

## مقاله پژوهشی

## تأثیر فلوکستین داخل صفاقی بر توان پتانسیل‌های میدانی قشر اینسولا و پره‌فروتال در مدل حیوانی استرس ملایم مزمن

سمیرا رشتیانی<sup>۱،۲</sup>، محمد رستم پور<sup>۱</sup>، بهروز خاکپور طالقانی<sup>۱</sup>، کامبیز رهام پور<sup>۱،۲\*</sup>

۱. گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران

۲. مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران

پذیرش: ۳۱ اردیبهشت ۱۴۰۳

دریافت: ۴ فروردین ۱۴۰۳

## چکیده

**زمینه و هدف:** یکی از فرضیه‌های پاتوفیزیولوژی افسردگی بروز تغییرات عملکردی در شبکه‌های عصبی مغز از جمله شبکه حالت پیش فرض است. هدف این مطالعه بررسی تغییرات الکتروفیزیولوژیک قشر پره فرونتال میانی و ناحیه اینسولا از این شبکه‌های عصبی در مدل حیوانی افسردگی است. **روش‌ها:** ۲۸ سر موش صحرایی به ۴ گروه کنترل، مدل استرس ملایم مزمن (CMS)، مدل تحت درمان با فلوکستین (CMS + FLX) و موش‌های سالم دریافت‌کننده فلوکستین (FLX) تقسیم شدند. با استفاده از جراحی استرئوتاکسی در نواحی پره فرونتال و اینسولا آنها الکتروگذاری شدند. سپس موش‌های مدل افسردگی به مدت سه هفته، در معرض عوامل استرس‌زا قرار گرفتند. گروه فلوکستین به مدت دو هفته روزانه یک تزریق داخل صفاقی فلوکستین دریافت کردند. سپس موش‌ها با آزمون‌های شنای اجباری، فضای باز و ترجیح سوکروز ارزیابی شدند. نهایتاً پتانسیل‌های میدانی در شرایط استراحت و استرس شنیداری ثبت شد.

**یافته‌ها:** موش‌های CMS در مقایسه به گروه شاهد تمایل کمتری به مصرف سوکروز داشتند ( $p \leq 0/001$ ). گروه CMS زمان بی‌حرکتی طولانی‌تری در مقایسه با موش‌های سالم و تیمار شده با FLX داشتند ( $p \leq 0/05$ ). پتانسیل‌های میدانی در وضعیت استرس یا در معرض استرس شنیداری تفاوت معنی‌داری نداشت. در هر دو ناحیه اینسولا و قشر پیش‌پیشانی توان باند تتا در گروه CMS نسبت به گروه کنترل و گروه CMS + FLX بطور معنی‌داری کمتر بود ( $p \leq 0/05$ ).

**نتیجه‌گیری:** استرس ملایم مزمن توانست باند فرکانسی تتا را در نواحی اینسولا و قشر پره فرونتال کاهش دهد و فلوکستین از بروز این تغییرات جلوگیری کرد.

**واژه‌های کلیدی:** استرس ملایم مزمن، افسردگی، اینسولا، پتانسیل‌های میدانی، قشر پیش‌پیشانی

## مقدمه

کاهش انرژی، مشکل در تمرکز، حافظه و تصمیم‌گیری و افکار خودکشی می‌باشد [۱]. از هر هفت نفر، یک نفر در طول زندگی خود یک دوره افسردگی را تجربه می‌کند. خطر ابتلا به اختلال افسردگی اساسی (MDD)<sup>۱</sup> در طول زندگی تقریباً ۱۵ درصد است. میزان شیوع اختلال افسردگی اساسی طی مدت یک سال تقریباً ۷ درصد است. شیوع در افراد ۱۸ تا ۲۹ ساله سه برابر بیشتر از افراد ۶۰ ساله یا بالاتر است. زنان ۱/۵ تا ۳ برابر

افسردگی یک اختلال خلقی رایج و جدی است که با ایجاد طیف وسیعی از علائم، بر احساسات، افکار و امور روزمره از جمله خواب، خوراک، روند کاری و مهارت‌های اجتماعی فرد تأثیر می‌گذارد. افسردگی یکی از علل اصلی ناتوانی در سراسر جهان است و اثرات آن ممکن است طولانی مدت یا عودکننده باشد و به‌طور چشمگیری بر توانایی عملکرد فرد و زندگی عادی وی تأثیر بگذارد. علائم و نشانه‌های این بیماری شامل احساس ناراحتی و پوچی، اضطراب، احساس بدبینی و ناامیدی، بی‌قراری و تحریک‌پذیری، احساس گناه، بی‌میلی، خستگی و

<sup>1</sup> Major Depressive Disorder (MDD)

می‌کند. شبکه برجسته‌ساز توجه ذهن را بر مرتبط‌ترین محرک‌های درونی یا محیطی جلب می‌کند و با تعادل بین پیام‌های تشویق و تنبیه نقش مهمی در انگیزش ایفا می‌کند [۹]. مطالعات حیوانی نشان دادند در موش‌های آسیب‌پذیر در برابر استرس که تحت تاثیر استرس ملایم مزمن قرار گرفته‌اند میزان رهایش وابسته فعالیت گلوتامات در قشر پره‌فرونتال میانی‌شان به‌طور معنی‌داری در مقایسه با موش‌های سالم و موش‌های مقاوم به استرس افزایش می‌یابد. همچنین گیرنده‌های متابوتروپیک mGluR2 و نیز زیرواحد GluA1 گیرنده AMPA در غشای سیناپسی نورون‌های ناحیه mPFC این موش‌ها در مقایسه با موش‌های سالم کاهش معنی‌داری نشان می‌دهد [۱۰]. همچنین مشخص شده است که در مدل افسردگی القاء شده با رزپین علاوه بر کاهش فعالیت حرکتی حیوان، سطح دوپامین در ناحیه اینسولا کاهش می‌یابد [۱۱]. افسردگی با تغییر فعالیت عصبی در قشر اینسولا همراه است. تحقیقات نشان داده‌اند که میزان فعالیت نورونی خود به خودی قشر اینسولا در افراد مبتلا به اختلال افسردگی اساسی منزوی کاهش می‌یابد. به‌علاوه، در افراد افسرده تغییر مورفولوژی نورون‌ها و کاهش حجم اینسولا نیز مشاهده شده است [۱۲].

باتوجه به شواهد مولکولی و رفتاری از نقش نواحی قشر پره فرونتال و اینسولا در تغییرات شبکه‌های عصبی درگیر در افسردگی، در این مطالعه برای نخستین بار به بررسی وجود تغییرات الکتروفیزیولوژیک در باندهای فرکانسی این نواحی را در مدل حیوانی افسردگی ملایم مزمن را پرداختیم. همچنین احتمال تغییر پس از تجویز مزمن داروی فلوکستین را نیز مورد مطالعه قرار دادیم. با توجه به اینکه استرس عامل اصلی زمینه‌ساز در بروز تغییرات حین افسردگی است، با اعمال استرس شنیداری (نویز سفید) حین ثبت الکتروفیزیولوژیک تاثیر احتمالی استرس حاد در فعالیت الکتروفیزیولوژیک این نواحی را نیز مورد بررسی قرار دادیم.

## مواد و روش‌ها

### حیوانات و شرایط آزمایشگاهی

موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار با وزن ۲۵۰ تا ۳۰۰ گرم در حیوانخانه دانشگاه در قفس‌های ۴تایی نگهداری شدند. دمای حیوانخانه کنترل شده و برابر  $2 \pm 22$  درجه سانتی‌گراد بود. حیوانات دسترسی آزاد به آب و غذا داشتند. این مطالعه با

بیشتر از مردان افسردگی را تجربه می‌کنند. در ایالات متحده، تقریباً ۱۷ میلیون فرد بزرگسال تحت تاثیر افسردگی قرار دارند [۲].

