ORIGINAL ARTICLE

Effects of Intense Exercise and Fluoxetine on Alterations Caused by Single Prolonged Stress in Female Rats

Sakineh Shafia[1],
Gohar Ghahramani[2],
Moslem Mohammadi[3],
Saeed Kargar-soleimanabad[2]

[1]Assistant Professor, Immunogenetic Research Center, Department of Physiology, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[2] Medical Student, Student Research Committee, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[3] Associate Professor, Department of Physiology, Molecular and Cell Biology Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received June 18, 2023; Accepted Agust 13, 2023)

Abstract

Background and purpose: Post-traumatic stress disorder (PTSD) is a psychotic disorder that occurs in people who have faced with various types of stressors. However, the efficacy of drug and psychotherapy methods, even in combination is still low. Therefore, complementary treatments are being researched. The relative improvement of PTSD has been observed with the use of Serotonin Selective Reuptake Inhibitors (SSRIs). The effect of exercise has also been determined in improving physical and mental health. But the appropriate exercise intensity is still in question. Therefore, the aim of this study was to investigate the effect of intense exercise, fluoxetine, and their combined treatment on behavioral, molecular, and cellular damages caused by a standard model of PTSD.

Materials and methods: Single prolonged stress (SPS) was used as a model to induce PTSD. Exercise (1 hour, 15 m/min) was planned for five days per week and fluoxetine (10 mg/kg/day) dissolved in drinking water was administered for four weeks. After performing the anxiety test, the animals were killed under deep anesthesia and blood samples were collected to measure IGF-1 serum levels by ELISA method and prefrontal cortex was frozen to measure apoptotic factors by RT-PCR method.

Results: SPS rats showed increased anxiety levels and decreased serum IGF-1 levels. Increased Bax and Caspase-3 mRNA expression, and decreased Bcl2 mRNA expression were found in the prefrontal cortex. Exercise, fluoxetine, and their combined intervention increased IGF-1, decreased the expression of pro-apoptotic factors, and increased the expression of anti-apoptotic factors. The results showed that the combined intervention of exercise and fluoxetine could reduce the anxiety caused by SPS.

Conclusion: Considering that fluoxetine was more effective in comparison with high-intensity exercise, it is clear that in the groups that were affected by both interventions; fluoxetine played a more significant role.

Keywords: post-traumatic stress syndrome, single prolonged stress, intense exercise, anxiety, IGF-1, apoptosis, fluoxetine

J Mazandaran Univ Med Sci 2023; 33(224): 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)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-31]

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره سی و سوم شماره 224 شهریور سال 1402 (16-1)

اثرات ورزش شدید، فلوکستین و تاثیر توام آن‌ها بر تغییرات ناشی از استرس تک واحدی طولانی مدت در رت‌های ماده

سکینه شفیعا[1]
گوهر قهرمانی[2]
مسلم محمدی[3]
سعید کارگرسلیمان آباد[2]

چکیده

سابقه و هدف: بیماری استرس پس از تروما، بیماری روان‌پریشی است که در صورت مواجهه با انواع مختلف استرسورها رخ می‌دهد. کارایی روش‌های دارویی و روان درمانی حتی در همراهی با یکدیگر نیز هم‌چنان پایین است و بدین جهت درمان‌های مکمل مورد بررسی می‌باشد. بهبود نسبی علائم بیماری با استفاده از داروهای مهارکننده انتخابی برداشت سروتونین (SSRIs) مشاهده شده است، اثر ورزش نیز در بهبود سلامتی جسمی و روحی مشخص شده است، اما شدت ورزشی مناسب هم‌چنان مورد سوال می‌باشد. بنابراین هدف از این مطالعه بررسی اثر ورزش شدید و داروی فلوکستین و اثر توام آن‌ها بر آسیب‌های رفتاری و سلولی مولکولی ناشی از یک مدل استاندارد سندرم استرس پس از سانحه(PTSD) می‌باشد.

مواد و روش‌ها: از مدل استرس طولانی مدت تک واحدی به عنوان یک مدل برای القاء PTSD استفاده شد. مداخله ورزشی (روزی یک ساعت، با سرعت 15 m/min) و دارویی (10 mg/kg) به مدت چهار هفته انجام گرفت. پس از انجام تست اضطراب، تحت بیهوشی عمیق، نمونه خون جهت اندازه‌گیری میزان IGF-1 سرم (روش الایزا) جمع‌آوری شد. قشر پره فرونتال نیز جهت اندازه‌گیری فاکتورهای آپوپتوزی به روش RT-PCR فریز شد.

یافته‌ها: رت‌های SPS افزایش اضطراب و کاهش IGF-1 سرم و افزایش بیان mRNA مربوط به Bax و Caspase-3 وکاهش بیان mRNA مربوط به Bcl2 در قشر پره فرونتال را نشان دادند. هر دو مداخله به تنهایی و توام باعث افزایش IGF-1 و کاهش بیان فاکتورهای پروآپوپتوتیک و افزایش بیان فاکتور آنتی‌آپوپتوتیک شدندو مداخله توام سبب کاهش اضطراب شد.

استنتاج: مداخله ورزشی و فلوکستین و مداخله توام منجر به افزایش IGF-1 سرم و کاهش بیان فاکتورهای پروآپوپتوتیک و افزایش بیان فاکتورآنتی آپوپتوتیک در قشر پره‌فرونتال شد و مداخله توام در کاهش اضطراب مفید بود. با توجه به این‌که تاثیر مداخله دارویی بارزتر از تاثیر ورزش با شدت بالا بود، مشخص می‌شود در گروه‌هایی که تحت تاثیر هر دو مداخله قرار گرفتند، فلوکستین نقش مهم‌تری را ایفا کرده است.

واژه های کلیدی: سندرم استرس پس از سانحه، استرس طولانی مدت تک واحدی، ورزش شدید، اضطراب، IGF-1، آپوپتوز، فلوکستین

مقدمه

اختلال اضطراب پس از سانحه، یک آشفتگی روانی است که پس از مواجهه فرد با حوادث آسیب‌رسان مانند تجاوز، جنگ، تصادف، بلایای طبیعی و تهدیدهایی که بر جنبه‌های مختلف زندگی فرد تأثیر می‌گذارند به

مولف مسئول: مسلم محمدی - ساری: کیلومتر 17 جاده خزر آباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم، دانشکده پزشکی E-mial: mohammadimo@yahoo.com
1. استادیار، گروه فیزیولوژی، مرکز تحقیقات ایمنوژنتیک، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
2. دانشجوی پزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
3. دانشیار، گروه فیزیولوژی، مرکز حقیقات بیولوژی سلولی و مولکولی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
تاریخ دریافت : 1402/3/28 تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : 1402/4/7 تاریخ تصویب : 1402/5/22

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-31]

وجود می‌آید(1). تجربه مجدد حادثه تروماتیک، دوری کردن از هر عاملی که مرتبط با تروما باشد، تغییرات منفی در خلق‌وخوی و شناخت و پاسخ‌های پرشی اغراق‌آمیز چهار نشانه اصلی PTSD می‌باشد(2). میزان شیوع PTSD در زنان 12-10 درصد و در مردان 6-5 درصد است(3) 60 درصد مردان و 50 درصد زنان در طول زندگی با حوادث تروماتیک روبه‌رو می‌شوند، در حالی‌که شیوع نسبی PTSD، 7/6 درصد است(4). این نشان می‌دهد که تنها عامل ایجادکننده PTSD، حادثه ترومایی نیست، احتمالاً افرادی با زمینه ژنتیکی آسیب‌پذیر، ریسک بیشتری برای ابتلا به PTSD پس از تجربه یک حادثه تروماتیک دارند(5). احتمال ابتلا به آشفتگی‌های روانی مرتبط با اضطراب و استرس در زنان دو برابر مردان است(6)، شدت و دوام نشانه‌های آن نیز در زنان بیش‌تر است(7). در بیماران PTSD فعالیت سه ساختار مهم مغزی مانند آمیگدال، هیپوکمپ و قشر پره فرونتال نیز تغییر می‌کند(9،8). وجود و شدت علائم PTSD با ناهنجاری‌های ساختاری ماده خاکستری و سفید در لوب‌های تمپورال میانی و قشر پره‌فرونتال شکمی و جانبی همراه است(10).

