

تأثیر تمرین هوازی بر تمایل به مصرف مورفین در موش صحرایی نر

سمیه احمدی^۱، مهدی کارگرفرد^۲، حجت‌اله علایی^۳

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: تحقیقات متعددی بیان می‌دارد که عوامل گوناگونی نظیر ورزش، بر ایجاد و استمرار اعتیاد تأثیر به‌سزایی دارند. کاربرد ورزش با نوع و مدت زمان‌های مختلف، اثرات متفاوتی را نشان داده است. از این رو، در مطالعه‌ی حاضر تأثیر ۴ هفته تمرین هوازی بر تمایل به مصرف مورفین در موش صحرایی ارزیابی شد.

روش‌ها: این مطالعه بر روی ۲۴ رت نر نژاد ویستار انجام شد که به ۴ گروه سالی، مورفین، سالی، ورزش و مورفین-ورزش تقسیم شدند. ابتدا موش‌ها آموزش داده شدند تا با فشار دادن پدال دستگاه خود تزریقی، غذا دریافت کنند. پس از بی‌هوشی، ورید ژوگولار کانوله شد. رت‌ها بعد از بهبودی، هر روز دو ساعت به مدت ۱۱ روز داخل دستگاه قرار داده شدند که ۶ روز اول با محدودیت غذا و ۵ روز آخر بدون محدودیت غذا بود. گروه‌های ورزش قبل از جراحی به مدت ۴ هفته روی تردمیل دویدند. در پایان، تعداد پدال‌های فشار داده شده ثبت و ارزیابی شد. سپس، در روز یازدهم علایم ترک اعتیاد اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: تفاوت معنی‌داری در علایم ترک و تعداد پدال‌های فعال در گروه‌های مختلف وجود داشت ($P < 0.05$)، اما در تعداد پدال‌های غیر فعال بین گروه‌ها، اختلاف معنی‌دار مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: تمرین هوازی می‌تواند از میزان تمایل به مصرف مورفین جلوگیری کند و علایم ترک را کاهش دهد. با توجه به این که سیستم دوپامین در اعتیاد نقش مهمی دارد، احتمال می‌رود ورزش از این طریق اثرات خود را اعمال کرده باشد.

واژگان کلیدی: تمرین هوازی، تمایل به مورفین، موش صحرایی

ارجاع: احمدی سمیه، کارگرفرد مهدی، علایی حجت‌اله. تأثیر تمرین هوازی بر تمایل به مصرف مورفین در موش صحرایی نر. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۵؛ ۳۴ (۳۹۴): ۹۳۲-۹۲۷

مقدمه

سیستم پاداش مغز است و به طور تقریبی، تمام مواد اعتیادآور از طریق تغییر در سیستم دوپامینرژیک و گلوتاماترژیک ایجاد می‌گردد. در هنگام ترک اعتیاد، افزایش ترشح گلوتامات و دوپامین، باعث بروز علایم سندرم ترک می‌شود (۱). دوپامین، مهم‌ترین ماده‌ای است که بر سیستم پاداش تأثیر دارد و می‌توان گفت که اصلی‌ترین عامل در ایجاد لذت و سرخوشی توسط این سیستم به وجود می‌آید. بیشترین غلظت این ماده، توسط سیستم دوپامینرژیک آزادسازی می‌شود و اغلب داروهای اعتیادآور، با افزایش سطح دوپامین در مغز موجب اعتیاد می‌شوند (۲).

