(مقالهٔ پژوهشی)

اثرات تمرین ورزشی اجباری بر علایم سندرم محرومیت، تعداد نورون‌های هیپوکامپ مغز و میزان هورمون کورتیکوسترون پلاسما در موش‌های صحرایی نر معتاد به مورفین

علیرضا سرکاکی[1*]، مریم محمدیان [2]، مرضیه پناهی[3]، اکرم آهنگرپور [4]، فاخر رحیم [5]

۱- استاد فیزیولوژی.
۲- دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیولوژی.
۳- دانشیار گروه علوم تشریح.
۴- استادیار گروه فیزیولوژی.
۵- کارشناس ارشد انفورماتیک.

۱- مرکز تحقیقات فیزیولوژی و مرکز تحقیقات گیاهان دارویی، دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز، ایران.
۲- گروه فیزیولوژی و دانشکدهٔ پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز، ایران.
۳- مرکز تحقیقات فیزیولوژی و گروه علوم تشریح، دانشکدهٔ پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز، ایران.
۴- مرکز تحقیقات فیزیولوژی، گروه فیزیولوژی، دانشکدهٔ پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز، ایران.
۵- مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز، ایران.

* نویسندهٔ مسؤول:
علیرضا سرکاکی؛ مرکز تحقیقات فیزیولوژی، مرکز تحقیقات گیاهان دارویی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، ایران.
تلفاکس: ۰۰۹۸۶۱۱۳۷۳۸۲۴۸
Email: Sarkaki_a@yahoo.com

چکیده

زمینه و هدف: اعتیاد به مورفین موجب اختلال در اعمال رفتاری- شناختی می‌گردد. هدف از مطالعهٔ حاضر بررسی اثرات تمرین ورزشی اجباری درون تریدمیل بر علایم محرومیت از مورفین، میزان ترشح هورمون کورتیکوسترون، و شمارش تعداد نورون‌های هیپوکامپی در نیمکره‌های مغز حیوانات معتاد به مورفین بود.

روش بررسی: موش‌های صحرایی نر بالغ نژاد ویستار در پنج گروه ده‌تایی شامل: کنترل تمرین کرده، کنترل شاهد تمرین، معتاد، معتاد تمرین کرده و معتاد شاهد تمرین آزمایش شدند. در گروه‌های معتاد به مورفین با تجویز نالوکسان علایم سندرم محرومیت به‌مدت ۳۰ دقیقه شمارش شدند. حیوانات در گروه‌های تمرین‌کردهٔ روزانه به‌مدت یک ساعت برای ۱۰ روز متوالی (ساعت ۱۰- ۹ صبح) درون تریدمیل دویدند. گروه‌های شاهد تمرین، مدت مشابهی را درون تریدمیل با موتور خاموش ولی با شوک روشن قرار داشتند. در پایان آزمایشات میزان کورتیکوسترون سرم و شمارش نورون‌های هیپوکامپ انجام گردید. از روش آماری آنالیز واریانس یک‌طرفه و تست پشتیبانی LSD برای آنالیز یافته‌ها استفاده شد. تفاوت بین نتایج با $P< ۰/۰۵$ معنادار تلقی گردید.

یافته‌ها: اعتیاد به مورفین موجب افزایش علایم سندروم محرومیت، افزایش ترشح هورمون کورتیکوسترون، و کاهش تعداد نورون‌های هیپوکامپی در هر دو نیمکره‌های مغزی گردید که همه معنادار بودند. تمرین اجباری علایم سندرم را به‌طور معناداری کاهش داد، اما نتوانست میزان ترشح کورتیکوسترون و تعداد کاهش یافتهٔ نورون‌های هیپوکامپ را به‌طور کامل طبیعی نماید.

نتیجه‌گیری: تمرین ورزشی اجباری علی‌رغم اثرات سودمندش بر سلامت بدن و به‌ویژه شناخت، لیکن در موش‌های معتاد به مورفین به‌علت ایجاد استرس اکسیداتیو و عدم جبران تغییر ترشح برخی هورمون‌ها (مانند کورتیکوتروپین‌ها) متعاقب اعتیاد، تأثیرش کمتر می‌گردد.

کلید واژگان: مورفین، تمرین اجباری، کورتیکوسترون، هیپوکامپ، موش صحرایی.

دریافت مقاله: ۱۳۹۰/۵/۵ **دریافت مقالهٔ اصلاح‌شده**: ۱۳۹۰/۹/۸ **اعلام قبولی**: ۱۳۹۰/۹/۳۰

مقدمه

مورفین یکی از داروهای ضد درد مخدر می‌باشد که جهت تسکین دردهای شدید به‌کار می‌رود. مصرف بالینی این دارو به‌علت عوارض گستردهٔ آن محدود است. با مطالعهٔ اثر مورفین بر سیستم اعصاب مرکزی نشان داده شد که این دارو به‌صورت وابسته به دوز، موجب آسیب در بافت مغز می‌شود. این ترکیب علاوه بر تضعیف سیستم اعصاب مرکزی، موجب اختلال عمل در ارگان‌های دیگر بدن از جمله غد درون ریز می‌شود (۳-۱). مورفین از طریق ایجاد رادیکال‌های آزاد باعث کاهش میزان ترکیبات آنتی‌اکسیدان از جمله گلوتاتیون می‌شود. مطالعات نشان داده‌اند که این ترکیب تحت تأثیر آنزیم‌های سیتوکروم P450 به ترکیبات واسطه‌ائی واکنش‌گر تبدیل و از طریق ایجاد پراکسیداسیون اسیدهای چرب غیراشباع موجب آسیب در ارگان‌های مختلف بدن می‌شود (۶-۴).

گزارش شده است میزان آنزیم‌هایی که در تولید ترکیبات آنتی‌اکسیدان در بدن دخالت دارند، از جمله کاتالاز، سوپراکسید دیسموتاز، گلوتاتیون پراکسیداز در موش‌های صحرائی دریافت‌کنندهٔ مورفین در مقایسه با گروه کنترل به‌طور قابل ملاحظه‌ای کاهش می‌یابند (۹-۷). بررسی‌های به‌عمل آمده نشان داده است که ترکیبات آنتی‌اکسیدان موجب محافظت سلول‌ها در مقابل آثار سمی حاصل از مورفین می‌شوند (۱۱و۱۰).

مطالعات انسانی و حیوانی نشان داده‌اند که ورزش به‌طور کلی فوایدی برای سلامتی و عمل شناختی دارد (۱۲). ورزش به افزایش‌های وابسته به شدت در رهایش اپی‌نفرین(Epi)،نوراپی‌نفرین(NE)، کورتیزل (CORT)، و لاکتات(Lac) منجر می‌شود، در حالی که در استراحت، پاسخ‌های هورمونی به استرس ذهنی (mental stress) شامل افزایش‌های Epi، NE، و CORT است، اما Lac افزایش نمی‌یابد. به‌علاوه، افزایش‌های CORT در حالت استراحت با اثرات منفی همراه است. تحقیقات نشان دادند که کورتیزل از همان الگوی پاسخ به ورزش تدریجی به‌عنوان اثر تبعیت می‌کند (۱۳). افزایش فعالیت فیزیکی (تمرین) موجب افزایش فعالیت آنزیم سوپراکسید دیسموتاز و کاتالاز در موش‌های صحرائی می‌گردد (۱۴). تمرین فیزیکی موجب افزایش قدرت یادگیری و تقویت حافظه در موش‌های صحرائی معتاد به مرفین می‌شود. همچنین مطالعات نشان داده‌اند که ورزش آثار سمی ناشی از مرفین را در سیستم اعصاب مرکزی کاهش می‌دهد (۱۶ و۱۵). استرس ناشی از ورزش اجباری مقادیر متفاوت کورتیزل پلاسمایی را ایجاد نمود. بنابراین، استرس تکراری و دوره‌ای مزمن می‌تواند به افزایش کورتیزل پلاسمایی منجر شود (۱۷). ورزش دارای پتانسیلی است که با تغییر فاکتورهای گردش خونی آنابولیک و کاتابولیک می‌تواند برخی بیماری‌ها نظیر بیماری عفونی- ایمنی ایدز (HIV) را متوقف نماید (۱۸).

