

## بررسی اثرات تنها و توأم تمرین مقاومتی منظم و سولفات منیزیم خوراکی بر آستانه‌ی درد موش‌های وابسته به مورفین در سندرم ترک

قباد پرواره<sup>۱</sup>، علی حیدریان‌پور<sup>۲\*</sup>

تاریخ دریافت ۱۳۹۵/۱۰/۲۴ تاریخ پذیرش ۱۳۹۵/۱۲/۲۱

### چکیده

**پیش‌زمینه و هدف:** شواهد زیادی نشان داده‌اند که تمرینات ورزشی مقاومتی منظم عملکرد و رهایش اپیوئیدها را در سیستم عصبی مرکزی افزایش می‌دهند. از طرفی مشخص شده است که نیاز بدن به سولفات منیزیم آنتاگونیست گیرنده‌های ان-متیل دی اسپاراتات به‌عنوان تسکین‌دهنده درد در ورزش مقاومتی افزایش می‌یابد. بنابراین هدف از این مطالعه بررسی اثرات تنها و توأم تمرین مقاومتی منظم و سولفات منیزیم خوراکی بر آستانه‌ی درد موش‌های وابسته به مورفین در سندرم ترک می‌باشد.

**مواد و روش کار:** در این تحقیق تجربی موش‌های نر نژاد ویستار در محدوده وزنی  $200 \pm 10$  و تعداد ۳۵ سر که به‌صورت تصادفی در پنج گروه (معتاد کنترل، معتاد سولفات منیزیم مصرف کرده، معتاد ورزیده سولفات منیزیم مصرف کرده، معتاد ورزیده و کنترل سالم) تقسیم شدند سپس گروه‌های تیمار توسط سولفات مرفین  $0/4$  میلی‌گرم در هر میلی‌لیتر به مدت ۲۱ روز معتاد شدند و به مدت ۹ هفته تحت تمرین ورزش مقاومتی و مصرف سولفات منیزیم (۱۰ گرم به ازای هر لیتر آب آشامیدنی) قرار گرفته‌اند. تمرین مقاومتی به‌صورت بالا رفتن از نردبان ۲۴ پله‌ای با ۲۰ درصد از وزن بدن (چهار ست با ۳ تکرار) شروع و به‌تدریج تا هفته نهم تا ۱۶۰ درصد وزن بدن افزایش یافت. در پایان هر سه هفته از پروتکل ورزش (هفته سوم، ششم، نهم) آستانه درد قبل از تزریق نالوکسان هیدروکلراید ( $3 \text{ mg/kg.ip}$ ) و  $0/5$ ،  $1$ ،  $6$  و  $24$  ساعت پس از تزریق آن با آزمون Tail-flick در حیوانات اندازه‌گیری شد. تحلیل واریانس با اندازه‌گیری‌های مکرر (با نرم‌افزار SPSS۲۰) جهت تجزیه و تحلیل داده‌ها استفاده شد.

**یافته‌ها:** پردردی ناشی از سندرم ترک به‌طور معنی‌داری با تمرین مقاومتی منظم و سولفات منیزیم در موش صحرائی وابسته به مورفین کاهش یافت. نتایج ما نشان داد که اثر ورزش نسبت به سولفات منیزیم بر آستانه درد بیشتر است. اثرات هم‌زمان ورزش مقاومتی منظم و سولفات منیزیم بر آستانه درد حرارتی به‌طور معنی‌داری بالاتر از اثر هر یک از آن‌ها بر آستانه درد در موش‌های وابسته به مورفین بود ( $P < 0/05$ ).

**بحث و نتیجه‌گیری:** نتایج پژوهش ما نشان داد تمرین مقاومتی منظم و مصرف سولفات منیزیم خوراکی در ایجاد خاصیت ضد درد، در پردردی ناشی از ترک مرفین، نقش دارد؛ بنابراین در صورت تأیید با مطالعات بیشتر می‌تواند برای درمان و یا مدیریت شرایط دردناک مطرح گردند.

**کلیدواژه‌ها:** اعتیاد، سندرم ترک، سولفات منیزیم، تمرینات قدرتی، آستانه درد

مجله پزشکی ارومیه، دوره بیست و هشتم، شماره دوم، ص ۱۵۴-۱۴۵، اردیبهشت ۱۳۹۶

آدرس مکاتبه: همدان، دانشگاه بوعلی سینا، دانشکده تربیت‌بدنی و علوم ورزشی، تلفن: ۰۸۱۳۸۳۸۱۴۲۲

Email: heidarian317@gmail.com

### مقدمه

به‌وسیله مرفین یا سایر اوبیات‌ها فعال می‌شوند، تحت تأثیر قرار می‌دهد در نتیجه، تمایل به مصرف مرفین و سایر ترکیبات اعتیادآور را نسبتاً کاهش می‌دهد (۲). مطالعه دیگری نشان داده است که ورزش می‌تواند با آزادسازی اپیوئیدهای درون‌زاد باعث کاهش علائم وابستگی در حیوانات معتاد شده باشد که تصور می‌شود مکانیسم احتمالی آن تنظیم کاهشی و کاهش حساسیت گیرنده‌های اپیوئیدی

ورزش و فعالیت بدنی آزادسازی پپتیدهای شبه افیونی درون‌زاد مغز به‌ویژه بتا اندورفین را افزایش می‌دهد در نتیجه اثرات مرفین و سایر آگونیست‌های گیرنده‌های شبه افیونی را پدید می‌آورد و بدین تربیت ممکن است آستانه درد را بالا برد (۱). در واقع، عامل ورزش حداقل بعضی از همان مسیرهای عصبی و مکانیسم‌های مغزی را که

<sup>۱</sup> دانش آموخته کارشناس ارشد فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه بوعلی سینا، همدان، ایران

<sup>۲</sup> دانشیار دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه بوعلی سینا، همدان، ایران (نویسنده مسئول)