از جمله مهم‌ترین نظریه‌های پاتوفیزیولوژیک افسردگی اساسی می‌توان به نظریه مونوآمینی اشاره کرد که این اختلال را حاصل کاهش سنتز، اختلال در انتقال‌های وزیکولی و یا گیرنده‌های مونو آمین‌های سروتونین، دوپامین و نورآدرنالین می‌داند [۳]. از طرف دیگر، نظریه التهاب عصبی بروز علائم افسردگی را نتیجه فعال شدن سیستم ایمنی ذاتی برمی‌شمارد [۴]، و نظریه گلوکوکورتیکوئیدی افسردگی را ناشی از استرس‌های مداوم می‌داند که با فعال کردن محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال منجر به رهایش بیش از حد گلوکوکورتیکوئیدها از غده فوق کلیه می‌گردد و علاوه بر تغییرات عملکردی و ساختاری در سیستم لیبیک فرد، موجب کاهش سطح میانجی‌های مختلف عصبی می‌گردد [۵]. با وجود مطرح شدن نظریه‌های متعدد درباره پاتوفیزیولوژی افسردگی، هیچیک از این نظریه‌ها قادر نیست به‌طور کامل تمام جنبه‌های این اختلال پیچیده را توجیه کند و در حال حاضر حدود ۳۰ درصد بیماران مبتلا به افسردگی نسبت به درمان‌های رایج دارویی مقاوم هستند [۶].

امروزه با بکارگیری روش‌های تصویربرداری مغز به بررسی تغییرات شبکه‌های عملکردی مغز می‌پردازند که نشان می‌دهد در حالات مختلف ذهنی بخش‌های خاصی از مغز به‌طور همزمان درگیر هستند. دو شبکه مغزی مهم که در بروز افسردگی هم نقش دارند شامل مدار حالت پیش فرض (DMN) و مدار برجسته سازی (SN) می‌باشد. اجزای اصلی مدار حالت پیش فرض شامل قشر پره فرونتال میانی و قدامی، قشر سینگولیت خلفی و شکنج زاویه‌ای هستند. مشخص شده است که این مناطق در شرایط استراحت ذهنی و زمانی‌هایی که فرد در حال تفکر درباره خود و توجه به رفتارهای خودش است فعال هستند [۷]. مطالعات حاکی از آن است که افراد افسرده دچار بیش‌فعالی در مدار حالت پیش فرض هستند و فعالیت بیش از حد این مدار باعث رفته‌هایی مانند نشخوار فکری و علائم منفی افسردگی می‌گردد [۸].

قشر اینسولای قدامی و قشر سینگولیت قدامی اجزای اصلی شبکه برجسته ساز را تشکیل می‌دهند که پردازش مغزی را روی یک یا چند محرک خاص درونی یا بیرونی متمرکز

## روش القای استرس ملایم مزمن

به منظور ایجاد مدل افسردگی در موش‌های صحرایی از روش CMS استفاده گردید. در این روش حیوانات روزانه حداقل یکی از عوامل استرس‌زای زیر را به مدت ۳ هفته به صورت تصادفی دریافت کردند. عوامل استرس‌زا از این قرار بودند؛ (۱) محرومیت از آب برای ۱۸ ساعت، (۲) محرومیت از غذا برای ۲۴ ساعت، (۳) نوبز سفید به مدت ۱۰ ساعت، (۴) قراردادن قفس با زاویه ۴۵ درجه به مدت ۱۰ ساعت، (۵) قفس خیس به مدت ساعت (۳۰۰ میلی‌لیتر آب در ۱۰۰ گرم پوشال)، (۶) نور ممتد به مدت ۳۶ ساعت، (۷) قرار گرفتن در محدودیت فضایی به مدت ۲ ساعت و (۸) شنا در آب سرد ۴ درجه سانتی‌گراد برای ۲ دوره ۱۰ دقیقه‌ای. زمان اعمال استرس در روزهای مختلف متفاوت بود تا برای حیوان غیرقابل پیش‌بینی باشد. هر حیوان روزانه یک یا دو عامل استرس‌زا و در طول یک هفته هر ۸ استرسور را لااقل یکبار دریافت کرد.

## آزمون شنای اجباری (FST)<sup>۲</sup>

برای ارزیابی میزان ناامیدی حیوانات از آزمون ترجیح ساکارز استفاده شد. موش‌ها به مدت ۶ دقیقه در ظرف استوانه‌ای با قطر ۲۰ سانتیمتر و ارتفاع ۴۰ سانتیمتری که با آب با دمای اتاق پر شده بود قرار می‌گرفتند. رفتار حیوان توسط دوربین ضبط و بررسی شد. مدت زمان بی‌رمق شدن و دست‌کشیدن از شنا (قطع امید از شنا کردن یا تلاش برای بالا رفتن از استوانه) به عنوان زمان بی‌حرکتی محاسبه و بر حسب ثانیه گزارش شد.

## آزمون ترجیح ساکارز (SPT)<sup>۳</sup>

برای بررسی رفتارهای فقدان احساس لذت (اندونیا) که یکی از علائم اصلی افسردگی است از این تست استفاده می‌شود. به منظور ایجاد تشنگی برای نوشیدن مایعات حیوانات به مدت ۲۴ ساعت قبل از شروع آزمون فاقد ظرف آب بودند. برای این آزمون از دو بطری یکی حاوی آب و دیگری حاوی محلول ساکارز ۲ درصد استفاده شد. محل بطری‌ها پس از گذشت ۱/۵ ساعت عوض می‌شد تا سوگیری نسبت به محل بطری رخ ندهد. موش می‌توانست به طور آزادانه هر بطری را انتخاب کند.

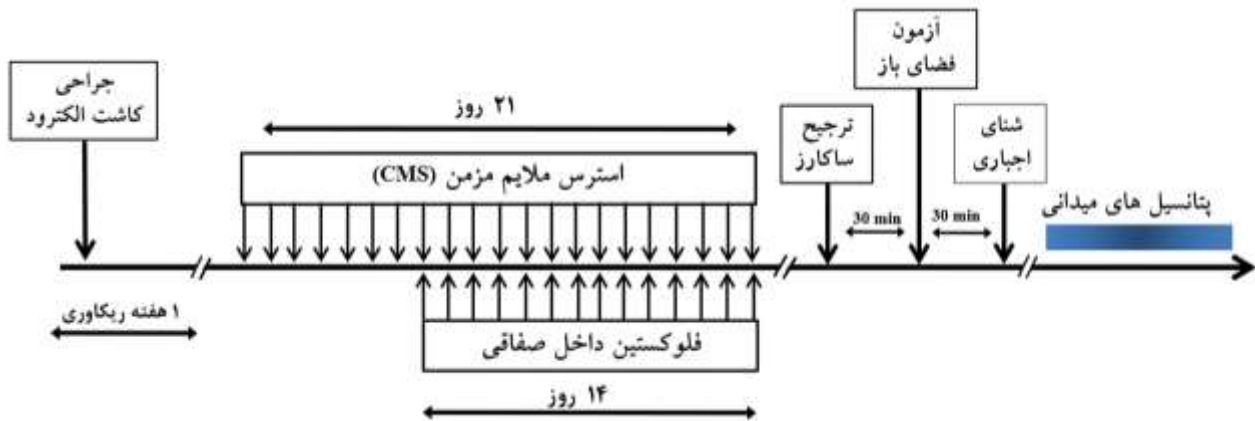
کد ۰۸۹۷۰۸۱۲ به تصویب شورای پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی گیلان رسید و با کد IR.GUMS.REC.1397.319 به تایید کمیته اخلاق دانشگاه رسید. ۲۸ سر موش صحرایی به طور تصادفی به ۴ گروه ۷ تایی زیر تقسیم شدند؛ گروه کنترل (Cntl)، گروه استرس مزمن (CMS)، گروه استرس مزمن و درمان شده با فلوکستین (CMS + Fix)، گروه سالم دریافت‌کننده فلوکستین (Fix). روی تمام موش‌ها با جراحی استرئوتاکسیک الکتروود ثبات در محل قشر پره فرونتال و اینسولا کاشته شد. پس از یک هفته بهبودی از جراحی، موش‌های گروه CMS به مدت ۳ هفته تحت تاثیر استرس ملایم مزمن قرار گرفتند. موش‌های گروه‌های دریافت‌کننده فلوکستین به مدت دو هفته فلوکستین داخل صفاقی دریافت کردند. شکل ۱ روند اجرای پروتکل‌های مطالعه را در طول زمان نمایش می‌دهد.

