



دانشگاه علوم پزشکی  
و خدمات بهداشتی درمانی اردبیل

دانشگاه علوم پزشکی اردبیل  
دانشکده پزشکی  
پایان نامه جهت اخذ دکترای پزشکی عمومی

عنوان:

تاثیر ملاتونین بر روی عملکردهای شناختی و فاکتور BDNF و TNF-alpha در  
موش های مبتلا به چاقی

نگارش:

ثریا منثوری

اساتید راهنما:

دکتر محمد امانی

دکتر علی عابدی

استاد مشاور:

دکتر پرهام محمدی

آبان ۱۴۰۱

شماره پایان نامه: پ/پ/۰۷۷



ماحصل آموخته هایم را تقدیم می کنم به آنان که مهر آسمانی شان آرام بخش آلام زمینی ام

است

به استوارترین تکیه گاهم ، دستان پر مهر پدرم

به سبزترین نگاه زندگیم ، چشمان مادرم

که هرچه بکوشم قطره ای از دریای بی کران مهربانیتان را سپاس نتوانم بگویم.

و تقدیم به همراه همیشگیم برادر عزیزم

به مصداق «من لم یشکر المخلوق لم یشکر الخالق» بسی شایسته است از استاد فرهیخته و

بزرگوام آقای دکتر محمد امانی که بدون راهنمایی های ایشان تامین این پایان نامه بسیار مشکل

می نمود تقدیر و تشکر نمایم.

از سایر اساتید آقای دکتر عابدی و آقای دکتر پرهام محمدی بخاطر همه ی حمایت هایشان طی

این دوره ی تحصیلی تشکر می کنم.

## فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۱	چکیده.....
<b>فصل اول : مقدمه</b>	
۴	۱-۱- مقدمه، اهمیت موضوع و انگیزه تحقیق.....
۹	۱-۲- تعریف واژه های کلیدی.....
۹	۱-۲-۱- ملاتونین.....
۱۰	۱-۲-۲- عملکردهای شناختی.....
۱۱	۱-۲-۳- <i>BDNF</i> .....
۱۲	۱-۲-۴- <i>TNF-alpha</i> .....
۱۲	۱-۳- اهداف.....
۱۲	۱-۳-۱- هدف کلی.....
۱۳	۱-۳-۲- اهداف اختصاصی.....
۱۳	۱-۳-۳- هدف کاربردی.....
۱۳	۱-۳-۴- فرضیات یا سوالات پژوهش.....
<b>فصل دوم : بررسی متون</b>	
۱۹	۲-۱- یادگیری و حافظه.....
۲۱	۲-۱-۱- انواع یادگیری.....
۲۲	۲-۱-۲- پردازش حافظه.....
۲۵	۲-۱-۳- شکل پذیری سیناپسی.....
۲۷	۲-۲- تشکیلات هیپوکامپ.....
۲۸	۲-۲-۱- شکنج دندانۀ دار.....

۲۹	..... ۲-۲-۲- هیپوکامپ
۲۹	..... ۲-۲-۳- قشر آنتورینال
۳۰	..... ۲-۲-۴- مسیر های ورودی و خروجی هیپوکامپ
۳۲	..... ۲-۳- عوامل موثر در فرایند حافظه و یادگیری
۳۳	..... ۲-۴- فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز <i>BDNF</i>
۳۴	..... ۲-۵- ملاتونین
۳۸	..... ۲-۶- چاقی

### فصل سوم : مواد و روش کار

۴۳	..... ۳-۱- نوع مطالعه در این پژوهش
۴۳	..... ۳-۲- جامعه آماری و نمونه مورد مطالعه
۴۳	..... ۳-۳- مکان و زمان انجام مطالعه
۴۳	..... ۳-۴- معیار ورود
۴۳	..... ۳-۵- معیار خروج
۴۳	..... ۳-۶- روش گردآوری اطلاعات
۴۴	..... ۳-۷- گروه بندی
۴۵	..... ۳-۸- مطالعات رفتاری
۴۵	..... ۳-۸-۱- آزمون ماز <i>Y</i> شکل
۴۶	..... ۳-۸-۲- آزمون تشخیص شی جدید
۴۷	..... ۳-۸-۳- آزمون ماز آبی موریس
۴۷	..... ۳-۹- اندازه گیری فاکتور های التهابی و نوروتروفیک
۴۸	..... ۳-۱۰- روش تجزیه تحلیل داده ها و بررسی آماری
۴۸	..... ۳-۱۱- ملاحظات اخلاقی

### فصل چهارم : نتایج

۵۰	..... ۴-۱- نتایج مربوط به افزایش وزن بدن
----	------------------------------------------

