

Effects of Moderate Treadmill Exercise on Anxiety and Serum Corticosterone and IGF-1 Levels in A Rat Model of Post-Traumatic Stress Disorder

Sakineh Shafia¹,
Masome Ahmadi Veshki²,
Moslem Mohammadi³,
Pardis Seyedpour⁴

¹Assistant Professor, Department of Physiology, Immunogenetics Research Center, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

²Medical Student, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

³Associate Professor, Department of Physiology, Molecular and Cell Biology Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁴MSc Student in Psychology, Rahian Novin Danesh Higher Education Institute, Sari, Iran

(Received November 14, 2021 ; Accepted January 9, 2022)

Abstract

Background and purpose: Post-traumatic stress disorder (PTSD) is a psychotic illness caused by different types of stressors and is associated with high economic and psychological burdens on health systems. Physiological studies of the brain have shown that serum corticosterone and insulin-like growth factor 1 (IGF-1) levels have important roles during brain damage and trauma to the nervous system. In this project, we studied the effect of exercise as an effective factor on improving anxiety and serum levels of corticosterone and IGF-1 in male PTSD rats.

Materials and methods: In this experimental study, single prolonged stress (SPS) was used to induce PTSD in male Wistar rats. The animals were divided into two groups: Sham (Non-SPS [NSPS]) and SPS. The two groups were then divided into two subgroups and one of the subgroups in each group did the exercise after two weeks which continued for four weeks according to the following program: moderate treadmill exercise, 5 days a week; the first two weeks 10m/min and the second two weeks 15m/min). Then, anxiety test was performed by open field test and serum levels of IGF-1 and corticosterone were measured using Eliza.

Results: The rats in SPS group exhibited increased anxiety levels in open field test, decreased serum IGF-1 levels, and increased serum corticosterone levels compared with the controls. Moderate treadmill exercise alleviated SPS-induced alterations, anxiety, and IGF-1 and corticosterone levels.

Conclusion: Moderate exercise could be used as a useful complementary treatment in behavioral and molecular injuries in PTSD patients.

Keywords: PTSD, single prolonged stress, moderate exercise, anxiety, IGF-1, corticosterone

J Mazandaran Univ Med Sci 2022; 31 (205): 1-16 (Persian).

* **Corresponding Author: Moslem Mohammadi** - Molecular and Cell Biology Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran (E-mail: mohammadimo@yahoo.com)

اثرات ورزش تردمیل با شدت متوسط بر میزان اضطراب و سطوح سرمی IGF-1 و کورتیکوسترون در رت‌های مبتلا به استرس پس از سانحه

سکینه شفیعا¹

معصومه احمدی وشکی²

مسلم محمدی³

پردیس سیدپور⁴

چکیده

سابقه و هدف: اختلال استرس پس از سانحه (Post-traumatic stress disorder: PTSD) یک بیماری روانپزشکی است که در صورت مواجهه با عوامل استرس‌زا رخ می‌دهد و بار اقتصادی و روانی زیادی را برای نظام سلامت جامعه دارد. مطالعات فیزیولوژیکی مغز نشان داده که فاکتور رشد شبه انسولینی IGF-1 و کورتیکوسترون نقش مهمی در فرایندهای آسیب‌های مغزی و تروماهای وارده به سیستم عصبی دارند. در مطالعه حاضر اثرات فعالیت بدنی به‌عنوان روشی مؤثر در بهبود اضطراب و سطوح سرمی IGF-1 و کورتیکوسترون در موش‌های صحرایی نر مبتلا به PTSD بررسی شد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی ابتدا 40 سر موش صحرایی نر نژاد ویستار به دو گروه Sham (NSPS) و SPS تقسیم شدند. از روش استرس طولانی مدت واحد (SPS) برای ایجاد مدل حیوانی PTSD استفاده شد. سپس هر یک از دو گروه به گروه ورزشی و غیر ورزشی تقسیم شدند. پس از دو هفته، حیوانات به مدت 4 هفته (5 روز در هفته) (2 هفته اول با سرعت 10 متر در دقیقه و 2 هفته دوم با سرعت 15 متر در دقیقه) تحت ورزش با شدت متوسط روی تردمیل قرار گرفتند. سپس رفتارهای اضطرابی با استفاده از آزمون میدان باز بررسی و سطح سرمی IGF-1 و کورتیکوسترون با کیت الایزا اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: موش‌های PTSD افزایش سطح اضطراب در آزمون میدان باز و کاهش سطح IGF-1 و افزایش سطح کورتیکوسترون را در مقایسه با حیوانات کنترل نشان دادند. ورزش با شدت متوسط روی تردمیل تغییرات ناشی از SPS در رفتارهای اضطرابی و ناهنجاری‌های بیوشیمیایی را کاهش داد.

استنتاج: فعالیت بدنی می‌تواند به عنوان یک درمان مکمل مفید برای کاهش رفتارهای اضطرابی و ناهنجاری‌های بیوشیمیایی در بیماران مبتلا به PTSD در نظر گرفته شود.

واژه‌های کلیدی: اختلال استرس پس از سانحه، استرس طولانی مدت واحد، ورزش متوسط، اضطراب، IGF-1، کورتیکوسترون

مقدمه

استرس منجر به پاسخ‌های اندوکراین و نورونی را به دنبال دارد. با وجود این وقتی استرس افزایش می‌دهد می‌شود که سازش‌های هموستاتیک و رفتاری پیدا می‌کند منجر به پاسخ‌های ناهنجار پاتوفیزیولوژیک در

مؤلف مسئول: مسلم محمدی - ساری: کیلو متر 17 جاده خزر آباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم، دانشکده پزشکی E-mail: mohammadimo@yahoo.com

1. استادیار، گروه فیزیولوژی، مرکز تحقیقات ایمونونیتیک، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

2. دانشجوی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

3. دانشیار، گروه فیزیولوژی، مرکز تحقیقات بیولوژی سلولی و مولکولی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

4. دانشجوی کارشناسی ارشد روانشناسی، موسسه آموزش عالی راهیان نوین دانش، ساری، ایران

تاریخ دریافت: 1400/8/22 تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: 1400/9/7 تاریخ تصویب: 1400/10/19

بر فعالیت‌های شناختی از طریق افزایش نورون‌زایی در هیپوکمپ، افزایش شکل‌پذیری سیناپس‌ها و نیز افزایش رهایش فاکتورهای رشد اعمال می‌شود (20,19). تغییرات بیوشیمیایی و فیزیولوژیکی که به دنبال ورزش رخ می‌دهند، نقش مهمی در وساطت اثر ورزش بر عملکرد و ساختار مغز بازی می‌کنند (21). فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز (Brain-derived neurotrophic factor: BDNF) و فاکتور رشد شبه انسولینی-1 (Insulin-like growth factor 1: IGF-1) نقش مهمی در میانجیگری اثرات ورزش بر مغز بازی می‌کنند. در زمان ورزش سطح این دو فاکتور در محیط بدن و در مغز افزایش پیدا می‌کند (22). ورزش با افزایش سطح این فاکتورها اثر شادی‌آور خود را اعمال می‌کند. استرس مزمن در موش‌ها منجر به کاهش سطح IGF-1 و فعالیت ناحیه هیپوکمپ شد. دوره‌ای از ورزش شدید توانست منجر به افزایش ساخت IGF-1 در مغز و کبد موش‌ها و بهبود عملکرد هیپوکمپ شود (23-25). IGF-1 پلی‌پپتیدی متشکل از 70 اسید آمینه است و اغلب از کبد ترشح می‌شود و نقش اندوکرین را بازی می‌کند و می‌تواند به روش ترانس‌سیتوز از سد بین خون و مغز عبور کند، بیان آن در سلول‌های مختلفی از جمله سیستم اعصاب مرکزی گزارش شده است (26). با توجه به اثرات مشابه هورمون رشدی IGF-1، به آن سوماتومدین C نیز می‌گویند (27). این فاکتور پروتئینی اثرات گسترده‌ای بر بدن از جمله رشد، تکامل، متابولیسم و تنظیم طول عمر دارد (28,29). اثرات این فاکتور بر تکامل و رشد مغزی (30) در نواحی کورتکس، هیپوکمپ، مخچه و هیپوتالاموس (31,32) از طریق گیرنده‌های کلسیمی و سیستم گابا‌ترژیک مشاهده شده است (33). از طرفی این فاکتور اثرات تنظیم‌کننده‌ای بر مرگ سلولی دارد، اثرات این فاکتور با میانجیگری بر فاکتورهای محافظتی چون نوریتین به اثبات رسیده است (34). افزایش سطح IGF-1 پس از ضربه به سر، نقش محافظتی آن را نشان می‌دهد (35). ارتباط معکوس پاسخ‌های شبه اضطراب به استرس مواجهه با صیاد با سطح IGF-1 در موش‌ها نشان داده شده است (36).

