

## بررسی اثرات ورزش میان مدت بر یادگیری و حافظه‌ی احترازی غیر فعال در موش‌های صحرائی نر وابسته به مورفین

شیوا خیام حقیقی\*، دکتر محمدرضا واعظ مهدوی\*\*، دکتر پرهام رئیسی\*\*\*،  
دکتر حجت ا... علایی\*\*\*\*

\* دانشجوی فیزیولوژی جانوری، گروه فیزیولوژی، دانشکده‌ی علوم پایه، دانشگاه شاهد، تهران، ایران.

\*\* استاد فیزیولوژی پزشکی، گروه فیزیولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران.

\*\*\* استادیار فیزیولوژی پزشکی، گروه فیزیولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

\*\*\*\* استاد فیزیولوژی پزشکی، گروه فیزیولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

تاریخ دریافت: ۸۷/۹/۲۶

تاریخ پذیرش: ۸۸/۲/۲۷

### چکیده

مطالعات پیشین نشان‌دهنده‌ی رابطه‌ی میان اعتیاد به اویپوئیدها و نقص یادگیری و حافظه است. از آن جا که ورزش دارای آثار مثبت بر سیستم اعصاب مرکزی است، مطالعه‌ی حاضر اثرات ورزش تردمیل را روی یادگیری و حافظه در موش‌های صحرائی معتاد به اویپوئیدها مورد ارزیابی قرار داده است.

تعداد ۴۲ موش صحرائی با وزن ۳۵۰-۳۰۰ گرم به چهار گروه شاهد، وابسته به مورفین، ورزشکار و ورزشکار همراه با مورفین تقسیم شدند. در گروه‌های وابسته به مورفین، مورفین به صورت تزریق درون صفاقی با دوزهای افزایشی: سه روز اول ۱۰ mg/kg، سه روز دوم ۲۰ mg/kg و سه روز سوم ۴ mg/kg استفاده گردید. در گروه‌های ورزشکار پروتکول ورزش شامل دویدن روی تردمیل با سرعت ۱۷ m/min و شیب ۷ درجه، ۶۰ دقیقه در روز، در تمام ایام هفته، به مدت ۳ ماه بوده است. یادگیری و حافظه‌ی احترازی غیرفعال در دستگاه شاتل باکس بعد از ۳ ماه از اعتیاد و ورزش در موش‌های صحرائی بررسی شد.

نتایج نشان داد در مقایسه با گروه شاهد یادگیری و حافظه به طور چشم‌گیری در گروه وابسته به مورفین آسیب می‌بیند ولی ورزش منجر به بهبود یادگیری و حافظه در گروه ورزشکار همراه با مورفین می‌شود، همچنین در گروه ورزشکار سالم نیز معیارهای یادگیری و حافظه را به طور معنی‌داری افزایش می‌دهد.

این نتایج نشان می‌دهد یادگیری و حافظه به دنبال اعتیاد به مورفین آسیب دیده، ولی ورزش تردمیل از این اثرات جلوگیری می‌نماید. به نظر می‌رسد دویدن بر روی تردمیل، بتواند در پیش‌گیری و تخفیف آسیب‌های شناختی در اعتیاد کمک‌کننده باشد.

### تمرین بدنی، حافظه و یادگیری، مورفین، موش صحرائی

مقدمه:

روش‌ها:

یافته‌ها:

نتیجه‌گیری:

واژگان کلیدی:

تعداد صفحات: ۱۲

تعداد جدول‌ها: ۱

تعداد نمودارها: ۲

تعداد منابع: ۲۶

دکتر حجت ا... علایی، استاد فیزیولوژی پزشکی، گروه فیزیولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

E-mail: alaei@med.mui.ac.ir

آدرس نویسنده مسؤل:

## مقدمه

افزون بر یک دهه است که یافته‌های محققان بین مسیرهای سلولی و مولکولی فرایندهای حافظه و یادگیری با مسیر اعتیاد هم‌گرایی نشان می‌دهد. در این رابطه مشخص شده است که فرایندهای حافظه، یادگیری و اعتیاد از طریق فاکتورهای تغذیه‌کننده‌ی عصبی (neurotrophic) یکسان و مسیرهای پیام رسان درون سلولی مشابه، تنظیم و کنترل می‌شوند. علاوه بر این، هر سه فرایند با انطباق‌های ریخت شناسی عصبی (neuromorphologi) همانند در ارتباط هستند و به وسیله‌ی تغییر در انعطاف‌پذیری سیناپسی (LTD-LTP) در مسیرهای گوتاماترژیک همراهی می‌شوند (۱). در مورد اثرات مواد اعتیادآور بر فرایندهای مغزی گزارش شده است که مصرف این ترکیبات در میزان ناقل‌های عصبی، به ویژه دوپامین و گلوتامات تغییر ایجاد می‌کند (۲). قسمتهایی از مغز با مدارهای پیچیده‌ی نورونی که در فرایندهای اعتیاد، حافظه و یادگیری شرکت دارند، شامل هیپوکامپ، قشر مخ، اجسام آمیگدال و جسم مخطط می‌باشند (۱). به نظر می‌رسد درک و شناخت بیشتر سازش و انطباقی که در سطوح سلولی و مولکولی در این مدارهای عصبی پیچیده اتفاق می‌افتد، بتواند در جهت تقویت فرایند حافظه و یادگیری مغز از یک سو و تعدیل یا کنترل اثرات منفی اعتیاد از سوی دیگر مفید واقع شود. به منظور پیش‌گیری و کاهش اثرات منفی مواد اعتیادآور بر فرایندهای حافظه و یادگیری، روش‌های درمانی و داروهای گوناگونی مطرح شده است. در این میان ورزش یکی از مفیدترین و مناسب‌ترین روش‌ها می‌باشد.