## جراحی استرئوتاکسی و کاشت الکتروود

پس از القای بیهوشی با کتامین (آلفاسن، هلند) و زایلازین (آلفاسن، هلند) به ترتیب با دوزهای ۸۰ و ۲۰ میلی‌گرم/کیلوگرم به صورت داخل صفاقی و جراحی استرئوتاکسیک برای کاشت الکتروود صورت گرفت. بدین منظور، موهای سر حیوان شیو شد، سر حیوان داخل دستگاه استرئوتاکسی (استولتینگ، آمریکا) قرار داده شد و بر اساس مختصات اطلس پاکسینوس ناحیه مربوط به قشر اینسولا (با مختصات میلی‌متر ۵/۸-؛ DV، ۶/۶±؛ AP، ۱/۳۲-؛ و قشر پره فرونتال (با مختصات میلی‌متر ۱/۵-؛ DV، ۰/۵±؛ AP، ۱/۶۵-) روی جمجمه نشانه‌گذاری شده و سپس توسط سر مته دندانپزشکی سوراخ گردید. الکتروودهای ثبات که با تاباندن دو رشته سیم استیل ضدزنگ با پوشش PFA با ضخامت ۱۲۵ میکرون ساخت شرکت A-M systems (آمریکا) ساخته شده و به قطعه مادگی سوکت مخابراتی لحیم شده بود توسط نگهدارنده الکترو به عمق مورد نظر هدایت شده و توسط سیمان دندانپزشکی در موقعیت فیکس گردید. همچنین یک قطعه سیم روکشدار نیر به پیچ عینکی که روی جمجمه حیوان ثابت شده بود نیز در جایگاه الکتروود فرانس سوکت مخابراتی قرار گرفت. نهایتاً سوکت مخابراتی به کمک سیمان دندانپزشکی در محل ثابت شد. موش‌های صحرایی به مدت یک هفته دوره بهبودی در قفس‌های جداگانه نگهداری شدند.

<sup>2</sup> Forced Swim Test (FST)

<sup>3</sup> Sucrose Preference Test (SPT)



شکل ۱- نمای شماتیک خط روند مطالعه. خط روند مطالعه زمان کاشت الکتروود، آزمون های رفتاری و ثبت الکتروفیزیولوژیک و همچنین مداخلات را نمایش می دهد.

زمانی که استرس مزمن اعمال می شود تمایل موش به ساکارز کاهش می یابد که نسبت مصرف سوکرز به آب معمولی به عنوان یک شاخص گزارش می گردد. درصد ترجیح ساکارز بر اساس تغییر وزن هر یک از بطری ها ظرف مدت ۳ ساعت دوره بررسی SPT با این فرمول محاسبه گردید؛ درصد ترجیح ساکارز = (مقدار ساکارز مصرف شده تقسیم بر مقدار آب مصرف شده + مقدار ساکارز مصرف شده)  $\times 100$ .

استراحت (۳۰ دقیقه) و در حالت دریافت استرس شنیداری (پخش صدای نويز سفید با شدت ۸۰ دسی بل به مدت ۳۰ دقیقه) انجام شد. سیگنال عصبی توسط مبدل آنالوگ به دیجیتال با نرخ نمونه برداری ۱۰ کیلوهرتز دیجیتالیزه شده و پس از تقویت ۱۰۰۰ برابری در آمپلی فایر تمایزی شرکت تریتا (تهران، ایران)، نهایتاً با نرم افزار دریافت داده بیودک ثبت شد. ثبت به مدت ۶۰ دقیقه به صورت مداوم و در دو شرایط مختلف (هوشیاری در حال استراحت و هوشیار تحت استرس شنیداری) ثبت شد. سیگنال های ثبت شده پس از پیش پردازش (حذف نویز و آرتیفکت ها) در محیط نرم افزار متلب آنالیز شده و با کمک تبدیل فوریه در فضای فرکانسی مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. توان باندهای فرکانسی مختلف در باندهای دلتا (۰-۴ هرتز)، تتا (۴-۸ هرتز)، آلفا (۸-۱۳ هرتز)، بتا (۱۳-۳۰ هرتز)، گاما پایین (۳۰-۵۰ هرتز) و گامای بالا (۵۰-۱۰۰ هرتز) آنالیز و به صورت میانگین توان مطلق باندهای فرکانسی مختلف گزارش شد. همچنین پارامترهای مربوط به ارتباطات عملکردی دو ناحیه از جمله وجود همبندی بین سیگنال های دو ناحیه و میزان کوپلینگ بین باندهای کم فرکانس و پرفرکانس نیز مورد ارزیابی و تجزیه و تحلیل قرار خواهد گرفت.

### تجزیه و تحلیل آماری

نتایج به دست آمده توسط نسخه ۹ نرم افزار پریم (شرکت گرافپد، آمریکا) مورد ارزیابی قرار گرفت. برای بررسی تفاوت بین گروه های مختلف در ثبت های الکتروفیزیولوژیک؛ پس از

برای بررسی میزان اضطراب و ارزیابی فعالیت حرکتی و رفتار اکتشافی حیوان از این آزمون استفاده می شود. حیوان در یک جعبه از جنس پلکسی گلس (۷۰ × ۷۰ × ۳۵ سانتیمتر) که کف آن به ۱۶ مربع (۴ تا در مرکز و ۱۲ تا در محیط) تقسیم شده بود، قرار می گرفت و به حیوان اجازه داده می شد به مدت ۵ دقیقه کاوش کند، رفتار موش از طریق دوربین ضبط شده و بعداً به صورت چشمی مورد بازبینی قرار می گرفت. مدت زمان حضور هر حیوان در ۴ خانه مرکزی و تعداد دفعات عبور از خطوط به ترتیب عنوان شاخص کاهش رفتار شبه افسردگی و فعالیت حرکتی مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

### آزمون فضای باز (OFT)

برای بررسی میزان اضطراب و ارزیابی فعالیت حرکتی و رفتار اکتشافی حیوان از این آزمون استفاده می شود. حیوان در یک جعبه از جنس پلکسی گلس (۷۰ × ۷۰ × ۳۵ سانتیمتر) که کف آن به ۱۶ مربع (۴ تا در مرکز و ۱۲ تا در محیط) تقسیم شده بود، قرار می گرفت و به حیوان اجازه داده می شد به مدت ۵ دقیقه کاوش کند، رفتار موش از طریق دوربین ضبط شده و بعداً به صورت چشمی مورد بازبینی قرار می گرفت. مدت زمان حضور هر حیوان در ۴ خانه مرکزی و تعداد دفعات عبور از خطوط به ترتیب عنوان شاخص کاهش رفتار شبه افسردگی و فعالیت حرکتی مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

### ثبت الکترو فیزیولوژیک

پروپ دستگاه ثبت به سوکت مخابراتی ثابت شده روی سر حیوان وصل می شد و ثبت از حیوان به هوش در حال حرکت انجام گرفت. شصت دقیقه ثبت پتانسیل های میدانی به طور همزمان از نواحی اینسولا و قشر پره فرونتال در شرایط

## فلوکستین مانع از کاهش توان باند فرکانسی تتای ناشی از استرس ملایم مزمن در قشر اینسولا شد

در مطالعات الکتروفیزیولوژیک به دلیل کنده شدن سوکت و یا نویز برخی نمونه‌ها حذف شدند و تعداد نمونه‌ها در هر گروه عموماً ۶ سر موش بود. نتایج آنالیز واریانس دوطرفه نشان داد که توان باند فرکانسی تتا بین گروه‌های مورد مطالعه تفاوت معنی‌داری را نشان داد ( $F(3, 40) = 14/5, p \geq 0/001$ ) و ایجاد استرس شنیداری (نویز سفید) حین ثبت پتانسیل‌های موضعی تاثیر معنی‌داری بر هیپچیک از امواج مغزی ناحیه اینسولا نداشت (نمودار ۲). همانطور که در نمودار ۲ قابل مشاهده است، توان باند فرکانسی تتا در ناحیه اینسولا موش‌های تحت تیمار با CMS کاهش معنی‌داری را در مقایسه با موش‌های سالم نشان داد ( $p \leq 0/001$ ). همچنین تجویز مزمن فلوکستین به مدت دو هفته توانست توان این باند فرکانسی را افزایش دهد ( $p \leq 0/001$ ) موش‌های سالم دریافت‌کننده فلوکستین نیز در مقایسه با موش‌های گروه CMS باند تتای قویتری داشتند ( $p \leq 0/001$ ). در نمودار ۲ و ۳ به ترتیب توان باندهای گامای پایین و گامای بالا مشاهده می‌گردد. با وجود این که گروه CMS در وضعیت استرس افزایش توان باند گاما را نشان می‌دهد ولی براساس پس آزمون توکی این تغییر از نظر آماری معنی‌دار نبود.

