مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد
دوره سی و یک، شماره چهار، تیر ۱۴۰۲
تاریخ دریافت:۱۴۰۱/۰۹/۱۳
تاریخ پذیرش:۱۴۰۱/۱۱/۱۶

بررسی اثر تجویز اورلیستات بر رفتار افسردگی موش به دنبال القای افسردگی با روش استرس اجتناب از آب

نازنین بهروز[۱]، آزاده مصری‌پور[۲*]

مقاله پژوهشی

مقدمه: داروهای کاهنده وزن در ایجاد افسردگی نقش دارند. اورلیستات از داروهای پر مصرف کاهنده وزن محسوب می‌شود؛ ولی بررسی‌های پیش‌بالینی در مورد اثر این دارو بر خلق صورت نگرفته است. هدف از این مطالعه بررسی اثر اورلیستات به‌تنهایی و به دنبال القای استرس بر رفتار افسردگی موش بود.

روش بررسی: در این مطالعه بنیادی - کاربردی موش‌های‌نرسفید (۲±۲۷ گرم) در شش گروه شامل ۷ موش استفاده گردید. اورلیستات به‌صورت خوراکی و ایمی‌پرامین (کنترل مثبت داروی مرجع) داخل صفاقی روزانه تجویز شدند، افسردگی با روش استرس اجتناب از آب برای ۱۴ روز القا گردید. فعالیت حرکتی با تست لوکوموتور اندازه‌گیری شد، افسردگی با اندازه‌گیری بی‌حرکتی حیوان در تست شنای اجباری و غذاخوردن در تست اجتناب از غذاخوردن در محیط جدید و ترجیح مصرف سوکروز بررسی گردید.

نتایج: اورلیستات (۲۵ mg/kg) تغییری در فعالیت لوکوموتور ایجاد نکرد. استرس باعث افزایش مدت‌زمان بی‌حرکتی در تست شنای اجباری در مقایسه با گروه کنترل استرس (۲±۹۸/۲ ثانیه، P<۰/۰۰۱) گردید. مدت‌زمان بی‌حرکتی گروه اورلیستات تفاوتی با کنترل نداشت، گروه اورلیستات - استرس نیز تفاوت قابل‌توجهی با گروه استرس تنها نداشت (P>۰/۰۵). در تست اجتناب از غذاخوردن نتایج زمان اولین غذاخوردن و مقدار غذای مصرفی گروه اورلیستات تفاوتی با کنترل نداشت و اورلیستات - استرس نیز تفاوت قابل‌توجهی با گروه استرس تنها نداشت. در گروه اورلیستات-استرس ترجیح محلول سوکروز (۶۹/۸٪) افزایش یافت. ایمی‌پرامین باعث کاهش رفتارهای افسردگی حیوان گردید.

نتیجه‌گیری: تجویز اورلیستات باعث رفتار افسردگی نشد و باعث بدتر شدن رفتار افسردگی در حضور استرس در حیوانات نگردید. بررسی اثرات مزمن ارلیستات بر افسردگی پیشنهاد می‌شود.

واژه‌های کلیدی: افسردگی، استرس، اورلیستات، مطالعه حیوانی، کاهش وزن

ارجاع: بهروز نازنین، مصری‌پور آزاده. **بررسی اثر تجویز اورلیستات بر رفتار افسردگی موش به دنبال القای افسردگی با روش استرس اجتناب از آب.** مجله علمی‌پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد ۱۴۰۱؛ ۳۱ (۴): ۸۲-۶۵۷۳.

۱- دانشکده داروسازی و علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.
۲- گروه فارماکولوژی و توکسیکولوژی، دانشکده داروسازی و علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.
*(نویسنده مسئول)؛ تلفن: ۰۹۱۳۷۹۲۷۰۸۹، پست الکترونیکی: a_mesripour@pharm.mui.ac.ir، صندوق پستی: ۸۱۷۴۶۷۳۴۶۱

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-09-05]

[DOI: 10.18502/ssu.v31i4.13026]

