بررسی تاثیر رزوراترول (Resveratrol) بر فراموشی ناشی از محرومیت خواب کامل در موش نر بزرگ آزمایشگاهی در دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی تهران طی سالهای ۹۹-۹۸

۱- حسام الدین آتشی ، ۲-مهدی روحانی، ۳-بهزاد مرادی، ۴-حبیب صدر
1- پژوهشگر و پزشک، دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی تهران
2- پژوهشگر و پزشک، دانشگاه علوم پزشکی شیراز
3- متخصص پزشکی قانونی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
4- متخصص روانپزشک، دانشگاه علوم پزشکی تبریز
Email1:hero4p@gmail.com
Email2: ixon36@gmail.com
Email3: drmrohano@gmail.com
Email4: hero4pmp@gmail.com

چکیده

مقدمه: اختلال خواب و بی خوابی سال ها به عنوان یکی از مهمترین مشکلات بهداشتی شناخته می شود. اختلال خواب به مواردی اطلاق می گردد که فرد از یک یا بیشتر از یکی از مشکلاتی مانند بی خوابی، بیدار شدنهای مکرر در طول خواب شبانه، افزایش خواب آلودگی در طول روز و یا حرکات، حالات و احساسات غیر عادی در طول خواب شکایت داشته باشد. محرومیت از خواب باعث ایجاد اختلالاتی در درک درد، فراموشی و افسردگی میشود. تقریبا 30 تا 40 درصد مردم عادی از آن رنج می برند، این مشکل می تواند اثرات نا مطلوبی بر سلامتی و طول عمر افراد به جا بگذارد.

هدف: این مطالعه به منظور بررسی اثر بررسی تاثیر رزوراترول (Resveratrol) بر فراموشی ناشی از محرومیت خواب کامل در موش نر بزرگ آزمایشگاهی در دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی تهران طی سالهای 99-98 انجام گرفته است.

روش اجرای تحقیق: در این مطالعه حیوانی 96 سر موش صحرایی (رت) نر به وزن 220 تا 240 گرم که از دانشکده فارماکولوژی دانشگاه تهران خریداری شده بودند به صورت تصادفی به 3 گروه اصلی تقسیم شدند که شامل گروه کنترل 7 روزه، شم 7 روزه و محرومیت از خواب 7 روزه (SD همراه با Non-REM 48h) بود. هر کدام از گروه های اصلی خود شامل 4 زیر گروه شاهد، vehicle، دارو (100 و 200 mg/kg) بودند. شاهد، موش های نرمال بودند که هیچ دارویی دریافت نکردند. Vehicle، فقط محلول carboxymethylcellulose 0.25% (سیگما آلدریچ) همراه با 0.9% سالین یا rapamycin به صورت داخل صفاقی روزانه به مدت 7 روز دریافت کردند. دارو، صرفا داروی رزوراترول روزانه به مدت 7 روز با دوز 100 و 200 mg/kg محلول در سالین 0.9٪ داخل صفاقی دریافت کردند.

هر حیوان فقط یک بار مورد آزمایش قرار گرفت. روز بعد از آخرین تزریق (یعنی روز هشتم)، تست های رفتاری train fear condition) و 3 shock مرتبه)، لکوموتور، hot plate و تست شنای اجباری روی تمام رت ها صورت گرفت سپس به تمام رت ها 48 ساعت محرومیت از خواب Non-REM داده شد و مجددا این تست های رفتاری از رت ها گرفته شد.

یافته ها: جهت بررسی حافظه ترس شرطی شده، میزان تاخیر تا اولین فریزینگ در مرحله شنوایی، در موش هایی که وهیکل دریافت کرده اند افزایش پیدا کرده است ($P<0.001$)، که به معنای تخریب حافظه می باشد. از طرف دیگر، هر دو دوز داروی رزوراترول باعث کاهش معنادار تاخیر تا اولین فریزینگ شدند ($P<0.001$)، که به معنای بهبود عملکرد حافظه می باشد. علاوه بر این، میزان تاخیر تا اولین فریزینگ در مرحله دیداری در موش هایی که وهیکل دریافت کرده اند افزایش پیدا کرده است ($P<0.001$)، که به معنای تخریب حافظه می باشد. از طرف دیگر، دوز 200 میلی گرم بر کیلوگرم رزوراترول باعث کاهش معنادار تاخیر تا اولین فریزینگ شد ($P<0.05$)، که به معنای بهبود عملکرد حافظه می باشد. در تست FST میزان بی حرکتی در موش هایی که وهیکل دریافت کرده اند افزایش پیدا کرده است ($P<0.001$)، که به معنای افزایش رفتار شبه افسردگی می باشد. از طرف دیگر، هر دو دوز داروی رزوراترول (دوز 100 میلی گرم بر کیلوگرم: $P<0.01$ – دوز 200 میلی گرم بر کیلوگرم: $P<0.001$) باعث کاهش بی حرکتی شدند، که به معنای کاهش رفتار شبه افسردگی می باشد. بر اساس نتایج حاصل از تست hot plate، تفاوت معنادار آماری میان داده های گروههای کنترل (با خواب طبیعی) وجود دارد ($F_{3.28} = 13.02, P<0.001$). همچنین میزان آستانه درد در موش هایی که رزوراترول با دوز 200 میلی گرم بر کیلوگرم دریافت کردند کاهش پیدا کرده است ($P<0.05$).