سیستم‌های جامعیت دهنده استرس در مغز و پیشرفت ناهنجاری‌های مرتبط با استرس مانند سندرم استرس پس از سانحه (Post-traumatic stress disorder: PTSD) می‌گردد (1). اختلال استرس پس از سانحه (PTSD) یک اختلال روانی و رفتاری ناتوان‌کننده است که می‌تواند به دلیل قرار گرفتن در معرض یک رویداد آسیب‌زا مانند تجاوز جنسی، جنگ، تصادفات رانندگی، کودک آزاری، خشونت خانگی یا سایر موارد تهدیدکننده سلامت انسان ایجاد شد (2-4). PTSD یک بیماری روانپزشکی القا شده توسط تروما می‌باشد که به وسیله علائمی مانند تجربه مداوم و آزاردهنده تروما، افکار منفی، انزوایی، برانگیختگی و ترس و اضطراب مشخص می‌گردد (5-8). برانگیختگی و عملکرد غیرطبیعی محور HPA (Hypothalamic Pituitary Adrenal) با پیشرفت علائم PTSD و تغییرات واضح در رفتار و علائم شبه اضطراب همراه است (7). PTSD منجر به ایجاد تغییرات بیوشیمیایی در بدن می‌شود که از جمله می‌توان به ناهنجاری در محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال (HPA) و کاهش سطح نوروپپتید Y (NPY) و سروتونین اشاره کرد. کاهش سطح NPY یا سروتونین می‌تواند دلیل افزایش اضطراب در این افراد باشد (9). افکار آزاردهنده، افزایش تحریک‌پذیری، پرخاشگری و تمایل به خودکشی نیز از علائم کاهش سروتونین می‌باشند (10). درمان‌های رایج PTSD شامل درمان‌های دارویی و غیر دارویی است و براساس نتایج یک مطالعه متاآنالیز، هیچ‌یک از روش‌های فوق بر دیگری ارجحیت نداشته و علائم بیماری در بخشی از بیماران پس از درمان برمی‌گردد (11,12). اثرات مثبت ورزش بر بیماری‌هایی مانند امراض روانی، مغزی، قلبی - عروقی، عضلانی - اسکلتی، متابولیک و بدخیمی‌ها به اثبات رسیده است (13-15). ورزش اثرات مفیدی بر عملکرد و شکل‌پذیری سیستم عصبی داشته و علاوه بر پیشگیری از آسیب نورون‌ها در بیماری‌های مختلف از قبیل پارکینسون و آلزایمر، هم‌زمان تولید نورون‌های جدید را نیز افزایش می‌دهد (16-18). اثرات مثبت ورزش

در بررسی عوامل مؤثر بر بهبود رفتارهای شبه اضطراب، ورزش به عنوان عاملی که قادر است با تأثیر بر عملکرد فیزیولوژیک بسیاری از سیستم‌ها موجب کاهش این رفتارها شود، از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. بررسی‌ها نشان داده است که ورزش از طریق کاهش استرس اکسیداتیو (41)، بهبود عملکرد میانجی‌های عصبی مانند سروتونین (42)، نورآدرنالین (43) و BDNF (44) و عملکرد محور HPA (45) می‌تواند به کاهش رفتارهای اضطرابی کمک کند. در این مطالعه به دنبال انجام ورزش اجباری در موش‌های آزمایشگاهی که دچار PTSD شده‌اند، تغییرات رفتارهای اضطرابی و سطوح سرمی IGF-1 و کورتیکوسترون بررسی شد. هدف این مطالعه یافتن یک پروتکل ورزشی مناسب جهت بهبود علائم بیماری PTSD از طریق تغییر سطوح IGF-1 و کورتیکوسترون بود.

حیوانات و گروه‌بندی آن‌ها

در این مطالعه از 40 سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با میانگین وزنی 200-250 گرم استفاده شد (10 حیوان در هر گروه). حیوانات در درجه حرارت محیط حدود 24 ± 1 درجه سانتی‌گراد با دوره نوری طبیعی (12 ساعت روشنایی و 12 ساعت تاریکی) در حیوان‌خانه دانشگاه علوم پزشکی مازندران نگهداری شدند و در طول دوره آزمایش نیز آزادانه به آب و غذا دسترسی داشتند. تمام آزمایش‌ها با رعایت اصول اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی مصوب کمیته اخلاق پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مازندران (کد اخلاق: IR.MAZUNS.REC.1398.6610) انجام شد.

حیوانات به‌طور تصادفی به گروه‌های زیر تقسیم شدند (4 گروه (2 گروه Sham و 2 گروه SPS))؛ گروه Sham: رت‌هایی که در معرض روش استرس طولانی‌مدت واحد (single prolonged stress: SPS) قرار نگرفتند و به دو گروه تقسیم شدند:

- 1) گروه غیرورزشی (Sedentary (SED)
- 2) گروه ورزشی (به مدت 4 هفته، هفته ای 5 روز) Exercise (EXE)

فعالیت و ورزش فیزیکی از طریق افزایش BDNF، IGF-1 و Vasoactive Endothelial Growth Factor (فاکتور رشد اندوتلیال عروقی) (VEGF) بر مکانیسم‌های متعدد مرتبط با شناخت در مغز اثر می‌گذارند. IGF-1 از طریق کنترل عملکرد BDNF و VEGF واسطه تأثیر ورزش بر سلامت مغز می‌باشد. در انسان‌ها سطح IGF-1 در پاسخ به فعالیت فیزیکی به سرعت افزایش می‌یابد که نقش اساسی آن در نورونیز و بهبود شناخت القاء شده توسط ورزش در ارتباط با BDNF را توجیه می‌کند (37). اثرات ضد اضطراب و ضد افسردگی IGF-1 در مطالعات انسانی گزارش شده است. سطح IGF-1 سرم به‌طور مثبتی با کاهش بیان نشانه‌های PTSD در انسان‌ها همراه می‌شود. سطوح IGF-1، BDNF و فاکتور رشد فیروبلستی در بیماران افسرده کاهش می‌یابد و درمان روتین با داروهای ضد افسردگی منجر به افزایش این فاکتورها می‌شود (38). کاهش IGF-1 در موش‌های افسرده مشاهده شد و مداخله ورزشی توانست با افزایش این فاکتور منجر به کاهش علائم افسردگی شود (39). مطالعه بر روی رت‌های نژاد ویستار از تأثیر بیش‌تر ورزش مقاومتی نسبت به ورزش هوازی بر سطح IGF-1 و تأثیر مثبت این فاکتور بر عملکرد شناختی وابسته به هیپوکمپ حکایت داشت. هر یک از دو نوع ورزش مسیرهای سیگنالینگ مشخصی دارند. اگر چه ورزش‌های هوازی افزایش سطح IGF-1 و (calcium/calmodulin-dependent kinase II) و β -CaMKII TrkB در BDNF در هیپوکمپ را موجب می‌شود و ورزش‌های مقاومتی منجر به القای IGF-1 در محیط و هیپوکمپ همراه با فعالیت همزمان رسپتور IGF-1 و AKT در هیپوکمپ می‌شود، این مسیرهای مشخص باعث افزایش چشمگیر بیان سیناپسین-1 و سیناپسوفیزین در هر دو نوع ورزش می‌شوند (40). آسیب‌های شناختی با تجویز سیستمیک طولانی مدت IGF-1 قابل برگشت بوده و احتمالاً اعمال نوروتروفیک IGF-1 بر سیناپس‌های گلوتاماترژیک در مدارهای هیپوکمپی اثر گذاشته و از آن طریق منجر به بهبود یادگیری و حافظه می‌شود (35).

