

## مقایسه نورودژنریشن سلول‌های هیپوکامپ راست و چپ در موش صحرایی نر افسرده

### چکیده

آرزو نهایندی<sup>\*۱</sup>

فاطمه بختیارزاده<sup>۱</sup>

منصوره سلیمانی<sup>۲</sup>

۱- گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.

۲- گروه آناتومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.

دریافت: ۱۳۹۳/۰۸/۲۰ پذیرش: ۱۳۹۳/۱۰/۲۴ آنلاین: ۱۳۹۳/۱۱/۲۰

**زمینه و هدف:** علیرغم مطالعات زیاد در رابطه با کاهش نورودژنر در ناحیه هیپوکامپ افراد افسرده، تاکنون مطالعه‌ای در رابطه با تفاوت میزان این نورودژنریشن در هیپوکامپ راست و چپ انجام نشده است. این مطالعه با هدف مقایسه میزان نورودژنریشن در هیپوکامپ راست و چپ موش صحرایی نر نژاد Sprague-Dawley انجام گردید.

**روش بررسی:** این پژوهش تجربی بر روی ۲۰ سر موش نر نژاد اسپراگ خریداری شده از مرکز سرم‌سازی رازی واقع در حصارک کرج در مرکز تحقیقات سلولی مولکولی دانشگاه علوم پزشکی ایران از خرداد ۱۳۹۱ تا خرداد ۱۳۹۲ به‌انجام رسیده است. نیمی از موش‌ها تحت تاثیر استرس مزمن ملایم غیرقابل پیش‌بینی (UCMS) به‌مدت ۲۱ روز قرار گرفتند. سپس تست شنای اجباری (FST) انجام شد. یک هفته پس از آن پرفیوژن از طریق قلب جهت فیکس شدن مغز انجام شد. سپس مغز خارج شده، رنگ‌آمیزی نیسل (Nissl staining) بر روی هیپوکامپ انجام شد.

**یافته‌ها:** افزایش رفتار بی‌حرکتی در گروه استرس ۶۸/۸ s در مقایسه با گروه کنترل ۱۵/۱ s مشاهده شد. رنگ‌آمیزی نیسل نشان‌دهنده کاهش میانگین تعداد سلول‌های سالم در گروه استرس برابر ۷۸ نسبت به گروه کنترل برابر ۱۱۰ بود. مقایسه میانگین تعداد سلول‌های سالم هیپوکامپ راست و چپ نشان‌دهنده میانگین ۴۹/۱۶۶ سلول سالم در هیپوکامپ راست و ۳۷/۶ سلول سالم هیپوکامپ چپ می‌باشد.

**نتیجه‌گیری:** در واقع استرس مداوم ملایم مزمن منجر به بروز افسردگی گردید. این پژوهش نشان داد که هیپوکامپ راست نسبت به هیپوکامپ چپ حساسیت بیشتری به استرس دارد. پس عملکرد اصلی نیمکره راست که تطابق با محیط جدید است، بیشتر دچار آسیب می‌شود.

**کلمات کلیدی:** حیوانات، هیپوکامپ، تحلیل رفتن عصب، افسردگی، رت.

\* نویسنده مسئول: تهران، بزرگراه همت، دانشگاه علوم پزشکی ایران، دانشکده پزشکی، گروه فیزیولوژی

تلفن: ۰۲۱-۸۲۹۴۵۴۸

E-mail: arezonahavandi1392@gmail.com

### مقدمه

مداوم و ناملایمات زندگی است. استرس توسط Hans Selye در سال ۱۹۳۶ به‌صورت تغییرات سازشی در پاسخ به تحریکات تهدیدکننده جدید تعریف شده است.<sup>۱</sup>

به‌دنبال استرس مزمن، فعالیت ژن رمزکننده نوروکینین، عامل رشد نوروتروفیک مشتق از مغز و نیز فرایند عصب‌زایی کاهش می‌یابد. بنابراین استرس مزمن تغییراتی را در وضعیت کارکرد نورون‌ها ایجاد می‌کند که می‌تواند در نهایت سبب مرگ سلول شود و جاندار را مستعد افسردگی می‌کند.<sup>۲</sup>

