

A Comparison of the Effects of Voluntary and Involuntary Exercise on Behavioral Responses and Serum Levels of IGF-1 and Corticosterone in Ovariectomized Rats with PTSD

Arvin Amiri¹,
Majid Khanjani²,
Ali Shoshtari³,
Parsa Seyedpour⁴,
Kobra Akhondzade⁵,
Sakineh Shafia^{6,7}

¹ Veterinarian, Department of Veterinary Medicine, Faculty of Veterinary Medicine, Babol Branch, Islamic Azad University, Babol, Iran

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

³ General Practitioner, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁴ Bachelor of Medical Engineering, Department of Medical Engineering and Electrical Engineering, Hadaf Institute of Higher Education, Sari, Iran

⁵ Assistant Professor, Department of Physiology, Qom University of Medical Sciences, Qom, Iran.

⁶ Associate Professor, Department of Physiology, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁷ Immunogenetic Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received September 24, 2024; Accepted January 20, 2025)

Abstract

Background and purpose: Post-traumatic stress disorder (PTSD) is a psychiatric disorder caused by traumatic events. Various treatments, including pharmacotherapy and psychotherapy, have been investigated, but the role of exercise as a promising intervention remains underexplored. From a neurobiological perspective, PTSD is associated with dysregulation in several brain regions involved in emotion regulation, memory processing, and fear responses. This study investigates the effects of voluntary and forced exercise on behavioral responses and serum levels of IGF-1 and corticosterone in ovariectomized rats with PTSD.

Materials and methods: Fifty-six adult female Wistar rats were randomly selected and kept under normal laboratory conditions. First, the rats were divided into control and ovariectomized groups. Ovariectomy was performed under deep anesthesia. After a recovery period, the single prolonged stress (SPS) method was used to induce PTSD. Rats were subjected to voluntary exercise using a running wheel or forced exercise on a treadmill. Anxiety was measured using the elevated plus maze, and cognitive performance was assessed using the Object Recognition Memory Test. Afterward, the animals were euthanized under deep anesthesia, and serum samples were collected. Corticosterone and IGF-1 levels were measured by ELISA.

Results: In the control and ovariectomized groups, both types of exercise resulted in decreased anxiety, with a more pronounced anti-anxiety effect observed in the voluntary exercise group. Voluntary exercise significantly improved memory in both the control and ovariectomized groups. Forced exercise also enhanced memory in the ovariectomized group, albeit to a slightly lesser extent than voluntary exercise. Both types of exercise in the control and ovariectomized groups led to a significant reduction in serum corticosterone levels. Notably, this reduction was more pronounced with voluntary exercise compared to forced exercise.

Conclusion: Voluntary exercise effectively reduces anxiety, enhances cognitive function, and modulates physiological stress markers in ovariectomized rats with PTSD.

Keywords: posttraumatic stress disorder (PTSD), exercise, ovariectomy, cognition memory, IGF-1

J Mazandaran Univ Med Sci 2025; 34 (242): 1-15 (Persian).

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

مقایسه اثر ورزش اختیاری و اجباری بر پاسخ های رفتاری و سطح IGF-1 و کورتیکوسترون در سرم رت های اوارکتومی شده مبتلا به PTSD

آروین امیری^۱
مجید خانجانی^۲
علی شوشتری^۳
سید پارسا سیدپور^۴
کبری آخوندزاده^۵
سکینه شفیعا^{۶،۷}

چکیده

سابقه و هدف: اختلال استرس پس از سانحه (PTSD) بیماری روانپریشی است که توسط رویدادهای آسیب‌زا ایجاد می‌شود. درمان‌های مختلفی از جمله دارو درمانی و روان درمانی در این اختلال مورد بررسی قرار گرفته‌اند، اما نقش ورزش نیز به عنوان یک مداخله کمکی قابل بررسی می‌باشد. از نظر نورویولوژیکی، PTSD با بی‌نظمی در چندین ناحیه مغز که در تنظیم احساسات، پردازش حافظه و پاسخ‌های ترس نقش دارند، همراه است. این مطالعه به بررسی اثرات ورزش داوطلبانه و اجباری بر پاسخ‌های رفتاری، سطوح سرمی فاکتور رشد شبه انسولین ۱ (IGF-1) و کورتیکوسترون در رت‌های اوارکتومی شده مبتلا به PTSD می‌پردازد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی، ۵۶ رت ماده بالغ نژاد ویستار به صورت تصادفی انتخاب و در شرایط نرمال آزمایشگاهی نگهداری شدند. رت‌ها به دو گروه کنترل و اوارکتومی تقسیم شدند. اوارکتومی رت‌ها تحت بیهوشی عمیق انجام و پس از دوره بهبودی از روش SPSS (single prolonged stress) برای القای PTSD استفاده شد. تمرین داوطلبانه با استفاده از چرخ گردان (Running wheel) و ورزش اجباری بر روی تردمیل انجام شد. اضطراب با استفاده از ماز به علاوه‌ای و عملکرد شناختی از طریق آزمون حافظه تشخیص اندازه گیری شد. سپس حیوانات تحت بیهوشی کامل کشته و نمونه سرم جهت اندازه گیری کورتیکوسترون و IGF-1 به روش الیزا جمع‌آوری شد.

یافته‌ها: در مطالعه حاضر، در گروه کنترل و اوارکتومی، هر دو نوع ورزش اجباری و داوطلبانه منجر به کاهش نسبی اضطراب شدند ولی اثر ورزش داوطلبانه بارزتر بود. ورزش داوطلبانه باعث افزایش معنی‌دار حافظه در هر دو گروه کنترل و اوارکتومی شد. ورزش اجباری نیز حافظه را در گروه اوارکتومی شده، البته به میزان کمتر از ورزش داوطلبانه بهبود بخشید. هر دو ورزش در گروه کنترل و اوارکتومی شده منجر به کاهش قابل توجه سطح کورتیکوسترون سرم شده که تاثیر ورزش داوطلبانه بیش‌تر بود.

استنتاج: بر اساس یافته های مطالعه حاضر، ورزش به‌ویژه ورزش داوطلبانه به‌طور موثری اضطراب را کاهش می‌دهد، عملکرد شناختی را تقویت می‌کند و نشانگرهای استرس فیزیولوژیکی را در موش‌های صحرایی اوارکتومی شده با PTSD تعدیل می‌کند.

واژه های کلیدی: اختلال استرس پس از سانحه، ورزش، اوارکتومی، حافظه شناختی، فاکتور رشد شبه انسولین ۱، کورتیکوسترون، اضطراب

E-mail: srshafia@yahoo.com

مؤلف مسئول: سکینه شفیعا - ساری: کیلومتر ۱۸ جاده فرح آباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم، دانشکده پزشکی

۱. دامپزشک، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد بابل، بابل، ایران

۲. دانشجوی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۳. پزشک عمومی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۴. کارشناسی مهندسی پزشکی، گروه مهندسی پزشکی، مهندسی برق، موسسه آموزش عالی هدف، ساری، ایران

۵. استادیار، گروه فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران

۶. دانشیار، گروه فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۷. مرکز تحقیقات ایمنوژنتیک، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۷/۳ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۴۰۳/۷/۲۵ تاریخ تصویب: ۱۴۰۳/۱۱/۱

مقدمه

اختلال استرس پس از سانحه (Post-PTSD) بیماری است که در برخی از افراد پس از مواجهه با یک واقعه استرس‌زا، رخ می‌دهد (۱). این بیماری با علائم اجتناب و برانگیختگی، تغییرات منفی در شناخت و خلق و تجربه مجدد تروما مشخص شده و نیروهای کارآمد و فعال جامعه را به انزوا کشانده و بار مالی فراوانی بر خانواده و جامعه تحمیل می‌کند (۲).

