

## بررسی تاثیر شش هفته ورزش استقامتی (روی تردمیل) و سولفات منیزیم بر آستانه درد موش‌های معتاد در سندرم ترک

\* علی حیدریان پور: دانشیار و متخصص فیزیولوژی ورزش، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه بوعلی سینا، همدان، ایران (\*نویسنده مسئول). heidarian317@gmail.com

سمیرا نظری وثوق: کارشناس ارشد فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه بوعلی سینا، همدان، ایران. hajiloo@gmail.com samiranazari1232@yahoo.com

تاریخ پذیرش: ۹۵/۶/۲۷

تاریخ دریافت: ۹۵/۲/۱۹

### چکیده

**زمینه و هدف:** شواهد زیادی نشان داده است که تمرین ورزشی هوازی می‌تواند عمل و آزاد سازی برخی از انتقال دهنده‌های عصبی از جمله اپیوئیدها را در مغز تغییر دهد. در این پژوهش تاثیر ورزش استقامتی (شش هفته دویدن روی تردمیل) و سولفات منیزیم خوراکی بر روی آستانه درد موش‌های معتاد در سندرم ترک بررسی شده است.

**روش کار:** موش‌های نر نژاد ویستار در محدوده وزنی  $20 \pm 250$  گرم و تعداد ۳۰ سر با سولفات مرفین با غلظت ۰/۴ گرم در لیتر آب آشامیدنی پس از ۲۱ روز، معتاد به مرفین شدند. از تمرینات ورزشی استقامتی به مدت شش هفته به منظور تمرین دهی حیوانات استفاده شد. در پایان هفته‌های دوم، چهارم و ششم پروتکل تمرینی، نالوکسان هیدروکلراید به میزان ۳ میلی گرم در کیلوگرم به حیوانات تزریق شد. سولفات منیزیم به مقدار ۱۰ گرم به ازای هر لیتر آب به مدت شش هفته در آب آشامیدنی حیواناتی که سولفات منیزیم مصرف می‌کردند، حل شد. از دستگاه Tail-flick به منظور ارزیابی تاثیر تمرین و سولفات منیزیم بر روی آستانه درد استفاده شد.

**یافته‌ها:** نتایج نشان دادند که تمرین ورزشی دویدن روی تردمیل ( $p < 0/05$ ) و مصرف سولفات منیزیم ( $p < 0/01$ ) باعث افزایش معنی‌داری در آستانه درد در موش‌های معتاد در سندرم ترک شد. همچنین تاثیر همزمان تمرین ورزشی و مصرف سولفات منیزیم بر روی آستانه درد، بیشتر از تاثیر هر کدام به تنهایی بود.

**نتیجه‌گیری:** با توجه به یافته‌های این تحقیق به نظر می‌رسد ورزش استقامتی همزمان با مصرف سولفات منیزیم می‌تواند در کاهش درد ناشی از سندرم ترک مفید واقع شود.

**کلیدواژه‌ها:** سندرم ترک اعتیاد، ورزش استقامتی، آستانه درد، سولفات منیزیم

### مقدمه

شدید استفاده می‌شود با این وجود استفاده مکرر و دائمی آن با پدیده تحمل و وابستگی همراه است که مصرف آن را محدود می‌سازد (۳ و ۴). از طرفی به اثبات رسیده است که ورزش اثرات مفیدی برای سلامت جسمانی و روانی داشته و باعث کاهش شیوع بیماری‌ها (۵)، ارتقاء حفاظت نوروئی، نوروپلاستیسیته (۶)، افزایش عملکرد شناختی و خاصیت ضد اضطرابی و ضدافسردگی دارد (۷). علاوه بر همه مزایا، ورزش باعث تغییر در آستانه درد می‌شود (۸ و ۹) شواهد نشان داده است تمرینات ورزشی در بهبود و توان بخشی بیماران مزمن عضلانی اسکلتی، کمردرد به کار می‌رود (۱۰). مطالعات گوناگون نشان داده‌اند

درد، یک احساس ناخوشایند و یک تجربه حسی است که با صدمه واقعی و یا احتمال صدمه بافتی همراه است (۱). گیرنده‌های درد در بافت‌ها، گیرنده‌هایی هستند که به‌طور ویژه توسط محرک‌های دردناک فعال می‌شوند. این محرک‌های دردناک، باعث می‌شوند که گیرنده‌ها پیام درد را از محیط به مغز ارسال نمایند (۲). مرفین با فرمول شیمیایی  $C_{16}H_{19}NO_3$  جزء مؤثر تریاک بوده و دارای اثرات دارویی مطلوبی چون ایجاد بی‌دردی، آرام بخشی، نشاط و تأثیرات مثبت بر بسیاری از اندام‌های بدن می‌باشد؛ بنابراین به‌عنوان یک ضد درد قوی برای تسکین دردهای

با توجه به اثرات مفید ورزش روی سیستم اپیویدرژیک و نیاز بیشتر به منیزیم در ورزشکاران و اثرات مثبت این ماده مغذی روی عملکرد واکنش‌های متعدد دخیل در متابولیسم بدن و تولید انرژی و همچنین اثرات مهاری منیزیم در انتقال درد، در این مطالعه اثرات توامان ورزش و سولفات منیزیم بر روی آستانه درد موش‌های معتاد در سندرم ترک مورد بررسی قرار گرفت.

