

تأثیر تمرین استقامتی بر رفتارهای شبه اضطرابی در موش صحرایی مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک

پذیرش: ۱۳۹۹/۰۹/۰۲

دریافت: ۱۳۹۹/۰۶/۲۹

ایمان فاطمی^۱، محمد پاک‌هاشمی^۲، محمدرضا محمدی‌نسب^۳، آیت کائیدی^۳، الهام حکیمی‌زاده^۳، مهسا حسنی پور^{۳*}

۱. مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی و گرمسیری، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران ۲. کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، رفسنجان، رفسنجان، ایران ۳. مرکز تحقیقات فیزیولوژی - فارماکولوژی، پژوهشکده علوم پایه پزشکی، گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، رفسنجان، ایران

چکیده

مقدمه و هدف: سندرم تخمدان پلی کیستیک به‌عنوان یک اختلال شایع در زنان در سنین باروری به‌شمار می‌آید. این اختلال اندوکراین باعث تغییرات متابولیک و همچنین مشکلات رفتاری می‌شود. در کنار درمان دارویی، تغییرات سبک زندگی از جمله تمرینات ورزشی در بهبود عوارض ناشی از این سندرم مؤثر است. این مطالعه با هدف تعیین نقش ورزش در رفتارهای شبه اضطرابی ناشی از سندرم تخمدان پلی کیستیک در موش‌های صحرایی صورت گرفته است.

روش کار: در این مطالعه ۳۰ سر موش صحرایی ماده، نژاد ویستار در سه گروه تقسیم‌بندی شدند. گروه کنترل: موش‌های سالم، گروه سندرم تخمدان پلی کیستیک: گروهی که با لتروزول (خوراکی، ۲۱ روز) به این سندرم مبتلا شدند، گروه سندرم تخمدان پلی کیستیک و ورزش: در این گروه سندرم تخمدان پلی کیستیک القا شده و همزمان از پروتکل ورزش (۴ هفته) نیز استفاده شد. جهت بررسی اضطراب از تست‌های Open Field و ماز به علاوه‌ای شکل مرتفع استفاده شد.

یافته‌ها: در موش‌های مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک در تست ماز به علاوه‌ای اضطراب به‌طور معنی‌داری افزایش پیدا کرد (کاهش درصد مدت زمان ماندن در راهرو باز و ورود به راهرو باز). تست Open Field نیز گویای افزایش میزان اضطراب در گروه سندرم تخمدان پلی کیستیک ($p < 0.05$) نسبت به گروه کنترل بود (کاهش زمان سپری شده در ناحیه مرکزی). اجرای پروتکل ورزش استقامتی اضطراب را در هر دو تست کاهش داد.

نتیجه‌گیری: انجام چهار هفته تمرین استقامتی می‌تواند رفتارهای شبه اضطرابی ناشی از سندرم تخمدان پلی کیستیک القا شده توسط لتروزول در موش‌های صحرایی ماده را کاهش دهد.

کلیدواژه‌ها: سندرم تخمدان پلی کیستیک، لتروزول، تمرین ورزشی، موش صحرایی

***نویسنده مسئول:** مرکز تحقیقات فیزیولوژی - فارماکولوژی، پژوهشکده علوم پایه پزشکی، گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، رفسنجان، ایران

ایمیل: mahsahasani@rums.ac.ir

تلفن: ۰۳۴۳۱۳۱۵۰۰۰

نمابر: ۰۳۴۳۱۳۱۵۰۰۳

مقدمه

سندرم تخمدان پلی کیستیک یک اختلال اندوکراین و متابولیک شایع در زنان در سنین باروری می باشد. این سندرم علائمی نظیر هیپرآندروژنیسم و اختلال در سیکل قاعدگی را به دنبال داشته و می تواند عوارضی نظیر ناباروری، مقاومت به انسولین، التهاب، افزایش استرس اکسیداتیو و مشکلات قلبی عروقی را دامن بزند (۳-۱). پاتوفیزیولوژی دقیق این اختلال به طور کامل شناخته شده نیست و راهکارهای متعددی در مقابله با آن نظیر اصلاح سبک زندگی و استفاده از داروها از جمله داروهای ضد بارداری خوراکی، آنتی آندروژن ها و متفورمین در نظر گرفته شده است (۴).