ورزش نقش قابل ملاحظه‌ای در سلامت انسان دارد و باعث کاهش بیماری‌ها می‌شود. مطالعات بر روی حیوانات نشان داده است که ورزش با فعالیت فیزیکی متوسط باعث پیشگیری از بیماری‌های ناشی از افزایش سن می‌شود. تحقیقات نشان دادند که ورزش دویدن بر روی ترید میل در موش‌های صحرائی نر و ماده باعث افزایش طول عمر، کاهش میزان استرس اکسیداتیو، استرس عمومی، کاهش میزان استرس اکسیداتیو در غشای میتوکندری‌های مغز، قلب، کبد و کلیه می‌شود (۱۹). ورزش از کاهش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان و آنزیم‌های غشای میتوکندری شامل سیتوکروم اکسیداز و NADH - دی هیدروژناز ناشی از افزایش سن، در اندام‌های مختلف جلوگیری می‌نماید. ورزش در تولید و آزادسازی نروترانسمیترها و تشدید قدرت یادگیری سهم قابل ملاحظه‌ای دارد (۲۰-۲۲). مطالعات نشان داده‌اند که ورزش در ترک اعتیاد معتادان به مواد مخدر نقش اساسی ایفا می‌نماید و به همین دلیل ورزش درمانی یکی از راه‌های معالجه معتادان به‌شمار می‌آید (۲۳).

با توجه به اهمیت تمرین ورزش (به‌ویژه ورزش اجباری منظم) در حذف مواد اکسیدانی، افزایش متابولیسم

و دفع مواد سمی از بدن، تولید نورون‌های جدید (نوروژنز) در بخش‌های درگیر در اعمال شناختی مغز و نقشی که ورزش احتمالاً در تحریک رهایش نوروترانسمترهای مختلف متعاقب اعتیاد و وابستگی به مواد مخدر دارد، در این مطالعه تلاش شد تا اثرات ورزش اجباری در موش‌های صحرایی نر جوان بالغ معتاد به مورفین بر رفتارهای ناشی از محرومیت به آن، میزان هورمون کورتیکوسترون سرم (همولوگ کورتیزل در انسان)، شمارش نورون‌های هیپوکامپ در نیمکره‌های چپ و راست مغز مورد بررسی قرار گیرد.

روش بررسی

برای انجام این تحقیق از تعداد ۵۰ سرموش صحرائی نر جوان بالغ (۶-۵ ماهه) نژاد Wistar در محدودهٔ وزنی ۳۰۰-۲۵۰ گرم استفاده شد. حیوانات از مرکز تکثیر و نگهداری حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز تهیه و در قفس‌های استاندارد در مرکز حیوانات نگهداری شدند. حیوانات در شرایط دمای اتاق در محدودهٔ ۲±۲۰ درجهٔ سانتی‌گراد و ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری و از غذای فشردهٔ مخصوص جوندگان (تولید شرکت غذای دام پارس تهران) و آب تصفیه‌شدهٔ لوله‌کشی شهر تغذیه شدند. حیوانات به روش تصادفی ساده به پنج گروه ۱۰ تایی تقسیم شدند: ۱- کنترل تمرین‌کرده (که طبق پروتکل تمرین اجباری، روزانه یک‌ساعت، به‌مدت ۱۰ روز در چهار شیب حرکتی متفاوت در ساعات بین ۱۲-۸ صبح بر روی تریدمیل دوانده شدند)، ۲- کنترل شاهد تمرین (که در مدت مشابه تنها در معرض شوک احتمالی درون تریدمیل با موتور خاموش قرار داشتند)، ۳- معتاد (که اصلا درون تریدمیل قرار نگرفتند)، ۴- معتاد تمرین‌کرده (که طبق پروتکل تمرین اجباری گروه کنترل تمرین‌دیده بر روی تریدمیل دوانده شدند)، ۵- معتاد شاهد تمرین (که مانند گروه کنترل شاهد تمرین بر روی تریدمیل با موتور خاموش قرار داشتند).

روش معتاد نمودن حیوانات به مرفین

سولفات مورفین (شرکت تماد ایران) در مدت ۵ روز متوالی هر روز دو بار (۹ صبح و ۵ عصر) با دوز افزایشی روز اول ۵mg/kg روز دوم ۱۰mg/kg روز سوم ۲۰mg/kg روز چهارم ۴۰mg/kg و روز پنجم ۵۰mg/kg از طریق تزریق داخل صفاقی (ip) تجویز شد (۲۴). پس از ایجاد اعتیاد، برای ایجاد سندرم محرومیت در صبح روز ششم، ۴۵ دقیقه پس از تجویز یک دوز اضافی ۴۰mg/kg مرفین به موش‌ها، مقدار ۱۰ mg/kg نالوکسان هیدروکلراید به‌صورت زیر جلدی (s.c) تزریق گردید (۱۲). سپس علایم سندرم محرومیت شامل پرش، دندان قروچه، لرزش شدید بدن، دفعات دفع مدفوع، خاراندن بدن، و قائم ایستادن روی دو پا، به‌صورت شمارش تعداد تکرار هر علامت به‌مدت ۳۰ دقیقه با مشاهدهٔ مستقیم حیوان مورد ارزیابی قرار گرفت (۲۵-۲۹).

روش تمرین ورزشی

موش‌های صحرائی سالم و معتادشده بر اساس یک پروتکول استاندارد ورزشی و مطابق با تجربیات موفق قبلی در آزمایشگاه تخصصی علوم اعصاب مرکز تحقیقات فیزیولوژی از صبح روز ششم بر روی تریدمیل ۱۰ کانالی (هر کانال برای دواندن یک سر موش، طراحی و ساخته-شده در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان) با موتور حرکت-دهندهٔ تسمه برای مدت ۱۰ روز متوالی، روزانه به‌مدت ۶۰ دقیقه با سرعت ثابت ۱۷ متر در دقیقه (۱/۸ کیلومتر در ساعت) به‌صورت دویدن اجباری تمرین داده شدند. حیواناتی که تمارض می‌کردند پس از برخورد بدن آنها به شبکهٔ الکتریکی در انتهای هر تونل تریدمیل، شوک الکتریکی خفیف (۷۵ ولت، ۰/۳ mA به‌مدت ۳ ثانیه جریان برق متناوب) را دریافت کردند و به دلیل اجتناب از شوک مجبور به ادامهٔ ورزش شدند. شیب تسمه در مسیر بالا رو در طی ورزش در ۱۰ دقیقهٔ اول صفر درجه، در ۱۰ دقیقهٔ دوم ۵ درجه و در ۲۰ دقیقهٔ بعدی ۱۰ درجه و در ۲۰ دقیقهٔ آخر ۱۵ درجه بود. گروه‌های دیگری از

حیوانات معتاد و غیرمعتاد (هر گروه ۱۰ سر) بدون مجبور شدن برای دویدن بر روی تریدمیل و به‌عنوان گروه‌های شاهد تمرین مورد بررسی قرار گرفتند. به‌طوری که درون دستگاه تریدمیل با موتور خاموش و دارای جریان خفیف شوک قرار می‌گرفتند (۱۲).

شمارش نورون‌های هیپوکامپ و اندازه‌گیری کورتیکوسترون سرم

یک روز بعد از پایان تمرین اجباری، حیوانات با مقدار زیادتر از معمول داروی بیهوشی کتامین به‌طوربرگشت ناپذیری بیهوش شدند و با باز کردن قفسهٔ سینه به‌منظور اندازه‌گیری میزان هورمون کورتیکوسترون، از درون قلب آنها خون‌گیری به‌عمل آمد. ضمناً پس از شکافتن و برداشتن استخوان جمجمه، مغز کامل آنها نیز برای تهیهٔ برش‌های مناسب از ناحیهٔ هیپوکامپ و رنگ‌آمیزی به روش هموتوکسیلین- ائوزین (H.E.) و سپس شمارش نورون‌ها توسط یکی از همکاران متخصص بافت‌شناسی عصبی که از تعلق برش‌های مغزی به گروه‌های مختلف حیوانی اطلاع نداشته است به‌صورت یک‌سو کور انجام و همراه با عکس برش‌های رنگ شده، گزارش و ارائه گردید. نمونه‌های خونی گروه‌های مختلف که تا زمان اندازه‌گیری هورمون کورتیکوسترون تحت دمای ۲۰- درجهٔ سانتی‌گراد قرار داشتند نیز با برچسب کدهای قراردادی، تحت شرایط استاندارد علمی به انستیتو و پژوهشکدهٔ غدد درون ریز دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران منتقل و با روش استاندارد ELISA و با استفاده از کیت اندازه‌گیری هورمون کورتیکوسترون موش صحرایی (Ids, England) به‌صورت یک‌سو کور اندازه‌گیری و گزارش شد.