از نظر نورویولوژیکی، PTSD با بی‌نظمی در چندین ناحیه مغز از جمله آمیگدال، هیپوکامپ و قشر جلوی مغز مرتبط است. این مناطق برای تنظیم احساسات، پردازش حافظه و پاسخ‌های ترس مهم هستند. تغییرات در سیستم‌های انتقال دهنده عصبی به ویژه سروتونین، دوپامین و نوراپی نفرین و اختلال در عملکرد محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال (HPA) که پاسخ استرس را تنظیم می‌کند، از عوامل کلیدی در پاتوفیزیولوژی PTSD است. این بی‌نظمی می‌تواند منجر به سطوح غیرطبیعی کورتیزول شود که بر توانایی بدن برای مدیریت موثر استرس تأثیر بگذارد (۳،۴). افزایش سطح کورتیکوسترون بلافاصله پس از یک رویداد آسیب‌زا می‌تواند تثبیت حافظه تروماتیک را افزایش دهد، که ممکن است به خاطرات مداوم و مزاحم مشخصه PTSD کمک کند (۳،۴). سطوح نامنظم کورتیکوسترون هم‌چنین می‌تواند بر نوروزن و انعطاف‌پذیری سیناپسی تأثیر بگذارد و عملکرد شناختی و عملکرد سیستم تنظیم استرس را مختل کند (۴،۵).

بررسی نقش فاکتور رشد شبه انسولین ۱ (IGF-1) به دلیل اثرات محافظت‌کننده عصبی و تعدیل‌کننده عصبی آن حائز اهمیت است. توانایی IGF-1 برای تعدیل سیستم‌های انتقال دهنده عصبی، از جمله انتقال گلو تامات، بسیار مهم است (۶). IGF-1 باعث تقویت نوروزن و انعطاف‌پذیری سیناپسی در هیپوکامپ می‌شود و به کاهش نقایص شناختی و اختلالات عاطفی مرتبط با PTSD کمک می‌کند (۶). هم‌چنین سطوح بالای IGF-1 با کاهش رفتارهای شبه اضطرابی و بهبود عملکرد حافظه در

مدل‌های حیوانی مرتبط می‌باشد. خواص ضد التهابی IGF-1 می‌تواند التهاب مزمن مشاهده شده در PTSD را کاهش دهد و علائمی مانند برانگیختگی بیش از حد و خاطرات مزاحم را کاهش دهد (۷).

هورمون‌های جنسی بر پاسخ مغز به استرس و تروما تأثیر گذاشته و به تفاوت‌های جنسیتی مشاهده شده در شیوع و علائم بیماری کمک می‌کنند (۸،۹). سطوح بالاتر استروژن ممکن است باعث از بین رفتن بهتر خاطرات آزاردهنده شود، که فرآیندی مهم در بهبودی است. نوسانات در سطوح استروژن، مانند مواردی که در طول چرخه قاعدگی رخ می‌دهد، می‌تواند آسیب‌پذیری به استرس را تحت تأثیر قرار دهد. این ممکن است توضیح دهد که چرا زنان، به ویژه در مراحل از سیکل جنسی که سطح استروژن پایین است، بیش‌تر مستعد ابتلا به بیماری هستند یا علائم شدیدتری را تجربه می‌کنند و پروسه پاسخگویی به درمان پیچیده‌تر می‌گردد (۱۰).

هدف اصلی درمان شامل کاهش علائم، بهبود عملکرد و افزایش کیفیت زندگی است. مؤثرترین درمان‌ها، روان‌درمانی‌های متمرکز بر تروما و دارو درمانی (فارماکوتراپی) است. اما بخشی از بیماران پس از مدتی علائم عود را نشان می‌دهند و هم‌چنین داروها نیز اثرات جانبی متعددی ایجاد می‌کنند (۱۱) و اثرات این داروها بر رفتارهای اضطرابی تحت تأثیر هورمون‌های تخمدانی تغییر می‌کند (۱۲).

ورزش به‌طور فزاینده‌ای به عنوان یک مداخله موثر برای مدیریت علائم PTSD شناخته شده است. فعالیت بدنی می‌تواند به‌طور قابل‌توجهی شدت علائم را با بهبود خلق و خو و کاهش اضطراب از طریق انعطاف‌پذیری عصبی کاهش دهد (۱۳) و تأثیر مثبتی بر عملکرد مغز خصوصاً ناحیه هیپوکامپ داشته باشد (۱۴) و با تأثیر بر عملکرد فیزیولوژیک بسیاری از سیستم‌ها و از طریق کاهش استرس اکسیداتیو (۱۵) و بهبود عملکرد میانجی‌های عصبی مختلف مانند سروتونین (۱۶)، نور آدرنالین (۱۷)، فاکتور نورون‌زایی مشتق‌شده از مغز

(BDNF) (۱۸) و عملکرد محور HPA (۱۹) به کاهش رفتارهای اضطرابی کمک کند. اثرات مثبت ورزش اجباری با شدت متوسط بر آسیب های مرتبط با PTSD در رت های نر (۲۰) و هم چنین در رت های ماده اوارکتومی شده نشان داده شده است (۲۱). ورزش اختیاری نیز از طریق تاثیر مثبت بر فاکتورهای نوروتروفیک، قادر به کاهش رفتارهای اضطرابی و بهبود حافظه و آسیب های ناشی از PTSD می باشد (۲۴-۲۲). ورزش با شدت متوسط قادر است آسیب های وارده به نواحی مغزی در گیر را کاهش داده و منجر به کاهش هورمون اضطراب یا کورتیکوسترون در جوندگان شده و بر بهبود آسیب های رفتاری ناشی از استرس تاثیر مثبت داشته باشد (۲۰، ۲۱، ۲۷-۲۵).

کمبود استروژن منجر می شود سلول های عصبی بیش تری در معرض آسیب و زوال قرار بگیرند که به دنبال آن اختلالات مربوط به حافظه تشدید می شود (۲۸). مطالعات مختلف تاثیر ورزش را بر آسیب های ناشی از یائسگی را نشان داده اند (۲۹).

اما این سوال مطرح است که با توجه به شرایط روحی پس از قطع هورمون های جنسی (یائسگی) و PTSD کدام نوع ورزش پاسخ موثرتری ایجاد می کند؟ موش های صحرایی اوارکتومی شده، همواره به عنوان یک مدل آزمایشی یائسگی، برای مطالعه تغییرات پس از یائسگی استفاده می شوند. با توجه به این که تاکنون بررسی فاکتورهای مرتبط با استرس به صورت مقایسه ای در پاسخ به دو نوع ورزش اختیاری و اجباری انجام نشده بود، لذا در این مطالعه واکنش جنس مونث پس از یائسگی به حوادث تروماتیک و به مداخله ورزش اختیاری و اجباری مطالعه شد.

