ORIGINAL ARTICLE

The Effects of High-Intensity Exercise on Anxiety-Like Behaviors, Fear Extinction, Neurotrophic Factors, and Expression of Apoptosis-Related Factors Induced by Stress in Rat Brain

Moslem Mohammadi[1,2],
Mehdi Jahandar[3],
Zhoobin Kalantari[3],
Sakineh Shafia[4,2]

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

(Received August 16, 2023 ; Accepted September 17, 2023)

Abstract

Background and purpose: Post-traumatic stress disorder (PTSD), a type of psychiatric disorder that occurs after exposure to traumatic events, is associated with anxiety and abnormality in the activity of hypothalamic-pituitary-adrenal axis and cognitive functions. Physical activity can improve symptoms of somatic and neuropsychiatric disorders; however, appropriate exercise intensity and duration are still in question. In the present study, the effects of high-intensity exercise on anxiety-like behaviors, fear extinction, serum insulin-like growth factor (IGF-1), brain-derived neurotrophic factor (BDNF), and expression of apoptosis-related genes were investigated in the prefrontal cortex of the rat PTSD model.

Materials and methods: In this experimental study, single prolonged stress (SPS) was used to induce PTSD in adult male Wistar rats. After 10 days, the animals in the exercise groups were subjected to high-intensity treadmill exercise (20 m/min, 5 days/week) for four weeks. Next, anxiety-like behaviors and fear extinction were examined using open field and shuttle box tests, respectively. Thereafter, serum IGF-1 and brain BDNF were measured by ELISA kits; and expression of Bax, Bcl-2, and caspase-3 in the prefrontal cortex were measured by real-time PCR.

Results: SPS rats showed increased anxiety and decreased fear extinction, serum IGF-1, and prefrontal BDNF compared to the control animals. In addition, SPS induced apoptosis by an increase in Bax and caspase-3 and a decrease in Bcl-2. High-intensity exercise reduced apoptosis and increased serum IGF-1 significantly ($P<0.05$).

Conclusion: High-intensity exercise decreases anxiety-like behaviors by increasing serum IGF-1 and inhibiting apoptosis in the prefrontal cortex of PTSD rats.

Keywords: single prolonged stress, high-intensity exercise, anxiety, fear extinction, apoptosis

J Mazandaran Univ Med Sci 2023; 33 (225): 16-30 (Persian).

Corresponding Author: Sakineh Shafia - Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran. (E-mail: srshafia@yahoo.com)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-08]

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره سی و سوم شماره 225 مهر سال 1402 (30-16)

اثرات ورزش با شدت بالا بر رفتارهای شبه اضطرابی، خاموشی ترس، فاکتورهای نوروتروفیک و بیان ژن‌های مرتبط با آپوپتوز ناشی از القاء استرس در مغز موش صحرایی

مسلم محمدی[1،2]
مهدی جهاندار[3]
ژوبین کلانتری[3]
سکینه شفیعا[2،4]

چکیده

سابقه و هدف: اختلال استرس پس از سانحه (PTSD) نوعی اختلال روان‌پریشی است که پس از مواجهه با وقایع تروماتیک رخ می‌دهد و با اضطراب و اختلال در فعالیت محور هیپوتالاموسی-هیپوفیزی-آدرنالی و اعمال شناختی همراه می‌شود. فعالیت بدنی می‌تواند منجر به بهبود علائم اختلالات جسمی و روانی شود، با این حال شدت و مدت تمرین مناسب هنوز جای سؤال دارد. مطالعه حاضر، با هدف بررسی اثرات ورزش با شدت بالا بر رفتارهای شبه اضطرابی، خاموشی ترس، فاکتور رشد شبه‌انسولینی (IGF-1) سرم، فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز (BDNF) و بیان ژن‌های مرتبط با آپوپتوز در قشر پره فرونتال مدل PTSD موش صحرایی، انجام پذیرفت.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی، از استرس واحد طولانی‌مدت (SPS) برای القاء PTSD در موش‌های صحرایی نر بالغ نژاد ویستار استفاده شد. پس از 10 روز، حیوانات در گروه‌های ورزشی به مدت 4 هفته تحت تمرینات با شدت بالا بر روی تردمیل (با سرعت 20 متر در دقیقه، 5 روز در هفته) قرار گرفتند. در ادامه، رفتارهای شبه اضطرابی و خاموشی ترس به ترتیب با استفاده از آزمون‌های میدان باز و شاتل باکس بررسی شدند. سپس IGF-1 سرم و BDNF مغز و بیان Bax، Bcl-2 و Caspase-3 در قشر پره‌فرونتال به ترتیب با استفاده از کیت‌های الایزا و Real-time PCR اندازه‌گیری شدند.

یافته‌ها: موش‌های SPS افزایش اضطراب و کاهش خاموشی ترس، IGF-1 سرمی و BDNF پره‌فرونتال را در مقایسه با حیوانات کنترل نشان دادند. علاوه بر این، SPS با افزایش Bax و کاسپاز-3 و کاهش Bcl-2 منجر به القاء آپوپتوز شد. ورزش با شدت بالا به طور معنی‌داری ($P<0/05$) باعث کاهش آپوپتوز و افزایش IGF-1 سرم شد.

استنتاج: ورزش با شدت بالا از طریق افزایش IGF-1 سرم و مهار آپوپتوز در قشر پره‌فرونتال موش‌های صحرایی مبتلا به PTSD، رفتارهای شبه اضطرابی را کاهش می‌دهد.

واژه های کلیدی: استرس واحد طولانی مدت، ورزش با شدت بالا، اضطراب، خاموشی ترس، آپوپتوز

مقدمه

مواجهه با شرایط استرس‌زا تأثیرات مهمی بر بسیاری از اختلالات جسمی و روانی قرار می‌دهد. سیستم‌های مختلف بدنی داشته و فرد را در معرض یکی از این بیماری‌ها، اختلال استرس پس از سانحه

مولف مسئول: سکینه شفیعا- ساری: کیلومتر 17 جاده فرح آباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم(ص)، دانشکده پزشکی E-Mail: srshafia@yahoo.com
1. دانشیار، گروه فیزیولوژی، مرکز تحقیقات بیولوژی سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
2. دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
3. دانشجوی پزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
4. استادیار، گروه فیزیولوژی، مرکز تحقیقات ایمنوژنتیک، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
تاریخ دریافت : 1402/5/25 تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : 1402/5/29 تاریخ تصویب : 1402/6/26

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-08]

(Post-traumatic stress disorder:PTSD) می‌باشد که به دلیل مواجهه با حوادث ترومانیک از قبیل تصادف، بلایای طبیعی، جنگ، تعرضات جسمی و روحی ایجاد می‌شود و بر سلامت و عملکرد ذهنی و جنبه‌های مختلف زندگی تأثیر می‌گذارد(1،2). بسیاری از سیستم‌های فیزیولوژیک و ساختارهای مغزی مانند آمیگدال، هیپوکمپ و قشر پره‌فرونتال (Prefrontal cortex: PFC) در PTSD دستخوش تغییر می‌شوند(3). PFC از طریق پروجکشن‌هایی که با نورون‌های نورآدرنرژیک دارد، برانگیختگی را کنترل کرده و در ایجاد پاسخ آرام، منطقی و قابل انعطاف نقش دارد. در افراد مبتلا به PTSD، فعالیت نواحی هیپوکمپ و PFC به‌دلیل کاهش فاکتورهای نوروتروفیک و افزایش روند مرگ سلولی به دنبال استرس کاهش می‌یابد(4).

