



The Effect of Swimming Exercise, Diazepam, and Fluoxetine on Serum Corticosterone and Testosterone Levels in Mice Exposed to Lipopolysaccharide

Hassan Amouzad Mahdirejei ¹, Maghsoud Peeri ^{2✉}, MohammadAli Azarbaijani³,
Forouzan Fattahi Masrou ⁴

1. Sports Physiology Department, Central Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.

E-mail: hassanamouzad@yahoo.com

2. Corresponding Author, Sports Physiology Department, Central Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.

E-mail: m.peeri@iauctb.ac.ir

3. Sports Physiology Department, Central Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.

E-mail: m.azarbayjani@iauctb.ac.ir

4. Department of Exercise Physiology, Central Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.

E-mail: forouzanfattahim@yahoo.com

Article Info	ABSTRACT
<p>Article type: Research</p> <p>Article history: Received: 23 Apr 2025 Received in revised form: 06 May 2025 Accepted: 26 Jun 2025 Published online: 11 Aug 2025</p> <p>Keywords: Swimming, Diazepam, Fluoxetine, Corticosterone, Testosterone.</p>	<p>Introduction: Stress and inflammation induced by lipopolysaccharide (LPS) injection can affect the hormonal axis, leading to significant alterations in stress- and sex-related hormones. Identifying effective strategies to modulate these changes has clinical and research importance. Therefore, the aim of this study was to determine the effects of swimming exercise, diazepam, and fluoxetine on serum corticosterone and testosterone levels in mice exposed to LPS.</p> <p>Methods: In this four-week experimental study, 80 male NMRI mice (aged 80–90 days, weighing 22–25 g) were obtained from the Pasteur Institute of Iran and randomly assigned to eight groups (n=10 per group): (1) control (saline), (2) LPS, (3) swimming + saline, (4) swimming + LPS, (5) diazepam + saline, (6) fluoxetine + saline, (7) swimming + diazepam + LPS, and (8) swimming + fluoxetine + LPS. Diazepam (3 mg/kg) and fluoxetine (10 mg/kg) were administered orally, while exercise groups underwent a four-week swimming protocol. After the interventions, animals received an intraperitoneal injection of either LPS (830 µg/kg) or sterile saline. One-way ANOVA and Tukey's post hoc test were used for statistical analysis.</p> <p>Results: LPS administration significantly increased corticosterone and decreased testosterone levels (p<0.05). Combined interventions of swimming with fluoxetine or diazepam were more effective in attenuating these hormonal alterations compared to fluoxetine or diazepam alone (p<0.05).</p> <p>Conclusion: LPS intervention significantly elevated corticosterone and reduced testosterone levels in mice, indicating a negative impact of inflammatory stress on the hormonal axis. While diazepam and fluoxetine alone could not modulate these effects, their combination with swimming exercise, as well as exercise alone, significantly prevented LPS-induced hormonal alterations.</p>

Cite this article: Amouzad Mahdirejei H, Peeri M, Azarbaijani MA, Fattahi Masrou F. The Effect of Swimming Exercise, Diazepam, and Fluoxetine on Serum Corticosterone and Testosterone Levels in Mice Exposed to Lipopolysaccharide. Journal of Modern Approaches in Education Management and Health Sciences. 2025; 02 (02): 01-12. [Doi: 10.22034/edus.2025.545699.1009](https://doi.org/10.22034/edus.2025.545699.1009)

Journal of Modern Approaches in Education Management and Health Sciences is licensed under CC BY-NC 4.0.

| Web site: <https://www.eduhealthsci.ir> | Email: eduhealthsci@gmail.com.

© The Author(s).



| Publisher: Academic Center for Education, Culture and Research (ACECR), Mazandaran Branch, Mazandaran, Iran.



Extended Abstract

Introduction

The hypothalamic–pituitary–adrenal (HPA) axis plays a fundamental role in regulating the body’s response to stress, maintaining homeostasis, and orchestrating the release of critical hormones such as corticosterone in rodents and cortisol in humans. Chronic activation of this axis, however, can disrupt hormonal balance and result in negative consequences for both physical and psychological health. One experimental model that reliably induces stress and inflammatory responses is lipopolysaccharide (LPS), a bacterial endotoxin commonly used in laboratory studies to mimic systemic inflammation. Administration of LPS leads to the activation of immune and neuroendocrine pathways, producing elevated levels of pro-inflammatory cytokines and stress hormones. Importantly, LPS exposure has been shown to increase corticosterone levels and suppress sex hormones such as testosterone, thereby creating a profile of endocrine disruption that may have implications for reproductive health, mood regulation, and overall well-being. Testosterone, beyond its well-established role in reproduction, also contributes to anabolic processes, energy balance, and neurobehavioral functions, including motivation and mood stability. Both drugs exert their effects on the central nervous system and are expected to influence stress pathways indirectly. However, their impact on LPS-induced endocrine alterations, specifically corticosterone and testosterone levels, remains underexplored. Moreover, these medications may not always provide sufficient protection against the multifaceted consequences of systemic inflammation, highlighting the need for complementary or alternative strategies. Physical exercise is increasingly recognized as a powerful non-pharmacological intervention that improves physiological resilience, reduces systemic inflammation, and restores hormonal balance. Among various exercise modalities, swimming has been extensively employed in rodent models due to its feasibility, controllability, and strong translational relevance to human exercise. Exercise is known to attenuate stress-induced elevations in corticosterone, promote neurogenesis, and preserve reproductive hormone balance. Nevertheless, little is known about the combined or interactive effects of exercise and pharmacological agents in counteracting LPS-induced stress and hormonal disturbances. Based on this context, the present study was designed to investigate the effects of swimming exercise, diazepam, and fluoxetine- both independently and in combination- on serum corticosterone and testosterone levels in male mice exposed to LPS. By employing a controlled experimental design with multiple groups, this research aimed to clarify whether exercise alone, drug treatment alone, or their combination could mitigate the adverse endocrine effects of LPS. The findings of this study are expected to contribute to a deeper understanding of how lifestyle-based interventions, together with pharmacological approaches, can protect against stress- and inflammation-induced endocrine disruptions. Ultimately, this research may inform novel therapeutic strategies that integrate exercise into conventional treatment plans for stress-related disorders, thus providing a more holistic approach to preserving hormonal and psychological health.

Methods

In this four-week experimental study, 80 male NMRI mice (aged 80–90 days, weighing 22–25 g) were obtained from the Pasteur Institute of Iran and randomly assigned to eight groups (n=10 per group): (1) control (saline), (2) LPS, (3) swimming + saline, (4) swimming + LPS, (5) diazepam + saline, (6) fluoxetine + saline, (7) swimming + diazepam + LPS, and (8) swimming + fluoxetine + LPS. Diazepam (3 mg/kg) and fluoxetine (10 mg/kg) were administered orally, while exercise groups underwent a four-week swimming protocol. After the interventions, animals received an intraperitoneal injection of either LPS (830 µg/kg) or sterile saline. One-way ANOVA and Tukey’s post hoc test were used for statistical analysis.