## فلوکستین از کاهش توان باند فرکانسی تتای ناشی از استرس ملایم مزمن در قشر پره فرونتال جلوگیری کرد

نتایج تاثیر فلوکستین بر توان باندهای مختلف در قشر پره فرونتال در نمودار ۳ نشان داده شده است. نتایج آنالیز واریانس دوطرفه نشان داد که توان باند فرکانسی تتا بین گروه‌های مورد مطالعه تفاوت معنی‌داری را نشان داد (نمودار ۳) و ایجاد استرس شنیداری حین ثبت پتانسیل‌های موضعی تاثیر معنی‌داری بر هیپچیک از امواج مغزی قشر پره فرونتال نداشت [ $F(3, 40) = 4/5, p \geq 0/01$ ]. همانطور که در نمودار ۳ مشاهده می‌گردد، توان باند فرکانسی تتا در قشر پره فرونتال موش‌های تحت تیمار با CMS کاهش معنی‌داری را در مقایسه با موش‌های سالم نشان داد ( $p \leq 0/05$ ). اما توان امواج بند تتای ناحیه پره فرونتال در موش‌های مدل CMS که به مدت دو هفته فلوکستین داخل صفاقی دریافت کردند، به طور

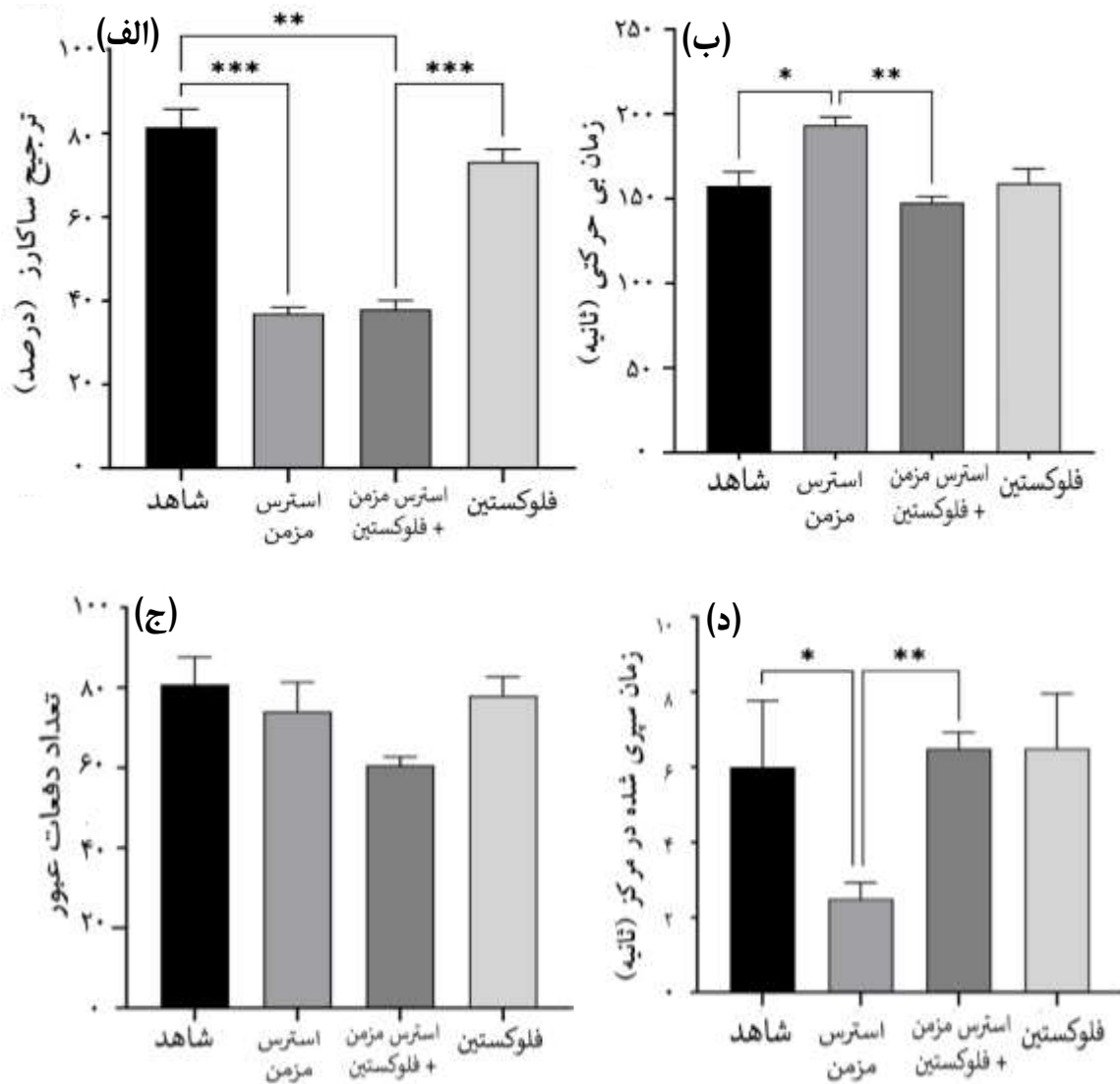
تعیین نحوه توزیع داده‌ها توسط آزمون شاپیرو-ویلک، در صورت توزیع نرمال داده‌ها از آنالیز واریانس دوطرفه و پس آزمون توکی استفاده شد. در مواردی که داده‌ها از توزیع نرمال برخوردار نبودند از معادل غیرپارامتریک آن یعنی آزمون کروسکال والیس جهت تعیین معنی‌داری استفاده شد. برای آزمون‌های رفتاری که در گروه‌های مختلف انجام شده است از آنالیز واریانس یک‌طرفه استفاده شد. حداقل سطح معنی‌داری در تمامی آزمون‌ها ۰/۰۵ خواهد بود.

## یافته‌ها

### تزیق داخل صفاقی فلوکستین علائم رفتاری

#### مدل استرس ملایم مزمن را بهبود بخشید

تعداد موش‌های مورد مطالعات رفتاری در هر گروه ۷ عدد بود. نتایج آنالیز واریانس یک‌طرفه در داده‌های رفتاری حاکی از وجود تفاوت معنی‌دار در ترجیح سوکروز ( $p \leq 0/01$ )، آزمون‌های شنای اجباری ( $p \leq 0/001$ ) و حضور در مرکز فضای باز ( $p \leq 0/05$ ) بین گروه‌های مورد مطالعه بود. همانطور که در نمودار ۱ الف مشاهده می‌شود، پس آزمون توکی مشخص کرد که موش‌های مدل افسردگی به‌طور معنی‌داری تمایل کمتری به مصرف سوکروز نشان می‌دهند ( $p \leq 0/001$ )، هرچند درمان دوهفته‌ای با فلوکستین نتوانست این علامت را بهبود بخشد. همچنین نتایج آزمون شنای اجباری نشان داد که موش‌های تحت تاثیر استرس ملایم مزمن زمان بی‌حرکتی طولانی‌تری در مقایسه با موش‌های سالم دارند ( $p \leq 0/05$ ) و تجویز ۱۴ روزه فلوکستین نتوانست به‌طور معنی‌داری مدت بی‌حرکتی حیوانات افسرده را کاهش دهد ( $p \leq 0/01$ ) که حاکی از بهبود علامت آندونیا در موش‌های CMS + Fix است (نمودار ۱ ب). یافته‌های آزمون فضای باز نشان می‌دهد که تفاوت معنی‌داری بین تعداد دفعات عبور از خانه‌های فضای باز بین گروه‌های مورد مطالعه وجود نداشت (نمودار ۱ ج). همانطور که نمودار ۱ د نشان می‌دهد براساس یافته‌های پس آزمون توکی گروه استرس ملایم مزمن نسبت به گروه شاهد مدت کمتری را در وسط فضای باز سپری کردند ( $p \leq 0/05$ )، در حالی که در موش‌های تیمار شده با فلوکستین میزان حضور در خانه‌های میانی تقریباً به سطح گروه کنترل برگشته است ( $p \leq 0/01$ ).