مواد و روش ها

در این مطالعه تجربی، موش های ماده بزرگ آزمایشگاهی نژاد ویستار با میانگین وزنی ۲۵۰-۲۰۰ گرم به صورت تصادفی انتخاب شدند (به تعداد ۵۶ حیوان) ۸

گروه و در هر گروه ۷ حیوان قرار داده شد. انتخاب تعداد نمونه بر اساس مطالعات قبلی در این زمینه بود (۲۷، ۳۰). موش ها در درجه حرارت محیط حدود 24 ± 1 درجه سانتی گراد با دوره نوری طبیعی (۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی) نگهداری شدند. در طول دوره آزمایش نیز آب و غذای کافی در اختیار آن ها قرار گرفت. ابتدارت های اوارکتومی شده و پس از یک دوره بهبودی ۲۰ روزه در معرض SPS (single prolonged stress) قرار گرفتند. اوارکتومی تحت بیهوشی عمیق انجام شد و بعد از ۷ روز، مداخله ورزشی آغاز شد و پس از مداخله ورزشی و انجام تست رفتار، حیوانات تحت بیهوشی عمیق، به وسیله خون گیری از قلب کشته شده و نمونه سرم جمع آوری و تا زمان اندازه گیری کورتیکوسترون و IGF-1 فریز شد. کلیه آزمایش ها با رعایت اصول اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی مصوب کمیته اخلاق پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مازندران انجام شد و با کد اخلاق (IR.MAZUMS.AEC.1402.053) مصوب شد.

گروه های آزمایش

الف) گروه رت های کنترل (Control) که به ۴ گروه تقسیم شدند:

۱- گروه NSPS که ورزش نمی کند (CON/NSPS-SED) - (NSPS-Sedentary).

۲- گروه SPS که ورزش نمی کند (-SPS) Sedentary (CON/SPS-SED).

۳- گروه SPS که ورزش ترد میل انجام می دهند (CON/SPS-TR) (SPS-Tread mill).

۴- گروه SPS که ورزش اختیاری انجام می دهند (CON/SPS-RW) (SPS- Running wheel).

ب) گروه رت های اوارکتومی (Ovariectomy) که به ۴ گروه تقسیم شدند:

۱- گروه NSPS که ورزش نمی کند (OVX/NSPS-SED) - (NSPS-Sedentary).

- ۲- گروه NSPS که ورزش نمی‌کند
(SPS-Sedentary (OVX/SPS-SED).
 - ۳- گروه SPS که ورزش تردمیل انجام می‌دهند
(SPS-Tread mill (OVX/SPS-TR).
 - ۴- گروه SPS که ورزش اختیاری انجام می‌دهند
(SPS-Running wheel) (OVX/SPS-RW).
- گروه NSPS همان گروه NonSPS است که دچار PTSD نمی‌شود.

روش جراحی القای مدل موش اوارکتومی شده

بعد از بیهوشی عمیق به وسیله کتامین (۱۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلو گرم وزن بدن) و زایلازین (۲/۵ میلی گرم به ازای هر کیلو گرم وزن بدن)، موهای ناحیه شکمی طرفی در هر طرف تراشیده و پس از ضدعفونی کردن ناحیه به وسیله بتادین، پوست و لایه عضلانی برش داده شد. سپس تخمدان‌ها جدا شده و ناحیه مورد نظر با بتادین ضدعفونی شد. پس از بخیه زدن لایه عضلانی و پوست، حیوانات در قفس‌های انفرادی به حیوان‌خانه انتقال داده شدند و پس از جراحی از داروی ملوکسیکام 0.5 mg/kg به صورت تزریق زیر جلدی جهت بی‌دردی استفاده شد. پس از سپری شدن دوره بهبودی (۲۰ روزه) (۲۱)، با ایجاد PTSD حیوانات برای مداخله آماده شدند و در روز ۲۱ القای PTSD شد.

ایجاد PTSD/SPS از طریق (single prolonged stress) استرس واحد طولانی در سه مرحله انجام شد: محدود نمودن حیوان به مدت ۲ ساعت در یک Forced swim restrainer به مدت ۲۰ دقیقه و کاهش هوشیاری با اتر انجام شد و سپس در شرایطی بدون آشفتگی و شلوغی به مدت ۷ روز حیوانات در قفس هایشان ماندند (۳۱).

ورزش اختیاری با استفاده از دستگاه چرخ گردان (Running Wheel)

از دستگاه Running Wheel ساخت شرکت تجهیز گستر ایرانیان استفاده شد. ۷ روز پس از SPS، گروه ورزشی به مدت ۳ روز با چرخ گردان مخصوص جوندگان آشنا شدند. سپس به مدت ۴ هفته در هر قفس یک رت با چرخ گردان جوندگان قرار گرفت (۲۲، ۳۲). در طول تمرین هر رت فقط به چرخ گردان خود دسترسی داشت، لازم به توضیح است که هر چرخ گردان از پلکسی گلس (با محیط ۱۰۰ سانتی متر) ساخته شده بود و هر چرخ به یک کلید مغناطیسی که به یک شمارشگر بیرون قفس حیوان قرار داشت و تعداد چرخش را نشان می‌داد، وصل بود.

ورزش اجباری متوسط با استفاده از تردمیل (Treadmill)

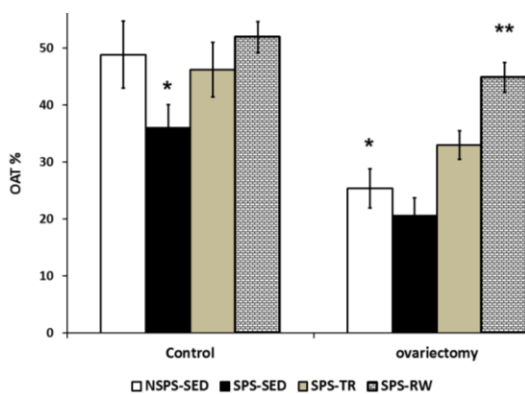
از دستگاه تردمیل برقی ساخت شرکت برج صنعت استفاده شد. رت‌ها ابتدا به سیستم ورزشی عادت کردند. پس از سه روز سازش، ورزش متوسط: به مدت ۴ هفته، هر هفته ۵ روز (۳۰ دقیقه در روز با سرعت ۱۰ متر در دقیقه) انجام شد (۲۶).

تست اضطراب به وسیله دستگاه ماز به علاوه ای شکل مرتفع (Elevated plus maze EPM)

روش ارزیابی اضطراب

حیوان در ماز به علاوه ای مرتفع (در قسمت کفه و رو به بازوی باز) قرار گرفت و به مدت ۵ دقیقه پارامترهای تعداد کل ورود به بازوهای باز (OAE: Open Arm Entry)، تعداد کل ورود به بازوهای بسته (CAE: Close Arm Entry)، مدت زمان ماندن در بازوهای باز (OAT: Open Arm Time)، مدت زمان ماندن در بازوهای بسته (CAE: Close Arm Time) ثبت شد. 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 (۳۳).