(A, Exercised Addicted: EA)، معتاد ورزشیده و معتاد ورزشیده سولفات منیزیم مصرف کرده (Mg- treatment Addicted: Mg-EA) قرار گرفتند. حیوانات در شرایط ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی و دمای ۲۵-۲۰ درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. همه آن‌ها دسترسی آزاد و کافی به آب و غذای مخصوص حیوان داشتند. در این تحقیق از روش خوراکی جهت ایجاد وابستگی به مورفین استفاده شد. مورفین با غلظت‌های متوالی ۰/۱، ۰/۲ و ۰/۳ میلی‌گرم/ میلی‌لیتر به مدت ۴۸ ساعت سپس ۰/۴ میلی‌گرم/ میلی‌لیتر در طی روزهای بعدی، در آب آشامیدنی حیوان ریخته می‌شد. به‌واسطه طعم تلخ مورفین سولفات، ساکاروز با غلظت ۳ درصد به آب آشامیدنی حیوان اضافه می‌شد و شیشه‌های حاوی آب و مورفین توسط ورق‌های نازک آلومینیومی پوشانده شده تا از تجزیه مورفین توسط نور جلوگیری شود. با این روش، موش‌ها از روز بیست و یکم پس از شروع تجویز دارو، وابسته به مورفین شده برای حصول اطمینان از ایجاد وابستگی به مورفین در حیوانات، یک تا دو عدد از موش‌های تحت درمان با مورفین در هر گروه کاری با تزریق زیرجلدی داروی نالوکسان هیدروکلراید ۳ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم مورد بررسی قرار می‌گرفتند و سپس ظهور علائم سندروم ترک به‌عنوان شاخص وابستگی حیوان به مورفین در طی ۳۰ دقیقه مشاهده و ثبت می‌گردید. سپس سولفات منیزیم به مقدار ۱۰ گرم به ازای هر لیتر آب آشامیدنی به مدت ۹ هفته در حیوانات مصرف شد و هم‌زمان تمرین ورزش مقاومتی به‌صورت بالا رفتن از نردبان ۲۴ پله‌ای با ۲۰ درصد از وزن بدن (چهار ست با ۳ تکرار استراحت بین تکرارها ۱۵ ثانیه و فاصله استراحت بین ست‌ها ۳ دقیقه) شروع و به‌تدریج تا هفته نهم تا ۱۶۰ درصد وزن بدن افزایش می‌یافت قرار گرفتند این پروتکل ۵ روز در هفته انجام شد و روزهای دوشنبه و جمعه به استراحت پرداختند. بعد از گذشت ۹ هفته پس از یک ساعت استراحت (پس از تزریق نالوکسان) آستانه‌ی درد تمام گروه‌ها اندازه‌گیری شد سپس داروی نالوکسان هیدروکلراید به میزان ۳ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم به آن‌ها تزریق شد. در گروه معتاد کنترل مورفین ۰/۴ میلی‌گرم/ میلی‌لیتر به‌صورت خوراکی در طول ۹ هفته ادامه داشت ولی در گروه معتاد ورزشیده غلظت مورفین در آب آشامیدنی به‌تدریج کم شد به‌طوری‌که در انتهای هفته چهارم حذف شد. سپس در پایان هفته‌های سوم، ششم و نهم آستانه درد آن‌ها پس از ۲۴ ساعت استراحت اندازه‌گیری شد و پس‌از آن، داروی نالوکسان هیدروکلراید ۳ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم تزریق شد. پس از تزریق دارو آستانه درد حیوانات در فواصل زمانی ۰/۵، ۱، ۶ و ۲۴ ساعت اندازه‌گیری شد. برای اندازه‌گیری تغییر آستانه درد از دستگاه Tail Flick ساخت کشور ایران (شرکت برج صنعت) استفاده شد. این آزمون بر اساس روش D, Amour و Smith استوار

باشد (۳). نتایج مطالعات قبلی ما نیز نشان داد که تمرین استقامتی منظم و طولانی‌مدت باعث افزایش آستانه درد در موش‌های وابسته مورفین در دوره سندرم ترک شد. همچنین گزارش شده که در تمرینات استقامتی که یک حالت پایداری بین تولید و مصرف لاکتات وجود دارد سطوح بتا اندورفین خون افزایش نمی‌یابد تا اینکه مدت تمرین به بیش از ۱ ساعت برسد، پس از ۱ ساعت سطوح بتا اندورفین به‌صورت تصاعدی افزایش می‌یابد (۴). بنابراین به نظر می‌رسد اثرات تمرینات مقاومتی طولانی‌مدت با افزایش لاکتات در کاهش درد در دوره سندرم ترک قابل‌ملاحظه باشد. از طرفی مطالعات نشان داده‌اند، میزان دریافت منیزیم کافی ارتباط زیادی با ورزش و فعالیت بدنی دارد. منیزیم در فرایندهای بسیاری که بر عملکرد عضلانی تأثیر می‌گذارد از جمله اکسیژن مصرفی، تولید انرژی و تعادل الکترولیت درگیر است. بدین ترتیب ارتباط بین منیزیم پایه و ورزش به‌طور معنی‌داری در تحقیقات پذیرفته شده است (۵). علاوه بر این سازوکاری که منیزیم از طریق آن موجب کاهش علائم ترک اعتیاد می‌شود به‌طور قطع مشخص نشده است؛ ولی بیشتر پژوهشگران بر اثر مهارتی منیزیم بر سیستم گلوتاماتی و به‌ویژه نقش گیرنده NMDA گلوتاماتی که یک کانال کلسیمی محسوب شده و در فرایند وابستگی و ترک مورفین مؤثر است، تأکید می‌کنند. منیزیم به‌طور فیزیولوژیکی کانال‌های گیرنده NMDA را مهار می‌کند. این اثر مانع القا و حساس شدن مرکزی سیستم حسی و موجب کاهش درد می‌شود؛ که یکی از علائم تحمل‌ناپذیر سندرم ترک است (۶، ۷). سیستم گلوآمینرژیک در پدیده وابستگی به مورفین نقش دارد؛ منیزیم نیز مهارکننده فیزیولوژیکی گیرنده‌های NMDA گلوتاماتی است؛ لذا به نظر می‌رسد که منیزیم به سبب مهار سیستم گلوتاماتی و بالا بردن آستانه درد و تشنج، داروی کمکی خوبی هنگام ترک اعتیاد باشد (۸). با توجه به اثرات مفید ورزش به‌ویژه ورزش مقاومتی روی سیستم اپیویدرژیک و نیاز بیشتر به منیزیم در ورزشکاران قدرتی و اثرات مثبت این ماده مغذی روی عملکرد واکنش‌های متعدد دخیل در متابولیسم بدن و تولید انرژی و همچنین اثرات مهارتی منیزیم در انتقال درد در این مطالعه اثرات تنها و توأم تمرین مقاومتی منظم و سولفات منیزیم خوراکی بر آستانه‌ی درد موش‌های وابسته به مورفین در سندرم ترک مورد بررسی قرار گرفت.