Results

LPS administration significantly increased corticosterone and decreased testosterone levels ($p < 0.05$). Combined interventions of swimming with fluoxetine or diazepam were more effective in attenuating these hormonal alterations compared to fluoxetine or diazepam alone ($p < 0.05$).

Conclusion

The findings of the present study demonstrated that LPS administration significantly elevated corticosterone levels while reducing testosterone levels in male mice, supporting the notion that systemic inflammation disrupts the hypothalamic–pituitary–adrenal (HPA) and hypothalamic–pituitary–gonadal (HPG) axes. This pattern is consistent with previous reports indicating that endotoxin-induced immune activation promotes glucocorticoid secretion and suppresses gonadal function. The elevation in corticosterone reflects an adaptive stress response aimed at mobilizing energy reserves and modulating inflammation, yet when sustained, such increases become maladaptive, leading to impaired reproductive and metabolic outcomes. The observed decline in testosterone further underscores the vulnerability of reproductive hormones to



inflammatory stress, with implications for fertility, libido, and anabolic balance. The absence of significant effects in drug-only groups may also point to the specificity of LPS-induced immune activation, which acts through cytokine-mediated pathways not directly targeted by these drugs. In contrast, swimming exercise alone or in combination with pharmacological agents proved effective in attenuating the adverse endocrine effects of LPS. Exercise has long been recognized as a modulator of both the HPA and HPG axes, and the present findings reinforce this concept. Regular swimming exercise likely reduced corticosterone by enhancing resilience of the HPA axis, improving stress-coping mechanisms, and lowering systemic inflammation. Simultaneously, exercise may have preserved testosterone production by supporting testicular function, maintaining hypothalamic–pituitary signaling, and promoting anabolic homeostasis. The synergistic effects observed in the combination groups (exercise + diazepam or exercise + fluoxetine) highlight the potential of integrating behavioral and pharmacological interventions to maximize therapeutic benefits. The protective role of exercise observed here aligns with broader literature indicating that physical activity reduces neuroinflammation, promotes neurogenesis, and improves behavioral outcomes in stress models. Moreover, the capacity of exercise to complement pharmacological treatments may address the limitations of drug monotherapy, particularly in conditions where systemic inflammation underlies endocrine and behavioral dysfunction. This integrative perspective is increasingly valued in translational research, as it emphasizes holistic strategies for promoting resilience against stress-related disorders. From a clinical standpoint, the results suggest that lifestyle interventions such as structured exercise could serve as accessible and effective adjuncts to pharmacological therapies for individuals exposed to chronic stress or inflammation. While diazepam and fluoxetine remain important for managing mood and anxiety symptoms, their inability to independently prevent endocrine disruptions underscores the importance of considering exercise as part of comprehensive treatment plans. Such an approach may not only enhance treatment efficacy but also reduce reliance on pharmacological doses, thereby minimizing potential side effects. Nevertheless, this study is not without limitations. Additionally, behavioral assessments could be integrated to evaluate whether hormonal normalization translates into improved mood, cognition, or reproductive behaviors. In conclusion, this study provides compelling evidence that exercise, particularly swimming, exerts a protective effect against LPS-induced alterations in corticosterone and testosterone, whereas diazepam and fluoxetine alone do not significantly modulate these hormonal disruptions. The combination of exercise with pharmacological agents proved more effective than drug treatment alone, highlighting the potential for integrative therapeutic approaches. Collectively, these findings support the inclusion of exercise as a complementary intervention alongside conventional pharmacological therapies in mitigating the negative endocrine consequences of stress and systemic inflammation. Such strategies may ultimately contribute to improved physical, reproductive, and psychological health outcomes in both experimental models and, by extension, human populations.

Ethical Considerations

Compliance with ethical guidelines

This study was approved by the Ethics Committee of Islamic Azad University, Sari Branch, under the code IR.IAU.SARI.REC.1401.146.

Funding

This research received no specific grant from any funding agency.

Authors' contribution

Conceptualization: Maghsoud Peeri; Methodology: Hassan Amouzad Mahdirejei; Software: Mohammad Ali Azarbaijani; Validation: Forouzan Fattahi Masrou; Formal analysis: Mohammad Ali Azarbaijani; Investigation: Hassan Amouzad Mahdirejei; Data curation: Forouzan Fattahi Masrou; Writing – original draft preparation: Maghsoud Peeri; Supervision: Mohammad Ali Azarbaijani; Project administration: Maghsoud Peeri.

Conflict of interest

The authors declare that there is no conflict of interest regarding this article.

Acknowledgments

The authors of the article express their sincere gratitude to the officials of the Faculty of Physical Education and Sport Sciences, Islamic Azad University, Central Tehran Branch, for their support in conducting this research.



تعیین تأثیر تمرین شنا، داروی دیازپام و فلوکستین بر روی سطح هورمون‌های کورتیکوسترون و تستوسترون سرمی موش‌های مواجهه شده با لیپوپولی ساکارید

حسن عموزاد مهدیرجی^۱، مقصود پیری^۲، محمدعلی آذربایجانی^۳، فروزان فتاحی مسرور^۴

۱. گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد تهران مرکزی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران. رایانامه: hassanamouzad@yahoo.com

۲. نویسنده مسئول، گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد تهران مرکزی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران. رایانامه: m.peeri@iauctb.ac.ir

۳. گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد تهران مرکزی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران. رایانامه: m_azarbayjani@iauctb.ac.ir

۴. گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد تهران مرکزی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران. رایانامه: forouzanfattahim@yahoo.com

اطلاعات مقاله	چکیده
نوع مقاله: مقاله پژوهشی	مقدمه: استرس و التهاب ناشی از تزریق LPS می‌تواند بر محور هورمونی اثر گذاشته و منجر به تغییرات معنادار در سطح هورمون‌های استرس و جنسی شود. بنابراین هدف این مطالعه تعیین تأثیر تمرین شنا، داروی دیازپام و فلوکستین بر روی سطح هورمون‌های کورتیکوسترون و تستوسترون سرمی موش‌های مواجهه شده با لیپوپولی ساکارید بود.
تاریخ دریافت:	روش پژوهش: در این مطالعه تجربی که به مدت چهار هفته به طول انجامید، ۸۰ سر موش‌های نر (Mice) نژاد NMRI با سن تقریبی ۸۰-۹۰ روز و وزن ۲۵-۲۲ گرم از انستیتو پاستور ایران تهیه شد. نمونه‌ها به ۸ گروه ۱- (گروه کنترل یا سالین) ۲- (گروه LPS) ۳- (گروه شنا + سالین) ۴- (گروه شنا + LPS) ۵- (گروه دیازپام + سالین) ۶- (گروه فلوکستین + سالین) ۷- (گروه شنا + دیازپام + LPS) ۸- (گروه شنا + فلوکستین + LPS). که در هر گروه ۱۰ سر موش وجود داشت. در این مطالعه گروه‌های دارو، دیازپام ۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم (3mg/Kg) و فلوکستین ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم (3mg/Kg) به صورت خوراکی دریافت کردند و نمونه‌های گروه‌های تمرینی تحت یک برنامه چهار هفته‌ای تمرین شنا قرار گرفتند. پس از چهار هفته درمان دیازپام، قرار گرفتن در معرض ورزش یا ترکیب آنها، حیوانات به صورت تزریق درون صفاقی با LPS آماده شده یا سالین استریل بدون اندوتوکسین تحت مداخله قرار گرفتند. از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه و از آزمون توکی برای مقایسه بین گروهی استفاده گردید.
تاریخ بازنگری:	یافته‌ها: نتایج نشان داد که LPS افزایش کورتیکوسترون و کاهش تستوسترون را به دنبال داشت ($p < 0.05$). ترکیب تمرین شنا و فلوکستین و دیازپام در تغییرات هورمون‌های کورتیکوسترون و تستوسترون نسبت به گروه‌های فلوکستین و دیازپام موثرتر بود ($p < 0.05$).
تاریخ پذیرش:	نتیجه‌گیری: با توجه به نتایج به دست آمده، می‌توان نتیجه‌گیری کرد که مداخله با LPS باعث افزایش معنادار هورمون کورتیکوسترون و کاهش سطوح تستوسترون در موش‌ها می‌شود و این تغییرات نشان‌دهنده تأثیر منفی استرس التهابی بر محور هورمونی هستند.
تاریخ انتشار:	
کلیدواژه‌ها:	شنا، دیازپام، فلوکستین، کورتیکوسترون، تستوسترون

