ORIGINAL ARTICLE

Effects of Moderate Treadmill Exercise and Fluoxetine on Spatial Memory and Serum BDNF Levels in an Animal Model of Post-traumatic Stress Disorder

Sakineh Shafia[1],
Abbas Ali Vafaei[2],
Ali Rashidy-Pour[2]

[1] Assistant Professor, Department of Physiology, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[2] Professor, Learning and Memory Research Center, School of Medicine, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

(Received August 13, 2019 ; Accepted October 1, 2019)

Abstract

Background and purpose: Post-traumatic stress disorder (PTSD) develops after major trauma that is accompanied by certain signs, including pervasive fear memories, anxiety, abnormality in spatial and cognition memory, and decrease in hippocampal brain-derived neurotrophic factor (BDNF). Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) are the first-line treatment for PTSD. This study aimed at investigating the effects of moderate treadmill exercise and fluoxetine on spatial memory and serum BDNF levels in rat model of PTSD.

Materials and methods: In this experimental study, single prolonged stress (SPS) animal model of PTSD was used. Male and female rats were divided into SPS and control groups (n=10 per group). After that, they were subjected to moderate treadmill running (5 days per week/four weeks) and fluoxetine (10 mg/kg/day). Then, behavioral assessment and BDNF measurement were done.

Results: SPS male rats showed reduced spatial memory and hippocampal BDNF. Female rats showed more resistance to SPS than male rats. This may be due to the effects of gonadal hormones. The intervention alleviated the SPS-induced alterations in hippocampal-dependent spatial memory and BDNF serum levels in both male and female rats ($P<0.05$).

Conclusion: Combined exercise and fluoxetine administration are more effective in alleviating behavioral and molecular deficits in PTSD patients.

Keywords: post-traumatic stress disorder, single prolonged stress, moderate exercise, fluoxetine, hippocampal dependent memory, brain-derived neurotrophic factor

J Mazandaran Univ Med Sci 2019; 29 (179): 1-17 (Persian).

* **Corresponding Author: Ali Rashidy-Pour**- School of Medicine, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran (E-mail: arashidy_pour44@yahoo.com)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-12]

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره بیست و نهم شماره 179 آذر سال 1398 (17-1)

اثرات ورزش تردمیل با شدت متوسط و فلوکستین برحافظه فضایی و سطح BDNF در مدل حیوانی PTSD

سکینه شفیعا[1]
عباسعلی وفایی[2]
علی رشیدی پور[2]

چکیده

سابقه و هدف: اختلال استرس پس از سانحه (PTSD) اختلالی روانی است که به دنبال تجربه حوادث تروماتیک ایجادشده و همراه با علائمی مانند ناتوانی در فراموشی خاطرات آزاردهنده، اضطراب، آشفتگی در حافظه فضایی و کاهش فاکتور نوروتروفیک مشتق شده از مغز (BDNF) می‌باشد. جهت درمان از مهارکننده‌های اختصاصی بازجذب سروتونین (SSRIs) استفاده می‌شود. با توجه به شیوع بیماری و عدم پاسخگویی کامل درصدی از بیماران به این درمان، بکار بردن روش‌های درمانی جدید ضروری به نظر می‌رسد. این مطالعه با هدف بررسی اثرات ورزش تردمیل با شدت متوسط برحافظه فضایی و سطح BDNF در موش‌های سفید در یک مدل آزمایشگاهی PTSD انجام گرفت.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی از استرس طولانی‌مدت تک‌واحدی (SPS) مدل حیوانی برای ایجاد PTSD استفاده شد و سپس ورزش به مدت 4 هفته و هر هفته 5 روز تردمیل و فلوکستین به میزان 10 mg/kg به کار گرفته شد رت های نر و ماده هر یک به دو گروه SPS و سالم تقسیم شدند (هر گروه 10 حیوان)و هر دو گروه در معرض مداخله ورزشی و دارویی و مداخله ورزش به همراه دارو قرار گرفتند. سپس تست رفتاری و اندازه‌گیری BDNF در نمونه ها انجام شد.

یافته‌ها: در رت های نر، SPS سبب اختلال حافظه فضایی و کاهش BDNF هیپوکامپ شده و نوع ماده مقاومت بیش‌تری نسبت به SPS نشان داد که احتمالا مرتبط با فعالیت هورمون‌های جنسی می‌باشد. مداخله، باعث افزایش حافظه فضایی و BDNF هیپو کامپ در هر دو جنس شد ($P<0/05$).

استنتاج: مداخله توأم، ورزش متوسط و فلوکستین، روش درمانی بهتری نسبت به فلوکستین به تنهایی برای اصلاح اختلالات شناختی و مولکولی بیماران PTSD است.

واژه های کلیدی: سندروم استرس پس از سانحه، استرس طولانی‌مدت تک‌واحدی، ورزش متوسط، فلوکستین، حافظه فضایی وابسته به هیپوکامپ، فاکتور نوروتروفیک مغزی

مقدمه

اختلال استرس پس از سانحه (PTSD:Post traumatic stress disorder)، یک آشفتگی روانی است که پس از مواجهه فرد با حوادث تروماتیک، مانند تجاوز، جنگ، تصادف رانندگی و بلایای طبیعی به وجود می‌آید. علائم بیماری شامل آشفتگی افکار و احساسات، رؤیاهای مرتبط با حادثه تروماتیک، تلاش

مولف مسئول: علی رشیدی پور - سمنان: دانشگاه علوم پزشکی سمنان، مرکز تحقیقات یادگیری و حافظه E-mail: arashidy_pour44@yahoo.com
1. استادیار، گروه فیزیولوژی. دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
2. استاد، مرکز تحقیقات یادگیری و حافظه، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران
تاریخ دریافت : 1398/5/12 تاریخ ارجاع جهت اصلاحات :1398/5/13 تاریخ تصویب : 1398/7/9

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-12]

برای دوری کردن از نشانه‌های مرتبط با تروما و افزایش برانگیختگی می‌شوند. تداوم این علائم بیش از یک ماه پس از حادثه احتمال بروز PTSD را افزایش می‌دهد(1). سطح کورتیزول غیرطبیعی، هیپوکامپ کوچک‌تر و همچنین آسیب حافظه فضایی و حافظه شناختی به دلیل آسیب عملکرد هیپوکامپ و کورتکس پره فرونتال، در این بیماران مشاهده می‌شود(2). میزان شیوع PTSD در زنان 12-10 درصد و در مردان 6-5 درصد می‌باشد. عارضه PTSD در همه افرادی که وقایع ترومایی را تجربه می‌کنند، دیده نمی‌شود(3). احتمالاً افرادی با زمینه ژنتیکی آسیب‌پذیر ریسک بیش‌تری برای ابتلا به PTSD را پس از تجربه یک حادثه تروماتیک دارند(4). مطالعات نشان می‌دهد که چندین ژن از قبیل ژن ترانسپورتر سروتونین، ژن رسپتوردوپامین، ژن ترانسپوتر دوپامین، ژن رسپتور گلوکوکورتیکوییید، ژن رسپتور گابای، ژن آپولیپوپروتئین، ژن رسپتورفاکتور نوروتروفیک مشتق شده از مغز (BDNF:Brain derived neurotrophic factor) و ژن نوروپپتید Y در ایجاد PTSD دخیل هستند(5). علاوه بر این پلی مورفیسم‌های تک‌نوکلئوتیدی (SNPs) نیز در ایجاد PTSD نقش دارند(2).

درمان‌های رایج برای PTSD، درمان‌های دارویی و غیر دارویی می‌باشند(1). مهارکننده‌های اختصاصی بازجذب سروتونین (SSRIs) به‌عنوان خط اول درمان دارویی برای مبتلایان به PTSD شناخته‌شده‌اند، زیرا اثربخشی آن‌ها نسبت به سایر داروها بیش‌تر است. برخی از درمان‌های غیر دارویی PTSD عبارت هستند از: غیر حساس شدن سیستماتیک (Systemic desensitization)، مواجهه درمانی (Exposure Therapy)، شناخت درمانی رفتاری (CBT: Cognitive behavioral Therapy)، تمرین روان درمانی استرس (Psychotherapy stress inoculation training) (6،1).