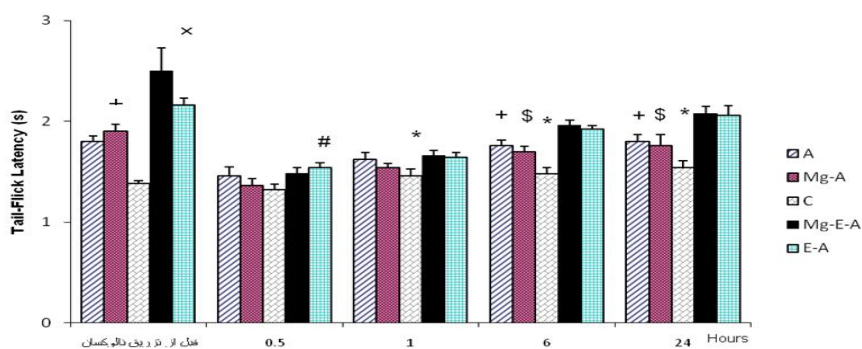
### مواد و روش کار

در این مطالعه تجربی ۳۵ سر و هر گروه ۷ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار در محدوده وزنی  $200 \pm 10$  گرم در گروه‌های کنترل سالم کنترل (Control: C)، کنترل معتاد (Addicted: A)، معتاد سولفات منیزیم مصرف کرده (Mg- treatment Addicted: Mg)

می‌باشد (۹) شدت نور دستگاه طوری تنظیم شد که زمان متوسط پاسخ‌دهی پایه بین ۴ تا ۵ ثانیه باشد و زمان ۱۲ ثانیه به‌عنوان زمان قطع تابش نور به **ثلاث میانی دم حیوان (cut of time)** باشد. زمان پاسخ‌دهی (Tail-Flick Latency) در گروه‌های مختلف برحسب ثانیه اندازه‌گیری شدند. پروتکل این تحقیق بر اساس قوانین بین‌المللی در مورد حیوانات آزمایشگاهی و کمیته اخلاق کار با حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه بوعلی سینا همدان انجام گردید. برای مقایسه آستانه درد در گروه‌های مختلف در زمان‌های متفاوت ANOVA Repeated measures استفاده شد و به دنبال آن برای مقایسه چندگانه از آزمون Tukey's استفاده گردید. آنالیز آماری نتایج به‌وسیله نرم‌افزار SPSS انجام شد. در همه نمودارها اطلاعات ب صورت میانگین  $\pm$ خطای انحراف ارائه شده سطح معنی‌دار در مقایسه‌ها ( $P < 0.05$ ) نظر گرفته شده است.

### یافته‌ها

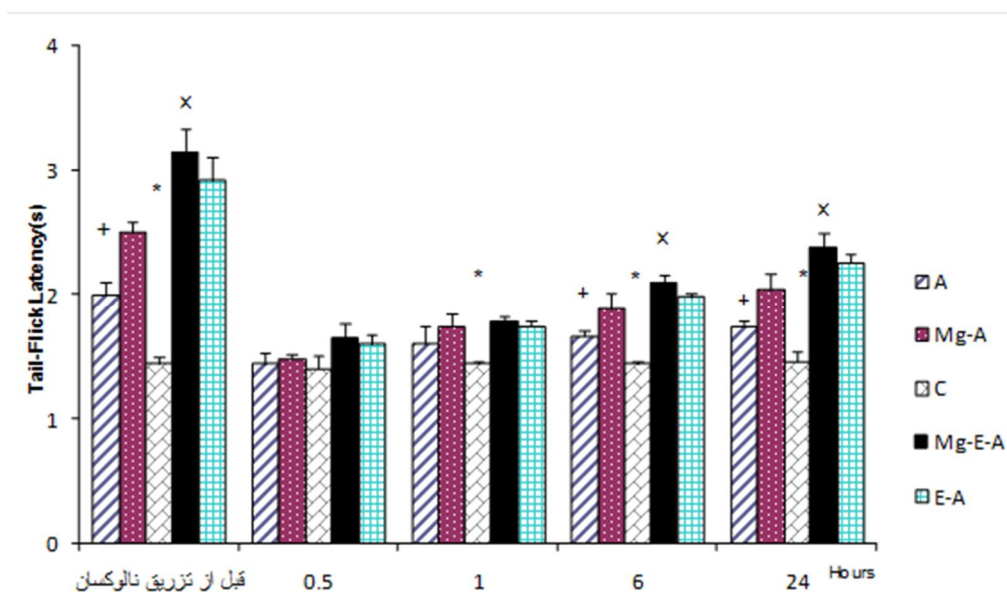
در انتهای هفته سوم قبل از تزریق نالوکسان، آستانه درد در تمامی گروه‌ها نسبت به گروه کنترل سالم افزایش معنی‌داری را نشان داد ( $p < 0.05$ ). آستانه‌ی درد در گروه‌های معتاد نسبت به گروه معتاد کنترل افزایش معنی‌داری را نشان داد ( $p < 0.05$ ) که در گروه معتاد ورزیده سولفات منیزیم مصرف کرده افزایش، بیشتر از سایر گروه‌ها بود ( $p < 0.01$ ). در تست دوم (نیم ساعت پس از تزریق نالوکسان) تنها افزایش معنی‌دار آستانه‌ی درد در گروه معتاد ورزیده



**نمودار (۱):** مقایسه‌ی آستانه درد در پایان هفته‌ی سوم در بین گروه‌های مختلف. مقادیر به‌صورت  $\text{Mean} \pm \text{SEM}$  نمایش داده شده است. ( $p < 0.05$ ) \* پایین‌تر بودن معنی‌دار آستانه‌ی درد در گروه کنترل سالم نسبت به سایر گروه‌ها در تست قبل از تزریق نالوکسان. ( $p < 0.05$ ) + پایین‌تر بودن معنی‌دار در گروه معتاد کنترل نسبت به گروه‌های معتاد ورزیده سولفات منیزیم مصرف کرده و معتاد ورزیده و معتاد سولفات منیزیم مصرف کرده. ( $p < 0.01$ ) \* افزایش معنی‌دار آستانه‌ی درد در گروه معتاد ورزیده سولفات منیزیم مصرف کرده نسبت به معتاد سولفات منیزیم مصرف کرده. ( $p < 0.05$ ) # افزایش معنی‌دار آستانه‌ی درد در گروه معتاد ورزیده نسبت به گروه کنترل سالم. ( $p < 0.05$ ) \$ افزایش معنی‌دار آستانه‌ی درد در گروه‌های معتاد ورزیده و معتاد ورزیده سولفات منیزیم مصرف کرده نسبت به گروه معتاد سولفات منیزیم مصرف کرده (کنترل سالم (C)، کنترل معتاد (A)، معتاد سولفات منیزیم مصرف کرده (Mg-A)، معتاد ورزیده (E-A) و معتاد ورزیده سولفات منیزیم مصرف کرده (Mg-E-A)).