مقدمه

اورلیستات یک داروی کاهنده وزن می‌باشد که از طریق مهار جذب چربی مواد غذایی از دو مسیرغیر فعال کردن لیپاز و مهار هیدرولیز تری‌گلیسیرید در روده عمل می‌کند (۱). این دارو در کنار کاهش جذب چربی مواد غذایی می‌تواند باعث کاهش جذب ویتامین‌های محلول در چربی خصوصا ویتامین D گردد (۲,۳). به‌علاوه باعث کاهش مقادیر اسیدهای چرب بلند زنجیره غیر اشباع امگا ۳ در خون و بافت‌ها می‌شود (۴). از آنجایی که اسیدهای چرب بلند زنجیره غیر اشباع در تکامل و عملکرد سیستم اعصاب مرکزی ضروری هستند اخیرا توجه زیادی به نقش آن‌ها در افسردگی معطوف شده است (۵). مطالعات متعددی نشان داده که مصرف داروهای کاهنده وزن در ایجاد افسردگی نقش دارند ولی مطالعات بالینی وسیع و مطالعات پیش بالینی دقیق وجود ندارد (۶،۷). در هر حال این امکان هست که خیلی از افرادی که دنبال داروهای کاهنده وزن هستند خود مستعد اختلالات روانی و خلقی باشند (۷). اورلیستات احتمالاً ثانویه به کاهش جذب ویتامین‌های محلول در چربی، و کاهش مقادیر امگا ۳ در به وجود آمدن اختلالات خلقی دخیل است (۴). استرس در ۸۵٪ موارد می تواند یک عامل مستعدکننده افسردگی باشد (۸). قرار گرفتن در معرض استرس باعث تغییر سطح هورمون‌های محور آدرنال- هیپوفیز- هیپوتالاموس (HPA) می‌گردد. در حقیقت تنظیم نبودن محور HPA، یکی از برجسته ترین تغییرات غدد درون ریز در افسردگی است و نرمال کردن این محور یکی از اهداف اصلی در درمان‌های امروزی می‌باشد (۹،۱۰). بیماران افسرده مشکلات عملکردی در محور HPA بروز می‌دهند، که از جمله آن‌ها می توان به ترشح بیش از اندازه کورتیزول و ترشح نامناسب روزانه کورتیزول، اشاره کرد (۱۱). اورلیستات از داروهای پر مصرف کاهنده وزن محسوب می‌شوند لذا بررسی‌های پیش بالینی در مورد اثر این دارو روی خلق ضرورت دارد. از انجایی که هنوز مشخص نیست اورلیستات به خودی خود چه اثری بر خلق دارد و عوامل مستعدکننده زمینه‌ای مانند استرس‌های روزمره همزمان با اورلیستات چه تاثیری می‌تواند بر خلق داشته باشند. لذا هدف از این مطالعه ابتدا بررسی اثر اورلیستات به تنهایی بر رفتار افسردگی حیوان بود و سپس بررسی اثر تجویز همزمان اورلیستات همزمان با یک عامل زمینه‌ای القاکننده افسردگی در حیوان، از طریق ایجاد استرس بود. فرض بر این بوده است که اورلیستات به خودی خود ممکن است تا حدودی بررفتار افسردگی نقش داشته باشد ولی در تجویز همزمان با استرس رفتار افسردگی حیوان بیشتر تحت تاثیر قرار بگیرد.

روش بررسی

حیوانات و گروه‌های مطالعه: تعداد ۴۲ عدد موش‌های آزمایشگاهی نر سفید با وزن بین ۲± ۲۷ گرم استفاده گردید. طول دوره آزمایشات دو هفته بود و پس از اتمام آزمایش حیوانات در محفظه حاوی Co2 یوتانازی گردیدند. شش گروه موش مشتمل بر ۷ حیوان موردمطالعه واقع شدند و شامل: گروه اورلیستات، گروه کنترل (نرمال سالین)، گروه القا شده افسردگی به‌دنبال استرس و گروه کنترل، گروه استرس و تجویز هم‌زمان اورلیستات، گروه استرس و تجویز هم‌زمان ایمی‌پرامین.

ملاحظات اخلاقی

موش‌ها در لانه دانشکده داروسازی در شرایط مطلوب از نظر دما (۲±۲۲) و رطوبت نگهداری شدند نور مطابق نور شبانه‌روزی (۱۲ ساعت روشن و ۱۲ ساعت تاریک) برای تمام حیوانات یکسان بود و حیوانات دسترسی آزاد به آب و غذا در طول دوره آزمایش و نگهداری داشتند.

مواد شیمیایی و روش تجویز: اورلیستات (کپسول شرکت ابوریحان، ۱۲۰ میلی‌گرم) با دوز ۵۰mg/kg و ۲۵ به صورت خوراکی به کمک سوزن مخصوص گاواژ (۱۲)، ایمی‌پرامین (شرکت داروسازی امین، اصفهان) با دوز mg/kg ۱۰ به صورت داخل صفاقی تجویز گردید (۱۳). حجم تجویز در همه موارد ml/kg ۱۰ بود.

طراحی مطالعه: طول دوره تجویز داروها ۱۴ روز بود روزی یکبار و تست‌های رفتاری شامل تست لوکوموتور، تست شنای اجباری، و تست ترجیح سوکروز در روز ۱۵ صورت گرفتند. پس از انجام این تست‌ها حیوانات به قفس‌های خود با دسترسی آزاد به آب و غذا بازگردانیده می‌شدند و بعد از اعمال ۱۲ ساعت

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-09-05]

[DOI: 10.18502/ssu.v31i4.13026]

محرومیت غذایی به صورت کاهش غذا به ۲۰۰ mg/g بر اساس وزن حیوانات داخل قفس، آزمایش اجتناب از غذاخوردن در محیط جدید در روز شانزدهم انجام گرفت (۱۴). برای القای استرس از روش استرس اجتناب از آب استفاده گردید در این تست حیوانات هر روز برای مدت یک ساعت در یک محفظه پلاستیکی حاوی آب کم عمق روی سکویی که وسط دستگاه تعبیه شده قرار می‌گرفتند و این عمل روزانه برای ۱۴ روز پیاپی صورت گرفت. گروه کنترل در ظرف مشابه ولی خالی از آب قرار داده می‌شدند (۱۵).

تست فعالیت لوکوموتور: تست فعالیت لوکوموتور یک تست تکمیلی جهت مطالعات رفتاری در حیوان است (۱۶). برای این تست از دستگاه لوکوموتور ساخت شرکت برج صنعت استفاده گردید. یک فضای باز مکعبی (۴۰×۴۰×۴۰ سانتی متر مکعب) که کف آن توسط پرتوهای مادون قرمز به ۱۵ قسمت تقسیم شده است. موش را در داخل فضای باز رو به سوی دیوار محفظه قرار داده و اجازه داده می‌شد برای ۳ دقیقه محیط را شناسایی کند. فعالیت لوکوموتور کلی هر حیوان عبارت حاصل جمع تعداد ورود به نواحی و جمع تعداد دفعات ایستادن روی دو پای عقب بود.

