

Original Article

The effect of two types of forced and voluntary training and playing in an enriched environment on hippocampal orexin A expression in the pre-pubertal male rats

Fatemeh Arabtaheri Zade¹ , Behrouz Abdoli^{*1} , Rana Fayazmilani² , Narges Norouzi³ 

1. Department of Cognitive, Behavioral and Technology in Sports, Faculty of Sports Sciences and Health, Shahid Beheshti University, Tehran, Iran

2. Department of Biological Sciences in Sport, Faculty of Sports Sciences and Health, Shahid Beheshti University, Tehran, Iran

3. Faculty of Sport Sciences, Al Zahra University, Tehran, Iran

Abstract

Background and Purpose: Environmental factors can play a role in learning and cognitive development during childhood and adolescence, when the brain is still developing. A variety of physical activities and environmental interactions can also help regulate the orexinergic pathway in the brain, which in turn affects stress responses, food intake, and energy intake. Orexin A is a key neuropeptide that plays a crucial role in various behavioral outcomes. This neuropeptide directly affects both central and peripheral pathways of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. During brain development, the impact of environmental factors and lifestyle on cognitive and emotional development becomes more apparent. For example, environments that provide diverse stimuli and challenging activities can help strengthen the orexinergic system, thereby improving mental functions. The main aim of the present study is to compare the effect of an enriched environment and forced and voluntary training methods on the performance of the orexinergic system, followed by examining anxiety responses in immature male rats.

Materials and Methods: In the present study, 60 immature male rats aged 12 days were selected and randomly divided into 4 groups of 15: forced training, voluntary training, play in an enriched environment, and control. After familiarization and performing the maximum speed test (25 days old, weight 43.51 ± 7 g), the groups followed the relevant protocol for 3 weeks. The forced exercise group included endurance running on a treadmill, which was performed three times a day and 6 days a week, increasing. In the voluntary group, rats had unlimited access to a running wheel. For playing in an enriched environment, a large cage containing different enriched stimuli (toys, running wheel, and ladder) was provided. Finally, hippocampal tissue from several rats was isolated for biochemical evaluation. Brain levels of orexin A were measured using the Western blot technique. Then, the remaining groups were evaluated in an open field behavioral test. One-way ANOVA followed by a Bonferroni post hoc test was used to assess differences between groups. Data analysis was performed using SPSS statistical software version 26.

Results: The results of the statistical test showed a significant difference in the amount of orexin A in the hippocampus of immature rats between the groups, which was significant between the forced training group and the control group ($P=0.022$). In the open field behavioral test, a significant difference was seen between the groups. The results showed that the level of anxiety in the training groups was higher than in the control group, and among the groups, the forced

How to cite this article: Arabtaheri Zade F, Abdoli B, Fayazmilani R, Norouzi N. The effect of two types of forced and voluntary training and playing in an enriched environment on hippocampal orexin A expression in the pre-pubertal male rats. J Sport Exerc Physiol. 2025;18(4):?-?.

* Corresponding Author Email Address: B-Abdoli@sbu.ac.ir

<https://doi.org/10.48308/joeppa.2025.240281.1371>

Received: 04/06/2025

Revised: 11/07/2025

Accepted: 31/07/2025

Copyright: © 2025 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

training group was higher than the voluntary training and enriched environment groups. Also, no significant difference was seen in general motor activity between the groups.

Conclusion: It can be stated. that although physical activity and environmental factors led to an increase in orexin A levels in all three groups, forced training had a significant difference compared to the control group. Exercise and physical activity led to an increase in orexin A and, by affecting the HPA axis, led to anxiety-like behavior in immature rats.

Keywords: Forced and voluntary training, enriched environment, orexinergic system, hippocampus, pre-pubertal

نسخه پیش انتشار

تأثیر دو شیوه تمرینی اجباری و اختیاری و بازی در محیط غنی بر بیان اورکسین A هیپوکمپ و رت‌های نر نابالغ

فاطمه عرب طاهری زاده^۱ , بهروز عبدلی^{۱*} , رعنا فیاض میلانی^۲ , نرگس نوروزی^۳ 

۱. گروه علوم رفتاری، شناختی و فناوری در ورزش، دانشکده علوم ورزشی و تندرستی، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران
۲. گروه علوم زیستی در ورزش، دانشکده علوم ورزشی و تندرستی، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران
۳. دانشکده علوم ورزشی و تندرستی، دانشگاه الزهرا (س)، تهران، ایران

چکیده

زمینه و هدف: عوامل محیطی می‌توانند در دوران کودکی و نوجوانی که مغز در حال شکل‌گیری و توسعه می‌باشد، به عنوان یک عامل مؤثر در یادگیری و توسعه عملکردهای شناختی نقش داشته باشند. تنوع فعالیت‌های بدنی و تعاملات محیطی نیز می‌تواند به تنظیم مسیر اورکسینرژیک مغز کمک کند و به تبع آن بر پاسخ‌های استرس، مصرف غذا و میزان دریافت انرژی تأثیر گذارد. اورکسین A، یک نوروپپتید کلیدی است که نقش بسیار مهمی در پیامدهای رفتاری مختلف ایفا می‌کند. این نوروپپتید به طور مستقیم بر هر دو مسیر مرکزی و محیطی محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال تأثیر مستقیم دارد. در دوران رشد مغز، تأثیر عوامل محیطی و سبک زندگی بر توسعه شناختی و عاطفی بیشتر نمایان می‌شود. به عنوان مثال، محیط‌هایی که محرک‌های متنوع و فعالیت‌های چالش‌انگیز را فراهم می‌کنند، می‌توانند به تقویت سیستم اورکسینرژیک کمک کنند و در نتیجه بر بهبود عملکردهای شناختی مؤثر باشند. هدف اصلی مطالعه حاضر، مقایسه تأثیر محیط غنی و شیوه‌های تمرینی اجباری و اختیاری بر میزان عملکرد سیستم اورکسینرژیک و به دنبال آن بررسی پاسخ‌های اضطرابی در رت‌های نر نابالغ است.

مواد و روش‌ها: در مطالعه‌ی حاضر ۶۰ سر موش صحرایی نر نابالغ ۱۲ روزه انتخاب و به ۴ گروه ۱۵ تایی تمرین اجباری، تمرین اختیاری، بازی در محیط غنی شده و کنترل به صورت تصادفی تقسیم شدند. پس از آشناسازی و انجام آزمون حداکثر سرعت (۲۵ روزگی، وزن 43.51 ± 7 گرم) گروه‌ها طی ۳ هفته به پروتکل مربوطه پرداختند. گروه تمرین اجباری شامل ورزش دوییدن استقامتی بر روی تردمیل بود که سه نوبت در روز و ۶ روز در هفته به صورت فزاینده اجرا شد، در گروه اختیاری رت‌ها به صورت نامحدود به چرخ گردان دسترسی داشتند جهت بازی در محیط غنی شده، قفس بزرگی حاوی محرک‌های غنی متفاوت (اسباب بازی، چرخ گردان و نردبان) فراهم شد. در پایان بافت هیپوکمپ تعدادی از رت‌ها برای ارزیابی بیوشیمیایی جدا شد. سطح مغزی اورکسین A با استفاده از تکنیک وسترن بلات اندازه‌گیری شد. سپس گروه‌های باقی مانده طی آزمون رفتاری میدان باز مورد سنجش قرار گرفتند. از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه و به دنبال آن آزمون تعقیبی بونفرونی جهت سنجش تفاوت‌های بین گروهی استفاده شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها به وسیله‌ی نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۲۶ صورت گرفت.

نتایج: نتایج آزمون آماری تفاوت معناداری را در میزان اورکسین A هیپوکمپ رت‌های نابالغ بین گروه‌ها نشان داد که این تفاوت بین گروه تمرین اجباری با گروه کنترل معنادار بود ($P=0.022$). در آزمون رفتاری میدان باز تفاوت معناداری بین گروه‌ها دیده شد. نتایج نشان داد میزان اضطراب گروه‌های تمرینی بیشتر از کنترل و در بین گروه‌ها، گروه تمرین اجباری بیشتر از گروه تمرین اختیاری و محیط غنی بود. همچنین تفاوت معناداری در فعالیت حرکتی عمومی بین گروه‌ها دیده نشد.