گروه SPS: رت‌هایی که در معرض SPS قرار گرفتند و به دو گروه تقسیم شدند:

(3) گروه غیرورزشی (Sedentary (SED)

(4) گروه ورزشی (به مدت 4 هفته، هفته‌ای 5 روز Exercise (EXE)

ایجاد PTSD از طریق SPS

ترس واحد طولانی (SPS) در سه مرحله انجام شد: محدود نمودن حیوان به مدت 2 ساعت در یک مقیدساز (restrainer) و سپس Forced swim به مدت 20 دقیقه و در نهایت حیوانات هوشیاری شان را با اتر از دست می‌دادند. هر حیوان به مدت 2 ساعت در داخل یک restrainer پلی‌اتیلن قرار می‌گرفت. سائز دستگاه درست به اندازه حیوان انتخاب می‌شد، به همین دلیل جلوی حرکت او به‌طور کامل گرفته می‌شد. بعد از بی‌حرکتی، حیوانات به‌طور انفرادی نگه داشته شده و به مدت 20 دقیقه در یک سیلندر آکریلیک شفاف (قطر 240 میلی‌متر و ارتفاع 500 میلی‌متر) که دو سوم آن با آب پر شده بود، شنای قدرتی انجام می‌دادند. پس از پایان این مرحله، به حیوانات 15 دقیقه استراحت داده می‌شد. سپس حیوانات به‌وسیله دی‌اتیل اتر، هوشیاری شان را از دست دادند و در ادامه به مدت 14 روز در شرایط بدون هر گونه استرسی در قفس‌هایشان نگهداری شدند (46-53).

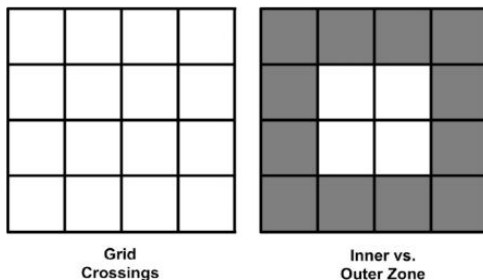
ورزش با شدت متوسط با استفاده از تردمیل

از دستگاه تردمیل (Treadmill) برقی ساخت شرکت برج صنعت برای انجام مداخله ورزشی استفاده شد. دستگاه از 5 مسیر تشکیل شده و ابعاد هر مسیر $42 \times 10 \times 20$ سانتی‌متر می‌باشد. 14 روز پس از SPS، مرحله سازش حیوانات گروه‌های ورزش اجباری با سیستم ورزشی انجام شد. به این منظور، حیوانات به مدت سه روز و هر روز به مدت 15 دقیقه با حداقل سرعت (3 متر در دقیقه) بر روی دستگاه قرار می‌گرفتند و ورزش می‌کردند (54). حیوانات گروه کنترل به اتاق آزمایش منتقل می‌شدند و

در طول مدت ورزش گروه ورزش اجباری در اتاق باقی می‌ماندند. در گروه ورزش اجباری، حیوانات به مدت 4 هفته متوالی، 5 روز در هفته و هر روز به مدت 30 دقیقه ورزش می‌کردند (دو هفته اول با سرعت 10 متر در دقیقه و دو هفته دوم با سرعت 15 متر در دقیقه) (55، 56).

آزمون میدان باز (Open field test)

دستگاه شامل جعبه‌ای با کفی به ابعاد 72×72 سانتی‌متر است که به 16×16 مربع سانتی‌متر تقسیم و مربع مرکزی آن (36×36 سانتی‌متر) متمایز شده است. ارتفاع دیوارهای این جعبه 45 سانتی‌متر است و از طریق یکی از دیوارها که از جنس پلکسی گلاس شفاف می‌باشد امکان مشاهده حیوان در دستگاه وجود دارد (تصویر شماره 1). دستگاه در اتاق کوچک نیمه روشن (لامپ Lux 20) و ساکت قرار داده شد. موش‌ها هر یک جداگانه در مرکز دستگاه قرار داده می‌شدند تا در مدت 5 دقیقه به کاوش بپردازند. پس از هر آزمون، دستگاه با الکل 70 درصد، تمیز و خشک می‌شد. کل مسافت طی شده توسط حیوان (Total distance) که نشان دهنده فعالیت لوکوموتور نیز می‌باشد مدت زمان صرف شده در مرکز در محیط (Time spent in central zone)، مدت زمان صرف شده مرکزی (Number of crossing in the central area) توسط دوربینی که در بالای دستگاه قرار داشت، ثبت و توسط نرم افزار محاسبه می‌شد (56-58، 11).



تصویر شماره 1: تقسیم‌بندی میدان باز به نواحی محیطی (تیره) و مرکزی (روشن).

اندازه‌گیری غلظت سرمی IGF-1 و کورتیکوسترون پس از ارزیابی رفتارهای اضطرابی توسط آزمون میدان باز، حیوانات بعد از بیهوش شدن، گردن آن‌ها با گیوتن جدا و نمونه خون تهیه شد. نمونه خون به مدت 20 دقیقه با $4000 \times g$ دور در دقیقه سانتریفیوژ و جداسازی سرم انجام شد (60,59,55). سرم‌ها تا زمان اندازه‌گیری در دمای 80°C - درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. از کیت‌های الایزای ساخت شرکت (Zell Bio GmbH Germany) برای اندازه‌گیری غلظت‌های سرمی IGF-1 و کورتیکوسترون استفاده شد.

آنالیز آماری

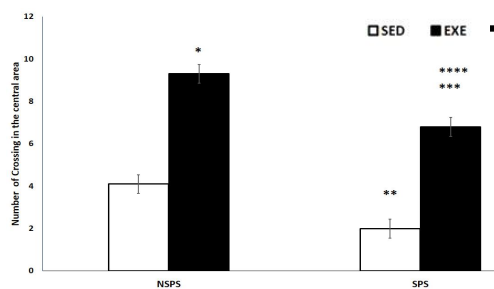
برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از برنامه نرم‌افزاری SPSS ورژن 20 و آنالیز واریانس دو طرفه و آزمون تعقیبی Tukey برای مقایسه بین گروه‌ها استفاده شد. مقادیر به صورت $\text{Mean} \pm \text{SEM}$ نشان داده شدند و $P < 0/05$ از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

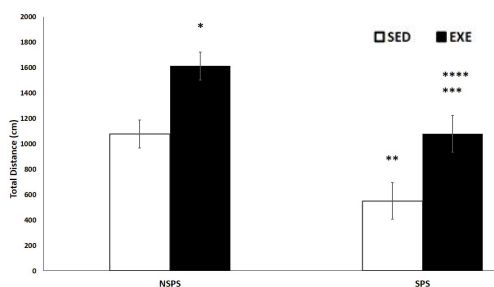
اثر ورزش اجباری با شدت متوسط بر رفتارهای شبه اضطرابی در رت‌های مبتلا به PTSD آنالیز واریانس دو طرفه برای تعداد ورود حیوانات به ناحیه مرکزی آزمون میدان باز نشان‌دهنده اثر معنی‌دار SPS ($P=0/0001$) و ورزش ($P=0/0001$) و عدم تعامل معنی‌دار بین SPS و ورزش ($P=0/65$) بود.

مقایسه بین گروهی با استفاده از آزمون Tukey نشان داد که تعداد ورود حیوانات به ناحیه مرکزی در گروه NSPS/SED به‌طور معنی‌داری کم‌تر از گروه NSPS/EXE ($P=0/0001$) است. تعداد ورود حیوانات به ناحیه مرکزی در گروه SPS/SED به‌طور معنی‌داری کم‌تر از گروه SPS/SED ($P=0/008$) است و در گروه SPS/EXE به‌طور معنی‌داری کم‌تر از گروه NSPS/EXE ($P=0/002$) می‌باشد (نمودار شماره 1).

