مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی سمنان- جلد ۱۲، شماره ۱ (پیاپی ۳۷)، پائیز ۱۳۸۹

بررسی اثرات ورزش ارادی بر شدت علایم قطع مرفین ناشی از نالوکسان در موش‌های سفید آزمایشگاهی

حسین میلادی‌گرجی [۲و۱](M.Sc)، علی رشیدی‌پور [*۲](Ph.D)، یعقوب فتح‌اللهی [۱](Ph.D)، سعید سمنانیان [۱](Ph.D)، مازیار محمداخوان [۳](Ph.D)

۱- *دانشگاه تربیت مدرس، دانشکده علوم پزشکی، گروه فیزیولوژی*

۲ - *دانشگاه علوم پزشکی سمنان، مرکز تحقیقات و گروه فیزیولوژی*

۳- *دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، مرکز تحقیقات پوست بیمارستان شهدا، آزمایشگاه آنزیم و پروتئین‌ها*

چکیده

سابقه و هدف: : اعتیاد به عنوان یک اختلال مزمن، نیازمند درمان طولانی است. تا کنون، اکثر روش‌های درمانی کم اثر بوده‌اند. هدف این مطالعه بررسی اثر ورزش ارادی بر شدت علایم قطع مرفین در موش های سفید آزمایشگاهی بود.

مواد و روش‌ها: موش‌ها به صورت انفرادی در قفس‌های مجهز به چرخ گردان (مخصوص ورزش ارادی) قرار داده شدند و در مدت ۱۰ روز فعالیت ورزشی، هم‌زمان تزریق زیر جلدی مورفین (۱۰mg/kg) دو بار در روز با فاصله ۱۲ ساعت دریافت کردند. گروه‌های کنترل غیر ورزشی مرتبط، برای این مدت در قفس های فاقد چرخ گردان قرار داشتند و مرفین یا سالین دریافت می‌کردند. شدت وابستگی با قطع مورفین و تجویز نالوکسان هیدروکلراید (۲mg/kg) مطابق روش امتیازی تعدیل یافته Gellert-Holtzman بررسی شد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که میران فعالیت ورزشی (دویدن) دو گروه در مدت ۱۰ روز با هم تفاوت نداشت. علایم ترک شامل تعداد انقباضات شکمی، تعداد wet dog shakes ، از دست دادن وزن ۲۴ ساعته و نمره کل قطع مورفین در گروه ورزشی معتاد نسبت به گروه غیر ورزشی معتاد به میزان معنی داری کمتر بود (P=۰/۰۰۰۱).

نتیجه گیری: نتایج این مطالعه نشان داد که فعالیت فیزیکی میزان وابستگی به مرفین را کاهش دهد و از این رو، می‌تواند به عنوان یک روش پاداش طبیعی ، جایگزین سایر روش‌های درمانی شود.

واژه های کلیدی: مورفین، دویدن ارادی، علایم قطع ، نالوکسان، موش سفید آزمایشگاهی

مقدمه

اعتیاد به مواد مخدر به عنوان یک بیماری روانی در نظر گرفته می‌شود که با مبتلا کردن انسان‌های زیادی هزینه اقتصادی سنگینی به جامعه تحمیل می‌نماید [۱]. مصرف مداوم داروهای مخدر با برانگیختن مکانیسم‌های سازشی، تغییرات کوتاه مدت و نیز ماندگار در عمل‌کرد نورون‌ها و شبکه‌های عصبی حساس به اوپیوییدها ایجاد می‌کنند. ایجاد تحمل، وابستگی و حساس شدن نمونه‌هایی از مکانیسم‌های سازشی هستند [۲]. این تغییرات سبب می‌شود که افراد معتاد سال‌ها بعد از قطع مصرف، آسیب‌پذیر بمانند [۵،۴،۳،۱]. این تغییرات

* نویسنده مسئول، تلفن: ۰۲۳۱-۳۳۵۴۱۸۶ نمابر: ۰۲۳۱-۳۳۵۴۱۸۶ Email: rashidy-pour@sem-ums.ac.ir

این مقاله قسمتی از پایان نامه دوره دکتری آقای حسین میلادی گرجی می باشد.

تاریخ دریافت: ۱۳۸۹/۳/۱۶ تاریخ پذیرش: ۱۳۸۹/۴/۲۹

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-04-23]

ماندگار ایجاد شده در مغز و بر هم کنش بین داروهای اوپیوییدی و شکل‌پذیری سیناپسی در نواحی مختلف مغزی در ایجاد پدیده عود دارند [۶،۴].

