ORIGINAL ARTICLE

Effects of Moderate Treadmill Exercise and Fluoxetine on Spatial Memory, Anxiety, and Positive Tunnel Cells in the Hippocampus in a Rat Model of PTSD

Fereshteh Talebpour Amiri[1,2],
Mehrnoosh Behnia[3],
Mansoureh Mirzae[4,2],
Pardis Seyedpour[5],
Sara Assadpour[6,2],
Sakineh Shafia[7,2]

[1] Associate Professor, Department of Anatomy, Molecular and Cell Biology Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[2] Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[3] Medical Student, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[4] PhD in Comparative Histology, Molecular and Cell Biology Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[5] MSc Student in Psychology, Rahian Novin Danesh Higher Education Institute, Sari, Iran
[6] PhD in Pharmaceutical Sciences, Molecular and Cell Biology Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[7] Assistant Professor, Immunogenetics Research Center, Department of Physiology, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received July 6, 2021 ; Accepted October 20, 2021)

Abstract

Background and purpose: Post-traumatic stress disorder (PTSD) is a condition that develops after experiencing major trauma. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) are first-line treatment for PTSD. This study aimed at investigating the effects of moderate treadmill exercise and fluoxetine on anxiety, spatial memory, and positive tunnel cells in the hippocampus in a rat model of PTSD.

Materials and methods: We used single prolonged stress (SPS) model as an animal model for PTSD. Male and female rats were divided into two groups: Sham and SPS. After Two weeks, interventions, including treadmill exercise (4 weeks, 5 days per week), fluoxetine (10 mg/kg/day), and combined treatment were performed. Then, anxiety and memory test and tunnel assessments were done.

Results: SPS rats exhibited increased anxiety levels in light/dark box and enhanced hippocampal apoptotic cells. Male SPS rats showed impaired spatial memory in object-location memory task. Treadmill exercise, fluoxetine, and combined treatment reduced anxiety levels, improved spatial memory, and decreased positive tunnel cells in the hippocampus. Furthermore, combined treatment with fluoxetine and treadmill exercise was found to be more effective than fluoxetine alone. Female rats had more resilience than male rats.

Conclusion: Combined intervention with moderate exercise and fluoxetine is more useful in treatment of behavioral and cellular injuries in PTSD patients.

Keywords: post-traumatic stress disorder, single prolonged stress, moderate exercise, fluoxetine, spatial memory, positive tunnel cells

J Mazandaran Univ Med Sci 2021; 31 (203): 23-38 (Persian).

* **Corresponding Author: Sakineh Shafia** - Immunogenetics Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran (E-mail: srshafia@yahoo.com)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-10]

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره سی و یکم شماره 203 آذر سال 1400 (38-23)

اثرات ورزش تردمیل متوسط و فلوکستین بر حافظه فضایی، اضطراب، و سلول‌های تانل مثبت در هیپوکمپ رت مدل سندرم استرس پس از سانحه

فرشته طالب پور امیری[1و2]
مهرنوش به نیا[3]
منصوره میرزایی[4و2]
پردیس سیدپور[5]
سارا اسدپور[6و2]
سکینه شفیعا[7و2]

چکیده

سابقه و هدف: سندرم استرس پس از سانحه (PTSD) یک اختلال روانی است که به دنبال حوادث تروماتیک ایجاد می‌شود. داروهای مهارکننده انتخابی برداشت سروتونین (SSRI s) اولین خط درمانی می‌باشند. هدف این مطالعه بررسی اثر ورزش تردمیل با شدت متوسط و داروی فلوکستین و اثر توأم آنان بر رفتار اضطرابی و حافظه فضایی و همچنین بررسی سلول‌های آپوپتوزی در ناحیه هیپوکمپ در رت‌های نر و ماده مبتلا به PTSD بود.

مواد و روش‌ها: رت‌های نر و ماده به دو گروه Sham و SPS تقسیم شدند. از SPS (Single prolonged stress) به عنوان یک مدل برای القای PTSD استفاده شد. بعد از دو هفته، مداخله ورزشی (4 هفته، 5 روز در هفته)، مداخله دارویی (فلوکستین با دوز 10mg/kg/day) و مداخله توام انجام گرفت و سپس تست‌های حافظه فضایی و اضطراب و تست تانل انجام شد.

یافته‌ها: رت‌های نر و ماده با مدل SPS، افزایش سطح اضطراب را در اتاق تاریک - روشن و افزایش سلول‌های آپوپتوتیک را نشان دادند. آسیب حافظه فضایی فقط در رت‌های نر مشاهده شد. مداخله ورزش، دارو و تأثیر توأم آن‌ها سبب کاهش رفتارهای شبه اضطراب و بهبود حافظه فضایی و کاهش سلول‌های تانل مثبت شد. علاوه بر آن درمان توأم ورزش و دارو در مقایسه با درمان دارویی به تنهایی، موثرتر بود. در جنس ماده، تست‌های رفتاری نتیجه بهتری را نشان داد.

استنتاج: مداخله توأم ورزش و فلوکستین، می تواند یک روش درمانی مفیدتر در درمان آسیب‌های رفتاری و سلولی در بیماران PTSD باشد.

واژه های کلیدی: سندرم استرس پس از سانحه، استرس طولانی‌مدت تک‌واحدی، ورزش متوسط، فلوکستین، اضطراب، حافظه فضایی، سلول‌های تانل مثبت

مقدمه

قرارگیری فرد درمعرض حوادث آسیب‌رسان در طول زندگی ازقبیل تصادف، بلایای طبیعی، جنگ و... منجر به یک عارضه روانی جسمانی موسوم به عارضه استرسی بعد از تروما (Posttraumatic stress disorder: PTSD)

مولف مسئول: سکینه شفیعا - ساری: کیلومتر 17 جاده فرح آباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر(ص)، دانشکده پزشکی E-mail: srshafia@yahoo.com
1. دانشیار گروه علوم تشریح، مرکز تحقیقات بیولوژی سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
2. دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
3. دانشجوی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
4. دکترای بافت شناسی مقایسه ای، مرکز تحقیقات بیولوژی سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
5. دانشجوی کارشناسی ارشد روانشناسی، موسسه آموزش عالی راهیان نوین دانش، ساری، ایران
6. دکترای پژوهشی علوم دارویی، مرکز تحقیقات زیست شناسی سلولی و مولکولی ، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
7. استادیار، گروه فیزیولوژی، مرکز تحقیقات ایمنوژنتیک، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
تاریخ دریافت : 1400/4/15 تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : 1400/5/11 تاریخ تصویب : 1400/7/28

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-10]

می‌شود(3-1). این عارضه برسلامت و عملکرد ذهنی و جنبه‌های مختلف زندگی فرد تاثیر می‌گذارد(5،4). از علائم PTSD، تجربه مجدد و پایدار تروما، انزواطلبی، کرختی، دوری کردن از محرک‌هایی که به شکلی مرتبط با حادثه آسیب‌رسان می‌باشند، است(8-6). در این بیماران فعالیت سه ساختار مهم مغزی شامل آمیگدال، هیپوکمپ وقشر پرفرونتال تغییر می‌کند(10،9). تغییر در ساختار هیپوکمپ با اختلالاتی در شناخت و اضطراب و افسردگی همراه است. احتمال ابتلا به PTSD پس از تروما در زنان دو برابر مردان می‌باشد و همچنین مشخص شده است زنانی که در معرض تروما یا PTSD قرار گرفته‌اند، حساسیت بیش‌تر و مقاومت کم‌تری نسبت به هیجانات منفی از خود نشان می‌دهند(11،8). مشاهدات نشان داده است که اختلاف جنس، زمینه‌ساز تفاوت‌های نوروبیولوژیکی در پاسخ‌های استرس تروماتیک می‌باشد(11). با وجود مطالعات متعدد انجام شده بررسی اختلاف جنس و مدارهای نورونی آن در ابتلا به PTSD بسیار محدود می‌باشد. ورزش می‌تواند تاثیر مثبتی بر عملکرد مغز خصوصاً ناحیه هیپوکمپ داشته باشد، بنابراین می‌تواند به‌عنوان یک مداخله غیردارویی جهت مهار و درمان پاتولوژی PTSD محسوب شود(1). ورزش به‌عنوان یک عامل موثر قادر است با تأثیر بر عملکرد فیزیولوژیک بسیاری از سیستم‌ها موجب کاهش رفتارهای شبه اضطراب شود. بررسی‌ها نشان داده است که ورزش از طریق کاهش استرس اکسیداتیو(12)، بهبود عملکرد میانجی‌های عصبی مختلف مانند سروتونین(13) و نورآدرنالین(14) و BDNF (15) و عملکرد محور محور هیپوتالاموس- هیپوفیز-آدرنال (HPA)(16) می‌تواند به کاهش رفتارهای اضطرابی کمک کند.

