



بررسی تأثیر ریواستیگمین بر افسردگی در موش صحرایی نر آلزایمری شده با استرپتوزوتوسین

هاشم حق دوست یزدی^۱، محمد حسین اسماعیلی^۱، محمد صوفی آبادی^{۱*}، امیرحسین حیدری خواه^۲

۱- گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران

۲- پزشک عمومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران

نوع مقاله: پژوهشی اصیل	چکیده
تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۵/۲۰ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۵/۰۲/۰۸	مقدمه: افسردگی و اختلالات شناختی از شایع‌ترین و ناتوان‌کننده‌ترین مشکلات در سالمندان هستند. این مطالعه با هدف بررسی تأثیر ریواستیگمین به دو شکل خوراکی و پوستی (نانوفیبر) بر علائم شبه افسردگی در موش‌های صحرایی نر با اختلال حافظه القاء شده توسط استرپتوزوتوسین داخل بطنی (ICV-STZ) طراحی شد. مواد و روش‌ها: ۳۲ سر موش صحرایی نر ویستار به‌طور تصادفی به ۴ گروه تقسیم شدند: ۱. کنترل (تزریق ICV سالین)، ۲. STZ (تزریق ICV استرپتوزوتوسین ۳mg/kg)، ۳. ریواستیگمین خوراکی (تزریق STZ ICV + دریافت ریواستیگمین 0.5mg/kg/day) به روش گاواژ، ۴. ریواستیگمین پوستی: (تزریق STZ ICV + دریافت ریواستیگمین 0.5mg/kg/day) به صورت پیچ نانوفیبر. اختلال حافظه با آزمون ماز آبی موریس (MWM) تایید شد. رفتارهای شبه افسردگی با آزمون‌های شنای اجباری (FST) و ترجیح ساکاروز (SPT) ارزیابی شدند. یافته‌ها: موش‌های دریافت‌کننده STZ در مقایسه با گروه‌های کنترل، نقایص شناختی معنی‌دار در MWM و نیز افزایش زمان بی‌حرکتی و کاهش زمان تقلا در FST و کاهش درصد ترجیح ساکاروز را نشان دادند ($p < 0.05$). تجویز ریواستیگمین در هر دو شکل، این تغییرات رفتاری را به‌طور معنی‌داری بهبود بخشید ($p < 0.05$). اثر بهبودبخش ریواستیگمین خوراکی بر زمان بی‌حرکتی در FST و ترجیح ساکاروز به‌طور معنی‌داری قوی‌تر از شکل پوستی بود ($p < 0.05$). نتیجه‌گیری: القاء مدل اختلال حافظه با ICV-STZ منجر به بروز رفتارهای شبه افسردگی در موش می‌شود. ریواستیگمین، به‌ویژه به شکل خوراکی، قادر به تعدیل این رفتارها است. این یافته‌ها نقش بالقوه تعدیل‌کنندگی سیستم کولینرژیک در اختلالات خلقی همراه با نقص شناختی را برجسته می‌کند. واژه‌های کلیدی: بیماری آلزایمر، افسردگی، ریواستیگمین، آزمون شنای اجباری، آزمون ترجیح ساکاروز.

*نویسنده مسئول: محمد صوفی آبادی،
دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم
پزشکی قزوین، قزوین، ایران
تلفن: ۰۲۸۳۳۳۳۶۰۰۱
فاکس: ۰۲۸۳۳۳۳۴۹۷۱
پست الکترونیک:
msofiabadi@qums.ac.ir



مقدمه

بیماری آلزایمر (AD) شایع‌ترین شکل زوال عقل است که با تخریب پیشرونده نورونی و نقص در عملکردهای شناختی از جمله حافظه مشخص می‌شود [۱]. از سوی دیگر، افسردگی یکی از شایع‌ترین اختلالات خلقی همراه با بیماری‌های نورودجنراتیو است که کیفیت زندگی را به شدت تحت تأثیر قرار می‌دهد [۳،۴]. اگرچه در مدل‌های حیوانی، شبیه‌سازی کامل پاتولوژی پیچیده AD انسانی دشوار است، اما مدل‌های تجربی مانند تزریق داخل بطنی استرپتوزوتوسین (ICV-STZ) به‌طور گسترده‌ای برای القاء اختلالات شناختی پایدار شبیه به نقص حافظه در AD مورد استفاده قرار می‌گیرند [۱۱،۱۲]. STZ با ایجاد اختلال در سیگنالینگ انسولین مغزی، استرس اکسیداتیو و کاهش عملکرد سیستم کولینرژیک، منجر به نقص در یادگیری و حافظه فضایی می‌شود [۱۲،۱۳]. جالب توجه است که این مدل همچنین می‌تواند با ایجاد تغییرات در مدارهای عصبی مرتبط با خلق، رفتارهای شبه افسردگی را در جوندگان القا کند [۲۴،۲۵]. اشتراک مکانیسم‌های پاتولوژیک مانند اختلال در انتقال‌دهنده‌های عصبی (از جمله استیل کولین) و تغییرات ساختاری در نواحی مانند هیپوکامپ، می‌تواند پایه مشترکی برای تظاهر همزمان نقص شناختی و علائم خلقی باشد [۷،۸].