مطالعات انجام شده نشان می‌دهد که در معرض قرار گرفتن مزمن با مواد مخدر در انسان همانند موش‌ها موجب کاهش خارها و شاخه‌های دندریتی و یا تخریب نورونی در بخش‌های مختلف مغزی می‌شوند [۱۰،۹،۸،۷]. این یافته‌ها نشان‌دهنده اثرات مختلف داروهای مورد سوء مصرف بر مکانیسم شکل‌پذیری سیناپسی ساختارهای عصبی است [۱۰]. پیدا کردن راه‌های موثر برای جلوگیری از تغییرات سیناپسی ناشی از داروهای مخدر، می‌تواند نقش مهمی در درمان و جلوگیری از عود (به عنوان یک مشکل بالینی) آن داشته باشد. متاسفانه به علت عدم شناخت دقیق مکانیسم‌های این بیماری، روش‌های درمان موثر و جلوگیری از ایجاد وابستگی و عود آن، در دسترس نیست. معمولاً درمان‌های موجود اثر بخشی کمی دارند.

به نظر می‌رسد ورزش یکی از روش‌های موثر و کم هزینه درمان اعتیاد باشد. نتایج یک مطالعه نشان داد رت‌هایی که در طول ورزش دویدن دسترسی آزاد به آب و الکل داشتند الکل کم‌تری را در مقایسه با آب مصرف کردند و در متابولیسم الکل نیز تغییری مشاهده نشد. این یافته نشان داد که اثرات پاداشی الکل با ورزش جایگزین گردید [۱۱]. شواهد زیادی وجود دارد که ورزش ارادی با اثر بر روی سیستم‌های پاداشی، اثرات خودانگیزشی (Self-reinforcing)دارد [۱۲]. تجربیات اخیر و یافته‌های بالینی نشان داد که ورزش منظم طولانی مدت می‌تواند سیستم اوپیوئیدی مرکزی را فعال کند و موجب تحریک رهایش پپتیدهای اوپیوئیدی درون‌زا و افزایش آستانه درد هم در انسان و هم در جانوران گردد [۱۴،۱۳]. لذا پیشنهاد شده است ورزش احتمالاً می‌تواند به عنوان یک ابزار مفید در جلوگیری و درمان وابستگی الکلی و دارویی مورد استفاده قرار گیرد [۱۱].

بعضی از مکانیسم‌های مولکولی شناخته شده اثر ورزش ارادی عبارتند از: افزایش نورون‌زایی، رشد خارها و شاخه‌های دندریتی و تعداد وزیکول‌های پیش‌سیناپسی، افزایش LTP، افزایش BDNF و بیان اکثر ژن‌های دخیل در شکل‌پذیری سیناپسی در هیپوکامپ و قشر مغز [۱۹،۱۸،۱۷،۱۶،۱۵]. مطالعات مختلف نشان می‌دهند که ورزش ارادی با کاهش دادن وسعت آسیب بعد از صدمه مغزی و به تاخیر انداختن شروع بیماری آلزایمر [۲۰] می‌تواند برخی از پیامدهای تخریبی ریختی و رفتاری حاصل از پیری را نیز از بین ببرد [۱۵]. لازم به ذکر است ورزش ارادی در حیوانات ایجاد استرس نمی‌نماید. این نوع ورزش می‌تواند مانع اثرات منفی و یا سطح بالای کورتیکوسترون بر روی پروتئین BDNF شود [۲۱]. معتقدند استرس یک عامل قوی در برانگیخته شدن عود در انسان و بسیاری از مدل‌های حیوانات آزمایشگاهی اعتیاد می‌باشد [۶]. لذا در این مطالعه نقش ورزش ارادی دویدن (voluntary wheel running) بر شدت وابستگی به مورفین در مدل جانوری بررسی گردید، چرا که این نوع ورزش شباهت نزدیک با افرادی دارد که داوطلبانه ورزش می‌کنند چون حیوانات می‌توانند زمان، سرعت و مسافت دویدن را در طول تجربه تنظیم کنند [۲۰].

مواد و روش‌ها

حیوانات. در این تحقیق از ۲۴ سر موش رت نر نژاد ویستار با وزن ۲۵۰-۲۰۰ گرم استفاده شد. حیوانات در قفس‌های انفرادی مجهز به Running wheel و در یک اتاق با درجه حرارت ثابت (۲±۲۴) و با شرایط مناسب از نظر نور نگهداری شدند و آب و غذای کافی در اختیار آن‌ها قرار می‌گرفت.

روش ایجاد اعتیاد. حیوانات با تزریق زیر جلدی مورفین (۱۰mg/kg) دو بار در روز با فاصله ۱۲ ساعته به مدت ده روز هم‌زمان با دسترسی آزاد به ورزش ارادی به‌صورت مزمن وابسته شدند [۲۲،۱]. موش‌های گروه کنترل هم به‌صورت مشابه سالین دریافت نمودند.

