مجله دانشکده پزشکی اصفهان
سال سی و یکم/شماره ۲۴۳/هفته اول شهریور ماه ۱۳۹۲

تاریخ دریافت: ۱۳۹۱/۱۲/۲۲
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۲/۴/۵

تأثیر ورزش کوتاه مدت بر علایم ترک اعتیاد در حضور یا عدم حضور ناحیه‌ی mPFC در رت‌های نر وابسته به مورفین

وجیهه ساعدی مرغملکی[۱]، حجت‌اله علایی[۲]، حمید عزیزی ملک‌آبادی[۳]

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: فعالیت بدنی کوتاه مدت یکی از پارامترهای قابل قبول و در دسترس برای درمان و جلوگیری از اعتیاد به مواد مخدر معرفی شده است. قشر پره‌فرونتال (Prefrontal cortex) مغز به عنوان میانجی‌گر بسیاری از پاسخ‌های پیچیده‌ی رفتاری به ویژه آن‌هایی که در ارتباط با اعتیاد و سوءمصرف دارویی هستند، درگیر می‌باشد. در تحقیق حاضر اثرات فعالیت بدنی کوتاه مدت در حضور یا عدم حضور قشر پیش پیشانی میانی (mPFC یا Medial prefrontal cortex) و تأثیر آن بر علایم ترک اعتیاد ارزیابی شد.

روش‌ها: این تحقیق تجربی بر روی رت‌های نر نژاد ویستار با وزن تقریبی ۲۵۰ تا ۳۰۰ گرم که به ۴ گروه شاهد، شم و ۲ گروه آزمون تقسیم شدند. در یکی از گروه‌های آزمون، رت‌ها تحت جراحی استریوتاکسیک و تخریب هسته‌ی mPFC قرار گرفتند. برای بررسی اثرات ورزش از دستگاه تردمیل با سرعت قابل تنظیم ۱۷ متر در دقیقه و شیب ۱۵ درجه استفاده شد. بعد از تزریق ۳ دوز مورفین ۱۰، ۲۰، ۴۰ میلی‌گرم در ۹ روز و دویدن بر روی تردمیل، در روز دهم علایم ترک اعتیاد در آن‌ها مورد ارزیابی قرار گرفت.

یافته‌ها: تزریق مورفین با دوزهای گفته‌شده و دویدن بر روی تردمیل بدون تخریب ناحیه‌ی mPFC باعث کاهش میل به مورفین شد؛ اختلاف معنی‌داری بین رت‌هایی که با جراحی استریوتاکسیک و تخریب ناحیه‌ی mPFC یا بدون آن، مورفین دریافت کرده بودند ولی تحت ورزش قرار نگرفته بودند، دیده شد ($P < ۰/۰۵$).

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد که در مقایسه با گروهی که تحت جراحی قرار گرفتند و ناحیه‌ی mPFC در آن‌ها تخریب شد، ورزش در حضور ناحیه‌ی mPFC باعث کاهش میل به مورفین و علایم اعتیاد می‌گردد.

واژگان کلیدی: ورزش کوتاه مدت، علایم ترک اعتیاد، mPFC، مورفین

ارجاع: ساعدی مرغملکی وجیهه، علایی حجت‌اله، عزیزی ملک‌آبادی حمید. **تأثیر ورزش کوتاه مدت بر علایم ترک اعتیاد در حضور یا عدم حضور ناحیه‌ی mPFC در رت‌های نر وابسته به مورفین.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۲؛ ۳۱ (۲۴۳): ۱۰۰۶-۹۹۷

مقدمه

امروزه پژوهشگران اعتیاد را یک بیماری با تغییرات مولکولی و فیزیولوژیکی توصیف می‌کنند که عوامل متعددی از جمله عوامل ژنتیکی، محیطی، فیزیولوژیکی و نوروبیولوژیکی در آن سهیم است (۱). گزارش‌های بسیاری در رابطه با نقش درمانی ورزش در معالجه و حتی پیشگیری از بسیاری از بیماری ها، از درمان افسردگی تا بهبود حافظه در

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه علوم پایه، دانشگاه پیام نور اصفهان، اصفهان، ایران
۲- استاد، گروه فیزیولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳- استادیار، گروه علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد خوراسگان، اصفهان، ایران
نویسنده‌ی مسؤول: وجیهه ساعدی مرغملکی
Email: vajihe.saedi@yahoo.com

