مجله علوم پایه پزشکی ایران، جلد ۹، شماره٤، زمستان ۱۳۸۵، ۲۸۰-۲۷۲
تاریخ دریافت: ۸۵/۷/۱، تاریخ پذیرش: ۸۵/۱۱/۱۹

مقایسه اثر ورزش کوتاه مدت و میان مدت بر روی میل به مرفین در موش صحرایی نر

*[۱] آسیه نادری، [۲] دکترحجت الله علایی، [۳] دکتر محمد رضا شریفی، [۴] دکتر محمود حسینی

چکیده

هدف

مکانیسمهای دقیق اعتیاد و وابستگی دارویی مشخص نیست اما نوروترانسمیترهای متعددی می توانند در آن دخیل باشند. مدتهاست که ورزش به دلیل توانایی درمعالجه و حتی پیشگیری از بسیاری مشکلات و بیماریها مورد توجه قرارگرفته است. نشان داده شده است که ورزش می تواند فعالیت نوروترانسمیترهای متعدد را در مغز تغییر دهد. دیده شده است که ورزش حداقل بعضی از مسیرهایی را که به وسیله مرفین و سایر اپیاتها فعال می شوند فعال می کند و با آزادکردن میانجی های متعدد می تواند روی سیستم reward اثرداشته باشد. در این تحقیق اثرات ورزش (دویدن اجباری برروی تردمیل) کوتاه مدت و میان مدت بر میل به مصرف مرفین درموشهای صحرایی نر مورد بررسی قرارگرفت.

مواد و روش کار

در این مطالعه از موش صحرایی نر نژاد ویستار استفاده شد. ابتدا موشها آموزش داده شدند تا با فشار دادن پدال دستگاه خود تزریقی، غذا دریافت کنند. سپس ورید ژوگولر کانوله شده و حیوانات به ۴ گروه سالین، مرفین، ورزش ۱ (۱۱ روز ورزش) و ورزش ۲ (۳۰ روز ورزش) تقسیم شدند. پس از بهبودی حیوانات ۱۱ روز و روزانه ۲ ساعت داخل دستگاه خود تزریقی قرار داده شدند که ۶ روز اول با محدودیت و ۵ روز آخر بدون محدودیت غذا بود. حیوانات با فشار دادن پدال ۰/۱ میلی لیتر مرفین همراه با بسته های کوچک غذا در ۶ روز اول و ۰/۱ میلی لیتر مرفین در ۵ روز آخر (بدون دریافت غذا) دریافت می کردند (در گروه سالین حیوان به جای مرفین، سالین دریافت می کرد). حیوانات با فشردن پدال غیر فعال نه مرفین و نه غذا دریافت می کردند. در گروه ورزش ۱، حیوانات روزانه ۹۰ دقیقه روی تردمیل دویدند و بعد از ۳۰ دقیقه استراحت داخل دستگاه خود تزریقی قرار گرفتند. گروه ورزش ۲ قبل از جراحی، ۳۰ روز ورزش داده شدند و بقیه مراحل مثل ورزش ۱ بود. در پایان تعداد پدالهای فعال و غیر فعال که به وسیله رایانه ثبت شده بود، در هر گروه و تعداد پدال فعال بین گروههای مختلف مقایسه شد.

نتایج

درگروه سالین در ۸ روز اول تعداد فشرده شدن پدال فعال از غیرفعال به طور معنی داری بیشتر بود ($p<۰/۰۵$) ولی در ۳ روز آخر تفاوت معنی داری بین تعداد فشرده شدن پدال فعال و غیر فعال وجود نداشت. درگروه مرفین، در تمام روزها تعداد فشرده شدن پدال فعال به میزان معنی داری از تعداد فشرده شدن پدال غیر فعال ($p<۰/۰۵$) ودر۳ روزآخر از تعداد فشرده شدن پدال فعال به وسیله گروه سالین، بیشتر بود ($p<۰/۰۵$). در گروه ورزش ۱ و ۲ تعداد فشرده شدن پدال فعال به طور معنی داری از گروه مرفین کمتر بود ($p<۰/۰۵$).

نتیجه گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که ورزش توانسته است میل به مرفین را کاهش دهد. با توجه به اینکه ورزش می تواند بسیاری از سیستمهای نوروترانسمیتری درگیر در فرایند اعتیاد (مثل سیستم دوپا مینرژیک، سروتونرژیک) را فعال کند و رهایی اندورفینها را افزایش دهد احتمال می رود که از این طریق توانسته باشد میل به مرفین را کاهش دهد.

کلمات کلیدی: ورزش، مرفین، خود تزریقی، موش صحرایی.

۱- بخش CCU، بیمارستان امام خمینی، تهران
* نویسنده مسئول، تلفن: ٦٦٨٦١٢٠٨ ، همراه: ۰۹۱۲۵۰۱۹۲۰۳، asiehnaderi@gmail.com
۲- استاد گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان
۳- دانشیار گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان
٤- گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

Archive of SID
www.SID.ir

مقدمه

اعتیاد به داروهای محرک روان، الکل، نیکوتین و اپیاتها میلیونها انسان را درسراسر دنیا گرفتار کرده است (۱). محققان هم اکنون اعتیاد را یک بیماری با تغییرات مولکولی و فیزیولوژیکی توصیف می کنند که عوامل متعددی از جمله ژنتیک، عوامل محیطی و نوروبیولوژیکی درآن دخیل می باشند، به همین دلیل روشهای درمانی نیز بسیار متعدد و پیچیده بوده وتاکنون نتایج رضایت بخشی نداشته است(۲). مشخص شده است که نوروترانسمیترها ی متعددی مثل دوپامین(۳)، گلوتامات (۴)، استیل کولین(۵)، سروتونین (۳)، گابا (گاما آمینو بوتیریک اسید) (۶) و اپیوئید های اندوژن (۷) در توسعه و تکامل وابستگی دارویی و اعتیاد، نقش دارند. مدتهای طولانی، دوپامین در پژوهشهای اعتیاد نقش مرکزی داشته است به دلیل اینکه مواد محرک و اعتیاد آور ابتدا از طریق افزایش دوپامین در مغز وارد عمل می شوند (۸). شواهد زیادی نشان داده است که سیستمهای نورونی دوپامینرژیک که در مغز میانی و قسمتهای قاعده ای مغز قدامی(Midbrain- basal forebrain) (۱) به ویژه فیبرهای دوپامینرژیک که از ناحیه تگمنتوم شکمی (VTA) به نواحی قشری مغز و هسته اکومبنس (Accumbence)کشیده می شوند، نقش مهمی در اعتیاد و سیستم پاداش مغزی دارند (۱۰،۹). مسیرهای دوپامینی و گلوتاماتی در بسیاری از نواحی مغز از جمله هسته آکومبنس همگرا می شوند. بنابراین همان نورون هایی که در هسته اکومبنس ورودیهای گلوتاماتی را از قشر و لیمبیک دریافت می کنند، ورودی های دوپامینی را نیز از ناحیه تگمنتوم شکمی دریافت می کنند (۸). مصرف مواد اعتیاد آور در میزان ناقل های عصبی به ویژه دوپامین و گلوتامات تغییر ایجاد می کند (۳). مشخص شده است که گلوتامات میل به بازگشت و گرایش سریع به مواد اعتیاد آور را افزایش می دهد (۱۱). از سوی دیگر نشان داده شده است که نورونهای دوپامینرژیک در ایجاد رفتارهای طبیعی مرتبط با انگیزش و پاداش دخالت دارند (۸) .

