مقاله تحقیقی

مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل
دوره هفدهم، شماره 12، آذر 1394، صفحه 46-40

تاثیر ورزش با استروژن در کاهش رفتارهای شبه اضطرابی در موشهای سوری اوارکتومی شده

راحله علی محمدی (MSc) [1]، سودابه نادری (MSc)[1]، محمد الله توکلی (PhD)[1*]

1-مرکز تحقیقات فیزیولوژی و فارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان

دریافت: 93/12/20، اصلاح:94/2/16، پذیرش:94/5/7

خلاصه

سابقه و هدف: اضطراب یکی از نشانه های یائسگی است که به دلیل توقف فعالیت تخمدان ها می باشد و موجب افزایش شدت علائم وازوموتور در دوران یائسگی می شود. این مطالعه به منظور مقایسه اثر ورزش روی اضطراب در موش های سوری اوارکتومی شده با استروژن انجام شد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه تجربی بر روی 28 سر موش سوری با وزن تقریبی (35-25 گرم) که به 4 گروه 7 تایی اوارکتومی، اوارکتومی+ورزش، اوارکتومی+استروژن (استرادیول والرات با دوز 40 mg/kg) و اوارکتومی+ترکیب ورزش و استروژن تقسیم شدند. نخست حیوانات اوارکتومی شدند و یک هفته پس از اوارکتومی موش ها روی یک تردمیل به مدت 30 دقیقه در یک روز، برای 5 روز در هفته، به مدت 4 هفته با شدت متوسط دوانده شدند. بعد از 4 هفته، با دستگاه ماز بعلاوه ای شکل (Elevated plus-maze) میزان اضطراب در حیوانات تعیین شد.

یافته ها: در این مطالعه استروژن (22/13±4/72) در مقایسه با گروه اوارکتومی (4/91±3/18) درصد زمان ورود به بازوی باز (OAT%) را به طور معنی داری افزایش داد (p<0/05). ترکیب استرروژن و ورزش (46/19±6/82) در مقایسه با گروه اوارکتومی (4/91±3/18) درصد زمان ورود به بازوی باز (OAT%) را به طور معنی داری افزایش داد (p<0/001). ولی اختلاف معنی داری بین ورزش و استروژن مشاهده نشد. همچنین ورزش به تنهایی (24/54±3/18) در مقایسه با گروه اوارکتومی (13/79±3/23) درصد دفعات ورود حیوان به بازوی باز(OAE%) را افزایش داد (p<0/05). درصد دفعات ورود حیوان به بازوی باز(OAE%) در گروه های استروژن، ورزش و ترکیب استروژن و ورزش به ترتیب برابر با 30/61±1/25، 24/54±3/18و 46/08±1/04 بود که اختلاف معنی داری را بین این گروه ها نشان نداد. اما استروژن و ترکیب استروژن و ورزش درصد دفعات ورود حیوان به بازوی باز (OAE%) را در مقایسه با گروه اوارکتومی به طور معنی داری افزایش دادند(p<0/001).

نتیجه گیری: یافته های این مطالعه نشان داد که ورزش همانند استروژن باعث کاهش اضطراب ناشی از اوارکتومی در موش های سوری می شود.

واژه‌های کلیدی: استروژن، ورزش، اضطراب، یائسگی.