افسردگی سومین بیماری شایع و اولین بیماری مزمن شایع در دنیا می‌باشد، که سبب مختل شدن زندگی فرد و ناتوانی او می‌گردد. در حال حاضر این بیماری در ۳۰-۴۰٪ موارد مقاوم به درمان است. امروزه یک نفر از هر ۱۰ نفر امریکایی بالای ۱۸ سال افسرده است یا یک‌بار اختلال افسردگی را تجربه می‌کند و این رقم به سرعت و با روندی تصاعدی رو به افزایش است.<sup>۱</sup> یکی از دلایل ابتلا به افسردگی، استرس

پزشکی ایران با دمای  $25 \pm 2^\circ\text{C}$  با شرایط نور طبیعی نگهداری شده و آب و غذای کافی برای حیوانات به‌صورت آزاد وجود داشت. شرایط نگهداری و نیز نحوه به‌دست‌گیری و کار کردن با موش‌ها بر اساس توصیه‌های قوانین حمایت از حیوانات آزمایشگاهی و معاهده هلسینکی انجام شد. در ابتدا موش‌های صحرایی نر به دو گروه کنترل و استرس که هر کدام شامل ۱۰ سر موش صحرایی بود، تقسیم شدند. گروه استرس به مدت ۲۱ روز تحت استرس مداوم ملایم مزمن قرار گرفتند.

Willner و همکارانش مدل استرس مزمن ملایم را جهت ایجاد افسردگی ارایه کردند که یکی از رایج‌ترین مدل‌های ایجاد افسردگی جهت مطالعه تاثیرات رفتاری و مولکولی در جوندگان، ایجاد استرس مزمن ملایم و غیرقابل پیش‌بینی است.<sup>۷</sup> در این مدل که ایجاد آن سه هفته به طول انجامید، هر فاز استرس شامل یک دوره دو ساعته Grouping، یک دوره سه‌ساعته کج کردن چهل و پنج درجه قفس، یک دوره ۱۸ ساعته محرومیت غذا و به‌دنبال آن یک ساعت محدودیت غذا، دو دوره هجده ساعته محرومیت آب و به‌دنبال آن یک ساعت در معرض بطری خالی آب و یک دوره ۲۱ ساعته حضور در قفس خیس بود.<sup>۸</sup>

در این مدل هفت استرس به مدت سه هفته بر جاندار وارد شد تا رت‌ها افسرده شوند. استرس‌ها شامل خیس کردن قفس، محرومیت از آب، محرومیت از غذا، به‌هم ریختن سیکل روشنایی- تاریکی و کج کردن قفس بود. پس از ۲۱ روز، گروه استرس و کنترل تحت تست شنای اجباری (Forced-swimming test (FST) که یکی از روش‌های تشخیص افسردگی در جوندگان است، قرار گرفتند.

در این تست از یک استوانه پلاستیکی شفاف به ارتفاع ۷۹ cm و قطر ۴۵ cm که تا ارتفاع ۳۰ cm آن پر از آب است، استفاده شد. دمای آب  $23-24^\circ\text{C}$  بود. در این تست زمان بی‌حرکتی در دو گروه کنترل و استرس با هم مقایسه شد. افزایش زمان بی‌حرکتی نشان‌دهنده افسردگی جاندار است. سپس هر دو گروه تحت ترانس کاردیال پرفیوژن قرار گرفتند. سپس مغزهای فیکس شده پارافینه شده و توسط Microtome Rotary MR 2258 (Histo Line Laboratories S.r.l., Milano, MI, Italy) برش داده شدند.

