

Comparing the Effects of High and Moderate Intensity Exercise on Male and Female Rats with and without PTSD: A Behavioral and Biochemical Study

Sakineh Shafia¹,
Erfan Ghadirzadeh²,
Atefeh Sadat Fayyaz Shahandashti²,
Simin Ehsani Vostacolae³

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

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

³ MSc in Physiology, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received November 19, 2022 ; Accepted December 19, 2022)

Abstract

Background and purpose: Post-traumatic stress disorder (PTSD) is a condition that occurs in some people after experiencing shocking events. In this disorder, the function of some hormonal and neurotransmitter systems are disturbed. Physical activity, by inducing beneficial effects on the brain structure, improves anxiety behaviors, increases the level of BDNF, and reduces the harmful effects of some neurological diseases. There are different perspectives on the most effective type of exercise that can have positive effects on physical and mental health. This study was carried out to investigate the effect of high and moderate exercise on healthy male and female rats and rats with PTSD.

Materials and methods: Single prolonged stress (SPS) was used to induce PTSD in Wistar rats weighing (200-250 g). Moderate and high intensity exercise was performed and after four weeks, anxiety test was performed by EPM and serum levels of corticosterone, and hippocampal and serum BDNF were measured using Eliza.

Results: The present study showed that SPS leads to increase in anxiety and serum corticosterone and decrease in hippocampal BDNF in male and female rats. Moderate-intensity exercise could improve these factors in male and female sham and PTSD rats, but high intensity exercise has no significant effects ($P=0.991$, $P=0.999$, $P=0.996$, respectively). Our findings showed no significant gender-related differences in these factors ($P=1.000$, $P=0.998$, $P=0.984$, respectively).

Conclusion: Moderate intensity exercise can be a suitable type of physical activity to reduce anxiety and increase hippocampal BDNF.

Keywords: post-traumatic stress disorder, exercise, anxiety, corticosterone, BDNF

J Mazandaran Univ Med Sci 2023; 32 (216): 20-33 (Persian).

Corresponding Author: Simin Ehsani Vostacolae - Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran. (E-mail: ehsanivostacolae@gmail.com)

مقایسه اثر ورزش شدید و متوسط بر رت های نر و ماده سالم و مبتلا به PTSD (یک مطالعه رفتاری و بیوشیمیایی)

سکینه شفعا¹

عرفان قدیر زاده²

عاطفه سادات فیاض شاہان دشتی²

سیمین احسانی و سطا کلائی³

چکیدہ

سابقه و هدف: استرس پس از سانحه، اختلالی است که در برخی از افراد پس از مواجهه با واقعه تکان‌دهنده بروز می‌کند. در این بیماری عملکرد برخی سیستم‌های هورمونی و نوروترانسمیتری دچار اختلال می‌گردد. فعالیت جسمانی با القای اثرات مفید بر ساختار مغز باعث بهبود رفتارهای اضطرابی و افزایش میزان BDNF شده و اثرات مخرب برخی از بیماری‌های عصبی را کاهش می‌دهد. همواره موثرترین نوع ورزش که قادر به ایجاد تاثیر مثبتی بر سلامت جسم و روان باشد مورد بحث بوده است. این مطالعه با هدف بررسی اثر ورزش شدید و متوسط بر رت‌های نر و ماده سالم و مبتلا به PTSD، انجام پذیرفت.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی، از روش SPS برای القا PTSD، در رت‌های نر و ماده نژاد ویستار (200-250 گرم) استفاده شد. مداخله به صورت ورزش تردمیل با شدت متوسط و شدید انجام شده و پس از 4 هفته تست اضطراب در EPM گرفته شد و سپس اندازه‌گیری میزان کورتیکوسترون در سرم و BDNF در بافت هیپوکمپ و سرم به روش الایزا انجام گردید.

یافته‌ها: نتایج این مطالعه نشان داد که SPS منجر به افزایش اضطراب و کورتیکوسترون سرم و کاهش میزان BDNF هیپوکمپ در رت‌های نر و ماده می‌شود. ورزش با شدت متوسط قادر است فاکتورهای فوق را در رت‌های نر و ماده سالم و SPS بهبود بخشد، اما ورزش شدید تاثیر معناداری بر فاکتورهای فوق نداشت ($P=0/996$)، ($P=0/999$)، ($P=0/991$)، ($P=0/984$)، ($P=0/998$)، ($P=1/000$). هم چنین نتایج به دست آمده از دو جنس اختلاف معناداری نشان نداد.

استنتاج: ورزش با شدت متوسط می تواند یک نوع فعالیت فیزیکی مناسب برای کاهش اضطراب و افزایش BDNF هیپوکمپ باشد.

واژه های کلیدی: سندرم افسردگی پس از حادثه، ورزش، اضطراب، کورتیکواسترون، فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز

مقدمه

استرس پس از سانحه (Posttraumatic stress disorder:)
اختلالی است که در برخی از افراد پس از
مواجهه با یک واقعه تکان دهنده، ترسناک یا خطرناک
بروز می کند.

E-mail: ehsanivostacolae@gmail.com

مؤلف مسئول: سیمین احسانی وسطا کلایی - ساری: دانشگاه علوم پزشکی مازندران، دانشکده پزشکی

1. استاد داور، مرکز تحقیقات ایمنوژنتیک، گروه فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

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

3. کارشناس ارشد فیزیک بولورزی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی، مازندران، ساری، ایران

تاریخ دریافت: 1400/8/28 تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: 1401/9/5 تاریخ تصویب: 1401/9/28

این اختلال بیماری شایعی است که میلیون ها نفر را در سراسر جهان تحت تاثیر قرار می دهد (1). در این بیماری عملکرد سیستم های مختلفی از جمله محور HPA و سیستم های نوروترانسمیتری دچار اختلال شده و با رفتارهای اضطرابی و آشفتگی های شناختی و عدم توانایی در فراموشی خاطرات تروماتیک همراه است (2،3). فعالیت جسمانی به ویژه ورزش هوازی یک عامل اصلی برای ایجاد سازگاری های عملکردی و متابولیک در سیستم عصبی - عضلانی محسوب می شود و با القای اثرات مفید بر ساختار مغز و عملکرد شناختی اثرات مخرب برخی از بیماری های عصبی از قبیل افسردگی و استرس اکسیداتیو را کاهش می دهد (4-7). مطالعات انسانی و حیوانی نشان داده است که فعالیت ورزشی باعث رشد و تقویت هیپوکمپ می شود (8). ورزش می تواند با افزایش میتوکندری در نورون های مغز و تحریک ترشح انتقال دهنده های عصبی مونوآمینی، مهار فاکتورهای التهابی و تنظیم بیان microRNAs به عنوان یک داروی ضد اضطراب و افسردگی عمل کند (9). برنامه های ورزشی عموماً از نظر انواع، شدت، مدت زمان، و فرکانس متفاوت بوده و شامل هوازی، غیر هوازی و ورزش های ذهن و بدن می باشند (4،10). مطالعات نشان می دهد که ورزش هوازی تولید BDNF را افزایش می دهد و در نتیجه فرآیندهای یادگیری و حافظه را بهبود بخشیده و به بهبود افراد مبتلا به PTSD کمک می کند (11،12). ورزش های هوازی با شدت متوسط و بالا با تغییر ساختار بیولوژی مغز، خطر بروز زوال مغز و آلزایمر را کاهش داده و موجب افزایش عملکرد شناختی و سوخت و ساز مغز می شود، این تغییرات در عملکرد مغز وابسته به افزایش بیان نوروفین ها خصوصاً BDNF در نورون های هیپوکمپ است (13،14). مطالعات حیوانی نشان داده است که ورزش روزانه موجب آزاد شدن انتقال دهنده های عصبی در مغز از جمله نوراپی نفرین، دوپامین و به ویژه BDNF می شود که مجموعه این فرایندها موجب بهبود حافظه، اضطراب و افسردگی می گردد (15).

فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز (BDNF)، فراوان ترین نوروتروفین در سیستم اعصاب مرکزی و محیطی است که موجب راه اندازی آبشارهای درون سلولی و تولید و تمایز نورون های جدید می شود و قادر به عبور از سد خونی - مغزی می باشد (16-18). در مطالعات انسانی و حیوانی گزارش شده که فعالیت ورزشی شدید، یا تمرین با شدت متوسط منجر به بالا رفتن BDNF می شود و موجب بهبود عملکرد حافظه، افزایش خلق و خو، پیشگیری از افسردگی و اضطراب و سلامت روان می شود (19). بنابراین سطح پروتئین BDNF نقش مهمی در پاتولوژی بیماری های عصبی دارد (20). برخی مطالعات نیز نشان داده است، ورزش هایی که با طول مدت بیش تر، با افزایش بیش تر میزان BDNF همراه هستند. این مسئله نشان می دهد که اختلاف در طول مدت ورزش می تواند به طور متفاوتی بر افزایش فعالیت عملکردی مغز تاثیر بگذارد (21). در مقایسه ورزش با شدت متوسط و ورزش با شدت زیاد بر علائم افسردگی و اضطراب در بیماران مبتلا به کرونا مشخص شد هر دو ورزش تاثیر مثبتی بر بهبود این علائم داشته و ورزش شدید نقش موثرتری در درمان افسردگی داشته است (22). مطالعه Plag Jens نیز تاثیر بیش تر ورزش با شدت بالا را در درمان اضطراب عمومی نشان داده است (23). از طرفی اثرات مثبت ورزش با شدت متوسط بر رفتارهای اضطرابی و بهبود حافظه شناختی و فضایی و خاموشی ترس در مطالعات مختلف به اثبات رسیده است (11،24،25). با وجود شواهد کافی مبنی بر سودمندی ورزش بر جنبه های مختلف زندگی افراد، همواره موثرترین نوع ورزش که قادر به ایجاد افزایش مناسب BDNF بوده و تاثیر مثبتی بر سلامت جسم و روان داشته باشد و باعث کاهش اضطراب بشود مورد بحث بوده است. با توجه به نتایج متفاوت ذکر شده در مطالعات مختلف، این مطالعه با هدف مقایسه دو شدت ورزشی متوسط و شدید، و مشخص نمودن مناسب ترین نوع ورزش در افراد سالم و هم چنین در افراد مبتلا به PTSD در جهت بهبود

شرایطی بدون آشفته‌گی و شلوغی به مدت 14 روز در قفس‌هایشان ماند (26-28).

ورزش اجباری متوسط با استفاده از Treadmill از دستگاه Treadmill برقی ساخت شرکت برج صنعت استفاده شد. این دستگاه، دارای پنج lane است. ابعاد کل دستگاه 20×47×54 و ابعاد هر lane برابر با 20×42 می باشد.

رت‌ها ابتدا به سیستم ورزشی عادت کردند. سازش دادن حیوانات به این ترتیب انجام شد که به مدت 3 روز، هر روز 15 دقیقه با حداقل سرعت (3 متر بر دقیقه) حیوانات روی دستگاه قرار گرفته و ورزش کردند (29).

پروتکل‌های ورزشی (ورزش متوسط و ورزش شدید) در گروه ورزش متوسط، ورزش به مدت 4 هفته، هر هفته 5 روز (30 دقیقه در روز با سرعت 10 متر در دقیقه) و در گروه ورزش شدید ورزش به مدت 4 هفته، هر هفته 5 روز (60 دقیقه در روز با سرعت 15 متر در دقیقه)، انجام شد.

روش ارزیابی رفتارهای شبه اضطرابی دستگاه ماز به علاوه‌ای شکل مرتفع Elevated plus maze (EPM) یک مدل استاندارد جهت ارزیابی سطح اضطراب در جوندگان است (30,31). این مدل تجربی جهت سنجش اضطراب غیر شرطی بوده و نیازی به آموزش و یادگیری حیوان ندارد. دستگاه شامل دو بازوی باز (هر یک 50×10 سانتی متر همراه با یک لبه 5 میلی‌متری) و دو بازوی بسته (هر یک 50×10×40 سانتی‌متر) و یک کفه مرکزی (10×10 سانتی‌متر) می‌باشد، به طوری که بازوهای باز روبروی یکدیگر قرار دارند و حدود 70 سانتی‌متر از کف اتاق بالاتر قرار می‌گیرد. روش ارزیابی اضطراب بدین صورت است که حیوان در ماز به علاوه‌ای مرتفع (در قسمت کفه و رو به بازوی باز) قرار خواهد گرفت و به مدت 5 دقیقه پارامترهای، تعداد کل ورود به بازوهای باز (OAE)،

علائم بیماری، انجام پذیرفت. همچنین نحوه پاسخگویی دو جنس به پروتکول‌های مختلف ورزشی مورد سوال می باشد. بدین جهت در این مطالعه تاثیر دو برنامه ورزشی شدید و متوسط بر میزان BDNF، اضطراب و کورتیکوسترون سرم در دو جنس مذکر و مونث سالم و مبتلا به PTSD بررسی گردید.

مواد و روش‌ها

حیوانات

در این مطالعه تجربی، با کد اخلاق IR.MAZUMS.REC.1399.8393 و IR.MAZUMS.REC.1400.10498، رت‌های نر و ماده بالغ نژاد ویستار با میانگین وزنی 200-250 گرم مورد استفاده قرار گرفت. رت‌ها به 12 گروه (6 گروه نر و 6 گروه ماده) و در هر گروه 7 حیوان (84 حیوان) تقسیم شدند. انتخاب تعداد حیوانات به صورت تصادفی و بر اساس مطالعات قبلی در این زمینه بوده است (24). موش‌ها در درجه حرارت محیط حدود 24 ± 1 درجه سانتی‌گراد با دوره نوری طبیعی (12 ساعت روشنایی و 12 ساعت تاریکی) در حیوان خانه دانشگاه علوم پزشکی مازندران نگهداری شده و در طول دوره آزمایش نیز آب و غذای کافی در اختیار موش‌ها قرار گرفت.