تست شنای اجباری: در این تست عدم تلاش حیوان جهت فرار از شرایط نامناسب به‌عنوان معیاری از بی علاقه‌گی و افسردگی می‌باشد. موش‌ها در بشر ۲ لیتر حاوی ۱۲/۵ سانتی‌متر آب با دمای۲۳ - ۲۵ درجه سانتی‌گراد قرار داده می‌شدند. کل آزمون ۶ دقیقه بوده که۲ دقیقه اول جهت تطابق حیوان با محیط در نظر گرفته می‌شد و طی ۴ دقیقه آخر، مدت‌زمان بی‌حرکتی، شناکردن و صعود حیوان توسط کرونومتر ثبت می‌گردید. بی‌حرکتی حیوان شامل زمانی بود که حیوان هیچ تلاشی جهت فرار انجام نمی‌داد، تلاش مختصر حیوان جهت حفظ سر در بالای سطح آب بی‌حرکتی محسوب می‌شد (۱۳). پس از آزمایش جهت پیش‌گیری از هیپوترمی حیوان با احتیاط خشک شده و به قفس بر گردانده می‌شدند.

تست ترجیح مصرف محلول سوکروز بر آب: برای این تست محلول سوکروز با غلظت ۲٪ مورد استفاده قرار گرفت. روزهای اول و دوم برای خونگیری حیوان در نظر گرفته شدند، روز اول دو بطری محلول سوکروز روز دوم یک بطری آب و یک بطری محلول سوکروز برای حیوان تعبیه شد. روز سوم مقادیر مشخص از آب و محلول سوکروز در بطری‌ها تعبیه شد و بعد از ۲۴ ساعت مقدار محلول مصرف شده از هر بطری اندازه‌گیری گردید. در حالت نرمال حیوانات محلول‌های شیرین را ترجیح می‌دهند. در شرایط استرس و افسردگی ترجیحی در مصرف آب یا محلول سوکروز وجود نخواهد داشت (۱۷). مقادیر کمتر از ۶۵٪ به عنوان عدم ترجیح محلول سوکروز در نظر گرفته شد (۱۸).

تست اجتناب از غذاخوردن در محیط جدید: اساس این روش بر این مبناست که حیوانات در محیط جدید از غذاخوردن اجتناب می‌کنند و داروهای ضدافسردگی زمان اجتناب را کاهش داده و اشتها را افزایش می‌دهند (۱۴). در این تست حیوان بعد ۲۴ ساعت محرومیت از غذا برای مدت ۲۰ دقیقه در یک محیط جدید، محفظه با ابعاد (۴۵×۴۵×۲۰ سانتی متر)، که حاوی غذا در وسط دستگاه بود قرار گرفت، زمان اولین مواجهه با غذا و میزان غذای مصرفی بر حسب وزن موش بعد از ۲۰ دقیقه ثبت گردید (۱۳).

تجزیه‌وتحلیل آماری

نتایج همه گروه‌ها به‌صورت میانگین± خطای استاندارد میانگین (Mean ±SEM) نشان داده شده‌اند. مقایسه بین گروه‌ها توسط روش آماری تجزیه‌وتحلیل واریانس یک‌طرفه (ANOVA) با تست تکمیلی توکی انجام گرفت و مقادیر $P < ۰/۰۵$ از نظر آماری معنادار در نظر گرفته شد. جهت رسم نمودارها و بررسی آماری برنامه Graphpad prism-8 مورداستفاده قرار گرفت.

ملاحظات اخلاقی

کلیه مراحل نگهداری و کار با حیوان بر اساس آیین‌نامه اخلاق در مطالعات زیست‌پزشکی بوده و توسط کمیته اخلاق در پژوهش معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تصویب گردید (کد اخلاق IR.MUI.RESEARCH.REC.1400.129).

نتایج

بررسی نتایج حاصل از وزن حیوانات بعد از ۱۴ روز نشان داد که اورلیستات به‌وضوح باعث کاهش وزن می‌شود. در صد تغییرات وزن موش‌های دریافت‌کننده اورلیستات ۲۵ mg/kg

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-09-05]

[DOI: 10.18502/ssu.v31i4.13026]

(٪ ۲/۵ ۹±۲/۵ -) و اورلیستات ۵۰ mg/kg (٪۵/۴ ±۷/۷-) در مقایسه با درصد تغییرات وزن حیوانات گروه کنترل (٪۴/۱±۱/۵) کاهش قابل‌توجهی داشت (P< ۰/۰۰۱). استرس وارد شده بر حیوانات نیز باعث کاهش وزن قابل‌توجه در مقایسه با کنترل گردید (٪ ۳/۷ ±۷/۴-)(P< ۰/۰۰۱). در گروه اورلیستات ۲۵ mg/kg همزمان با استرس نیز روند کاهش وزن مشهود بود (٪۲±۵-) و تفاوت معنا داری با گروه استرس تنها نداشت. در صد کاهش وزن به دنبال تجویز ایمی‌پرامین همزمان با استرس کمتر شد (٪۲/۵ ±۱/۴-) ولی تفاوت معنا داری با گروه استرس تنها نداشت.