نتیجه گیری: نتایج ما نشان داد که محرومیت از خواب باعث تخریب عملکرد حافظه می شود. افزایش التهاب، افزایش آپوپتوز، سرکوب نورون زایی، و کاهش بیان BDNF می تواند باعث ایجاد افسردگی یا رفتار شبه-افسرده شود. افزایش آستانه درک درد در گروه های محروم از خواب احتمالا به دلیل افزایش میزان آدنوزین بدنبال بیداری طولانی مدت است. اگرچه اثر محرومیت یا محدودیت خواب بر درد متناقض است. همچنین، برای کاهش آستانه درک درد متعاقب تزریق رزوراترول مکانیسمی پیشنهاد نمی شود و تحقیقات بیشتری در آینده لازم است. فعالیت لوکوموتور نیز می تواند بر عملکرد موش ها در تست شنای اجباری موثر بوده باشد، اگرچه نمی تواند بر عملکرد حافظه تاثیری گذاشته باشد.

کلمات کلیدی: رزوراترول، فراموشی، حافظه، درد، افسردگی، محرومیت خواب کامل

مقدمه

اختلال خواب و بی خوابی سال ها به عنوان یکی از مهمترین مشکلات بهداشتی شناخته می شود (۱). اختلال خواب به این معنی است که بیمار از یک یا بیشتر از یکی از مشکلاتی همچون بیدار شدنهای مکرر در طول خواب شبانه، بی خوابی، بیشتر شدن خواب آلودگی در طول روز و یا تحرکات، احوالات و احساسات غیر عادی در طول خواب شکایت داشته باشد (۲). محرومیت از خواب باعث ایجاد اختلالاتی در درک درد، فراموشی و افسردگی میشود. مطالعات نشان داده‌اند بهم خوردن نظم طبیعی و فیزیولوژیک خواب و محروم شدن از آن بسته به مدت و نوع محرومیت سبب بروز عواقبی چون استرس، اضطراب پاتولوژیک در انسان، عدم تعادل بین مواد اکسیداتیو تولیدی و پاک سازی توسط سیستم دفاعی آنتی اکسیدان شده و آسیب اکسیداتیو را سبب می‌شود (۳).

بر اساس گزارشات منتشر شده تقریبا ۴۰ درصد افراد در دنیا دچار اختلال در خواب هستند. بی خوابی اثرات جبران ناپذیری بر روی جنبه های مختلف زندگی انسان ها دارد به طوریکه بر روی طول عمر افراد اثر مستقیم دارد (۴). همچنین مطالعات متعدد نشان داده اند که کم خوابی می تواند باعث افزایش ریسک ابتلا به هایپرتنشن، چاقی مفرط، دیابت، افسردگی، سکته های قلبی مغزی شود. علاوه بر نکات ذکر شده بسیاری از مطالعات نشان داده اند که بی خوابی می تواند قدرت تمرکز و هوشیاری را نیز کاهش دهد (۵).

همچنین بی خوابی می تواند بر جنبه های دیگر زندگی فرد تاثیر منفی گذاشته و باعث شود خطای کاری در مشاغل مختلف به وجود آید به همین دلیل، برخی شرکت ها و ارگان ها با هدف جلوگیری از رخ دادن خطای انسانی زمان هایی را برای استراحت و خواب نیم روزی برای کارمندان خود در نظر می گیرند.

چرخه کربس یکی از مهمترین اجزای سیستم متابولیکی بدن می باشد که بی خوابی باعث اختلال در این چرخه می شود. مطالعات نشان داده اند که به دنبال بی خوابی سطح پروتئین ها و آنزیم های دخیل در این چرخه تغییر پیدا می کنند (۶).

میتوان گفت خواب یک رفتار منظم و سازمان یافته است که بر پایه ریتم بیولوژیک و به عنوان یک ضرورت حیاتی هر روز تکرار می شود. خواب باعث تجدید قوای ذهنی و فیزیولوژیکی میشود و برای قبول کردن کارها و نقش های جدید لازم است. عوامل مختلفی همچون عوامل فیزیکی، عاطفی و هیجانی زیادی وجود دارند که می توانند الگوی خواب را مختل کنند (۷).

یکی دیگر از اثرات منفی کمبود خواب یا بی خوابی بر روی حافظه می باشد. پردازش و تثبیت حافظه یکی از رخدادهای فیزیولوژیکی می باید به بصورت آفلاین انجام می شود.

هیپوکامپ بخشی از اصلی ترین ناحیه مغز (سیستم لیمبیک) است و نقش مهمی در تثبیت و انتقال اطلاعات از حافظه کوتاه مدت به حافظه بلند مدت ایفا می کند. حافظه هیپوکامپ شامل فراخوانی اطلاعاتی است که در طول هفته گذشته فرا و به کار گرفته اید. یکی از مهمترین وظایف خواب، تثبیت حافظه در هیپوکامپ است. به عنوان

مثال، اگر شما در حال یادگیری یک زبان جدید هستید، در ریاضیات فصل جدیدی را آغاز کرده اید یا در حال بازی کردن یک ویدیو گیم جدید هستید، تنها در صورتی که خواب کافی داشته باشید، بر کسب مهارت های جدید تسلط می یابید. خواب بی کیفیت در بزرگسالان باعث می شود که خاطرات در هیپوکامپ گیر کرده و به قشر جلوی پیشانی نرسند. این امر باعث فراموشی و مشکل در به خاطر سپردن نام ها و مشکلاتی در تثبیت حافظه میان مدت و بلند مدت می شود (۸).