### روش کار

در این تحقیق تجربی، از ۳۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار در محدوده وزنی  $250 \pm 20$  گرم استفاده شد که در ۵ گروه معتاد کنترل (AC)، سالم کنترل (C)، معتاد سولفات منیزیم مصرف کرده (Mg-A)، معتاد تمرین کرده (E-A) و گروه معتاد تمرین کرده سولفات منیزیم مصرف کرده (Mg-E-A) تقسیم گردیدند. حیوانات در دمای  $3 \pm 22$  درجه سانتی‌گراد و چرخه ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی و دسترسی آزاد به آب و غذا نگهداری شدند. در این تحقیق از روش خوراکی جهت ایجاد وابستگی به مرفین استفاده شد. مرفین با غلظت‌های متوالی ۰/۱، ۰/۲ و ۰/۳ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر هرکدام به مدت ۴۸ ساعت و سپس غلظت ۰/۴ میلی‌گرم بر لیتر در طی روزهای بعدی در آب آشامیدنی حیوان ریخته شد. به‌واسطه طعم تلخ مرفین سولفات، ساکاروز با غلظت ۳ درصد به آب آشامیدنی حیوان اضافه می‌گردید و بطری‌های آب حاوی مرفین توسط ورق‌های نازک آلومینیومی پوشانده می‌شد تا از تجزیه مرفین توسط نور جلوگیری شود. در این روش موش‌ها از بیست و یکمین روز پس از شروع تجویز دارو، وابسته به مرفین شدند. در گروه معتاد کنترل، مرفین با غلظت ۰/۴ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر به‌صورت خوراکی در طول شش هفته ادامه داشت؛ ولی در ۳ گروه دیگر یعنی گروه معتادی که سولفات منیزیم مصرف می‌کردند، گروه معتادی که ورزش می‌کردند و گروه معتادی که هم سولفات منیزیم مصرف می‌کردند و هم ورزش می‌کردند، غلظت مرفین در آب آشامیدنی کم می‌شد تا اینکه در انتهای هفته چهارم حذف گردید. جهت

ورزش دست‌کم برخی از همان سیستم‌هایی که به وسیله مرفین و سایر اپیویدها فعال می‌شوند را فعال می‌سازد و آزادسازی پپتیدهای اپیویدی آندوژن به ویژه، بتا-اندروفین را افزایش داده و آستانه درد را بالا می‌برد (۱۱). مطالعه دیگری نشان داده است که ورزش می‌تواند با آزادسازی اپیویدهای درون زاد باعث کاهش علائم وابستگی در حیوانات معتاد باشد که تصور می‌شود مکانیسم احتمالی آن تنظیم کاهشی و کاهش حساسیت گیرنده‌های اپیویدی است (۱۲). علاوه بر این گزارش شده است که ورزش علاوه بر آزادسازی پپتیدهای شبه افیونی درون زاد مغز به ویژه بتا اندورفین از طریق مکانیسم‌های متعددی شامل: نورون زایی، افزایش حوصله و تعدیل خلق و خو در کاهش درد نقش دارد (۱۳).

همچنین مطالعات نشان داده‌اند از بین مواد مغذی، میزان دریافت منیزیم کافی ارتباط زیادی با ورزش و فعالیت بدنی دارد. منیزیم در فرآیندهای 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 (۱۴). 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 مهاری منیزیم بر سیستم گلوتاماتی و به ویژه نقش گیرنده NMDA گلوتاماتی که یک کانال کلسیمی محسوب شده و در فرآیند وابستگی و ترک مرفین 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 (۱۵) و (۱۶). سیستم گلوتامینرژیک در پدیده وابستگی به مرفین 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 (۱۷).

حیوانات آزمایشگاهی انجام گردید.