را نشان داد ( $p < 0.01$ ). آستانه‌ی درد در گروه‌های معتاد سولفات منیزیم مصرف کرده ( $p < 0.05$ ) و معتاد ورزیده، معتاد ورزیده سولفات منیزیم مصرف کرده نسبت به گروه معتاد کنترل افزایش معنی‌داری را نشان داد ( $p < 0.01$ ). آستانه‌ی درد در گروه معتاد ورزیده سولفات منیزیم مصرف کرده نسبت به گروه معتاد سولفات منیزیم مصرف کرده افزایش معنی‌داری را نشان داد ( $p < 0.05$ ). در تست پنجم (۲۴ ساعت پس از تزریق نالوکسان) آستانه‌ی درد در همه گروه‌ها نسبت به گروه کنترل سالم افزایش معنی‌داری را نشان داد ( $p < 0.01$ ). آستانه‌ی درد در گروه‌های معتاد سولفات منیزیم مصرف کرده ( $p < 0.05$ ) و معتاد ورزیده، معتاد ورزیده سولفات منیزیم مصرف کرده نسبت به گروه معتاد کنترل افزایش معنی‌داری را نشان داد ( $p < 0.01$ ). آستانه‌ی درد در گروه معتاد ورزیده سولفات منیزیم مصرف کرده نسبت به گروه معتاد سولفات منیزیم مصرف کرده افزایش معنی‌داری را نشان داد ( $p < 0.05$ ). (نمودار ۲).

در پایان هفته‌ی ششم در تست اول (قبل از تزریق نالوکسان) آستانه‌ی درد در گروه‌های معتاد کنترل و معتاد سولفات منیزیم مصرف کرده و معتاد ورزیده سولفات منیزیم مصرف کرده نسبت به گروه کنترل سالم افزایش معنی‌داری را نشان داد ( $p < 0.01$ ). آستانه‌ی درد در گروه‌های معتاد ورزیده ( $p < 0.01$ ) و معتاد سولفات منیزیم مصرف کرده ( $p < 0.05$ ) نسبت به گروه معتاد کنترل افزایش معنی‌داری را نشان داد. در تست دوم (نیم ساعت پس از تزریق نالوکسان) بین آستانه‌ی درد در گروه‌های مختلف هیچ اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد. در تست سوم (یک ساعت پس از تزریق نالوکسان) آستانه‌ی درد در گروه‌های معتاد سولفات منیزیم مصرف کرده، معتاد ورزیده و معتاد ورزیده سولفات منیزیم مصرف کرده نسبت به گروه کنترل سالم افزایش معنی‌داری را نشان داد ( $p < 0.05$ ). در تست چهارم (شش ساعت پس از تزریق نالوکسان) آستانه‌ی درد در تمامی گروه‌ها نسبت به گروه کنترل سالم افزایش معنی‌داری



**نمودار (۲):** مقایسه‌ی آستانه درد در پایان هفته‌ی ششم در بین گروه‌های مختلف. مقادیر به صورت  $Mean \pm SEM$  نمایش داده شده است. ( $p < 0.05$ )<sup>+</sup> افزایش معنی‌دار آستانه‌ی درد در گروه‌های معتاد کنترل و معتاد سولفات منیزیم مصرف کرده و معتاد ورزیده سولفات منیزیم مصرف کرده نسبت به گروه کنترل سالم. ( $p < 0.05$ )<sup>\*</sup> افزایش معنی‌دار آستانه‌ی درد در گروه‌های معتاد ورزیده و معتاد سولفات منیزیم مصرف کرده نسبت به گروه معتاد سولفات منیزیم مصرف کرده. ( $p < 0.05$ )<sup>+</sup> افزایش معنی‌دار آستانه‌ی درد در گروه معتاد ورزیده و معتاد سولفات منیزیم مصرف کرده و معتاد ورزیده سولفات منیزیم مصرف کرده نسبت به گروه معتاد سولفات منیزیم مصرف کرده. ( $p < 0.05$ )<sup>§</sup> افزایش معنی‌دار آستانه‌ی درد در گروه معتاد ورزیده سولفات منیزیم مصرف کرده نسبت به گروه معتاد سولفات منیزیم مصرف کرده (کنترل سالم (C)، کنترل معتاد (A)، معتاد سولفات منیزیم مصرف کرده (Mg-A)، معتاد ورزیده (E-A) و معتاد ورزیده سولفات منیزیم مصرف کرده (Mg-E-A)).

معنی‌داری را نشان داد ( $p < 0.01$ ). آستانه‌ی درد در گروه‌های معتاد سولفات منیزیم مصرف کرده ( $p < 0.05$ ) و معتاد ورزیده، معتاد

در پایان هفته‌ی نهم، در تست اول (قبل از تزریق نالوکسان) آستانه‌ی درد در کلیه گروه‌ها نسبت به گروه کنترل سالم افزایش

مصرف کرده، معنادار ورزیده، معنادار ورزیده سولفات منیزیم مصرف کرده نسبت به گروه کنترل سالم افزایش معنی داری را نشان داد ( $p < 0.01$ ). آستانه‌ی درد در گروه‌های معنادار سولفات منیزیم مصرف کرده ( $p < 0.05$ ) و معنادار ورزیده، معنادار ورزیده سولفات منیزیم مصرف کرده نسبت به گروه معنادار کنترل افزایش معنی داری را نشان داد ( $p < 0.01$ ).

