud ka afektiivne isiksuse mudel, mis rajaneb Panksepa afektiivsete närviringete teoorial (Panksepp, 1998; Davis ja Panksepp, 2011). See teooria rõhutab alt-üles töötlust, mille kohaselt esmased emotsioonid, mis toimivad evolutsiooniliselt vanemate, koorealuste ajustruktuuride kaudu, moduleerivad isiksuseomadusi varase tundetöötluse tasandil (Panksepp, 1998). Afektiivse isiksusemudeli moodustavad kolm positiivse valentsiga (HOOLITSEMINE, OTSING, MÄNGIMINE) ja kolm negatiivse valentsiga omadust (VIHA, KURBUS, HIRM).

Montag ja Davis (2018) on selle lähenemise raames näidanud, et HIRM on tihedalt seotud kõrgema neurootilisuse ja madalama ekstravertsuse tasemega. Samuti on leitud, et HIRM, KURBUS ja VIHA (FEAR, SADNESS, ANGER) moodustavad afektiivse liidu, mille kaudu neurootilisus võib soodustada mitmesuguste vaimse tervise häirete, näiteks ärevuse ja depressiooni avaldumist (Davis ja Panksepp, 2011). See kinnitab, et HIRM ei peegelda üksnes olukorraspetsiifilist reaktsiooni ohule, vaid võib olla osa üldisest emotsionaalse haavatavuse profiilist.

Lisaks üksikute emotsioonisüsteemide käsitlemisele rõhutab afektiivne teooria, et HIRM (FEAR), KURBUS (SADNESS) ja VIHA (ANGER) moodustavad ühtse negatiivse afektiivsuse tuuma, mis eristub positiivsetest emotsioonidest nagu MÄNG, HOOLIVUS ja OTSING (Davis ja Panksepp, 2011). Need kolm esmast negatiivset emotsioonisüsteemi on neurobioloogiliselt ja funktsionaalselt tihedalt seotud ning kujutavad endast evolutsiooniliselt kujunenud emotsionaalset alust, mis mõjutab inimese stressitundlikkust ja emotsionaalset reaktiivsust (Panksepp, 1998). ANPS-S skaalal on neid süsteeme võimalik hinnata nii eraldi kui ka summeeritult negatiivse afektiivsuse koondskoorina, mida on varasemates uuringutes seostatud nii suurenenud neurootilisuse kui ka negatiivsete emotsionaalsete kogemustega (Harro jt., 2019). Seetõttu võimaldab koondskoori kasutamine uurida üldist negatiivse tundlikkuse profiili ning selle geneetilisi ja keskkondlikke mõjutegureid.

***Varajases elus kogetud stress***

Geneetilised riskitegurid, sealhulgas *FTO*, ei toimi isoleeritult, vaid nende mõju võib oluliselt võimenduda keskkonnategurite toimel. Näiteks on leitud, et *FTO* mõju aju tasukeskustele ja käitumuslikule reaktiivsusele, on seotud ka varasemate elukogemustega, nagu varajases elus kogetud stressirohked elusündmused ja vanemahool (Lugo-Candelas jt., 2020). Sellised tulemused toetavad geen vs keskkond interaktsioonide mudelit. Uurimuse kontekstis on oluline arvestada ka keskkonnategurite, eriti noorukieas kogetud stressirohkete elusündmuste rolli. Just noorukieas on aju arenguline plastilisus kõrge ning limbilised struktuurid, näiteks hipokampus, eriti vastuvõtlikud stressile (Romeo jt., 2017). Varasemad elukogemused, näiteks emotsionaalne hooletussejätmine või trauma, võivad võimendada vaimse tervisega seonduvat geneetilist haavatavust (Heim ja Binder, 2012).

***Käesolev uurimistöö***

Uurimistöö tugineb Triin Kurrikoffi (2024) uurimusele, milles analüüsiti *FTO* rs1421085 polümorfismi seoseid üldise neurootilisuse ja impulsiivsusega Eesti noortel täiskasvanutel. Töös leiti, et *FTO* rs1421085 T-alleeliga naistel ilmnes kõrgem impulsiivsus 18- ja 25-aastaselt ning kõrgem neurootilisuse tase 25-eluaastal. Nii impulsiivsuse kui ka neurootilisuse tase sõltus geenidoosist – T-alleel suurendas näitajaid. Käesolev töö laiendab seda käsitlust, uurides eraldi neurootilisuse tahke ja Afektiivse Neuroteadusliku Isiksuse Skaala (*ANPS Affective Neuroscience Personality Scales*) negatiivsete sättumuste klastrit ning võttes arvesse soolist erinevust ja noorukieas raporteeritud stressi koguskoori. Nii võimaldab uurimus täpsemalt hinnata, millistes isiksusekomponentides võib geneetiline haavatavus avalduda ning millistel tingimustel see risk kõige tugevamalt ilmneb.

Töö eesmärk on uurida, kas ja kuidas *FTO* rs1421085 geneetiline variatsioon on seotud täiskasvanueas ilmnevate neurootilisuse tahkudega. Täpsemalt analüüsitakse, kas TT genotüübiga seotud geneetiline haavatavus avaldub teatud spetsiifilistes neurootilisuse aspektides ning kas selle avaldumine sõltub soost ja teismeea stressikogemustest.

Arvestades kasvavat huvi geenide rolli vastu vaimse tervise reguleerimisel ning *FTO* rs1421085 polümorfismi võimalikku seost neurootilisuse ja selle aladimensioonidega, omab käesolev uurimus ka potentsiaalset rakenduslikku väärtust personaliseeritud meditsiini kontekstis. Geneetilise eelsoodumuse, teismeea elusündmuste ja isiksuseomaduste koosmõju uurimine võib tulevikus aidata paremini mõista individuaalset haavatavust ning toetada ennetuse ja sekkumise täpsemat kujundamist.

Uurimisküsimused on järgmised:

1. Milline on *FTO* rs1421085 polümorfismi seos neurootilisuse üldskoori ja selle alaskaaladega täiskasvanueas?
2. Kas *FTO* rs1421085 mõju neurootilisuse eri aspektidele avaldub erinevalt sõltuvalt soost?
3. Kuidas mõjuvad teismeea stressikogemused *FTO* rs1421085 polümorfismi mõju neurootilisuse alaskaaladele?
4. Millised on *FTO* rs1421085 polümorfismi, soo ja noorukiea stressikogemuste seosed ANPS-S negatiivse afektiivsuse komponentidega (HIRM, KURBUS, VIHA)?

## Meetod

### *Valim ja protseduur*

Uurimistöös kasutati Eesti Laste Isiksuse, Käitumise ja Terviseuuringu (ELIKTU) raames kogutud andmeid, valimi kogusuurus on $n$ = 1238. See on Euroopa Noorte Südameuuringu (1998/99) esialgne Eesti valim, mis hiljem jätkus longituuduuringuna ELIKTU. Valim on koostatud Tartu maakonna ja Tartu linna kooliõpilastest. Tartumaal oli 1998/99. aastal 56 kooli, milles õppis 9- või 15-aastaseid lapsi. Neist 54 kooli nõustusid uuringuga. Kasutati tõenäosust, mis oli proportsionaalne vastavate vanuserühmade õpilaste arvuga koolis ja valiti 25 kooli. Osalejad kutsuti 3. klassi (noorem sünnikohort) ja 9. klassi (vanem sünnikohort) laste seast. 1998/99. aastal toimunud ELIKTU esimese laine uuritavate koguarv oli 1176 (45,7% mehed) – nooremas kohordis 583 (keskmine vanus = 9,5, $SD$ = 0,5) ja 593 vanemas kohordis (keskmine vanus = 15,4, $SD$ = 0,6). Esialgsete andmete kogumise protseduuri on üksikasjalikult kirjeldatud artiklis Harro jt. (2001). Käesolevas töös kasutatud andmed koguti uuritavatelt orienteeruvalt 15-aastaselt (vanem kohort 1998, noorem kohort 2004), 18-aastaselt (vanem kohort 2001, noorem kohort 2007) ja 25-aastaselt (vanem kohort 2008 ja noorem kohort 2014).