ریواستیگمین، یک مهارکننده رایج استیل کولین استراز، به‌منظور بهبود علائم شناختی در اختلالات نورودجنراتیو استفاده می‌شود [۱۴]. با توجه به نقش سیستم کولینرژیک در تنظیم خلق و همچنین مشاهده علائم افسردگی در بیماران و مدل‌های حیوانی با نقص کولینرژیک، این فرضیه مطرح است که ریواستیگمین ممکن است اثراتی فراتر از بهبود شناخت داشته و بر علائم خلقی نیز تأثیر بگذارد [۱۶،۱۷]. با این حال، مطالعات مقایسه‌ای بین روش خوراکی و پوستی ریواستیگمین بر علائم افسردگی در مدل AD محدود است. هدف از این مطالعه، بررسی تأثیر ریواستیگمین تجویز شده به دو روش خوراکی و پوستی (با استفاده از پیچ نانوفیبر برای رهایش کنترل‌شده) بر رفتارهای شبه افسردگی در موش‌های صحرایی نر با اختلال حافظه ناشی از ICV-STZ بود.

روش کار

حیوانات و گروه‌بندی: در این مطالعه تجربی تصادفی کنترل‌شده، ۳۲ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار (گرم ۲۵۰-۳۰۰) در شرایط استاندارد نگهداری شدند. پس از سازگاری، حیوانات به‌طور تصادفی در ۴ گروه (n=۸ در هر گروه) قرار گرفتند:

(۱) گروه کنترل: تحت تزریق داخل بطنی (ICV) سالین.

(۲) گروه استرپتوزوتوسین: تزریق استرپتوزوتوسین (۳

میلی‌گرم بر کیلوگرم محلول در سالین).



آزمون ماز آبی موریس (MWM): دو هفته پس از تزریق، برای تایید ایجاد اختلال حافظه فضایی انجام شد. حیوانات طی ۴ روز متوالی، ۴ بار در روز آموزش دیدند تا سکوی پنهان را بیابند. میانگین زمان و مسافت طی شده برای یافتن سکو (زمان فرار) در هر روز ثبت شد. ۲۴ ساعت پس از آخرین جلسه آموزش، آزمون پروب (حذف سکو) به مدت ۶۰ ثانیه انجام و درصد زمان سپری شده در ربع هدف و تعداد عبور از محل سکو ثبت گردید [۲۱].

آزمون شنای اجباری (FST): در پایان دوره درمان، هر موش به مدت ۶ دقیقه در استوانه آب قرار گرفت. کل زمان بی‌حرکتی (عدم حرکت فعال، تنها حرکات لازم برای شناور ماندن) و کل زمان تقلا (حرکات فعال شنا و بالا آوردن پنجه‌ها بر دیواره) به‌طور جداگانه ثبت شد [۲۲].

آزمون ترجیح ساکاروز (SPT): پس از FST، حیوانات به مدت ۲۴ ساعت در معرض یک بطری آب و یک بطری محلول ساکاروز ۲٪ قرار گرفتند. مصرف مایعات اندازه‌گیری و درصد ترجیح ساکاروز محاسبه شد [۲۳].

معیار ورود الیمری شدن موشها و معیار خروج را مرگ حیوان، عفونت، بی‌اشتهایی شدید و عدم همکاری حیوان تشکیل می‌داد.

تحلیل آماری: داده‌ها با نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۱ و با استفاده از تست آماری Shapiro-Wilk نرمال بودن داده‌ها

۳) گروه ریواستیگمین خوراکی: تزریق ICV استرپتوزوتوسین + دریافت ریواستیگمین (۰.۵ mg/kg/day) به روش گلاواژ.

۴) گروه ریواستیگمین پوستی: تزریق ICV استرپتوزوتوسین + دریافت ریواستیگمین (۰.۵ mg/kg/day) به صورت پچ نانوفیبر پلی‌وینیل الکل/پلی‌اتیلن‌اکساید بر روی پوست تراشیده‌شده ناحیه پشت (۱۲ ساعت در روز). حجم تزریقی سالین یا استرپتوزوتوسین ۱۰ میکرولیتر در هر بطن و مدت تیمار ۴ هفته بود. در این پژوهش، پچ‌های نانوفیبری ریواستیگمین برای بهبود نفوذ پوستی و آزادسازی کنترل‌شده دارو طراحی شده و دوز داروهای مورد استفاده بر اساس مطالعات قبلی بر روی آنها بوده است [۱۹].

ایجاد مدل اختلال حافظه (تزریق داخل بطنی STZ): حیوانات تحت بیهوشی عمیق، در دستگاه استریوتاکسی ثابت شدند. تزریق 3mg/kg STZ در هر بطن، حل شده در (10 μL سالین) یا سالین به تنهایی، با سرعت آهسته در بطن‌های جانبی (مختصات: ۰.۸ میلی‌متر خلفی از برگما، ۱.۵ میلی‌متر جانبی از خط ساژیتال، ۳.۶ میلی‌متر عمقی) انجام شد. صحت محل تزریق در نمونه‌هایی از مغز با تزریق مشابه ماده رنگ‌زا (متیلن بلو) در مطالعه پایلوت تایید گردید [۲۰].



در نظر گرفته شد. داده‌ها به صورت میانگین $\pm$ خطای استاندارد میانگین (SEM) گزارش شدند.