ایجاد PTSD از طریق استرس واحد طولانی (single prolonged stress: SPS)

برای ایجاد PTSD از طریق SPS در سه مرحله، محدود نمودن حیوان به مدت 2 ساعت در یک Forcedswim restrainer به مدت 20 دقیقه و بیهوشی با اتر انجام شد. هر rat به مدت 2 ساعت در داخل یک restrainer پلی‌اتیلن قرار گرفت، سپس در یک سیلندر آکریلیک شفاف (قطر 240 mm و ارتفاع 500 mm) که دو سوم آن پر آب شده بود، به مدت 20 دقیقه شنای قدرتی انجام دادند و پس از 15 دقیقه استراحت، به وسیله دی اتیل اتر هوشیاری اش را از دست داده و در

تعداد کل ورود به بازوهای به بسته (CAE)، مدت زمان ماندن در بازوهای باز (OAT)، مدت زمان ماندن در بازوهای بسته (CAE) ثبت خواهد شد (31,30). بر طبق مطالعات قبلی، افزایش ورود به بازوی باز و افزایش مدت سپری شده در بازوی باز، شاخص کاهش اضطراب در موش در نظر گرفته شد (31,30).

گروه بندی حیوانات

حیوانات نر و ماده به دو گروه SPS و Sham تقسیم شدند. در گروه Sham، رت‌ها در معرض SPS قرار نگرفتند و در گروه SPS، رت‌ها در معرض SPS قرار گرفتند. هر یک از دو گروه Sham و SPS به سه زیر گروه، گروه غیر ورزشی (SED)، گروه ورزش متوسط (mEXC) و گروه ورزش شدید (hEXC)، در مجموع 12 گروه (6 گروه sham و 6 گروه SPS) تقسیم شدند:

الف - گروه بندی رت‌های نر و ماده شم (سالم)

F/sham-SED -4	M/sham-SED -1
F/sham-mEXC -5	M/sham-Mexc -2
F/sham-hEXC -6	M/sham-hEXC -3

ب - گروه بندی رت‌های نر و ماده PTSD

F/SPS-SED -4	M/SPS-SED -1
F/SPS-mEXC -5	M/SPS-mEXC -2
F/SPS-hEXC -6	M/SPS-hEXC -3

تهیه نمونه

پس از انجام مداخله ورزشی تست اضطراب در EPM انجام شد و رت‌ها تحت بیهوشی عمیق به وسیله ترکیب کتامین (100 میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) و زایلازین (2/5 میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) و به روش خون گیری از گردن کشته و نمونه خون جهت اندازه گیری میزان BDNF و کورتیکوسترون در سرم به وسیله کیت الایزا (شرکت zelibo آلمان و طبق پروتکول کیت) جمع آوری

می گردد. برای اندازه گیری میزان BDNF و کورتیکوسترون در سرم، از روش رادیوایمونواسی استفاده شد. پس از سانتریفوژ کردن خون به وسیله دستگاه سانتریفوژ با سرعت 4000 دور به مدت 20 دقیقه، سرم به دست آمده جمع آوری، و تا زمان اندازه گیری در 70- درجه سانتی گراد نگهداری شد. هم چنین هیپوکمپ سریعاً خارج شده و تا زمان اندازه گیری BDNF در 70- فریز می گردد و پس از هموژنیزه بافت و تهیه سوپرناتانت، اندازه گیری BDNF به وسیله کیت الایزا (شرکت zelibo آلمان و طبق پروتکل کیت) انجام گردید.

روش تجزیه و تحلیل اطلاعات

در تجزیه و تحلیل داده‌ها از نرم افزار SPSS20 و در کلیه تست‌ها از آزمون‌های آنالیز واریانس سه طرفه و آزمون Tukey استفاده شد. اطلاعات به صورت $(Mean \pm SEM)$ برای هر گروه ارائه شد و سطح معنی دار $P < 0/05$ در نظر گرفته شد.

یافته ها

مقایسه اثر دو نوع ورزش متوسط و شدید بر رفتارهای اضطرابی

در مقایسه درصد مدت زمان حضور در بازوی باز (OAT%) نمودار شماره 1، بین گروه رت‌های نر و ماده، آنالیز واریانس سه طرفه (جنس $\times$ ورزش $\times$ SPS) نشان دهنده اثر معنی دار SPS ($P=0/0001$) و ورزش ($P=0/0001$) و جنس ($P=0/015$) می باشد و تعامل بین جنس و SPS ($P=0/0001$) هم معنادار بود. مقایسه بین گروهی نشان داد که SPS باعث کاهش OAT% در گروه‌های مختلف نر و ماده شده است. گروه M/SPS-SED نسبت به گروه M/sham-SED ($P=0/001$) و گروه F/SPS-SED نسبت به گروه F/sham-SED ($P=0/007$) و ورزش با شدت متوسط در گروه‌های SPS نر و ماده باعث افزایش معنا دار OAT% شده است. گروه

M/SPS-hEXC ($P=0/0001$) اختلافی در %OAE تحت تاثیر دو نوع ورزش بین دو جنس مشاهده نشد.

مقایسه اثر دو نوع ورزش متوسط و شدید بر میزان کورتیکوسترون سرم

در مقایسه میزان کورتیکوسترون سرم نمودار شماره 3، آنالیز واریانس سه طرفه (جنس $\times$ ورزش $\times$ SPS) نشان دهنده اثر معنی دار SPS ($P=0/0001$) و ورزش ($P=0/0001$) و جنس ($P=0/011$) بود. مقایسه بین گروهی نشان داد که SPS باعث افزایش میزان کورتیکوسترون سرم در گروه های نر و ماده شده است. گروه M/SPS-SED نسبت به گروه M/sham-SED ($P=0/0001$) و در گروه F/SPS-SED نسبت به گروه F/sham-SED ($P=0/0001$) است. ورزش با شدت متوسط در گروه های SPS نر و ماده باعث کاهش معنادار کورتیکوسترون سرم شده است. گروه M/SPS-mEXC نسبت به گروه M/SPS-SED ($P=0/003$) و گروه F/SPS-mEXC نسبت به گروه F/SPS-SED ($P=0/009$) است. ورزش با شدت متوسط در رت های نر و ماده گروه sham نیز باعث کاهش معنادار کورتیکوسترون سرم شده است. M/sham-mEXC نسبت به M/sham-SED ($P=0/017$) و F/sham-mEXC نسبت به F/sham-SED ($P=0/020$) بوده است. در مقایسه نقش ورزش متوسط و شدید در گروه رت های نر SPS تاثیر معنادار ورزش متوسط نسبت به ورزش شدید قابل مشاهده بود. گروه M/SPS-mEXC نسبت به گروه M/SPS-hEXC ($P=0/048$) است. هم چنین اختلافی در میزان کورتیکوسترون سرم تحت تاثیر دو نوع ورزش بین دو جنس مشاهده نشد.

