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:

بررسی اثرات مهار گیرنده های گابا توسط بیکوکولین در اوایل زندگی بر حافظه اجتنابی غیرفعال ، استرس اکسیداتیو و سیستم دفاعی آنتی اکسیدان در موش های صحرایی نر بالغ محروم از خواب

نگارش:

فاطمه آقایی

اساتید راهنما:

دکتر حکیمه سعادتی

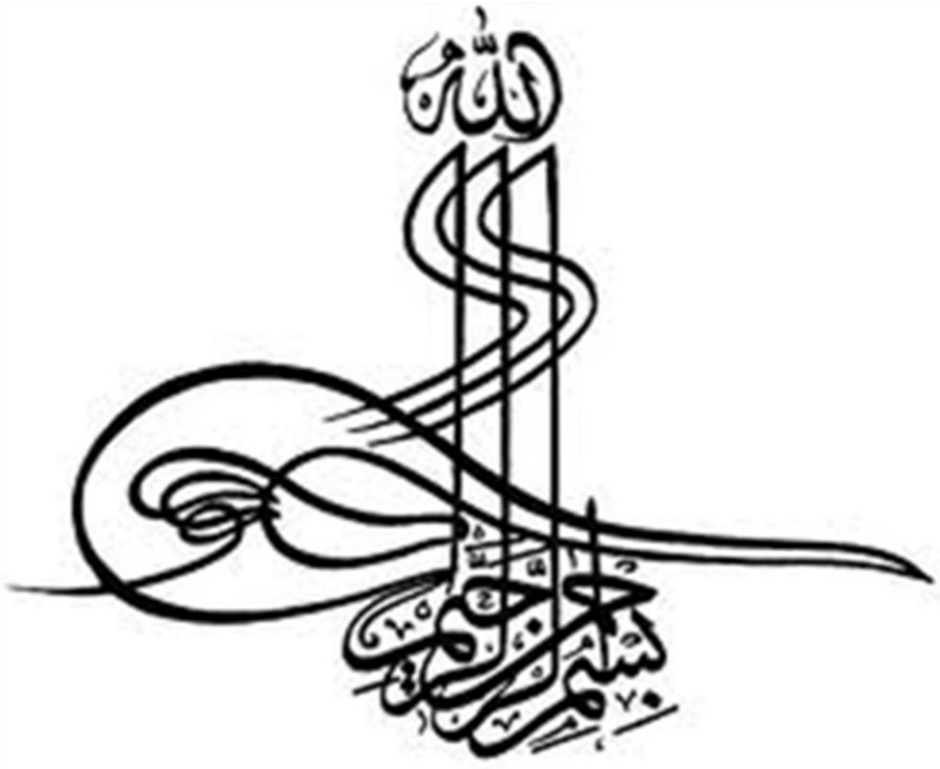
دکتر الهام صفرزاده

استاد مشاور:

دکتر معصومه دادخواه

مهرماه ۱۴۰۲

شماره پایان نامه:۰۱۱۷



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:

بررسی اثرات مهار گیرنده های گابا توسط بیکوکولین در اوایل زندگی بر حافظه اجتنابی غیرفعال ، استرس اکسیداتیو و سیستم دفاعی آنتی اکسیدان در موش های صحرایی نر بالغ محروم از خواب

نگارش:

فاطمه آقایی

اساتید راهنما:

دکتر حکیمه سعادتی

دکتر الهام صفرزاده

استاد مشاور:

دکتر معصومه دادخواه

مهرماه ۱۴۰۲

شماره پایان نامه:۰۱۱۷

با تشکر و قدردانی فراوان از:

اساتید گرانمایه و بزرگوارم خانم دکتر حکیمه سعادتی، خانم دکتر الهام صفرزاده و خانم دکتر معصومه دادخواه که صمیمانه و مخلصانه مرا از گنجینه علم و معرفت خودشان بهره مند ساختند، برای تمام حمایت‌ها و زحمات بی دریغ‌شان در طول دوره تحصیل کمال تشکر را دارم.

