

## Simultaneous Effect of Progesterone Usage and Exercise on Anxiety in Ovariectomized Rats

Karimipour A.<sup>1</sup> MSc, Abbasnejad M.<sup>1</sup> PhD, Kesmati M.<sup>2</sup> PhD, Sofiabadi M.\* PhD

\*Physiology Department, Medicine Faculty, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran

<sup>1</sup>Biology Department, Science Faculty, Shahid Bahonar University, Kerman, Iran

<sup>2</sup>Biology Department, Science Faculty, Shahid Chamran University, Ahvaz, Iran

### Abstract

**Aims:** Sex hormones and exercise may influence anxiety, individually. This study was done to investigate the effect of exercise and progesterone on anxiety in ovariectomized female rats.

**Materials & Methods:** In this experimental study, 40 adult female Wistar rats weighting  $200 \pm 20$ gr were used. They were ovariectomized after anesthesia. They were randomly divided to five groups including control (no treatment), sesame oil, exercise and sesame oil, progesterone (8mg/kg), progesterone and exercise. 30min after intraperitoneally injection of the vehicle or progesterone or before exercise the percentage of animal entrance to the open arms and the percentage of time spent in the open arms were measured.

**Findings:** Intraperitoneally injection of progesterone (8mg/kg) reduced the mean percentage of open arms entries and the average percentage of time spent in the open arms compared to control group ( $p < 0.05$ ). Doing exercises before injection of progesterone inhibited both progesterone-induced anxiety related symptoms.

**Conclusion:** Administration of pharmacological doses of the progesterone hormone increases anxiety and physical activity can reduce this effect.

### Keywords

Exercise (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68015444>);

Progesterone (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68011374>);

Anxiety (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68001007>);

Gonadal Steroid Hormones (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68012739>)

---

\* Corresponding Author

Tel: +982833336001

Fax: +982833324970

Address: Physiology Department, Shahid Baba'ei Medical Faculty, Qazvin University of Medical Sciences, Shahid Bahonar Street, Qazvin, Iran. Postal Code: 3419759811

mhasofi@yahoo.com

Received: April 10, 2014

Accepted: July 23, 2014

ePublished: September 23, 2014

## تاثیر مصرف پروژسترون و ورزش همزمان بر اضطراب در موش‌های صحرایی اواریکتومی شده

عفاف کریمی پور MSc

گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه شهید باهنر، کرمان، ایران

مهدی عباس نژاد PhD

گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه شهید باهنر، کرمان، ایران

مهناز کسیمی PhD

گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه شهید چمران، اهواز، ایران

محمد صوفی‌آبادی\* PhD

گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران

### چکیده

**اهداف:** هورمون‌های جنسی و ورزش هر کدام به تنهایی بر اضطراب اثر گذارند. این پژوهش با هدف بررسی تاثیر ورزش و دوز فارماکولوژیک هورمون جنسی پروژسترون بر اضطراب، در موش‌های صحرایی ماده بالغ فاقد تخمدان انجام شد.

**مواد و روش‌ها:** در این مطالعه تجربی، ۴۰ سر موش صحرایی ماده بالغ و بیستار به وزن تقریبی  $20 \pm 20$  گرم مورد استفاده قرار گرفتند. تخمدان همه موش‌ها پس از بیهوشی برداشته و به طور تصادفی به ۵ گروه گروه کنترل که هیچ گونه تیماری دریافت نکردند، گروه دریافت کننده روغن کنجد به عنوان حلال پروژسترون، گروه ورزش+روغن کنجد، گروه پروژسترون (۸ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) و گروه پروژسترون+ورزش تقسیم شدند. نیم‌ساعت پس از تزریق درون صفاقی حلال یا پروژسترون یا قبل از آن انجام ورزش درصد دفعات ورود حیوان به بازوی باز و درصد زمان حضور در بازوی باز اندازه‌گیری شد.

**یافته‌ها:** تزریق درون صفاقی پروژسترون به میزان ۸ میلی‌گرم بر کیلوگرم میانگین درصد ورود به بازوهای باز و نیز میانگین درصد زمان سپری شده در بازوهای باز را نسبت به گروه کنترل کاهش داد ( $p < 0.05$ ). انجام ورزش قبل از تجویز پروژسترون این دو علامت اضطراب ناشی از تزریق پروژسترون را مهار کرد.

**نتیجه‌گیری:** تجویز هورمون پروژسترون در مقادیر فارماکولوژیک اضطراب را افزایش می‌دهد و فعالیت فیزیکی می‌تواند از این اثر بکاهد.