مقایسه اثر دو نوع ورزش متوسط و شدید بر میزان BDNF هیپوکمپ

در مقایسه میزان BDNF در هیپوکمپ نمودار شماره 4، آنالیز واریانس سه طرفه (جنس $\times$ ورزش $\times$ SPS) نشان دهنده اثر معنی دار SPS ($P=0/0001$) و

M/SPS-mEXC نسبت به گروه M/SPS-SED ($P=0/001$) و گروه F/SPS-mEXC نسبت به گروه F/SPS-SED ($P=0/004$) است. ورزش با شدت متوسط در رت های نر و ماده گروه sham نیز باعث افزایش معنادار %OAT شده است. M/sham-mEXC نسبت به M/sham-SED ($P=0/032$) و F/sham-mEXC نسبت به گروه F/sham-SED ($P=0/041$) بوده است. در مقایسه نقش ورزش متوسط و شدید در گروه رت های نر SPS تاثیر معنادار ورزش متوسط نسبت به ورزش شدید قابل مشاهده بوده است. گروه M/SPS-mEXC نسبت به گروه M/SPS-hEXC ($P=0/006$) است. اختلافی در %OAT تحت تاثیر دو نوع ورزش بین دو جنس مشاهده نشد.

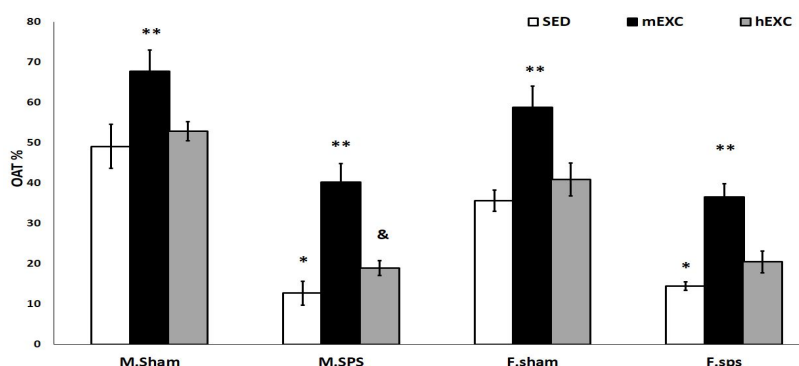
در مقایسه درصد ورود به بازوی باز (% OAE) در شکل شماره 2، بین گروه رت های نر و ماده، آنالیز واریانس سه طرفه (جنس $\times$ ورزش $\times$ SPS) نشان دهنده اثر معنی دار SPS ($P=0/0001$) و ورزش ($P=0/0001$) و جنس ($P=0/0001$)، تعامل بین ورزش و SPS ($P=0/038$) و ورزش و جنس ($P=0/027$) معنادار بود. مقایسه بین گروهی نشان داد که SPS باعث کاهش % OAE در گروه های نر و ماده شده است. گروه M/SPS-SED نسبت به گروه M/sham-SED ($P=0/0001$) و گروه F/SPS-SED نسبت به گروه F/sham-SED ($P=0/0001$) است. ورزش با شدت متوسط در گروه های SPS نر و ماده باعث افزایش معنادار % OAE شده است. گروه M/SPS-mEXC نسبت به گروه M/SPS-SED ($P=0/0001$) و گروه F/SPS-mEXC نسبت به گروه F/SPS-SED ($P=0/012$) بوده است. ورزش با شدت متوسط در رت های نر گروه sham نیز باعث افزایش معنادار % OAE شده است. M/sham-mEXC نسبت به M/sham-SED ($P=0/007$) است. در مقایسه نقش ورزش متوسط و شدید در گروه رت های نر SPS تاثیر معنادار ورزش متوسط نسبت به ورزش شدید قابل مشاهده بود. گروه M/SPS-mEXC نسبت به گروه

شده است. M/sham-mEXC نسبت به M/sham-SED (P=0/004) و F/sham-mEXC نسبت به گروه F/sham-SED (P=0/008) است. اختلافی در BDNF هیپوکمپ تحت تاثیر دو نوع ورزش بین دو جنس مشاهده نشد.

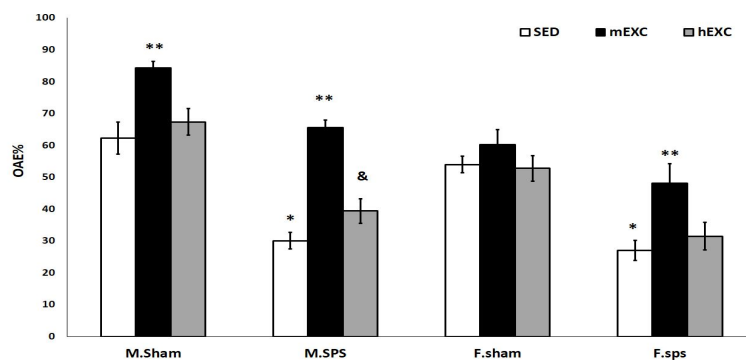
مقایسه اثر دو نوع ورزش متوسط و شدید بر میزان BDNF سرم

در مقایسه میزان BDNF در سرم نمودار شماره 5، آنالیز واریانس سه طرفه (جنس × ورزش × SPS) نشان‌دهنده اثر معنی‌دار SPS (P=0/025) و ورزش (P=0/002) بود. مقایسه بین گروهی اختلاف معناداری را در میزان BDNF بین گروه‌های مختلف نشان نداد.

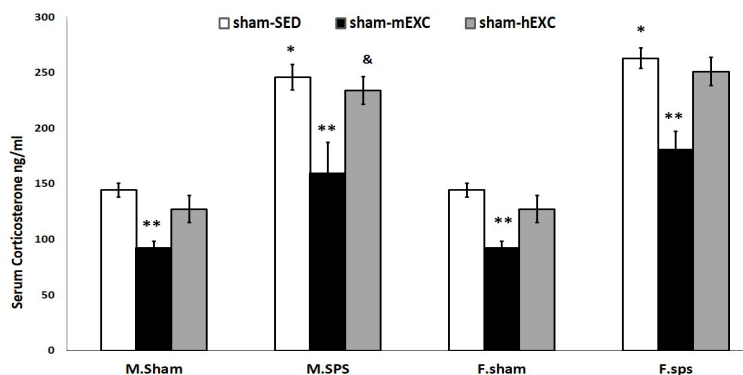
ورزش (P=0/0001) و جنس (P=0/039) بود. مقایسه بین گروهی نشان داد که SPS باعث کاهش BDNF هیپوکمپ در گروه‌های مختلف نر و ماده شده است. گروه M/SPS-SED نسبت به گروه M/sham-SED (P=0/011) و گروه F/SPS-SED نسبت به گروه F/sham-SED (P=0/034) می‌باشد. ورزش با شدت متوسط در گروه‌های SPS نر و ماده باعث افزایش معنادار BDNF هیپوکمپ شده است. گروه M/SPS-mEXC نسبت به گروه M/SPS-SED (P=0/021) و گروه F/SPS-mEXC نسبت به گروه F/SPS-SED (P=0/008) بوده است. ورزش با شدت متوسط در رت‌های نر و ماده گروه sham نیز باعث باعث افزایش معنا دار BDNF هیپوکمپ