نتایج تحقیقات سال‌های اخیر نشان می‌دهد که فعالیت بدنی در زمان‌های متفاوت بر عملکرد اندام‌های

گوناگون بدن از جمله سیستم اعصاب مرکزی اثر مثبت و تقویت‌کننده‌ای دارد (۳-۴). در این رابطه گزارش شده است که ورزش، سبب پیشرفت و توسعه‌ی انعطاف‌پذیری سیناپس‌های سلول‌های عصبی مغز به‌خصوص در نواحی درگیر در فرایندهای حافظه و یادگیری می‌شود (۴) و تولید سلول‌های عصبی (neurogenesis) را در ناحیه‌ی شکنج دندان‌های (DG) هیپوکامپ (بخشی که در عملکرد حافظه دخالت دارد) افزایش می‌دهد (۵). در تأیید نقش ورزش بر یادگیری، نشان داده شده است که ورزش یادگیری فضایی در ماز آبی (water maze) را در موش‌های صحرائی نر بالغ به‌طور معنی‌داری تقویت می‌کند (۵). به نظر می‌رسد اثر تقویت‌کننده‌ی ورزش بر فرایندهای حافظه و یادگیری، از طریق ایجاد تغییر در ترکیبات شیمیایی مغز (میانجی‌های عصبی و فاکتورهای رشد عصب)، انعطاف‌پذیری سیناپسی و اتصالات سلول‌های عصبی از یک سو و تقویت فرایند تولید سلول‌های عصبی جدید از سوی دیگر اعمال می‌شود (۱). گزارش شده است که در سطح سلولی - مولکولی، ورزش در میزان نسخه‌برداری ژن‌های مؤثر در حافظه و یادگیری تغییر ایجاد می‌کند و در نهایت منجر به افزایش سطح mRNA فاکتور رشد عصب مشتق از مغز (BDNF) در سلول‌های عصبی نقاط مختلف مغز و به ویژه شکنج دندان‌های هیپوکامپ می‌شود (۱).

با توجه به این که اثرات ورزش کوتاه مدت (۱۰ روز) (۶) بر بهبود حافظه پس از مصرف مورفین در این آزمایشگاه مورد بررسی قرار گرفته بود و از طرفی فعالیت‌های بدنی طبق برنامه‌ای مدون هنوز بر چگونگی حافظه روشن نشده است. بر این اساس و نظر به اهمیت کاربردی موضوع، مطالعه‌ی حاضر به بررسی اثرات ورزش منظم دویدن اجباری روی تردمیل به مدت

روش یکسان تحت آزمون حافظه و یادگیری احترازی غیر فعال قرار گرفتند.

### تمرین بدنی بر روی تردمیل:

دستگاه تردمیل شامل قسمت‌های زیر می‌باشد:

بدنه‌ی دستگاه: بدنه‌ی فلزی و چهارگوش به ابعاد (طول ۱۳۵ سانتی‌متر، عرض ۱۱۰ سانتی‌متر و ارتفاع ۱۲۵ سانتی‌متر) و دارای چهار پایه‌ی فلزی چرخ‌دار برای جابه‌جایی است.

موتور الکتریکی: این موتور نیروی لازم برای به حرکت درآوردن تسمه‌ی نقاله که موش‌ها بر روی آن می‌دوند را فراهم می‌کند. دور موتور قابل تنظیم است و شامل دور تند (۱۷ دور در دقیقه) و دور کند (۷ دور در دقیقه) می‌باشد.

محفظه‌های مخصوص موش: تعداد ۱۱ محفظه‌ی فلزی جداگانه به ابعاد (۱۰۵ سانتی‌متر در ۲۰ سانتی‌متر در ۱۰ سانتی‌متر) برای دویدن موش‌ها روی تسمه‌ی نقاله تعبیه شده و برای جلوگیری از خروج موش‌های در حال ورزش، یک سقف توری یکپارچه بر روی محفظه‌ها قرار داده شده است.

تسمه‌ی نقاله: از یک تسمه‌ی یکپارچه و مخصوص استفاده شده بود تا در حین حرکت دستگاه نه موش‌ها بر روی آن سر بخورند و نه بتوانند بر روی آن توقف کنند، این تسمه بر روی چهار غلطک سوار شده بود و شیب آن از ۱۵-۰ درجه قابل تنظیم بود.

مولد شوک: در پایین هر محفظه میله‌های فلزی و رسانا از جنس مس تعبیه شده و به یک دستگاه مولد جریان الکتریکی وصل گردیده بود تا در هنگام آزمایش موش‌هایی که از دویدن امتناع می‌کنند با آن تماس گرفته، با دریافت شوک به دویدن ادامه دهند.

طولانی بر یادگیری احترازی غیر فعال در موش‌های صحرایی نر بالغ وابسته به مورفین می‌پردازد.

### روش‌ها

**حیوانات آزمایشگاهی:** تعداد ۴۲ موش صحرایی نر بالغ و سالم نژاد Wistar با وزن ۳۵۰-۳۰۰ گرم از مرکز پرورش حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تهیه شدند و در گروه‌های پنج‌تایی در قفس‌های فلزی مخصوص در دمای ۲۵-۲۰ درجه‌ی سانتی‌گراد، رطوبت ۷۰-۴۰٪ و دوره‌ی تاریکی-روشنایی ۱۲ ساعته نگهداری شدند. آب و غذا به طور یکسان در اختیار موش‌ها قرار داده شد و آزمایش‌ها در نیمه‌ی اول دوره‌ی روشنایی (صبح) انجام گرفت. موش‌ها به چهار گروه مساوی به شرح زیر تقسیم‌بندی شدند:

شاهد (گروه اول): موش‌های این گروه فقط در قفس‌های خود نگهداری شده و آب و غذا دریافت می‌کردند.

وابسته به مورفین (گروه دوم): موش‌های این گروه محلول مورفین را با تزریق درون صفاقی (IP) و به ترتیب سه روز اول: ۱۰ mg/kg، سه روز دوم ۲۰ mg/kg و سه روز سوم ۴۰ mg/kg دریافت می‌کردند (۶).

ورزشکار (گروه سوم): موش‌های این گروه با دستگاه تردمیل و به صورت اجباری به مدت سه ماه، روزانه ۱ ساعت و با سرعت ۱۷ متر بر دقیقه در شیب ۷ درجه ورزش می‌کردند (۹-۶).