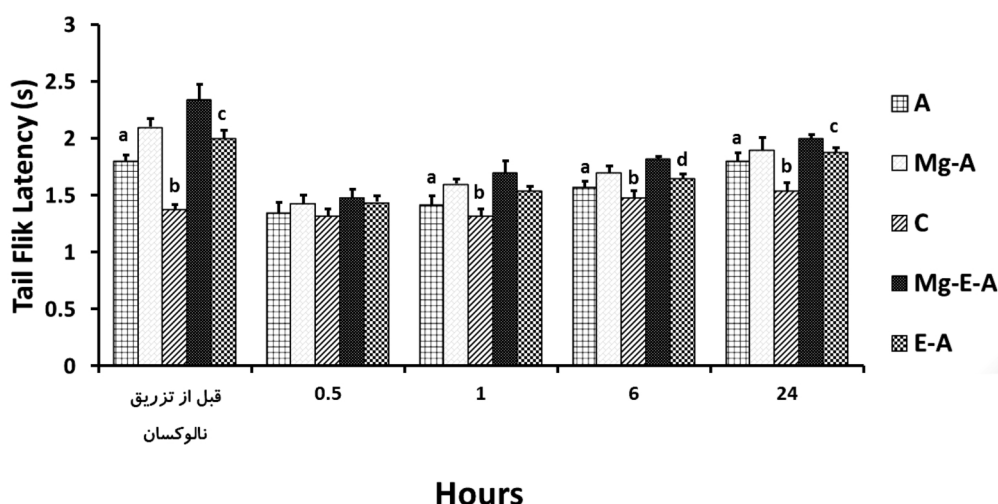
در این تحقیق برای رسم نمودارها از برنامه نرم‌افزاری Excel استفاده شده است. در همه نمودارها، داده‌ها به صورت میانگین  $\pm$  خطای انحراف از میانگین ارائه شده است. برای مقایسه آستانه درد در گروه‌های مختلف در زمان‌های متفاوت ANOVA Repeated measures استفاده شد و به دنبال آن برای مقایسه چندگانه از آزمون Tukey's استفاده گردید. آنالیز آماری نتایج به وسیله نرم‌افزار SPSS انجام شد. سطح معنی‌دار در مقایسه‌ها ( $p < 0.05$ ) نظر گرفته شده است.

### یافته‌ها

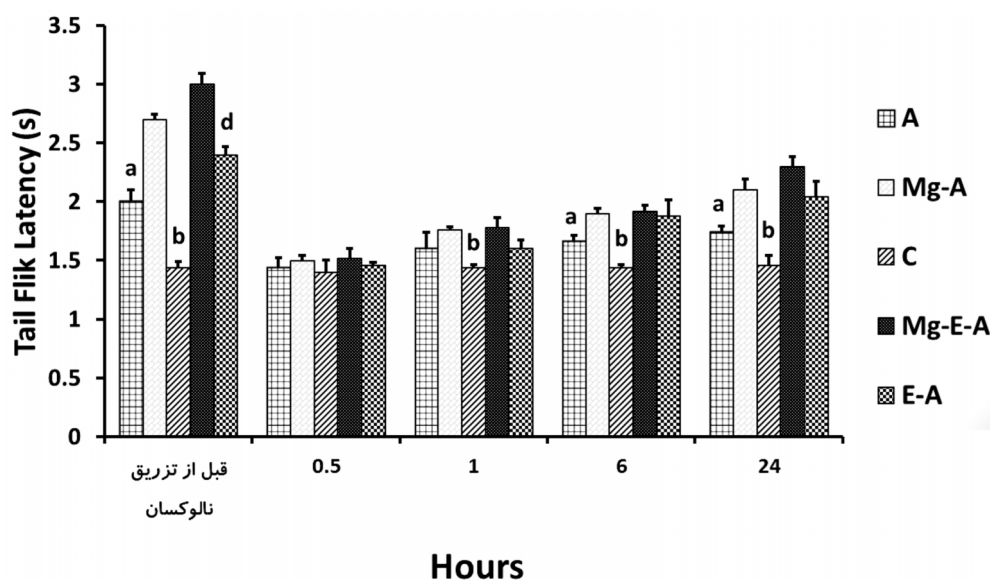
در پایان هفته دوم از پروتکل شش‌هفته‌ای ورزش استقامتی دویدن روی تردمیل و مصرف سولفات منیزیم، قبل از تزریق نالوکسان آستانه درد در تمامی گروه‌ها نسبت به گروه سالم کنترل افزایش معنی‌داری نشان دادند ( $p < 0.05$ )<sup>b</sup>. نیم ساعت پس از تزریق نالوکسان آستانه درد گروه‌ها با هم تفاوت معنی‌داری نداشتند. همچنین آستانه درد گروه‌های معتاد (تمرین + سولفات منیزیم) و معتاد تمرین کرده و معتاد سولفات منیزیم مصرف کرده در زمان‌های ۱، ۶ و ۲۴ ساعت پس از تزریق نسبت به گروه معتاد کنترل بالاتر بودند ( $p < 0.05$ )<sup>a</sup>؛ و نیز آستانه‌ی درد در گروه معتاد (تمرین + سولفات منیزیم) در زمان‌های قبل از تزریق و ۲۴ ساعت پس از تزریق نسبت به گروه معتاد تمرین کرده بالاتر بود ( $p < 0.01$ )<sup>c</sup>. آستانه‌ی درد در گروه‌های معتاد سولفات منیزیم مصرف کرده و معتاد (تمرین + سولفات منیزیم) در زمان ۶ ساعت پس از تزریق نسبت به گروه معتاد تمرین کرده افزایش معنی‌داری داشتند ( $p < 0.05$ )<sup>d</sup>، (شکل ۱).