۴-۲- نتایج مربوط به ماز  $Y$  ..... ۵۲

۴-۳- نتایج مربوط به تشخیص شی جدید ..... ۵۴

۴-۴- نتایج مربوط به ماز آبی موریس ..... ۵۶

۴-۵- نتایج مربوط به سیتوکین های التهابی هیپوکامپ ..... ۵۸

۴-۶- نتایج مربوط به فاکتور نوروتروفیک هیپوکامپ ..... ۶۰

## فصل پنجم: بحث و نتیجه گیری ۶۲

۵-۱- بحث ..... ۶۳

۵-۲- نتیجه گیری ..... ۶۶

۵-۳- پیشنهادات برای مطالعات آینده ..... ۶۷

منابع ..... ۶۸

## فهرست اشکال

عنوان	صفحه
شکل ۱-۲: طبقه بندی انواع حافظه .....	۲۱
شکل ۲-۲: هیپوکامپ و ارتباطات آن .....	۳۱
شکل ۲-۳: مسیرهای ورودی و خروجی هیپوکامپ .....	۳۳
شکل ۲-۴: تولید ملاتونین از مغز .....	۳۶
شکل ۲-۵: ساخت ملاتونین داخل سلول های پینه آل .....	۲۶
شکل ۱-۳: جدول شماتیک زمانی روش آزمایش .....	۴۴
شکل ۲-۳: آزمون ماز Y شکل .....	۴۶
شکل ۱-۴: ارزیابی وزن بدن در موش ها .....	۵۰
شکل ۲-۴: ارزیابی حافظه کاری در موش ها .....	۵۱
شکل ۳-۴: ارزیابی حافظه تشخیص در موش ها .....	۵۲
شکل ۴-۴: بررسی حافظه فضایی در موش ها .....	۵۳
شکل ۴-۵: ارزیابی سایتوکاین های التهابی در هیپوکامپ موش ها .....	۵۴

## فهرست اختصارات انگلیسی

**AD:** Alzheimer disease

**AMPA:**  $\alpha$ -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid

**BMI:** Body mass index

**BDNF:** Brain derived neurotrophic factor

**CAMP:** Cyclic adenosine monophosphate

**CNS:** Central nervous system

**CaMK II:**  $Ca^{2+}$ /calmodulin-dependent protein Kinase II

**CREB:** cAMP response element binding

**Cdks:** Cyclin-dependent kinase

**DG:** Dentate gyrus

**DMSO:** Dimethyl sulfoxide

**EC:** Entorhinal cortex

**HFS:** High frequency stimulation

**HF:** Hippocampal formation

**KA:** Kainate receptor

**L&M:** Learning and memory

**LTD:** Long term depression

**LTP:** Long term potentiation

**NMDA:** N-methyl-D-aspartate

**NMDAR:** N-methyl-D-aspartate receptor

**MCI:** Mild cognitive impairment



**PKMζ:** Protein kinase M-zeta

**PKA:** Protein kinase A

**PKC:** Protein kinase C

**SC:** Subcutaneous

**TrKA:** Tyrosine kinase A

**TNF-alpha:** Tumor necrosis factor alpha

تاثیر ملاتونین<sup>۱</sup> بر روی عملکردهای شناختی و فاکتور BDNF<sup>۲</sup> و TNF-alpha<sup>۳</sup> در موش های

مبتلا به چاقی

## چکیده

زمینه: اضافه وزن و چاقی با افزایش خطر ابتلا به زوال عقل (دمانس) و نقص های شناختی مرتبط است. التهاب عصبی یکی از مهم ترین مکانیسم ها در اختلال شناختی در بیماران چاق است. در سال های اخیر، گفته شده هورمون ملاتونین اثرات درمانی برای کاهش حافظه در چندین بیماری عصبی دارد. با این حال، اثرات ملاتونین بر عملکرد شناختی در چاقی هنوز نیاز به شفاف سازی دارد.

هدف: هدف از این مطالعه تعیین این است که آیا درمان با ملاتونین می تواند اختلال شناختی را در موش های چاق بهبود بخشد یا خیر.

**مواد و روش ها:** برای این منظور، موش های نر نژاد C57BL6 به مدت ۲۰ هفته با رژیم غذایی پرچرب (HFD) تحت درمان قرار گرفتند تا چاقی را القا کنند. حیوان به مدت ۸ هفته ملاتونین دریافت کرد. عملکردهای شناختی با استفاده از ماز Y، آزمون تشخیص شی و ماز آبی موریس ارزیابی شدند. سایتوکاین های التهابی از جمله فاکتور نکروز تومور (TNF)- $\alpha$ ، اینترفرون- $\gamma$  (IFN)، و اینترلوکین-IL) 17A و فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز (BDNF) در هیپوکامپ موش های چاق اندازه گیری شدند.

**نتایج:** نتایج نشان می دهد که چاقی ناشی از HFD با افزایش IFN- $\gamma$  و IL-17A و کاهش سطح BDNF در هیپوکامپ موش ها به طور قابل توجهی حافظه کاری، فضایی و حافظه را مختل می کند. از سوی

<sup>1</sup> Melatonin

<sup>2</sup> Brain derived neurotrophic factor

<sup>3</sup> Tumor necrosis factor alpha

دیگر، درمان با ملاتونین به طور موثری تمام اختلالات شناختی را بهبود بخشید و  $TNF-\alpha$  ،  $IFN-\gamma$  و  $IL-17A$  را کاهش داد و سطوح BDNF را در هیپوکامپ موش‌های چاق افزایش داد.

نتیجه گیری: طور کلی، این مطالعه نشان می دهد که درمان با ملاتونین می تواند نقش مفیدی در درمان اختلال شناختی در چاقی داشته باشد.

واژه‌های کلیدی: فعالیت بدنی ، سندرم متابولیک<sup>۴</sup> ، حافظه ، شناخت ، هیپوکامپ<sup>۵</sup> ، موش.

---

<sup>4</sup> Metabolic syndrome

<sup>5</sup> Hippocampus