ورزشکار همراه با مورفین (گروه چهارم): موش‌های این گروه ۲۰ دقیقه قبل از ورزش و مشابه گروه دوم مورفین دریافت کردند (۶) و در ادامه مشابه گروه سوم روی تردمیل می‌دویدند. در نهایت همه‌ی گروه‌ها با

گیوتینی مقابلش باز می شد و به مدت ۵ دقیقه عملکرد رفتاریش برای سه شاخص ثبت می گردید. شاخص اول: مدت زمانی بود که موش از وارد شدن به اتاقک تاریک اجتناب می کرد (latency)، شاخص دوم: مدت زمانی بود که موش در اتاقک تاریک به سر می برد (DS) و بالاخره شاخص سوم: مدت زمانی بود که موش در اتاقک روشن توقف می نمود (LS). به طور مشخص هر چه زمان تأخیر در ورود به اتاقک تاریک بیشتر می شد بیانگر افزایش سرعت یادگیری و تثبیت حافظه می باشد.

**تجزیه و تحلیل آماری:** نتایج به دست آمده از آزمون حافظه و یادگیری احترازی غیرفعال به وسیله روش های آماری (Nonparametric ANOVA) و Kruskal-Wallis Test و post-test با روش آماری Dunn's Multiple comparisons Test تجزیه و تحلیل شد. در تجزیه و تحلیل اصلی به وسیله آنالیز واریانس، گروه ها به عنوان متغیرهای مستقل و رفتار موش در هر قسمت (احتراز از ورود به اتاقک تاریک و رفت و برگشت و توقف در اتاقک های تاریک و روشن) به عنوان متغیرهای وابسته در نظر گرفته شد. آنالیز با استفاده از نرم افزار SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL) انجام شد.

#### یافته ها

در این تحقیق پاسخ احترازی غیرفعال از طریق ثبت و اندازه گیری سه شاخص، مدت زمان تأخیر در اولین ورود به تاریکی (latency)، مدت زمان ماندن در اتاقک تاریک (DS) و مدت زمان ماندن در اتاقک روشن (LS) به عنوان عملکرد حافظه و یادگیری در نظر گرفته شد و

**آزمون حافظه و یادگیری احترازی غیر فعال:** پاسخ احترازی غیر فعال (passive-avoidance response) برای آزمون حافظه و یادگیری احترازی غیر فعال (passive-avoidance learning and memory) از دستگاه یادگیری (shuttle box) با ابعاد  $25 \times 25 \times 75$  سانتی متر استفاده شد. این دستگاه شامل دو اتاقک روشن ( $25 \times 25 \times 25$  سانتی متر) و اتاقک تاریک ( $25 \times 25 \times 50$  سانتی متر) و یک درب گیوتینی بین آنها می باشد (مسیر حرکت یک طرفه برای موش). کف اتاقک تاریک دارای میله های فلزی به قطر  $2/5$  میلی متر و به فاصله ی ۱ سانتی متر بود که به دستگاه مولد شوک الکتریکی وصل شده بود (۱۰). آزمون یادگیری به طور جداگانه و با شرایط یکسان برای موش های هر گروه انجام شد. پیش از شروع آزمایش هر موش به مدت ۵ دقیقه با محیط دستگاه آشنا شد و در مرحله ی دریافت شوک ابتدا در اتاقک روشن قرار داده و درب گیوتینی بین دو اتاقک باز می شد تا حیوان به اتاقک تاریک وارد شود. با ورود حیوان به اتاقک تاریک درب گیوتینی بسته می شد و با روشن کردن دستگاه مولد شوک، جریان الکتریکی با شدت  $1/5$  میلی آمپر به مدت ۵ ثانیه از طریق میله های فلزی کف اتاقک تاریک به پاهای موش وارد می شد (۶)، که با واکنش جست و خیز جانور، دریافت شوک محرز می شد. بلافاصله پس از دریافت شوک درب گیوتینی باز می شد تا حیوان شوک گرفته به سرعت به اتاقک روشن وارد شود و از محیط دستگاه خارج گردد. برای ارزیابی عملکرد حافظه و یادگیری، در دوره های زمانی معین پس از شوک (یک ساعت، دو ساعت، ۲۴ ساعت، یک هفته، یک ماه و دو ماه)، حیوان در اتاقک روشن قرار گرفته و درب

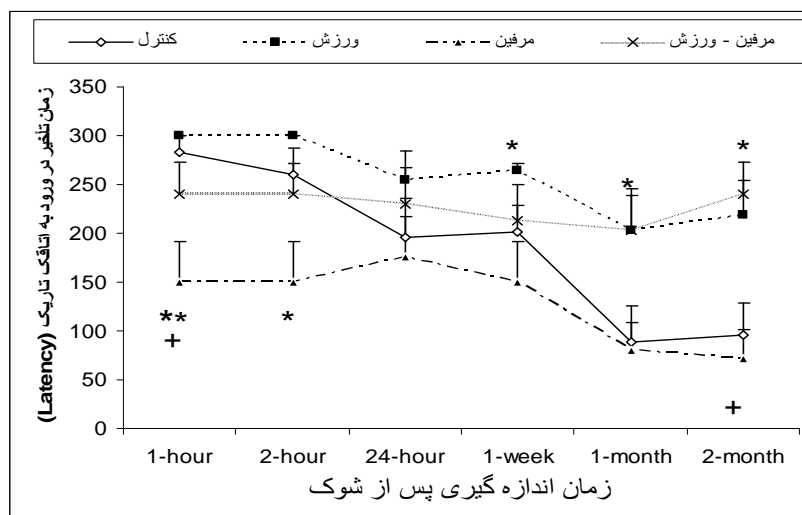
ولی مشاهده می‌کنیم که گروه مورفین نسبت به گروه ورزش و مورفین و گروه ورزشکار کاهش بیشتری را نشان داده است (نمودار ۱).

**در رابطه با شاخص دوم (DS)** در مقایسه با گروه شاهد در زمان‌های ۲ ساعت، ۲۴ ساعت، یک هفته و یک ماه یعنی از ساعت دوم تا یک ماه پس از دریافت شوک الکتریکی تفاوت قابل توجهی از نظر آماری مشاهده شده و نشان داده که از ساعت دوم تا دو ماه پس از شوک تفاوت میان گروه ورزشکار با سایر گروه‌ها به ویژه گروهی که مورفین دریافت کرده است معنی‌دار می‌باشد و در مقایسه‌ی گروه مورفین با گروهی که ضمن مصرف مورفین، ورزش میان مدت نیز داشته است از ۲۴ ساعت تا دو ماه تفاوت معنی‌داری را نشان داده است (در ۲۴ ساعت، یک هفته و یک ماه  $P < 0/001$  و در دو ماه  $P < 0/05$  مشاهده شد). بنابراین مشاهده می‌شود که در مقایسه‌ی بین گروه مورفین با سایر گروه‌ها در تمامی زمان‌ها به جز ساعت‌های اولیه تفاوت معنی‌دار است (جدول ۱).