نقش درمانی ورزش در معالجه و حتی پیشگیری از بسیاری از مشکلات و بیماری ها، از درمان افسردگی گرفته تا بهبود حافظه در بیماران آلزایمری و درمان مبتلایان به افزایش فشار خون، بی اشتهایی عصبی و اعتیاد گزارش شده است (۱۲). ورزش به آزادسازی پیام رسانهای عصبی معینی در مغز که درد جسمانی و ذهنی را تخفیف و تسکین می دهند، می انجامد. بیشتر تحقیقاتی که در این زمینه انجام گرفته است، بر روی دویدن متمرکز شده است. با این وجود، همه انواع ورزش های هوازی این فواید را به دنبال دارند. مشخص شده است که اثرات بر روی مغز از طریق مکانیسم های متعددی شامل: نورون زایی، افزایش حوصله (خلق و خو) و رهایی اندورفین اعمال می شود (۱۳). شواهد نشان می دهد که ورزش می تواند میزان آزاد سازی بسیاری از نوروترانسمیترها مثل دوپامین (۱۴)،گلوتامات، استیل کولین (۱۵)، سرو تونین (۱۷،۱۶) و اوپیوئیدهای اندوژن (۱۸-۲۰) را در مغز تغییر دهد (۱۵). نتایج تحقیقات اخیر حاکی از این است که ورزش قادر است کاهش تولید کاتکول آمین ها (دوپامین، سروتونین و نوراپی نفرین) را که به علت سوء مصرف داروها ایجاد شده، جبران نماید. پس ممکن است که ورزش به عنوان یک عامل کمک کننده با ارزش در درمان اعتیاد و بهبود وضعیت افراد معتاد، مطرح باشد (۲۱).

انکفالین ها و اندورفین ها پپتیدهای عصبی داخلی و طبیعی هستندکه دارای فعالیت اوپیوئیدی در مغز و دستگاه گوارش می باشند. فعالیت اوپیوئیدی به این معنی است که این پپتیدها از عمل مرفین وسایر ایزومرهای فضایی فعال آلکالوئیدهای تریاک تقلید می کنند (۲۲-۲۴). مغز قادر است ترکیبات شبه افیونی بسازد و هر عاملی که باعث افزایش این ترکیبات در مغز شود اثرات مرفین و سایر آگونیستهای گیرندهای اپیوئیدی را ایجاد خواهد کرد(۲۵-۲۷).

ورزش آزاد سازی پپتیدهای اوپیوئیدی آندروژن مخصوصا، بتا-اندروفین را افزایش می دهد و آستانه درد را بالا می برد (۲۰،۱۸، ۲۸). یا فته ها ی دیگری که رهایی اوپیوئیدهای اندروژن را در طول ورزش نشان می دهد حاکی از این است که موشهایی که برای مدتی ورزش کرده اند و بعد از فعالیت فیزیکی نالوکسان دریافت کرده اند علائم سندرم ترک را به طور خفیف نشان داده اند (۲۹). بعضی تحقیقات گزارش کرده اند که بالارفتن میزان اندورفینها رابطه مستقیم با شدت ورزش دارد اما بقیه تحقیقات شواهدی برای این ارتباط ارائه

Archive of SID

www.SID.ir

نداده اند (۱۸). چنین فرض شده است که افزایش بتا-اندروفین در طول ورزش منجر به تغییر در خلق وخو و میزان حساسیت فرد به درد می شود و رهایی اندورفین باعث ایجاد یک نشاط شبه اپیات در فرد می شود (۱۳). همچنین نشان داده شده است ورزش آزاد سازی اندورفین را تقریبا ۳۰ دقیقه پس از شروع فعالیت تحریک می کند. اندورفین های آزاد شده تمایل دارند درد و رنج ناشی از فعالیت ورزشی را به حداقل برسانند و حتی با ایجاد احساس سرخوشی و لذت در ارتباطند اما آیا اینکه اندورفینها به طور مستقیم مسوول آن هستند یا اینکه ناقلان عصبی چون دوپامین و سروتونین باعث ایجاد این اثرات می گردد، مورد تردید است (۱۳) .

خلاصه مطلب اینکه سیستمهای نوروترانسمیتری متعددی می تواند در وابستگی دارویی و اعتیاد دخیل باشد از طرفی مطالعات نشان داده است که ورزش می تواند فعالیت بسیاری از این سیستمها را تغییر دهد. لذا در این مطالعه سعی شد تا به این سوال پاسخ داده شود که ورزش و فعالیت فیزیکی با طول زمان متفاوت چه تاثیری می تواند بر میل به مصرف مرفین داشته باشد.

مواد و روش کار

حیوانات و گروههای موردآزمایش: در این مطالعه از۲۴ موش صحرایی نر، نژاد ویستار، با محدوده وزنی ۳۰۰-۲۵۰ گرم استفاده شد. حیوانات در طول مدت آزمایش در شرایط استاندارد زندگی و چرخه روشنایی و تاریکی معکوس نگهداری شدند به طوری که حیوانات در مرحله تاریکی که دارای فعالیت می باشند تحت آزمون قرار گرفتند و به گروههای۶ تایی زیرتقسیم شدند:

گروه سالین: در این گروه حیوانات به جای مرفین به وسیله پمپ دستگاه خود تزریقی، سالین(۰/۱میلی لیتر با هر پدال) دریافت نمودند.