یکی از عوارض مهم مرتبط با سندرم تخمدان پلی کیستیک اختلالات رفتاری حاصل از آن می باشد که از مهمترین آنها می توان به افسردگی و اضطراب اشاره کرد. یافته های مطالعات حاکی از آن است که زنان مبتلا به تخمدان پلی کیستیک نسبت به زنان فاقد آن، ریسک بالاتری برای ابتلا به اضطراب، افسردگی و سایر اختلالات سایکولوژیک را دارند؛ اما علت دقیق بروز این اختلالات به طور کامل شناخته شده نیست و چنین بیان می شود که چاقی، مقاومت به انسولین و هیپرآندروژنیسم بالینی (هیپرسوتیسم، آکنه، آلوپسی آندروژنیک) می تواند با بروز آنها ارتباط داشته باشد. همچنین مشخص شده است که موش های صحرایی مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک رفتارهای شبه اضطرابی و شبه افسردگی را نشان داده اند. گفته می شود در هنگام تشخیص سندرم تخمدان پلی کیستیک بایستی به این عوارض رفتاری نیز توجه و برای حل آن اقدام نمود (۸-۵).

از سوی دیگر مطالعات متعدد به بررسی ارتباط تمرینات ورزشی و سندرم تخمدان پلی کیستیک پرداخته اند. نتایج این بررسی ها نشان می دهد که ورزش می تواند به بهبود عوارض ناشی از سندرم تخمدان پلی کیستیک نظیر التهاب، پروفایل سایتوکاینی، عوارض قلبی عروقی و سایکولوژیکی منجر شده و مکانیسم هایی نظیر مقابله با هیپرانسولینمیا برای آن مطرح است (۹-۱۲). لازم به ذکر است برای القا سندرم تخمدان پلی کیستیک در حیوانات، از داروهایی نظیر دهیدرواپی اندروسترون، استرادیول والرات و یا لتروزول استفاده می شود که در این مطالعه از مدل تجویز مزمن لتروزول به عنوان یک مدل استاندارد استفاده شد (۱۳). داروی لتروزول یک مهارکننده آروماتاز غیر استروئیدی می باشد که در مواردی نظیر سرطان

پستان کاربرد دارد و میزان استروژن را کاهش می دهد. این دارو در موارد ناباروری و القا تخمک گذاری در خانم های مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک نیز به کار می رود. لتروزول تبدیل آندروژن به استروژن را در تخمدان موش صحرایی مهار کرده و در نهایت منجر به هیپر آندروژنیسم و تغییرات پلی کیستیک تخمدان می شود و به عنوان مدلی استاندارد جهت القا این سندرم در موش صحرایی شناخته می شود (۱۴).

تمرین استقامتی نوعی تمرین است که با حجم زیاد و شدت پایین صورت می پذیرد و هدف آن بالا بردن سطح استقامت عمومی بدن است. به مفهوم دیگر تمرین استقامتی توانایی انجام حرکات تکراری و تحمل خستگی می باشد. در مطالعات متعدد به نقش مؤثر تمرینات استقامتی در شرایط پاتولوژیک نظیر دیابت و همچنین اختلالات سیستم عصبی مرکزی اشاره شده است (۱۵، ۱۶).

از آنجایی که امروزه این اختلال شایع است، نیاز به یافتن اهداف درمانی جدید و عوارض همراه آن و به خصوص عوارض رفتاری و سایکولوژیکی حائز اهمیت می باشد. لذا، این مطالعه به منظور تعیین اثر تمرینات ورزشی در مقابله با رفتارهای شبه اضطرابی در موش های صحرایی که توسط تجویز لتروزول به سندرم تخمدان پلی کیستیک مبتلا شده اند، طراحی شده است.

روش کار حیوانات

در این مطالعه تعداد ۳۰ سر موش صحرایی ماده نژاد ویستار (۸ هفته ای با وزن ۱۵۰ گرم) مورد استفاده قرار گرفتند. آزمایش ها براساس دستورالعمل های اخلاقی دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان انجام گرفت.