نتایج به دست آمده بین گروه شاهد و گروه‌های تحت تیمار از یک سو و گروه‌های تحت تیمار از سوی دیگر با یکدیگر، مقایسه گردید.

### اثر مورفین بر پاسخ احترازی غیرفعال

در بررسی اثر تیمار مزمن مورفین بر فرایند حافظه و یادگیری، میانگین نتایج به دست آمده از گروه دوم (وابسته به مورفین) با گروه‌های دیگر مقایسه شد. نتایج نشان می‌دهد که تزریق مورفین پاسخ احترازی غیرفعال (PA) را تضعیف می‌کند. به گونه‌ای که، برای شاخص اول (latency)، در همان ساعت اول پس از دریافت شوک الکتریکی تفاوت معنی‌داری را بین گروه مورفین با سه گروه دیگر مشاهده می‌کنیم و در ساعت دوم نیز این گروه با گروه‌های شاهد و ورزشکار ( $P < 0/05$ ) را نشان می‌دهند و با گذشت دو ماه از دریافت شوک اختلاف بین این گروه با ورزشکار همراه با مورفین به طور قابل اهمیتی معنی‌دار می‌باشد ( $P < 0/05$ ). در همه‌ی گروه‌ها زمان تأخیر در ورود به اتاقک تاریک نسبت به ساعت‌های ابتدایی به تدریج کاهش پیدا کرد



نمودار ۱. اثرات اعتیاد به مورفین و ورزش روی تأخیر زمانی در اولین ورود به اتاقک تاریک (latency).

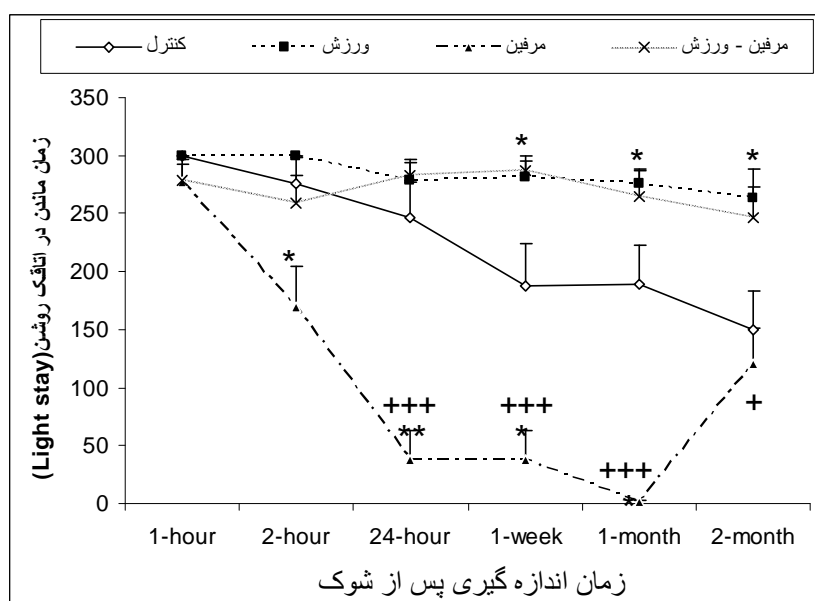
تأخیر زمانی طولانی‌تر نشان دهنده‌ی حافظه‌ی بهتر است. نتایج بر اساس  $Mean \pm SEM$  بیان شده و در همه‌ی گروه‌ها  $n = 12$  است.  $P < 0/05$  \*  $P < 0/01$  \*\*  $P < 0/001$  \*\*\* و در مقایسه با گروه شاهد و  $P < 0/05$  + در مقایسه با گروه ورزشکار همراه با مورفین

جدول ۱. اثرات اعتیاد به مورفین و ورزش روی مدت زمان ماندن در اتاقک تاریک (Dark stay). زمان کوتاه تر نشان دهنده ی حافظه ی بهتر است.

گروه آزمایش	(اول)	(دوم)	(سوم)	(چهارم)
زمان پس از شوک	شاهد	وابسته به مورفین	ورزشکار	ورزشکار-مورفین
۱ ساعت	۰/۴ ± ۰/۴	۲۳/۳ ± ۱۹/۷	۲/۶ ± ۱/۴	۲۰/۸ ± ۱۳/۴
۲ ساعت	۲۴ ± ۲۱/۹	* ۱۳۰ ± ۳۴/۵	۲/۶ ± ۲/۴	۴۰/۸ ± ۲۳/۶
۲۴ ساعت	۵۳ ± ۲۹/۵	+++ ** ۲۶۲ ± ۲۵/۳	۲۱/۴ ± ۱۸/۷	۱۶/۶ ± ۱۰/۷
۱ هفته	۱۱۲/۶ ± ۳۶/۱	+++ * ۲۶۲ ± ۲۵/۳	* ۱۸ ± ۱۸	۱۳/۳ ± ۸/۵
۱ ماه	۱۱۱/۵ ± ۳۴/۵	+++ * ۲۹۸/۳ ± ۱/۲	* ۲۳/۵ ± ۱۲/۲	۳۵/۳ ± ۲۲/۹
۲ ماه	۱۴۹/۶ ± ۳۳/۵	+ ۱۸۰ ± ۳۱/۴	* ۳۶/۶ ± ۲۵/۶	۵۴ ± ۲۷/۴

نتایج براساس Mean ± SEM بیان شده و در همه ی گروه ها n = ۱۲ است. (\* P < ۰/۰۵, \*\* P < ۰/۰۱, \*\*\* P < ۰/۰۰۱ در مقایسه با گروه شاهد و

+ P < ۰/۰۵, +++ P < ۰/۰۰۱ در مقایسه با گروه ورزشکار همراه با مورفین



نمودار ۲. اثرات اعتیاد به مورفین و ورزش روی مدت زمان ماندن در اتاقک روشن (LS).