نتیجه‌گیری: می‌توان گفت اگرچه فعالیت‌بدنی و عوامل محیطی منجر به افزایش میزان اورکسین A در هر سه گروه شد اما تمرین اجباری نسبت به گروه کنترل تفاوت معناداری داشت. تمرین و فعالیت‌بدنی منجر به افزایش اورکسین A شده و با تأثیر بر محور HPA منجر به رفتار اضطرابی در رت‌های نابالغ شد.

واژه‌های کلیدی: تمرین اجباری و اختیاری، محیط غنی شده، سیستم اورکسینرژیک، هیپوکمپ، نابالغ

نحوه استناد به این مقاله: عرب طاهری زاده ف، عبدلی ب، فیاض میلانی ر، نوروزی ن. تأثیر دو شیوه تمرینی اجباری و اختیاری و بازی در محیط غنی بر بیان اورکسین A هیپوکمپ و رت‌های نر نابالغ. نشریه فیزیولوژی ورزش و فعالیت بدنی. ۱۴۰۴؛ ۱۸(۴): ۱-۹.

* رایانامه نویسنده مسئول: B-Abdoli@sbu.ac.ir

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۵/۰۹

تاریخ ویرایش: ۱۴۰۴/۰۴/۲۰

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۳/۱۴

مقدمه

در دوران رشد، مغز انسان با سرعت چشمگیری در حال شکل‌گیری می‌باشد. از آنجایی که مغز بیشترین انعطاف‌پذیری را برای یادگیری، تطبیق و توسعه عملکردهای شناختی و عاطفی دارد، دوران حساسی به شمار می‌آید (۱). گزارش شده عوامل محیطی و سبک زندگی نقش بسزایی در کیفیت این رشد ایفا می‌کنند (۲). یکی از مهم‌ترین این عوامل، فعالیت‌بدنی منظم و حضور در محیط‌های غنی و تحریک‌کننده ذهنی می‌باشد (۳). پژوهش‌ها نشان داده‌اند، تحرک جسمی و تعامل با محیط‌های متنوع و پویا می‌توانند فرآیندهای نورونی را تقویت و ساختار مغز را بهبود بخشند، همچنین عملکردهای شناختی همچون حافظه، توجه و یادگیری را ارتقاء دهند (۴).

اورکسین A (Orexin A)، که به‌عنوان هیپوکرتین ۱ نیز شناخته می‌شود، یک نوروپپتید است که عمدتاً در هیپوتالاموس تولید می‌شود و نقش مهمی در تنظیم بیداری، اشتها و فعالیت‌های حرکتی ایفا می‌کند (۵). این نوروپپتید بر مسیرهای مختلف عصبی، از جمله سیستم‌های دوپامینرژیک، نورآدرنرژیک و کولینرژیک تأثیر دارد، و می‌تواند موجب افزایش هوشیاری، بهبود حافظه و ارتقاء تعاملات نورونی می‌شود (۶). مطالعات اخیر بیان کرده‌اند، اورکسین A علاوه بر نقش‌های فیزیولوژیکی عمومی، در سلامت مغز نیز اثر محافظتی ارائه می‌دهد که از جمله آن‌ها می‌توان به بهبود در عملکرد حافظه، مقابله با استرس و کاهش خطر بروز بیماری‌های نورودژنراتیو مانند آلزایمر و پارکینسون اشاره کرد. برای مثال، مطالعه‌ای بر روی مدل‌های حیوانی آلزایمر گزارش داد که اورکسین A می‌تواند موجب تجمع بیشتر پلاک‌های آمیلوئید- β در مغز شود و عملکرد شناختی را کاهش دهد (۷). علاوه بر این، در بیماران مبتلا به آلزایمر، افزایش سطح اورکسین A در مایع مغزی-نخاعی با کاهش کیفیت خواب و اختلالات شناختی مرتبط می‌باشد (۸). این یافته‌ها نشان می‌دهند که اورکسین A نه تنها در تنظیم خواب و اشتها بلکه در سلامت مغز و پیشگیری از اختلالات نورودژنراتیو نیز نقش دارد.

سطوح اورکسین، به‌ویژه اورکسین A با تحریک نورون‌های خاص در هیپوتالاموس جانبی، مشارکت مهمی در تنظیم فعالیت‌های حرکتی و متابولیسم بدن ایفا می‌کند (۹). نشان داده شده فعالیت‌بدنی به صورت منظم می‌تواند باعث افزایش سطح پلاسمایی اورکسین A شود (۱۰). برای مثال، در تحقیقی که بر روی مردان سالم انجام شد، پس از ۱۵ دقیقه فعالیت‌بدنی با شدت متوسط، سطح اورکسین A در خون به‌طور قابل‌توجهی افزایش و این افزایش تا ۳۰ دقیقه پس از فعالیت ادامه داشت (۱۱). این افزایش سطح اورکسین A با بهبود عملکرد سیستم عصبی سمپاتیک و افزایش مصرف انرژی همراه است (۱۲). همچنین، اورکسین A به‌عنوان یک سیگنال درونی برای حفظ سطوح سالم فعالیت‌بدنی عمل می‌کند (۱۳).

سیستم اورکسین (یا هیپوکرتین) نقش مهمی در تنظیم پاسخ‌های اضطرابی ایفا می‌کند. نتایج نشان داده نورون‌های اورکسین بر مسیر HPA به‌طور مستقیم اثر گذاشته و فعالیت بیش از حد این نورون‌ها با افزایش سطوح کورتیکواسترون پلازما و اضطراب ارتباط قوی دارد (۱۴) و با فعال‌سازی گیرنده‌های اورکسین ۱ (Ox1R) منجر به افزایش رفتارهای اضطرابی شود (۱۵).

برای مثال، در مدل‌های حیوانی، مسدودسازی گیرنده Ox1R با داروهایی مانند SB334867، رفتارهای اضطرابی و فیزیولوژیکی مرتبط با استرس را کاهش داد (۱۶). علاوه بر این گفته شده در افرادی که اختلال اضطراب پانیک دارند، سطوح بالاتری از اورکسین در مایع مغزی-نخاعی وجود دارد، که بیان‌کننده فعالیت بیش‌ازحد سیستم اورکسین در این اختلال است (۱۷). سیستم اورکسین، به‌ویژه Ox1R، یک پاسخ استرس یکپارچه را هماهنگ می‌کند. حملات پانیک همچنین در مرحله بیداری که سطح اورکسین در بالاترین حد خود است، شیوع بیشتری دارد (۱۸). این یافته‌ها نشان می‌دهند که سیستم اورکسین می‌تواند به‌عنوان هدفی برای درمان‌های دارویی جدید در اختلالات اضطرابی مطرح باشد.

در دوران رشد، تفاوت‌های قابل‌توجهی در نحوه تعامل با محیط و تأثیر آن بر محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال (HPA) وجود دارد. تمرین اجباری، مانند فعالیت‌های بدنی اجباری، می‌تواند منجر به افزایش پاسخ‌های استرسی و تحریک بیش‌ازحد محور HPA

شود (۱۴). در مقابل، تمرین اختیاری، مانند دویدن در چرخ، می‌تواند منجر به کاهش پاسخ‌های استرسی و بهبود تنظیم محور HPA شود (۱۵). علاوه بر این، بازی در محیط‌های غنی‌شده، که هم شامل تعامل اجتماعی و هم محرک‌های حسی متنوع می‌باشد، کاهش پاسخ‌های استرسی و بهبود عملکرد محور HPA در دوران رشد را در پی دارد (۱۶). این تفاوت‌ها نشان‌دهنده حساسیت بالای محور HPA در دوران رشد به نوع و کیفیت تعامل با محیط است.