یکی از درمان‌های رایج PTSD استفاده از مهار کننده‌های انتخابی برداشت سروتونین (SSRI s) می‌باشد. فلوکستین به عنوان یک داروی ضد افسردگی اولین خط درمانی برای مبتلایان به PTSD شناخته شده است(4)، زیرا اثربخشی آن‌ها نسبت به سایر داروها بیش‌تر است(24،1). براساس مطالعات، هیچکدام از درمان‌های دارویی و غیردارویی کاملا موثر نبوده و درصدی از بیماران، پس از درمان مجددا علائم بیماری را نشان می‌دهند(17)، بنابراین پیدا کردن راه‌های درمانی جدید که علاوه بر داشتن سودمندی بیش‌تر، کم‌ترین اثرات جانبی را داشته باشند از اهمیت بسیار برخوردار است. اثرات مثبت فعالیت فیزیکی در بیماران PTSD شناسایی شده است(7). اما این نیاز وجود دارد که ورزش موثر از نظر فرکانس و شدت و طول مدت برای درمان این افراد شناسایی شود. بر این اساس هدف از مطالعه حاضر بررسی اثر ورزش به‌عنوان یک عامل موثر در درمان بیماری‌های نورودژنراتیو به تنهایی و به‌صورت توام با داروی ضد افسردگی فلوکستین می‌باشد.

مطالعات مختلف از ورزشهایی با طول مدت بیش‌تر و سرعت متفاوت و همچنین ورزش اختیاری در درمان PTSD استفاده نموده‌اند، هدف ما در این مطالعه تعیین حداقل دوره ورزش اجباری است که قادر باشد آسیب‌های رفتاری و شیمیایی ایجاد شده پس از مواجهه با استرس را بهبود ببخشد.

مواد و روش ها

طراحی تحقیق و گروه بندی حیوانات

موش‌های بزرگ سفید آزمایشگاهی نر و ماده (ماده‌ها بدون سابقه‌ی بارداری) به تعداد 112 حیوان (56 رت نر و 56 رت ماده)، نژاد ویستار به وزن 250-200 گرم در مرکز تحقیقات حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی مازندران و در محیط با درجه حرارت 2±24 درجه سانتی‌گراد و سیکل شبانه‌روزی منظم (12 ساعت تاریکی و 12 ساعت روشنایی) نگهداری شدند و آزادانه به آب و غذا دسترسی داشتند. هر یک از گروه‌های نر و ماده به دو گروه SPS (Single prolonged stress) و Sham تقسیم شدند.

گروه Sham: رت‌هایی که در معرض SPS قرار نگرفتند و گروه SPS: رت‌هایی که در معرض SPS قرار

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-10]

گرفتند. بر روی هر یک از دو گروه Sham و SPS یکی از مداخله‌های زیر انجام می‌شود:

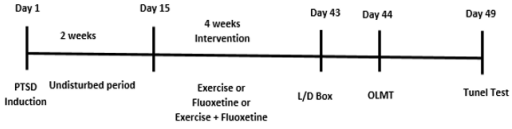
الف) گروه غیر ورزشی دریافت‌کننده حامل Sedentary-Vehicle (SED-VEH)

ب) گروه غیر ورزشی دریافت‌کننده دارو Sedentary- Fluoxetine (SED-FLX)

ج) گروه ورزشی دریافت‌کننده حامل Exercise-Vehicle (EXE-VEH)

د) گروه ورزشی دریافت‌کننده دارو Exercise-Fluoxetine (EXE-FLX)

درمجموع 8 گروه رت نر و8 گروه رت ماده (4 گروه Sham و 4 گروه SPS) (گروه/7) حیوان بررسی شدند. طراحی مطالعه در تصویر شماره 1 نشان داده شده است.



تصویر شماره 1: نمودار طراحی آزمایش ها

ایجاد PTSD به روش SPS

ایجاد مدل SPS از طریق القای 3 نوع استرس مختلف تشکیل‌شده است: محدود نمودن حیوان به مدت 2 ساعت در یک restrainer (استرس سایکولوژیک)، Forced swim به مدت 20 دقیقه (استرس فیزیکی) و بیهوشی با اتر (استرس اندوکرینولوژیک)(9).

ورزش اجباری:

14 روز پس از SPS رت‌های گروه Exercise روی یک تردمیل برقی (ساخت شرکت برج صنعت، تهران، ایران)، با شیب صفر درجه دویدند. حیوانات گروه Sedentary به اتاق آزمایش منتقل شدند، دست ورزی (handling) شدند و به‌مدت 5 دقیقه روی تردمیل خاموش باقی ماندند. حیوانات گروه ورزشی طبق پروتکل تعیین‌شده که بر اساس مطالعات قبلی بود، ورزش را انجام دادند. در طی ورزش هیچ شوکی به حیوانات داده نشد و چنان‌چه حیوانی در دستگاه آسیب می‌دید، بلافاصله خارج و تیمار می‌شد.

جهت سازش دادن حیوانات به دستگاه تردمیل، به مدت 3 روز، هرروز 15 دقیقه (5 دقیقه اول با سرعت 5 متر بر دقیقه، 5 دقیقه دوم با سرعت 10 متر بر دقیقه و 5 دقیقه سوم با سرعت 15 متر بر دقیقه) حیوانات روی دستگاه قرار گرفته و ورزش کردند. حیواناتی که مقاومت کرده و از انجام ورزش خودداری کردند، از پروسه آزمایش حذف شدند تا گروه حیوانات مورد آزمایش کاملاً یکسان باشد. ورزش به‌صورت 5 روز در هفته در طی سیکل نوری بین ساعات 9:00 صبح تا 2 بعدازظهر به مدت 4 هفته با سرعت 10 متر بر دقیقه و هر روز 30 دقیقه انجام شد(18). در هر جلسه ورزشی، بعد از 15 دقیقه ورزش یک استراحت 5 دقیقه‌ای در نظر گرفته شد.

مداخله دارویی:

داروی فلوکستین هیدروکلراید (Fluoxetine hydrochloride) (تهیه شده از لابراتوار دکتر عبیدی، تهران، ایران) استفاده شد. دوز دارو برای کلیه گروه‌های دریافت‌کننده دارو 10mg/kg/day به‌صورت حل‌شده در آب آشامیدنی بود. حیوانات گروه کنترل فقط آب آشامیدنی دریافت کردند. دوز انتخابی دارو بر اساس مطالعات قبلی انتخاب‌شده بود(19).

ارزیابی اضطراب با جعبه تاریک- روشن Light-dark box(L/D BOX) :

جعبه استفاده شده برای ارزیابی اضطراب از جنس پلکسی گلاس به ابعاد 30 × 27× 46 سانتی‌متر است که از دو بخش تاریک و روشن درست‌شده بود که با یک درب گیوتینی به یکدیگر اتصال داشتند. در بالای بخش روشن یک لامپ 100 وات تعبیه شد. بخش تاریک به رنگ مشکی بود. برای انجام تست در روز آزمایش، حیوان به مدت 5 دقیقه در بخش روشن قرار داده می‌شد. پس از 5 دقیقه، فاکتورهای زیر اندازه‌گیری شد:

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-10]

مدت‌زمان صرف شده در بخش روشن، تعداد عبور و مرور از هر دو بخش و تعداد rearing در بخش روشن. حیواناتی که اضطراب کم‌تری داشتند زمان تقریباً برابری را جهت جستجوی هر دو بخش تاریک و روشن طی می‌کردند(20).

ارزیابی حافظه مکان اشیاء (Object Location Memory Task, OLMT):

این تست جهت ارزیابی حافظه فضایی در رت استفاده می‌شود(21). در یک فضای محدود در باکس، حیوان با دو شیء مواجه می‌شدند. ابتدا مدت زمانی صرف کشف اجسام می‌شد. در مرحله بعدی قبل از قرار دادن حیوان در این مکان، موقعیت یکی از اشیا عوض می‌شد. به‌طور طبیعی حیوان مدت‌زمان بیش‌تری را صرف کشف جسم جابجا شده می‌کرد. آسیب به حافظه فضایی حیوان این واکنش را مختل می‌کرد.

شرح آزمایش: دو جسم کوچک سرامیکی (5-cm diameter and 10-cm height) در یک مکعب بزرگ به نام Open field قرار می‌گرفت. این تست در سه مرحله انجام می‌شود:

1- مرحله عادت دادن Habituation Phase: در مرحله اول، ابتدا به مدت 10 دقیقه در هر روز، به مدت 4 روز، به حیوان فرصت داده می‌شود تا با محیط Open field بدون اشیا آشنا شود.

2- مرحله تعلیم دادن Training Phase: در مرحله دوم، دو شیء کاملاً شبیه به هم در دو قسمت متفاوت از open field قرار داده‌شده و اجازه داده می‌شود تا موش‌ها به مدت 5 دقیقه با اشیا مواجه شوند.