www.mui.ac.ir
www.SID.ir

بیماران مبتلا به آلزایمر، فشار خون و قلبی- عروقی، ارایه شده است (۳-۲). بیشتر پژوهش ها در این زمینه بر روی ورزش و تمرین بدنی دویدن متمرکز شده است، با این وجود انواع ورزش های هوازی یافته های مشابهی را به همراه داشته‌اند. این یافته‌ها نشان می‌دهد که ورزش بر فعالیت مغز از طریق مکانیسم هایی مانند افزایش رهاسازی برخی از ناقلان عصبی مانند دوپامین و گلوتامات، استیل کولین، سرتونین و شبه افیون های درون زا، اثرگذار است (۶-۴) و می‌توان از ورزش به عنوان یک عامل کمک‌کننده‌ی با ارزش برای درمان اعتیاد و بهبود وضعیت افراد معتاد استفاده کرد (۷). از سویی دیگر مشخص شده است که سیستم های اوپیوییدی درون زا در اکتساب حافظه و یادگیری مؤثر هستند (۸). آگونیست‌های گیرنده‌ی اپیوییدی، با توجه به میزان دوز و مدت زمان مصرف، اگر بعد از آموزش تزریق شوند بر حافظه اثر مخرب دارند (۹). این آثار مخرب به وسیله ی آنتاگونیست گیرنده های اپیوییدی مثل نالوکسان تا حدودی به دلیل دخالت گیرنده‌های اپیوییدی در یادگیری وابسته به وضعیت مورفین (State dependent یا STD) می‌باشد.

یادگیری وابسته به وضعیت مورفین در مورد تعداد زیادی از داروها از جمله محرک های دستگاه عصبی مرکزی، آرام بخش ها، اپیوییدها و داروهای توهم زا و در گونه های مختلف حیوانی و حتی انسان گزارش گردیده است. برای مثال، به نظر می‌رسد که مورفین باعث ایجاد این نوع یادگیری می‌شود. آنتاگونیست های گیرنده ی μ مورفینی مانند نالوکسان تأثیر این نوع یادگیری را از بین خواهند برد (۱۰). یافته های فارموکولوژیکی نشان می‌دهند که دوپامین در امر حافظه و یادگیری و شکل‌پذیری سیناپسی نوروترانسمیترها نقش مهمی دارد. علاوه بر این، بین سیستم‌های دوپامینرژیک و اپیوییدرژیک ارتباط تنگاتنگی وجود دارد، به نحوی که برخی از اثرات مورفین بر سیستم عصبی از طریق این سیستم القا می‌شود (۱۱).

همچنین، پره‌فرونتال (Prefrontal cortex) به عنوان قسمتی از قشر مغز، با بر هم کنش نیرومند متقابل با هسته‌ی پشتی- میانی تالاموس، در بسیاری از پاسخ‌های پیچیده‌ی رفتاری مانند رفتارهای جهت‌دار پاداشی شامل آن‌هایی که در رابطه با سوءمصرف دارویی و اعتیاد هستند، درگیر می‌باشد. بر این اساس، قشر پره‌فرونتال با توجه به نحوه‌ی عصب گیری از تالاموس پشتی- میانی به بخش های جزیی‌تری مانند قشر پیش پیشانی میانی (mPFC یا Medial prefrontal cortex) و قشر پیش پیشانی جانبی (lateral prefrontal cortex یا LPFC) و یک ناحیه‌ی بینابینی قدامی تقسیم می‌گردد (۱۲). در میان این سه ناحیه، ناحیه‌ی mPFC یکی از اجزای مدار انگیزشی است که در رفتارهای جهت دار پاداش به ویژه رفتارهایی که در ارتباط با سوء مصرف دارویی هستند، نقش دارد و علاوه بر این، اثر تعدیل‌کنندگی بارزی بر روی سیستم دوپامینی مزولیمبیک در تولید رفتار پاداش دارد.

مشخص گردیده است که سیستم دوپامینرژیک در ایجاد علایم ترک اعتیاد (Withdrawal syndrome) به مورفین دخیل است. با توجه به ارتباط آناتومیکی و عملکردی ناحیه‌ی mpfc با سیستم دوپامینرژیک در ظهور علایم ترک اعتیاد، برای اولین بار در این پژوهش اثر ورزش کوتاه مدت بر علایم ترک اعتیاد در حضور

Archive of SID
www.SID.ir

یا عدم حضور ناحیه‌ی mpfc است، پس از فراهم شدن وابستگی به مورفین، در رت‌های سالم بررسی شد.

روش‌ها

این تحقیق تجربی بر روی رت‌های نر نژاد ویستار با وزن تقریبی ۲۵۰ تا ۳۰۰ گرم انجام گرفت. دلیل انتخاب جنس نر، جلوگیری از اثرات احتمالی سیکل استروس بر نتایج آزمایش بود. این رت‌ها در مرکز تکثیر و پرورش حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی اهواز تکثیر شدند و سپس به دانشگاه علوم پزشکی اصفهان انتقال داده شدند و با شرایط محیطی مطابقت یافتند.

برای انجام مراحل آزمایش، تعداد ۴۰ رأس رت نر بالغ و سالم انتخاب شدند. رت های مورد نظر پیش از شروع آزمایش، به گروه‌های چهار تایی تقسیم شدند و در قفس‌های فایبرگلاس استاندارد و در محیطی با دمای ۲۴-۲۰ درجه‌ی سانتی‌گراد، رطوبت ۴۰ تا ۷۰ درصد و نوردهی ۱۲ ساعته نگهداری شدند. همه‌ی گروه‌ها دسترسی آسان و آزاد به آب و غذا در شرایط یکسان داشتند.