فهرست مطالب

عنوان

فصل اول ۳

مقدمه ۳

۱-۱-۱ یادگیری ۴

۱-۱-۲انواع یادگیری ۴

۱-۲-۱-۱ یادگیری ارتباطی یا همخوان(ASSOCIATIVE) ۴

۱-۲-۱-۲ یادگیری غیر ارتباطی یا ناهمخوان(NON ASSOCIATION) ۵

۱-۲-۱-۳ عادت کردن (HABITUATION) ۵

۱-۲-۱-۴ حساس شدن ۶

۱-۱-۳ حافظه ۷

۱-۱-۶خواب و حافظه ۱۵

۱-۱-۷پارادیگم چند پلت فرم اصلاح شده ۱۷

۱-۱-۸ محرومیت از خواب ، حافظه و انعطاف پذیری سیناپسی ۱۸

۱-۱-۹سیستم عصبی ۲۰

۱-۱-۱۰سیستم عصبی محیطی ۲۰

۱-۱-۱۱ارتباطات درون سیستم عصبی: نورون‌ها و پیام رسانهای عصبی ۲۱

۱-۱۱-۱-۱ گابا(گاما-آمینوبوتیریک اسید): ۲۲

۱-۱۱-۱-۲ عملکرد گابا در سیستم عصبی ۲۳

۱-۱۱-۱-۳ گابا و اختلالات عصبی ۲۵

۱۲-۱-۱مفاهیم درمانی گابا ۲۶
۱۳-۱-۱آنتاگونیست های گابا و حافظه و یادگیری اجتنابی غیر فعال ۲۶
۱۴-۱-۱ ارتباط بین کمبود خواب و گابا ۲۷
۲-۱ : اهمیت موضوع و انگیزه پژوهش ۲۸
۴-۱ تعاریف واژه اختصاصی ۳۴
۵-۱ تعریف واژه های کلیدی ۳۵
فصل دوم ۳۸
بررسی متون ۳۸
۱-۲ : پیشینه پژوهش ۳۹
فصل سوم ۴۵
مواد و روش کار ۴۵
۱-۳ نوع مطالعه ۴۶
۲-۳ جامعه ی آماری، روش نمونه گیری و جمع بندی ۴۶
۳-۳ روش اجرا و گردآوری اطلاعات ۴۷
۴-۳ آزمون تشخیص شی جدید ۴۹
شکل۲-۳ آزمون تشخیص شئ جدید ۵۰
۵-۳ روش انجام آزمون تشخیص شئ جدید ۵۱
۶-۳ آزمون حافظه و یادگیری اجتنابی غیر فعال (شاتل باکس) ۵۲
۷-۳ روش اجرای آزمون حافظه و یادگیری اجتنابی غیرفعال ۵۳
۸-۳ روش اندازه گیری فاکتورهای استرس اکسیداتیو ۵۴
۹-۳ روش اندازه گیری سطح آنتی اکسیدان‌ها ۵۵

۳-۱۰ روش تجزیه و تحلیل داده ها ۵۶
۳-۱۱ ملاحظات اخلاقی ۵۶
۴-۱ اثر محرومیت از خواب بر حافظه اجتنابی غیر فعال در موش های جوان به دنبال مهار گیرنده های گابا در اوایل زندگی ۵۹
۴-۲ تاثیر مهار گیرنده های گابا توسط بیکوکولین در اوایل زندگی در بهبود حافظه تشخیص شی جدید در موش های محروم از خواب ۵۹
۴-۳ تاثیر مهار گیرنده های گابا توسط بیکوکولین در اوایل زندگی بر فاکتورهای آنتی اکسیدانی در هیپوکمپ موش های محروم از خواب ۶۳
۵-۱ بحث ۶۸
۵-۲ نتیجه گیری ۷۴
۵-۳ پیشنهادات ۷۵

شکل ۱-۱ انواع یادگیری ۶
شکل ۲-۱ طبقه بندی انواع حافظه ۸
شکل ۱-۳ دستگاه محرومیت از خواب ۴۸
شکل ۲-۳ آزمون تشخیص شئ جدید.....۴۹
شکل ۳-۳ دستگاه شاتل باکس.....۵۱
جدول ۱-۳ متغیرهای مطالعه.....۵۷
نمودار ۱-۴ اثر مهار گیرنده های گابا توسط بیکوکولین.....۵۹
نمودار ۲-۴ اثر مهار گیرنده های گابا توسط بیکوکولین بر حافظه.....۶۲
نمودار ۳-۴ اثر مهار گیرنده های گابا توسط بیکوکولین در اوایل زندگی.....۶۴