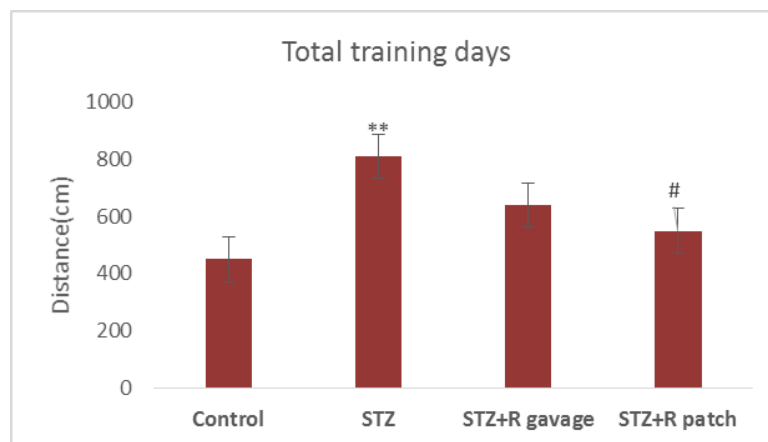
تایید و داده‌ها با آنالیز واریانس یک‌طرفه (ANOVA) و آزمون تعقیبی توکی تحلیل شدند. سطح معناداری $p < 0.05$

یافته‌ها

بمحاسب می‌آید. در مرحله آموزش، موش‌های گروه استرپتوزوتوسین در مقایسه با گروه کنترل، در ۴ روز دوره آموزش به شکل معناداری مسافت بیشتری را در ماز آبی طی کردند. ($p < 0.01$) در مقایسه با گروه STZ، درمان با ریواستیگمین (در هر دو روش درمانی) این افزایش ناشی از STZ را کاهش داد که در گروه پیچ پوستی معنی‌دار بود. ($p < 0.05$)

۱. تأیید ایجاد اختلال حافظه توسط STZ در آزمون ماز آبی موریس (MWM):

۱.۱. زمان سپری شده (Escape latency) و مسافت طی شده تا یافتن سکوی پنهان در آزمون مازآبی (MWM) به عنوان معیاری از یادگیری فضایی محاسبه می‌شود. همچنین مدت زمان حضور و مسافت پیموده شده در ربع هدف و تعداد عبور از ربع هدف بعنوان معیاری از حافظه فضایی



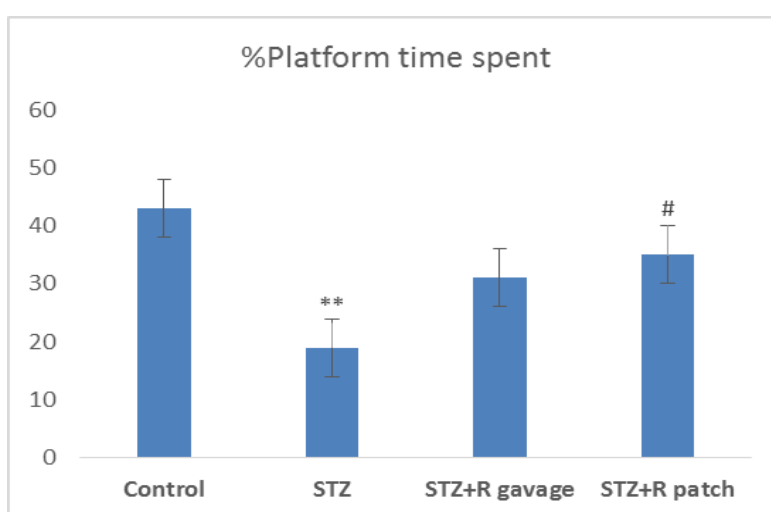
شکل ۱. عملکرد موش‌ها در آزمون ماز آبی موریس. مسافت طی شده تا یافتن سکوی پنهان در روزهای آموزش. داده‌ها به صورت میانگین $\pm$ SEM نشان داده شده‌اند. $p < 0.01$ ** در مقایسه با گروه کنترل. $p < 0.05$ # در مقایسه با گروه STZ.

۲.۱. آزمون پروب: در مرحله بخاطر اوری، موش‌های گروه استرپتوزوتوسین بطور معنی‌داری زمان کمتری را در ربع هدف (محل قبلی سکوی پنهان) سپری کرده ($p < 0.01$) و تعداد عبور کمتری از محل سکوی قبلی داشتند ($p < 0.01$).

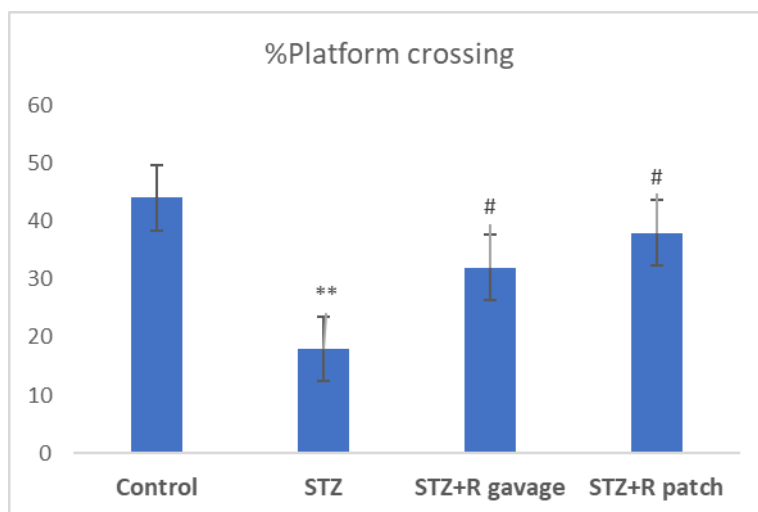


معنی‌داری بهبود بخشید، که در گروه پچ پوستی معنی‌دارتر بود. ($p < 0.05$) اگرچه به سطح گروه کنترل نرسید. همچنین تفاوت معنی‌داری بین دو روش تجویز ریواستیگمین در MWM مشاهده نشد.