**نمودار ۱ -** مقایسه علائم شبه افسردگی در آزمون رفتاری بین گروه‌های مورد مطالعه. الف؛ آزمون ترجیح ساکارز در گروه‌های مورد مطالعه. ب؛ زمان بی حرکتی در طول آزمون شنای اجباری. ج؛ تعداد دفعات عبور از خانه‌های آزمون فضای باز. د؛ مدت زمان حضور در خانه‌های میانی آزمون فضای باز. تعداد نمونه‌ها در مطالعات رفتاری ۷ سر بود. نتایج به صورت میانگین  $\pm$  خطای استاندارد نمایش داده شده است. معنی داری بر اساس آنالیز واریانس یکطرفه و پس آزمون توکی نمایش داده شده است. \* $p \leq 0.05$ ; \*\* $p \leq 0.01$ ; \*\*\* $p \leq 0.001$ .

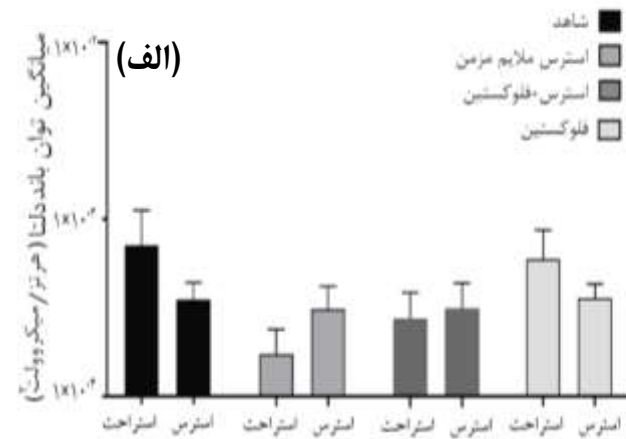
افسردگی را بهبود بخشد. باوجود اینکه اثر فلوکستین به عنوان یک داروی بازدارنده انتخابی سروتونین به خوبی شناخته شده است، این دارو از طریق مکانیسم‌های متعدد علائم افسردگی را کاهش می‌دهد. در وهله اول، نشان داده شده است که فلوکستین با مهار اینفلاموزوم NLRP3 از ایجاد رادیکال‌های آزاد اکسیژن و پیشروی التهاب عصبی مرتبط با افسردگی جلوگیری می‌کند. علاوه بر این، درمان با فلوکستین اختلال ایجاد شده در نورونز هیپوکمپ، به ویژه تمایز و بقای سلول‌های پیش‌ساز

معنی داری افزایش یافت ( $p \leq 0.01$ ). همانطور که در نمودار ۳ مشاهده می‌گردد و براساس یافته‌های پس آزمون توکی توان سایر باندهای فرکانسی در ناحیه پره فرونتال تغییرات معنی داری بین گروه‌های مختلف نشان نداد.

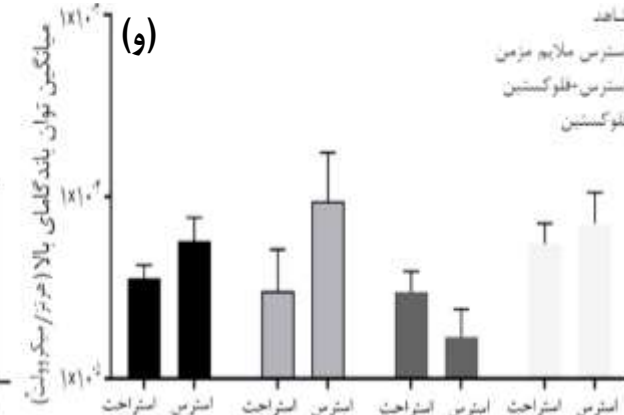
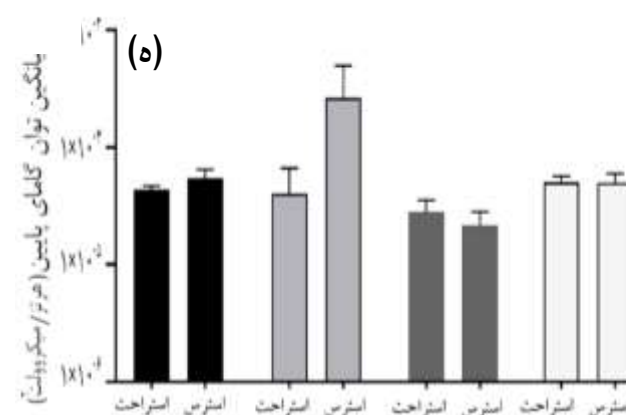
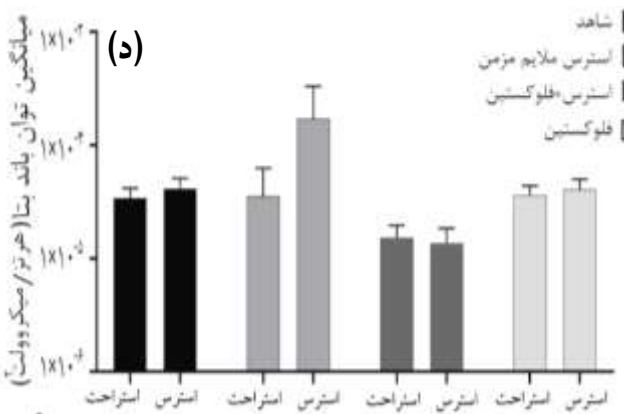
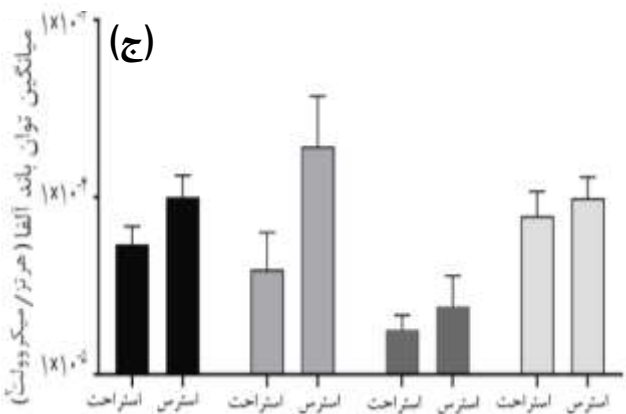
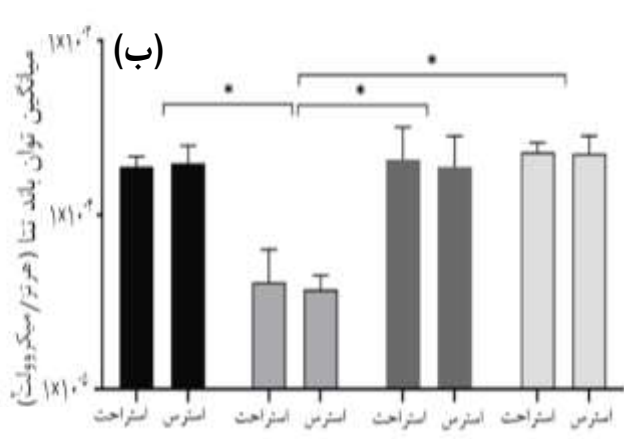
## بحث

یافته‌های این مطالعه نشان داد که تزریق داخل صفاقی فلوکستین به مدت دوهفته توانست بیشتر علائم رفتاری