گروه های مطالعه

گروه های مورد مطالعه به صورت زیر دسته بندی شدند و هر گروه شامل ده سر موش صحرایی ماده بود: گروه کنترل: در موش های صحرایی این گروه، حلال لتروزول گاوژا شد. گروه سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCO): در موش های صحرایی این گروه، فقط القا سندرم تخمدان پلی کیستیک انجام گرفت. گروه ورزش استقامتی و سندرم تخمدان پلی کیستیک (Exe+PCO): در موش های صحرایی این گروه، علاوه بر القا سندرم تخمدان پلی کیستیک، ورزش استقامتی به مدت ۴ هفته انجام گرفت.

روش القا مدل تخمدان پلی کیستیک

برای ایجاد سندرم تخمدان پلی کیستیک از داروی لتروزول که مهارکننده آنزیم آروماتاز می باشد، استفاده شد. داروی لتروزول به مدت ۲۱ روز با دوز ۱ میلی گرم بر کیلوگرم برای موش های صحرایی ماده ۸ هفته ای با وزن ۱۵۰ گرم به صورت گاوآژ (سوسپانسیون شده در کربوکسی متیل سلولز) به کار گرفته شد، لتروزول از شرکت داروسازی ابوریحان تهیه گردید (۱۷)، (۱۸).

روش انجام ورزش استقامتی

جهت انجام ورزش از دستگاه تردمیل (دوی برقی) ساخت کمپانی (ITTC life science) استفاده شد. برای عادت دادن موش های صحرایی برای دویدن، به مدت دو روز با سرعت ۹-۶ متر بر دقیقه دویدند. پروتکل ورزش به این ترتیب بود که روزانه با سرعت ۱۸ متر بر دقیقه و به مدت سی دقیقه ورزش انجام شد. حیوانات گروه ورزش (در آنها سندرم تخمدان پلی کیستیک هم به طور همزمان القا می شد) ۵ روز در هفته و به مدت ۴ هفته ورزش کردند (۱۹). لازم به ذکر است همزمان با شروع تجویز لتروزول از روز اول، پروتکل ورزش استقامتی شروع و به مدت ۴ هفته ادامه پیدا کرد و بعد از آن تست های رفتاری که شرح آنها در ادامه آمده از حیوانات به عمل آمد.

آزمون ماز به علاوه ای شکل مرتفع (-elevated plus-maze):

این ماز از جنس چوب و دارای چهار بازو به شکل علامت (+) است. ابعاد راهرو باز و بسته 50×10 cm و دو طرف و انتهای راهرو بسته دیواره ای به بلندی ۴۰ cm دارد. برای جلوگیری از افتادن موش ها در دو طرف و انتهای راهرو باز لبه ای به ارتفاع ۱ cm از جنس شیشه نصب گردیده است. چهار راهرو به یک محدوده مرکزی به ابعاد 10×10 cm منتهی می شوند. ماز توسط پایه هایی در ارتفاع ۵۰ cm از سطح زمین قرار گرفت. موش ها درون محدوده مرکزی ماز قرار داده شدند، به طوری که رو به یک راهرو باز قرار گیرند. نور مناسب توسط یک لامپ ۱۰۰ واتی که در ارتفاع ۱۲۰ سانتی متری از مرکز ماز قرار داشت تأمین شد. در مدت ۵ دقیقه ای که حیوان آزادانه در قسمت های مختلف ماز حرکت می کرد، تعداد دفعاتی که حیوان وارد راهرو باز می شد، تعداد دفعاتی که حیوان وارد راهرو بسته می شد، مدت زمانی که حیوان در راهرو باز باقی می ماند، نهایتاً مدت

زمانی که حیوان در راهرو بسته Plus-maze باقی می ماند به روش فیلم برداری اندازه گیری شد. منظور از ورود به راهرو باز یا بسته هنگامی است که هر چهار پای حیوان در راهرو مورد نظر قرار می گرفت. زمان گذرانده شده در هر راهرو نیز بر همین اساس محاسبه شد. برای هر حیوان درصد ورود به راهرو باز (% Open Arm Entries) و درصد زمان گذرانده شده در راهرو باز (% Open Arm Time) محاسبه و بیان می شود. افزایش معنی دار هر کدام از دو پارامتر فوق نشان دهنده کاهش اضطراب است. همچنین مجموع تعداد دفعات ورود به بازوها، به عنوان شاخصی برای فعالیت حرکتی حیوان در نظر گرفته شد (۲۰).