درمان با ریواستیگمین (هر دو روش) این نقایص را نسبت به گروه STZ بهبود بخشید ($p < 0.05$). در مقایسه با گروه STZ، درمان با ریواستیگمین (در هر دو روش درمانی و در این دو پارامتر) این نقایص شناختی ناشی از STZ را به طور



شکل ۲. عملکرد موش‌ها در ماز آبی موریس. درصد زمان سپری شده در ربع هدف در آزمون پروب. داده‌ها به صورت میانگین $\pm$ SEM نشان داده شده‌اند. ** $p < 0.01$ در مقایسه با گروه کنترل. # $p < 0.05$ در مقایسه با گروه STZ.

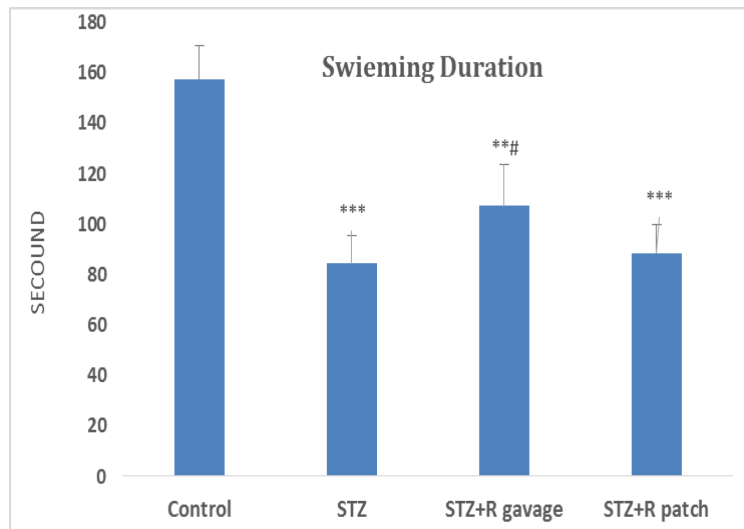




شکل ۳. عملکرد موش‌ها در ماز آبی موریس. تعداد عبور از محل سکو در آزمون پروب. داده‌ها به صورت میانگین $\pm$ SEM نشان داده شده‌اند. $p < 0.01^{**}$ در مقایسه با گروه کنترل. $p < 0.05^{\#}$ در مقایسه با گروه STZ.

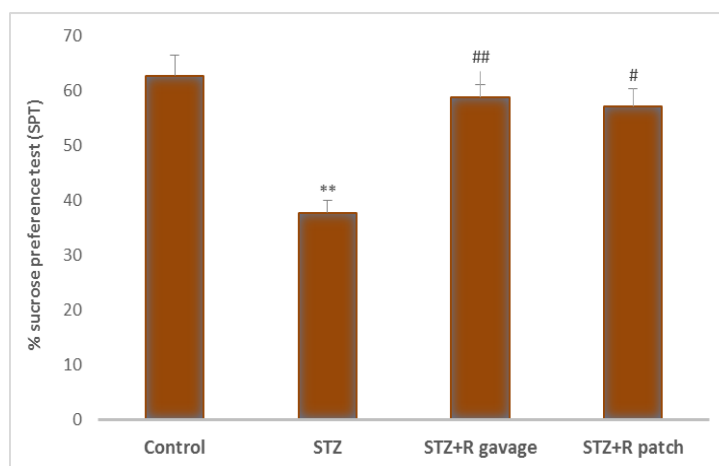
۲. اثر ریواستیگمین بر رفتارهای شبه افسردگی
۲-۱. آزمون شنای اجباری (FST):
ریواستیگمین خوراکی به‌طور معنی‌داری زمان بی‌حرکتی را کاهش (حدود ۴۳٪) و زمان تقلا را افزایش داد ($p < 0.01$).

تزریق STZ منجر به افزایش معنی‌دار زمان بی‌حرکتی (افزایش حدود ۶۵٪) و کاهش معنی‌دار زمان تقلا در مقایسه با گروه‌های کنترل شد ($p < 0.001$) (شکل ۴). تجویز ریواستیگمین پوستی نیز این تغییرات را بهبود بخشید (کاهش ۲۵٪ در بی‌حرکتی، $p < 0.05$)، اما اثر آن بر کاهش بی‌حرکتی از شکل خوراکی ضعیف‌تر بود ($p < 0.05$).



شکل ۴. میانگین $\pm$ SEM اثرات ریواستیگمین به صورت گاوژ یا پیچ پوستی بر مدت شنای اجباری (ثانیه). $P < 0.01^{**}$ و $P < 0.001^{***}$ اختلاف معنی‌دار با گروه کنترل. $P < 0.05^{\#}$ اختلاف معنی‌دار در مقایسه با گروه STZ.