مطالعات مختلف نشان می‌دهد که هیچ‌کدام از درمان‌های دارویی و غیر دارویی کاملاً مؤثر نبوده و درصدی از بیماران، پس از درمان مجدداً علائم بیماری را نشان می‌دهند(7). فلوکستین یکی از انواع مهارکننده‌های انتخابی برداشت سروتونین است که برای مبتلایان به PTSD پیشنهاد می‌شود. آزمایشات نشان داده است که فلوکستین از طریق BDNF منجر به افزایش شکل‌پذیری سیناپسی در هیپوکامپ موش‌های وحشی می‌شود(8). بعلاوه، فلوکستین منجر به کاهش علائم شبه PTSD و افزایش نورون‌زایی در هیپوکامپ می‌شود(10،9). حجم و عملکرد ناحیه هیپوکامپ در PTSD به علت اثرات مزمن گلوکوکورتیکوییدها کاهش می‌یابد(6). کاهش حجم هیپوکامپ، یک عامل خطر مهم خانوادگی در ایجاد PTSD می‌باشد(8). در این افراد فعالیت هیپوکامپ و کورتکس پره فرونتال کم شده که این احتمالاً، سبب کاهش کنترل بر فعالیت آمیگدال می‌شود(9).

ورزش یک عامل درمانی برای اصلاح بسیاری از آسیب‌های سیستم عصبی می‌باشد و اثرات مفیدی بر عملکرد و شکل‌پذیری سیستم عصبی داشته و تولید نورون‌های جدید را افزایش می‌دهد(10). مطالعات انسانی و حیوانی نشان داده‌اند که ورزش سبب افزایش یادگیری و حافظه می‌شود و احتمالاً خطر ابتلا به بیماری‌های نورودژنراتیو را کاهش می‌دهد. اثرات مثبت ورزش بر فعالیت‌های شناختی از طریق افزایش نورون‌زایی در هیپوکامپ، افزایش شکل‌پذیری سیناپس‌ها و نیز افزایش رهایش فاکتورهای رشد اعمال می‌شود(11). دامنه وسیعی از تغییرات بیوشیمیایی و فیزیولوژیک به دنبال ورزش رخ می‌دهد(12). مکانیسم‌های مولکولی و سلولی درگیر در اثرات ورزش بر مغز تا اندازه‌ای شناخته شده‌اند. مطالعات نشان داده است که فاکتورهای نوروتروفیک نقش مهمی در فعالیت‌های مغزی از قبیل یادگیری و حافظه بازی می‌کنند(13).

فاکتور نوروتروفیک مشتق شده از مغز (BDNF) و فاکتور رشد شبه انسولین 1 (IGF-1) نقش مهمی در وساطت اثر ورزش بر مغز بازی می‌کنند، در حین ورزش مقدار این دو فاکتور رشد هم در محیط بدن و هم در مغز افزایش پیدا می‌کند(14). بلوک گیرنده‌های

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-12]

BDNF و IGF-1 می‌تواند به میزان زیادی اثرات ورزش بر عملکرد مغز را مهار کند(15). BDNF یک عضو از خانواده نوروتروفین‌ها است. نوروتروفین‌ها گروهی از فاکتورهای رشد عصبی هستند که نقش مهمی در فیزیولوژی، پیشرفت و پاتولوژی بیماری‌های روانی دارند. BDNF در تعدادی از بافت‌ها و سلول‌ها مانند مغز و خون بیان می‌شود، نقش آن در تعدادی از اختلالات روانی، مانند دپرسیون، اضطراب، اختلال در خوردن و بیماری استرس پس از سانحه، مورد بررسی قرارگرفته است(16). پروسه‌های کنترل‌شده توسط BDNF عموماً پاسخ استرس را کنترل می‌کنند(17). آسیب حافظه و شناخت همراه با کاهش میزان BDNF در بیماران PTSD گزارش‌شده است(18). احتمال ابتلا به آشفتگی‌های روانی مرتبط با اضطراب و استرس در زنان دو برابر مردان است و این مسئله ناشی از اختلافاتی در مدارهای نورونی مؤثر در واکنش‌های هیجانی می باشد. مطالعات اپیدمیولوژیکی پیشنهاد کرده‌اند که زنان ممکن است ریسک بالاتری برای ابتلا به آشفتگی‌های اضطرابی داشته و نشانه‌های بیماری در آن‌ها در طی فازهای مختلف زندگی تولیدمثلی مانند بلوغ، قاعدگی، پس از زایمان و در یائسگی تشدید می‌شود(19).

هورمون‌های گنادی، بر پروسه‌های یادگیری و حافظه نیز تأثیر دارند و استروژن یک تعدیل‌کننده نورونی پرقدرت برای مکانیسم‌های حافظه است(20). هورمون‌های تخمدانی که کنترل‌کننده‌های اساسی سیکل قاعدگی هستند، بر مستعد بودن به PTSD و نشانه‌شناسی این بیماری در زنان تأثیر می گذارند(21). بر این اساس مقایسه تاثیر ورزش و فلوکستین بر حافظه فضایی و BDNF در رت‌های نر و ماده در این مطالعه گنجانده شده است. با توجه به شیوع بیماری در افرادی که در معرض تروماهای اجتماعی یا حوادث طبیعی قرار می‌گیرند و با در نظر گرفتن این مسئله که ابتلا به PTSD بخشی از نیروهای فعال جامعه را به انزوا می‌کشد و همه بیماران نیز پاسخگویی کامل به درمان را نشان نمی‌دهند و پس از مدتی مجددا علائم عود بیماری در آن‌ها ظاهر می‌شود، بنابراین پیدا کردن راه‌های درمانی جدید که علاوه بر سودمندی بیش‌تر، کم‌ترین اثرات جانبی را داشته و احتمال بازگشت بیماری را کاهش بدهند، از اهمیت بسیار برخوردار است.

مواد و روش ها

حیوانات و طراحی تحقیق

رت های نر و ماده (ماده‌ها بدون سابقه‌ی بارداری)، نژاد ویستار به وزن 250-200 گرم در مرکز تحقیقات حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی مازندران-ساری نگهداری شده و در محیط با درجه حرارت 2±24 درجه سانتیگراد و سیکل شبانه‌روزی منظم (12 ساعت تاریکی و 12 ساعت روشنایی) نگهداری شدند و آزادانه به آب و غذا دسترسی داشتند. در این مطالعه تجربی از استرس طولانی‌مدت تک‌واحدی (SPS) مدل حیوانی برای ایجاد PTSD استفاده شد. رت ها به دو گروه SPS و سالم تقسیم شدند.

رت های SPS به 4 گروه نر و 4 گروه ماده و همچنین رت های سالم به 4 گروه SPS و 4 گروه سالم تقسیم شدند. در مجموع 16 گروه حیوانی و در هر گروه 10 حیوان در پروسه آزمایش شرکت داشت (کل تعداد حیوانات 160 رت).

4 گروه رت های SPS و 4 گروه رت های سالم در هر دو جنس به شکل زیر تحت تاثیر مداخله قرار گرفتند:

1) گروه غیرورزشی + گروه دریافت‌کننده حامل SED-VEH (Sedentary- Vehicle)

2) گروه دریافت‌کننده دارو (به مدت 4 هفته) FLX (Fluoxetine)

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

4) گروه ورزشی + گروه دریافت‌کننده دارو (به مدت 4 هفته) EXE + FLX (Fluoxetine+ Exercise)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-12]

ایجاد PTSD به روش SPS

مدل استرس طولانی مدت تک واحدی (SPS: Single prolonged stress) با القاء 3 نوع استرس مختلف ایجاد می‌شود: محدود نمودن حیوان به مدت 2 ساعت در یک محدودکننده (استرس سایکولوژیک)، شنای اجباری به مدت 20 دقیقه (استرس فیزیکی) و بیهوشی با اتر (استرس اندوکرینولوژیک). به این صورت که حیوانات به‌طور جداگانه به مدت 2 ساعت داخل یک restrainer پلی‌اتیلن قرار می‌گرفتند. سایز دستگاه درست به اندازه حیوان بود، به همین دلیل امکان هرگونه حرکت حیوان به‌طور کامل گرفته می‌شد. بعد از بی‌حرکتی، نمونه‌ها به‌طور انفرادی نگه داشته شدند و 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. پس از 15 دقیقه حیوانات به‌وسیله دی اتیل اتر هوشیاری‌شان را ازدست‌داده و سپس در شرایطی بدون آشفتگی و شلوغی به مدت 1 روز در قفس‌هایشان ماندند(22،19).