آزمون Open Field

این آزمون با استفاده از EthoVision video track system انجام گرفت که این دستگاه یک سیستم ردیاب تصویری برای آزمایشات رفتاری از طراحی آزمایش تا آنالیز آماری داده های جمع آوری شده می باشد و می تواند برای بیشتر انواع تست های رفتاری در محدوده وسیعی از شرایط آزمایش استفاده شود. عمومی ترین کاربرد EthoVision به عنوان وسیله ای برای اندازه گیری اثرات رفتاری داروها و درمان های همراه با جراحی است. محفظه دستگاه شامل یک مکعب $50 \text{ cm} \times 50 \text{ cm} \times 50 \text{ cm}$ مشکی است که سطح مکعب به دو ناحیه داخلی و خارجی تقسیم بندی شده است. در این آزمایش ها هر موش در مرکز ناحیه تعریف شده قرار گرفت. میزان و سرعت حرکت و زمان سپری شده در ناحیه مرکزی محفظه از طریق دوربین برای ۵ دقیقه ثبت گردید. بین هر بار آزمایش محفظه دستگاه با الکل ۱۰٪ تمیز شد. تمام تست ها در ساعت مشخصی از روز، جهت اجتناب از تأثیر ریتم سیرکادین بر روی فعالیت های حرکتی حیوان انجام شد.

تحلیل آماری

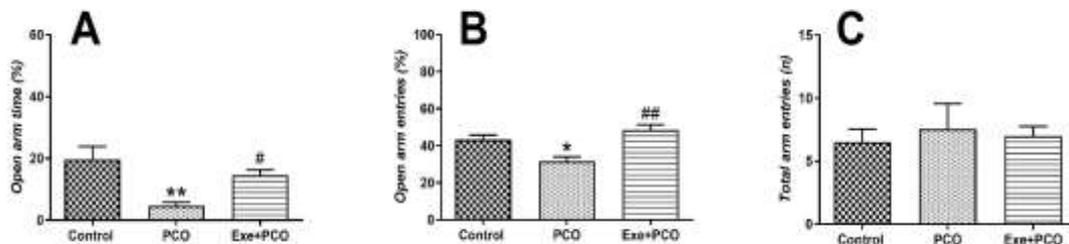
داده ها در نرم افزار GraphPad Prism ورژن ۶ مورد آنالیز قرار گرفتند. تمامی داده ها به صورت میانگین \pm انحراف معیار نشان داده شد. برای مقایسه نتایج از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه و به دنبال آن پس آزمون توکی استفاده گردید. سطح معنی داری $p < 0.05$ در نظر گرفته شد.

نتایج

آزمون ماز به علاوه‌ای شکل

نتایج آزمون ماز به علاوه‌ای شکل نشان داد که القا سندرم تخمدان پلی کیستیک به طور معنی داری باعث کاهش درصد مدت زمان ماندن در راهرو باز (p<0/01) و ورود به راهرو باز (p<0/05) در گروه مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک نسبت به گروه سالم شد که نشان دهنده افزایش اضطراب در گروه

PCO است (شکل ۱). اما اجرای ورزش استقامتی به مدت ۴ هفته در حیوانات مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک باعث افزایش معنی دار درصد مدت زمان ماندن (p<0/05) و ورود به راهرو باز (p<0/01) نسبت به گروه PCO شد. تعداد دفعات ورود به راهروها در گروه‌های مختلف تفاوت معنی داری نشان نداد.