استناد: عموزاد مهدیرجی، حسن؛ پیری، مقصود؛ آذربایجانی، محمدعلی؛ فتاحی مسرور، فروزان. تعیین تأثیر تمرین شنا، داروی دیازپام و فلوکستین بر روی سطح هورمون‌های کورتیکوسترون و تستوسترون سرمی موش‌های مواجهه شده با لیپوپولی ساکارید. نشریه رویکردهای نوین در مدیریت آموزش و علوم سلامت.

Doi:10.22034/edus.2025.545699.1009 .۱۲-۰۱: (۰۲) ۰۲: ۱۴۰۴



دسترسی به این نشریه علمی، رایگان است و حق مالکیت فکری خود را بر اساس لایسنس کرییتیو کامنز (CC BY-NC 4.0) به نویسندگان واگذار کرده است.

© نویسندگان.

| آدرس نشریه: <https://www.eduhealthsci.ir/> | ایمیل: eduhealthsci@gmail.com

ناشر: جهاد دانشگاهی واحد استان مازندران.

مقدمه

اختلالات اضطراب و افسردگی یکی از مهمترین مسائل بهداشت عمومی در سراسر جهان می‌باشد. این اختلالات یک وضعیت مزمن هستند که با ترس بیش از حد و مداوم، با علائم جسمانی مانند تعریق، تپش قلب، احساس استرس و افزایش فشار خون مشخص می‌شود (۱). همچنین موسسه ملی سلامت روان آمریکا تخمین می‌زند که نزدیک به ۱۶ میلیون نفر در ایالات متحده مبتلا به بیماری افسردگی هستند (۲). همچنین طبق گزارش انجمن روانپزشکی آمریکا، بیش از ۲۵ میلیون نفر در ایالات متحده از اختلالات اضطرابی شامل نگرانی مداوم، بیش از حد یا ترس از اشیا یا موقعیت‌ها رنج می‌برند (۳)؛ سازمان بهداشت جهانی در سال ۲۰۲۰ اشاره کرد که افسردگی و بیماری‌های قلبی شایع‌ترین بیماری‌ها در سطح جهان بودند (۴). افسردگی پیوند بسیار قوی با التهاب دارد (۵). بیماری اضطراب و افسردگی همراه با تحلیل در ناحیه مغزی و تخریب متمرکز نورونی به ویژه در ناحیه هیپوکمپ و پروفرونال همراه می‌باشد (۶). از بارزترین مشخصه‌ی این بیماری می‌توان به تخریب نورون‌های کولینرژیک در هیپوکمپ و کورتکس پیشانی اشاره کرد (۷). مولکول‌های لیپوپلی ساکارید که همچنین به عنوان لیپوگلیکان هم شناخته می‌شوند، مولکول‌های بزرگی هستند که شامل یک جزء لیپیدی و یک جزء پلی ساکارید هستند که توسط پیوند کووالانسی به هم متصل شده‌اند (۸). این مولکول‌ها در غشا خارجی باکتری‌های گرم منفی یافت می‌شوند و به عنوان اندوتوکسین عمل می‌کنند و پاسخ‌های ایمنی شدیدی را در حیوانات ایجاد می‌نمایند (۹). این مولکول‌ها توانایی بروز التهاب را دارند. سولاخیا (Sulakhiya) و همکاران (۲۰۱۶) در مطالعه خود نشان دادند که اسکولتین از رفتار شبه اضطرابی و افسردگی ناشی از لیپوپلی ساکارید جلوگیری می‌کند که ممکن است با مهار تولید سیتوکین، استرس اکسیداتیو و سطح کورتیکوسترون پلازما کنترل شود (۱۰). جانگرا (Jangra) و همکاران (۲۰۱۴) نیز در مطالعه خود اظهار داشتند که تجویز داخل صفاقی لیپوپلی ساکارید منجر به افزایش افسردگی و اضطراب در موش‌ها گردید (۱۱). با توجه به مطالب عنوان شده، شایان ذکر است که در جهت مدیریت متعارف افسردگی و اختلالات اضطرابی مبتنی بر ورزش درمانی، دارودرمانی و روان درمانی است (۱۲). سبک زندگی کم تحرک در کشورهای توسعه یافته و در حال توسعه متداول است (۱۳). ورزش می‌تواند ابزار مهمی برای مدیریت هر چیزی از استرس و افسردگی تا بهبودی جراحات و پیشگیری از بیماری‌ها باشد (۱۴). ورزش یک عامل درمانی برای اصلاح بسیاری از آسیب‌های سیستم عصبی می‌باشد و اثرات مفیدی بر عملکرد و شکل‌پذیری سیستم عصبی داشته و تولید نورون‌های جدید را افزایش می‌دهد (۱۵). مطالعات انسانی و حیوانی نشان داده‌اند که ورزش سبب افزایش روند نورژنزی، احتمالاً خطر ابتلا به بیماری‌های نورودژنراتیو را کاهش می‌دهد (۱۳). متین‌فر و همکاران (۲۰۲۱) نشان دادند که ورزش شنا بر رفتارهای شبه اضطرابی با کاهش مقاومت به انسولین و استرس اکسیداتیو مغز در موش‌های مبتلا به دیابت نوع ۲ تأثیر محافظتی داشت (۱۲). ذوالفقاری و همکاران (۲۰۲۱) نشان دادند که ورزش ترمیل و درمان فلوکستین در دوران نوجوانی قادر به کاهش اختلالات افسردگی و اضطرابی ناشی در موش‌های صحرایی نر بالغ هستند (۷). بشیری و همکاران (۲۰۲۰) نیز در مطالعه خود اظهار داشتند که یک دوره تمرین شنا منجر به بهبودی سطح التهاب در بافت مغز موش‌های مدل الزایمری گردید (۱۴). تحقیقات علمی نشان داده است که عفونت حاد یا مزمن به صورت پنهان در بدن منجر به بالارفتن سطح التهاب و افزایش سطح اضطراب و افسردگی می‌شود (۵). در حال حاضر داروهای مورد استفاده برای درمان اضطراب و افسردگی بر مبنای مکانیسم‌های نوروترنسمیتری می‌باشند (۱۳). طی چند سال اخیر، فعالیت بدنی و ورزش به عنوان یک راهکار غیردارویی برای کاهش سطح استرس و اضطراب و همچنین افسردگی مورد توجه مطالعات انسانی و حیوانی قرار گرفته است (۱۰). به عنوان مثال تمرین شنا به عنوان یک فعالیت بدنی که تمام بدن را درگیر می‌کند کمتر مورد بررسی قرار گرفته و اثرات آن بر روی اضطراب و افسردگی ناشی از التهاب در مقایسه با داروهای ضد اضطراب و ضد افسردگی کمتر مورد مطالعه قرار گرفته