ورزش اجباری

14 روز پس از SPS، رت‌های گروه Exercise روی یک تردمیل برقی (ساخت شرکت برج صنعت، تهران، ایران)، با شیب صفر درجه دویدند. حیوانات گروه Sedentary به اتاق آزمایش منتقل شده، دست ورزی (handling) شده و به مدت 5 دقیقه روی تردمیل خاموش باقی ماندند. حیوانات گروه ورزشی طبق پروتکل تعیین‌شده که بر اساس مطالعات قبلی بود، ورزش را انجام دادند. در طی ورزش هیچ شوکی به حیوانات داده نشد و چنانچه حیوانی در دستگاه آسیب می‌دید، بلافاصله خارج و تیمار می‌شد. پروتکل ورزشی 5 روز در هفته در طی سیکل نوری بین ساعات 9 صبح تا 2 بعدازظهر به مدت 4 هفته با سرعت 10 متر بر دقیقه و هرروز 30 دقیقه انجام شد(23). در هر جلسه ورزشی، بعد از 15 دقیقه ورزش یک استراحت 5 دقیقه‌ای در نظر گرفته شد، اما قبل از شروع اولین جلسه پروسه آشنا کردن حیوانات با تردمیل انجام شد. حیواناتی که مقاومت کرده ورزش انجام نمی دادند، از پروسه آزمایش حذف شدند تا گروه حیوانات مورد آزمایش کاملاً یکسان باشد.

عادت دادن حیوانات به دستگاه

سازش دادن حیوانات به این صورت بود که به مدت 3 روز، هرروز 15 دقیقه (5 دقیقه اول با سرعت 5 متر بر دقیقه، 5 دقیقه دوم با سرعت 10 متر بر دقیقه و 5 دقیقه سوم با سرعت 15 متر بر دقیقه) حیوانات روی دستگاه قرارگرفته و ورزش کردند.

مداخله دارویی

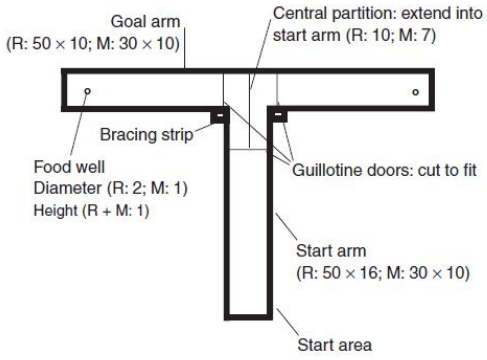
از داروی Fluoxetine hydrochloride (تهیه‌شده از لابراتوار دکتر عبیدی، تهران، ایران) استفاده شد. 14 روز پس از SPS، کلیه حیوانات گروه‌های SPS و سالم به گروه‌های دریافت‌کننده دارو Fluoxetine (FLX) و عدم دریافت دارو Vehicle (VEH) تقسیم شدند. دوز دارو برای کلیه گروه‌های دریافت‌کننده دارو 10 mg/kg/day به‌صورت حل‌شده در آب آشامیدنی بود. حیوانات گروه کنترل فقط آب آشامیدنی دریافت کردند. دوز انتخابی دارو بر اساس مطالعات قبلی انتخاب‌شده بود(24).

ارزیابی حافظه‌ی فضایی وابسته به هیپوکامپ (Delayed Alteration Task, DAT)

هدف این تست بررسی حافظه فضایی وابسته به هیپوکامپ می‌باشد. T-maze یک سیستم بسته به شکل T افقی از جنس پلکسی گلاس است. بازوهای هدف و جعبه‌ی شروع از ناحیه مرکزی به‌وسیله یک مسیر افقی و درب‌هایی جدا می‌شوند (تصویر شماره 1). روشنایی داخل سیستم تقریباً 50 Lux می‌باشد. برای جلوگیری از تغییرات سیرکادین کورتیکوسترون، این تست بین

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-12]

ساعات 12-8 صبح انجام شد. حرکت حیوان از پایه T شروع‌شده و به او اجازه داده شد که یکی از بازوهای هدف را که در انتهای دسته T است انتخاب کند. اگر دو بار پشت سرهم حیوان در دستگاه قرار داده می‌شد و اگر برای بار دوم حیوان تمایل داشت بازویی را انتخاب کند که دفعه قبل ندیده است، این انعکاسی از به خاطر سپردن انتخاب اول وی می‌باشد. هر نوبت باید در کم‌تر از 2 دقیقه کامل شود. این تست در دو روز انجام شد. روز اول، آموزش حیوان (Training) و روز دوم گرفتن تست (Test) بود(25).



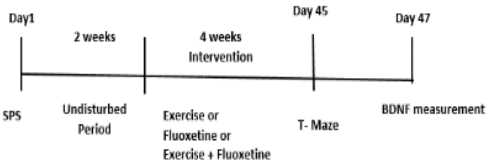
تصویر شماره 1: طرح T-maze : اندازه‌ها بر حسب سانتی‌متر می‌باشند. R=Rat, M=Mouse

آموزش (Training): در شروع تست، تیغه میانی در جای خود قرار داشته و دو درب گیوتینی در انتهای بازوهای T باید بالا باشند. ابتدا حیوان در اتاقک شروع قرار داده می‌شد و این در حالی بود که درب گیوتینی این قسمت بسته بود. پس از 30 ثانیه درب گیوتینی اتاقک شروع، بالا رفته و به حیوان اجازه داده شد به سمت هر یک از بازوها که تمایل دارد حرکت کند، با وارد شدن حیوان به انتهای هر یک از بازوها درب گیوتینی بازو به‌آرامی و بدون صدا بسته‌شده و 30 ثانیه حیوان در این قسمت ماند. سپس حیوان به قفس برگردانده می‌شد و 30 ثانیه بعد این پروسه دقیقاً به همین شکل مجدداً انجام می‌شد.

تست (Test): 24 ساعت بعد، ابتدا تیغه میانی برداشته شد (در این صورت حیوان به‌راحتی به هر دو بازو دسترسی داشت). سپس درهای گیوتینی در دو انتهای بازوهای T باز شدند. حیوان در اتاقک شروع گذاشته‌شده، درب گیوتینی اتاقک شروع بسته شد. پس از 30 ثانیه در اتاقک شروع، باز و به حیوان اجازه داده شد وارد هر بازویی که تمایل دارد بشود. با وارد شدن به بازوی هدف درب گیوتینی آن بسته‌شده، بعد از این‌که 30 ثانیه در آن ماند، به‌آرامی بیرون آورده شده و به قفس برگردانده شد. بعد از 30 ثانیه این پروسه تکرار گردید. از بین دو انتخابی که در روز تست، حیوانات انجام داده‌اند، می‌توان آسیب هیپوکامپ را برآورد کرد. گروه حیوانات با آسیب هیپوکامپ نمره زیر 50 را کسب می‌کنند.

اندازه‌گیری میزان پروتئین BDNF

با قطع گردن حیوان، خون گردنی جمع‌آوری شد. سپس برای جداسازی سرم، نمونه خون با دور 4000 به مدت 20 دقیقه سانترفیوژ شد. سرم به‌دست‌آمده تا زمان اندازه‌گیری BDNF در 70- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. از طرفی بافت هیپوکامپ، بلافاصله پس از جداسازی تا زمان اندازه‌گیری در دمای 70- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. میزان پروتئین BDNF سرم و هیپوکامپ با روش E-Max ELISA مطابق دستورالعمل موجود در کیت Boster (Boster Biological Technology Co. CA, USA) اندازه‌گیری شد.



تصویر شماره 2: زمان بندی آزمایش

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-12]

روش تجزیه‌وتحلیل داده‌ها

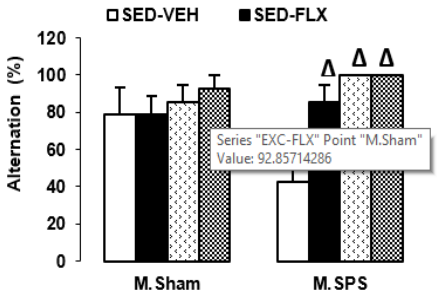
جهت تجزیه‌وتحلیل آماری از نرم‌افزار spss 22 استفاده شد. توصیف اطلاعات به‌وسیله شاخص‌های میانگین ± انحراف معیار و نمودارهای مناسب انجام شد. آزمون کولموگروف اسمیرنوف جهت بررسی نحوه توزیع داده‌ها استفاده شد. داده‌ها توسط آزمون‌های مناسب پارامتریک، ازجمله آنالیز واریانس یک‌طرفه و آنالیز واریانس دوطرفه و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

یافته ها

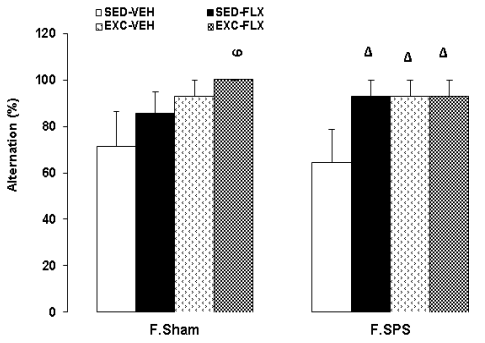
نتایج تست T-Maze در رت های نر، ماده و مقایسه بین دو جنس

در گروه رت های نر آنالیز واریانس دوطرفه بر روی‌داده‌های مربوط به درصد رفتار تناوبی، اثر معنی‌دار درمان را نشان داد (P =0/0001، $f_{3,48}$=7/333). اثر SPS (P =0/495، $F_{1,48}$=0/472) و همچنین تعامل اثر دو فاکتور SPS و درمان معنی‌دار نبود (P =0/120، $F_{3,48}$= 4/084) مقایسه بین گروهی نشان داد حافظه فضایی در گروه‌های سالم M. SED-VEH (P =0/014) و M.SPS/SED-FLX (P =0/004) و M.SPS/EXC-VEH (P =0/0001) و M.SPS/EXC-FLX (P =0/0001) ازگروه M.SPS/SED-VEH به‌طور معنی‌داری بیش‌تر است (تصویر شماره 3).