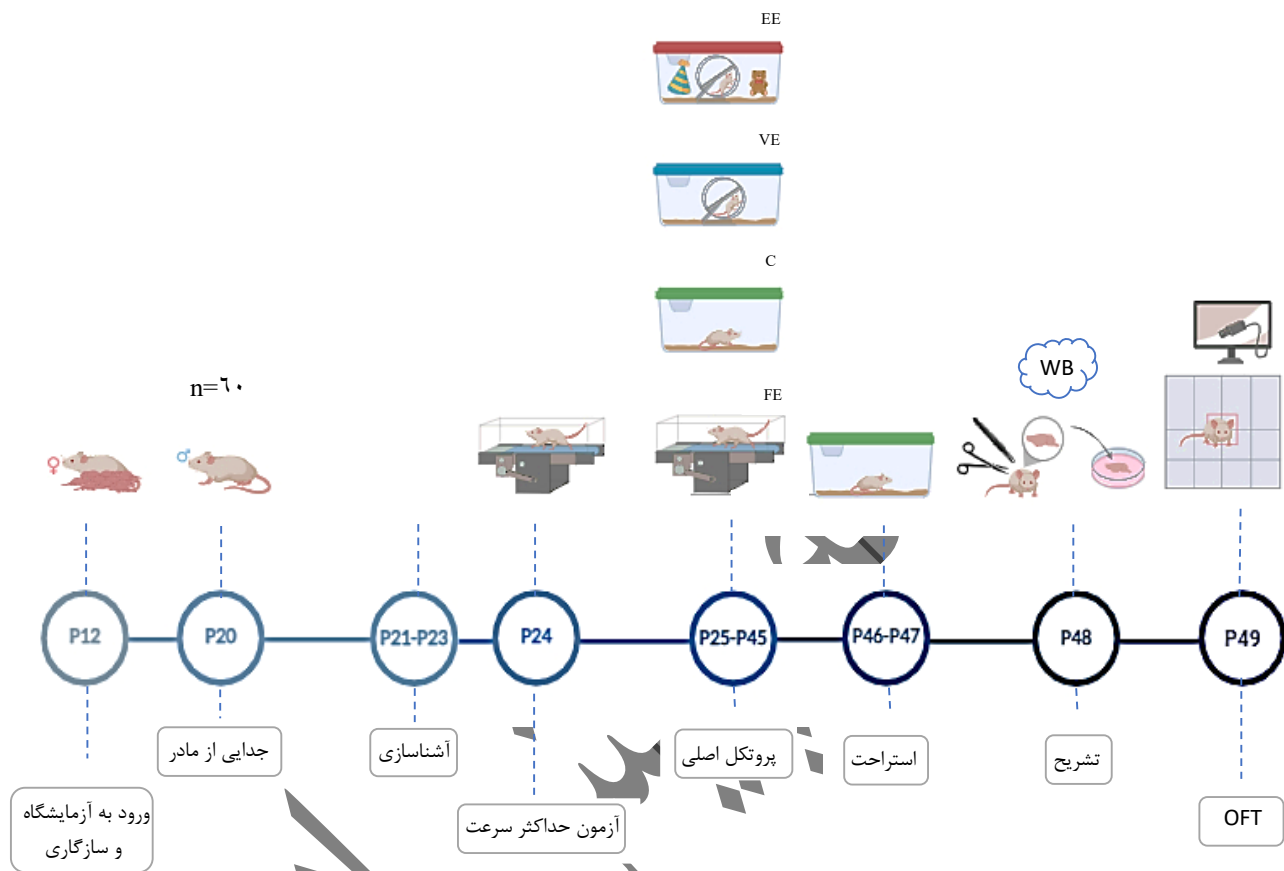
تمرینات ورزشی اثر قابل‌توجهی بر سطوح اورکسین A در بدن دارند. شان داده شده میزان اورکسین A در افراد چاق و دارای اضافه‌وزن، با میزان فعالیت بدنی روزانه آنها ارتباط مستقیم داشته است، به‌طوری‌که فعالیت‌های روزمره مانند پیاده‌روی و کارهای خانگی با افزایش سطح اورکسین A همراه بودند (۸).

در مطالعه‌ای به مقایسه تأثیرگذاری شدت‌های تمرینی بر میزان اورکسین A پرداخته و نشان داده شده تمرین ورزشی طولانی مدت با شدت متوسط می‌تواند از طریق افزایش بیان اورکسین A منجر به بهبود یادگیری فضایی و توانایی حافظه موش‌ها شود، اما با افزایش شدت بار تمرین میزان بیان mRNA های اورکسین A در مخچه کاهش یافته که این خود منجر به کاهش توانایی حافظه در موش‌ها شد (۱۷).

با توجه به نقش مهم اورکسین، تأثیر ورزش بر میزان اورکسین به صورت محدود بررسی شده است به طور مثال یک مطالعه غیر انسانی نشان داد تمرین ورزشی منجر به ترشح اورکسین شد (۱۸، ۱۹). همچنین یک دوره تمرین ورزشی اجباری کوتاه مدت افزایش سطح Orexin A در مایع مغزی نخاعی موش‌ها را در پی داشت (۲۰) و در مقابل ۸ هفته تمرین ورزشی کاهش سطوح اورکسین و غذای مصرفی موش‌ها را تسهیل کرد (۲۱). اگرچه مطالعات اندکی به نقش فعالیت‌بدنی بر میزان اورکسین پرداخته‌اند اما انتظار می‌رود ورزش با مدولاسیون محور اورکسین A موجب بهبود تنظیم متابولیسم، رفتار تغذیه‌ای و تعادل انرژی شود. مطالعات انجام شده ورزشی تأثیرگذاری مثبت فعالیت ورزشی بر روی افزایش میزان اورکسین را نشان داده‌اند، اما تاکنون هیچ پژوهشی به بررسی و مقایسه فعالیت‌بدنی در شرایط محیطی متفاوت بر روی میزان اورکسین A ترشح شده از هیپوکمپ بخصوص در دوران رشد پیش از بلوغ نپرداخته است. از این رو هدف مطالعه حاضر بررسی تأثیر دو شیوه تمرینی اجباری و اختیاری و بازی در محیط غنی بر بیان اورکسین A هیپوکمپ در رت‌های نر نابالغ می‌باشد.

روش پژوهش

نمونه‌های پژوهش: در پژوهش حاضر ۶۰ سر موش صحرایی نر از نژاد ویستار ۱۲ روزه همراه با مادر از مؤسسه تحقیقات واکسن و سرم سازی رازی کرج خریداری شدند سپس به آزمایشگاه دانشکده علوم ورزشی و تندرستی دانشگاه شهید بهشتی منتقل شدند. محیط نگهداری دارای دوره روشنایی-تاریکی ۱۲:۱۲ ساعته معکوس (شروع تاریکی ۸ صبح)، میانگین دمای 20 ± 2 درجه سانتی‌گراد و رطوبت 55 ± 4 درصد بود. در طول پژوهش حیوانات از آب و غذا با دسترسی آزاد استفاده کردند. حیوانات در ۲۰ روزگی از مادر جدا و به روش بلوک بندی تصادفی و بر اساس وزن و روز تولدشان به چهار گروه تمرین اجباری، فعالیت‌بدنی اختیاری، محیط غنی شده و کنترل-استرس ($n=15$) تقسیم شدند. میزان آب مصرفی به صورت هفتگی اندازه‌گیری شد (شکل ۱) (۲۲). پس از گروه‌بندی موش‌های صحرایی بر حسب پروتکل با نوارگردان، ویل رانینگ اختیاری و قفس غنی آشنا شدند (۲۱-۲۳ روزگی). سپس آزمون حداکثر سرعت (۲۴ روزگی) تعیین شد و در حین این آزمون آموزش‌پذیری رت‌ها نیز بررسی شد. تمامی ملاحظات اخلاقی در این پژوهش بر طبق قوانین و مقررات کار با حیوانات آزمایشگاهی، مورد تأیید کمیته‌ی ملی اخلاق دانشگاه شهید بهشتی (IR.SBU.REC.1402.115) انجام شد (۲۳).