درمان‌های دارویی رایج PTSD عبارتند از: ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ایی، مهارکننده‌های منوآمینو اکسیداز و مهارکننده‌های انتخابی برداشت سروتونین. در این میان، ترکیبات SSRIs به‌عنوان خط اول درمانی برای مبتلایان به PTSD شناخته شده‌اند، زیرا اثربخشی آن‌ها نسبت به سایر داروها بیش‌تر است(11). فلوکستین یکی از مهارکننده‌های انتخابی برداشت سروتونین است که استفاده از آن برای درمان افسردگی، اختلال وسواسی اجباری، اختلال هراس و پرخوری عصبی و اختلال افسردگی پیش از قاعدگی پذیرفته شده‌است. این دارو برای مبتلایان به PTSD نیز پیشنهاد می‌شود(12). این دارو باعث کاهش اضطراب و افزایش شکل‌پذیری سیناپسی و پاک شدن حافظه ترس در mice ها از طریق BDNF می‌شود(13). امروزه ورزش به‌طور گسترده‌ای برای کاهش بیماری‌های قلبی عروقی، بیماری‌های متابولیک، افزایش طول عمر و بهبود سلامت روانی توصیه می‌شود(14). تاثیر ورزش در درمان بسیاری از بیماری‌های نورودژنراتیو نیز به اثبات رسیده است(15).

مطالعات انسانی و حیوانی نشان داده‌اند که ورزش سبب افزایش یادگیری و حافظه می‌شود. اثرات مثبت آن بر فعالیت‌های شناختی از طریق افزایش نورون‌زایی در هیپوکمپ، افزایش شکل‌پذیری سیناپس‌ها و نیز افزایش رهایش فاکتورهای رشد اعمال می‌شود(16). مجموعه‌ای از مطالعات نشان می‌دهد که ورزش علائم PTSD را کاهش می‌دهد. برخی به تاثیر قابل توجه ورزش شدید در کاهش علائم این بیماری اشاره کرده‌اند(17) و بیان شده است که ورزش شدید به‌طور معنی‌دار و معکوس با شدت علائم PTSD در ارتباط می‌باشد(18). هم‌چنین نشان داده شده است که ورزش‌هایی که با طول مدت بیش‌تر منجر به افزایش مشخص BDNF محیطی نسبت به ورزش‌های کوتاه مدت می‌شود(19). از طرفی برخی مطالعات نشان داده است که ورزش شدید می‌تواند منجر به آسیب بافتی شده(20) و تمرین بیش از حد می‌تواند اثرات مخربی بر مغز داشته باشد(21). در اکثر مطالعات به تاثیر پایدار و سودمند برنامه‌های ورزشی با شدت متوسط اشاره شده است(22) نشان داده شده است که سطح BDNF وابسته به شدت ورزش می‌باشد و ورزش‌هایی با شدت بالاتر ممکن است باعث کاهش سطح BDNF بشوند(23). با این وجود هنوز در مورد شدت ورزشی مناسب جهت بهبود آسیب‌های ناشی از مواجهه با عوامل تروماتیک اتفاق نظر وجود ندارد، با توجه به این که مطالعات قبلی ما تاثیر مثبت ورزش با شدت متوسط بر آسیب‌های رفتاری و سلولی مولکولی ناشی از استرس را نشان داده بود(24-27)، بر آن شدیم تا تاثیر ورزش شدید را در مقایسه با داروی فلوکستین به تنهایی و به‌صورت توام بر این تغییرات بررسی نماییم.

فاکتور رشد شبه انسولین 1 (IGF-1) دارای شباهت ساختاری با انسولین بوده و سبب افزایش نوروپلاستیسیتی

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-31]

می‌شود. این تغییرات با اثربر گیرنده‌های کلسیمی و سیستم‌های گاباارژیک مشخص می‌شود(28). از طرفی این فاکتور اثرات تنظیم‌کننده‌ای در مرگ سلولی دارد(29).

ورزش با افزایش سطح BDNF و IGF-1 در خون و مغز، اثر نوروتروفیک خود را نشان می‌دهد(30). گزارش شده است که، استرس مزمن در موش‌ها باعث کاهش سطح IGF-1 می‌شود و ورزش شدید باعث افزایش ساخت IGF-1 در مغز و کبد موش‌ها شده و عملکرد هیپوکمپ را بهبود می‌بخشد(31-33). اثرات ضد اضطراب و افسردگی IGF-1 در انسان‌ها گزارش شده است و در بیماران PTSD کاهش سطح آن مشاهده می‌شود. استفاده از داروهای ضد افسردگی باعث افزایش سطح IGF-1 می‌شود(34). مشخص شده است که سطح سرمی IGF-1 یک عامل تاثیرگذار بر پاسخ‌های شبه اضطراب می‌باشد. IGF-1 از طریق تاثیر بر فعالیت محور HPA منجر به کاهش اضطراب می‌شود(35). با توجه به این‌که PTSD منجر به آسیب نواحی مختلف مغزی و تغییر عملکرد نرمال آن‌ها می‌شود، یکی از اهداف درمانی در این بیماری بهبود آسیب‌های ناشی از تروما مانند مرگ سلولی و تغییر ترشح فاکتورهای نوروتروفیک می‌باشد و با توجه به شیوع بیش‌تر این بیماری در جنس مونث و این مسئله که شدت ورزشی مناسب برای بهبود آسیب‌های ناشی از این بیماری هم‌چنان مورد سوال می‌باشد، هدف از این مطالعه مقایسه بین تاثیر درمان روتین و یک برنامه ورزشی شدید بر آسیب‌های ناشی از یک مدل حیوانی PTSD بود و تاثیر این روش‌های درمانی بر این عارضه مورد ارزیابی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها

حیوانات

در این مطالعه تجربی، با کد اخلاق IR.MAZUMS.AEC.1401.024، 56 رت ماده بالغ نژاد ویستار با میانگین وزنی 250-200 به‌صورت تصادفی به 8 گروه 7 تایی تقسیم شدند و در درجه حرارت محیط حدود 1±24 درجه سانتی‌گراد با دوره نوری طبیعی (12 ساعت روشنائی و 12 ساعت تاریکی) نگهداری شدند. در طول دوره آزمایش نیز آب و غذای کافی در اختیار موش‌ها قرار گرفت. کلیه آزمایشات طبق پروتکل کار با حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه و در محل مرکز تحقیقات حیوانات دانشگاه علوم پزشکی مازندران انجام شد.

مداخله دارویی

حیوانات به دو گروه سالم (sham) و ناسالم (SPS) تقسیم شدند.

14 روز پس از SPS، برای مطالعه اثرات داروی فلوکستین، کلیه حیوانات گروه‌های SPS و Sham به گروه‌های دریافت کننده دارو و عدم دریافت دارو تقسیم شدند. دوز دارو برای کلیه گروه های دریافت کننده دارو 10 mg/kg/day به‌مدت 4 هفته حل شده در آب آشامیدنی بود. حیوانات گروه کنترل آب اشامیدنی دریافت کردند(36).