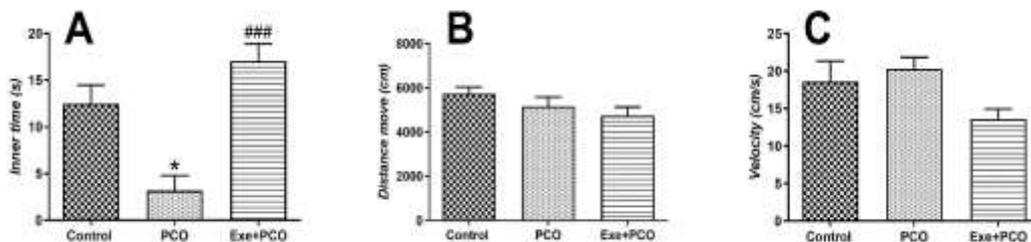
شکل ۱. اثر ۴ هفته ورزش استقامتی بر روی نتایج آزمون ماز بعلاوه‌ای شکل در گروه‌های مختلف مطالعه

* p<0/05, ** p<0/01, # p<0/05, ## p<0/01, ### p<0/001 در مقایسه با گروه کنترل, # p<0/05, ## p<0/01, ### p<0/001 در مقایسه با گروه PCO (گروه مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک)

آزمون Open Field

نتایج این آزمون نشان داد که القا سندرم تخمدان پلی کیستیک به طور معنی داری باعث کاهش زمان سپری شده در ناحیه مرکزی در گروه PCO نسبت به گروه سالم شد (p<0/05) که نشان دهنده افزایش اضطراب در گروه PCO

است (شکل ۲). ورزش استقامتی به مدت ۴ هفته در حیوانات مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک باعث افزایش معنی دار زمان سپری شده در ناحیه مرکزی (p<0/001) نسبت به گروه PCO شد. میزان و سرعت حرکت در گروه‌های مختلف مورد مطالعه تفاوت معنی داری نشان نداد.



شکل ۲. اثر ۴ هفته ورزش استقامتی بر روی نتایج آزمون Open Field در گروه‌های مختلف مطالعه.

* p<0/05, # p<0/01, ## p<0/001, ### p<0/0001 در مقایسه با گروه کنترل, ### p<0/0001 در مقایسه با گروه PCO (گروه مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک)

بحث

سندرم تخمدان پلی کیستیک یک اختلال شایع اندوکراین در خانم‌ها در سنین باروری است و علائمی نظیر آمنوره، آکنه، چاقی و هیپرسوتیسم را به همراه داشته و می‌تواند بر کیفیت

زندگی فرد مبتلا تأثیر منفی گذارد (۲۱). یافته‌های مطالعات نشان می‌دهد این سندرم می‌تواند افسردگی و اضطراب را در بیماران مبتلا به وجود آورد. همچنین علاوه بر این دو مورد که شایع تر هستند، سایر اختلالات سایکولوژیکی نظیر اختلالات

(۲۵). نتایج مطالعه‌ای دیگر توسط گیلانی و همکاران نشان داد که انجام ۸ هفته تمرینات منظم استقامتی در خانم‌های مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک با متعادل کردن سطح آندروژن‌ها همراه بوده و می‌تواند نقش مؤثری در درمان این اختلال ایفا نماید (۲۶). در مطالعه دیگر توسط استپتو و همکاران اثر تمرینات هوازی بر مسیرهای پیام‌رسانی مرتبط با مقاومت به انسولین در افراد مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک پرداخته شد (۲۷).

از سوی دیگر نتایج مطالعات بیانگر آن هستند که تمرینات استقامتی می‌توانند در کاهش اختلالات مرتبط با سیستم عصبی مرکزی مؤثر باشند، به طور مثال در مقاله آذریان و همکاران به نقش تمرینات ورزشی در کاهش اضطراب و افزایش توان هوازی در موش‌های مبتلا به آلزایمر پرداخته شد (۱۵). در این مطالعه همراستا با سایر مطالعات برنامه ورزش استقامتی در موش‌های صحرایی مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک با کاهش رفتارهای اضطرابی در دو مدل استاندارد بررسی اضطراب همراه بود و موش‌های این گروه اضطراب کمتری را نسبت به موش‌های مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک که ورزش برای آنها انجام نمی‌شد، داشتند. پیشنهاد می‌شود در آینده مکانیسم‌های دخیل در اثرات بهبود دهنده ورزش نظیر تغییر سطح فاکتورهای التهابی و یا سنجش عوامل آنتی اکسیدانی مطالعه شوند.