مقایسه درصد OAT (نمودار شماره ۱)، نشان داد که در گروه کنترل SPS باعث کاهش مدت زمان حضور در بازوی باز شده است ($F_{72,1}=11/838, P=0/001$). اوارکتومی نیز باعث افزایش معنی دار اضطراب نسبت به گروه کنترل شده است ($F_{72,1}=30/842, P=0/001$). در گروه اوارکتومی، ورزش اختیاری باعث افزایش معنی دار درصد OAT نسبت به گروه SPS غیر ورزشی شد ($P=0/005$).



نمودار شماره ۱: مقایسه اثر ورزش اجباری و اختیاری بر مدت زمان حضور در بازوی باز در رت های گروه کنترل و اوارکتومی * ($P=0/021$) و * ($P=0/007$) اختلاف معنی دار با گروه CON/NSPS-SED ** ($P=0/005$) اختلاف معنی دار با گروه OVX/SPS-SED

مقایسه اثر ورزش اجباری و اختیاری بر رفتارهای اضطرابی درصد (OAE) در رت های گروه کنترل و اوارکتومی

مقایسه درصد OAE (نمودار شماره ۲)، نشان داد که در گروه کنترل SPS باعث کاهش تعداد ورود به بازوی باز شده است ($F_{72,1}=75/148, P=0/001$). اوارکتومی باعث افزایش معنی دار اضطراب (کاهش درصد OAE) در گروه SPS نسبت به گروه کنترل شده است ($F_{72,1}=182/363, P=0/001$).

در گروه کنترل، ورزش اختیاری باعث افزایش معنی دار درصد OAE در گروه SPS نسبت به گروه SPS غیر ورزشی شد ($P=0/030$). در گروه اوارکتومی

(ORMT.Object Recognition Memory Test)

یکی از انواع مدل های آزمایشی حافظه و یادگیری است و توانایی جوندگان را برای تشخیص یک جسم جدید در محیط ارزیابی می کند. در این پروسه از پاداش و تنبیه خبری نیست و دارای ۳ فاز است.

فاکتورهای Test, Familiarization, Habituation.

زیر مورد سنجش قرار گرفت (۳۴):

Time exploring Novel Object: مدت زمان صرف

شده برای کشف جسم جدید.

Time exploring Familiar Object: مدت زمان

صرف شده برای کشف جسم قبلی

Discrimination Index (DI): برای هر حیوان با

این فرمول زیر محاسبه شد: $TN/TN+TF$

اندازه گیری کورتیکوسترون و IGF-1 در سرم

از روش الایزا جهت اندازه گیری میزان کورتیکوسترون و IGF-1 در سرم استفاده شد. پس از سانتریفوژ کردن به وسیله دستگاه سانتریفوژ ۳۰۰۰ دور به مدت ۲۰ دقیقه، سرم به دست آمده و اندازه گیری کورتیکوسترون به روش الایزا مطابق دستورالعمل موجود در کیت شرکت Zell bio آلمان انجام شد.

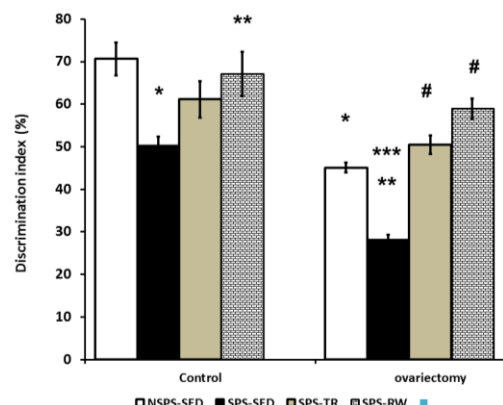
روش تجزیه و تحلیل اطلاعات

در تجزیه و تحلیل داده ها به دلیل نرمالیتی داده ها، از آزمون های آنالیز واریانس (آنالیز واریانس سه طرفه Ovariectomy $\times$ SPS $\times$ Exercise) و از آزمون تعقیبی (Post-Hoc) (tukey) استفاده شد. اطلاعات به صورت ($Mean \pm SEM$) برای هر گروه ارائه شده و سطح معنی دار $P < 0/05$ در نظر گرفته شد.

یافته ها

مقایسه اثر ورزش اجباری و اختیاری بر رفتارهای اضطرابی درصد (OAT) در رت های گروه کنترل و اوارکتومی

کاهش معنی دار حافظه نسبت به گروه NSPS شد ($P=0/010$). در گروه اوارکتومی، هر دو نوع ورزش باعث افزایش معنی دار DI نسبت به گروه غیر ورزشی شد ($P=0/002$) و ($P=0/001$).



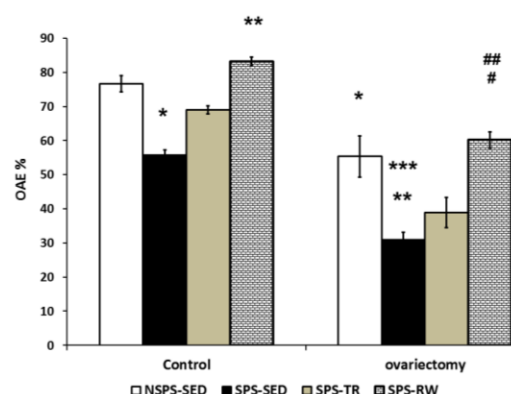
نمودار شماره ۳: مقایسه اثر ورزش اجباری و اختیاری بر حافظه شناختی (ORMT) در رت های گروه کنترل و اوارکتومی

* ($P=0/001$) و * ($P=0/00001$) اختلاف معنی دار با گروه CON/NSPS-SED
 ** ($P=0/050$) و ** ($P=0/003$) اختلاف معنی دار با گروه CON/SPS-SED
 *** ($P=0/010$) اختلاف معنی دار با گروه OVX/NSPS-SED
 # ($P=0/002$) و # ($P=0/001$) اختلاف معنی دار با گروه OVX/SPS-SED

مقایسه اثر ورزش اجباری و اختیاری بر میزان کورتیکوسترون سرم در رت های گروه کنترل و اوارکتومی

در مقایسه میزان کورتیکوسترون سرم (نمودار شماره ۴) مشخص شد SPS باعث افزایش معنی دار میزان کورتیکوسترون سرم نسبت به گروه NSPS شده ($F_{72,1}=370/493$, $P=0/00001$). اوارکتومی نیز باعث افزایش میزان کورتیکوسترون سرم در گروه NSPS نسبت به گروه کنترل NSPS شد ($P=0/00001$). در گروه کنترل، هر دو نوع ورزش باعث کاهش میزان کورتیکوسترون سرم نسبت به گروه SPS غیر ورزشی شد ($P=0/00001$). افزایش میزان

نیز، ورزش اختیاری باعث افزایش معنی دار درصد OAE در گروه SPS نسبت به گروه غیرورزشی شد ($P=0/00001$). در گروه اوارکتومی اثر ورزش اختیاری بر افزایش درصد OAE به صورت معنی داری بیش تر از ورزش اجباری بود ($P=0/00001$).