هر یک از گروه‌های سالم (sham) و ناسالم (SPS) به 4 زیر گروه تقسیم شدند:

الف) ورزش شدید (EXC)

ب) دریافت کننده داروی فلوکستین (FLX)

ج) استفاده توام از ورزش شدید و داروی فلوکستین (FLX-EXC)

د) کنترل (عدم دریافت دارو و عدم انجام ورزش) (SED-VEH)

القا PTSD

در این مطالعه از مدل Single Prolonged Stress (SPS) برای القا PTSD استفاده شد. ایجاد PTSD از طریق SPS در سه مرحله انجام شد: هر rat به‌مدت 2 ساعت در داخل یک restrainer پلی اتیلن قرار گرفت. سپس در یک سیلندر آکریلیک شفاف (قطر 240 mm و ارتفاع 500 mm) که دو سوم آن از آب پر شده بود، به‌مدت

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-31]

20 دقیقه شنای قدرتی انجام داد. 15 دقیقه پس از پایان شنا، به وسیله دی اتیل اتر دچار عدم هوشیاری شد و سپس در شرایط آرام به‌مدت 14 روز در قفس ماند(37).

القای ورزش اجباری شدید با استفاده از Treadmill

برای القای ورزش اجباری 14 روز پس از SPS رت‌ها به دو گروه ورزشی و غیر ورزشی تقسیم شدند. گروه ورزشی ابتدا به شرایط دستگاه عادت کرد و سپس برنامه ورزشی اصلی انجام شد.

عادت دادن: به مدت 3 روز، هر روز 15 دقیقه با حداقل سرعت (3 متر بر دقیقه) حیوانات روی دستگاه قرار گرفته و ورزش کردند(38). برای انجام ورزش از دستگاه Treadmill برقی چهار lane ساخت شرکت برج صنعت استفاده شد. برنامه ورزشی به‌مدت 4 هفته، هر هفته 5 روز انجام شد و روزی 60 دقیقه با سرعت 15 متر در دقیقه انجام گرفت.

روش ارزیابی رفتارهای شبه اضطرابی

پس از پایان مداخله، تست اضطراب توسط Elevated Plus Maze (EPM) انجام شد.

دستگاه ماز به علاوه‌ای شکل مرتفع یک مدل استاندارد جهت ارزیابی سطح اضطراب در جوندگان است(39) .این مدل تجربی جهت سنجش اضطراب غیرشرطی بوده و نیازی به آموزش و یادگیری حیوان ندارد. این دستگاه از چوب ساخته‌شده است و شامل دو بازوی باز (هر یک 10×50 سانتی‌متر همراه با یک لبه 5 میلی‌متری) و دو بازوی بسته (هر یک 40×10×50 سانتی‌متر) و یک کفه مرکزی (10×10 سانتی‌متر) به‌طوری‌که بازوهای باز روبروی یکدیگر قرار دارند و حدود 70 سانتیمتر از کف اتاق بالاتر قرار می‌گیرد.

روش ارزیابی اضطراب: حیوان در ماز به علاوه ایی مرتفع (در قسمت کفه و رو به بازوی باز) قرار گرفت و به‌مدت 5 دقیقه پارامترهای، تعداد کل ورود به بازوهای باز (OAE)، تعداد ورود به بازوهای بسته (CAE)، مدت‌زمان ماندن در بازوهای باز (OAT)، مدت‌زمان ماندن در بازوهای بسته (CAE) ثبت شد(39). بر طبق مطالعات قبلی، افزایش ورود به بازوی باز و افزایش مدت سپری‌شده در بازوی باز، شاخص کاهش اضطراب در رت در نظر گرفته شد(39).

ارزیابی میزان IGF-1

حیوانات به وسیله کتامین 100 میلی‌گرم/کیلوگرم و زایلازین 2/5 میلی‌گرم/کیلوگرم به‌طور عمیق بیهوش شده(40) و به روش خون‌گیری از گردن نمونه خون جهت اندازه‌گیری IGF-1 سرم به روش رادیوایمونواسی جمع‌آوری شد. پس از سانتریفوژکردن خون با سرعت 4000 دور به‌مدت 5 دقیقه، سرم به‌دست آمده جمع‌آوری و تا زمان اندازه‌گیری در 20- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. اندازه‌گیری IGF-1 به‌وسیله کیت الاایزا (شرکت zelibo آلمان و طبق پروتکل کیت) انجام شد.

اندازه‌گیری فاکتورهای مرتبط با آپوپتوز به روش(RT-PCR)

در این آزمایش بیان mRNA پروتئین‌های پرو-آپوپتوتیک (Bax,Caspase 3) و آنتی‌آپوپتوتیک (Bcl2) در قشر پرفرونتال بررسی شد. پس از کشتن رت‌ها مغزها خارج‌شده و قشر پره فرونتال به‌سرعت جدا و در 20°C- تا هنگام استفاده برای استخراج RNA فریز شد. سپس قشر پره فرونتال هموژنیزه شد و RNA تام به‌وسیله دستورالعمل کیت استخراج RNA استخراج شد (DENA ZIST ASIA, Mashhad. Iran) و سپس از RNA به‌دست‌آمده جهت سنتز cDNA به روش رونویسی معکوس و با استفاده از کیت سنتز cDNA (Bioneer Inc. Seoul, South Korea) استفاده شد. cDNA به‌دست‌آمده تا هنگام استفاده در 20^0C- ذخیره شد. (. ژن رفرانس بتا اکتین می باشد جدول شماره 1.

آنالیز آماری

برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از برنامه نرم‌افزاری $SPSS_{22}$ استفاده شد. از آزمون‌های آنالیز واریانس سه

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-31]

طرفه (دارو ×ورزش × SPS) و آزمون posthoc مناسب استفاده شد. اطلاعات به صورت (Mean±SEM) برای هر گروه ارائه شد و سطح معنی‌داری P<0/05 در نظر گرفته شد.

جدول شماره 1: توالی پرایمرهای مورد استفاده در مطالعه

پارامتر ها	Sequence(5′ → 3′)	اندازه (bp)
Bax forward	GGCTGGACACTGGACTTC	152
Bax reverse	CAGATGGTGAGTGAGGCA	
Bc12 forward	GTGGACAACATCGCTCTG	141
Bc12 reverse	AGACAGCCAGGAGAAATCA	
Caspase forward	GACAACAACGAAACCTCC	122
Caspase reverse	AGGGTAATCCATTTTGTAACTG	
b-actin forward	GCCTTCCTTCCTGGGTAT	199
b-actin reverse	GATCTTGATCTTCATGGTGCTA	

یافته‌ها

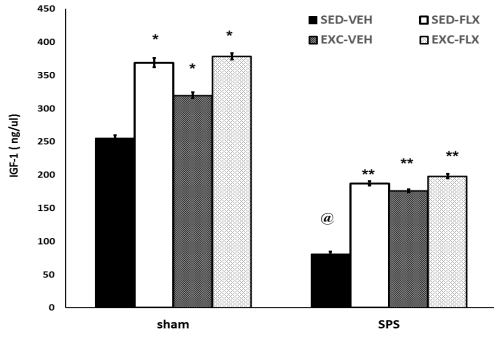
سطح IGF-1 در سرم رت‌های ماده سالم و رت‌های مبتلا به PTSD

در مقایسه سطح IGF-1 در سرم رت‌های گروه SPS و Sham، آنالیز واریانس کاهش معنی‌دار این فاکتور را در گروه SPS نشان داد (P=0/0001). در گروه sham سطح IGF-1 سرم تحت تاثیر هر 3 مداخله نسبت به گروه بدون مداخله افزایش معنی‌داری داشت (P=0/0001). در گروه SPS مداخله دارویی (P=0/028) و ورزشی (P=0/035) و مداخله توام (P=0/0001) باعث افزایش معنی‌دار سطح IGF-1 سرم شد (نمودار شماره 1).

رفتارهای شبه اضطراب در رت‌های ماده سالم و رت‌های مبتلا به PTSD

مدت زمان حضور در بازوهای باز(Open Arm Time,OAT):

در مقایسه OAT بین رت‌های گروه SPS و Sham، آنالیز واریانس کاهش معنی‌دار این فاکتور را در گروه SPS نشان داد (P =0/0001) در گروه sham ، OAT در گروه مداخله توام نسبت به گروه بدون مداخله افزایش معنی‌داری داشت (P =0/0001). در گروه SPS مداخله دارویی (P =0/035) و مداخله توام (P =0/001) باعث افزایش معنی‌دار OAT شد (نمودار شماره 2).



