

## The Effect of Voluntary Training on Testosterone and Corticosterone Levels in Male Rats Following Maternal Separation

Yazdanshenas A.<sup>1</sup> *PhD*, Peeri M.\* *PhD*, Azarbyjani M.A.<sup>1</sup> *PhD*

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

<sup>1</sup>Department of Exercise Physiology, Central Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.

### Abstract

**Aims:** The present study intends to study the effect of volunteering exercises during adolescence on testosterone and corticosterone levels in male rats following childhood stress.

**Materials & methods:** In the present study, 36 male rats were selected as subjects and separated from their mothers from 2 to 14 days for 180 minutes. Then, to determine the experimental and control groups, on the 21st day, these randomly assigned random variables were divided into 3 groups. The groups included control, with stress separated from the mother, a wheel of two rodents. The first group experienced maternal separation from 2 to 14 days, and the control group was kept from the beginning with the mother. The training groups also started volunteering on the 21st birthday. The testosterone and cortisol levels of all groups were measured and the data were statistically analyzed by T and ANOVA methods at a significant level ( $P < 0.05$ ).

**Findings:** The results showed that maternal stress severity significantly increased cortisol levels and decreased testosterone levels. On the other hand voluntary exercise, in comparison with the stress group, has increased testosterone levels and significantly reduced cortisol levels.

**Conclusion:** The results of the study showed that exercise, especially voluntary exercise, during adolescence, reduced stress and decreased depression and anxiety behaviors in adulthood.

### Key words:

cortisol [D04.210.500.745.745.654.600.]

testosterone [D04.210.500.054.079.429.824]

voluntary training [not found]

maternal separation [not found]

---

<sup>\*</sup>Corresponding Author: Maghsoud Peeri

Tel: +98 9151066146

Fax: +98 51 38790418

Address: Department of Exercise Physiology, Central Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

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

Received: 12 Jun 2018

Accepted: 24 Jul 2018

ePublished: 10 Oct 2018

کورتیزول نیز هورمونی کاتابولیکی و در واقع مهمترین هورمون ضد استرس در بدن است. پاسخ‌های فیزیولوژیک القاشونده با استرس حتی در زمان کوتاه باعث تحریک بخش قشری فوق کلیه و در نتیجه تولید بیش از اندازه گلوکوکورتیکوئیدها بخصوص کورتیکوسترون می‌شود [6]. کورتیزول یا کورتیکوسترون از غده فوق کلیه در طی استرس آزاد و عمل آن پراکنش مجدد انرژی گلوکز در مناطق مورد نیاز بدن همانند مغز و عضله است و باعث افزایش گلوکونئوز، پروتولیز، لیپونئز و کنونئز میشود تا بدن را برای جنگ و گریز آماده سازد. در چنین موقعیتی هورمون‌های استرسی سبب افزایش ضربان قلب و افزایش فشار خون شده و همچنین سیستم ایمنی را نیز سرکوب می‌کند این امر در بازه‌های زمانی کوتاه مدت خطر ناک نیست ولی در استرس‌های مزمن، سیستم ایمنی بدن به شدت ضعیف شده و خطر ابتلا به بیماری‌ها نیز تشدید می‌یابد. افزایش طولانی مدت این هورمون‌ها باعث می‌شود جاندار از حالت طبیعی به دور باشد [7,8]. مطالعات نشان داد که افزایش سطح کورتیزول در جریان خون تأثیرات منفی بر بدن ایجاد می‌کند از جمله عدم تعادل در میزان قند خون، کاهش تراکم استخوانی و بافت عضلانی، تضعیف سیستم دفاعی بدن و واکنش‌های تحریکی بدن و... [9,10].

استرس مزمن می‌تواند تستوسترون را کاهش دهد [11]. پیشنهاد شده است که سرکوب استروئیدوزن در بیضه‌ها ناشی از کاهش سنتز آندروژن‌های بیضه، و ناشی از مهار کننده اثر سطوح بالای هورمون آدرنوکورتیکوتروپیک (Adrenocorticotrophic hormone) که همراه استرس مزمن است [12]. برعکس، استرس حاد میتواند تستوسترون را افزایش دهد [13] که ممکن است نتیجه افزایش حساسیت به LH (هورمون لوتینه کننده) باشد [12] که توسط سمپاتیک و تحریک با رهایی کاتکولامین در مردان و زنان حمایت می‌شود [14].

اگر چه تحقیقات بیشماری برای یافتن درمان‌های موثر برای اختلالات افسردگی صورت گرفته است، اما پیشرفت‌های چندانی به دست نیامده است. اخیراً نشان داده شده است که درمان‌های غیر دارویی (مانند فعالیت‌های جسمانی و غنی‌سازی محیطی) در درمان افسردگی اثرات بالقوه درمانی دارند [15,16]. با تمرکز بر روی مطالعات حیوانی، مشخص شده است که انجام هر ورزش داوطلبانه اثرات ضد افسردگی در جوندگان دارد [17,18].

در مدل‌های حیوانی، بر خلاف تردمیل که در آن تمرین ورزشی بصورت اجبار و همراه با استرس ناشی از شوک می‌باشد، تمرینات با چرخ دو نه تنها استرس و اجباری برای حیوان به حساب نمی‌آید بلکه حیوان با علاقه‌مندی و لذت به تمرین ورزشی می‌پردازد [19,20].