مقدمه

با افزایش سن، تخمدانهای زنان قابلیت پاسخدهی خود را نسبت به گنادوتروپین‌ها از دست می‌دهند و عملکرد آنها کاهش می یابد. در نتیجه چرخه قاعدگی دیگر رخ نمیدهد، حالتی که از آن به عنوان یائسگی یاد می شود و سبب پایین آمدن هورمون های جنسی و بالارفتن سطح هورمون های محرک فولیکولی و لوتئینیزان (FSH و LH) می گردد (2و1). کاهش استروژن به ویژه در زنان پس از یائسگی منجر به مشکلاتی مانند گرگرفتگی، تعریق شبانه، خستگی، زودرنجی، لرزش، اختلالات حافظه، کاهش حافظه و سرعت پردازش مغز، سرگیجه، اضطراب و افسردگی می شود که برخی از این نشانه ها در بین زنان یائسه پیشرفت می کند(3). یکی از رایج ترین اختلالاتی که در دوران یائسگی بروز می کند، اضطراب می باشد(3). اضطراب به عنوان یک انگیزش و احساس طبیعی و یک جزء سازشی از پاسخ استرسی حاد می باشد و در شرایطی بروز می کند که انسجام فردی در خطر است. با این وجود چنانچه اضطراب در شدت یا مزمن بودن نامتعادل گردد یا با هر نوع خطر حاد همراه شود دیگر به عنوان یک پاسخ غیرسازشی تلقی می گردد یا حتی می تواند به عنوان یک بیماری روانی در نظر گرفته شود (4). از طرف دیگر اضطراب باعث افزایش شدت سایر علائم وازوموتور در دوران یائسگی می گردد(5). فاکتورهای زیادی همچون نحوه زندگی، ژنتیک، جنسیت و سطح هورمونها خصوصا هورمون های جنسی در ایجاد اضطراب نقش دارند (4و3). تحقیقات نشان داده اند شیوع اضطراب در زنان بیش از مردان می باشد. طبق تحقیقات اخیر شیوع اضطراب در زنان 30/5 % و در مردان 19/2% می باشد (6). همچنین سطح بالای هورمون استروژن میزان اضطراب را کاهش می دهد (7و6). گزارش شده است که زنان پس از یائسگی به علت پایین آمدن سطح استروژن دچار اختلالاتی از جمله اضطراب می شوند(8). اضطراب ناشی از یائسگی با درمان های جایگزین با استروژن بهبود می یابد(10و9). اما استفاده طولانی مدت از استروژن در زنان یائسه خطر آندومتریوز، سرطان سینه و بیماری های قلبی عروقی را افزایش می دهد (12و11). امروزه محققان به دنبال یافتن درمان جایگزینی برای استروژن هستند که ضمن بهره مندی از فواید آن از عوارض ناشی از مصرف استروژن های صناعی پیشگیری کنند. یکی از مهمترین اثرات ورزش طولانی مدت بهبود حافظه و جلوگیری از اختلالاتی همانند اضطراب

▣ این مقاله حاصل بخشی از طرح تحقیقاتی مصوب به شماره 9/2331 معاونت آموزشی و پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان می باشد.

* مسئول مقاله: دکتر محمد الله توکلی

آدرس: رفسنجان، دانشگاه علوم پزشکی، مرکز تحقیقات فیزیولوژی و فارماکولوژی. تلفن: 0391 -5234003

E-mail: allahtavakoli@gmail.com

[DOR: 20.1001.1.15614107.1394.17.12.6.5]

[DOI: 10.22088/jbums.17.12.40]

است(13). مطالعات نشان داده اند که ورزش به فرونشاندن احساسات منفی و القاء احساسات مثبت در حالات خلقی کمک می کند. به طوری که ورزش منظم می تواند باعث بهبود اختلالاتی همانند استرس و اضطراب شود (14). گزارش شده است که ورزش در موش های سوری و صحرایی باعث افزایش نوروژنز در ژیروس دنتیت در هیپوکمپ می شود که در تنظیم فرآیندهای اضطرابی نقش دارد (15). Patki و همکارانش انجام دادند، دریافتند که ورزش ملایم با تردمیل در موش ها، رفتارهای شبه اضطرابی را با اثر بر هیپوکمپ کاهش می دهد (16). Greenwood و همکارانش نیز بیان کردند که ورزش باعث افزایش مقاومت در برابر استرس های محیطی وارده می شود (17). علاوه بر این ورزش منظم با مکانیسم های استرسی درونزاد مقابله می کند و در نتیجه اندام های بدن را در برابر اثرات زیان بار استرس محافظت می کند. همچنانکه Binder و همکارانش نیز نشان دادند که موش های سوری که در مدت 4 هفته ورزش اختیاری داشتند، زمان بیشتری را در بازوی باز پلاس میز گذراندند. بنابراین میزان رفتارهای اضطرابی در آنها کاهش یافت(18). بنابراین با توجه به اثرات ورزش در کاهش میزان اضطراب و همچنین نداشتن عوارض ناشی از مصرف استروژن های شیمیایی، این مطالعه به منظور بررسی تاثیر ورزش در کاهش میزان اضطراب موش های سوری اوارکتومی شده و مقایسه اثر آن با استروژن می باشد.

مواد و روش‌ها

حیوانات: در این مطالعه تجربی از 28 سر موش سوری ماده در محدوده وزنی 35-25 گرم استفاده شد. موش‌ها در 4 گروه 7 تایی در قفس‌های جدا و در اتاقی تحت شرایطی آرام و با حداقل استرس و در شرایط 12 ساعت روشنایی و 12 ساعت تاریکی و حرارت1±21 درجه سانتیگراد نگهداری شدند. دسترسی به آب و غذا آزاد بود. کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان انجام مطالعه مذکور را تایید نمود. گروه ها شامل:

اووارکتومی شده: در این گروه ابتدا موشها اووارکتومی شده سپس درطول یک ماه سالین با دوز 1 ml/kg گاواژ شد.