در پایان هفته چهارم از پروتکل تمرینی و مصرف سولفات منیزیم، قبل از تزریق نالوکسان آستانه درد در تمامی گروه‌ها نسبت به گروه سالم کنترل افزایش معنی‌داری نشان دادند ( $p < 0.05$ )<sup>b</sup>. نیم ساعت پس از تزریق نالوکسان آستانه درد گروه‌ها با هم تفاوت معنی‌داری نداشتند. همچنین آستانه درد گروه‌های معتاد (تمرین + سولفات

اطمینان از اعتیاد به مرفین از نالوکسان به‌عنوان آنتاگونیست مرفین استفاده شد. غلظت نالوکسان ۳ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم در هر موش بوده به صورت داخل صفاقی تزریق گردید. پس از مشاهده علائم سندرم ترک و معتاد شدن حیوانات (۱۸)، پروتکل تمرینی شش هفته ورزش استقامتی دویدن روی تردمیل و مصرف سولفات منیزیم در گروه‌ها شروع شد. سولفات منیزیم به مقدار ۱۰ گرم به ازای هر لیتر آب آشامیدنی به مدت شش هفته در حیوانات مصرف شد. در مرحله اعمال تمرین بدنی، ابتدا حیوانات یک هفته به مدت ۱۰ دقیقه و با سرعت ۵ متر بر دقیقه به منظور آشنا شدن با تردمیل، بر روی تردمیل دویدند. سپس پروتکل تمرینی شامل هفته‌ای ۵ روز دویدن روی تردمیل به مدت ۶ هفته اجرا گردید؛ که هفته نخست ۱۰ دقیقه با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه، هفته دوم ۲۰ دقیقه با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه، هفته سوم به مدت ۲۰ دقیقه با سرعت ۱۴-۱۵ متر بر دقیقه، هفته چهارم ۳۰ دقیقه با سرعت ۱۴-۱۵ متر بر دقیقه و هفته پنجم و ششم ۳۰ دقیقه با سرعت ۱۸-۱۷ متر بر دقیقه انجام می‌شد (۱۷). این پروتکل به صورت منظم با تناوب استراحت ۲ روز در هفته اجرا شد؛ که استراحت نخست پس از ۲ روز و استراحت دوم پس از ۳ روز دویدن منظور گردید. سپس در پایان هفته دوم، چهارم و ششم، آستانه درد حیوانات اندازه‌گیری شد و پس از آن داروی نالوکسان به میزان ۳ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم حیوانات تزریق شد. پس از تزریق دارو آستانه درد حیوانات در فواصل زمانی (۱۵ تا ۳۰ دقیقه و ۱، ۶ و ۲۴ ساعت) اندازه‌گیری شد. برای اندازه‌گیری تغییر آستانه درد حرارتی از آزمون Tail - Flick استفاده گردید. این آزمون بر اساس روش Amour D و Smith استوار می‌باشد شد 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 ثلث میانی دم حیوان (Cut of time) باشد زمان پاسخ‌دهی (Tail Flick Latency: TLF) در گروه‌های مختلف برحسب ثانیه اندازه‌گیری شدند. پروتکل این تحقیق بر اساس قوانین بین‌المللی در مورد



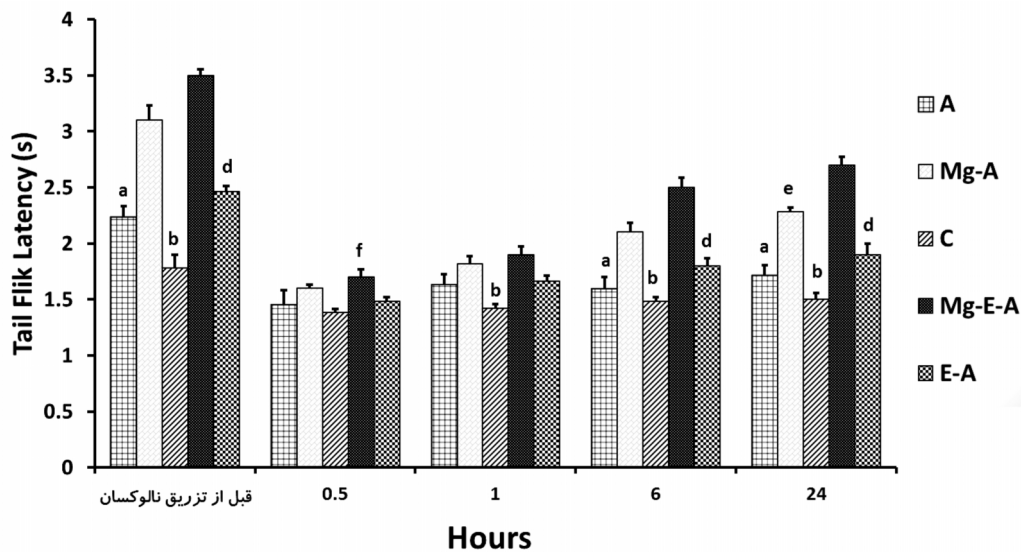
شکل ۱- مقایسه آستانه درد موش‌ها در پایان هفته دوم. مقادیر به صورت Mean±SEM نمایش داده شده است. افزایش معنی‌دار آستانه درد گروه‌های Mg-E-A، E-A، Mg-A و AC نسبت به گروه C (b, p<0.05). افزایش معنی‌دار آستانه درد گروه‌های Mg-E-A، E-A، Mg-A و AC نسبت به گروه A (a, p<0.05). افزایش معنی‌دار آستانه‌ی درد در گروه Mg-E-A نسبت به E-A (c, p<0.01) و Mg-E-A نسبت به گروه E-A (d, p<0.05).



