



دانشگاه علوم پزشکی  
و خدمات بهداشتی درمانی اردبیل

دانشگاه علوم پزشکی اردبیل

دانشکده پزشکی

پایان نامه جهت اخذ درجهٔ دکترای حرفه ای رشته پزشکی

اثرات مهار گیرنده گابا در اوایل زندگی بر اعمال شناختی رتهای نر بالغ محروم از خواب

نگارش:

مریم روشنی

اساتید راهنما:

دکتر حکیمه سعادتی

دکتر محمد امانی

مهر ماه ۱۴۰۲

شماره پایان نامه:

۰۱۰۱۹

## باتشکر و قدردانی فراوان از:

اساتید گرانمایه و بزرگوارم خانم دکتر حکیمه سعادت‌ی و دکتر محمد امانی که صمیمانه و مخلصانه مرا از گنجینه علم و معرفت خودشان بهره‌مند ساختند، برای تمام حمایت‌ها و زحمات بی‌دریغ‌شان در طول دوره تحصیل کمال تشکر را دارم.

## فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۱.....	چکیده.....
۴.....	فصل اول.....
۵.....	مقدمه.....
۵.....	۱-۱ تعاریف و توضیحات:
۵.....	۱-۱-۱ مقدمه.....
۹.....	۱-۲ یادگیری.....
۹.....	۱-۳ انواع یادگیری.....
۹.....	۱-۳-۱ یادگیری ارتباطی یا همخوان (ASSOCIATIVE).....
۱۰.....	۱-۳-۲ یادگیری غیر ارتباطی یا ناهمخوان (NON ASSOCIATION).....
۱۰.....	۱-۳-۳ عادت کردن (HABITUATION).....
۱۱.....	۱-۳-۴ احساس شدن.....
۱۲.....	۱-۴ حافظه.....
۱۶.....	۱-۵ نوروترانسمیتر.....
۱۷.....	۱-۶ خواب.....
۱۹.....	۱-۷ نقش تعدیل کننده های عصبی در چرخه خواب.....
۲۰.....	۱-۸ خواب و حافظه.....
۲۳.....	۱-۹ محرومیت از خواب ، حافظه و انعطاف پذیری سیناپسی.....
۲۴.....	۱-۱۰ اهمیت موضوع و انگیزه پژوهش.....
۲۷.....	۱-۱۱ اهداف و فرضیات طرح:
۲۷.....	۱-۱۱-۱ اهداف کلی:

۲۷.....	۱-۱۱-۲ هدف اختصاصی:
۲۸.....	۱-۱۱-۳ فرضیات طرح:
۲۸.....	۱-۱۱-۴ اهداف کاربردی:
۲۹.....	۱-۱۵: تعاریف واژه اختصاصی .....
۲۹.....	۱-۱۶ تعریف واژه های کلیدی .....
۲۹.....	۱-۱۶-۱ یادگیری (LEARNING) .....
۳۰.....	۱-۱۶-۲ حافظه (MEMORY) .....
۳۰.....	۱-۱۶-۳ پره فرونتال (PREFRONTAL) .....
۳۰.....	۱-۱۶-۴ گاما آمینو بوتریک اسید (GABA) .....
۳۴.....	فصل دوم.....
۳۴.....	بررسی متون .....
۳۵.....	۲-۱ پیشینه پژوهش .....
۴۲.....	فصل سوم.....
۴۲.....	مواد و روش کار .....
۴۲.....	۳-۱ نوع مطالعه .....
۴۲.....	۳-۲ جامعه ی آماری، روش نمونه گیری و جمع بندی .....
۴۳.....	۳-۳ روش اجرا و گردآوری اطلاعات .....
۴۹.....	۳-۴ روش تجزیه و تحلیل داده ها .....
۴۹.....	۳-۵ ملاحظات اخلاقی .....
۵۵.....	۳-۶ جدول متغیرهای مطالعه .....
۵۷ .....	فصل چهارم.....

نتایج ۱-۴ اثرات بلوکه کردن گیرنده های GABA در اوایل زندگی بر رفتارهای شبه اضطرابی در موش های محروم از خواب در OPEN FIELD.....	۵۸
۲-۴ اثر محرومیت از خواب بر رفتارهای شبه اضطرابی و فعالیت حرکتی در موش های جوان به دنبال مهار گیرنده های گابادر اوایل زندگی در EPM-----	۶۱
۳-۴ بررسی اثر مهار گیرنده های گابا توسط بیکوکولین در اوایل زندگی بر یادگیری و حافظه فضایی در موش های محروم از خواب.....	۶۴
۴-۴ بررسی اثر مهار گیرنده های گابا توسط بیکوکولین در اوایل زندگی بر درصد تناوب در موش های محروم از خواب.....	۶۳
فصل پنجم.....	۷۲
بحث و نتیجه گیری.....	۷۲
۲-۵ پیشنهادات.....	۸۰

## فهرست جداول

شکل ۱-۱ انواع یادگیری.....	۱۲
شکل ۱-۲ طبقه بندی انواع حافظه.....	۱۴
شکل ۲-۳ دستگاه محرومیت از خواب.....	۴۴
شکل ۲-۳ تست اپن فیلد.....	۴۵
شکل ۳-۳ تست Y Maze.....	۴۶
شکل ۳-۴ تست ماز ابی.....	۵۱
جدول ۳-۱ متغیرهای مطالعه.....	۵۳

