

اثر دویدن با تردمیل بر اختلالات رفتاری القا شده توسط انزوای اجتماعی در موش‌های صحرایی نر

نویسندگان: کبری کاظمی^۱، معصومه اصل روستا^{۲*}

۱. کارشناسی ارشد فیزیولوژی جانوری، گروه فیزیولوژی، واحد زنجان، دانشگاه آزاد اسلامی، زنجان، ایران

۲. استادیار فیزیولوژی، گروه فیزیولوژی، واحد زنجان، دانشگاه آزاد اسلامی، زنجان، ایران

E-mail: mrousta@iauz.ac.ir

* نویسنده مسئول: معصومه اصل روستا

چکیده

مقدمه و هدف: انزوای اجتماعی بر سیستم عصبی اثر گذاشته و به پیدایش اختلالات رفتاری منجر می‌شود. هدف از مطالعه حاضر بررسی اثر دویدن با تردمیل بر حافظه فضایی و رفتارهای اضطرابی و افسردگی در موش‌های صحرایی مواجه شده با انزوای اجتماعی است.

مواد و روش‌ها: ۴۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار به ۴ گروه شامل (۱ کنترل، ۲ تردمیل، ۳ انزوا و ۴ انزوا-تردمیل تقسیم شدند. موش‌ها در گروه‌های ۳ و ۴ به مدت ۴ هفته به تنهایی در قفس زندگی کردند. گروه‌های ۲ و ۴ نیز به مدت ۴ هفته (۳۰ دقیقه در روز به مدت ۵ روز در هفته) با تردمیل تمرین کردند. در پایان دوره، یادگیری و حافظه فضایی، اضطراب و افسردگی حیوانات با استفاده از ماز آبی موریس، ماز بعلووه مرتفع و تست شنای اجباری بررسی شد.

نتایج: چهار هفته انزوا موجب نقص حافظه فضایی و رفتارهای اضطرابی و افسردگی در موش‌های صحرایی شد. نتایج آزمون ماز آبی نشان داد که زمان و مسافت شنا شده برای رسیدن به سکوی پنهان در گروه انزوا-تردمیل در مقایسه با گروه انزوا کاهش معنی‌دار داشت ($P < 0/05$) و مدت زمان سپری شده در ربع دایره هدف نیز افزایش یافت ($P < 0/05$). نتایج ماز بعلووه مرتفع نشان داد که درصد ورود به بازوی باز و درصد ماندن در این بازو در گروه انزوا-تردمیل در مقایسه با گروه انزوا افزایش یافت ($P < 0/05$). همچنین مدت زمان بی‌حرکتی در شنای اجباری نیز در گروه انزوا-تردمیل کمتر از گروه انزوا بود ($P < 0/05$).

نتیجه‌گیری: دویدن با تردمیل موجب بهبود حافظه فضایی و کاهش رفتارهای اضطرابی و افسردگی در موش‌های صحرایی مواجه شده با انزوای اجتماعی می‌شود.

واژگان کلیدی: دویدن با تردمیل، انزوای اجتماعی، حافظه، اضطراب، افسردگی

دوماهنامه علمی-پژوهشی
دانشگاه شاهد
سال بیست‌وهفتم - شماره ۱۴۳
آبان ۱۳۹۸

دریافت: ۱۳۹۸/۰۷/۰۱
آخرین اصلاح‌ها: ۱۳۹۸/۰۸/۲۷
پذیرش: ۱۳۹۸/۰۹/۰۵

مقدمه

دو هفته انزوا، رفتارهای اضطرابی را از خود نمایش می‌دهند و ثابت شده که انزوای اجتماعی به واسطه افزایش و تحریک فعالیت گیرنده mGluR5 پیدایش رفتارهای اضطرابی را به دنبال دارد (۸). یکی دیگر از نتایج انزوای اجتماعی، کاهش سطح فاکتور نوروترنژیک مشتق از مغز (BDNF) در هیپوکامپ است که در پیدایش اختلالات رفتاری ایفای نقش می‌کند (۹).

شواهد زیادی مبنی بر اثر محافظتی ورزش بر عملکرد مغز و فعالیت‌های شناختی وجود دارد. مطالعه بر روی نمونه‌های حیوانی نشان داده است که ورزش‌های هوازی، سطح BDNF را در مغز افزایش می‌دهند (۱۰). همچنین ورزش با تردمیل، فعالیت سوپراکسیددسموتاز و سطح گلوپروتئین را در نواحی مختلف مغز از جمله هیپوکامپ افزایش می‌دهد و در مجموع استرس اکسیداتیو را در مغز کاهش می‌دهد (۱۱). همچنین دويدن با تردمیل به مدت ۱۰ روز متوالی، موجب برقراری تعادل میان فاکتورهای پیش التهابی و ضدالتهابی در هیپوکامپ موش‌های پیر شده و از این رو پیشنهاد شد که ورزش، یک عامل پیشگیری‌کننده برای کاهش خطر ابتلا به بیماری‌های وابسته به التهاب عصبی است (۱۲). دويدن با تردمیل (با سرعت ۸ متر بر دقیقه طی ۳۰ دقیقه) ۵ روز در هفته به مدت ۸ هفته متوالی موجب بهبود حافظه فضایی و افزایش تعداد نورون‌ها در نواحی CA1، CA3 و ژيروس دنداندار موش‌های بالغ می‌شود (۱۳). همچنین ۲۱ روز دويدن با تردمیل به تقویت LTP در ژيروس دنداندار منجر می‌گردد (۱۴).