ما در این تحقیق با استفاده از (MS) به عنوان یک سیستم مدل معتبر برای بررسی مکانیسم‌های پایه ای افسردگی، و اعمال ورزش داوطلبانه چرخ دو (Running wheel) به موش‌های نر بالغ تحت آزمایش (MS) بر آن شدیم تا تأثیر یک دوره تمرین داوطلبانه بر سطوح تستوسترون و کورتیکوسترون موش‌های صحرایی نر به دنبال استرس جدایی از مادر مورد مطالعه قرار دهیم.

## تأثیر یک دوره تمرین داوطلبانه بر سطوح تستوسترون و کورتیکوسترون موش‌های صحرایی نر به دنبال استرس جدایی از مادر

آتنا یزدان شناس PhD

گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده تربیت بدنی واحد تهران مرکزی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.

مقصد پیری PhD

گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده تربیت بدنی واحد تهران مرکزی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.

محمد علی آذربایجانی PhD

گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده تربیت بدنی واحد تهران مرکزی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.

### چکیده

اهداف: این پژوهش در نظر دارد تا تأثیر تمرینات ورزشی داوطلبانه در دوران نوجوانی را بر روی سطوح تستوسترون و کورتیکوسترون موش‌های صحرایی نر به دنبال استرس دوران کودکی مورد مطالعه قرار دهد.

مواد و روش‌ها: در این پژوهش تجربی، ۳۶ سر بچه موش بعنوان آزمودنی‌های تحقیق انتخاب شدند و از روز ۲ تا ۱۴ به مدت ۱۸۰ دقیقه از مادرشان جدا شدند. سپس برای تعیین گروه‌های تجربی و کنترل، در روز ۲۱ این موش‌ها به صورت تصادفی به ۳ گروه قسمت شدند. گروه‌ها شامل کنترل، با استرس جدا شدن از مادر، چرخ دو جوندگان بود. گروه اول از روز ۲ تا ۱۴ جدایی از مادر را تجربه کردند و گروه شاهد از همان ابتدا به همراه مادر نگهداری می‌شدند. گروه‌های تمرینی، از روز ۲۱ ام تولد، شروع به دویدن (داوطلبانه) کردند. سپس سطوح تستوسترون و کورتیزول تمامی گروه‌ها اندازه گیری شد و داده‌های بدست آمده مورد آنالیز آماری با روش‌های آماری تی و آنوا، در سطح معنی داری ( $p < 0.05$ )، قرار گرفتند. یافته‌ها: نتایج نشان داد استرس جدایی از مادر، بصورت معنی داری، سطوح کورتیزول را افزایش و سطح تستوسترون را کاهش داده است ( $p = 0.0002$ )،  $p = 0.039$ . از طرفی ورزش داوطلبانه، در مقایسه با گروه استرس، موجب افزایش تستوسترون و کاهش قابل ملاحظه کورتیزول شده است نتیجه گیری: نتایج حاصل از تحقیق نشان داد که، تمرینات ورزشی، بخصوص ورزش داوطلبانه، در دوران نوجوانی، موجب کاهش استرس شده و سبب افزایش تستوسترون و کاهش کورتیزول در بزرگسالی می‌شود. کلید واژه‌ها: کورتیزول، تستوسترون، ورزش داوطلبانه، جدایی از مادر.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۶/۱۰/۲۲

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۷/۰۵/۰۲

\* نویسنده مسئول: m.peeri@iauctb.ac.ir

### مقدمه

افسردگی یکی از شایعترین اختلالات روانپزشکی و علت اصلی ناتوانی در قرن ۲۱ است. تجربه استرس اولیه زندگی نقش کلیدی در توسعه اختلالات خلقی در انسان و جوندگان دارد [1,2]. دوره پس از تولد با تکامل قابل توجهی از رشد مغزی و سیستم‌های عصبی همراه است. تجربه مواجهه با استرس می‌تواند (مانند حوادث استرس زا) پیامدهای نامطلوبی در اعصاب، مغز و ایجاد اختلالات التهابی داشته باشد [3]. در این راستا، جدایی نوزاد از مادر (Maternal separation) به عنوان یک مدل معتبر برای بررسی رفتارهای افسردگی در جوندگان گزارش شده است [4]. بر اساس گزارش‌های تحقیقی، تستوسترون هورمونی آنابولیکی است که سبب تحریک پروتئین‌سازی می‌شود، و در رشد و حفظ بافت عضلانی نقش بسیار مهمی به عهده دارد [5].

## نتایج

استرس جدایی مادر باعث افزایش معنی دار سطوح کورتیزول و کاهش قابل ملاحظه و معنی دار سطوح تستوسترون در موش های صحرایی نر است.