با توجه به تمام مطالب ذکر شده و علاوه بر مطالعات متعددی که در حوزه خواب و مشکلات آن انجام شده است، اما با این وجود برخی از سوالات ما بی جواب مانده و یا پاسخ دقیق و مشخصی برای آنها پیدا نشده است.

این مطالعه به منظور بررسی اثر بررسی تاثیر رزوراترول (Resveratrol) بر فراموشی ناشی از محرومیت خواب کامل در موش نر بزرگ آزمایشگاهی در دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی تهران طی سالهای 99-98 انجام گرفته است.

مواد و روش ها

مطالعات حیوانی

1. تهیه حیوانات آزمایشگاهی: 96 سر موش صحرایی (رت) نر به وزن 220 تا 240 گرم از دانشکده فارماکولوژی دانشگاه تهران خریداری شد. حیوانات در شرایط آزمایشگاهی استاندارد در دمای 3±22 درجه سانتیگراد نگهداری شدند. چرخه روشنایی و تاریکی به صورت 12 ساعت روشنایی و 12 ساعت تاریکی برقرار شد. هر حیوان فقط یک بار مورد آزمایش قرار گرفته و هر گروه آزمایشی شامل 8 حیوان بود. در طی آزمایش ها، آب و غذای کافی در اختیار حیوانات قرار گرفت. تست های رفتاری نیز در چرخه روشنایی انجام می شد.
2. گروه بندی: رت ها به صورت تصادفی به 3 گروه اصلی تقسیم شدند (شکل 2) که شامل گروه کنترل 7 روزه، شم 7 روزه و محرومیت از خواب 7 روزه (SD همراه با Non-REM 48h) بود.

هرکدام از این گروه ها به زیرگروه هایی تقسیم شدند:

الف. کنترل 7 روزه: شامل زیر گروه های شاهد، vehicle و دارو (100 و 200 mg/kg) بود. گروه کنترل تنها دارای رژیم آب و غذا به مدت 7 روز بود. در این گروه به بررسی یکی از اهداف که تاثیر دارو و vehicle بود، پرداخته می شد. شاهد، موش های نرمال بودند که هیچ دارویی دریافت نمی کردند. Vehicle، فقط محلول 0.25% carboxymethylcellulose (سیگما آلدریچ) همراه با 0.9% سالین یا rapamycin به صورت

داخل صفاقی روزانه به مدت 7 روز دریافت می کردند. دارو، صرفا داروی رزوراترول روزانه به مدت 7 روز با دوز 100 و 200 mg/kg (159، 160) محلول در سالین 0.9٪ داخل صفاقی دریافت می کردند.

ب. شم 7 روزه: شامل زیرگروه های شاهد، vehicle و دارو (100 و 200 mg/kg) بود. در گروه شم، موش ها در دستگاه محرومیت از خواب خاموش به مدت 48 ساعت قرار گرفتند تا صرفا دچار استرس ناشی از محیط قرار بگیرند. شاهد، موش های نرمال بودند که هیچ دارویی دریافت نمی کردند. Vehicle، فقط محلول 0.25% carboxymethylcellulose (سیگما آلدریچ) همراه با 0.9% سالین یا rapamycin به صورت داخل صفاقی روزانه به مدت 7 روز دریافت کردند. دارو، صرفا داروی رزوراترول روزانه به مدت 7 روز با دوز 100 و 200 mg/kg محلول در سالین 0.9٪ داخل صفاقی دریافت کردند.

ج. SD 7 روزه (محرومیت از خواب Non-REM 48 ساعته): شامل زیرگروه های شاهد، vehicle و دارو (100 و 200 mg/kg) بود. در گروه محرومیت از خواب کامل، موش ها در دستگاه محرومیت از خواب روشن قرار گرفتند. شاهد، موش های نرمال بودند که هیچ دارویی دریافت نمی کردند. Vehicle، فقط محلول 0.25% carboxymethylcellulose (سیگما آلدریچ) همراه با 0.9% سالین یا rapamycin به صورت داخل صفاقی روزانه به مدت 7 روز دریافت کردند. دارو، صرفا داروی رزوراترول روزانه به مدت 7 روز با دوز 100 و 200 mg/kg محلول در سالین 0.9٪ داخل صفاقی دریافت کردند.

*حداقل تعداد رت های هر کدام از این زیر گروه ها 8 سر بوده است.

به طور کلی رت ها به یک گروه 7 روزه تقسیم شدند به این معنا که گروه 7 روزه به مدت 7 روز طبق توضیحات بالا روزانه تحت مداخله (گروه های vehicle و دارو) قرار گرفتند سپس روز بعد از آخرین تزریق (یعنی روز هشتم)، تست های رفتاری train (fear condition و 3 shock مرتبه)، لکوموتور، hot plate و تست شنای اجباری روی تمام رت ها صورت گرفت سپس به تمام رت ها 48 ساعت محرومیت از خواب Non-REM داده شد و مجددا این تست های رفتاری از رت ها گرفته شد سپس تاثیر رزوراترول بر روی رفتار موش ها قبل و بعد از محرومیت خواب مورد بررسی قرار گرفت.

داروی رزوراترول:

این دارو به شکل پودر از شرکت BLD Pharm چین با درصد خلوص 98 ٪ تهیه شد. LD50 این دارو 600 mg/kg در یک مطالعه بررسی acute toxicity آن، بیان شده است (158).