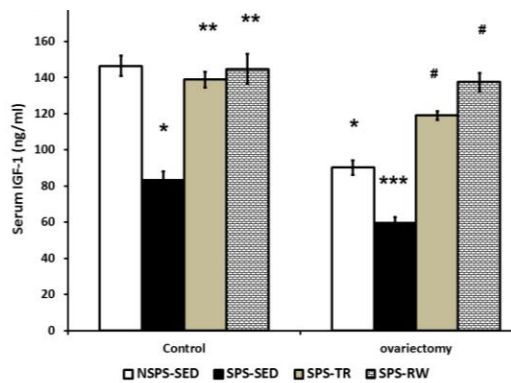
نمودار شماره ۲: مقایسه اثر ورزش اجباری و اختیاری بر درصد تعداد ورود به بازوی باز در رت های گروه کنترل و اوارکتومی

* ($P=0/011$) و * ($P=0/00001$) اختلاف معنی دار با گروه CON/NSPS-SED
 ** ($P=0/030$) و ** ($P=0/00001$) اختلاف معنی دار با گروه CON/SPS-SED
 *** ($P=0/00001$) اختلاف معنی دار با گروه OVX/NSPS-SED
 # ($P=0/00001$) اختلاف معنی دار با گروه OVX/SPS-SED
 ## ($P=0/00001$) اختلاف معنی دار با گروه OVX/SPS-TR

مقایسه اثر ورزش اجباری و اختیاری بر حافظه شناختی در رت های گروه کنترل و اوارکتومی

مقایسه ایندکس شناسایی (DI) (نمودار شماره ۳) نشان داد SPS باعث کاهش معنی دار حافظه نسبت به گروه NSPS شده است ($F_{72,1}=48/646$, $P=0/00001$). اوارکتومی نیز باعث کاهش معنی دار DI در گروه NSPS نسبت به گروه کنترل شده است ($P=0/00001$). در گروه کنترل ورزش اختیاری باعث افزایش DI در گروه SPS نسبت به گروه غیر ورزشی شد ($P=0/050$). اوارکتومی باعث کاهش معنی دار حافظه در گروه غیر ورزشی نسبت به گروه کنترل شده است ($P=0/003$). در گروه اوارکتومی SPS باعث

افزایش میزان IGF-1 سرم نسبت به گروه غیر ورزشی شد ($P=0/050$) و ($P=0/001$). در گروه اوارکتومی NSPS باعث کاهش میزان IGF-1 سرم نسبت به گروه ورزش شد ($P=0/036$). در گروه اوارکتومی نیز هر دو ورزش باعث افزایش معنی دار میزان IGF-1 سرم نسبت به گروه اوارکتومی غیر ورزشی شد ($P=0/001$).



نمودار شماره ۲: مقایسه اثر ورزش اجباری و اختیاری بر میزان IGF-1 سرم در رت های گروه کنترل و اوارکتومی

* ($P=0/001$) و * ($P=0/007$) اختلاف معنی دار با گروه

CON/NSPS-SED

** ($P=0/050$) و ** ($P=0/001$) اختلاف معنی دار با گروه

CON/SPS-SED

*** ($P=0/001$) اختلاف معنی دار با گروه OVX/NSPS-SED

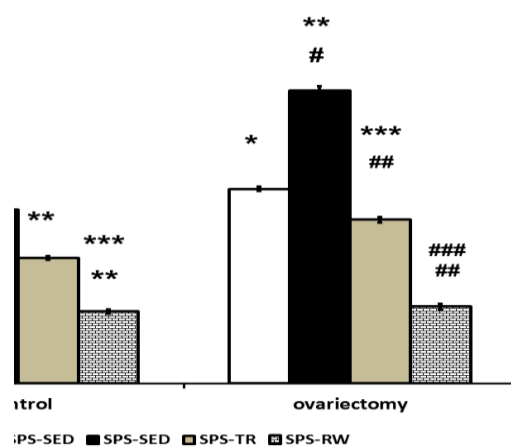
($P=0/001$) اختلاف معنی دار با گروه OVX/NSPS-SED

بحث

در این مطالعه اثرات ورزش داوطلبانه و اجباری بر پاسخ های رفتاری، سطوح سرمی IGF-1 و کورتیکوسترون در موش های صحرایی اوارکتومی شده مبتلا به PTSD بررسی شد. تجزیه و تحلیل پاسخ های رفتاری نشان داد که ورزش اختیاری به طور قابل توجهی بر رفتارهای مرتبط با اضطراب تأثیر می گذارد. در گروه کنترل و اوارکتومی، هر دو نوع ورزش منجر به کاهش نسبی اضطراب شد (نمودارهای شماره ۱ و ۲) ولی اثر ضد اضطراب بارزتر ورزش داوطلبانه مشاهده شد.

یافته های مطالعه اخیر توسط مطالعه Seo و همکاران (۲۰۱۹) تایید شده است و نشان داده شد که ورزش

کورتیکوسترون سرم در گروه اوارکتومی SPS، نسبت به گروه کنترل SPS معنی دار می باشد ($P=0/001$). در گروه اوارکتومی نیز هر دو ورزش باعث کاهش معنی دار میزان کورتیکوسترون سرم نسبت به گروه SPS غیر ورزش شد ($P=0/001$). در گروه اوارکتومی تأثیر ورزش اختیاری بر میزان کورتیکوسترون سرم نسبت به ورزش اجباری اختلاف معنی دار داشت ($P=0/001$).



نمودار شماره ۱: مقایسه اثر ورزش اجباری و اختیاری بر میزان کورتیکوسترون سرم در رت های گروه کنترل و اوارکتومی

* ($P=0/001$) اختلاف معنی دار با گروه CON/NSPS-SED

** ($P=0/001$) اختلاف معنی دار با گروه CON/SPS-SED

*** ($P=0/001$) اختلاف معنی دار با گروه CON/SPS-TR

($P=0/001$) اختلاف معنی دار با گروه OVX/NSPS-SED

($P=0/001$) اختلاف معنی دار با گروه OVX/SPS-SED

($P=0/001$) اختلاف معنی دار با گروه OVX/SPS-TR

مقایسه اثر ورزش اجباری و اختیاری بر میزان IGF-1 سرم در رت های گروه کنترل و اوارکتومی

مقایسه میزان IGF-1 سرم (نمودار شماره ۵) نشان داد SPS باعث کاهش معنی دار میزان IGF-1 سرم نسبت به گروه NSPS شد ($F_{72,1}=43/09$, $P=0/001$). اوارکتومی نیز باعث کاهش معنی دار میزان IGF-1 سرم در گروه NSPS نسبت به کنترل NSPS شد ($P=0/007$), در گروه کنترل، هر دو نوع ورزش باعث

فیزیکی با افزایش عملکرد میتوکندری و نوروپلاستیسته در هیپوکامپ مدل های PTSD، می تواند اختلالات روانپریشی و شناختی را بهبود بخشد (۳۵). به طور مشابه، Wright و همکاران (۲۰۲۳) دریافتند که ورزش، شدت علائم و اختلال عملکردی در PTSD را کاهش می دهد و این امر نقش فعالیت بدنی را در بهبود نتایج سلامت روان برجسته می کند (۳۶).

در بیماران PTSD حافظه فضایی، حافظه کاری و نیز حافظه اخباری کاهش می یابد (۳۷). عملکرد شناختی با استفاده از آزمون حافظه تشخیص اشیاء که در آن شاخص شناسایی (DI) به عنوان معیار عملکرد شناختی در نظر گرفته شد، مورد ارزیابی قرار گرفت. نتایج نشان داد که ورزش داوطلبانه به طور قابل توجهی DI را در هر دو گروه کنترل و اوارکتومی شده بهبود می بخشد (نمودار شماره ۳). مطالعه Huang و همکاران در سال ۲۰۱۸ نشان داد که دویدن داوطلبانه باعث بهبود نوروزنر هیپوکامپ و شناخت فضایی در موش های میانسال می شود (۳۸).