اووارکتومی شده+استروژن: در این گروه ابتدا موشها اووارکتومی شده سپس درطول یک ماه استرادیول والرات با دوز 40 µg/kg گاواژ شد.

اووارکتومی شده+ورزش: در این گروه ابتدا موشها اووارکتومی شده سپس در طول یک ماه ورزش با استفاده از دستگاه تردمیل با سرعت 18 m/min، 5 روز در هفته انجام شد.

اووارکتومی شده+ورزش+استروژن: در این گروه ابتدا موشها اووارکتومی شده سپس در طول یک ماه ورزش با استفاده از دستگاه تردمیل با سرعت18 m/min، 5 روز در هفته به همراه گاواژ استرادیول والرات با دوز 40 µg/kg انجام شد (20و19).

داروها: داروی مورد استفاده شامل استرادیول والرات، تولید شده شرکت داروسازی ابوریحان–ایران بود.

روش ایجاد اوارکتومی (القاء یائسگی): ابتدا موش را وزن کرده و 90 mg/kg داروی بیهوشی کتامین به همراه 4/5 mg/kg داروی زایلازین به صورت داخل صفاقی تزریق کرده و بعد از بیهوشی کامل، ناحیه شکمی حیوان تراشیده، سپس محل جراحی را استریل کرده، طرفین بخش شکمی بین دو پستان 2 و 3 کنار عضله ران موش را شکاف داده، تخمدان را پیدا کرده و با دستگاه کوتر لوله رحمی را سوزانده و تخمدان (بافت فولیکولی و قرمز رنگ متصل به لوله اویداکت) را به آهستگی جدا کرده و خارج می‌کنیم. بعد از آن لایه داخلی و خارجی را جداگانه بخیه کرده و در آخر 22000 µ.i/kg پنی‌سیلین به عضله ران موش تزریق کرده و حیوان را به قفس بر گردانده شد تا به هوش آید(21و20).

ارزیابی صحت انجام اوارکتومی: بعد از گذشت 3 روز به مدت 6 روز اسمیر واژن حیوان را گرفته (بوسیله بالب چند قطره نرمال سالین به واژن موش اضافه کرده و آن را خارج نمودیم و سپس بر روی لام قرار داده به حالت اسمیر آن‌را پخش نموده بوسیله میکروسکوپ آن‌را مشاهده کردیم) در صورت مشاهده نشدن طرح سرخسی جراحی اوارکتومی صحیح انجام شد(21).

ورزش جسمانی: برای ورزش حیوانات از دستگاه تردمیل (دوی برقی) (ساخت کمپانیITTC life science) استفاده شد. با عادت دادن حیوانات جهت دویدن به مدت دو روز با سرعت 9-6 متر بر دقیقه خواهند دوید (22). پروتکل ورزش به این ترتیب بود که روزانه با سرعت 18 متر بر دقیقه و بمدت نیم ساعت ورزش انجام شد. حیوانات گروه ورزش 5 روز در هفته و بمدت 4 هفته ورزش کردند. گروه های ورزش نکرده نیز مثل گروه هایی که ورزش کردند روی تردمیل خاموش قرار گرفتند. به منظور بررسی استرسی که ممکن است بوسیله تردمیل ایجاد شود وزن حیوانات هر سه روز اندازه گیری شد(19).

تست رفتار شبه اضطرابی: برای سنجش اضطراب مدل رفتاری ماز بعلاوه ای شکل (Elevated plus- maze) مورد استفاده قرار گرفت. (شکل1). این ارزیابی براساس مدلی که توسط Pellow و همکارانش برای اولین بار ارائه شد صورت گرفت. این ابزار از جنس چوب و دارای چهار بازو به شکل علامت مثبت+ است. ابعاد راهروی باز و بسته 10×50 و دو طرف و انتهای راهروی بسته دیواره ای به بلندی 40 cm دارد که برای جلوگیری از افتادن موشها در دو طرف و انتهای راهروی باز لبه ای به ارتفاع یک سانتی متر از جنس شیشه نصب گردیده است. چهار راهرو به یک محدوده مرکزی به ابعاد 10×10 سانتی متر منتهی می شوند. ماز توسط پایه هایی در ارتفاع50 cm از سطح زمین قرار گرفت. موش‌ها درون محدوده مرکزی ماز قرار داده شدند، به طوری که رو به یک راهروی باز قرار گیرند. نور مناسب توسط یک لامپ 100 واتی که در ارتفاع 120 سانتی متری از مرکز ماز قرار داشت، تامین شد. در مدت 5 دقیقه ای که حیوان آزادانه در قسمت های مختلف ماز حرکت می کرد، تعداد دفعاتی که حیوان وارد راهروی باز می شد ؛ تعداد دفعاتی که حیوان وارد راهروی بسته می شد؛ مدت زمانی که حیوان در راهروی باز باقی می ماند؛ و نهایتا مدت زمانی که حیوان در راهروی بسته Plus- maze باقی می ماند به روش فیلمبرداری اندازه گیری شد (23). منظور از ورود به راهروی باز یا بسته هنگامی است که هر چهار پا حیوان در راهروی مورد نظر قرار می گرفت. زمان گذرانده شده در هر راهرو نیز بر همین اساس محاسبه شد. برای هر حیوان درصد ورود به راهروی باز و درصد زمان گذرانده شده در راهروی باز به طریق زیر محاسبه شد:

$$OAE\% = \left(\frac{OAE}{OAE + CAE}\right) \times 100$$

$$OAT\% = \left(\frac{OAT}{OAT + CAT}\right) \times 100$$

[DOR: 20.1001.1.15614107.1394.17.12.6.5]
[DOI: 10.22088/jbums.17.12.40]

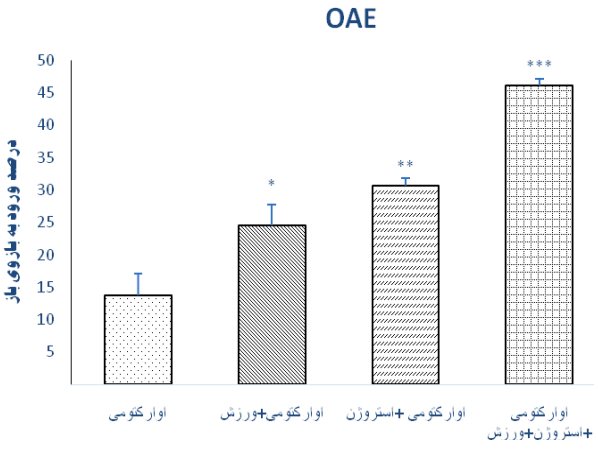
افزایش معنی دار یکی از دو پارامتر فوق نشان دهنده کاهش اضطراب است اگر چه فاکتور OAE% نسبت به فاکتور OAT% دارای حساسیت کمتری در ثبت رفتار اضطرابی و یا ضد اضطرابی حیوان است (24). برای مقایسه داده ها از آنالیز واریانس یک طرفه (ANOVA) و سپس آزمون توکی (Tukey Post-hoc) استفاده شد و $p<0/05$ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

اثر ورزش بر رفتارهای شبه اضطرابی: ورزش (2313.79±3/18)، فاکتور OAE% (درصد تعداد دفعات ورود حیوانات مختلف به بازوی باز) را به طور معنی داری در مقایسه با گروهی که فقط اوارکتومی شده اند (24/54±3/18) افزایش داد ($p<0/05$*) (نمودار 1) که نشان دهنده اثرات ضد اضطراب ورزش است. اما بین گروه ورزش با استروژن اختلاف معنی داری مشاهده نشد.

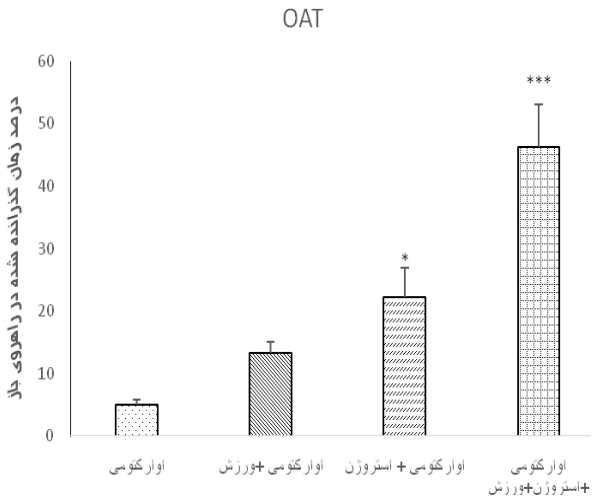
اثر استروژن بر رفتارهای شبه اضطراب: گاواژ استرادیول والرات در دوز(40 µg/kg) نشان داد که این دارو (22/13±4/72) توانسته است فاکتور OAT% را به طور معنی داری در مقایسه با گروه اوارکتومی (4/791±3/18) افزایش دهد ($p<0/05$) (نمودار 2). همچنین استروژن (30/61±1/25) فاکتور OAE% را به طور معنی داری در مقایسه با گروه اوارکتومی (13/79±3/23) افزایش داد ($p<0/01$). که نشان دهنده اثرات ضداضطراب این دارو است،اما در مقایسه با گروه ورزش اختلاف معنی داری مشاهده نشد.