**کلیدواژه‌ها:** ورزش، پروژسترون، اضطراب، هورمون‌های استروئیدی گنادی

تاریخ دریافت: ۱۳۹۳/۰۱/۲۱

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۳/۰۵/۱۱

\* نویسنده مسئول: mohasofi@yahoo.com

### مقدمه

اضطراب احساس بیم یا تشویشی است که به وسیله تهدید هر نوع ارزشی که فرد آن را برای موجودیت خود به عنوان یک شخصیت لازم می‌داند به وجود می‌آید. این تهدید ممکن است جسمانی یا روانی باشد. اضطراب دارای مجموعه‌ای از ویژگی‌های رفتاری و

روانی است که پاسخ‌های رفتاری گوناگونی مثل لرزش، تاثیر بر حافظه و پرخاشگری را به دنبال دارد [۴-۱]. اختلالات سیستم عصبی مانند تغییر در فعالیت سیستم‌های نوروترانسمیتری مغز به ویژه گابا و سروتونین و نیز تغییر در سطح خونی برخی از هورمون‌ها می‌تواند منجر به ایجاد اضطراب شود. پژوهش‌ها نشان می‌دهند که در حالت اضطراب میزان رهائش برخی از میانجی‌های عصبی تغییر می‌کند. برای مثال، میزان گاما آمینوبوتیریک اسید (GABA) اصلی‌ترین ناقل شیمیایی مهار مغز، کاهش و فعالیت ناقلین شیمیایی سروتونین، آدرنالین و دوپامین افزایش می‌یابد [۵]. همچنین اضطراب ممکن است حاصل اختلال در وضعیت اندوکرینی بوده یا علت برونزاد مانند تجویز هورمون‌های جنسی، تیروئیدی و غیره داشته باشد [۶].

در مطالعات انجام شده روی پروژسترون، این هورمون به عنوان اضطراب‌زا و اضطراب‌زا معرفی شده است [۷، ۸]. گزارش شده که یکی از عوامل اساسی تغییرات خلقی در سندرم پیش از قاعدگی و افسردگی پس از زایمان کاهش پروژسترون یا کاهش فعالیت گیرنده آن است؛ همچنین کمبود پروژسترون باعث عدم تحرک موش‌ها در آزمون شنای اجباری (FST) شده که یک رفتار افسردگی محسوب می‌شود [۹]. کاهش پروژسترون می‌تواند یک عامل خطر برای توسعه افسردگی و اضطراب، هنگام بروز یک موقعیت استرس‌زا باشد [۱۰]. تحقیقات نشان داده است که عمده اثرات عصبی هورمون پروژسترون از طریق متابولیت‌های آن مانند آلوپرگنولون و با اثر روی گیرنده  $GABA_A$  صورت می‌گیرد. از آنجایی که آلوپرگنولون، در غلظت مختلف اثر تحریکی یا مهارتی دارد، لذا می‌تواند اثر نامطلوب اضطراب‌زا را هم ایجاد نماید. برای مثال بروز خلق‌وخوی منفی در برخی از زنان پیش از قاعدگی از جمله این اثرات آلوپرگنولون است، لذا می‌توان از پروژسترون انتظار افزایش اضطراب را هم داشت [۱۱، ۱۲].

از طرف دیگر، معمولاً فعالیت بدنی باعث کاهش علائم اضطراب و افسردگی می‌شود. ملاحظه شدت و مدت زمان مناسب ورزش برای موثر بودن آن بر افسردگی و اضطراب، نکته‌ای کلیدی است [۱۳]. در افرادی که تا مرز خستگی دویده‌اند، کاهش اضطراب مشاهده شده است [۱۴]. پاسخ اضطراب به ورزش، به میزان اضطراب افراد قبل از ورزش نیز وابسته است. همچنین زمان استراحت بعد از ورزش نیز بر میزان اضطراب تاثیر دارد [۱۵]. یک پژوهش جدید نشان می‌دهد که ورزش با شدت نسبی بالا، به ویژه در زنان موجب کاهش اضطراب می‌شود [۱۶]. از سوی دیگر، برخی مطالعات اثرات اضطراب‌زا برای ورزش اجباری نشان داده‌اند [۱۷]. گزارش شده است که بین فعالیت حرکتی و میزان هورمون‌های جنسی زنان ارتباط وجود دارد و فعالیت حرکتی می‌تواند میزان هورمون‌های استروئیدی را در زنان بالغ تغییر دهد که این تغییر موجب ناپایداری وضع روانی خواهد شد [۱۸، ۱۹].