مبتلا به PTSD و کنترل تحت تاثیر ورزش اجباری با شدت متوسط و فلوکستین و درمان توام در T-maze در گروه رت های ماده، آنالیز واریانس دوطرفه بر روی‌داده‌های مربوط به درصد رفتار تناوبی، اثر معنی‌دار درمان را نشان داد (P =0/013، $F_{3,48}$ =3/986). اثر SPS (P =0/651، $F_{1,48}$=0/207) و همچنین تعامل اثر دو فاکتور SPS و درمان معنی‌دار نبود (P =0/760، $F_{3,48}$=0/390). مقایسه بین گروهی نشان داد حافظه فضایی در گروه سالم EXC–FLX به‌طور معنی‌داری از گروه سالم SED-VEH بیش‌تر است (p =0/039). همچنین، حافظه فضایی در گروه‌های F.SPS/SED-FLX و F.SPS/EXC-VEH و F.SPS/EXC-FLX (همه P=0.039) افزایش معنی‌داری نسبت به گروه F.SPS/SED-VEH دارد (تصویر شماره 4).



تصویر شماره 3: اثر ورزش اجباری با شدت متوسط و داروی فلوکستین بر حافظه فضایی در رت های نر

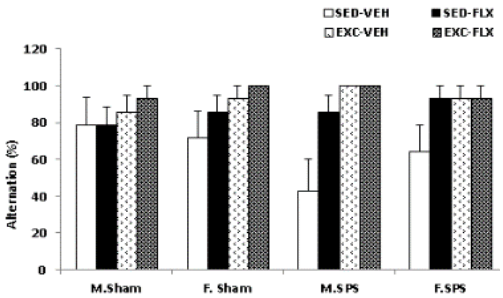


تصویر شماره 4: اثر ورزش اجباری با شدت متوسط و داروی فلوکستین بر حافظه فضایی وابسته به هیپوکامپ (رفتار تناوبی) در رت های ماده مبتلابه PTSD و کنترل

در مقایسه درصد رفتار تناوبی بین گروه رت های نر و ماده، در آنالیز واریانس سه‌طرفه جنس× درمان× SPS، اثر معنی‌دار مشاهده نشد SPS (P =0/334، $F_{1,96}$= 0/994) و اثر معنی‌دار درمان (P =0/0001، $F_{3,96}$ =14/667) و عدم اثر معنی‌دار برای جنس (P =1/000، $F_{1,96}$ =0/000) و عدم وجود تعامل معنی‌دار بین جنس وSPS (P =1/000، $F_{3,96}$ =0/000) و همچنین تعامل معنی‌دار برای درمان و

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-12]

SPS (P =0/0001، F 3,96=8/167) و عدم وجود تعامل معنی‌دار برای درمان و جنس (P= 1/000، F 3,96 =0/000) مشاهده شد. تعامل بین سه متغیر SPS و درمان و جنس نیز معنی‌دار نبود (P= 1/000، F 3,96 =0/000) مقایسه بین گروهی نشان داد که تفاوت معنی‌داری در درصد رفتار تناوبی بین رت های نر و ماده در گروه‌های مختلف وجود ندارد(تصویر شماره 5).

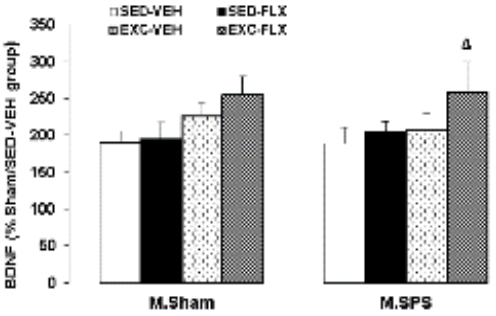


تصویر شماره 5 : مقایسه اثر ورزش اجباری با شدت متوسط و داروی فلوکستین بر حافظه فضایی وابسته به هیپوکامپ (رفتار تناوبی) در موش های نر و ماده مبتلابه PTSD و کنترل

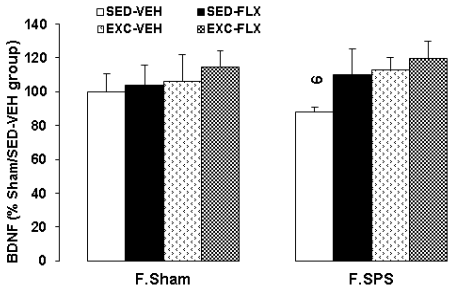
نتایج اندازه گیری BDNF سرم در رت های نر، ماده و مقایسه بین دو جنس

در گروه رت‌های نر، میزان BDNF سرم، توسط آزمون آنالیز واریانس دوطرفه مورد بررسی قرار گرفت. در این بررسی (p= 0/043، $F_{3,32}$ =3/035) اثر معنی‌دار درمان را نشان داد؛ اما اثر SPS (P= 0/929، F 1,32 =0/008) و همچنین تعامل اثر دو فاکتور SPS و درمان (P= 0/936، $F_{3,72}$ =0/139) معنی‌دار نبود. آزمون‌های تعقیبی نیز نشان دادند که سطح BDNF سرم در گروه M.SPS/EXC-FLX افزایش معنی داری نسبت به گروه M.SPS/SED-VEH (P=0/049) داشت(تصویر شماره6).

در گروه رت‌های ماده، میزان BDNF سرم، توسط آزمون آنالیز واریانس دوطرفه مورد بررسی قرار گرفت. اثر هیچ‌یک از متغیرها و همچنین تعامل اثر آن‌ها معنی‌دار نبود. SPS (P= 0/847، $F_{3,32}$ =0/038) و درمان(P= 0/207، F 1,32 =1/623) تعامل اثر دو فاکتور SPS و درمان (P =0/789، F 3,72 =0/350) معنی‌دار نبود. آزمون‌های تعقیبی نیز نشان دادند که در سطح BDNF سرم در گروه F.SPS/EXC-FLX افزایش معنی‌دار نسبت به گروه F.SPS/SED-VEH (P= 0/045) داشت(تصویر شماره7).



تصویر شماره 6: اثر ورزش اجباری با شدت متوسط و داروی فلوکستین بر میزان BDNF در سرم رت های نر مبتلابه PTSD و کنترل



تصویر شماره 7: اثر ورزش اجباری با شدت متوسط و داروی فلوکستین بر میزان BDNF در سرم رت های ماده مبتلابه PTSD و کنترل

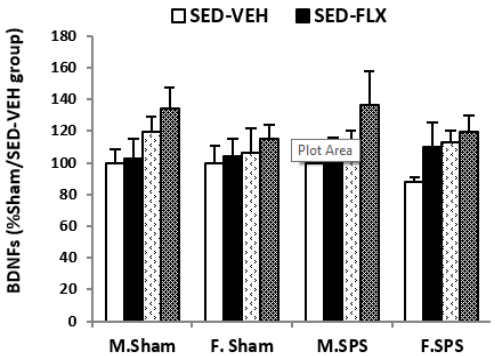
در مقایسه میزانBDNF سرم بین گروه رت‌های نر و ماده، آنالیز واریانس سه‌طرفه جنس× درمان× SPS، نشان‌دهنده عدم وجود اثر معنی‌دار SPS (P =0/952، F 1,64 =0/004) و جنس (p= 0/375، F 1,64 =0/797) (P= 0/375، 0/797 و اثر معنی‌دار درمان (P =0/007، F 3,64=4/388) بود. همچنین عدم تعامل معنی‌دار بین جنس و SPS (P= 0/845، F 3,64 =0/038) و درمان و SPS (P =0/890، F 3,64 =0/208) و همچنین درمان و جنس (P= 0/709، F 3,64 =0/463) نیز مشاهده شد. تعامل بین سه متغیر SPS و درمان و جنس نیز معنی‌دار

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-12]

نبود (P =0/860، $F_{3, 64}$ =0/252). باوجوداین، مقایسه بین گروهی نشان داد که تفاوت معنی‌داری در میزان BDNF سرم بین رت‌های نر و ماده در گروه‌های مختلف وجود ندارد (تصویر شماره 8).