### *Mõõtevahendid*

Andmete kogumine viidi läbi sarnastes laboritingimustes kõikides andmekogumise lainetes (Vaht, 2016). Andmed uurimistöö läbiviimiseks saadi juhendajalt.

### *Isiksus*

Isiksuseomaduste mõõtmiseks kasutati EPIP-NEO küsimustikku, mis on eesti keelde adapteeritud ja psühhomeetriliselt valideeritud versioon rahvusvaheliselt tunnustatud

viiefaktoriaalsest isiksusemudelist lähtuvalt koostatud NEO-PI-R instrumendist (Costa ja McCrae, 1992). EPIP-NEO küsimustik võimaldab hinnata nii isiksuse viit põhidimensiooni kui ka iga dimensiooni kuut alaskaalat. Käesolevas töös keskenduti 25-aastaste neurootilisuse skaalale ja selle aladimensioonidele, milleks on ärevus (N1), vaenulikkus (N2), masendus (N3), alaväärsus (N4), impulsiivsus (N5) ja abitus/haavatavus (N6). EPIP-NEO küsimustiku skaalad on näidanud head sisemist kooskõla ning vastavust rahvusvahelistele standarditele (Mõttus jt., 2006).

ELIKTU raames on kohandatud Afektiivse Neuroteadusliku Isiksuse Skaala (ANPS) lühendatud versioon, see koosneb 36-st küsimusest, mis hindavad afektiivsete närviringete alusel klasterdatud isiksuseomadusi (Harro jt., 2019). Isiksuseomadused jagunevad positiivsete valentsiga sättumusteks – OTSING, MÄNG, HOOLIMINE, ja negatiivse valentsiga sättumusteks – HIRM, VIHA, KURBUS. Uuritaval paluti hinnata 5-palli Likert-i skaalal (1 - täiesti vale, 5 - täiesti õige), kuivõrd antud väide kehtib tema kohta. Antud töös kasutatakse HIRM-u, VIHA ja KURBUS-e skoore ja üldist negatiivset afektiivsust (eelnimetatute summa), 25 aasta vanuselt on ANPS-ga hinnatud ainult noorema kohordi uuritavaid. Negatiivse afektiivsuse koondskoor arvutati ANPS-S küsimustiku kolme negatiivse emotsionaalse süsteemi HIRM (FEAR), KURBUS (SADNESS) ja VIHA (ANGER) summana.

***Stressirohked elusündmused***

Stressirohkeid elusündmusi (SLE) käsitlev info saadi ELIKTU uuringus osalenud isikutelt eneseraportina (Vaht, 2016) ning antud analüüsis kasutatakse 15- ja 18-aastaselt raporteeritud stressi koguskoore. Negatiivsete elusündmuste loetelu varieerus mõõtmislainete lõikes ning sõltuvalt uuringulainest loetleti katseisikute poolt 10 kuni 17 erinevat stressirohket kogemust, sh vanema surm või lahutus/-lahkuminek, vanema töötus, vanema alkoholism, vaesus, kehvad elutingimused, halb tervis, õnnetused ja traumad, füüsiline väärkohtlemine, emotsionaalne väärkohtlemine, tõsised mured või koormus, enesetapukatsed, kodust ära jooksmine, lähedase depressioon, lähedase enesetapp või enesetapukatse (Reif jt., 2011). Andmestikus esinevad muutujad SLE_15 ja SLE_18 tähistavad osalejate poolt vastavalt 15- ja 18-aastaselt raporteeritud stressi. Analüüsi eesmärgil kategoriseeriti need binaarseteks näitajateks, et eristada osalejaid, kes olid noorukieas raporteerinud vähemalt ühe stressikogemuse. Väärtus 0 tähistas, et osaleja ei olnud antud vanuses ühtki sellist sündmust raporteerinud, samas kui väärtus 1 tähistas, et esines vähemalt üks raporteeritud stressisündmus. Selline lähenemine võimaldas selgemini eristada neid osalejaid, kel oli üldine

kokkupuude teismeea stressiteguritega ning sobis faktoriaalse ANOVA läbiviimiseks, kus hinnati stressi, genotüübi ja soo võimalikku koosmõju erinevatele isiksuseomadustele.

***Genotüpiseerimine***

*FTO* rs1421085 genotüpiseerimine viidi läbi psühholoogia instituudi neuropsühhofarmakoloogia osakonna laboris. Uuritavatelt koguti katse käigus muuhulgas EDTA K2 antikoagulandiga tuubidesse täisveri, sellest eraldati genoomne DNA, kasutades Qiagen QIAamp® DNA Blood Mini Kit'i (Qiagen, Hilden, Saksamaa). Genotüpiseerimiseks kasutati reaalaja polümeraasi ahelreaktsiooni (RT-PCR) ja *FTO* rs1421085 jaoks toodetud TaqMan'i genotüpiseerimiskomplekti (C___8917103_10, Applied Biosystems, Foster City, California, Ameerika Ühendriigid), mis sisaldab praimereid ja fluorestsentsmarkereid. Genotüpiseerimise reaktsioonisegu (kokku 10 µl) sisaldas 25 ng uuritavat matriitsDNAd. Reaktsioonisegu komponendid ja kontsentratsioonid olid: 1:5 5x HOT FIREPol Probe qPCR Mix Plus (ROX) (Solis Biodyne) ja 1:20 80x TaqMan Primers Probe. Geeni amplifitseeritud järjestus oli [VIC/FAM]: AAGGCAGCTGCCCTCAGTCTACTTG[C/T]GGGAGAGGACAGGAGGGAGAGGTGC. Genotüpiseerimine viidi läbi Applied Biosystems ViiA™ 7 reaalaja polümeraasi ahelreaktsiooni seadmel. Amplifitseerimine koosnes järgnevatest etappidest: 12 minutit 95 °C juures; sellele järgnes 40 tsüklit – esmalt 15 sekundit 95 °C juures ja seejärel 60 sekundit 60 °C juures. Igale mikrotiiterplaadile lisati positiivsed ja negatiivsed kontrollproovid. Tulemustes lahknevusi ei ilmnenud. Genotüpiseerimise läbiviijatel ei olnud uuritavate fenotüübiline info teada.

***Andmeanalüüs***

Statistilise analüüsina kasutati faktoriaalset dispersioonianalüüsi (ANOVA), et hinnata *FTO* rs1421085 polümorfismi, soo ja raporteeritud stressi koguskoori mõju üldisele neurootilisusele ja selle alaskaaladele. Analüüsid viidi läbi JASP statistikatarkvara versiooniga 0.19.1. Analüüsidest eemaldati puuduvate väärtustega juhtumid. Iga sõltuva muutuja jaoks arvutati eraldi kolmeteguriline ANOVA, et tuvastada võimalikud pea- ja interaktsiooniefektid. Statistiliselt oluliste tulemuste korral viidi läbi *post hoc* Tukey test. Kõik statistiliselt olulised tulemused esitati koos vastavate $F$-statistikute, $p$-väärtuste ja efektisuurustega ($\eta^2$) ning statistilise olulisuse nivooks oli võetud $p = 0{,}05$.