در ادامه‌ی کار حیوانات به شرح زیر گروه‌بندی گردیدند:

۱- گروه شاهد (ورزش): رت های موجود در این گروه بدون دریافت مورفین، به مدت ۱۰ روز و هر روز ۶۰ دقیقه به وسیله‌ی دستگاه تردمیل با سرعت ۱۷ متر در دقیقه و با شیب ۱۵ درجه تحت ورزش کوتاه مدت اجباری قرار گرفتند.

۲- گروه شم (ورزش، مورفین، جراحی استریوتاکسیک و تخریب ناحیه‌ی mPFC): رت‌های موجود در این گروه، ابتدا تحت عمل جراحی استریوتاکسیک و تخریب ناحیه‌ی mPFC قرار گرفتند، سپس به مدت ۹ روز تزریق درون صفاقی مورفین با دوزهای افزایشی انجام گرفت. دوز مصرفی مورفین به ترتیب در سه روز اول ۱۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، سه روز دوم ۲۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن و سه روز سوم ۴۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن بود. رت‌های این گروه هر روز پس از دریافت دوز مورفین مورد نظر به مدت ۶۰ دقیقه بر روی دستگاه تردمیل با سرعت ۱۷ متر بر دقیقه و با شیب ۱۵ درجه تحت ورزش کوتاه مدت اجباری قرار گرفتند. برای ارزیابی میزان وابستگی به مورفین و تأثیر ورزش بر علایم ترک اعتیاد، در روز دهم علایم ترک اعتیاد در آن‌ها مورد ارزیابی قرار گرفت.

۳- گروه آزمون ۱ (مورفین): رت‌های این گروه تزریق درون صفاقی مورفین را با دوزهای افزایشی به ترتیب در سه روز اول ۱۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، سه روز دوم ۲۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن و سه روز سوم ۴۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن دریافت کردند. پس از وابستگی به مورفین، در روز دهم علایم ترک اعتیاد در آن‌ها بررسی گردید.

۴- گروه آزمون ۲ (ورزش و مورفین): رت‌های موجود در این گروه به مدت ۹ روزتزریق درون صفاقی مورفین را با دوزهای افزایشی به ترتیب در سه روز اول ۱۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، سه روز دوم ۲۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن و سه روز سوم ۴۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، دریافت کردند. پس از دریافت هر دوز مورفین به مدت ۶۰ دقیقه بر روی دستگاه

Archive of SID
www.SID.ir
www.mui.ac.ir

تردمیل با سرعت ۱۷ متر در دقیقه و با شیب ۱۵ درجه تحت ورزش کوتاه مدت اجباری قرار گرفتند. در روز دهم، میزان علایم ترک اعتیاد و تأثیر ورزش بر آن در آن‌ها مورد ارزیابی قرار گرفت.

برای بررسی اثرات ورزش از دستگاه تردمیل مخصوص، که دارای بدنه‌ی فلزی چهار گوش با ابعاد ۲۴ × ۴۳ × ۲۴۵ سانتی متر، استفاده شد. این دستگاه دارای پنج جایگاه مجزا برای دویدن رت‌ها به طور هم زمان بود. سرعت و شیب آن قابل تنظیم و به ترتیب ۱۷ متر در دقیقه و ۱۵ درجه بود. به منظور آشنا شدن رت‌ها با دستگاه تردمیل و نحوه‌ی دویدن، به مدت هفت روز روش دویدن بر روی تردمیل به آن‌ها آموزش داده شد و مدت زمان دویدن رت‌ها بر روی دستگاه به طور افزایشی تنظیم گردید، به طوری که رت‌ها در روز اول حدود ۱۰ دقیقه و در روز هفتم ۶۰ دقیقه وادار به دویدن شدند. زمان دویدن هر رت در روز و ساعت مشخصی انجام شد و برای وادار کردن به دویدن بر روی تردمیل از شوک الکتریکی با ولتاژ ۴۰ ولت استفاده گردید. در واقع این شیوه امکان حذف رت های بیمار و یا تنبل را فراهم می‌کرد. دوره‌ی اصلی دویدن اجباری بر روی تردمیل، برای تمام گروه‌ها یکسان و به مدت ۶۰ دقیقه، با سرعت ۱۷ متر در دقیقه و شیب ۱۵ درجه تعیین گردید.

برای انجام جراحی و تخریب ناحیه‌ی mPFC، ابتدا هر رت با استفاده از محلول کلروهیدرات (۰/۵ میلی‌گرم در ۱۰۰ میلی‌لیتر) به صورت داخل صفاقی بیهوش شد. سپس سر حیوان در دستگاه استریوتاکس (ساخت شرکت Steoling آمریکا) ثابت گردید و در پشت سر حیوان در خط وسط یک برش داده شد. بعد از تمیز کردن سطح جمجمه و مشخص شدن مناطق بروگما (Bregma) و لامبدا (Lambda) با استفاده از اطلس Paxinos به عنوان مرجع، مختصات ناحیه‌ی mPFC (۳/۲ = Anterior-posterior) AP، ۲/۵ = DV (Dorsal-ventral) و ۰/۶ = L (Lateral) و نقطه‌ی هدف بر روی سطح جمجمه تعیین گردید. بعد از علامت گذاری نقطه ی مورد نظر، با کمک دریل دندان‌پزشکی و با مته‌ی ۰/۰۵ میلی متری در مکان مورد نظر یک سوراخ ایجاد گردید و سپس با کمک دستگاه تخریب الکتریکی (ساخت شرکت رادیو الکتریک ایران) ناحیه‌ی mPFC تخریب شد. پس از اتمام جراحی، سر حیوان بخیه و پانسمان شد و تا زمان به هوش آمدن تحت نظر قرار گرفت. در ادامه رت‌ها به قفس‌های جداگانه ای منتقل شدند و برای یک هفته تحت مراقبت کامل قرار گرفتند.