انجام ورزش ارادی : تمام موش‌های صحرایی در گروه ورزش ارادی در قفس‌های مجهز به Running wheel با قطر

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-04-23]

۳۴/۵ و پهنای ۹/۵ سانتی‌متر قرار گرفتند که آزادانه در مقابل یک وزنه ۱۰۰ گرمی می‌چرخد که بـه مـدت ۱۰ روز بـه آن دسترسی آزادانه داشتند. در هـر روز تعـداد دورهـای Wheel (که بیان‌گر مقدار دویدن در طی شبانه روز است) توسط یـک شمارش‌گر که به قفس وصل است ثبت شد. برای مشاده اثرات ورزش، حیوانات باید حداقل ۱۰۰ متر در ۲۴ سـاعت بدونـد [۲۳]. میزان دویدن بر حسب فاصله (متر) طبـق فرمـول زیـر محاسبه شـد: $D=N\times 2\eta r$ کـه D مـسافت دویـدن، N تعـداد دورهای چرخ گردان در شبانه‌روز، η همـان ۳/۱۴ و r شـعاع چرخ می‌باشد [۲۴].

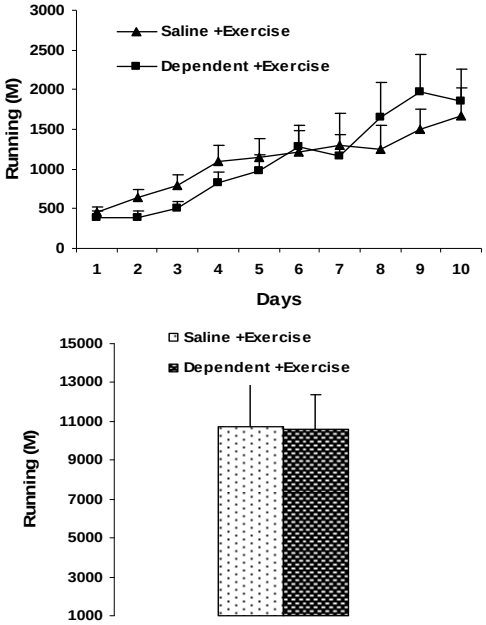
تمام گروه‌ها به صورت آزادانـه بـه آب و غـذا دسترسـی داشتند. گروه‌های بدون ورزش (Sedentary) برای این مـدت در قفس‌های فاقد Running wheel قرار گرفتند [۲۵]. لازم به ذکر است که در طول فرایند ورزش میزان مصرف آب و غذا و نیز وزن حیوان کنترل گردید.

ارزیابی علایم قطع مـرفین و اثـر ورزش بـر آن. تجـویز مزمن مـورفین تولیـد وابـستگی فیزیکـی و روانـی مـی‌کنـد. تظاهرات فیزیکی وابستگی (نشانه‌های رفتاری و اوتونومیـک) به عنوان قطع حاد مورفین در نظر گرفته می‌شود که شـدت آن نمایان‌گر درجه وابستگی مـی‌باشـد [۲۸،۲۷،۲۶]. بـه منظـور بررسی تفاوت شدت وابـستگی مـورفین در حیوانـات ورزش کرده و نکرده، رفتارها و علائم سندرم ترک با تجویز نالوکسان هیدروکلراید (۲mg/kg) به صورت تزریق داخـل صـفاقی بـه حیوانات معتاد به مورفین به مـدت ۳۰ دقیقـه مطـابق جـدول تعدیل یافته Gellert-Holtzman مشاهده و ثبت شد. امتیاز کل از مجموع امتیازهای به‌دست آمده از هر رفتار (که در فـاکتور وزنـی مربـوط بـه خـود ضـرب مـی‌شـود) محاسـبه گردیـد [۲۸،۲۷،۲۶]. هـم‌چنـین شـدت اسـهال بـر اسـاس سیـستم امتیازبنـدی و تعـدیل‌یافتـه (Rasmussen) [۲۹] (نمـره صـفر فقدان اسهال، ۱ خفیف، ۲ متوسط، ۳ شدید) ثبت گردید.

روش تجزیه و تحلیل اطلاعات. تجزیه و تحلیل داده‌هـای حاصل از مسافت دویدن در طول ۱۰ روز با استفاده از آنـالیز واریانس دوطرفه به روش repeated measures و نیز تغییرات وزن بدن با استفاده از آنالیز واریانس یک‌طرفه و آزمون توکی برای مقایسه دو به دو گروه‌ها انجام گرفت. داده‌های مربوط به نشانه‌های قطع مورفین با استفاده از آزمون t دانشجویی مورد تجزیه و تحلیل آماری قـرار گرفـت. اخـتلاف $P<0/05$ بـین گروه‌های مورد آزمایش از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفتـه شد.

