



دانشگاه علوم پزشکی
و خدمات بهداشتی درمانی اردبیل

دانشگاه علوم پزشکی اردبیل

دانشکده پزشکی

پایان نامه جهت اخذ درجهٔ دکترای حرفه ای رشته پزشکی

عنوان:

مقایسه اثر فلوکسیتین و محیط غنی شده بر رفتار شبه اضطرابی، یادگیری، حافظه و آستانه درد در
موش های نر بالغ به دنبال استفاده از مهارکننده تریپتوفان هیدروکسیلاز در اوایل زندگی

نگارش:

نونا سخائی

اساتید راهنما:

دکتر حکیمه سعادتی

دکتر خاطره عیسی زاده

مرداد ماه ۱۴۰۱

شماره پایان نامه: ۰۸۷۱

این پایان نامه را ضمن تشکر و سپاس بیکران
و در کمال افتخار و امتنان تقدیم می‌نمایم به:

پدر و مادر عزیز و مهربانم
که در سختی‌ها و دشواری‌های زندگی همواره
یاوری دلسوز و فداکار و پشتیبانی محکم و
مطمئن برایم بوده‌اند.

تقدیم به همسر
به پاس قدر دانی از قلبی آکنده از عشق و
معرفت که لحظه لحظه و قدم به قدم در این
مسیر مرا همراهی نموده است.

تقدیر و تشکر:

از استاد گرامیم سرکار خانم دکتر سعادت
بسیار سپاسگذارم چرا که بدون راهنمایی
های ایشان تامین این پایان نامه بسیار مشکل
می نمود و یاری ها و راهنمایی های بی
چشمداشت ایشان بسیاری از سختی ها را
برایم آسانتر نمودند.

Sex-dependent effects of postweaning exposure to an enriched environment on novel objective recognition memory and anxiety-like behaviors: The role of hippocampal BDNF level

N Sakhaie, F Sadegzadeh, A Mohammadnia, M Dadkhah, H Saadati
International Journal of Developmental Neuroscience 80 (5), 396-408

چکیده: ۱

فصل اول: مقدمه

(۱-۱) اهمیت موضوع و انگیزه تحقیق ۵

(۱-۲) اهداف و فرضیات طرح ۹

(۱-۲-۱) هدف کلی طرح ۹

(۱-۲-۲) اهداف اختصاصی طرح ۹

(۱-۲-۳) فرضیات ۱۰

(۱-۳) تعریف واژه های اختصاصی ۱۳

فصل دوم: بررسی متون

(۲-۱) یادگیری ۱۶

(۲-۱-۱) تعریف یادگیری ۱۶

(۲-۱-۲) انواع یادگیری ۱۶

(۲-۲) حافظه ۲۰

(۲-۳) تشکیلات هیپوکامپ **HIPPOCAMPAL FORMATION** ۲۴

(۲-۴) پلاستیسیته سیناپسی (**SYNAPTIC PLASTICITY**) ۲۶

(۲-۵) سیناپتوژنزیس (**SYNAPTOGENESIS**) ۳۲

(۲-۶) نوروژنزیس (**NEUROGENESIS**) ۳۳

(۲-۷) سروتونین و فلوکستین ۴۲

(۲-۸) پاراکلروفنیل آلانین (**PCPA**) ۵۲

(۲-۹) محیط غنی شده (**ENVIRONMENTL ENRICHMENT**) ۵۵

فصل سوم: مواد و روش کار

(۳-۱) معیار ورود ۶۲

- ۶۲..... (۳-۲) معیار خروج.....
- ۶۲..... (۳-۳) روش گردآوری اطلاعات.....
- ۶۴..... (۳-۴) تست OPEN FIELD.....
- ۶۵..... (۳-۵) آزمون تشخیص شی جدید.....
- ۶۷..... (۳-۶) آزمون حافظه و یادگیری اجتنابی غیر فعال (شاتل باکس).....
- ۶۹..... (۳-۷) تست HOT PLATE.....
- ۷۱..... (۳-۸) دستگاه ماز بعلاوه مرتفع.....
- ۷۲..... (۳-۹) مواد مورد استفاده در این تحقیق.....
- ۷۳..... (۳-۱۰) تجهیزات مورد استفاده در این تحقیق.....
- ۷۳..... (۳-۱۱) روش تجزیه و تحلیل داده ها و بررسی آماری.....
- ۷۴..... (۳-۱۲) ملاحظات اخلاقی.....