گزارش‌های بسیاری در رابطه با نقش درمانی ورزش در معالجه و حتی پیش‌گیری از بسیاری بیماری‌ها، از درمان افسردگی تا بهبود حافظه در بیماران مبتلا به آلزایمر، ارائه شده است. بیشتر پژوهش‌ها در این زمینه، بر روی تمرین بدنی دویدن تمرکز دارند (۳). ورزش اثرات ضد

اعتیاد، یکی از معضلات و نگرانی‌های عمده‌ی جهان امروز است (۴). امروزه، پژوهشگران اعتیاد را یک بیماری با تغییرات مولکولی و فیزیولوژیک توصیف می‌کنند که عوامل متعددی از جمله عوامل ژنتیک و فیزیولوژیک و نیز عوامل محیطی در آن سهیم هستند (۵). مکانیسم دقیق وابستگی به مواد مخدر و سندرم قطع مصرف، هنوز به درستی شناخته نشده است. در دهه‌ی اخیر، مطالعات وسیع الکتروفیزیولوژی و نوروسایکولوژی مؤید این نظریه است که نوروترانسمیترهای متعددی در ایجاد سیستم‌های رفتارهای پاداشی، دخالت دارند، که از آن جمله می‌توان سیستم‌های دوپامینرژیک، گابائترژیک، گلوتاماترژیک، سروتونرژیک، آدرنرژیک و پپتیدهای اوپیوئیدی آندوژن را نام برد (۶). تحقیقات نشان می‌دهد که دوپامین، میانجی عصبی اصلی در

۱- کارشناسی ارشد، گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده‌ی علوم ورزشی، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران

۲- استاد، گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده‌ی علوم ورزشی، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران

۳- استاد، گروه فیزیولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤو: مهدی کارگرفرد

هفته آشناسازی با تردمیل وارد شیوه‌نامه‌ی اصلی شدند. شیوه‌نامه شامل دویدن روی تردمیل با رعایت اصل اضافه بار، ۵ روز در هفته از مدت ۱۰ دقیقه به ۵۰ دقیقه و سرعت تمرین از ۵ به ۲۰ متر/دقیقه رسید و به مدت ۴ هفته به طول انجامید (۱۱).

سپس، حیوانات با تزریق داخل صفاقی کلرال هیدرات ۱۰ درصد با دز ۴۵۰ میلی‌گرم/کیلوگرم بیهوش شدند. پس از تأیید بیهوشی، شکاف کوچکی در ناحیه‌ی گردن ایجاد و انتهای کاتتر داخل ورید ژوگولار خارجی در سمت راست ایجاد شد و طرف دیگر، کاتتر از پشت گردن خارج شد و در نهایت، سر کاتتر وریدی با استفاده از سیمان دندان پزشکی روی سر حیوان تثبیت شد (۱۳-۱۲، ۱۰). جهت جلوگیری از عفونت احتمالی به تمامی حیوانات جنتامایسین و سفازولین به ترتیب به مقادیر ۲۰ و ۲۵۰ میلی‌گرم/کیلوگرم به صورت عضلانی تزریق شد و پس از به هوش آمدن به قفس‌های انفرادی منتقل گردیدند (۱۲).

بعد از بهبودی، حیوان به مدت ۲۴ ساعت گرسنه نگه داشته شد. سپس، داخل دستگاه خود تزریقی به مدت ۱۱ روز قرار داده شد (۱۳). در پایان، تعداد پدال‌های فعال و غیر فعال که به وسیله‌ی رایانه ثبت شده بود، در هر گروه و بین گروه‌های مختلف، مقایسه شد (۱۴). لازم است اشاره شود که تعداد پدال فعال، بیانگر میزان تمایل به مصرف مورفین می‌باشد.

در پایان روز یازدهم، از آزمایش نالوکسان (Naloxan-HCL) شرکت تولید دارو استفاده شد. هر حیوان، ۰/۴ میلی‌گرم/میلی‌لیتر نالوکسان به صورت درون صفاقی دریافت کرد و سپس به مدت ۳۰ دقیقه، علائم ترک اعتیاد ارزیابی شد (۱۵). این علائم، شامل تعداد ایستادن روی دو پا، خاراندن بدن، دفع مدفوع، دندان قروچه و پریدن بود (۱۰).