نتایج

مسافت دویده شـده. شکل ۱- الف میزان مـسافت دویـده شده بین گروه مرفین و گروه کنترل را نشان مـی‌دهـد. آنـالیز آمـاری حـاکی از فقـدان اثـر معنـی‌دار گـروه‌هـا [$F_{(1,14)}=0.004,\ P=0.954$]، یـک اثـر معنـی‌دار روزهـا [$F_{(9,126)}=10.712,\ P=0.000$] و فقدان تعامل معنـی‌دار بـین گروه‌هـا و روزهـا [$F_{(9,126)}=1.491,\ P=0.158$] اسـت. ایـن یافته‌ها نشان می‌دهد که میزان دویدن در روزهای مختلف فرق می‌کند (روند افزایشی دارد) ولی بین گروه‌هـا تفـاوتی وجـود ندارد. میزان کل دویدن در طی ۱۰ روز بین دو گـروه تفـاوتی ($t14=0.054,\ P=0.958$) ندارد که (شکل ۱- ب) نـشان داده شده است.

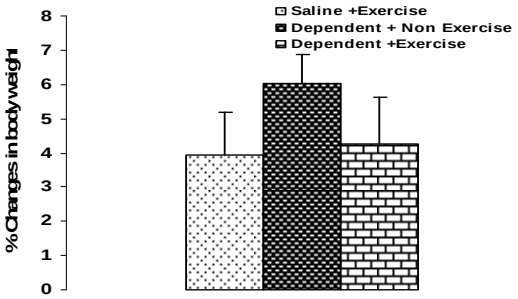


شکل۱. الف:میانگین ± خطای معیار فاصله دویده شده (برحسب متـر) در دو گروه وابسته و غیر وابسته به مورفین در طـول ۱۰ روز. ب: میـانگین± خطای معیار کل فاصله. برای توضیح بیشتر به متن مراجعـه شـود. در هـر گروه ۸ سر موش قرار داشتند.

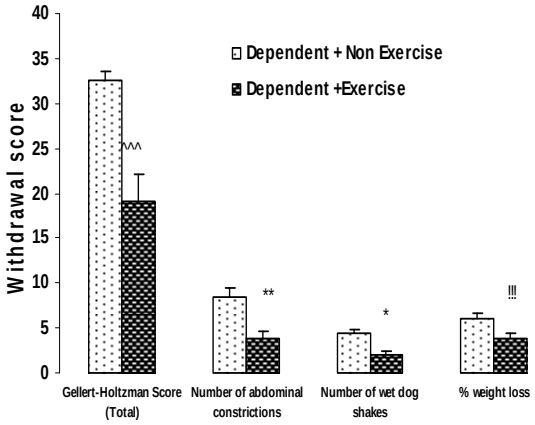
[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-04-23]

مقایسه تغییرات وزن بدن. همان‌طوری‌که در شکل ۲ مشاهده می‌شود تفاوتی بین دو گروه وابسته به مورفین ورزشی و غیر ورزشی و نیز گروه غیروابسته به مورفین ورزشی در وزن بدن بعد از ۱۰ روز دیده نشد [$F_{(2,23)}$=0.777, P=0.473].

مقایسه کلی علائم قطع حاد مورفین مطابق جدول تعدیل‌یافته Gellert-Holtzman. همان‌گونه که در شکل ۳ ملاحظه می‌شود بین دو گروه وابسته به مورفین ورزشی و غیر ورزشی در نمره کل قطع مورفین (Gellert-Holtzman) (P=0.001)، تعداد انقباضات شکمی (P=0.002)، تعداد wet dog shakes) (P=0.000) و از دست دادن وزن ۲۴ ساعته (P=0.033) تفاوت معنی‌داری وجود دارد.



شکل ۲. مقایسه درصد تغییرات وزن بدن در گروه های ورزشی و غیر ورزشی. نتایج به صورت میانگین ± میانگین خطای معیار برای ۸ سر موش در هر گروه بیان شده است. اختلاف معنی داری بین سه گروه مشاهده نشد.



شکل ۳. مقایسه کلی علائم درجه بندی شده قطع حاد مورفین بین دو گروه وابسته به مورفین ورزشی و غیر ورزشی. نتایج به صورت میانگین ± میانگین خطای معیار برای ۸ سر موش در هر گروه بیان شده است. نمره کل قطع مورفین (Gellert-Holtzman): t14= - 4.194, P=0.001 تعداد انقباضات شکمی: t14= - 3.8, P=0.002 تعداد wet dog shakes: t14= - 7, P=0.000 از دست دادن وزن ۲۴ ساعته: t14= - 2.368, P=0.033

مقایسه نشانه‌های چک شده (در صورت وجود) قطع حاد مورفین. نشانه‌های لیست شده در جدول ۲ که در مدت ۳۰ دقیقه بعد از تزریق نالوکسان در حیوانات وجود داشت به‌صورت درصد در هر گروه نشان داده شد. ملاحظه می‌شود بین دو گروه در نشانه‌های چک شده قطع مورفین اختلاف معنی‌داری وجود دارد (P<0.005).