حیوانات مورد استفاده:

در این تحقیق از موش های آزمایشگاهی نر نژاد ویستار، با وزن تقریبی 220 تا 240 گرم استفاده شد. حیوانات در شرایط آزمایشگاهی استاندارد در دمای 3±22 درجه سانتیگراد نگهداری می شدند. چرخه روشنایی و تاریکی به صورت 12 ساعت روشنایی و 12 ساعت تاریکی برقرار می شد. هر حیوان فقط یک بار مورد آزمایش قرار می گرفت و هر گروه آزمایشی شامل 8 حیوان بود، آزمایش ها بسته به نوع بیخوابی از نظر زمانی به دو شکل برنامه ریزی شد. در گروه مورد آزمایش با روش بیخوابی توتال کل ساعات شبانه روز به مدت 48 ساعت حیوان تحت شرایط بیخوابی قرار گرفت. اما در گروه مدل سیرکادین معکوس، شرایط بیخوابی برای حیوان در روز یا همان چرخه روشنایی انجام می شد و در طی آزمایش ها، آب و غذای کافی در اختیار حیوانات قرار می گرفت. تست های رفتاری نیز در چرخه روشنایی انجام می شد.

دستگاه بیخوابی:

مدل بیخوابی به فاصله کمتر از 5 ساعت بعد از جلسه آموزش آزمون حافظه، انجام شد. بیخوابی توسط دستگاه بیخوابی دیجیتالی با قابلیت تنظیم پارامترهای مختلف انجام شد بطوریکه حیوان روی یک پدال قرار گرفت و پدال ها بر اساس زمان بندی که بر روی دستگاه تنظیم می شد، حرکت کرده، حیوان می بایست هوشیار بوده و تا قبل از ورود پدال به داخل آب، خود را به روی پدال دیگری منتقل نماید. همین پروسه باعث عدم به خواب رفتن حیوان می شد. لازم به ذکر است که تنظیم مدل نپینگ بر روی همین دستگاه تنظیم و انجام می شد (59).

ارزیابی حافظه ترس شرطی شده:

جلسه دوم که روز تست حافظه ترس دیداری است، موش به مدت 5 دقیقه در داخل فضای مشکی بدون وارد کردن هیچ محرکی گذاشته میشد. میزان انجماد (Freezing) موش بر حسب ثانیه ثبت می شد. سایر رفتارهای موش مثل خودآرایی (Grooming) و ایستادن روی دو پا (Rearing) بر حسب زمان ثبت میشد. در نهایت میزان آن به درصد بیان می شد.
جلسه سوم که بررسی تست حافظه شنیداری بود، موش در یک فضای سفید گذاشته شده و ابتدا به مدت 150 ثانیه موش داخل جعبه قرار می گرفت و بعد از 150 ثانیه، 4 بار متوالی صدا بدون شوک پخش میشد که بین هر پخش صدا 30 ثانیه فاصله بود و بعد از آخرین پخش صدا، 30 ثانیه صبر شده و بعد موش برداشته میشد. هر پخش صدا به مدت 5 ثانیه است و به طور تقریبی این مرحله هم 5 دقیقه طول کشیده است. باید گفت که شرایط نوری در این آزمایش ثابت بود. از جلسات تست از موش فیلم تهیه میشد که در نهایت مقدار فریزینگ به مدت 2 ثانیه و یا بیشتر، ثبت شده است. زمان انجماد معادل حافظه

ترس محسوب میشد بطوریکه هر چه این زمان بیشتر بود از حافظه ترس بهتری در موش حکایت می کرد. یعنی نشان دهنده عدم تخریب حافظه بود. در این مطالعه، جلسات آموزش و تست بین ساعات 9 صبح تا 15 (در 24 ساعت اول بعد از بی خوابی) انجام می شد. دمای اتاق و تاریخ نیز ثبت می گردید.

دستگاه open field:

دستگاه open field، یک جعبهٔ مربعی به ابعاد 68 × 68 × 30 از جنس پلکسی گلاس است که قاعدهٔ مشکی رنگی محیط آزمون آن را تشکیل میدهد. حرکت رتها در درون open field با دوربین مادون قرمز که در بالای جعبهٔ مورد نظر قرار گرفته است، ردیابی و تشخیص داده می شود. علائم دیجیتالی وارد سیستم ردیاب کامپیوتری شده و حرکت حیوان و شاخص خاص مانند کل مسافت حرکت پیموده شده توسط حیوان (بر حسب سانتیمتر)، سرعت متوسط حرکت حیوان (سانتیمتر بر ثانیه) و زمان حرکت (ثانیه) را ذخیره میکند. از این دستگاه به منظور سنجش شاخص های گوناگون فعالیت حرکتی رتها چنان که ذکر شد، استفاده می شد (60).

تاییدیه کمیته اخلاق:

این مطالعه، توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی تهران مورد تایید قرار گرفته است (IR.IAU.TMU.REC.1399.412) و تمامی اقدامات انجام شده روی حیوانات آزمایشگاهی بر اساس رعایت پروتکل های اخلاقی مورد تایید این کمیته بوده است.

روشهای آماری:

جهت آنالیز آماری داده ها از نرم افزار GraphPad Prism 5.0 استفاده شد. نتایج مطالعه حاضر در بخش رفتاری تنظیم شده بود. برای مقایسه بین گروه ها از آزمون آنووای یک راهه و دو راهه استفاده شد. لازم بذکر است که در این مطالعه، سطح معناداری $P<0.05$ در نظر گرفته شده است.