آنالیز آماری

نتایج پارامترهای مختلف در این تحقیق به‌صورت Mean±SEM نشان داده شد. موش‌های معتادشده که متعاقب محرومیت از مورفین، علایم سندروم ترک در آنها به‌طور معناداری نسبت به موش‌های کنترل، افزایش معنادار نداشته‌اند از ادامهٔ آزمایش حذف و موش‌های دیگری جایگزین آنها گردید. به‌منظور مقایسهٔ نتایج به‌دست آمده از گروه‌های مورد آزمایش (در طی سندرم محرومیت از مورفین، تعداد نورون‌های هیپوکامپ، میزان کورتیکوسترون سرمی بین گروه‌ها) از آنالیز واریانس یک‌طرفه (One-way ANOVA) با تست پشتیبان LSD استفاده شد. تفاوت بین گروه‌ها با مقدار P<۰/۰۵ معنادار تلقی گردید.

یافته‌ها

الف - نتایج سندرم محرومیت

علایم سندروم محرومیت که در پایان برنامهٔ تمرین ورزشی (روز دهم) و متعاقب تزریق داخل صفاقی ۱۰ mg/kg نالوکسان به‌مدت ۳۰ دقیقه مورد بررسی قرار گرفت، به شرح زیر بود:

الف-۱- بررسی علامت پرش

نتایج نشان می‌دهد که تعداد پرش در همهٔ گروه‌های معتاد (ورزش نکرده، ورزش کرده و شاهد ورزش) نسبت به گروه کنترل شاهد ورزش افزایش معناداری داشته است (p<۰/۰۱ و p<۰/۰۰۱). همچنین تعداد پرش در گروه معتاد تمرین‌دیده (A+E) نسبت به گروه‌های معتاد (A) و معتاد شاهد تمرین (A-sh.E) به‌طور معناداری افزایش داشته است (p< ۰/۰۱). ضمناً تعداد پرش در گروه کنترل تمرین‌دیده (C+E) نسبت به گروه کنترل شاهد تمرین (C+Sh.E) افزایش داشته، ولی معنادار نبوده است. تعداد پرش در گروه‌های معتاد نسبت به گروه کنترل تمرین‌دیده (C+E) افزایش معناداری داشته است (†< ۰/۰۰۱) (نمودارA ۳-۱).

الف- ۲- بررسی علامت روی دو پا ایستادن

شمارش علامت روی دوپا ایستادن در پایان برنامهٔ تمرین روز دهم بعد از تزریق ۱۰mg/kg نالوکسان انجام شد. در بررسی بین گروهی مشخص شد که در تمام گروه‌های معتاد (تمرین‌ندیده، تمرین‌دیده و شاهد تمرین) نسبت به گروه کنترل شاهد تمرین (C+sh.E) افزایش معناداری داشت (P<۰/۰۵). در گروه معتاد تمرین‌دیده (A+E) نسبت به دو گروه معتاد دیگر (A و A+Sh.E)

کاهش معناداری داشت (P< ۰/۰۵). ضمناً تعداد روی دوپا ایستادن در هر سه گروه‌های معتاد نسبت به گروه کنترل تمرین‌دیده (C-E) افزایش معناداری داشت (†<۰/۰۰۱) (نمودار B ۳-۱).

الف-۳- بررسی علامت لرزش شدید بدن

نتایج نشان می‌دهند که افزایش معنادار سندروم لرزش شدید بدن در تمام گروه‌ها نسبت به گروه کنترل شاهد تمرین (C+sh.E) مشاهده می‌شود (P<۰/۰۱، P<۰/۰۰۱)، اما در گروه معتاد تمرین‌دیده (A-E) در مقایسه با گروه‌های معتاد و معتاد شاهد تمرین (A and A-sh.E) کاهش معناداری پیدا کرده است (P< ۰/۰۱). علامت لرزش شدید بدن در گروه کنترل تمرین‌دیده (C+E) نسبت به گروه کنترل شاهد تمرین (C+Sh.E) افزایش معناداری داشته است (P< ۰/۰۰۱). ضمناً لرزش بدن در تمام گروه‌های معتاد نسبت به گروه کنترل تمرین-دیده (C+E) افزایش معناداری داشته است (†< ۰/۰۰۱) (نمودار C ۳-۱).

الف-۴- بررسی علامت دندان قروچه

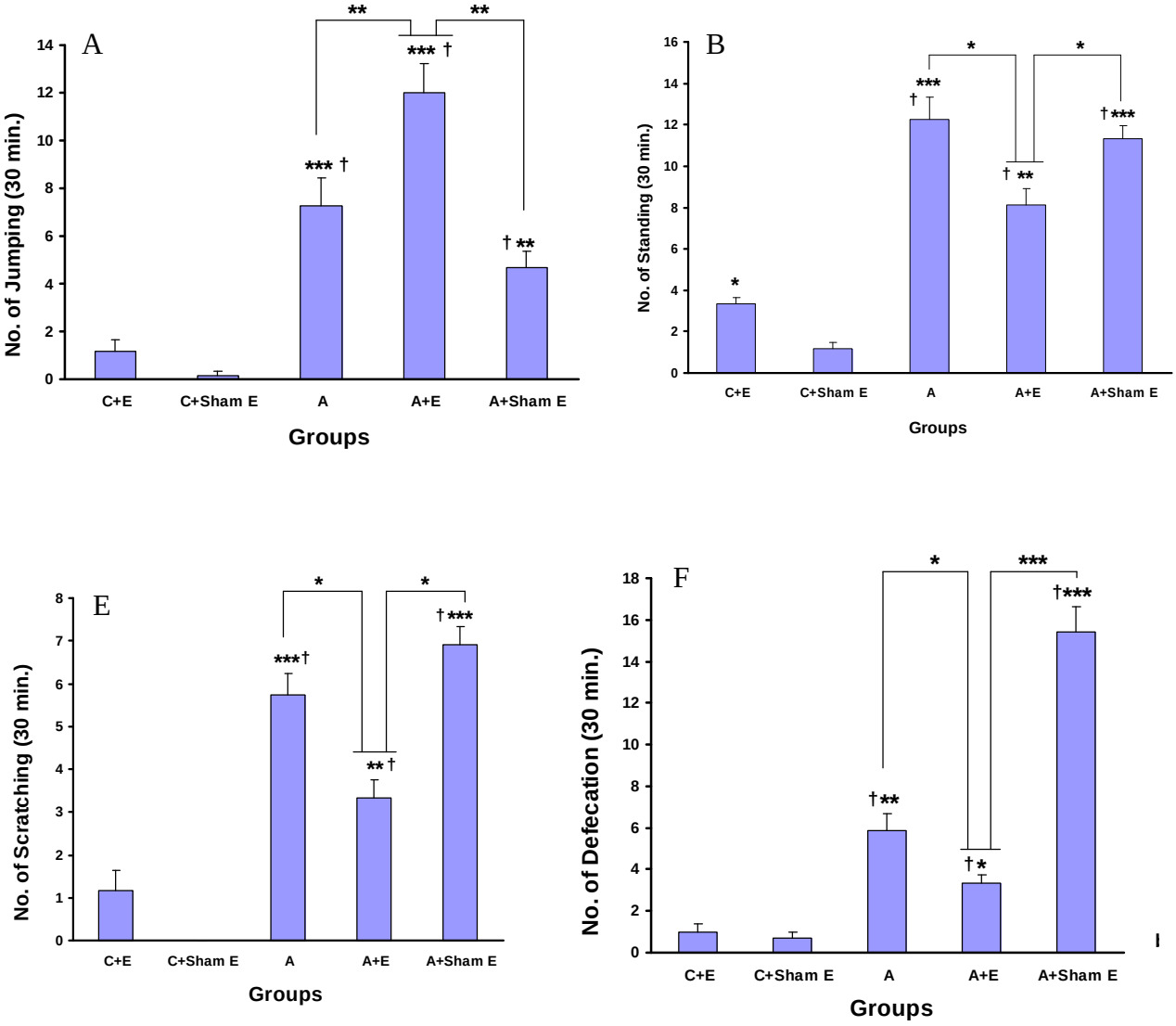
در بررسی علامت دندان قروچه علاوه بر افزایش معنادار در گروه‌های معتاد (تمرین‌ندیده، تمرین‌دیده، و شاهد تمرین) و نسبت به گروه کنترل شاهد تمرین (C-Sh.E) (P< ۰/۰۰۱،P<۰/۰۱،P<۰/۰۵) کاهش معناداری در گروه معتاد تمرین‌دیده (A-E) نسبت به گروه‌های معتاد (تمرین‌ندیده و شاهد تمرین) مشاهده می‌شود (p<۰/۰۵). این علامت در بین گروه‌های کنترل (تمرین-دیده و شاهد تمرین) تفاوت معناداری نداشت. ضمناً در گروه‌های معتاد تمرین‌ندیده (A) و معتاد شاهد تمرین (A+Sh.E) نسبت به گروه کنترل تمرین‌دیده (C+E) افزایش معناداری داشت (†<۰/۰۰۱) (نمودار D ۳- ۱).