۲-۲. آزمون ترجیح ساکاروز (SPT):
در گروه STZ، درصد ترجیح ساکاروز به‌طور معنی‌داری (حدود ۳۰٪) کاهش یافت ($p < 0.01$). ریواستیگمین خوراکی این کاهش را به‌طور کامل جبران کرد و ترجیح ساکاروز را به سطح گروه کنترل بازگرداند ($p < 0.01$). ریواستیگمین پوستی نیز بهبود معنی‌داری ایجاد کرد ($p < 0.05$)، اما این بهبود نسبت به گروه خوراکی کمتر بود ($p < 0.05$) (شکل ۵).



شکل ۵. میانگین $\pm$ SEM اثرات ریواستیگمین به صورت گاواژ یا پیچ پوستی بر تست ترجیح ساکاروز. $P < 0.05^*$ و $P < 0.01^{**}$ اختلاف معنی دار با گروه کنترل، $P < 0.05^{\#}$ و $P < 0.01^{##}$ اختلاف معنی دار با گروه STZ.

بحث

اختلال در حافظه (با مکانیسم وابسته به اختلال سیگنالینگ انسولین و استرس اکسیداتیو) و تظاهرات رفتاری مرتبط با افسردگی تأکید دارد. مکانیسم دقیق ایجاد رفتارهای شبه افسردگی در این مدل به طور کامل شناخته شده نیست، اما اختلال در سیستم‌های انتقال‌دهنده عصبی از جمله سیستم کولینرژیک که توسط STZ تحت تأثیر قرار می‌گیرد، می‌تواند نقش کلیدی داشته باشد [۲۶-۲۸]. در همین راستا، یافته اصلی این تحقیق، اثر بهبودبخش ریواستیگمین (یک مهارکننده استیل کولین استراز) بر این رفتارها بود. ریواستیگمین در هر دو شکل دارویی، زمان بی‌حرکتی در FST را کاهش و ترجیح ساکاروز را افزایش داد. این نتایج از این فرضیه حمایت می‌کند که تقویت سیگنالینگ

یافته‌های این مطالعه نشان داد که القاء اختلال حافظه با استفاده از تزریق داخل بطنی STZ، علاوه بر ایجاد نقص در یادگیری و حافظه فضایی در آزمون MWM، منجر به بروز رفتارهای شبه افسردگی در موش صحرایی می‌شود که به صورت افزایش ناامیدی (افزایش بی‌حرکتی در FST) و کاهش علاقه به پاداش (کاهش ترجیح ساکاروز) تظاهر می‌یابد. این نتایج با گزارش‌های قبلی مبنی بر القاء علائم خلقی در مدل ICV-STZ همسو است [۲۴، ۲۵]. باید توجه داشت که اگرچه این مدل، برخی از جنبه‌های نقص شناختی و احتمالاً مکانیسم‌های مشترک با بیماری آلزایمر را شبیه‌سازی می‌کند، اما معادل کامل پاتولوژی پیچیده AD انسانی نیست. بنابراین، یافته‌های حاضر بیشتر بر ارتباط بین



کولینرژیک می‌تواند اثرات مفیدی بر تنظیم حالت‌های خلقی مرتبط با نقص شناختی داشته باشد [۱۷، ۳۰]. تفاوت معنادار در اثربخشی دو روش تجویز (خوراکی برتر از پوستی) احتمالاً می‌تواند ناشی از تفاوت در فارماکوکینتیک و دسترسی زیستی دارو باشد. تجویز خوراکی ممکن است منجر به رسیدن سریع‌تر و با غلظت بالاتر دارو به مغز شود، در حالی که پیچ پوستی با رهایش کنترل‌شده و آهسته‌تر، ممکن است در دوره درمانی کوتاه‌مدت ۴ هفته‌ای نتواند سطوح درمانی مشابهی را در مغز ایجاد کند [۳۱، ۳۲]. این یافته از جنبه کاربردی حائز اهمیت است و نشان می‌دهد که در مواجهه با علائم خلقی بارز، ممکن است شکل خوراکی (یا دوزهای متفاوت شکل پوستی) ارجحیت داشته باشد.

در همین زمینه مطالعه Pinton و همکاران (۲۰۱۱) نشان داد که مدل ICV-STZ با کاهش فعالیت کولینرژیک و افزایش استرس اکسیداتیو، رفتارهای افسرده‌مانند را در جوندگان القا می‌کند [۲۵]. همچنین، Chen و همکاران (۲۰۱۳) گزارش کردند که موش‌های تحت درمان با STZ کاهش معنی‌داری در ترجیح ساکاروز و افزایش زمان بی‌حرکتی در FST دارند که با پاتولوژی AD و افسردگی انسانی هم‌خوانی دارد [۱۱]. در باره تأثیر ریواستیگمین، به‌عنوان یک مهارکننده استیل‌کولین‌استراز، بر کاهش رفتارهای شبه افسردگی ناشی از STZ این یافته‌ها با مطالعات قبلی هم‌سو است؛ به عنوان مثال، Birks و