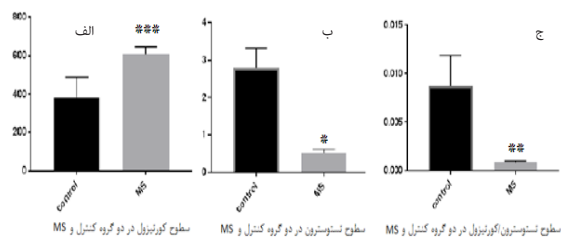
بر اساس نتایج بدست آمده از این مطالعه اختلاف میانگین سطوح کورتیزول و تستوسترون بین MS و گروه کنترل به ترتیب  $223/9 \pm 45/45$  میکروگرم در دسی لیتر و  $2/25 \pm 0/27$  نانومتر در لیتر بود که نشان دهنده تفاوت معنی داری بین این دو گروه می باشد ( $p = 0/0002$ ,  $p = 0/039$ ). علاوه بر این، اختلاف میانگین کورتیزول / تستوسترون در گروه MS و گروه کنترل  $0/001581 \pm 0/007852$  بود که نشان دهنده تفاوت معنی داری بین این دو گروه در این رابطه بود ( $p = 0/002$ ).

جدول ۱) میانگین مسافت و تعداد دور طی شده هر موش در چرخ دو جوندگان (دور در روز، کیلومتر در روز)

| میانگین    | میانگین مسافت طی شده توسط موش ها در هر روز به کیلومتر (تعداد دور * ۱۰۵ سانتی متر) | میانگین کل دورهای ثبت شده هر موش در دوره تمرین (۲۸ روز) کیلومتر | میانگین کل مسافت طی شده موش ها در دوره تمرین (۲۸ روز) به کیلومتر |
|------------|---|---|--|
| گروه RW+MS | ۵۲۲/۶۱۳ کیلومتر در روز  | ۰/۵۵۸ کیلومتر در روز  | ۱۴۶۳۳/۱۶۴ دور  |
| گروه C     | ۵۴۶/۷۹۷ کیلومتر در روز  | ۰/۵۷۴ کیلومتر در روز  | ۱۶/۰۷۵ دور   |

شکل ۱- الف اثرات MS را بر سطوح کورتیزول نشان می دهد. تجزیه و تحلیل نتایج آنالیز واریانس یکطرفه، افزایش سطح کورتیزول ( $df = 13$  و  $t = 4$  و  $p < 0/05$ ) در گروه های MS در مقایسه با حیوانات کنترل نشان داد. شکل ۱- ب همچنین، کاهش موثر معنی داری در سطوح تستوسترون ( $df = 6$  و  $t = 8$  و  $p < 0/0005$ ) در گروه های MS در مقایسه با گروه کنترل نشان داد. از طرفی دیگر در شکل ۱- ج کاهش قابل ملاحظه ای ( $df = 6$  و  $t = 4$  و  $p < 0/005$ ) در نسبت شاخص تستوسترون / کورتیزول گروه MS در مقایسه با گروه کنترل دیده شد.

ورزش داوطلبانه نوجوانان، سبب تعدیل سطوح تغییر یافته کورتیزول و تستوسترون ناشی از MS در موش صحرایی شد. ما اثر محافظتی احتمالی ورزش داوطلبانه را بر سطوح تغییر یافته کورتیزول و تستوسترون بررسی کردیم که توسط MS در موش صحرایی ایجاد شد.



شکل ۱) سطوح تستوسترون، کورتیزول و تستوسترون / کورتیزول در گروه های تحقیق.

در این مطالعه ۱۵ موش ماده باردار نژاد ویستار به طور جداگانه در قفس قرار گرفتند. پس از وضع حمل، ۳۶ سر بچه موش نر به عنوان آزمودنی های تحقیق انتخاب شدند و ۲۴ موش نوزاد از روز ۲ تا ۱۴ به مدت ۱۸۰ دقیقه (۳ ساعت) از مادرشان جدا شدند. در روز ۲۱ موش ها به صورت تصادفی به گروه های ۱۲ تایی تجربی و کنترل تقسیم شدند و به صورت ۴ تایی تا روز ۲۸ در قفس نگهداری شدند. گروه ها شامل کنترل (جدایی از مادر را تجربه نکرده اند)، با استرس جدا شدن از مادر، چرخ دو جوندگان قرار داشتند. در طول تحقیق، حیوانات در قفس ها با دمای  $22 \pm 2^{\circ}C$  و رطوبت  $50 \pm 5\%$  در شرایط کنترل شده نور (۱۲ ساعت تاریکی: ۱۲ ساعت روشنایی) نگهداری شدند و آزادانه به آب و غذای استاندارد (۱۰ گرم به ازای ۱۰۰ گرم وزن بدن) ساخت شرکت بهیور به شکل پلت دسترسی داشتند. تمام مراحل در این تحقیق مطابق با مؤسسات ملی بهداشت انجام شده است.

## پروتکل تمرین داوطلبانه

در روز ۲۱ پس از تولد، موش های گروه چرخ دو (۱۲ سر) جهت سازگاری با دستگاه چرخ دو جوندگان به مدت یک هفته درون دستگاه قرار گرفتند. پروتکل تمرین چرخ دو بر اساس روشی که قبلاً توسط میلادی-گرگی و همکاران استفاده شده بود مورد استفاده قرار گرفت [21]. موش های (MS) بصورت جفت های دوتایی در قفس تمرین نگهداری شدند. موش ها دسترسی آزاد به چرخ دو فعالیت ۲۴ ساعت شبانه روز برای ۳۲ روز داشتند که تاروز ۶۰ پس از تولد طول کشید و مسافت طی شده روزانه تمرین (کیلومتر) ثبت شد. برای جلوگیری از اثرات انزوای اجتماعی، دو موش صحرایی در یک قفس توسط یک ورق شیشه ای نفوذ دار جدا شده بودند که ارتباطات بین موش ها را تسهیل می کرد.