برش‌ها به‌صورت کرونال و به‌صورت سریالی با ضخامت هفت میکرون تهیه شد و بر روی لام ژلاتینه قرار داده شد. طبق اطلس پاکسینوس تمامی برش‌ها از ناحیه  $3/84$  تا  $4/30$  mm- از برگما که

هیپوکامپ بخشی از سیستم لیمبیک است. سیستم لیمبیک ناحیه‌ای از مغز است که با حافظه، عواطف و انگیزش در ارتباط است. سیستم لیمبیک در زیر کورتکس و بالای ساقه مغز قرار دارد. هیپوکامپ شبیه نعل اسب است. دو قطعه که به‌صورت آینه‌ای قرار گرفته‌اند. یکی از جفت‌ها در نیمکره راست و دیگری در سمت چپ قرار دارد. هیپوکامپ نقش بسیار مهمی در حافظه دارد. هیپوکامپ احساسات و عواطف را به حافظه متصل می‌کند. در بیماران مبتلا به آلزایمر، هیپوکامپ یکی از اولین بخش‌های است که آسیب می‌بیند. این بیماران به‌طور معمول علایمی از کاهش حافظه و عدم آگاهی به زمان و مکان را دارند. این یافته‌ها نشان می‌دهد که هیپوکامپ نه فقط در حافظه نقش دارد، بلکه نقش مهمی نیز در درک فضایی دارد.<sup>۹</sup>

تصاویر گرفته شده توسط MRI مغزی، کاهش حجم ساختارهای خاصی از سیستم لیمبیک را در افراد افسرده نشان می‌دهد، که شامل آمیگدال، پره‌فروتال و هیپوکامپ است. بررسی‌های دیگر کاهش تراکم و سایز نورون‌ها و سلول‌های گلیال را نشان می‌دهد. Campbell و همکاران مشاهده کردند که افسردگی با تغییرات ساختاری در هیپوکامپ، کورتکس پره‌فروتال، آمیگدال، سینگولیت قدامی و اجسام قاعده‌ای همراه است.<sup>۱۰</sup> کاهش حجم هیپوکامپ دلیل مرگ سلول‌های عصبی، تغییرات نورون‌ها و سلول‌های گلیال و کاهش نورونز ایجاد می‌شود و در نهایت این تغییرات نورونی باعث ایجاد اختلالات شناختی عصبی در افراد افسرده می‌شوند.<sup>۱۱</sup>

علیرغم مطالعات زیاد در رابطه با کاهش نورونز در ناحیه هیپوکامپ افراد افسرده، تاکنون مطالعه‌ای در رابطه با تفاوت میزان این نورودژنریشن در هیپوکامپ راست و چپ انجام نشده است. این مطالعه با هدف مقایسه میزان نورودژنریشن در هیپوکامپ راست و چپ موش صحرایی نر نژاد Sprague dawley انجام گردید.

## روش بررسی

پژوهش از نوع مطالعات حیوانی (Animal study) بود که در آن از ۲۰ سر موش صحرایی نر نژاد Sprague-Dawley در محدوده وزنی ۲۵۰-۲۰۰ استفاده شده است. حیوانات از مرکز سرم‌سازی رازی واقع در حصارک کرج خریداری شدند و قبل از شروع آزمایش جهت سازگاری با شرایط، حداقل به مدت دو هفته در قفس‌های حیوان‌خانه دانشگاه علوم

انجام شده در مورد تعداد سلول‌های سالم در ناحیه CA1 هیپوکامپ مشخص گردید که این مقدار به‌طور میانگین در گروه استرس  $78 \pm 3/69$  عدد و در گروه کنترل  $110 \pm 3/83$  عدد بود که اختلاف آماری معناداری داشت ( $P=0/043$ ). به عبارت دیگر گروه استرس تعداد سلول سالم کمتری نسبت به گروه کنترل نشان داد که این وضعیت نشان‌دهنده تاثیر استرس بر سلامت سلول‌های هیپوکامپ و آسیب و تخریب این سلول‌هاست (جدول ۱).