فصل چهارم: نتایج

- ۷۶..... (۴-۱) داروی پاراکلروفنیل آلانین باعث کاهش سروتونین در ساختارهای مغزی می شود.....
- ۷۶..... (۴-۲) درمان با پاراکلروفنیل آلانین در اوایل زندگی باعث متورم و غیر طبیعی شدن نورون های نواحی CA3, CA و DG هیپوکمپ می شود.....
- ۷۷..... (۴-۳) بررسی اثر قرارگیری در محیط غنی شده در دوره نوجوانی به دنبال کاهش سروتونین در اوایل زندگی بر رفتارهای شبه اضطرابی در موش های نر در OPEN FIELD.....
- ۸۲..... (۴-۴) بررسی اثر قرارگیری در محیط غنی شده در دوره نوجوانی به دنبال کاهش سروتونین در اوایل زندگی بر رفتارهای شبه اضطرابی در EPM.....
- ۸۶..... (۴-۵) قرارگیری در محیط غنی شده در دوره نوجوانی به دنبال کاهش سروتونین در اوایل زندگی باعث بهبود حافظه اجتنابی غیر فعال می شود.....
- ۸۸..... (۴-۶) قرارگیری در محیط غنی شده در دوره نوجوانی به دنبال کاهش سروتونین در اوایل زندگی باعث بهبود حافظه تشخیص شی جدید می شود.....
- ۹۱.....

- (۴-۷) بررسی اثر قرارگیری در محیط غنی شده در دوره نوجوانی به دنبال کاهش سروتونین در اوایل زندگی بر آستانه پاسخ به محرک حرارتی ۹۳
- (۴-۸) بررسی اثر مصرف فلوکستین در دوره نوجوانی به دنبال کاهش سروتونین در اوایل زندگی بر رفتارهای شبه اضطرابی در OPEN FIELD د موش های صحرایی نر جوان ۹۴
- (۴-۹) بررسی اثر مصرف فلوکستین در دوره نوجوانی به دنبال کاهش سروتونین در اوایل زندگی بر رفتارهای شبه اضطرابی در EPM در موش های صحرایی نر ۹۸
- (۴-۱۰) بررسی اثر مصرف فلوکستین در دوره نوجوانی به دنبال کاهش سروتونین در اوایل زندگی بر حافظه اجتنابی غیر فعال در موش های صحرایی نر در شاتل باکس ۱۰۰
- (۴-۱۱) بررسی اثر کاهش سروتونین در اوایل زندگی و به دنبال آن مصرف فلوکستین در دوره نوجوانی بر حافظه تشخیص شی جدید در موش های نر ۱۰۲
- (۴-۱۲) بررسی اثر مصرف فلوکستین در دوره نوجوانی به دنبال کاهش سروتونین در اوایل زندگی بر آستانه پاسخ به محرک حرارتی ۱۰۳
- (۴-۱۳) بررسی اثر مصرف فلوکستین و/یا زندگی در محیط غنی شده در دوره نوجوانی به دنبال کاهش سروتونین در اوایل زندگی بر رفتارهای شبه اضطرابی در OPEN FIELD د موش های صحرایی نر جوان ۱۰۴
- (۴-۱۴) بررسی اثر مصرف فلوکستین و / یا قرارگیری در محیط غنی شده در دوره نوجوانی به دنبال کاهش سروتونین در اوایل زندگی بر رفتارهای شبه اضطرابی در EPM در موش های نر ۱۰۸
- (۴-۱۵) بررسی اثر مصرف فلوکستین و/یا زندگی در محیط غنی در دوره نوجوانی به دنبال کاهش سروتونین در اوایل زندگی بر حافظه اجتنابی غیر فعال ۱۱۱
- (۴-۱۶) بررسی اثر کاهش سروتونین در اوایل زندگی و به دنبال آن مصرف فلوکستین و/یا زندگی در محیط غنی در دوره نوجوانی بر حافظه تشخیص شی جدید در موش های نر ۱۱۳
- (۴-۱۷) بررسی اثر مصرف فلوکستین و /یا زندگی در محیط غنی در دوره نوجوانی به دنبال کاهش سروتونین در اوایل زندگی بر آستانه پاسخ به محرک حرارتی ۱۱۵