نتایج فعالیت لوکوموتور: همانطور که در جدول ۱ نشان داده شده است، استرس تغییر معنا دار در فعالیت لوکوموتور حیوانات در مقایسه با گروه کنترل (مخزن بدون آب) ایجاد نکرد. تجویز اورلیستات در دوز ۵۰mg/kg باعث کاهش قابل توجه فعالیت لوکوموتور حیوان در مقایسه با گروه کنترل گردید (P= ۰/۰۲۳)، در صورتی که دوز ۲۵ mg/kg تغییر قابل‌توجهی ایجاد نکرد، لذا برای ادامه مطالعات افسردگی از دوز ۲۵mg/kg به همراه استرس استفاده گردید. القای استرس به همراه اورلیستات ۲۵ mg/kg تغییر قابل‌توجهی در فعالیت لوکوموتور در مقایسه با گروه کنترل یا گروه استرس تنها ایجاد نکرد.

نتایج تست شنای اجباری: همانطور که در نمودار ۱ مشاهده می‌شود القای استرس اجتناب از آب منجر به افزایش قابل‌توجه بی‌حرکتی در تست شنای اجباری گردید (۱۵۳±۸/۴ ثانیه در مقایسه با گروه کنترل استرس ۶±۹۸/۲، P< ۰/۰۰۱). تجویز اورلیستات باعث افزایش مختصری در بی‌حرکتی حیوان گردید که در مقایسه با گروه کنترل (۱۸/۶±۱۵۸ ثانیه) قابل توجه نبود. تجویز همزمان اورلیستات و القای استرس مختصری بی‌حرکتی حیوان را کاهش داد به طوری که تفاوت قابل‌توجهی با گروه کنترل نداشت. تجویز همزمان ایمی‌پرامین و استرس بی‌حرکتی حیوان را به طور معنا داری در مقایسه با گروه‌های کنترل و گروه القای استرس کاهش داد (P<۰/۰۰۱،۴۷/۰±۵/۷).

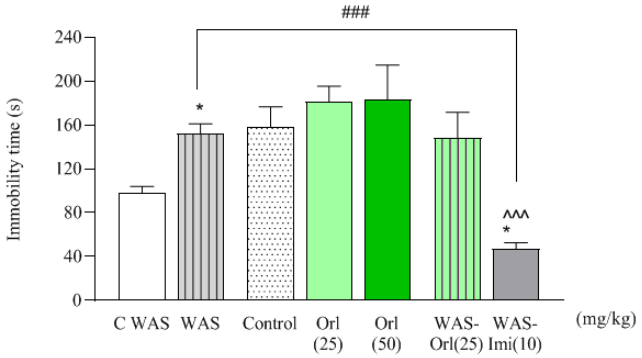
جدول ۱. نتایج حاصل از تست فعالیت لوکوموتور و تست ترجیح مصرف سوکروز.

گروه	کل فعالیت لوکوموتور	ترجیح مصرف سوکروز (٪)
کنترل (مخزن بدون آب)	۱۳۴ ± ۱۳/۴	۷۷/۶ ± ۳/۴
استرس اجتناب از آب	۱۳۳ ± ۱۵/۱	۶۳ ± ۴
کنترل (نرمال سالین)	۱۴۶ ± ۱۲/۶	۶۷/۱ ± ۲/۱
اورلیستات (۲۵ mg/kg)	۱۱۲ ± ۲۰/۸	۶۹/۴ ± ۰/۶
اورلیستات (۵۰ mg/kg)	۸۷/۸±۷/۷ *	۸۱/۵ ± ۵/۵
استرس - اورلیستات (۲۵ mg/kg)	۱۱۶ ± ۲۱/۵	۶۹/۸ ± ۱/۶
استرس – ایمی‌پرامین (۱۰ mg/kg)	۸۴/۷ ± ۱۳/۹	۸۵ ± ۲

تعداد حیوان در هر گروه ۷ عدد بود. نتایج به صورت میانگین± خطای استاندارد میانگین نشان داده شده‌اند و توسط روش آماری تجزیه و تحلیل واریانس یک طرفه و تست تکمیلی توکی مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفته‌اند. علامت * نشان‌دهنده اختلاف معنادارP<۰/۰۵ در مقایسه با گروه کنترل می‌باشد. "درصد ترجیح مصرف محلول سوکروز"="مقدار محلول سوکروز مصرف شده (گرم)" /"مقدار محلول سوکروز مصرف شده (گرم) + مقدار آب مصرف شده (گرم)" ×۱۰۰

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-09-05]

[DOI: 10.18502/ssu.v31i4.13026]



نمودار۱: اثر اورلیستات و القای استرس اجتناب از آب بر مدت زمان بی‌حرکتی در تست شنای اجباری. تعداد حیوان در هر گروه ۷ عدد بود. نتایج به صورت میانگین± خطای استاندارد میانگین نشان داده شده اند و توسط روش آماری تجزیه و تحلیل واریانس یک طرفه و تست تکمیلی توکی مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفته اند. علامت * نشان دهنده اختلاف معنادار۰/۰۵> P در مقایسه با گروه C WAS می باشد. ^^^ نشان دهنده اختلاف معنادار۰/۰۰۱>P در مقایسه با گروه کنترل و ### نشان دهنده اختلاف معنادار۰/۰۰۱> P در مقایسه با گروهWAS.