در گروه کنترل تمامی سلول‌های ناحیه هیپوکامپ سالم بوده، هسته به‌طور کامل مشخص و تیره‌تر از سیتوپلاسم به‌نظر می‌رسید و تعداد سلول‌های زیادی در ناحیه CA1 دیده شد. همچنین در گروه استرس تعداد سلول‌های ناحیه CA1 کاهش چشمگیری داشت و تیره‌تر از سلول‌های گروه کنترل بودند. شکل سلول‌ها از حالت گرد در گروه کنترل به فرم دوکی و مثالی با هسته غیر آشکار تغییر شکل دادند (شکل ۱ و ۲).

هیپوکامپ راست پس از مواجهه با استرس سلول سالم کمتری نسبت به هیپوکامپ چپ داشت که نشان‌دهنده حساسیت بیشتر این سلول‌ها به استرس بود. میانگین تعداد سلول‌های سالم در ناحیه CA1 هیپوکامپ راست  $49/166 \pm 2/13$  بوده، در حالیکه تعداد سلول‌های سالم هیپوکامپ چپ  $76/6 \pm 0/50$  بود که تفاوت آماری معناداری با یکدیگر داشتند ( $P=0/001$ ). پس تعداد سلول‌های سالم هیپوکامپ چپ

هیپوکامپ آشکاری داشت، تهیه شدند. پس از آماده شدن لام‌ها، آنها را با استفاده از روش نیسل (Nissl staining)، رنگ‌آمیزی نمودیم و لام‌ها را زیر میکروسکوپ نوری (Leica DM2000 Light microscopy (Leica Microsystems GmbH, Wetzlar, Germany) قرار داده و با عدسی ۲۰ از لام‌ها عکس گرفته شد. سپس با استفاده از ImageJ software version 1.40g (Wayne Rasband, NIH, USA) ناحیه CA1 هیپوکامپ، مورد شمارش قرار گرفت. چهار برش با فاصله مساوی برای شمارش انتخاب شدند و میانگین آنها برای یک نمونه محاسبه شده و به‌عنوان تعداد نورون‌های آن نمونه در نظر گرفته شد. از SPSS software version 19 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) برای آنالیز داده‌ها استفاده گردید. تمام داده‌ها بر اساس میانگین و انحراف معیار و Independent-samples student's t-test در سطح خطای کمتر از ۰/۰۵ با اطمینان ۹۵٪ تعیین شد.

## یافته‌ها

گروه استرس زمان بی‌حرکتی بیشتری بر حسب ثانیه داشتند که خود نمایانگر ابتلا به افسردگی در این گروه بود. میانگین زمان بی‌حرکتی در گروه کنترل  $15/1 \pm 2/5$  s بوده و در گروه استرس  $68/8 \pm 13/0$  s بود که تفاوت آماری معناداری با یکدیگر داشت ( $P=0/005$ ). همچنین در بررسی

جدول ۱: مقایسه زمان بی‌حرکتی و تعداد سلول‌های سالم در دو گروه مورد مطالعه

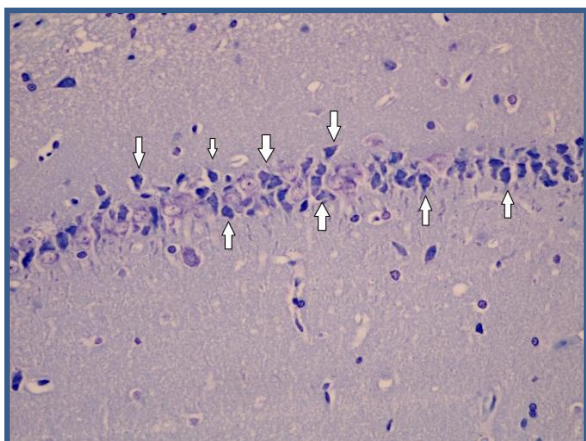
متغیرهای مورد بررسی	گروه‌های مورد مطالعه	آنالیز آماری
استرس $10$ ( $50\%$ ) عدد	کنترل $10$ ( $50\%$ ) عدد	جمع $20$ ( $100\%$ ) عدد
زمان بی‌حرکتی (ثانیه) (M±SD)	$68/8 \pm 13/0$	$15/1 \pm 2/5$
تعداد سلول‌های سالم (عدد) (M±SD)	$78 \pm 3/69$	$110 \pm 3/83$
		$49/166 \pm 2/13$
		$76/6 \pm 0/50$
		$P=0/005$
		$P=0/043$