اثر ورزش به همراه استروژن بر رفتارهای شبه اضطراب: گاواژ استرادیول والرات در دوز (40 µg/kg) به همراه ورزش (46/19±6/82) تفاوت معنی داری را در فاکتور OAT% نسبت به گروه اوارکتومی (4/91±3/18) نشان داد ($p<0/001$). همچنین گاواژ استرادیول والرات در دوز(40 µg/kg) به همراه ورزش (46/08±1/04) فاکتور OAE% را به طور معنی داری در مقایسه با گروه اوارکتومی (13/79±3/23) افزایش داد ($p<0/001$). که نشان دهنده افزایش اثرات ضد اضطراب این دو باهم است. همچنین بین گروه ترکیب ورزش و استروژن با گروه های استروژن به تنهایی و ورزش به تنهایی اختلاف معنی داری مشاهده نشد.



نمودار1. اثر ورزش، استروژن و ترکیب استروژن و ورزش بر فاکتور OAE% داده ها به صورت Mean±SEM بیان شده است(N=7).

***($p<0/05$). **($p<0/01$) و ***($p<0/001$) نسبت به گروه اوارکتومی**



نمودار 2. اثر ورزش، استروژن و ترکیب استروژن و ورزش بر فاکتور OAT% داده ها به صورت Mean±SEM بیان شده است (N=7).

*** ($p<0/05$) و ***($p<0/001$) نسبت به گروه اوارکتومی**

بحث و نتیجه گیری

یافته های این مطالعه نشان داد که ورزش به تنهایی توسط تردمیل با سرعت 18 متر بر دقیقه و بمدت نیم ساعت هر روز تا 5 روز در هفته و به مدت 4 هفته، رفتارهای شبه اضطرابی ناشی از اوارکتومی را فقط در فاکتور OAE% کاهش داد که این اثرات با اثرات استروژن قابل مقایسه بود . اما مصرف همزمان استروژن به همراه ورزش اثرات قابل توجه ای بر کاهش رفتارهای شبه اضطرابی حیوانات داشت به طوریکه درمقایسه با مصرف جداگانه ی استروژن و یا ورزش به تنهایی ، اثرات ضداضطرابی بسیار بیشتری در هر دو فاکتور OAE% و OAT% مشاهده شد. کاهش اضطراب به دنبال ورزش می تواند از تغییرات در هیپوکمپ ناشی شود. در جوندگان بالغ ورزش دویدن تعداد نورون های تحریکی جدید را در ژیروس دنتیت افزایش می دهد. همچنین دویدن تولید شاخه های دندریتی بیشتر را روی نورون های تحریکی در سرتاسر مدار هیپوکمپ تحریک می کند. هیپوکمپ شکمی در جوندگان در پردازش احساسات، همچون تنظیم استرس و اضطراب دخالت دارد (25). گزارش شده است که ورزش در موش های سوری و صحرایی باعث افزایش نوروژنز در ژیروس دنتیت در هیپوکمپ می شود که این نیز باعث افزایش فعالیت فاکتورهای رشد همانند IGF1 و فاکتور نوروتروفیک مشتق شده از مغز می گردد که در تنظیم فرایندهای اضطرابی نقش دارد(15). یافته های اخیر نشان داده است، موش هایی که به مدت 5 هفته با تردمیل ورزش داده شدند، سطح هورمون های ACTH و کورتیکواسترون در آنها کاهش یافته و متعاقبا میزان رفتارهای شبه اضطرابی نیز در آنها کاهش یافت(26). ورزش باعث افزایش کنترل محور هیپوفیز-هیپوتالاموس در پاسخ به استرسور های بعدی میگردد. تغییرات همراه با ورزش در پاسخ محور هیپوفیز-هیپوتالاموس به استرس میتواند در نتیجه تغییر در رهایی هورمون کورتیکواسترون، پایان دهی پاسخ این هورمون یا هر دو باشد. تغییر در رهایی هورمون کورتیکواسترون از غده آدرنال می تواند در نتیجه تغییر در حساسیت غده آدرنال به هورمون ادرنوکورتیکوتروپیک (ACTH) یا تغییر در رهایش ACTH از هیپوفیز باشد (27). این درحالی است که تحقیقات نشان داده اند که استروژن نیز از طریق اثر بر امیگدال و هیپوکمپ

[DOR: 20.1001.1.15614107.1394.17.12.6.5]
[DOI: 10.22088/jbums.17.12.40]