نمودار ۴-۱: اثرات مه‌ار گیرنده های

گابا.....۵۹

نمودار ۴-۲: اثر محرومیت از خواب بر رفتارهای شبه اضطرابی و فعالیت حرکتی .....۶۲

نمودار ۴-۳ اثر مه‌ار گیرنده های گابا توسط بیکوکولین بر یادگیری و حافظه فضایی

.....۶۴

نمودار ۴-۴ اثر محرومیت از خواب در دوران جوانی به دنبال مه‌ار گیرنده بردرصد

تناوب.....۶۷

نمودار ۴-۵ اثر مه‌ار گیرنده های گابا توسط بیکوکولین بر میزان فاکتور های انتی اکسیدانی.....۶۹

## فهرست علائم اختصاری

**GABA** : Gamma Aminobutiric Acid

**SOD**: superoxide Dismutase

**DMSO**: Dimethyl Sulfoxide

**REM**: Rapid Eye Movement

**NREM**: Non Rapid Eye Movement

**LTD**: Long Term Depression

**LTP**: Long Term Potention

**SD**: Sleep Deprivation

**GPX**: Glutathion Peroxidase

**MDA**: Malondialdehyde

**NMDA**: N-Methyl-D-Aspartic acid

اثرات مهار گیرنده گابا در اوایل زندگی بر اعمال شناختی رتهای نر بالغ محروم از خواب

### چکیده:

زمینه: نوروترانسمیترها به عنوان اجزا جدایی ناپذیر در شبکه ارتباطی پیچیده سیستم عصبی مرکزی (CNS) و سیستم عصبی محیطی (PNS) عمل می‌کنند. تغییر در عملکرد سیستم گابارژیک می‌تواند بر رفتار خواب و اعمال شناختی در حیوانات محروم از خواب اثر داشته باشد.

هدف: با توجه به اثرات و نقش گابا در اوایل زندگی بر رشد و توسعه ی نورونی و با توجه به نقش مهم این رسپتورها در تنظیم سیکل خواب و بیداری سعی بر این شده است که در این مطالعه اثرات استفاده از آنتاگونیست گیرنده های GABA A در دوران اولیه ی زندگی بر اعمال شناختی رتهای نر محروم از خواب بررسی شود.

**مواد و روش ها:** در این مطالعه چهار گروه ۱۰ تایی از نوزادان نر پس از تولد از مادران انتخاب شدند. گروه اول گروه کنترل (دریافت کننده DMSO) - گروه دوم دریافت کننده بیکوکولین ( $300 \mu\text{g/kg}$  در روزهای ۷،۹ و ۱۱) - گروه سوم محروم از خواب - گروه چهارم دریافت کننده بیکوکولین + محروم از خواب بودند. تست های رفتاری مختلف با استفاده از تست open field ، ماز بعلاوه ای شکل مرتفع (EPM) به منظور بررسی استرس در موش ها انجام شد. اثر بلوکه کردن گیرنده های گابا بر اعمال شناختی در موش های محروم از خواب با استفاده از تست ماز آبی موریس و ماز Y بررسی شد. سپس بعد از بیهوش کردن حیوان قشر پره فرونتال موش برای اندازه گیری فاکتورهای آنتی اکسیدان و استرس اکسیداتیو بعد از القاء محرومیت از خواب خارج شد.



**یافته ها:** یافته های ما نشان دادند که مهار گیرنده های گابا توسط بیکوکولین در اوایل زندگی باعث کاهش رفتارهای شبه اضطرابی در حیوانات محروم از خواب شد. مهار گیرنده های گابا توسط بیکوکولین در اوایل زندگی رفتارهای شبه اضطرابی را در گروه Bi+SD به طور معناداری ( $P < 0.05$ ) نسبت به گروه SD کاهش داد. محرومیت از خواب باعث کاهش یادگیری و حافظه فضایی کوتاه مدت شد در صورتیکه مهار گیرنده های گابا در اوایل زندگی از کاهش یادگیری و حافظه فضایی در حیوانات محروم از خواب جلوگیری کرد. نتایج مطالعه حاضرهمچنین نشان داد که مهار گیرنده های گابا در اوایل زندگی و محرومیت از خواب اثر معناداری بر درصد تناوب در Y maze ندارد. مهار گیرنده های گابا توسط بیکوکولین در اوایل زندگی باعث افزایش فاکتورهای آنتی اکسیدانی (SOD و GPx) و کاهش MDA در قشر پره فرونتال موش های محروم از خواب شد.

**نتیجه گیری:** نتایج مطالعه حاضر نشان داد که با توجه به تست open field، ماز بعلاوه ای شکل مرتفع مهار گیرنده های گابا در اوایل زندگی مانع از رفتار های شبه اضطرابی موش ها در بزرگسالی می شوند. مهار گیرنده های گابا توسط بیکوکولین در اوایل زندگی باعث بهبود یادگیری و حافظه فضایی در موش های محروم از خواب با استفاده از تست ماز آبی موریس شد. مهار گیرنده های گابا توسط بیکوکولین در اوایل زندگی هیچ گونه تاثیری بر روی درصد تناوب با توجه به تست y maze نداشت. مطالعه ما بر نقش مهار گیرنده های گابا توسط بیکوکولین در کاهش استرس اکسیداتیو ناشی از محرومیت از خواب از طریق افزایش فاکتورهای آنتی اکسیدانی (SOD و GPx) و کاهش MDA در قشر پره فرونتال موش های محروم از خواب تاکید کرد.

کلمات کلیدی: رفتارهای شبه اضطرابی، اعمال شناختی بیکوکولین، محرومیت از خواب