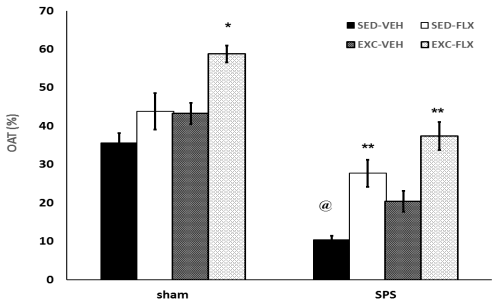
نمودار شماره 1: سطح IGF-1 در سرم

@: سطح IGF-1 سرم در گروه ناسالم نسبت به گروه سالم کاهش معنی‌دار نشان می‌دهد (P =0/0001).

*: در گروه سالم، مداخله ورزشی، دارویی و مداخله توام افزایش معنا دار سطح IGF-1 سرم را نسبت به گروه بدون مداخله را سبب شده است (P=0/0001).

**: در گروه ناسالم، مداخله دارویی (P=0/028)، ورزشی (P=0/035) و مداخله توام(P=0/0001) باعث افزایش معنی‌دار سطح IGF-1 سرم شد.

mean±SEM & (n=7)



نمودار شماره 2: مدت زمان حضوردر بازوهای باز

@: مدت زمان حضور در بازوی باز در گروه ناسالم نسبت به گروه سالم کاهش معنی‌دار نشان می‌دهد (P=0/0001).

*: در گروه سالم مدت زمان حضور در بازوهای باز در گروه مداخله توام دارویی و ورزشی نسبت به گروه بدون مداخله به صورت معنی داری افزایش یافته است (p =0/0001).

**: در گروه ناسالم نیز مداخله دارویی (p =0/035) و مداخله توام (p =0/001) باعث افزایش معنی دار مدت زمان حضور در بازوهای باز شد. ورزش شدید تاثیر معنی داری بر OAT در این گروه نداشت.

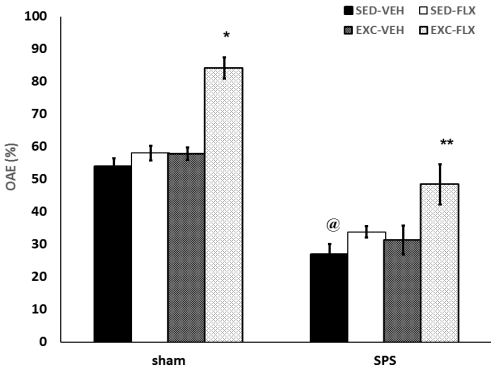
mean±SEM & (n=7)

تعداد ورود به بازوی باز (Open Arm Entry, OAE):

در مقایسه OAE بین رت‌های گروه SPS و Sham، آنالیز واریانس کاهش معنی‌دار این فاکتور را در گروه SPS نشان داد (P=0/0001) در گروه sham، OAE تنها در گروه مداخله توام دارویی و ورزشی نسبت به گروه

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-31]

بدون مداخله به‌صورت معنی‌داری افزایش یافته است (P=0/0001). درگروه SPS مداخله توام(P=0/001)، باعث افزایش معنی‌دار OAE شد (نمودار شماره 3).



نمودار شماره 3: تعداد ورود به بازوی باز

@: تعداد ورود به بازوی باز در گروه ناسالم نسبت به گروه سالم کاهش معنی‌دار نشان می‌دهد (P=0/0001).

*: در گروه سالم، تعداد ورود به بازوی باز در گروه مداخله توام نسبت به گروه بدون مداخله به صورت معنی داری افزایش یافته است (P=0/0001)

**: در گروه ناسالم نیز تنها مداخله توام (P=0/001) باعث افزایش معنی‌دار تعداد ورود به بازوی باز شد.

mean±SEM & (n=7)

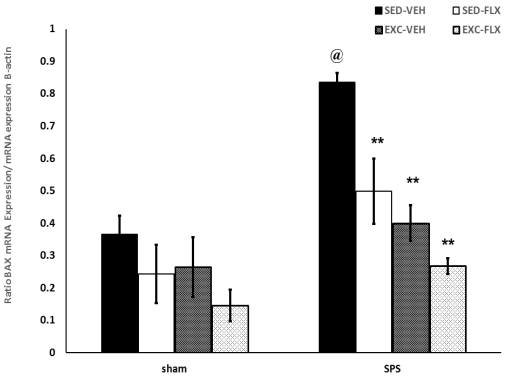
بررسی فاکتورهای موثر بر آپوپتوز با بررسی بیان mRNA ژن‌ها با روش Real Time PCR درقشر پره فرونتال

بررسی بیان ژن BAX

در مقایسه میزان بیان ژن BAX بین رت‌های گروه SPS و Sham، آنالیز واریانس افزایش معنی‌دار این فاکتور را در گروه SPS نشان داد (P=0/001). در گروه sham هیچ یک از مداخله‌ها تاثیر معنی‌داری بر بیان ژن BAX نداشت. درگروه SPS مداخله دارویی(P=0/027) و مداخله ورزشی (P=0/002) و مداخله توام (P=0/0001) هر سه باعث کاهش معنی‌دار بیان ژن BAX شد (نمودار شماره4).

بررسی فاکتور BCL-2

در مقایسه میزان بیان ژن BCL-2 بین رت‌های گروه SPS و Sham، آنالیز واریانس کاهش معنی‌دار این فاکتور را در گروه SPS نشان داد (P=0/001) در گروه sham مداخله توام تاثیر معنی‌داری بر بیان ژن BCL-2 داشت (P=0/021). در گروه SPS نیز مداخله دارویی (P=0/001) و مداخله ورزشی (P=0/042) و مداخله توام (P=0/001) هر سه باعث افزایش معنی‌دار بیان ژن BCL-2 شد(نمودار شماره 5).

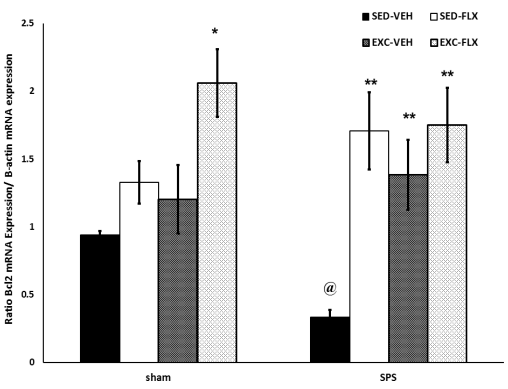


نمودار شماره 4: مقایسه بیان mRNA ژن BAX

@ بیان ژن BAX در گروه ناسالم نسبت به گروه سالم افزایش معنی‌دار نشان می‌دهد (P=0/001).

**: در گروه ناسالم مداخله دارویی(P=0/027)، مداخله ورزشی(P=0/002) و مداخله توام (P=0/0001) هر سه باعث کاهش معنی‌دار بیان ژن BAX شد.

mean±SEM & (n=7)



نمودار شماره 5: بیان mRNA ژن BCL2

@: بیان ژن BCL-2 در گروه ناسالم نسبت به گروه سالم نظیر کاهش معنی‌دار نشان می‌دهد (P=0/001).

*: در گروه سالم مداخله توام باعث افزایش معنی‌دار بیان ژن BCL-2 شد (P=0/021).