درمان‌های رایج PTSD، شامل درمان‌های غیر دارویی و دارویی می‌شود. مهار کننده‌های اختصاصی باز جذب سروتونین (Selective serotonin reuptake inhibitors: SSRIs) به‌دلیل اثر بخشی بیش‌تر نسبت به سایر داروها به عنوان خط اول درمان شناخته می‌شوند، با این وجود به دلیل بروز اثرات جانبی نیازمند یافتن روش‌های درمانی جدید می‌باشد(3). یافتن راه‌های درمانی جدید که علاوه بر سودمندی بیش‌تر، کم‌ترین اثرات جانبی را داشته باشند حائز اهمیت است. اثرات مثبت فعالیت فیزیکی در بیماران PTSD شناسایی شده است(5). امروزه ورزش به‌طور گسترده‌ای برای کاهش بیماری‌های قلبی - عروقی، بیماری‌های متابولیک، افزایش طول عمر و بهبود سلامت روانی توصیه می‌شود(6). علاوه بر این، ورزش اثرات مفیدی بر عملکرد و شکل پذیری سیستم عصبی داشته، تولید نورون‌های جدید، طول و تراکم خارهای دندریتی را افزایش می‌دهد(7،8). طیف وسیعی از تغییرات بیوشیمیایی و فیزیولوژیک به دنبال ورزش رخ می‌دهند که نقش مهمی در وساطت اثر ورزش بر عملکرد و ساختار مغز بازی می‌کنند(9). فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز (Brain-derived neurotrophic factor: BDNF) و فاکتور رشد شبه انسولینی - 1 (Insulin-like growth facror-1: IGF-1) در وساطت اثر ورزش بر مغز مؤثرند و میزان آن‌ها حین ورزش در محیط بدن و مغز افزایش می‌یابد(10). این فاکتورها اثرات ورزش بر یادگیری، حافظه، نورون‌زایی و شکل‌پذیری نورون‌ها را افزایش می‌دهند، به گونه‌ای که بلوک گیرنده‌های آن‌ها می‌تواند به میزان قابل ملاحظه‌ای مانع بروز اثرات ورزش بر عملکرد مغز شود(10،11). BDNF فاکتوری اثرگذار بر اعصاب است که در انتقال عصبی و تعدیل و پلاستیسیتی سیناپسی نقش داشته و در اکثر نواحی قشری مغز تولید می‌شود(12). IGF-1 در مناطق مختلفی از بدن تولید می‌شود و بیان آن توسط هورمون رشد کنترل می‌گردد(13). با وجود این‌که کبد محل اصلی ساخت IGF-1 می‌باشد، این فاکتور می‌تواند به روش ترانس‌سیتوز از سد خون- مغز عبور کند و بیان آن در سیستم عصبی مرکزی نیز گزارش شده است(14). این فاکتور پروتئینی اثرات گسترده‌ای بر بدن از جمله رشد، تکامل، متابولیسم و تنظیم طول عمر دارد(15). این فاکتور در نواحی کورتکس، هیپوکامپ، مخچه و هیپوتالاموس سبب افزایش نوروپلاستیسیتی می‌شود(16). IGF-1 از طریق کنترل عملکرد BDNF و فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (Vascular endothelial growth factor: VEGF) واسطه تأثیر ورزش بر سلامت مغز می‌باشد. در انسان‌ها سطح IGF-1 در پاسخ به فعالیت فیزیکی به سرعت افزایش می‌یابد که نقش اساسی آن در نورون‌زایی و بهبود شناخت القاء شده توسط ورزش در ارتباط با BDNF را توجیه می‌کند(17).

آپوپتوز نقش مهمی در تمایز و هومئوستاز بافتی ایفا می‌کند. براساس محرک‌های پاتولوژیک و فیزیولوژیک مختلف، مسیرهای متعددی برای آپوپتوزیس وجود دارد که شامل مسیر داخلی (میتوکندریایی) و مسیر خارجی (رسپتورهای مرگ) می‌شوند. آپوپتوز نقش مهمی در

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-08]

دفاع از ارگانیسم در مقابل عوامل پاتوژن بازی می‌کند، اگرچه در پاتوژنز بیماری‌های نورودژنراتیو نیز نقش دارد. استرس از طریق فعالسازی مسیر داخلی می‌تواند منجر به آتروفی و در نتیجه تغییرات مورفولوژیکی نواحی مختلف مغزی شود(18).

با وجود این‌که اثرات مثبت ورزش در درمان بیماری‌های نورودژنراتیو شناسایی شده است، اما نوع و شدت و مدت ورزشی که قادر است این اثرات را ایجاد نماید، هنوز به‌طور قطع مشخص نشده است. استفاده از برخی برنامه‌های ورزشی نامناسب نه تنها سودمند نمی‌باشد، بلکه می‌تواند منجر به آسیب‌های جسمی و روانی نیز شود. این مطالعه با هدف تعیین نقش محافظتی تمرین ورزشی با شدت بالا بر رفتارهای شبه اضطرابی و خاموشی ترس، سطوح سرمی IGF-1 و BDNF مغز و بیان ژن‌های مرتبط با آپوپتوز (Bax، Bcl-2 و Caspase-3) در قشر پره‌فرونتال موش‌های صحرایی مبتلا به PTSD با استفاده از القاء استرس واحد طولانی مدت (Single prolonged stress: SPS) طراحی گردید.

مواد و روش ها

حیوانات

در این مطالعه مداخله‌ای تجربی، از موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار با میانگین وزنی 250-200 گرم استفاده شد (40 سر در 4 گروه). حیوانات در درجه حرارت محیط 2± 24 °C با دوره نوری طبیعی (12 ساعت روشنایی و 12 ساعت تاریکی) در مرکز تکثیر و پرورش حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی مازندران نگهداری می شدند و در طول مطالعه آزادانه به آب و غذا دسترسی داشتند. کلیه آزمایشات طبق پروتُکُل کار با حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی مازندران (کدهای اخلاق: IR.MAZUMS.4.REC.1400.11701 و IR.MAZUMS.4.REC.1400.11702) صورت گرفت.

ابتدا حیوانات به دو گروه ،گروه کنترل و گروهی که در معرض استرس (SPS) قرار گرفتند، تقسیم شدند. سپس حیوانات هر گروه به طور تصادفی به دو زیر گروه غیر ورزشی (Sedentary) و ورزشی (Exercise) تقسیم شدند. چهار گروه مورد مطالعه به ترتیب، Control/Sedentary، Control/Exercise، SPS/Sedentary و SPS/Exercise می‌باشد.

روش القاء مدل PTSD

مدل PTSD از طریق SPS و در سه مرحله، محدود نمودن حیوان به مدت 2 ساعت در یک مقیدساز (Restrainer)، شنای اجباری (Forced swim) به‌مدت 20 دقیقه و القاء بیهوشی با دی‌اتیل‌اتر انجام شد و سپس حیوان به مدت 10 روز در قفس نگهداری گردید(19).

روش ورزش اجباری شدید با استفاده از تردمیل

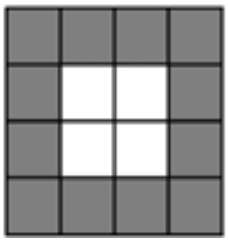
از دستگاه تردمیل (Treadmill) برقی ساخت شرکت برج صنعت استفاده شد. ابتدا عادت کردن حیوانات گروه ورزشی انجام شد (3 روز، روزی 15 دقیقه با سرعت 3 متر در دقیقه). برنامه ورزشی شامل، 4 هفته، هر هفته 5 روز و هر روز 60 دقیقه با سرعت 20 متر در دقیقه (پس از هر 30 دقیقه دویدن، 15 دقیقه استراحت در نظر گرفته می‌شد) بوده است. به منظور همسان‌سازی استرس ناشی از قرار گرفتن بر روی تردمیل، حیوانات گروه‌های بدون ورزش نیز برای مدتی مشابه بر روی تردمیل ثابت قرار گرفتند. پس از پایان ورزش، سنجش اضطراب با آزمون میدان باز (Open field test) و سنجش خاموشی ترس (Fear extinction) با استفاده از دستگاه شاتل باکس انجام شد.