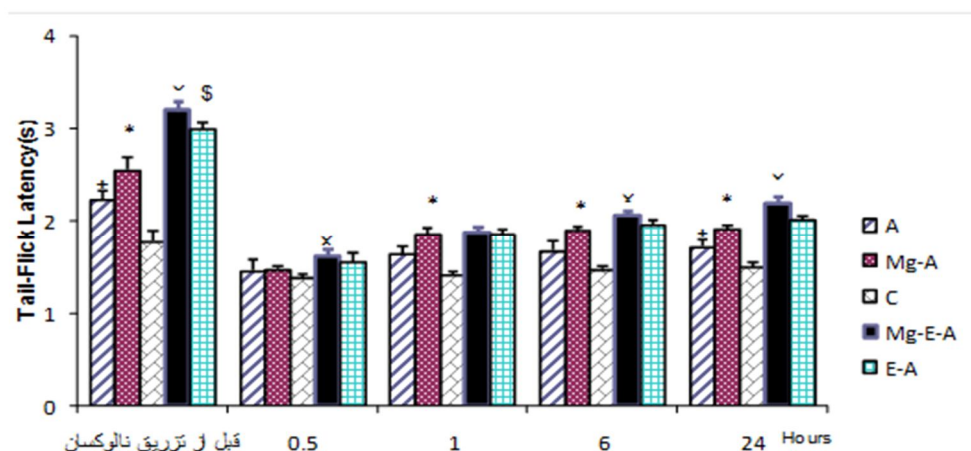
در تست پنجم (۲۴ ساعت پس از تزریق نالوکسان) آستانه‌ی درد در گروه‌های معنادار کنترل و معنادار سولفات منیزیم مصرف کرده و معنادار ورزیده و معنادار ورزیده سولفات منیزیم مصرف کرده نسبت به گروه کنترل سالم افزایش معنی داری را نشان داد ( $p < 0.05$ ). آستانه‌ی درد در گروه‌های معنادار سولفات منیزیم مصرف کرده ( $p < 0.05$ ) و معنادار ورزیده، معنادار ورزیده سولفات منیزیم مصرف کرده نسبت به گروه معنادار کنترل افزایش معنی داری را نشان داد ( $p < 0.01$ ). آستانه‌ی درد در گروه معنادار سولفات منیزیم مصرف کرده نسبت به گروه معنادار کنترل افزایش معنی داری را نشان داد ( $p < 0.01$ ). آستانه‌ی درد در گروه معنادار ورزیده سولفات منیزیم مصرف کرده نسبت به گروه معنادار ورزیده سولفات منیزیم مصرف کرده نشان داد ( $p < 0.05$ ). (نمودار ۳).

ورزیده سولفات منیزیم مصرف کرده نسبت به گروه معنادار کنترل افزایش معنی داری را نشان داد ( $p < 0.01$ ). آستانه‌ی درد در گروه‌های معنادار ورزیده و معنادار ورزیده سولفات منیزیم مصرف کرده نسبت به گروه معنادار سولفات منیزیم مصرف کرده افزایش معنی داری را نشان داد ( $p < 0.01$ ).

در تست دوم (نیم ساعت پس از تزریق نالوکسان) تنها آستانه‌ی درد در گروه معنادار ورزیده سولفات منیزیم مصرف کرده نسبت به گروه کنترل سالم افزایش معنی داری را نشان داد ( $p < 0.05$ ).

در تست سوم (یک ساعت پس از تزریق نالوکسان) آستانه‌ی درد در گروه‌های معنادار کنترل ( $p < 0.05$ ) و معنادار سولفات منیزیم مصرف کرده، معنادار ورزیده، معنادار ورزیده سولفات منیزیم مصرف کرده نسبت به گروه کنترل سالم افزایش معنی داری را نشان داد ( $p < 0.01$ ). آستانه‌ی درد در گروه‌های معنادار سولفات منیزیم مصرف کرده و معنادار ورزیده و معنادار ورزیده سولفات منیزیم مصرف کرده نسبت به گروه معنادار کنترل افزایش معنی داری را نشان داد ( $p < 0.05$ ).

در تست چهارم (شش ساعت پس از تزریق نالوکسان) آستانه‌ی درد در گروه‌های معنادار کنترل ( $p < 0.05$ ) و معنادار سولفات منیزیم



**نمودار (۳):** مقایسه‌ی آستانه درد در پایان هفته‌ی نهم در بین گروه‌های مختلف. مقادیر به صورت  $\text{Mean} \pm \text{SEM}$  نمایش داده شده است. ( $p < 0.05$ ) \* پایین‌تر بودن معنی دار گروه کنترل سالم نسبت به سایر گروه‌ها در تست قبل از تزریق نالوکسان. ( $p < 0.05$ ) # پایین‌تر بودن معنی دار آستانه‌ی درد در گروه معنادار کنترل نسبت به گروه‌های معنادار ورزیده سولفات منیزیم مصرف کرده و معنادار ورزیده و معنادار سولفات منیزیم مصرف کرده. ( $p < 0.01$ ) \* افزایش معنی دار آستانه‌ی درد در گروه معنادار سولفات منیزیم مصرف کرده نسبت به معنادار سولفات منیزیم مصرف کرده. ( $p < 0.05$ ) # افزایش معنی دار آستانه‌ی درد در گروه معنادار ورزیده نسبت به گروه معنادار کنترل سالم. ( $p < 0.05$ ) \$ افزایش معنی دار آستانه‌ی درد در گروه‌های معنادار ورزیده و معنادار ورزیده سولفات منیزیم مصرف کرده نسبت به گروه معنادار سولفات منیزیم مصرف کرده (کنترل سالم (C)، معنادار سولفات منیزیم مصرف کرده (Mg-A)، معنادار ورزیده (E-A) و معنادار ورزیده سولفات منیزیم مصرف کرده (Mg-E-A).

## بحث و نتیجه‌گیری

مشخص شده که تمرین ورزشی با شدت بالا به مقدار زیادی سطوح بتا اندورفین پلازما را در کم‌تر از ۳۰ تا ۶۰ ثانیه بالا می‌برد

یا سایر اویپات‌ها فعال می‌شوند را تحت تأثیر قرار می‌دهد و در نتیجه میل به مرفین خارجی کاهش می‌یابد. همچنین تمرینات ورزشی با تنظیم کاهشی و کاهش حساسیت گیرنده‌های اپیوئیدی منجر به آزادسازی اپیوئیدهای درون‌زاد گشته که باعث کاهش علائم وابستگی به اعتیاد می‌گردد (۱۷). در نتیجه، این مکانیسم‌ها به افزایش آستانه‌ی درد منتهی می‌گردد.

همان‌طور که مشخص شد آستانه‌ی درد در موش‌های معتاد ورزیده بعد از گذشت ۶ و ۲۴ ساعت بعد از تزریق به‌طور معنی‌داری افزایش یافت که این نتیجه با نتایج مطالعات قبلی هم‌خوانی ندارد شاید علت متفاوت بودن، شدت، مدت و فواصل زمان‌های اندازه‌گیری آستانه‌ی درد بکار گرفته شده در این تحقیق و یا متفاوت بودن پروتکل ورزشی مورد استفاده بوده باشد. چراکه در هیچ تحقیقی تمرینات طولانی‌مدت مقاومتی ۹ هفته‌ای استفاده نشده است. ماش و کانارک (۲۰۰۱) نشان دادند که شدت و مدت‌زمان ورزش و فعالیت بدنی در چگونگی تأثیرات مغزی آن و مسیرهایی که فعال می‌سازد، نقش تعیین‌کننده‌ای داشته است (۱۸). گزارش شده است که ورزش و فعالیت بدنی، تولید مرفین طبیعی با منشأ (بتا اندورفین) را در مغز ۳۰ دقیقه بعد از شروع ورزش به‌طور محسوسی افزایش می‌دهد که با اثر به گیرنده‌های مغزی خود با مکانیسم مشابه، همان اثر خوشایند و سرخوشی متعاقب مصرف مرفین یا مواد افیونی دیگر را پدید می‌آورد (۱۹، ۲۰) که این با افزایش آستانه‌ی درد قبل از تزریق نالوکسان در مطالعه‌ی حاضر هم‌خوانی دارد.