باعث کاهش اضطراب می گردد (29و28). همچنین استروژن با اثر برگیرنده E2 بـر محورهیپوتـالاموس-هیپـوفیز-آدرنـال باعـث کـاهش اضـطراب و اسـترس میگردد(30). همسو با مطالعـات مـا، FULK و همکـارانش در مطالعـه ای اثـر ورزش با تردمیل را به طوریکه روزی 45 دقیقه و برای 5 روز در هفته به مدت ده هفته با شدت متوسط اجرا می شد بر رفتارهای شبه اضطرابی در رتها سنجیدند و نشان دادند که این نوع ورزش باعث کاهش رفتارهای شبه اضـطرابی شـد (31). Uysal و همکارانش نشان دادند که ورزش بـا تردمیـل در موشـهای صـحرایی باعث کاهش میزان پلاسمایی کورتیکواسترون و در نتیجه کاهش اضـطراب مـی شود(32). همچنین ورزش با یکسری اثرات فیزیولوژیک و رفتاری همراه است که شامل بهبود یادگیری، کاهش رفتارهای اضـطرابی، نـوروژنز، آنژیـوژنز، افـزایش فاکتورهای نوروتروفیک و تغییر در چندین ملکول سـیگنالی مهـم مـی شـود بـه طوریکه در مطالعه ای که Salam و همکارانش انجام دادند، دریافتند که 2 هفته دویدن روی چرخ در دستگاه روتارود در موش های سوری نر باعث کاهش قابـل توجه در رفتارهای شبه اضطرابی آنها شده است (33). Vollert و همکارانش نیز نشان دادند رت هایی که تحت ورزش با تردمیل قرار گرفته بودند در مقایسـه بـا رت هایی که ورزش نکرده بودند سطح هورمون کورتیکواسترون در آنها نرمال بود و رفتارهای شبه اضطرابی در آنها کاهش چشم گیری داشـت (34). همچنـین در مطالعه ای که Haydari و همکارانش انجام دادند، دریافتند کـه ورزش باعـث کاهش شدت اضطراب در موش های صحرایی می گردد(35). نتایج مطالعه ما نیز نشان داد که ورزش به تنهایی باعث کاهش رفتارهای شبه اضطرابی در موشهای سوری اوارکتومی می شد که با نتایج حاصل از سایر مطالعات همخـوانی داشـت. بنابراین با توجه به اثرات زیان بار مصرف استروژن های صناعی، ورزش می تواند جایگزین مناسبی برای استروژن پس از یائسگی باشد. نظر به اینکه ورزش زمان بندی و انواع متفاوتی دارد و همچنین اثرات متعددی بر مغز دارد پیشنهاد می شود کـه بررسـی هـای بیشـتری در مـورد نـوع ورزش و مـدت آن و تـاثیر آنهـا بـر مکانیسمهای ملکولی کاهش اضطراب در مغز انجام گیرد و نتایج آن با اسـتروژن مقایسه گردد تا بتوان نتایج را در کلینیک به کار برد.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از معاونت آموزشی و تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان به جهت تامین هزینه های مالی این تحقیق تشکر و قدردانی می گردد.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1394.17.12.6.5]
[DOI: 10.22088/jbums.17.12.40]

Effects of Exercise and Estrogen on Anxiety-like Behaviors in Ovariectomized Mice

R. Alimohammadi (MSc)[1], S. Naderi (MSc)[1], M. Allahtavakoli (PhD)[*1]

1.Physiological and Pharmacological Research Center, Rafsanjan University of Medical Sciences, Rafsanjan I.R.Iran

J Babol Univ Med Sci; 17(12); Dec 2015; PP:40-6
Received: Mar 11th 2015, Revised: May 6th 2015, Accepted: Jul 29th 2015

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Anxiety is a major symptom of menopause caused by loss of ovarian activity. Anxiety increases the intensity of vasomotor symptoms in menopausal women. This study aimed to compare the effects of exercise and estrogen on anxiety level of ovariectomized mice.

METHODS: This empirical study was conducted on 28 mice (weight: 25-35 grams) divided into four groups of seven, including ovariectomy, ovariectomy and exercise, ovariectomy and estrogen (40 mg/kg of estradiol valerate), and ovariectomy combined with exercise and estrogen. Animals were initially ovariectomized and one week later, they were placed on treadmills to run at medium intensity for 30 minutes per day. Intervention continued for five days per week, and after four weeks, anxiety was evaluated using elevated plus-maze.