در روز ۶۰ پس از تولد برای ارزیابی تستوسترون و کورتیزول، خونگیری به روش خونگیری مستقیم از قلب انجام گردید و پس از جداسازی سرم به وسیله سانتریفیوژ، نمونه های سرم تا زمان اندازه گیری شاخص های خونی در دمای  $-20^{\circ}C$  درجه سانتی گراد نگهداری گردید و سپس تست غلظت هورمون های کورتیزول و تستوسترون به وسیله کیت های (Cortisol) ELISA، محصول شرکت IBL International آلمان، حساسیت  $5/2 \text{ ng/ml}$  به روش الایزا و اندازه گیری تستوسترون (CLIA Testosterone AccuLite TM) محصول شرکت Monobind Inc، آمریکا، حساسیت  $026/0 \text{ ng/ml}$  به روش کمی لومینسنس صورت گرفت. نسبت تستوسترون به کورتیزول نیز از طریق تقسیم غلظت تستوسترون ( $\text{ng/ml}$ ) بر غلظت کورتیزول ( $\text{ng/ml}$ ) سرم محاسبه گردید.

بررسی کمی داده ها بین گروه ها با استفاده از one و t-test ANOVA way با استفاده از نرم افزار Graph-pad prism صورت گرفت. سطح معنی داری برای تمام محاسبات  $p < 0/05$  در نظر گرفته شد.

ایجاد شده توسط استرس مزمن بر روی سیستم عصبی، بسیار برجسته‌تر و پایدارتر از اثرات استرس حاد می‌باشد [28]، به طور کلی استرس از طریق افزایش غلظت گلوکوکورتیکوئیدها، کاتکولامین‌ها و نوروپپتیدهایی نظیر آوزوپرسین در خون، باعث تغییر در خصوصیات الکتریکی، شکل و ظرفیت تکثیر سلول‌ها در مغز می‌شود که همگی این عوامل پاسخ مرکزی و رفتاری به استرس را شکل می‌دهد [29].

اخیراً تعداد زیادی از مطالعات تأثیر تمرین روی غدد درون ریز و هورمون‌ها را نشان داده‌اند. در این رابطه نشان داده شده است که نسبت تستوسترون / کورتیزول شاخص مهم وضعیت آنابولیک / کاتابولیک بدن است [30]. در یک مطالعه، رومرو مارتینز و همکاران اثربخشی تمرین در مورد ارتباط بین غلظت کورتیزول و هورمون‌های تستوسترون را با جمع‌آوری نمونه‌های خون انسان قبل و بعد از تمرین بررسی کردند. آن‌ها گزارش دادند که نسبت هورمون تستوسترون و کورتیزول بعد از هشت هفته تمرین ۲۰٪ افزایش می‌یابد و این نشان می‌دهد که تمرین باعث ایجاد شرایط مناسب هورمونی می‌شود [31].

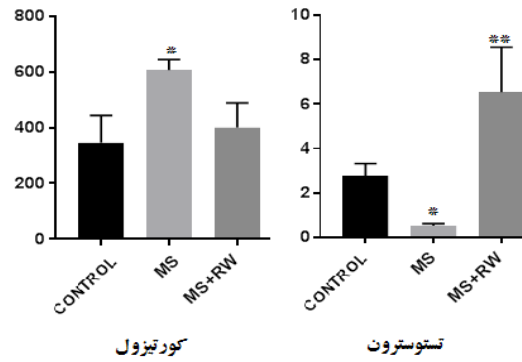
این هورمون‌ها نقش مهمی در تنظیم عملکردهای فیزیولوژیک ایفا می‌کنند [32]. تعدادی از مطالعات نقش کورتیزول / تستوسترون در بروز برخی از مکانیسم‌های روان‌شناختی مانند تهاجم اجتماعی [33]، استرس حاد (که نشانگر احتمال خطر خشونت‌های زناشویی است) [31] و استرس [34, 35] نشان داده‌اند. علاوه بر این، این نسبت پیش‌بینی کننده رفتار بدنبال پیروزی و شکست است [36].

تستوسترون بالا / کورتیزول پایین بر حساسیت انگیزه / پاداش اثر می‌گذارد و وقوع رفتارهای انگیزشی را افزایش می‌دهد. علاوه بر این، نسبت تستوسترون / کورتیزول بالا ممکن است منجر به رفتارهای اجتماعی تهاجمی شود. بر اساس یک مطالعه بازنگری، سطح بالای تستوسترون و سطح پایین کورتیزول با تهاجم اجتماعی در نمونه‌های انسانی و حیوانی همراه است [37].

با این حال، مطالعات محدودی وجود دارد که اثربخشی ورزش را در رفتارهای افسردگی بررسی می‌کند که از طریق اندازه‌گیری نسبت تستوسترون / کورتیزول می‌باشد. در مطالعه حاضر، تأثیر ورزش بر روی نسبت تستوسترون / کورتیزول به عنوان عامل اصلی افزایش بیش‌فعالی و پیش‌بینی رفتارهای افسردگی بررسی شده است. نتایج مطالعه نشان دهنده افزایش قابل توجهی در میزان نسبت تستوسترون / کورتیزول در موش‌های صحرایی بدنبال تمرین با چرخ دو است.