در پایان هفته‌های سوم، ششم و نهم در تست نیم ساعت پس از تزریق نالوکسان غالباً بین آستانه‌ی درد در گروه‌های مختلف اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد که به نظر می‌رسد مکانیزم دخیل در این مورد اثرات آنتاگونیست نالوکسان هیدروکلراید بر گیرنده‌های اپیوئیدی باشد. لت و همکاران (۲۰۰۲) گزارش کرده‌اند که در موش‌هایی که پس از ورزش نالوکسان دریافت کرده‌اند، علائم سندرم ترک به‌طور خفیف قابل مشاهده است که با نتایج حاصل از اندازه‌گیری‌های نیم ساعت پس از تزریق نالوکسان هم‌خوانی دارد (۲۱). در تست یک ساعت پس از تزریق نالوکسان و با کم شدن اثرات نالوکسان روند افزایش آستانه‌ی درد ادامه یافت و در گروه معتاد ورزیده نیز آستانه‌ی درد بالاتری از گروه کنترل سالم و همچنین آستانه‌ی درد در گروه‌هایی که سولفات منیزیم دریافت کرده بودند نسبت به گروه کنترل سالم بالاتر بود. نتایج به‌دست آمده مبین اثر بیشتر ورزش مقاومتی نسبت به اثر ضد دردی سولفات منیزیم خوراکی می‌باشند که این اثر در تمرین ورزشی هواری در مطالعه قبلی ما مشاهده نشد شاید به دلیل ماهیت و شدت بیشتر تمرین ورزشی بوده باشد زیرا مشخص شده است که ورزش برخی از همان مسیرهای عصبی و مکانیسم‌های مغزی که به‌وسیله مرفین

(۱۰) از طرفی گزارش شده است که تمرین‌های ورزشی در شدت‌های بالا، اثرات ضد دردی نسبتاً خوبی برای مدت ۴۰ تا ۵۰ دقیقه دارند (۱۱، ۱۲). از طرف میزان دریافت منیزیم کافی ارتباط زیادی با ورزش و فعالیت بدنی دارد. منیزیم در فرایندهای بسیاری که بر عملکرد عضلانی تأثیر می‌گذارد از جمله اکسیژن مصرفی، تولید انرژی و تعادل الکترولیت درگیر است. بدین ترتیب ارتباط بین منیزیم پایه و ورزش به‌طور معنی‌داری در تحقیقات پذیرفته شده است (۱۱). در تحقیق حاضر، ۹ هفته تمرین قدرتی با وزنه روی نردبان ۲۴ پله‌ای باعث بالا رفتن آستانه درد موش‌های معتاد در سندرم ترک شد. بارسلومو و همکارانش (۱۹۹۸)، تأثیر ۲۰ دقیقه ورزش مقاومتی بر روی آستانه‌ی درد فشاری و مقاومت به درد را ارزیابی کردند. مقاومت درد فشاری به‌طور معنی‌داری در گروه ورزشکار در قیاس با گروه کنترل بالاتر بود، درحالی‌که آستانه‌ی درد تغییر قابل‌ملاحظه‌ای نداشت (۱۳). کولتین و همکارانش (۱۹۹۸)، تأثیر تمرینات مقاومتی را بر کاهش درد ناشی از ورزش بررسی کردند. تمرین مقاومتی شامل ۴۵ دقیقه لیفت (بالا کشیدن)، ۳ ست، ۱۰ تکرار با ۷۵٪ IRM شخصی بود. درحالی‌که گروه کنترل ۴۵ دقیقه آرام در آزمایشگاه نشستند. آستانه‌ی درد فشاری بلافاصله قبل از شروع تمرین، در حین تمرین (در دقایق ۵، ۱۵ و ۲۰ دقیقه) اندازه‌گیری شد. آستانه‌ی درد به‌طور معنی‌داری در ۵ دقیقه اول بالا رفت درحالی‌که تا دقایق ۱۵ تا ۲۰ به حالت پایه برگشت. نهایتاً آستانه‌ی درد فشاری تغییر قابل‌ملاحظه‌ای نداشت (۱۴). کوزک و همکارش (۱۹۹۵)، آستانه‌ی درد فشاری را در تحقیقی که از ورزش ایزومتریک استفاده کرد، اندازه‌گیری کردند. آستانه‌ی درد فشاری قبل، در طی تمرینات ایزومتریک (هر ۳۰ ثانیه یک‌بار) و در پایان تمرینات و ۵ دقیقه پس از تمرینات اندازه‌گیری شد. آستانه‌ی درد به‌طور معنی‌داری در حین تمرینات بالا رفت و در طی ۵ دقیقه ریکاوری بالا ماند (۱۵).

افزایش آستانه درد در فعالیت‌های مقاومتی دارای معیارهایی می‌باشد. شدت فعالیت مقاومتی در پژوهش‌هایی که منجر به هیپوآلژزی نشده‌اند کم‌تر از ۸۰ درصد یک تکرار بیشینه بوده است و از طرفی فعالیت بالاتنه می‌تواند فشارخون را سریع‌تر افزایش دهد که این دلایل می‌تواند، علت تفاوت در نتایج پژوهش‌های مختلف باشد (۱۶). نتایج تحقیق حاضر حاکی از آن است که آستانه‌ی درد در هر دو گروه معتاد ورزیده و معتاد کنترل قبل از تزریق نالوکسان در پایان هفته‌های سوم، ششم و نهم افزایش معنی‌داری داشته است که البته این افزایش در معتاد ورزیده بیشتر از معتاد کنترل بوده است که شاید دلیل آن این است که این افزایش بیشتر به علت خود تمرینات ورزشی بوده باشد زیرا مشخص شده است که ورزش برخی از همان مسیرهای عصبی و مکانیسم‌های مغزی که به‌وسیله مرفین

منیزیم یکی از آنتاگونیست‌های گیرنده ان متیل دی اسپاراتات (NMDA) است و با مهار کانال‌های کلسیمی و مهار انتقال کلسیم به داخل سلول‌ها، باعث بالا رفتن آستانه‌ی درد می‌شود. بدین ترتیب هنگامی که اثرات سولفات منیزیم با تأثیرات فعالیت ورزشی همراه شود بیشترین تأثیر را بر آستانه درد می‌گذارد. در مطالعات مختلف نشان داده شده است که نالوکسان با دوز کافی قادر به حذف اثر ضددردی ورزش نیست که مبین درگیری سیستم غیر اپیوئیدی در افزایش آستانه درد می‌باشد (۳۰). به‌رحال نوروشیمی خاص اثرات ضد دردی غیر اپیوئیدی ورزش هنوز به‌طور کامل مشخص نشده (۳۱). اخیراً تغییر در فعالیت گیرنده‌های NMDA به‌طور مستقیم توسط ورزش را در این مکانیسم دخیل می‌دانند که نتیجه این تحقیق تاحدودی این مکانیسم را تأیید می‌کند به‌رحال این موضوع نیاز به مطالعه بیشتری دارد.