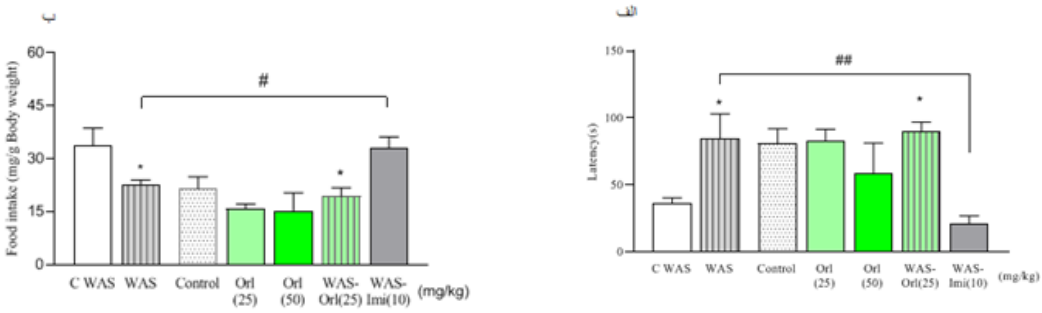
C WAS= کنترل استرس در ظرف مشابه ولی خالی از آب قرار داده شدند، WAS= استرس اجتناب از آب، Orl = اورلیستات، Imi= ایمی‌پرامین

نتایج تست ترجیح مصرف محلول سوکروز بر آب: مقادیر ترجیح سوکروز کمتر از ۶۵٪ به عنوان عدم ترجیح محلول سوکروز در نظر گرفته شده است (۱۸). همانطور که در جدول ۱ نشان داده شده است القای استرس اجتناب از آب باعث کاهش ترجیح محلول سوکروز شده است، که نشان‌دهنده بی علاقگی حیوان است. اورلیستات ترجیح مصرف سوکروز را افزایش داد و تجویز همزمان ان با القای استرس نیز نتیجه مطلوبی در افزایش ترجیح مصرف سوکروز نشان داد. افزایش ترجیح محلول سوکروز به دنبال تجویز همزمان ایمی‌پرامین و القای استرس نیز مشاهده شد.

نتایج تست اجتناب از غذاخوردن در محیط جدید: نمودار ۲ (الف و ب) نتایج تست اجتناب از غذاخوردن در محیط جدید را نشان می‌دهد که القای استرس اجتناب از آب باعث تاخیر در زمان شروع غذاخوردن حیوان شد (نمودار۲ الف) (۱۹±۸۴/۱ ثانیه در مقایسه با گروه کنترل استرس ۴/۰±۳۶/۲ ثانیه (P=۰/۰۴۳). تجویز اورلیستات به همراه القای استرس تغییر معناداری در زمان شروع غذاخوردن حیوان درمقایسه با گروه استرس تنها نداشت. این معیار به دنبال تجویز همزمان با ایمی‌پرامین در مقایسه با گروه استرس کاهش معنا داری یافت (۳۴±۱۷/۲ ثانیه P=۰/۰۰۴۷). میزان مصرف غذا در این تست به دنبال القای استرس در مقایسه با گروه کنترل کاهش یافت (۱/۲±۲۲/۸ میلی‌گرم/ گرم وزن بدن در مقایسه با گروه کنترل استرس ۴/۸±۳۳/۹ میلی‌گرم/ گرم وزن بدن، P=۰/۰۴۸). تجویز همزمان اورلیستات با استرس نیز باعث کاهش معناداری در میزان مصرف غذا در مقایسه با گروه کنترل شد (P=۰/۰۱۸) و با گروه استرس تنها تفاوتی نداشت. در حالیکه در گروه استرس همزمان با تجویز ایمی‌پرامین حیوانات غذای بیشتری استعمال نمودند که با گروه استرس تنها تفاوت معناداری داشت (۳±۳۳/۲ میلی‌گرم/ گرم وزن بدن P=۰/۰۱۲۹).

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-09-05]

[DOI: 10.18502/ssu.v31i4.13026]



نمودار۲: اثر اورلیستات و القای استرس اجتناب از آب بر زمان شروع غذاخوردن (الف) و میزان غذای مصرفی (ب) در تست تست اجتناب از غذاخوردن در محیط جدید. تعداد حیوان در هر گروه ۷ عدد بود. نتایج به صورت میانگین± خطای استاندارد میانگین نشان داده شده اند و توسط روش آماری تجزیه و تحلیل واریانس یک طرفه و تست تکمیلی توکی مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفته اند. علامت * نشان دهنده اختلاف معنادار۰/۰۵> P در مقایسه با گروه C WAS می باشد، و# ۰/۵>P<01/0 ## P نشان دهنده ی اختلاف معنادار در مقایسه با گروه C WAS. WAS= کنترل استرس در ظرف مشابه ولی خالی از آب قرار داده شدند، WAS= استرس اجتناب از آب، Orl = اورلیستات، Imi= ایمی‌پرامین