مطالعات قبلی هیچ رابطه‌ای بین پاسخ‌های هورمونی و تمرینات با شدت کم نشان ندادند. در یک مطالعه، نشان داده شد که ۱۰ دقیقه تمرین متوسط تا شدت بالا باعث افزایش سطح تستوسترون می‌شود. با این وجود هیچ تأثیری بر میزان کورتیزول و میزان تستوسترون / کورتیزول نداشت [38]. با این حال، در مطالعه دیگری، هیچ تغییری در سطح پلاسمایی کورتیزول و تستوسترون اثر تمرین بدنی متوسط مشاهده نشد [39].

در این مطالعه، تأثیر تمرین داوطلبانه با شدت متوسط بر روی نسبت تستوسترون / کورتیزول، بررسی شد. غلظت‌های



شکل ۲) سطوح تستوسترون و کورتیزول در گروه‌های تحقیق.

## بحث

مطالعه حاضر نشان داد که استرس اولیه زندگی مانند استرس جدایی مادر می‌تواند افسردگی را در موش‌های نر ایجاد کند که با تغییرات در سطوح کورتیکوسترون و تستوسترون همراه بود. همچنین نشان داده شد که تمرین داوطلبانه در طی نوجوانی سطوح هورمونی مذکور را به طور قابل توجهی بهبود بخشید و این اثرات ضد افسردگی با کاهش سطوح کورتیزول و افزایش تستوسترون همراه بود.

تمرین داوطلبانه نوجوانان، اختلالات هورمونی و افسردگی را در موش‌های صحرایی نر بالغ (MS) بهبود بخشید. شواهد فراوانی نشان می‌دهد که حوادث زندگی استرس‌زا در مراحل اولیه زندگی اثرات عمیق و طولانی مدت بر مغز و رفتار دارد [1]. علاوه بر این، نتایج تحقیقات حاضر نشان داد که استرس اولیه زندگی می‌تواند افراد را در کنترل اختلالات ایمنی ناتوان سازد و آن‌ها را در معرض عفونت‌های باکتریایی قرار دهند. مطالعات قبلی نشان داده است که عوامل استرس زود هنگام مانند (MS) همراه با تظاهرات روان‌شناختی عمدتاً با اختلال عملکرد مغز - احشاء همراه هستند [22]. در این زمینه گزارش شده است که اختلال عملکرد مغز در اضطراب و اختلالات افسردگی پس از (MS) نقش مهمی دارد [23]. در حال حاضر کاملاً واضح است که اختلال در محور مغز - احشاء پس از وقایع استرس‌زا در مراحل اولیه زندگی با پاسخ استرس و رفتارهای غیر طبیعی مرتبط است [24]. همبستگی دو طرفه اختلالات شکمی (مانند IBS و IBD) با اختلالات خلقی و اضطراب در ادبیات گسترده‌ای گزارش شده است. همچنین شواهد نشان می‌دهد که محور هیپوتالاموس غده هیپوفیز، سیستم ایمنی بدن و التهاب و میکروبیولوژی روده کمک به توسعه اختلال در مغز احشاء می‌کند [25-27]. نتایج ما با مطالعات قبلی مطابقت دارد که (MS) قادر به تحریک رفتارهای افسردگی در جوندگان است [4].

ترشح گلوکوکورتیکوئیدها به دنبال استرس حاد اثرات آنی و مستقیم روی سیستم عصبی مرکزی دارد. در مطالعات آزمایشگاهی نشان داده شده که گلوکوکورتیکوئیدها انتقال گلوکز به داخل نورونها را مهار می‌کنند استرس مزمن نیز همانند استرس حاد اثرات تخریبی متعددی روی سیستم عصبی به خصوص نواحی مربوط به حافظه و یادگیری دارد، با این تفاوت که اثرات

تستوسترون و کورتیزول گردش خون به ورزش بسیار حساس هستند این غلظت ها می تواند تحت تأثیر وضعیت و مدت و شدت تمرین باشد [40].

ورزش منظم بدنی تأثیر مثبت بر عوامل فیزیولوژیک و روانشناختی بیماران مبتلا به افسردگی دارد؛ با این حال شواهد تجربی کمی در این زمینه وجود دارد. در مطالعه ای ناپکاسورن و همکاران اثر تمرینات ورزشی بر افسردگی و میزان هورمون استرس در زنان دارای رفتارهای افسردگی خفیف تا متوسط را برای ۸ هفته مورد بررسی قرار دادند. آنها با بکارگیری رژیم ورزش، کاهش قابل توجهی در میزان دفع کورتیزول و اپی نفرین در ادرار داشتند. بهبود وضعیت افسردگی و پاسخ هورمونی به استرس در زنان مبتلا به علائم افسردگی نشان دهنده اثربخشی ورزش در این بیماران بود [41].