درمجموع کل یافته‌های تحقیق مؤید تأثیر ورزش‌های مقاومتی و مصرف سولفات منیزیم خوراکی بر آستانه‌ی درد موش‌های معتاد در سندرم ترک می‌باشد و البته در این روند اثرات ورزش مقاومتی نسبت به مصرف MgSO<sub>4</sub> چشمگیرتر بود و بنابراین در صورت تأیید سایر منابع علمی می‌تواند به‌عنوان یک روش درمانی مؤثر در سندرم ترک، مورداستفاده قرار گیرد.

### تشکر و قدردانی

از حوزه‌ی معاونت پژوهشی دانشگاه بوعلی سینا به دلیل حمایت مالی این تحقیق در قالب گرنت پژوهشی تقدیر و تشکر به عمل می‌آید.

### References:

1. Koltyn KF. Analgesia following exercise, a review. *Sports Med* 2000;29: 85-98.
2. Naderi A, Alaei H, Sharifi MA, Hoseini M. The comparison between effect of short-term and mid-term exercise on the enthusiasm of the male rat to self-administratormorphin. *Iran J Basic Med Sci* 2007;32: 272-80.
3. Saadipour KH, Sarkaki AR, Badavi M, Alaei H. Effect of short-term forced exercise on naloxone induced withdrawal symptoms in morphine addicted male rats. *J Armaghane danesh* 2007; 4: 73-80. (Persian)

نقش مهمی در حساسیت‌زایی مرکزی (central sensitization) در سیستم اعصاب مرکزی ایفا می‌کند و اثرهای این یون آنتاگونیست اثرهای منیزیم است (۲۲). مکانیسم اثر کاهش دردی منیزیم احتمالاً مداخله با کانال‌های کلسیم و گیرنده‌های NMDA می‌باشد. مکانیسم کاهش درد توسط آنتاگونیست‌های NMDA با جلوگیری از حساس شدن مرکزی درد صورت می‌گیرد و مکانیسم دیگر نقش آن در کاهش رهایش کاتکولامین‌ها با تحریک سمپاتیکی می‌باشد (۲۳). مطالعات دیگری هم به این موضوع پرداخته‌اند که سولفات منیزیم با سازوکارهای‌های مختلفی منجر به کاهش درد می‌شوند (۲۴-۲۸). لازم به ذکر است در اغلب اندازه‌گیری‌های آستانه‌ی درد در پایان هفته‌های سوم، ششم و نهم اثرات مصرف سولفات منیزیم خوراکی بر آستانه‌ی درد مشهود است که با مبانی تئوری این پژوهش و اثر سولفات منیزیم خوراکی بر جریان کلسیم به درون سلول و همچنین بلوکه نمودن گیرنده‌های NMDA همسو می‌باشد (۲۹). در موش‌های معتاد کنترل، معتاد سولفات منیزیم مصرف کرده، معتاد ورزیده و معتاد ورزیده سولفات منیزیم مصرف کرده مشاهده شد که آستانه‌ی درد در پایان هفته‌های سوم، ششم و نهم در تست قبل از تزریق نالوکسان به‌طور معنی‌داری نسبت به گروه کنترل سالم افزایش نشان داد که این نتایج با نتایج تحقیق کوزک و همکارش هم‌خوانی داشت.

در تحقیق حاضر، بیشترین تأثیر بر آستانه درد هنگامی است که ورزش قدرتی و سولفات منیزیم خوراکی با هم استفاده شده‌اند. چون ورزش باعث افزایش اپیوئیدهای درون‌زا می‌شود و از طرفی افزایش اپیوئیدهای درون‌زا با افزایش آستانه درد همراه است و همچنین به علت تأثیر کاهش درد سولفات منیزیم و چون سولفات

4. Schwarz L, Kindermann W. Changes in beta-endorphin levels in response to aerobic and anaerobic exercise. *Sports Med* 1992;13(1): 25-36.
5. Nielsen FH, Lukaski HC. Update on the relationship between sexual dysfunction and lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia. *Curr Opin Urol* 2006; 16(1): 11-9.
6. Mert T, Gunes Y, Ozcengiz D, Gunay I. Magnesium modifies fentanyl-induced local antinociception and hyperalgesia. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2009; 380(5): 415-20.
7. James MF. Magnesium in obstetrics. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2010; 24(3): 327-37.