است. در این مطالعه، ما بدنبال بررسی این نکته هستیم که آیا تمرین شنا و داروی دیازپام و فلوکستین بر روی هورمون‌های کورتیکوسترون و تستوسترون سرمی موش‌های مواجهه شده با لیپوپولی ساکارید تأثیر معناداری دارد؟

روش‌شناسی

پژوهش حاضر از نوع مطالعات بنیادی- بوده که آزمودنی‌ها در یک طرح ۴ هفته‌ای مورد بررسی قرار می‌گیرند، لذا پژوهش حاضر از نوع تجربی می‌باشد و این مطالعه در کمیسیون کد اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی واحد ساری با کد اخلاق IR.IAU.SARI.REC.1401.146 به تصویب رسید. به منظور اجرای پژوهش حاضر، ۸۰ سر موش‌های نر نژاد NMRI با سن تقریبی ۸۰-۹۰ روز و وزن ۲۵-۲۲ گرم از انستیتو پاستور ایران تهیه شد تا در کار آزمایشگاهی در مرکز "موسسه اختلالات شناختی و رفتاری سالاری" مورد استفاده قرار گیرند. نمونه‌ها در شرایط استاندارد، چرخه روشنایی-تاریکی شبانه‌روزی ۱۲-۱۲ ساعته، دمای 23 ± 1 درجه سانتی‌گراد و آب و غذای کافی نگهداری شدند. به منظور سازش حیوانات با شرایط آزمایشگاهی، به مدت ۱۰ روز دوره سازگاری بدون مداخله صورت گرفت. پس از سازگاری حیوانات با محیط جدید، در این مطالعه تعداد ۸۰ سر موش به ۴ گروه با ۲۰ سر موش تقسیم می‌شوند و هر گروه دارای ۲ زیرمجموعه می‌باشد که یک زیرمجموعه ورزش و داروی دیازپام و یک زیرمجموعه ورزش و داروی فلوکستین دریافت می‌کنند. به عبارتی در این مطالعه ۸ گروه زیرمجموعه‌ای وجود داشت که در هر گروه ۱۰ سر موش وجود داشت. زیرا این مطالعه دارای دو مسیر بررسی می‌باشد، مسیر اول سنجش رفتارهای اضطرابی و مسیر دوم سنجش افسردگی. گروه‌های هر مسیر به شرح زیر می‌باشند: گروه سالین، LPS، شنا + سالین، شنا + LPS، دیازپام + سالین، فلوکستین + سالین، شنا + دیازپام + LPS، شنا + فلوکستین + LPS.

آزمودنی‌ها تحت یک برنامه چهار هفته‌ای تمرین شنا در یک استخر مستطیلی (طول: ۱۵۰ سانتی متر؛ عرض: ۸۰ سانتی متر؛ عمق آب: ۵۰ سانتی متر) پر از آب (درجه حرارت 32 ± 1 درجه سانتی‌گراد قرار می‌گیرند. برای جلوگیری از شناور شدن حیوانات، شش موتور موج ساز در زوایای مختلف استخر قرار گرفتند (۱۵). در این روش، دو مرحله وجود دارد (مرحله تطبیقی و مرحله تمرین شنا). در دوره تطبیقی برای کاهش استرس ناشی از آب، حیوانات در طول هفته اول به مدت ۱۰ دقیقه در آبی کم عمق (۱۰ سانتی‌متر) جهت سازگاری با روش کار قرار داده شدند. مرحله شنا شامل دو جلسه شنای ۱۰ دقیقه‌ای با فاصله استراحت ۱۵ دقیقه بین هر جلسه بود. عمق آب به تدریج از ۱۰ به ۵۰ سانتی متر و زمان تمرین به تدریج از هفته دوم به چهارم افزایش یافت (هفته دوم؛ ۲۰ دقیقه در روز؛ دو جلسه ۱۰ دقیقه‌ای؛ هفته سوم و چهارم؛ ۳۰ دقیقه در روز؛ سه جلسه ۱۰ دقیقه‌ای). بین هر جلسه تمرین ۱۵ دقیقه فاصله وجود داشت. این تمرین به مدت ۴ هفته و ۵ روز در هر هفته بین ساعت ۱۳:۰۰ تا ۱۶:۰۰ انجام گردید. پس از شنا، حیوانات با حوله خشک و به مدت ۱۰-۱۵ دقیقه توسط بخاری برقی (سشوار) خشک می‌شدند. گروه‌های بدون تمرین (کنترل، LPS، فلوکستین + LPS و دیازپام + LPS) برای مدت مشابه در استخر خالی قرار گرفتند (۱۲). حیوانات گروه داور، به مدت ۴ هفته تحت تیمار دیازپام ۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم (3mg/Kg) و فلوکستین ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم (10mg/Kg) قرار گرفتند. داروها به صورت خوارکی از طریق بطری آب به حیوانات داده شد. هر دو روز یکبار داروی تازه بر اساس مقدار مصرف شده و وزن بدن حیوانات آماده و در اختیار آنها قرار می‌گرفت (۱۳). ۲۴ ساعت پس از چهار هفته درمان دیازپام، قرار گرفتن در معرض ورزش یا ترکیب آنها، حیوانات به صورت داخل صفاقی با LPS آماده شده (۸۳۰ میکروگرم بر کیلوگرم؛ اشیریشیا کلی ۵۵:۰۵۵، USA، Sigma Co، B5) یا سالین استریل بدون اندوتوکسین تحت درمان قرار گرفتند. دوز مورد استفاده بر اساس توانایی آن در القای رفتار شبه اضطرابی در موش انتخاب شد (۲). لیپوپولی ساکارید در سالین حل شد و با حجم ۱۰۰ میکرولیتر به حیوانات به صورت صفاقی تزریق گردید و ۲۴ ساعت بعد تست رفتاری انجام شد. در بررسی تغییرات هورمون‌ها برای بررسی معنی‌دار بودن اختلافات بین گروه‌های مورد آزمایش در هر یک از

آزمون‌ها از آنالیز واریانس یکطرفه (ANOVA) استفاده شد. همچنین به منظور مقایسه بین گروهی از آزمون توکی استفاده گردید. تجزیه و تحلیل‌های آماری در سطح معنی‌داری $P < 0.05$ صورت پذیرفت. تجزیه و تحلیل داده‌ها از طریق نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۲ و برای رسم نمودارها از نرم افزار گراف پد نسخه ۶ استفاده گردید.