فهرست علایم اختصاری

AMPA:α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropioni
***AMPA*R:** AMPA receptors
BDNF: Brain-Derived Neurotrophic Factor
CAMP: Cyclic Adenosine
Monophosphate
CNS: Central Nervous System
CREB: CAMP Response Element Binding Protein
DMSO: Dimethyl Sulfoxide
DRN: Dorsal Raphe Nucleus
EEG: Electroencephalography
EPSP: Excitatory Post Synaptic Potential
GABA: Gamma Aminobutyric Acid
Glu: Glutamate
GPx: Glutathione Peroxidase
LC: Locus Coeruleus
LTD: Long Term Depression
LTP: Long Term Potentiation
L & M: Learning & Memory
MAPK: Mitogen-Activated Protein Kinase
MDA: Malondialdehyde
MRNA: Messenger Ribonucleic Acid
NMDA: N-Methyl-D-Aspartate
NREM: Non Rapid Eye Movement
NSF: National Sleep Foundation
PCR: Polymerase Chain Reaction
PGO: Ponto-Geniculo-Occipital
PFC: Prefrontal Cortex
PKA: Protein Kinase A
PNS: Peripheral Nervous System
PTSD: Post-Traumatic Stress Disorder
REM: Rapid Eye Movement
SOD: Superoxide Dismutase
SWS: Slow Wave Sleep

بررسی اثرات مهار گیرنده های گابا توسط بیکوکولین در اوایل زندگی بر حافظه اجتنابی غیرفعال ، استرس اکسیداتیو و سیستم دفاعی آنتی اکسیدان در موش های صحرایی نر بالغ محروم از خواب

چکیده

زمینه: سیستم عصبی یک شبکه پیچیده و دقیق از سلول‌ها و بافت‌هاست که ارتباط و هماهنگی درون بدن را ممکن می‌سازد. تغییر در عملکرد سیستم گابارژیک می تواند 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 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 (300µg/kg در روزهای ۷ و ۹ و ۱۱)- گروه سوم محروم از خواب- گروه چهارم دریافت کننده بیکوکولین + محروم از خواب بودند. برای نوزادان پس از رسیدن به سن بلوغ یعنی ۷۰-۶۰ روز تست حافظه اجتنابی غیرفعال و آزمون تشخیص شئ جدید انجام شد و سپس بعد از بیهوش کردن حیوان هیپوکمپ موش برای اندازه گیری فاکتورهای آنتی اکسیدان و استرس اکسیداتیو بعد از القاء محرومیت از خواب خارج شد.

یافته ها در دوره یادگیری تفاوت معناداری بین گروه های مورد مطالعه در تست های رفتاری وجود نداشت اما محرومیت از خواب بر زمان تاخیر جهت ورود به منطقه تاریک اثر معناداری داشت($P=0.004$)،بطوریکه محرومیت از خواب باعث کاهش زمان تاخیر برای ورود به منطقه تاریک و افزایش مدت زمان سپری شده درمنطقه تاریک و افزایش دفعات ورود به منطقه تاریک شد، در صورتیکه مهار گیرنده های گابا در اوایل زندگی فقط زمان تاخیر برای ورود به منطقه تاریک را افزایش داد.($P=0.007$)

نتایج آزمون تشخیص شئ جدید نشان داد که محرومیت از خواب و تزریق مهار کننده گابا در اوایل زندگی اثر معناداری بر مدت زمان جستجوی کل ندارد، اما اثر معناداری بر شاخص تمییز شی جدید دارد. بطوریکه محرومیت از خواب مدت زمان سپری شده با شئ جدید را کاهش داد($P<0.001$) اما مهار گیرنده های گابا در اوایل زندگی این تغییرات بوجود آمده را تا حدودی و بصورت نسبی تصحیح کرد($P<0.01$) ولی نتوانست به گروه کنترل برساند.

همچنین محرومیت از خواب باعث کاهش فاکتورهای آنتی اکسیدانی (SOD و GPx) ($P<0.001$) و افزایش MDA ($P<0.001$) در هیپوکمپ موش ها شد در صورتیکه مهار گیرنده های گابا در اوایل زندگی این تغییرات ایجاد شده را جبران کرد.

نتیجه گیری: نتایج مطالعه حاضر نشان داد که مهار گیرنده های گابا توسط بیکوکولین در اوایل زندگی به خوبی اثرات محرومیت از خواب بر حافظه اجتنابی غیر فعال را اصلاح می کند. علاوه بر این، مهار گیرنده های گابا توسط بیکوکولین باعث بهبود حافظه تشخیص شی جدید در موش های محروم از خواب گردید. 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 هیپوکمپ موش های محروم از تاکید کرد.

کلمات کلیدی: استرس اکسیداتیو- رسپتور گابا- حافظه-بیکوکولین- هیپوکمپ- محرومیت از خواب