***Eetika***

Eesti laste vaimse tervise uuringu läbiviimisel peeti silmas eetika norme ning head tava. Kõikide uuringulainete uuringu protokollid heaks kiidetud Tartu Ülikooli inimuuringute Eetikakomitee poolt. Kõik ELIKTU osalejad on andnud kirjaliku informeeritud nõusoleku uuringus osalemiseks, alaealiste puhul küsiti nõusolek nende vanematelt (Harro jt., 2015).

***Autori panus***

Töö autor ei osalenud andmete kogumise protsessis. Autor töötas läbi kirjanduse, tõstatas uurimisküsimused, teostas andmeanalüüsid ja kirjutas käesoleva töö.

## Tulemused

***Neurootilisus (N)***

*15-aastaselt raporteeritud stress*

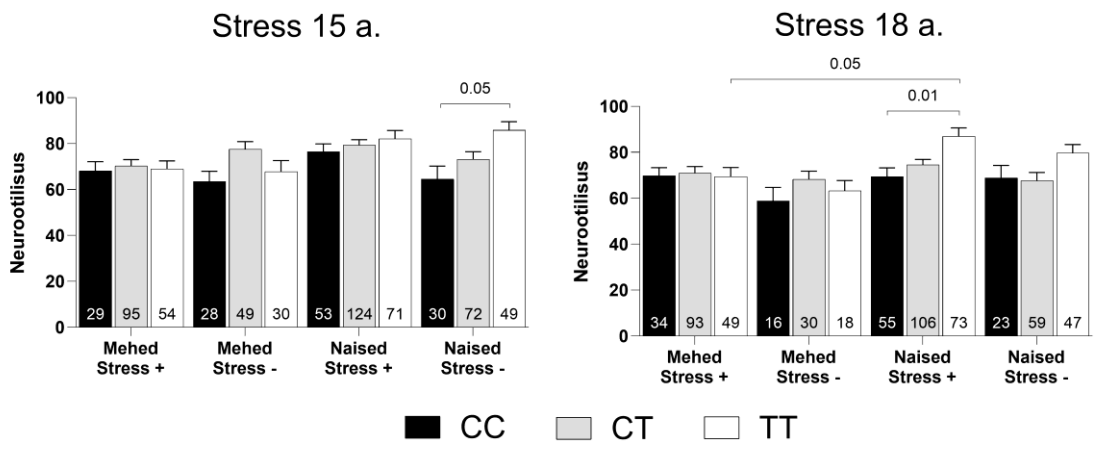
Faktoriaalne ANOVA näitas, et neurootilisuse skoor ($n$ = 683) erines statistiliselt oluliselt genotüübi lõikes ($F(2, 672) = 4{,}05$, $p = 0{,}02$, $\eta^2 = 0{,}01$), soo lõikes ($F(1, 672) = 11{,}17$, $p < 0{,}001$, $\eta^2 = 0{,}02$) ning ilmnes statistiliselt oluline genotüübi ja soo interaktsioon ($F(2, 672) = 3{,}74$, $p = 0{,}02$, $\eta^2 = 0{,}01$).

*Post hoc* test (Tukey) näitas, et TT genotüübiga naistel, kes ei olnud kogenud stressirohkeid sündmusi, oli neurootilisuse skoor statistiliselt oluliselt kõrgem ($n$ = 49, $M$ = 85,90, $SD$ = 25,38) võrreldes CC genotüübiga naistega samas stressikategoorias ($n$ = 30, $M$ = 64,53, $SD$ = 31,18 ), ($p$ = 0,03) (Joonis 1).

*18-aastaselt raporteeritud stress*

Neurootilisuse skoor ($n$ = 602) näitas statistiliselt olulist genotüübi mõju ($F(2, 591) = 43{,}01$, $p = 0{,}05$, $\eta^2 = 0{,}01$), soo mõju ($F(1, 591) = 9{,}48$, $p < 0{,}001$, $\eta^2 = 0{,}02$), stressi koguskoori mõju ($F(1, 591) = 5{,}15$, $p = 0{,}031$, $\eta^2 = 0{,}01$) ning genotüübi ja soo vahelist interaktsiooni ($F(2, 591) = 43{,}92$, $p = 0{,}02$, $\eta^2 = 0{,}01$).

*Post hoc* test näitas, et TT genotüübiga naistel, kes olid kogenud stressirohkeid elusündmusi, oli neurootilisuse skoor oluliselt kõrgem ($n$ = 73, $M$ = 86,97, $SD$ = 30,86) kui TT genotüübiga meestel samas stressikategoorias ($n$ = 49, $M$ = 69,49, $SD$ = 27,10), ($p$ = 0,031) ning CC genotüübiga sama raporteeritud stressiskooriga naistel ($n$ = 55, $M$ = 69,42, $SD$ = 28,26), ($p$ = 0,010). Erinevus oli tendentsina olemas ka võrdluses heterosügootsete CT naistega ($n$ = 106, $M$ = 74,51, $SD$ = 24,67), kuid see ei ületanud statistilise olulisuse piiri ($p$ = 0,071) (Joonis 1).




*Joonis 1.* Neurootilisuse keskmised väärtused *FTO* rs1421085 genotüübi, soo ja 15- ja 18-aastaselt raporteeritud stressikogemuse kategooriate lõikes. Statistiliselt olulised *post hoc* võrdlused on joonisel eristatud graafiliste tähistega.

***Ärevus (N1)***

*15-aastaselt raporteeritud stress*

Ärevus ($n$ = 602) näitas statistiliselt olulist seost genotüübiga ($F$(2, 591) = 3,57, $p$ = 0.03, $\eta^2$ = 0,01), soo mõju ($F$(1, 591) = 41,72, $p$ < 0,001, $\eta^2$ = 0,06) ning stressi koguskoori mõju ($F$(1, 591) = 4,10, $p$ = 0,04, $\eta^2$ = 0,01). Ning genotüübi ja soo interaktsiooni ($F$(2, 591) = 3,30, $p$ = 0,04, $\eta^2$ = 0,01).

*Post hoc* test näitas, et stressirohkeid sündmusi mitte raporteerinud TT genotüübiga naistel ($n$ = 49, $M$ = 20,04, $SD$ = 5,07) oli ärevuse skoor statistiliselt oluliselt kõrgem kui TT genotüübiga meestega samas stressikategoorias ($n$ = 30, $M$ = 14,60, $SD$ = 6,13), ($p$ = 0,004) ning CC genotüübiga naistel samas stressikategoorias ($n$ = 30, $M$ = 13,90, $SD$ = 5,37), ($p$ < 0,001). Samuti ilmnes oluline erinevus heterosügootsete CT genotüübiga meeste ja naiste vahel kõrge stressitasemega rühmas ($p$ < 0,001), kus naiste skoor ($n$ = 125, $M$ = 17,86, $SD$ = 5,95) oli tunduvalt kõrgem kui meestel ($n$ = 95, $M$ = 13,88, $SD$ = 6,07), ($p$ < 0,001) (Joonis 2).

*18-aastaselt raporteeritud stress*

Ärevuse ($n$ = 602) skoor erines statistiliselt oluliselt genotüübi lõikes ($F$(2, 591) = 3,57, $p$ = 0,03, $\eta^2$ = 0,01), soo lõikes ($F$(1, 591) = 41,72, $p$ < 0,001, $\eta^2$ = 0,06), stressi koguskoori lõikes

($F(1, 591) = 4{,}10$, $p = 0{,}04$, $\eta^2 = 0{,}01$) ning genotüübi ja soo interaktsiooni mõjus ($F(2, 591) = 3{,}30$, $p = 0{,}04$, $\eta^2 = 0{,}01$).