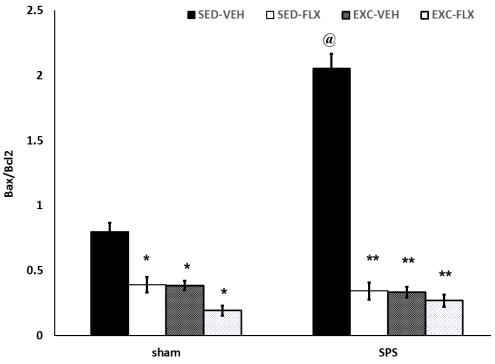
**: در گروه ناسالم نیز مداخله دارویی (P=0/001) و مداخله ورزشی (P=0/042) و مداخله توام (P=0/001) هر سه باعث افزایش معنی‌دار بیان ژن BCL-2 شد.

mean±SEM & (n=7)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-31]

بررسی نسبت بیان ژن BAX به BCL2

در مقایسه نسبت بیان ژن BAX به BCL2بین رت‌های گروه SPS و Sham، آنالیز واریانس افزایش معنی‌دار این فاکتور را درگروه SPS نشان داد(P=0/0001) در گروه sham هر سه مداخله باعث کاهش معنی‌دار این نسبت شد (P=0/001). در گروه SPS نیز هر سه مداخله باعث کاهش معنی‌دار این نسبت شد (P=0/0001) (نمودار شماره 6).



نمودار شماره 6: بررسی نسبت بیان ژن BAX به BCL2

@ نسبت بیان ژن BAX به BCL2 در گروه ناسالم نسبت به گروه سالم افزایش معنی‌دار نشان می دهد (P=0/0001).

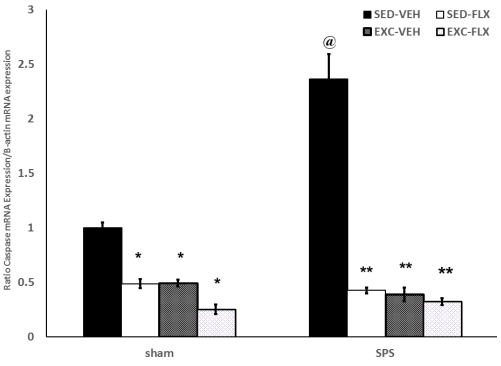
*: در گروه سالم هر سه مداخله باعث کاهش معنی‌دار نسبت بیان ژن BAX به BCL2 شده است (P=0/001).

**:در گروه ناسالم نیز هر سه مداخله مداخله باعث کاهش معنی‌دار نسبت بیان ژن BAX به BCL2 داشته است (P=0/0001).

mean±SEM & (n=7)

بررسی بیان Caspase-3

در مقایسه میزان بیان ژن Caspase-3 بین رت‌های گروه SPS و Sham، آنالیز واریانس افزایش معنی‌دار این فاکتور را در گروه SPS نشان داد (P=0/0001). در گروه sham مداخله دارویی (P=0/006) و ورزشی (P=0/006) و توام (P=0/0001) تاثیر معنی‌داری بر بیان ژن Caspase-3 داشت. در گروه SPS نیز هر سه مداخله باعث کاهش معنی‌دار بیان ژن Caspase-3 شد (P=0/0001) (نمودار شماره 7).



نمودار شماره 7: بیان mRNA ژن Caspase-3

@: بیان ژن Caspase-3در گروه ناسالم نسبت به گروه سالم افزایش معنی‌دار نشان می‌دهد (P=0/0001).

*: در گروه سالم مداخله دارویی (P=0/006) و ورزشی (P=0/006) و توام (P=0/0001) کاهش معنی‌دار بیان ژن Caspase-3 را سبب شده‌اند.

**: در گروه ناسالم نیز هر سه مداخله باعث کاهش معنی‌دار بیان ژن Caspase-3 شد (P=0/0001).

mean±SEM & (n=7)

بحث

در این مطالعه از SPS به عنوان یک مدل حیوانی PTSD استفاده شد. تغییرات فیزیولوژیک و رفتاری القا شده توسط مدل SPS مشابه نشانه‌های PTSD در انسان می‌باشد(42) و افزایش آپوپتوز در نواحی هیپوکمپ(43) و آمیگدال(44) و قشر پره فرونتال(45) و دیگر نواحی مغزی دیده می‌شود(46). در این مطالعه کاهش سطح فاکتور IGF-1 سرم وافزایش روند آپوپتوز در قشر پره فرونتال و افزایش اضطراب در رت‌های ماده SPSمشاهده شد.

نتایج مطالعات حیوانی در مورد تأثیر ورزش بر اضطراب متناقض است. برخی مطالعات گزارش کرده‌اند که‌ورزش باعث‌کاهش رفتارهای‌شبه‌اضطراب می‌شود(47). درحالی که گروهی دیگر اثر استرس‌زای ورزش را بیان نموده‌اند(48).

مطالعه Mizzi تأثیر یک مداخله ورزشی هوازی 8 هفته‌ایی را بر بهبودعلائم خلقی در بزرگسالان جوان در معرض ترومـا نشان داد(49). هم راستا با مطالعه حاضر، مطالعه دیگری نیز تاثیر ورزش تردمیل بر کاهش

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-31]

رفتارهای شبه اضطراب القاشده توسط SPS را در رت‌های مادر نشان داده است(50). ورزش شدید می‌تواند اثرات عکس ورزش کرونیک را ایجاد نماید(20). تمرین شدید منجر به ایجاد آسیب اکسیداتیو در لیپیدها و پروتئین‌ها در مغز شده و آسیب بافتی را به‌دنبال دارد(21). برنامه‌های ورزشی با شدت متوسط و طولانی به بهبود عملکرد شناختی کمک می‌کنند(51). در حالی که پروتکل‌های ورزشی کوتاه مدت و شدید باعث آسیب عملکرد مغز می‌شوند(52). در مورد علت ایجاد تغییرات رفتاری در صورت مواجهه با عوامل استرس‌زا، برخی اساس پاسخ‌های فیزیولوژیک به محرک‌های تروماتیک را تحت تأثیر تغییر عملکرد سیستم‌های سمپاتوآدرنال و محور HPA می‌دانند که با افزایش مشخصی در کورتیکوسترون پلاسما همراه است(53). احتمالا کورتیکوسترون نقش مهمی در وساطت اثرات SPS بر مغز و دیگر ارگان‌ها بازی می‌کند. قرار گرفتن طولانی مدت درمعرض گلوکوکورتیکوییدها اثرات نوروتوکسیک بر سطوح مغزی درگیر در اضطراب و افسردگی مانند هیپوکمپ و آمیگدال اعمال می‌کند(54). استرس‌های اکسیداتیو نیز می‌توانند در ایجاد رفتارهای شبه اضطراب دخیل باشند. تولید رادیکال‌های آزاد به روش‌های فارماکولوژیک و غیر فارماکولوژیک باعث ایجاد رفتارهای شبه اضطراب در رت‌ها می‌شود. استرس باعث تجمع ترکیبات اکسیداتیو در نواحی هیپوکمپ و کورتکس پره‌فرونتال رت‌ها شده، کاهش رشد، افزایش کورتیکوسترون و افزایش رفتارهای شبه اضطراب را به دنبال دارد(55). در بررسی عوامل مؤثر بر بهبود رفتارهای شبه اضطراب، ورزش به‌عنوان عاملی که قادر است با تأثیر برعملکرد فیزیولوژیک بسیاری از سیستم‌ها موجب کاهش این رفتارها بشود از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. بررسی‌ها نشان داده است که ورزش ازطریق کاهش استرس اکسیداتیو بهبود عملکرد میانجی‌های عصبی مانند سروتونین(56) و نور آدرنالین(57)، BDNF و عملکرد محور HPA (58) می‌تواند به کاهش رفتارهای اضطرابی کمک کند.

فلوکستین و ترکیبات مشابه باعث افزایش سطح آلوپرگنانولون می‌شوند و از این طریق باعث تسهیل نوروترانسمیشن رسپتور $GABA_A$ و بهبود آشفتگی‌های رفتاری شده(59) و باعث بلوک اثر استرس بر تکثیر سلولی در هیپوکمپ می‌شود و نورون زایی در این ناحیه را افزایش می‌دهد(13).