گروه مرفین: در این گروه حیوانات به وسیله پمپ دستگاه خود تزریقی، مرفین (۰/۱ میلی لیتر با غلظت ۵ میلی گرم در میلی لیتر با هر پدال) دریافت نمودند.

گروه ورزش ۱ : در این گروه حیوانات به مدت۱۱ روز، هر روز۹۰ دقیقه، ورزش کرده و پس از نیم ساعت استراحت به وسیله پمپ دستگاه خود تزریقی، مرفین (۰/۱ میلی لیتر با غلظت ۵ میلی گرم در میلی لیتر با هر پدال) دریافت نمودند.

گروه ورزش ۲: در این گروه، ابتدا حیوانات به مدت ۳۰ روز، هر روز ۹۰ دقیقه، ورزش نموده و در ۱۱ روز پایانی هر روز نیم ساعت بعد از ورزش به وسیله پمپ دستگاه خود تزریقی، مرفین(مطابق گروه ورزش ۱) دریافت نمودند.

دستگاه تردمیل: دستگاه تردمیل مخصوص رت (Rat Treadmill) توسط تکنسین گروه فیزیولوژی دانشکده علوم پزشکی طراحی و ساخته شد. این دستگاه شامل قسمت های زیر می باشد:

بدنه دستگاه : بدنه فلزی و چهار گوش به ابعاد (طول ۱۳۵ cm، ۱۱۰ cm و ارتفاع ۱۲۵ cm) و دارای چهار پایه فلزی چرخ دار برای جابه جایی است.

موتور الکتریکی: این موتور نیروی لازم برای به حرکت در آوردن تسمهٔ نقاله که موش ها بر روی آن می دوند را فراهم می کند. دور موتور قابل تنظیم است و شامل: دور تند (۱۵ دور در دقیقه) و دور کند (۷ دور در دقیقه) می باشد.

محفظه های مخصوص موش: تعداد ۱۱ محفظه فلزی جداگانه به ابعاد (۱۰×۲۰×۱۰۵ cm) برای دویدن موش ها روی تسمه نقاله تعبیه شده که به صورت یکپارچه بر روی بدنه قرار گرفته و برای جلوگیری از خروج موش های در حال ورزش، یک سقف توری یکپارچه بر روی محفظه ها قرار داده شده است.

تسمه نقاله: از یک تسمه یکپارچه و مخصوص استفاده شده تا در حین حرکت دستگاه نه موش ها بر روی آن سر بخورند و نه بتوانند بر روی آن توقف کنند. این تسمه بر روی چهار غلطک سوار شده است. شیب آن از صفر تا پانزده درجه قابل تنظیم می باشد.

مولد شوک: در پایین هر محفظه میله های فلزی و رسانا از جنس مس تعبیه شده و به یک دستگاه مولد جریان الکتریکی وصل گردیده است تا در هنگام آزمایش، موش هایی که از دویدن امتناع می کنند با آن تماس یافته و با دریافت شوک به دویدن ادامه دهند. جریان الکتریسیته میله ها از صفر تا ۱۱۰ ولت قابل تنظیم است.

دستگاه خود تزریقی: برای انجام آزمون خود تزریقی حیوانات داخل محفظه خود تزریقی قرار داده شدند. در این محفظه دو اهرم تعبیه شده است یکی اهرم فعال و دیگری اهرم

Archive of SID
www.SID.ir

غیر فعال. فشار دادن روی اهرم فعال منجر به دریافت یک پلت غذا شده و همزمان با آن یک پمپ پریستالتیک فعال می شود و حیوان با هر پدال ۰/۱ میلی لیتر مرفین با غلظت ۵ میلی گرم در میلی لیتر دریافت می کند (گروه کنترل با هر بار فشار دادن پدال ۰/۱ میلی لیتر سالین دریافت می کرد). در بالای اهرم فعال یک لامپ قرمز قرار دارد که با فشار دادن اهرم روشن می شود. فشار دادن اهرم غیر فعال نه منجر به دریافت غذا و دارو می شود و نه لامپ را روشن می کند. در طول مدت ۱۱ روز حیوانات هر روز ۲ ساعت داخل دستگاه قرار داده شدند و آزاد بودند تا هر یک از دو اهرم را فشار دهند. به مدت ۱۰ ثانیه بعد از فشار دادن پدال که پمپ برای تزریق دارو کار می کند، فشار دادن مجدد پدال توسط حیوان شمارش می شود اما تزریق صورت نمی گیرد. پس از ۱۰ ثانیه پمپ دوباره فعال می شود. بنابراین در مدت ۲ ساعت هم تعداد دفعات تزریق و هم تعداد پدال فعال و غیر فعال شمارش می شود و توسط رایانه ثبت می شود(۳۰).

روش انجام کار

مرحله آموزش: مدت یک هفته به حیوان اجازه داده شد تا با شرایط تطابق پیدا کند. بعد حیوان به مدت ۲۴ ساعت گرسنه نگه داشته شد و سپس به محفظه خود تزریقی منتقل شد و در چند روز متوالی یاد گرفت که با فشار دادن پدال فعال قطعات غذا به وزن ۱۰۰ میلی گرم دریافت کند. وقتی حیوان ۳ روز متوالی بیش از ۴۰ بار پدال فعال را فشار داد، مرحله یادگیری کامل محسوب شد. بعد از این مرحله، حیوان به مدت ۲ روز به رژیم معمولی باز گردانده شد تا کاهش وزن جبران شود(۳۱).

مرحله ورزش: حیوانات گروه سالین و مرفین طی دوره آزمایش جهت تجربه شرایط روی تردمیل قرار گرفتن، یک روز در میان به مدت ۱۰ دقیقه روی تردمیل قرار گرفتند. حیوانات گروه ورزش۱و۲ هر روز به مدت ۹۰ دقیقه مجبور به فعالیت فیزیکی بر روی دستگاه تردمیل با سرعت ۱۵ متر در دقیقه در شیب ۱۵ درجه شدند. زمان ورزش هر رت در روز ساعت مشخصی بود (به عنوان مثال رتهای شماره ۱و۲ هر روز از ساعت ۸ صبح تا ۹:۳۰ صبح). برای وادار کردن حیوانات به دویدن بر روی تردمیل از شوک الکتریکی به میزان ۵۰ ولت استفاده شد. استفاده از شوک الکتریکی فقط در زمان آماده کردن حیوانات برای دوره اصلی آزمایش بود چون حیوانات برای آمادگی حداقل به مدت ۲ روز و روزانه ۳۰ دقیقه بر روی تردمیل با استفاده از شوک الکتریکی مجبور به دویدن شدند و بعد از آن حیوانات با توجه به مکانیسم شرطی شدن بر روی تردمیل دویدند بدون اینکه از شوک الکتریکی استفاده شود و حیواناتی که قادر به دویدن نبودند، از گروه حذف شدند.