نتیجه‌گیری

این مطالعه حیوانی نشان داد ورزش در موش‌های صحرایی ماده که مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک بودند می‌تواند از رفتارهای شبه اضطرابی جلوگیری نماید.

تشکر و قدردانی

این مطالعه با کمک مالی معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان با کد اخلاق IR.RUMS.REC.1397.135 صورت پذیرفته است.

تعارض منافع

نویسندگان این مقاله تعارض در منافع ندارند.

خوردن و اختلال پنیک نیز در این افراد دیده می‌شود. پاتوفیزیولوژی بروز این مشکلات به طور دقیق مشخص نیست اما مواردی نظیر چاقی، مقاومت به انسولین، هایپر آندروژنیسم، ناباروری و التهاب مزمن به بروز آنها ارتباط داده شده‌اند (۷، ۲۲).

به اختلالات رفتاری ناشی از سندرم تخمدان پلی کیستیک، ارائه راهکار مناسب برای مقابله با آن و یافتن مکانیسم‌های دقیق دخیل آن می‌تواند در افزایش کیفیت زندگی بیماران حائز اهمیت باشد. پس پیاده‌سازی مدل‌های حیوانی و مطالعه تأثیرات داروها، ترکیبات گیاهی و یا مداخلات دیگر برای مقابله با عوارض رفتاری ناشی از این اختلال شایع ضروری به نظر می‌رسد. در طی این مطالعه به بررسی رفتارهای شبه اضطرابی ناشی از سندرم تخمدان پلی کیستیک در موش صحرایی ماده پرداخته شد و مشخص شد که القا سندرم تخمدان پلی کیستیک در حیوانات می‌تواند توأم با افزایش رفتارهای اضطرابی باشد. نتایج این مطالعه همراستا با مطالعه محمدی نسب و همکاران می‌باشد که نشان دادند در حیوانات مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک، رفتارهای اضطرابی و همچنین افسردگی بروز پیدا می‌کند و درمان با روغن پسته می‌تواند با این عوارض مقابله نماید (۱۸). یافته‌های مطالعه‌ای دیگر نشان داد القا سندرم تخمدان پلی کیستیک توسط دی هیدروتستوسترون در موش‌های صحرایی با افزایش رفتارهای اضطرابی همراه است (۸)؛ انجام مطالعه حاضر هم ایجاد رفتارهای شبه اضطرابی در مدل القا شده با لرتروزول را نشان داد؛ پس می‌توان نتیجه گرفت صرف نظر از مدل ایجاد این اختلال، رفتارهای اضطرابی در حیوان بروز می‌نمایند.

از راهکارهایی که به منظور درمان سندرم تخمدان پلی کیستیک پیشنهاد می‌گردد، تغییر سبک زندگی، رژیم غذایی مناسب و ورزش می‌باشد. همچنین دارو درمانی مناسب نظیر داروهای ضد بارداری و یا متفورمین هم برای بیماران استفاده خواهد شد (۷). مطالعات به نقش فعالیت فیزیکی در کاهش علائم سایکولوژیک در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک اشاره داشته‌اند (۲۳، ۲۴). اما مطالعات بیشتری جهت روشن‌سازی این ارتباط نیاز است.

مطالعات نشان داده‌اند که تمرینات استقامتی در زنان مبتلا به تخمدان پلی کیستیک حساسیت به انسولین را بهبود می‌بخشد