روش انجام آزمون میدان باز

برای ارزیابی اضطراب حیوان از آزمون میدان باز استفاده شد. این دستگاه شامل جعبه‌ای است با کفی به ابعاد 72×72 سانتی‌متر که به 16 مربع 18×18 تقسیم می‌شد (تصویر شماره 1). حیوانات به‌طور جداگانه در مرکز میدان قرار گرفتند و رفتار آن‌ها به مدت 5 دقیقه

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-08]

توسط دوربین ثبت و پارامترهای زیر توسط نرم‌افزار محاسبه گردید. کل مسافت طی شده توسط حیوان (Total distance)، مدت زمان صرف شده در مرکز (Time spent in the central zone) و مدت زمان صرف شده در محیط (Time spent in the marginal zone) بوده است. افزایش مدت زمان صرف شده در مرکز و مسافت طی شده به‌عنوان یک اثر شبه ضد اضطرابی محسوب می‌شود(20).



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

روش انجام آزمون خاموشی ترس

برای این آزمون از دستگاه شاتل باکس استفاده شد. دستگاه از 2 اتاقک مجزا با ابعاد 30 × 20 سانتی‌متر و ارتفاع 20 سانتی‌متر تشکیل می‌شود. دو اتاقک به‌وسیله یک دریچه گیوتینی از هم جدا شده و دیواره و کف یکی از اتاقک‌ها، سفید (اتاقک روشن) و دیگری سیاه (اتاقک تیره) می‌باشد. کف هر دو اتاقک میله‌های فلزی موازی دارد و از طریق کف قسمت تاریک می‌توان شوک الکتریکی (با فرکانس، شدت و مدت مشخص) به پای حیوان وارد نمود. مراحل آزمون عبارت است از:

مرحله شرطی شدن (Conditioning): حیوان در اتاقک روشن قرار می‌گیرد. هنگامی‌که به‌طور غریزی وارد اتاقک تاریک شد، دریچه گیوتینی بسته شده و پس از 20 ثانیه شوک الکتریکی با فرکانس 50 هرتز و شدت 1 میلی‌آمپر به مدت 3 ثانیه به کف پای حیوان اعمال گردید، لذا به‌طور شرطی حیوان یاد می‌گیرد که وارد اتاقک تاریک نشود. حیوان به مدت 60 ثانیه در قسمت تاریک باقی ماند و سپس به قفس منتقل شد.

تست خاموشی (Extinction): 24 ساعت بعد حیوان به دستگاه، منتقل و مدت زمان تأخیر در ورود به قسمت تاریک اندازه‌گیری می‌شود. در صورتی که حیوان پس از مدت 180 ثانیه وارد قسمت تاریک نشود، به قسمت تاریک رانده می‌شود. در این مرحله شوکی به حیوان وارد نشده و به مدت 180 ثانیه در قسمت تاریک باقی ماند. این فرایند به مدت چهار روز متوالی تکرار می‌شود (Extinction 1-4) و در نهایت Extinction % طبق فرمول زیر محاسبه می‌گردد(21).

$$\%\text{Extinction} = \frac{\text{Extinction 4} - \text{Extinction 1}}{\text{Extinction 1}} \times 100$$

در چهار روزی که Extinction بررسی شد، مدت زمان Freezing (عدم تحرک حیوان به دلیل استرس) نیز اندازه‌گیری گردید. میانگین زمان Freezing در چهار روز به عنوان Total freezing گزارش شد.

در پایان آزمون‌های رفتاری، پس از القاء بیهوشی عمیق با ترکیبات کتامین (100 mg/kg) و زایلازین (5 mg/kg)، نمونه خون از قلب حیوانات برای سنجش سطح سرمی IGF-1 تهیه شد. پس از تشکیل لخته، خون به‌مدت 5 دقیقه با سرعت 4000 دور در دقیقه سانتریفیوژ و سرم حاصله تا زمان سنجش در دمای 20- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. در ادامه حیوانات قربانی شدند و پس از خارج کردن کامل مغز، جداسازی قشر پره‌فرونتال برای سنجش BDNF و بررسی مارکرهای مرتبط با آپوپتوز صورت گرفت. نمونه‌های مغز تا زمان انجام اندازه‌گیری‌ها در 20- درجه سانتی گراد نگهداری شدند. از کیت‌های الایزا و طبق پروتُکُل شرکت سازنده (Zelbio، آلمان) برای اندازه‌گیری غلظت سرمی IGF-1 و BDNF قشر پره‌فرونتال استفاده شد.

اندازه‌گیری فاکتورهای مرتبط با آپوپتوز با روش Real-time PCR

به منظور بررسی تغییرات بیان ژن‌های مرتبط با آپوپتوز، بیان ژن‌های پرو-آپوپتوتیک Bax و

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-08]

Caspase-3 و آنتی-آپوپتوتیک Bcl-2 در قشر پره‌فرونتال با روش Real-time PCR بررسی شد. به‌طور خلاصه، پس از همژن کردن نمونه‌های بافتی، RNA تام با استفاده از کیت استخراج RNA (DENA ZIST ASIA, Mashhad. Iran) استخراج شد. سپس از کیت سنتز cDNA (Bioneer inc. Seoul,South Korea) برای ساخت cDNA به روش رونویسی معکوس استفاده شد. cDNA ها تا زمان بررسی بیان ژن‌ها در 20°C- نگهداری شدند. پروتُکُل دمایی براساس مطالعه قبلی انتخاب شد و بیان نسبی هر ژن با ژن مرجع بتا-اکتین نرمالیزه گردید(21). توالی پرایمرهای مورد استفاده در جدول شماره 1 نشان داده شده است.

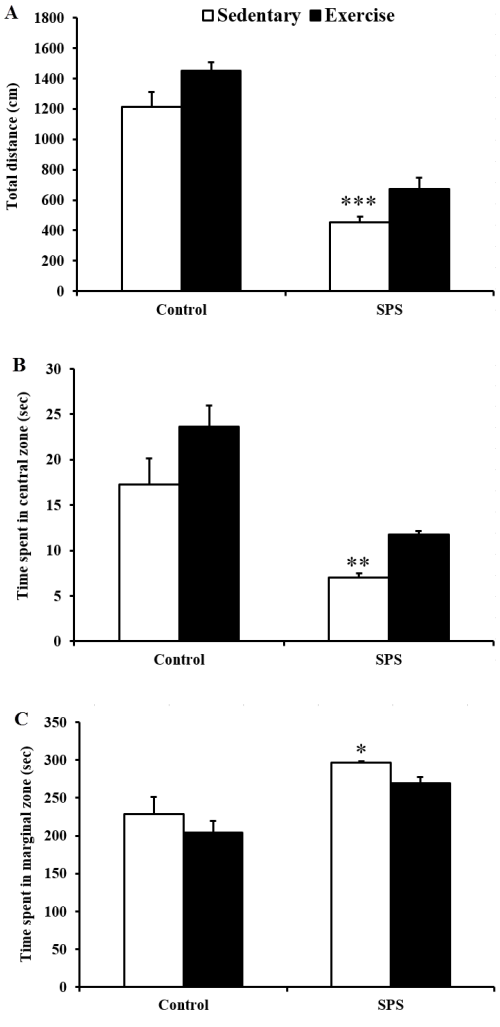
جدول شماره 1: توالی پرایمرهای مورد استفاده در مطالعه