*Post hoc* test näitas, et stressirohkeid sündmusi kogenud TT genotüübiga naistel ($n = 73$, $M = 19{,}58$, $SD = 5{,}93$) oli oluliselt kõrgem ärevuse skoor võrreldes TT genotüübi stressirohkeid sündmusi raporteerinud meestega ($n = 49$, $M = 14{,}59$, $SD = 5{,}91$), ($p < 0{,}001$) ning stressirohkeid sündmusi raporteerinud CC genotüübi naistega ($n = 55$, $M = 15{,}51$, $SD = 6{,}46$), ($p = 0{,}007$) (Joonis 3).

***Vaenulikkus (N2)***

*15-aastaselt raporteeritud stress*

Vaenulikkuse ($n = 602$) skoor erines statistiliselt oluliselt soo lõikes ($F(1, 674) = 8{,}24$, $p = 0{,}004$, $\eta^2 = 0{,}01$). *Post hoc* test ei andnud statistiliselt olulisi võrdlusi (Joonis 2).

*18-aastaselt raporteeritud stress*

Faktoriaalne ANOVA näitas, et vaenulikkuse ($n = 685$) skoor erines statistiliselt oluliselt soo lõikes ($F(1, 591) = 6{,}70$, $p = 0{,}010$, $\eta^2 = 0{,}01$). *Post hoc* test ei andnud uurimisküsimuse seisukohalt asjakohaseid statistiliselt olulisi võrdlusi (Joonis 3).

***Masendus (N3)***

*15-aastaselt raporteeritud stress*

Masenduse ($n = 683$) skoor erines statistiliselt oluliselt genotüübi lõikes ($F(2, 672) = 4{,}38$, $p = 0{,}01$, $\eta^2 = 0{,}01$) ning ilmnes ka genotüübi ja soo interaktsioon ($F(2, 672) = 3{,}12$, $p = 0{,}05$, $\eta^2 = 0{,}01$). *Post hoc* test ei andnud statistiliselt olulisi võrdlusi (Joonis 2).

*18-aastaselt raporteeritud stress*

Masenduse skoor ($n = 602$) erines statistiliselt oluliselt genotüübi lõikes ($F(2, 591) = 2{,}95$, $p = 0{,}05$, $\eta^2 = 0{,}01$) ning raporteeritud stressi koguskoori lõikes ($F(1, 591) = 6{,}91$, $p = 0{,}009$, $\eta^2 = 0{,}01$). *Post hoc* test näitas, et stressirohkeid sündmusi raporteerinud TT genotüübiga naistel ($n = 73$, $M = 12{,}00$, $SD = 8{,}14$) oli masenduse skoor statistiliselt oluliselt kõrgem võrreldes CC genotüübiga stressi raporteerinud naistega ($n = 55$, $M = 8{,}27$, $SD = 5{,}34$), ($p = 0{,}027$) (Joonis 3).

***Alaväärsus (N4)***

*15-aastaselt raporteeritud stress*

Faktoriaalne ANOVA näitas, et alaväärsuse ($n$ = 683) skoor erines statistiliselt oluliselt soo lõikes ($F(1, 672) = 6{,}06$, $p = 0{,}01$, $\eta^2 = 0{,}01$). *Post hoc* test ei andnud statistiliselt olulisi võrdlusi (Joonis 2).

*18-aastaselt raporteeritud stress*

Alaväärsuse ($n$ = 602) skoor erines statistiliselt oluliselt soo lõikes ($F(1, 591) = 4{,}94$, $p = 0{,}03$, $\eta^2 = 0{,}01$). *Post hoc* test ei andnud statistiliselt olulisi võrdlusi (Joonis 3).

***Impulsiivsus (N5)***

*15-aastaselt raporteeritud stress*

Impulsiivsuse ($n$ = 683) tasemes ilmnes statistiliselt oluline *FTO* genotüübi ja soo vaheline interaktsioon ($F(2, 672) = 6{,}35$, $p = 0{,}002$, $\eta^2 = 0{,}01$). *Post hoc* test ei andnud statistiliselt olulisi võrdlusi (Joonis 2).

*18-aastaselt raporteeritud stress*

Faktoriaalne andmeanalüüs impulsiivsusele ($n$ = 602) näitas piiripealset statistiliselt olulist stressi koguskoori mõju ($F(1, 591) = 3{,}66$, $p = 0{,}056$, $\eta^2 = 0{,}01$) ning statistiliselt olulist *FTO* genotüübi ja soo interaktsiooni ($F(2, 591) = 3{,}11$, $p = 0{,}05$, $\eta^2 = 0{,}01$). *Post hoc* test ei andnud statistiliselt olulisi võrdlusi (Joonis 3).