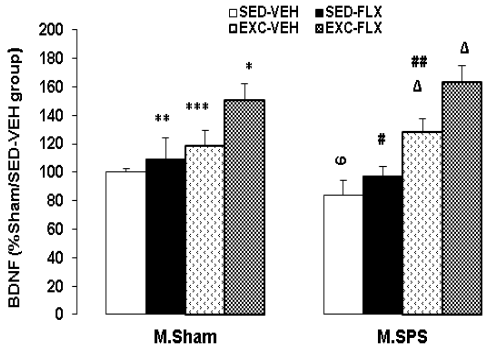
نتایج اندازه گیری BDNF هیپوکامپ در رت های نر، ماده و مقایسه بین دو جنس

درگروه رت‌های نر، میزان BDNF بافت هیپوکامپ، توسط آزمون آنالیز واریانس دوطرفه مورد بررسی قرار گرفت. در این بررسی (P =0/0001، $F_{3,32}$ =20/769) اثر معنی‌دار درمان را نشان داد، اما اثر SPS P =0/53، $F_{1,32}$ =0/4) و اثر تعامل فاکتورهای درمان و SPS معنی‌دار نبود (P =0/138، $F_{3,32}$ =1/97). مقایسه بین گروهی نشان داد که BDNF هیپوکامپ در گروه M.SPS/SED-VEH به‌طور معنی‌داری کم‌تر از گروه سالم M/SED-VEH (P =0/044) است. سطح BDNF هیپوکامپ در گروه M.SPS/EXC-FLX و گروه M.SPS/EXC-VEH افزایش معنی‌داری نسبت به M.SPS/SED-VEH (هر دو P =0/0001) و میزان BDNF در گروه M.SPS/EXC-FLX به‌طور معنی‌داری بیش از گروه M.SPS/SED-FLX (P =0/0001) و M.SPS/EXC-VEH (P =0/013) بود.



تصویر شماره 8 : مقایسه اثر ورزش اجباری با شدت متوسط و داروی فلوکستین بر میزان BDNF هیپوکامپ در رت های نر و ماده مبتلا به PTSD و کنترل

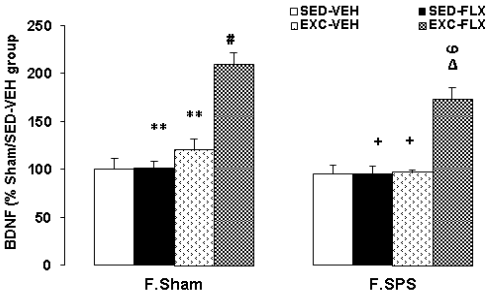
افزایش میزان BDNF هیپوکامپ در گروه سالم M.EXC-FLX در مقایسه با گروه‌های سالم M/SED-VEH (P =0/0001) و M/SED-FLX (P =0/004) و M/EXC-VEH (P =0/021) معنی‌دار بوده است (تصویر شماره 9).



تصویر شماره 9: اثر ورزش اجباری با شدت متوسط و داروی فلوکستین بر میزانBDNF در هیپوکامپ رت های نر مبتلابه PTSD و کنترل

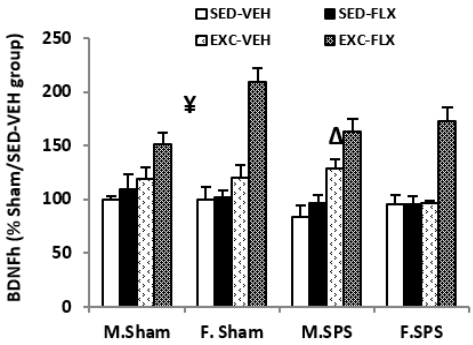
در گروه رت‌های ماده، میزان BDNF بافت هیپوکامپ، توسط آزمون آنالیز واریانس دوطرفه موردبررسی قرار گرفت. در این بررسی اثر معنی‌دار درمان (P =0/0001، $F_{3,32}$ =41/36) و اثر معنی‌دار SPS (P =0/017، $F_{1,32}$ =6/332) را نشان داد. اثر تعامل فاکتورهای درمان و SPS معنی‌دار نبود (P =0/324، $F_{3,32}$ =1/203). مقایسه بین گروهی نشان داد که BDNF هیپوکامپ در گروه سالم F/EXC-FLX نسبت به گروه‌های F/SED-VEH وF/SED-FLX و F/EXC-VEH افزایش معنی‌داری دارد در همه موارد، P =0/0001. سطح BDNF هیپوکامپ در گروه F.SPS/EXC-FLX اختلاف معنی‌داری با گروه‌های F.SPS/EXC-VEH و F.SPS/SED-FLX و F.SPS/EXC-VEH داشت، در همه موارد (P =0/0001) افزایش میزان BDNF هیپوکامپ در گروه سالم F EXC-FLX در مقایسه با گروه SPS/EXC-FLX.F (P =0/013) معنی‌دار بود (تصویر شماره 10).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-12]



تصویر شماره 10: اثر ورزش اجباری با شدت متوسط و داروی فلوکستین بر میزانBDNF در هیپوکامپ رت های ماده مبتلابه PTSD و کنترل

در مقایسه BDNF هیپوکامپ بین گروه رت‌های نر و ماده، آنالیز واریانس سه‌طرفه جنس× درمان× SPS، نشان‌دهنده عدم وجود اثر معنی‌دار SPS (P =0/061، $F_{1,96}$ =3/635) و جنس (P =0/611، $F_{1,96}$ =0/261) و اثر معنی‌دار درمان (P =0/0001، $F_{3,96}$ =52/741) بود. همچنین عدم اثر معنی‌دار برای تعامل بین جنس و SPS (P =0/115، $F_{3,96}$ =2/556) و همچنین درمان وSPS (P =0/986، $F_{3,96}$ =0/048) مشاهده شد؛ اما تعامل درمان و جنس معنی‌دار بود(P =0/008، $F_{3,96}$ =4/264). تعامل بین سه متغیر SPS و درمان و جنس نیز معنی‌دار نبود (P =0/092، $F_{3,96}$ =2/237) با وجود این مقایسه بین گروهی نشان داد که تفاوت معنی‌داری در BDNF هیپوکامپ بین رت‌های نر و ماده در گروه‌های سالم EXC-FLX (P=0/0001) و SPS/EXC-VEH (P =0/018) وجود دارد(تصویر شماره 11).



تصویر شماره11: مقایسه اثر ورزش اجباری با شدت متوسط و داروی فلوکستین بر میزانBDNF هیپوکامپ در رت‌های نر و ماده مبتلابه PTSD و کنترل

بحث

نتایج این مطالعه نشان داد که در رت‌های نر، SPS باعث آسیب حافظه وابسته به هیپوکامپ و کاهش میزان BDNF در هیپوکامپ شد. اما در رت‌های ماده، SPS تاثیری بر میزان BDNF هیپوکامپ و حافظه وابسته به هیپوکامپ نداشت. همچنین در هیچ یک از گروه‌های نر و ماده، SPS تاثیری بر میزان BDNF سرم نداشت، اما ورزش ترد میل همراه با فلوکستین در جنس مذکر باعث افزایش BDNF سرم شد. ورزش تردمیل با شدت متوسط و داروی فلوکستین هر یک تأثیرمثبتی بر بهبود فاکتورهای BDNF و حافظه داشته و تأثیر ورزش و ورزش به همراه دارو به صورت توام، بیش‌تر از تأثیر دارو به تنهایی بود. بر اساس یافته‌های به‌دست‌آمده از این مطالعه، یک مداخله غیر دارویی، خصوصاً ورزش با شدت متوسط، همراه با درمان فلوکستین نسبت به درمان‌های رایج می‌تواند راهی سودمندتر برای درمان PTSD باشد.