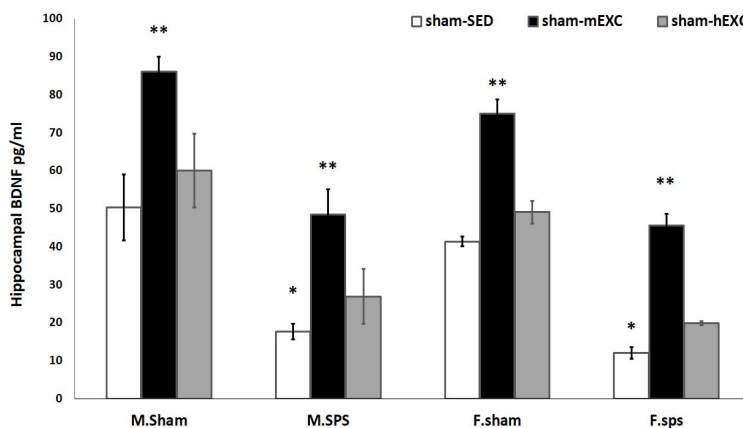
نمودار شماره 1: مقایسه تاثیر دو نوع ورزش با شدت متوسط و شدید بر درصد مدت حضور در بازوی باز (OAT%)، SPS باعث کاهش مدت حضور در بازوهای باز در دو جنس نر و ماده شده است. به ترتیب: * (P=0/001) و (P=0/007)، ورزش متوسط باعث افزایش معنا دار OAT% در گروه‌های سالم و SPS نر و ماده شده است. به ترتیب: ** (P=0/032) و (P=0/041) و (P=0/0001) و (P=0/004)، ورزش متوسط در مقایسه با ورزش شدید تاثیر معناداری بر افزایش OAT% در جنس مذکر دارد: & (P=0/006)



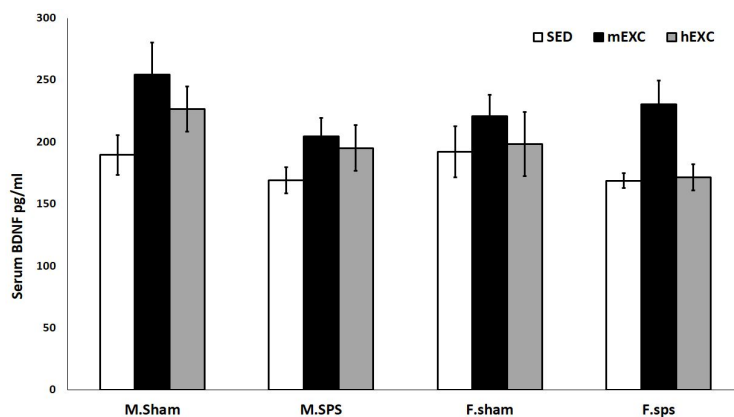
نمودار شماره 2: مقایسه تاثیر دو نوع ورزش با شدت متوسط و شدید بر درصد ورود به بازوی باز (OAE %)، در هر دو جنس SPS باعث کاهش تعداد ورود به بازوهای باز شده. به ترتیب: * (P=0/0001) و (P=0/007)، ورزش متوسط باعث افزایش معنا دار OAE% در گروه‌های سالم نر و SPS نر و ماده شده است. به ترتیب: *** (P=0/004) و (P=0/0001)، ورزش متوسط در مقایسه با ورزش شدید تاثیر معناداری بر افزایش OAE % در جنس مذکر دارد: & (P=0/0001)



نمودار شماره 3: مقایسه تاثیر دو نوع ورزش با شدت متوسط و شدید بر میزان کورتیکوسترون سرم، در هر دو جنس SPS باعث افزایش میزان کورتیکوسترون سرم شده است، به ترتیب: * ($P = 0/0001$) و ($P = 0/0001$)، ورزش متوسط باعث کاهش معنا دار میزان کورتیکوسترون سرم در گروه های سالم نر و ماده سالم و SPS نر و ماده شده است، به ترتیب: *** ($P = 0/017$) و ($P = 0/020$) و ($P = 0/003$) و ($P = 0/009$)، ورزش متوسط در مقایسه با ورزش شدید تاثیر معنا داری بر کاهش کورتیکوسترون سرم در جنس مذکر دارد، & ($P = 0/048$)



نمودار شماره 4: مقایسه تاثیر دو نوع ورزش با شدت متوسط و شدید بر میزان BDNF در هیپوکمپ، در هر دو جنس SPS باعث کاهش میزان BDNF در هیپوکمپ شده است، به ترتیب: * ($P = 0/011$) و ($P = 0/034$)، ورزش متوسط باعث افزایش معنا دار میزان BDNF در هیپوکمپ در گروه های سالم نر و ماده سالم و SPS نر و ماده شده است، به ترتیب: *** ($P = 0/004$) و ($P = 0/008$) و ($P = 0/021$) و ($P = 0/008$)



شکل شماره 5: مقایسه تاثیر دو نوع ورزش با شدت متوسط و شدید بر میزان BDNF در سرم

بحث

بر اساس این مطالعه، SPS به عنوان یک مدل حیوانی برای القای PTSD می تواند باعث افزایش اضطراب و کورتیکوسترون سرم و کاهش میزان BDNF هیپوکمپ در رت های نر و ماده شود و استفاده از دو نوع ورزش متوسط و شدید نشان داد، ورزش با شدت متوسط قادر است اثرات SPS را تا حد زیادی خنثی کند، اما ورزش شدید تاثیر معناداری در بهبود آسیب های القا شده توسط استرس نداشت. همچنین نتایج به دست آمده از دو جنس اختلاف معناداری نداشت. SPS باعث کاهش میزان BDNF در هیپوکمپ در دو جنس شد و ورزش با شدت متوسط منجر به افزایش معنادار آن گردید. استرس مزمن باعث فعال شدن محور HPA و آزاد شدن هورمون های استرس می شود که خود منجر به تغییرات عملکردی و ساختمانی در نواحی مختلف مغز مانند قشر پرفرونتال و هیپوکمپ و آمیگدال می گردد و از این طریق بر اعمال رفتاری و شناختی تاثیر می گذارد. در این نواحی کورتیزول به گیرنده های مینرالوکورتیکویدی و گلوکوکورتیکویدی باند شده و بر فعالیت های مختلف سلول که در گیر پلاستیستی سیناپسی هستند اثر گذاشته و بدین ترتیب بر روندهای مختلف در گیر در شناخت و هیجان تاثیر می گذارند. هر دو گیرنده نقش مهمی در نورونزیز و تغییر شکل دندریتی و سیناپتوزیز دارند. BDNF و میانجی گلو تامات در گیر در تغییرات رفتاری و ساختمانی مرتبط با استرس و کورتیزول هستند (32). برخی مطالعات نشان داده اند که در مدل های حیوانی استرس مزمن و PTSD غلظت BDNF در پلاسما و هیپوکمپ افزایش می یابد، که احتمالاً افزایش غلظت BDNF محیطی یک نقش جبرانی برای آسیب های نورویولوژیک ایجاد شده در بیماری را ایفا می کند، و یا افزایش BDNF در این بیماری باعث تثبیت بیش از حد حوادث تروماتیک می شود. برخی دیگر بر این اعتقادند که کاهش حجم هیپوکمپ در این بیماران و آسیب یادگیری و حافظه با کاهش سطح سرمی این ترکیب