همکاران (۲۰۱۵) در یک مرور سیستماتیک نشان دادند که ریواستیگمین نه تنها علائم شناختی AD را بهبود می‌بخشد، بلکه می‌تواند اثرات مثبتی بر رفتارهای غیرشناختی داشته باشد [۱۴]. همچنین، Cummings و همکاران (۲۰۰۶) گزارش کردند که مهارکننده‌های کولین‌استراز مانند ریواستیگمین در کاهش علائم روان‌پزشکی در بیماران AD مؤثر هستند [۳۰]. مطالعات مشابه دیگر نیز به بررسی اثرات داروهای کولینرژیک بر رفتارهای شبه افسردگی پرداخته‌اند. به عنوان مثال، Terry و همکاران (۲۰۰۳) نشان دادند که مهارکننده‌های استیل‌کولین‌استراز می‌توانند پاسخ‌های عاطفی را در مدل‌های حیوانی تعدیل کنند [۱۵]. همچنین، Picciotto و همکاران (۲۰۱۲) گزارش کردند که استیل‌کولین از طریق تعامل با گیرنده‌های نیکوتینی و موسکارینی در تنظیم خلق و خو نقش دارد. این مطالعات از یافته‌های ما حمایت می‌کنند و فرضیه‌ای را مطرح می‌کنند که ریواستیگمین ممکن است از طریق مسیرهای کولینرژیک-هیپوکامپی-کورتیکال اثرات ضدافسردگی خود را اعمال کند [۱۷، ۳۶].

نتیجه گیری

به طور خلاصه، مدل اختلال حافظه ناشی از ICV-STZ، رفتارهای شبه افسردگی را در موش صحرایی القا می‌کند. تجویز ریواستیگمین، به ویژه به شکل خوراکی، قادر به بهبود معنی‌دار این رفتارها است. این یافته بر ارتباط بین سیستم



ریواستیگمین استفاده شد، در حالی که دوزهای مختلف ممکن است نتایج متفاوتی به همراه داشته باشند.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از تمامی همکاران و مسئولین مرکز تحقیقات که در اجرای این مطالعه همکاری نمودند، صمیمانه سپاسگزاری می‌شود. این مقاله برگرفته از رساله دکتری آقای امیرحسین حیدری‌خواه با کد اخلاق IR.QUMS.REC.1403.001 می‌باشد.

تعارض منافع

نویسندگان هیچ گونه تعارض منافی در ارتباط با این مقاله اعلام نمی‌کنند.

کولینرژیک و تنظیم خلق تأکید کرده و نشان می‌دهد که مداخلات دارویی تقویت‌کننده این سیستم، ممکن است فواید دوگانه شناختی و خلقی به همراه داشته باشند. برای تعیین دامنه کامل این اثرات و بهینه‌سازی روش تجویز، پژوهش‌های بیشتر با طراحی‌های طولانی‌مدت ضروری است.

محدودیت‌های مطالعه

این مطالعه به علت محدودیت منابع مالی کمبودهایی هم داشت که باید در تفسیر نتایج و طراحی تحقیقات آینده مدنظر قرار گیرد. اولاً، تنها از موش‌های نر و باحجم نمونه کم استفاده شد، در حالی که تفاوت‌های جنسیتی در پاسخ به STZ و ریواستیگمین ممکن است وجود داشته باشد [۳۷]. ثانیاً، اثرات طولانی‌مدت ریواستیگمین بررسی نشد و ممکن است که درمان‌های مزمن اثرات متفاوتی نسبت به درمان کوتاه‌مدت داشته باشند [۳۸]. ثالثاً، دوز واحدی از

References

1. Alzheimer's Association. 2020 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*. 2020;16(3):391-460. <https://doi.org/10.1002/alz.12068>
2. Zhang X, Tian Y, Wang ZT, Ma YH, Tan L, Yu JT. The Epidemiology of Alzheimer's Disease Modifiable Risk Factors and Prevention. *J Prev Alzheimers Dis*. 2021;8(3):313-321. doi:10.14283/jpad.2021.15.
3. Lyketsos CG, Lopez O, Jones B, Fitzpatrick AL, Breitner J, DeKosky S. Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *JAMA*. 2011;7(5):532-539. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.05.2410>
4. Ownby RL, Crocco E, Acevedo A, John V, Loewenstein D. Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and metaregression analysis. *Arch Gen Psych*. 2006;63(5):530-538. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.5.530>