زمان طولانی تر نشان دهنده ی حافظه ی بهتر است. نتایج براساس Mean ± SEM بیان شده و در همه ی گروه ها n = ۱۲ است. (\* P < ۰/۰۵, \*\* P < ۰/۰۱, \*\*\* P < ۰/۰۰۱ در مقایسه با گروه شاهد و + P < ۰/۰۵, +++ P < ۰/۰۰۱ در مقایسه با گروه ورزشکار همراه با مورفین می باشد)

ساعت های اولیه تا دو ماه بعد از شوک الکتریکی تفاوت معنی داری را نشان می دهد. یعنی زمان ماندن در اتاقک روشن که به مرور زمان در مورد همه ی گروه ها کاهش یافته، در مورد گروه مورفین شاخص تر از بقیه ی گروه ها می باشد (نمودار ۲).

#### اثر ورزش بر پاسخ احترازی غیرفعال

در بررسی اثر تیمار ورزش، میانگین نتایج به دست آمده از گروه سوم (ورزشکار) با گروه های دیگر

در مورد شاخص سوم (LS)، اگر گروه مورفین را با گروه شاهد مقایسه کنیم در ساعت دوم، ۲۴ ساعت، یک هفته و یک ماه تفاوت مشخصی نشان می دهد و گروه ورزشکار نیز مانند گروه شاهد از ساعت دوم تا دو ماه بعد تفاوت معنی داری (P < ۰/۰۵) نشان می دهد و گروه مورفین همراه با ورزش نیز از ۲۴ ساعت تا دو ماه همین نتیجه را به ما می دهد. بنابراین متوجه می شویم که گروه مورفین با سه گروه دیگر از

بخش شکنج دندانهای (DG) آن و نیز تقویت انعطاف‌پذیری سیناپس‌های سلول‌های عصبی درگیر باشد (۱۱-۱۲). از طرف دیگر گروه دیگری از محققان، علت را افزایش طول عمر سلول‌های عصبی و تکثیر این سلول‌ها در هسته‌ی دندانهای هیپوکامپ جوانان بالغ گزارش کرده‌اند (۱۳-۱۴).

در مورد اثرات فیزیولوژیک ورزش و فعالیت بدنی، گزارش شده است که ورزش منظم بر عضلات (۱۵) و مغز (۱۶-۱۷، ۳) اثرات مفیدی اعمال می‌کند. همچنین ورزش، سبب افزایش تنفس، بالارفتن مصرف اکسیژن توسط عضلات، افزایش جریان خون به اندام‌های حیاتی بدن، تقویت حافظه‌ی کوتاه مدت (STM) و کاهش آسیب ناشی از ترکیبات اکسید کننده می‌گردد (۱۸-۱۹). در این تحقیق نیز، اثر ورزش بر سرعت یادگیری (زمان یک ساعت و دو ساعت پس از شوک)، حافظه‌ی کوتاه مدت (STM) (زمان تا یک هفته پس از شوک) و بلند مدت (LTM) (زمان تا یک ماه و دو ماه پس از شوک) مورد ارزیابی قرار گرفت و در تأیید نتایج سایر محققان، تأثیر مثبت ورزش بر سرعت یادگیری و تقویت حافظه‌ی کوتاه مدت و بلند مدت حاصل شد. براین اساس برای شاخص اول (latency)، در مقایسه‌ی میانگین نتایج بین گروه‌ها، در ساعت اول و دوم و در دو ماه پس از شوک تفاوت معنی‌داری مشاهده شد ( $P < 0/05$ ) (نمودار ۱). با توجه به این که سطوح حافظه به صورت حافظه‌ی کوتاه مدت، میان مدت و بلند مدت می‌باشد و همچنین مکانیسم‌های درگیر قابل ذکر می‌باشد در صورت عدم تکرار یادگیری و تثبیت آن به صورت حافظه‌ی بلند مدت و ماندگار فرایند یادگیری بعد از گذشت زمان به فراموشی سپرده خواهد شد، بنابراین

مقایسه شد. نتایج نشان می‌دهد که ورزش پاسخ احترازی غیرفعال (PA) و عملکرد حافظه و یادگیری را تقویت می‌کند. به طوری که در مورد شاخص اول (latency)، در مقایسه‌ی میانگین بین این گروه با گروه وابسته به مورفین در ساعت اول و دوم پس از شوک افزایش معنی‌داری مشاهده شد ( $P < 0/05$ ). ولی با گروه‌های ورزشکار همراه با مورفین و شاهد تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد ( $P < 0/05$ ) (نمودار ۱).

برای شاخص دوم (DS) نیز در مقایسه‌ی میانگین بین این گروه با گروه وابسته به مورفین در ساعت دوم و دو ماه ( $P < 0/05$ )، ۲۴ ساعت، یک هفته و یک ماه ( $P < 0/001$ ) تفاوت معنی‌داری مشاهده شد، یعنی از همان زمان‌های اولیه تا دو ماه (جدول ۱) با بقیه‌ی گروه‌ها تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد. در ضمن نتایج به دست آمده برای شاخص (LS) با نتایج مربوط به شاخص دوم مشابه است (نمودار ۲).

## بحث

در تحقیقات انجام شده، اثرات مثبت ورزش منظم بر اعمال ادراکی و تشخیصی در انسان و سایر جانوران به اثبات رسیده است (۱). نتیجه‌ی حاصل از تحقیق حاضر نیز نشان می‌دهد که ورزش دویدن اجباری طولانی مدت روی تردمیل، پاسخ رفتاری احترازی غیرفعال (PA) را در موش‌های تعلیم دیده (گروه‌های ورزشکار و ورزشکار همراه با مورفین) تقویت نموده و بهبود می‌بخشد (نمودار ۱ و ۲). می‌توان گفت ورزش فرایند حافظه و یادگیری احترازی غیرفعال را تقویت می‌کند. شاید همان گونه که سایر محققان گزارش کرده‌اند، علت اثر مثبت ورزش و تمرین بدنی، تقویت فرایند نورون‌زایی در ناحیه‌ی هیپوکامپ و

ورزشکار وجود نداشته است. بنابراین نمی‌توان گفت که ورزش منجر به تغییر حافظه در این زمان گردیده است (جدول ۱).