با توجه به اثرات محافظتی که دويدن با تردمیل بر فعالیت مغز می‌گذارد هدف از مطالعه حاضر بررسی اثر دويدن با تردمیل بر یادگیری و حافظه فضایی، اضطراب و افسردگی در موش‌های صحرایی نر مواجه شده با انزوای اجتماعی است.

مواد و روش‌ها

در این تحقیق بنیادی ۴۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار به وزن ۲۲۰-۲۰۰ گرم در شرایط استاندارد

در جانورانی که به صورت اجتماعی زندگی می‌کنند، انزوا به عنوان یک نوع استرس محسوب می‌شود که به استرس اکسیداتیو، پراکسیداسیون لیپیدی و تولید نیتریک اکساید در مغز موش‌ها منجر می‌شود. همچنین انزوای اجتماعی، میزان گلوپروتئین و محتوای انتی اکسیدانی را در مغز موش‌ها کاهش می‌دهد (۱). گزارش شده که انزوای اجتماعی موجب کاهش فعالیت آنزیم‌های انتی اکسیدانی کاتالاز، گلوپروتئین پراکسیداز، سوپراکسید دسموتاز و کل محتوای انتی اکسیدانی در مناطق مختلف مغز بخصوص در هیپوکامپ و کورتکس شده و مقدار گلوپروتئین و گلوپروتئین را در هیپوکامپ پستی کاهش می‌دهد که با بروز اضطراب و تضعیف حافظه فضایی همراه است (۲). به نظر می‌رسد که اثر تضعیفی انزوای اجتماعی بر حافظه به واسطه‌ی افزایش سطح کورتیکوسترون و فعال نمودن گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی در هیپوکامپ است که به تضعیف LTP منجر می‌شود (۳). انزوای اجتماعی به مدت ۸ روز (قبل از بلوغ) موجب بروز رفتارهای افسردگی در موش‌ها می‌شود که با تست‌های مختلف به اثبات رسیده است. به نظر می‌رسد که میکروگلیای موجود در هیپوکامپ در پیدایش افسردگی ناشی از انزوا دخالت دارد. به طوری که پس از یک روز انزوا، میکروگلیا به شدت فعال می‌شوند و سپس با ادامه پیدا کردن انزوا، این سلول‌ها دچار آپوپتوز می‌شوند. ثابت شده است اگر از فعال شدن میکروگلیا در شروع انزوا جلوگیری شود، مرگ میکروگلیا و افسردگی نیز رخ نخواهد داد (۴). یکی دیگر از نتایج انزوا کاهش سطح سروتونین و دوپامین در هسته رافه پستی و هیپوکامپ است که به افسردگی منتهی می‌گردد (۵،۶). همچنین ثابت شده که انزوای اجتماعی در جوندگان بالغ موجب کاهش فعالیت پروتئین متصل شونده به عامل پاسخ دهنده به DNA در هسته اکومبسنس می‌شود و افزایش بیان کانال‌های پتاسیمی را به دنبال دارد و در نتیجه به اضطراب و افسردگی منجر می‌شود (۷). موش‌های نوجوان پس از

پیدا کرده و پس از یافتن سکو و یا در پایان ۹۰ ثانیه به مدت ۲۰ ثانیه بر روی سکو بنشینند. زمان سپری شده (s) و مسافت طی شده (cm) برای رسیدن به سکوی پنهان توسط کامپیوتری که به دوربین متصل است ثبت می‌شود. تا برای بررسی میزان یادگیری حیوانات استفاده شود. کاهش این فاکتورها نشان‌دهنده‌ی افزایش سطح یادگیری است. پس از پایان دوره (روز ۲۸) برای بررسی حافظه فضایی موش‌ها، آزمون پروب انجام شد. در این آزمون، سکوی پنهان برداشته شد و هر حیوان به مدت ۶۰ ثانیه در داخل تانک شنا کرد. زمان سپری شده (S) در ربع دایره هدف (ربع دایره‌ای حاوی سکوی پنهان در روزهای آموزش) ثبت شد و افزایش آن نشان‌دهنده افزایش سطح حافظه است (۱۷).

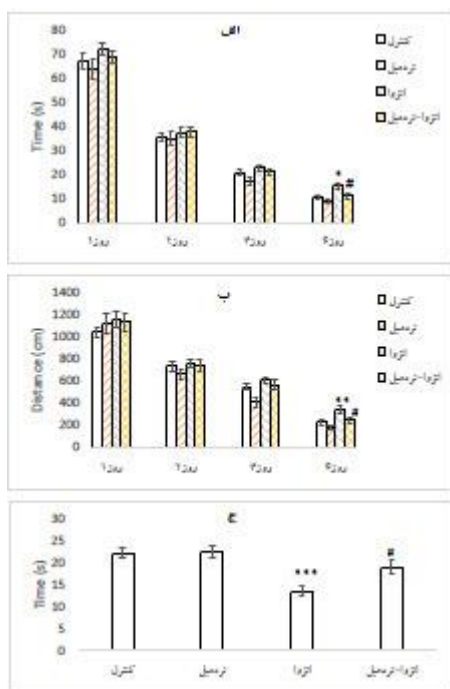
پس از پایان دوره برای بررسی سطح اضطراب حیوانات از ماز بعلاوه مرتفع استفاده شد. ماز بعلاوه مرتفع از دو بازوی باز و دو بازوی بسته (هر بازو به طول ۵۰ سانتی‌متر و عرض ۱۰ سانتی‌متر) عمود بر هم تشکیل شده است. بازوهای بسته از دو طرف توسط دیواره‌ای به ارتفاع ۴۰ سانتی‌متر احاطه شده‌اند. چهار بازو در مربعی به اضلاع ۱۰×۱۰ به همدیگر متصل شده‌اند. ماز در ارتفاع ۵۰ سانتی‌متری از سطح زمین قرار داشته و یک لامپ ۱۰۰ وات در ارتفاع ۱۲۰ سانتی‌متری از ماز تعبیه شده است. هر موش فقط یک بار در این آزمون مورد استفاده قرار می‌گیرد. موش در مربع میانی بازوها رو به بازوی باز قرار داده می‌شود و به مدت ۵ دقیقه فرصت دارد تا در بازوها حرکت کند. درصد ورود به بازوی باز (OAE%) (Open Arm Entries) ، درصد زمان سپری شده در بازوی باز (OAT%) (Open Arm Time) و فعالیت حرکتی حیوان (مجموع تعداد دفعات ورود به بازوی باز و بسته) محاسبه شد. منظور از ورود به بازوی باز یا بسته، قرارگیری هر چهار اندام حرکتی در آن بازو است. افزایش درصد OAE و OAT نشان‌دهنده‌ی کاهش سطح اضطراب حیوان است (۱۷).