5. Green RC, Cupples LA, Kurz A, Auerbach S, Go R, Sadovnick D, et al. Depression as a risk factor for Alzheimer disease: the MIRAGE Study. *Arch Neurol*. 2003;60(5):753-759. <https://doi.org/10.1001/archneur.60.5.753>
6. Liu Y, Zhao J, Guo W. Emotional roles of mono-aminergic neurotransmitters in major depressive disorder and anxiety disorders. *Front Psychol*. 2018 Nov 21; 9:2201.
7. Caraci F, Copani A, Nicoletti F, Drago F. Depression and Alzheimer's disease: neurobiological links and common pharmacological targets. *Eur J Pharmacol*. 2010;626(1):64-71. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2009.10.022>
8. Hasselmo ME. The role of acetylcholine in learning and memory. *Current Opin in Neurobiol*. 2006;16(6):710-715. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2006.09.002>
9. Barnes DE, Yaffe K, Byers AL, McCormick M, Schaefer C, Whitmer RA. Midlife vs late-life depressive symptoms and risk of dementia: differential effects for Alzheimer disease and vascular dementia. *Arch Gen Psychiatry*. 2012;69(5):493-498. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.1481>
10. Salkovic-Petrisic M, Tribl F, Schmidt M, Hoyer S, Riederer P. Alzheimer-like changes in rat models of spontaneous diabetes. *Diabetes*. 2006;55(6):1817-1824. <https://doi.org/10.2337/db05-1633>
11. Chen Y, Liang Z, Blanchard J, Dai CL, Sun S, Lee MH, et al. Intracerebroventricular streptozotocin as a model of Alzheimer's disease: Neurochemical and behavioral characterization in mice. *Neurotox Res*. 2013;24(3):329-340. <https://doi.org/10.1007/s12640-013-9392-5>
12. Grieb P. Intracerebroventricular streptozotocin injections as a model of Alzheimer's disease: in search of a relevant mechanism. *Mol Neurobiol*. 2016;53(3):1741-1752. <https://doi.org/10.1007/s12035-015-9132-3>
13. Sharma M, Gupta YK. Chronic treatment with trans resveratrol prevents intracerebroventricular streptozotocin induced cognitive impairment and oxidative stress in rats. *Life Sci*. 2002;71(21):2489-2498. [https://doi.org/10.1016/S0024-3205\(02\)02083-0](https://doi.org/10.1016/S0024-3205(02)02083-0)
14. Birks J, Grimley Evans J. Rivastigmine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database of Sys. Rev*. 2015;(4):CD001191. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001191.pub3>
15. Terry AV Jr, Buccafusco JJ. The cholinergic hypothesis of age and Alzheimer's disease-related cognitive deficits: recent challenges and their implications for novel drug development. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003;306(3):821-827. <https://doi.org/10.1124/jpet.102.041616>
16. Rösler M, Anand R, Cicin-Sain A, Gauthier S, Agid Y, Dal-Bianco P, et al. Effects of two-year treatment with the cholinesterase inhibitor rivastigmine on behavioural symptoms in Alzheimer's disease. *Behav. Neurol*. 1998;11(4):211-216. <https://doi.org/10.1155/1999/460173>
17. Picciotto MR, Higley MJ, Mineur YS. Acetylcholine as a neuromodulator: cholinergic signaling shapes nervous system function and behavior. *Neuron*. 2012;76(1):116-129. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.08.036>
18. Winblad B, Grossberg G, Frölich L, Farlow M, Zechner S, Nagel J, et al. Safety and efficacy of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease not responding adequately to donepezil. *Int J Clin Pract*. 2008 Sep;62(9):1372-1380. doi:10.1111/j.1742-1241.2008.01840.x.
19. Kaur R, Sharma S, Singh B, Kaur S. Nanofiber-based transdermal delivery of rivastigmine for Alzheimer's disease: Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation in rats. *Int J Pharm*. 2020;589:119812.



20. Haghdopra H, Esmaili M H, Sofiabadi M, Solimany P, Esmaili S. The Effects of Chronic Administration of Hydrogen Sulfide on Anxiety and Depression-like Behaviors in Streptozotocin Rat Model of Alzheimer's Disease. *J Ardabil Univ Med Sci* 2021; 21 (2) :201-213.URL: <http://jarums.arums.ac.ir/article-1-2089-fa.html>
21. Esmaili MH, Bahari B, Salari AA. ATP-sensitive potassium-channel inhibitor glibenclamide attenuates HPA axis hyperactivity, depression- and anxiety-related symptoms in a rat model of Alzheimer's disease. *Brain Res Bull.* 2018 Mar;137:265-276.
22. Petit-Demouliere B, Chenu F, Bourin M. Forced swimming test in mice: a review of antidepressant activity. *Psychopharmacology (Berl).* 2005 Jan;177(3):245-55. Epub 2004/12/21
23. Song J, Kim YK. Animal models for the study of depressive disorder. *CNS Neurosci Ther.* 2021 Jun;27(6):633-642. DOI: 10.1111/cns.13661
24. Rosa PB, Platt N, et al. Glibenclamide treatment prevents depressive-like behavior and memory impairment induced by chronic unpredictable stress in female mice. *Behav Pharmacol.* 2021;32(2&3):170-181. DOI:10.1097/FBP.0000000000000602
25. Pinton S, da Rocha JT, Gai BM, Nogueira CW. Behavioral and neurochemical effects of streptozotocin in a rat model of sporadic Alzheimer's disease. *Journals of Gerontology Series A: J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2011 Dec;66(12):1364-1372. doi:10.1093/gerona/glr117.
26. Kamat PK, Kalani A, Rai S, Tota SK, Kumar A, Ahmad AS. Streptozotocin intracerebroventricular-induced neurotoxicity and brain insulin resistance: a therapeutic intervention for treatment of sporadic Alzheimer's disease (sAD)-like pathology. *Mol. neurobiol.* 2016 Sep;53:4548-62. DOI: 10.1007/s12035-015-9384-y
27. Lester-Coll N, Rivera EJ, Soscia SJ, Doiron K, Wands JR, de la Monte SM. Intracerebroventricular streptozotocin model of Alzheimer's disease: the role of insulin signaling. *J Alzheimers Dis.* 2006;9(1):13-22. doi:10.3233/JAD-2006-9102.
28. Sheline YI, Wang PW, Gado MH, Csernansky JG, Vannier MW. Hippocampal atrophy in recurrent major depression. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996;93(9):3908-13. doi:10.1073/pnas.93.9.3908.
29. Janowsky DS, Overstreet DH, Nurnberger JI Jr. Cholinergic dysregulation in affective disorders: a cholinergic hypothesis revisited. *Psychopharmacology Bulletin.* 1994;30(3):419-429. (PMID: 7878183)
30. Cummings JL, Schneider E, Tariot PN, Graham SM. Behavioral effects of memantine in Alzheimer disease patients receiving donepezil treatment. *Neurology.* 2006 Jul 11;67(1):57-63. doi:10.1212/01.wnl.0000223333.42368.f1
31. Kurz A, Farlow M, Lefèvre G. Pharmacokinetics of rivastigmine transdermal patch compared with oral capsules in patients with Alzheimer's disease. *J Clin Pharmacol.* 2009 Jun;49(6):665-672. doi:10.1177/0091270009335009.
32. Farlow MR, Grossberg GT, Sadowsky CH, Meng X, Somogyi M. Rivastigmine transdermal patch and capsule in Alzheimer's disease: influence of disease stage on response to therapy. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2011 Dec;26(12):1236-1243. doi:10.1002/gps.2669.