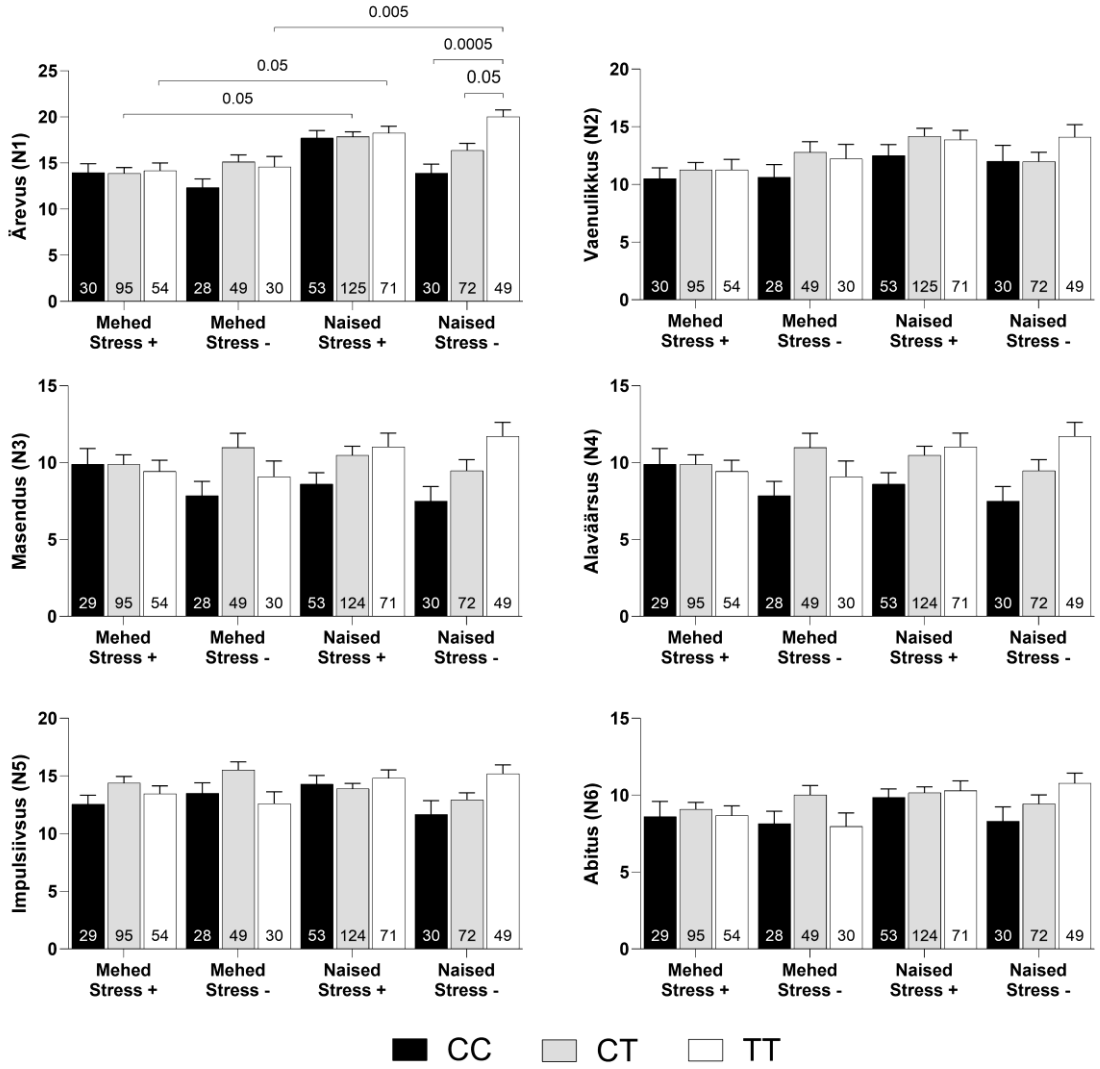
***Abitus/haavatavus (N6)***

*15-aastaselt raporteeritud stress*

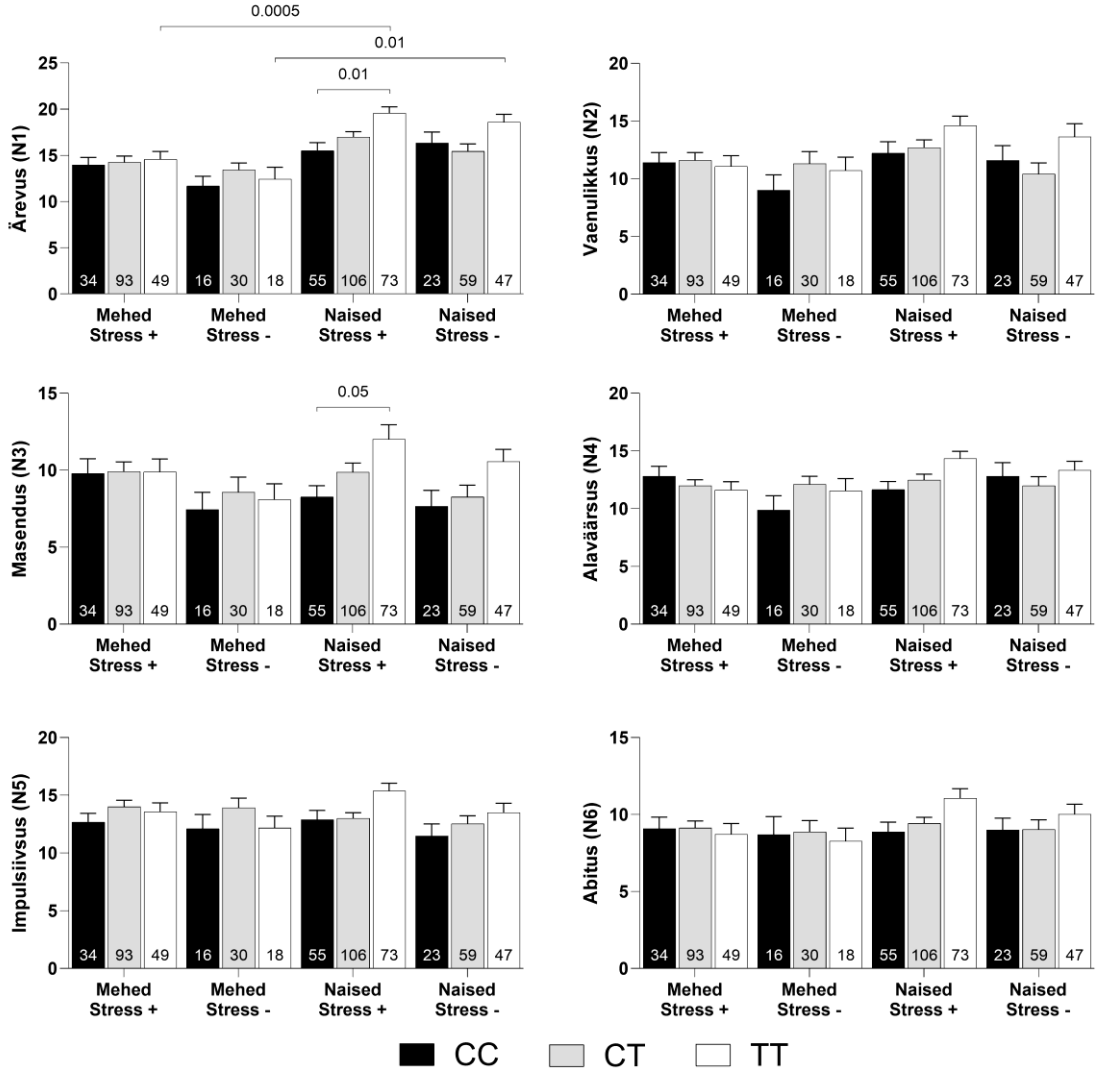
Abituse/haavatavuse ($n$ = 683) skoor erines statistiliselt oluliselt soo lõikes ($F(1, 672) = 7{,}22$, $p = 0{,}01$, $\eta^2 = 0{,}01$). *Post hoc* test ei andnud statistiliselt olulisi võrdlusi (Joonis 2).

*18-aastaselt raporteeritud stress*

Abituse/haavatavuse ($n$ = 602) faktoriaalne ANOVA ei näidanud statistiliselt olulisi efekte ei genotüübi, soo ega stressi koguskoori lõikes (Joonis 3).




*Joonis 2.* Ärevuse, vaenulikkuse, masenduse, alaväärsuse, impulsiivsuse ja abituse keskmised väärtused *FTO* rs1421085 genotüübi, soo ja 15-aastaselt raporteeritud stressikogemuse kategooriate lõikes. Statistiliselt olulised *post hoc* võrdlused on joonisel eristatud graafiliste tähistega.




*Joonis 3.* Ärevuse, vaenulikkuse, masenduse, alaväärsuse, impulsiivsuse ja abituse keskmised väärtused *FTO* rs1421085 genotüübi, soo ja 18-aastaselt raporteeritud stressikogemuse kategooriate lõikes. Statistiliselt olulised *post hoc* võrdlused on joonisel eristatud graafiliste tähistega.

## *HIRM*

### *15-aastaselt raporteeritud stress*

Mõõdetud HIRM ($n$ = 360) erines statistiliselt oluliselt soo lõikes ($F$(1, 349) = 7,42, $p$ = 0,01, $\eta^2$ = 0,02), genotüübi lõikes ($F$(2, 349) = 3,24, $p$ = 0,04, $\eta^2$ = 0,02) ning ilmnes statistiliselt oluline stressisumma ja soo interaktsioon ($F$(1, 349) = 5,04, $p$ = 0,03, $\eta^2$ = 0,01). *Post hoc* test ei andnud uurimisküsimuste seisukohalt asjakohaseid statistiliselt olulisi võrdlusi (Joonis 4).

*18-aastaselt raporteeritud stress*

HIRM ($n$ = 352) skoor erines statistiliselt oluliselt soo lõikes ($F(1, 341) = 6{,}14$, $p = 0{,}01$, $\eta^2 = 0{,}02$). *Post hoc* test ei andnud uurimisküsimuste seisukohalt asjakohaseid statistiliselt olulisi võrdlusi (Joonis 5).

**KURBUS**

*15-aastaselt raporteeritud stress*

Faktoriaalne ANOVA näitas, et ANPS-S KURBUS ($n$ = 360) skoor erines statistiliselt oluliselt soo lõikes ($F(1, 349) = 4{,}57$, $p = 0{,}03$, $\eta^2 = 0{,}01$). *Post hoc* test ei andnud statistiliselt olulisi võrdlusi (Joonis 4).

*18-aastaselt raporteeritud stress*

KURBUS ($n$ = 352) skoor erines statistiliselt oluliselt soo lõikes ($F(1, 341) = 6{,}37$, $p = 0{,}01$, $\eta^2 = 0{,}02$) ning raporteeritud stressi koguskoori lõikes ($F(1, 341) = 4{,}46$, $p = 0{,}04$, $\eta^2 = 0{,}01$). *Post hoc* test ei andnud statistiliselt olulisi võrdlusi (Joonis 5).