فصل پنجم: بحث و نتیجه گیری

- (۵-۱) داروی پاراکلروفنیل آلانین باعث کاهش سروتونین در ساختارهای مغزی می شود ۱۱۷
- (۵-۲) اثرات PCPA در اوایل زندگی بر اعمال شناختی موش های صحرایی نر جوان ۱۱۷
- (۵-۳) بررسی اثر قرارگیری در محیط غنی شده در دوره نوجوانی به دنبال کاهش سروتونین در اوایل زندگی
زندگی بر اعمال شناختی موش های صحرایی نر جوان ۱۱۹
- (۵-۴) بررسی اثر مصرف فلوکستین در دوره نوجوانی به دنبال کاهش سروتونین در اوایل زندگی بر اعمال
شناختی موش های صحرایی نر جوان ۱۲۳
- (۵-۵) بررسی اثر مصرف فلوکستین و یا زندگی در محیط غنی شده در دوره نوجوانی به دنبال کاهش سروتونین
در اوایل زندگی بر اعمال شناختی موش های صحرایی نر جوان ۱۲۵
- (۵-۶) نتیجه گیری ۱۲۸
- (۵-۷) پیشنهادات برای پژوهش های آتی ۱۳۰

AMPA: α _Amino_3_Hydroxy_5_Methyl_4_Isoxazole Propionic Acid

AMPAR: AMPA receptors

C AMP: Cyclic Adenosine Monophosphate

CA: Cornu Ammonis

CNS: Central Nervous System

CREB: cAMP response element binding protein

DG: Dentate Gyrus

DMSO: Dimethyl Sulfoxide

DRN: dorsal raphe nucleus

EC: Entorhinal Cortex

EE: Environmental Enrichment

EEG: Electroencephalography

EPSP: Excitatory Post Synaptic Potential

EGF: Epidermal Growth Factor

FGF_2: Fibroblast Growth Factor_2

GABA: Gamma Aminobutyric Acid

GLU: glutamate

HF: Hippocampal Formation

5-HT: 5-Hydroxytryptamin (Serotonin)

IVC: Intraventricular Catheter

IEG: Immediate early genes

L&M: Learning & Memory

LGN: lateral geniculate nucleus

LTD: Long Term Depression

LTP: Long Term Potentiation

MAO: Monoamine oxidases

MRNA: Messenger Ribonucleic Acid

MTL: medial temporal lobe

NGF: Nerve Growth Factor

NMDA: N_Methyl_D_Aspartate

NMDAR: N_Methyl_D_Aspartate Receptor

NSCs: Neural Stem Cells

NSPC: neural stem/progenitor cells

NSF: National Sleep Foundation

NT_3: Neurotrophin 3

NO: Nitric oxide

OB: Olfactory bulb

PCR: Polymerase Chain Reaction

PKA: Protein Kinase A

RC: Recurrent Collaterals

RMS: Rostral migratory stream

RNA: Ribonucleic Acid

RT: Reverse Transcriptase

SC: Subcutaneous

TrK: Tyrosine Kinase

TrKA: Tyrosine Kinase A

TrKB: Tyrosine Kinase B

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor

مقایسه اثر فلوکسیتین و محیط غنی شده بر رفتار شبه اضطرابی، یادگیری، حافظه و آستانه درد در موش های نر بالغ به دنبال استفاده از مهارکننده تریپ توفان هیدروکسیلاز در اوایل زندگی

چکیده:

زمینه:

مرحله نوزادی یک مرحله تکامل نورونی و زمانی حساس برای پیشرفت شبکه های عصبی می باشد که هرگونه اختلال در این دوره میتواند موجب اختلالات تکاملی مانند مشکلات روانی از جمله اختلالات شبه اضطرابی، مشکلات یادگیری و حافظه و اختلال در آستانه درد در دوران بزرگسالی شود. تریپتوفان هیدروکسیلاز آنزیمی است که در ساخت نوروترنسمیتر سروتونین نقش دارد و مهار آن بواسطه مهارکننده های تریپ-توفان هیدروکسیلاز موجب کاهش سطوح سروتونینی می شود. با توجه به اینکه سروتونین یک نوروترنسمیتر مهم در مغز میباشد که در دوره تکامل و در سراسر زندگی فرد در مغز وجود دارد ، کاهش آن در اوایل زندگی منجر به اختلالات تکاملی در بزرگسالی خواهد گشت. در حال حاضر برای اختلالاتی که با کاهش سطوح سروتونینی رو به روهستند از داروهای SSRI(selective serotonin reuptake inhibitor) مانند فلوکسیتین استفاده میشود.

محیط غنی شده (environmental enrichment) شامل تحریکات مغزی توسط زندگی اجتماعی و فیزیکی وعوامل ترغیب کننده می باشد که هرچه این محیط محرک تر باشد

بیشتر موجب گسترش سیناپس های هیپوکمپی می شود. این تحریکات در نهایت منجر به افزایش یادگیری و همچنین بهبود اختلالات شناختی میشوند.

هدف:

بررسی اثر مقایسه ای فلوکسیتین و محیط غنی شده به عنوان درمانی برای اختلالات شبه اضطرابی ، یادگیری و حافظه و آستانه درد تا به حال صورت نگرفته و اثرات مثبت محیط غنی شده بر این اختلالات ناشناخته باقی مانده است، لذا پژوهش حاضر با هدف بررسی تاثیرات فلوکسیتین و محیط غنی شده بر اختلالات ذکر شده و مقایسه ی آن ها طراحی شده است.

مواد و روش ها:

پس از تصویب عنوان و دریافت کد اخلاق از دانشگاه علوم پزشکی اردبیل 56 سر بچه موش نر از موش های حامله نژاد ویستار از انیستیتو پاستور ایران تهیه شد و در شرایط نوری ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی و دمای 23 ± 1 درجه سانتیگراد نگهداری و آب و غذای کافی در مدت آزمایش در اختیار آنها قرار گرفت. نوزاد ها در روز ۲۱ پس از تولد از شیر گرفته و به تفکیک گروه نگهداری شدند. در این مطالعه نوزادان نر به 7 گروه 8 تایی تقسیم شدند که برای تاثیر مهار کننده تریپ توفان هیدروکسیلاز ، فلوکسیتین و محیط غنی شده مورد ارزیابی قرار گرفتند.

نتایج:

نتایج به دست آمده نشان داد که تجویز داروی پاراکلروفنیل آلانین (PCPA) در دوره نوزادی با دوز 100 µg/kg باعث اختلال در تست های رفتاری و در نتیجه کاهش سروتونین در ساختار مغزی می شود. اختلال حافظه اجتنابی غیرفعال و حافظه تشخیص شی جدید نشان داد که مهار انزیم تریپتوفان هیدروکسیلاز توسط پاراکلروفنیل آلانین با دوز 100 mg/kg باعث اختلال و کاهش حافظه می شود. از طرف دیگر یافته های مطالعه حاضر نشان داد که استفاده از داروی فلوکستین باعث بهبود قابل توجه در حافظه از جمله حافظه اجتنابی غیر فعال نسبت به گروه کنترل می شود. همچنین قرار گرفتن در معرض EE ، اختلال شناختی ناشی از کاهش سروتونین را جبران می کند و زندگی در شرایط محیط غنی شده یک مداخله غیر دارویی است که در کنار فلوکستین باعث افزایش مضاعف یادگیری و حافظه در موش های سالم میشود.

نتیجه گیری: هر دو روش محیط غنی شده و فلوکستین قابلیت جبران آسیب ها بر اعمال شناختی را داشتند. بنابراین میتوان از محیط غنی شده به عنوان یک روش درمانی در کنار فلوکستین یا حتی بجای آن استفاده نمود.

کلمات کلیدی:

فلوکستین ، محیط غنی شده ، رفتار شبه اضطرابی، یادگیری، حافظه ،آستانه درد ، مهارکننده تریپ-توفان هیدروکسیلاز