برای بررسی میزان علایم ترک اعتیاد در رت ها از تست نالوکسان (Naloxan HCL، شرکت تولید دارو) استفاده شد. هر رت ۰/۴ میلی‌گرم در ۱ میلی لیتر نالوکسان به صورت درون صفاقی دریافت کرد و سپس به مدت ۳۰ دقیقه علایم ترک اعتیاد در آن ها بررسی شد. این علایم شامل تعداد چرخش، ایستادن، خاراندن، لیسیدن بدن، دندان قروچه و کش آمدن بود.

داده‌ها به کمک نرم‌افزار SPSS و آزمون‌های Nonparametric جهت بررسی تفاوت های میان گروهی مورد تحلیل قرار گرفتند. تفاوت ها در سطح $P < ۰/۰۵$، معنی‌دار در نظر گرفته شد و داده‌ها به صورت انحراف معیار ± میانگین نمایش داده شدند.

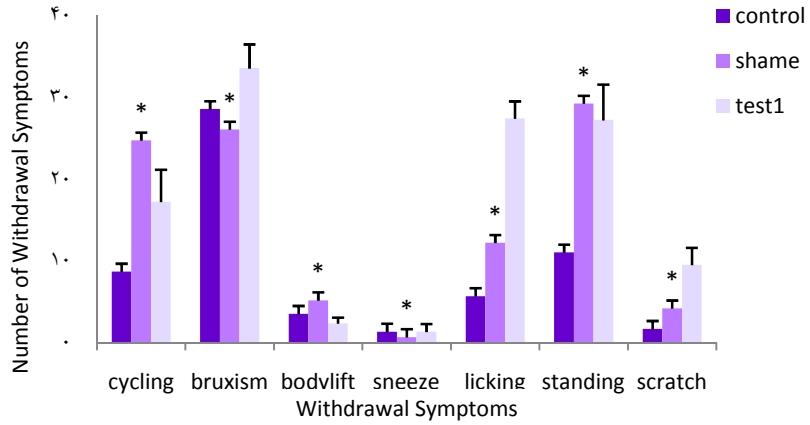
Archive of SID
www.SID.ir

یافته‌ها

نتایج این تحقیق نشان داد که ورزش بر میل به مورفین مؤثر بود و میل به آن را کاهش می‌دهد. تیمار رت‌ها به وسیله‌ی مورفین همراه با ورزش کوتاه مدت، بر عملکرد یادگیری و حافظه‌ی آن‌ها مؤثر بود و با رت‌های شاهد تفاوت معنی‌داری داشت ($P < ۰/۰۵$).

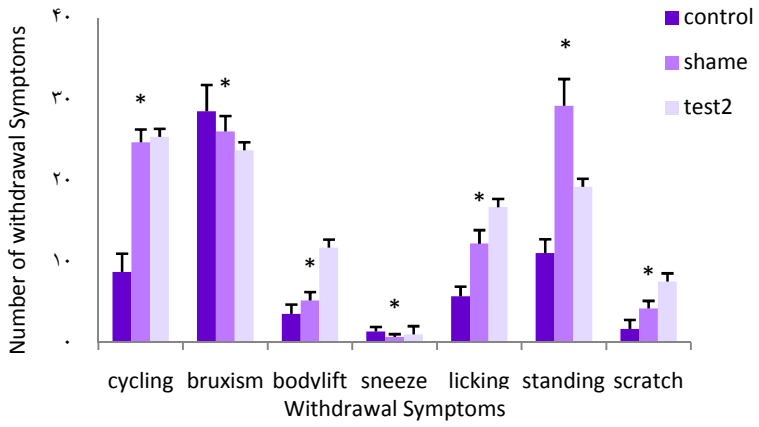
نتایج به دست آمده از گروه شم که تحت جراحی استریوتاکسیک و تخریب ناحیه‌ی mPFC قرار گرفته بودند و سپس به مدت ده روز مورفین و ورزش را توأم دریافت کرده بودند با گروه آزمون ۱ که تنها مورفین دریافت کرده بودند، تفاوت معنی‌داری نداشت. هر چند که تیمار با ورزش بر روی علایم ترک اعتیاد مؤثر بود و این علایم را کاهش داد، اما تخریب ناحیه‌ی mPFC باعث شد تا این کاهش از نظر آماری تفاوت محسوس و معنی‌داری نداشته باشد ($P < ۰/۰۵$) (شکل ۱).