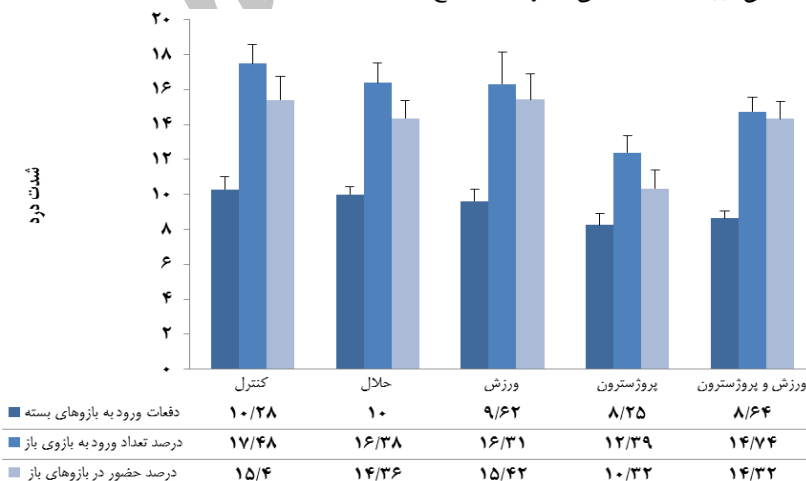
رحم و لوله‌های فالوپ دیده و سپس شریان خون‌رسان آن و همچنین محل اتصال لوله‌های فالوپ و شاخ رحم، با نخ بخیه بسته و تخمدان به همراه لوله‌های فالوپ برداشته و سپس جدار شکم با نخ بخیه بسته شد و تا بهبودی کامل هر روز محل بخیه با بتادین و پودر پنی‌سیلین ضدعفونی شد. برای انجام فعالیت حرکتی از دستگاه تردمیل مخصوص موش صحرایی استفاده شد [۲۱]. موش‌های صحرایی با سرعت متوسط ۲۰ متر در دقیقه، به مدت ۴۰ دقیقه، ورزش داده شدند. برای سازش‌یابی حیوانات با دستگاه، از ۲ هفته قبل از روز آزمون، موش‌ها ابتدا با سرعت متوسط ۵ متر در دقیقه و زمان ۱۰ دقیقه، ورزش داده شدند که به تدریج به طور ثابت بر سرعت و زمان تمرین افزوده شد تا سرعت و زمان آزمایش حاصل و این شدت تثبیت شد. حیواناتی که ورزش را قبول نکردند از تحقیق کنار گذاشته شدند. برای انجام تست رفتاری از دستگاه ماز بعلاوه مرتفع استفاده شد. ماز بعلاوه مرتفع دارای ۴ بازو (۵۰×۱۰ سانتی‌متر) به شکل بعلاوه است (۲ تا باز و ۲ تا بسته). نیم‌ساعت پس از تزریق درون‌صفافی حلال یا پروژسترون یا قبل از آن انجام ورزش، هر حیوان به طور منفرد و برای یک‌بار، به مدت ۵ دقیقه در مربع مرکزی رو به بازوی باز در دستگاه گذاشته شد و رفتارهای اضطرابی شامل درصد دفعات ورود حیوان به بازوی باز (تعداد ورود به بازوی باز تقسیم بر کل ورود به بازوها×۱۰۰) و درصد زمان حضور در بازوی باز (زمان حضور در بازوی باز تقسیم بر کل زمان حضور در بازوها×۱۰۰) اندازه‌گیری شد. سنجش تعداد ورود به بازوی بسته شاخص فعالیت حرکتی حیوان است [۲۲]. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS 16 و براساس آنالیز واریانس یک‌طرفه و سپس آزمون تعقیبی توکی تحلیل شدند.

در مجموع اختلالات سیستم عصبی ناشی از تغییر سطح خونی هورمون‌های جنسی می‌تواند منجر به ایجاد اضطراب شود و ورزش ممکن است مانع این اثر نامطلوب شود؛ این پژوهش با هدف بررسی تأثیر ورزش و دوز فارماکولوژیک هورمون جنسی پروژسترون بر اضطراب، در موش‌های صحرایی ماده بالغ فاقد تخمدان انجام شد.