جالب توجه است، تحقیقات اخیر توسط دانیل و همکاران نشان داد که ورزش در دوران نوجوانی می تواند اثرات افسردگی (MS) در موش های بالغ را تغییر دهد [42]. این نتایج نشان می دهد که روح داوطلبانه تمرین (RW) می تواند به عنوان یک غنی سازی محیطی برای موش های سالم به شمار رود [43, 44]. برخی از شواهد نشان می دهد که نوجوانی با ظهور رفتار بازی در موش های نر همراه است که نقش مهمی را در شکل دادن به مدارهای عصبی درگیر در انگیزه و رفتار اجتماعی ایفا می کنند [45, 46]. بنابراین، فعالیت داوطلبانه در طول این دوره از طریق تأثیر هورمونی در حیوانات می تواند اثرات محافظتی را در برابر حوادث استرس زا در اوایل زندگی بوجود آورد [43-45].

با این حال، برخی از عوامل مانند سن، جنس، نژاد، شرایط بیماری، دمای محیط، رژیم غذایی و دارو، و نیز وضعیت خواب می تواند پاسخ های هورمونی را به ورزش تغییر دهد. این عوامل ممکن است به تفسیر اشتباه یافته های ناشی از ورزش منجر شود [47]. بنابراین، هنگام تفسیر تغییرات هورمونی ناشی از تمرین، این متغیرها باید کنترل شوند. از سوی دیگر، پاسخ های هورمونی به ورزش می تواند تحت تأثیر شدت تمرین، مدت زمان و فرکانس قرار گیرد. بنابراین، به دلیل یک تمرین خاص، جداسازی اختلالات هورمونی بسیار دشوار است [48].

لازم به ذکر است که عملکرد فیزیولوژیکی به وضوح با سطوح هورمون های در گردش توضیح داده نمی شود، زیرا این بستگی به در دسترس بودن و حساسیت گیرنده های هورمون، خصوصیات ژنتیکی سلول و غیره دارد. همانطور که می دانیم شباهت هایی در عوامل هورمورال و همچنین نشانگرهای زیستی سلولی و واکنش پذیری در مکانیزم های عصبی ایمنی انسان و جوندگان وجود دارد. در این راستا استفاده از مدل حیوانی می تواند در شناسایی ارتباط بین مکانیسم های ایمنی عصبی و افسردگی بر اساس شباهت بالای بین انسان و جوندگان در مکانیسم های ایمنی عصبی مفید باشد. ارتباط بین اثرات ایمنی عصبی از ورزش و افسردگی مرتبط با استرس در مطالعات انجام شده بر روی انسان و جوندگان دیده شده است [49]. برخی از تفاوت ها بین نشانگرهای ایمنی انسان و جوندگان وجود دارد؛ بنابراین، این تفاوت ها باید بیشتر مورد بررسی قرار گیرد. علاوه بر این، محدودیت های روش شناختی باید قبل از تفسیر یافته ها

در نظر گرفته شود، زیرا مطالعات انسانی و جوندگان با توجه به تفاوت روش شناختی آشکار، دشوار است با یکدیگر مقایسه شود [50]. با این حال، مطالعات بیشتری برای حمایت از مدل تئوریک ورزش به عنوان یک عامل موثر در درمان افسردگی مورد نیاز است. مطالعات آینده برای شناسایی نقش ورزش در مکانیسم های مغز با هدف بهبود درک افسردگی و روش های درمان آن توصیه می شود. همچنین پیشنهاد شده است که مطالعات بیشتری برای تعیین نوع، فرکانس و مدت زمان تمرین انجام شود.

#### نتیجه گیری:

در مجموع، نتایج حاصل از تحقیق نشان داد که، تمرینات ورزشی، بخصوص ورزش داوطلبانه، در دوران نوجوانی، موجب کاهش استرس شده و سبب افزایش تستوسترون و کاهش کورتیزول در بزرگسالی می شود و استفاده از ورزش در درمان انسان برای بررسی اثر بالینی ورزش در افسردگی در مطالعات آینده توصیه می شود.

تشکر و قدردانی: تقدیر ویژه از جناب آقای پروفیسور مقصود پیری که بعنوان استاد راهنما، با حمایت بی شایه خود، در زمینه انتخاب موضوع رساله، راه اندازی آزمایشگاه تخصصی رشته، مراحل اجرا و نگارش رساله و مقالات، بنده را مورد لطف حمایت و مشایعت همیشگی قرار دادند تشکر می نمایم. این مقاله برگرفته از رساله دکتری آتنا یزدان شناس به راهنمایی دکتر پیری و مشاوره دکتر آذربایجانی دانشکده تربیت بدنی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران مرکزی می باشد.

تعارض منافع: هیچگونه تعارض منافع توسط نویسندگان بیان نشده است.

تاییدیه اخلاقی: موردی گزارش نشده است.

سهام نویسندگان: آتنا یزدان شناس (نویسنده اول) پژوهشگر اصلی و نگارنده مقاله (۵۰ درصد)، دکتر مقصود پیری (نویسنده دوم) استاد راهنمای مقاله (۴۰ درصد)، دکتر محمدعلی آذربایجانی (نویسنده سوم) استاد مشاور (۱۰ درصد). منابع مالی: هزینه مطالعه کاملاً شخصی تامین شده است.