ژن	توالی پرایمر	اندازه محصول (جفت باز)
Bax	For. 5´- GGCTGGACACTGGACTTC -3´ Rev. 5´- CAGATGGTGAGTGAGGCA -3´	152
Bcl-2	For. 5´- GTGGACAACATCGCTCTG -3´ Rev. 5´- AGACAGCCAGGAGAAATCA -3´	141
Caspase	For. 5´- GACAACAACGAAACCTCC -3´ Rev. 5´- AGGGTAATCCATTTTGTAACTG -3´	122
β-Actin	For. 5´- GCCTTCCTTCCTGGGTAT -3´ Rev. 5´- GATCTTGATCTTCATGGTGCTA -3´	199

برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از آزمون آنالیز واریانس دو طرفه و آزمون تعقیبی Tukey استفاده شد. داده‌ها به صورت میانگین ± خطای استاندارد نشان داده شدند و P<0/05 به‌عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

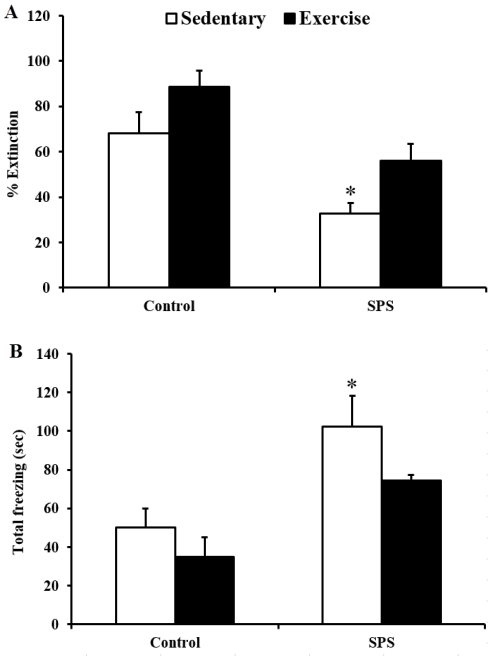
به منظور بررسی تأثیر ورزش با شدت بالا بر رفتارهای اضطرابی، از آزمون میدان باز استفاده شد (نمودار شماره 1). نتایج آنالیز واریانس دو طرفه (ورزش × SPS) و مقایسه بین گروهی نشان داد استرس منجر به کاهش معنی‌دار مسافت طی شده گردید (P=0/0001). ورزش تأثیر معنی‌داری برکل مسافت طی شده نداشت. در مقایسه مدت زمان حضور در مرکز میدان باز، آنالیز واریانس دو طرفه (ورزش × SPS) و مقایسه بین گروهی نشان دادکه استرس باعث کاهش معنی‌دار مدت زمان حضور در مرکز میدان باز شد (P=0/004). ورزش تأثیر معنی‌داری بر فاکتور فوق نداشت. در مقایسه مدت زمان حضور در محیط میدان باز، آنالیز واریانس دو طرفه (ورزش × SPS) و مقایسه بین گروهی نشان داد که استرس منجر به افزایش معنی‌دار مدت زمان حضور در محیط میدان باز شد (P= 0/013). ورزش تأثیر معنی‌داری بر این فاکتور نداشت (نمودار شماره 1).



نمودار شماره 1: مقایسه مسافت طی شده (A)، مدت زمان حضور در مرکز (B) و مدت زمان حضور در محیط (C) جعبه آزمون میدان باز بین گروه‌های مورد مطالعه. SPS: single prolonged stress
***P= 0/0001، **P= 0/004، *P= 0/013 نسبت به گروه Control/Sedentary

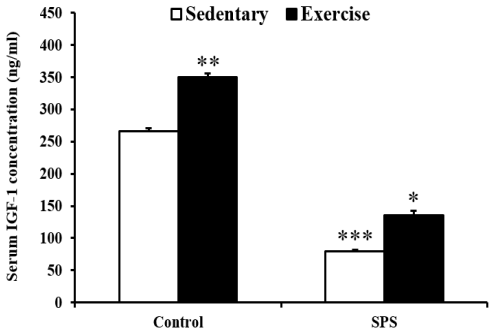
[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-08]

در مقایسه درصد خاموشی (Extiction %)، آنالیز واریانس دو طرفه (ورزش × SPS) و مقایسه بین گروهی نشان داد استرس باعث کاهش معنی‌دار درصد خاموشی شده است (P= 0/01). ورزش تأثیر معنی‌داری در هیچ یک از گروه‌های مورد مطالعه نداشت. در مقایسه Total freezing، آنالیز واریانس دو طرفه (ورزش × SPS) نشان‌دهنده اثر معنی‌دار SPS (P= 0/003) بود و مقایسه بین گروهی نشان داد که استرس باعث افزایش معنی‌دار Total freezing شده است (P= 0/01). ورزش تأثیر معنی‌داری بر این فاکتور نداشت (نمودار شماره 2).



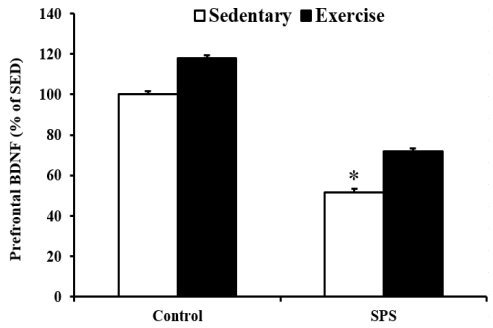
نمودار شماره 2: مقایسه درصد خاموشی (A) و زمان Total freezing (B) در جعبه آزمون شاتل باکس بین گروه‌های مورد مطالعه.
SPS: single prolonged stress
Control/Sedentary نسبت به گروه P= 0/01*

نتایج حاصل از سنجش سطح سرمی IGF-1 در نمودار شماره 3 نشان داده شده است. آنالیز واریانس دو طرفه (ورزش × SPS) و مقایسه بین گروهی نشان داد که استرس باعث کاهش معنی‌دار IGF-1 سرم شد (P=0/0001). ورزش منجر به افزایش معنی‌دار IGF-1 سرم در گروه‌های کنترل (P=0/025) و مبتلا به PTSD (P=0/03) شد.



نمودار شماره 3: مقایسه غلظت سرمی فاکتور رشد شبه انسولینی-1 (IGF-1) بین گروه‌های مورد مطالعه SPS: single prolonged stress
Control/Sedentary نسبت به گروه P=0/025** ، P=0/0001***
SPS/Sedentary نسبت به گروه P= 0/03*

نتایج حاصل از سنجش میزان BDNF قشر پره‌فرونتال در نمودار شماره 4 نشان داده شده است. در مقایسه میزان BDNF قشر پره‌فرونتال، آنالیز واریانس دو طرفه (ورزش×SPS) و مقایسه بین گروهی نشان داد که استرس باعث کاهش معنی‌دار میزان BDNF قشر پره‌فرونتال شده است (P=0/0001). ورزش تأثیر معنی‌داری بر این فاکتور نداشت.