## مواد و روش‌ها

در این مطالعه تجربی، ۴۰ سر موش صحرایی ماده بالغ و بیستار به وزن تقریبی ۲۰±۲۰ گرم، خریداری شده از مرکز تکثیر حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه شهید چمران اهواز مورد استفاده قرار گرفتند. موش‌ها در قفس‌های مخصوص از جنس پلکسی‌گلاس در ۲۴±۲°C و در ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری شدند و غذای مخصوص موش و آب کافی در تمام مدت نگهداری در اختیار حیوانات قرار داشت. تخمدان همه موش‌ها پس از بیهوشی برداشته و به‌طور تصادفی به ۵ گروه تقسیم شدند؛ گروه کنترل که هیچ‌گونه تیماری دریافت نکردند، گروه دریافت‌کننده روغن کنجد به عنوان حلال پروژسترون (شرکت داروسازی ابوریحان؛ ایران)، گروه ورزش+روغن کنجد، گروه پروژسترون (۸ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) و گروه پروژسترون+ورزش [۲۰]. تعداد نمونه‌ها در هر گروه، ۸ سر موش بود.

برای اواریکتومی، حیوانات با تزریق درون‌صفافی کتامین هیدروکلراید (۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و گزایلین (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بیهوش و پس از ضدعفونی ناحیه عمل، شکافی طولی ابتدا در پوست شکم کمی بالاتر از مجرای ادراری حیوان و سپس دیواره صفاق ایجاد شد. تخمدان‌ها در امتداد شاخ



**نمودار ۱)** مقایسه میانگین (انحراف معیار به صورت میله روی ستون‌ها نمایش داده شده است) پارامترهای مرتبط با فعالیت حرکتی و اضطراب در گروه‌های مختلف آزمون (هر گروه دارای ۸ سر موش). در پارامتر تعداد دفعات ورود به بازوهای بسته (فعالیت حرکتی)، اختلاف بین گروه‌های تیمار و کنترل معنی‌دار نبود. تجویز پروژسترون موجب کاهش درصد تعداد ورود به بازوی باز و درصد مدت حضور در آنها نسبت به گروه کنترل شد ( $p < 0.05$ ) در مقایسه با گروه کنترل که به معنی افزایش رفتار اضطرابی است. انجام ورزش به مدت ۴۰ دقیقه قبل از تزریق پروژسترون، اثر کاهش‌دهنده پروژسترون را بر ۲ شاخصه اضطراب یعنی درصد ورود و درصد مدت حضور در بازوهای باز مهار کرد ( $p < 0.05$ ) در مقایسه با گروه ورزش و پروژسترون.

## یافته‌ها

اختلاف معنی‌داری بین گروه‌های تیمار با گروه کنترل در میزان فعالیت حرکتی با احتساب تعداد ورود حیوانات به بازوهای بسته مشاهده نشد. تجویز پروژسترون (۸ میلی‌گرم بر کیلوگرم) درصد دفعات ورود حیوانات را به بازوی باز در مقایسه با گروه کنترل به‌طور معنی‌داری کاهش داد ( $p < 0.05$ ) ولی در سایر گروه‌ها تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد. با تزریق پروژسترون درصد مدت‌زمان حضور در بازوهای باز در مقایسه با گروه کنترل به‌طور معنی‌داری کاهش یافت ( $p < 0.05$ ). انجام ورزش قبل از تزریق پروژسترون مانع اثر کاهش پروژسترون شد ( $p < 0.05$ ). تزریق روغن کنجد به تنهایی یا به همراه ورزش اثری بر اضطراب نداشت (نمودار ۱).

## بحث

در این مطالعه از دوز ۸ میلی‌گرم بر کیلوگرم پروژسترون استفاده شد که دارای آثار رفتاری بود، ولی باعث کاهش فعالیت حرکتی حیوان نشد. در پیش مطالعه این پژوهش از دوزهای بالاتر هم استفاده شد که موجب کاهش فعالیت حرکتی و اختلال در تست ماز بعلاوه می‌شد، دوز ۸ میلی‌گرم بر کیلوگرم بکار در پژوهش‌های عصب‌شناختی متعددی مورد استفاده قرار گرفته است [۲۰، ۲۳]. در تحقیق حاضر، اثر ۲ شاخص ورزش و هورمون جنسی پروژسترون بر اضطراب در موش‌های صحرایی ماده اواریکتومی شده بررسی شد. براساس نتایج، تزریق پروژسترون با دوز ۸ میلی‌گرم بر کیلوگرم، باعث کاهش معنی‌دار ( $p < 0.05$ ) درصد دفعات ورود و حضور حیوانات در بازوی باز دستگاه ( $p < 0.05$ ) در مقایسه با گروه کنترل شد که به منزله افزایش اضطراب است. همراستا با نتایج ما، در پژوهش‌های مشابهی نیز بر اثر اضطراب‌زایی پروژسترون تاکید شده است.