3- مرحله تست Test Phase: در مرحله سوم (فاز تست)، بعد از 24 ساعت یک شیء به موقعیت جدید منتقل می‌شود و مدت‌زمانی‌که صرف‌کشف اجسام در موقعیت‌های قدیم و جدید می‌شود، به مدت 5 دقیقه ثبت می‌گردد. Discrimination Index (DI) یا ضریب شناخت که در این تست برای هر حیوان برابر است با : TN/TN+TF

(TN) Time exploring Novel location : مدت زمان صرف شده برای کشف موقعیت جدید

(TF) Time exploring Familiar location : مدت زمان صرف شده برای کشف موقعیت قبلی

درصد ضریب شناخت اگر در یک حافظه تشخیص فضایی دست‌نخورده در فاز تست بزرگ‌تر از 50 درصد باشد، نشان‌دهنده سپری کردن زمان بیش‌تر برای کشف موقعیت جدید می‌باشد(22).

تست تانل:

در آزمایش تانل، DNA قطعه قطعه شده در هسته را می‌توان در حین آپوپتوز تشخیص داد. این روش با استفاده از کیت In Situ Cell Death Detection Kit, POD; REF, 11684817910 انجام شد. برای انجام این تست ابتدا مغز رت خارج شد و برای 48 ساعت در فرمالین 10 درصد فیکس شد. از بافت مغز فیکس شده بعد از آبگیری، شفاف‌سازی و غوطه‌ور شدن در پارافین، سکشن هایی با 5 میکرون ضخامت تهیه شد. سپس بعد از پارافین زدایی و آب‌دهی، پراکسیداز درون زا بوسیله محلول H_2O_2 برای مدت 10 دقیقه بلاک شد. بعد با پروتئیناز K برای مدت 30 دقیقه انکوبه شدند. در مرحله بعد سکشن‌ها با مخلوط واکنشی تانل که حاوی terminal deoxynucleotidyl transferase enzyme بودند برای مدت 60 دقیقه در محیط کاملا مرطوب انکوبه شدند. بعد از بلاک کردن نمونه‌ها با BSA برای 20 دقیقه، نمونه‌ها با کروموژن DAB رنگ‌آمیزی شدند. فعالیت آپوپتوزی در بافت مغز در زیر میکروسکوپ نوری با هسته‌های مثبت که به رنگ قهوه‌ای تیره بودند تعیین شدند. دو اسلاید از هر حیوان و 5 میدان دید از هر اسلاید برای ارزیابی نیمه کمی مورد بررسی و شمارش قرار گرفت. میانگین تعداد سلول‌های آپوپتوتیک به عنوان سلول‌هایی با رنگ قهوه‌ای تیره گزارش شد.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-10]

روش تجزیه و تحلیل داده‌ها

جهت تجزیه‌وتحلیل آماری از نرم‌افزار SPSS با نسخه 22 استفاده شد. توصیف اطلاعات به‌وسیله شاخص‌های میانگین و انحراف معیار انجام شد. آزمون کولموگروف اسمیرنوف جهت بررسی نحوه توزیع داده‌ها استفاده شد. داده‌ها توسط آزمون‌های مناسب پارامتریک، آنالیز واریانس دوطرفه و سه‌طرفه بررسی شدند. همچنین داده‌های گروه‌ها با آزمون‌های تعقیبی (Post Hoc) مناسب تحت بررسی قرار گرفتند. سطح معنی‌داری در کلیه آزمایش‌ها ($P<0/05$) در نظر گرفته شد.

یافته ها

یافته‌های رفتارهای شبه اضطراب در تست Light Dark Box

تعداد ورود به ناحیه روشن TLC (Time Light Compartment) در رت‌های نر، اثر معنی‌دار SPS ($P=0/0001$، $F_{1/48}= 98/081$) و درمان ($P=0/0001$، $F_{3/48}= 14/594$) و همچنین عدم وجود تعامل معنی‌دار بین SPS و درمان ($P=0/381$، $F_{3/48}= 1/0381$) را نشان داد.

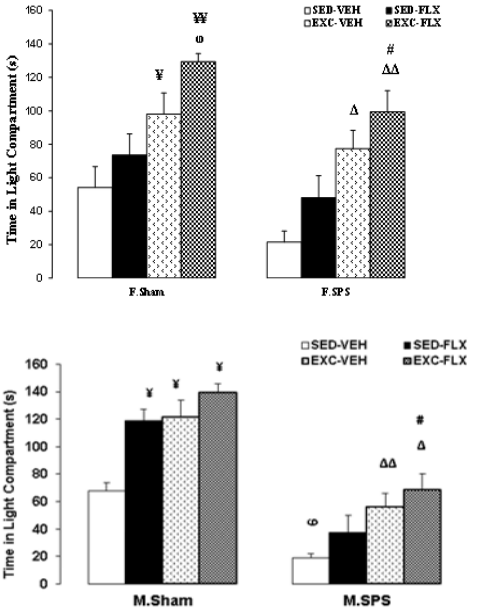
مقایسه بین گروه‌ها نشان داد که TLC در گروه M.SPS/SED-VEH به‌طور معنی‌داری از گروه M.Sham/SED-VEH ($P=0/001$) کم‌تر است و همچنین در گروه‌های M.SPS/EXC-VEH ($P=0/007$) و M.SPS/EXC-FLX ($P=0/0001$) به‌طور معنی‌داری از گروه M.SPS/SED-VEH طولانی‌تر می‌باشد.

اختلاف بین گروه‌های M.SPS/EXC-FLX و M.SPS/SED-FLX معنی‌دار بود($P=0/024$). همچنین اختلاف‌های بین گروه‌های M.Sham/SED-VEH با M.Sham/SED-FLX($P=0/0001$)و M.Sham/EXC-VEH ($P=0/0001$) و گروه M.Sham/EXC-FLX ($P=0/0001$) همه معنی‌دار بودند.

در گروه رت‌های ماده، زمان گذرانده شده در ناحیه روشن L/D box اثر معنی‌دار SPS ($P=0/001$، $F_{1/48}=10/949$) و درمان ($P=0/0001$، $F_{3/48}= 17/453$) و همچنین عدم وجود تعامل معنی‌دار بین SPS و درمان ($P=0/979$، $F_{3/48}= 0/064$) را نشان داد. مقایسه بین گروه‌ها نشان داد TLC در گروه F.Sham/SED-VEH کاهش معنی‌داری نسبت به گروه‌های F.Sham/EXC-VEH ($P=0/007$) و F.Sham/EXC-FLX ($P=0/0001$) دارد. همچنین اختلاف بین F.Sham/EXC-FLX و F.Sham/SED-FLX نیز معنی‌دار بود($P=0/001$).

همچنین اختلاف بین گروه F.SPS/SED-VEH با گروه‌های F.SPS/EXC-VEH ($P=0/002$) و F.SPS/EXC-FLX ($P=0/0001$) و نیز گروه F.SPS/EXC-FLX با گروه F.SPS/SED-FLX ($P=0/002$) هم معنی‌دار بود. در مقایسه تعداد کل ورود به ناحیه روشن بین گروه رت‌های نر و ماده، آنالیز واریانس سه‌طرفه (جنس× درمان× SPS) تعداد ورود به ناحیه روشن، نشان‌دهنده اثر معنی‌دار SPS ($P=0/0001$، $F_{1/96}=80/099$) و اثر معنی‌دار درمان ($P=0/0001$،$F_{3/96}=31/192$) و عدم اثر معنی‌دار برای جنس ($P=0/644$، $F_{1/96}=0/214$)، تعامل معنی‌دار بین جنس و SPS ($P=0/0001$،$F_{3/96}=15/350$) و عدم وجود تعامل معنی‌دار برای درمان و SPS ($P=0/733$، $F_{3/96}=0/428$) و همچنین عدم وجود تعامل معنی‌دار برای درمان و جنس ($P=0/268$، $F_{3/96}=1/326$) بود. تعامل بین سه متغیر SPS و درمان و جنس نیز معنی‌دار نبود($P=0/666$،$F_{3/96}=0/523$). باوجود این مقایسه بین گروهی نشان داد که تعداد کل ورود به ناحیه روشن در رت‌های نر در گروه‌های Sham/SED-FLX ($P=0/002$) و SPS/EXC-FLX ($P=0/036$) اختلاف معنی‌داری با رت‌های ماده در همین گروه‌ها دارد (نمودار شماره 1).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-10]



نمودار شماره 1: اثر ورزش اجباری با شدت متوسط و داروی فلوکستین برمدت حضور در ناحیه روشن در رت‌های ماده و نر مبتلابه PTSD و کنترل

(P=0/001) ω گروه M.SPS/SED-VEH نسبت به گروه M.Sham/SED-VEH

(P=0/007) ΔΔ گروه M.SPS/EXC-VEH نسبت به گروه M.SPS/SED-VEH

(P=0/0001) Δ گروه M.SPS/EXC-FLX نسبت به گروه M.SPS/SED-VEH

(P=0/024) # گروه M.SPS/EXC-FLX نسبت به گروه M.SPS/SED-FLX

(P=0/0001) ¥ گروه M.Sham/EXC-FLX و M.Sham/EXC-VEH و M.Sham/SED-FLX نسبت به گروه M.Sham/SED-VEH