از آزمون آماری Independent student's t-test استفاده گردید.  $P < 0/005$  معنادار در نظر گرفته شد.

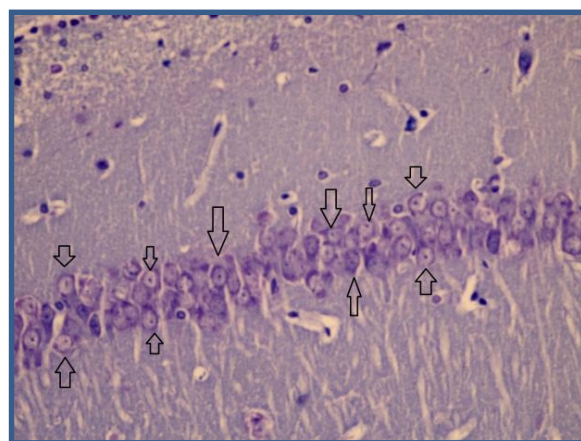
جدول ۲: مقایسه تعداد سلول‌های سالم در هیپوکامپ راست و چپ

متغیرهای مورد بررسی	گروه‌های مورد مطالعه	آنالیز آماری
هیپوکامپ راست $10$ ( $50\%$ ) عدد	هیپوکامپ چپ $10$ ( $50\%$ ) عدد	جمع $20$ ( $100\%$ ) عدد
تعداد سلول‌های سالم هیپوکامپ (عدد) (M±SD)	$49/166 \pm 2/13$	$76/6 \pm 0/50$
		$62/88 \pm 2/1$
		$P=0/001$

از آزمون آماری Independent student's t-test استفاده گردید.  $P < 0/001$  معنادار در نظر گرفته شد.



شکل ۲: سلول‌های ناحیه CA1 در گروه استرس. پیکان‌ها نشان‌دهنده سلول‌های ناسالم می‌باشد. سلول‌های آسیب‌دیده هسته آشکارا ندارند و شکل سلول از گرد به دوکی یا مثلثی، بدون محدوده مشخص تغییر یافته است.



شکل ۱: سلول‌های ناحیه CA1 هیپوکامپ در گروه کنترل. پیکان‌ها نشان‌دهنده سلول‌های سالم می‌باشد. هسته به رنگ بنفش تیره و به‌طور کامل آشکار نمایان است، سلول گرد و دارای محدوده مشخصی است.

گروه استرس ۴/۵ برابر گروه کنترل بود و این نشانه افسرده شدن گروه استرس در این مطالعه است.

هیپوکامپ بخشی از مغز است که وظیفه آن تشکیل حافظه و سازماندهی و ذخیره اطلاعات ورودی است. هیپوکامپ همچنین وظیفه ارتباط دادن سیستم بویایی و شنوایی با حافظه را دارد. از طرفی دیده شده است که کاهش خون‌رسانی به هیپوکامپ منجر به آسیب آن و ایجاد اختلالاتی مانند، آلزایمر، تشنج و اختلال دوقطبی خواهد شد.<sup>۶</sup> در مطالعه حاضر تعداد سلول‌های ناحیه CA1 هیپوکامپ در گروه استرس نسبت به کنترل کاهش یافته بود. این تفاوت در تعداد سلول‌ها معنادار بوده است. پژوهش‌ها نشان می‌دهد که نیمکره راست بیشتر عمل تطابق با محیط جدید را بر عهده دارد، در حالی که نیمکره چپ بیشتر با فعالیت‌های روتین و یا فعالیت‌هایی که به‌خوبی تکرار شده است، را تحت کنترل دارد.<sup>۱۲</sup>