نتایج پژوهش گالو/و و همکاران نشان می‌دهد که تجویز پروژسترون به موش‌های ماده اواریکتومی شده به‌طور مشخصی موجب افزایش اضطراب می‌شود و در بروز این اثر رفتاری نقش گیرنده هسته‌ای بارز است و ارتباط قوی بین تعداد گیرنده پروژسترون در ساختارهای مختلف مغز و سطح اضطراب وجود دارد [۲۴]. در همین رابطه، یافته‌های بالینی نیز نشان می‌دهند که تزریق هورمون پروژسترون فعالیت مناطق مرتبط با اضطراب مانند؛ ناحیه پره‌اپتیک و اجسام پستانی هیپوتالاموس، منطقه دیواره‌ای-هیپوکمپی و منطقه دور قنات خاکستری را تغییر می‌دهد و این عمل از طریق گیرنده‌های رده‌ای یا کلاسیک استروئیدی واسطه‌گری می‌شود [۲۴، ۲۵]. از سوی دیگر، در برخی از مطالعات اثر ضد اضطرابی پروژسترون مشاهده شده است، برای مثال، بیتران و همکاران اظهار می‌کنند که تزریق درون‌بطنی متابولیت‌های پروژسترون، یعنی آلپرگنولون و پرگنولون، اثرات ضد اضطرابی را در رت‌های ماده ایجاد می‌کنند [۲۵]. در پژوهش مشابه دیگری، اثرات درازمدت رفتاری حذف

تخمدان‌ها در موش‌های بزرگسال (۶ ماهه) ارزیابی شد که کاهش قابل توجهی در زمان ماندن در بازوی باز وجود داشت [۲۶]. البته یافته‌های دو پژوهش اخیر، عکس نتایج پژوهش ما است که این عدم تطابق ممکن است به علت دوزهای متفاوت به‌کار رفته، محل یا نحوه تزریق هورمون یا گونه و نژاد مختلف حیوانات مورد آزمایش حاصل شده باشد. در پستانداران پروژسترون عمدتاً توسط جسم زرد ترشح می‌شود [۲۷] و تزریق نوع صناعی آن اثرات مشابهی بر دستگاه عصبی همانند هورمون اندوژن دارد [۲۸].

در مورد مکانیسم بروز اثر منفی پروژسترون، احتمالاً چندین سیستم نوروترانسمیتری نقش دارند که تا اندازه‌ای هم توجیه‌کننده اثرات متفاوت آن است. در این بین، سیستم گابا از اهمیت دوچندانی برخوردار است. مثلاً گزارش شده است که پروژسترون یا متابولیت‌های آن با افزایش حساسیت نورونی به ترانسمیتر گابا، باعث بدتر شدن خلق‌وخو می‌شوند [۳۱-۲۹]. یکی از فرضیاتی که برای اثرات دووجهی پروژسترون مطرح شده است، تولید آلپرگنولون بر اثر متابولیسم آن است که این ماده می‌تواند در غلظت‌های بالا فعالیت گیرنده‌های گابا را در چندین منطقه از مغز افزایش داده، اما در غلظت‌های پایین، تحریک‌پذیری مغز و حس ته‌اجم را بیشتر می‌کند [۳۲، ۳۳]. در انسان هم آلپرگنولون این اثر دووجهی U شکل را بر خلق نشان داده که وابسته به غلظت است [۳۶-۳۴]. بدین ترتیب می‌توان نتیجه‌گیری کرد که میزان پروژسترون مصرفی از عوامل تعیین‌کننده اثر آن بر سیستم عصبی خواهد بود.