References

1. Formoso C, Stracquadiano M, Ciotta L. Myo-inositol vs. D-chiro inositol in PCOS treatment. *Minerva Ginecol.* 2015;67(4):321-5.
2. Chen J, Guo Q, Pei YH, Ren QL, Chi L, Hu Rk, et al. Effect of a short term vitamin E supplementation on oxidative stress in infertile PCOS women under ovulation induction: a retrospective cohort study. *BMC Women's Health.* 2020;20(1):69.
3. Gunning M, Fauser B. Are women with polycystic ovary syndrome at increased cardiovascular disease risk later in life? *Climacteric.* 2017;20(3): 222-7.
4. Banaszewska B, Pawelczyk L, Spaczynski R. Current and future aspects of several adjunctive treatment strategies in polycystic ovary syndrome. *Reproductive Biology.* 2019;19(4):309-15.
5. Damone AL, Joham AE, Loxton D, Earnest A, Teede HJ, Moran LJ. Depression, anxiety and perceived stress in women with and without PCOS: a community-based study. *Psychological Medicine.* 2019;49(9):1510-20.
6. Rowlands I, Teede H, Lucke J, Dobson A, Mishra G. Young women's psychological distress after a diagnosis of polycystic ovary syndrome or endometriosis. *Human Reproduction.* 2016;31(9):2072-81.
7. Cooney LG, Dokras A. Depression and anxiety in polycystic ovary syndrome: etiology and treatment. *Current Psychiatry Reports.* 2017;19(11):83.
8. Ressler IB, Grayson BE, Ulrich-Lai YM, Seeley RJ. Diet-induced obesity exacerbates metabolic and behavioral effects of polycystic ovary syndrome in a rodent model. *American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism.* 2015;308(12): 1076-84.
9. Khademi A, Alleyassin A, Aghahosseini M, Tabatabaeifar L, Amini M. The effect of exercise in PCOS women who exercise regularly. *Asian J Sports Med.* 2010;1(1):35-40.
10. Dantas WS, das Neves W, Gil S, Barcellos CRG, Rocha MP, de Sa-Pinto AL, et al. Exercise-induced anti-inflammatory effects in overweight/obese women with polycystic ovary syndrome. *Cytokine.* 2019;120:66-70.
11. Giallauria F, Palomba S, Maresca L, Vuolo L, Tafuri D, Lombardi G, et al. Exercise training improves autonomic function and inflammatory pattern in women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Clinical Endocrinology.* 2008;69(5):792-8.
12. Woodward A, Klonizakis M, Broom D. Exercise and polycystic ovary syndrome. *Advances in Experimental Medicine and Biology.* 2020. 1228:123-136.
13. Shi D, Vine DF. Animal models of polycystic ovary syndrome: a focused review of rodent models in relationship to clinical phenotypes and cardiometabolic risk. *Fertil Steril.* 2012;98(1):185-93.
14. Wang MX, Yin Q, Xu X. A rat model of polycystic ovary syndrome with insulin resistance induced by letrozole combined with high fat diet. *Medical Science Monitor.* 2020;26:922136.
15. Azarian F, Farsi S, Hosseini SA, Azarbayjani MA. The effect of endurance training and crocin consumption on anxiety-like behaviors and aerobic power in rats with Alzheimer's. *Iranian Journal of Psychiatry and Behavioral Sciences.* 2019;13(4).
16. Abdolmaleki F, Heidarianpour A. Endurance exercise training restores diabetes induced alteration in circulating Glycosylphosphatidylinositol specific phospholipase D levels in rats. *Diabetology and Metabolic Syndrome.* 2020;12:43.
17. Baravalle C, Salvetti NR, Mira GA, Pezzone N, Ortega HH. Microscopic characterization of follicular structures in letrozole-induced polycystic ovarian syndrome in the rat. *Archives of Medical Research.* 2006;37(7):830-9.
18. Mohammadi-Nasab M, Fatemi I, Pak-Hashemi M, Abbasi-Fard M, Hassanipour M. The Effects of Pistacia Vera Seed Oil on Anxiety and Depressive-Like Behaviors in Rats with Polycystic Ovary Syndrome. *Pistachio and Health Journal.* 2019;2(1):1-9.
19. Alimohammadi R, Naderi S, Allahtavakoli M. Effects of exercise and estrogen on anxiety like behaviors in ovariectomized mice. *Journal of Babol University of Medical Sciences.* 2015;17(12):40-6.
20. Hakimizadeh E, Oryan S, Shamsizadeh A, Roohbakhsh A. Endocannabinoid system and TRPV1 receptors in the dorsal hippocampus of the rats modulate anxiety like behaviors. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences.* 2012;15(3):795-802.
21. Chaudhari AP, Mazumdar K, Mehta PD. Anxiety, depression, and quality of life in women with polycystic ovarian syndrome. *Indian Journal of Psychological Medicine.* 2018;40(3):239-246.
22. Benson S, Hahn S, Tan S, Mann K, Janssen O, Schedlowski M, et al. Prevalence and implications of anxiety in polycystic ovary syndrome: results of

an internet-based survey in Germany. *Human Reproduction*. 2009;24(6):1446-51.