یافته ها:

میزان تاخیر تا اولین فریزینگ در مرحله شنوایی

نتایج تجزیه و تحلیل داده ها بوسیله آزمون آماری آنووای یکطرفه نشان داد، تفاوت معنادار آماری میان داده های گروههای کنترل (با خواب طبیعی) وجود دارد ($F_{3.28} = 172.90, P<0.001$). همچنین، نتایج آزمون آماری توکی نشان داد، میزان تاخیر تا اولین فریزینگ در موش هایی که وهیکل دریافت کرده اند افزایش پیدا کرده است ($P<0.001$)، که به معنای تخریب حافظه می باشد. از طرف دیگر، هر دو دوز داروی رزوراترول باعث کاهش

معنادار تاخیر تا اولین فریزینگ شدند (دوز 100 میلی گرم بر کیلوگرم: P<0.01 – دوز 200 میلی گرم بر کیلوگرم: P<0.001)، که به معنای بهبود عملکرد حافظه می باشد (نمودار 4-1).

نتایج تجزیه و تحلیل داده ها بوسیله آزمون آماری آنووای دوطرفه نشان داد، تفاوت معنادار آماری بین داده های گروههای کنترل (با خواب طبیعی) و داده های گروههای شم خواب وجود دارد: اثر خواب ($F_{1.56}$ = 523.40, P<0.001)، اثر دارو ($F_{3.56}$ = 261.73, P<0.001) و اثر تداخل خواب*دارو ($F_{3.56}$ = 22.61, P<0.001). همچنین، نتایج آزمون آماری توکی نشان داد، میزان تاخیر تا اولین فریزینگ در موش های کنترل گروه شم خواب افزایش داشته است (P<0.001)، که به معنای تخریب حافظه است. میزان تاخیر تا اولین فریزینگ در موش هایی که وهیکل دریافت کردند نیز افزایش پیدا کرد (P<0.05)، که به معنای تخریب حافظه می باشد. از طرف دیگر، هر دو دوز داروی رزوراترول باعث کاهش معنادار تاخیر تا اولین فریزینگ شدند (P<0.001)، که به معنای بهبود عملکرد حافظه می باشد (نمودار 4-1).

نتایج تجزیه و تحلیل داده ها بوسیله آزمون آماری آنووای دوطرفه نشان داد، تفاوت معنادار آماری بین داده های گروههای شم خواب و داده های گروههای محرومیت از خواب وجود دارد: اثر خواب ($F_{1.56}$ = 14.27, P<0.001)، دارو ($F_{3.56}$ = 227.71, P<0.001). در حالی که اثر تداخل خواب*دارو ($F_{3.56}$ = 1.04, P>0.05) معنادار نشد. همچنین، نتایج آزمون آماری توکی نشان داد، میزان تاخیر تا اولین فریزینگ در موش های کنترل گروه محرومیت از خواب افزایش داشته است (P<0.001)، که به معنای تخریب حافظه است. میزان تاخیر تا اولین فریزینگ در موش هایی که وهیکل دریافت کردند نیز افزایش پیدا کرد (P<0.05)، که به معنای تخریب حافظه می باشد. از طرف دیگر، هر دو دوز داروی رزوراترول باعث کاهش معنادار تاخیر تا اولین فریزینگ شدند (دوز 100 میلی گرم بر کیلوگرم: P<0.01 – دوز 200 میلی گرم بر کیلوگرم: P<0.001)، که به معنای بهبود عملکرد حافظه می باشد (نمودار 4-1).

میزان فریزینگ در مرحله شنیداری

نتایج تجزیه و تحلیل داده ها بوسیله آزمون آماری آنووای یکطرفه نشان داد، تفاوت معنادار آماری میان داده های گروههای کنترل (با خواب طبیعی) وجود دارد ($F_{3.28} = 9.68, P<0.001$). همچنین، نتایج آزمون آماری توکی نشان داد، میزان فریزینگ در موش هایی که وهیکل دریافت کرده اند کاهش پیدا کرده است ($P<0.05$)، که به معنای تخریب حافظه می باشد (نمودار 4-3).

نتایج تجزیه و تحلیل داده ها بوسیله آزمون آماری آنووای دوطرفه نشان داد، تفاوت معنادار آماری بین داده های گروههای کنترل (با خواب طبیعی) و داده های گروههای شم خواب وجود دارد: اثر خواب ($F_{1.56} = 101.70, P<0.001$) و اثر دارو ($F_{3.56} = 35.76, P<0.001$) ، در حالیکه اثر تداخل خواب*دارو ($F_{3.56} = 1.94, P>0.05$) معنادار نبود. همچنین، نتایج آزمون آماری توکی نشان داد، میزان فریزینگ در موش های کنترل گروه شم خواب کاهش داشته است ($P<0.001$)، که به معنای تخریب حافظه است. از طرف دیگر، دوز 200 میلی گرم بر کیلوگرم رزوراترول باعث افزایش فریزینگ شد ($P<0.05$)، که به معنای بهبود عملکرد حافظه می باشد (نمودار 4-3).