در پژوهش حاضر ورزش به تنهایی اثر معنی‌داری بر اضطراب نداشت. مطالعات زیادی اثرات مثبت یا منفی یا عدم تاثیر ورزش را بر اضطراب گزارش کرده‌اند [۴۰-۳۷]. تاثیر ورزش بر اضطراب چندعاملی و متأثر از شدت ورزش، زمان استراحت بعد از ورزش و میزان اضطراب قبل از ورزش است [۴۱، ۴۲]؛ لذا عدم همخوانی نتایج پژوهش‌ها در این زمینه، به علت تفاوت در مدت‌زمان، شدت ورزش و زمان انجام آزمایش اضطراب پس از تمرین است. همچنین در پژوهش حاضر اثر توأم ورزش و پروژسترون بر میزان اضطراب بررسی شد که با توجه به نتایج، ورزش توانست اثر اضطراب‌زای پروژسترون را مهار نماید. مطالعات جدید نشان داده است که ورزش نسبتاً شدید، در کاهش استرس و اضطراب به ویژه در زنان موثرتر خواهد بود [۴۳]. شواهد نشان می‌دهد که ورزش میزان گابای موجود در برخی از نقاط مغز را افزایش می‌دهد. همچنین ورزش موجب تغییر در میزان mRNA گلوتامیک‌اسید دکربوکسیلاز هیپوتالاموس می‌شود [۴۴]؛ لذا به نظر می‌رسد که ورزش احتمالاً از طریق تقویت سیستم گابا اثرات منفی پروژسترون را خنثی می‌کند. البته نقش سایر سیستم‌های نوروشیمیایی را نباید نادیده گرفت. برای مثال شواهد آزمایشگاهی پیشنهاد می‌کند که ورزش بر سنتز و متابولیسم مونوآمین‌ها و تحریک ترشح بتا اندورفین‌ها موثر است [۴۷-۴۵]. همچنین محور هیپوتالاموس-

- 10- Lagunas N, Calmarza-Font I, Diz-Chaves Y, Garcia-Segura LM. Long-term ovariectomy enhances anxiety and depressive-like behaviors in mice submitted to chronic unpredictable stress. *Horm Behav.* 2010;58(5):786-91.
- 11- Andréen L, Nyberg S, Turkmen S, van Wingen G, Fernández G, Bäckström T. Sex steroid induced negative mood may be explained by the paradoxical effect mediated by GABAA modulators. *Psychoneuroendocrinology.* 2009;34(8):1121-32.
- 12- Schüle C, Nothdurfter C, Rupprecht R. The role of allopregnanolone in depression and anxiety. *Prog Neurobiol.* 2014;113:79-87.
- 13- Galeeva AY, Pivina SG, Tuohimaa P, Ordyan NE. Involvement of nuclear progesterone receptors in the formation of anxiety in female mice. *Neurosci Behav Physiol.* 2007;37(8):843-8.
- 14- Mello MT, Boscolo RA, Esteves AM, Tufik S. Physical exercise and psychological aspects. *Rev Bras Med Esporte.* 2005;11(3):203-207.
- 15- Garwin AW, Koltyn KF, Morgan WP. Influence of acute physical activity and relaxation on state anxiety and blood lactate in untrained college males. *Int J Sports Med.* 1997;18(6):470-6.
- 16- ÓConnor PJ, Petruzzello SJ, Kubitz KA, Robinson TL. Anxiety responses to maximal exercise testing. *Br J Sports Med.* 1995;29(2):97-102.
- 17- Parker AG, Hetrick SE, Jorm AF, Yung AR, McGorry PD, Mackinnon A, et al. The effectiveness of simple psychological and exercise interventions for high prevalence mental health problems in young people: A factorial randomized controlled trial. *Trials.* 2011;12:76.
- 18- Leasure JL, Jones M. Forced and voluntary exercise differentially affect brain and behavior. *Neuroscience.* 2008;156(3):456-65.
- 19- Starkey NJ, Bridges NJ. The effects of acute, chronic and withdrawn progesterone in male and female Mongolian gerbils (*Meriones unguiculatus*) in two tests of anxiety. *Behav Brain Res.* 2009;207(2):490-9.
- 20- Wali B, Ishrat T, Won S, Stein DG, Sayeed I. Progesterone in experimental permanent stroke: A dose-response and therapeutic time-window study. *Brain.* 2014;137(Pt 2):486-502.
- 21- Hichri O, Laurin JC, Julien CA, Joseph V, Bairam A. Dose dependent effect of progesterone on hypoxic ventilatory response in newborn rats. *Adv Exp Med Biol.* 2012;758:43-8.
- 22- Sharp K, Brindle PM, Brown MW, Turner GM. Memory loss during pregnancy. *Int J Obstet Gynaecol.* 1993;100(3):209-15.
- 23- Sofi abadi M, Sadeghipour H, Shabanzadeh A, Zarindast M, Dehpour A. Possible involvement of nitric oxide (NO) in anxiety-like behavior induced by female steroid hormones. *koomesh.* 2001;2(3):177-83.
- 24- Galeeva A, Tuohimaa P. Analysis of mouse plus-maze behavior modulated by ovarian steroids. *Behav Brain Res.* 2001;119(1):41-7.
- 25- Bitran D, Hilvers RJ, Kellogg CK. Anxiolytic effects of 3 $\alpha$ -hydroxy-5 $\alpha$ [ $\beta$ ]-pregnan-20-one: endogenous metabolites of progesterone that are active at the GABAA receptor. *Brain Res.* 1991;561(1):157-61.
- 26- de Chaves G, Moretti M, Castro AA, Dagostin W, da Silva GG, Boeck CR, et al. Effects of long-term ovariectomy on anxiety and behavioral despair in rats. *Physiol Behav.* 2009;97(3-4):420-5.
- 27- Hu ZY, Bourreau E, Jung-Testas I, Robel P, Baulieu EE. Neurosteroids: Oligodendrocyte mitochondria convert cholesterol to pregnenolone. *Proc Natl Acad Sci.* 1987;84(23):8215-19.