مرحله جراحی: حیوان با استفاده از کتامین (Ketamine) ۱۵۰ mg/kg و رامپون (Rompun) ۰/۱ mg/kg بیهوش شده پس از تایید بیهوشی توسط عدم عقب کشیدن پا، شکاف کوچکی در ناحیه گردن ایجاد و انتهای باریک کاتتر داخل ورید ژوگولر خارجی در سمت راست قرار داده شد و طرف دیگر کاتتر از پشت گردن خارج شده و در نهایت سر کاتتر وریدی با استفاده از سیمان دندانپز شکی روی سر حیوان فیکس شد (۳۰).

مرحله انجام خود تزریقی : ۲ تا ۳ روز پس از جراحی که حیوان بهبود پیدا کرد به مدت ۲۴ ساعت گرسنه نگه داشته و سپس داخل دستگاه خود تزریقی قرار داده شد. در صورتی که حیوان حداقل ۴۰ بار پدال فعال را فشار می داد از روز بعد ثبت شروع شد (۳۱). در مرحله ثبت حیوان به مدت ۱۱روز، روزانه ۲ ساعت داخل دستگاه خود تزریقی قرار داده شد و سر کانول وریدی به پمپ پریستالتیک وصل شد (۳۰). حیوان با هر بار فشار دادن پدال فعال ۰/۱ میلی لیتر محلول مرفین با غلظت ۵ میلی گرم در میلی لیترهمراه با پلت کوچک غذا در ۶ روز اول، و ۰/۱ میلی لیتر مرفین بدون غذا در ۵ روز پایانی دریافت نمود. در گروه سالین حیوان با فشار دادن پدال فعال ۰/۱ میلی لیتر سالین دریافت کرد که در ۶ روز اول همراه با پلت کوچک غذا و در ۵ روز پایانی بدون دریافت غذا بود. در گروه ورزش۱ حیوان هر روز ۹۰ دقیقه بر روی دستگاه تردمیل ورزش کرده و بعد به مدت نیم ساعت استراحت و سپس به مدت ۲ ساعت داخل دستگاه خود تزریقی قرار داده شد و مطابق گروه مرفین، مرفین دریافت کرد. در گروه ورزش ۲، حیوانات ابتدا به مدت ۳۰ روز ورزش کرده (هر روز ۹۰ دقیقه) سپس کانول گذاری شدند و پس از بهبودی به مدت ۱۱ روز مطابق گروه ورزش۱ داخل دستگاه خود تزریقی قرار داده شدند. در پایان تعداد فشرده شدن پدالهای فعال و غیر فعال که توسط رایانه ثبت شده

Archive of SID

www.SID.ir

بـود در هـر گـروه و تعـداد فـشرده شـدن پـدالهای فعـال در گروههای مختلف با یکدیگر مقایسه شد.

آمار و تجزیه و تحلیل اطلاعات: برای بررسـی نتـایج میـانگین تعداد فشار دادن پدال فعال و غیر فعال در هر گروه با استفاده از آزمون Paired t-test با یکدیگر مقایسه شد. میانگین تعـداد فشار دادن پدال فعال بین گروهها نیز با استفاده از آزمـون آنـالیز واریـانس(ANOVA) بـا یکـدیگر مقایـسه شـد. در صـورت $p<۰/۰۵$ تفاوت معنی دار تلقی گردید.

نتایج

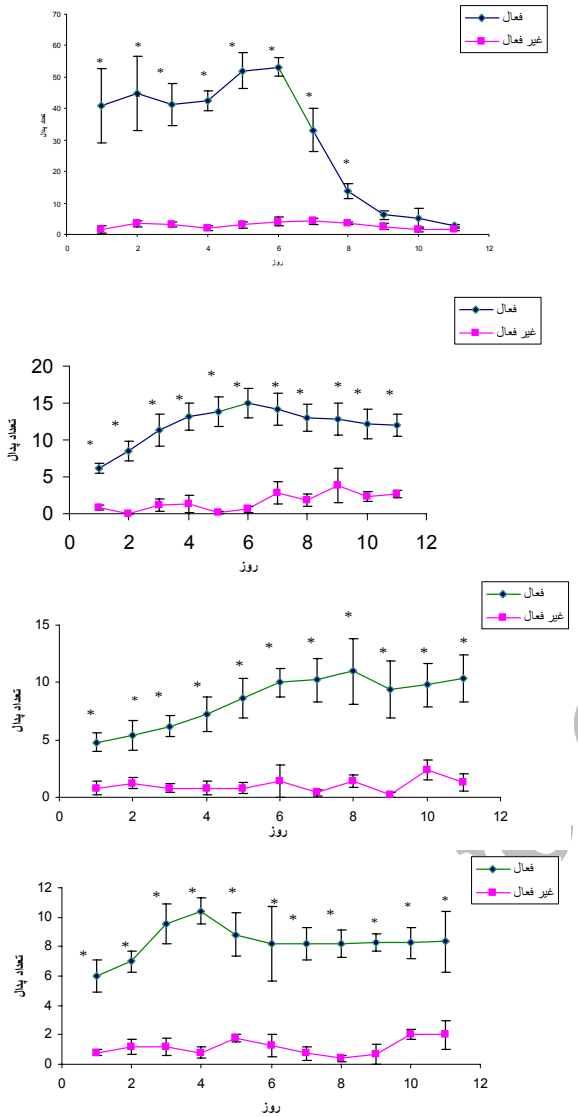
بـرای بررسـی نتـایج میـانگین تعـداد فـشار دادن پـدال فعـال و غیر فعال در هر گروه با یکدیگر مقایسه شد. همچنین تعداد فشرده شدن پدال فعال بین گروههای مختلف نیز با یکدیگر مقایسه شد.