آنالیز واریانس دو طرفه برای کل مسافت طی شده در آزمون میدان باز نشان‌دهنده اثر معنی‌دار SPS ($P=0/0001$) و ورزش ($P=0/0001$) و عدم تعامل معنی‌دار بین SPS و ورزش ($P=0/97$) بود. مقایسه بین گروهی با استفاده از آزمون Tukey نشان داد که کل مسافت طی شده در گروه NSPS/SED به‌طور معنی‌داری کم‌تر از گروه NSPS/EXE ($P=0/008$) است. کل مسافت طی شده در گروه SPS/SED به‌طور معنی‌داری کم‌تر از گروه NSPS/SED ($P=0/009$)، در گروه SPS/SED به‌طور معنی‌داری کم‌تر از گروه SPS/EXE ($P=0/009$) و در گروه SPS/EXE به‌طور معنی‌داری کم‌تر از گروه NSPS/EXE ($P=0/008$) می‌باشد (نمودار شماره 2).

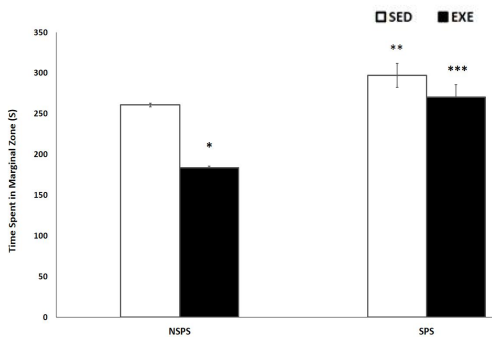


نمودار شماره 1: اثر ورزش اجباری با شدت متوسط بر تعداد ورود رت‌های نر مبتلا به PTSD و کنترل به ناحیه مرکزی میدان باز
* : نسبت به گروه NSPS/SED ($P=0/0001$)
** : نسبت به گروه NSPS/SED ($P=0/002$)
*** : نسبت به گروه NSPS/EXE ($P=0/002$)
**** : نسبت به گروه SPS/SED ($P=0/002$)



نمودار شماره 2: اثر ورزش اجباری با شدت متوسط بر کل مسافت طی شده رت‌های نر مبتلا به PTSD و کنترل در میدان باز
* : نسبت به گروه NSPS/SED ($P=0/008$)
** : نسبت به گروه NSPS/SED ($P=0/009$)
*** : نسبت به گروه NSPS/EXE ($P=0/008$)
**** : نسبت به گروه SPS/SED ($P=0/009$)

NSPS/EXE به طور معنی داری کم تر از گروه NSPS/SED ($P=0/0001$) است. زمان گذرانده شده در ناحیه محیطی در گروه NSPS/SED به طور معنی داری کم تر از گروه SPS/SED ($P=0/016$) و در گروه NSPS/EXE به طور معنی داری کم تر از گروه SPS/EXE ($P=0/0001$) می باشد (نمودار شماره 4).



نمودار شماره 4: اثر ورزش اجباری با شدت متوسط بر زمان گذرانده شده رت های نر مبتلا به PTSD و کنترل در ناحیه محیطی میدان باز

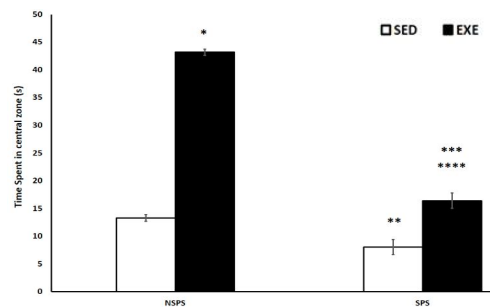
*: نسبت به گروه NSPS/SED ($P=0/0001$)
 **: نسبت به گروه NSPS/SED ($P=0/016$)
 ***: نسبت به گروه NSPS/EXE ($P=0/0001$)

اثر ورزش اجباری با شدت متوسط بر میزان IGF-1 سرم در رت های مبتلا به PTSD

آنالیز واریانس دوطرفه نشان دهنده اثر معنی دار SPS ($P=0/0001$) و ورزش ($P=0/0001$) و عدم تعامل معنی دار بین SPS و ورزش ($P=0/65$) بر میزان IGF-1 سرم بود. مقایسه بین گروهی با استفاده از آزمون Tukey نشان داد که میزان IGF-1 سرم در گروه NSPS/SED به طور معنی داری کم تر از گروه NSPS/EXE ($P=0/0001$) است. میزان IGF-1 سرم در گروه SPS/SED به طور معنی داری کم تر از گروه NSPS/SED ($P=0/001$)، در گروه SPS/SED به طور معنی داری کم تر از گروه SPS/EXE ($P=0/0001$) و در گروه SPS/EXE به طور معنی داری کم تر از گروه NSPS/EXE ($P=0/0001$) می باشد (نمودار شماره 5).

آنالیز واریانس دوطرفه برای زمان گذرانده شده در ناحیه مرکزی میدان باز نشان دهنده اثر معنی دار SPS ($P=0/0001$) و ورزش ($P=0/0001$) و عدم تعامل معنی دار بین SPS و ورزش ($P=0/97$) بود.

مقایسه بین گروهی با استفاده از آزمون Tukey نشان داد که زمان گذرانده شده در ناحیه مرکزی در گروه NSPS/SED به طور معنی داری کم تر از گروه NSPS/EXE است. کل زمان گذرانده شده در ناحیه مرکزی در گروه SPS/SED به طور معنی داری کم تر از گروه NSPS/SED ($P=0/006$)، در گروه SPS/SED به طور معنی داری کم تر از گروه SPS/EXE ($P=0/0001$) و در گروه SPS/EXE به طور معنی داری کم تر از گروه NSPS/EXE ($P=0/001$) می باشد (نمودار شماره 3).



نمودار شماره 3: اثر ورزش اجباری با شدت متوسط بر زمان گذرانده شده رت های نر مبتلا به PTSD و کنترل در ناحیه مرکزی میدان باز

*: نسبت به گروه NSPS/SED ($P=0/0001$)
 **: نسبت به گروه NSPS/SED ($P=0/006$)
 ***: نسبت به گروه NSPS/EXE ($P=0/001$)
 ****: نسبت به گروه SPS/SED ($P=0/0001$)

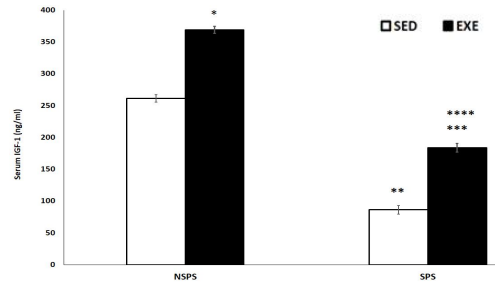
آنالیز واریانس دوطرفه برای زمان گذرانده شده در ناحیه محیطی میدان باز نشان دهنده اثر معنی دار SPS ($P=0/0001$) و ورزش ($P=0/0001$) و تعامل معنی دار بین SPS و ورزش ($P=0/004$) بود.

مقایسه بین گروهی با استفاده از آزمون Tukey نشان داد که زمان گذرانده شده در ناحیه محیطی در گروه

* : نسبت به گروه NSPS/SED ($P=0/0001$)
 ** : نسبت به گروه NSPS/SED ($P=0/0001$)
 *** : نسبت به گروه NSPS/EXE ($P=0/0001$)
 **** : نسبت به گروه SPS/SED ($P=0/0001$)