هیپوفیز- آدرنال و واسطه‌گرهای این سیستم مثل پپتید ناتریوتیک دهلیزی نیز می‌توانند در بروز اثر اضطراب‌زدای ورزش نقش داشته باشند [۱۶].

استفاده از دوز واحد پروژسترون و عدم سنجش غلظت نوروترانسمیترهای عصبی به دلیل محدودیت منابع و مواد، از محدودیت‌های اجرای این پژوهش بود. پیشنهاد می‌شود در مطالعات بعدی از دوزهای مختلف پروژسترون استفاده شده و تغییرات غلظت نوروترانسمیترهای عصبی مختلف مرتبط با اضطراب مورد سنجش و بررسی قرار گیرد.

## نتیجه‌گیری

تجویز هورمون پروژسترون در مقادیر فارماکولوژیک اضطراب را افزایش می‌دهد و فعالیت فیزیکی می‌تواند از این اثر بکاهد.

**تشکر و قدردانی:** از معاونت پژوهشی دانشگاه شهید چمران اهواز به دلیل حمایت از این پژوهش، سپاسگزاری می‌شود.

**تأییدیه اخلاقی:** انجام این مطالعه در کمیته اخلاقی دانشگاه شهید چمران اهواز مورد تصویب قرار گرفت.

**تعارض منافع:** موردی توسط نویسندگان گزارش نشده است.

**منابع مالی:** این مطالعه با حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه شهید چمران اهواز انجام شد.

## منابع

- Stein DJ. Classification of anxiety disorders: Dimensional assessments, intermediate phenotypes, and psychobiological bases. *Curr Psychiatry Rep.* 2008;10(4):287-9.
- Craske MG, Rauch SL, Ursano R, Prenoveau J, Pine DS, Zinbarg RE. What is an anxiety disorder?. *Focus.* 2009;9(3):369-388.
- Steimer T. The biology of fear- and anxiety-related behaviors. *Dialogues Clin Neurosci.* 2002;4(3):231-49.
- Clement Y, chapouthier G. Biological bases of anxiety. *Neurosci Biobehav Rev.* 1998;22(5):623-33.
- Brawman-Mintzer O, Lydiard RB. Biological basis of generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry.* 1997;58(Suppl 3):16-25.
- Landgraf R, Wigger A. Born to be anxious: Neuroendocrine and genetic correlates of trait anxiety in HAB rats. *Stress.* 2003;6(2):111-9.
- Frye CA, Walf AA, Paris JJ. Conjugated equine estrogen, with medroxyprogesterone acetate, enhances formation of 5 $\alpha$ alpha-reduced progestogens and reduces anxiety-like behavior of middle-aged rats. *Behav Pharmacol.* 2010;21(5-6):530-9.
- Mueller SC, Grissom EM, Dohanich GP. Assessing gonadal hormone contributions to affective psychopathologies across humans and animal models. *Psychoneuroendocrinology.* 2014;46:114-28.
- Beckley EH, Scibelli AC, Finn DA. Progesterone receptor antagonist CDB-4124 increases depression-like behavior in mice without affecting locomotor ability. *Psychoneuroendocrinology.* 2011;36(6):824-33.