جدول ۲. جدول مقایسه درصد نشانه های چک شده قطع حاد مورفین در بین دو گروه وابسته به مورفین ورزشی و غیر ورزشی

نشانه های چک شده قطع مورفین	وابسته غیر وررزشی	وابسته ورزشی	P Value
اسهال (درجه ۱)	٪۰	٪۵۰	t(14) = 2.646 , P=0.01
اسهال (درجه۲)	٪۰	٪۱۲/۵	t(14) = 1 , P=0.03
اسهال (درجه ۳)	٪۱۰۰	٪۳۷/۵	t(14) = - 3.416 , P=0.001
افتادگی پلک	٪۱۰۰	٪۵۰	t(14) = - 2.646 , P=0.02
Writhing	٪۷۵	٪۳۷/۵	t(14) = - 1.528 , P=0.05
لیسیدن آلت تناسلی	٪۱۰۰	٪۵۰	t(14) = - 2.646 , P=0.02
بی قراری	٪۱۰۰	٪۵۰	t(14) = - 2.646 , P=0.02

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-04-23]

بحث و نتیجه‌گیری

یا فته‌های این مطالعه عبارتند از:

۱- مصرف مرفین میزان فعالیت ورزشی (دویدن) را تغییر نمی‌دهد.

۲- ورزش ارادی علایم قطع مرفین (وابستگی) را به میزان قابل توجه‌ای کاهش می‌دهد.

یافته‌های این مطالعه نشان داد که ۲ گروه ورزشی وابسته و غیر وابسته به مورفین تفاوتی در مسافت دویدن نداشتند. به عبارت دیگر، تزریق هم‌زمان مورفین در طی ورزش ارادی تاثیری بر فعالیت حرکتی حیوانات نداشته است. بنابراین، بین فعالیت دویدن و مورفین تزریقی کنش متقابل وجود ندارد. در تایید این یافته در مطالعه‌ای نشان داده شد تجویز هم‌زمان کوکائین و دویدن تاثیری بر فعالیت حرکتی ندارد [۳۰]. همان‌طوری که در شکل ۱- الف ملاحظه شد دویدن موش‌ها در روزهای اول شروع ورزش کم بود و به تدریج زیاد شد و در روز دهم هر دو گروه در حدود ۱۹۰۰-۱۷۰۰ متر دویده بودند. در مطالعه‌ای نشان داده شد افزایش دویدن با تجربه مکرر با اثرات پاداشی همراه بوده و ایجاد یادگیری ابزاری می‌نماید و این نوع یادگیری احتمالاً دویدن را بیش‌تر می‌نماید [۳۱]. مطالعه‌ای دیگر نشان داد که ورزش منظم با افزایش رهایش پپتیدهای اوپیوییدی درون‌زا مثل اندورفین در ظرف ۳۰ دقیقه پس از شروع فعالیت موجب تداوم آن حتی با قطع ورزش (تا دو روز پس از قطع دویدن) گردید که همراه با احساس افوریا بوده است [۳۳،۳۲]. اثر پاداشی دویدن به‌وسیله اوپیوییدهای درون‌زا میانجی‌گری می‌شود [۳۴].

یافته دیگر این مطالعه نشان داد که ورزش تاثیری بر وزن بدن و نیز مصرف آب و غذا نداشته است. در تایید این یافته در مطالعات دیگر نیز نشان داده شد دسترسی به دویدن تغییری در مصرف آب [۳۵] و غذا نداشت [۱۱].

از مهم‌ترین یافته‌های این مطالعه این است که ورزش ارادی دویدن موجب تضعیف نشانه‌های قطع در گروه وابسته به مورفین گردید. بنابراین، ورزش ارادی شدت وابستگی به مورفین را کاهش می‌دهد. یافته‌های قبلی نشان داده است هر دو نوع ورزش ارادی و تردمیل موجب کاهش خودتجویزی کوکائین [۳۶،۳۰]، آمفتامین [۳۵]، مورفین [۳۳] و الکل [۱۱] در حیوانات آزمایشگاهی می‌شوند. این یافته‌ها این فرضیه را حمایت می‌کنند که ورزش احتمالاً یک مداخله‌گر موثری در پیش‌گیری از داروهای مورد سوء مصرف و برنامه‌های درمانی آن به‌صورت تضمین‌کننده می‌باشد [۳۶].