(Number of Crossing: NC) در رت های نر، ماده و مقایسه دو جنس

در گروه رت های نر، داده‌های مربوط به NC، اثر معنی‌دار SPS (P=0/0001، $F_{1/48}$= 26/802) و درمان (P=0/0001، $F_{3/48}$= 12/139) و عدم وجود تعامل معنی‌دار بین فاکتورهای SPS و درمان را نشان داد (P=0/076، $F_{3/48}$= 2/385). مقایسه بین گروهی نشان داد که NC در گروه M.Sham/EXC-FLX به‌طور معناداری بیش‌تر از گروه‌های M.SPS/EXC-FLX (P=0/0001) و M.Sham/SED-VEH (P=0/0001) و M.Sham/SED-FLX (P=0/001) و M.Sham/EXC-VEH (P=0/0001) بود. همچنین NC در گروه M.SPS/SED-VEH کاهش معناداری نسبت به گروه‌های M.SPS/EXC-FLX (P=0/002)، M.SPS/EXC-VEH(P=0/015) و M.Sham/SED-VEH (P=0/007) داشت.

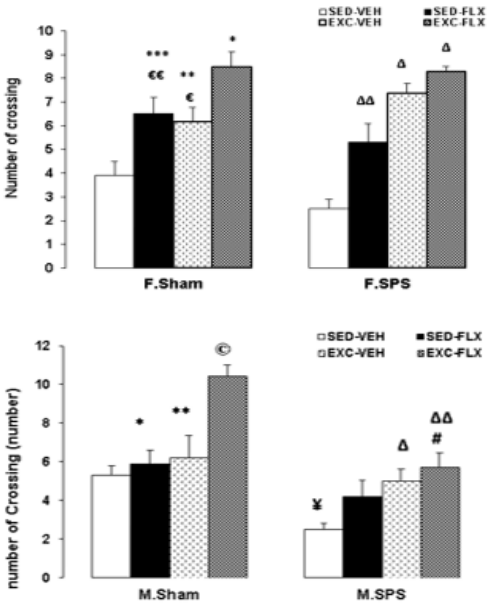
در گروه رت‌های ماده، داده‌های مربوط به NC، اثر معنی‌دار درمان (P=0/0001، $F_{3/48}$= 29/861) و عدم اثر معنی‌دار SPS (P=0/242، $F_{13/48}$= 1/389) و عدم وجود تعامل معنی‌دار بین فاکتورهای SPS و درمان را نشان داد (P=0/097، $F_{3/48}$= 2/188). مقایسه بین گروهی نشان داد که NC در گروه Sham/SED-VEH به‌طور معناداری کم‌تر از گروه‌های F.Sham/SED-FLX (P=0/002) و F.Sham/EXC-VEH (P=0/005) و F.Sham/EXC-FLX (P=0/0001) بود.

همچنین تعداد عبور بین دو کمپارتمنت در گروه F.Sham/EXC-FLX افزایش معناداری نسبت به گروه‌های F.Sham/SED-FLX (P=0/015) و F.Sham/EXC-VEH (P=0/005) داشت. علاوه بر این، NC در گروه F.SPS/SED-VEH کاهش معنی‌داری نسبت به گروه‌های F.SPS/EXC-FLX (P=0/0001) و F.SPS/EXC-VEH (P=0/0001) و F.SPS/SED-FLX (P=0/001) داشت. اختلاف بین دو گروه F.SPS/EXC-VEH و F.SPS/SED-FLX هم معنی‌دار بود (P=0/011).

در مقایسه NC بین گروه رت‌های نر و ماده، آنالیز واریانس سه‌طرفه جنس× درمان× SPS، نشان‌دهنده اثر معنی‌دار SPS (P=0/0001، $F_{1/96}$=22/882) و اثر معنی‌دار درمان (P=0/0001، $F_{3/96}$=36/354) و عدم اثر معنی‌دار برای جنس (P=0/181، $F_{1/96}$=1/803)، تعامل معنی‌دار بین جنس و SPS (P=0/001، $F_{3/96}$=10/994) و تعامل معنی‌دار برای درمان و SPS (P=0/030، $F_{3/96}$=3/073) و همچنین عدم وجود تعامل معنی‌دار برای درمان و جنس (P=0/178، $F_{3/96}$=1/659) بود. تعامل بین سه متغیر SPS و درمان و جنس نیز معنی‌دار نبود(P=0/208،

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-10]

$F_{31/96}$=1/536). باوجود این مقایسه بین گروهی نشان داد که NC در رت‌های نر در گروه‌های Sham/EXC–FLX (P=0/038)،SPS/EXC-VEH(P=0/009)و SPS/EXC-FLX (P=0/005) اختلاف معنی‌داری با رت‌های ماده در همین گروه‌ها دارد (نمودار شماره 2).



نمودار شماره 2: اثر ورزش اجباری با شدت متوسط و داروی فلوکستین بر تعداد Crossing در رت های ماده و نر مبتلابه PTSD و کنترل

(P=0/0001) Δ گروه‌های F.SPS/EXC-FLX و F.SPS/EXC-VEH نسبت به گروه F.SPS/SED-VEH

(P=0/001) Δ Δ گروه F.SPS/SED-FLX نسبت به گروه F.SPS/SED-VEH

(P=0/005) € گروه F.Sham/EXC-VEH نسبت به گروه F.Sham/EXC-FLX

(P=0/015) €€ گروه F.Sham/SED-FLX نسبت به گروه F.Sham/EXC-FLX

(P=0/0001) * گروه F.Sham/EXC-FLX نسبت به گروه F.Sham/SED-VEH

(P=0/005) ** گروه F.Sham/EXC-VEH نسبت به گروه F.Sham/SED-VEH

(P=0/002) *** گروه F.Sham/SED-FLX نسبت به گروه F.Sham/SED-VEH

Number of Rearing در رت های نر، ماده و مقایسه بین دو جنس

در گروه رت‌های نر، داده‌های NR، اثر معنادار SPS (P=0/0001، $F_{1/48}$= 50/964) و درمان (P=0/0001، $F_{3/48}$= 23/187) و همچنین تعامل معنی‌دار بین فاکتورهای SPS و درمان را نشان داد (P=0/001، $F_{3/48}$= 6/214). مقایسه بین گروه‌ها نشان داد که NR در گروه M.Sham/EXC-FLX نسبت به گروه‌های M.SPS/EXC-FLX (P=0/0001) و M.Sham/SED-VEH (P=0/0001) و M.Sham/SED-FLX (P=0/0001) و M.Sham/EXC-VEH (P=0/008) افزایش معناداری دارد. همچنین اختلاف در تعداد rearing در گروه M.Sham/EXC-VEH با گروه‌های M.Sham/SED-VEH (P=0/0001) و M.Sham/SED-FLX (P=0/0001)، M.Sham/EXC-FLX (P=0/0001) معنادار بود. همچنین اختلاف معنی‌داری درNR بین گروه M.SPS/SED-VEH با گروه‌های M.SPS/EXC-VEH (P=0/034) و M.SPS/EXC-FLX (P=0/007) مشاهده شد.

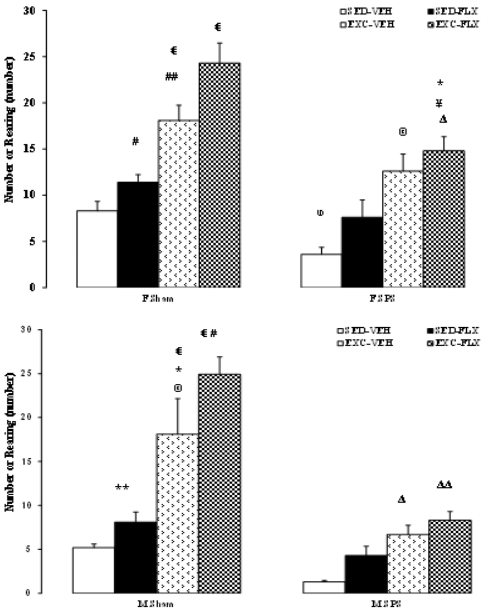
در گروه رت‌های ماده، داده‌های NR، اثر معنی‌دار SPS (P=0/0001، $F_{1/48}$=28/707) و درمان (P=0/0001، $F_{3/48}$=31/705) و همچنین عدم وجود تعامل معنادار بین فاکتورهای SPS و درمان را نشان داد (P=0/316، $F_{3/48}$= 1/194). مقایسه بین گروه‌ها نشان داد که NR در گروه F.Sham/SED-VEH اختلاف معنی‌داری با گروهF.SPS/SED-VEH (P=0/0001) دارد. همچنین مشاهده شد که اختلاف بین گروه F.Sham/SED-VEH با گروه‌های F.Sham/EXC-FLX و F.Sham/EXC-VEH با (P=0/0001) هر دو معنی‌دار می‌باشند. اختلاف بین گروه F.Sham/EXC-FLX با گروه‌های F.Sham/EXC-VEH (P=0/006) و F.Sham/SED-FLX (P=0/0001) نیز معنی‌دار بود.