میانگین تعداد پدال‌های فعال در هر گروه از طریق آزمون Paired t مقایسه گردید. تعداد پدال‌های فعال و غیر فعال در بین گروه‌ها در طی ۱۱ روز از طریق آزمون Repeated measure ANOVA مقایسه شد. علائم ترک اعتیاد با روش آماری One-way ANOVA، تحلیل و در صورت معنی‌داری، از آزمون Tukey استفاده شد. $P < 0/05$ به عنوان سطح معنی‌داری تلقی گردید و داده‌ها به صورت میانگین \pm خطای معیار نشان داده شدند.

یافته‌ها

تمرین هوازی در تمایل به مصرف مورفین مؤثر بود و به دنبال آن، علائم ترک را کاهش می‌داد؛ به طوری که در گروه سالیین، تعداد پدال‌های فعال ۵ روز آخر در مقایسه با ۶ روز به طور معنی‌داری کمتر بود ($P < 0/001$). همچنین، در گروه سالیین- ورزش بعد از ۴ هفته تمرین هوازی، کاهش معنی‌داری در تعداد پدال‌های فعال در ۵ روز آخر در مقایسه با ۶ روز اول مشاهده شد ($P < 0/010$)؛ اما در گروه مورفین، به طور معنی‌داری تعداد پدال‌های فعال ۵ روز آخر به

درد و گرایش به مواد اعتیادآور را کاهش می‌دهد. این فرضیه ارایه شده است که ورزش، باعث کاهش عملکرد مواد اعتیادآور در نتیجه‌ی گسترش تحمل متقابل بین مواد مخدر درون‌زا در هنگام ورزش و مواد مخدر با منشأ خارجی منتشر شده می‌شود (۷). همچنین، ورزش طولانی مدت و منظم، می‌تواند سیستم اپیوئیدی مرکزی را فعال کند و موجب تحریک رهایی اپیوئیدی درون‌زا و افزایش آستانه‌ی درد در انسان و هم در جانوران گردد (۸) و می‌تواند میزان آزادسازی بسیاری از نوروترانسمیترها نظیر دوپامین، گلوتامات، استیل‌کولین، سروتونین و اپیوئیدهای اندوژن را در مغز تغییر دهد (۹، ۶).

البته بیشتر تحقیقات، تأثیر ورزش منظم طولانی مدت و یا کوتاه مدت را بر روی خود تجویزی انواع مواد مخدر و علائم ترک مورد بررسی قرار داده‌اند، اما تحقیقات اندکی تأثیر تمرین هوازی میان مدت را بر روی تمایل به مصرف مورفین و به دنبال آن علائم ترک بررسی کرده‌اند. از این رو، در مطالعه‌ی حاضر اثر ۴ هفته تمرین هوازی بر روی تمایل به مصرف مورفین در موش صحرایی نر بررسی شد.

روش‌ها

این تحقیق تجربی بر روی موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار با وزن تقریبی ۳۰۰-۲۵۰ گرم انجام گرفت. حیوانات در مرکز تکثیر و پرورش حیوانات آزمایشگاهی انیستیتو پاستور کرج تکثیر و به دانشگاه علوم پزشکی اصفهان منتقل شدند و با شرایط محیطی مطابقت یافتند. حیوانات در محیطی با دمای ۲۴-۲۰ درجه‌ی سانتی‌گراد، رطوبت ۷۰-۴۰ درصد و چرخه‌ی ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی با غذا و آب کافی در لانه‌ی حیوانات نگهداری و به ۴ گروه شش‌تایی به شرح زیر تقسیم شدند:

۱- گروه سالیین: در این گروه، حیوانات به جای مورفین به وسیله‌ی پمپ دستگاه خود تزریقی، ۰/۱ میلی‌لیتر سالیین با هر پدال دریافت نمودند.

۲- گروه مورفین: در این گروه، حیوانات ۰/۱ میلی‌لیتر مورفین با غلظت ۵ میلی‌گرم با هر پدال دریافت نمودند.

۳- گروه سالیین- ورزش: در این گروه، ابتدا حیوانات به مدت ۴ هفته روی تردمیل دویدند، سپس، در ۱۱ روز پایانی مطابق با گروه ۱، سالیین دریافت کردند.