شکل ۱. طرح آزمایشی. FE (گروه تمرین اجباری)، VE (گروه تمرین اختیاری)، EE (گروه بازی در محیط غنی)، C (گروه کنترل)، WB (روش وسترن بلات)

روش اجرای پژوهش: با شروع پروتکل (۲۵ روزگی، وزن 43.51 ± 7 گرم)، برنامه تمرین اجباری ۳ نوبت در روز (صبح: ساعت ۸ الی ۱۲، ظهر: ساعت ۱۲ الی ۱۶، عصر: ساعت ۱۶ الی ۲۰) و ۶ روز در هفته انجام شد. سرعت اولیه با ۷۰٪ حداکثر سرعت دویدن (۲۰ الی ۲۲ متر بر دقیقه) شروع شد. و هر هفته ۱ متر بر دقیقه به سرعت دویدن افزوده شد. گرم کردن و سرد کردن با ۴۰٪ حداکثر سرعت دویدن به مدت پنج دقیقه اجرا شد. از پمپ باد برای تحریک دویدن موش‌ها بر روی نوارگردان استفاده شد (جدول ۱) (۲۴-۲۶).

حیوانات ۶ روز در هفته و روزانه به صورت نامحدود، در قفس‌های اختیاری مجهز به چرخ گردان به محیط ۱۰۰ سانتی متر، طول ۱۰ سانتی‌متر، مقاومت ۵ گرم، تهیه شده از شرکت تجهیز گستر امید ایرانیان قرار داده شدند و به تمرین دویدن داوطلبانه پرداختند. در ابتدا در ۲۴ ساعت نخست پروتکل اصلی، برای سنجش میزان تمایل به دویدن داوطلبانه، هر رت به صورت تک در قفس اختیاری قرار داده شد و مسافت پیموده شده در پایان روز برآورد شد. رت‌ها در صورت دویدن حداقل ۱۵۰۰ متر به گروه‌های ۲ تایی در هر قفس تقسیم‌بندی شدند و مسافت پیموده شده در هنگام چرخه تاریکی (زمانی که موش‌ها فعال شدند) از شمارنده‌های متصل به چرخ‌های در حال اجرا ثبت شد. میانگین مسافت دویدن گروه اختیاری در ۳ نوبت روز قبل، به گونه‌ای همسان‌سازی شده بعنوان مسافت طی شده گروه اجباری تعیین شد (۲۷).

گروهی از موش‌ها ($n=15$) در یک قفس بزرگ (به ابعاد $40 \times 60 \times 90$ سانتی‌متر مربع) که برای ایجاد یک محیط غنی جهت بازی و فعالیت بدنی داوطلبانه در ۳ طبقه آماده شده بود نگهداری شدند. این فضا شامل وسایل شناختی، بصری و لمسی همچون تونل، طناب، کلبه، اسباب بازی، چرخ گردان و نردبان بود. حیوانات غیرغنی شده نیز در قفس‌های استاندارد ($15 \times 27 \times 42$ سانتی‌متر مربع) دو الی سه موش در هر قفس نگهداری شدند (۲۶).

آزمون حداکثر سرعت و آموزش‌پذیری: در ۲۴ روزه‌گی آزمون حداکثر سرعت دویدن پس از گرم کردن با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه شروع شد و سرعت هر ۲ دقیقه، ۱ متر بر دقیقه افزایش یافت و تا زمان واماندگی حیوانات ادامه یافت. آخرین تلاش هر موش به عنوان بیشینه‌ی سرعت در نظر گرفته شد. (جدول ۲) (۲۶). جهت ارائه‌ی معیاری از آموزش‌پذیری طبق دشمن و همکاران، عملکرد هر حیوان حین سنجش سرعت بیشینه بر اساس مقیاسی از ۱ تا ۵ ارزیابی شد. به صورتی که حیوانات با میانگین امتیاز ۳ یا بالاتر در پروسه‌ی پژوهش قرار گرفتند (۲۶).

آزمون میدان باز (OFT): برای این منظور یک جعبه پلکسی گلس مشکی (90×90 سانتی‌متر مربع) با تقسیم‌بندی ۲۵ مربع تحت عنوان نواحی مرکزی و بیرونی (۹ مربع فضای مرکز و ۱۶ مربع فضای بیرون)، محیط آزمون را تشکیل داد. هر موش در مرکز قرار داده شد. محیط باید نسبتاً تاریک و بدون صدا باشد تا از استرس حیوان جلوگیری شود. حرکت و رفتار حیوان طی مدت زمان ۵ دقیقه به وسیله یک دوربین مادون قرمز که در ارتفاع دو متری بالای ناحیه مرکزی محیط آزمون قرار گرفته بود ردیابی و کنتراست شد. پارامترهای مسافت کلی حرکت و تعداد دفعات و زمان عبور و مرور در نواحی مرکز جهت سنجش اثر شبه اضطرابی و فعالیت عمومی حرکت، محاسبه گردید (۲۶).

جدول ۱. پروتکل تمرین اجباری

مرحله تمرین	بدنه اصلی تمرین				مؤلفه تمرین
	گرم کردن	صبح	ظهر	عصر	سرد کردن
میانگین زمان تمرین (دقیقه)	۵ دقیقه	199.76 ± 35.59	170.20 ± 7.57	242.94 ± 115.18	۵ دقیقه
شدت تمرین (متر/دقیقه)	۴۰٪	۷۰٪	۷۰٪	۷۰٪	۴۰٪

جدول ۲. میانگین حداکثر مسافت رت‌ها در آزمون حداکثر سرعت دویدن

میانگین حداکثر مسافت (متر)	تمرین اجباری	تمرین اختیاری	محیط غنی	کنترل
	۹۷۸٫۸۴	۶۲۹٫۴۸	۸۱۵٫۵۳	۱۰۰۵٫۵۱

روش‌های آزمایشگاهی: پس از گذشت ۷۲ ساعت از آخرین جلسه‌ی تمرین، در ۴۸ روزه‌گی ۴ رت از هر گروه با تزریق درون صفاقی کتامین (۹٫۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و زایلازین (۱٫۰۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم) تحت بیهوشی عمیق قرار گرفتند. سپس با قطع سر توسط گیوتین، معدوم شدند. پس از آزمایش رفلکس از طریق دم، مغز موش‌ها جدا و جهت از بین بردن خون اضافی سطحی در محلول نمکی نرمال سالین شسته شد. سپس نمونه‌ها در نیتروژن مایع برای انتقال به دمای -80°C درجه سانتی‌گراد قرار گرفتند. تمامی مراقبت‌ها تحت نظارت کمیته‌ی اخلاق دانشگاه شهید بهشتی و در مدت زمان کم و بدون ایجاد درد در محیطی آرام به منظور جلوگیری از ترس و اضطراب حیوان انجام شد. همچنین مکان تشریح و نگهداری حیوانات مجزا از یکدیگر انتخاب شد (۲۳).