نتایج تجزیه و تحلیل داده ها بوسیله آزمون آماری آنووای دوطرفه نشان داد، تفاوت معنادار آماری بین داده های گروههای شم خواب و داده های گروههای محرومیت از خواب وجود دارد: اثر خواب ($F_{1.56} = 30.52, P<0.001$) و اثر دارو($F_{3.56} = 73.32, P<0.001$)، در حالیکه اثر تداخل خواب*دارو ($F_{3.56} = 0.29, P>0.05$) معنادار نبود. همچنین، نتایج آزمون آماری توکی نشان داد، میزان فریزینگ در موش های کنترل گروه محرومیت از خواب کاهش داشته است ($P<0.001$)، که به معنای تخریب حافظه است. میزان فریزینگ در موش هایی که وهیکل دریافت کردند نیز کاهش پیدا کرد ($P<0.05$)، که به معنای تخریب حافظه می باشد. از طرف دیگر، دوز 200 میلی گرم بر کیلوگرم رزوراترول باعث افزایش فریزینگ شد ($P<0.05$)، که به معنای بهبود عملکرد حافظه می باشد.

بحث و نتیجه گیری

نتایج ما نشان داد که محرومیت از خواب باعث تخریب حافظه می شود. مکانیسم های پیشنهاد شده برای این اثر افزایش التهاب، افزایش آپوپتوز، سرکوب نورون زایی، کاهش LTP، افزایش LTD، و کاهش بیان BDNF عنوان شد. همچنین پیشنهاد شد استرس ناشی از قرار گرفتن در دستگاه خواب یا تزریق، می تواند با افزایش التهاب و استرس اکسیداتیو، و کاهش بیان BDNF، منجر به تخریب عملکرد حافظه شود. افزایش التهاب، افزایش آپوپتوز، سرکوب نورون زایی، و کاهش بیان BDNF می تواند باعث ایجاد افسردگی یا رفتار شبه-افسرده نیز شود. همچنین، افزایش آستانه درک درد در گروه های محروم از خواب احتمالا به دلیل افزایش میزان آدنوزین بدنبال بیداری طولانی است. همچنین، برای توجیه کاهش آستانه درک درد متعاقب تزریق رزوراترول تحقیقات بیشتری است. فعالیت حرکتی نیز می تواند بر عملکرد موش ها در تست شنای اجباری موثر بوده باشد، اگرچه نمی تواند بر عملکرد حافظه تاثیری گذاشته باشد.

فهرست منابع

1. Borbely AA. A two process model of sleep regulation. Hum Neurobiol. 1982; 1(3): 195–204.

2. Cespuglio R, Gomez ME, Faradji H, Jouvet M. Alterations in the sleep-waking cycleinduced by cooling of the locus coeruleus area. Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1982; 54(5): 570-78.

3. Teriade MM, McCarley RW. Brain control of wakefulness and sleep. New York: Kluwer Academic/ Plenum. 2005.

4. Kleitman N, Engelmann TG. Sleep characteristics of infants. J Appl Physiol. 1953; 6(5): 269-82.

5. Roffwarg HP, Muzio JN, Dement WC. Ontogenetic development of the humansleep-dream cycle. Science. 1966; (3722)152: 604-19.

6. Buzsaki G, Draguhn A. Neuronal oscillations in cortical networks. Science. 2004; 304(5679): 1926–9.

7. Xia J, Chen F, Ye J, Yan J, Wang H, Duan S, et al. Activity-dependent release of adenosine inhibits the glutamatergic synaptic transmission and plasticity in the hypothalamic hypocretin/orexin neurons. Neuroscience. 2009; (4)162: 8–980

8. Karlsson KA, Gall AJ, Mohns EJ, Seelke AM, Blumberg MS. The neural substrates of infant sleep in rats. PLoS Biol. 2005; 3: e143.

9. Blumberg MS, Seelke AM, Lowen SB, Karlsson KA. Dynamics of sleep-wake cyclicityin developing rats. Proc Natl Acad Sci USA. 2005; 102(41): 14860-4.

10. Blumberg MS, Karlsson KA, Seelke AM, Mohns EJ. The ontogeny of mammaliansleep: a response to Frank and Heller (2003). J Sleep Res. 2005; 14(1): 91-8.

11. Frank MG, Heller HC. The ontogeny of mammalian sleep: a reappraisal of alternativehypotheses. J Sleep Res. 2003; 12(1): 25–34.

12. Jouvet-Mounier D, Astic L, Lacote D. Ontogenesis of the states of sleep in rat, cat,and guinea pig during the first postnatal month. Dev Psychobiol. 1970; 2(4): .216-39

14. Uhlhaas PJ, Roux F, Singer W, Haenschel C, Sireteanu R, Rodriguez E. The development of neural synchrony reflects late maturation and restructuring of functionalnetworks in humans. Proc Natl Acad Sci USA. 2009; 106(24): 9866-71.

15. Steriade M, Amzica F, Contreras D. Synchronization of fast (30–40 Hz) spontaneouscortical rhythms during brain activation. J Neurosci. 1996; 16(1): 392-417.

16. Canolty RT, Edwards E, Dalal SS, Soltani M, Nagarajan SS, Kirsch HE, et al. High gamma power is phase-locked to theta oscillations inhuman neocortex. Science. 2006; 313(5793): 1626-28.

17. Llinas R, Ribary U. Coherent 40-Hz oscillation characterizes dream state in humans. Proc Natl Acad Sci USA. 1993; 90(5): 2078-81.