FINDINGS: In this study, estrogen significantly increased the percentage of open arm entry (OAE) compared to ovariectomy group (22.13±4.72 vs. 4.91±3.18, respectively) ($p<0.05$). In addition, combination of estrogen and exercise significantly increased open arm time (OAT) compared to ovariectomy group (46.19±6.82 vs. 4.91±3.18, respectively) ($p<0.001$). However, no significant difference was observed between exercise and estrogen groups. Also, exercise alone increased OAE compared to ovariectomy group (24.54±3.18 vs. 13.79± 3.23, respectively) ($p<0.05$). Percentage of OAE in groups of estrogen, exercise and combined exercise and estrogen was 30.61±1.25, 24.54±3.18 and 46.08±1.04, respectively, which was indicative of no significant difference. However, estrogen and combined estrogen and exercise significantly increased OAE compared to ovariectomy group ($p<0.001$).

CONCLUSION: According to the results of this study, similar to estrogen, exercise could reduce the anxiety induced by ovariectomy in mice.

KEY WORDS: *Estrogen, Exercise, Anxiety, Menopause.*

Please cite this article as follows:

Alimohammadi R, Naderi S, Allahtavakoli M. Effects of Exercise and Estrogen on Anxiety-like Behaviors in Ovariectomized Mice. J Babol Univ Med Sci. 2015;17(12):40-6.

[*] **Corresponding Author: M. Allahtavakoli (PhD)**
Address: Physiological and Pharmacological Research Center, Rafsanjan University of Medical Sciences, Rafsanjan, Iran.
Tel: +98 391 5234003
E-mail: allahtavakoli@gmail.com

[DOR: 20.1001.1.15614107.1394.17.12.6.5]
[DOI: 10.22088/jbums.17.12.40]

References

1.Barrett KE ,Ganong WF. Ganong's review of medical physiology. 23rd ed. NewYork: McGraw-Hill Medical. 2010.

2.Honari N, Pourabolli I, Hakimizadeh E, Roohbakhsh A, Shamsizadeh A, Vazirinejad R, et al. Effect of vitex agnus castus extraction on anxiety-like behaviors in ovariectomized rats. J Babol Univ Med Sci. 2012;14(5):29-35.[In Persian]

3.Hardy R, Kuh D. Change in psychological and vasomotor symptom reporting during the menopause. Soc Sci Med. 2002;55(11):1975-88.

4.Millan MJ. The neurobiology and control of anxious states. Prog Neurobiol. 2003;70(2):83-244.

5.Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Gracia CR, Kapoor S, Ferdousi T. The role of anxiety and hormonal changes in menopausal hot flashes. Menopause. 2005;12(3):258-66.

6.Lim L, Ng TP, Chua HC, Chiam PC, Won V, Lee T, et al. Generalised anxiety disorder in Singapore: prevalence, co-morbidity and risk factors in a multi-ethnic population. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol. 2005;40(12):972-9.

7.Seeman MV. Psychopathology in women and men: focus on female hormones .Am J Psychiatry. 1997;154(12):1641-7.

8.Arushanian E, Chernysheva E. [A comparative evaluation of the effect of removal of the epiphysis and damage to the amygdala on the behavioral reactions of rats]. Zh Vyssh Nerv Deiat Im I P Pavlova. 1995;46(4):762-8.

9.Arpels JC. The female brain hypoestrogenic continuum from the premenstrual syndrome to menopause. A hypothesis and review of supporting data. J Reprod Med. 1996;41(9):633-9.

10.Sherwin BB. Estrogen and cognitive functioning in women: lessons we have learned. Behav Neurosci. 2012;126(1):123-7.

11.Barnabei VM, Cochrane BB, Aragaki AK, Nygaard I, Williams RS, McGovern PG, et al. Menopausal symptoms and treatment-related effects of estrogen and progestin in the Women's Health Initiative. Obstet Gynecol. 2005;105(5 Pt 1):1063-73.

12.Hammond C. Women's concerns with hormone replacement therapy--compliance issues. Fertil Steril. 1994;62(6 Suppl 2):157S-60S.

13.da Silva R, de Morais A, de Melo J, Macedo P, Costa L, Hornsby MBO. Neonatal exercise prevents anxiety-related behavior and improves episodic memory in adult but not in aged rats. FASEB J. 2015;29(Suppl 1):840.14.

14.McArthur JA, Effects of repeated voluntary or forced exercise on rat brain serotonergic systems. [Undergraduate Theses]. USA: University of Colorado. paper.843.

15.Droste SK, Gesing A, Ulbricht S, Muller MB, Linthorst AC, Reul JM. Effects of long-term voluntary exercise on the mouse hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis. Endocrinology. 2003;144(7):3012-23.

16..١٦Patki G, Solanki N, Atrooz F, Ansari A, Allam F, Jannise B, et al. Novel mechanistic insights into treadmill exercise based rescue of social defeat-induced anxiety-like behavior and memory impairment in rats. Physiol Behav. 2014;130:135-44.