#### منابع

- 1- Lupien SJ, McEwen BS, Gunnar MR, Heim C. Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nature reviews Neuroscience*. 2009; 10(6): 434-45.
- 2- Rao U, Chen L-A, Bidesi AS, Shad MU, Thomas MA, Hammen CL. Hippocampal changes associated with early life adversity and vulnerability to depression. *Biological psychiatry*. 2010; 67(4): 357.
- 3- Rice D, Barone S. Critical periods of vulnerability for the developing nervous system: evidence from humans and animal models. *Environmental Health Perspectives*.

axis activity--a dynamic digital-to-analog modulation. *Endocrinology*. 1998; 139(2): 40-437.

15- Francis DD, Diorio J, Plotsky PM, Meaney MJ. Environmental enrichment reverses the effects of maternal separation on stress reactivity. *J Neurosci*. 2003; 22(18): 3-7840.

16- Salmon P. Effects of physical exercise on anxiety, depression, and sensitivity to stress: a unifying theory. *Clinical psychology review*. 2001; 21(1): 61-33.

17- Sahafi E, Peeri M, Hosseini MJ, Azarbayjani MA. Corrigendum to "Cardiac oxidative stress following maternal separation stress was mitigated following adolescent voluntary exercise in adult male rat ". *Physiol Behav*. 2018; 183(1) 39-45.

18- Patki G, Li L, Allam F, Solanki N, Dao AT, Alkadhi 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 & behavior*. 2014; 47: 53-130.

19- Burghardt, R P, al e. The effects of chronic treadmill and wheel running on behavior in rats. *Brain research*. 2004; 1019(1): 96-84.

20- Masrouf FF, Peeri M, Azarbayjani MA, Hosseini MJ. Voluntary Exercise During Adolescence Mitigated Negative the Effects of Maternal Separation Stress on the Depressive-Like Behaviors of Adult Male Rats: Role of NMDA Receptors. *Neurochem Res*. 2018;43(5):1067-1074.

21- Gorji A, Mirdar S, Nazari S, Hedayati M. The effect of endurance training and curcumin supplement on lung HIF-  $\alpha 1$  levels in rat exposed to lead acetate sport physiology and physical activity. 2012; 34-7523 in persian.

22- Lancaster GI, Febbraio MA. The immunomodulating role of exercise in metabolic disease. *Trends in immunology*. 2014; 35(6): 9-262.

23- Foster JA, McVey Neufeld KA. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends in neurosciences*. 2013; 36(5): 12-305.

24- Cryan JF, O'Mahony SM. The microbiome-gut-brain axis: from bowel to behavior.

2000; 108(3): 33-511.

4- Marco EM, Llorente R, Lopez-Gallardo M, Mela V, Llorente-Berzal A, Prada C, et al. The maternal deprivation animal model revisited. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2015; 63-51:151.

5- Fry RW, Morton AR, Keast D. Overtraining in athletes. An update. *Sports medicine (Auckland, NZ)*. 1991; 12(1): 65-32.

6- Khalfa S, Bella SD, Roy M, Peretz I, Lupien SJ. Effects of relaxing music on salivary cortisol level after psychological stress. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2003; 6-999:374.

7- Taylor SE, Burklund LJ, Eisenberger NI, Lehman BJ, Hilmert CJ, Lieberman MD. Neural bases of moderation of cortisol stress responses by psychosocial resources. *Journal of personality and social psychology*. 2008; 95(1): 211-197.

8- Miller DB, O'Callaghan JP. Neuroendocrine aspects of the response to stress. *Metabolism: clinical and experimental*. 2002; 51(6); 10-5.

9- Diaz E, Ruiz F, Hoyos I, Zubero J, Gravina L, Gil J, et al. Cell damage, antioxidant status, and cortisol levels related to nutrition in ski mountaineering during a two-day race. *Journal of sports science & medicine*. 2010; 9(2); 46-338.

10- Karlsson MK, Nordqvist A, Karlsson C. Physical activity, muscle function, falls and fractures. *Food & Nutrition Research*. 2008; 52:10-402.

11- Aakvaag A, Sand T, Opstad PK, Fonnum F. Hormonal changes in serum in young men during prolonged physical strain. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*. 1978; 39(4): 91-283.

12- Chichinadze K, Chichinadze N. Stress-induced increase of testosterone: contributions of social status and sympathetic reactivity. *Physiology & behavior*. 2008; 94(4): 603-595.

13- Rivier C, Rivest S. Effect of stress on the activity of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis: peripheral and central mechanisms. *Biology of reproduction*. 1991; 45(4): 32-523.

14- Chrousos GP. Ultradian, circadian, and stress-related hypothalamic-pituitary-adrenal