در مطالعه حاضر کورتیکوسترون، برای ارزیابی پاسخ استرس فیزیولوژیکی اندازه گیری شد (نمودار شماره ۴). هر دو ورزش داوطلبانه و اجباری در گروه کنترل و اوارکتومی منجر به کاهش قابل توجه سطح کورتیکوسترون سرم شد که نشان دهنده کاهش استرس فیزیولوژیکی می باشد. این کاهش با ورزش داوطلبانه در مقایسه با ورزش اجباری بارزتر بود. کاهش سطح کورتیکوسترون نشان می دهد که ورزش، به ویژه ورزش داوطلبانه می تواند پاسخ محور HPA به استرس را تعدیل کند و برخی از علائم فیزیولوژیکی مرتبط با PTSD را کاهش می دهد. قرار گرفتن طولانی مدت در معرض گلوکوکورتیکوئیدها باعث اثرات نورو توتوکسیک بر سطوح مغزی در گیر در اضطراب و افسردگی مانند هیپوکامپ و آمیگدال می شود (۲۱). ورزش از طریق کاهش استرس اکسیداتیو بهبود عملکرد میانجی های عصبی مانند سروتونین (۱۶) و نور آدرنالین (۱۷)، BDNF و عملکرد محور HPA (۱۹) می تواند به کاهش

رفتارهای اضطرابی کمک کند. در مطالعاتی مشابه و همراستا با مطالعه حاضر مشاهده شد ورزش اجباری با شدت متوسط باعث کاهش رفتار اضطرابی و افزایش بیان BDNF در هیپوکامپ می شود که این خود با انعطاف پذیری بیش تر نسبت به عوامل استرس زا و پاسخ گویی به درمان در حیوانات همراه بود (۳۹).

PTSD بر حجم هیپوکامپ و عملکرد آن در ارتباط با حافظه و یادگیری تاثیر می گذارد (۴۰) و منجر به تغییر عملکرد محور HPA می شود (۴۱). فاکتور آزاد کننده کورتیکوتروپین در این محور نقش اساسی در پاتوفیزیولوژی PTSD دارد (۱۱). در شرایطی که ترشح هورمون های تخمدانی بسیار پایین باشد، عملکرد محور HPA و سطوح کورتیکوسترون تحت تاثیر قرار می گیرند (۱۲) و سطوح پایین هورمون های جنسی منجر به القای رفتارهای شبه اضطراب می گردد (۴۲، ۴۳)، بنابراین قابل انتظار است که افراد مبتلا به PTSD با فقدان ترشح هورمون های جنسی به هر دلیل، علائم شدیدتری را نشان بدهند (۴۴).

در مطالعه حاضر هر دو نوع ورزش، سطح سرمی IGF-1 را در هر دو گروه کنترل و اوارکتومی شده به طور قابل توجهی افزایش داد ولی افزایش سطح IGF-1 با ورزش داوطلبانه بیش تر بود. سطوح بالای IGF-1 پس از ورزش نشان می دهد که فعالیت بدنی می تواند این مکانیسم های محافظت کننده عصبی را تقویت کند و به طور بالقوه مزایای درمانی را برای افراد مبتلا به PTSD ارائه دهد. در مطالعه Aguirre و همکاران در سال ۲۰۱۶ نیز نتایج مشابهی یافت شد و نشان داد که IGF-1 نقش مهمی در سندرم متابولیک و عملکردهای شناختی ایفا می کند (۴۵).

نتایج مطالعه حاضر از کاهش سطح سرمی IGF-1 به دنبال SPS حکایت داشت. در توافق با یافته های این تحقیق، نتایج مطالعه مروری که به منظور بررسی سطح IGF-1 در بیماری های نظیر افسردگی، اوتیسم و استرس پس از تروما صورت گرفت نیز بیانگر کاهش سطح فاکتور

IGF-1 در هیپوکامپ و کورتکس پره فرونتال به دنبال مواجهه با استرس بود (۴۶). مطالعه Burgdorf و همکاران نشان داده است که سطح IGF-1 سرم به طور مثبتی با کاهش بیان نشانه های PTSD در انسان ها همراه است (۴۷). مطالعه دیگری نیز بیان داشته است که پایین بودن سطح IGF-1 زمینه را برای ابتلای افراد به انواع بیماری های روانپریشی از جمله PTSD فراهم می کند (۴۸). در مطالعات حیوانی کاهش سطوح IGF-1 با افزایش نشانه های اضطراب و کاهش نورونزیس در هیپوکامپ همراه شده است (۴۶). هم راستا با مطالعه حاضر، پژوهش Uysal و همکاران نیز اثرات مثبت ورزش هوازی منظم بر هیپوکامپ و قشر پره فرونتال را نشان داد و از افزایش سطح IGF-1 حکایت داشت (۴۹). افزایش سطح IGF-1 در مغز و شکنج دندانچه ای (Dentate gyrus) دنبال ورزش اختیاری اثرات مثبت بر فرایندهای یادگیری و حافظه را نشان می دهد (۵۰) که در مجموع تایید کننده مطالعه ما می باشند. اثرات IGF-1 از طریق افزایش بیان رسپتورهای گلوکوکورتیکوئیدی اتفاق می افتد. هم چنین، BDNF یکی از مواد پیشنهادی است که به نظر می رسد محیط غنی و IGF-1 بتوانند از طریق آن اثرات طولانی مدت بر بیان رسپتورهای گلوکوکورتیکوئیدی در هیپوکامپ داشته باشند. بیان BDNF پس از درمان با IGF-1 در بالغین و هم در طی تکامل و رشد پس از افزایش IGF-1 افزایش می یابد (۵۱).

بر اساس مشاهدات دیگر، این فرضیه مطرح می شود که IGF-1 در گردش باعث تعدیل خلق و خوی می شود و حداقل بخشی از این عمل به وسیله تعدیل فعالیت FKBP5 (FK506 binding protein 5) صورت می گیرد. مطالعه Santi و همکاران نشان داد که سطح سرمی IGF-1 عامل تعیین کننده مهمی در پاسخ های شبه اضطراب می باشد (۴۸). بررسی مکانیسم های زمینه ساز این عملکرد نشان می دهد، IGF-1 در گردش بر فعالیت محور HPA اثر می گذارد که احتمالاً بخشی از آن با کنترل بیان FKBP5 که توسط گلوکوکورتیکوئیدها کنترل

می شود، منجر به کنترل اضطراب می گردد (۵۱). ورودی IGF-1 به نورون های اورکسینی یک عامل تعیین کننده در مستعد بودن به بیماری های مرتبط با استرس می باشد. نورون های اورکسینی در هیپوتالاموس، در گیر پاسخ به استرس هستند و تعدیل فارماکولوژیکی فعالیت آن ها به عنوان یک درمان احتمالی PTSD پیشنهاد می گردد (۵۲). اخیراً نقش نورون های اورکسینی در پاسخ های شبه PTSD در رت ها مشخص شده است و این احتمال وجود دارد که نقش این نورون ها در کنترل پاسخ به استرس توسط IGF-1 میانجی گری شود (۵۳).