SPS به عنوان یک مدل حیوانی در سال 1997 به وسیله Liberzon (22) برای ایجاد بیماری PTSD به کار گرفته شد و قادر است بسیاری از علائم بیماری شامل افزایش پاسخ ترس و آسیب به حافظه(24) افزایش فیدبک منفی در محور HPA و افزایش واکنش‌های اضطرابی(26) و افزایش بیان رسپتورهای گلوکوکورتیکوییدی در هیپوکامپ(27) و افزایش بیان پروتئین های پروآپوپتوتیک در هیپوکامپ موش‌های نر SPS را سبب شود(28). مطالعات الکتروفیزیولوژی بر روی موش های SPS نشان داده است که تغییرات عملکردی در هیپوکامپ و آمیگدال به موازات تغییرات رفتاری می‌باشد(29) و نورون‌های هیپوکامپ نسبت به PTSD آسیب‌پذیر می‌باشند(7)، همچنین مشخص شده است که یادگیری و بهبود حافظه‌ی مرتبط با محیط یکی از اعمال مهم هیپوکامپ می‌باشد(30).

مطالعه ما نشان داد که SPS حافظه فضایی وابسته به هیپوکامپ را در رت‌های نر مختل می‌کند. از طرفی

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-12]

مطالعات نشان داده‌اند که ورزش منجر به افزایش نوروژنزیز و ترمیم دندریت‌ها در نورون های هیپوکامپ شده که این تغییرات باعث کاهش رفتارهای شبه اضطراب و افزایش عملکرد حافظه فضایی می‌شود(31). در مطالعه ما نیز ورزش، فلوکستین و تأثیر توأم ورزش و فلوکستین، باعث بهبود حافظه فضایی در این حیوانات شد. مداخله انجام‌شده تغییری در حافظه فضایی در حیوانات گروه سالم ایجاد نکرد.

هم راستا با مطالعه ما، مطالعات دیگر نیز نشان داده‌اند که تمرینات ورزشی باعث بهبود مهارت‌های اکتساب و حفظ حافظه در تست‌های موریس واتر ماز (Morris Water Maze) و ماز شعاعی و ماز آبی شعاعی و ترس اکتسابی و حافظه تشخیصی می‌شود و از آن جایی که این مهارت‌ها وابسته به هیپوکامپ هستند، می‌توان نتیجه گرفت که ورزش در بهبود توانایی‌های یادگیری و حافظه وابسته به هیپو کامپ نقش داشته(7) و تخریب هیپوکامپ به دلیل استرس منجر به آسیب تمامی مهارت‌های مرتبط با هیپوکامپ مانند حافظه فضایی می‌شود. ورزش، تشکیل نورون‌های جدید در هیپوکامپ را از طریق فاکتورهای نوروتروفیک مانند BDNF و IGF-1 افزایش می‌دهد(32).

در رت‌های ماده، SPS کاهش معنی‌داری در حافظه فضایی ایجاد نکرد، در این گروه ورزش، دارو، ورزش و دارو به‌صورت توأم، سبب بهبود حافظه فضایی شدند. در گروه حیوانات سالم اثر توأم ورزش و دارو باعث بهبود حافظه فضایی شد. مطالعه‌ای هم راستا با مطالعه ما نیز نشان داده است که استرس می‌تواند به حافظه فضایی در رت‌های نر آسیب بزند اما در رت‌های ماده چنین تأثیری ندارد(33).

در تایید مطالعه ما، مطالعات دیگری نیز گزارش کرده‌اند که استرس حاد باعث آسیب به حافظه فضایی در موش‌های نر می‌شود(36-34). همچنین گزارش شده است که استرس باعث افزایش حافظه فضایی در رات‌های ماده می‌شود(34)، احتمال داده شده است که اختلاف مشاهده شده در پاسخ‌گویی رت‌های نر و ماده به استرس می‌تواند در رابطه با فازهای مختلف سیکل استروس و در نتیجه تغییر میزان هورمون استروژن باشد(37) و در مقایسه بین رت‌های نر و ماده اختلاف معنی‌داری در تغییر حافظه فضایی مشاهده نشد و هم راستا با یافته‌های ما نتایج پژوهشی است که نشان داد بین جنس و انتخاب تناوبی در یک ماز 4 بازویی اختلاف معناداری مشاهده نشده است(38).

هیپوکامپ ساختمان دو جنسی دارد و محرک‌های محیطی منجر به سازش‌های وابسته به جنس در هیپوکامپ می‌شوند(39). تغییرات در بیان ژن در ناحیه هیپوکامپ ممکن است با ظهور آسیب‌های حافظه مختص جنس در بیماری‌هایی مانند PTSD نقش داشته باشد(40). یک مسیر سیگنالینگ از طریق استروژن که باعث افزایش بیان BDNF در آمیگدال و هیپوکامپ شده و می‌تواند زمینه‌ساز تأثیر استروژن بر اعمال رفتاری باشد شناسایی شده است(41). رسپتورهای استروژن به مقدار فراوان در قشر مغز و در هیپوکامپ مغز رت وجود دارند(42)، با توجه به تراکم بالای رسپتورهای استروژن در ناحیه هیپوکامپ می‌توان احتمال داد که استروژن در هیپوکامپ نقش تعدیل‌کننده بر پاسخ به استرس را داشته باشد.

مشاهده کردیم که SPS در رت‌های ماده در حافظه اختلالی ایجاد نکرد، اما ورزش و فلوکستین بر بهبود حافظه تأثیر داشت و هم راستا با مطالعه ما گزارش‌شده است که ورزش باعث بهبود حافظه فضایی در موش‌های ماده می‌شود(43).

در انسان‌ها BDNF پلاسما در طی سیکل قاعدگی نوسان داشته و زنانی که سیکل‌های تخمک‌گذاری نرمالی را تجربه می کنند نسبت به به زنان آمنوره یا پس از منوپوز BDNF پلاسمایی بیش‌تری دارند(39). در این مطالعه مشخص شد که SPS باعث کاهش میزان BDNF هیپوکامپی در رت‌های نر شده اما در رت‌های ماده کاهش میزان BDNF تحت تأثیر SPS معنادار نبود،

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-12]

کاهش حافظه فضایی در رت‌های نر، می‌تواند مرتبط با کاهش BDNF باشد.

مشاهده کردیم که ورزش و همچنین ورزش و فلوکستین با هم باعث افزایش میزان BDNF در هیپوکامپ می‌شوند؛ اما فلوکستین به‌تنهایی افزایش معنی‌داری در BDNF هیپوکامپ ایجاد نمی‌کند. مطالعه دیگری نیز گزارش کرده است که BDNF هیپوکامپی در یک مدل حیوانی PTSD کاهش می‌یابد(44) و در مطالعاتی هم‌راستا با مطالعه ما گزارش شد که ترکیب ورزش ارادی و درمان با داروی ضدافسردگی بیان BDNF در هیپوکامپ را افزایش می‌دهد(45،46). با توجه به این‌که ما مشاهده کردیم فلوکستین قادر به افزایش حافظه است، احتمالا تاثیر مثبت فلوکستین بر حافظه از طریق واسطه‌ای غیر از BDNF می باشد. این یافته‌ها از نتایج مطالعات دیگری که نشان دادند ورزش و داروی ضدافسردگی باهم، اما نه داروی ضدافسردگی به‌تنهایی، بیان mRNA مربوط به BDNF را در نواحی مختلف هیپوکامپ افزایش می‌دهد حمایت می‌کنند(47). BDNF تغییرات عملکردی و مورفولوژیکی و بهبود شناخت القاء شده توسط ورزش را موجب می‌شود(48،49). با توجه به این‌که برخی داروهای ضد افسردگی (مانند فلوکستین) باعث افزایش BDNF می‌شوند، میزان BDNF سرم نشان‌دهنده اثربخشی داروهای ضدافسردگی و پاسخگویی بیمار به درمان می‌باشد، که این پاسخگویی همراه با تغییرات نوروپلاستیکی می‌باشد(45).

مطالعه موجود در تائید مطالعات قبلی نشان داد مداخله‌های انجام‌شده باعث افزایش BDNF هیپوکامپ در رت‌های گروه حیوانات سالم نیز می‌شود(14). ورزش و فلوکستین همراه باهم توانستند میزان BDNF را در هر دو گروه حیوانات سالم و SPS به‌طور معناداری افزایش بدهند. در این گروه نیز تأثیر ورزش و دارو به صورت توام بیش از اثر هر یک از فاکتورها به‌تنهایی بود. دلیل پاسخگویی متفاوت رت‌های نر و ماده به مداخله انجام شده، تاثیر هورمون استروژن بر مسیر سیگنالینگ BDNF می‌باشد. نشان داده شده است که 17- بتا استرادیول از طریق القای سنتز BDNF بر سیناپتوژنزیز تأثیر می‌گذارد(50). نحوه عملکرد استروژن به وسیله تاثیراستروژن بر ژن BDNF و القای سنتز BDNF قابل توضیح است(51).