33. Jann MW, Shirley KL, Small GW. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of cholinesterase inhibitors. *Clin Pharmacokinet*. 2002;41(10):719-739. doi:10.2165/00003088-200241100-00003.
34. Winblad B, Kawata AK, Beusterien KM, Thomas SK, Wimo A, Lane R, et al. Efficacy and tolerability of rivastigmine transdermal patch in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *Int J Clin Pract*. 2008 Sep;62(9):1372-1380. doi:10.1111/j.1742-1241.2008.01840.x.
35. Picciotto MR, Lewis AS, van Schalkwyk GI, Mineur YS. Mood and anxiety regulation by nicotinic acetylcholine receptors: a potential pathway to modulate aggression and related behavioral states. *Neuron*. 2012 Oct 4;76(1):116-129. doi:10.1016/j.neuron.2012.08.036.
36. Mielke MM, Vemuri P, Rocca WA. Sex and gender differences in Alzheimer's disease dementia. *Psychiatric Times*. 2018 Nov;35(11):14-17.
37. Farlow MR, Grossberg GT, Gauthier S, Meng X, Olin JT. Long-term treatment with rivastigmine in patients with Alzheimer's disease: a review of clinical evidence. *Drugs & Aging*. 2008;25(3):203-214. doi:10.2165/00002512-200825030-00003.
38. Salkovic-Petrisic M, Hoyer S. Streptozotocin-induced sporadic Alzheimer's disease: a review of histopathological and behavioral changes in rats. *Mol Neurobiol*. 2006 Apr;33(2):125-138. doi:10.1385/MN:33:2:125.



Investigating the effect of rivastigmine on the duration of forced swimming in male Alzheimer's rats treated with streptozotocin

Hashem Haghdost Yazdi¹, Mohammad Hossin Esmaili¹, Mohammad Sofiabadi^{1*}, Amir Hossin Haydarikhah²

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

2. General Practitioner, Faculty of Medicine, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran.

Original Article

Received: 2025/08/11

Accepted: 2026/04/28

*Corresponding Author:

Mohammad Sofiabadi

TEL: +982833336001

Email:

msofiabadi@qums.ac.ir

ABSTRACT

Background and purpose: Depression and cognitive impairment are among the most common and debilitating problems in the elderly. This study was designed to investigate the effect of rivastigmine in two forms, oral and transdermal (nanofiber), on depression-like symptoms in male rats with memory impairment induced by intraventricular streptozotocin (ICV-STZ).

Materials and methods: In this experimental study, 32 male rats were randomly divided into 4 groups: 1) control, 2) Alzheimer's, 3) Alzheimer's treated with oral rivastigmine (0.5 mg/kg/day gavage), 4) Alzheimer's treated with dermal rivastigmine (0.5 mg/kg/day nanofiber patch). To induce the Alzheimer's model, streptozotocin (STZ 3mg/kg) was injected into each ventricle of the brain. Memory impairment was confirmed by the Morris Water Maze (MWM) test. Depressive-like behaviors were assessed with forced swim test (FST) and sucrose preference test (SPT).

Findings: Compared with control, STZ receiving rats showed significant cognitive deficits in MWM, as well as increased immobility time and decreased struggling time in FST, and decreased sucrose preference percentage ($p < 0.05$). Rivastigmine administration in both forms significantly improved these behavioral changes ($p < 0.05$). The ameliorating effect of oral rivastigmine on immobility time in FST and sucrose preference was significantly stronger than that of the subcutaneous form ($p < 0.05$).

Conclusion: Induction of memory impairment model with ICV-STZ leads to depressive-like behaviors in rats. Rivastigmine, especially in oral form, is able to modulate these behaviors. These findings highlight the potential modulatory role of the cholinergic system in mood disorders associated with cognitive impairment.

Keywords: Alzheimer's Disease; Depression; Rivastigmine; Forced Swim Test; Sucrose Preference Test

► Please cite this article as: Haghdost Yazdi H, Esmaili MH, Sofiabadi M, Haydarikhah AH. Investigating the effect of rivastigmine on the duration of forced swimming in male Alzheimer's rats treated with streptozotocin. *J Neyshabur Univ Med Sci* 2025;13(1).