نتایج مطالعه حاضر از کاهش سطح سرمی IGF-1 به‌دنبال SPS حکایت داشت و تاثیر هریک از مداخله‌ها به تنهایی و توام قادر به افزایش سطح این فاکتور بود. ورزش قادر است میزان BDNF، نوروژنزیز(60) و پلاستیسیتی سیناپسی را افزایش دهد و باعث بهبود یادگیری و حافظه شود. اثرات مثبت ورزش بر فعالیت‌های شناختی از طریق افزایش نورون زایی در هیپوکمپ، افزایش شکل‌پذیری سیناپس‌ها و نیز افزایش رهایش فاکتورهای رشد اعمال می‌شود(16،73-61). دامنه وسیعی از تغییرات بیوشیمیایی و فیزیولوژیک به دنبال ورزش رخ می‌دهند که برخی از این تغییرات نقش مهمی در وساطت اثر ورزش بر عملکرد و ساختار مغز بازی می‌کنند(74-85). داروهای SSRIs نیز باعث کاهش علائم شبه PTSD شده(86) و باعث افزایش نورون‌زایی در هیپوکمپ می‌شود(87).

در این مطالعه شدت ورزشی در حد ایجاد آسیب‌های سلولی نبود و تا حدی منجر به بهبود آسیب‌های ناشی از مواجهه با استرس شد اما در همراهی با داروی فلوکستین که اثرات مثبت آن بر روند نوروژنزیز مشاهده شده است یک اثر سینرژیک ایجاد کرده و بهبود قابل توجهی را در پی داشته است.

در تایید یافته های این مطالعه، نتایج یک مطالعه مروری نیز بیان گر کاهش سطح فاکتور IGF-1 در هیپوکمپ و کورتکس پره فرونتال به‌دنبال مواجهه با استرس بود(88). سطح IGF-1سرم به‌طور مثبتی با کاهش بیان نشانه‌های PTSDدر انسان‌ها همراه است. IGF-1 و BDNF و فاکتور رشد فیبروبلاستی در بیماران افسرده کاهش می‌یابند و درمان روتین با ضد افسردگی‌ها باعث افزایش این فاکتورها می‌شود(34).

مطالعه دیگری نیز بیان داشته است که پایین بودن

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-31]

سطح IGF-1 زمینه را برای ابتلای افراد به انواع بیماری‌های روان‌پریشی ازجمله PTSD فراهم می‌کند(89). هم راستا با مطالعه حاضر، کاهش میزان IGF-1در قشر پره‌فرونتال و سرم و افزایش آپوپتوز در قشر مشاهده شده است(88). Fernandez و همکاران گزارش کردند که موش‌های فاقدگیرنده‌های عملکردی IGF-1 در نورون‌های اورکسین هیپوتالاموس جانبی به اثر ضد اضطرابی IGF-1 پاسخ نمی‌دهند و رفتاری شبیه PTSD ایجاد می‌کنند که با مهار نورون‌های اورکسین بهبود می‌یابد(90).

مطالعه Santi و همکاران نیز نشان داد که سطح سرمی IGF-1عامل تعیین‌کننده مهمی در پاسخ‌های شبه اضطراب می‌باشد. بررسی مکانیسم‌های زمینه ساز این عملکرد نشان می‌دهد، IGF-1 در گردش بر فعالیت محور HPA اثر می‌گذارد که احتمالاً بخشی از آن با کنترل بیان FKBP5 می‌باشد که توسط گلوکوکورتیکوییدها کنترل شده و منجر به کاهش اضطراب می‌شود(35). در مطالعه‌ایی هم راستا با مطالعه حاضر، تاثیر یک دوره ورزش حاد در افزایش سطح IGF-1 در سرم افراد مبتلا به آلزایمر مشاهده شد(91). آپوپتوز تحت تاثیر یکسری فاکتورهای پیش آپوپتوزی (BAX و Caspase 3) و یکسری فاکتورهای آنتی‌آپوپتوزی (BCL2) می‌باشد. در این مطالعه، SPS منجر به افزایش روند آپوپتوز در قشرپره فرونتال شد و هر سه مداخله باعث کاهش این روند شدند.

Réus و همکاران یک اثر ضد آپوپتوتیک درمان با فلوکستین و اولانزاپین را پیشنهاد می‌کنند(92) که هم راستا با این مطالعه در مورد تاثیر فلوکستین می باشد. در مطالعه LOU و همکاران بر روی موش‌های مبتلا به یک مدل اختلال استرس پس از سانحه، کاهش رفتارهای شبه PTSD پس از درمان با فلوکستین مشاهده شد. نتایج مطالعه آنان نشان داد که پروتئین‌های مرتبط با اتوفاژی تنظیم مثبت شده و عوامل التهابی پس از درمان با فلوکستین کاهش یافت. فلوکستین می‌تواند اتوفاژی را تقویت کرده و التهاب عصبی را در موش‌های مدل PTSD مهار کند، که یک مبنای نظری برای استفاده از فلوکستین در درمان PTSD را فراهم می‌کند(93).

مطالعات دیگر نیز نشان داده‌اند که ورزش تردمیل باعث ساپرس شدن پروسه مرگ سلول در طی آپوپتوز در هیپوکمپ احتمالاً از طریق مکانیسم‌های وساطت شده توسط NGF و BDNF می‌شود و درنتیجه باعث بهبود یادگیری و حافظه شده و منجر به مهار آپوپتوز در هیپوکمپ می‌شود(94).

مطالعه حاضر نشان داد ورزش تردمیل با شدت بالا به همراه فلوکستین باعث بهبود تغییرات رفتاری (اضطراب) و مولکولی (سطح IGF-1) و کاهش روند آپوپتوز در قشر پره فرونتال به‌دنبال SPS می‌شود. در این مطالعه تاثیر داروی فلوکستین بارزتر از تاثیر ورزش با شدت بالا بود و احتمال داده می‌شود در گروه‌هایی که تحت تاثیر هر دو مداخله قرار گرفتند، دارو نقش مهم‌تری را ایفا کرده است که احتمالا به‌دلیل نقش ورزش شدید و تاثیر احتمالی آن بر فاکتورهای فوق می‌باشد. گرچه در این مطالعه ورزش استفاده شده بسیار شدید نبود که آثار تخریبی قابل توجهی ایجاد نماید اما تاثیر ورزش شدید به تنهایی ضعیف‌تر از تاثیر دارو بود. بنابراین پیشنهاد می‌شود، دراستفاده از برنامه‌های ورزشی به عنوان روش‌های کمکی در درمان بیماران PTSD از یک برنامه ورزشی مناسب در کنار درمان روتین به عنوان یک روش درمانی مکمل استفاده شود.

سپاسگزاری

این مطالعه حاصل طرح تحقیقاتی با کد اخلاق IR.MAZUMS.AEC.1401.024 و حاصل پایان‌نامه مصوب به شماره 8853 متعلق به دانشجوی رشته پزشکی خانم گوهر قهرمانی می‌باشد که از محل معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی مازندران (مرکز تحقیقات ایمونوژنتیک) تامین اعتبار شده است. بدین‌وسیله از همکاری معاونت محترم تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی مازندران و مرکز تحقیقات ایمونوژنتیک در این مطالعه قدردانی می‌شود.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-31]