الف-۵- بررسی علامت خاراندن بدن

در بررسی تعداد علامت خاراندن بدن، افزایش معنادار این علامت درگروه‌های معتاد (A)، معتاد شاهد تمرین (A-sh.E) و همچنین معتاد تمرین‌دیده (A-E) نسبت به گروه کنترل و کنترل شاهد تمرین (C & C-sh.E) وجود داشته است (P<۰/۰۰۱ , p<۰/۰۰۱). تعداد علامت خاراندن بدن در گروه معتاد تمرین‌دیده (A+E) نسبت به سایر گروه‌های معتاد (A و A+Sh.E) کاهش معناداری داشته است (P< ۰/۰۵)، ولی میان دو گروه کنترل تمرین‌دیده (C+E) و شاهد تمرین (C+Sh.E) تفاوت معناداری وجود نداشته است. ضمناً در هر سه گروه معتاد نسبت به گروه کنترل تمرین‌دیده (C+E) افزایش معناداری وجود داشته است (†<۰/۰۰۱) (نمودار E ۳-۱).

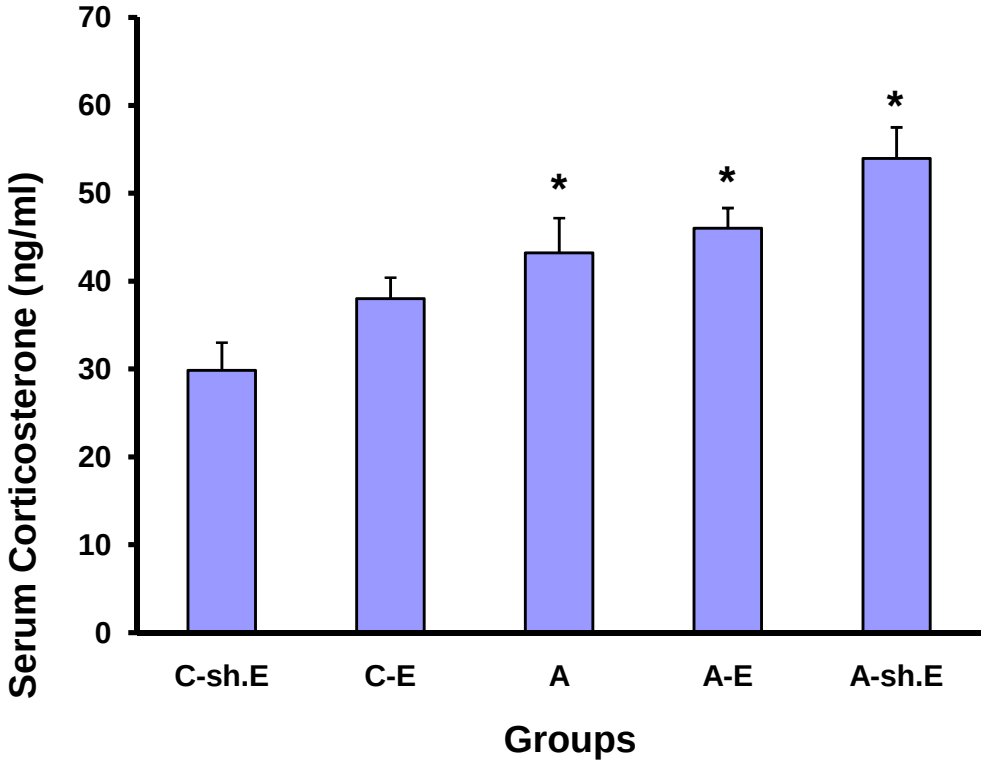
الف-۶- بررسی علامت دفعات دفع مدفوع

نتایج حاصل نشان می‌دهد که تعداد دفع مدفوع در گروه‌های معتاد (A)، معتاد شاهد تمرین (A-sh.E)، و معتاد تمرین‌دیده (A-E) نسبت به گروه کنترل شاهد تمرین (C-sh.E) افزایش معناداری داشته است (p<۰/۰۵ و p<۰/۰۰۱، P<۰/۰۰۱). همچنین در گروه معتاد تمرین‌دیده (A-E) نسبت به گروه‌های معتاد (تمرین‌ندیده و شاهد تمرین (A & A-sh.E) کاهش معناداری وجود داشته است (p<۰/۰۵، P< ۰/۰۰۱). بین گروه‌های کنترل تمرین‌دیده و شاهد تمرین تفاوت معناداری وجود نداشته است. ضمناً در هر سه گروه معتاد نسبت به گروه کنترل تمرین‌دیده افزایش معناداری وجود داشته است (†< ۰/۰۰۱) (نمودار F ۳-۱).



نمودار ۱-۳: مقایسهٔ میانگین ± انحراف معیار از میانگین تعداد علایم سندرم محرومیت از مورفین: **A)** پرش، **B)** روی دوپا ایستادن، **C)** لرزش شدید بدن، **D)** دندان قروچه، **E)** خاراندن بدن، **F)** دفعات مدفوع کردن در مدت ۳۰ دقیقه متعاقب تجویز نالوکسان در گروه‌های مختلف موش‌های صحرایی. (آنالیز واریانس یک‌طرفه و تست پشتیبان **LSD**، تعداد حیوانات در هر گروه ۱۰ سر. ۰/۰۵ >**P***، ۰/۰۱ >**P**** ، ۰/۰۰۱ >**P***. علامت ۰/۰۰۱ >† نشان‌دهندهٔ تفاوت بین گروه‌ها با گروه کنترل شاهد تمرین است). (ستاره‌های روی ستون‌ها تفاوت آنها با گروه کنترل شاهدتمرین **(C+Sh.E)** را نشان می‌دهند، و ستاره‌های روی خطوط ارتباطی بین ستون‌ها تفاوت معنادار بین آنها را نشان می‌دهد. علامت † تفاوت بین گروه‌های معتاد (**A** و **A+E** و **A+Sh.E**) با گروه کنترل تمرین‌دیده **(C+E)** را نشان می‌دهد.

ب - نتایج اندازه‌گیری هورمون کورتیکوسترون سرم
نتایج نشان داده‌اند اگرچه در گروه کنترل تمرین‌دیده (A-E) نسبت به گروه کنترل شاهد تمرین (A-sh.E) افزایش میزان هورمون کورتیکوسترون وجود دارد، اما این افزایش معنادار نبوده است. مقدار ترشح این هورمون در گروه‌های معتاد به مرفین (A, A-sh.E, and A-E) افزایش معناداری را نسبت به گروه کنترل شاهد تمرین (A-sh.E) نشان می‌دهد (نمودار ۲-۳).



نمودار ۲-۳: مقایسهٔ میانگین ± انحراف معیار از میانگین غلظت کورتیکوسترون سرمی در گروه‌های مختلف موش‌های صحرایی. غلظت کورتیکوسترون سرمی در موش‌های معتاد، معتاد تمرین‌دیده و به‌ویژه معتاد شاهد تمرین نسبت به گروه‌های سالم افزایش معناداری را نشان می‌دهد. استرس شوک درون تریدمیل توانسته است غلظت کورتیکوسترون را در گروه معتاد شاهد تمرین به‌طور معناداری بالاتر ببرد (آنالیز واریانس یک‌طرفه و تست پشتیبان LSD ، تعداد حیوانات در هر گروه ۱۰ سر، P<۰/۰۵*).