از سوی دیگر گزارش‌های متعددی در رابطه با اثرات مواد اعتیادآور نظیر مورفین بر حافظه و یادگیری ارایه شده است که نتایج ضد و نقیضی نشان می‌دهند (۲۴-۲۵). گفته شده که مصرف حاد و ناگهانی مورفین در فرایند حافظه و یادگیری اختلال ایجاد می‌کند. در حالی که برای مصرف دراز مدت و مزمن مورفین نتایج ضد و نقیض گزارش شده است (۲۳، ۲۵). در این رابطه گزارش شده است که مصرف مورفین با دوز ۵-۱۰ mg/kg در فرایند حافظه و یادگیری احترازی غیر فعال (PA) در موش‌های صحرایی و موش‌های معمولی فراموشی ایجاد می‌کند (۲۶). در مقابل Shigii و همکاران، گزارش کردند که مصرف حاد مورفین با دوز ۱۰ mg/kg پیش از آزمایش حافظه، فرایند بهبود حافظه احترازی غیر فعال را در موش تسهیل می‌کند (۲۶). در تحقیق حاضر مصرف مزمن مورفین با دوزهای افزایشی (سه روز اول ۱۰ mg/kg، سه روز دوم ۲۰ mg/kg و سه روز سوم ۴۰ mg/kg)، به طوری که در مقایسه‌ی گروه وابسته به مورفین (گروه دوم) با گروه‌های دیگر، شاخص اول (latency) و شاخص سوم (LS)، کاهش معنی‌دار و شاخص دوم (DS)، افزایش معنی‌دار مشاهده شد ( $P < 0/05$  و  $P < 0/01$  و  $P < 0/001$ ) (نمودار ۱ و ۲ و جدول ۱). شاید علت ضد و نقیض بودن اثر مورفین بر فرایند PA را بتوان این‌گونه توجیه نمود که احتمال دارد مقدار و زمان مصرف آن پیش از آزمون حافظه و یادگیری در اعمال اثر مثبت یا منفی بر فرایند حافظه و یادگیری نقش تعیین کننده داشته باشد. به نظر می‌رسد

کاهش حافظه در حیوانات سالم بعد از یک هفته، امری طبیعی خواهد بود ولی ورزش با تقویت مکانیسم‌های درگیر در تثبیت حافظه، سیر فراموشی را به تأخیر انداخته است. در ضمن قابل ذکر می‌باشد، احتمال می‌رود اعتیاد وابسته به مورفین حافظه‌های کوتاه مدت را تحت تأثیر قرار داده، بر حافظه‌های بلند مدت‌تر بی‌تأثیر می‌باشد (نمودار ۱ و ۲) (۲۰). پس همان‌گونه که پیشتر گفته شد، هم حافظه‌ی کوتاه مدت (STM) تحت تأثیر ورزش قرار گرفت و هم حافظه‌ی بلندمدت (LTM) تغییر قابل ملاحظه‌ای را نشان داد. در دهه‌ی گذشته، اثرات ورزش در سالمندان مورد بررسی قرار گرفت و نتایج به دست آمده نشان داد که ورزش برای درمان و تیمار بیماران مبتلا به آلزایمر و فراموشی سودمند است (۱۹-۲۱). به نظر می‌رسد تأثیر مفید و درمان‌کننده‌ی ورزش و تمرین بدنی بر فرایند اعتیاد و وابستگی و همچنین بیماری نظیر آلزایمر از طریق کنترل و تعدیل اثرات زیان‌آور آن‌ها در ایجاد تغییر در سطوح ترکیبات شیمیایی عصبی نظیر استیل کولین، اپی‌نفرین، دوپامین، گابا، گلوتامات و... از یک سوء و تقویت سلول‌های عصبی و سیناپس‌های درگیر در فرایند حافظه از سوی دیگر باشد (۲۲-۲۳، ۱). در تحقیق حاضر نیز ورزش و تمرین بدنی، سرعت یادگیری و فرایند تبدیل یادگیری به حافظه‌ی کوتاه مدت و بلند مدت را تقویت نمود، به گونه‌ای که در مقایسه‌ی بین گروه ورزشکار با شاهد، شاخص مدت زمان ماندن در اتاقک تاریک (DS) که یک معیار منفی منظور شده است، به‌طور قابل ملاحظه‌ای کاهش نشان داد (نمودار ۱ و ۲ و جدول ۱). قابل ذکر است در ساعت اول هیچ تفاوت معنی‌داری از لحاظ آماری میان گروه شاهد و



محسوسی بهبود بخشید. نتایج مربوط به دو شاخص دیگر (LS و DS) نیز این موضوع را نشان داد. به طوری که در مقایسه‌ی میانگین بین گروه‌های تحت تعلیم ورزش (سوم و چهارم) با گروه‌های شاهد و وابسته به مورفین، از ساعت دوم تا دو ماه پس از شوک، برای شاخص DS، کاهش معنی‌دار ( $P < 0/05$ ) و برای شاخص LS، افزایش معنی‌دار مشاهده شد ( $P < 0/05$  و  $P < 0/01$  و  $P < 0/001$ ) (جدول ۱) و برای شاخص LS، افزایش معنی‌دار مشاهده شد ( $P < 0/05$  و  $P < 0/01$  و  $P < 0/001$ ) (نمودار ۲).

با توجه به سایر گزارش‌ها و نتیجه‌ی تحقیق حاضر، تصور می‌شود که ورزش و تمرین بدنی بر ساختارهای مغزی و به ویژه ناحیه‌ی هیپوکامپ آن اثر کرده و نورون‌زایی، بقای سلولی، استحکام سیناپسی و تولید فاکتورهای نوروتروفیک را در سلول‌های آن تقویت نموده و با کنترل فعالیت و عملکرد ناقلان عصبی درگیر در فرایند حافظه و یادگیری، اثر تقویت کننده‌ی خود را بر حافظه‌ی کوتاه مدت (STM) و بلند مدت (LTM) اعمال می‌کند.