مقایسه تعداد فشرده شدن پدال فعال و غیر فعـال در هرگروه

همان طورکه در شکل ۱A نشان داده شده است در گروه سالین که با هر بار فشرده شدن پدال فعال، سالین دریافت مـی کردنـد. در ۸ روز اول دوره آزمایش، تعداد فشرده شدن پـدال فعـال بـه طور معنی داری از تعداد فشرده شدن پدال غیر فعال بیـشتر بـود. ($p< ۰/۰۵$) در ۵ روز آخـر کـه محـدودیت غـذا بـرای حیـوان حذف شده بود، رفته رفته تعداد فشرده شدن پدال فعال کـاهش یافت بـه طـوری کـه در۳ روز انتهـایی تفـاوت معنـی داری بـین تعداد فشرده شـدن پـدال فعـال و غیـر فعـال وجـود نداشـت. در گروه مرفین که مرفین بـا غلظـت ۵ میلـی گـرم در میلـی لیتـر از طریق پمپ خود تزریقی دریافت می کردنـد در تمـام روزهـای دوره، تعـداد فـشرده شـدن پـدال فعـال از غیـر فعـال بـه میـزان معنی داری بیشتر بـود($p<۰/۰۵$) (شـکل B ۱). در شـکل ۱C و۱D مقایسه تعداد پدال فعال و غیر فعال در دو گـروه ورزش ۱ و۲ نـشان داده شـده اسـت. در گـروه ورزش ۱و۲ در تمـام روزهای دوره تعداد فشرده شدن پدال فعال از غیر فعال به مقدار معنی داری بیشتر بود($p<۰/۰۵$).

مقایسه تعداد پدال های فعال بین گروههای مختلف

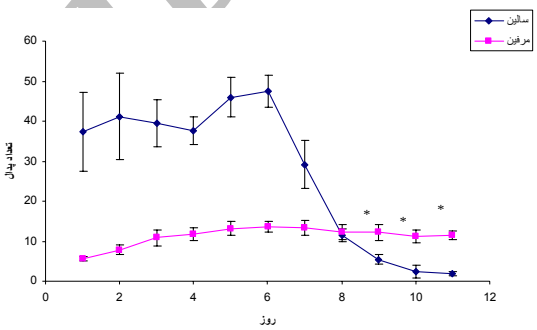
شکل۲ مقایسه فشرده شدن تعداد پدال فعال را بـین گـروه هـای سالین و مرفین نشان می دهد. همانطور که مشاهده می شود در ۳ روز آخر تعداد فشرده شـدن پـدال فعـال در گـروه مـرفین بـه مقدار معنی داری از گروه سالین بیشتر است($p<۰/۰۵$).



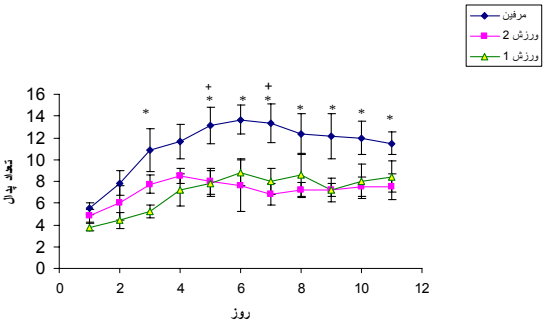
شـکل۱: مقایـسه مقـدار فـشرده شـدن پـدال فعـال و غیـر فعـال در گـروه سـالین(۱A)، مـرفین(۱B)، ورزش ۱ (۱C) و ورزش ۲ (۱D) در مـدت ۱۱ روز. تعداد رتهای مورد استفاده ٦ عدد می باشد. داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار (Mean± SEM) بیان شده است. همان گونه که در این نمودار مشخص شده اسـت، در ۸ روز اول دوره آزمـایش تعـداد فـشرده شدن پدال فعال به مقدار معنی‌داری از تعداد فشرده شدن پدال غیر فعـال بیشتر است ($p<۰/۰۵$). در ۵ روز آخر که محدودیت غـذا بـرای حیـوان حذف شده بود رفته رفته تعداد فشرده شدن پدال فعال کاهش یافته است به طوری که در ۳ روز انتهایی تفاوت معنی‌داری بین فشرده شـدن پـدال فعال و غیر فعال وجود ندارد. در گروه مرفین تعداد فـشرده شـدن پـدال فعال در تمام روزها به مقدار معنی‌داری از تعداد فشرده شدن پـدال غیـر فعـال بیـشتر اسـت ($p<۰/۰۵$). درگـروه ورزش ۱ (ورزش ۱۱ روزه بـا دریافت مرفین) و ورزش ۲ (ورزش ۳۰ با دریافت مرفین) همان طور که در این نمودار دیده می‌شود، تعداد فشرده شدن پدال فعال در تمام روزها به مقدار معنی‌داری از تعداد فشرده شدن پدال غیر فعال بیـشتر مـی‌باشـد ($p<۰/۰۵$).

Archive of SID
www.SID.ir

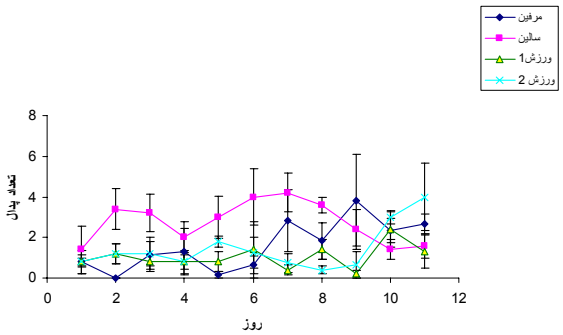
همانطور که در شکل۳ مشاهده می شود، تعداد فشرده شدن پدال فعال در گروه ورزش۱ در روزهای ۵ و۷ از گروه مرفین کمتر بود (p<۰/۰۵). درگروه ورزش۲ تعداد فشرده شدن پدال فعال در ۷ روز آخر حتی بعد از اینکه محدودیت رژیم غذائی برای حیوانات حذف می گردد، درمقایسه باگروه مرفین در تمام روزها کمتر بوده و از اختلاف معنی داری برخوردار می باشد (p<۰/۰۵). اختلاف معنی داری بین تعداد فشرده شدن پدال فعال در گروه ورزش ۱و ۲ وجود نداشت. اختلاف معنی داری بین فشرده شدن پدال غیر فعال در گروههای مختلف وجود نداشت(شکل۴).



شکل ۲: مقایسه تعداد فشرده شدن پدال فعال بین گروههای سالین و مرفین در مدت ۱۱ روز. تعداد رتهای مورد استفاده در هر گروه ٦ عدد می‌باشد. داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار (Mean± SEM) بیان شده است. همان طور که در این نمودار دیده می‌شود، تعداد فشرده شدن پدال فعال در گروه مرفین در ۳ روز آخر از گروه سالین به مقدار معنی‌داری بیشتر است (p<۰/۰۵).