در مطالعه ما SPS کاهش معنی‌داری در سطح BDNF هیپوکامپ در رت‌های ماده ایجاد نکرد، احتمال دارد که رت‌های ماده در مرحله‌ای از سیکل جنسی بوده‌اند که سطح استروژن بالا بوده و بنا بر مطالعات انجام شده استروژن تأثیر مثبتی بر سنتز BDNF در هیپوکامپ داشته است و بنابراین مانع کاهش سطح BDNF در هیپوکامپ تحت تأثیر استرس شده است.

مقایسه بین گروه‌های نر و ماده نشان داد که در گروه رت‌های ماده سالم تأثیرتوام ورزش و دارو افزایش معنی‌داری در میزان BDNF هیپوکامپ ایجاد کرد. احتمالا علاوه بر مداخله توام، سطح استروژن در نوع ماده قادر بوده میزان BDNF در هیپوکامپ رت‌های ماده بدون استرس را در مقایسه با رت‌های نر بدون استرس افزایش بدهد. درحالی‌که در گروه SPS اثر ورزش در حیوانات نر در افزایش میزان BDNF بیش از گروه ماده بود.

BDNF تنها در مغز بیان نمی‌شود، در بافت‌های محیطی مانند عضله اسکلتی، عضله صاف، لنفوسیت‌ها، اندوتلیوم و پلاکت‌ها نیز بیان می‌شود، برخی منابع گزارش کرده اند که BDNF موجود در گردش خون از منابع محیطی و مرکزی منشا می‌گیرد و قادر است از سد بین خون و مغز در هر دو جهت عبور کند(52). باوجود گزارش‌هایی که ارتباط قابل‌توجه بین میزان BDNF سرمی و قشری را نشان می‌هند(53) و این که میزان BDNF سرمی می‌تواند نمایشگر مقادیر قشری باشد(54)، در مطالعه ما تغییر معنی‌داری در میزان BDNF سرم در رت‌های SPS مشاهده نشد، اما ورزش و دارو به‌صورت توأم باعث افزایش میزان آن در رت‌های نر و ماده گروه SPS شدند و هم راستا با مطالعه ما، برخی

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-12]

مطالعات نیز نشان دادند که ورزش می‌تواند BDNF مرکزی را افزایش بدهد بدون اینکه تأثیر مشخصی بر مقادیر محیطی داشته باشد(55). با توجه به اینکه BDNF سرمی از منابع مختلف تأمین می‌شود، ممکن است فاکتورهای دیگری به غیر از ورزش و داروی فلوکستین بر ترشح آن در بافت‌های محیطی تأثیر داشته باشد. همچنین نوع ورزش انتخاب شده، ارادی یا غیرارادی بودن آن و یا شدت ورزش و یا طول مدت ورزش همه می‌توانند از عوامل تأثیرگذار بر اختلاف بین داده‌های به‌دست‌آمده در پژوهش حاضر و مطالعات دیگر با نتایج متفاوت باشند.

در بررسی تاثیر داروهای ضد افسردگی بر میزان BDNF، مطالعات قبلی گزارش کرده‌اند که درمان مزمن با داروهای ضدافسردگی باعث افزایش بیان BDNF در هیپوکامپ می‌شود و ورزش قادر به تشدید این اثر است(45،53،56) که نتایج به‌دست‌آمده در مطالعه ما را تائید می‌کند. در تائید یافته‌های ما، برخی مطالعات گزارش کرده‌اند که تأثیر داروهای ضدافسردگی به‌تنهایی منجر به تغییر مشخصی در BDNF نمی‌شود و تأثیر داروی ضدافسردگی و ورزش به‌صورت توأم موجب افزایش بیان این ژن (57،58) در نواحی مختلف هیپوکامپ(47) می‌شود. در میزان BDNF سرم بین رت‌های نر و ماده اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد. عدم وجود اختلاف معنا دار در تست‌های انجام شده بین دو جنس می تواند به این دلیل باشد که تمامی تست‌های مربوط به ارزیابی برای جنس مذکر و بدون در نظرگرفتن سیکل‌های استروس در جنس مؤنث طراحی‌شده‌اند و شاید تست‌های مذکور از اعتبار لازم برای ارزیابی حافظه در جنس مؤنث برخوردار نباشند. به طور کلی، یافته‌های مطالعه موجود ثابت کرد که ورزش تردمیل با شدت متوسط و داروی ضدافسردگی فلوکستین و خصوصاً درمان توأم آن‌ها باعث بهبود حافظه فضایی، افزایش میزان BDNF در هیپوکامپ حیوانات PTSD می شود. می توان از SPS به‌عنوان یک مدل حیوانی مناسب برای مطالعه PTSD استفاده نمود. با توجه به اینکه اثر توأم دو درمان بسیار قوی‌تر از اثر هر یک از دو مداخله به‌تنهایی بود، یک برنامه ورزش فیزیکی همراه با داروی فلوکستین به‌عنوان یک روش درمانی مفیدتر برای درمان PTSD پیشنهاد می‌شود. ممکن است مدل‌های حیوانی موجود برای موش‌های ماده مناسب نباشند و موش‌های ماده به‌طور متفاوتی این استرسورها را درک کنند؛ بنابراین گسترش پروتکل‌های رفتاری جدید برای ارزیابی تغییرات رفتاری در جنس مؤنث پس از مواجهه با استرس، مورد نیاز است.

سپاسگزاری

این مقاله نتیجه طرح تحقیقاتی با کد اخلاق IR.MAZUMS.REC>1398.1061 می باشد. بدین‌وسیله مراتب تشکر و قدردانی خود را از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مازندران و مرکز تحقیقات فیزیولوژی سمنان که امکانات و بودجه این پروژه تحقیقاتی را فراهم نمودند اعلام می‌داریم.

References

1. Hendriksen H. From non-pharmacological interventions to therapeutic targets for the treatment of PTSD. Utrecht University; Nederlands. 2012.
2. Zoladz PR, Fleshner M, Diamond DM. Differential effectiveness of tianeptine, clonidine and amitriptyline in blocking traumatic memory expression, anxiety and hypertension in an animal model of PTSD. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2013; 44: 1-16.
3. Brinks V. Stress, emotion and cognition: role of mineralo-and glucocorticoid receptors: Division Medical Pharmacology, Leiden/

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-12]

Amsterdam Center for Drug Research (LACDR); 2009.

4. Brennan FX, Beck KD, Ross RJ, Servatius RJ. Stress-induced increases in avoidance responding: an animal model of post-traumatic stress disorder behavior? Neuropsychiatr Dis Treat 2005; 1(1): 69-72.
5. Rady A, Elsheshai A, Elkholy O, el Wafa HA. Psychogenetics of post-traumatic stress disorder: a short review. The Application Of Clinical Genetics 2010; 3: 103-108.
6. Mehta D, Binder EB. Gene× environment vulnerability factors for PTSD: The HPA-axis. Neuropharmacology 2012; 62(2): 654-662.
7. Kim BK, Seo JH. Treadmill exercise alleviates post-traumatic stress disorder-induced impairment of spatial learning memory in rats. J Exerc Rehabil 2013; 9(4): 413-419.
8. 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. PhD Thesis. University of South Florida; 2008.
9. Mahan AL, Ressler KJ. Fear conditioning, synaptic plasticity and the amygdala: implications for posttraumatic stress disorder. Trends Neurosci 2012; 35(1):24-35.
10. 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.
11. 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.
12. Heim C, Nemeroff CB. Neurobiology of posttraumatic stress disorder. CNS Spectr 2009; 14(1 Suppl 1):13-24.
13. Karpova NN, Pickenhagen A, Lindholm J, Tiraboschi E, Kulesskaya N, Ágústsdóttir A, et al. Fear erasure in mice requires synergy between antidepressant drugs and extinction training. Science 2011; 334(6063): 1731-1734.
14. 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.
15. Mustroph ML, Chen S, Desai SC, Cay EB, DeYoung EK, Rhodes JS. Aerobic exercise is the critical variable in an enriched environment that increases hippocampal neurogenesis and water maze learning in male C57BL/6J mice. Neuroscience 2012; 219: 62-71.
16. Angelucci F, Ricci V, Gelfo F, Martinotti G, Brunetti M, Sepede G, et al. BDNF serum levels in subjects developing or not post-traumatic stress disorder after trauma exposure. Brain Cogn 2014; 84(1): 118-122.
17. Daskalakis NP, McGill MA, Lehrner A, Yehuda R. Endocrine Aspects of PTSD: Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (HPA) Axis and Beyond In: Comprehensive Guide to Post-Traumatic Stress Disorder. Martin CR, PreedyVR, Patel VB. (Eds.) Switzerland, Springer. 2016. p. 245-260.
18. Zong WX, Lindsten T, Ross AJ, MacGregor GR, Thompson CB. BH3-only proteins that bind pro-survival Bcl-2 family members fail to induce apoptosis in the absence of Bax and Bak. Genes Dev 2001; 15(12): 1481-1486.
19. Keller SM, Schreiber WB, Stanfield BR, Knox D. Inhibiting corticosterone synthesis during fear memory formation exacerbates cued fear extinction memory deficits within the single prolonged stress model. Behav Brain Res 2015; 287: 182-186.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-12]