یافته‌ها

مقادیر (میانگین \pm انحراف استاندارد) متغیرهای مورد مطالعه موش‌های صحرایی پس از چهار هفته طرح پژوهشی در گروه‌های پژوهش در جدول ۱، ۲ و ۳ گزارش شده است.

جدول ۱. مقادیر وزن بدن (میانگین \pm انحراف استاندارد) موش‌های صحرایی در حین اجرای طرح پژوهشی

گروه‌ها	متغیر وزن بدن			
	روز ۱ (g)	روز ۱۰ (گرم)	روز ۲۰ (گرم)	روز ۳۰ (گرم)
سالمین	۲۳/۴۰۰ \pm ۰/۹۶۴	۲۴/۹۶۰ \pm ۰/۷۲۱	۲۶/۷۰۰ \pm ۰/۸۴۷	۲۹/۵۰۰ \pm ۰/۷۳۷
LPS	۲۳/۶۰۰ \pm ۰/۸۷۸	۲۴/۹۳۰ \pm ۰/۹۹۱	۲۶/۶۰۰ \pm ۰/۹۰۹	۲۹/۶۶۰ \pm ۰/۰۴۶
دیازپام + سالمین	۲۳/۳۵۰ \pm ۰/۸۸۹	۲۵/۲۱۰ \pm ۰/۲۹۶	۲۸/۱۱۰ \pm ۰/۷۶۶	۳۲/۰۶۰ \pm ۰/۱۷۶۲
فلوکستین + سالمین	۲۳/۴۷۰ \pm ۰/۲۸۵	۲۵/۴۰۰ \pm ۰/۲۰۰	۲۹/۲۰۰ \pm ۰/۱۴۲	۳۳/۴۳۰ \pm ۰/۳۳۰
ورزش + سالمین	۲۳/۴۰۰ \pm ۰/۶۹۹	۲۴/۲۲۰ \pm ۰/۷۸۵	۲۶/۳۴۰ \pm ۰/۱۲۲	۲۸/۴۹۰ \pm ۰/۱۱۱۷
ورزش + LPS	۲۳/۵۵۰ \pm ۰/۰۶۵	۲۴/۷۱۰ \pm ۰/۳۲۷	۲۵/۴۱۰ \pm ۰/۹۸۳	۲۶/۲۲۰ \pm ۰/۸۹۱
ورزش + دیازپام + LPS	۲۳/۴۹۰ \pm ۰/۸۳۷	۲۳/۸۶۰ \pm ۰/۰۸۲	۲۵/۸۸۰ \pm ۰/۱۶۰	۲۸/۶۷۰ \pm ۰/۵۱۷
ورزش + فلوکستین + LPS	۲۳/۲۲۰ \pm ۰/۶۶۴	۲۵/۶۱۰ \pm ۰/۳۰۰	۲۸/۴۲۰ \pm ۰/۰۵۲	۳۱/۶۱۰ \pm ۰/۱۷۴۰

جدول ۲. مقادیر غذای دریافتی (میانگین \pm انحراف استاندارد) موش‌های صحرایی در حین اجرای طرح پژوهشی

گروه‌ها	متغیر غذای دریافتی			
	روز ۱ (g/day; days)	روز ۱۰ (g/day; days)	روز ۲۰ (g/day; days)	روز ۳۰ (g/day; days)
سالمین	۳/۳۷۰ \pm ۰/۹۲۳	۳/۵۲۰ \pm ۰/۹۳۳	۳/۷۱۰ \pm ۰/۹۱۱	۴/۳۱۰ \pm ۰/۸۹۷
LPS	۳/۴۶۰ \pm ۰/۱۶۹	۳/۶۳۰ \pm ۰/۱۷۳	۳/۸۹۰ \pm ۰/۸۰۰	۴/۱۶۰ \pm ۰/۰۲۶
دیازپام + سالمین	۳/۲۸۰ \pm ۰/۶۶۸	۳/۵۶۰ \pm ۰/۹۳۷	۳/۸۱۰ \pm ۰/۶۹۰	۴/۳۵۰ \pm ۰/۹۶۲
فلوکستین + سالمین	۳/۳۶۰ \pm ۰/۸۵۰	۳/۷۱۰ \pm ۰/۰۷۳	۴/۲۸۰ \pm ۰/۸۹۷	۴/۵۰۰ \pm ۰/۷۶۴
ورزش + سالمین	۳/۷۰۰ \pm ۰/۹۱۶	۳/۳۸۰ \pm ۰/۸۲۴	۳/۷۵۰ \pm ۰/۷۶۱	۴/۰۶۰ \pm ۰/۷۸۴
ورزش + LPS	۳/۸۵۰ \pm ۰/۹۷۱	۳/۴۹۰ \pm ۰/۰۹۱	۳/۴۰۰ \pm ۰/۸۹۶	۳/۹۶۰ \pm ۰/۰۵۹
ورزش + دیازپام + LPS	۳/۵۱۰ \pm ۰/۷۴۱	۳/۶۸۰ \pm ۰/۰۹۱	۴/۰۶۰ \pm ۰/۸۸۲	۴/۲۷۰ \pm ۰/۸۲۲
ورزش + فلوکستین + LPS	۳/۳۹۰ \pm ۰/۸۸۳	۳/۸۳۰ \pm ۰/۰۲۵	۴/۲۸۰ \pm ۰/۹۴۶	۴/۷۷۰ \pm ۰/۶۶۵

g/day; days: گرم در روز برای روزهای هر دوره تقسیم بندی شده.

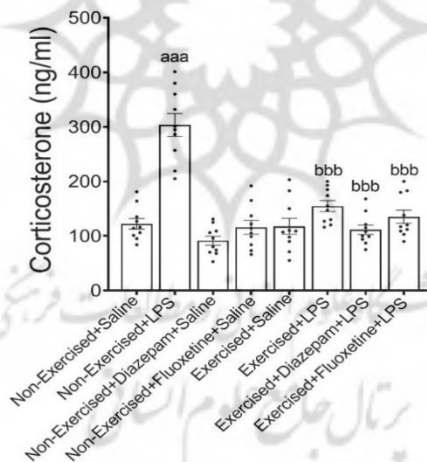
نتایج حاصل از آزمون شاپیروویلیک نشان داد که کلیه داده‌ها دارای توزیع طبیعی بودند. نتایج آزمون آماری تحلیل واریانس یک طرفه در گروه‌های مختلف پژوهش نشان داده که مقدار F محاسبه شده برای مقایسه اختلاف میانگین تحلیل واریانس یک طرفه هورمون کورتیکوسترون برابر (۲۷/۶۳۵) بدست آمده که در سطح آلفای ۵ درصد ($P \leq 0.0001$) معنادار بود؛ لذا تفاوت معنی‌داری بین گروه‌ها در سطح هورمون کورتیکوسترون وجود داشت.