مشخص گردید که NR درگروه‌های F.Sham/EXC-FLX و F.Sham/EXC-VEH افزایش معناداری نسبت به گروه‌های F.SPS/EXC-FLX (P=0/0001) و F.SPS/EXC-VEH (P=0/0015) به ترتیب دارند. NR در گروه F.SPS/EXC-FLX اختلاف معنی‌داری با گروه‌های F.SPS/SED-FLX (P=0/002) و F.SPS/SED-VEH (P=0/0001) دارد. اختلاف بین

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-10]

گروه F.SPS/SED-FLX با گروه F.SPS/EXC-VEH (P=0/026) نیز معنی‌دار بود.

در مقایسه NR بین گروه رت های نر و ماده، آنالیز واریانس سه‌طرفه جنس× درمان× SPS)، نشان‌دهنده اثر معنی‌دار SPS (P=0/0001، $F_{1/96}$=78/157) و اثر معنی‌دار درمان (P=0/0001، $F_{3/96}$=53/800) و اثر معنی‌دار برای جنس (P=0/0001، $F_{1/96}$=13/730) و عدم وجود تعامل معنی‌دار بین جنس و SPS (P=0/065، $F_{3/96}$=3/450) و تعامل معنی‌دار برای درمان و SPS (P=0/0001، $F_{3/96}$=6/514) و همچنین عدم وجود تعامل معنی‌دار برای درمان و جنس (P=0/990، $F_{3/96}$=0/038) بود. تعامل بین سه متغیر SPS و درمان و جنس نیز معنی‌دار نبود (P=0/216، $F_{3/96}$=1/504). با وجود این مقایسه بین گروهی نشان داد که NR در رت‌های نر در گروه‌های SPS/EXC-VEH (P=0/013) و SPS/EXC-FLX (P=0/007) افزایش معنی‌داری با رت‌های ماده در همین گروه دارند (تصویر شماره 3).



نمودار شماره 3: اثر ورزش اجباری با شدت متوسط و داروی فلوکستین بر تعداد rearing در رت های ماده و نر مبتلابه PTSD و کنترل

(P=0/0001) Ω گروه F.SPS/SED-VEH نسبت به گروه F.Sham/SED-VEH

(P=0/0001) Δ گروه F.SPS/EXC-FLX نسبت به گروه F.Sham/EXC-FLX

(P=0/015) © گروه F.SPS/EXC-VEH نسبت به گروه F.Sham/EXC-VEH

(P=0/0001) ¥ گروه F.SPS/EXC-FLX نسبت به گروه F.SPS/SED-VEH

(P=0/0001) € گروه F.Sham/EXC-VEH و F.Sham/EXC-FLX نسبت به گروه F.Sham/SED-VEH

(P=0/002) * گروه F.SPS/EXC-FLX نسبت به گروه F.SPS/SED-FLX

(P=0/0001) # گروه F.Sham/SED-FLX نسبت به گروه F.Sham/EXC-FLX

(P=0/006) ## گروه F.Sham/EXC-VEH نسبت به گروه F.Sham/EXC-FLX

اثر ورزش تردمیل با شدت متوسط و فلوکستین بر حافظه فضایی در OLMT در یک مدل PTSD

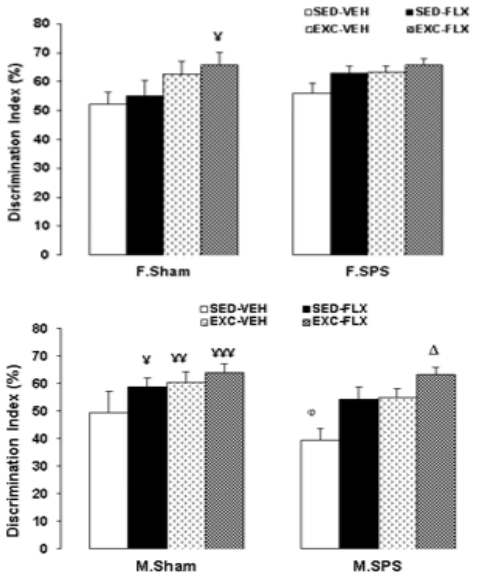
در گروه رت‌های نر آنالیز واریانس دوطرفه بر روی‌داده‌های مربوط به ضریب شناخت (DI) اثر معنادار SPS (P=0/049، $F_{1/48}$= 3/999) و درمان (P=0/0001، $F_{3/48}$= 8/58) و عدم تعامل معنادار بین SPS و درمان (P=0/521، $F_{3/48}$= 0/759) را نشان داد. با وجود این، مقایسه بین گروه‌ها نشان داد که DI در گروه M.SPS/SED-VEH به‌طور معنی‌داری کم‌تر از گروه M.Sham/SED-VEH (P=0/031)و M.SPS/M.EXC-FLX (P=0/018) می‌باشد. DI در گروه‌های M.Sham/SED-FLX (P=0/004) و M.Sham/EXC-VEH (P=0/003) و M.Sham/EXC-FLX (P=0/0001) به‌طور معنی‌داری بیش‌تر از گروه M.Sham/SED-VEH بود.

در گروه رت‌های ماده آنالیز واریانس دوطرفه بر روی داده‌های مربوط به ضریب شناخت (DI) اثر معنادار و درمان (P=0/021، $F_{3/48}$= 3/453) و عدم اثر معنی‌دار SPS (P=0/241، $F_{1/48}$= 1/398 و عدم تعامل معنادار بین SPS و درمان (P=0/740، $F_{3/48}$= 0/418) را نشان داد، با وجود این، مقایسه بین گروه‌ها نشان داد که DI در گروه F.Sham/SED-VEH به‌طور معناداری کم‌تر از گروه F.Sham/EXC-FLX (P=0/015) است.

در مقایسه ضریب شناخت بین گروه رت‌های نر و ماده، آنالیز واریانس سه‌طرفه (جنس× درمان×SPS)،

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-10]

نشان‌دهنده عدم وجود اثر معنی‌دار SPS ($F_{1/96}$=0/479 ،P=0/490) و اثر معنی‌دار درمان ($F_{3/96}$=11/438 ،P=0/0001) و اثر معنی‌دار برای جنس ($F_{1/96}$=6/741 ،P=0/010) و تعامل معنی‌دار بین جنس و SPS ($F_{3/96}$=5/182 ،P=0/024) و عدم وجود تعامل معنی‌دار برای درمان و SPS ($F_{3/96}$=0/446 ،P=0/720) و همچنین عدم وجود تعامل معنی‌دار برای درمان و جنس ($F_{3/96}$=1/115 ،P=0/345) بود. تعامل بین سه متغیر SPS و درمان و جنس نیز معنی‌دار نبود (P=0/515، $F_{3/96}$=0/765). با وجود این مقایسه بین گروهی نشان داد که ضریب شناخت در رت‌های نر در گروه SPS/SED-VEH (P=0/001) نسبت به رت‌های ماده در این گروه کاهش معنی‌داری را نشان می‌دهد (نمودار شماره 4).



نمودار شماره 4: اثر ورزش اجباری باشدت متوسط و داروی فلوکستین، بر ضریب شناخت در حافظه فضایی در رت‌های ماده و نر مبتلابه PTSD و کنترل

(P=0.031) ϕ گروه M.SPS/SED-VEH نسبت به گروه M.Sham/SED-VEH

(P=0.018) Δ گروه M.SPS/EXC-FLX نسبت به گروه M.SPS/SED-VEH

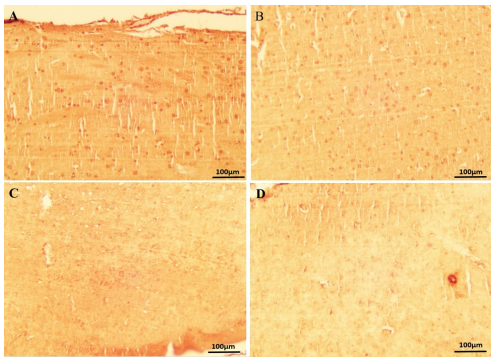
(P=0.004) ¥ گروه M.Sham/SED-FLX نسبت به گروه M.Sham/SED-VEH

(P=0.003)¥ ¥ گروه M.Sham/EXC-VEH نسبت به گروه M.Sham /SED-VEH

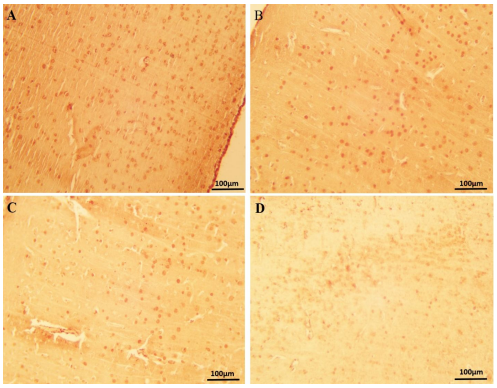
(P=0.0001) ¥¥¥ گروه M.Sham/EXC-FLX نسبت به گروه M.Sham/SED-VEH

اثر ورزش تردمیل با شدت متوسط و فلوکستین بر سلول‌های تانل مثبت در ناحیه هیپوکمپ در یک مدل PTSD

سلول‌های تانل مثبت در گروه PTSD به تعداد زیاد در هر دو گروه جنس نر و ماده دیده شد که نشان‌دهنده میزان بیش‌تر آپوپتوز در این گروه می‌باشد (تصویر شماره 2و3).