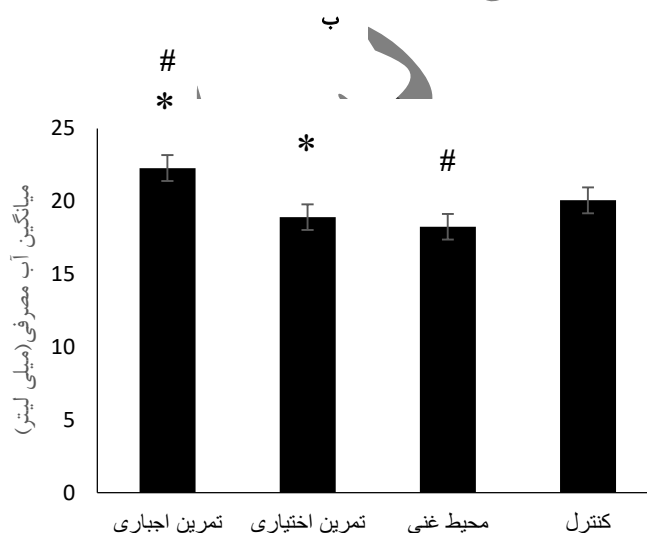
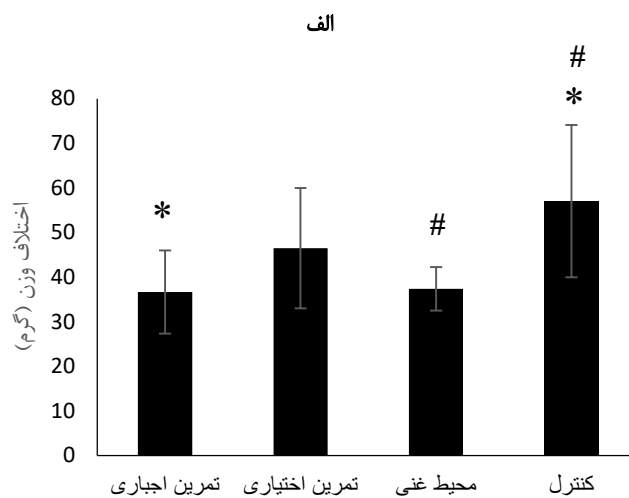
در فرآیند ایمونوبلاتینگ بافت هیپوکمپ در بافر لیز (Santa Cruz RIPA buffer) حاوی کوکتل مهارکننده پروتئاز هموژنیزه و به مدت ۳۰ دقیقه با سرعت ۱۳۲۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ شد. غلظت پروتئین‌ها در لیزات‌ها با استفاده از کیت برادفورد و آلبومین سرم گاوی (BSA, 0.01–0.1 mg/ml) به عنوان پروتئین استاندارد تعیین شد. برای هر نمونه، مقدار ۶۰ میکروگرم پروتئین با آب مقطر و بافر نمونه مخلوط و به مدت ۵ دقیقه در دمای ۹۵ درجه سانتیگراد انکوبه شد. سپس پروتئین‌ها با استفاده از ژل‌های پلی اکریل آمید SDS-PAGE (۱۰٪ برای اورکسین A) جدا شدند و از طریق الکتروبلاتینگ به غشای PVDF منتقل شدند. سپس جهت جلوگیری از اتصال غیر اختصاصی، غشاهای PVDF با BSA ۱۰٪ برای اورکسین A و ۵٪ شیر خشک بدون چربی در بافر TBST برای ۱ ساعت و ۳۰ دقیقه بلاک شدند.

در دمای ۴ درجه سانتیگراد آنتی بادی‌های اولیه برای اورکسین A (1:1000 in 2% BSA, Bioss, bs-15509R) و بتا اکتینین (1:3000 in 2% milk, G_bioscience) به مدت ۱۶ ساعت روی بلات‌ها انکوبه شدند. سپس آنتی بادی‌های اولیه حذف شدند و غشاهای ۳ بار با TBST شسته شدند. سپس غشاهای با آنتی بادی‌های ثانویه (rabbit anti-goat IgG, Millipore, diluted at 1:3000) به مدت ۱ ساعت و ۳۰ دقیقه در دمای اتاق انکوبه شدند. در ادامه آنتی بادی‌های ثانویه حذف شدند و غشاهای ۳ بار شسته شدند. باندهای پروتئینی با استفاده از سیستم تشخیص الکتروکمی لومینانس (ECL) مشاهده شدند. تجزیه و تحلیل تصویر با استفاده از نرم‌افزار Image J انجام شد.

تحلیل آماری: تجزیه و تحلیل داده‌ها به وسیله نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۲۶ صورت گرفت. آزمون شاپیرو-ویلک ویزگی‌های توزیع را تعیین کرد. همچنین جهت سنجش تفاوت‌های بین گروهی از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه آنوا و به دنبال آن آزمون تعقیبی بونفرونی استفاده شد. داده‌ها به صورت میانگین $\pm$ مقادیر انحراف استاندارد در سطح معنی‌داری $P < 0/05$ گزارش شدند.

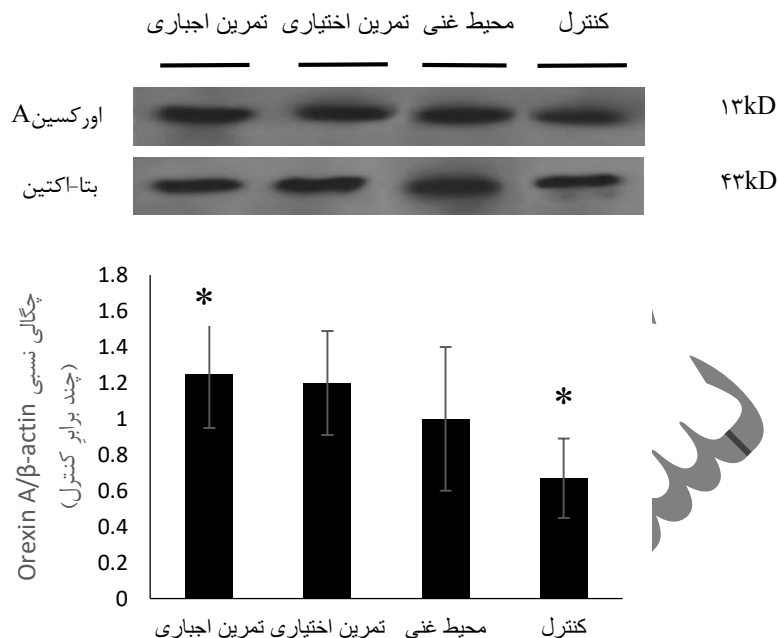
نتایج

مطابق با (شکل ۲-الف)، نتایج آزمون آنوا تفاوت معناداری در میزان تغییرات وزن بین گروه‌ها پس از سه هفته نشان داد ($P < 0.001$, $F_{(3,56)} = 8.664$). از آزمون تعقیبی بونفرونی جهت بررسی تفاوت بین گروه‌ها استفاده شد. نشان داده شد بین گروه‌های کنترل با تمرین اجباری ($P < 0.001$) و گروه کنترل با گروه بازی در محیط غنی ($P < 0.001$) تفاوت معناداری وجود دارد. که این میزان تغییرات برای گروه کنترل بیش از سایر گروه‌ها بود. همچنین تفاوت معناداری در میانگین آب مصرفی بین گروه‌ها دیده شد ($P < 0.001$, $F_{(3,56)} = 6.65$). این تفاوت بین گروه‌های اختیاری با تمرین اجباری ($P = 0.004$) و گروه بازی در محیط غنی با گروه تمرین اجباری ($P < 0.001$) معنادار بود. بیشترین میزان مصرف آب در روز متعلق به گروه تمرین اجباری بود (شکل ۲-ب).



شکل ۲. (الف) میانگین تغییرات گروهی وزن رت‌های نابالغ، $P < 0.001^*$ ، $P < 0.001^{\#}$. (ب) میانگین آب مصرفی رت‌های نابالغ، $P = 0.004^*$ ، $P < 0.001^{\#}$. داده‌ها به صورت میانگین $\pm$ مقادیر انحراف استاندارد و طی ۳ هفته نمایش داده شده‌اند.

آزمون آنوا تفاوت معناداری را در سطح بیان اورکسین A در بافت هیپوکمپ بین گروه‌ها نشان داد ($F_{(3,8)} = 5.739$ ، $P = 0.022$). که این تفاوت بین گروه کنترل با گروه تمرین اجباری ($P = 0.035$) بود، چگالی باند اورکسین A نسبت به بتا-اکتین (β -actin) در گروه تمرین اجباری (1.253 ± 0.305)، در گروه تمرین اختیاری (1.206 ± 0.29)، گروه بازی در محیط غنی (1 ± 0.4) و گروه کنترل (0.676 ± 0.225) بود (شکل ۴).