۴- گروه مورفین- ورزش: در این گروه، ابتدا حیوانات مطابق گروه ۳ ورزش نمودند، سپس مطابق با گروه ۲ مورفین دریافت کردند.

برای انجام فعالیت هوازی، از دستگاه تردمیل استفاده شد؛ به طوری که حیوانات گروه سالیین و مورفین طی دوره‌ی آزمایش، یک روز در میان ۱۰ دقیقه بر روی تردمیل خاموش قرار گرفتند تا همه‌ی گروه‌ها تحت شرایط یکسان قرار بگیرند (۱۰). گروه‌های ورزش بعد از یک

می‌دهد. بنابراین، کاهش علائم ترک در تحقیق حاضر، پس از ۴ هفته تمرین هوازی با این نتایج همخوانی دارد.

شماری از تحقیقات نشان داده‌اند که میزان و سطح مغزی نوروترانسمیترهای متعددی از جمله دوپامین در هنگام ورزش تغییر می‌کند (۱۳). سیستم دوپامینرژیک در ایجاد علائم ترک مورفین (۱۶)، وابستگی مورفین و همچنین، در ایجاد پاسخ‌های پاداش، تقویت و نیز دخالت آن در سوء مصرف دارو در مطالعات متعددی نشان داده شده است (۲۱-۲۲). Fontes-Ribeiro و همکاران، در تحقیق خود به این نکته اشاره داشتند که ورزش منظم و هوازی روی تردمیل به مدت ۸ هفته، با سوء مصرف دارو هم‌پوشانی دارد و این امر، به دلیل تأثیر ورزش بر روی سیستم دوپامینرژیک است (۲۳). بنابراین، نتایج این تحقیق همراه با نتایج مطالعات قبلی، به تأثیر احتمالی تمرین هوازی بر جلوگیری از میزان تمایل به مصرف مورفین و کاهش علائم ترک اشاره دارد و با توجه به این که سیستم دوپامینرژیک در اعتیاد و سیستم پاداش نقش مهمی دارد، شاید تمرین هوازی از این طریق، اثرات خود را اعمال کرده است و می‌تواند به عنوان یک عامل کمک‌کننده ارزشمند در درمان و بهبود وضعیت افراد معتاد مورد استفاده قرار گیرد.

تشکر و قدردانی

این پژوهش، با مساعدت و یاری گروه فیزیولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به انجام رسید. بدین‌وسیله، صمیمانه از حمایت‌های مادی و معنوی دانشکده پزشکی و نیز سرکار خانم دکتر راداحمدی و سرکار خانم علیزاده قدردانی می‌شود.

از این مدل برای بررسی تمایل به مصرف مورفین استفاده شد. یافته‌های به دست آمده نشان داد که ورزش هوازی، توانسته است با کاهش تعداد پدال‌های فعال، میزان وابستگی به مصرف مورفین و به دنبال آن علائم ترک را نیز کاهش دهد؛ به طوری که تعداد پدال‌های فعال و علائم ترک به جز پرش در گروه مورفین + ورزش نسبت به گروه مورفین به طور قابل ملاحظه‌ای کاهش یافته بود.

شواهد نشان می‌دهد که ورزش اثرات تشویقی در رت دارد و این اثرات تشویقی، از طریق سیستم اپیوئیدی میانجی‌گری می‌شود و ورزش حداقل بعضی از همان مسیرهایی را که به وسیله مورفین و سایر اپیوئیدها فعال می‌شوند، فعال می‌سازد (۱۷، ۱۴). بنابراین، احتمال می‌رود کاهش تمایل به مصرف مورفین در اثر ورزش که در مطالعه‌ی حاضر اثبات شده است، قسمتی مربوط به فعال شدن سیستم اپیوئیدی آندوژن باشد.