از سویی دیگر، مقایسه‌ی شاخص‌های علایم ترک اعتیاد بین گروه شم با گروه آزمون ۲ که مورفین و ورزش را به مدت ده روز دریافت کرده بودند، تفاوت معنی‌داری را نشان داد ($P < ۰/۰۵$) (شکل ۲).



شکل ۱. مقایسه‌ی علایم ترک اعتیاد در گروه آزمون ۱ با گروه شم. نتایج به صورت انحراف معیار ± میانگین بیان شده است.

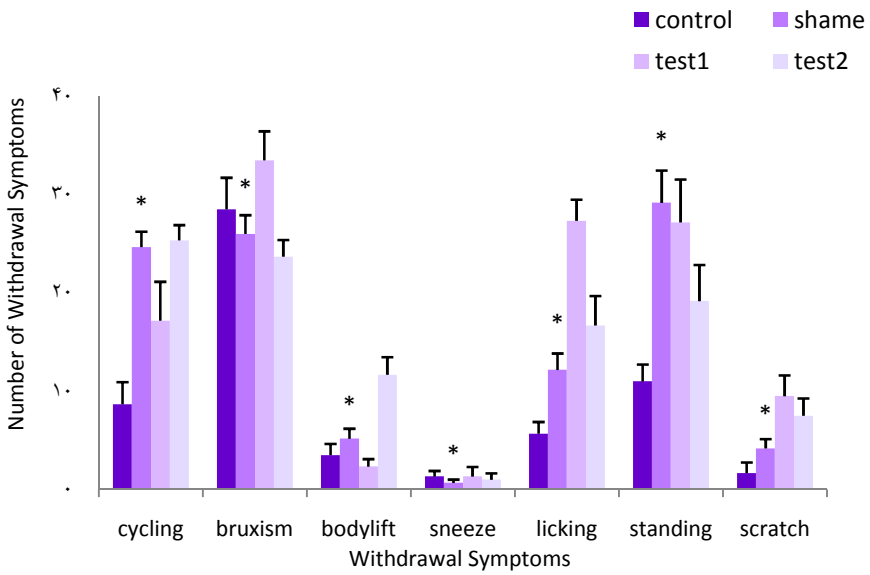
*: اختلاف معنی‌دار با گروه آزمون ۱



شکل ۲. مقایسه‌ی علایم ترک اعتیاد در گروه آزمون ۲ با گروه شم. نتایج به صورت انحراف معیار ± میانگین بیان شده است.

*: اختلاف معنی‌دار با گروه آزمون ۱

www.SID.ir



شکل ۳. مقایسه‌ی علایم ترک اعتیاد در ۴ گروه. نتایج به صورت انحراف معیار ± میانگین بیان شده است.

*: **اختلاف معنی‌دار با گروه‌های آزمون ۱ و ۲**

مقایسه‌ی علایم withdrawal syndrome در ۴ گروه مورد بررسی، به تفکیک علامت، در شکل ۳ نشان داده شده است.

شکل ۳ نشان‌دهنده‌ی کاهش میل به مورفین در رت‌های جراحی‌شده، مورفین‌گرفته و ورزش دیده نسبت به گروه مورفین‌گرفته می‌باشد.

بحث

مطالعات و یافته های نتایج حاصل از این تحقیق نشان داد که ورزش بر میل به مورفین مؤثر بود و میل به آن را کاهش داد. تیمار رت‌ها به وسیله‌ی مورفین همراه با ورزش کوتاه مدت بر عملکرد یادگیری و حافظه‌ی آن‌ها تأثیرگذار بود و این موضوع در مقایسه با رت‌های شاهد به طور معنی‌داری تقویت می‌شود (۱۶-۱۳، ۷). تا این زمان علل اصلی اثر تعامل مثبت مورفین همراه با ورزش و مکانیسم های عصبی سهیم در آن و نقش نواحی مختلف مغز به ویژه ناحیه‌ی mPFC به درستی روشن نشده است (۱۹-۱۷).

مطالعات قبلی نشان می‌دهند که ورزش عامل آزادسازی اوپیوییدهای اندوژن است (۲۰). در یک مطالعه اندورفین‌های آزادشده به دنبال ورزش کردن با ایجاد احساس سرخوشی و لذت ناشی از ورزش در ارتباط بودند (۲۱). شواهد نشان می‌دهد که ورزش اثرات تشویقی در رت دارد و این اثرات تشویقی از طریق سیستم اپیوییدی میانجی گری می‌شود و ورزش حداقل بعضی از همان سیستم‌هایی را که به وسیله‌ی مورفین و سایر اپیات‌ها فعال می‌شوند، فعال می‌سازد (۲۲).