شکل ۳. تصاویر وسترن بلات و بیان اورکسین A در مقایسه با پروتئین مرجع بتا-اکتین (Orexin A/β-actin) پس از ۳ هفته پروتکل نشان داده شده است. آزمون آنوا جهت ارزیابی اثرات ورزش بر بیان اورکسین A و به دنبال آن آزمون تعقیبی برای تشخیص تفاوت بین گروه‌ها استفاده شد. مقایسه گروه‌ها افزایش بیان پروتئین را با تمرین نشان می‌دهد به نحوی که چگالی باند اورکسین A نسبت به بتا-اکتین (β-actin) در گروه تمرین اجباری (1,253 ± 0,305)، در گروه تمرین اختیاری (1,206 ± 0,29)، گروه بازی در محیط غنی شده (1 ± 0,4) و گروه کنترل (0,676 ± 0,22) بود. داده‌ها به صورت میانگین ± مقادیر انحراف استاندارد نمایش داده شده‌اند. kD (کیلو دالتون). * $p < 0.035$.

برای این منظور فعالیت حرکتی عمومی و رفتار شبه اضطرابی از طریق آزمون OFT ارزیابی شد (جدول ۳). نتایج آزمون آنوا تفاوت معناداری در هر دو درصد تعداد عبور در نواحی مرکز ($F(3,24) = 3.891$, $P = 0.021$) و درصد زمان گذرانده شده در نواحی مرکز ($F(3,24) = 6.770$, $P = 0.002$) نشان داد. آزمون تعقیبی نشان داد، این معناداری برای درصد تعداد عبور در نواحی مرکز بین گروه‌های محیط غنی با گروه تمرین اجباری ($P = 0.035$) و بین گروه محیط غنی و گروه اختیاری ($P = 0.042$) بود. همچنین برای درصد زمان گذرانده شده در نواحی مرکز بین گروه‌های محیط غنی با گروه تمرین اجباری ($P = 0.004$) و بین گروه محیط غنی و گروه اختیاری ($P = 0.004$) تفاوت معناداری وجود داشت. که در هر دو شاخص، رفتار شبه اضطراب بازی در محیط غنی کمتر از دو گروه اجباری و اختیاری بوده است. اما هیچ تفاوت معنی‌داری بین گروه‌ها در فعالیت حرکتی عمومی ناشی از برنامه تمرینی وجود نداشت ($P > 0.05$). درصد عبور از مرکز و زمان گذرانده شده در مرکز با اضطراب همبستگی معکوس دارند.

جدول ۳. شاخص‌های مرتبط با اضطراب و فعالیت حرکتی عمومی

آزمون میدان باز	تمرین اجباری	تمرین اختیاری	محیط غنی شده	کنترل
درصد تعداد عبور در نواحی مرکز	$16,01 \pm 3,79^*$	$16,27 \pm 7,65^{**}$	$25,54 \pm 4,74$	$17,18 \pm 7,32$
درصد زمان گذرانده شده در نواحی مرکز (ثانیه)	$7,2 \pm 2,51^{\#}$	$7,19 \pm 2,69^{\#}$	$14,21 \pm 2,85$	$9,32 \pm 4,86$
مسافت کلی طی شده (متر)	$40,69 \pm 9,57,52$	$35,04 \pm 10,82,21$	$42,98 \pm 8,39,03$	$41,61 \pm 4,84,58$

تفاوت معنادار در سطح * $P=0.035$ ، $P=0.042^{**}$ و $P=0.004^{\#}$ با گروه غنی.

بحث و نتیجه‌گیری

در مطالعه حاضر، نتایج تغییرات وزن بدن، تفاوت معناداری را بین گروه غنی-کنترل و اجباری-کنترل نشان داد. همچنین تغییرات معناداری در آب مصرفی بین گروه‌های محیط غنی-تمرین اجباری و تمرین اختیاری-اجباری مشاهده شد. میزان اورکسین هیپوکمپ در گروه تمرین اجباری در مقایسه با گروه کنترل به طور معناداری افزایش یافت. این در حالی است که میزان اورکسین A در سایر گروه‌ها نیز افزایش داشت اما این افزایش معنادار نبود. نتایج آزمون میدان باز تفاوت معناداری را در فعالیت حرکتی عمومی نشان نداد، اگرچه در سنجش رفتارهای شبه اضطرابی تفاوت معناداری بین گروه‌ها بود. این تفاوت بین گروه‌های غنی-اختیاری و غنی-اجباری مشاهده شد. نشان داده شد گروه تمرین اجباری اضطراب بیشتری نسبت به گروه‌های دیگر داشت در حالی که دو گروه غنی و اختیاری اضطراب کمتری از خود نشان دادند.

با توجه به نتایج تغییرات وزن بدن، هم راستا با مطالعه حاضر، پژوهشی رت‌های نر بالغ را به دو گروه زندگی در محیط کم جمعیت و محیط شلوغ تقسیم کرد. طبق نتایج، گروهی که در محیط شلوغ پرورش یافته بود تغییرات وزن کمتری داشت. که این پدیده همیشه به واکنش استرس به ازدحام نسبت داده شده است. همچنین مهار افزایش وزن بدن، حداقل تا حدی، به دلیل کاهش مصرف غذا ناشی از تشدید رقابت بین هم‌نوعان بر سر غذا در موش‌های پرورش یافته در محیط شلوغ است (۲۸). تمرین اجباری نسبت به گروه‌های دیگر با افزایش مصرف مایعات، کاهش آب بدن ناشی از تبخیر را در طی دودیدن به منظور حفظ دمای بدن جبران کرد (۲۸). در مطالعه‌ای دیگر گزارش شد، رت‌ها طی ۱۲ هفته تمرین دودیدن اجباری تغییرات وزن بدن کمتری نسبت به گروه کنترل داشتند، این می‌تواند ناشی از شدت زیاد دودیدن روی تردمیل باشد که منجر به افزایش تقاضای متابولیک می‌شود (۲۹). همچنین به منظور بررسی تأثیر غنی‌سازی فیزیکی و اجتماعی بر رشد و شاخص‌های آنروپومتریکی، رت‌های نر نابالغ پرورش یافته در محیط غنی افزایش وزن آهسته‌تری در مقایسه با گروه غیر غنی داشتند، که این ناشی از غنی‌سازی فیزیکی (اشیاء)، تغییر متابولیسم و افزایش فعالیت در قفس گروه غنی بود (۳۰). در این خصوص نشان داده شده فعالیت بدنی به ویژه فعالیت‌های هوازی که اکثریت انرژی خود را از سیستم هوازی و فسفوریلاسیون چربی‌ها در میتوکندری‌ها تأمین می‌کنند، موجب افزایش هزینه انرژی خروجی می‌شوند (۳۱). در انسان، از دست دادن اورکسین مغز منجر به افزایش شاخص توده بدنی و در حیوانات، از دست دادن اورکسین مغز منجر به کاهش فعالیت حرکتی و افزایش وزن بدن، علیرغم کاهش رفتار تغذیه‌ای می‌شود (۳۲).

افزایش اورکسین ناشی از تمرینات ورزشی در پژوهش‌های دیگر نیز تأیید شده است. به طور مثال در مطالعه‌ای سطح اورکسین A در سگ‌ها با بازی در حیاط به طور قابل توجهی افزایش یافت. که این نشان می‌دهد سیستم اورکسینرژیک ممکن است توسط فعالیت حرکتی فعال شود (۳۳). همچنین در پژوهش دیگری گیرنده اورکسین در هیپوتالاموس جانبی موش‌های صحرایی مقاوم به چاقی با فعالیت جسمی خود به خودی افزایش یافت (۳۲). و ۸ هفته تمرین ورزشی هوازی منجر به افزایش Orexin-A پلاسماتیک در انسان نیز شده است (۳۴). نشان داده شده نوروپاتی‌های اورکسین می‌تواند بر هر دو مسیر مرکزی و محیطی HPA تأثیر گذاشته

و نقش اساسی در پاسخ به استرس فراهم کند، همچنین شواهد ارتباط قوی بین افزایش تحریک نورون‌های اورکسین و انواع اضطراب را بیان می‌کند (۳۵). هورمون اورکسین بهبود پاسخ مغز به لپتین، افزایش هزینه انرژی استراحتی و اثرات ترموژنیک در بافت‌های بدن را در پی دارد، تون سمپاتیکی را افزایش و با فعالسازی سیستم هیپوتالاموس-اورکسین می‌تواند فعالیت حرکتی را افزایش دهد و حالات مرتبط با ترس را تشدید کند (۳۶). همچنین نورون‌های اورکسینرژیک به میزان PH خون بسیار حساس هستند که در نتیجه کاهش PH خون با فعالیت بدنی شدید منجر به ترشح بیشتر اورکسین از پایانه‌های نورون‌های اورکسینرژیک شده است (۳۷).