- in young men. *Psychoneuroendocrinology*. 2003; 28(3): 75-364.
- 35- Stina Lundberg, My Martinsson, Ingrid Nylander, Erika Roman. Altered corticosterone levels and social play behavior after prolonged maternal separation in adolescent male but not female Wistar rats. *Hormones and Behavior*. 2017; 137-144
- 36- Mehta PH, Jones AC, Josephs RA. The social endocrinology of dominance: basal testosterone predicts cortisol changes and behavior following victory and defeat. *Journal of personality and social psychology*. 2008; 94(6): 93-1078.
- 37- Herbert J. Cortisol and depression: three questions for psychiatry. *Psychological medicine*. 2013; 43(3): 69-449.
- 38- Kenefick RW, Maresh CM, Armstrong LE, Castellani JW, Whittlesey M, Hoffman JR, et al. Plasma testosterone and cortisol responses to training-intensity exercise in mild and hot environments. *International journal of sports medicine*. 1998; 19(3): 81-177.
- 39- Adlercreutz H, Harkonen M, Kuoppasalmi K, Naveri H, Huhtaniemi I, Tikkanen H, et al. Effect of training on plasma anabolic and catabolic steroid hormones and their response during physical exercise. *International journal of sports medicine*. 1986;7 Suppl 27: 8-1.
- 40- Maresh CM, Whittlesey MJ, Armstrong LE, Yamamoto LM, Judelson DA, Fish KE, et al. Effect of hydration state on testosterone and cortisol responses to training-intensity exercise in collegiate runners. *International journal of sports medicine*. 2006; 27(10): 70-765.
- 41- Nabkasorn C, Miyai N, Sootmongkol A, Junprasert S, Yamamoto H, Arita M, et al. Effects of physical exercise on depression, neuroendocrine stress hormones and physiological fitness in adolescent females with depressive symptoms. *European Journal of Public Health*. 2006; 16(2): 84-179.
- 42- Daniels WMU, Marais L, Stein DJ, Russell VA. Exercise normalizes altered expression of proteins in the ventral hippocampus of rats subjected to maternal separation. *Experimental Physiology*. 2012; 97(2): 47-239.
- 43- Bekinschtein P, Oomen CA, Saksida LM, Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society. 2011; 23(3): 92-187.
- 25- O'Mahony SM, Hyland NP, Dinan TG, Cryan JF. Maternal separation as a model of brain-gut axis dysfunction. *Psychopharmacology (Berl)*. 2011; 214(1): 88-71.
- 26- O'Mahony SM, Marchesi JR, Scully P, Codling C, Ceolho AM, Quigley EM, et al. Early life stress alters behavior, immunity, and microbiota in rats: implications for irritable bowel syndrome and psychiatric illnesses. *Biol Psychiatry*. 2009; 65(3): 7-263.
- 27- Graff LA, Walker JR, Bernstein CN. Depression and anxiety in inflammatory bowel disease: a review of comorbidity and management. *Inflammatory bowel diseases*. 2009; 15(7): 18-1105.
- 28- BENNO ROOZENDAAL, GINA L. QUIRARTE, McGAUGH JL. Stress activated hormonal systems and the regulation of memory storing: post traumatic stress disorder. *Psychobiology*. 1996; 247: 58-821.
- 29- Beato M, Sanchez-Pacheco A. Interaction of steroid hormone receptors with the transcription initiation complex. *Endocrine reviews*. 1996; 17(6): 609-587.
- 30- Strohle A. Physical activity, exercise, depression and anxiety disorders. *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)*. 2009; 116(6): 84-777.
- 31- Romero-Martínez A, González-Bono E, Lila M, Moya-Albiol L. Testosterone/cortisol ratio in response to acute stress: A possible marker of risk for marital violence. *Social Neuroscience*. 2013; 8(3): 7-240.
- 32- Tremblay MS, Chu SY. Hormonal Response to Exercise. In: Warren MP, Constantini NW, editors. *Sports Endocrinology*. Totowa, NJ: Humana Press. 2000; 30-1.
- 33- Filaire E, Bernain X, Sagnol M, Lac G. Preliminary results on mood state, salivary testosterone:cortisol ratio and team performance in a professional soccer team. *European journal of applied physiology*. 2001; 86(2): 84-179.
- 34- Salvador A, Suay F, Gonzalez-Bono E, Serrano MA. Anticipatory cortisol, testosterone and psychological responses to judo competition

- Bussey TJ. Effects of environmental enrichment and voluntary exercise on neurogenesis, learning and memory, and pattern separation: BDNF as a critical variable? *Seminars in cell & developmental biology*. 2011; 22(5): 42-536.
- 44- Olson AK, Eadie BD, Ernst C, Christie BR. Environmental enrichment and voluntary exercise massively increase neurogenesis in the adult hippocampus via dissociable pathways. *Hippocampus*. 2006; 16(3): 60-250.
- 45- Ernst M, Romeo RD, Andersen SL. Neurobiology of the development of motivated behaviors in adolescence: a window into a neural systems model. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*. 2009; 93(3): 211-199.
- 46- Morley-Fletcher S, Rea M, Maccari S, Laviola G. Environmental enrichment during adolescence reverses the effects of prenatal stress on play behaviour and HPA axis reactivity in rats. *Eur J Neurosci*. 2003; 18(12): 74-2367.
- 47- Lane AR, Duke JW, Hackney AC. Influence of dietary carbohydrate intake on the free testosterone: cortisol ratio responses to short-term intensive exercise training. *European journal of applied physiology*. 2010; 108(6): 31-1125.
- 48- Tremblay MS, Chu SY, Mureika R. Methodological and Statistical Considerations for Exercise-Related Hormone Evaluations. *Sports Medicine*. 1995; 20(2): 90-108.
- 49- Eyre H, Baune BT. Neuroimmunological effects of physical exercise in depression. *Brain Behav Immun*. 2012; 26(2): 66-251.
- 50- Sigwalt AR, Budde H, Helmich I, Glaser V, Ghisoni K, Lanza S, et al. Molecular aspects involved in swimming exercise training reducing anhedonia in a rat model of depression. *Neuroscience*. 2011; 661; 74-192.