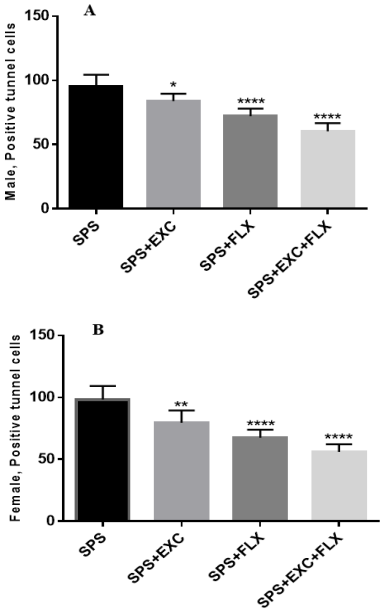
تصویر شماره 2: فتومیکروگرافی از رنگ آمیزی TUNEL در منطقه هیپوکمپ در گروه‌های مختلف آزمایشی در جنس مونث سلول‌های TUNEL مثبت پراکنده در نرون‌های پیرامیدال هیپوکمپ در رت‌های گروه PTSD (A)، سلول های TUNEL مثبت کم تر در نرون های پیرامیدال در رت‌های مدلPTSD که با ورزش(B) و یا تحت درمان با فلوکستین(C) بودند و یا درمان توام ورزش و فلوکستین که آپوپتوز بسیار کم تری را نشان دادند(D)



تصویر شماره 3: فتومیکروگرافی از رنگ آمیزی TUNEL در منطقه هیپوکمپ در گروه‌های مختلف آزمایشی در جنس مذکر. سلول‌های TUNEL مثبت پراکنده در نرون‌های پیرامیدال هیپوکمپ در رت‌های گروه PTSD (A)، سلول های TUNEL مثبت کم تر در نرون های پیرامیدال در رت های مدل PTSD که با ورزش (B) و یا تحت درمان با فلوکستین (C) بودند و یا درمان توام ورزش و فلوکستین که آپوپتوز بسیار کم تری را نشان دادند(D).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-10]

این تعداد سلول‌های تانل مثبت در گروه PTSD در مقایسه با گروه کنترل به‌طور قابل توجه‌ای بیش‌تر و معنی‌دار بوده است (P<0/0001). تعداد سلول‌های تانل مثبت با انجام ورزش و همچنین دریافت داروی فلوکستین در رت‌های با PTSD کاهش معنی‌داری در مقایسه با گروه PTSD تنها داشت. نمودار شماره 5 نشان می‌دهد در هر دو جنس داروی فلوکستین موثرتر از ورزش بود. درمان توام ورزش با فلوکستین در هر دو جنس موثرتر از مداخله تنهای آن ها بود. سلول های تانل مثبت در گروه کنترل تقریبا دیده نشد.



تصویر شماره 5: نمودار ارزیابی کمی تعداد سلول های TUNEL مثبت درمنطقه هیپوکمپ را در تمام گروه‌های دو جنس مذکر (A) و جنس مونث (B) نشان می دهد. داده ها به صورت M±SD بیان شدند.
* : معنی دار بودن را در مقایسه با گروه SPS نشان می دهد.
*: P<0/05، **: P<0/01، ****: P<0/0001 درمقایسه با گروه SPS.

بحث

در این مطالعه، رت‌های نر و ماده SPS، رفتارهای شبه اضطراب را نشان دادند. آسیب حافظه فضایی در رت‌های نر مدل SPS مشاهده شد، اما در رت‌های ماده آسیبی در حافظه فضایی دیده نشد. ورزش تردمیل با شدت متوسط، داروی فلوکستین و تأثیر توام این دو عامل باعث کاهش رفتار شبه اضطراب و همچنین آپوپتوز ناشی از SPS شد. تأثیر ورزش و ورزش و دارو به صورت توام، بیش‌تر از تأثیر دارو به تنهایی بود. ارزیابی تست تانل از ناحیه هیپوکمپ نیز تاییدکننده اثر SPS در افزایش سلول های تانل مثبت در گروه‌های بدون مداخله می‌باشد و همچنین تاثیر مثبت ورزش و دارو اثر توام آن‌ها را بر کاهش این سلول‌ها مشخص می کند. در این مطالعه رت‌های مدل SPS نسبت به گروه کنترل رفتار شبه اضطراب بیش‌تری را از خود نشان دادند، در مطالعاتی مشابه نیز رفتارهای شبه اضطراب در حیوانات SPS درتست open field و EPM و L/D box مشاهده شده است(18،25-23). در مورد علت ایجاد تغییرات رفتاری در صورت مواجهه با عوامل استرس‌زا نظرات مختلفی وجود دارد. برخی تغییر عملکرد در سیستم‌های سمپاتوآدرنال و محور HPA را عامل اصلی می‌دانند که با افزایش کورتیکوسترون پلاسما همراه است(18). گمان می‌رود که کورتیکوسترون نقش مهمی در وساطت اثرات SPS بر مغز و دیگر ارگان‌ها بازی می کند. قرار گرفتن طولانی‌مدت درمعرض گلوکوکورتیکوییدها، اثرات نوروتوکسیک بر روی سطوح مغزی درگیر در اضطراب و دپرسیون مانند نواحی هیپوکمپ و آمیگدال اعمال می کند(26). SPS باعث افزایش سطح سرمی گلوکوکورتیکوییدها شده و این افزایش تا مدت طولانی پس از SPS باقی می‌ماند(25).

آسیب هیپوکمپ نقش مهمی در شروع بیماری‌های روانپریشی و تضعیف یادگیری و حافظه دارد(1). قرار گرفتن در معرض استرس شدید همراه با آسیب این ناحیه می‌باشد. تحقیقات ارتباط نزدیک بین بیماری‌های روانپریشی مرتبط با استرس و کاهش حجم هیپوکمپ را نشان داده‌اند(27،28). تغییرات عملکردی و ساختمانی در هیپوکمپ با پاتولوژی PTSD در ارتباط می‌باشد(29)، حیوانات PTSD نشانه‌های رفتاری افسردگی، اضطراب و کاهش یادگیری و حافظه و افزایش سلول‌های تانل

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-10]

مثبت در ناحیه هیپوکمپ را نشان می‌دهند(1) که تاییدکننده نتایج مطالعه ما می‌باشد. ما مشاهده کردیم که فلوکستین در کاهش رفتار اضطرابی نقش موثری دارد. تحقیقات نشان داده‌اند که سیستم سروتونرژیک نقش مهمی در کنترل رفتارهای اضطرابی داشته(30) و فلوکستین به عنوان یکی از داروهای مهارکننده انتخابی برداشت سروتونین قادر است سطح سروتونین در مغز را افزایش دهد. افزایش در سنتز سروتونین، متابولیسم و آزادسازی آن به دنبال ورزش نیز توسط محققین گزارش شده است(31). با توجه به نقش سروتونین در کنترل رفتارهای اضطرابی، این احتمال داده شده که ورزش یا فلوکستین ازطریق تأثیر بر سیستم سروتونرژیک می‌تواند نقش مهمی در کاهش اضطراب داشته باشند(18،32). مقاطع بافتی تهیه شده در این مطالعه نیز نشان داد که فلوکستین تاثیر کاملا واضحی در کاهش سلول‌های تانل مثبت در ناحیه هیپوکمپ در هر دو جنس داشته است. احتمال داده می‌شود که کاهش آسیب بافتی در این ناحیه منجر به بهبود آسیب‌های رفتاری ایجاد شده به‌وسیله SPS شده است. در تایید مطالعه ما، در مطالعه Lee و همکاران تزریق فلوکستین به مدت 7 روز به رت‌ها پس از استرس، منجر به کاهش سلول‌های تانل مثبت در ناحیه هیپوکمپ شد(33). مطالعه شفیعا و Huang نیز تاثیر فلوکستین بر کاهش اپوپتوز در ناحیه هیپوکمپ را نشان داد(25،34). داده‌های این مطالعه تایید کرد ورزش در کاهش رفتارهای اضطرابی نقش موثری داشت. در بررسی عوامل مؤثر بر بهبود رفتارهای شبه اضطراب، ورزش با تأثیر بر عملکرد فیزیولوژیک بسیاری از سیستم‌ها در کاهش این رفتارها نقش موثری دارد. ورزش از طریق کاهش استرس اکسیداتیو(12)، بهبود عملکرد میانجی‌های عصبی مانند سروتونین(13) و نور آدرنالین(14) و BDNF (15) و عملکرد محور HPA (16) می‌تواند به کاهش رفتارهای اضطرابی کمک کند. در برخی مطالعات حیوانی نظرات متناقضی در مورد تأثیر ورزش بر اضطراب وجود دارد(12،35). درحالی‌که گروهی دیگر اثر استرس‌زای ورزش را بیان نموده‌اند(36)، در مطالعاتی مشابه و هم راستا بامطالعه ما، نیز اثر ورزش تردمیل بر کاهش رفتارهای اضطرابی و افزایش بیان BDNF در هیپوکمپ مشاهده شد(22). یافته‌های ما در این مطالعه هم راستا با مطالعات حیوانی است که نشان داده استفاده از ورزش تردمیل و فلوکستین اثر ضد اضطراب دارند(37،38). مطالعه مقاطع بافتی گروه‌های ورزشی در مطالعه ما نیز تاییدکننده اثر ورزش در کاهش آسیب بافتی در ناحیه هیپوکمپ می‌باشد.