در تحلیل نتایج آزمون میدان باز گروه‌ها در تست OFT با افزایش سطح اورکسین، میزان اضطراب بیشتری را تجربه کردند. به‌ویژه، گروهی که تحت تمرین اجباری قرار گرفت، به دلیل افزایش بالاتر سطح اورکسین نسبت به سایر گروه‌ها، از بالاترین میزان اضطراب برخوردار بود که این نتایج تأیید کننده‌ی ارتباط معنادار بین سطح اورکسین، میزان فعالیت فیزیکی و احساسات اضطرابی است، برای این منظور می‌توان دو جنبه‌ی استرس فیزیولوژیکی و روانی را در نظر گرفت. طبق نتایج شدت و مدت تمرین می‌تواند در فعالسازی پاسخ‌های استرسی نقش مهمی ایفا کند (۳۸) و قادر به افزایش میزان کورتیزول باشد (۳۹). در این زمینه، مطالعه‌ای به بررسی رفتار شبه اضطرابی در دوران پیش از بلوغ موش‌های صحرایی نر نابالغ پرداخت. نتایج آزمون میدان باز نشان داد، گروه فعالیت بدنی اختیاری در محیط غنی پس از سه هفته، اضطراب کمتری نسبت به گروه تمرین ترکیبی داشت (۲۶).

روی هم رفته می‌توان گفت فعالیت بدنی منجر به افزایش میزان اورکسین A در هیپوکمپ موش‌های نابالغ شد و این افزایش در تمرین اجباری بیش از سایر گروه‌ها بود. همچنین سطوح بالاتر اورکسین منجر به افزایش بیشتر استرس در گروه تمرین اجباری نسبت به سایر گروه‌ها شد. این تحقیق می‌تواند به درک بهتر از چگونگی تأثیرگذاری محیط و فعالیت بدنی بر فرآیندهای یادگیری و توسعه شناختی کمک کند و نتایج آن می‌تواند در طراحی برنامه‌های آموزشی و درمانی در حوزه روانشناسی و علوم اعصاب به کار گرفته شود. با شناخت بهتر از این ارتباطات، می‌توان به ایجاد شرایط مطلوب‌تری برای رشد و توسعه فردی و اجتماعی افراد در سنین مختلف دست یافت. در اجرای این پژوهش محدودیت‌هایی وجود داشت. از جمله آن، عدم امکان اندازه‌گیری دقیق مسافت طی شده توسط حیوانات در محیط غنی بود. همچنین، در گروه تمرین اختیاری بررسی سرعت دویدن رت‌ها درون قفس برای هر رت و تمایز بین این سرعت و مسافت طی شده به صورت اختصاصی نیز ممکن نبود. این محدودیت‌ها می‌توانند بر درک دقیق‌تر نتایج تأثیر گذارند. در مطالعات آینده پیشنهاد می‌شود علاوه بر توجه بیشتر به این جوانب، سایر پروتئینهای دخیل در سیستم اورکسینرژیک اندازه‌گیری شوند.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از تمام عزیزانی که در به پایان رساندن این پژوهش ما را یاری رساندند، تشکر و قدردانی می‌شود.

حمایت مالی

پژوهش حاضر هیچ گونه حمایت مالی دریافت نکرده است.

مشارکت نویسندگان

همه‌ی نویسندگان در مفهوم‌سازی و طراحی پژوهش مشارکت داشتند. پیشنویس اولیه توسط فاطمه عرب‌طاهری زاده نگارش شد. تهیه، گردآوری و تحلیل داده‌ها توسط فاطمه عرب‌طاهری زاده، نرگس نوروزی، رعنا فیاض میلانی و بهروز عبدلی انجام گرفت. فاطمه عرب‌طاهری زاده و رعنا فیاض میلانی در بررسی و ویرایش مقاله مشارکت داشتند. همه‌ی نویسندگان نسخه‌ی نهایی را خواندند و تأیید کردند.

تعارض منافع

در این مقاله نویسندگان اعلام می‌دارند هیچ گونه تعارض منافی وجود ندارد.

منابع

۱. Jansen K, Kiefer SM. Understanding brain development: Investing in young adolescents' cognitive and social-emotional development. *Middle School Journal*. 2020;51(4):18–25. DOI: <https://doi.org/10.1080/00940771.2020.1787749>
۲. Mualem R, Morales-Quezada L, Farraj RH, Shance S, Bernshtein DH, Cohen S, et al. Econeurobiology and brain development in children: key factors affecting development, behavioral outcomes, and school interventions. *Front Public Health*. 2024;12:1376075. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2024.1376075>
۳. Srinivas NS, Vimalan V, Padmanabhan P, Gulyas B. An Overview on Cognitive Function Enhancement through Physical Exercises. *Brain Sci*. 2021;11(10):1289. DOI: <https://doi.org/10.3390/brainsci11101289>
۴. Singh R, Biswas DA. Physiological Role of Orexin/Hypocretin in the Human Body in Motivated Behavior: A Comprehensive Review. *Cureus*. 2023;15(1):e34009. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.34009>
۵. Abounoori M, Maddah MM, Ardeshiri MR. Orexin neuropeptides modulate the hippocampal-dependent memory through basolateral amygdala interconnections. *Cereb Circ Cogn Behav*. 2022;3:100035. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cccb.2021.100035>
۶. Zhuang C, Yan H, Lu J, Zhou Y, Liu Y, Shi G, et al. Compensatory enhancement of orexinergic system functionality induced by amyloid-beta protein: a neuroprotective response in Alzheimer's disease. *Front Physiol*. 2025;16:1529981. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2025.1529981>
۷. Treu SP, Plante DT. Cerebrospinal fluid orexin in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med*. 2021;85:230–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2021.07.007>
۸. Polito R, Monda V, Nigro E, Messina A, Di Maio G, Giuliano MT, et al. The Important Role of Adiponectin and Orexin-A, Two Key Proteins Improving Healthy Status: Focus on Physical Activity. *Front Physiol*. 2020;11:356. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00356>
۹. Messina G, Di Bernardo G, Viggiano A, De Luca V, Monda V, Messina A, et al. Exercise increases the level of plasma orexin A in humans. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2016;27(6):611–6. DOI: <https://doi.org/10.1515/jbcpp-2015-0133>
۱۰. Han D, Shi Y, Han F. The effects of orexin-A and orexin receptors on anxiety- and depression-related behaviors in a male rat model of post-traumatic stress disorder. *J Comp Neurol*. ۲۰۲۲;۵۹۲(۳):۲۰۲۲. DOI: <https://doi.org/10.1002/cne.25231>
۱۱. Han Y, Yuan K, Zheng Y, Lu L. Orexin Receptor Antagonists as Emerging Treatments for Psychiatric Disorders. *Neurosci Bull*. 2020;36(4):432–48. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12264-019-00447-9>
۱۲. Al-Kuraishy HM, Abdulhadi MH, Hussien NR, Al-Niemi MS, Rasheed HA, Al-Gareeb AI. Involvement of orexinergic system in psychiatric and neurodegenerative disorders: A scoping review. *Brain Circ*. 2020;6(2):70–80. DOI: https://doi.org/10.4103/bc.bc_42_19
۱۳. Bonaventure P, Dugovic C, Shireman B, Preville C, Yun S, Lord B, et al. Evaluation of JNJ-54717793 a Novel Brain Penetrant Selective Orexin 1 Receptor Antagonist in Two Rat Models of Panic Attack Provocation. *Front Pharmacol*. 2017;8:357. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00357>
۱۴. Gagliano H, Ortega-Sanchez JA, Nadal R, Armario A. Psychostimulants and forced swim stress interaction: how activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and stress-induced hyperglycemia are affected. *Psychopharmacology (Berl)*. 2017;234(19):2859–69. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00213-017-4675-9>
۱۵. Grigsby KB, Kerr NR, Kelty TJ, Mao X, Childs TE, Booth FW. Acute Wheel-Running Increases Markers of Stress and Aversion-Related Signaling in the Basolateral Amygdala of Male Rats. *J Funct Morphol Kinesiol*. 2022;8(1):6. DOI: <https://doi.org/10.3390/jfmk8010006>
۱۶. Yaruskina N, Zenko MY, Morozova OY, Komkova O, Baranova K, Zhuikova S, et al. The influence of social isolation and enriched environment on the activity of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical (HPA) axis, pain sensitivity, and behavior in rats after exposure to an ulcerogenic stressor. *Rossiiskij fiziologičeskij žurnal im IM Sečenova*. 2024;110(9):1510–28. DOI: <https://doi.org/10.31857/S0869813924090162>
۱۷. Lu J, Li X, Wang L, Fan J, Zhang Y, Lu X, et al. Effects of different-intensity swimming exercises on spatial learning and memory ability and the expression of Orexin A in the rat cerebellum. *Chinese Journal of Tissue Engineering Research*. 2021;25(23):3697. DOI: <https://doi.org/10.12307/2021.042>