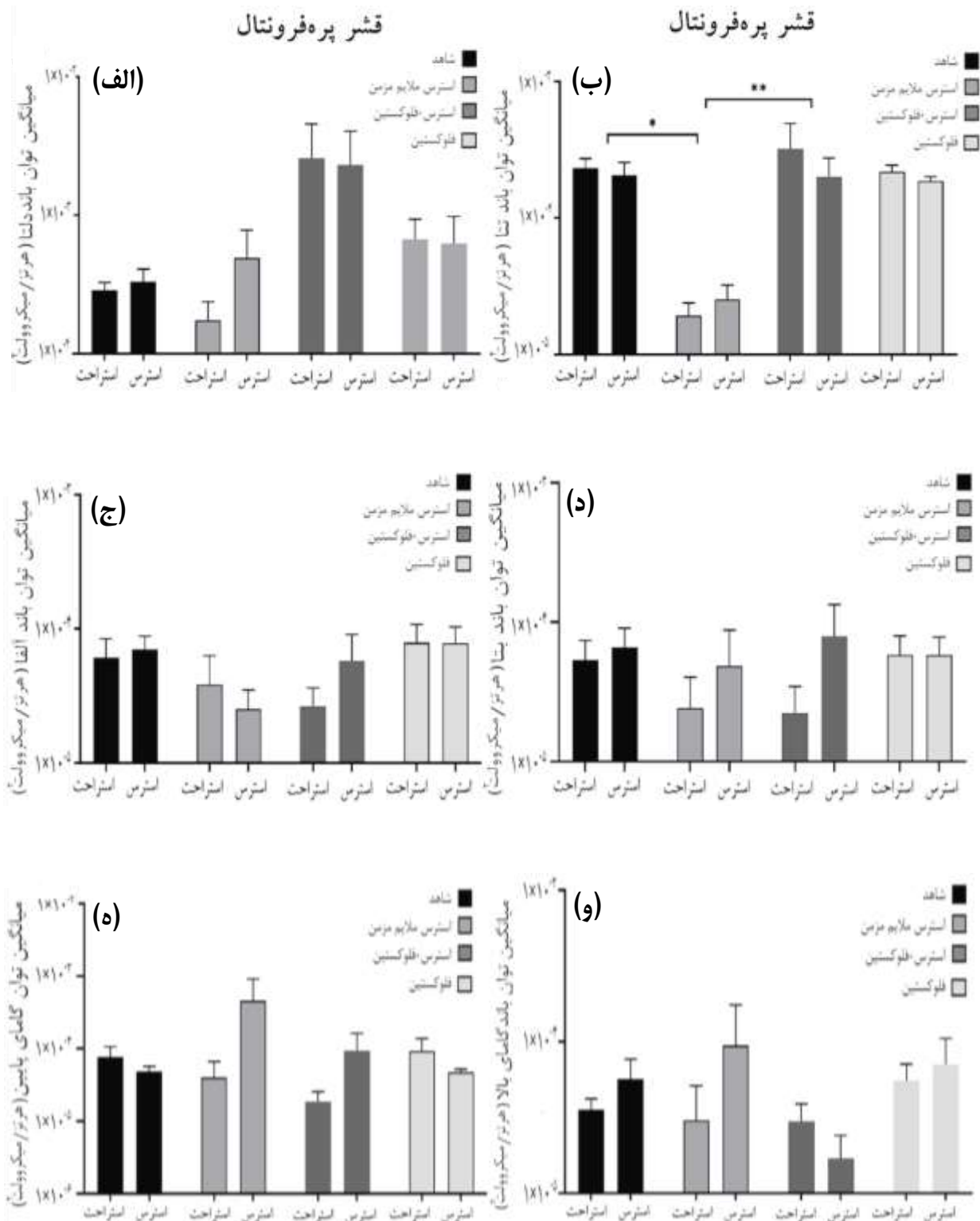
ناحیه اینسولا



ناحیه اینسولا



**نمودار ۲-** میانگین توان باندهای فرکانسی مختلف در ناحیه اینسولا در گروه‌های مورد مطالعه. الف؛ میانگین توان باند دلتا ب؛ میانگین توان باند دلتا تا، ج؛ میانگین توان باند آلفا، د؛ میانگین توان باند بتا، ه؛ میانگین توان باند آلفای پایین، و؛ میانگین توان باند آلفای بالا در گروه‌های مورد مطالعه. تعداد نمونه‌ها در مطالعات الکتروفیزیولوژیک ۶ سر بود. نتایج به صورت میانگین  $\pm$  خطای استاندارد نمایش داده شده است. معنی‌داری بر اساس آنالیز واریانس دوطرفه و پس از آزمون توکی نمایش داده شده است \*  $p \leq 0.05$ ؛ \*\*  $p \leq 0.01$ ؛ \*\*\*  $p \leq 0.001$ .



**نمودار ۳- میانگین توان باندهای فرکانسی مختلف در قشر پره فرونتال میانی در گروه‌های مورد مطالعه. الف؛ میانگین توان باند دلتا، ب؛ میانگین توان باند بتا، ج؛ میانگین توان باند آلفا، د؛ میانگین توان باند بتا، ه؛ میانگین توان باند آلفای پایین، و؛ میانگین توان باند آلفای بالا در گروه‌های مورد مطالعه. تعداد نمونه‌ها در مطالعات الکتروفیزیولوژیک ۶ سر بود. نتایج به صورت میانگین  $\pm$  خطای استاندارد نمایش داده شده است. معنی‌داری براساس آنالیز واریانس دوطرفه و پس از آزمون توکی نمایش داده شده است: \*  $p \leq 0.05$ ; \*\*  $p \leq 0.01$ ; \*\*\*  $p \leq 0.001$ .**



قشر پره فرونتال تغییر معنی‌داری مشاهده نکردند. جالب توجه اینکه آن‌ها نیز مانند مطالعه حاضر در سایر باندهای فرکانسی این ناحیه تفاوتی مشاهده نکردند [۱۶]. همچنین آخوندیان و همکاران در سال ۲۰۲۳ گزارش کردند که CMS بر نوسانات مغزی ناحیه پره لیبیک (واقع در بخش شکمی میانی قشر پیش پیشانی) اثر دارد. آن‌ها دریافته‌اند که استرس مزمن تمام باندهای کم فرکانس (دلتا، تتا و آلفا) را تقویت می‌کند [۱۷]. به نظر می‌رسد تفاوت جهت تغییرات باند تتا در این دو مطالعه را بتوان به محل انجام ثبت نسبت داد با توجه به اینکه ناحیه پره لیبیک به هسته آکومینس ارتباط تنگاتنگی داشته و در پردازش هیجان‌ات و انگیزش نقش دارد و منجر به تعدیل توجه به سمت محرک‌های قابل انتظار می‌گردد [۱۸]. درحالی‌که قشر پره فرونتال داخلی به فرآیندهای بازدارنده کمک می‌کند از جمله باعث سرکوب رفتارهای تکانشی شده و به تصمیم‌گیری عامدانه کمک می‌کند. همچنین به‌عنوان بخشی از مدار حالت پیش فرض بخش میانی قشر پره فرونتال در حافظه مشغول کار نقش داشته و به شکل‌گیری و حفظ عادات کمک می‌کند [۱۹]. یافته‌های مطالعه حاضر همچنین نشان داد که قرارگیری در معرض CMS باعث کاهش توان باند تتا در ناحیه اینسولا می‌گردد که این کاهش بعد از دو هفته تجویز داخل‌صفافی فلوکستین مجدداً افزایش یافت. هرچند تاکنون گزارشی از تأثیر استرس ملایم مزمن بر پتانسیل میدانی موضعی در ناحیه اینسولا وجود ندارد، برخی از مطالعات می‌تواند نتایج مطالعه حاضر را توجیه کنند. آنسل<sup>۶</sup> و همکاران در سال ۲۰۱۲ مشاهده کردند که CMS موجب کاهش حجم ماده خاکستری در ناحیه اینسولا می‌گردد که حاکی از ایجاد تغییرات مدار عصبی در این ناحیه به دنبال استرس مزمن است. چن<sup>۷</sup> و همکاران در سال ۲۰۲۳ با مطالعه روی ۳۲ بیمار مبتلا به وزوز گوش مزمن و مقایسه آن‌ها با افراد سالم دریافته‌اند که تینیتوس موجب آتروفی بافت اینسولا شده، ارتباطات عملکردی اینسولا با سایر نواحی خصوصاً قشر شنوایی و نواحی لیبیک را مختل می‌کند. آن‌ها همچنین کاهش نسبی دامنه باندهای کم‌فرکانس ناحیه اینسولا را در مبتلایان به وزوز گوش مشاهده کردند [۲۰] که می‌تواند موید تغییرات این ناحیه به دنبال استرس مزمن شنیداری باشد. نتایج این مطالعه نشان داد که توان باند تتا چه در ناحیه

عصبی را برطرف می‌کند که خود مطرح‌کننده اثرگذاری این دارو بر عملکرد ارتباطی شبکه‌های عصبی مغز است [۱۳]. نتایج مطالعه حاضر تفاوت معنی‌داری بین ترجیح ساکارز بین گروه مدل افسردگی و گروه مدل دریافت‌کننده فلوکستین نشان نداد. درحالی‌که ژانگ<sup>۴</sup> و همکاران در سال ۲۰۲۲ و گزارش کردند که تجویز فلوکستین موجب بهبود حرکتی و بهبود علائم شبه‌افسردگی در موش‌های مدل افسردگی پارکینسونی که در اثر تزریق ۴روزه لیپوپلی‌ساکارید ایجاد شده بودند، گردید [۱۴]. همچنین هو در سال ۲۰۱۹ با گاوژ فلوکستین با غلظت ۱۰ میلی‌گرم روزانه به ازای هر کیلوگرم وزن حیوان، اثر بهبوددهنده بر ترجیح ساکارز را گزارش دادند [۱۳]. که این تفاوت رو میتوان به شیوه متفاوت تجویز (گاوژ در مقابل تجویز داخل صفاقی)، غلظت متفاوت ساکارز استفاده شده (۱ درصد در مقابل ۲ درصد) و پروتوکول‌های متفاوت سازش به ساکارز و مدت زمان محرومیت از آب قبل از آزمون، نسبت داد.