همراه است (33،34). در مطالعه حاضر، القای PTSD با روش SPS منجر به کاهش معنا دار BDNF در هیپوکمپ هر دو جنس شد در حالی که تغییر میزان BDNF سرم معنادار نبود. نتایج متناقضی در زمینه تاثیر فعالیت ورزشی بر مقادیر BDNF در شدت، نوع، مدت و زمان تمرین به شکل داوطلبانه، اجباری و استرس تحمیلی به رت ها گزارش شده است (35). برخی نتایج نشان می دهد که تمرین های ورزشی شدید و منظم، بیان پروتئین BDNF هیپوکمپ را افزایش می دهد (36). در جوندگان ورزش کوتاه مدت و طولانی وابسته به جنسیت، قادر است بیورتنز میتوکندریایی و بیان پروتئین BDNF هیپوکمپ را افزایش دهد (37). ورزش اجباری موجب افزایش فعالیت و عملکرد نورون های موجود در هیپوکمپ شده و با افزایش کلسیم درون سلولی موجب افزایش بیان BDNF می شود (13). برخی مطالعات بر سودمندی ورزش شدید بر کاهش نشانه های روانپریشی القا شده توسط محرک های استرس زا در بیماری هایی مانند اضطراب، PTSD، اسکیزوفرنیا و افسردگی تاکید می کنند (19).

مطالعاتی دیگری نیز گزارش کرده اند که ورزش شدید می تواند اثرات عکس ورزش کرونیك را ایجاد نماید (38). تمرین بیش از حد می تواند منجر به ایجاد آسیب اکسیداتیو در لیپیدها و پروتئین در مغز شده و آسیب بافتی را به دنبال داشته باشد (39). مطالعه Chan و همکاران نشان داد که سطح BDNF وابسته به شدت ورزش می باشد و ورزش هایی با شدت بالا تر ممکن است باعث تضعیف بالا رفتن سطح BDNF شوند (40). در حالی که برخی مطالعات انسانی نشان داده اند که ورزش فیزیکی شدید منجر به افزایش سطح BDNF در مغز و افزایش عملکرد شناختی در افراد سالم و بیمار می شود (41). در مطالعه حاضر ورزش شدید تاثیری بر تغییرات ایجاد شده در نتیجه استرس نداشت، در حالی که ورزش متوسط منجر به افزایش سطح BDNF در رت های SPS شد، و هم راستا با مطالعه حاضر، تاثیر ورزش اجباری با شدت متوسط بر علائم ناشی از PTSD در بسیاری از مطالعات

به اثبات رسیده است (43,42)، علاوه بر این مطالعات انسانی و حیوانی نشان می‌دهد که سطح BDNF سرمی با تمرینات ورزش هوازی افزایش می‌یابد. مطابق با این تحقیقات نشان داده شد که بین سطح سرمی و مغزی BDNF ارتباط معنی‌داری وجود داشته و افزایش BDNF سرمی ناشی از افزایش ترشح آن از مغز می‌باشد (44).

در تضاد با این نتایج، مطالعه حاضر نشان داد که ارتباطی بین سطح سرمی و هیپوکمپی BDNF وجود نداشته است و تغییر میزان BDNF سرم در گروه‌های مختلف معنادار نمی‌باشد در حالی که میزان BDNF هیپوکمپ در گروه‌های PTSD نسبت به گروه‌های سالم کاهشی معنادار نشان داده است و ورزش متوسط باعث افزایش معنادار این فاکتور در گروه‌های نر و ماده شده است. شاید با افزایش مدت ورزش متوسط در مطالعه حاضر نیز ارتباط سطح سرمی و هیپوکمپی این فاکتور قابل مشاهده می‌بود. اما برخی از مطالعات پاسخگویی متفاوت دو جنس به شدت ورزشی را نشان داده‌اند. بر اساس این مطالعات مشخص شده است که، جنس مذکر یک افزایش واضح در میزان BDNF سرم پس از ورزش شدید نشان می‌دهد در حالی که در جنس مونث چنین افزایشی قابل مشاهده نبود (45). اما تاثیر ورزش کرونیك بر افزایش میزان BDNF در هر دو جنس یکسان می‌باشد (46).

بر اساس این مطالعه، SPS باعث افزایش سطح کورتیکوسترون سرم و اضطراب در دو جنس شد و ورزش با شدت متوسط کاهش معنادار این فاکتورها را سبب شد. کورتیکوسترون نقش مهمی در وساطت اثرات استرس بر روی مغز و دیگر ارگان‌ها بازی می‌کند. استرس مزمن و قرار گرفتن طولانی مدت در معرض گلوکوکورتیکوئیدها اثرات نورو توكسیك بر روی سطوح مغزی در گیر در اضطراب و دپرسیون مانند نواحی هیپوکمپ و آمیگدال اعمال می‌کند (47). از طرفی مشخص شده است که سطوح کورتیزول در پاسخ به ورزش شدید افزایش چشم گیر دارد، که این افزایش وابسته به شدت و طول مدت فعالیت فیزیکی می‌باشد (48).

