





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

اثرات تحریک گیرنده گابا توسط موسیمول در اوایل زندگی بر اعمال شناختی

رتبه‌های نر بالغ محروم از خواب

نگارش

زهرا مشهدی

اساتید راهنما

دکتر محمد امانی

دکتر حکیمه سعادت‌ی

بهمن ۱۴۰۲

شماره پایان نامه: ۰۱۰۱۸

سپاس بی کران پروردگار یکتا را که هستی مان بخشید و به طریق علم و دانش رهنمونمان شد و به همنشینی رهروان علم و دانش مفتخرمان نمود و خوشه چینی از علم و معرفت را روزیمان ساخت.

قدیم به مهربان فرشتگانی که:

لحظات ناب باور بودن، لذت و غرور دانستن، جسارت خواستن، عظمت رسیدن و تمام تجربه های یکتا و زیبای زندگی، مدیون حضور سبز آنهاست

تقدیم به خانواده عزیزم.

باتشکر و قدردانی فراوان از:

اساتید راهنمای گرامی جناب آقای دکتر محمد امانی و خانم دکتر حکیمه سعادت

هر چند بندگی فقط شایسته ذات بی همتای خالق هستی آفرین است و لیکن به مصادیق حدیث

شریفه (هر کس حرفی به من بیاموزد مرا بنده خود کرده است) استاد هم، چنان شأن و مقام

والایی دارد که دریای علم و معرفت و پرچم دار توحید هم خود را بنده کسی می داند که حتی یک

حرف به او بیاموزد. لذا بر خود لازم می دانم که از زحمات بی دریغ استاتید راهنمای عزیزم جناب

آقای دکتر محمد امانی و و سرکار خانم دکتر حکیمه سعادت از صمیم قلب تقدیر و تشکر

نمایم.

صفحه	عنوان
۱	چکیده
۴	فصل اول
۴	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
۱۸	۱-۶ خواب
۲۲	۱-۷ نقش تعدیل کننده های عصبی در چرخه خواب
۴۲	۱-۸ خواب و حافظه
۶۲	۱-۹ محرومیت از خواب ، حافظه و انعطاف پذیری سیناپسی
۸۲	۱-۱۰ اهمیت موضوع و انگیزه پژوهش
۱۳	۱-۱۱ اهداف و فرضیات طرح:

۳۱	۱-۱۱-۱ اهداف کلی:
۳۰	۱-۱۱-۲ هدف اختصاصی:
۲۳	۱-۱۱-۳ فرضیات طرح:
۳۳	۱-۱۱-۴ اهداف کاربردی:
۳۳	۱۵- تعاریف واژه اختصاصی
۴۳	۱۶- تعریف واژه های کلیدی
۳۴	۱-۱۶-۱ یادگیری (LEARNING)
۳۴	۱-۱۶-۲ حافظه (MEMORY)
۳۵	۱۶-۳ پره فرونتال (PREFRONTAL)
۳۵	۱۶-۴ گاما آمینو بوتیریک اسید (GABA)
۶۳	فصل دوم
۶۳	بررسی متون
۳۷	۱-۲ پیشینه پژوهش
۶۴	فصل سوم
۶۴	مواد و روش کار
۷۴	۱-۳ نوع مطالعه
۷۴	۲-۳ جامعه ی آماری، روش نمونه گیری و جمع بندی
۴۸	۳-۳ روش اجرا و گردآوری اطلاعات
۶۳	۳-۴ روش تجزیه و تحلیل داده ها
۶۳	۳-۵ ملاحظات اخلاقی
۶۳	۳-۶ جدول متغیرهای مطالعه

فصل چهارم.....	۶۷
نتایج ۱-۴ اثرات آگونیست گیرنده های GABA در اوایل زندگی بر رفتارهای شبه اضطرابی در موش های محروم از خواب در OPEN FIELD.....	۶۸
۲-۴ اثر محرومیت از خواب بر رفتارهای شبه اضطرابی و فعالیت حرکتی در موش های جوان به دنبال تحریک گیرنده های گابادر اوایل زندگی در EPM.....	۷۳
۳-۴ بررسی اثر تحریک گیرنده های گابا توسط موسیمول در اوایل زندگی بر یادگیری و حافظه فضایی در موش های محروم از خواب.....	۷۵
۴-۴ بررسی اثر مصرف آگونیست گیرنده های گابا در اوایل زندگی بر درصد تناوب در موش های محروم از خواب.....	۷۹
۵-۴ تحریک گیرنده های گابا توسط موسیمول در اوایل زندگی باعث بدتر شدن حافظه تشخیصی شی جدید در موش های محروم از خواب می شود.....	۸۰
۶-۴ اثر محرومیت از خواب بر حافظه اجتنابی غیر فعال در موش های جوان به دنبال مصرف آگونیست گیرنده های گابادر اوایل زندگی.....	۸۲
۷-۴ تحریک گیرنده های گابا توسط موسیمول در اوایل زندگی باعث افزایش فاکتورهای آنتی اکسیدانی (SOD AND GPX) و کاهش MDA در هیپوکمپ موش های محروم از خواب به صورت نسبی می شود.....	۸۳
۸-۴ اثر محرومیت از خواب به دنبال تحریک گیرنده های گابا توسط موسیمول در اوایل زندگی بر سطح فاکتورهای آنتی اکسیدانی (SOD AND GPX) و MDA در قشر پره فرونتال موش های جوان.....	۸۸
فصل پنجم.....	۹۱
بحث و نتیجه گیری.....	۹۱