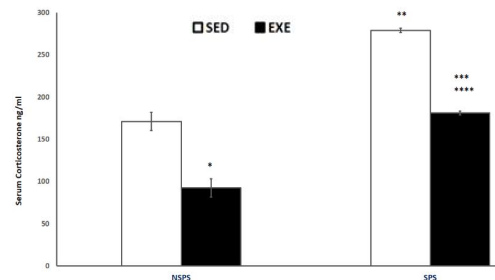
بحث

یافته‌های اصلی این مطالعه عبارت‌اند از: SPS به عنوان یک مدل حیوانی مناسب برای مطالعه اضطراب و تغییرات بیوشیمیایی ناشی از PTSD می‌باشد. رت‌های نر بالغ مبتلا به PTSD رفتارهای شبه اضطراب و کاهش سطح سرمی IGF-1 و افزایش سطح سرمی کورتیکوسترون را نشان دادند. ورزش تردمیل با شدت متوسط، باعث کاهش رفتار شبه اضطراب و کاهش تغییرات بیوشیمیایی القاء شده توسط SPS می‌شود. ورزش هوازی قادر است از طریق افزایش سطح IGF-1 و فعال کردن مسیرهای مربوطه منجر به کاهش رفتارهای شبه اضطراب شود. این مطالعه فاکتورهای نشان‌دهنده اضطراب در تست میدان باز نشان دهنده افزایش اضطراب در رت‌های مبتلا به PTSD بود. در مطالعاتی مشابه مطالعه حاضر نیز رفتارهای شبه اضطراب در حیوانات مبتلا به PTSD با استفاده از آزمون‌های میدان باز و ماز به علاوه شکل مرتفع (EPM) مشاهده شده است (60-64). در مطالعاتی هم‌راستا با مطالعه حاضر که اثر ورزش تردمیل را بر پاسخ‌های رفتاری ناشی از PTSD بررسی کردند، مشاهده شد ورزش اجباری باعث کاهش رفتار اضطرابی و افزایش بیان BDNF در هیپوکمپ می‌شود که این خود با انعطاف‌پذیری بیش‌تر نسبت به عوامل استرس‌زا و پاسخ‌گویی به درمان در حیوانات همراه بود (55،65). کاهش رفتارهای شبه اضطراب در رت‌های باردادار پس از انجام ورزش تردمیل نیز مشاهده شده است (66). در مورد علت ایجاد تغییرات رفتاری در صورت مواجهه با عوامل استرس‌زا نظرات مختلفی وجود دارد، برخی اساس پاسخ‌های فیزیولوژیک به محرک‌های استرس‌زا را تحت تأثیر تغییر عملکرد سیستم‌های سمپاتوآدرنال و محور HPA می‌دانند که با افزایش مشخصی در کورتیکوسترون پلازما همراه است، گمان



نمودار شماره 5: اثر ورزش اجباری با شدت متوسط بر سطح سرمی IGF-1 در رت‌های نر مبتلا به PTSD و کنترل
 * : نسبت به گروه NSPS/SED ($P=0/0001$)
 ** : نسبت به گروه NSPS/SED ($P=0/0001$)
 *** : نسبت به گروه NSPS/EXE ($P=0/0001$)
 **** : نسبت به گروه SPS/SED ($P=0/0001$)

اثر ورزش اجباری با شدت متوسط بر میزان کورتیکوسترون سرم در رت‌های نر مبتلا به PTSD
 آنالیز واریانس دوطرفه نشان‌دهنده اثر معنی‌دار SPS ($P=0/0001$) و ورزش ($P=0/0001$) و عدم تعامل معنی‌دار بین SPS و ورزش ($P=0/15$) بر میزان کورتیکوسترون سرم بود. مقایسه بین گروهی با استفاده از آزمون Tukey نشان داد که میزان کورتیکوسترون سرم در گروه NSPS/SED به‌طور معنی‌داری بیش‌تر از گروه NSPS/EXE ($P=0/0001$) است. میزان کورتیکوسترون در گروه SPS/SED به‌طور معنی‌داری بیش‌تر از گروه NSPS/SED ($P=0/0001$)، در گروه SPS/SED به‌طور معنی‌داری بیش‌تر از گروه SPS/EXE ($P=0/0001$) و در گروه NSPS/EXE ($P=0/0001$) معنی‌داری بیش‌تر از گروه NSPS/EXE ($P=0/0001$) می‌باشد (نمودار شماره 6).



نمودار شماره 6: اثر ورزش اجباری با شدت متوسط بر سطح سرمی کورتیکوسترون در رت‌های نر مبتلا به PTSD و کنترل

می‌رود کورتیکوسترون نقش مهمی در وساطت اثرات SPS بر مغز و دیگر ارگان‌ها بازی می‌کند (61). مطالعات قبلی نشان داده است که قرار گرفتن طولانی مدت در معرض گلوکوکورتیکوئیدها منجر به ایجاد اثرات نورو توکسیک بر سطوح مغزی در گیر در اضطراب و دپرسیون مانند نواحی هیپوکمپ و آمیگدال می‌شود (67). SPSS از طریق افزایش سطح کورتیکوسترون باعث القای ناهنجاری‌های متابولیکی در آمیگدال و هیپوکمپ می‌گردد، که می‌تواند در نهایت منجر به افزایش رفتار شبه اضطراب تا اندازه‌ای شبیه آشفتگی‌های رفتاری و پاتوفیزیولوژیکی در بیماران PTSD شود (68).

نقش استرس‌های اکسیداتیو در ایجاد رفتارهای شبه اضطراب نیز مورد بررسی قرار گرفته است و مشخص شده که تولید رادیکال‌های آزاد به روش‌های فارماکولوژیک و غیرفارماکولوژیک باعث ایجاد رفتارهای شبه اضطراب در رت‌ها می‌شود. از طرفی تأثیر استرس حاد و مزمن بر روی تشکیل ترکیبات اکسیداتیو (ROS) در رت‌ها نشان داد که استرس باعث تجمع این ترکیبات در نواحی هیپوکمپ و کورتکس پرفرونتال می‌شود. کاهش رشد، افزایش کورتیکوسترون پلاسما و افزایش رفتارهای شبه اضطراب در EPM نیز در این حیوانات قابل مشاهده است (69). در بررسی عوامل مؤثر بر بهبود رفتارهای شبه اضطراب، ورزش به‌عنوان عاملی که قادر است با تأثیر بر عملکرد فیزیولوژیک بسیاری از سیستم‌ها موجب کاهش این رفتارها شود از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. بررسی‌ها نشان داده است که ورزش از طریق کاهش استرس اکسیداتیو (41) و بهبود عملکرد میانجی‌های عصبی مانند سروتونین (42) و نور آدرنالین (43) و BDNF (44) و عملکرد محور هیپوتالاموسی - هیپوفیزی - آدرنال (HPA) (45) می‌تواند به کاهش رفتارهای اضطرابی کمک کند. با وجود این نتایج مطالعات حیوانی در مورد تأثیر ورزش بر اضطراب متناقض است، برخی مطالعات گزارش کرده‌اند که ورزش باعث کاهش رفتارهای شبه اضطراب می‌شود (41، 70)، در حالی که گروهی دیگر اثر

استرس‌زای ورزش را بیان نموده‌اند (71، 72). نتایج مطالعه حاضر از کاهش سطح سرمی IGF-1 به دنبال SPS حکایت داشت. در بررسی اثر این فاکتور بر سیستم عصبی مشخص شده است که این فاکتور نقش مهمی در رشد و تمایز و تکثیر و بقای سلول‌های عصبی سلول‌های گلیال داشته و می‌تواند باعث افزایش سطح نوروترانسمیترها و رسپتور نوروترانسمیترها و پروتئین‌های سیتو اسکلت شود و آپوپتوز نورونی را مهار کرده و باعث تحریک رشد دندریتی و آژیوژنز و کلیرنس آمیلوئید شود (35، 75-73). فعالیت شبه آنتی‌دیرسانی این فاکتور نیز مشاهده شده است و احتمالاً آشفتگی در عملکرد IGF-1 مسوول آشفتگی مشاهده شده در افسردگی و همچنین پاسخ به درمان با ضد افسردگی‌ها می‌باشد (74، 76). در توافق با یافته‌های این مطالعه، بررسی سطح IGF-1 در بیماری‌هایی نظیر افسردگی، اوتیسم و استرس پس از تروما نیز بیانگر کاهش سطح فاکتور IGF-1 در هیپوکمپ و کورتکس به دنبال مواجهه با استرس بود (77).