تحقیقات بسیاری که بر روی اندازه‌گیری بتا-اندورفین‌ها انجام گرفته است، نشان می‌دهد که سطح این مواد با ورزش افزایش می‌یابد و حتی تا ۲ روز بعد نیز بالا باقی می‌ماند و قابل اندازه‌گیری می‌باشد (۲۲، ۲۰). همه‌ی این شواهد نشان می‌دهد که سطح اوپیوییدهای اندوژن با ورزش کردن افزایش می‌یابد.

www.mui.ac.ir
www.SID.ir
Archive of SID

در بررسی دیگری آمده است که اعتیاد را می‌توان به دلیل Endorphine deficiency دانست (۲۳). احتمال می‌رود که حداقل قسمتی از کاهش میل به مورفین در اثر ورزش که در مطالعه‌ی حاضر نشان داده شد، مربوط به فعال شدن سیستم اوپیوییدی اندوژن باشد. علاوه بر این سیستم، ورزش سیستم‌های مرکزی دوپامینرژیک، سرتونرژیک و گلوتامینرژیک را نیز تحت تأثیر قرار می‌دهد (۵).

اهمیت سیستم دوپامینرژیک در وابستگی به مورفین و همچنین در ایجاد پاسخ‌های پاداش و تقویت و نیز دخالت آن در فعالیت‌های فیزیکی و سوء مصرف دارو در مطالعات متعددی نشان داده شده است (۲۵-۲۴). در تحقیقات دیگری نشان داده شد که ورزش سطح دوپامین مغز را تغییر می‌دهد و متابولیسم مغز در هنگام ورزش کردن در نواحی خاصی از مغز افزایش می‌یابد (۱۴، ۳). شماری از تحقیقات نشان داده‌اند که میزان و سطح مغزی نوروترانسمیترهای گلوتامات، استیل کولین، گابا آمینوبوتریک اسید (GABA)، سروتونین و نورآدرنالین در هنگام ورزش تغییر می‌کند (۲۷-۲۶، ۲۱). همچنین، ورزش با تداخل در سیستم دوپامینرژیک باعث تغییر سطح دوپامین در نقاط مختلف مغز به ویژه ناحیه‌ی mPFC می‌شود که به عنوان قسمتی از مغز بر هم کنش نیرومند و متقابلی با هسته‌ی پشتی- میانی تالاموس دارد و نقش میانجی‌گر در بسیاری از پاسخ‌های پیچیده‌ی رفتاری ایفا می‌کند (۲۸). بنابراین تلاش های تحقیقاتی زیادی در جهت مشخص کردن عملکرد این ناحیه و نقشی که در کارایی شناختی و رفتاری بازی می‌کند، صورت گرفته است.

ناحیه‌ی mPFC از چهار بخش اصلی تشکیل شده است که از سمت پشتی به سمت شکمی شامل ناحیه‌ی آگرانولار میانی، ناحیه‌ی کمربند قدامی، کورتکس پره‌لیمبیک و کورتکس اینفرالیمبیک می‌باشد. سلول‌های عصبی مختلفی در ناحیه‌ی mPFC وجود دارند. این سلول‌ها عبارتند از: سلول‌های مهاری گلوتامات، وابران‌های کولینرژیک، نورون‌های بینابینی گابانرژیک و کولینرژیک و نورون‌های خروجی بخش هرمی. بخش وابران نورون های گلوتامینرژیک ناحیه‌ی mPFC به ناحیه‌ی VTA و هسته‌ی اکومبنس می‌روند و در مقابل، بخش آوران نورون‌های گلوتامینرژیک از نواحی دیگر قشری و عقده‌های قاعده‌ای به این ناحیه وارد می‌شوند. ارتباط آناتومیکی و عملکردی ناحیه‌ی mPFC و ناحیه‌ی تگمنتال شکمی (VTA) و هسته‌ی اکومبنس بیانگر این نکته است که ناحیه‌ی mPFC در حالی که خود تحت تأثیر سیستم دوپامینی مزوکورتیکولیمبیک قرار دارد، می‌تواند یک اثر تعدیل کنندگی قوی بر روی این سیستم اعمال کند. از آن جا که فعالیت سیستم دوپامینی مزولیمبیک در تولید پاسخ پاداش به عنوان هسته‌ی مرکزی مورد توجه می‌باشد (۱۱)، تخریب یا غیر فعال کردن ناحیه‌ی mPFC القای پاداش از طریق مکانیسم‌های دیگر را تضعیف می‌کند. با این وجود و با در نظر گرفتن اثر ورزش بر رهایی اندورفین و فعال ساختن سیستم‌های ناقلان عصبی نظیر سیستم‌های دوپامینرژیک، سروتونرژیک و گلوتاماترژیک (۳۱-۲۹، ۱۹)، احتمال می‌رود که ورزش کوتاه مدت همراه با سیستم اوپیوییدی در حضور ناحیه‌ی mPFC، یادگیری و حافظه را در رت‌های معتاد تقویت کرده باشد.

Archive of SID
www.SID.ir

نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج این مطالعه می‌توان این گونه استنباط کرد که ناحیه‌ی mPFC هم در حافظه و یادگیری و هم در اعتیاد به مواد اپیوییدی دخیل است و اثرات اعتیاد به مواد مخدر مانند اثرات یادگیری و حافظه در این ناحیه مورد بررسی و پردازش قرار می‌گیرد.