20. 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 Pharmaco 2010; 21(5-6): 438-450.
21. Cover K, Maeng L, Lebrón-Milad K, Milad M. Mechanisms of estradiol in fear circuitry: implications for sex differences in psychopathology. Transl Psychiatry 2014; 4(8): e422.
22. Liberzon I, Krstov M, Young EA. Stress-restress: effects on ACTH and fast feedback. Psychoneuroendocrinology 1997; 22(6): 443-453.
23. 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.
24. Han F, Xiao B, Wen L, Shi Y. Effects of fluoxetine on the amygdala and the hippocampus after administration of a single prolonged stress to male Wistar rates: In vivo proton magnetic resonance spectroscopy findings. Psychiatry Res 2015; 232(2): 154-161.
25. Deacon RM, Rawlins JNP. T-maze alternation in the rodent. Nat Protoc 2006; 1(1): 7-12.
26. Eagle AL, Knox D, Roberts MM, Mulo K, Liberzon I, Galloway MP, et al. Single prolonged stress enhances hippocampal glucocorticoid receptor and phosphorylated protein kinase B levels. Neurosci Res 2013; 75(2): 130-137.
27. Liberzon I, Garfinkel SN. Functional neuroimaging In: post-traumatic stress disorder. Post-Traumatic Stress Disorder: LeDoux J, Keane T, Shiromani P. (eds). New Jersey. Springer; 2009. p. 297-317.
28. 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.
29. Kohda K, Harada K, Kato K, Hoshino A, Motohashi J, Yamaji T, et al. Glucocorticoid receptor activation is involved in producing abnormal phenotypes of single-prolonged stress rats: a putative post-traumatic stress disorder model. Neuroscience 2007; 148(1): 22-33.
30. Iwamoto Y, Morinobu S, Takahashi T, Yamawaki S. Single prolonged stress increases contextual freezing and the expression of glycine transporter 1 and vesicle-associated membrane protein 2 mRNA in the hippocampus of rats. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2007; 31(3): 642-651.
31. Lee TM, Wong ML, Lau BW, Chia-Di Lee J, Yau SY, So KF. Aerobic exercise interacts with neurotrophic factors to predict cognitive functioning in adolescents. Psychoneuroendocrinology 2014; 39: 214-224.
32. Khabour OF, Alzoubi KH, Alomari MA, Alzubi MA. Changes in spatial memory and BDNF expression to simultaneous dietary restriction and forced exercise Brain Res Bull 2013; 90:19-24.
33. Wolf OT, Schommer NC, Hellhammer DH, McEwen BS, Kirschbaum C. The relationship between stress induced cortisol levels and memory differs between men and women. Psychoneuroendocrinology 2001; 26(7): 711-720.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-12]

34. Conrad CD, Jackson JL, Wieczorek L, Baran SE, Harman JS, Wright RL, et al. Acute stress impairs spatial memory in male but not female rats: influence of estrous cycle. Pharmacol Biochem Behav 2004; 78(3): 569-579.
35. Diamond DM, Fleshner M, Ingersoll N, Rose G. Psychological stress impairs spatial working memory: relevance to electrophysiological studies of hippocampal function. Behav Neurosci 1996; 110(4): 661-672.
36. Diamond DM, Park CR, Heman KL, Rose GM. Exposing rats to a predator impairs spatial working memory in the radial arm water maze. Hippocampus 1999; 9(5): 542-552.
37. Park CR, Zoladz PR, Conrad CD, Fleshner M, Diamond DM. Acute predator stress impairs the consolidation and retrieval of hippocampus-dependent memory in male and female rats. Learn Mem 2008; 15(4): 271-280.
38. Ribeiro AM, Barbosa FF, Godinho MR, Fernandes VS, Munguba H, Melo TG, et al. Sex differences in aversive memory in rats: possible role of extinction and reactive emotional factors. Brain Cogn 2010; 74(2): 145-151.
39. 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.
40. Keiser A. Sex Differences in Retrieval of Context Fear: Behavioral and Neural Mechanisms. PhD Thesis. University of Michigan. 2018.
41. Zhou J, Zhang H, Cohen RS, Pandey SC. Effects of estrogen treatment on expression of BDNF and CREB expression and phosphorylation in rat amygdaloid and hippocampal structures. Neuroendocrinology 2005; 81(5): 294-310.
42. Zhao L, Wu Tw, Brinton RD. Estrogen receptor subtypes alpha and beta contribute to neuroprotection and increased Bcl-2 expression in primary hippocampal neurons. Brain Res 2004; 1010(1): 22-34.
43. Lambert TJ, Fernandez SM, Frick KM. Different types of environmental enrichment have discrepant effects on spatial memory and synaptophysin levels in female mice. Neurobiol Learn Mem 2005; 83(3): 206-216.
44. Kozlovsky N, Matar MA, Kaplan Z, Kotler M, Zohar J, Cohen H. Long-term down-regulation of BDNF mRNA in rat hippocampal CA1 subregion correlates with PTSD-like behavioural stress response. Int J Neuropsychopharmacol 2007; 10(6): 741-758.
45. Arunrut T, Alejandre H, Chen M, Cha J, Russo-Neustadt A. Differential behavioral and neurochemical effects of exercise, reboxetine and citalopram with the forced swim test. Life Sci 2009; 84(17): 584-589.
46. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. Arch Gen Psychiatry 2005; 62(6): 593-602.
47. Garza AA, Ha TG, Garcia C, Chen MJ, Russo-Neustadt AA. Exercise, antidepressant treatment, and BDNF mRNA expression in the aging brain. Pharmacol Biochem Behav 2004; 77(2): 209-220.
48. Cotman CW, Berchtold NC. Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. Trends Neurosci 2002; 25(6): 295-301.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-12]

49. Kondo M, Shimada S. Serotonin and exercise-induced brain plasticity. Neurotransmitter 2015; 2: e793.
50. Pluchino N, Russo M, Santoro A, Litta P, Cela V, Genazzani A. Steroid hormones and BDNF. Neuroscience 2013; 239: 271-279.
51. Scharfman HE, Hintz TM, Gomez J, Stormes KA, Barouk S, Malthankar hatak GH, et al. Changes in hippocampal function of ovariectomized rats after sequential low doses of estradiol to simulate the preovulatory estrogen surge. Eur J Neurosci 2007; 26(9): 2595-2612.
52. Ferris LT, Williams J S, Shen CL. The effect of acute exercise on serum brain-derived neurotrophic factor levels and cognitive function. Med Sci Sports Exerc 2007; 39(4): 728-734.
53. Karege F, Perret G, Bondolfi G, Schwald M, Bertschy G, Aubry J-M. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients. Psychiatry Res 2002; 109(2): 143-148.
54. Maass A, Düzel S, Brigadski T, Goerke M, Becke A, Sobieray U, et al. Relationships of peripheral IGF-1, VEGF and BDNF levels to exercise-related changes in memory, hippocampal perfusion and volumes in older adults. NeuroImage 2016; 131: 142-154.
55. Powers MB, Medina JL, Burns S, Kauffman BY, Monfils M, Asmundson GJ, et al. Exercise augmentation of exposure therapy for PTSD: Rationale and pilot efficacy data. Cogn Behav Ther 2015; 44(4): 314-327.
56. Numakawa T, Suzuki S, Kumamaru E, Adachi N, Richards M, Kunugi H. BDNF function and intracellular signaling in neurons. Histol Histopathol 2010; 25(2): 237-258.
57. Solanki N, Alkadhi I, Atrooz F, Patki G, Salim S. Grape powder prevents cognitive, behavioral, and biochemical impairments in a rat model of posttraumatic stress disorder. Nutr Res 2015; 35(1): 65-75.
58. Seifert T, Brassard P, Wissenberg M, Rasmussen P, Nordby P, Stallknecht B, et al. Endurance training enhances BDNF release from the human brain. Am J Physiol Regul Integr Comp 2010; 298(2): R372-R377.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-12]