مطالعه‌ای مشابه نیز نشان داده است که سطح IGF-1 سرم به‌طور مثبتی با کاهش بیان نشانه‌های PTSD در انسان‌ها همراه است. علاوه بر این، IGF-1، فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز (BDNF) و فاکتور رشد فیبروبلاستی (FGF) در بیماران افسرده کاهش می‌یابند و درمان روتین با ضد افسردگی‌ها باعث افزایش این فاکتورها می‌شود (38). در بیماران با افسردگی ماژور نیز تغییر در سطوح فاکتورهای نوروتروفیک مانند BDNF، فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF)، و FGF و IGF-1 قابل مشاهده است. اگرچه این فاکتورها مستقیماً هیجان را کنترل نمی‌کنند، اما با سطوح و سیستم‌های مختلف نوروترانسمیشن مرتبط با خلق و خوی در ارتباط می‌باشند. در مطالعات حیوانی کاهش سطوح IGF-1 با افزایش نشانه‌های اضطراب و کاهش نورونزیز در هیپوکمپ همراه شده است. رت‌های دیابتی شده با استریتوزوتوسین سطوح بالاتری از کورتیکوستروئید و اضطراب را نشان دادند. همچنین کاهش میزان IGF-1 در قشر پرفرونتال و

سرم و افزایش آپوپتوز در قشر مشاهده شده است. مطالعه بر روی مدل استرس پرناتال در رت کاهش سطح IGF-1 در هیپوکمپ و قشر پرفرونتال را تایید می‌کند. در مدل‌های استرس حیوانات بزرگسال، کاهش سطوح IGF-1 با کاهش نورون‌نریز، حجم و عملکرد هیپوکمپ همراه شده است (77). در این مطالعه مشاهده شد که ورزش هوازی با شدت متوسط به مدت یک ماه توانست منجر به افزایش IGF-1 سرم شود. در مطالعه Uysal و همکاران نیز اثرات مثبت ورزش هوازی منظم بر هیپوکمپ و قشر پرفرونتال و سطح IGF-1 مشاهده شد (74). بررسی نقش ورزش‌های مقاومتی بر روی افراد مسن نیز نشان داد که این نوع ورزش منجر به افزایش سطح IGF-1 خون می‌شود و تأثیر مثبتی بر افسردگی و اضطراب و عملکرد شناختی در این افراد دارد (79,78,39).

اثر ورزش اختیاری در افزایش سطح IGF-1 و تأثیر مثبت آن بر فرایندهای یادگیری و حافظه نیز نشان داده شده است (80). آسیب‌های شناختی به‌وسیله تأثیر سیستمیک طولانی مدت IGF-1 قابل برگشت بوده و احتمالاً اعمال نوروتروفیک IGF-1 بر سیناپس‌های گلو تاماترژیک در مدارهای هیپوکمپی اثر گذاشته و از آن طریق بر یادگیری و حافظه تأثیر می‌گذارد (35). در توضیح مکانیسم عمل IGF-1 نظرات مختلفی وجود دارد، گروهی به افزایش BDNF پس از درمان با IGF-1 در بالغین و همچنین در طی تکامل و رشد پس از افزایش IGF-1 اشاره می‌کنند و احتمال می‌دهند که تأثیر IGF-1 بر کاهش اضطراب از طریق عملکرد BDNF بر رسپتورهای گلوکوکورتیکوئیدی هیپوکمپ باشد (81). مطالعه ای دیگر بیان می‌کند که تأثیر IGF-1 بر تعدیل خلق و خوی، از طریق تعدیل فعالیت FKBP5 (FK506 binding protein 5) صورت می‌گیرد. از آنجایی که عمده IGF-1 در گردش توسط کبد ساخته می‌شود، به نظر می‌رسد که این ارگان محیطی در کنترل خلق و خوی دخالت داشته باشد. این مطالعه نشان می‌دهد که IGF-1 در گردش بر فعالیت محور HPA اثر می‌گذارد که احتمالاً با کنترل بیان

FKBP5 منجر به کنترل اضطراب می‌شود (82). مطالعات دیگری به نقش نورون‌های اورکسینی بر اعمال ضد اضطرابی IGF-1 اشاره نموده‌اند و نشان داده‌اند که اعمال ضد اضطرابی IGF-1 پس از مواجهه با شکارچی در موش‌هایی که فاقد رسپتورهای IGF-1 در نورون‌های اورکسینی هستند اتفاق نمی‌افتد. نتایج نشان می‌دهد که ورودی IGF-1 به نورون‌های اورکسینی یک عامل تعیین‌کننده در مستعد بودن به بیماری‌های مرتبط با استرس می‌باشد. نورون‌های اورکسینی در هیپوتالاموس درگیر پاسخ به استرس هستند و تعدیل فارماکولوژیکی فعالیت آن‌ها به‌عنوان یک درمان احتمالی PTSD پیشنهاد می‌گردد (83-85). اخیراً نقش نورون‌های اورکسینی در پاسخ‌های شبه PTSD در رت‌ها مشخص شده است و این احتمال وجود دارد که نقش این نورون‌ها در کنترل پاسخ به استرس توسط IGF-1 میانجیگری شود (83).

PTSD یک اختلال ذهنی تغییردهنده زندگی است که بر بسیاری از سیستم‌های نورویولوژیکی تأثیر می‌گذارد. نشانه‌های سایکولوژیکی، فیزیکی و هیجانی PTSD پیچیده و ناتوان‌کننده هستند. ظهور اجتماعی PTSD فلج‌کننده است. ارتباطات بین این اشخاص اغلب با سستیزه و کشمکش همراه است، کناره‌گیری از اجتماع و کاهش مشارکت در فعالیت‌های اجتماعی، کاهش صمیمیت و آسیب عملکرد اجتماعی در افراد مبتلا مشاهده می‌شود. علاوه بر آن، اغلب مشکلات جسمی مانند خستگی، بی‌خوابی، سردرد، حرکات رفلکسی اغراق‌آمیز، برانگیختگی، مشکلات قلبی عروقی، گوارشی و عضلانی - اسکلتی نیز در این افراد مشاهده می‌شود، لذا جستجو برای راه‌های درمانی که بتوانند این اختلالات را اصلاح کرده و سبب درمان پایدار شوند، از اهمیت بالایی برخوردار است. با توجه به این‌که درمان‌های روتین برای PTSD کاملاً سودمند نبوده و درصدی از بیماران حتی پس از طی دوره درمان در صورت مواجهه مجدد با شرایط تروماتیک علائم بیماری را نشان می‌دهند، لزوم شناسایی فاکتورهای موثر بر ایجاد بیماری و در

مفیدتر برای درمان PTSD استفاده شود.

این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی مستخرج از پایان نامه مصوب به شماره 3276 متعلق به دانشجوی رشته پزشکی معصومه احمدی وشکی می باشد که از محل معاونت تحقیقات و فن آوری دانشگاه علوم پزشکی مازندران (مرکز تحقیقات ایمونوژنتیک) تامین اعتبار شده است.

نتیجه یافتن راه های درمانی جدید برای این بیماری را موجب می شود. با توجه به نتایج این مطالعه و مطالعات مشابه که اثرات مفید یک برنامه ورزشی مناسب و منظم، بر جنبه های مختلف رفتاری و مولکولی (سطح IGF-1) را نشان داده اند، پیشنهاد می گردد از یک برنامه ورزشی مناسب در کنار درمان روتین به عنوان یک روش درمانی

References

1. Sabban EL, Serova LI, Alaluf LG, Laukova M, Peddu C. Comparative effects of intranasal neuropeptide Y and HS014 in preventing anxiety and depressive-like behavior elicited by single prolonged stress. *Behav Brain Res* 2015; 295: 9-16.
2. Kocsis RN. Book Review: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: (DSM-5). Sage Publications Sage CA: Los Angeles, CA; 2013; 57(12): 1546-1548.
3. Zivetz L. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines :World Health Organization; 1992.
4. Lisieski MJ, Eagle AL, Conti AC, Liberzon I, Perrine SA. Single-prolonged stress: a review of two decades of progress in a rodent model of post-traumatic stress disorder. *Frontiers in Psychiatry* 2018; 9: 196.
5. 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(4): 1-12.
6. Hashtjini MM, Jahromi GP, Sadr SS, Meftahi GH, Hatf B, Javidnazar D. Deep brain stimulation in a rat model of post-traumatic stress disorder modifies forebrain neuronal activity and serum corticosterone. *Iran J Basic Med Sci* 2018; 21(4): 370 (Persian).
7. Lee B, Shim I, Lee H, Hahm D-H. Tetramethylpyrazine reverses anxiety-like behaviors in a rat model of post-traumatic stress disorder. *Korean J Physiol Pharmacol* 2018; 22(5): 525-538.
8. 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(1): 70.
9. Skelton K, Ressler KJ, Norrholm SD, Jovanovic T, Bradley-Davino B. PTSD and gene variants: new pathways and new thinking. *Neuropharmacology* 2012; 62(2): 628-637.
10. Olszewski TM, Varrasse JF. The Neurobiology of PTSD: implication for nurses. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv* 2005; 43(6): 40-47.
11. 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.
12. Mahan AL, Ressler KJ. Fear conditioning, synaptic plasticity and the amygdala: implications for posttraumatic stress disorder. *Trends Neurosci* 2012; 35(1): 24-35.
13. Pedersen BK, Saltin B. Exercise as medicine - evidence for prescribing exercise as therapy