شکل ۳: مقایسه مقدار فشرده شدن پدال فعال بین گروههای مرفین ورزش ۱ و ورزش ۲ در مدت ۱۱ روز. تعداد رتهای مورد استفاده در هر گروه ٦ عدد می‌باشد. داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار(Mean± SEM) بیان شده است. همان طور که در این نمودار دیده می‌شود تفاوت معنی‌داری بین گروه ورزش ۱ و گروه ورزش ۲ دیده نمی‌شود. اما تعداد فشرده شدن پدال فعال در گروه ورزش ۱ به طور معنی داری از گروه مرفین در روزهای ۵ و ۷ کمتر است (p<۰/۰۵). در گروه ورزش ۲ نیز در روزهای ۵ تا ۱۱ (مخصوصا بعد از حذف محدودیت غذایی برای موشها) تعداد فشرده شدن پدال فعال از گروه مرفین کمتر بوده است (p<۰/۰۵).



شکل ٤: مقایسه تعداد فشرده شدن پدال غیر فعال بین گروههای مختلف. اختلاف معنی داری بین گروههای مختلف مشاهده نشد.

بحث و نتیجه گیری

نتایج حاصل از این تحقیق نشان داد که ورزش میل به مصرف مرفین را کاهش می دهد اما مدت زمان ورزش تغییری در اثر ورزش ایجاد نکرد. تفاوت معنی دار بین پدالهای فعال و غیر فعال در گروه مرفین در تمام روزها و بالاتر بودن فشرده شدن پدال فعال در گروه مرفین نسبت به گروه سالین در ۳ روز پایانی نشانه وابستگی ناشی از مرفین می باشد، در صورتی که در گروه سالین در روزهای پایانی بعد از حذف محدودیت غذایی حیوان، تفاوت معنی داری بین تعداد فشرده شدن پدالهای فعال و غیر فعال دیده نمی شود. در گروه ورزش ۱ که ۱۱ روز و روزانه ۹۰ دقیقه ورزش کردند در مقایسه با گروه مرفین، میل به مصرف مرفین کاهش یافته و این کاهش در روزهای ۵ و۷ معنی دار بود. در گروه ورزش ۲ که ۳۰ روز و روزانه ۹۰ دقیقه ورزش کردند در مقایسه با گروه مرفین تمایل به مصرف مرفین کاهش یافته و همان طورکه دیده می شود در روزهای پایانی به خصوص بعد از حذف محدودیت غذایی این کاهش معنی دار می گردد (روزهای۵ تا۱۱). همان طور که مشاهده می شود ورزش میان مدت در مقایسه با ورزش کوتاه مدت بر کاهش میل به مصرف مرفین موثرتر واقع شده است. مطالعات قبلی از خود تزریقی به عنوان مدلی برای بررسی میزان تمایل به مصرف مرفین استفاده کرده اند(۷ و ۳۰). در این مطالعه هم از این مدل برای بررسی میزان تمایل به مصرف مرفین استفاده شد. مکانیسم دقیق و محل اثر دقیق ورزش در این مطالعه معلوم نیست ولی مکانیسمهای احتمالی به قرار زیر است:

Archive of SID
www.SID.ir

در یک سری تحقیقات نشان داده شده است که ورزش طولانی مدت و مزمن اعتماد به نفس را بالا برده، اضطراب را کاهش می دهد و باعث نگهداری و بالا بردن سلامت جسمی و روحی می گردد، که احتمالا سیستم اوپیوئیدی اندوژن در ایجاد این اثرات نقش دارد(۱۹). مطالعات قبلی ورزش را عامل آزاد سازی اوپیوئیدهای اندوژن دانسته که باعث بالا بردن آستانه درد می گردد (۲۸،۲۰،۱۸). در مطالعه دیگری نشان داده شده است که اندورفین های آزاد شده ناشی از ورزش کردن با ایجاد احساس سرخوشی و لذت به دنبال ورزش در ارتباط هستند(۱۳). اندورفین ماده ای می باشد که از غده هیپوفیز در پاسخ به درد و ورزش آزاد می شود(۱۹). شواهد نشان داده اند که ورزش اثرات تشویقی در رت دارد که این اثرات تشویقی از طریق سیستم اوپیوییدی اندوژن میانجیگری می شود(۲۹) و ورزش حداقل بعضی از همان سیستمهایی که به وسیله مرفین و سایر اپیاتها فعال می شوند را فعال می سازد(۲۹). در مطالعه دیگری نشان داده شده است که در طول ورزش طولانی مدت، حساسیت به اثرات مرفین و بقیه میو اوپیوییدها کاهش می یابد (۳۲). تحقیقات زیادی که بتا-اندروفینها را اندازه گیری کرده اند نشان داده اند که با ورزش سطح این مواد افزایش می یابد(۳۲،۲۸،۲۰) و حتی تا ۲ روز بعد هم بالا باقی می ماند (۱۹). همه این شواهد نشان می دهند که مقدار اوپیوئیدهای اندوژن به دنبال ورزش افزایش می یابد. از طرف دیگر در مطالعات آمده است که اعتیاد را می توان به دلیل endorphine deficiency دانست(۷). احتمال می رود که کاهش میل به مصرف مرفین در اثر ورزش که در مطالعه حاضر نشان داده شد حداقل قسمتی مربوط به فعال شدن سیستم اوپیوئیدی اندوژن باشد. علاوه بر سیستم اوپیوئیدی اندوژن، ورزش سیستمهای مرکزی دوپامینرژیک، سروتونرژیک و احتمالا گلوتامینرژیک را تحت تاثیر قرار می دهد(۱۵).