8. Thompson SW, Moscicki JC, DiFazio CA. The anesthetic contribution of magnesium sulphate and ritodrine hydrochloride in rats. *Anesth Analg* 1988; 67(1): 31-4.
9. Huang HK, Shyu BC. Differential stress effects on responses to noxious stimuli as measured by tail flick latency and squeak threshold in rats. *Acta Physiol Scand* 1987;12: 401-6.
10. Sforzo GA. Opioids and Exercise An Update. *Sports Med* 1988;7: 109-24.
11. Hoffman MD, Lee J, Zhao H, Tsodikov A. Pain perception after running a 100-mile ultramarathon. *Arch Phys Med Rehabil* 2007; 88: 1042-8.
12. Hoffman MD, Shepanski MA, MacKenzie SP, Clifford PS. Experimentally-induced pain perception is acutely reduced by aerobic exercise in persons with chronic low back pain. *J Rehabil Res Dev* 2005; 42: 183-90.
13. Bartholomew JB, Lewis BP, Linder DE, Cook DB. Post exercise analgesia: replication and exercise. *J Sport Sci* 1998; 14: 329-34.
14. Koltyn KF, RW Arbogast. Perception of Pain after resistance exercise. *Br J Sports Med* 1998; 32: 20-24.
15. Kosek E, Ekholm J. Modulation of pressure pain thresholds during and following isometric contraction. *Pain* 1995; 61: 481-6.
16. Arazi H, Afkhami M. Effects of Acute Resistance Exercise on Blood Pressure and Pain Threshold in Type 2 Diabetic Overweight Patients. *Knowledge Health* 2013; 8(2): 57-61. (Persian)
17. Yadegari F, Heidarianpour A, Nazem F. Effects of regular swimming exercise on the pain threshold following withdrawal syndrome in morphine-dependent rats. *Physiol Pharmacol* 2011; 15 (2): 288-94.
18. Mathes WF, Kanarek RB. Chronic running Wheel activity attenuates the antinociceptive actions of morphine and morphine-6-glucuronide administration into the periaqueductal gray in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2006; 78: 854-9.
19. Alaei H, Borjeian L, Azizi M, Orian S, Pourshanazari A, Hanninen O. Treadmill running reverses retention deficit induced by morphine. *Eur J Pharmacol* 2006; 5361: 138-41.
20. AziziMalekabadi 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; 28: 252-62.
21. Lett B, Grant VL, Koh M T, 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.
22. Koinig H, Wallner T, Marhofer P, Andel H, Hörauf K, Mayer N. Magnesium sulfate reduces intra- and postoperative analgesic requirements. *Anesth Analg* 1998; 87 (1): 206-10.
23. Taheri A, Haryalchi K, Mansour Ghanaie M, HabibiArejan N. Effect of Low-Dose (Single-Dose) Magnesium Sulfate on Postoperative Analgesia in Hysterectomy Patients Receiving Balanced General Anesthesia. *Anesthesiol Res Pract* 2015;30: 61-45.
24. James MF, Beer RE, Esser JD. Intravenous magnesium sulfate inhibits catecholamine release associated with tracheal intubation. *Anesth Analg* 1989; 68 (6): 772-6.
25. Wilder OH, Arendt-Nielsen L, Gäumann D, Tassonyi E, Rifat KR. Sensory changes and pain after abdominal hysterectomy: a Comparison of anesthetic supplementation with fentanyl versus magnesium or ketamine. *Anesth Analg* 1998; 86 (1): 95-101.
26. Durmus M, But AK, Erdem TB, Ozpolat Z, Ersoy MO. The effects of magnesium sulphate on sevoflurane minimum alveolar concentrations and haemodynamic responses. *Eur J Anaesthesiol* 2006;23 (1): 54-9.



27. Beattie WS, Elliot RF. Magnesium supplementation reduces the risk of arrhythmia after cardiac surgery. *Evid Based Cardiovasc Med* 2005; 9 (1): 82-5.
28. Hornestam B. Adding magnesium sulfate to usual care may improve rate and rhythm control for people with rapid atrial fibrillation. *Evid Based Cardiovasc Med* 2005; 9 (3): 168-71.
29. MacDermott AB, Mayer ML, Westbrook GL, Smith SJ, Barker JL. NMDA-receptor activation increases cytoplasmic calcium concentration in cultured spinal cord neurons. *Nature* 1986; 321: 519-22.
30. Tsuyoshi A, Yuji I, Norio M. Withdrawal from chronic morphine administration causes prolonged enhancement of immobility in rat forced swimming test. *Psychopharmacology* 2001; 157: 217-20.
31. McEwen BS. Effects of adverse experiences for brain structure and function. *Biological Psychiat* 2000; 48: 721-31.

## EFFECT OF RESISTANCE EXERCISE ALONE AND IN COMBINATION WITH ORAL MAGNESIUM SULFATE ON PAIN THRESHOLD OF MORPHINE DEPENDENT RATS FOLLOWING WITHDRAWAL SYNDROME

Ghobad Parvareh<sup>1</sup>, Ali Heidarianpour<sup>2\*</sup>

Received: 14 Jan, 2017; Accepted: 12 Mar, 2017

### Abstract

**Background & Aims:** Many evidences show that regular resistance exercise training can increase activity and release of opioids in the CNS. Also it is known that as the body needs magnesium sulfate antagonist of N-methyl-D-aspartate receptor as a pain reliever, it increases resistance exercise. In this research, the effect of resistance exercise and oral magnesium sulfate on pain threshold of morphine dependent rats following withdrawal syndrome was investigated.

**Materials & Methods:** In this study male Wistar rats weighting  $200 \pm 10$ g,  $n=35$  were randomly divided into five groups (addicted: A, Mg treatment; addicted: Mg-A; exercised addicted: EA, Mg treatment; exercised addicted: Mg-E-A; and Control: C). Morphine sulfate 0.4 grams per liter was added to the animals water and after 21 days they were addicted to morphine. Animals were submitted to resistance exercise training and magnesium sulfate (10 grams/liter) for 9 weeks; they initially were trained climbing on 24 steps ladder with 20 percent of body weight (four sets with three repeated) weighting gradually were increased to 160 percent body weight in the 9th week. At the end of each three weeks of exercise protocol (3rd, 6th, 9th), we injected naloxone hydrochloride (3mg/kg.ip). The tail-flick test was used to assess the effects of training on nociceptive threshold at before, 0.5, 1, 6 and 24 hours after naloxone hydrochloride injection. In addition, pain threshold was measured in animals before Naloxone hydrochloride injection. Analysis of variance with repeated measures (with the software SPSS 20) were used to analyze the data.

**Results:** Hyperalgesia following withdrawal syndrome decreased significantly by regular resistance exercise and magnesium sulfate in morphine dependent rats. Our results also showed that the effect of exercise was higher than magnesium sulfate on the pain threshold. Concurrent effects of regular resistance exercise and magnesium sulfate on thermal pain threshold were significantly higher than the effect of each on the pain threshold in morphine dependent rats ( $P < 0.05$ ).

**Conclusion:** Our results showed regular resistance exercise and magnesium sulfate have analgesic property in morphine withdrawal-induced hyperalgesia in rats. Therefore, it can be used for the treatment/management of painful conditions.

**Keywords:** Addiction, Withdrawal syndrome, Magnesium sulfate, Resistance training, Pain threshold

**Address:** Faculty of Physical Education and Sport Sciences, Bu Ali Sina University, Hamedan, Iran

**Tel:** +988138381422

**Email:** heidarian317@gmail.com

SOURCE: URMIA MED J 2017; 28(2): 154 ISSN: 1027-3727

<sup>1</sup> MSc of Exercise Physiology, Physical Education and Sport Sciences Faculty, Bu Ali Sina University, Hamedan, Iran

<sup>2</sup> Associate Professor, Physical Education and Sport Sciences Faculty, Bu Ali Sina University, Hamedan, Iran (Corresponding Author)