بحث

نتایج تست شنای اجباری نشان داد که اورلیستات به تنهایی تاثیر قابل‌توجهی بر مدت زمان بی‌حرکتی حیوان نداشت و تجویز آن هم‌زمان با استرس اجتناب از آب نیز تاثیر قابل‌توجهی در تغییر زمان بی‌حرکتی حیوان در مقایسه با گروه استرس تنها نداشت. به عبارت دیگر اورلیستات به تنهایی تغییری در رفتار افسردگی حیوان نداشت و همزمان با استرس نیز باعث تغییری در رفتار افسردگی نشد. در صورتی که داروی ضد افسردگی مرجع، ایمی‌پرامین باعث کاهش رفتار افسردگی به دنبال القای استرس گردید. در تست ترجیح محلول سوکروز شاهد تغییرات مطلوب اورلیستات بر رفتار بی میلی بودیم و اورلیستات مانند ایمی‌پرامین توانست بی‌میلی ناشی از استرس را برطرف نماید. نتایج تست اجتناب از غذاخوردن در محیط جدید نیز نشان دادکه اورلیستات باعث تغییری در رفتارهای افسردگی القا شده با استرس نمی‌شود. در این مطالعه بعد از ۱۴ اورلیستات و استرس باعث کاهش وزن حیوانات گردید و فقط ایمی‌پرامین تا حدودی این روند را کاهش داد. تست شنا یک مدل حیوانی حاد جهت غربالگری و شناسایی داروهای ضد افسردگی در سراسر جهان است، که در آن نا امیدی حیوان (مدت زمان بی‌حرکتی) به عنوان معیاری از افسردگی اندازه‌گیری می‌شود (۱۹). تست ترجیح مصرف سوکروز بی‌علاقگی را به عنوان معیار دیگری از افسردگی در حیوان اندازه می‌گیرد کاهش ترجیح مصرف سوکروز نشان دهنده رفتار افسردگی حیوان است (۲۰). تست اجتناب از غذاخوردن در محیط جدید، یک روش مزمن بررسی رفتار افسردگی می‌باشد از نظر اینکه که دارودرمانی با تاخیر همراه است و اینکه اختلال افسردگی یک بیماری مزمن در انسان می‌باشد شباهت بیشتری با روند بیماری در انسان دارد (۱۹،۲۰). در این تست با اندازه‌گیری زمان شروع غذاخوردن در موش سطح اضطراب حیوان و با اندازه‌گیری میزان غذای مصرف شده اشتها به عنوان معیارهای دیگری از افسردگی سنجیده می‌شوند. تست لوکوموتور جهت اطمینان از صحت نتایج تست‌های افسردگی انجام گرفت بررسی‌های افسردگی بهتر است در دوزهایی انجام شوند که تغییری در فعالیت لوکوموتور حیوان ایجاد نکنند. لذا از آنجایی که اورلیستات در دوز ۵۰mg/kg باعث کاهش فعالیت لوکوموتور حیوان گردید جهت تجویز همزمان با استرس اجتناب از آب استفاده نشد. روش القای استرس از طریق استرس اجتناب از آب یک روش شناخته شده مرسوم است که به کمک یک عامل استرس اور سایکولوژیکال طی نیم ساعت منجر به افزایش سطح هورمون‌های آدرنال و کورتیزول می‌شود (۱۵،۲۱). همانند مطالعات گذشته این روش منجر به القای افسردگی در حیوان شد از آنجایی که باعث افزایش زمان

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-09-05]
[DOI: 10.18502/ssu.v31i4.13026]

بی‌حرکتی در تست شنا، کاهش ترجیح محلول سوکروز، و افزایش زمان شروع غذاخوردن و کاهش اشتها در تست اجتناب از غذاخوردن در محیط جدید گردید (۱۵). مطالعات هم‌چنین نشان داده‌اند که تجویز مستقیم گلوکوکورتیکوییدها نظیر کورتیزول یا دگزامتازون نیز در القای افسردگی نقش دارند (۲۲,۲۳). در یک مطالعه کلینیکال اثر سیبوترامین و اورلیستات بر خلق از طریق بررسی شاخص افسردگی هامیلتون بر روی ۶۰ نفر نشان داده که درمان با سیبوترامین می‌تواند باعث افزایش خلق شود (کاهش امتیاز همیلتون) که در مقایسه با کاهش کالری دریافتی به تنهایی و درمان با اورلیستات قابل توجه بوده است (۲۴). قبلاً مطالعات نشان داده بودند که داروهای کاهش وزن ممکن است در ایجاد افسردگی نقش داشته باشند ولی ارتباط مستقیمی بین اورلیستات و افسردگی پیدا نشده است (۲۵). مطالعه حاضر برای اولین بار نشان داد که تجویز خوراکی اورلیستات به تنهایی برای ۱۴ روز باعث اختلال در تست‌های بررسی افسردگی در تست‌های حیوانی نگردید. قبلا نشان داده شده است که اورلیستات به علت عدم عبور از سد خونی مغزی تاثیر مستقیمی بر مغز ندارد (۷). اورلیستات فقط در یک گزارش موردی با ایجاد افسردگی در بیمار مرتبط بوده است (۲۶). مطالعات نشان داده‌اند که به دنبال کاهش وزن بیماران امتیازات مربوط به افسردگی هم بهبود پیدا می‌کنند (۷). در یک مطالعه‌ای که اثر اورلیستات بر خلق زنان سالم و چاق بررسی شده نشان داده شده که خلق بیماران به دنبال کاهش وزن با اورلیستات بهتر شده ولی تفاوتی با بیمارانی که فقط تحت رژیم درمانی بوده‌اند وجود نداشته (۲۴). به‌علاوه اختلال در جذب ویتامینهای محلول در جربی یا امگا ۳ در حدی نیست که اختلالات خلقی ایجاد کند ولی ممکن است مسئول حالت‌های خستگی سردرد و بی‌حالی باشد (۲۷). تجویز همزمان اورلیستات و استرس تغییری در رفتار افسردگی در حیوان نداشت در صورتی که ایمی‌پرامین به وضوح رفتارهای افسردگی را بهبود بخشید. لذا از این مطالعه استنباط می‌شود که کاربرد همزمان اورلیستات جهت کاهش وزن در شرایط پر از استرس باعث بدترشدن افسردگی نمی‌شود. در هر حال ضعف این مطالعه رفتاری در حیوان این است که اثرات روحی و روانی مثبتی که کاهش وزن و بهبود ظاهر فردی می‌تواند در انسان داشته باشد در حیوان قابل بررسی نمی‌باشد. به‌علاوه در این مطالعه رفتاری در حیوان سطوح خونی اسیدهای چرب غیر اشباع اندازه‌گیری نشد.