برای بررسی سطح افسردگی حیوانات از تست شنای اجباری استفاده شد. در این آزمون یک استوانه پلاستیکی

حیوان‌خانه (۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی، دمای ۲۵-۲۳ درجه سانتی‌گراد و دسترسی آسان به آب و غذا) نگهداری شدند. آزمایش‌ها با در نظر گرفتن قوانین مربوط به نگهداری و کار با حیوانات آزمایشگاهی انجام شد. موش‌ها به ۴ گروه برابر (هر گروه ۱۰ سر) تقسیم شدند:

۱. گروه کنترل: تحت هیچ تیماری قرار نگرفتند.
۲. گروه تردمیل: ۴ هفته متوالی (۵ روز در هفته هر روز به مدت ۳۰ دقیقه) با تردمیل تمرین کردند. برنامه دو هفته اول به صورت ۵ دقیقه ابتدایی با سرعت ۱۳ متر بر دقیقه، ۲۰ دقیقه میانی با سرعت ۱۶/۵ متر بر دقیقه و ۵ دقیقه انتهایی با سرعت ۱۳ متر بر دقیقه بود. برنامه دو هفته دوم به شکل ۵ دقیقه ابتدایی با سرعت ۱۳ متر بر دقیقه، ۲۰ دقیقه میانی با سرعت ۲۰ متر بر دقیقه و ۵ دقیقه انتهایی با سرعت ۱۳ متر بر دقیقه بود (۱۵).
۳. گروه انزوا: هر موش به مدت ۴ هفته متوالی به تنهایی در یک قفس قرار گرفت (۱۶).
۴. گروه انزوا-تردمیل: موش‌ها در انزوا نگهداری شده و برنامه دویدن با تردمیل نیز برای آنها اجرا شد. آزمون ماز آبی موریس در روزهای ۲۳ تا ۲۸ دوره آزمایش برای بررسی سطح یادگیری و حافظه فضایی حیوانات انجام گرفت. ماز آبی موریس از یک تانک مدور با ارتفاع ۶۰ سانتی‌متر و قطر ۱۳۰ سانتی‌متر تشکیل شده که تا ارتفاع ۴۰ سانتی‌متری توسط آب پر شده است. تانک به صورت فرضی به ۴ ربع دایره تقسیم می‌شود و یک سکوی پنهان در شمال شرقی تانک، ۱ سانتی‌متر زیر سطح آب قرار دارد. چند عکس در اطراف تانک قرار دارد و یک دوربین نیز در بالای تانک تعبیه شده است. در روز ۲۳ هر موش به مدت ۱۲۰ ثانیه در داخل تانک شنا کرد تا با محیط آزمون سازش یابد. روزهای ۲۴ تا ۲۷ به یادگیری اختصاص یافت و در هر روز، ۴ دوره متوالی برای آموزش در نظر گرفته شد. در هر دوره، موش‌ها از یکی از ۴ ربع دایره در داخل آب رها شدند و ۹۰ ثانیه فرصت داشتند تا سکوی پنهان را

با گروه انزوا افزایش معنی‌داری داشت ($p < 0.05$) (شکل ۱ ج).



شکل ۱. تأثیر دویدن با تردمیل بر یادگیری و حافظه فضایی حیوانات مواجه شده با انزوای اجتماعی با استفاده از آزمون ماز آبی موریس.

الف) زمان سپری شده و ب) مسافت شنا شده برای رسیدن به سکوی پنهان در چهار روز متوالی آموزش و ج) مدت زمان شنا شده در ربع دایره هدف در آزمون پروب (بدون سکو). نتایج به صورت میانگین \pm انحراف معیار ارائه شده است. ۱۰ سر موش در هر گروه قرار دارد. $P < 0.05$ *، $P < 0.01$ **، $P < 0.001$ *** در مقایسه با گروه کنترل و $P < 0.05$ # در مقایسه با گروه انزوا.