- in 26 different chronic diseases. *Scand J Med Sci Sports* 2015; 25(Suppl 3): 1-72.
14. Bowen PG, Mankowski RT, Harper SA, Buford TW. Exercise is Medicine as a Vital Sign: Challenges and Opportunities. *Transl J Am Coll Sports Med* 2019; 4(1): 1-7.
 15. Wang R, Holsinger RD. Exercise-induced brain-derived neurotrophic factor expression: therapeutic implications for Alzheimer's dementia. *Ageing Res Rev* 2018; 48: 109-121.
 16. Kim B-K, Seo J-H. Treadmill exercise alleviates post-traumatic stress disorder-induced impairment of spatial learning memory in rats. *J Exerc Rehabil* 2013; 9(4): 413-419.
 17. Wolff E, Gaudlitz K, von Lindenberger B-L, Plag J, Heinz A, Ströhle A. Exercise and physical activity in mental disorders. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 2011; 261(2): 186-191.
 18. Hirsch MA, van Wegen EE, Newman MA, Heyn PC. Exercise-induced increase in brain-derived neurotrophic factor in human Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Translational Neurodegeneration* 2018; 7(7): 1-12.
 19. Vivar C, Potter MC, van Praag H. All about running: synaptic plasticity, growth factors and adult hippocampal neurogenesis. *Neurogenesis and Neural Plasticity*: Springer; 2012: 189-210.
 20. Lin T-W, Chen S-J, Huang T-Y, Chang C-Y, Chuang J-I, Wu F-S, et al. Different types of exercise induce differential effects on neuronal adaptations and memory performance. *Neurobiol Learn Mem* 2012; 97(1): 140-147.
 21. Anderson EH, Shivakumar G. Effects of exercise and physical activity on anxiety. *Frontiers in Psychiatry* 2013; 4: 27.
 22. Greenwood BN, Strong PV, Foley TE, Fleshner M. A behavioral analysis of the impact of voluntary physical activity on hippocampus-dependent contextual conditioning. *Hippocampus* 2009; 19(10): 988-1001.
 23. Cassilhas RC, Antunes HKM, Tufik S, De Mello MT. Mood, anxiety, and serum IGF-1 in elderly men given 24 weeks of high resistance exercise. *Percept Motor Skills* 2010; 110(1): 265-276.
 24. Nakajima S, Ohsawa I, Ohta S, Ohno M, Mikami T. Regular voluntary exercise cures stress-induced impairment of cognitive function and cell proliferation accompanied by increases in cerebral IGF-1 and GST activity in mice. *Behavioural Brain Research* 2010; 211(2): 178-184.
 25. Baek SS. Role of exercise on the brain. *Journal of Exercise Rehabilitation* 2016; 12(5):380-385.
 26. Levada OA, Troyan AS. Insulin-like growth factor-1: a possible marker for emotional and cognitive disturbances, and treatment effectiveness in major depressive disorder. *Ann Gen Psychiatry* 2017; 16: 38.
 27. Daughaday WH, Hall k, Raben MS, Salmon WD, Van Den Brande JL, van wyk JJ. somatomedin: proposed designation for sulphation factor. *Nature* 1972; 235(5333): 107.
 28. Rabiee A, Krüger M, Ardenkjær-Larsen J, Kahn CR, Emanuelli B. Distinct signalling properties of insulin receptor substrate (IRS)-1 and IRS-2 in mediating insulin/IGF-1 action. *Cell Signal* 2018; 47: 1-15.
 29. Talia C, Connolly L, Fowler PA. The insulin-like growth factor system: A target for endocrine disruptors? *Environ Int* 2021; 147: 106311.
 30. O'Kusky J, Ye P. Neurodevelopmental effects of insulin-like growth factor signaling. *Front neuroendocrinol* 2012; 33(3): 230-251.
 31. Bondy CA, LEE WH. Patterns of insulin-like growth factor and IGF receptor gene expression

- in the brain: functional implications. *Ann N Y Acad Sci* 1993; 692(1): 33-43.
32. Corvin AP, Molinos I, Little G, Donohoe G, Gill M, Morris DW, et al. Insulin-like growth factor 1 (IGF1) and its active peptide (1-3) IGF1 enhance the expression of synaptic markers in neuronal circuits through different cellular mechanisms. *Neurosci Lett* 2012; 520(1): 51-56.
 33. Dyer AH, Vahdatpour C, Sanfeliu A, Tropea D. The role of Insulin-Like Growth Factor 1 (IGF-1) in brain development, maturation and neuroplasticity. *Neuroscience* 2016; 325: 89-99.
 34. Yan L, Xie M, Lu H, Zhang H, Shi M, Zhang Y, et al. Anti-apoptotic effect of IGF1 on Schwann exposed to hyperglycemia is mediated by neuritin, a novel neurotrophic factor. *Mol Neurobiol* 2018; 55(1): 495-505.
 35. Mangiola A, Vigo V, Anile C, De Bonis P, Marziali G, Lofrese G. Role and importance of IGF-1 in traumatic brain injuries. *Bio Med Res Int* 2015; 2015: 736104.
 36. Santi A, Bot M, Aleman A, Penninx B, Aleman IT. Circulating insulin-like growth factor I modulates mood and is a biomarker of vulnerability to stress: from mouse to man. *Transl Psychiatry* 2018; 8(1): 142.
 37. Stein AM, Silva TMV, Coelho FGdM, Arantes FJ, Costa JLR, Teodoro E, et al. Physical exercise, IGF-1 and cognition A systematic review of experimental studies in the elderly. *Dement Neuropsychol* 2018; 12(2): 114-122.
 38. Burgdorf J, Colechio EM, Ghoreishi-Haack N, Gross AL, Rex CS, Zhang X-1, et al. IGF1BP2 produces rapid-acting and long-lasting effects in rat models of posttraumatic stress disorder via a novel mechanism associated with structural plasticity. *Int J Neuropsychopharmacol* 2017; 20(6): 476-484.
 39. Duman CH, Schlesinger L, Terwilliger R, Russell DS, Newton SS, Duman RS. Peripheral insulin-like growth factor-I produces antidepressant-like behavior and contributes to the effect of exercise. *Behav Brain Res* 2009; 198(2): 366-371.
 40. Cassilhas RC, Lee KS, Fernandes J, Oliveira MGM, Tufik S, Meeusen R, et al. Spatial memory is improved by aerobic and resistance exercise through divergent molecular mechanisms. *Neuroscience* 2012; 202: 309-317.
 41. 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.
 42. Greenwood BN, Kennedy S, Smith TP, Campeau S, Day HEW, 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.
 43. 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.
 44. 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.
 45. Droste SK, Schweizer MC, Ulbricht S, Reul JMH. 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): 915-915.