دومین مکانیسم برای اثر مشاهده شده به وسیله ورزش در مطالعه ما می تواند تداخل با سیستم دوپامینرژیک و تغییر سطح دوپامین در مناطق مختلف مغزی باشد. اهمیت سیستم دوپامینرژیک در وابستگی به مرفین در مطالعات متعدد نشان داده شده است(۳۳). مسیرهای دوپامینرژیک هم در ایجاد پاسخهای پاداش و تقویت و هم در فعالیت فیزیکی و سوء مصرف دارو دخالت دارند(۳۴). در مطالعات نشان داده شده که ورزش دوپامین مغز را تغییر می دهد و متابولیسم دوپامین در هنگام ورزش کردن در نواحی خاصی از مغز افزایش می یابد (۱۵،۱۴). علاوه بر این ورزش قادر است کاهش تولید کاتکول آمینها (دوپامین، سروتونین و نوراپی نفرین) را که به علت سوء مصرف داروها ایجاد شده، جبران نماید (۲۱). در تحقیقات دیگر از ورزش به عنوان یک عامل مهم در درمان بیماری پارکینسون که با فقدان دوپامین همراه می باشد نام برده شده است (۳۵،۱۳). همه این مطالعات می تواند تاییدکننده این باشد که در مطالعه ما نیز احتمالا ورزش توانسته است با تغییر سطح مغزی دوپامین در مغز میل به مرفین را کاهش دهد. شماری از تحقیقات نشان داده اند که سنتز و متابولیسم نورآدرنالین (نوراپی نفرین)، سروتونین و دوپامین در مدت ورزش تغییر می کند(۱۵). تحقیقات دیگر نیز نشان داده اند که میزان نوروترانسمیترهای گلوتامات، استیل کولین، گابا آمینوبوتیریک اسید (GABA)، سروتونین و نورآدرنالین در هنگام ورزش تغییر می کند (۳۶-۳۹). در تحقیق دیگری نشان داده شده است که میزان سروتونین مغزی در طول ورزش طولانی مدت افزایش می یابد (۴۱،۴۰،۱۷،۱۶). براساس تحقیقات گذشته اثرات مثبت ورزش در بیماران افسرده نشان داده شده است(۴۲). افسردگی با سطوح پایین پیام رسانهای عصبی سروتونین و نوراپی نفرین در ارتباط است و ورزش با تحریک سیستم عصبی خود مختار سمپاتیک غلظت این پیام رسانهای عصبی را بالا می برد (۱۹). مطالعات نشان می دهد که وابستگی و میل به مرفین می تواند به دلیل تغییر فعالیت هر یک از سیستمهای نوروترانسمیتری از جمله سروتونین، باشد (۳) و نتایج مشاهده شده در مطالعه حاضر می تواند به دلیل اثر ورزش روی سیستم سروتونرژیک یا آدرنرژیک باشد(۱۷،۱۶). پس ممکن است که ورزش به عنوان یک عامل کمک کننده با ارزش در درمان اعتیاد و بهبود وضعیت افراد معتاد مورد استفاده قرار گیرد (۲۱). هر چند که تحقیقات کمی بر روی ورزش و اثرات آن بر مونوآمین ها و مهارکننده های مونوآمینی انجام گرفته است با این وجود، بررسی و پیگیری این موضوع ممکن است نتیجه بخش باشد. روشن شده است که ورزش برای فراهم ساختن و تکمیل

Archive of SID

www.SID.ir

نمودن همه ترکیبات فیزیکی و شیمیایی لازم برای بازگشت مغز به وضعیت طبیعی خود دارای پتانسیل بالقوه است (۲۱). این اثر ورزش به عنوان یک مکانیسم بازدارنده مصرف دارو قبل از دوره جوانی مورد قبول همگان است. شواهد و مدارک از نقش منفی و ناتوان ساز افسردگی، اضطراب، استرس و سایر بد خلقی ها در بهبودی و اصلاح افراد معتاد خبر می دهد. پس اگر ورزش قادر است جوهره و ذات این بدخلقی ها را اصلاح و بهبود بخشد، به کارگیری آن در درمان و پیشگیری از اعتیاد و پیوند آن با راهکارهای درمانی دیگر بسیار با ارزش خواهد بود (۲۱). هم اکنون مشاهده شده است که فعالیت فیزیکی مستمر و منظم دارای مزایای فردی – اجتماعی – روانشناختی و فیزیولوژیکی می باشد(۴۳). نتایج ما هم می تواند تایید دیگری بر این مطلب باشد. در این تحقیق نشان داده شد که ورزش میان مدت نسبت به ورزش کوتاه مدت بر کاهش میل به مصرف مرفین موثرتر واقع می گردد. پس آنچه برای آزمودن می تواند جالب توجه باشد اثر ورزش کوتاه مدت و دراز مدت بر رهایی اندورفینها و نوروترانسیمترهای مغزی می باشد که از طریق تکنیک میکرو دیالیز می تواند انجام شود.

References

1. Alaei H., Huotari M., Piepponen Ahtee L., Hanninen and Mannisto P. T., 2003, Morphine releases glutamate through AMPA receptors in the ventral tegmental area: amicrodialysis study in conscious rats, Med. J. Islamic Repub. Iran, 17: 225-231.
2. Charles P. O' Brien., 2005, Am. J. Psychiat.,162:1423-1431.
3. Hicks R. R., Boggs A., Leider D., Kraemer P., Brown R., ScheffS W., Seroogy K. B., 1998, Effects of exercise following lateral fluid percussion brain injury in rats, Restor. Neurol. Neuros., 12:41-47.
4. Burns L. H., Everitt B. J., Robbins T. W., Intera-amygdal infusion of the N-methyle-D-aspartat receptor antagonist AP5 impairs acquisition but not performance of discriminated approach to an appetitive CS, Behav. Neural. Biol. 1994, 61: 242-50.
5. Schildein S., Huston J. P., Schwarting R. K., Open field habituation learning is improved by nicotine and attenuated by mecamylamine administrated posttrial into the nucleus accumbance. Neurobiol Learn Mem. 2003, 77:277-90.
6. Zarindasht M. R., Ahmadi S., Haeri-Rohani A., Rezayof A., Jafari M. R., Jafari-Sabet M., 2004, GABA (A) receptor in the basolateral amygdale are involved in mediating morphine reward, Brain Res., 1006:49-58.
7. Pourshanazari A. A., Alaei H., Rfati A., 2000, Effects of electrical stimulation of nucleus raphe dorsalis on initiation of morphine self-administration in rats, Med. J. Islamic Acad. Sci., 13:63-67.
8. Floresco S. B., Blaha C. D., Yang C. R., Phillips A. G., 2001, Modulation of hippocampal and amygdalar-evoked activity of nucleus accumbens neurons by dopamine: Cellular mechanisms of input selection, J. Neurosci., 21:2851–2860.
9. Kandel E. R., Schwartz H. J., Jessell T. M., Princilples of Neural Sdience, McGraw- Hill Companies, USA, 2000, 998-1013.
10. Rezayof A., Zatali H., Haeri-Rohani A., Zarrindast M. R., 2005, Dorsal hippocampal muscarinic and nicotinic receptors are involved in mediating morphine reward, Behav. Brain Res., 11:281-290.
11. Jennifer L., Cornsh and Peter W., 2000, Kalivas Glutamate transmission in the Nucleus Accumbans mediates relaps in Cocaine addiction, J. Neurosci., 20RC89:1-5.
12. Stellar G. R., andStellar E., 1985, The neurobiology of motivation and reward. Springer-Verlag, New York.
13. Govern Mc M. K., 2005, The Effects of Exercise on the Brain, Biology 202.
14. Meeusen R., De Meirleir K., 1995, Exercise and brain neurotransmission, Sports Med., 20:160–188.
15. Bequet F., Gomez-Merino D., Berthelot M., Guezennec C. Y., 2001, Exercise-induced changes in brain glucose and serotonin revealed by microdialysis in rat hippocampus: effect of glucose supplementation, Acta Physiol. Scand., 173: 223–230.
16. Meeusen R., Piacentini M., Van Den Eynde S., Magnus L., De Meirleir K., 2001, Exercise performance is not influenced by a 5-HT reuptake inhibitor, Int. J. Sports Med., 22: 329–336.
17. Kanarek R. B., Gerestein A. V., Wildman R. P., Mathes W. F., Danci K. E., 1998, Choronic running-wheel activity decreases sensitivity to morphine-induced analgesia in male and female rats, Pharmacol. Biochem. Behav., 61:19-27.
18. Brown B. S., Payne T., Kim C., 1979, *et al.* Chronic response of rat brain norepinephrine and serotonin levels to endurance training, J. Appl. Physiol., 19-23.