نتایج حاصل از ماز بعلاوه مرتفع حاکی از بروز رفتار اضطرابی در موش‌های گروه انزوا است به طوری که درصد OAT و OAE در گروه انزوا در مقایسه با کنترل به طور معنی‌داری کاهش یافت ($p < 0.05$) در حالی که در گروه انزوا-تردمیل در مقایسه با گروه انزوا به طور معنی‌داری بیشتر بود ($p < 0.05$). همچنین درصد OAT و OAE در گروه‌های تردمیل در مقایسه با گروه کنترل افزایش نشان داد که معنی‌دار نبود (جدول ۱). همچنین فعالیت حرکتی حیوانات (مجموع ورود به بازوی باز و بسته) در گروه‌های مختلف اختلاف معنی‌داری نداشت

لاس به ابعاد 40×30 سانتی‌متر که تا عمق ۲۵ سانتی‌متری حاوی آب (به دمای ۲۵ درجه سانتی‌گراد) است به کار می‌رود. هر حیوان به مدت ۶ دقیقه در آب قرار می‌گیرد. دو دقیقه نخست برای تطابق حیوان با محیط در نظر گرفته می‌شود و در چهار دقیقه بعدی، مدت زمان بی‌حرکتی (توقف حرکت دست و پای موش) (بر حسب ثانیه) ثبت می‌شود. کاهش زمان بی‌حرکتی حیوان نشان‌دهنده‌ی کاهش سطح افسردگی است (۱۸).

مطالعات آماری با استفاده از SPSS v.16 انجام گرفت و نتایج به صورت میانگین \pm انحراف معیار ارائه می‌شود. تجزیه و تحلیل اطلاعات با استفاده از One-way ANOVA و Tukey HSD post hoc انجام و $P < 0.05$ به عنوان اختلاف معنی‌دار نتایج در نظر گرفته شد.

نتایج

نتایج حاصل از ماز آبی موریس نشان داد که یادگیری در موش‌های مواجه شده با انزوا مختل شد. زمان سپری شده و مسافت شنا شده برای رسیدن به سکوی پنهان در گروه انزوا در روز چهارم به طور معنی‌داری بیشتر از حیوانات گروه کنترل بود (به ترتیب $p < 0.05$ و $p < 0.01$). دویدن با تردمیل موجب بهبود یادگیری در موش‌های منزوی شد به طوری که مدت زمان و مسافت شنا شده برای رسیدن به سکو در حیوانات گروه انزوا-تردمیل در روز چهارم کاهش معنی‌داری در مقایسه با گروه انزوا داشت ($p < 0.05$). زمان و مسافت شنا شده در این روز در گروه تردمیل در مقایسه با گروه کنترل کاهش یافت اما معنی‌دار نبود (شکل ۱ الف و ب).

نتایج حاصل از آزمون پروب (بدون سکوی پنهان) بیانگر سطح حافظه فضایی موش‌ها است. نتایج نشان داد که حافظه فضایی در موش‌های گروه انزوا مختل شد. زمان سپری شده در ربع دایره هدف (ربع دایره‌ای که در روزهای آموزش، سکو را در خود جای داده بود) در گروه انزوا در مقایسه با کنترل، کاهش چشمگیری نشان داد ($p < 0.001$) و در گروه انزوا-تردمیل در مقایسه

(نتایج نشان داده نشده است).

جدول ۱. تأثیر دویدن با تردمیل بر رفتار اضطرابی موش‌های مواجه شده با انزوای اجتماعی با استفاده از آزمون ماز بعلاوه مرتفع.

| گروه | درصد ورود به بازوی باز (OAE) | درصد زمان ماندن در بازوی باز (OAT) |
|--------------|------------------------------|------------------------------------|
| کنترل | ۵۰/۳۳ ± ۳/۶۶ | ۴۷/۰۳ ± ۳/۷۴ |
| تردمیل | ۵۲/۲۶ ± ۳/۱۳ | ۵۰/۱۶ ± ۴/۳۷ |
| انزوا | ۳۵/۴۵ ± ۳/۴۱ * | ۳۱/۹ ± ۲/۷۳* |
| انزوا-تردمیل | ۴۹/۲۹ ± ۳/۵۵# | ۴۵/۷۶ ± ۳/۲۹ # |

درصد زمان گذارده شده در بازوی باز (% OAT) و درصد ورود به بازوی باز (% OAE) به صورت میانگین ± انحراف معیار ارائه شده است. در هر گروه ۱۰ حیوان قرار دارد. $P < 0.05$ در مقایسه با گروه کنترل و $P < 0.05$ در مقایسه با گروه انزوا.

نتایج حاصل از تست شنای اجباری نشان داد که حیوانات گروه انزوا دچار افسردگی شدند. مدت زمان بی‌حرکتی در این حیوانات در مقایسه با گروه کنترل افزایش معنی‌داری داشت ($p < 0.01$). مدت زمان بی‌حرکتی در گروه انزوا-تردمیل در مقایسه با گروه انزوا کاهش معنی‌داری را نشان داد ($p < 0.05$) (جدول ۲).

جدول ۲. تأثیر دویدن با تردمیل بر افسردگی موش‌های مواجه شده با انزوای اجتماعی با استفاده از تست شنای اجباری.

| گروه | مجموع زمان بی‌حرکتی (ثانیه) |
|--------------|-----------------------------|
| کنترل | ۹۶/۸ ± ۵/۴۵ |
| تردمیل | ۹۳/۴ ± ۴/۰۶ |
| انزوا | ۱۲۲/۵ ± ۵/۰۷ ** |
| انزوا-تردمیل | ۱۰۳/۳ ± ۴/۷۳# |

مجموع زمان بی‌حرکتی در حیوانات به صورت میانگین ± انحراف معیار ارائه شده است و در هر گروه ۱۰ حیوان قرار دارد. $P < 0.01$ در مقایسه با گروه کنترل و $P < 0.05$ در مقایسه با انزوا.