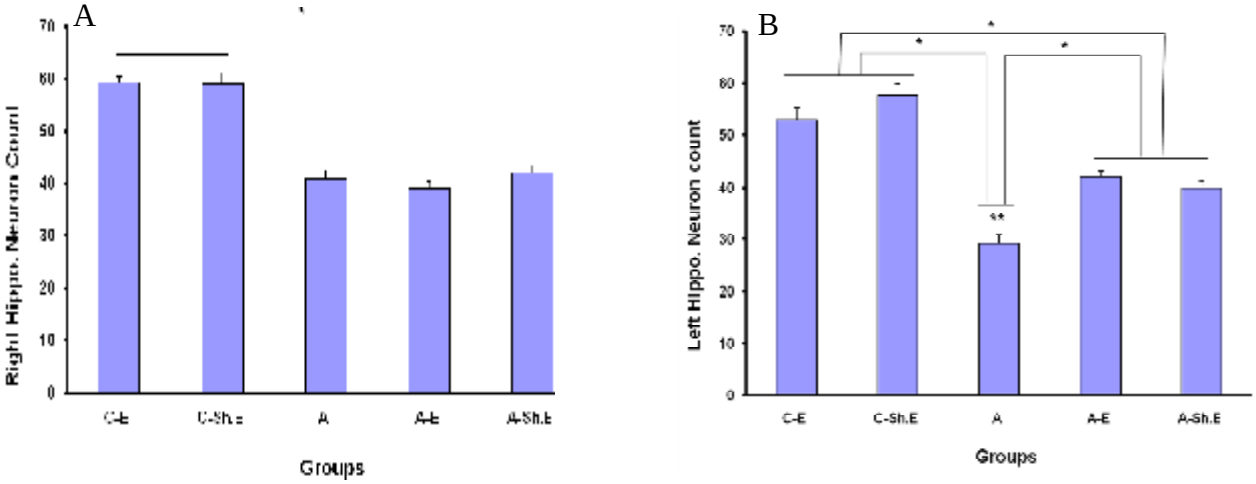
ج- نتایج شمارش نرون‌های هیپوکامپ در نیمکره‌های راست و چپ مغز

ج-۱: نیمکرهٔ راست مغز

تعداد نورون‌های هیپوکامپی نیمکرهٔ راست مغز در گروه‌های معتاد (A)، معتاد تمرین‌دیده (A-E)، و معتاد شاهد تمرین (A-sh.E) کاهش معناداری را نسبت به گروه‌های کنترل تمرین‌دیده (A-E) و کنترل شاهد تمرین (A-sh.E) نشان داد (P<۰/۰۵). بنابراین اعتیاد به مورفین، تعداد سلول‌های هیپوکامپ نیمکرهٔ راست را کاهش داد و با تمرین فیزیکی هم جبران نگردید (نمودار ۳-۳ A).

ج-۲: نیمکرهٔ چپ مغز

تعداد نورون‌های هیپوکامپی نیمکرهٔ چپ مغز در گروه معتاد (A) کاهش معناداری نسبت به سایر گروه‌های مورد مطالعه داشته است(P<۰/۰۱). تمرین فیزیکی و یا استرس شوک در گروه‌های معتاد توانسته است تعداد نورون‌های هیپوکامپی کاهش یافته را به‌طور معناداری نسبت به گروه معتاد تمرین‌ندیده (A) جبران نماید (P< ۰/۰۵)، ولی تعداد آنها به‌طور بارزی کمتر از گروه کنترل است (نمودار ۳-۳ B).



نمودار ۳-۳: مقایسهٔ میانگین ± انحراف معیار از میانگین شمارش نورون‌های هیپوکامپی؛ A) نیمکرهٔ راست مغز، B) نیمکرهٔ چپ مغز، در گروه‌های مختلف موش‌های صحرایی. تعداد نورون‌های هیپوکامپی در موش‌های معتاد، معتاد تمرین‌کرده و معتاد شاهد تمرین نسبت به گروه‌های سالم، کاهش معناداری را نشان می‌دهد. تمرین فیزیکی و یا استرس شوک درون تریدمیل نتوانسته است نورون‌های هیپوکامپی را در گروه‌های معتاد جبران نماید (آنالیز واریانس یک‌طرفه و تست پشتیبان LSD ، تعداد حیوانات در هر گروه ۱۰ سر، P< ۰/۰۵* ، P< ۰/۰۱).**

بحث

علایم سندرم محرومیت از مورفین متعاقب تجویز نالوکسان در موش‌های گروه‌های معتاد، معتاد تمرین‌دیده و معتاد شاهد تمرین نسبت به گروه‌های کنترل تمرین‌دیده و کنترل شاهد تمرین به‌طور معناداری افزایش داشته است. این علایم شامل پرش، روی دو پا ایستادن، لرزش شدید بدن، دندان قروچه، خاراندن بدن و دفعات مدفوع کردن بود. علامت پرش در گروه معتاد تمرین‌دیده به‌طور معناداری بیشتر از گروه‌های معتاد و معتاد شاهد تمرین بود. سایر علایم سندرم محرومیت از مورفین در گروه معتاد تمرین‌دیده نسبت به دو گروه معتاد و معتاد شاهد تمرین کمتر شده است و این کاهش در رفتار دندان قروچه و دفعات مدفوع شدیدتر بوده است. میزان کورتیکوسترون سرمی در گروه‌های معتاد، معتاد تمرین-دیده و شاهد تمرین به‌طور معناداری نسبت به گروه کنترل شاهد تمرین افزایش نشان داد، اگرچه در گروه کنترل تمرین‌دیده افزایش داشته است، ولی نسبت به گروه کنترل شاهد تمرین معنادار نبود. اعتیاد به مورفین تعداد نورون‌های هیپوکامپ در نیمکرهٔ راست مغز نسبت به گروه‌های کنترل تمرین‌دیده و شاهد تمرین را به‌طور معناداری کاهش داده است؛ به‌طوری‌که حتی با تمرین اجباری هم قابل جبران نبود. تعداد نورون‌های هیپوکامپ در نیمکرهٔ چپ مغز هم در گروه‌های معتاد کاهش نشان دادند، ولی کاهش آنها پس از تمرین از شدت کمتری برخوردار بود.

با ملاحظهٔ علایم سندرم مشخص گردید که تعداد پرش در گروه کنترل تمرین‌دیده بیشتر از گروه کنترل شاهد تمرین گردید. همچنین تعداد پرش در گروه معتاد تمرین‌دیده نسبت به گروه‌های معتاد و معتاد شاهد تمرین به‌طور معناداری افزایش نشان داد. این یافته‌ها بیانگر آن است که در گروه معتاد تمرین‌دیده علاوه بر اثر اعتیاد ناشی از مورفین تجویز شده، تمرین فیزیکی هم توانسته است با آزاد کردن اوپیوئیدهای آندوژن اثر افزایشی و سینرژیک بر تعداد پرش متعاقب محرومیت از مورفین داشته باشد.

مصرف و اعتیاد به مورفین در موش‌ها موجب تحریک و افزایش آزادشدن نوروترانسمیتر دوپامین در هستهٔ آکومبنس و ناحیهٔ تگمنتوم شکمی مغز می‌گردد و علاوه بر گیرنده‌های اوپیوئیدی، گیرنده‌های D1 و D2 دوپامینی را نیز دچار پدیدهٔ کاهش تنظیمی نموده است و از این طریق با اختلال در مسیرهای عصبی مستقیم و غیر مستقیم در سیستم حرکتی عقده‌های قاعده‌ای و قشر حرکتی با واسطهٔ تالاموس موجب رفتارهای سندرمی متعاقب مهار گیرنده‌های اوپیوئیدی با نالوکسان می‌گردد. البته مصرف مواد افیونی همچنین باعث تولید مواد اکسیدانی درون سیستم عصبی و در نتیجه صدمه و مرگ نورون‌های مغز می‌شود. افزایش دوپامین و نوروترانسمیترهای استرس درون مغز متعاقب مصرف مورفین احتمالاً موجب تحریک محور هیپوتالاموس- هیپوفیز- آدرنال شده و آزادشدن کورتیکوسترون (کورتیزول) را بیشتر از حدطبیعی تحریک می‌نماید که این خود اثر سوء بر اعمال حرکتی مغز خواهد گذاشت. در این رابطه به یافته‌ها و پیشنهادات سایر محققان هم اشاره می‌شود تا نتایج تحقیق در مقایسه با آنها مورد بررسی و ارزیابی قرار گرفته و تشابه و یا تفاوت نتایج با آنها مشخص گردد.

دیو (Dave) و خلیلی هم در سال ۲۰۱۰ گزارش دادند که مصرف مورفین موجب التهاب (تضعیف سیستم ایمنی) و استرس اکسیداتیو در انسان‌ها می‌گردد (۳۰).

گزمن (Guzman) و همکارانش در سال ۲۰۰۹ نیز گزارش کردند که مصرف مورفین موجب استرس اکسیداتیو می‌شود و تمرین فیزیکی می‌تواند میزان آسیب اکسیداتیو ناشی از مورفین را کاهش دهد (۳۱).

تمرین اجباری موش‌ها درون تریدمیل موجب افزایش بیان گیرندهٔ D2 دوپامینی در استریاتوم مغز می‌گردد. این اثر تمرین توسط Vucckovic و همکارانش در سال ۲۰۱۰ به این‌صورت گزارش گردید که تمرین فیزیکی

توانسته است به‌طور معناداری موجب بیان گیرنده‌های D2 دوپامینی استریاتوم موش‌ها شود و رفتارهای حرکتی آنها را تحت تأثیر قرار دهد (۳۲).