البته، انواع ورزش با طول زمان متفاوت، اثرات مختلفی بر روی میزان مصرف مورفین و دیگر اپیوئیدها اعمال کرده است؛ به طوری که در تحقیقات قبلی به این نکته اشاره شده است که ورزش میان مدت در مقایسه با ورزش کوتاه مدت، در کاهش میل به مصرف مورفین مؤثرتر بوده است (۱۸، ۱۱). ضمن این که در تحقیق اثبات شده است که فعالیت روی چرخ‌گردان به مدت ۶ هفته، میزان مصرف کوکائین را در رت‌های نر و ماده کاهش می‌دهد (۱۹). با توجه به این که در تحقیق حاضر ۴ هفته تمرین هوازی به کار گرفته شده و میزان مصرف مورفین کاهش داشته است، نتایج تحقیق حاضر همراه با نتایج قبلی، تأیید کننده‌ی این موضوع است. گزارش‌های قبلی، بیانگر این است که دویدن روی تردمیل (۱۶) و فعالیت ورزشی شنا (۲۰، ۸)، علائم ترک را در مقایسه با گروه‌های بی‌تحرك کاهش

References

- Shirsavar MH, Amirtash AM, Jalali S, Koushan M, Keavanlou F, Seyedahmadi M. Comparing the effectiveness of rehabilitation methods with and without exercise on quality of life and self-steam addicts. *J Sabzevar Univ Med Sci* 2013; 30(3): 292-301. [In Persian].
- Nestler EJ. Common molecular and cellular substrates of addiction and memory. *Neurobiol Learn Mem* 2002; 78(3): 637-47.
- Scott DJ, Heitzeg MM, Koeppe RA, Stohler CS, Zubieta JK. Variations in the human pain stress experience mediated by ventral and dorsal basal ganglia dopamine activity. *J Neurosci* 2006; 26(42): 10789-95.
- Saboori A, Nasimi A, Ghaderi-Pakdel F, Shyrpoor A, Ghol A. Lidocaine Injection into the VTA and heroine self-administration in rats. *Urmia Med J* 2006; 17(2): 114-21. [In Persian].
- Alaei H, Esmaeili M, Pourshanzari A, Ramshini E, Shams Ahmar F, Alaei S. Neurophysiology of addiction. Isfahan, Iran: Isfahan University of Medical Sciences p. 101-2; 2011. [In Persian].
- Meeusen R, Piacentini MF, De Meirleir K. Brain microdialysis in exercise research. *Sports Med* 2001; 31(14): 965-83.
- Mathes WF, Kanarek RB. Persistent exercise attenuates nicotine- but not clonidine-induced antinociception in female rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2006; 85(4): 762-8.
- Fadaei A, Miladi Gorji H, Makvand Hosseini S. Effects of regular swimming exercises on severity of naloxone- precipitated morphine withdrawal signs in rats. *Zahedan J Res Med Sci* 2013; 21(87): 54-62. [In Persian].
- McGovern MK. The effects of exercise on the brain [Online]. [cited 2005]; Available from: URL:

- <http://serendip.brynmawr.edu/bb/neuro/neuro05/web2/mmcgovern.html>
10. Sahraei H, Poorheidari G, Foadaddini M, Khoshbaten A, Asgari A, Noroozadeh A, et al. Effects of nitric oxide on morphine self-administration in rat. *Pharmacol Biochem Behav* 2004; 77(1): 111-6.
 11. Naderi A, Alaei H, Sharifi MR, Hoseini M. The comparison between effect of short-term and mid-term exercise on the enthusiasm of the male rats to self-administer morphine. *Iran J Basic Med Sci* 2007; 9(4): 272-80. [In Persian].
 12. Yosefi M, Reisi P, Alaei H, Pilehvarian AA. Effect of exercise on learning and memory in rats after intracerebroventricular injection of streptozotocin. *J Isfahan Med Sch* 2011; 29(151): 1083-90. [In Persian].
 13. Salehian O, Soori R, Hasan Z. The comparative study of effects endurance and training on HSP70 levels in Mice with breast cancer tumor. *Sport Physiology* 2012; 4(15): 109-20. [In Persian].
 14. Alaei H, Esmaeili M, Nasimi A, Pourshanazari A. Ascorbic acid decreases morphine self-administration and withdrawal symptoms in rats. *Pathophysiology* 2005; 12: 103-7.
 15. Saedi-Marghmaleki V, Alaei H, 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. [In Persian].
 16. Sarkaki A, Mohammadian M, Panahi M, Ahangarpour A, Fakher R. Effects of forced exercise on withdrawal syndrome, brain hippocampal neural count and serum corticosterone hormone level in morphine addicted male rats. *Jundishapur Sci Med J* 2012; 11(1): 11-25. [In Persian].
 17. Esmaeili M, GanjKhani M, Melati A, Rastak S. The effect of reversible locus coeruleus (LC) on I.V self-administration of morphine and morphine withdrawal syndrome (MWS) Signs in Rats. *J Zanjan Univ Med Sci* 2007; 15(59): 9-20. [In Persian].
 18. Hosseini M, Alaei HA, Naderi A, Sharifi MR, Zahed R. Treadmill exercise reduces self-administration of morphine in male rats. *Pathophysiology* 2009; 16(1): 3-7.
 19. Smith MA, Walker KL, Cole KT, Lang KC. The effects of aerobic exercise on cocaine self-administration in male and female rats. *Psychopharmacology (Berl)* 2011; 218(2): 357-69.
 20. Jalalvand A, Heidarianpour A, Almasi J. Acute effects of swimming exercise on withdrawal syndrome sign in morphine-dependent rats. *J Sabzevar Univ Med Sci* 2013; 20(3): 373-9. [In Persian].
 21. 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.
 22. Esch T, Stefano GB. The neurobiology of pleasure, reward processes, addiction and their health implications. *Neuro Endocrinol Lett* 2004; 25(4): 235-51.
 23. Fontes-Ribeiro CA, Marques E, Pereira FC, Silva AP, Macedo TR. May exercise prevent addiction? *Curr Neuropharmacol* 2011; 9(1): 45-8.

The Effect of Aerobic Exercise on Tendency to Consumption of Morphine in Male Rat

Somayeh Ahmadi¹, Mehdi Kargarfard², Hojatallah Alaei³

Original Article

Abstract

Background: Several investigations have suggested that many factors affect the creation and perpetuation of morphine addiction such as exercise. Applying exercise with different lengths and types showed different effects on this addiction. This study aimed to assess the influence of four weeks of aerobic exercise on the desire to consume morphine in male rats.

Methods: This study was done on 24 male wistar rats divided into 4 equal groups of saline, morphine, saline-exercise and morphine-exercise. At first, the rats were trained to receive small pellets with pressing active lever in self-administration apparatus. Then, all animals were anaesthetized and the jugular vein was cannulated. After recovery, the animals were placed into the self-administration apparatus 2 hours a day for 11 days. The first 6-days, animals were food-restricted and the later 5 days, were without food restriction. The exercise groups ran on the treadmill for 4 weeks before surgery. Finally, the numbers of lever pressing were recorded and evaluated. After 11 days, withdrawal symptoms were measured.

Findings: The number of active lever pressing, and withdrawal symptoms were significantly difference among the groups; but there was no significant difference in number of passive lever pressing between the groups ($P < 0.05$).

Conclusion: The results of this study showed that probably, aerobic exercise can prevent tendency to consumption of morphine and reduce withdrawal symptoms in rats. It is possible that exercise exerts the effect on morphine addiction via the dopamine system.

Keywords: Aerobic exercise, Tendency to morphine, Rat

Citation: Ahmadi S, Kargarfard M, Alaei H. **The Effect of Aerobic Exercise on Tendency to Consumption of Morphine in Male Rat.** J Isfahan Med Sch 2016; 34(394): 927-32.

1- Department of Sport Physiology, School of Sport Sciences, University of Isfahan, Isfahan, Iran

2- Professor, Department of Sport Physiology, School of Sport Sciences, University of Isfahan, Isfahan, Iran

3- Professor, Department of Physiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Mehdi Kargarfard, Email: m.kargarfard@spr.ui.ac.ir