نتیجه‌گیری

این نتایج نشان دادند که اورلیستات به خودی خود تاثیر مستقیمی بر تغییر در رفتار افسردگی نداشت. به دنبال القای افسردگی با استرس در حیوان تجویز اورلیستات تاثیری در بهبود یا بدتر شدن رفتار افسردگی نداشت. برای بررسی‌های بیشتر اثر اورلیستات بر رفتار افسردگی تجویز اورلیستات به صورت مزمن همزمان با بررسی‌های سطوح خونی اسیدهای چرب غیر اشباع (امگا۳ و امگا۶) پیشنهاد می‌شود.

سپاس‌گزاری

این مطالعه ماحصل بخشی از پایان نامه دکترای عمومی داروسازی مصوب دانشگاه علوم پزشکی اصفهان دانشکده داروسازی (کد مصوب ۳۴۰۰۱۳۹) می‌باشد.

حامی مالی: معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

تعارض در منافع: وجود ندارد.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-09-05]

[DOI: 10.18502/ssu.v31i4.13026]

References:

1- Davidson MH, Hauptman J, DiGirolamo M, Foreyt JP, Halsted CH, Heber D, et al. ***Weight Control and Risk Factor Reduction in Obese Subjects Treated for 2 Years with Orlistat: A Randomized Controlled Trial***. JAMA 1999; 281(3): 235-42.

2- Finer N, James W, Kopelman P, Lean M, Williams G. ***One-Year Treatment of Obesity: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicentre Study of Orlistat, A Gastrointestinal Lipase Inhibitor.*** Int J Obes 2000; 24(3): 306-13.

3- McDuffie JR, Calis KA, Booth SL, Uwaifo GI, Yanovski JA. ***Effects of Orlistat on Fat-Soluble Vitamins in Obese Adolescents.*** Pharmacotherapy 2002; 22(7): 814-22.

4- Cruz-Hernandez C, Oliveira M, Pescia G, Moulin J, Masserey-Elmelegy I, Dionisi F, et al. ***Lipase Inhibitor Orlistat Decreases Incorporation of Eicosapentaenoic and Docosahexaenoic Acids in Rat Tissues.*** Nutr Res 2010; 30(2): 134-40.

5- Deacon G, Kettle C, Hayes D, Dennis C, Tucci J. ***Omega 3 Polyunsaturated Fatty Acids and the Treatment of Depression.*** Crit Rev Food Sci Nutr 2017; 57(1): 212-23.

6- de Mattos Viana B, Prais HAC, Daker MV. ***Melancholic Features Related to Rimonabant.*** Gen Hosp Psychiatry 2009; 31(6): 583-5.

7- Patten SB. ***Major Depressive Episodes and Diet Pills.*** Expert Opin Pharmacother 2002; 3(10): 1405-9.

8- Burke HM, Davis MC, Otte C, Mohr DC. ***Depression and Cortisol Responses to Psychological Stress: A Meta-Analysis.*** Psychoneuroendocrinology 2005; 30(9): 846-56.

9- Ising M, Künzel HE, Binder EB, Nickel T, Modell S, Holsboer F. ***The Combined Dexamethasone/CRH Test as a Potential Surrogate Marker in Depression.*** Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry 2005; 29(6): 1085-93.

10- Schule C. ***Neuroendocrinological Mechanisms of Actions of Antidepressant Drugs.*** J Neuroendocrinol 2007; 19: 213–26.

11- Keck M. ***Corticotropin-Releasing Factor, Vasopressin and Receptor Systems in Depression and Anxiety.*** Amino acids 2006; 31(3): 241-50.

12- Ke J, An Y, Cao B, Lang J, Wu N, Zhao D. ***Orlistat-Induced Gut Microbiota Modification in Obese Mice.*** Evid Based Complement Alternat Med 2020; 2020: 9818349.

13- Mesripour A, Golchin S. ***Vitamin B6 Antidepressant Effects are Comparable to Common Antidepressant Drugs in Bacillus-Calmette-Guerin Induced Depression Model in Mice.*** Iran J Psychiatry 2022; 17(2): 208-16.

14- Blasco-Serra A, González-Soler EM, Cervera-Ferri A, Teruel-Martí V, Valverde-Navarro AA. ***A Standardization of the Novelty-Suppressed Feeding Test Protocol in Rats***. Neurosci Lett 2017; 658: 73-8.

15- Mesripour A, Rakhshankhah P. ***A Synbiotic Mixture Ameliorates Depressive Behavior Induced by Dexamethasone or Water Avoidance Stress in a Mouse Model.*** Turk J Pharm Sci 2021; 18(1): 21-7.