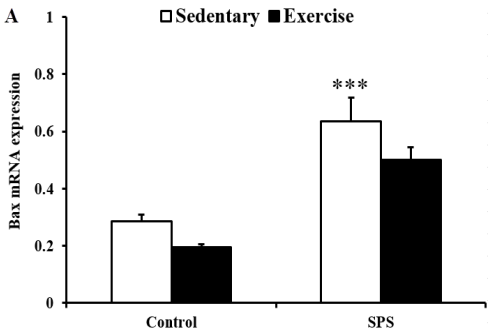
نمودار شماره 4: مقایسه غلظت فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز (BDNF) بین گروه‌های مورد مطالعه SPS: single prolonged stress
Control/Sedentary نسبت به گروه P= 0/0001*

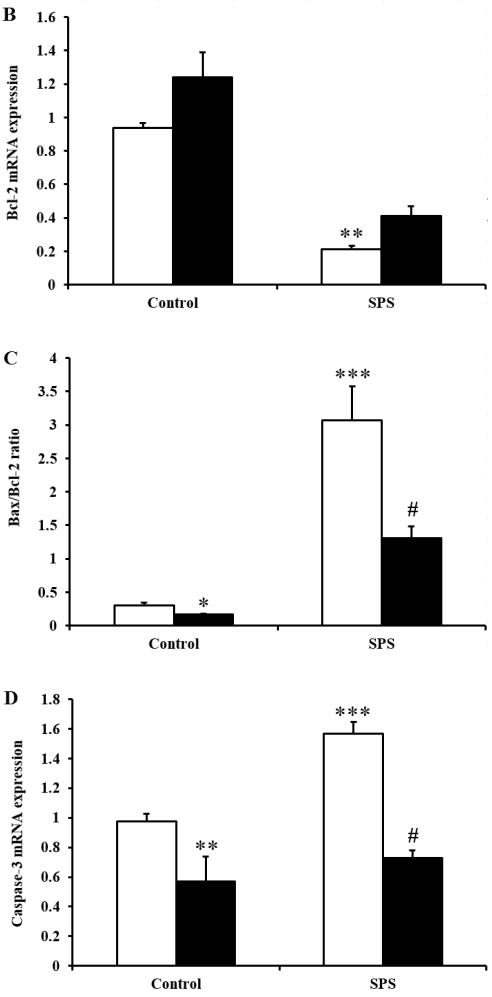
[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-08]

نتایج حاصل از تغییرات بیان ژن‌های مرتبط با آپوپتوز در قشر پره‌فرونتال گروه‌های مورد مطالعه در نمودار شماره 5 نشان داده شده است. در مقایسه بیان ژن فاکتور Bax در قشر پره‌فرونتال، آنالیز واریانس دو طرفه (ورزش×SPS) ومقایسه بین گروهی نشان دادکه استرس باعث افزایش معنی‌دار بیان Bax شده است (P=0/001). ورزش تأثیر معنی‌داری بر بیان Bax نداشت. نتایج آنالیز واریانس دو طرفه (ورزش×SPS) و مقایسه بین گروهی بر بیان ژن Bcl-2 در قشر پره‌فرونتال نشان داد که SPS باعث کاهش معنی‌دار بیان Bcl-2 شده است (P=0/001). ورزش شدید تأثیر معنی‌داری بر بیان Bcl-2 نداشت.

در مقایسه نسبت Bax/Bcl-2 در قشر پره‌فرونتال، آنالیز واریانس دو طرفه (ورزش×SPS) و مقایسه بین گروهی نشان دادکهSPS باعث افزایش معنی‌دار نسبت Bax/Bcl-2 شده است (P=0/0001). ورزش منجر به کاهش معنی‌دار نسبت Bax/Bcl-2 در گروه‌های کنترل (P=0/046) و مبتلا به PTSD (P=0/0001) شد.

در مقایسه بیان فاکتور Caspase-3 در قشر پره‌فرونتال، آنالیز واریانس دو طرفه (ورزش × SPS) و مقایسه بین گروهی نشان داد که SPS باعث افزایش معنی‌دار بیان Caspase-3 شده است (P=0/0001). ورزش منجر به کاهش معنی‌دار بیان Caspase-3 در گروه‌های کنترل (P= 0/002) و مبتلا به PTSD (P= 0/0001) شد (نمودار شماره 5).





نمودار شماره 5: مقایسه بیان Bax (A)، بیان Bcl-2 (B)، نسبت Bax/Bcl-2 (C) و بیان Caspase-3 (D) در قشر پره‌فرونتال گروه‌های مورد مطالعه SPS: single prolonged stress

0/0001 =P***، 0/001 =P**، 0/046 =P* نسبت به گروه Control/Sedentary

0/0001 =P#، نسبت به گروه SPS/Sedentary

بحث

نتایج این مطالعه نشان داد SPS به‌عنوان یک روش برای ایجاد مدل حیوانی PTSD قادر است با کاهش IGF-1 سرم و BDNF مغز و القاء آپوپتوز در قشر پره‌فرونتال منجر به افزایش رفتارهای اضطرابی و همزمان کاهش خاموشی ترس در موش‌های صحرایی نر بالغ شود. اگرچه ورزش اجباری با شدت بالا توانست

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-08]

منجر به بهبود نسبی کلیه اختلالات ناشی از SPS شود، این اثرات تنها در مورد کاهش روند آپوپتوز در قشر پره‌فرونتال و غلظت سرمی IGF-1 از نظر آماری معنی‌دار بود.

ظهور علایم اصلی بیماری PTSD با تخریب و دژنره شدن نورون‌ها و افزایش سیتوکاین‌ها و سیگنال‌های التهابی در نواحی هیپوکمپ، آمیگدال و قشر پره‌فرونتال مرتبط است(22). سطوح بالای نوراپی‌نفرین و دوپامین در هنگام استرس، با فعال کردن مسیرهای سیگنالینگ کلسیم و cAMP منجر به باز شدن کانال‌های پتاسیمی و کاهش فعالیت سلول‌های قشر پره‌فرونتال می‌شود. آتروفی دندریت‌ها و خارهای دندریتی پس از استرس مزمن منجر به تضعیف پایدار مدارهای نورونی در این ناحیه می‌شود(8،7).

در توافق با سایر مطالعات، کاهش مدت زمان حضور در مرکز و افزایش مدت زمان حضور در محیط و کاهش مسافت طی شده در میدان باز از افزایش سطح اضطراب در گروه SPS حکایت داشت(24،23). ورزش با شدت بالا قادر به کاهش معنی‌دار رفتارهای اضطرابی در گروه‌های مورد مطالعه نبود. مطالعات نشان داده است، استرس حاد و مزمن منجر به افزایش رفتارهای شبه اضطرابی، تجمع گونه‌های واکنشی اکسیژن (Reactive oxygen species: ROS) در هیپوکمپ و قشر پره‌فرونتال، کاهش IGF-1 و افزایش کورتیکوسترون سرم موش‌های صحرایی می‌گردد(25).