18. Montgomery SM, Sirota A, Buzsaki G. Theta and gamma coordination of hippocampalnetworks during waking and rapid eye movement sleep. J Neurosci. .6731-41 :)26(28 ;2008

19. Oke OO, Magony A, Anver H, Ward PD, Jiruska P, Jefferys JG, et al. High-frequency gamma oscillations coexist with low-frequency gamma oscillationsin the rat visual cortex in vitro. Eur J Neurosci. 2010; 31(8): .1435-45

20. Munk MH, Roelfsema PR, Konig P, Engel AK, Singer W. Role of reticular activation inthe modulation of intracortical synchronization. Science. 1996; 272: 271-4.

21. Herculano-Houzel S, Munk MH, Neuenschwander S, Singer W. Precisely synchronizedoscillatory firing patterns require electroencephalographic activation. J Neurosci. 1999; 19(10): 3992-4010.

22. Whittington MA, Cunningham MO, Lebeau FE, Racca C, Traub RD. Multiple origins of the cortical gamma rhythm. Dev Neurobiol. 2010; 71(1): 92-106.

23. Amzica F, Steriade M. Progressive cortical synchronization of ponto-geniculo-occipitalpotentials during rapid eye movement sleep. Neuroscience. 1996; .309-14 :)2(72

24. Anver H, Ward PD, Magony A, Vreugdenhil M. NMDA receptor hypofunction phasecouples independent gamma-oscillations in the rat visual cortex. Neuropsychopharmacology. 2011; 36(2): 519-28.

25. Brenum, J., Kjeldsen, M., Jensen, K. and Jensen, T. S. Measurements of human pressure-pain thresholds on ®ngers and toes. Pain, 1989, 38: 211±217.

26. Berger H. Ueber das elektroenkephalogramm des Menschen. Arch Psychiatr Nervenkr. 1929; 87: 527-70.

27. Adrian ED, Yamagiwa K. The origin of the Berger rhythm. Brain. 1935; 58(3): 323-51.

28. Palva S, Palva JM. New vistas for alpha-frequency band oscillations. Trends Neurosci .2007; 30(4): 1508.

29. Ray WJ, Cole HW. EEG alpha activity reflects attentional demands, and beta activityreflects emotional and cognitive processes. Science. 1985; 228(4700): 750-52.

30. Kahana MJ. The cognitive correlates of human brain oscillations. J Neurosci . 2006; 26(6): 1669-72.

31. Vertes RP. Hippocampal theta rhythm: a tag for short-term memory. Hippocampus. 2005; 15(7): 923-35.

32. Vyazovskiy VV, Tobler I. Theta activity in the waking EEG is a marker of sleeppropensity in the rat. Brain Res. 2005; 1050(1): 64-71.

33. Finelli LA, Baumann H, Borbely AA, Achermann P. Dual electroencephalogrammarkers of human sleep homeostasis: correlation between theta activity in wakingand slow-wave activity in sleep. Neuroscience. .523-29 :)3(101 ;2000

34. Mitchell DJ, McNaughton N, Flanagan D, Kirk IJ. Frontal-midline theta from theperspective of hippocampal “theta”. Prog Neurobiol. 2008; 86(3): 156-85.

35. Lin SC, Gervasoni D, Nicolelis MA. Fast modulation of prefrontal cortex activity bybasal forebrain noncholinergic neuronal ensembles. J Neurophysiol. .3209-19 :)6(96 ;2006

36. Jones BE. Arousal systems. Front Biosci. 2003; 8: .51- 438

37. McCarley RW, Hobson JA. Single neuron activity in cat gigantocellular tegmentalfield: selectivity of discharge in desynchronized sleep. Science. 1971; .1250-52 :)4015(174

38. Cornwall J, Phillipson OT. Afferent projections to the parafascicular thalamic nucleusof the rat, as shown by the retrograde transport of wheat germ agglutinin. Brain ResBull. 1988; 20(2): 139-50.

39. Jones BE. From waking to sleeping: neuronal and chemical substrates. Trends Pharmacol Sci. 2005; .578-86 :)11(26

40. Dollander M. Etiology of adult insomnia. Encephale. 2002 Nov-Dec;28(6 Pt 1):493-502.

41. Bailly D, Bailly-Lambin I, Querleu D, Beuscart R, Collinet C. Sleep in adolescents and its disorders. A survey in schools. Encephale. 2004 Jul-Aug;30(4):352-9.

42. Killgore WD. Effects of sleep deprivation on cognition. Prog Brain Res. 2010;185:105-29.

43. Reynolds AC, Banks S. Total sleep deprivation, chronic sleep restriction and sleep disruption. Prog Brain Res. 2010;185:91-103.

44. Buxton OM, Pavlova M, Reid EW, Wang W, Simonson DC, Adler GK. Sleep restriction for 1 week reduces insulin sensitivity in healthy men. Diabetes. 2010 Sep;59(9):2126-33.

45. Reynolds AC, Dorrian J, Liu PY, Van Dongen HP, Wittert GA, Harmer LJ, et al. Impact of five nights of sleep restriction on glucose metabolism, leptin and testosterone in young adult men. PLoS One. 2012;7(7):e41218.

46. Saadati H. A Review of Protective Effects of Exercise on Cognitive Impairments Induced by Sleep Deprivation in Female Rats. Arch Neurosci .)3(4 ;2017

47. McDermott CM, Hardy MN, Bazan NG, Magee JC. Sleep deprivation-induced alterations in excitatory synaptic transmission in the CA1 region of the rat hippocampus. J Physiol 2006; 570(Pt 3): .553-65

48. McDermott CM, Hardy MN, Bazan NG, Magee JC. Sleep deprivation-induced alterations in excitatory synaptic transmission in the CA1 region of the rat hippocampus. The Journal of physiology. 2006 Feb;570(3):553-65.