جدول ۳. مقادیر هورمون‌ها (میانگین \pm انحراف استاندارد) موش‌های صحرایی پس از اجرای طرح پژوهشی

گروه‌ها	کورتیکوسترون (ng/ml)	تستوسترون (pg/ml)
سالمین	۱۲۲/۳۰ \pm ۹/۶۶۶	۱۰۳۹/۵۰ \pm ۲۰/۱۶۰۰
LPS	۳۰۳/۶۰ \pm ۶۵/۶۱۹	۶۹۴/۹۰ \pm ۱۴۴/۲۰۳
دیازیپام + سالمین	۹۱/۲۲ \pm ۲۶/۱۶۱	۸۵۷/۷۰ \pm ۱۸۹/۳۸۸
فلوکستین + سالمین	۱۱۵/۷۰ \pm ۴۰/۰۵۶	۹۲۸/۳۰ \pm ۲۳۷/۷۴۶
ورزش + سالمین	۱۱۷/۶۰ \pm ۴۷/۲۵	۱۳۱۴/۲۰ \pm ۳۱۲/۶۶۷
LPS + ورزش	۱۵۴/۷۰ \pm ۳۱/۵۳۱	۹۷۸/۹۰ \pm ۱۹۵/۶۸۷
LPS + ورزش + دیازیپام	۱۱۱/۳۰ \pm ۲۷/۹۳۷	۷۱۸/۲۰ \pm ۲۵۹/۱۳۳
LPS + ورزش + فلوکستین	۱۳۵/۲۰ \pm ۳۸/۵۳۷	۸۸۹/۵۰ \pm ۲۸۵/۹۳۶

ng/ml: نانوگرم بر میلی لیتر؛ Pg/ml: پیکوگرم بر میلی لیتر.

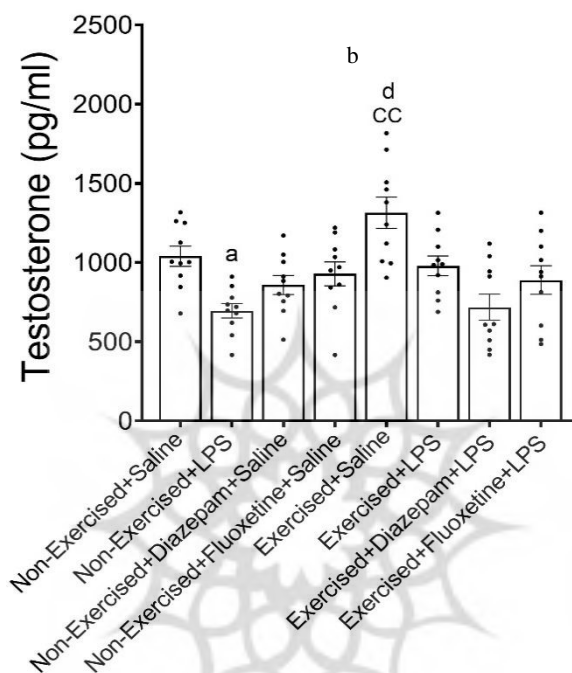
به منظور مقایسه زوجی بین گروه‌های مورد مطالعه در ارتباط با میزان تغییرات سطح هورمون کورتیکوسترون پس از دوره مداخله، از آزمون تعقیبی توکی استفاده شد که نتایج آزمون توکی در **نمودار ۱** ارائه گردید. **نمودار ۱** نشان می‌دهد که مداخله LPS به طور قابل توجهی سطوح هورمون کورتیکوسترون را در مقایسه با موش‌های کنترل افزایش داد ($P \leq 0.001$). اگرچه دیازیپام و فلوکستین بر سطوح هورمون کورتیکوسترون موش‌های تحت مداخله LPS تأثیری نداشتند ($P > 0.05$)، اما در گروه ترکیبی تمرین + LPS و نیز گروه ترکیبی فلوکستین + تمرین ورزشی + LPS و دیازیپام + تمرین ورزشی + LPS کاهش معناداری نسبت به گروه در موش‌های تحت مداخله با LPS مشاهده شد ($P < 0.001$). این یافته‌ها نشان می‌دهد که ترکیب دیازیپام و تمرین ورزشی و ترکیب فلوکستین و تمرین ورزشی می‌تواند منجر به کاهش هورمون کورتیکوسترون گردد.

**نمودار ۱.** تغییرات مقادیر هورمون کورتیکوسترون گروه‌های مختلف پژوهشی

یک علامت برابر است با $P < 0.05$ ؛ دو علامت برابر است با $P < 0.01$ ؛ سه علامت برابر است با $P < 0.001$ ؛ علامت a روی نمودار مقایسه شده با گروه Non-Exercised+Saline می‌باشد؛ علامت b روی نمودار مقایسه شده با گروه Non-Exercised+LPS؛ sec: ثانیه.

همچنین آزمون آماری تحلیل واریانس یک طرفه در گروه‌های مختلف پژوهش نشان داده که مقدار F محاسبه شده برای مقایسه اختلاف میانگین تحلیل واریانس یک طرفه هورمون تستوسترون برابر (۷/۰۰۵) بدست آمده که در سطح آلفای ۵ درصد ($P \leq 0.001$) معنادار بود؛ لذا تفاوت معنی‌داری بین گروه‌ها در سطح هورمون تستوسترون وجود داشت. به منظور مقایسه زوجی بین گروه‌های مورد مطالعه در ارتباط با میزان تغییرات هورمون تستوسترون پس از دوره مداخله، از آزمون تعقیبی توکی استفاده شد که نتایج آزمون توکی در **نمودار ۲** ارائه گردید. **نمودار ۲** نشان می‌دهد که مداخله LPS به طور

قابل توجهی سطوح هورمون تستوسترون را در مقایسه با موش‌های کنترل کاهش داد ($P < 0.0001$). اگر چه دیازپام و فلوکستین بر سطوح هورمون تستوسترون در موش‌های تحت مداخله LPS تأثیری نداشتند ($P > 0.05$)، اما تمرینات ورزشی از کاهش سطح هورمون تستوسترون ناشی از مواجهه LPS در موش‌ها در مقایسه با گروه LPS جلوگیری کرد ($P < 0.0001$). علاوه بر این، تغییرات در گروه تمرینات ورزشی نسبت به گروه فلوکستین ($P = 0.03$) و نیز دیازپام ($P \leq 0.003$) معنادار بود و در دیگر گروه‌ها (گروه ترکیبی تمرین + فلوکستین + LPS و گروه ترکیبی تمرین + LPS معنادار نبود) ($P > 0.05$). این یافته‌ها نشان می‌دهد که تمرین ورزشی می‌تواند از کاهش سطح هورمون تستوسترون ناشی از LPS جلوگیری کند.