46. 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. *Neurosci Lett* 2008; 441(2): 237-241.
47. Yamamoto S, Morinobu S, Fuchikami M, Kurata A, Kozuru T, Yamawaki S. Effects of single prolonged stress and D-cycloserine on contextual fear extinction and hippocampal NMDA receptor expression in a rat model of PTSD. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33(9): 2108-2116.
48. Yamamoto S, Morinobu S, Takei S, Fuchikami M, Matsuki A, Yamawaki S, et al. Single prolonged stress: toward an animal model of posttraumatic stress disorder. *Depress Anxiety* 2009; 26(12): 1110-1117.
49. Li XM, Han F, Liu DJ, Shi YX. Single-prolonged stress induced mitochondrial-dependent apoptosis in hippocampus in the rat model of post-traumatic stress disorder. *J Chem Neuroanat* 2010; 40(3): 248-255.
50. Yamamoto S, Morinobu S, Iwamoto Y, Ueda Y, Takei S, Fujita Y, et al. Alterations in the hippocampal glycinergic system in an animal model of posttraumatic stress disorder. *J psychiatr Res* 2010; 44(15): 1069-1074.
51. Ding J, Han F, Shi Y. Single-prolonged stress induces apoptosis in the amygdala in a rat model of post-traumatic stress disorder. *J psychiatr Res* 2010; 44(1): 48-55.
52. Takahashi T, Morinobu S, Iwamoto Y, Yamawaki S. Effect of paroxetine on enhanced contextual fear induced by single prolonged stress in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 2006; 189(2): 165-173.
53. Kohda K, Harada K, Kato K, Hoshino A, Motohashi J, Yamaji T, et al. Glucocorticoid receptor activation is involved in producing abnormal phenotypes of single-prolonged stress rats: a putative post-traumatic stress disorder model. *Neuroscience* 2007; 148(1): 22-33.
54. American Physiological Society. *Resource Book for the Design of Animal Exercise Protocols* 2006.
55. 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.
56. Mohammadi M, Zare Z. Effects of treadmill exercise on cognitive functions and anxiety-related behaviors in ovariectomized diabetic rats. *Physiology & Behavior* 2020; 224: 113021.
57. Aga-Mizrachi S, Cymerblit-Sabba A, Gurman O, Balan A, Shwam G, Deshe R, et al. Methylphenidate and desipramine combined treatment improves PTSD symptomatology in a rat model. *Transl psychiatry* 2014; 4(9): e447.
58. Ranjbar H, Aghaei I, Moosazadeh M, Shabani M. Angiotensin II type 1 receptor blocker losartan attenuates locomotor, anxiety-like behavior, and passive avoidance learning deficits in a sub-chronic stress model. *Iran J Basic Med Sci* 2018; 21(8): 856-862.
59. Shafia S, Vafaei AA, RashidRy-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).
60. Yakhkeshi R, Roshani F, Akhoundzadeh K, Shafia S. Effect of treadmill exercise on serum corticosterone, serum and hippocampal

- BDNF, hippocampal apoptosis and anxiety behavior in an ovariectomized rat model of post-traumatic stress disorder (PTSD). *Physiol Behav* 2022; 243: 113629.
61. 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.
 62. Serova LI, Nwokafor C, Van Bockstaele EJ, Reyes BA, Lin X, Sabban EL. Single prolonged stress PTSD model triggers progressive severity of anxiety, altered gene expression in locus coeruleus and hypothalamus and effected sensitivity to NPY. *Eur Neuropsychopharmacol* 2019; 29(4): 482-492.
 63. Nahvi RJ, Nwokafor C, Serova LI, Sabban EL. Single prolonged stress as a prospective model for posttraumatic stress disorder in females. *Front Behav Neurosci* 2019; 13: 17.
 64. Talebpour Amiri F, Behnia M, Mirzae M, Seyedpour P, Assadpour S, Shafia S. Effects of Moderate Treadmill Exercise and Fluoxetine on Spatial Memory, Anxiety, and Positive Tunnel Cells in the Hippocampus in a Rat Model of PTSD. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2021; 31(203): 23-38 (Persian).
 65. Hoffman JR, Ostfeld I, Kaplan Z, Zohar J, Cohen H. Exercise Enhances the Behavioral Responses to Acute Stress in an Animal Model of PTSD. *Med Sci Sports and Exerc* 2015; 47(10): 2043-2052.
 66. Seo JH, Kim TW, Kim CJ, Sung YH, Lee SJ. Treadmill exercise during pregnancy ameliorates post-traumatic stress disorder-induced anxiety-like responses in maternal rats. *Mol Med Rep* 2013; 7(2): 389-395.
 67. 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 U S A* 2003; 100(3): 1387-1392.
 68. Charney DS, Woods SW, Goodman WK, Heninger G. Serotonin function in anxiety. *Psychopharmacology (Berl)* 1987; 92(1): 14-24.
 69. Miller MW, Sadeh N. Traumatic stress, oxidative stress and post-traumatic stress disorder: neurodegeneration and the accelerated-aging hypothesis. *Mol Psychiatry* 2014; 19(11): 1156-1162.
 70. 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.
 71. Fuss J, Ben Abdallah NMB, Vogt MA, Touma C, Pacifici PG, Palme R, et al. Voluntary exercise induces anxiety-like behavior in adult C57BL/6J mice correlating with hippocampal neurogenesis. *Hippocampus* 2010; 20(3): 364-376.
 72. 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). *World J Biol Psychiatry* 2013; 14(5): 403-409.
 73. O'Kusky J, Ye P. Neurodevelopmental effects of insulin-like growth factor signaling. *Front Neuroendocrinol* 2012; 33(3): 230-251.
 74. Uysal N, Agilkaya S, Sisman AR, Camsari UM, Gencoglu C, Dayi A, et al. Exercise increases leptin levels correlated with IGF-1 in hippocampus and prefrontal cortex of adolescent male and female rats. *J Chem Neuroanat* 2017; 81: 27-33.
 75. Vitale G, Pellegrino G, Vollery M, Hofland LJ. ROLE of IGF-1 system in the modulation of longevity: controversies and new insights

- from a centenarians' perspective. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019; 10: 27.
76. Basta-Kaim A, Szczesny E, Glombik K, Stachowicz K, Slusarczyk J, Nalepa I, et al. Prenatal stress affects insulin-like growth factor-1 (IGF-1) level and IGF-1 receptor phosphorylation in the brain of adult rats. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014; 24(9): 1546-1556.
77. Zegarra-Valdivia JA. Insulin-like growth factor type 1 and its relation with neuropsychiatric disorders. *Medwave* 2017; 17(7): e7031.
78. Cassilhas RC, Antunes HKM, Tufik S, de Mello MT. Mood, anxiety, and serum IGF-1 in elderly men given 24 weeks of high resistance exercise. *Percept mot skills* 2010; 110(1): 265-276.
79. Tsai C-L, Wang C-H, Pan C-Y, Chen F-C. The effects of long-term resistance exercise on the relationship between neurocognitive performance and GH, IGF-1, and homocysteine levels in the elderly. *Front Behav Neurosci* 2015; 9: 23.
80. Nakajima S, Ohsawa I, Ohta S, Ohno M, Mikami T. Regular voluntary exercise cures stress-induced impairment of cognitive function and cell proliferation accompanied by increases in cerebral IGF-1 and GST activity in mice. *Behav Brain Res* 2010; 211(2): 178-184.
81. Baldini S, Restani L, Baroncelli L, Coltelli M, Franco R, Cenni MC, et al. Enriched early life experiences reduce adult anxiety-like behavior in rats: a role for insulin-like growth factor 1. *J Neurosci* 2013; 33(28): 11715-11723.
82. Santi A, Bot M, Aleman A, Penninx B, Aleman IT. Circulating insulin-like growth factor I modulates mood and is a biomarker of vulnerability to stress: from mouse to man. *Transl psychiatry* 2018; 8(1): 142.
83. de Sevilla MF, Pignatelli J, Mendez P, Zegarra-Valdivia J, Alemán IT. Insulin-Like Growth Factor I Modulates Vulnerability to Stress Through Orexin Neurons. *BioRxiv*. 2020. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.02.10.941377>.
84. Soya S, Sakurai T. Orexin as a modulator of fear-related behavior: Hypothalamic control of noradrenaline circuit. *Brain Res* 2020; 1731: 146037.
85. Cohen S, Matar MA, Vainer E, Zohar J, Kaplan Z, Cohen H. Significance of the orexinergic system in modulating stress-related responses in an animal model of post-traumatic stress disorder. *Transl psychiatry* 2020; 10(1): 1-12.