از طرف دیگر، محمد (Muhammad) و همکارانش در سال ۲۰۱۱ گزارش کردند که تمرین فیزیکی موجب کاهش استرس اکسیداتیو در موش‌های صحرایی می‌شود. لذا می‌توان پیشنهاد نمود از آنجایی که مصرف مورفین و سایر اوپیات‌ها از طریق افزایش مواد اکسیدانی درون مغز موجب صدمه و تضعیف اعمال نورون‌های مغزی می‌گردد تمرین فیزیکی می‌تواند با کاهش این مواد در درون مغز، موجب تخفیف علایم سندرم ترک مورفین شود (۳۳).

همچنین زیگمند (Zigmond) و همکارانش در سال ۲۰۰۹ برخی از اثرات مفید تمرین را افزایش بیان فاکتورهای تحریک عصبی (نوروتروفیک) به‌ویژه فاکتور نوروتروفیک مشتق از سلول‌های گلیال (GDNF) گزارش کردند که قادر است صدمه‌پذیری نورون‌های دوپامینی را کاهش دهد و موجب فعال شدن مراحل متوالی (آبشار) اعمال اصلی درون سلول‌ها گردد. آنها همچنین دریافتند که استرس سلولی خفیف خودش موجب حفاظت در مقابل استرس شدیدتر می‌شود. آنها نتیجه گرفتند که نورون‌های دوپامینی با فعال شدن مکانیزم‌های حفاظت عصبی آندوژنی، توانایی پاسخ دادن به سیگنال‌های داخل و خارج سلولی را دارند (۳۴). لذا تمرین فیزیکی در انسان‌ها و حیوانات معتاد ممکن است از همین طریق اثر مفید خود را اعمال نماید، که یافته‌های تحقیق حاضر هم بیانگر اثر مفید تمرین اجباری درون تریدمیل در کاهش علایم سندرم محرومیت از مورفین می‌باشد.

اصغر و همکارانش هم در سال ۲۰۰۷ در تحقیقی که برروی موش‌های پیر انجام دادند، به این نتیجه رسیدند که تمرین فیزیکی موجب کاهش استرس اکسیداتیو، کاهش التهاب از طریق تقویت سیستم ایمنی بدن (که با مصرف و اعتیاد به مواد افیونی ضعیف خواهد شد)، کاهش پروتئین اوری و افزایش دفاع آنتی‌اکسیدانی و عمل‌گیرندهٔ D1 دوپامینی در موش‌های پیر می‌شود (۲۰). بنابراین این یافته‌ی آنها هم تأیید دیگری بر اثر مفید آنتی‌اکسیدانی تمرین فیزیکی می‌باشد.

این یافته هم تأییدکنندهٔ یافته‌های تحقیق حاضر بوده است که تمرین احتمالاً از طریق افزایش دفاع آنتی اکسیدانی می‌تواند بر اختلالات رفتاری (علایم سندرم) ناشی از سوء مصرف مواد مخدر که در اثر استرس اکسیداتیو ایجاد می‌شوند، غلبه نماید.

وال (Wahl) و همکارانش در سال ۲۰۱۰ و نیز رحمان (Rahman) و همکارانش در سال ۲۰۱۰ گزارش دادند که غلظت‌های کورتیزل سرمی و هورمون رشد انسانی در طی ۱۰ دقیقه پس از تمرین فیزیکی خیلی شدید افزایش می‌یابند، در حالی‌که غلظت فاکتور رشد شبه انسولینی-۱ (IGF-1) توسط این نوع تمرین تحت تأثیر قرار نمی‌گیرد. در حالی‌که تمرین با حجم کاری بالا هیچ‌گونه اثرات معناداری بر کورتیزل سرمی ندارد. همچنین کورتیزل بزاقی و فاکتور آلفا نکروز توموری (TNF-alpha) در طی دورهٔ زمانی ۱۴ دقیقه تمرین به حداکثر مقدار خود می‌رسد و پس از آن کاهش می‌یابد. مقدار نیتریک اکسید (NO) هم یک ساعت بعد از تمرین افزایش نشان داد و ۲۴ ساعت پس از آن هم کاهش یافت (۳۶ و ۳۵).

وگا (Vega) و همکارانش در سال ۲۰۰۶ هم گزارش کردند که غلظت کورتیزل ۱۰ تا ۱۵ دقیقه بعد از تمرین فزاینده در مقایسه با حالت استراحت افزایش می‌یابد (۳۷).

بنابراین یافته‌های این تحقیقات و تحقیق حاضر به‌طور مشابه نشان می‌دهند که ورزش سطوح هورمون کورتیکوسترون (کورتیزل) را بالا می‌برد.

مالینوسکی (Malinowski) و همکارانش در سال ۲۰۰۶ نیز گزارش کردند که بتا- اندورفین پلاسمایی و پاسخ‌های کورتیزل و همچنین پاسخ ایمنی در تمرین فیزیکی حاد افزایش می‌یابد (۳۸).

کانالی (Kanaley) و همکارانش در سال ۲۰۰۱ در مورد تغییرات غلظت‌های سرمی هورمون رشد (GH) همراه با ورزش با یک کاهش موقتی رهایش GH در مدت زمان تقریباً ۹۰- ۵۵ دقیقه متعاقب تمرین فیزیکی در بین ساعات ۷ تا ۱۹ روز ایجاد می‌گردد، ولی با تمرین-کردن در بعد از ساعت ۲۴ این تغییرات ایجاد نشد. پاسخ کورتیزل متعاقب تمرین‌کردن در ساعت ۷ صبح به‌طور معناداری بیشتر از ۵۵ دقیقه تمرین کردن در ساعت ۱۹ عصر بود. کاهش مشخص آزاد شدن کورتیزل متعاقب ۵۵ دقیقه تمرین کردن بعد از ساعت ۲۴ مشاهده شد (۳۹). بنابراین نتیجه‌گیری می‌شود که ساعات مختلف روز بر پاسخ GH به تمرین فیزیکی تأثیری نداشته است، در حالی‌که پاسخ کورتیزل ناشی از تمرین در ساعات خاصی از روز تغییر می‌کند. در تحقیق حاضر هم که حیوانات گروه‌های تمرین دیده در محدودهٔ زمانی بین ساعات ۸ تا ۱۱ صبح بر روی تریدمیل دوانده شدند یافته‌های حاصل مانند یافته‌های محققان اشاره شده در فوق می‌باشد.

البته بر خلاف یافته‌های بالا کامئی (Kamei) و همکارانش در سال ۲۰۰۰ گزارش دادند که افزایش امواج مغزی آلفا و کاهش غلظت کورتیزل سرمی در طی ورزش یوگا (Yoga) که یک ورزش آرام و روان‌شناختی با تمرکز فکری است ایجاد می‌شود و این دو با همدیگر همبستگی منفی دارند (۴۰). این یافته‌ها نشان می‌دهد که کورتیزل تنها متعاقب ورزشی که با فعالیت بدنی و احیاناً استرس توأم باشد افزایش می‌یابد که در تحقیق حاضر تریدمیل از نوع ورزش اجباری و همراه با استرس بوده است.

در تحقیق حاضر نشان داده شد که تعداد نورون‌های هیپوکامپی مغز متعاقب اعتیاد موش‌های صحرایی به مورفین به‌طور معناداری کاهش یافت و متعاقب تمرین فیزیکی اجباری تعداد آنها در هر دو نیمکره‌های مغز نسبت به گروه‌های تمرین‌ندیده افزایش یافت. این نشان می‌دهد که اعتیاد به مواد مخدر احتمالاً از طریق استرس اکسیداتیو موجب تضعیف یا مرگ نورون‌های هیپوکامپی می‌گردد و تمرین با اثر آنتی‌اکسیدانی خود موجب نوروژنز و تولید نورون‌های جدید می‌شود.

در این رابطه، لو (Lou) و همکارانش در سال ۲۰۰۸ گزارش دادند که یک هفته تمرین فیزیکی با شدت خفیف یا کم به‌صورت دویدن بر روی تریدمیل موجب افزایش نوروژنز در ناحیهٔ شکنج دندانه‌ای هیپوکامپ مغز گردید و این الگوی تمرینی موجب افزایش معنادار بیان فاکتور نوروتروفیک مشتق‌شده از مغز (BDNF)، گیرندهٔ گلوتاماتی نوع یک (NMDAR1)، و mRNA می‌شود. بیان ژن ملکول‌های فوق در گروهی که با شدت کم ورزش کردند بیشتر از گروهی بود که با شدت زیاد ورزش کردند (۴۱).