مطالعه حاضر نشان می‌دهد که نورودژنریشن سلول‌های هیپوکامپ در سمت راست بیشتر از سمت چپ بوده و این آسیب‌پذیر بودن نیمکره راست نسبت به نیمکره چپ در فرد افسرده باعث می‌شود که کاهش تطابق با محیط جدید دچار آسیب بیشتری شود و فرد افسرده به‌خوبی نتواند خود را با محیط جدید سازش دهد، حال آنکه فعالیت‌های روزمره که نتیجه فعل و انفعالات نیمکره چپ است آسیب کمتری می‌بیند.<sup>۱۳ و ۱۴</sup> با توجه به اینکه نیمکره راست فعالیت‌هایی چون خواب و تخیل، جستجو

بیشتر از هیپوکامپ راست بود و آسیب‌پذیری هیپوکامپ راست نسبت به استرس از هیپوکامپ چپ بیشتر بود (جدول ۲).

## بحث

Li و همکارانش نشان دادند که در استرس ملایم مزمن غیرقابل پیش‌بینی میزان ترکیبات پیش‌برنده آپوپتوز مانند Caspase-3 و Bax افزایش می‌یابد.<sup>۹</sup> استرس مزمن باعث کاهش سنتز فاکتور رشد نوروتروفیک برگرفته از مغز و بیان ژن آن در سلول‌های پیرامیدال CA3 و لایه‌های سلولی گرانولا در دنتیت جاپروس (Dentate gyrus) می‌شود که در نهایت منجر به آتروفی و مرگ نورون‌های این نواحی می‌گردد.<sup>۱۰</sup> بر اساس یافته‌های موجود، استرس مزمن مداوم ملایم غیرقابل پیش‌بینی منجر به افزایش مدت زمان بی‌حرکتی (Immobility time) در تست شنای اجباری می‌گردد که افزایش این متغیر (این زمان) معیار سنجش شدت افسردگی محسوب می‌شود.<sup>۱۱</sup>

در مطالعه حاضر از تست شنای اجباری فقط به‌عنوان یک ابزار سنجش افسردگی استفاده گردید و تنها عامل مولد چنین تغییراتی استرس مزمن تکراری غیرقابل پیش‌بینی بود، زیرا این استرس مزمن است که سبب ایجاد Allostatic overload می‌گردد نه استرس حاد (تست شنای اجباری). در مطالعه حاضر، مدت زمان بی‌حرکتی در

سروتونین یا در حد مورد نیاز است، یا کمتر از میزان لازم برای انجام اعمال هیپوکامپ می‌باشد.

نکته قابل توجه دیگر این است که افزایش میزان سروتونین در یک نیمکره در نهایت می‌تواند باعث ایجاد سندرم سروتونین شود که در این سندرم فرد علائمی چون سردرد، گیجی، بی‌قراری، اسهال و افزایش ضربان قلب را تجربه می‌کند. بررسی توزیع سروتونین در دو نیمکره با استفاده از روش‌های تصویربرداری می‌تواند کمک زیادی به تعیین دوز دقیق داروهای ضد افسردگی در افراد مبتلا به افسردگی نماید.

در این مطالعه مقایسه نورودژنریشن در هیپوکامپ راست و چپ مورد بررسی قرار گرفته است، در مطالعات آینده می‌توان ناحیه فرونتال و پریتال و حتی اکسیپیتال را از نظر نورودژنریشن و مقایسه آن در نیمکره راست و چپ مورد مقایسه قرار داد، تا آسیب به نورون‌های سراسر مغز در دو نیمکره راست و چپ مورد مقایسه قرار گیرد.