مطالعه ما نشان داد که ورزش به‌صورت توام با فلوکستین در کاهش اضطراب القاشده توسط SPS مؤثر بودند. تأثیر فلوکستین بر اضطراب کم‌تر از ورزش و درمان توأم ورزش و فلوکستین بود. در رت‌های ماده، تأثیر توام دو مداخله بر متغیرهای TLC،NR و NC بیش از حیوانات نر بود. در مقایسه دو جنس، پاسخگویی بهتر جنس مؤنث به مداخله‌های دارویی و ورزش دیده شد که این مشاهده همسو با مطالعه محققین دیگر بود(38).

در مطالعه موجود رت‌های نر در گروه SPS آسیب طولانی‌مدت حافظه موقعیتی را نشان دادند. این یافته‌ها هم‌راستا با مطالعه‌ای است که نشان داد SPS به حافظه فضایی رت‌ها آسیب می‌زند(18،24،39). Ji و Goswami نیز نشان داده‌اند که بیماران PTSD، هیپوکمپ کوچک‌تری داشته و آسیب در حافظه کاری و دیگر مهارت‌های مرتبط با هیپوکمپ را نشان می‌دهند(40،41).

در این مطالعه، مشاهده شد که در گروه SPS رت‌های نر، با توجه به آسیب هیپوکمپ به دلیل استرس اعمال شده، فقط به مداخله توأم پاسخ‌داده‌شد. ورزش ارادی و غیرارادی باعث افزایش حافظه فضایی و شناختی در جوندگان بالغ می‌شود و با تغییرات نوروپلاستیسیتی در نواحی مختلف مغز بر اشکال مختلف یادگیری و حافظه تأثیر می‌گذارند(42-44). هم راستا با مطالعه ما بیان شده است که ورزش تردمیل باعث کاهش آسیب حافظه و رفتارهای هیجانی پس از PTSD می‌شود و این عمل را از طریق افزایش تکثیر

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-10]

سلولی در هیپوکمپ انجام می‌دهد(45،46). در رت‌های ماده، SPS باعث آسیب به حافظه فضایی نشد و مداخله‌های انجام‌شده بر روی رت‌های SPS نیز تأثیر معناداری بر بهبود حافظه فضایی نداشت. در گروه Sham ورزش و فلوکستین باهم قادر به بهبود حافظه فضایی شدند و هیچیک از این دو فاکتور به‌تنهایی اثر معنی‌داری بر بهبود حافظه فضایی در گروه Sham نداشتند. در مقایسه بین رت‌های نر و ماده، تنها اختلاف مشاهده شده، آسیب بیش‌تر حافظه فضایی در رت‌های نر در مقایسه با رت‌های ماده تحت تأثیر SPS بود. Conrad نیز اثر استرس حاد را بر روی حافظه فضایی در رت های نر و ماده بررسی نمود و نشان داد که استرس حاد باعث آسیب حافظه فضایی در رت‌های نر می‌شود، درحالی‌که باعث بهبود این شکل از حافظه در رت‌های ماده می‌گردد، اثرات متفاوت استرس بر روی حافظه در دو جنس مختلف با میزان استرویدهای تخمدانی در طی فازهای مختلف سیکل استروس ارتباط دارد(47). در مطالعه شفیعا نیز SPS منجر به آسیب حافظه شناختی و حافظه فضایی مرتبط با هیپوکمپ در تست T-maze در رت‌های نر شد و ورزش و داروی فلوکستین به‌صورت توام در بهبود حافظه نقش داشت(48،25). مطالعه بر روی مدل‌های حیوانی تاثیر فاکتورهای بیولوژیکی را در زمینه پاسخگویی متفاوت دو جنس به استرس نشان داده است(49).

درمجموع، بر اساس نتایج به‌دست‌آمده رت های نر نسبت به رت‌های ماده واکنش شدیدتری به SPS بروز دادند، حتی ممکن است مدل‌های حیوانی موجود برای رت‌های ماده مناسب نباشند و رت‌های ماده به‌طور متفاوتی این استرس‌ها را درک می‌کنند، بنابراین گسترش پروتکل‌های رفتاری جدید برای ارزیابی تغییرات رفتاری در جنس مؤنث پس از مواجهه با استرس، مورد نیاز است.

سپاسگزاری

این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی مستخرج از پایان‌نامه مصوب به شماره 3194 متعلق به دانشجوی رشته پزشکی خانم مهرنوش به نیا می‌باشد که از محل معاونت تحقیقات و فن‌آوری دانشگاه علوم پزشکی مازندران (مرکز تحقیقات ایمونوژنتیک) تامین اعتبار شده است و دارای کد اخلاق به شماره IR.MAZUMS.REC.1398.1070 می‌باشد.

References

1. Seo JH, Park HS, Park SS, Kim CJ, Kim DH, Kim TW. Physical exercise ameliorates psychiatric disorders and cognitive dysfunctions by hippocampal mitochondrial function and neuroplasticity in post-traumatic stress disorder. Experimental neurology 2019; 322(113043).
2. Jia Y, Han Y, Wang X, Han F. Role of apoptosis in the post-traumatic stress disorder model-single prolonged stressed rats. Psychoneuroendocrinology 2018; 95: 97-105.
3. Tseilikman V, Komelkova M, Lapshin M, Alliluev A, Tseilikman O, Karpenko M, et al. High and low anxiety phenotypes in a rat model of complex post-traumatic stress disorder are associated with different alterations in regional brain monoamine neurotransmission. Psychoneuroendocrinology 2020; 117: 104691.
4. Hendriksen H, Olivier B, Oosting RS. From non-pharmacological treatments for post-traumatic stress disorder to novel therapeutic targets. European Journal of Pharmacology. 2014; 732: 139-158.
5. Meiser-Stedman R, McKinnon A, Dixon C, Boyle A, Smith P, Dalgleish T. A core role for cognitive processes in the acute onset and maintenance of post-traumatic stress in children and adolescents. J Child Psychol

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-10]

Psychiatry 2019; 60(8): 875-884.