ون پراگ (Van Praag) هم در سال ۲۰۰۸ گزارش نمود که تمرین فیزیکی علاوه بر آنکه موجب بهبود خلق و خوی و فعالیت شناختی می‌شود، موجب افزایش مشخص نورون‌زایی در شکنج دندانه‌ای هیپوکامپ مغز می‌شود که یک ناحیهٔ بسیار مهم برای یادگیری و حافظه است (۴۲).

چن (Chen) و همکارانش در سال ۲۰۰۶ نیز گزارش کردند که تمرین فیزیکی معتدل می‌تواند نورون‌زایی درون شکنج دندانه‌دار هیپوکامپ مغز را افزایش دهد و حتی می‌تواند اختلال یادگیری و حافظهٔ ناشی از صدمه به هیپوکامپ در موش‌های صحرایی را بهبود ببخشد (۴۳). بنابر یافته‌های این تحقیق و با توجه به یافته‌های قبلی توسط سایر محققان پیشنهاد می‌شود که تمرین فیزیکی اثرات مثبت و معناداری بر نورون‌زایی در نواحی حساس و مهم مغز دارد و در این تحقیق توانسته است در موش-های معتاد به مورفین این اثر مثبت خویش را هم اعمال نماید و تا حدی به‌ویژه در هیپوکامپ نیمکرهٔ غالب مغز (چپ) اثر جبرانی داشته باشد. اثر جبرانی بیشتر تمرین فیزیکی اجباری بر تعداد نورون‌های بخش هیپوکامپ نیمکرهٔ چپ مغز شاید به این‌دلیل باشد که نیمکرهٔ چپ مغز در مقایسه با نیمکرهٔ مقابلش حساسیت بیشتری دارد و با توجه به اهمیت و نقش هیپوکامپ در نیمکرهٔ چپ در

اعمال رفتاری، از تأثیرپذیری بیشتری برخوردار بوده است و متاقب اعتیاد به مورفین، نورون‌های آن با تمرین فیزیکی بهتر و سریع‌تر از نیمکره راست (مغلوب) بهبود می‌یابند. البته این پیشنهاد نیاز به تحقیقات بیشتری دارد.

نتیجه‌گیری

اعتیاد به مورفین موجب کاهش تعداد نورون‌های ناحیه حساس هیپوکامپ مغز در هر دو نیمکرهٔ مغزی (به‌ویژه در نیمکرهٔ چپ) می‌شود. تمرین فیزیکی در موش‌های معتاد به مورفین موجب افزایش هورمون کورتیکوسترون سرمی نسبت به موش‌های سالم (تمرین-دیده یا ندیده) می‌شود. تمرین دادن اجباری موش‌های معتاد درون تریدمیل در مدتی نسبتاً کوتاه و در ساعات بین ۸ تا ۱۱ صبح به مدت ۱۰ روز متوالی توانست اثرات مفید معناداری در رفع علایم ترک مورفین و جبران کاهش نورون‌های هیپوکامپی متعاقب اعتیاد (که احتمالاً به علت آسیب اکسیداتیو است) داشته باشد، و تمرین میزان کورتیکوسترون افزایش یافته در اثر اعتیاد به مورفین را که احتمالاً به علت ایجاد استرس در معتادان می‌باشد، را به‌طور فزاینده‌ای افزایش می‌دهد. شاید بتوان گفت این خود موجب هوشیاری بیشتر و رفع خمودی در معتادان خواهد شد، زیرا در شرایط سلامت، غلظت سرمی این هورمون در ساعات اول روز بعد از بیدار شدن از خواب نسبت به ساعات بعد از ظهر و شب یا نیمه‌های شب بالاتر است و هوشیاری را در سطح بالاتری حفظ می‌کند.

قدردانی

این مقاله، حاصل انجام طرح تحقیقاتی مصوب مرکز تحقیقات فیزیولوژی اهواز(PRC-8) می‌باشد. بدین‌وسیله از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز به‌خاطر تأمین هزینه‌های انجام این تحقیق، استاد گرامی دکتر صالح زاهدی اصل (معاون پژوهشی و کارشناس آزمایشگاه انستیتو غدد درون‌ریز دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران)، سرکار خانم فرزانه فرجی (کارشناس ارشد) به‌خاطر همکاری در اندازه‌گیری هورمون کورتیکوسترون و نیز پرسنل مرکز حیوانات آزمایشگاهی جندی‌شاپور اهواز صمیمانه تشکر و قدردانی می‌شود.

منابع

1-Atici S, Cinel I, Cinel L, Doruk N, Eskandari G, Oral U. Liver and kidney toxicity in chronic use of opioids: an experimental long term treatment model. J Biosci 2005;30:245-52.
2-Anderson G, Sjogren P, Hansen SH, Jensen NH, Christrup L. Pharmacological consequences of long-term morphine treatment in patients with cancer and chronic non-malignant pain. Eur J Pain 2004;8:263-71.
3-Atici S, Cinel L, Cinel I, Doruk N, Aktekin M, Akca A, Camdeviren H, Oral U. Opioid neurotoxicity: comparison of morphine and tramadol in an experimental rat model. Int J Neurosci 2004; 114:1001-11.
4-Correia MA, Wong JS, Soliven E. Morphine metabolism revisited: I. Metabolic activation of morphine to a reactive species in rats. Chem Biol Interact 1984;49:255-68.
5-Toki S ,Yamano S. Production of morphinone as a metabolite of morphine and its physiological role. Yakugaku Zasshi 1999;119:249-67. [Japanese]
6-Zhang YT, Zheng QS, Pan J, Zheng RL. Oxidative damage of biomolecules in mouse liver induced by morphine and protected by antioxidants. Basic Clin Pharmacol Toxicol 2004; 95:53-8.
7-Patel J, Manjappa N, Bhat R, Mehrotra P, Bhaskaran M, Singhal PC. Role of oxidative stress and heme oxygenase activity in morphine-induced glomerular epithelial cell growth. Am J Physiol Renal Physiol 2003;285:F861-9.
8-Armstrong SC, Cozza KL. Pharmacokinetic drug interactions of morphine, codeine, and their derivatives: Theory and clinical reality, part II . Psychosomatics 2003:44:515-20.
9-Glogowska-Szelag J, Plewka A, Kaminski M, Gorski J, Kajdaniuk D, Nowak M , et al. Activity of liver cytochrome p-450-dependent monooxygenase system in morphine-dependent rats. Folia Biol (Praha) 1996;42 :113-5.
10-Dunlap CE, Leslie FM. Effect of ascorbate on the toxicity of morphine in mice. Neuropharmcology 1985;24:797-804.