بحث

نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که ۳۰ روز انزوای اجتماعی در موش‌های صحرایی بالغ موجب اختلال در یادگیری و حافظه فضایی و بروز اضطراب و افسردگی در حیوانات شد. این نتایج با گزارش‌های پیشین در یک راستا است. به طور مثال Ibi و همکاران در سال ۲۰۰۸ اعلام کردند که پرورش موش‌های نوجوان (پس از دوره از شیر گرفتن) در شرایط انزوا موجب کاهش نورون‌ز در ناحیه ژيروس دندانه‌دار

هیپوکامپ شده و به اختلال حافظه منجر می‌شود (۱۹). همچنین انزوا با تغییر در سیستم نوروترنس‌متری آدرنژیک (بخصوص در هیپوکامپ) موجب پیدایش رفتار اضطرابی در موش‌های صحرایی می‌شود و این اثر، نسبتاً پایدار است زیرا خارج شدن از شرایط انزوا نمی‌تواند رفتار اضطرابی را از بین ببرد (۲۰). در مطالعه دیگری موش‌های صحرایی پس از شیر گرفتن به مدت ۹۰ روز در انزوا قرار گرفتند که عملکرد این حیوانات در ماز آبی و ماز بعلاوه مرتفع در مقایسه با گروه کنترل تضعیف شد (۲۱). همچنین Cho و همکارانش در سال ۲۰۱۷ اعلام نمودند که انزوای موش‌ها از روز ۲۱ تا ۳۴ پس از تولد موجب کاهش نورون‌ز در ژيروس دندانه‌دار، کاهش سروتونین و تریپتوفان هیدروکسیلاز در رافه پشتی و کاهش بیان BDNF در هیپوکامپ می‌شود و به بروز افسردگی منجر خواهد شد (۲۲). Hong و همکاران نیز در سال ۲۰۱۵ موش‌های صحرایی بالغ را به مدت ۸ هفته در انزوا قرار دادند و در پایان این دوره تست شنای اجباری انجام گرفت و حیوانات گروه انزوا در مقایسه با کنترل مدت بیشتری را در حالت بی‌حرکتی قرار داشتند و بیان فاکتور رشد عصبی (NGF) و BDNF و سیناپسین ۱ در هیپوکامپ این حیوانات کاهش یافت (۲۳). البته اکثر مطالعاتی که اثرات انزوای اجتماعی را در موش‌ها بررسی نموده‌اند اثر انزوا در دوره نوجوانی را مورد مطالعه قرار دادند و گزارش‌های زیادی در مورد اثر انزوا در دوره پس از بلوغ در دسترس نیست، بنابراین نتایج حاصل از مطالعه حاضر که بر روی موش‌های بالغ انجام گرفته است می‌تواند اطلاعات مناسبی را در این زمینه فراهم نماید.

نتایج حاصل از آزمون ماز آبی موریس در مطالعه حاضر نشان داد که دویدن با تردمیل به مدت ۴ هفته متوالی موجب بهبود یادگیری و حافظه در موش‌های تحت انزوا شد به طوری که در روز چهارم آموزش، زمان و مسافت کوتاه‌تری را (در مقایسه با گروه انزوا) برای یافتن سکوی پنهان طی نموده و در آزمون پروب نیز زمان بیشتری را در ربع دایره هدف شنا کردند. اخیراً

نشان داد. در تأیید این نتایج می‌توان به تحقیق Cevik و همکاران در سال ۲۰۱۸ اشاره نمود (۲۴). در این تحقیق که بر روی موش‌های تحت انزوا (در روز ۲۱ تا ۳۴ پس از تولد) انجام گرفت ثابت شد که دویدن با تردمیل به مدت ۴ هفته متوالی (به صورت افزایشی هر هفته ۵ روز به مدت ۲۰، ۳۰، ۵۰ و ۶۰ دقیقه) موجب کاهش سطح اضطراب این حیوانات و بهبود عملکرد آنها در ماز بعلاوه مرتفع می‌شود. همچنین Mazur و همکاران در سال ۲۰۱۷ ثابت کردند که انزوای اجتماعی (به مدت ۷ روز) موجب افزایش رفتارهای شبه اضطرابی در موش‌ها می‌شود در حالی که فعالیت فیزیکی با تردمیل (به مدت ۴ هفته) موجب کاهش این رفتارها می‌گردد (۳۰).

اثر ضد اضطرابی دویدن با تردمیل در موش‌های تحت انزوا را می‌توان به دلایلی نظیر کاهش استرس اکسیداتیو (۳۱)، کاهش التهاب عصبی (۱۲) و افزایش سطح GABA در مغز (۳۲) نسبت داد.

نتایج حاصل از تست شنای اجباری در این تحقیق نشان داد که دویدن با تردمیل موجب کاهش معنی‌دار مجموع زمان بی‌حرکتی در حیوانات مواجه شده با انزوای اجتماعی شد که به معنی کاهش سطح افسردگی در این حیوانات است و با نتایج حاصل از مطالعات زیر همسو است. ۳۰ دقیقه دویدن با تردمیل به مدت ۱۰ روز متوالی موجب بهبود عملکرد موش‌های صحرایی نری می‌شود که در یک ماه اول زندگی خود هر روز ۶ ساعت از مادر خود جدا شدند که این بهبود عملکرد، با داروی ضد افسردگی فلوکستین قابل رقابت است (۳۳). به علاوه، Cho و همکاران نوزادان موش صحرایی را در روزهای ۲۱ تا ۳۴ پس از تولد در انزوا قرار دادند و در همین مدت هر روز ۳۰ دقیقه دویدن با تردمیل را برای آنها در نظر گرفتند. دویدن با تردمیل از کاهش بیان سروتونین و تریپتوفان هیدروکسیلاز در هسته رافه و کاهش بیان تیروزین کیناز B و BDNF در هیپوکامپ موش‌های منزوی جلوگیری کرد (۲۲). همچنین ۸ هفته دویدن با تردمیل (۵ روز در هر هفته) باعث می‌شود که