References

1. Shalev AY, Gevonden M, Ratanatharathorn A, Laska E, Van Der Mei WF, Qi W, et al. Estimating the risk of PTSD in recent trauma survivors: results of the International Consortium to Predict PTSD (ICPP). World Psychiatry 2019; 18(1): 77-87.
2. Daskalakis NP, McGill MA, Lehrner A, Yehuda R. Endocrine aspects of PTSD: Hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and beyond. In: Martin C, Preedy V, Patel V, (eds). Comprehensive Guide to Post-Traumatic Stress Disorders. New York: Springer, Cham; 2016. p. 245-260.
3. Oakley LD, Kuo WC, Kowalkowski JA, Park W. Meta-Analysis of Cultural Influences in Trauma Exposure and PTSD Prevalence Rates. J Transcult Nurs 2021; 32(4): 412-424.
4. Redican E, Hyland P, Cloitre M, McBride O, Karatzias T, Murphy J, et al. Prevalence and predictors of ICD-11 posttraumatic stress disorder and complex PTSD in young people. Acta Psychiatr Scand 2022; 146(2): 110-125.
5. Rady A, Elsheshai A, Elkholy O, el Wafa HA. Psychogenetics of post-traumatic stress disorder: a short review. Appl Clin Genet 2010: 103-108.
6. Maeng LY, Milad MR. Sex differences in anxiety disorders: interactions between fear, stress, and gonadal hormones. Horm Behav 2015; 76: 106-117.
7. Villalta L, Smith P, Hickin N, Stringaris A. Emotion regulation difficulties in traumatized youth: A meta-analysis and conceptual review. Eur Child Adolesc Psychiatry 2018; 27(4): 527-544.
8. 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).
9. Malejko K, Abler B, Plener PL, Straub J. Neural correlates of psychotherapeutic treatment of post-traumatic stress disorder: a systematic literature review. Front Psychiatry 2017; 8: 85.
10. Alexandra Kredlow M, Fenster RJ, Laurent ES, Ressler KJ, Phelps EA. Prefrontal cortex, amygdala, and threat processing: implications for PTSD. Neuropsychopharmacology 2022; 47(1): 247-259.
11. Bernardy NC, Friedman MJ. Psychopharmacological strategies in the management of posttraumatic stress disorder (PTSD): what have we learned? Curr Psychiatry Rep 2015; 17: 1-10.
12. Muraro C, Dalla Tiezza M, Pavan C, Ribaudo G, Zagotto G, Orian L. Major depressive disorder and oxidative stress: in silico investigation of fluoxetine activity against ROS. Appl Sci 2019; 9(17): 3631.
13. Yu YH, Ou CY, Shyu BC, Huang ACW. Basolateral amygdala but not medial prefrontal cortex contributes to chronic fluoxetine treatments for PTSD symptoms in mice. Behav Neurol 2020; 2020: 8875087.
14. Wang R, Holsinger RD. Exercise-induced brain-derived neurotrophic factor expression: therapeutic implications for Alzheimer's dementia. Ageing Res Rev 2018; 48: 109-121.
15. 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. Transl Neurodegener 2018; 7(1): 7.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-31]

16. 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.
17. LeardMann CA, Kelton ML, Smith B, Littman AJ, Boyko EJ, Wells TS, et al. Prospectively assessed posttraumatic stress disorder and associated physical activity. Public Health Reports 2011; 126(3): 371-383.
18. Harte CB, Vujanovic AA, Potter CM. Association between exercise and posttraumatic stress symptoms among trauma-exposed adults. Eval Health Prof 2015; 38(1): 42-52.
19. 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.
20. Radak Z, Chung HY, Koltai E, Taylor AW, Goto S. Exercise, oxidative stress and hormesis. Ageing Res Rev 2008; 7(1): 34-42.
21. Ogonovszky H, Berkes I, Kumagai S, Kaneko T, Tahara S, Goto S, et al. The effects of moderate-, strenuous-and overtraining on oxidative stress markers, DNA repair, and memory, in rat brain. Neurochem Int 2005; 46(8): 635-640.
22. Cotman CW, Berchtold NC. Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. Trends Neurosci 2002; 25(6): 295-301.
23. 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.
24. 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.
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. 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.
27. Shafia S, Nikkhah F, Akhoundzadeh K. Effect of combination fluoxetine and exercise on prefrontal BDNF, anxiety-like behavior and fear extinction in a female rat model of post-traumatic stress disorder (PTSD): a comparison with male animals. Behav Brain Funct 2023; 19(1): 1.
28. Mueller PL, Pritchett CE, Wiechman TN, Zharikov A, Hajnal A. Antidepressant-like effects of insulin and IGF-1 are mediated by IGF-1 receptors in the brain. Brain Res Bull 2018; 143: 27-35.
29. 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.
30. Greenwood BN, Strong PV, Foley TE, Fleshner M. A behavioral analysis of the impact of voluntary physical activity on

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-31]

hippocampus-dependent contextual conditioning. Hippocampus 2009; 19(10): 988-1001.

31. 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.
32. 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.
33. Baek S-S. Role of exercise on the brain. J Exerc Rehabil 2016; 12(5): 380-385.
34. Burgdorf J, Colechio EM, Ghoreishi-Haack N, Gross AL, Rex CS, Zhang X-l, et al. IGFBP2 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.
35. 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.
36. Schmidt U, Herrmann L, Hagl K, Novak B, Huber C, Holsboer F, et al. Therapeutic action of fluoxetine is associated with a reduction in prefrontal cortical miR-1971 expression levels in a mouse model of posttraumatic stress disorder. Front Psychiatry 2013; 4: 66.
37. 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.
38. American Physiological Society. Resource Book for the Design of Animal Exercise Protocols. Maryland, US: APS; 2006.
39. Malyshev AV, Sukhanova IA, Ushakova VM, Zorkina YA, Abramova OV, Morozova AY, et al. Peptide LCGA-17 Attenuates Behavioral and Neurochemical Deficits in Rodent Models of PTSD and Depression. Pharmaceuticals (Basel) 2022; 15(4): 462.
40. Mohammadi M, Zare Z. Effects of treadmill exercise on cognitive functions and anxiety-related behaviors in ovariectomized diabetic rats. Physiol Behav 2020; 224: 113021.
41. Shafia S, Ghadirzadeh E, Fayyaz Shahandashti AS, Ehsani Vostacolaee S. Comparing the Effects of High and Moderate Intensity Exercise on Male and Female Rats with and without PTSD: A Behavioral and Biochemical Study. J Mazandaran Univ Med Sci 2023; 32(216): 20-33 (Persian).
42. 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.
43. Wen L, Han F, Shi Y, Li X. Role of the endoplasmic reticulum pathway in the medial prefrontal cortex in post-traumatic stress disorder model rats. J Mol Neurosci 2016; 59: 471-482.
44. 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.
45. Wen L, Han F, Shi Y, Li X. Role of the endoplasmic reticulum pathway in the medial prefrontal cortex in post-traumatic stress disorder model rats. J Mol Neurosci 2016; 59(4): 471-482.
46. Zhao W, Han F, Shi Y. IRE1α pathway of endoplasmic reticulum stress induces

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-31]

neuronal apoptosis in the locus coeruleus of rats under single prolonged stress. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2016; 69: 11-18.

47. Ley C, Rato Barrio M, Koch A. "In the sport I am here": therapeutic processes and health effects of sport and exercise on PTSD. Qualitative Health Research 2018; 28(3): 491-507.
48. 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.
49. Mizzi AL, McKinnon MC, Becker S. The impact of aerobic exercise on mood symptoms in trauma-exposed young adults: a pilot study. Front Behav Neurosci 2022; 16: 829571.
50. 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.
51. Myrhaug HT, Østensjø S, Lerdal B, Skranes J, Hammerstrøm KT, Risberg K, et al. Intensive Training/Habilitation of Children with Congenital and Acquired Brain Damage. Oslo, Norway: NIPH; 2008.
52. Buchner DM, Wagner EH. Preventing frail health. Clin Geriatr Med 1992; 8(1): 1-17.
53. Almeida FB, Pinna G, Barros HMT. The Role of HPA Axis and Allopregnanolone on the Neurobiology of Major Depressive Disorders and PTSD. Int J Mol Sci 2021; 22(11): 5495.
54. Castro-Vale I, Carvalho D. The Pathways between Cortisol-Related Regulation Genes and PTSD Psychotherapy. Healthcare (Basel) 2020; 8(4): 376.
55. 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.
56. Kocahan S, Dundar A, Onderci M, Yilmaz Y. Investigation of the effect of training on serotonin, melatonin and hematologic parameters in adolescent basketball players. Horm Mol Biol Clin Investig 2021; 42(4): 383-388.
57. Rengo G, Pagano G, Parisi V, Femminella GD, de Lucia C, Liccardo D, et al. Changes of plasma norepinephrine and serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide after exercise training predict survival in patients with heart failure. Int J Cardiol 2014; 171(3): 384-389.
58. D'Elia ATD, Juruena MF, Coimbra BM, Mello MF, Mello AF. Posttraumatic stress disorder (PTSD) and depression severity in sexually assaulted women: hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis alterations. BMC Psychiatry 2021; 21(1): 174.
59. Pinna G. In a mouse model relevant for post-traumatic stress disorder, selective brain steroidogenic stimulants (SBSS) improve behavioral deficits by normalizing allopregnanolone biosynthesis. Behav Pharmacol 2010; 21(5-6): 438-450.
60. Van Praag H, Shubert T, Zhao C, Gage FH. Exercise enhances learning and hippocampal neurogenesis in aged mice. J Neurosci 2005; 25(38): 8680-8685.
61. 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.
62. Falls WA, Fox JH, MacAulay CM. Voluntary exercise improves both learning and