ورزش اثرات سودمندی بر شناخت و سلامت ذهن، بهبود یادگیری و حافظه، افزایش نورون‌زایی و محافظت در مقابل آشفتگی‌های روانی مرتبط با استرس مانند اضطراب، افسردگی و اختلال استرس پس از سانحه دارد(27،26). برخی مطالعات نشان داده‌اند که تمرینات فیزیکی شدید باعث افزایش استرس اکسیداتیو شده و از طریق کنترل هورمون‌های استرس منجر به تغییرات اپی‌ژنتیک می‌شود(28). با این وجود، مطالعات دیگری نشان دادند ورزش از طریق کاهش استرس اکسیداتیو، بهبود عملکرد میانجی‌های عصبی مانند سروتونین و نورآدرنالین و BDNF و عملکرد محور هیپوتالاموسی - هیپوفیزی - آدرنالی (Hypothalamic-pituitary-adrenal: HPA) به کاهش رفتارهای اضطرابی کمک می‌کند(30،29). در مطالعات حیوانی نظرات متناقضی در مورد تأثیر ورزش بر اضطراب وجود دارد. در حالی که برخی مطالعات کاهش رفتارهای شبه اضطراب را به‌دنبال ورزش را گزارش کرده‌اند(31،30،21)، نتایج مطالعه‌ای دیگر از اثرات استرس‌زای ورزش حکایت دارد(32). به‌نظر می‌رسد اثرات ورزش حاد می‌تواند عکس اثرات ورزش مزمن باشد و آسیب بافتی ناشی از استرس اکسیداتیو در لیپیدها و پروتئین‌های مغز به دنبال تمرین شدید می‌تواند در بروز این نتایج متناقض نقش داشته باشد. برنامه‌های ورزشی حاد و با شدت بالا می‌توانند اختلال در جنبه‌های مختلف عملکرد مغز را به دنبال داشته باشند(33). در مطالعه‌ای که به منظور بررسی اثرات تمرین هشت هفته‌ای با شدت بالا در موش‌های صحرایی دیابتی صورت گرفت، کاهش رفتارهای شبه اضطرابی در آزمون‌های ماز به‌علاوه‌ای شکل مرتفع (Elevated plus maze: EPM) و میدان باز مشاهده شد(34). با این وجود، این برنامه ورزشی نتوانست منجر به بهبود حافظه در موش‌های صحرایی دیابتی شود(35). در مطالعه دیگری که بر روی موش‌های صحرایی نر صورت گرفت، ورزش با شدت بالا تأثیر کم‌تری بر بهبود اضطراب و افسردگی در مقایسه با ورزش با شدت پایین داشت(36). برنامه ورزشی استفاده شده در مطالعه حاضر تنها منجر به کاهش نسبی رفتارهای شبه اضطراب گردید که این تغییرات از نظر آماری معنی‌دار نبود. احتمالاً مدت زمان هر دوره ورزشی در روز سبب بروز پدیده خستگی و ممانعت از رسیدن به پاسخ معنی‌دار شده است.

در مطالعه حاضر، القاء استرس منجر به کاهش خاموشی ترس شد. اگر چه ورزش با شدت بالا منجر به بهبود نسبی خاموشی ترس شد، این تغییر از نظر آماری معنی‌دار نبود. استرس‌های با منشأ روانی یا جسمی از

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-08]

طریق آسیب پایدار در مدارهای نوروبیولوژیک مرتبط با یادگیری و حافظه منجر به ناتوانی در فراموشی خاطرات مرتبط با ترس می‌شوند(37،38). برخلاف ترس شرطی شده، خاموشی توسط یک ناحیه خاص مغز واسطه‌گری نمی‌شود و به پلاستیسیتی درون یک شبکه عصبی وابسته است. قشر پره‌فرونتال، هیپوکمپ و خصوصاً آمیگدال در اکتساب، تثبیت و بازخوانی خاموشی ترس شرطی شده نقش دارند(39). همسو با یافته‌های مطالعه حاضر، افزایش رفتار Freezing موش‌هایی که در معرض SPS قرار گرفته بودند در آزمون ترس شرطی شده مشاهده شده است(40). مواجهه درمانی (Exposure therapy) یک نوع مداخله براساس یادگیری می‌باشد که به عنوان یک روش درمانی برای آشفتگی‌های اضطرابی کاربرد دارد. تست خاموشی ترس در حیوانات از اساس مواجهه درمانی استفاده می‌کند. انعطاف‌پذیری حافظه‌های ترس و مقاومت حافظه‌های خاموشی سبب درمان مؤفقیت‌آمیز اختلالاتی مانند PTSD می‌گردد. در حالی‌که اثرات وابسته به‌طول مدت ورزش نیز اهمیت زیادی دارند، یک دوره ورزش ارادی حین تمرین خاموشی ترس یا بلافاصله پس از آن، امکان فراموشی محرک تروماتیک را افزایش می‌دهد. یک دوره حاد ورزشی در انسان‌ها نیز منجربه افزایش خاموشی ترس می‌شود(41). BDNF نقش مهمی در خاموشی ترس بازی می‌کند و کاهش سطح BDNF در نواحی دخیل در خاموشی ترس منجر به کاهش خاموشی می‌شود. تغییرفعالیت سیستم گلوکوگورتیکوییدی و افزایش گیرنده‌های آن در استرس ایجاد شده در SPS منجر به تغییر سیگنالینگ BDNF و در نتیجه کاهش عملکرد آن می‌شود(42). ورزش هوازی به شکل حاد و مزمن به عنوان یک روش درمانی پیشنهادی غیر دارویی به‌طور چشمگیری از طریق مکانیسم‌های وابسته به BDNF بر فرایندهای یادگیری و حافظه تأثیر می‌گذارد. BDNF باعث افزایش پلاستیسیتی سیناپسی و تحریک‌پذیری نورونی شده و تثبیت حافظه خاموشی را میانجیگری می‌کند. هر دو ورزش حاد و مزمن منجر به افزایش سطح BDNF در انسان‌ها و رت‌ها شده و با افزایش نورون‌زایی منجر به بهبود توانایی‌های یادگیری و شناختی می‌شود. از آن جایی که ورزش منجر به تسهیل یادگیری و حافظه می‌شود، می‌تواند در شکل‌گیری حافظه جدید و خاموشی ترس مؤثر باشد(43). از طرفی نقش IGF-1 به عنوان یک فاکتور نوروتروفیک کلیدی در خاموشی ترس نیز مطرح می‌باشد(44). برنامه ورزشی انتخاب شده در این مطالعه، منجر به افزایش معنی دار IGF-1 سرم و افزایش نسبی BDNF در قشر پره‌فرونتال گردید، این اثرات می‌تواند در افزایش نسبی Extinction % و کاهش نسبی Freezing در تست خاموشی ترس نقش داشته باشد(44).

در این مطالعه SPS باعث‌کاهش سطح IGF-1 سرم شد. هم‌سو با مطالعه حاضر، در استرس مزمن و بیماری‌هایی نظیر افسردگی، اوتیسم و PTSD نیز کاهش میزان IGF-1 در هیپوکمپ و کورتکس مشاهده شده است(45). از سوی دیگر، ورزش‌های مقاومتی و ورزش‌های مزمن با شدت متوسط می‌توانند منجر به افزایش IGF-1 شوند(46). تأثیر مثبت ورزش‌های هوازی با شدت متوسط و بالا بر افزایش سطح IGF-1 سرم و عملکرد شناختی به جنس و نوع و طول مدت ورزش بستگی دارد(17). در توافق با یافته‌های مطالعه حاضر، ورزش منظم متوسط و شدید مقاومتی و استقامتی نیز توانست منجر به افزایش سطح IGF-1 خون شود(47،48). سطح سرمی IGF-1 عاملی مؤثر بر کاهش پاسخ‌های شبه اضطراب از طریق تأثیر بر فعالیت محور HPA می‌باشد(49). در تأیید مطالعه فوق، در مطالعه حاضر نیز تأثیر افزایش معنی‌دار IGF-1 سرم بر کاهش نسبی اضطراب مشاهده شد.

هم سو با مطالعات قبلی، در مطالعه حاضر نیز مواجهه با SPS منجر به کاهش سطح BDNF در قشر پره‌فرونتال شد(40،50). افزایش افسردگی و اضطراب ناشی از استرس با کاهش سطح BDNF در نواحی مختلف مغزی مانند هیپوکمپ و قشر پره‌فرونتال مرتبط

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-08]

است. BDNF با اثر بر عملکرد سیستم سروتونرژیک منجر به تسریع نورون‌زایی و کاهش سطح اضطراب می‌شود(40). ورزش با شدت پایین (زیر آستانه لاکتات) منجر به افزایش بیان mRNA مربوط به BDNF می‌شود، در حالی که ورزش با شدت بالا (فوق آستانه لاکتات) که منجر به افزایش لاکتات و کورتیزول خون می‌شود، کاهش BDNF را به دنبال دارد(51). افزایش سطح BDNF در ناحیه هیپوکمپ موش‌های صحرایی به دنبال ورزش شدید و متوسط گزارش شده است(52). در این مطالعه افزایش نسبی BDNF قشر پره‌فرونتال به دنبال ورزش شدید مشاهده شد، اما این افزایش معنی‌دار نبود.