11-Ahmadizadeh M, Razi Jalali M. Effect of vitamin C on morphine-induced liver and respiratory epithelial cells damage in rats. Biochem Cell Arch 2006;6:29-36.
12- Alaei H, Borjeian L, Azizi M, Orian S, Pourshanazari A, Hanninen O. Treadmill running reverses retention deficit induced by morphine. Eur.J Pharmacol 2006;536:138-141.
13- Acevedo EO, Kraemer RR, Kamimori GH, Durand RJ, Johnson LG, Castracane VD. Stress hormones, effort sense, and perceptions of stress during incremental exercise: an exploratory investigation. J Strength Cond Res 2007;21:283-8.
14-Pushpalatha K, Nishanth K, Sathyavelu Reddy K. Myocardial antioxidant status and oxidative stress after combined action of exercise training and ethanol in two different age groups of male albino rats. Acta Biol Hung 2007;58:173-85.
15-Karanth J, Kumar R, Jeevaratnam K. Response of antioxidant system in rats to dietary fat and physical activity. Indian J Physiol Pharmacol 2004;48:446-52.
16-Kaczor JJ, Hall JE, Payne E, Tarnopolsky MA. Low intensity training decreases markers of oxidative stress in skeletal muscle of mdx mice. Free Radic Biol Med 2007;43:145-54.
17-Duclos M, Martin C, Malgat M, Mazat JP, Chaouloff F, Mormede P, et al. Relationships between muscle mitochondrial metabolism and stress-induced corticosterone variations in rats. Pflugers Arch 2001;443:218-26.
18. Dudgeon WD, Phillips KD, Durstine JL, Burgess SE, Lyerly GW, Davis JM, et al. Individual exercise sessions alter circulating hormones and cytokines in HIV-infected men. Appl Physiol Nutr Metab 2010;35:560-8.
19-Navarro A, Gomez C, López-Cepero JM, Boveris A. Beneficial effects of moderate exercise on mice aging: survival, behavior, oxidative stress, and mitochondrial electron transfer. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2004;286:R505-11.
20-Asghar M, George L, Lokhandwala MF. Exercise decreases oxidative stress and inflammation and restores renal dopamine D1 receptor function in old rats. Am J Physiol Renal Physiol 2007;293:F914-9.
21-Eisenstein SA, Holmes PV. Chronic and voluntary exercise enhances learning of conditioned place preference to morphine in rats. Pharmacol Biochem Behav 2007;86:607-15.
22-Ang ET, Dawe GS, Wong PT, Moochhala S, Ng YK. Alterations in spatial learning and memory after forced exercise. Brain Res 2006;1113:186-93.
23-Thoren P, Floras JS, Haffmann P, Seals DR. Endorphins and exercise: physiology mechanisms and clinical implications. Med Sci Sports Exerc 1990;22:417-28.
24-Stain-Texier F, Sandouk P, Scherrmann JM. Intestinal absorption and stability of morphine 6-glucuronide in different physiological compartments of rat. Drug Metab Dispos 1998;26:383-7.
25-Hao Y, Yang JY, Guo M, Wu CF, Wu MF. Morphine decreases extracellular levels of glutamate in the anterior cingulate cortex: an in vivo microdialysis study in freely moving rats. Brain Res 2005;1040:191-6.
26-Smith MA, Yancey DL. Sensitivity to the effect of opioids in rats with free access to exercise wheels: mu-opioid tolerance and physical dependence. Psychopharmacology (Berl) 2003;168:426-34.
27-Hosseinzadeh H, Nourbakhsh M. Effect of Rosmarinus officinalis L. aerial parts exteract on morphine withdrawal syndrome in mice. Phytother Res 2003;17:938-41.
28-Pacifici GM, Bencini C, Rane A. Presystemic glucuronidation of morphine in humans and rhesus monkeys: subcellular distribution of the UDP-glucuronyltransferase in the liver and intestine .Xenobiotica 1986;16:123-8.
29-Sumathi T, Niranjali Devaraj S. Effect of Bacopa monniera on liver and kidney toxicity in chronic use of opioids. Phytomedicine 2009;16:897-903.
30-Dave RS, Khalili K. Morphine treatment of human monocyte-derived macrophages induces differential miRNA and protein expression: impact on inflammation and oxidative stress in the central nervous system. J Cell Biochem 2010;110:834-45.
31-Calderon-Guzman D, Osnaya-Brizuela N, Garcia-Alvarez R, Hernandez-Garcia E, Juarez-Olguin H. Oxidative stress induced by morphine in brain of rats fed with a protein deficient diet. Hum Exp Toxicol 2009;28:577-82.
32-Vuckovic MG, Li Q, Fisher B, Nacca A, Leahy RM, Walsh JP, et al. Exercise elevates dopamine D2 receptor in a mouse model of Parkinson's disease: in vivo imaging with [^{18}F]fallypride. Mov Disord 2010;25:2777-84.
33-Muhammad AB, Lokhandwala MF, Banday AA. Exercise reduces oxidative stress but does not alleviate hyperinsulinemia or renal dopamine D1 receptor dysfunction in obese rats. Am J Physiol Renal Physiol 2011;300:F98-104.
34-Zigmond MJ, Cameron JL, Leak RK, Mirnics K, Russell VA, Smeyne RJ, et al. Triggering endogenous neuroprotective processes through exercise in models of dopamine deficiency. Parkinsonism Relat Disord 2009;15:S42-5.

35-Wahl P, Zinner C, Achtzehn S, Bloch W, Mester J. Effect of high- and low-intensity exercise and metabolic acidosis on levels of GH, IGF-I, IGFBP-3 and cortisol. Growth Horm IGF Res 2010;20:380-5.
36-Rahman ZA, Abdullah N, Singh R, Sosroseno W. Effect of acute exercise on the levels of salivary cortisol, tumor necrosis factor-alpha and nitric oxide. J Oral Sci 2010;52:133-6.
37-Rojas Vega S, Struder HK, Vera Wahrmann B, Schmidt A, Bloch W, Hollmann W. Acute BDNF and cortisol response to low intensity exercise and following ramp incremental exercise to exhaustion in humans. Brain Res 2006;1121:59-65.
38-Malinowski K, Shock EJ, Rochelle P, Kearns CF, Guirnalda PD, McKeever KH. Plasma beta-endorphin, cortisol and immune responses to acute exercise are altered by age and exercise training in horses. Equine Vet J Suppl 2006;(36):267-73.
39-Kanaley JA, Weltman JY, Pieper KS, Weltman A, Hartman ML. Cortisol and growth hormone responses to exercise at different times of day. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:2881-9.
40-Kamei T, Toriumi Y, Kimura H, Ohno S, Kumano H, Kimura K. Decrease in serum cortisol during yoga exercise is correlated with alpha wave activation. Percept Mot Skills 2000;90:1027-32.
41-Lou SJ, Liu JY, Chang H, Chen PJ. Hippocampal neurogenesis and gene expression depend on exercise intensity in juvenile rats. Brain Res 2008;1210:48-55.
42-van Praag H. Neurogenesis and exercise: past and future directions. Neuromolecular Med 2008;10:128-40.
43-Chen L, Gong S, Shan LD, Xu WP, Zhang YJ, Guo SY, et al. Effects of exercise on neurogenesis in the dentate gyrus and ability of learning and memory after hippocampus lesion in adult rats. Neurosci Bull 2006;22:1-6.

Effects of Forced Exercise on Withdrawal Syndrome, Brain Hippocampus Neurons Count and Level of Serum Corticosterone in Morphine Addicted Male Rats

Alireza Sarkaki [1*], Maryam Mohammadian [2], Marzieh Panahi [3], Akram Ahangarpour [4], Fakher Rahim [5]

1-Professor of Physiology.
2-M.Sc. Student in Physiology.
3-Associate Professor of Anatomy.
4-Assistant Professor of Physiology.
5-M.Sc. of Bioanformatic.

1- Physiology Research Center & Medicinal Plant Research Center, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.
2- Department of Physiology & Faculty of Medicine, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.
3-Department of Anatomy & Physiology Research Center & Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.
4-Department of Physiology & Faculty of Medicine, Physiology Research Center, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.
5-Physiology Research Center & Medicinal Plant Research Center, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.

**Corresponding author: Alireza Sarkaki; Physiology Research Center, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.*
Telefax: +986113738248
Email: sarkaki_a@yahoo.com

Abstract

Background and Objective: addiction to morphine impairs the behavioral and cognitive performances**.** The aim of the present study was to evaluate the effects of forced exercise (treadmill) on withdrawal signs after morphine deprivation, serum corticostrone level, and hippocampus neurons count in brain hemisphers in rats addicted to morphine.

Subjects and Methods: Adult male Wistar rats were divided into five groups with 10 in each: 1) exercised control (C+E), 2) sham exercised control (C+Sh.E), 3) addicted (A), 4) exercised addicted (A+E), and 5) sham-exercised addicted (A+Sh.E). Withdrawal signs such as number of jumping, teeth chattering, wet-dog shaking, defecation, body scratching, and standingas number of were counted during 30 minutes after naloxone administration. Animals in exercised groups ran on treadmill one hour daily from 9-10 Am in the morning for ten consecutive days. Sham-exercised groups passed same times on turned off treadmill while its shock delivered system was turned on. At the end of experiments serum corticostrone level and hippocampus neurons count were done after decapitation the animals in all groups. The data were analyzed with one-way ANOVA that followed by LSD post hoc test. The differences between groups were accepted as significant with *P value* less than 0.05.

Results: Addiction to morphine increased withdrawal signs and corticostrone secretion significantly and reduced hipocampal neurons in brain, All off which were significant. Forced exercise could inhibit certain withdrawal signs induced by morphine deprivation in addicted rats while could not reverse increased corticostrone level and decreased hippocampus neurons.

Conclusion: Despite of useful effects of forced exercise on health conditions and especially cognition during aging, it would cause impair severely some neurobehavioral and hormonal disorders in addicted rats to morphine.

Keywords: Morphine, Forced Exercise, Corticostrone, Hippocampus, Rat.

►*Please cite this paper as:*
Sarkaki AR, Mohammadian M, Panahi M, Ahangarpour A, Rahim F. Effects of Forced Exercise on Withdrawal Syndrome, Brain Hippocampus Neurons Count and Level of Serum Corticosterone in Morphine Addicted Male Rats. Jundishapur Sci Med J 2012;11(1):11-25

Received: July 27, 2011 **Revised: Nov 29, 2011** **Accepted: Dec 21, 2011**