***VIHA***

*15-aastaselt raporteeritud stress*

Faktoriaalne ANOVA ei näidanud statistiliselt olulisi seoseid VIHA ($n$ = 360) skoori ja genotüübi, soo ega stressikogemuste vahel (Joonis 4).

*18-aastaselt raporteeritud stress*

Samuti ei ilmnenud statistiliselt olulisi seoseid VIHA ($n$ = 352) skoori ja sõltumatute muutujate vahel (Joonis 5).

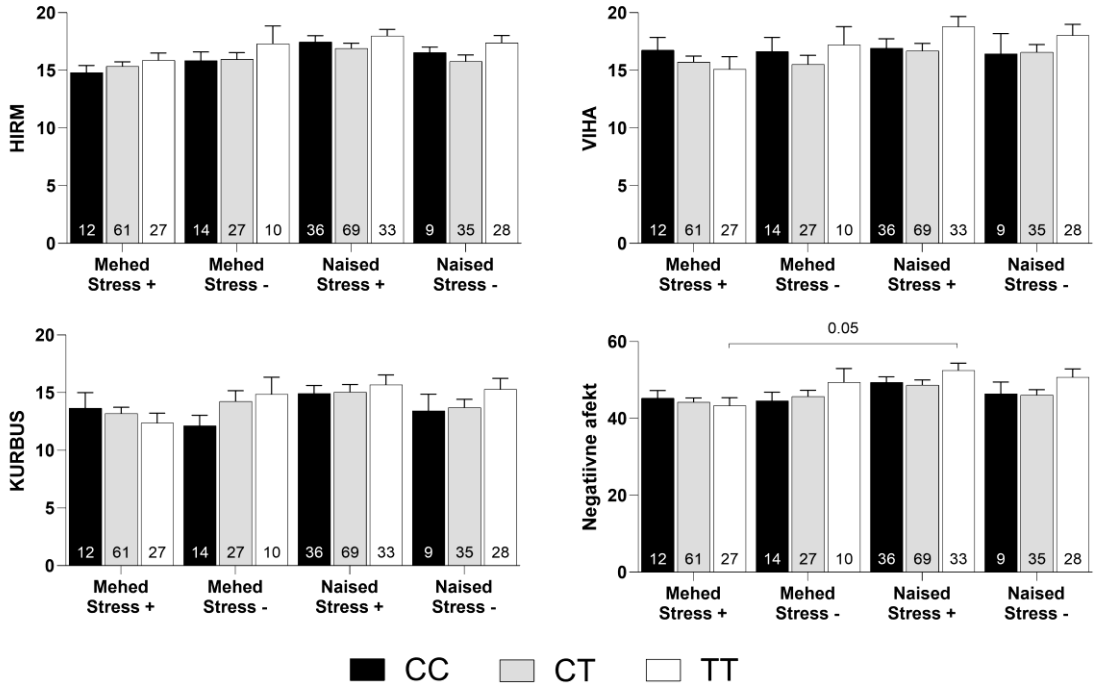
**Negatiivne afektiivsus (ANPS-S koguskoor)**

*15-aastaselt raporteeritud stress*

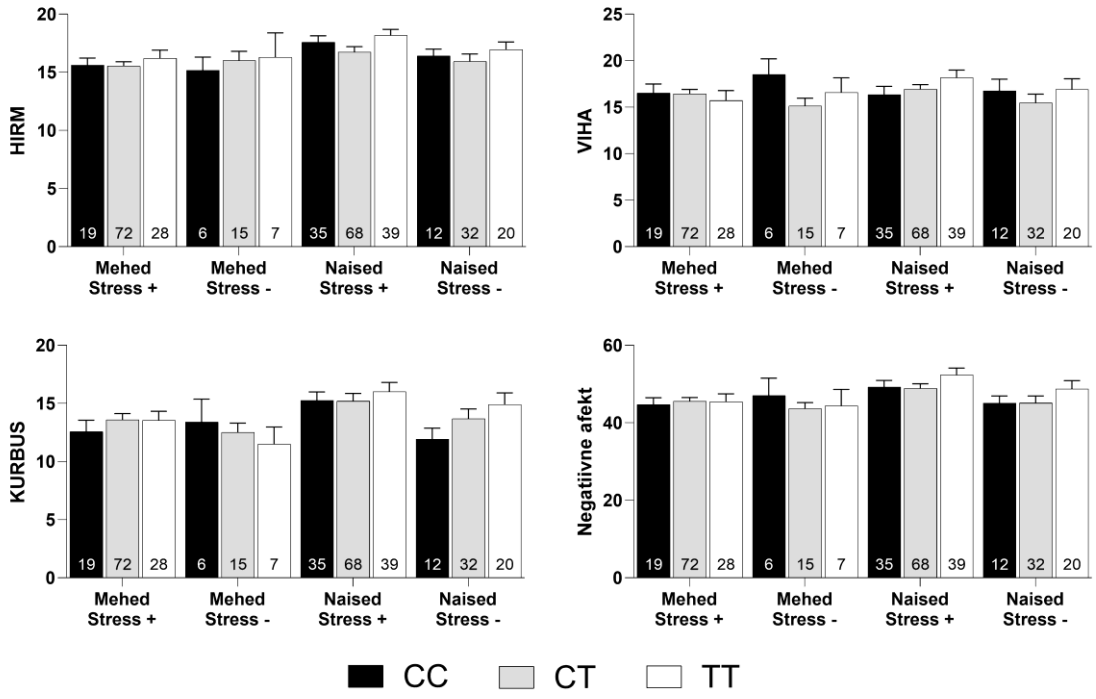
Negatiivse afektiivsuse koguskoori puhul ilmnes statistiliselt oluline sugudevaheline erinevus ($F(1, 349) = 8{,}10$, $p = 0{,}005$, $\eta^2 = 0{,}02$). *Post hoc* test näitas, et TT genotüübiga stressikogemusega naistel oli koguskoor oluliselt kõrgem kui samas kategoorias olevatel meestel ($p < 0{,}05$) (Joonis 4).

*18-aastaselt raporteeritud stress*

Faktoriaalne ANOVA näitas statistiliselt olulist soo mõju ($F(1, 349) = 5{,}35$, $p = 0{,}02$, $\eta^2 = 0{,}02$). *Post hoc* analüüsid ei andnud statistiliselt olulisi võrdlusi (Joonis 5).




*Joonis 4.* HIRM, VIHA, KURBUS ja negatiivne afektiivsus keskmised väärtused *FTO* rs1421085 genotüübi, soo ja 15-aastaselt raporteeritud stressikogemuse kategooriate lõikes. Statistiliselt olulised *post hoc* võrdlused on joonisel eristatud graafiliste tähistega.




*Joonis 5.* HIRM, VIHA, KURBUS ja negatiivne afektiivsus keskmised väärtused *FTO* rs1421085 genotüübi, soo ja 18-aastaselt raporteeritud stressikogemuse kategooriate lõikes. Statistiliselt olulised *post hoc* võrdlused on joonisel eristatud graafiliste tähistega.

## Arutelu

Käesoleva uurimistöö eesmärk oli teha kindlaks, kas ja kuidas on *FTO* geneetiline variatsioon seotud neurootilisuse üldskoori ja selle spetsiifiliste tahkudega täiskasvanueas ning kas see seos sõltub soost ja noorukieas raporteeritud stressirohketest elusündmustest. Uuring tugines Eesti Laste Isiksuse, Käitumise ja Terviseuuringu (ELIKTU) andmetele ning käsitles neurootilisust mitmetahulise konstruktsioonina, hinnates eraldi ka afektiivse neuroteaduse teoorial põhinevaid negatiivseid emotsioonisüsteeme.