18. Haskell-Luevano C, Schaub JW, Andreasen A, Haskell KR, Moore MC, Koerper LM, et al. Voluntary exercise prevents the obese and diabetic metabolic syndrome of the melanocortin-4 receptor knockout mouse. *FASEB J*. 2009;23(2):253–6. DOI:<https://doi.org/10.1096/fj.08-109686>
19. Niswender KD, Magnuson MA. Obesity and the beta cell: lessons from leptin. *J Clin Invest*. 2007;117(10):2753–6. DOI:<https://doi.org/10.1172/JCI33528>
20. Martins PJ, D'Almeida V, Pedrazzoli M, Lin L, Mignot E, Tufik S. Increased hypocretin-1 (orexin-a) levels in cerebrospinal fluid of rats after short-term forced activity. *Regul Pept*. 2004;117(3):155–8. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.regpep.2003.10.003>
21. Parastesh M, Saremi A. The Effect of Endurance and Resistance Training on Serum Level of Orexin A, Lipid Profiles and Food Intake in Male Rats: An Experimental Study. *Journal of Rafsanjan University of Medical Sciences*. 2019;17(12):1143–54. DOI:<https://dor.isc.ac/dor/20.1001.1.17353165.1397.17.12.7.8>
22. Droste SK, Chandramohan Y, Hill LE, Linthorst AC, Reul JM. Voluntary exercise impacts on the rat hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis mainly at the adrenal level. *Neuroendocrinology*. 2007;86(1):26–37. DOI:<https://doi.org/10.1159/000104770>
23. Control CftPo, Animals SoEo. CPCSEA guidelines for laboratory animal facility. *Indian J Pharmacol*. 2003;35(4):257–74
24. Huang AM, Jen CJ, Chen HF, Yu L, Kuo YM, Chen HI. Compulsive exercise acutely upregulates rat hippocampal brain-derived neurotrophic factor. *J Neural Transm (Vienna)*. 2006;113(7):803–11. DOI:<https://doi.org/10.1007/s00702-005-0359-4>
25. Gomes da Silva S, Unsain N, Masco DH, Toscano-Silva M, de Amorim HA, Silva Araujo BH, et al. Early exercise promotes positive hippocampal plasticity and improves spatial memory in the adult life of rats. *Hippocampus*. 2012;22(2):347–58. DOI:<https://doi.org/10.1002/hipo.20903>
26. Rostami S, Haghparsat A, Fayazmilani R. The downstream effects of forced exercise training and voluntary physical activity in an enriched environment on hippocampal plasticity in preadolescent rats. *Brain Res*. 2021;1759:147373. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2021.147373>
27. Stranahan AM, Khalil D, Gould E. Social isolation delays the positive effects of running on adult neurogenesis. *Nat Neurosci*. 2006;9(4):526–33. DOI:<https://doi.org/10.1038/nn1668>
28. Armario A, Ortiz R, Balasch J. Effect of crowding on some physiological and behavioral variables in adult male rats. *Physiol Behav*. 1984;32(1):35–7. DOI:[https://doi.org/10.1016/0031-9384\(84\)90066-4](https://doi.org/10.1016/0031-9384(84)90066-4)
29. Ang ET, Dawe GS, Wong PT, Moochhala S, Ng YK. Alterations in spatial learning and memory after forced exercise. *Brain Res*. 2006;1113(1):186–93. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2006.07.023>
30. Zaias J, Queeney TJ, Kelley JB, Zakharova ES, Izenwasser S. Social and physical environmental enrichment differentially affect growth and activity of preadolescent and adolescent male rats. *J Am Assoc Lab Anim Sci*. 2008;47(2):30–4
31. Gorostegi-Anduaga I, Corres P, Martinez-Aguirre-Betolaza A, Perez-Asenjo J, Aispuru GR, Fryer SM, et al. Effects of different aerobic exercise programmes with nutritional intervention in sedentary adults with overweight/obesity and hypertension: EXERDIET-HTA study. *Eur J Prev Cardiol*. 2018;25(4):343–53. DOI:<https://doi.org/10.1177/2047487317749956>
32. Kotz CM, Teske JA, Billington CJ. Neuroregulation of nonexercise activity thermogenesis and obesity resistance. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2008;294(3):R699–710. DOI:<https://doi.org/10.1152/ajpregu.00095.200Y>
33. Wu MF, Nienhuis R, Maidment N, Lam HA, Siegel JM. Cerebrospinal fluid hypocretin (orexin) levels are elevated by play but are not raised by exercise and its associated heart rate, blood pressure, respiration or body temperature changes. *Arch Ital Biol*. 2011;149(4):492–8. DOI:<https://doi.org/10.4449/aib.v149i4.1315>
34. Chieffi S, Messina G, Villano I, Messina A, Esposito M, Monda V, et al. Exercise Influence on Hippocampal Function: Possible Involvement of Orexin-A. *Front Physiol*. 2017;8:85. DOI:<https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00085>
35. James MH, Campbell EJ, Dayas CV. Role of the Orexin/Hypocretin System in Stress-Related Psychiatric Disorders. *Curr Top Behav Neurosci*. 2017;33:197–219. DOI:https://doi.org/10.1007/7854_2016_56
36. Chieffi S, Carotenuto M, Monda V, Valenzano A, Villano I, Precenzano F, et al. Orexin System: The Key for a Healthy Life. *Front Physiol*. 2017;8:357. DOI:<https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00357>
37. Williams RH, Jensen LT, Verkhatsky A, Fugger L, Burdakov D. Control of hypothalamic orexin neurons by acid and CO₂. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(25):10685–90. DOI:<https://doi.org/10.1073/pnas.0702676104>
38. Moraska A, Deak T, Spencer RL, Roth D, Fleshner M. Treadmill running produces both positive and negative physiological adaptations in Sprague-Dawley rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2000;279(4):R1321–9. DOI:<https://doi.org/10.1152/ajpregu.2000.279.4.R1321>

۳۹ Makatsori A, Duncko R, Schwendt M, Moncek F, Johansson BB, Jezova D. Voluntary wheel running modulates glutamate receptor subunit gene expression and stress hormone release in Lewis rats. Psychoneuroendocrinology. 2003;28(5):702–14. DOI:[https://doi.org/10.1016/s0306-4530\(02\)00062-8](https://doi.org/10.1016/s0306-4530(02)00062-8)

نسخه
پیش
انتشار