16- Hemsley KM, Hopwood JJ. ***Development of Motor Deficits in a Murine Model of Mucopolysaccharidosis Type IIIA (MPS-IIIA)***. Behav Brain Res 2005; 158(2): 191-9.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-09-05]

[DOI: 10.18502/ssu.v31i4.13026]

17- Hajhashemi O, Mesripour A, Hajhashemi V. ***Vanillic Acid Prevents Interferon-Alpha and Cyclosporine A-Induced Depressant-Like Behavior in Mice.*** J Rep Pharm Sci 2022; 11(1): 59-64.

18- Strekalova T, Gorenkova N, Schunk E, Dolgov O, Bartsch D. ***Selective Effects of Citalopram in a Mouse Model Of Stress-Induced Anhedonia with a Control for Chronic Stress.*** Behav Pharmacol 2006; 17(3): 271-87.

19- Planchez B, Surget A, Belzung C. ***Animal Models of Major Depression: Drawbacks and Challenges.*** J Neural Transm (Vienna) 2019; 126(11): 1383-408.

20- Hao Y, Ge H, Sun M, Gao Y. ***Selecting an Appropriate Animal Model of Depression.*** Int J Mol Sci 2019; 20(19): 4827.

21- Million M, Taché Y, Anton P. ***Susceptibility of Lewis and Fischer Rats to Stress-Induced Worsening of TNB-Colitis: Protective Role of Brain CRF***. Am J Physiol 1999; 276(4): G1027-36.

22- Zhao Y, Ma R, Shen J, Su H, Xing D, Du L. ***A Mouse Model of Depression Induced by Repeated Corticosterone Injections.*** Eur J Pharmacol 2008; 581(1-2): 113-20.

23- Mesripour A, Alhimma F, Hajhashemi V. ***The effect of vitamin B6 on dexamethasone-induced depression in mice model of despair.*** Nutr Neurosci 2019; 22(10): 744-9.

24- Kiortsis DN, Tsouli S, Filippatos TD, Konitsiotis S, Elisaf MS. ***Effects of Sibutramine and Orlistat on Mood in Obese and Overweight Subjects: A Randomised Study.*** Nutr Metab Cardiovasc Dis 2008; 18(3): 207-10.

25- Filippatos TD, Derdemezis CS, Gazi IF, Nakou ES, Mikhailidis DP, Elisaf MS. ***Orlistat-associated adverse effects and drug interactions.*** Drug Saf 2008; 31(1): 53-65.

26- Benazzi F. ***Depression induced by orlistat (Xenical).*** Can J Psychiatry 2000; 45(1): 87.

27- Acharya NV, Wilton LV, Shakir SAW. ***Safety Profile of Orlistat: Results of a Prescription-Event Monitoring Study.*** Int J Obes (Lond) 2006; 30(11): 1645-52.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-09-05]

[DOI: 10.18502/ssu.v31i4.13026]

Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences
Vol 31| Nov 4 | July 2023

Received: 4 Dec 2022
Accepted: 5 Feb 2022

Evaluating the Effect of Orlistat Administration on Depressive Behavior in Mice Following Inducing Depression by Water Avoidance Stress Model

Nazanin Behrooz[1], Azadeh Mesripour[†2]

Original Article

Introduction: The weight-loss drugs can induce depression. Orlistat is one of the common weight-loss drugs, but preclinical studies about its effect on mood have not been performed. The aim of this study was evaluating the effect of orlistat alone and following inducing stress on mice depressive behavior.

Methods: In this fundamental-applied study, male white mice (27±2 g), in six groups having 7 animals were used. Orlistat was administered orally and imipramine (positive control) was injected intraperitonealy daily, depression was induced by the water avoidance stress (WAS) model during 14 days. The activity was evaluated by the Locomotor Activity Test, depression was assessed by measuring the immobility time during the forced swimming test (FST), food consumption in novelty suppressed feeding test (NSFT), and the sucrose preference test.

Results: Orlistat (25 mg/kg) did not change the locomotor activity. Stress increased the duration of immobility in the forced swimming test compared to the stress control group (98±2.2 seconds, $P<0.001$). The difference in immobility time between orlistat group and the control group was insignificant, the difference in immobility time between orlistat-WAS group and WAS alone group was also insignificant ($P>0.05$). The difference in the results of latency and food consumption during novelty suppressed feeding test in orlistat group compared to the control group and between orlistat-WAS group compared with the WAS alone group were insignificant. In orlistat-WAS group the sucrose preference increased (69/8 %). Imipramine reduced depressive behavior in mice.

Conclusion: Orlistat administration did not induce depressive behavior in animals and it did not augment depression when administered during WAS. Evaluating the effect of chronic orlistat administration on depressive behavior is suggested.

Keywords: Depression, Stress, Orlistat, Animal study, Weight loss.

Citation: Behrooz N, Mesripour A. **Evaluating the effect of orlistat administration on depressive behavior in mice following inducing depression by water avoidance stress model.** J Shahid Sadoughi Uni Med Sci 2023; 31(4): 6573-82.

[1] School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

[2]Pharmacology, Department of Pharmacology and Toxicology, School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

***Corresponding author: Tel:** 03137927089**, email:** a_mesripour@pharm.mui.ac.ir

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-09-05]

[DOI: 10.18502/ssu.v31i4.13026]