در این تحقیق تأثیر ورزش کوتاه مدت بر علایم ترک اعتیاد در حضور یا عدم حضور ناحیه‌ی mPFC در رت های وابسته به مورفین مورد بررسی قرار گرفت. بررسی اثر ورزش میان مدت و بلند مدت در حضور ناحیه‌ی mPFC بر روی رهایی اندروفین‌ها و نوروترانسمیترهای مغزی در مطالعات بعدی توصیه می‌شود.

تشکر و قدردانی

این پژوهش با مساعدت و یاری گروه فیزیولوژی دانشکده‌ی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان و به ویژه حمایت های بی دریغ سرکار خانم دکتر راداحمدی و سرکار خانم مهندس اشراقی به انجام رسید که بدین وسیله صمیمانه از حمایت‌های مادی و معنوی ایشان و دانشکده‌ی پزشکی قدردانی می‌شود.

References

1. Nestler EJ. Common molecular and cellular substrates of addiction and memory. Neurobiol Learn Mem 2002; 78(3): 637-47.
2. Berke JD, Hyman SE. Addiction, dopamine, and the molecular mechanisms of memory. Neuron. 2000; 25(3): 515-32.
3. Meeusen R, Piacentini MF, De Meirleir K. Brain microdialysis in exercise research. Sports Med 2001; 31(14): 965-83.
4. Azizi Malekabadi H, Alaei H, Oryan S. The effect of exercise (treadmill running) on glutamate concentration variation of hippocampal dentate gyrus in the intact and morphine dependent male rats. Iran J Basic Med Sci 2007; 9(4): 250-9.
5. Bequet F, Gomez-Merino D, Berthelot M, Guezennec CY. Exercise-induced changes in brain glucose and serotonin revealed by microdialysis in rat hippocampus: effect of glucose supplementation. Acta Physiol Scand 2001; 173(2): 223-30.
6. Meeusen R, Piacentini MF, Van Den Eynde S, Magnus L, De Meirleir K. Exercise performance is not influenced by a 5-HT reuptake inhibitor. Int J Sports Med 2001; 22(5): 329-36.
7. Azizi Malekabadi H, Alaei H, Hosseini M. The effect of short-term physical activity (treadmill running) on spatial learning and memory in the intact and morphine dependent male rats. J Isfahan Med Sch 2008; 26(89): 135-46.
8. Kavoosi Z, Moghimi A, Fereidoni M, Sadegh A. Effect of administration of ultra low doses of morphine on learning processes and spatial memory retention in morris water maze in rat. Proceedings of the 19th Iranian Congress of Physiology and Pharmacology; 2009 Nov 3-6; Tehran, Iran.
9. Poulsen FR, Meyer M, Rasmussen JZ. Generation of new nerve cells in the adult human brain. Ugeskr Laeger 2003; 165(14): 1443-7. [In Danish].
10. Bananej M, Rezayof A, Haeri Rouhani SA, Zarindast MR, Khalilzadeh A, Fazeli Tabaei S. The Effect of intraventricular injection of dopaminergic drugs on morphine dependent memory, based on passive avoidance task. Adv Cogn Sci 2005; 7(1); 18-27.
11. Hosseini M, Alaei H, Eslamizade MJ, Saffarzade F. Effect of morphine self-administration on water and food intake in rat. Iran J Basic Med Sci 2007; 10(3): 169-75.
12. Paxinos G, Watson C. The rat brain in streotaxic coordinates. 5th ed. SanDiego, CA: Academic Press; 2005. p. 40-144.
13. Naderi A, Alaei H, Sharifi MR, Hosseini M. Comparing the short and medium term effects of exercise on desire to morphine in mice rats. Iran J Basic Med Sci 2006; 9(4): 272-80.
14. Azizi Malekabadi H,Alaei H,Oryan S. The effects of exercise (treadmill running) on passive- avoidance learning and memory in morphine dependent male rats. Iran J Basic Med Sci 2005; 8(4): 252-62.