17.Greenwood BN, Loughridge AB, Sadaoui N, Christianson JP, Fleshner M. The protective effects of voluntary exercise against the behavioral consequences of uncontrollable stress persist despite an increase in anxiety following forced cessation of exercise. Behav Brain Res. 2012;233(2):314-21.

18.Binder E, Droste SK, Ohl F, Reul JM. Regular voluntary exercise reduces anxiety-related behaviour and impulsiveness in mice. Behav Brain Res. 2004;155(2):197-206.

19.Ding YH, Young CN, Luan X, Li J, Rafols JA, Clark JC, et al. Exercise preconditioning ameliorates inflammatory injury in ischemic rats during reperfusion. Acta Neuropathol. 2005;109(3):237-46.

20.Clouthier S, Wicha M. Ketamine/Xylazine containing anesthesia for mouse surgery preparation. Univ Michigan Health Syst. 2012;1-2.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1394.17.12.6.5]
[DOI: 10.22088/jbums.17.12.40]

21.Emerton K, Hu B, Woo A, Sinofsky A, Hernandez C, Majeska R, et al. Osteocyte apoptosis and control of bone resorption following ovariectomy in mice. Bone. 2010;46(3):577-83.
22.Kim SE, Ko IG, Kim BK, Shin MS, Cho S, Kim CJ, et al. Treadmill exercise prevents aging-induced failure of memory through an increase in neurogenesis and suppression of apoptosis in rat hippocampus. Exp Gerontol. 2010;45(5):357-65.
23.Pellow S, Chopin P, File SE, Briley M. Validation of open: closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. J Neurosci Methods. 1985;14(3):149-67.
24.Zarrindast MR, Farahvash H. Effects of GABA-ergic drugs on penile erection induced by apomorphine in rats. Psychopharmacology(Berl). 1994;115(1-2):249-53.
25.Schoenfeld TJ, Rada P, Pieruzzini PR, Hsueh B, Gould E. Physical exercise prevents stress-induced activation of granule neurons andenhances local inhibitory mechanisms in the dentate gyrus. J Neurosci. 2013;33(18):7770-7.
26.Wang DC, Chen TJ, Lin ML, Jhong YC, Chen SC. Exercise prevents the increased anxiety-like behavior in lactational di-(2-ethylhexyl) phthalate-exposed female rats in late adolescence by improving the regulation of hypothalamus-pituitary-adrenal axis. Horm Behav. 2014;66(4):674-84.
27.Hare BD, Beierle JA, Toufexis DJ, Hammack SE, Falls WA. Exercise-associated changes in the corticosterone response to acute restraint stress: evidence for increased adrenal sensitivity and reduced corticosterone response duration. Neuropsychopharmacology. 2014;39(5):1262-9.
28.Frye CA, Walf AA. Estrogen and/or progesterone administered systemically or to the amygdala can have anxiety-, fear-, and pain-reducing effects in ovariectomized rats. Behav Neurosci. 2004;118(2):306-13.
29.Lund TD, Rovis T, Chung WC, Handa RJ. Novel actions of estrogen receptor-β on anxiety-related behaviors. Endocrinology. 2005;146(2):797-807.
30.Walf AA, Frye CA. A review and update of mechanisms of estrogen in the hippocampus and amygdala for anxiety and depression behavior. neuropsychopharmacology. 2006;31(6):1097-111.
31.Fulk L, Stock H, Lynn A, Marshall J, Wilson M, Hand G. Chronic physical exercise reduces anxiety-like behavior in rats. Int J Sports Med. 2004;25(01):78-82.
32.Uysal N, Kiray M, Sisman A, Camsari U, Gencoglu C, Baykara B, et al. Effects of voluntary and involuntary exercise on cognitive functions, and VEGF and BDNF levels in adolescent rats. Biotech Histochem. 2015;90(1):55-68.
33.Salam JN, Fox JH, Detroy EM, Guignon MH, Wohl DF, Falls WA. Voluntary exercise in C57 mice is anxiolytic across several measures of anxiety. Behav Brain Res. 2009;197(1):31-40.
34.Vollert C, Zagaar M, Hovatta I, Taneja M, Vu A, Dao A, et al. Exercise prevents sleep deprivation-associated anxiety-like behavior in rats: potential role of oxidative stress mechanisms. Behav Brain Res. 2011;224(2):233-40.
35.Haydari S, Miladi-Gorji H, Mokhtari A, Safari M. Effects of voluntary exercise on anxiety-like behavior and voluntary morphine consumption in rat pups borne from morphine-dependent mothers during pregnancy. Neurosci Lett. 2014;578:50-4.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1394.17.12.6.5]
[DOI: 10.22088/jbums.17.12.40]