نمودار ۲. تغییرات مقادیر هورمون تستوسترون گروه‌های مختلف پژوهش

یک علامت برابر است با $P < 0.05$; دو علامت برابر است با $P < 0.01$; سه علامت برابر است با $P < 0.001$; علامت a روی نمودار مقایسه شده با گروه Non-Exercised+Saline می‌باشد؛ علامت b روی نمودار مقایسه شده با گروه Non-Exercised+LPS؛ علامت c روی تصاویر مقایسه شده با گروه Non-Exercised+Diazepam+Saline می‌باشد؛ علامت d روی تصاویر مقایسه شده با گروه Non-Exercised+Fluoxetine+Saline می‌باشد؛ علامت e روی نمودار مقایسه شده با گروه Exercised+LPS می‌باشد؛ علامت f روی نمودار مقایسه شده با گروه Exercised+Fluoxetine+LPS می‌باشد؛ علامت g روی نمودار مقایسه شده با گروه Exercised+Diazepam+LPS می‌باشد؛ علامت h روی نمودار مقایسه شده با گروه Exercised+Fluoxetine+LPS می‌باشد؛ sec ثانیه

بحث

نتایج مطالعه ما نشان داد مداخله LPS به طور قابل توجهی سطوح هورمون کورتیکوسترون را در مقایسه با موش‌های کنترل افزایش داد و در مقابل سطوح هورمون تستوسترون را در مقایسه با موش‌های کنترل کاهش داد (۱۱). نتایج به دست آمده با نتایج تحقیقات اورچینی (Orecchioni) و همکاران (۲۰۱۹) (۶) و گالگانو (Galgano) و همکاران (۲۰۲۲) (۹) همراستا و همسو بود. محور HPA یک جزء اصلی در ارتباط بین پاسخ بیوفیزیولوژیکی و استرس محیطی است که در مواجهه با LPS تحت تأثیر منفی قرار می‌گیرند. بیش فعالی محور HPA نشانه افسردگی بالینی است که از طریق مطالعات نوروفیزیولوژیک و تصویربرداری عصبی مشهود است و مسئول تغییرات پاتوفیزیولوژیک در سیستم ایمنی است. اشاره شده است که بسیاری از بیماران افسرده سطوح سرمی بالاتری از کورتیزول را نشان می‌دهند. افسردگی نیز یکی از ویژگی‌های سندرم کوشینگ و یک اثر نامطلوب معمول درمان با گلوکوکورتیکوئید است (۱). پاسخ هورمونی محور HPA شامل افزایش هورمون آزاد کننده

کورتیکوتروپین (CRH) است که زنجیره‌ای از هورمون‌های دیگر از جمله هورمون آدرنوکورتیکوتروپیک (ACTH) و کورتیزول را فعال می‌کند. CRH از طریق القای پاسخ‌های رفتاری زیستی مانند افزایش ضربان قلب، تعداد تنفس و کاهش فعالیت جنسی و مصرف غذا، نقش کلیدی در سازگاری‌های متابولیک، عصبی غدد درون‌ریز و اتونومیک با استرس دارد. تحت استرس حاد، سازگاری‌های ناشی از افزایش ترشح CRH برای واکنش کافی به عامل استرس‌زا ضروری است. از سوی دیگر، در شرایط استرس مزمن، ترشح بیش از حد CRH و کورتیزول مداوم منجر به اثرات نامطلوب بر عملکرد سیستم ایمنی و ثبات عاطفی خواهد شد (۳). سیتوکین‌ها می‌توانند باعث بیش‌فعالی و از دست دادن بازخورد منفی محور HPA و افزایش متعاقب آن در سطوح CRH و کورتیزول شوند. سیتوکین‌های پیش‌التهابی (به ویژه IL-6 و TNF- α) برای جلوگیری از ورود کمپلکس کورتیزول-گلوکوکورتیکوئید-گیرنده (GR) به هسته عصبی و مهار اتصال آن به DNA نشان داده شده‌اند (۱۰). این مقاومت GR ناشی از سیتوکین به کورتیزول منجر به گلوکوکورتیکوئید می‌شود، مقاومتی که منجر به عدم حساسیت استروئیدی و ترشح بیش از حد کورتیزول می‌شود. این منجر به حالت التهاب مزمن و با درجه پایین می‌شود که در شروع بیماری‌های خودایمنی و افسردگی نقش دارد که می‌تواند سطح هورمون‌های کورتیکوسترون و تستوسترون را تحت تأثیر قرار دهد (۷).

از دیگر یافته‌های این مطالعه این می‌باشد که اگرچه دیازپام و فلوکستین بر سطوح هورمون کورتیکوسترون و تستوسترون موش‌های تحت مداخله LPS تأثیری نداشتند، اما در گروه ترکیبی تمرین + LPS و نیز گروه ترکیبی فلوکستین + تمرین ورزشی + LPS و دیازپام + تمرین ورزشی + LPS کاهش معناداری نسبت به گروه در موش‌های تحت مداخله با LPS مشاهده شد. این یافته‌ها نشان می‌دهد که تمرین ورزشی می‌تواند از تغییرات سطح هورمون کورتیکوسترون و تستوسترون ناشی از LPS جلوگیری کند. این یافته‌ها با نتایج مطالعه متین‌فر و همکاران (۲۰۲۱) (۱۲) همسو بود. دو سیستم غدد درون‌ریز، محورهای HPA و HPG، در پاتوفیزیولوژی اختلالات مرتبط با افسردگی نقش دارند (۹). کورتیکوسترون به عنوان یک هورمون استرس شناخته شده است که نقش مهمی در عملکرد HPA ایفا می‌کند و درمان مزمن کورتیکوسترون در جوانان می‌تواند رفتارهای افسردگی مانند را القا کند و باعث ایجاد اختلال در تنظیم محور HPA مشابه آنچه در بیماران مبتلا اختلال افسردگی اساسی مشاهده شده است، شود (۴). اگرچه در مطالعات قبلی هیچ داده‌ای در مورد اثرات ترکیبی فلوکستین و شنا بر محور HPA وجود ندارد، اما یک مطالعه جالب نشان داد که ترکیب فلوکستین و ورزش تردمیل در کاهش رفتارهای شبه اضطرابی و HPA موثرتر از درمان فلوکستین به تنهایی بوده است. مهار اختلال استرس پس از ضربه در مدل موش صحرایی مانند یافته‌های ما، آن‌ها مشاهده کردند که اثر درمان ترکیبی مشابه تأثیر ورزش به تنهایی بود (۸). نکته این است که تعدیل کورتیکوسترون و تستوسترون ممکن است به طور هم افزایی منجر به تعدیل سیتوکین‌های التهابی در مغز موش‌های مواجهه با LPS در این مطالعه شود و درمان ترکیبی ممکن است علائم مرتبط با افسردگی را از طریق عادی سازی عملکردهای HPA و HPG کاهش دهد.

نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج به دست آمده، می‌توان نتیجه‌گیری کرد که مداخله با LPS باعث افزایش معنادار هورمون کورتیکوسترون و کاهش سطوح تستوسترون در موش‌ها می‌شود و این تغییرات نشان‌دهنده تأثیر منفی استرس التهابی بر محور هورمونی هستند. در حالی که داروهای دیازپام و فلوکستین به تنهایی قادر به تعدیل این تغییرات نبودند، ترکیب آن‌ها با تمرین ورزشی و نیز انجام تمرین به تنهایی توانست به طور معناداری از تغییرات هورمونی ناشی از LPS جلوگیری کند. بنابراین، می‌توان نتیجه

گرفت که تمرین ورزشی نقش محافظتی و تعدیلی مؤثری در برابر اثرات منفی LPS بر محور کورتیکوسترون-تستوسترون ایفا کرده و به‌عنوان یک راهکار غیر دارویی، می‌تواند در کاهش پیامدهای استرس و التهاب بر سیستم هورمونی سودمند باشد.

ملاحظات اخلاقی

پیروی از اصول اخلاق پژوهش

این مطالعه با کد IR.IAU.SARI.REC.1401.146 از کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه آزاد اسلامی واحد ساری به تایید رسیده است.

حامی مالی

این تحقیق هیچ بودجه‌ای دریافت نکرده است.

مشارکت نویسندگان

مفهوم‌پردازی: مقصود پیری؛ روش‌شناسی: حسن عموزاد مهدیرجی؛ نرم‌افزار: محمدعلی آذربایجانی؛ اعتبارسنجی: فروزان فتاحی مسرور؛ تحلیل رسمی: محمدعلی آذربایجانی؛ بررسی: حسن عموزاد مهدیرجی؛ مدیریت داده‌ها: فروزان فتاحی مسرور؛ نگارش پیش‌نویس: مقصود پیری؛ نظارت: محمدعلی آذربایجانی؛ اداره پروژه: مقصود پیری.

تعارض منافع

بنابر اظهار نویسنده، این مقاله تعارض منافع ندارد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان مقاله مراتب قدردانی خود را از مسئولین دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران مرکزی در اجرای این پژوهش ابراز می‌دارند.

References

- Ebrahimian F, Najdi N, Masrouf FF, Salari AA. Swimming exercise strain-dependently affects maternal care and depression-related behaviors through gestational corticosterone and brain serotonin in postpartum dams. *Brain Res Bull.* 2022;188:122-130. doi: 10.1016/j.brainresbull.2022.07.020
- André C, Dinel AL, Ferreira G, Layé S, Castanon N. Diet-induced obesity progressively alters cognition, anxiety-like behavior and lipopolysaccharide-induced depressive-like behavior: focus on brain indoleamine 2,3-dioxygenase activation. *Brain Behav Immun.* 2014;41:10-21. doi: 10.1016/j.bbi.2014.03.012
- Xie J, Geng X, Fan F, Fu X, He S, Li T. The efficacy of therapies for post-stroke depression in aging: An umbrella review. *Front Aging Neurosci.* 2022;14:993250. doi: 10.3389/fnagi.2022.993250
- Tutakhail A, Nazari QA, Khabil S, Gardier A, Coudore F. Muscular and mitochondrial effects of long-term fluoxetine treatment in mice, combined with physical endurance exercise on treadmill. *Life Sci.* 2019;232:116508. doi: 10.1016/j.lfs.2019.05.064
- Russell B, Hrelja KM, Adams WK, Zeeb FD, Taves MD, Kaur S, et al. Differential effects of lipopolysaccharide on cognition, corticosterone and cytokines in socially-housed vs isolated male rats. *Behav Brain Res.* 2022;433:114000. doi: 10.1016/j.bbr.2022.114000
- Orecchioni M, Ghosheh Y, Pramod AB, Ley K. Macrophage Polarization: Different Gene Signatures in M1(LPS+) vs. Classically and M2(LPS-) vs. Alternatively Activated Macrophages. *Front Immunol.* 2019;10:1084. doi: 10.3389/fimmu.2019.01084
- Zolfaghari FS, Pirri F, Gauvin E, Peeri M, Amiri S. Exercise and fluoxetine treatment during adolescence protect against early life stress-induced behavioral abnormalities in adult rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 2021;205:173190. doi: 10.1016/j.pbb.2021.173190

8. Loisel M, Travis F. Improving physical and mental health of college students through Consciousness-Based Education. *J Am Coll Health*. 2023;71(9):2673-2678. doi: [10.1080/07448481.2021.1984245](https://doi.org/10.1080/07448481.2021.1984245)
9. Galgano L, Guidetti GF, Torti M, Canobbio I. The Controversial Role of LPS in Platelet Activation In Vitro. *Int J Mol Sci*. 2022;23(18):10900. doi: [10.3390/ijms231810900](https://doi.org/10.3390/ijms231810900)
10. Sulakhiya K, Keshavlal GP, Bezbaruah BB, Dwivedi S, Gurjar SS, Munde N, et al. Lipopolysaccharide induced anxiety- and depressive-like behaviour in mice are prevented by chronic pre-treatment of esculetin. *Neurosci Lett*. 2016;611:106-11. doi: [10.1016/j.neulet.2015.11.031](https://doi.org/10.1016/j.neulet.2015.11.031)
11. Jangra A, Lukhi MM, Sulakhiya K, Baruah CC, Lahkar M. Protective effect of mangiferin against lipopolysaccharide-induced depressive and anxiety-like behaviour in mice. *Eur J Pharmacol*. 2014;740:337-45. doi: [10.1016/j.ejphar.2014.07.031](https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2014.07.031)
12. Matinfar P, Peeri M, Azarbayjani MA. Swimming exercise attenuates anxiety-like behavior by reducing brain oxidative stress in type 2 diabetic mice. *Physiol Behav*. 2021;237:113449. doi: [10.1016/j.physbeh.2021.113449](https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2021.113449)
13. Kosari-Nasab M, Shokouhi G, Ghorbanihaghjo A, Abbasi MM, Salari AA. Anxiolytic- and antidepressant-like effects of Silymarin compared to diazepam and fluoxetine in a mouse model of mild traumatic brain injury. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2018;338:159-173. doi: [10.1016/j.taap.2017.11.012](https://doi.org/10.1016/j.taap.2017.11.012)
14. Bashiri H, Enayati M, Bashiri A, Salari AA. Swimming exercise improves cognitive and behavioral disorders in male NMRI mice with sporadic Alzheimer-like disease. *Physiol Behav*. 2020;223:113003. doi: [10.1016/j.physbeh.2020.113003](https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2020.113003)
15. Amani M, Houwing DJ, Homberg JR, Salari AA. Perinatal fluoxetine dose-dependently affects prenatal stress-induced neurobehavioural abnormalities, HPA-axis functioning and underlying brain alterations in rat dams and their offspring. *Reprod Toxicol*. 2021;104:27-43. doi: [10.1016/j.reprotox.2021.06.014](https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2021.06.014)