سپاسگزاری: این مقاله حاصل بخشی از پایان‌نامه تحت عنوان "بررسی پروتیین‌های دخیل در حرکت میتوکندری، در مدل افسردگی ناشی از استرس ملایم مزمن در موش صحرائی نر نژاد Sprague dawley" در مقطع کارشناسی ارشد در سال ۹۲-۱۳۹۱ و کد ۱۸۲۲۷-۱۳۰-۰۲-۹۱ می‌باشد که با حمایت گروه فیزیولوژی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران اجرا شده است.

و کشف کردن، ورزش و حرکات موزون، جهت‌یابی، احساسات، عشق و دوست داشتن دیگران را بر عهده دارد، این فعالیت‌ها بیشتر در افراد افسرده دچار آسیب می‌شود. از یافته‌های این مطالعه می‌توان نتیجه گرفت که بیشتر علائم افسردگی مربوط به آسیب نورون‌های سمت راست مغز نسبت به سمت چپ آن می‌باشد. با توجه به اینکه تاکنون مطالعه‌ای در رابطه با مقایسه نورودژنریشن هیپوکامپ راست و چپ صورت نگرفته است، این مطالعه به صورت یک یافته جدید می‌تواند کمک بزرگی در رابطه با درمان افسردگی به پژوهشگران ارایه دهد.

با توجه به اینکه کاهش تعداد سلول‌های سالم در ناحیه هیپوکامپ و افزایش نورودژنریشن توسط مطالعات زیادی اثبات شده است، این حقیقت را نیز می‌توان بیان کرد که کاهش در تعداد نورون برابر است با کاهش تولید نوروترنسمیترهایی مانند سروتونین و نوراپی نفرین.

پژوهش حاضر تفاوت در تعداد سلول‌های سالم هیپوکامپ راست و چپ را مطرح نموده است. تفاوت در کاهش تعداد نورون‌های سالم هیپوکامپ راست و چپ می‌تواند با تفاوت در میزان تولید سروتونین، نوروترنسمیتری که در افراد افسرده به میزان قابل توجهی کاهش می‌یابد، برابری کند. این تفاوت در میزان سروتونین دو هیپوکامپ می‌تواند منجر به افزایش سطح سروتونین در یک نیمکره پس از مصرف داروی‌های ضد افسردگی شود، این در حالی است که در نیمکره دیگر تولید

## References

- Gold PW, Chrousos GP. Organization of the stress system and its dysregulation in melancholic and atypical depression: high vs low CRH/NE states. *Mol Psychiatry* 2002;7(3):254-75.
- Koolhaas JM, Meerlo P, De Boer SF, Strubbe JH, Bohus B. The temporal dynamics of the stress response. *Neurosci Biobehav Rev* 1997;21(6):775-82.
- Sudweeks SN, Yakel JL. Functional and molecular characterization of neuronal nicotinic ACh receptors in rat CA1 hippocampal neurons. *J Physiol* 2000;527 Pt 3:515-28.
- Andersen P, Morris RMR, Amaral D, Bliss T, O'Keefe J, editors. *The Hippocampus Book*. New York, NY: Oxford University Press; 2006. p. 133-80.
- Campbell S, MacQueen G. The role of the hippocampus in the pathophysiology of major depression. *J Psychiatry Neurosci* 2004;29(6):417-26.
- Fava M, Uebelacker LA, Alpert JE, Nierenberg AA, Pava JA, Rosenbaum JF. Major depressive subtypes and treatment response. *Biol Psychiatry* 1997;42(7):568-76.
- Willner P, Towell A, Sampson D, Sophokleous S, Muscat R. Reduction of sucrose preference by chronic unpredictable mild stress, and its restoration by a tricyclic antidepressant. *Psychopharmacology (Berl)* 1987;93(3):358-64.
- Thesis for the degree Philosophiae Doctor, Department of Biomedicine, Section of Physiology, University of Bergen, Norway, 2006.
- Li JM, Kong LD, Wang YM, Cheng CH, Zhang WY, Tan WZ. Behavioral and biochemical studies on chronic mild stress models in rats treated with a Chinese traditional prescription Banxia-houpu decoction. *Life Sci* 2003;74(1):55-73.
- Angelucci F, Brene S, Mathe A. BDNF in schizophrenia, depression and corresponding animal models. *Molecular Psychiatry* 2005;10:345-52.
- Borsini F, Meli A. Is the forced swimming test a suitable model for revealing antidepressant activity? *Psychopharmacology (Berl)* 1988;94(2):147-60.
- Madoz-Gurpide A, Hillers-Rodriguez R. Capgras delusion: a review of aetiological theories. *Rev Neurol* 2010;50(7):420-30.
- Dehaene S, Spelke E, Pinel P, Stanescu R, Tsivkin S. Sources of mathematical thinking: behavioral and brain-imaging evidence. *Science* 1999;284(5416):970-4.
- Dehaene S, Piazza M, Pinel P, Cohen L. Three parietal circuits for number processing. *Cogn Neuropsychol* 2003;20(3):487-506.