شکل ۲- مقایسه آستانه درد موش‌ها در پایان هفته چهارم. مقادیر به صورت Mean±SEM نمایش داده شده است. افزایش معنی‌دار آستانه درد گروه‌های Mg-E-A، E-A، Mg-A و AC نسبت به گروه C (b, p<0.05). افزایش معنی‌دار آستانه درد گروه‌های Mg-E-A، E-A، Mg-A و AC نسبت به گروه A (a, p<0.05). افزایش معنی‌دار آستانه‌ی درد در گروه‌های Mg-E-A و Mg-A نسبت به گروه AC (d, p<0.05).

درد در تمامی گروه‌ها نسبت به گروه سالم کنترل افزایش معنی‌داری نشان دادند (p<0.05).<sup>b</sup> نیم ساعت پس از تزریق نالوکسان آستانه درد فقط در گروه معناد (تمرین + سولفات منیزیم) افزایش معنی‌داری داشت (p<0.05).<sup>f</sup> همچنین آستانه درد گروه‌های معناد (تمرین + سولفات منیزیم) و

منیزیم) و معناد تمرین کرده و معناد سولفات منیزیم مصرف کرده در زمان‌های ۶ و ۲۴ ساعت پس از تزریق نسبت به گروه معناد کنترل به‌طور معنی‌داری بالاتر بودند (p<0.05).<sup>a</sup> (شکل ۲). در پایان هفته ششم از پروتکل تمرینی و مصرف سولفات منیزیم قبل از تزریق نالوکسان آستانه



شکل ۳- مقایسه آستانه درد موش‌ها در پایان هفته ششم. مقادیر به صورت Mean±SEM نمایش داده شده است. افزایش معنی‌دار آستانه درد Mg-E-A، E-A، Mg-A و AC نسبت به گروه C ( $p < 0.05$ ). b. افزایش معنی‌دار آستانه درد Mg-E-A، Mg-A و E-A نسبت به گروه AC ( $p < 0.05$ ). a. افزایش معنی‌دار آستانه‌ی درد گروه Mg-E-A نسبت به سایر گروه‌ها ( $p < 0.05$ ). f. افزایش معنی‌دار آستانه‌ی درد گروه‌های Mg-A و Mg-E-A نسبت به گروه AC ( $p < 0.05$ ). d. افزایش معنی‌دار آستانه‌ی درد در گروه Mg-E-A نسبت به گروه Mg-A ( $p < 0.05$ ). e.

میزان پری پرو انکفالین در استریاتوم ۹۰ درصد افزایش می‌یابد (۲۰). مارگت و همکاران نشان دادند که پس از قدم زدن سریع و قوی، سطح بتاناندورفین در ماده خاکستری دور قنات سیلویوس و هسته قوسی افزایش یافته و ممکن است بی‌دردی ناشی از استرس مربوط به این امر باشد (۱۰، ۲۱ و ۲۲). در پایان هفته‌های دوم، چهارم و ششم آستانه‌ی درد قبل از تزریق نالوکسان در موش‌های معتاد کنترل، معتاد تمرین کرده، معتاد سولفات منیزیم مصرف کرده و معتاد تمرین کرده سولفات منیزیم مصرف کرده نسبت به گروه کنترل سالم به‌طور معنی‌داری بالاتر بود که این نتایج با یافته‌های تحقیق لایست و مارگت همخوانی دارد.

ورزش به آزادسازی پیام‌رسان‌های عصبی ویژه‌ای در مغز می‌انجامد که درد جسمانی و ذهنی را تخفیف و تسکین می‌دهند. تأثیر فعالیت ورزشی بر آستانه درد که در تحقیق حاضر به دست آمده است احتمالاً در اثر تأثیر ورزش بر اپیوئیدهای درون‌زاد می‌باشد. در مطالعه‌ی حاضر، تمرینات استقامتی منظم باعث افزایش آستانه‌ی درد در گروه معتاد تمرین کرده شده است که شاید به

معتاد تمرین کرده و معتاد سولفات منیزیم مصرف کرده در زمان‌های ۶ و ۲۴ ساعت پس از تزریق نسبت به گروه معتاد کنترل افزایش معنی‌داری داشتند ( $p < 0.05$ )<sup>a</sup>. آستانه‌ی درد گروه معتاد تمرین کرده سولفات منیزیم مصرف کرده در زمان ۲۴ ساعت پس از تزریق نسبت به گروه معتاد سولفات منیزیم مصرف کرده بالاتر بود ( $p < 0.05$ )<sup>e</sup> (شکل ۳).