مطالعات مختلفی نشان داده اند که قرارگرفتن در معرض استرس ملایم مزمن باعث ایجاد تغییراتی در فعالیت عصبی و شیمیایی در مناطق مختلف مغز می‌شود. درواقع، CMS با ایجاد اختلال در عملکردهای شناختی و تغییرات در هموستاز مغز و نیز از طریق ایجاد استرس اکسیداتیو و اختلال عملکرد میتوکندری‌ها در مغز می‌تواند بر پتانسیل‌های میدانی تأثیر بگذارد. گزارشات حاکی از آن است که استرس مزمن می‌تواند تعامل عملکردی بین قشر پره فرونتال داخلی و ساختارهای لیبیک را مختل کند، که در عملکردهای شناختی و عاطفی نقش مهمی دارند. این اختلال در قشر پره فرونتال پشتی در مقایسه با قشر پره فرونتال شکمی بارزتر است، که نشان‌دهنده آسیب‌پذیری متفاوت در محور پشتی-شکمی قشر پره فرونتال است [۱۷]. نتایج مطالعه حاضر نشان داد نوسانات محدوده فرکانسی ۴ تا ۸ هرتز (باند تتا) در موش‌های تحت استرس مزمن هم در ناحیه اینسولا و هم در قشر پره فرونتال داخلی به‌طور معنی‌داری کاهش می‌یابد. لی<sup>۵</sup> و همکاران هم در سال ۲۰۱۱ با بررسی پتانسیل‌های میدانی حیوانات تیمار شده با استرس مزمن در نواحی خلفی قشر پره فرونتال کاهش توان باند فرکانسی تتا را گزارش کردند. البته آن‌ها در نواحی شکمی

<sup>6</sup> Ansen

<sup>7</sup> Chen

<sup>4</sup> Zhang

<sup>5</sup> Lee

منجر به شکل‌پذیری سیناپسی ناسازگار و رفتار مرتبط با افسردگی شود. همچنین CMS می‌تواند منجر به بازسازی فراساختارهای سیناپسی شود، به‌عنوان مثال تغییر در عرض شکاف سیناپسی، طول جایگاه فعال سیناپس، ضخامت پروتئین PSD-95 در نواحی کلیدی مدار حالت پیش فرض گزارش شده است [۲۵].

### نتیجه‌گیری

یافته‌های این مطالعه شاهی بر وقوع تغییرات عملکردی در ویژگی‌های الکتروفیزیولوژیک نواحی اینسولا و قشر پره فرونتال میانی طی فرایند ایجاد مدل حیوانی افسردگی فراهم می‌کند. این شواهد حاکی از بروز تغییراتی در عملکرد مدار حالت پیش‌فرض مغز حین بروز اختلال افسردگی است. این تغییرات عمدتاً روی امواج کم فرکانس این نواحی تاثیرگذار بوده که با مطالعات پیشین همخوانی دارد. همچنین بکارگیری داروی فلوکستین توانست این تغییرات الکتروفیزیولوژیک را برطرف کند.

### سپاسگزاری

این مطالعه با حمایت مالی از دانشگاه علوم پزشکی گیلان صورت گرفت.

### ملاحظات مالی

این مطالعه بخشی از طرح تحقیقاتی مصوب معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران به شماره گرنت ۰۸۹۷۰۸۱۲ می‌باشد.

### تعارض در منافع

نویسندگان مقاله هیچگونه تعارض منافی ندارند. نتایج این مطالعه مورد تایید همه نویسندگان مقاله می‌باشد.

### نقش نویسندگان

ک.ر.، ب.خ.، ح.ر. ایده و طراحی مطالعه؛ س.ر.: گردآوری داده‌ها؛ ب.خ.، ک.ر.، م.ر.: تجزیه و تحلیل داده‌ها؛ س.ر.، ک.ر.: نگارش-پیش‌نویس اصلی؛ ک.ر.، ب.خ.، م.ر.، س.ر.: بازنگری مقاله.

اینسولا و چه در قشر پره فرونتال در موش‌های تحت تاثیر استرس ملایم مزمن به‌طور معنی‌داری کاهش می‌یابد و تجویز مزمن فلوکستین از بروز این تغییرات جلوگیری کرد. مطالعات گذشته نیز تایید می‌کند که نوسانات موضعی در محدوده فرکانسی تتا با اضطراب و افسردگی مرتبط هستند. فرضاً لیانگ<sup>۸</sup> و همکاران در سال ۲۰۲۲ نشان دادند که نوسانات تتا در نواحی پیشانی و خط میانی مغز که در حافظه مشغول کار و ادراک زمان نقش دارند، در شرایط اضطرابی و افسردگی تغییر می‌کنند [۲۱]. همچنین ژانگ<sup>۹</sup> و همکاران با مطالعه نوار مغزی بیماران مبتلا به افسردگی اساسی و اختلالات اضطرابی، کاهش معنی‌دار توان باند تتا را در اختلالات اضطرابی گزارش دادند. آن‌ها حتی امکان استفاده از تغییرات توان این باند را به‌عنوان یک بیومارکر افسردگی و اضطراب مطرح کردند [۲۲].

نتایج مطالعات حیوانی حاکی از کاهش ارتباط عملکردی تالاموکورتيکال در نواحی پیشانی است. ژانگ<sup>۱۰</sup> و همکاران نشان دادند که قدرت فعالیت عصبی در قشر پره فرونتال میانی در باندهای فرکانسی دلتا و تتا در افسردگی افزایش می‌یابد. درحالی‌که بررسی ویژگی‌های غیرخطی پتانسیل‌های میدانی با استفاده از اندازه‌گیری آنتروپی نمونه‌ها در موش‌های افسرده تضعیف شد. همچنین براساس این گزارش، همگام‌سازی فاز در ریتم تتا در موش‌های تحت استرس کاهش یافت [۲۳].

از آنجایی‌که نوسانات امواج الکتریکی مغز منعکس‌کننده فعالیت و عملکرد نورون‌های درون شبکه‌های عصبی است. شرایط استرس مزمن با ایجاد تغییرات نوروپلاستیک بلندمدت در نواحی موجود در مدار حالت پیش فرض می‌تواند بر نوسانات مغز تأثیر بگذارد. نشان داده شده است که CMS آزادسازی انتقال‌دهنده‌های عصبی مانند سروتونین و دوپامین را مختل می‌کند، که هم در شکل‌پذیری سیناپسی دخیلند و هم با افسردگی مرتبط هستند [۲۴]، وضعیتی که اغلب با تغییرات در مدار حالت پیش فرض مرتبط است. به‌علاوه مشخص شده است که در هسته اکومینس (یکی از اجزای مدار حالت پیش فرض) استرس ملایم مزمن منجر به افزایش سطوح GSK3 $\beta$  فعال می‌شود که شکل‌پذیری سیناپسی را از طریق فسفوریلاسیون کانال‌های Kv4.2 تغییر می‌دهد و بر جریان‌های +K نوع A تأثیر می‌گذارد. این مدولاسیون می‌تواند