مقایسه بین ورزش اختیاری و اجباری نشان داد در حالی که هر دو شکل فعالیت بدنی اثرات مفیدی دارند، اما ورزش داوطلبانه تمایل بیش تری به ایجاد بهبودهای قابل توجه در کاهش اضطراب، عملکرد شناختی و نشانگرهای فیزیولوژیکی مانند سطوح کورتیکوسترون و IGF-1 دارد. این ممکن است به دلیل انگیزه درونی و استقلال مرتبط با ورزش داوطلبانه باشد که می تواند منجر به پایداری بهتر و مزایای روانی بیشتر شود.

مطالعات اخیر بیش تر مزایای ورزش را در مدیریت PTSD روشن کرده است. به عنوان مثال، Björkman و Ekblom در سال ۲۰۲۱ یک بررسی سیستماتیک و متاآنالیز انجام دادند که ورزش بدنی را به عنوان یک درمان مؤثر برای PTSD معرفی کرد و نشان داد که دوزهای ورزشی بالاتر ممکن است فواید بیشتری داشته باشد (۵۴) و به طور مشابه، Goursheitiwar و همکاران در سال ۲۰۲۴ دریافتند که ورزش، استرس و افسردگی، خستگی و اختلالات خلقی کلی را در بیماران PTSD کاهش می دهد و از نقش درمانی فعالیت بدنی حمایت می کند (۵۵).

تأثیر بیش تر ورزش داوطلبانه بر کاهش اضطراب و تقویت عملکرد شناختی، اهمیت در نظر گرفتن ترجیحات فردی و ارتقای فعالیت بدنی به عنوان بخشی از استراتژی های مدیریت PTSD برجسته می کند.

استرس باعث تغییر عملکرد محور HPA و افزایش سطح کورتیکوسترون پلازما و هم چنین کاهش سطح

سپاسگزاری

این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی مستخرج از پایان نامه مصوب به شماره ۱۱۸۱۵ متعلق به دانشجوی رشته پزشکی آقای مجید خانجانی می‌باشد که توسط معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی مازندران (مرکز تحقیقات ایمونوزنتیک) تامین اعتبار شده است. بدین وسیله از همکاری معاونت محترم تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی مازندران و مرکز تحقیقات ایمونوزنتیک در این مطالعه قدردانی می‌گردد.

فاکتور نوروتروفیک IGF-1 می‌گردد. که پیامد این تغییر به صورت افزایش اضطراب و کاهش حافظه شناختی در رت‌های غیر ورزشی مشاهده شد. هر دو نوع ورزش از طریق فعال کردن مسیرهای سیگنالینگ موثر در شکل‌گیری حافظه و افزایش سطح فاکتور IGF-1 باعث کاهش اضطراب و بهبود حافظه شناختی شدند. گنجاندن ورزش در پروتکل‌های درمانی PTSD می‌تواند یک رویکرد غیردارویی برای مدیریت علائم ارائه دهد و به طور بالقوه اتکا به دارو و عوارض جانبی مرتبط با آن را کاهش دهد.

References

1. Bisson JI, Olff M. Prevention and treatment of PTSD: the current evidence base. *Eur J Psychotraumatol* 2021;12(1): PMID: 1824381 34992739.
2. Krystal JH, Davis LL, Neylan TC, Raskind MA, Schnurr PP, Stein MB, et al. It is time to address the crisis in the pharmacotherapy of posttraumatic stress disorder: a consensus statement of the PTSD psychopharmacology working group. *Biol Psychiatry* 2017; 82(7): e51-e59.
3. Al Jowf GI, Ahmed ZT, Reijnders RA, de Nijs L, Eijssen LMT. To Predict, Prevent, and Manage Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD): A Review of Pathophysiology, Treatment, and Biomarkers. *Int J Mol Sci* 2023; 24(6):5238 PMID: 36982313.
4. Aliev G, Beeraka NM, Nikolenko VN, Svistunov AA, Rozhnova T, Kostyuk S, et al. Neurophysiology and Psychopathology Underlying PTSD and Recent Insights into the PTSD Therapies—A Comprehensive Review. *J Clin Med* 2020; 9(9): 2951.
5. Kim TD, Lee S, Yoon S. Inflammation in Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD): A Review of Potential Correlates of PTSD with a Neurological Perspective. *Antioxidants* 2020; 9(2):107 PMID: 31991875.
6. Arjunan A, Sah DK, Woo M, Song J. Identification of the molecular mechanism of insulin-like growth factor-1 (IGF-1): a promising therapeutic target for neurodegenerative diseases associated with metabolic syndrome. *Cell Biosci* 2023; 13(1): 16.
7. Montivero AJ, Ghersi MS, Silvero C MJ, Artur de la Villarmois E, Catalan-Figueroa J, Herrera M, et al. Early IGF-1 Gene Therapy Prevented Oxidative Stress and Cognitive Deficits Induced by Traumatic Brain Injury. *Front Pharmacol* 2021; 12: PMID: 672392.
8. Gogos A, Ney LJ, Seymour N, Van Rheeney TE, Felmingham KL. Sex differences in schizophrenia, bipolar disorder, and post-traumatic stress disorder: Are gonadal hormones the link? *Br J Pharmacol* 2019; 176(21): 4119-4135 PMID: 30658014.
9. Ney LJ, Gogos A, Hsu C-MK, Felmingham KL. An alternative theory for hormone effects on sex differences in PTSD: The role of heightened sex hormones during trauma. *Psychoneuroendocrinology* 2019; 109: 104416 PMID: 31472433.

10. Pooley AE, Benjamin RC, Sreedhar S, Eagle AL, Robison AJ, Mazei-Robison MS, et al. Sex differences in the traumatic stress response: PTSD symptoms in women recapitulated in female rats. *Biol Sex Differ* 2018; 9(1): 31 PMID: 29976248.
11. Hendriksen H, Olivier B, Oosting RS. From non-pharmacological treatments for post-traumatic stress disorder to novel therapeutic targets. *Eur J Pharmacol* 2014; 732: 139-158 PMID: 24698651.
12. Mahmoud R, Wainwright SR, Chaiton JA, Lieblich SE, Galea LA. Ovarian hormones, but not fluoxetine, impart resilience within a chronic unpredictable stress model in middle-aged female rats. *Neuropharmacology* 2016; 107: 278-293 PMID: 27018449.
13. Hall KS, Morey MC, Beckham JC, Bosworth HB, Sloane R, Pieper CF, et al. Warrior Wellness: A Randomized Controlled Pilot Trial of the Effects of Exercise on Physical Function and Clinical Health Risk Factors in Older Military Veterans With PTSD. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2020; 75(11): 2130-2138 PMID: 31646339.
14. Seo JH, Park HS, Park SS, Kim CJ, Kim DH, Kim TW. Physical exercise ameliorates psychiatric disorders and cognitive dysfunctions by hippocampal mitochondrial function and neuroplasticity in post-traumatic stress disorder. *Experimental Neurology* 2019; 322: PMID: 113043.
15. 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 PMID: 20064565.
16. Greenwood B, Kennedy S, Smith T, Campeau S, Day H, Fleshner M. Voluntary freewheel running selectively modulates catecholamine content in peripheral tissue and c-Fos expression in the central sympathetic circuit following exposure to uncontrollable stress in rats. *Neuroscience* 2003; 120(1): 269-281 PMID: 12849759.
17. 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 PMID: 19903142.
18. 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 PMID: 18701066.
19. Droste S, Schweizer M, Ulbricht S, Reul J. Long-term voluntary exercise and the mouse hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis: Impact of concurrent treatment with the antidepressant drug tianeptine. *J Neuroendocrinol* 2006; 18(12): 915-925 PMID: 17076767.
20. Shafia S, Vafaei AA, Rashid Ry-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)
21. 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). *Physio Behav* 2022; 243: 113629 PMID: 34743976.
22. Yoon KJ, Park S, Kwak SH, Moon HY. Effects of Voluntary Running Wheel Exercise-Induced Extracellular Vesicles on