Archive of SID

www.SID.ir

19. Mathes W. F., Kanarek R. B., 2006, Chronic running wheel activity attenuates the antinociceptive actions of morphine and morphine-6-glucoronide administration into the periaqueductal gray in rats, Pharmacol. Biochem. Behav., 78:584.
20. Michael S., 2002, Wendt Changing brain chemistry with intense exercise for drug addiction prevention and recovery, research paper presentation for treating addictions in special populations, Res. Confronts Reality. 7-8: 1716-751.
21. Sweep C. G. J., Weigant V. M., 1989, Beta-Endorphine in brain limbic structures as neurochemical correlate of psychic dependence on drugs, Life Sci., 44:1133-1140.
22. Pert C. B., Synder S. H., 1973, Properties of opiate-receptor binding in rat brain, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 70:2243-2247.
23. Marshal F. J., 1949, Classification of Synthetic Opiates, J. Am. Chem. Soc., 25: 460.
24. Akil H., Watson S. J., Young E., Lewis M. E., Khachaturian H., Walker J. M., 1984, Endogenous opioids: Biology and function, Annu. Rev. Neurosci., 7: 223-255.
25. Kakidani H., Furutani Y., Takahashi H., Noda M., Morimoto Y., Hirose T., Asai M., Inayama S., Nakanishi S., Numa S., 1982, Cloning and sequence analysis of cDNA for porcine β-neo-endorphin/dynorphin precursor, Nature, 298: 245-249.
26. Khachaturian H., Lewis E. J., Schafer M. K., Watson S. J., 1985, Anatomy of the CNS opioid systems 25- Alaei H., Esmaeili M., Nasimi A., Pourshanazari A., 2005, Ascorbic acid decreases morphine self-Administration and withdrawal symptoms in rats, Pathophysiology. 12:103-7.
27. Allen M., 1983, Activity-generated endorphins:a review of their role in sports science, Can I apple, sport Sci. 8:115-33.
28. Lett B. T., Grant V. L., Koh M. T., Flynn G., 2001, Prior experience with wheel running produces cross-tolerance to the rewarding effect of morphine. Pharmacol. Biochem. Behav., 101-105.
29. Alaei H., Esmaeili M., Nasimi A., Pourshanazari A., 2005, Ascorbic acid decreases morphine self-Administration and withdrawal symptoms in rats, Pathophysiology, 12:103-7.
30. Sahraei H., Poorheidari G., Foadaddini M., Khoshbaten A., Asgari A., Noroozzadeh A., Ghoshooni H., Firoozabadi S. H., Zarrindast M. R., 2004, Effects of nitric oxide on morphine self-administration in rat, Pharmacol. Biochem. Behav., 77:111-6.
31. Smith M. A.,Yancey D. L., 2003, Sensitivity to the effect of opioids in rats with free access to exercise wheels : mu-opioid tolerance and physical dependence, Psychopharmacology, 168:426-34.
32. Rajaei Z., Alaei H., Nasimi A., Amini H., Ahmadiani A., 2005, Ascorbate reduces morphine-induced extracellular DOPAC level in the nucleus accumbens: A microdialysis study in rats, Brain Res., 1053: 62-6.
33. Esch T., Stefano G. B., 2004, The neurobiology of pleasure, rewaed processes, anddiction and their health implication, Neuro. Endocrinol. Lett., 25:235-51.
34. Ouchi Y., Yoshikawa E., Futatsubashi M., Okada H., Torizuka T., Sakamoto M., 2002, 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. 22, 746–752.
35. Conlay L., Sabounjian L., Wurtman R., 1992, Exercise and neuromodulators: choline and acetylcholine in marathon runners, Int. J. Sports Med., 13:141–142.
36. Abdelmalki A., Merino D., Bonneau D., Bigard A., Guezennec C., 1997, Administration of a GABAB agonist baclofen before running to exhaustion in the rat: effects on performance and on some indicators of fatigue, Int. J. Sports Med., 18:75–78.
37. Katz A., Broberg S., Sahlin K., Wahren J., 1986, Muscle ammonia and amino acid metabolism during dynamic exercise in man. Clin. Physiol., 6: 365–379.
38. Graham T., Bangsbo J., Gollnick P., Juel C., Saltin B., 1990, Ammonia metabolism during intense dynamic exercise and recovery in humans, Am. J. Physiol., 259: E17.
39. Chaouloff F., Kennett G. A., Serrurrier B., Merino D., Curzon G., 1986, Amino acid analysis demonstrates that increased plasma free tryptophan causes the increase of brain tryptophan during exercise in the rat, J. Neurochem., 46: 1647–1650.
40. Dwyer D., Flynn J., 2002, Short term aerobic exercise training in young males does not alter sensitivity to a central serotonin agonist, Exp. Physiol., 87: 83–89.
41. Eriksson L., Broberg S., Björkman O., Wahren J., 1985, Ammonia metabolism during exercise in man, Clin. Physiol., 5: 325–336.
42. Kimmie M. C., Marnie 2005, "Walk away from depression." The West Australian (Perth), online.
43. Meeusen R., Piacentini De Meirleir K., 2001, Brain microdialysis in exercise research, Sports Med., 31: 965-83.

Archive of SID
www.SID.ir