شواهد زیادی وجود دارد که ورزش ارادی با اثر بر روی سیستم‌های پاداشی، اثرات خودانگیزشی دارد و در مدل‌های جانوری موجب ترجیح مکان شرطی شده و تنفر از طعم شرطی شده می‌گردد [۳۷،۱۲]. Lett و همکاران گزارش نمودند تزریق نالوکسان CPP ایجاد شده به‌وسیله ورزش ارادی را تضعیف می‌کند که حاکی از وساطت اوپیوییدهای درونی در اثرات پاداشی ورزش ارادی است [۳۴،۳۱]. یافته‌ها پیشنهاد می‌دهد که ورزش تولید تحمل متقاطع با آگونیست اوپیوییدی می‌نماید و در این راستا نشان داده شد که ورزش ارادی موجب کاهش پاسخ بی‌دردی به داروهای اوپیوییدی مو گردید. در مطالعه دیگر نشان داده شد ورزش ارادی و طولانی مدت و نیز ورزش اجباری تریدمیل موجب افزایش پاسخ تنفر به کاپااوپیوید (اسپیرادولین)، خلسه (MDMA یا ۳،۴ متیلن دی اوکسی متآمفتامین) و مرفین در مدل CPP، کاهش پاسخ بی‌دردی مرفین و نیز ایجاد تغییرات عملکردی در سیستم کاپااوپیوییدی گردید. بنابراین احتمالاً فعال شدن مکرر یک مکانیسم اوپیوییدی به‌وسیله دویدن ایجاد تحمل متقاطع با اثر پاداشی مرفین می‌نماید [۳۸،۳۴،۳۳].

مطالعات گذشته نشان داد ورزش فیزیکی می‌تواند موجب کاهش رفتار craving مرفین در موش‌ها گردد. لذا پیشنهاد گردید که در طول ورزش مزمن و طولانی مدت حساسیت به اثرات مورفین و دیگر اوپیوییدهای مو کاهش می‌یابد. یک ورزش ۱۲ هفته‌ای موجب کاهش رهایش دوپامین هسته اکومبنس ناشی از MDMA و اثرات پاداشی آن گردید [۳۲]. معتقدند که این کاهش حساسیت نمایان‌گر ایجاد تحمل متقاطع بین رهایش بتااندورفین ناشی از ورزش و تجویز مرفین برونزا و نیز نمایان‌گر تنظیم کاهشی جبرانی گیرنده‌های اوپیوییدی در

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-04-23]

طول ورزش است [۳۹،۳۲]. کاهش حساسیت گیرنده‌های مو اوپیوییدی در طول ورزش موجب کاهش ۵-۲ برابری توان مرفین و دیگر اوپیوییدها گردید [۳۹].

مطالعه‌ای نشان داد که مدل دویدن ارادی در موش‌ها و احتمالاً ورزش ارادی در انسان ممکن است به عنوان یک پاداش طبیعی، جایگزین کاهش داروهای مورد سوءمصرف باشد [۳۰]. مدارک نوروشیمیایی نشان می‌دهد ورزش همان مسیرهای پاداشی را فعال می‌کند که به‌وسیله داروهای اعتیادآور فعال می‌شود. ورزش مزمن موجب افزایش مدوام غلظت دوپامین مغزی، تراکم گیرنده D2 و تغییرات جبرانی در پروتئین‌های اتصالی دوپامین می‌گردد. لذا ورزش مزمن با ایجاد تغییرات عمل‌کردی در مسیرهای پاداشی مزولیمبیک و مزوکورتیکال موجب حساسیت کم‌تر موجودات به اثرات تقویت‌کننده مثبت مرفین می‌شود. مطالعه‌ای نشان می‌دهد که ورزش با کاهش انگیزه جستجوگری مواد موجب کاهش خودتجویزی کوکائین می‌شود. در این مطالعه هم‌چنین اشاره شد که ورزش با کم کردن فاکتورهای خطر افسردگی و اضطراب ناشیاز عود (relapse) می‌تواند مانع از عود گردد [۳۶].

به طور کلی، نتایج این مطالعه نشان داد که ورزش ارادی قادر است علایم قطع مرفین و شدت وابستگی به مرفین را کاهش دهد و از این رو، می‌تواند یک روش مناسب برای پیش‌گیری و درمان بیماران وابسته به مواد مخدر باشد.

تشکر و قدردانی

از دانشگاه تربیت مدرس و شبکه علوم اعصاب ایران و دانشگاه علوم پزشکی سمنان که هزینه این تحقیق را تامین کرده‌اند تشکر و قدرانی می‌شود.

منابع

[1] Pu L, Bao GB, Xu NJ, Ma L. and Pei G. Hippocampal long-term potentiation is reduced by chronic opiate treatment and can be restored by re-exposure to opiates. J Neurosci 2002; 22: 1914-1921.

[2] Williams JT, Christie MJ. and Manzoni O. Cellular and synaptic adaptations mediating opioid dependence. Physiol Rev 2001; 81: 299-343.

[3] Nestler EJ. Molecular basis of long term plasticity underlying addiction. Nat Rev Neurosci 2001; 2: 110-128.

[4] Nestler EJ. Common molecular and cellular substrates of addiction and memory. Neurobiol Learn Mem 2002; 78: 637-647.