### بحث و نتیجه‌گیری

مشخص شده است که ورزش و فعالیت بدنی، تولید مرفین طبیعی در مغز با منشاء بتاناندورفین را نیم ساعت پس از شروع ورزش به‌طور محسوسی افزایش داده و با تأثیر روی گیرنده‌های مغزی با مکانیسم مشابه، همان اثر خوشایند و سرخوشی متعاقب مصرف مرفین یا مواد افیونی دیگر را پدید می‌آورد (۱۹). در تحقیق حاضر، تمرین استقامتی شش هفته دویدن روی تردمیل باعث بالا رفتن آستانه درد موش‌های معتاد در سندرم ترک شد. لایست و همکاران نشان دادند که ۲ ساعت پس از دویدن بیست دقیقه‌ای تغییراتی در سیستم اپیوئیدی درون‌زاد ایجاد می‌شود؛ به‌طوری که

تزریق نالوکسان با کم شدن اثرات نالوکسان هیدروکلراید روند افزایش آستانه‌ی درد به تدریج ادامه می‌یافت، طوری که اندازه آستانه درد ۲۴ ساعت پس از تزریق نالوکسان نزدیک به اندازه‌های قبل از تزریق نالوکسان می‌رسید. از مقایسه گروه معتاد تمرین کرده (E-A) و گروه معتاد تمرین کرده سولفات منیزیم مصرف کرده (Mg-E-A) این نتیجه حاصل شده که آستانه درد در گروه معتاد تمرین کرده سولفات منیزیم مصرف کرده (Mg-E-A) به‌طور معنی‌داری بالاتر بوده و از مقایسه گروه معتاد تمرین کرده سولفات منیزیم مصرف کرده (Mg-A) و گروه معتاد تمرین کرده سولفات منیزیم مصرف کرده (Mg-E-A) این نتیجه حاصل شده که تفاوت آستانه درد بین دو گروه یا خیلی کم بوده و یا در مواقعی اصلاً وجود نداشته است. از این نتایج می‌توان دریافت که تأثیر توام این دو عامل در کنار هم بیشتر به خاطر تأثیر سولفات منیزیم است و تأثیر ورزش به دلیل کوتاه بودن مدت پروتکل یا دلایل دیگری کمتر از تأثیر سولفات منیزیم بوده است؛ چرا که مدت و شدت ورزش در چگونگی تأثیرات مغزی آن و مسیرهایی که فعال می‌کند، نقش تعیین‌کننده‌ای دارد. برای نمونه، در یک مطالعه نشان داده شده که اندورفین پلاسما با افزایش شدت ورزش افزایش می‌یابد (۱۰ و ۲۴). در مطالعه دیگری مشخص شده که تمرینات سبک هوازی اثر ویژه‌ای بر گردش بتاندورفین نمی‌گذارد (۲۵). از طرفی 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 بتاندورفین به‌صورت تصاعدی افزایش می‌یابد (۱۰ و ۲۶). در تحقیق حاضر، بیشترین تأثیر بر آستانه درد هنگامی است که ورزش استقامتی 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 منیزیم یکی از آنتاگونیست‌های

دلیل اثرات توام ورزش و مرفین در این گروه باشد. اهمیت و همکاران نشان دادند که ترکیب مقدار کمی از سولفات منیزیم با اپیوئیدهایی مثل مرفین ممکن است به‌عنوان یک روش در درمان درد نوروپاتیکی مؤثر باشد (۱۰، ۲۲ و ۲۳). این یافته با نتایج تحقیق حاضر همخوانی دارد که بر اساس آن، آستانه درد در گروه معتادی که سولفات منیزیم دریافت کرده بودند (Mg-A) بیشتر از گروهی بود که تنها مرفین دریافت کرده بودند (A). آستانه درد قبل از تزریق نالوکسان در موش‌های گروه معتاد تمرین کرده و معتاد تمرین کرده سولفات منیزیم مصرف کرده در پایان هفته‌های چهارم و ششم نسبت به پایان هفته دوم افزایش معنی‌داری نشان داد. در این دو گروه شدت تمرین از هفته اول تا هفته پنجم افزایش داشت و چون شدت تمرین در هفته پنجم و ششم ثابت بود و شدت تمرین در هفته ششم نسبت به هفته پنجم افزایشی نداشت به همین علت افزایش آستانه درد قبل از تزریق نالوکسان در این دو گروه در پایان هفته ششم نسبت به هفته چهارم معنی‌دار نبود. همچنین در موش‌های معتاد سولفات منیزیم مصرف کرده هم مشاهده شد که افزایش آستانه درد پیش از تزریق نالوکسان در پایان هفته‌های چهارم و ششم نسبت به هفته دوم معنی‌دار بود. ولی افزایش آستانه درد قبل از تزریق نالوکسان در این گروه در پایان هفته ششم نسبت به هفته چهارم معنی‌دار نبود؛ که در مورد علت آن می‌توان گفت سولفات منیزیم که به‌عنوان یک دارو در افزایش آستانه درد استفاده شده در طول چهار هفته اول تأثیر کرده و ادامه مصرف آن تا هفته ششم تأثیر بیشتری بر افزایش آستانه درد نداشته است. در پایان هفته‌های دوم، چهارم و ششم در اندازه‌گیری نیم ساعت پس از تزریق نالوکسان بین آستانه‌ی درد در گروه‌های مختلف اختلاف معنی‌داری مشاهده نشده و نیم ساعت پس از تزریق نالوکسان آستانه درد به کمترین مقدار خود رسیده است که علت آن تأثیر نالوکسان بر گیرنده‌های مرفین و بلوکه کردن گیرنده‌های مرفین و در نتیجه پایین آوردن آستانه درد می‌باشد. در اندازه‌گیری ۱، ۶ و ۲۴ ساعت پس از