- Anxiety. *Front Mol Neurosci* 2021; 14: 665800 PMID: 34276303.
23. Huang YQ, Wu C, He XF, Wu D, He X, Liang FY, et al. Effects of voluntary wheel-running types on hippocampal neurogenesis and spatial cognition in middle-aged mice. *Front Cell Neurosci* 2018; 12:177 PMID: 29997480.
 24. Tanichi M, Toda H, Shimizu K, Koga M, Saito T, Enomoto S, et al. Differential effects of voluntary wheel running and toy rotation on the mRNA expression of neurotrophic factors and FKBP5 in a post-traumatic stress disorder rat model with the shuttle-box task. *Biochem Biophys Res Commun* 2018; 501(1): 307-312 PMID: 29738768.
 25. Shafia s, vafaei aa, mohammad kr. effects of moderate treadmill exercise and fluoxetine on spatial memory deficits, in sps rats (an animal model of ptsd). *Neurobiol Learn Mem*. 2017; 139:165-78. [DOI:10.1016/j.
 26. 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 PMID: 35405172.
 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 PMID: 36647145.
 28. Richardson SJ, Senikas V, Nelson JF. Follicular depletion during the menopausal transition: evidence for accelerated loss and ultimate exhaustion. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65(6):1231-1237 PMID: 3119654.
 29. Habibi P, Babri S, Ahmadiasl N, Yousefi H. Effects of genistein and swimming exercise on spatial memory and expression of microRNA 132, BDNF, and IGF-1 genes in the hippocampus of ovariectomized rats. *Iran J Basic Med Sci* 2017; 20(8): 856-862 PMID: 29085576.
 30. Shafia S, Mardani M, Mirzaee M, Talebpour Amiri F. Effects of Physical Activity on Cognitive Function and Neuroplasticity in SPS Rats: Hippocampal Changes and BDNF Level. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2024; 34(236): 14-28.(persian)
 31. 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 PMID: 24657739.
 32. Jafarzadeh Baghan A, Azarbayjani MA. The effect of four weeks of voluntary and compulsory training on anxiety-like behavior induced by childhood stress and cerebellar inflammatory factors in rats. *Yafteh* 2019; 21(3): 23-35.(persian)
 33. Shafia S, Ghadirzadeh E, Fayyaz Shahandashti AS, Ehsani Vostacolae 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)
 34. Murai T, Okuda S, Tanaka T, Ohta H. Characteristics of object location memory in mice: Behavioral and pharmacological studies. *Physiol Behav* 2007; 90(1): 116-124 PMID: 17049363.
 35. Seo JH, Park HS, Park SS, Kim CJ, Kim DH, Kim TW. Physical exercise ameliorates psychiatric disorders and cognitive

- dysfunctions by hippocampal mitochondrial function and neuroplasticity in post-traumatic stress disorder. *Exp Neurol* 2019; 322: 113043 PMID: 31446079.
36. Wright S, Furukawa T, Macleod M, Simple O, Elugbadebo O, Chiocchia V, et al. Mechanisms through which exercise reduces symptom severity and/or functional impairment in posttraumatic stress disorder (PTSD): Protocol for a living systematic review of human and non-human studies [version 1; peer review: awaiting peer review]. *Wellcome Open Research* 2023; 8:494.
 37. Zoladz PR. An ethologically relevant animal model of post-traumatic stress disorder: Physiological, pharmacological and behavioral sequelae in rats exposed to predator stress and social instability: University of South Florida; 2008.
 38. Huang YQ, Wu C, He XF, Wu D, He X, Liang FY, et al. Effects of Voluntary Wheel-Running Types on Hippocampal Neurogenesis and Spatial Cognition in Middle-Aged Mice. *Front Cell Neurosci* 2018; PMID: 12:177.
 39. 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 PMID: 28137660 .
 40. Winters JJ, Hardy LW, Sullivan JM, Powell NA, Qutaish M, Nair S, et al. Functional deficit in hippocampal activity during fear extinction recall in the single prolonged-stress model of PTSD in male rats. *Behav Brain Res* 2021; 396:112902.
 41. Dunlop BW, Wong A. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in PTSD: pathophysiology and treatment interventions. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2019; 89: 361-379 PMID: 30342071.
 42. El-Khatib YA, Sayed RH, Sallam NA, Zaki HF, Khattab MM. 17 β -Estradiol augments the neuroprotective effect of agomelatine in depressive-and anxiety-like behaviors in ovariectomized rats. *Psychopharmacology* 2020; 237(9): 2873-2886 PMID: 32535690 .
 43. Domellas AP, Boldarine VT, Pedroso AP, Carvalho LO, de Andrade IS, Vulcani-Freitas TM, et al. High-fat feeding improves anxiety-type behavior induced by ovariectomy in rats . *Front Neurosci* 2018; 12:557 PMID: 30233288.
 44. Ravi M, Stevens JS, Michopoulos V. Neuroendocrine pathways underlying risk and resilience to PTSD in women. *Front Neuroendocrinol* 2019; 55:100790 PMID: 31542288 .
 45. Aguirre GA, De Ita JR, de la Garza RG, Castilla-Cortazar I. Insulin-like growth factor-1 deficiency and metabolic syndrome. *J Transl Med* 2016; 14:3 PMID: 26733412 .
 46. Zegarra-Valdivia JA. Insulin-like growth factor type 1 and its relation with neuropsychiatric disorders. *Medwave* 2017; 17(7): e7031 PMID: 28863129.
 47. 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 PMID:28158790
 48. 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 PMID: 30068974 .
49. 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 PMID: 28179125.
 50. 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 PMID: 20307585 .
 51. 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 PMID: 23843538
 52. Fernandez de Sevilla M, Pignatelli J, Mendez P, Zegarra-Valdivia J, Torres Alemán I. Insulin-Like Growth Factor I Modulates Vulnerability to Stress Through Orexin Neurons. *bioRxiv* 2020.
 53. Soya S, Sakurai T. Orexin as a modulator of fear-related behavior: hypothalamic control of noradrenaline circuit. *Brain Res* 2020; 1731: 146037 PMID: 30481504 .
 54. Björkman F, Ekblom Ö. Physical Exercise as Treatment for PTSD: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Mil Med* 2022; 187(9-10): e1103-e1113 PMID: 34850063.
 55. Gourshettiwar A, Lacey J, Kay S, Stehn J, Low M, Cheema BS. Investigating endocannabinoid system and subjective responses to exercise in cancer patients: Rationale and future research directions. *JSAMS Plus* 2024;4:100073.