Esimese uurimisküsimusena käsitleti, kas *FTO* rs1421085 polümorfism on seotud täiskasvanueas ilmnevate neurootilisuse tunnustega. Genotüübist tulenev peamõju oli statistiliselt oluline nii neurootilisuse üldskoori kui ka ärevuse ja masenduse puhul. Tulemused näitasid, et T-alleeli kandjatel olid nimetatud skoorid keskmiselt kõrgemad, võrreldes C-alleeli homosügootidega, viidates geneetilisele eelsoodumusele. Tulemused

viitavad, et *FTO* rs1421085 võib olla seotud suurenenud neurootilisuse tasemega, sõltumata soost või keskkonnast. Kuigi efektisuurused oli väikesed ($\eta^2 \approx 0{,}01$), on need kooskõlas

isiksusegeneetikas levinud mustritega, kus efektisuurus võib olla tagasihoidlik, kuid koos teiste teguritega, olulise mõjuga (Vukasović ja Bratko, 2015).

Teise uurimisküsimuse eesmärk oli uurida, kas *FTO* rs1421085 polümorfismi mõju neurootilisusele ja selle tahkudele varieerub sõltuvalt soost. Tulemused näitasid mitmete mõõdikute puhul statistiliselt olulisi interaktsioone genotüübi ja soo vahel. Kõige selgemini ilmnesid erinevused ärevuse ja masenduse puhul, kus TT genotüübiga naised skoorisid märgatavalt kõrgemalt kui sama genotüübiga mehed. Samuti ilmnes interaktsioon neurootilisuse üldskoori puhul, kus T-alleeli mõju oli selgem just naissoost osalejate hulgas. Leiud viitavad, et *FTO* rs1421085 geneetiline mõju neurootilisusele ei ole sugude lõikes ühtlane. Genotüübi seos isiksusega – kõrgem neurootilisuse ja selle tahkude, ärevuse ja masenduse tase T-alleeli homosügootidel, ilmnes ainult naistel, TT genotüübiga meestel ei ilmnenud vähimatki tendentsi sarnasele geneetilisele riskimustrile. Cai jt (2024) üle-fenotüübilises assotsiatsiooniuuringus leiti samuti, et *FTO* mõju emotsionaalsele tundlikkusele oli märgatavalt tugevam naiste seas, sõltumata kehakaalust või vanusest. Võimalik, et seda erinevust mõjutavad hormonaalsed mehhanismid, sealhulgas östrogeeni ja stressihormoonide regulatsioon (Heim ja Binder, 2012).

Kurrikoffi (2024) varasemad tulemused samas andmestikus näitasid, et *FTO* rs1421085 mõju neurootilisusele ja impulsiivsusele ilmnes eeskätt naistel ning seda alles 25-aastaselt, viidates võimalikule arengulisele ja soolisele spetsiifikale. Käesolev töö kinnitas neid järeldusi osaliselt – impulsiivsuse puhul statistiliselt olulisi seoseid ei ilmnenud, mis viitab võimalusele, et eelnevas töös nähtud seos võis tuleneda üldise neurootilisuse mõjust. Täpsem neurootilisuse tahkude analüüs võimaldas tuvastada, et neurootilisuse skoori ja *FTO* genotüübi seos tulenes peamiselt ärevuse ja masenduse tahkudest.

Eriti selgelt ilmnes *FTO* seos neurootilisusega ärevuse tahu kaudu. Mitmes analüüsis olid ärevuse skoorid statistiliselt oluliselt kõrgemad TT genotüübiga naistel, sõltumata stressirohkete elusündmuste olemasolust. Siiski näitasid tulemused, et stressirohkete elusündmuste mõju FTO genotüübi ja neurootilisuse vahelisele seosele sõltus sellest, millisest vanusest alates neid sündmusi raporteeriti. See viitab võimalusele, et geneetiline haavatavus võib avalduda erinevalt sõltuvalt stressi ajalisest kontekstist. See kinnitab varasemate uuringute järeldusi, mille kohaselt võib neurootilisuse ja *FTO* vaheline seos olla vahendatud just ärevusest kui kesksemast komponendist (Lahey, 2009; Mulder, 2002; Zavos jt., 2012). Ärevuse tähtsust kinnitavad ka Rakowski jt (2025), kes rõhutavad *FTO* geeniga seotud dopaminergilise tundlikkuse ja emotsionaalse reaktiivsuse seoseid.

Kolmanda uurimisküsimusena uuriti, kas *FTO* mõju sõltub noorukieas kogetud stressist. Nii üldise neurootilisuse kui ka mitme tahu puhul ilmnes, et varasemad stressirohked elusündmused suurendasid T-alleeliga seotud haavatavust. Näiteks masenduse puhul oli TT genotüübiga naiste skoor oluliselt kõrgem võrreldes CC genotüübiga naistega, kui nad mõlemad olid kogenud stressirohkeid sündmusi noorukieas ($p$ = 0,027). Need tulemused on kooskõlas geneetilise ja keskkondliku interaktsiooni mudelitega, mille kohaselt geneetiline eelsoodumus avaldub tugevamalt ebasoodsates oludes (Barlow, 2014; Lugo-Candelas jt., 2020). Antud analüüsist ilmnes, et neurootilisuse/ärevuse seos *FTO* rs1421085 genotüübiga sõltub keskkonnast, teismeeas kogetud stressitekitavatest sündmustest. Tulemuste interpreteerimise muudab keerukaks asjaolu, et genotüübi-isiksuse seos sõltub sellest, mis vanuses stressi raporteeriti – TT genotüübiga naiste kõrgem neurootilisus sõltub 18-aastaselt, aga mitte 15-aastaselt raporteeritud stressist. Teismeiga on aju arengus plastilisuse periood, muuhulgas afektiivse töötlusega ja kortikaalse kontrolliga seotud ajupiirkondades, antud tulemuste põhjal võib oletada keskkonnastiimulite erinevat toimet või interpreteerimist lähtuvalt aju arengu/küpsemise etapist (Heim ja Binder, 2021).

Neljanda uurimisküsimusena käsitleti, kas *FTO* rs1421085 polümorfism on seotud afektiivse neuroteaduse teooriast (Panksepp, 1998) tulenevate negatiivsete emotsioonisüsteemidega - HIRM, KURBUS ja VIHA. Lisaks hinnati nende koondskoori ehk ANPS-S negatiivse afektiivsuse taset. Kuigi osadel skaaladel, eriti HIRM-u puhul, ilmnesid trendid TT genotüübiga naiste kõrgemate skooride suunas, ei olnud need erinevused *post hoc* testis statistiliselt olulised. Seetõttu ei ole võimalik esitada tugevaid järeldusi *FTO* rs1421085 mõju kohta ANPS-S negatiivsetele afektiivsetele süsteemidele. Samas, võttes arvesse Panksepa teooriat, mille kohaselt HIRM, KURBUS ja VIHA moodustavad negatiivse afekti (Panksepp, 1998; Davis ja Panksepp, 2011), ilmnes erinevus 15-aastaselt raporteeritud stressi kategoorias, kus TT genotüübiga naised skoorisid oluliselt kõrgemalt kui sama genotüübi mehed. See viitab võimalikule sugudevahelisele erinevusele *FTO* rs1421085 mõju avaldumises negatiivse afektiivsusega kontekstis. Sellised tulemused toetavad arusaama, et afektiivse neuroteaduse rakendamine võib geneetilistes isiksuseuuringutes pakkuda väärtuslikku lisaperspektiivi.