## منابع

- Galgon RE, Strube P, Heier J, Groth J, Wang S, Schroede KMr. Magnesium sulfate with lidocaine for preventing propofol injection pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Anesth* 2014;(6):341-9.
- Rondón LJ, Privat AM, Daulhac L, Davin N, Mazur A, Fialip J, et al. Magnesium attenuates chronic hypersensitivity and spinal cord NMDA receptor phosphorylation in a rat model of diabetic neuropathic pain. *J Physiol* 2010;588(Pt 21):4205-15.
- Bender T, Nagy G, Barna I, Tefner I, Kádas E, Géher P. The effect of physical therapy on beta-endorphin levels. *Eur J Appl Physiol* 2007;100(4):371-82.
- Mofidpour H, Alavy SH, Tabatabaee-Yazdi SA, Jafarpour M. The histopathological changes of mice liver due to morphine administration. *Gorgan Uni Med Sci* 2005;7(2):11-4.
- Cotman CW, Berchtold NC, Christie LA. Exercise builds brain health: Key roles of growth factor cascades and inflammation. *Trends Neurosci* 2007;30:467-72.
- Hayes K, Sprague S, Guo M, Davis W, Friedman A, Kumar A, Jimenez DF, Ding Y. Forced, not voluntary, exercise effectively induces neuroprotection in stroke. *Acta Neuropathol* 2008;115:289-96.
- Greenwood BN, Fleshner M. Exercise, learned helplessness and the stress-resistant brain. *Neuromol Med* 2008;10:81-98.
- Koltyn KF. Analgesia following exercise: A review. *Sports Med* 2000;29:85-98.
- Kuphal KE, Fibuch EE, Taylor BK. Extended swimming exercise reduces inflammatory and peripheral neuropathic pain in rodents. *J Pain* 2007;8:989-97.
- Mazzardo-Martins L, Martins DF, Marcon R, Dos Santos UD, Speckhann B, Gadotti VM, et al. High-intensity extended swimming exercise reduces pain-related behavior in mice: involvement of endogenous opioids and the serotonergic system. *J Pain* 2010; 11(12):1384-93.
- Saedi-Marghmaleki V, Alaei H, Azizi-Malekabadi H, Pilehvarian A. Effect of physical activity on symptoms of morphine addiction in rats, after and before of lesion of the mPFC area. *Iran J Basic Med Sci* 2013;16(10):1091-9.
- 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)
- Smith MA, Yancey DL. Sensitivity to the effects of opioids in rats with free access to exercise wheels:  $\mu$  opioid tolerance and physical dependence. *Psychopharmacology* 2003;168:426-34.

گیرنده ان متیل دی اسپاراتات (NMDA) است و با مهار کانال های کلسیمی و مهار انتقال کلسیم به داخل سلول‌ها، باعث بالا رفتن آستانه‌ی درد می‌شود. از طرفی اخیراً 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 ضدردی آن نیست که مبین درگیری سیستم غیر اپیوئیدی در افزایش آستانه درد می‌باشد (۱۰، ۲۲ و ۲۷). نتایج مطالعه حاضر نیز نشان می‌دهد که در هفته سوم برنامه ورزشی، نالوکسان قادر به کاهش آستانه درد ناشی تمرینات ورزشی نشده است. این یافته‌ها توسط مطالعاتی که با برنامه ورزشی متفاوت (شنا در آب گرم و سرد) با مدت زمان کم انجام شده، تأیید شده است؛ به این ترتیب که ممکن است استرس ناشی از شنا در هفته سوم برنامه ورزشی منجر به به آزاد شدن هورمون های آدرنالین، اپی نفرین، سروتونین و کورتیزول شده است (۲، ۱۰ و ۲۲). به هر حال نوروشیمی خاص اثرات ضد ردی غیر اپیوئیدی ورزش هنوز به‌طور کامل مشخص نشده (۱۰ و ۲۶). اخیراً تغییر در فعالیت گیرنده‌های NMDA به‌طور مستقیم توسط ورزش را در این مکانیسم دخیل می‌دانند (۱۰ و ۲۲) که نتیجه این تحقیق تاحدودی این مکانیسم را تایید می‌کند؛ به هر حال این موضوع نیاز به مطالعه بیشتری دارد.