گزارش شده است که دویدن با تردمیل به مدت ۹۰ روز متوالی موجب بهبود عملکرد حیوانات تحت انزوا (که پس از زمان از شیر گرفتن به مدت ۹۰ روز در انزوا قرار داشتند) در ماز آبی موریس شد که با افزایش سطح BDNF و NGF در هیپوکامپ همراه بود (۲۱). هر چند در مطالعه دیگری که بر روی موش‌های تحت انزوا (در روز ۲۱ تا ۳۴ پس از تولد) انجام گرفت ثابت شد که دویدن با تردمیل به مدت ۴ هفته متوالی (به صورت افزایشی هر هفته ۵ روز به مدت ۲۰، ۳۰، ۵۰ و ۶۰ دقیقه) نتوانست یادگیری و حافظه فضایی این موش‌ها را بهبود بخشد (۲۴) که ممکن است این اثر متضاد بدان علت باشد که انزوا در سنین کمتر، اثرات مخرب‌تر و پایدارتری را به جای می‌گذارد و شاید افزایش مدت زمان ورزش بتواند یادگیری و حافظه این حیوانات را بهبود بخشد (که نتایج Okudan and Belviranlı (۲۱) نیز این فرضیه را تأیید می‌کند) اما در مطالعه حاضر، انزوا در موش‌های بالغ مورد بررسی قرار گرفته است و ۴ هفته ورزش توانسته است مانع از بروز اختلال یادگیری و حافظه در این حیوانات شود بنابراین احتمال دارد که اختلالات ناشی از انزوا در حیوانات بالغ در مقایسه با حیوانات جوان‌تر، با مدت زمان کمتری از ورزش تردمیل بهبود یابد.

اثر محافظتی را که ورزش بر یادگیری و حافظه فضایی موش‌های تحت انزوا گذاشته است می‌توان به احتمالاتی چون کاهش استرس اکسیداتیو، التهاب عصبی و نورودژنراسیون در هیپوکامپ (۲۵)، تحریک نورونز در ژيروس دندانه‌دار و ممانعت از مرگ نورونی در این منطقه (۲۶)، تحریک LTP (۲۷)، کاهش فعالیت آنزیم استیل کولین استراز (۲۸) و افزایش بیان گیرنده NMDA گلوتامات (۲۹) نسبت داد.

نتایج حاصل از آزمون ماز بعلاوه مرتفع نیز حاکی از آن است که اضطراب در موش‌های گروه انزوا-تردمیل کاهش یافته است به طوری که درصد OAT و OAE در این گروه در مقایسه با گروه انزوا افزایش معنی‌داری را

می‌رسد که دویدن با تردمیل برای درمان اختلالات رفتاری و نقص حافظه ناشی از استرس انزوای اجتماعی نیز سودمند است.

بررسی سطح فاکتورهای التهابی و نوروترنس‌میترها (استیل کولین، گابا و سروتونین) و مطالعه‌ی سیستم اتی‌اکسیدانی در مغز حیوانات را می‌توان به عنوان کاستی این تحقیق در نظر گرفت.

نتیجه‌گیری

در مجموع نتیجه‌گیری می‌شود که دویدن با تردمیل موجب بهبود یادگیری و حافظه فضایی و کاهش رفتارهای اضطرابی و افسردگی در موش‌های بالغ تحت انزوا می‌شود و بنابراین ورزش را می‌توان به عنوان گزینه مناسبی برای کاهش اختلالات عصبی ناشی از انزوای اجتماعی در حیوانات بالغ دانست.

تشکر و قدردانی

از کارشناسان مرکز تحقیقات بیولوژی دانشگاه آزاد اسلامی واحد زنجان و آقای یعقوب بیگدلی به جهت همکاری در مراحل عملی پژوهش قدردانی می‌شود.

تعارض منافع: تعارض منافع وجود ندارد.

منابع

- Huong NT, Murakami Y, Tohda M, Watanabe H, Matsumoto K. Social isolation stress-induced oxidative damage in mouse brain and its modulation by majonoside-R2, a Vietnamese ginseng saponin. *Biological and Pharmaceutical Bulletin* 2005; 28: 1389-93.
- Shao Y, Yan G, Xuan Y, Peng H, Huang QJ, Wu R, Xu H. Chronic social isolation decreases glutamate and glutamine levels and induces oxidative stress in the rat hippocampus. *Behavioural Brain Research* 2015; 282: 201-8.
- Kamal A, Ramakers GM, Altinbilek B, Kas MJ. Social isolation stress reduces hippocampal long-term potentiation: effect of animal strain and involvement of glucocorticoid receptors. *Neuroscience* 2014; 256: 262-70.
- Gong Y, Tong L, Yang R, Hu W, Xu X, Wang W, Wang P, Lu X, Gao M, Wu Y, Xu X. Dynamic changes in hippocampal microglia contribute to depressive-like behavior induced by early social isolation. *Neuropharmacology* 2018; 135: 223-33.

عملکرد موش‌های تحت انزوا (به مدت ۸ هفته) در تست شنای اجباری به طرز چشمگیری بهبود یابد که با افزایش نورون‌های سروتونرژیک در هسته رافه و افزایش NGF و BDNF همراه است (۲۳).

بنابراین افزایش سطح سروتونین در هسته رافه (۳۴)، کاهش استرس اکسیداتیو در هیپوکامپ (۳۵)، افزایش بیان NGF و BDNF (۲۳)، فعال سازی مسیر سیگنالینگ PI3K/Akt در هیپوکامپ (۳۶)، افزایش تکثیر سلولی و کاهش مرگ نورونی در مغز (۳۷) را می‌توان از دلایل اثر ضدافسردگی دویدن با تردمیل در موش‌های تحت انزوا دانست.