<sup>8</sup> Liang

<sup>9</sup> Zhang

<sup>10</sup> Zheng

## فهرست منابع

- [1] Uchida S, Hara K, Kobayashi A, Otsuki K, Yamagata H, Hobara T, Suzuki T, Miyata N, Watanabe Y, Epigenetic status of Gdnf in the ventral striatum determines susceptibility and adaptation to daily stressful events. *Neuron* 69 (2011) 359-372.
- [2] Chand SP, Arif H, Depression. 1<sup>st</sup> ed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024: 1-12.
- [3] Shadrina M, Bondarenko EA, Slominsky PA, Genetics factors in major depression disease. *Front psychiatry* 9 (2018) 334.
- [4] Maes M, Berk M, Goehler L, Song C, Anderson G, Galecki P, Leonard B, Depression and sickness behavior are Janus-faced responses to shared inflammatory pathways. *BMC Med* 10 (2012) 1-19.
- [5] Suridjan I, Boileau I, Bagby M, Rusjan PM, Wilson AA, Houle S, Mizrahi R, Dopamine response to psychosocial stress in humans and its relationship to individual differences in personality traits. *J Psychiatr Res* 46 (2012) 890-897.
- [6] Kverno KS, Mangano E, Treatment-resistant depression: approaches to treatment. *J Psychosoc Nurs Men* 59 (2021) 7-11.
- [7] Greicius MD, Krasnow B, Reiss AL, Menon V, Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 100 (2003) 253-258.
- [8] Chou T, Deckersbach T, Dougherty DD, Hooley JM, The default mode network and rumination in individuals at risk for depression. *Soc Cogn Affect Neurosci* 18 (2023) 1-9.
- [9] Menon V, Uddin LQ, Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function. *Brain Struct Funct* 214 (2010) 655-667.
- [10] Mingardi J, Ndoj E, Bonifacino T, Misztak P, Bertoli M, La Via L, Torazza C, Russo I, Milanese M, Bonanno G, Popoli M, Barbon A, Musazzi L, Functional and Molecular Changes in the Prefrontal Cortex of the Chronic Mild Stress Rat Model of Depression and Modulation by Acute Ketamine. *Int J Mol Sci* 24 (2023) 10814.
- [11] Ruiz P, Calliari A, Pautassi RM, Reserpine-induced depression is associated in female, but not in male, adolescent rats with heightened, fluoxetine-sensitive, ethanol consumption. *Behav Brain Res* 348 (2018) 160-170.
- [12] Liu C-H, Liu C-Z, Zhang J, Yuan Z, Tang L-R, Tie C-L, Fan J, Liu Q-Q, Reduced spontaneous neuronal activity in the insular cortex and thalamus in healthy adults with insomnia symptoms. *Brain Res* 1648 (2016) 317-324.
- [13] Tyler CR, Solomon BR, Ulibarri AL, Allan AM, Fluoxetine treatment ameliorates depression induced by perinatal arsenic exposure via a neurogenic mechanism. *NeuroToxicology* 44 (2014) 98-109.
- [14] Zhang, J., Zhang N, Lei J, Jing B, Li B, Tian H, Xue B, Li X, Fluoxetine shows neuroprotective effects against LPS-induced neuroinflammation via the Notch signaling pathway. *Int Immunopharmacol* 113 (2022) 109417.
- [15] Hu Z, Du X, Yang Y, Botchway BA, Fang M, Progesterone and fluoxetine treatments of postpartum depressive-like behavior in rat model. *Cell Biol Int* 43 (2019) 539-552.
- [16] Lee YA, Poirier P, Otani S, Goto Y, Dorsal-ventral distinction of chronic stress-induced electrophysiological alterations in the rat medial prefrontal cortex. *Neuroscience* 183 (2011) 108-120.
- [17] Akhoondian M, Rashtiani S, Khakpour-Taleghani B, Rostampour M, Jafari A, Rohampour K, Lateral habenula deep brain stimulation alleviates depression-like behaviors and reverses the oscillatory pattern in the nucleus accumbens in an animal model of depression. *Brain Res Bull* 202 (2023) 110745.
- [18] Sharpe MJ, Killcross S, The prelimbic cortex directs attention toward predictive cues during fear learning. *Learn Mem* 22 (2015) 289-293.
- [19] Tsuchida A, Fellows LK, Lesion evidence that two distinct regions within prefrontal cortex are critical for n-back performance in humans. *J Cogn Neurosci* 21 (2009) 2263-2275.
- [20] Chen Q, Lv H, Wang Z, Li X, Wang X, Huang Y, Zhao P, Yang Z, Gong S, Role of insula and its subregions in progression from recent onset to chronic idiopathic tinnitus. *Brain Commun* 5 (2023) 1-11.
- [21] Liang M, Lomayeva S, Isham EA, Dissociable roles of theta and alpha in sub-second and supra-second time reproduction: An investigation of their links to depression and anxiety. *TIMING TIME PERCEPT* 11 (2022), 322-342
- [22] Zhang Y, Lei L, Liu Z, Gao M, Liu Z, Sun N, Yang C, Zhang A, Wang Y, Zhang K, Theta oscillations: A rhythm difference comparison between major depressive disorder and anxiety disorder. *Front Psychiatry* 13 (2022) 1-10.
- [23] Zheng C, Quan M, Zhang T, Decreased thalamo-cortical connectivity by alteration of neural information flow in theta oscillation in depression-model rats. *J Comput Neurosci* 33 (2012) 547-558.
- [24] Hei M, Chen P, Wang S, Li X, Xu M, Zhu X, Wang Y, Duan J, Huang Y, Zhao S, Effects of chronic mild stress induced depression on synaptic plasticity in mouse hippocampus. *Behav Brain Res* 365 (2019) 26-35.
- [25] Li XL, Yuan YG, Xu H, Wu D, Gong WG, Geng LY, Wu FF, Tang H, Xu L, Zhang ZJ, Changed synaptic plasticity in neural circuits of depressive-like and escitalopram-treated rats. *Int J Neuropsychopharmacol* 18 (2015) 1-12.

## Research paper

## Intraperitoneal fluoxetine impact on local field potential power in insular and prefrontal cortex in chronic mild stress animal models

Samira Rshtiani<sup>1,2</sup>, Mohamad Rostampour<sup>1</sup>, Behrooz Khakpour-Taleghani<sup>1</sup>, Kambiz Rohampour<sup>1,2\*</sup>

1. Department of Physiology, School of Medicine, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, Iran
2. Neuroscience Research Center, School of Medicine, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, Iran

Received: 23 March 2024

Accepted: 20 May 2024

## Abstract

**Background and Aim:** One of the hypotheses of the pathophysiology of depression is the occurrence of functional alterations in the neural networks, including the default mode network and the salient network. This study aims to investigate the electrophysiological changes of the medial prefrontal cortex (mPFC) and the insula region of these neural networks in an animal model of depression.

**Methods:** Twenty-eight male rats were divided into 4 control groups; chronic mild stress model (CMS), fluoxetine treated model (CMS + FLX), and fluoxetine recipient (FLX). Electrodes were placed in the mPFC and insula regions. Then, model rats were exposed to stressors every day for three weeks. The FLX group received one intraperitoneal injection of fluoxetine daily for two weeks. Finally, rats were evaluated with forced swimming, open field, and sucrose preference tests. Then the field potentials of the mentioned areas were recorded.

**Results:** CMS rats had a lower tendency to consume sucrose ( $p \leq 0.001$ ). The CMS group had longer immobility time compared to healthy and FLX-treated mice ( $p \leq 0.05$ ). There was no significant difference in the field potentials in the stress condition or under auditory stress. In both insula and mPFC regions, theta band power in the CMS group was significantly lower than the control and CMS + FLX group ( $p \leq 0.05$ ).

**Conclusion:** Chronic mild stress was able to reduce the theta frequency band in the insula and mPFC regions, and fluoxetine reversed these changes. This study confirms the occurrence of plastic changes in brain neural networks during depression.

**Keywords:** Chronic mild stress, Depression, Insula, Field potentials, Prefrontal cortex

Please cite this article as follows:

Rashtiani S, Rostampour M, Khakpour-Taleghani B, Rohampour K, Intraperitoneal fluoxetine impact on local field potential power in insular and prefrontal cortex in chronic mild stress animal models. *Iran J Physiol Pharmacol* 8 (2024) 11-22.

\*Corresponding author: rohampour@gmail.com (ORCID: 0000-0002-2301-091X)