[5] Wolf ME. Addiction: Making the Connection between Behavioral Changes and Neuronal Plasticity in Specific Pathways. Mol Interv 2002; 2: 146-157.

[6] Kauer JA. and Malenka RC. Synaptic plasticity and addiction. Nat Rev Neurosci 2007; 8: 844-858.

[7] Robinson TE. and Kolb B. Structural plasticity associated with exposure to drugs of abuse. Neuropharmacology 2004; 47: 33-46.

[8] Bibb JA. Role of Cdk5 in Neuronal Signaling, Plasticity, and Drug Abuse. Neurosignals 2003; 12: 191-199.

[9] Eisch AJ. and Nestler EJ. To be or not to be: adult neurogenesis and psychiatry. Clin Neurosci Res 2002; 2 : 93–108.

[10] Eisch AJ. and Mandyam CD. Drug Dependence and Addiction, II: Adult Neurogenesis and Drug Abuse. Am J Psychiatry 2004; 161: 426.

[11] Ehringer MA, Hoft NR. and Zunhammer M. Reduced alcohol consumption in mice with access to a running wheel. Alcohol 2009; 43: 443-452.

[12] Lett BT, Grant VL, Koh MT. and Smith JF. Wheel Running Simultaneously Produces Conditioned Taste Aversion and Conditioned Place Preference in Rats. Learn Motiv 2001; 32:129–136.

[13] Thoren P, Floras JS, Hoffmann P. and Seals DR. Endorphins and exercise: physiological mechanisms and clinical implications. Med Sci Sports Exerc1990; 22: 417-428.

[14] Koyuncuoglu H, Nurten A, Enginar N, Ozerman B. and Kara I. The effects of different 4-aminopyridine and morphine combinations on the intensity of morphine abstinence. Pharmacol Res 2001; 43: 245-250.

[15] Van Praag H, Shubert T, Zhao C. and Gage FH. Exercise enhances learning and hippocampal neurogenesis in aged mice. J Neurosci 2005; 25: 8680-685.

[16] Gobbo OL. and O'Mara SM. Exercise, but not environmental enrichment, improves learning after kainic acid-induced hippocampal neurodegeneration in association with an increase in brain-derived neurotrophic factor. Behav Brain Res 2005; 159: 21-26.

[17] Luo CX, Jiang J, Zhou QG, Zhu XJ, Wang W, Zhang ZJ. and et al. Voluntary exercise-induced neurogenesis in the postischemic dentate gyrus is associated with spatial memory recovery from stroke. J Neurosci Res 2007; 85: 1637-1646.

[18] Lambert TJ, Fernandez SM. and Frick KM. Different types of environmental enrichment have discrepant effects on spatial memory and synaptophysin levels in female mice. Neurobiol Learn Mem 2005; 83: 206-216.

[19] Farmer J, Zhao X, Van Praag H, Wodtke K, Gage FH. and Christife BR. Effects of voluntary exercise on synaptic plasticity and gene expression in the dentate gyrus of adult male Sprague–Dawley rats In vivo. Neuroscience 2004; 124: 71-79.

[20] Cotman CW. and Engesser-Cesar C. Exercise Enhances and Protects Brain Function. Exerc Sport Sci Rev 2002; 30: 75-79.

[21] Adlard PA. and Cotman CW. Voluntary exercise protects against stress - induced decreases in brain - derived neurotrohic factor protein expression. Neuroscience 2004; 124: 985-992.

[22] Bao G, Kang L, Li H, Li Y, Pu L, Xia P, Ma L. and Pei G. Morphine and heroin differentially modulate In Vivo hippocampal LTP in opiate-dependent rat. Neuropsychopharmacology 2007; 32: 1738-1749.

[23] Vaynman S, Ying Z. and Gomez-Pinilla F. Hippocampal BDNF mediates the efficacy of exercise on synaptic plasticity and cognition. Eur J Neurosci 2004; 20: 2580-2590.

[24] Ebrahimi S, Rashidy-Pour A, Vafaei AA. and Akhavan MM. Central β - adrenergic receptors play an important role in the enhancing effect of voluntary exercise on learning and memory in rat. Behav Brain Res 2010; 208 :189-193.

[25] Akhavan MM, Emami-Abarghoie M, Safari M, Sadighi - Moghaddam B, Vafaei AA, Bandegi AR. and Rashidy - Pour A. Serotonergic and noradrenergic lesions suppress the enhancing

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-04-23]

effect of maternal exercise during pregnancy on learning and memory in rat pups. Neuroscience 2008; 151:1173–1183.

[26] Gellert VF. and Holtzman SG. Development and maintenance of morphine tolerance and dependence in the rat by scheduled access to morphine drinking solutions. J Pharmacol Exp Ther 1978; 205: 536-546.