## Comparison of neurodegeneration between right and left hippocampus area in rats

### Abstract

Received: 11 Nov. 2014 Accepted: 14 Jan. 2015 Available online: 09 Feb. 2015

Arezo Nahavandi M.D., Ph.D.<sup>1\*</sup>  
Fatemeh Bakhtiarzadeh M.Sc.<sup>1</sup>  
Mansureh Soleimani Ph.D.<sup>2</sup>

1- Department of Physiology, Faculty of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

2- Department of Anatomy, Faculty of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

**Background:** Depression, as one of the most prevalent and disabling disorders in the world, has a complex and yet not well-known pathophysiology. Genetic, hormonal, neurotransmitter, inflammatory and neurodegenerative theories are all responsible. Studies show that depression leads to structural changes in the hippocampus, prefrontal cortex, amygdala, anterior cingulate, and basal bodies. Hippocampal volume loss is observed due to the death of nerve cells, neurons, and glial cells, and reduced neurogenesis. The hippocampus is a part of the limbic system. The limbic system is the area in the brain that is associated with memory, emotions, and motivation. The limbic system is located just above the brain stem and below the cortex. Despite the many studies related to the reduced hippocampal neurogenesis in depressed patients, no study has compared the amount of neurodegeneration between the left and right hippocampus. In this study, we compared neurodegeneration levels in the right and left hippocampus of the rats.

**Methods:** Twenty male Sprague-Dawley rats that were purchased Razi Institute, Karaj, Iran, were evaluated in the study. This study was conducted in cellular and molecular center in Iran University of Medical Sciences, from June 2012 to June 2013. Half of them had unpredictable chronic mild stress (UCMS) for 21 days to develop depression. The forced-swimming test (FST) was used to measure the immobility time (IB), a symptom of depression. One week after the behavioral test, the rats were prepared for transcardial perfusion. Then, paraffin fixed brain was excised and the hippocampus was prepared for Nissl staining. All above-mentioned procedures were performed for the control group too except inducing UCMS.

**Results:** Our results increased IB in the UCMS group, 68.8 second in stress group and 15.1 second in control group. Nissl staining showed prominent neural degeneration in the hippocampus of the rats in the UCMS group. Comparison of the left and right hippocampal cells revealed that the right hippocampus (mean= 49.166) was more vulnerable to stress than the left hippocampus (mean= 76.6).

**Conclusion:** Our study showed different manifestations of depression after UCMS. It showed that UCMS could lead to mental depression. This study showed that the right hippocampus was more sensitive to stress than the left hippocampus. In fact, UCMS resulted in depression. The study showed that the right hippocampus was more sensitive to stress than the left hippocampus. Therefore, the main function of the right hemisphere, which is adaptation to the new environment, is disturbed more.

**Keywords:** Animals, depression, hippocampus, nerve degeneration, rats.

\* Corresponding author: Department of Physiology, Faculty of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Hemmat Highway, Tehran, Iran.  
Tel: +98-21-8294548  
E-mail: arezonahavandi1392@gmail.com