نتایج این تحقیق نشان می‌دهد که ورزش دویدن اجباری روی تردمیل، عملکرد حافظه و یادگیری احترازی غیرفعال را در موش‌های صحرایی نر وابسته به مورفین بهبود می‌بخشد و سرعت یادگیری و تبدیل یادگیری به حافظه‌ی کوتاه مدت و میان مدت را تقویت می‌کند. در حقیقت ورزش چه به تنهایی و چه همراه با مصرف مورفین نقش تقویت کننده بر حافظه داشته و اثر منفی مصرف مزمن مورفین را به اثر مثبت تبدیل می‌نماید. البته تا این زمان علت این اثر سینرژیسم مورفین با ورزش و مکانیسم احتمالی درگیر در آن برای ما روشن نیست. شاید ورزش و فعالیت بدنی، مسیرهای پاداش و لذت منتهی به یادگیری

که در وضعیت مزمن، احتمالاً مورفین به طور متفاوتی نسبت به وضعیت حاد، بر روی گیرنده‌های اختصاصی‌اش در نواحی مختلف مغزی که برای یک فعالیت و عملکرد یادگیری ساده نظیر PA پاسخگو هستند، عمل می‌کند. شاید بتوان گفت، مقدار و مدت مصرف مورفین در اثر ضد و نقیض آن بر یادگیری و حافظه نقش تعیین کننده داشته و سیستم‌های نوروترانسمیتری متفاوتی در مقابل دوزهای مختلف مورفین، فعال یا غیر فعال می‌شوند. به دلیل این که در تحقیق حاضر مصرف مزمن و افزایشی مورفین اثر تضعیف کننده بر حافظه و یادگیری PA داشته است، شاید بتوان گفت هر چه در مقدار و مدت زمان مصرف مورفین افراط شود، اثرات زیان‌آور آن بر فرایندهای مغزی نظیر حافظه و یادگیری شدیدتر خواهد بود.

در مورد تأثیر ورزش و تمرین بدنی بر وابستگی و اعتیاد، یافته‌های بالینی نشان می‌دهد که ورزش منظم و دراز مدت می‌تواند عوارض و اختلالات ناشی از اعتیاد را تعدیل نماید (۲۷). در تحقیق حاضر نقش ورزش و تمرین بدنی در بهبود بخشی از حافظه و یادگیری PA در موش‌های وابسته به مورفین مورد تأکید قرار گرفت. چرا که در مقایسه‌ی گروه‌های تحت تیمار ورزش (سوم و چهارم)، با گروه‌های اول و دوم، برای شاخص اول (latency)، در ساعت اول، دوم و دو ماه پس از دریافت شوک، افزایش معنی‌دار مشاهده شد ( $P < 0/05$  و  $P < 0/01$ ) (نمودار ۱). یعنی این که ورزش و دویدن اجباری روی تردمیل، حافظه و یادگیری احترازی غیر فعال (PA) را در موش‌هایی که پس از وابستگی به مورفین تیمار ورزش شدند (گروه چهارم) نسبت به گروه وابسته به مورفین به طور

اجباری با تردمیل، روش‌های اختیاری با چرخ‌دوار، محیط شلوغ و ...، به نتایج روشن‌تری در این زمینه دست یابند. به هر حال، امید آن می‌رود که دستاوردهای این تحقیق، بتواند گام مهمی به سوی فهم و درک بیشتر ارتباط میان ورزش و تمرین بدنی و وابستگی و اعتیاد با حافظه و یادگیری برداشته و راه‌کاری اصولی و سودمند برای پیش‌گیری و درمان وابستگی و اعتیاد و کاهش زیان‌های جسمی و فکری ناشی از آن فراهم نماید.

رفتارهای ناسازگارانه (وابستگی و اعتیاد) را به حالت طبیعی باز می‌گرداند و تغییرات سلولی و مولکولی ناشی از مصرف مواد اعتیادآور را اصلاح کرده و بهبود می‌بخشد. به همین دلیل توصیه می‌شود که همه‌ی مردم به ویژه افراد معتاد تحت تیمار ورزش و فعالیت بدنی منظم و دراز مدت قرار گیرند تا بهبودی و سلامتی جسمی و فکری آن‌ها سریع‌تر برقرار گردد. در این زمینه راه برای سایر محققان باز است تا با تغییر در شیوه‌ی اعمال ورزش، به جای ورزش

## References

1. Nestler EJ. Common molecular and cellular substrates of addiction and memory. *Neurobiol Learn Mem* 2002; 78(3): 637-47.
2. Hicks RR, Boggs A, Leider D, Kraemer P, Brown R, Scheff SW, et al. Effects of Exercise Following Lateral Fluid Percussion Brain Injury in Rats. *Restor Neurol Neurosci* 1998; 12(1): 41-7.
3. Berchtold NC, Kessler JP, Pike CJ, Adlard PA, Cotman CW. Estrogen and exercise interact to regulate brain-derived neurotrophic factor mRNA and protein expression in the hippocampus. *Eur J Neurosci* 2001; 14(12): 1992-2002.
4. Samorajski T, Delaney C, Durham L, Ordy JM, Johnson JA, Dunlap WP. Effect of exercise on longevity, body weight, locomotor performance, and passive-avoidance memory of C57BL/6J mice. *Neurobiol Aging* 1985; 6(1): 17-24.
5. Ahmadiasl N, Alaei H, Hanninen O. Effect of exercise on learning, memory and levels of epinephrine in rats hippocampus. *J. Sport Sci. Med* 2003; 2(3): 106-9.
6. Azizi Malekabadi H, Alaie H, Hosseini M. The effect of short-term physical activity (treadmill running) on spatial learning and Memory in the intact and morphine dependent male rats. *Journal of Isfahan Medical School* 2008; 26(89):135-46.
7. Alaei H, Moloudi R, Sarkaki AR, Azizi-Malekabadi H, Hanninen O. Daily running promotes spatial learning and memory in rats. *J. Sport Sci. Med* 2007; 6: 429-33.
8. Babri Sh, Raesi P, Alaei H, Sharifi M, Mahaddes G. Effect of forced treadmill exercise on long-term potentiation (LTP) in the dentate gyrus of hippocampus in male rats. *Physiology and Pharmacology* 2008; 12(1): 39-45.
9. Reisi P, Alaei H, Babri Sh, Sharifi MR, Mohaddes G. Effects of treadmill running on spatial learning and memory in streptozotocin-induced diabetic rats. *Neuroscience Letters* 2009; 455(2): 79-83.
10. Motamedi F, Ghasemi M, Ghiafeh Davoodi F, Naghdi N. Comparison of learning and memory in morphine dependent rats using different behavioral models. *Iranian J Pharmaceut Res* 2003; 2(4): 225-30.
11. van Praag H, Christie BR, Sejnowski TJ, Gage FH. Running enhances neurogenesis, learning, and long-term potentiation in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96(23): 13427-31.
12. van Praag H, Kempermann G, Gage FH. Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus. *Nat Neurosci* 1999; 2(3): 266-70.
13. Kempermann G, Kuhn HG, Gage FH. More hippocampal neurons in adult mice living in an enriched environment. *Nature* 1997; 386(6624): 493-5.
14. Vijay Kumar K, Naidu MUR. Effect of oral melatonin on exercise-induced oxidant stress in healthy subjects. *pharmacology* 2002; 34(4): 256-9.
15. Tong L, Shen H, Perreau VM, Balazs R, Cotman CW. Effects of exercise on gene-expression profile in the rat hippocampus. *Neurobiol Dis* 2001; 8(6): 1046-56.
16. Woods JA, Ceddia MA, Zack MD, Lowder TW, Lu Q. Exercise training increases the naive to memory T cell ratio in old mice. *Brain Behav Immun* 2003; 17(5): 384-92.
17. Radak Z, Kaneko T, Tahara S, Nakamoto H, Pucso J, Sasvari M, et al. Regular exercise improves cognitive function and decreases