نتایج حاصل از آزمون‌های رفتاری مختلف در گروه تردمیل حاکی از آن است که ورزش تردمیل به مدت ۴ هفته توانست تغییرات مثبت کمی (بدون معنی) در یادگیری و حافظه فضایی، اضطراب و افسردگی موش‌های عادی بگذارد که شاید با افزایش مدت زمان ورزش، نتایج این گروه (حداقل در ماز آبی) ارتقا یابد. دویدن با تردمیل به عنوان راهکاری برای کاهش اختلالات رفتاری (اضطراب، افسردگی و نقص حافظه) ناشی از استرس پس از حادثه معرفی شده است (۳۸) که با نتایج حاصل از مطالعه حاضر همسو بوده و به نظر

- Brenes JC, Fornaguera J. The effect of chronic fluoxetine on social isolation-induced changes on sucrose consumption, immobility behavior, and on serotonin and dopamine function in hippocampus and ventral striatum. *Behavioural Brain Research* 2009; 198 (1): 199-205.
- Sargin D, Oliver DK, Lambe EK. Chronic social isolation reduces 5-HT neuronal activity via upregulated SK3 calcium-activated potassium channels. *eLife* 2016; 5: e21416.
- Wallace DL, Han MH, Graham DL, Green TA, Vialou V, Iniguez SD, Cao JL, Kirk A, Chakravarty S, Kumar A, Krishnan V. CREB regulation of nucleus accumbens excitability mediates social isolation-induced behavioral deficits. *Nature Neuroscience* 2009; 12: 200.
- Lin S, Li X, Chen YH, Gao F, Chen H, Hu NY, Huang L, Luo ZY, Liu JH, You QL, Yin YN. Social Isolation During Adolescence Induces Anxiety Behaviors and Enhances Firing Activity in BLA Pyramidal Neurons via mGluR5 Upregulation. *Molecular Neurobiology* 2018; 55 (6): 5310-20.
- Murínová J, Hlaváčová N, Chmelová M, Riečanský I. The evidence for altered BDNF expression in the brain of rats reared or housed in social isolation: a systematic review. *Frontiers in Behavioral Neuroscience* 2017; 11: 101.