این مطالعه هم راستا با مطالعات دیگر، SPS باعث افزایش معنادار در سطح کورتیکوسترون پلاسما شد. افزایش سطح کورتیکوئیدها یک پاسخ به شرایط تروماتیک می‌باشد و در نتیجه القای PTSD افزایش کورتیکوسترون و اضطراب در حیوانات مشاهده گردید و در تایید دیگر مطالعات مشاهده شد که ورزش با شدت متوسط قادر به کاهش معنا دار این فاکتور می‌باشد، در حالی که تاثیر ورزش شدید در کاهش این فاکتور معنا دار نبود (25). هم چنین در تایید مطالعات دیگر مشاهده گردید که SPS به عنوان یک مدل حیوانی برای القا PTSD، باعث افزایش معنادار سطح اضطراب در رت‌های نر و ماده می‌گردد و ورزش با شدت متوسط قادر به کاهش معنادار رفتارهای اضطرابی در رت‌های نر و ماده بود (49-51). در مقایسه تاثیر دو نوع ورزش بر میزان کورتیکوسترون سرم تاثیر معنادار ورزش متوسط نسبت به ورزش شدید قابل مشاهده بود. مطالعات نشان داده است که ورزش با شدت متوسط با کاهش استرس اکسیداتیو و تنظیم عملکرد سیستم‌های نوروترانسمیتری و محورهای اندوکرین مختلف قادر به کاهش رفتارهای اضطرابی می‌باشد (52,24). بررسی‌ها نشان داده است که ورزش از طریق کاهش استرس اکسیداتیو، بهبود عملکرد میانجی‌های عصبی مانند سروتونین نور آدرنالین، BDNF و عملکرد محور HPA، می‌تواند به کاهش رفتارهای اضطرابی کمک کند (53). در مطالعات حیوانی نظرات متناقضی در مورد تأثیر ورزش بر اضطراب وجود دارد. برخی مطالعات گزارش کرده‌اند که ورزش باعث کاهش رفتارهای شبه اضطراب می‌شود، در حالی که گروهی دیگر اثر استرس‌زای ورزش را بیان نموده‌اند (54,53). در مطالعه‌ای مشابه و هم راستا با مطالعه حاضر، نیز اثر ورزش متوسط بر پاسخ‌های رفتاری ناشی از PTSD مورد بررسی قرار گرفت و مشاهده شد که 6 هفته ورزش اجباری باعث کاهش رفتار اضطرابی و افزایش بیان BDNF در هیپوکمپ می‌گردد که این خود همراه با انعطاف‌پذیری بیش تر نسبت به عوامل استرس‌زا

سپاسگزاری

این مطالعه حاصل طرح‌های تحقیقاتی با کد اخلاق IR.MAZUMS.REC.1399.8393 و IR.MAZUMS.REC.1400.10498 و مستخرج از پایان‌نامه مصوب به شماره 5531 متعلق به دانشجوی رشته پزشکی خانم عاطفه سادات فیاض شاهاندرشتی می‌باشد که از محل معاونت تحقیقات و فن‌آوری دانشگاه علوم پزشکی مازندران (مرکز تحقیقات ایمونونوتیک) تامین اعتبار گردیده است. بدین وسیله از همکاری معاونت محترم تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی مازندران و مرکز تحقیقات ایمونونوتیک در این مطالعه قدردانی می‌گردد.

و پاسخ‌گویی به درمان در حیوانات می‌باشد (55).

بر اساس این مطالعه از SPS می‌توان به عنوان یک مدل حیوانی مناسب برای مطالعه PTSD استفاده نمود. همچنین مشخص شد ورزش تردمیل با شدت متوسط باعث بهبود رفتارهای اضطرابی و سطح کورتیکوسترون پلازما و میزان BDNF در رت‌های سالم و SPS می‌شود. با توجه به تاثیر قابل ملاحظه ورزش با شدت متوسط نسبت به ورزش شدید بر روی فاکتورهای فوق، یک برنامه ورزشی مناسب متوسط به افراد سالم پیشنهاد می‌گردد. هم‌چنین استفاده از یک برنامه ورزشی در کنار درمان روتین برای درمان PTSD بیماران توصیه می‌شود.

References

1. Bisson JI, Olff M. Prevention and treatment of PTSD: the current evidence base. *Eur J Psychotraumatol* 2021; 12(1): 1824381.
2. Zhao M, Wang W, Jiang Z, Zhu Z, Liu D, Pan F. Long-term effect of post-traumatic stress in adolescence on dendrite development and H3K9me2/BDNF expression in male rat hippocampus and prefrontal cortex. *Front Cell Dev Biol* 2020; 8: 682.
3. Sur B, Lee B. Myricetin Inhibited Fear and Anxiety-Like Behaviors by HPA Axis Regulation and Activation of the BDNF-ERK Signaling Pathway in Posttraumatic Stress Disorder Rats. *Evid Based Complement Alternat Med* 2022; 2022: 8320256.
4. Dalir T, Gharakhanlou R, Peeri M, Matin Homaee H. The Effect of Four Weeks of Aerobic Training on the Expression of Sirt1, CREB and BDNF Genes in Hippocampus of Male Wistar Rats with Alzheimer's Disease. *J Ardabil Univ Med Sci* 2020; 20(4): 562-574 (Persian).
5. Firth J, Stubbs B, Vancampfort D, Schuch F, Lagopoulos J, Rosenbaum S, et al. Effect of aerobic exercise on hippocampal volume in humans: a systematic review and meta-analysis. *Neuroimage* 2018; 166: 230-238.
6. Wang X, Cai Z-d, Jiang W-t, Fang Y-y, Sun W-x, Wang X. Systematic review and meta-analysis of the effects of exercise on depression in adolescents. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health* 2022; 16(1): 1-19.
7. Xie Y, Wu Z, Sun L, Zhou L, Wang G, Xiao L, et al. The effects and mechanisms of exercise on the treatment of depression. *Front Psychiatry* 2021: 1904.
8. Micheli L, Ceccarelli M, D'Andrea G, Tirone F. Depression and adult neurogenesis: positive effects of the antidepressant fluoxetine and of physical exercise. *Brain Res Bull* 2018; 143: 181-93.
9. Shaokun W, Shiqiang W, Yijie W, Zhihan X. Research Progress on the Effect of Exercise and Neurobiological Mechanism on Depression. *Chin Gen Pract* 2022; 25(27): 3443-3451.
10. Liu YH, Chang CF, Hung HM, Chen CH. Outcomes of a walking exercise intervention in postpartum women with disordered sleep.