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-31]

consolidation of cued conditioned fear in C57 mice. Behav Brain Res 2010; 207(2): 321-331.

63. Naylor AS, Bull C, Nilsson MK, Zhu C, Björk-Eriksson T, Eriksson PS, et al. Voluntary running rescues adult hippocampal neurogenesis after irradiation of the young mouse brain. Proc Natl Acad Sci U S A 2008; 105(38): 14632-14637.
64. Wong-Goodrich SJ, Pfau ML, Flores CT, Fraser JA, Williams CL, Jones LW. Voluntary running prevents progressive memory decline and increases adult hippocampal neurogenesis and growth factor expression after whole-brain irradiation. Cancer Res 2010; 70(22): 9329-9338.
65. Kuhn HG, Dickinson-Anson H, Gage FH. Neurogenesis in the dentate gyrus of the adult rat: age-related decrease of neuronal progenitor proliferation. J Neurosci 1996; 16(6): 2027-2033.
66. Erickson C, Barnes C. The neurobiology of memory changes in normal aging. Exp Gerontol 2003; 38(1-2): 61-69.
67. Erickson KI, Voss MW, Prakash RS, Basak C, Szabo A, Chaddock L, et al. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. Proc Natl Acad Sci U S A 2011; 108(7): 3017-3022.
68. Nägerl UV, Eberhorn N, Cambridge SB, Bonhoeffer T. Bidirectional activity-dependent morphological plasticity in hippocampal neurons. Neuron 2004; 44(5): 759-767.
69. Redila V, Christie B. Exercise-induced changes in dendritic structure and complexity in the adult hippocampal dentate gyrus. Neuroscience 2006; 137(4): 1299-1307.
70. Zhao C, Teng EM, Summers RG, Ming G-l, Gage FH. Distinct morphological stages of dentate granule neuron maturation in the adult mouse hippocampus. J Neurosci 2006; 26(1): 3-11.
71. Stranahan AM, Khalil D, Gould E. Running induces widespread structural alterations in the hippocampus and entorhinal cortex. Hippocampus 2007; 17(11): 1017-1022.
72. Altman J, Das GD. Autoradiographic and histological evidence of postnatal hippocampal neurogenesis in rats. J Comp Neurol 1965; 124(3): 319-335.
73. Anderson E, Shivakumar G. Effects of exercise and physical activity on anxiety. Front Psychiatry 2013; 4: 1-4.
74. Helmich I, Latini A, Sigwalt A, Carta MG, Machado S, Velasques B, et al. Neurobiological alterations induced by exercise and their impact on depressive disorders. Clin Pract Epidemiol Ment Health 2010; 6: 115-125.
75. Heim C, Nemeroff CB. The role of childhood trauma in the neurobiology of mood and anxiety disorders: preclinical and clinical studies. Biol Psychiatry 2001; 49(12): 1023-1039.
76. Heim C, Nemeroff CB. Neurobiology of posttraumatic stress disorder. CNS Spectr 2009; 14(1 Suppl 1): 13-24.
77. Schwarz L, Kindermann W. Changes in β-endorphin levels in response to aerobic and anaerobic exercise. Sports Med 1992; 13(1): 25-36.
78. Greenwood BN, Foley TE, Day HE, Campisi J, Hammack SH, Campeau S, et al. Freewheel running prevents learned helplessness/behavioral depression: role of dorsal raphe serotonergic neurons. J Neurosci 2003; 23(7): 2889-2898.
79. Mouloudi R, Alaei H, Sarkaki A, Ahmadi A. Chronic Running Exercise Promotes Spatial Learning And Memory In Rats. Journal Of Isfahan Medical School (Iums) 2007; 25(86): 30-37 (Persian).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-31]

80. Wu C-W, Chang Y-T, Yu L, Chen H-i, Jen CJ, Wu S-Y, et al. Exercise enhances the proliferation of neural stem cells and neurite growth and survival of neuronal progenitor cells in dentate gyrus of middle-aged mice. J Appl Physiol (1985) 2008; 105(5): 1585-1594.
81. O'callaghan RM, Ohle R, Kelly ÁM. The effects of forced exercise on hippocampal plasticity in the rat: A comparison of LTP, spatial-and non-spatial learning. Behav Brain Res 2007; 176(2): 362-366.
82. Marlatt MW, Potter MC, Lucassen PJ, van Praag H. Running throughout middle-age improves memory function, hippocampal neurogenesis, and BDNF levels in female C5۷BL/6J mice. Dev Neurobiol 2012; 72(6): 943-952.
83. Hattiangady B, Rao MS, Shetty GA, Shetty AK. Brain-derived neurotrophic factor, phosphorylated cyclic AMP response element binding protein and neuropeptide Y decline as early as middle age in the dentate gyrus and CA1 and CA3 subfields of the hippocampus. Exp Neurol 2005; 195(2): 353-371.
84. O'Callaghan RM, Griffin EW, Kelly AM. Long-term treadmill exposure protects against age-related neurodegenerative change in the rat hippocampus. Hippocampus 2009; 19(10): 1019-1029.
85. Siegmund A, Wotjak CT. A mouse model of posttraumatic stress disorder that distinguishes between conditioned and sensitised fear. J Psychiatr Res 2007; 41(10): 848-860.
86. Santarelli L, Saxe M, Gross C, Surget A, Battaglia F, Dulawa S, et al. Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. Science 2003; 301 (5634): 805-809.
87. Zegarra-Valdivia JA. Insulin-like growth factor type 1 and its relation with neuropsychiatric disorders. Medwave 2017; 17(07): e7031.
88. 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.
89. Fernández de Sevilla ME, Pignatelli J, Zegarra-Valdivia JA, Mendez P, Nuñez A, Torres Alemán I. Insulin-like growth factor I mitigates post-traumatic stress by inhibiting AMP-kinase in orexin neurons. Mol Psychiatry 2022; 27(4): 2182-2196.
90. Stein AM, da Silva TMV, de Melo Coelho FG, Rueda AV, Camarini R, Galduróz RFS. Acute exercise increases circulating IGF-1 in Alzheimer's disease patients, but not in older adults without dementia. Behav Brain Res 2021; 396: 112903.
91. Réus GZ, Abelaira HM, Agostinho FR, Ribeiro KF, Vitto MF, Luciano TF, et al. The administration of olanzapine and fluoxetine has synergistic effects on intracellular survival pathways in the rat brain. J Psychiatr Res 2012; 46(8): 1029-1035.
92. Lou C, Fang M, Ye S, Fang Z, Amin N, Chen Y. Fluoxetine protects against inflammation and promotes autophagy in mice model of post-traumatic stress disorder. Behav Brain Res 2022; 433: 114004.
93. 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.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-31]