10. Cotman CW, Berchtold NC. Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. *Trends in Neurosciences* 2002; 25 (6): 295-301.
11. Rybak LP, Somani SM, Ravi R. Effect of exercise training on antioxidant system in brain regions of rat. *Pharmacology Biochemistry & Behavior* 1995; 50 (4): 635-9.
12. da Silva SG, Simões PS, Mortara RA, Scorza FA, Cavalheiro EA, da Graça Naffah-Mazzacoratti M, et al. Exercise-induced hippocampal anti-inflammatory response in aged rats. *Journal of Neuroinflammation* 2013; 10 (1): 827.
13. Uysal N, Tugyan K, Kayatekin BM, Acikgoz O, Bagriyanik HA, Gonenc S, et al. The effects of regular aerobic exercise in adolescent period on hippocampal neuron density, apoptosis and spatial memory. *Neuroscience Letters* 2005; 383 (3): 241-5.
14. Radahmadi M, Hosseini N, Alaei H. Effect of exercise, exercise withdrawal, and continued regular exercise on excitability and long-term potentiation in the dentate gyrus of hippocampus. *Brain Research* 2016; 1653: 8-13.
15. Lin C, Wu CJ, Wei IH, Tsai MH, Chang NW, Yang TT, et al. Chronic treadmill running protects hippocampal neurons from hypobaric hypoxia-induced apoptosis in rats. *Neuroscience* 2013; 231: 216-24.
16. Leraci A, Mallei A, Popoli M. Social isolation stress induces anxious-depressive-like behavior and alterations of neuroplasticity-related genes in adult male mice. *Neural Plasticity* 2016; 2016: 1-13.
17. Bigdeli Y, Asle-Rousta M, Rahnema M. Effects of Limonene on Chronic Restraint Stress-Induced Memory Impairment and Anxiety in Male Rats. *Neurophysiology* 2019; 51: 1-7.
18. Fadaei S, Asle-Rousta M. Anxiolytic and antidepressant effects of cinnamon (*Cinnamomum verum*) extract in rats receiving lead acetate. *Scientific Journal of Kurdistan University of Medical Sciences* 2017; 22: 31-39.
19. Ibi D, Takuma K, Koike H, Mizoguchi H, Tsuritani K, Kuwahara Y, et al. Social isolation rearing-induced impairment of the hippocampal neurogenesis is associated with deficits in spatial memory and emotion-related behaviors in juvenile mice. *Journal of Neurochemistry* 2008; 105 (3): 921-32.
20. Lukkes JL, Watt MJ, Lowry CA, Forster GL. Consequences of post-weaning social isolation on anxiety behavior and related neural circuits in rodents. *Frontiers in Behavioral Neuroscience* 2009; 3: 18.
21. Okudan N, Belviranlı M. Long-term voluntary exercise prevents post-weaning social isolation-induced cognitive impairment in rats. *Neuroscience* 2017; 360: 1-8.
22. Cho JW, Jung SY, Lee SW, Lee SJ, Seo TB, Kim YP, et al. Treadmill exercise ameliorates social isolation-induced depression through neuronal generation in rat pups. *Journal of Exercise Rehabilitation* 2017; 13 (6): 627-633.
23. Hong YP, Lee HC, Kim HT. Treadmill exercise after social isolation increases the levels of NGF, BDNF, and synapsin I to induce survival of neurons in the hippocampus, and improves depression-like behavior. *Journal of Exercise Nutrition and Biochemistry* 2015; 19 (1): 11.
24. Cevik OS, Sahin L, Tamer L. Long term treadmill exercise performed to chronic social isolated rats regulate anxiety behavior without improving learning. *Life science* 2018; 200: 126-33.
25. Lu Y, Dong Y, Tucker D, Wang R, Ahmed ME, Brann D, et al. Treadmill exercise exerts neuroprotection and regulates microglial polarization and oxidative stress in a streptozotocin-induced rat model of sporadic Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease* 2017; 56 (4): 1469-84.
26. Sim YJ, Kim SS, Kim JY, Shin MS, Kim CJ. Treadmill exercise improves short-term memory by suppressing ischemia-induced apoptosis of neuronal cells in gerbils. *Neuroscience Letters* 2004; 372: 256-61.
27. Liu HL, Zhao G, Cai K, Zhao HH. Treadmill exercise prevents decline in spatial learning and memory in APP/PS1 transgenic mice through improvement of hippocampal long-term potentiation. *Behavioral Brain Research* 2011; 218: 308-14.
28. Kim G, Kim E. Effects of treadmill training on limb motor function and acetylcholinesterase activity in rats with stroke. *Journal of Physical Therapy Science* 2013; 25: 1227-30.
29. Maejima H, Kanemura N, Kokubun T, Murata K, Takayanagi K. Effects of Aging and Treadmill Exercise on the Expression of Neurotrophin and Glutamate Receptors in the Hippocampus. *Federation of American Societies for Experimental Biology Journal* 2015; 29: 1055-6.
30. Mazur FG, Oliveira LF, Cunha MP, Rodrigues AL, Pértille RA, Vendruscolo LF, Izidio GS. Effects of physical exercise and social isolation on anxiety-related behaviors in two inbred rat strains. *Behavioural Processes* 2017; 142: 70-8.
31. 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. *Behavioral Brain Research* 2010; 208: 545-52.
32. Jia J, Hu YS, Wu Y, Liu G, Yu HX, Zheng QP, et al. Pre-ischemic treadmill training affects glutamate and gamma aminobutyric acid levels in the striatal dialysate of a rat model of cerebral ischemia. *Life Science* 2009; 84: 505-11.
33. Park JK, Lee SJ, Oh CS. Treadmill exercise exerts ameliorating effect on isolation-induced depression via neuronal activation. *Journal of Exercise Rehabilitation* 2013; 9: 234.
34. Ji ES, Lee JM, Kim TW, Kim YM, Kim YS, Kim K. Treadmill exercise ameliorates depressive symptoms through increasing serotonin expression in postpartum depression rats. *Journal of Exercise Rehabilitation* 2017; 13: 130.
35. Brocardo PS, Boehme F, Patten A, Cox A, Gil-Mohapel J, Christie BR. Anxiety-and depression-like behaviors are accompanied by an increase in oxidative stress in a rat model of fetal alcohol spectrum disorders: Protective effects of voluntary physical exercise. *Neuropharmacology* 2012; 62: 1607-18.
36. Wang LR, Baik SS. Treadmill exercise activates PI3K/Akt signaling pathway leading to GSK-3 β inhibition in the social isolated rat pups. *Journal of Exercise Rehabilitation* 2018; 14: 4.
37. Lee TH, Kim K, Shin MS, Kim CJ, Lim BV. Treadmill exercise alleviates chronic mild stress-induced depression in rats. *Journal of Exercise Rehabilitation* 2015; 11: 303.
38. Patki G, Li L, Allam F, Solanki N, Dao AT, Alkadhki 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. *Physiology and Behavior* 2014; 130: 47-53.

Daneshvar
Medicine

*Scientific-Research
Journal of Shahed
University
27th Year, No.143
October- November
2019*

Received: 23/09/2019

Last revised: 18/11/2019

Accepted: 26/11/2019

Effect of treadmill running on social isolation-induced behavioral deficits in male rats

Kobra Kazemi, Masoumeh Asle-Rousta*

Department of Physiology, Zanjan Branch, Islamic Azad University, Zanjan, Iran.

* Corresponding author e-mail: mrousta@iauz.ac.ir

Abstract

Background and Objective: Social isolation affects the nervous system and leads to behavioral disorders. The aim of this study was to investigate the effect of treadmill running on spatial memory and anxiety and depression behaviors in rats exposed to social isolation.

Materials and Methods: In this study, 40 male Wistar rats were divided into 4 groups as follows: 1) Control, 2) Isolation, 3) Treadmill and 4) Isolation-Treadmill. In groups 3 and 4, each rat lived alone in cage for 4 weeks. Groups 2 and 4 were trained 30 min/day, 5 days/week for 4 weeks. At the end of this period, spatial memory, anxiety and depression were evaluated using Morris water maze, elevated plus maze and forced swimming test, respectively.

Results: Four weeks of isolation caused spatial memory impairment and anxiety and depression behaviors in the rats. The results of water maze test showed that the time and distance traveled to reach the hidden platform in the Treadmill-Isolation group significantly reduced compared to the Isolation group ($P<0.05$) and the elapsed time in the target quadrant increased ($P<0.05$). The results of elevated plus maze test showed that the percentage of entrance to the open arm and the percentage of staying in this arm in the Isolation-Treadmill group increased compared to the Isolation group ($P<0.05$). Also, the immobilization time of animals in the Isolation-Treadmill group in the forced swimming test was lower than the Isolation group ($P<0.05$).

Conclusion: Treadmill running improves spatial memory and decreases anxiety and depression behaviors in social isolated rats.

Keywords: Treadmill running, Social isolation, Memory, Anxiety, Depression