- J Obstet Gynaecol Res 2021; 47(4): 1380-1387.
11. 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.
 12. Hegberg NJ, Hayes JP, Hayes SM. Exercise Intervention in PTSD: A Narrative Review and Rationale for Implementation. *Front Psychiatry* 2019; 10: 133.
 13. Azimi Dokht SMA, Gharakhanlou R, Naghdi N, Khodadadi D, Zare Zade Mehrizi AA. The effect of the treadmill running on genes expression of the PGC-1 α , FNDC5 and BDNF in hippocampus of male rats. *JPSBS* 2019; 7(14): 91-101
 14. Mohammadbeygi S. Effects of a moderate intensity aerobic exercise on serum levels of BDNF, DCX, and DBHB in triathlon male adolescents. *Yafteh* 2021; 23(4): 86-96.
 15. Salehi OR, Hoseini A. The effects of endurance trainings on serum BDNF and insulin levels in streptozotocin-induced diabetic rats. *Shafaye Khatam* 2017; 5(2): 52-61.
 16. Bidari A, Ghavidel-Parsa B, Gharibpoor F. Comparison of the serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) between fibromyalgia and nociceptive pain groups; and effect of duloxetine on the BDNF level. *BMC Musculoskelet Disord* 2022; 23(1): 411.
 17. Habibian M, Valinejad A. Comparison of Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) and Insulin-like Growth Factor 1 (IGF-1) Responses to Different Endurance Training Intensities in Runner Men. *Intern Med Today* 2017; 23(4): 273-277.
 18. Stimpson NJ, Davison G, Javadi A-H. Joggin' the noggin: towards a physiological understanding of exercise-induced cognitive benefits. *Neurosci Biobehav Rev* 2018; 88: 177-186.
 19. Basso JC, Suzuki WA. The effects of acute exercise on mood, cognition, neurophysiology, and neurochemical pathways: A review. *Brain Plast* 2017; 2(2): 127-152.
 20. Seifert B, Eckenstaler R, Röncke R, Leschik J, Lutz B, Reymann K, et al. Amyloid-beta induced changes in vesicular transport of BDNF in hippocampal neurons. *Neural Plast* 2016; 2016: 4145708.
 21. Szuhany KL, Bugatti M, Otto MW. A meta-analytic review of the effects of exercise on brain-derived neurotrophic factor. *J Psychiatr Res* 2015; 60: 56-64.
 22. Borrega-Mouquinho Y, Sánchez-Gómez J, Fuentes-García JP, Collado-Mateo D, Villafaina S. Effects of high-intensity interval training and moderate-intensity training on stress, depression, anxiety, and resilience in healthy adults during coronavirus disease 2019 confinement: a randomized controlled trial. *Front Psychol* 2021; 12: 643069.
 23. Plag J, Schmidt-Hellinger P, Klippstein T, Mumm JL, Wolfarth B, Petzold MB, et al. Working out the worries: A randomized controlled trial of high intensity interval training in generalized anxiety disorder. *J Anxiety Disord* 2020; 76: 102311.
 24. 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 .
25. 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.
 26. 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 .
 27. 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 .
 28. 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 .
 29. Jones JH. Resource Book for the Design of Animal Exercise Protocols. *Am J Vet Res* 2007; 68(6): 583-583.
 30. Lister RG. The use of a plus-maze to measure anxiety in the mouse. *Psychopharmacology* 1987; 92(2): 180-185.
 31. Treit D, Menard J, Royan C. Anxiogenic stimuli in the elevated plus-maze. *Pharmacol Biochem Behav* 1993; 44(2): 463-469.
 32. Li J, Xie X, Li Y, Liu X, Liao X, Su YA, et al. Differential behavioral and neurobiological effects of chronic corticosterone treatment in adolescent and adult rats. *Front Mol Neurosci* 2017; 10: 25.
 33. Wu GW, Wolkowitz OM, Reus VI, Kang JI, Elnar M, Sarwal R, et al. Serum brain-derived neurotrophic factor remains elevated after long term follow-up of combat veterans with chronic post-traumatic stress disorder. *Psychoneuroendocrinology* 2021; 134: 105360.
 34. Diniz CR, Casarotto PC, Resstel L, Joca SR. Beyond good and evil: a putative continuum-sorting hypothesis for the functional role of proBDNF/BDNF-propeptide/mBDNF in antidepressant treatment. *Neurosci Biobehav Rev* 2018; 90: 70-83.
 35. Yaghoubi A, Elhami A. The Effect of 6 Weeks of High Intensity Circuit Resistance Training on Plasma Level of Brain-Derived Neurotrophic Factor in Inactive Men. *Sport Physiology & Management Investigations* 2018; 9(4): 69-78 .
 36. Wei YC, Wang SR, Xu XH. Sex differences in brain-derived neurotrophic factor signaling: Functions and implications. *J Neurosci Res* 2017; 95(1-2): 336-344.
 37. Venezia AC, Guth LM, Sapp RM, Spangenburg EE, Roth SM. Sex-dependent and independent effects of long-term voluntary wheel running on Bdnf mRNA and protein expression. *Physiol Behav* 2016; 156: 8-15.
 38. Radak Z, Chung HY, Koltai E, Taylor AW, Goto S. Exercise, oxidative stress and hormesis. *Ageing Res Rev* 2008; 7(1): 34-42.
 39. Ogonovszky H, Berkes I, Kumagai S, Kaneko T, Tahara S, Goto S, et al. The effects of moderate-, strenuous-and over-training on oxidative stress markers, DNA repair, and memory, in rat brain. *Neurochem Int* 2005; 46(8): 635-640 .
 40. Chan KL, Tong KY, Yip SP. Relationship of serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and health-related lifestyle in healthy human subjects. *Neurosci Lett* 2008; 447(2-3): 124-128.

41. Ellemberg D, St-Louis-Deschênes M. The effect of acute physical exercise on cognitive function during development. *Psychol Sport Exerc* 2010; 11(2): 122-126.
42. Mirjalili R, Shokouh E, Dehkordi NS, Afsari R, Shafia S, Rashidy-Pour A. Prior short-term exercise prevents behavioral and biochemical abnormalities induced by single prolonged stress in a rat model of posttraumatic stress disorder. *Behav Brain Res* 2022; 428: 113864.
43. Björkman F, Ekblom Ö. Physical exercise as treatment for PTSD: a systematic review and meta-analysis. *Mil Med* 2022; 187(9-10): e1103-e1113.
44. Skandari M, Nazemzadegan GH, Daryanosh F, Samadi M, Honarpiheh S, Hasanpor M. Comparative effect of single bout of continuous endurance and high intensity interval exercise on serum BDNF in rat. *Feyz* 2016; 20(2): 141-146.
45. Dinoff A, Herrmann N, Swardfager W, Lancot KL. The effect of acute exercise on blood concentrations of brain-derived neurotrophic factor in healthy adults: a meta-analysis. *Eur J Neurosci* 2017; 46(1): 1635-1646.
46. Ozan E, Okur H, Eker Ç, Eker ÖD, Gönül AS, Akarsu N. The effect of depression, BDNF gene val66met polymorphism and gender on serum BDNF levels. *Brain Res Bull* 2010; 81(1): 61-65.
47. 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* 2003; 100(3): 1387-1392.
48. Tauler P, Martinez S, Moreno C, Martínez P, Aguilo A. Changes in salivary hormones, immunoglobulin A, and C-reactive protein in response to ultra-endurance exercises. *Appl Physiol Nutr Metab* 2014; 39(5): 560-565.
49. Guan P, Huang C, Lan Q, Huang S, Zhou P, Zhang C. Activation of ventral tegmental area dopaminergic neurons ameliorates anxiety-like behaviors in single prolonged stress-induced PTSD model rats. *Neurochem Int* 2022; 161: 105424.
50. Vanderheyden WM, Lefton M, Flores CC, Owada Y, Gerstner JR. Fabp7 Is Required for Normal Sleep Suppression and Anxiety-Associated Phenotype following Single-Prolonged Stress in Mice. *Neuroglia* 2022; 3(2): 73-83.
51. Zhu J, Wang C, Wang Y, Guo C, Lu P, Mou F, et al. Electroacupuncture alleviates anxiety and modulates amygdala CRH/CRHR1 signaling in single prolonged stress mice. *Acupunct Med* 2022; 40(4): 369-378.
52. Stranahan AM, Zhou Y, Martin B, Maudsley S. Pharmacomimetics of exercise: novel approaches for hippocampally-targeted neuroprotective agents. *Current Med Chem* 2009; 16(35): 4668-4678.
53. 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.
54. 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.
55. 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 Exerc* 2015; 47(10): 2043-2052.