Archive of SID
www.SID.ir

15. Alaei H, Moloudi R, Sarkaki AR, Azizi-Malekabadi H, Hanninen O. Daily running promotes spatial learning and memory in rats. J Sports Sci Med 2007: 6(4); 429-33.
16. Mathes WF, Kanarek RB. Chronic running wheel activity attenuates the antinociceptive actions of morphine and morphine-6-glucouronide administration into the periaqueductal gray in rats. Pharmacol Biochem Behav 2006; 83(4): 578-84.
17. Haghparast A, Esmaeili A. Effects of morphine and lidocaine administration into the cuneiformis nucleus of rats on acute and chronic pain modulation by formalin test. J Birjand Univ Med Sci 2007; 14(1): 9-15.
18. Haghparast A, Alizadeh AM, Motamedi F. Effect of subcutaneous morphine injection on neuronal activity in the nucleus cuneiformis of rat. Zahedan J Res Med Sci 2009; 10(4): 253-63.
19. Hoveida R, Alaei H, Oryan S, Parivar K, Reisi P. Treadmill running improves spatial memory in an animal model of Alzheimer's disease. Behav Brain Res 2011; 216(1): 270-4.
20. Lett BT, Grant VL, Koh MT, Flynn G. Prior experience with wheel running produces cross-tolerance to the rewarding effect of morphine. Pharmacol Biochem Behav 2002; 72(1-2): 101-5.
21. (21) Mc Govern MK. The effect of exercise on the brain. Biology 2005; 202 [Online] 2005; Available from: URL: http://serendip.brynmawr.edu/bb/neuro/neuro05/web2/mmcgovern.html
22. Alaei H, Esmaeili M, Nasimi A, Pourshanazari A. Ascorbic acid decreases morphine self-administration and withdrawal symptoms in rats. Pathophysiology 2005; 12(2): 103-7.
23. Pourshanazari AA, Alaei H, Rafati A. Effects of electrical stimulation of nucleus raphe dorsalis on initiation of morphine self-administration in rats. Journal of Islamic Academy of Sciences 2000; 13(2): 63-7.
24. Esch T, Stefano GB. The neurobiology of pleasure, reward processes, addiction and their health implications. Neuro Endocrinol Lett 2004; 25(4): 235-51.
25. Ouchi Y, Yoshikawa E, Futatsubashi M, Okada H, Torizuka T, Sakamoto M. Effect of simple motor performance on regional dopamine release in the striatum in Parkinson disease patients and healthy subjects: a positron emission tomography study. J Cereb Blood Flow Metab 2002; 22(6): 746-52.
26. Koyuncuoğlu H, Nurten A, Enginar N, Ozerman B, Kara I. The effects of different 4-aminopyridine and morphine combinations on the intensity of morphine abstinence. Pharmacol Res. 2001; 43(3): 245-50.
27. Dwyer D, Flynn J. Short term aerobic exercise training in young males does not alter sensitivity to a central serotonin agonist. Exp Physiol 2002; 87(1): 83-9.
28. Tzschentke TM. The medial prefrontal cortex as a part of the brain reward system. Amino Acids 2000; 19(1): 211-9.
29. Alaei H, Moloudi R, Sarkaki AR. Effects of treadmill running on mid-term memory and swim speed in the rat with Morris water maze test. J Bodyw Mov Ther 2008; 12(1): 72-5.
30. Ahmadiasl N, Alaei H, Hanninen O. Effect of exercise on learning, memory and levels of epinephrine in rats' hippocampus. J Sports Sci Med 2003; 2(3): 106-9.
31. Uysal N, Tugyan K, Kayatekin BM, Acikgoz O, Bagriyanik HA, Gonenc S, et al. The effects of regular aerobic exercise in adolescent period on hippocampal neuron density, apoptosis and spatial memory. Neurosci Lett 2005; 383(3): 241-5.

Archive of SID

www.SID.ir

Journal of Isfahan Medical School Received: 12.03.2013

Vol. 31, No. 243, 1st Week, September 2013 Accepted: 26.6.2013

The Effect of Short-Term Physical Activity on Withdrawal Symptoms with or without mPFC Area in Male Rats Influenced by Morphine

Vajiheh Saedi-Marghmaleki[1], HojjatAllah Alaei PhD[2], Hamid Azizi-Malekabadi PhD[3]

Original Article

Abstract

Background: Drug addiction is one of the social damages that researchers have tried to find suitable strategies for prevention and treatment of it. Meanwhile, short-term physical activity is acceptable parameter for treatment and prevention of addiction. On the other hand, prefrontal cortex, for a long time as mediating, is involved in many of the complex behavioral responses, especially those associated with addiction and drug abuse. In this paper, the effects of short-term physical activity (treadmill running) on withdrawal symptom with or without mPFC area have been evaluated.

Methods: This experimental study was done on Wistar rats weighing 250 ± 300 g separated to four groups: control, shame, test 1 and test 2; one of the test groups had surgery and lesion on mPFC area. For studying the effects of short-term physical activity, we used treadmill with adjustable speed of 17 m/minute and a 15-degrees slope; after the injection of three doses of morphine, 10, 20, 40 mg in 9 days and running on the treadmill, in the tenth day, the symptoms of addiction were evaluated.

Findings: The morphine injection and running on the treadmill without mPFC region destruction tended to decreasing morphine tendency. There was a significant difference between the rats, with or without mPFC area, received morphine but did not run on the treadmill in morphine tendency ($P < 0.05$).

Conclusion: It seems that short-term physical activity (treadmill running) decreases the tendency of using morphine with mPFC area in comparison with other groups, especially with group operated in their mPFC area.

Keywords: Exercise, Withdrawal symptom, mPFC, Morphine

Citation: Saedi-Marghmaleki V, Alaei HA, Azizi-Malekabadi H. **The Effect of Short-Term Physical Activity on Withdrawal Symptoms with or without mPFC Area in Male Rats Influenced by Morphine.** J Isfahan Med Sch 2013; 31(243): 997-1006

1- MSc Student, Department of Basic Sciences, Payam-e-Noor University, Isfahan, Iran
2- Professor, Department of Physiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
3- Assistant Professor, Department of Basic Sciences, Islamic Azad University, Khorasgan Branch, Isfahan, Iran
Corresponding Author: Vajiheh Saedi-Marghmaleki, Email: vajihe.saedi@yahoo.com

www.SID.ir