23. Banting LK, Gibson-Helm M, Polman R, Teede HJ, Stepto NK. Physical activity and mental health in women with polycystic ovary syndrome. *BMC women's health*. 2014;14(1):51.

24. Nidhi R, Padmalatha V, Raghuram Nagarathna RA. Effect of holistic yoga program on anxiety symptoms in adolescent girls with polycystic ovarian syndrome: A randomized control trial. *International Journal of Yoga*. 2012;5(2):112.

25. Aye MM, Butler AE, Kilpatrick ES, Kirk R, Vince R, Rigby AS, et al. Dynamic change in insulin resistance induced by free fatty acids is unchanged though insulin sensitivity improves

following endurance exercise in PCOS. *Front Endocrinol*. 2018;9:592.

26. Gilani N, Rad FZ, Ebrahimi M, Haghshenas R. Effect of eight weeks endurance training on ovarian androgens in women with polycystic ovary syndrome: application of multivariate longitudinal models. *International Journal of Applied Exercise Physiology*. 2019;8(2.1):757-62.

27. Stepto N, Hiam D, Gibson-Helm M, Cassar S, Harrison C, Hutchison S, et al. Exercise and insulin resistance in PCOS: muscle insulin signalling and fibrosis. *Endocrine Connections*. 2020;9(4):346-59.

The effects of endurance training in anxiety-like behaviors in rats with polycystic ovarian syndrome

Received: 19 Sep 2020

Accepted: 22 Nov 2020

Iman Fatemi¹, Mohammad Pak-Hashemi^{2,3}, Mohammadreza Mohammadi-Nasab^{2,3}, Ayat Kaeidi³, Elham Hakimzadeh³, Mahsa Hassanipour^{3*}

1. Research Center for Tropical and Infectious Diseases, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran
2. Student Research Committee, Rafsanjan University of Medical Sciences, Rafsanjan, Iran 3. Physiology-Pharmacology Research Center, Research Institute of Basic Medical Sciences, Department of Physiology and Pharmacology, School of Medicine, Rafsanjan University of Medical Sciences, Rafsanjan, Iran

Abstract

Introduction: Polycystic ovarian syndrome (PCOS) is a prevalent disorder in women during their reproductive age. Besides, PCOS causes different abnormalities such as metabolic dysfunctions and behavioral signs. Both medications and life style modifications such as exercising are beneficial in PCOS treatment. In this study the effects of a 4-week endurance training on the improvement of behavioral consequences of PCOS in female rats under the administration of letrozole were examined.

Materials and Methods: In this study 30 female Wistar rats were divided into 3 groups, as follows. Control group: healthy animals. PCOS group: animals treated with letrozole (oral, 21 days). PCOS group + exercise: PCOS was induced and concurrently, exercise protocol (4 weeks) was performed on rats. To assess the anxiety-like behaviors, the elevated plus maze and open-field tests were used.

Results: PCOS rats showed significant anxiety-like behaviors in the elevated plus maze (decrease in open arm time and entries percent). Open field test also showed anxiety in PCOS rats compared with the control animals (decrease in the inner time, $p < 0.05$). Exercise protocol in PCOS rats significantly reduced anxiety in both tests.

Conclusion: 4-week endurance exercise has protective effects against anxiety-like behaviors due to PCOS in female rats.

Keywords: Polycystic Ovarian Syndrome, Letrozole, Exercise, Rat

*Corresponding Author: Physiology-Pharmacology Research Center, Research Institute of Basic Medical Sciences, Department of Physiology and Pharmacology, School of Medicine, Rafsanjan University of Medical Sciences, Rafsanjan, Iran

Email: mahsahasani@rums.ac.ir

Tel: +983431315000

Fax: +983431315003