در مجموع یافته‌های این تحقیق نشان می‌دهد که تأثیر کاهش درد ورزش استقامتی شش هفته‌ای می‌تواند در کنار مصرف سولفات منیزیم تقویت شود و این دو برای افزایش آستانه درد حیوانات معتاد به مورفین در سندرم ترک مفید و مؤثر باشند.

## تقدیر و تشکر

از حوزه پژوهشی دانشگاه بوعلی سینا همدان به دلیل حمایت مالی در قالب گرنت تقدیر و تشکر به عمل می‌آید.



14. 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.
15. 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.
16. James MF. Magnesium in obstetrics. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2010;24(3):327-37.
17. Thompson SW, Moscicki JC, DiFazio CA. The anesthetic contribution of magnesium sulphate and ritodrine hydrochloride in rats. *Anesth Analg* 1988;67(1):31-4.
18. McLaughlin PJ, Tobias SW, Lang CM, Zagon IS. Opioid receptor blockade during prenatal life modifies postnatal behavioral development. *Pharmacol Biochem Behav* 1997;58(4):1075-82.
19. Colt EW, Wardlaw SL, Frantz AG. The effect of running on plasma beta-endorphin. *Life Sci* 1981; 28:1637-40.
20. Liste L, Rodriguez-Pallares J, Caruncho HJ, Labandeira JL. Locomotor-activity-induced changes in striatal levels of preprotachykinin and preproenkephalin mRNA. *Brain Res Mol Brain Res* 1999; 70(1):74-83.
21. Marquet P, Lac G, Chassain AP, Habrioux G. Dexamethasone in resting and exercising men. Effects on bioenergetics, minerals, and related hormones. *J Appl Physiol* 1999;87(1):175-82.
22. Sluka KA, O'Donnell JM, Danielson J, Rasmussen LA. Regular physical activity prevents development of chronic pain and activation of central neurons. *J Appl Physiol* 2013;114:725-33.
23. Ulugol A, Aslantas A, Ipci Y, Tuncer A, Hakan Karadag C, Dokmeci I. Combined systemic administration of morphine and magnesium sulphate attenuates pain-related behavior in mononeuropathic rats. *Brain Res* 2002;943(1):101-4.
24. Cooney GM, Dwan K, Greig CA, Lawlor DA, Rimer J, Waugh FR, et al. Exercise for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;12(9):112-23.
25. Sforzo GA. Opioids and exercise. *Sports Med* 1989;7(2):109-24.
26. Schwarz L, Kindermann W. Changes in beta-endorphin levels in response to aerobic and anaerobic exercise. *Sports Med* 1992;13(1):25-36.
27. 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.



## The effect of endurance exercise (6 week treadmill exercise) and magnesium sulphate on pain threshold following withdrawal syndrome in morphine dependent rats

\***Ali Heidarianpour**, PhD, Associate Professor of Physical Education and Sport Sciences, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, Bu Ali Sina University, Hamedan, Iran (\*Corresponding author). [heidarian317@gmail.com](mailto:heidarian317@gmail.com)

**Samira Nazari vosogh**, MSc of Exercise physiology, Bu Ali Sina University, Hamedan, Iran. [samiranazari1232@yahoo.com](mailto:samiranazari1232@yahoo.com)

### Abstract

**Background:** Many evidences have shown that aerobic exercise can alter the function and release certain neurotransmitters such as opioids in the brain. In this research, the effect of endurance exercise (running on a treadmill for six weeks) and oral magnesium sulphate on pain threshold of addicted rats following withdrawal syndrome was investigated.

**Methods:** In this study male wistar rats weighting  $250\pm 20$ g were used. Morphine sulphate 0.4 grams per liter was added to the animal's water and after 21 days they were addicted to morphine. Endurance exercise training was used to train animals for six weeks. At the end of the second, fourth and sixth weeks of exercise protocol, naloxone hydrochloride were injected at a rate of 3 mg/kg. Magnesium sulphate 10 grams/liter was dissolved for six weeks in drinking water of animals that were taking magnesium sulphate. A tail-flick apparatus were used to evaluate the effect of exercise and magnesium sulphate on pain threshold.

**Results:** Results showed that treadmill running exercise ( $p<0.05$ ) and intake of magnesium ( $p<0.01$ ) caused a significant increase in pain threshold in addicted rats at withdrawal period. Also, the simultaneous effect of running exercise and intake of magnesium sulphate on pain threshold was greater than any component solely.

**Conclusion:** According to the findings of this study, it seems that the effect of exercise can be potentiated with magnesium sulphate and may be helpful to ease the pain at withdrawal period.

**Keywords:** Addiction-withdrawal syndrome, Endurance exercise, Pain threshold, Magnesium sulphate