[27] Skelton KH, Oren D, Gutman DA, Easterling K, Holtzman SG, Nemeroff CB. and Owens MJ. The CRF1 receptor antagonist, R121919, attenuates the severity of precipitated morphine withdrawal. Eur J Pharmacol 2007; 571: 17-24.

[28] Broseta I, Rodrıguez-Arias M, Stinus L. and Minarro J. Ethological analysis of morphine withdrawal with different dependence programs in male mice. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2002; 26: 335-347.

[29] Rasmussen K, Hsu MA. and Vandergriff J. The selective mGlu2/3receptor antagonist LY341495 exacerbates behavioral signs of morphine withdrawal and morphine-withdrawal induced activation of locus coeruleus neurons. Neuropharmacology 2004; 46: 620-628.

[30] Cosgrove KP, Hunter RG. and Carroll ME. Wheel-running attenuates intravenous cocaine self-administration in rats Sex differences. Pharmacol Biochem Behav 2002; 73: 663-671.

[31] Lett BT, Grant VL, Koh MT. and Flynn G. Prior experience with wheel running produces cross-tolerance to the rewarding effect of morphine. Pharmacol Biochem Behav 2002; 72: 101-105.

[32] Smith MA. and Yancey DL. Sensitivity to the effects of opioids in rats with free access to exercise wheels: m-opioid tolerance and physical dependence. Psychopharmacology (Berl) 2003; 168: 426-434.

[33] Hosseini M, Alaei H, Naderi A, Sharifi MR. and Zahed R. Treadmill exercise reduces self-administration of morphine in male rats. Pathophysiology 2009; 16: 3-7.

[34] Lett BT, Grant VL. and Koh MT. Naloxone attenuates the conditioned place preference induced by wheel running in rats. Physiol Behav 2001; 72: 355-358.

[35] Kanarek RB, Marks-Kaufman R, D'Anci KE. and Przypek J. Exercise attenuates oral intake of amphetamine in rats. Pharmacol Biochem Behav 1995; 51: 725-729.

[36] Smith MA, Schmidt KT, Iordanou JC. and Mustroph ML. Aerobic exercise decreases the positive-reinforcing effects of cocaine. Drug Alcohol Depend 2008; 98: 129-135.

[37] Eisenstein SA. and Holmes PV. Chronic and voluntary exercise enhances learning of conditioned place preference to morphine in rats. Pharmacol Biochem Behav 2007; 86: 607-615.

[38] Smith MA, McClean JM. and Bryant PA. Sensitivity to the effects of a kappa opioid in rats with free access to exercise wheels: differential effects across behavioral measures. Pharmacol Biochem Behav 2004; 77: 49-57.

[39] Smith MA. and Lyle MA. Chronic exercise decreases sensitivity to mu opioids in female rats: Correlation with exercise output. Pharmacol Biochem Behav 2006; 85: 12-22.

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-04-23]

Effects of voluntary exercise on severity of naloxone precipitated morphine withdrawal signs in rats

Hossein Miladi Gorji (M.Sc)[1,2], Ali Rashidy-Pour (Ph.D)[*2], Yaghoub Fathollahi (Ph.D)[1,] Saeed Semnanian (Ph.D)[1], Maziar Mohammad Akhavan (Ph.D)[3]

1 - Dept.of Physiology, School of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

2- Research Center and Dept. of Physiology, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

3 - Enzyme laboratory, Skin research center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

(Received: 6 Jun 2010 Accepted: 20 Jul 2010)

Introduction: Addiction is a chronic disorder that requires long-term drug treatments. However, the most drug treatments programs have limited success. The aim of the present study was to investigate the effects of voluntary exercise on naloxone-precipitated morphine withdrawal signs in rats.

Materials and Methods: All rats were individually housed in cages with a free access to a running wheel and received subcutaneous injection of saline or morphine (10 mg/kg) twice per day at 12 hr intervals for 10 days. Non-runner groups were confined to the similar cages with no access to the wheels, but treated by morphine or saline. Morphine dependent intensity was examined by acute morphine withdrawal and naloxone injection (2 mg/kg, IP) according to a modified version of the Gellert–Holtzman scale.

Results: The results showed that there was no significant differences between control and morphine treated groups in running rates for a period of 10 days, indicating no effect of morphine on running activity. Withdrawal signs including abdominal contractions, wet dog shakes, weight loss (24h) and overall Gellert–Holtzman score were significantly lower in the exercising morphine treated rats as compared with non-exercising control rats (P= 0.0001).

Conclusion: Our findings indicated that the physical activity diminishes severity of dependency on morphine. Thus, it could be a potential natural reward method for substituting with the others of care methods.

Keywords: Morphine, Voluntary wheel-running, Withdrawal signs, Naloxone, Rat

***** Corresponding author: Fax: +98 98 231 3354186; Tel: +98 98 231 3354186
rashidy-pour@sem-ums.ac.ir

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-04-23]