6. Lee B, Lee H. Systemic administration of curcumin affect anxiety-related behaviors in a rat model of posttraumatic stress disorder via activation of serotonergic systems. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine 2018; 2018: 12.
7. Vancampfort D, Richards J, Stubbs B, Akello G, Gbiri CA, Ward PB, et al. Physical activity in people with posttraumatic stress disorder: A systematic review of correlates. J Phys Act Health 2016; 13(8): 910-918.
8. Albrechet-Souza L, Schratz CL, Gilpin NW. Sex differences in traumatic stress reactivity in rats with and without a history of alcohol drinking. Biol Sex Differ 2020; 27: 1-11.
9. Lee B, Choi GM, Sur B. Silibinin prevents depression-like behaviors in a single prolonged stress rat model: the possible role of serotonin. BMC Complement Med Ther 2020; 20(70): 1-12.
10. Malivoire BL, Girard TA, Patel R, Monson CM. Functional connectivity of hippocampal subregions in PTSD: relations with symptoms. BMC Psychiatry 2018; 18(1): 129.
11. Pooley AE, Benjamin RC, Sreedhar S, Eagle AL, Robison AJ, Mazei-Robison MS, et al. Sex differences in the traumatic stress response: PTSD symptoms in women recapitulated in female rats. Biol sex differ 2018; 9(1): 31.
12. Salim S, Sarraj N, Taneja M, Saha K, Tejada-Simon MV, Chugh G. Moderate treadmill exercise prevents oxidative stress-induced anxiety-like behavior in rats. Behav Brain Res 2010; 208(2): 545-552.
13. Greenwood BN, Kennedy S, Smith TP, Campeau S, Day H, Fleshner M. Voluntary freewheel running selectively modulates catecholamine content in peripheral tissue and c-Fos expression in the central sympathetic circuit following exposure to uncontrollable stress in rats. Neuroscience 2003; 120(1): 269-281.
14. Stranahan AM, Zhou Y, Martin B, Maudsley S. Pharmacomimetics of exercise: novel approaches for hippocampally-targeted neuroprotective agents. Curr med chem 2009; 16(35): 4668-4678.
15. Li Y, Luikart BW, Birnbaum S, Chen J, Kwon C-H, Kernie SG, et al. TrkB regulates hippocampal neurogenesis and governs sensitivity to antidepressive treatment. Neuron 2008; 59(3): 399-412.
16. Droste SK, Schweizer MC, Ulbricht S, Reul J. Long-Term Voluntary Exercise and the Mouse Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical Axis: Impact of Concurrent Treatment with the Antidepressant Drug Tianeptine. J neuroendocrinol 2006; 18(12): 915-925.
17. Hendriksen H, Prins J, Olivier B, Oosting RS. Environmental enrichment induces behavioral recovery and enhanced hippocampal cell proliferation in an antidepressant-resistant animal model for PTSD. PLoS One 2010; 5(8): e11943.
18. Patki G, Li L, Allam F, Solanki N, Dao AT , Alkadhi K, et al. Moderate treadmill exercise rescues anxiety and depression-like behavior as well as memory impairment in a rat model of posttraumatic stress disorder. Physiol Behav 2014; 130: 47-53.
19. Han F, Xiao B, Wen L, Shi Y. Effects of fluoxetine on the amygdala and the hippocampus after administration of a single prolonged stress to male Wistar rates: In vivo proton magnetic resonance spectroscopy findings. Psychiatry Res 2015; 232(2): 154-161.
20. Belovicova K, Bogi E, Csatlosova K, Dubovicky M. Animal tests for anxiety-like and depression-like behavior in rats. Interdiscip Toxicol 2017; 10(1): 40-43.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-10]

21. Wang W, Li S, Dong H-p, Lv S, Tang Y-y. Differential impairment of spatial and nonspatial cognition in a mouse model of brain aging. Life Sciences 2009; 85(3): 127-135.
22. Hoffman JR, Ostfeld I, Kaplan Z, Zohar J, Cohen H. Exercise Enhances the Behavioral Responses to Acute Stress in an Animal Model of PTSD. Medicine and science in sports and exercise 2015;47(10): 2043-2052
23. Su AS, Zhang JW, Zou J. The anxiolytic-like effects of puerarin on an animal model of PTSD. Biomed Pharmacother 2019; 115: 108978.
24. Tanaka K-I, Yagi T, Nanba T, Asanuma M. Application of single prolonged stress induces post-traumatic stress disorder-like characteristics in mice. Acta Medica Okayama 2018; 72(5): 479-85.
25. Shafia S, Vafaei AA ,Samaei SA, Bandegi AR, Rafiei A, Valadan R, et al. Effects of moderate treadmill exercise and fluoxetine on behavioural and cognitive deficits, hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction and alternations in hippocampal BDNF and mRNA expression of apoptosis–related proteins in a rat model of post-traumatic stress disorder. Neurobiol learn mem 2017; 139: 165-178.
26. MacQueen GM, Campbell S, McEwen BS, Macdonald K, Amano S, Joffe RT, et al. Course of illness, hippocampal function, and hippocampal volume in major depression. Proc Natl Acad Sci USA 2003; 100(3): 1387-1392.
27. Woon FL, Sood S, Hedges DW. Hippocampal volume deficits associated with exposure to psychological trauma and posttraumatic stress disorder in adults: a meta-analysis. Prog NeuroPsychopharmacol Biol Psychiatry 2010; 34(7): 1181-1188.
28. McEwen BS. Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. Physiol Rev 2007; 87(3): 873-904.
29. Hughes KC, Shin LM. Functional neuroimaging studies of post-traumatic stress disorder. Expert Rev Neurother 2011; 11(2): 275-285.
30. Charney DS, Woods SW, Goodman WK, Heninger GR. Serotonin function in anxiety. Psychopharmacology 1987; 92(1): 14-24.
31. Dey S, Singh RH, Dey P. Exercise training: significance of regional alterations in serotonin metabolism of rat brain in relation to antidepressant effect of exercise. Physiol Behav 1992; 52(6): 1095-1099.
32. Wang W, Liu Y, Zheng H, Wang HN, Jin X, Chen YC, et al. A modified single-prolonged stress model for post-traumatic stress disorder. Neurosc Lett 2008; 441(2): 237-241.
33. Lee H, Kim J, Yim S, Kim M, Kim S, Kim Y, et al. Fluoxetine enhances cell proliferation and prevents apoptosis in dentate gyrus of maternally separated rats. Mol psychiatry 2001; 6(6): 725-728.
34. Huang M, Liang Y, Chen H, Xu B, Chai C, Xing P. The role of fluoxetine in activating Wnt/β-catenin signaling and repressing β-amyloid production in an Alzheimer mouse model. Front Aging Neurosci 2018; 10: 164.
35. Binder E, Droste SK, Ohl F, Reul JM. Regular voluntary exercise reduces anxiety-related behaviour and impulsiveness in mice. Behav Brain Res 2004; 155(2): 197-206.
36. Cacciaglia R, Krause-Utz A, Vogt MA, Schmahl C, Flor H, Gass P. Voluntary exercise does not ameliorate context memory and hyperarousal in a mouse model for post-traumatic stress disorder (PTSD). The World Journal of Biological Psychiatry 2013; 14(5): 403-409.
37. Burghardt PR, Fulk LJ, Hand GA, Wilson MA. The effects of chronic treadmill and

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-10]

wheel running on behavior in rats. Brain Res 2004; 1019(1-2): 84-96.

38. Keller SM, Schreiber WB, Stanfield BR, Knox D. Inhibiting corticosterone synthesis during fear memory formation exacerbates cued fear extinction memory deficits within the single prolonged stress model. Behav Brain Res 2015; 287: 182-186.
39. Abush H, Akirav I. Cannabinoids ameliorate impairments induced by chronic stress to synaptic plasticity and short-term memory. Neuropsychopharmacology 2013; 38(8): 1521-1534.
40. Ji L-L, Tong L, Xu B-K, Fu C-H, Shu W, Peng J-B, et al. Intra-hippocampal administration of ZIP alleviates depressive and anxiety-like responses in an animal model of posttraumatic stress disorder. Behav Brain Funct 2014; 10(1): 28.
41. Goswami S, Samuel SK, Rodríguez Sierra O, Cascardi M, Paré D. A rat model of post-traumatic stress disorder reproduces the hippocampal deficits seen in the human syndrome. Front Behav Neurosci 2012; 6: 1-8.
42. Vivar C, Potter MC, van Praag H. All about running: synaptic plasticity, growth factors and adult hippocampal neurogenesis. Curr Top Behav Neurosci 2013; 15: 189-210.
43. Ang ET, Dawe GS, Wong PT, Moochhala S, Ng Y-K. Alterations in spatial learning and memory after forced exercise. Brain Res 2006; 1113(1): 186-193.
44. Liu YF, Chen Hi, Wu CL, Kuo YM, Yu L, Huang AM, et al. Differential effects of treadmill running and wheel running on spatial or aversive learning and memory: roles of amygdalar brain-derived neurotrophic factor and synaptotagmin I. J Physiol 2009; 587(Pt 13): 3221-3231.
45. Kim BK, Seo JH. Treadmill exercise alleviates post-traumatic stress disorder-induced impairment of spatial learning memory in rats. J Exerc Rehabil 2013; 9(4): 413-419.
46. Sun L, Cui K, Xing F, Liu X. Akt dependent adult hippocampal neurogenesis regulates the behavioral improvement of treadmill running to mice model of post-traumatic stress disorder. Behav Brain Res 2020; 379: 112375.
47. Conrad CD, Jackson JL, Wieczorek L, Baran SE, Harman JS, Wright RL, et al. Acute stress impairs spatial memory in male but not female rats: influence of estrous cycle. Pharmacol Biochem Behav 2004; 78(3): 569-579.
48. Shafia S, Vafaei AA, Rashidy Pour A. Effects of Moderate Treadmill Exercise and Fluoxetine on Spatial Memory and Serum BDNF Levels in an Animal Model of Post-traumatic Stress Disorder. J Mazandaran Univ Med Sci 2019; 29(179): 1-17 (Persian).
49. Bangasser DA, Valentino RJ. Sex differences in stress-related psychiatric disorders: neurobiological perspectives. Front Neuroendocrinol 2014; 35(3): 303-319.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-10]