49. Campbell IG, Guinan MJ, Horowitz JM. Sleep deprivation impairs long-term potentiation in rat hippocampal slices. Journal of Neurophysiology. 2002 Aug 1;88(2):1073-6.

50. Ishikawa A, Kanayama Y, Matsumura H, Tsuchimochi H, Ishida Y, Nakamura S. Selective rapid eye movement sleep deprivation impairs the maintenance of long-term potentiation in the rat hippocampus. European Journal of Neuroscience. 2006 Jul;24(1):243-8.

51. Davis CJ, Harding JW, Wright JW. REM sleep deprivation-induced deficits in the latency-to-peak induction and maintenance of long-term potentiation within the CA1 region of the hippocampus. Brain research. 2003 May 30;973(2):293-7.

52. Kim EY, Mahmoud GS, Grover LM. REM sleep deprivation inhibits LTP in vivo in area CA1 of rat hippocampus. Neuroscience letters. 2005 Nov 18;388(3):163-7.

53. Guzman-Marin R, Ying Z, Suntsova N, Methippara M, Bashir T, Szymusiak R, Gomez-Pinilla F, McGinty D. Suppression of hippocampal plasticity-related gene expression by sleep deprivation in rats. The Journal of physiology. 2006 Sep 15;575(3):807-19.

54. Hagewoud R, Havekes R, Novati A, Keijser JN, Van der Zee EA, Meerlo P. Sleep deprivation impairs spatial working memory and reduces hippocampal AMPA receptor phosphorylation. Journal of sleep research. 2010 Jun;19(2):280-8.

55. Guan Z, Peng X, Fang J. Sleep deprivation impairs spatial memory and decreases extracellular signal-regulated kinase phosphorylation in the hippocampus. Brain research. 2004 Aug 20;1018(1):38-47.

56. Tiba PA, de Menezes Oliveira MG, Rossi VC, Tufik S, Suchecki D. Glucocorticoids are not responsible for paradoxical sleep deprivation-induced memory impairments. Sleep. 2008 Apr 1;31(4):505-15.

57. Aleisa AM, Helal G, Alhaider IA, Alzoubi KH, Srivareerat M, Tran TT, Al-Rejaie SS, Alkadhi KA. Acute nicotine treatment prevents rem sleep deprivation-induced learning and memory impairment in rat. Hippocampus. 2011 Aug;21(8):899-909.

58. Lopez J, Roffwarg HP, Dreher A, Bissette G, Karolewicz B, Shaffery JP. Rapid eye movement sleep deprivation decreases long-term potentiation stability and affects some glutamatergic signaling proteins during hippocampal development. Neuroscience. 2008 Apr 22;153(1):44-53.

59. Leenaars CH, Joosten RN, Zwart A, Sandberg H, Ruimschotel E, Hanegraaf MA, Dematteis M, Feenstra MG, van Someren EJ. Switch-task performance in rats is disturbed by 12 h of sleep deprivation but not by 12 h of sleep fragmentation. Sleep. 2012 Feb 1;35(2):211-21.

60. Hazim AI, Ramanathan S, Parthasarathy S, Muzaimi M, Mansor SM. Anxiolytic-like effects of mitragynine in the open-field and elevated plus-maze tests in rats. The Journal of Physiological Sciences. 2014 May 1;64(3):161-9.

61. Valjent E, Mitchell JM, Besson MJ, Caboche J, Maldonado R. Behavioural and biochemical evidence for interactions between Δ9-tetrahydrocannabinol and nicotine. British journal of pharmacology. 2002 Jan;135(2):564-78.

62. Puentes-Mestril C, Aton SJ. Linking Network Activity to Synaptic Plasticity during Sleep: Hypotheses and Recent Data. Front Neural Circuits. 2017;11:61.

63. Javad-Moosavi BZ, Nasehi M, Vaseghi S, Jamaldini SH, Zarrindast MR. Activation and Inactivation of Nicotinic Receptnors in the Dorsal Hippocampal Region Restored Negative Effects of Total (TSD) and REM Sleep Deprivation (RSD) on Memory Acquisition, Locomotor Activity and Pain Perception. Neuroscience. 2020;433:200-11.
64. Frank MG. Erasing synapses in sleep: is it time to be SHY? Neural Plast. 2012;2012:264378.
65. Gao S, Tang YY, Jiang L, Lan F, Li X, Zhang P, et al. H2S Attenuates Sleep Deprivation-Induced Cognitive Impairment by Reducing Excessive Autophagy via Hippocampal Sirt-1 in WISTAR RATS. Neurochem Res. 2021.
66. Lu HJ, Lv J. beta-adrenergic Receptor Activity in the Hippocampal Dentate Gyrus Participates in Spatial Learning and Memory Impairment in Sleep-deprived Rats. Exp Neurobiol. 2021;30(2):144-54.
67. Looti Bashiyan M, Nasehi M, Vaseghi S, Khalifeh S. Investigating the effect of crocin on memory deficits induced by total sleep deprivation (TSD) with respect to the BDNF, TrkB and ERK levels in the hippocampus of male Wistar rats. J Psychopharmacol. 2021:2698811211000762.