- oxidative damage in rat brain. *Neurochem Int* 2001; 38(1): 17-23.
18. Teri L, McCurry SM, Buchner DM, Logsdon RG, LaCroix AZ, Kukull WA, et al. Exercise and activity level in Alzheimer's disease: a potential treatment focus. *J Rehabil Res Dev* 1998; 35(4): 411-9.
19. Teri L, Gibbons LE, McCurry SM, Logsdon RG, Buchner DM, Barlow WE, et al. Exercise plus behavioral management in patients with Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290(15): 2015-22.
20. Guyton AC, Hall JE. *Textbook of medical physiology*. 11<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006. p. 723-7.
21. Parle M, Dhingra D, Kulkarni SK. Improvement of mouse memory by *Myristica fragrans* seeds. *J Med Food* 2004; 7(2): 157-61.
22. Weiss U, Titze S. [Movement, play and sports in the treatment of drug addicts]. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1994; 83(34): 921-6.
23. Izquierdo I. Effect of naloxone and morphine on various forms of memory in the rat: possible role of endogenous opiate mechanisms in memory consolidation. *Psychopharmacology (Berl)* 1979; 66(2): 199-203.
24. Messing RB, Jensen RA, Vasquez BJ, Martinez JR, Spiehler VR, Mcgauch JL. Opiate modulation of memory. In: Martinez JL, Editor. *Endogenous peptides and learning and memory processes*. New York: Academic Press; 1981. p. 256-61, 431-43, 3372.
25. Shiigi Y, Takahashi M, Kaneto H. Facilitation of memory retrieval by pretest morphine mediated by mu but not delta and kappa opioid receptors. *Psychopharmacology (Berl)* 1990; 102(3): 329-32.
26. Poulsen FR, Meyer M, Rasmussen JZ. [Generation of new nerve cells in the adult human brain]. *Ugeskr Laeger* 2003; 165(14): 1443-7.

Received: 2008.12.16  
Accepted: 2009.5.17

## The Effects of Mid-Term Running Activity on Passive Avoidance Learning and Memory in Opioid Addicted Rats

Shiva Khayam Haghghi<sup>\*</sup>, Mohammad Reza Vaez Mahdavi PhD<sup>\*\*</sup>,  
Parham Reisi PhD<sup>\*\*\*</sup>, Hojjatallah Alaei PhD<sup>\*\*\*\*</sup>

<sup>\*</sup> Student of Animal Physiology, Department of Physiology, School of Basic Sciences, Shahed University, Tehran, Iran.

<sup>\*\*</sup> Associate Professor of Medical Physiology, Department of Physiology, School of Medicine, Shahed University, Tehran, Iran.

<sup>\*\*\*</sup> Assistant Professor of Medical Physiology, Department of Physiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

<sup>\*\*\*\*</sup> Professor of Medical Physiology, Department of Physiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

	<p><b>Abstract</b></p>
<b>Background:</b>	<p>Previous studies have shown an association between opioid addiction and impairments in learning and memory. Due to the fact that exercise has positive effects on many physiological systems, including the central nervous system, the present study, evaluated the effects of treadmill running on learning and memory in opioid addicted rats.</p>
<b>Methods:</b>	<p>Forty two male wistar rats (300-350 g) were divided into four groups, the control group, the control-exercise group, the morphine group and the morphine-exercise group. In Morphine-treated groups, Morphine was injected intraperitoneally as follow: first 3 days 10 mg/kg, next 3 days 20 mg/kg and during the last 3 days 40 mg/kg. In exercise groups, the exercise program was treadmill running at 17 meters per minute (m/min) at 7° inclination for 60 minutes per day (min/day), 7 days/week, for 3 months. Passive avoidance learning and memory was investigated by shuttle box in the rats after 3 months of addiction and exercise.</p>
<b>Findings:</b>	<p>Data showed that learning and memory was impaired significantly in the morphine-rest group with respect to the control group; however, exercise has improved learning and memory in the morphine-exercise group and in the control-exercise group.</p>
<b>Conclusion:</b>	<p>The present results suggest that learning and memory is affected under the condition of morphine addiction, but treadmill running prevents these effects. The data correspond to the possibility that treadmill running is helpful in the prevention and alleviation of the cognitive decline in opioid addiction.</p>
<b>Key words:</b>	<p><b>Treadmill running, Learning and memory, Morphine, Rat.</b></p>
<b>Page count:</b>	<p>12</p>
<b>Tables:</b>	<p>1</p>
<b>Figures:</b>	<p>2</p>
<b>References:</b>	<p>26</p>
<b>Address of Correspondence:</b>	<p>Hojjatallah Alaei, Professor, Department of Physiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran. E-mail: alaei@med.mui.ac.ir</p>