القاء SPS منجر به افزایش بیان فاکتورهای Bax و Caspase-3 و کاهش بیان Bcl-2 در قشر پره‌فرونتال شد و ورزش با شدت بالا توانست منجر به کاهش معنی‌دار روند آپوپتوز شود. همسو با مطالعه حاضر، در مطالعه‌ای دیگر نیز فعال شدن آپوپتوز در آمیگدال، هیپوکمپ و قشر پره‌فرونتال به‌دنبال القاء SPS گزارش شده است(23). تأثیر مثبت ورزش با شدت متوسط و شدید بر کاهش روند آپوپتوز در ناحیه هیپوکمپ رت‌ها گزارش شده است. هر دو نوع ورزش با افزایش سطح فاکتور رشد عصبی (Nerve growth factor: NGF) منجر به کاهش آپوپتوز در هیپوکمپ می‌شوند(53). فاکتور رشد عصبی با فعال کردن مسیر برداشت رادیکال‌های آزاد باعث کاهش سطح ROS ها شده و نقش مهمی در ترمیم و محافظت بافت عصبی بازی می‌کند(54). ملک‌لو و همکاران (2022) نشان دادند، آپوپتوز ناشی از تزریق مورفین به داخل هیپوکمپ به دنبال ورزش‌های با شدت خفیف و متوسط کاهش می‌یابد، در حالی‌که ورزش شدید تاثیر معنی‌داری بر روند آپوپتوز ایجاد شده در این حیوانات ندارد(55).

مطالعه حاضر نشان داد ورزش تردمیل با شدت بالا باعث بهبود تغییرات رفتاری (اضطراب) و مولکولی (IGF-1 و BDNF) و کاهش روند آپوپتوز در قشر پره‌فرونتال به دنبال SPS شد. ورزش با شدت بالا نقش مثبتی در بهبود آسیب‌های ناشی از SPS دارد. با این وجود، طول مدت برنامه ورزشی انتخاب شده مناسب به نظر نمی‌رسد و بهتر است در مطالعات بعدی از این شدت ورزشی در بازه زمانی کوتاه‌تری استفاده شود. بررسی بیان فاکتورهای مرتبط با آپوپتوز در سطح mRNA و در یک ناحیه از مغز از محدودیت‌های مطالعه حاضر به شمار می‌آید. در تحقیقات آینده علاوه بر بررسی نحوه تغییرات در سطح پروتئین و در نواحی دیگر مغز، تغییرات بافتی نیز مطالعه گردد.

سپاسگزاری

این مقاله مستخرج ازپایان‌نامه‌های مصوب به شماره 6682 متعلق به دانشجوی رشته پزشکی آقای مهدی جهاندار و شماره 6683 متعلق به دانشجوی رشته پزشکی آقای ژوبین کلانتری می‌باشد که از محل معاونت تحقیقات و فن‌آوری دانشگاه علوم پزشکی مازندران (مرکز تحقیقات ایمونوژنتیک) تأمین اعتبار گردیده است. بدین‌وسیله از همکاری معاونت محترم تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی مازندران و مرکز تحقیقات ایمونوژنتیک قدردانی می‌گردد.

References

1. Tseilikman V, Komelkova M, Lapshin M, Alliluev A, Tseilikman O, Karpenko M, et al. High and low anxiety phenotypes in a rat model of complex post-traumatic stress disorder are associated with different alterations in regional brain monoamine neurotransmission. Psychoneuroendocrinology 2020; 117: 104691.
2. Meiser-Stedman R, McKinnon A, Dixon C, Boyle A, Smith P, Dalgleish T. A core role for cognitive processes in the acute onset and maintenance of post-traumatic stress in

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-08]

children and adolescents. J Child Psychol Psychiatry 2019; 60(8): 875-884.
3. Lee B, Choi GM, Sur B. Silibinin prevents depression-like behaviors in a single prolonged stress rat model: the possible role of serotonin. BMC Complement Med Ther 2020; 20: 70.
4. Mahan AL, Ressler KJ. Fear conditioning, synaptic plasticity and the amygdala: implications for posttraumatic stress disorder. Trends Neurosci 2012; 35(1): 24-35.
5. Vancampfort D, Richards J, Stubbs B, Akello G, Gbiri CA, Ward PB, et al. Physical activity in people with posttraumatic stress disorder: A systematic review of correlates. J Phys Act Health 2016; 13(8): 910-918.
6. Wang R, Holsinger RD. Exercise-induced brain-derived neurotrophic factor expression: therapeutic implications for Alzheimer's dementia. Ageing Res Rev 2018;48:109-121.
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. Eadie BD, Redila VA, Christie BR. Voluntary exercise alters the cytoarchitecture of the adult dentate gyrus by increasing cellular proliferation, dendritic complexity, and spine density. J Comp Neurol 2005; 486(1): 39-47.
9. Anderson EH, Shivakumar G. Effects of exercise and physical activity on anxiety. Front Psychiatry 2013; 4: 27.
10. Voss MW, Nagamatsu LS, Liu-Ambrose T, Kramer AF. Exercise, brain, and cognition across the life span. J Appl Physiol (1985) 2011; 111(5): 1505-1513.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. Levada OA, Troyan AS. Insulin-like growth factor-1: a possible marker for emotional and cognitive disturbances, and treatment effectiveness in major depressive disorder. Ann Gen Psychiatry 2017; 16(1): 38.
15. Rabiee A, Krüger M, Ardenkjær-Larsen J, Kahn CR, Emanuelli B. Distinct signalling properties of insulin receptor substrate (IRS)-1 and IRS-2 in mediating insulin/IGF-1 action. Cell Signal 2018;47:1-15.
16. Bondy CA, LEE WH. Patterns of insulin-like growth factor and IGF receptor gene expression in the brain: functional implications. Ann N Y Acad Sci 1993; 692(1): 33-43.
17. Stein AM, Silva TMV, Coelho FGdM, Arantes FJ, Costa JLR, Teodoro E, et al. Physical exercise, IGF-1 and cognition A systematic review of experimental studies in the elderly. Dement Neuropsychol 2018; 12(2): 114-122.
18. Alani B, Maghsoudi N, Khatibi A, Noureddini M, Asefifar F, Shams J. Study of the variations in apoptotic factors in

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-08]

hippocampus of male rats with posttraumatic stress disorder. Adv Biomed Res 2013; 2: 42.