۵-۲ پیشنهادات ۱۰۰

رفرنس ۱۰۱

فهرست جداول

جدول ۳-۱ متغیرهای مطالعه ۶۴

شکل ۱-۱ انواع یادگیری ۱۲

شکل ۱-۲ طبقه بندی انواع حافظه ۱۵

شکل ۱-۳ دستگاه محرومیت از خواب ۵۰

شکل ۳-۲ تست اپن فیلد ۵۱

شکل ۳-۳ تست تشخیص شی جدید ۵۸

شکل ۳-۴ دستگاه شاتل باکس ۵۹

نمودار ۴-۱: اثرات آگونیست گیرنده های GABA در اوایل زندگی بر رفتارهای شبه

اضطرابی ۶۸

نمودار ۴-۲: اثر محرومیت از خواب بر رفتارهای شبه اضطرابی و فعالیت حرکتی ۷۳

نمودار ۴-۳ بررسی اثر تحریک گیرنده های گابا توسط موسیمول ۷۵

نمودار ۴-۴ بررسی اثر مصرف آگونیست گبرنده های گابا در اوایل زندگی بر درصد تناوب

..... ۷۹

نمودار ۴-۵ تحریک گبرنده های گابا توسط موسیمول در اوایل زندگی باعث بدتر شدن

حافظه تشخیص شی جدید ۸۰

نمودار ۶-۱۴ اثر محرومیت از خواب بر حافظه اجتنابی غیر فعال در موش های جوان به دنبال مصرف آگونیست گیرنده های گابادر اوایل زندگی ۸۲

نمودار ۷-۴ تحریک گیرنده های گابا توسط موسیمول در اوایل زندگی باعث افزایش فاکتورهای آنتی اکسیدانی ۸۵

نمودار ۸-۱۴ اثر محرومیت از خواب به دنبال تحریک گیرنده های گابا توسط موسیمول در اوایل زندگی بر سطح فاکتورهای آنتی اکسیدانی ۸۸

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. مطالعات اخیر نشان داده اند که سیستم گابا آمینوبوتیریک اسید (GABA) نقش مهمی را در محافظت عصبی و تنظیم فرآیندهای التهابی عصبی که نقش کلیدی در فرآیندهای تخریب عصبی مشاهده شده در بیماری های تخریب کننده عصبی دارد ، نشان داده است .

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 در مطالعه حاضر تصمیم گرفتیم اثرات استفاده از آگونیست گیرنده های GABA A در دوران اولیه ی زندگی را بر اعمال شناختی رتهای نر محروم از خواب بررسی کنیم.

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 نرمال سالین) - گروه دوم دریافت کننده موسیمول ($500 \mu\text{g/kg}$) در روزهای ۷،۹ و ۱۱- گروه سوم محروم از خواب- گروه چهارم دریافت کننده موسیمول + 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 تحریک گیرنده های گابا بر اعمال شناختی در موش های محروم از خواب با استفاده از تست ماز آبی موریس ، ماز Y ، تشخیص شی جدید و شاتل باکس (حافظه اجتنابی غیر فعال) بررسی شد. سپس بعد از بیهوش کردن حیوان هیپوکمپ و 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 تحریک گیرنده های گابا توسط موسیمول در اوایل زندگی باعث کاهش رفتارهای شبه اضطرابی در حیوانات محروم از خواب شد. تحریک گیرنده های گابا توسط موسیمول در اوایل زندگی رفتارهای شبه اضطرابی را در گروه $\text{Mu}+\text{SD}$ 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 تحریک گیرنده های گابا در اوایل زندگی از کاهش یادگیری فضایی جلوگیری کرد . همچنین محرومیت از خواب و مصرف موسیمول در اوایل زندگی حافظه فضایی را مختل کرد اما این کاهش در گروه $\text{Mu}+\text{SD}$ در مقایسه با گروه SD کمتر است . تحریک گیرنده های گابا در اوایل زندگی و محرومیت از خواب در دوره جوانی حافظه تشخیص شی جدید را مختل کرد در صورتیکه اثر تحریک گیرنده های گابا در مقایسه با محرومیت از خواب شدید تر است. تحریک گیرنده های گابا در اوایل زندگی و محرومیت از خواب اثر معناداری بر درصد تناوب در Ymaze ندارد . محرومیت از خواب باعث اختلال در حافظه اجتنابی غیر فعال شد در صورتیکه تحریک گیرنده های گابا در اوایل زندگی اثر معناداری بر حافظه اجتنابی غیر فعال نداشت. تحریک گیرنده های گابا توسط موسیمول در اوایل زندگی باعث افزایش نسبی فاکتورهای

آنتی اکسیدانی (SOD و GPx) و کاهش نسبی MDA در هیپوکمپ و قشر پره فرونتال موش های محروم از خواب شد.

نتیجه گیری

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که با توجه به نتایج تست های رفتاری تحریک گیرنده های گابا در اوایل زندگی مانع از رفتار های شبه اضطرابی موش ها در جوانی می شوند. تحریک گیرنده های گابا توسط موسیمول در اوایل زندگی باعث بهبود نسبی برخی از اعمال شناختی مانند یادگیری و حافظه فضایی یا باعث تشدید اختلال شناختی مانند حافظه تشخیصی جدید شد. همچنین مصرف موسیمول در اوایل زندگی در برخی از اعمال شناختی مثل حافظه اجتنابی غیر فعال و درصد تناوبی در موش های محروم از خواب بی تاثیر می باشد. مطالعه ما بر نقش تحریک گیرنده های گابا توسط موسیمول در کاهش استرس اکسیداتیو ناشی از محرومیت از خواب از طریق افزایش فاکتورهای آنتی اکسیدانی (SOD و GPx) و کاهش MDA در هیپوکمپ و قشر پره فرونتال موش های محروم از خواب تاکید کرد.

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