- GP, Gold PW. High intensity exercise promotes escape of adrenocorticotropin and cortisol from suppression by dexamethasone: Sexually dimorphic responses. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(9):3332-8.
- 38- Dunn AL, Trivedi MH, O'Neal HA. Physical activity dose-response effects on outcomes of depression and anxiety. *Med Sci Sports Exerc.* 2001;33(6 Suppl):587-97.
- 39- Paluska SA, Schwenk TL. Physical activity and mental health: Current concepts. *Sports Med.* 2000;29(3):167-80.
- 40- Moriyama CK, Oneda B, Bernardo FR, Cardoso CG Jr, Forjaz CL, Abrahao SB, et al. A randomized, placebo-controlled trial of the effects of physical exercises and estrogen therapy on health-related quality of life in postmenopausal women. *Menopause.* 2008;15(4 Pt 1):613-8.
- 41- Coombes JS, Law J, Lancashire B, Fassett RG. Exercise is medicine: Curbing the burden of chronic disease and physical inactivity. *Asia Pac J Public Health.* 2013;25(1):161-6.
- 42- Raglin JS, Wilson M. State anxiety following 20 minutes of bicycle ergometer exercise at selected intensities. *Int J Sports Med.* 1996;17(6):467-71.
- 43- Frisch RE, Snow RC, Johnson LA, Gerard B, Barbieri R, Rosen B. Magnetic resonance imaging of overall and regional body fat, estrogen metabolism, and ovulation of athletes compared to controls. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;77(2):471-7.
- 44- Kramer JM, Beatty JA, Little HR, Plowey ED, Waldrop TG. Chronic exercise alters caudal hypothalamic regulation of the cardiovascular system in hypertensive rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2001;280(2):389-97.
- 45- Bhatnagar S, Nowak N, Babich L, Bok L. Deletion of the 5-HT3 receptor differentially affects behavior of males and females in the Porsolt forced swim and defensive withdrawal tests. *Behav Brain Res.* 2004;153(2):527-35.
- 46- Farrell PA, Gustafson AB, Morgan WP, Pert CB. Enkephalins, catecholamines, and psychological mood alterations: effects of prolonged exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 1987;19(4):347-53.
- 47- Chaouloff F. Effects of acute physical exercise on central serotonergic systems. *Med Sci Sports Exerc.* 1997;29(1):58-62.
- 28- N-Wihlbäck AC, Sundström-Poromaa I, Bäckström T. Action by and sensitivity to neuroactive steroids in menstrual cycle related CNS disorders. *Psychopharmacology.* 2006;186(3):388-401.
- 29- Genazzani AR, Petraglia F, Bernardi F, Casarosa E, Salvestrone C, Tonetti A, et al. Circulating levels of allopregnanolone in humans: Gender, age, and endocrine influences. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(6):2099-103.
- 30- Sadeghipour HR, Ghasemi M, Sadeghipour H, Riazzi K, Soufiabadi M, Fallahi N, et al. Nitric oxide involvement in estrous cycle-dependent changes of the behavioral responses of female rats in the elevated plus-maze test. *Behav Brain Res.* 2007;178(1):10-7.
- 31- Gulinello M, Gong QH, Li X, Smith SS. Short-term exposure to a neuroactive-steroid increases alpha4 GABA (A) receptor subunit levels in association with increased anxiety in the female rat. *Brain Res.* 2001;910(1-2):55-66.
- 32- Concas A, Serra M, Atsoggiu T, Biggio G. Foot-shock stress and anxiogenic beta-carbolines increase t-[35S]butylbicyclophosphorothionate binding in the rat cerebral cortex, an effect opposite to anxiolytics and gamma-aminobutyric acid mimetics. *J Neurochem.* 1988;51(6):1868-76.
- 33- Miczek KA, Fish EW, De Bold JF. Neurosteroids, GABAA receptors, and escalated aggressive behavior. *Horm Behav.* 2003;44(3):242-57.
- 34- Wang M, Bäckström T, Sundström I, Wahlström G, Olsson T, Zhu D, et al. Neuroactive-steroids and central nervous system disorders. *Int Rev Neurobiol.* 2001;46:421-59.
- 35- Björn I, Bixo M, Nöjd KS, Collberg P, Nyberg S, Sundström-Poromaa I, et al. The impact of different doses of medroxyprogesterone acetate on mood symptoms in sequential hormonal therapy. *Gynecol Endocrinol.* 2002;16(1):1-8.
- 36- Andréen L, Bixo M, Nyberg S, Sundström-Poromaa I, Bäckström T. Progesterone effects during sequential hormone replacement therapy. *Eur J Endocrinol.* 2003;148(3):571-7.
- 37- Deuster PA, Petrides JS, Singh A, Lucci EB, Chrousos