Käesolev töö kinnitab vajadust käsitleda neurootilisust mitmetasandilise konstruktsioonina. Neurootilisuse tahkude eristamine võimaldas selgelt näha, millised komponendid on *FTO* rs1421085 mõjule tundlikumad. Masendus ja ärevus näitasid selget geneetilise ja keskkondliku haavatavuse koosmõju, samas kui näiteks vaenulikkus ja impulsiivsus ei

avaldanud statistiliselt olulisi seoseid. See viitab sellele, et mitte kõik tahud ei toimi geneetilise haavatavuse kandjatena võrdselt (Naragon-Gainey ja Watson, 2018).

Töö tugevuseks on representatiivne valim, võimalus hinnata neurootilisuse aladimensioonide eristumist ning integreerida geneetilisus ja keskkonnategurid ühisesse analüütilisse mudelisse. Samas tuleb arvestada ka piirangutega – näiteks stressi mõõdeti retrospektiivselt ja eneseraporteeritud küsimustike abil, mis võib suurendada vastamisviga ning sotsiaalse soovitavuse kallutatust (Mõttus jt., 2006). Samuti oli TT genotüübiga meeste osakaal väiksem, mis piirab leidude üldistatavust meeste puhul.

Kokkuvõttes toetab töö arusaama, et *FTO* rs1421085 polümorfism on seotud spetsiifiliste neurootilisuse tahkude, eelkõige ärevuse ja masendusega ning selle mõju avaldub selgemalt naistel ja stressirohketes keskkondades. Need leiud toetavad integreeritud mudelit, mille kohaselt geneetiline haavatavus realiseerub keskkonnategurite kaudu ning mõjutab isiksuse emotsionaalse regulatsiooni komponente. Kuigi ei ole veel selge, kas ja milline praktiline väärtus sellel infol on, panustab uurimistöö siiski antud teema arendamisse.

**Kasutatud kirjandus**

Barlow, D. H. (Ed.). (2014). *Clinical handbook of psychological disorders: A step-by-step treatment manual* (5th ed.). The Guilford Press.

Boulias, K., & Greer, E. L. (2023). Biological roles of adenine methylation in RNA. *Nature Reviews Genetics, 24*(3), 143–160. https://doi.org/10.1038/s41576-022-00534-0

Cai, W., Forsell, Y., Lavebratt, C., & Melas, P. A. (2024). Examining the association between the FTO gene and neuroticism reveals indirect effects on subjective well-being and problematic alcohol use. *Scientific Reports, 14*, 17566. https://doi.org/10.1038/s41598-024-68578-2

Chang, R., Huang, Z., Zhao, S., Zou, J., Li, Y., & Tan, S. (2022). Emerging roles of FTO in neuropsychiatric disorders. *BioMed Research International*, 2022, 2677312. https://doi.org/10.1155/2022/2677312

Costa, P. T., Jr., & McCrae, R. R. (1992). *Revised NEO Personality Inventory (NEO-PI-R) and NEO Five-Factor Inventory (NEO-FFI): Professional manual.* Psychological Assessment Resources.

Davis, K. L., & Panksepp, J. (2011). The brain's emotional foundations of human personality and the Affective Neuroscience Personality Scales. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 35*(9), 1946–1958. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.04.004

Demirkan, A., et al. (2011). Genetic risk profiles for depression and anxiety in adult and elderly cohorts. *Molecular Psychiatry, 16*(7), 773–783. h https://doi.org/10.1038/mp.2010.65

Engel, M., Eggert, C., Kaplick, P. M., Eder, M., Roeh, S., Tietze, L., … & Chen, A. (2018). The role of m6A/mRNA methylation in stress response regulation. *Neuron, 99*(2), 389–403.e9. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.07.009

Harro, J., Laas, K., Eensoo, D., Kurrikoff, T., Sakala, K., Vaht, M., … & Veidebaum, T. (2019). Orexin/hypocretin receptor gene (HCRTR1) variation is associated

with aggressive behaviour. *Neuropharmacology, 156*, 107527. https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2019.02.009

Heim, C., & Binder, E. B. (2012). Current research trends in early life stress and depression: Review of human studies on sensitive periods, gene–environment interactions, and epigenetics. *Experimental Neurology, 233*(1), 102–111. https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2011.10.032

Hess, M. E., Hess, S., Meyer, K. D., Verhagen, L. A. W., Koch, L., Brönneke, H. S., … & Brüning, J. C. (2013). The fat mass and obesity associated gene (FTO) regulates activity of the dopaminergic midbrain circuitry. *Nature Neuroscience, 16*(8), 1042–1048. https://doi.org/10.1038/nn.3449

Kurrikoff, T., Eensoo, D., & Harro, J. (2024). *Obesity-related RNA m6A demethylase gene FTO rs1421085 is associated with neuroticism and impulsivity.* ECNP Conference Abstracts, Poster No. CG24-1729.

Lahey, B. B. (2009). Public health significance of neuroticism. *American Psychologist, 64*(4), 241–256. https://doi.org/10.1037/a0015309

Lugo-Candelas, C., Pang, Y., Lee, S., Cha, J., Hong, S., Ranzenhofer, L., … & Mayer, L. (2020). Differences in brain structure and function in children with the FTO obesity-risk allele. *Obesity Science & Practice, 6*(4), 409–424. https://doi.org/10.1002/osp4.417

Montag, C., & Davis, K. L. (2018). Affective neuroscience theory and personality: An update. *Personality Neuroscience, 1, e12*. https://doi.org/10.1017/pen.2018.10

Mulder, J. D., & de Bruin, E. I. (2022). Type D personality and health behaviors in people living with obesity. *International Journal of Environmental Research and Public Health, 19*(22), 14650. https://doi.org/10.3390/ijerph192214650

Mõttus, R., Pullmann, H., & Allik, J. (2006). Toward more readable Big Five personality inventories. *European Journal of Psychological Assessment, 22*(3), 149–157. https://doi.org/10.1027/1015-5759.22.3.149

Naragon-Gainey, K., & Watson, D. (2018). What lies beyond neuroticism? An examination of the unique contributions of social-cognitive vulnerabilities to internalizing disorders. *Assessment, 25*(2), 143–158. https://doi.org/10.1177/1073191116659741

Panksepp, J. (1998). *Affective neuroscience: The foundations of human and animal emotions.* Oxford University Press.

Rakowski, M., Smith, J. A., & Lee, K. (2025). Genetic influences on neuroticism facets: A genome-wide association study. *Journal of Personality Genetics, 12*(3), 145–158. https://doi.org/10.1016/j.jpg.2025.03.007

Reif, A., Richter, J., Straube, B., Höfler, M., Lueken, U., Gloster, A. T., … & Pauli, P. (2011). MAOA and mechanisms of panic disorder revisited: From bench to molecular psychotherapy. *Molecular Psychiatry, 16*(1), 23–33. https://doi.org/10.1038/mp.2009.123

Romeo, R. D. (2017). The impact of stress on the structure of the adolescent brain: Implications for adolescent mental health. *Brain Research, 1654*, 185–191. https://doi.org/10.1016/j.brainres.2016.02.021

Vaht, M. (2016). The role of oxytocin receptor gene (OXTR) polymorphisms in personality traits and social behavior. *Frontiers in Psychology, 7*, Article 135. https://doi.org/10.3389/fpsyg.2016.00135

Vukasović, T., & Bratko, D. (2015). Heritability of personality: A meta-analysis of behavior genetic studies. *Psychological Bulletin, 141*(4), 769–785. https://doi.org/10.1037/bul0000017

Zavos, H. M. S., Gregory, A. M., & Eley, T. C. (2012). Longitudinal genetic analysis of anxiety sensitivity. *Developmental Psychology, 48*(1), 204–212. https://doi.org/10.1037/a0025523

*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.*

*Kati Lehepuu-Söödor*