19. Collins B, Biddle M, Wood DR, Boyapati S, Barth M, Jeun C, et al. The role of avoidance in modulating single prolonged stress effects on emotional memory in male and female rats. Behav Brain Res 2023; 452: 114579.
20. Ahmadi Veshki M, Mohammadi M, Seyedpour P. Effects of Moderate Treadmill Exercise on Anxiety and Serum Corticosterone and IGF-1 Levels in A Rat Model of Post-Traumatic Stress Disorder. J Mazandaran Univ Med Sci 2022; 31(205): 1-16 (Persian).
21. 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.
22. Michopoulos V, Powers A, Gillespie CF, Ressler KJ, Jovanovic T. Inflammation in Fear- and Anxiety-Based Disorders: PTSD, GAD, and Beyond. Neuropsychopharmacology 2017; 42(1): 254-270.
23. Tong L, Li M-D, Nie P-Y, Chen Y, Chen Y-L, Ji L-L. miR-132 downregulation alleviates behavioral impairment of rats exposed to single prolonged stress, reduces the level of apoptosis in PFC, and upregulates the expression of MeCP2 and BDNF. Neurobiol Stress 2021; 14: 100311.
24. Yin J-B, Liu H-X, Shi W, Ding T, Hu H-Q, Guo H-W, et al. Various BDNF administrations attenuate SPS-induced anxiety-like behaviors. Neurobiol Stress 2022; 788: 136851.
25. Miller MW, Sadeh N. Traumatic stress, oxidative stress and post-traumatic stress disorder: neurodegeneration and the accelerated-aging hypothesis. Mol Psychiatry 2014; 19(11): 1156-1162.
26. Vanderheyden WM, Kehoe M, Vanini G, Britton SL, Koch LG. Rat models for low and high adaptive response to exercise differ for stress-related memory and anxiety. Physiol Rep 2021; 9(4): e14716.
27. Chekroud SR, Gueorguieva R, Zheutlin AB, Paulus M, Krumholz HM, Krystal JH, et al. Association between physical exercise and mental health in 1· 2 million individuals in the USA between 2011 and 2015: a cross-sectional study. lancet Psychiatry 2018; 5(9): 739-746.
28. Kawamura T, Muraoka I. Exercise-induced oxidative stress and the effects of antioxidant intake from a physiological viewpoint. Antioxidants 2018;7(9):119.
29. Illesca-Matus R, Ardiles NM, Munoz F, Moya PR. Implications of Physical Exercise on Episodic Memory and Anxiety: The Role of the Serotonergic System. Int J Mol Sci 2023; 24(14): 11372.
30. 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.
31. Mohammadi M, Zare Z. Effects of treadmill exercise on cognitive functions and anxiety-related behaviors in ovariectomized diabetic rats. Physiol Behav 2020; 224: 113021.
32. 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-

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-08]

traumatic stress disorder (PTSD). World J Biol Psychiatry 2013; 14(5): 403-409.

33. Radak Z, Chung HY, Koltai E, Taylor AW, Goto S. Exercise, oxidative stress and hormesis. Ageing Res Rev 2008;7(1):34-42.
34. Borrega-Mouquinho Y, Sánchez-Gómez J, Fuentes-García JP, Collado-Mateo D, Villafaina S. Effects of high-intensity interval training and moderate-intensity training on stress, depression, anxiety, and resilience in healthy adults during coronavirus disease 2019 confinement: a randomized controlled trial. Front Psychol 2021; 12: 643069.
35. Orumiyehei A, Khoramipour K, Rezaei MH, Madadizadeh E, Meymandi MS, Mohammadi F, et al. High-intensity interval training-induced hippocampal molecular changes associated with improvement in anxiety-like behavior but not cognitive function in rats with type 2 diabetes. Brain Sci 2022; 12(10): 1280.
36. Otsuka T, Nishii A, Amemiya S, Kubota N, Nishijima T, Kita I. Effects of acute treadmill running at different intensities on activities of serotonin and corticotropin-releasing factor neurons, and anxiety-and depressive-like behaviors in rats. Behav Brain Res 2016; 298(ptB): 44-51.
37. Garfinkel SN, Abelson JL, King AP, Sripada RK, Wang X, Gaines LM, et al. Impaired contextual modulation of memories in PTSD: an fMRI and psychophysiological study of extinction retention and fear renewal. J Neurosci 2014; 34(40): 13435-13443.
38. Kurilova E, Sidorova M, Tuchina O. Single Prolonged Stress Decreases the Level of Adult Hippocampal Neurogenesis in C57BL/6, but Not in House Mice. Curr Issues Mol Biol 2023; 45(1): 524-537.
39. Orsini CA, Maren S. Neural and cellular mechanisms of fear and extinction memory formation. Neurosci Biobehav Rev 2012; 36(7): 1773-1802.
40. Chang S-H, Yu YH, He A, Ou CY, Shyu BC, Huang ACW. BDNF protein and BDNF mRNA expression of the medial prefrontal cortex, amygdala, and hippocampus during situational reminder in the PTSD animal model. Behav Neurol 2021; 2021: 1-13.
41. Moya NA, Tanner MK, Smith AM, Balolia A, Davis JK, Bonar K, et al. Acute exercise enhances fear extinction through a mechanism involving central mTOR signaling. Neurobiol Learn Mem 2020; 176: 107328.
42. Kataoka T, Fuchikami M, Nojima S, Nagashima N, Araki M, Omura J, et al. Combined brain-derived neurotrophic factor with extinction training alleviate impaired fear extinction in an animal model of post-traumatic stress disorder. Genes Brain Behav 2019; 18(7): e12520.
43. Jacquart J, Roquet RF, Papini S, Powers MB, Rosenfield D, Smits JA, et al. Effects of acute exercise on fear extinction in rats and exposure therapy in humans: null findings from five experiments. J Anxiety Disord 2017; 50: 76-86.
44. Maglio LE, Noriega-Prieto JA, Maroto IB, Martin-Cortecero J, Muñoz-Callejas A, Callejo-Móstoles M, et al. IGF-1 facilitates extinction of conditioned fear. Elife 2021; 10: e67267.
45. Zegarra-Valdivia JA. Insulin-like growth factor type 1 and its relation with neuropsychiatric disorders. Medwave 2017; 17(7): e7031.
46. Sundari LPR, Ar NLKA. Regular Physical Exercise Increase of Growth Hormone (GH) and Insulin-Like Growth Factor-1 (IGF-1)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-08]

Activity in Elderly Improve the Aging Process and Quality of Life: A Mini Review. Biomed Pharmacol J 2022; 15(2): 883-890.

47. 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.
48. Shanazari Z, Faramarzi M, Banitalebi E, Hemmati R. Effect of moderate and high-intensity endurance and resistance training on serum concentrations of MSTN and IGF-1 in old male Wistar rats. Horm Mol Biol Clin Investig 2019; 38(2): 20180066.
49. 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.
50. Zhao M, Wang W, Jiang Z, Zhu Z, Liu D, Pan F. Long-term effect of post-traumatic stress in adolescence on dendrite development and H3K9me2/BDNF expression in male rat hippocampus and prefrontal cortex. Front Cell Dev Biol 2020; 8: 682.
51. Okamoto M, Mizuuchi D, Omura K, Lee M, Oharazawa A, Yook JS, et al. High-intensity intermittent training enhances spatial memory and hippocampal neurogenesis associated with BDNF signaling in rats. Cereb Cortex 2021; 31(9): 4386-4397.
52. Soori Z, Heyrani A, Souri R. Comparison of the effects of exercise intensity on learning, spatial memory and anxiety behaviors in rats with motion impairment. Journal of Sports and Motor Development and Learning. 2018; 9(4): 667-682 (Persian).
53. Bonanni R, Cariati I, Tarantino U, D'Arcangelo G, Tancredi V. Physical exercise and health: a focus on its protective role in neurodegenerative diseases. J Funct Morphol Kinesiol 2022; 7(2): 38.
54. Chae C-H, Kim H-T. Forced, moderate-intensity treadmill exercise suppresses apoptosis by increasing the level of NGF and stimulating phosphatidylinositol 3-kinase signaling in the hippocampus of induced aging rats. Neurochem Int 2009; 55(4): 208-213.
55. Malekloo R, Nematollahi S, Vafaei AA, Rashidy-Pour A. Effects of different intensities of treadmill exercise on cued fear extinction failure, hippocampal BDNF decline, and Bax/Bcl-2 ratio alteration in chronic-morphine treated male rats. Behav Brain Res 2022; 421: 113732.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-08]