

بررسی اثرات شدت‌های مختلف ورزش اجباری بر فعالیت‌های شناختی و میزان فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز در قشر جلوی پیشانی در موش‌های ماده وابسته به مرفین

شهربانو قدرتی جلدباخان (M.Sc)، معصومه خلیل خلیلی (M.Sc)، عباسعلی وفایی (Ph.D)، حسین میلادی گرجی (Ph.D)، احمدرضا بندگی (Ph.D)، علی رشیدی پور* (Ph.D)
آزمایشگاه یادگیری و حافظه، مرکز تحقیقات و گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

چکیده

سابقه و هدف: وابستگی به مرفین موجب آسیب فعالیت‌های شناختی و تغییرات فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز (Brain Derived Neurotrophic Factor, BDNF) در نقاط مختلف مغز در موش‌های نر می‌شود. از طرف دیگر، ورزش اجباری قادر است اختلالات شناختی و تغییرات BDNF به دنبال مصرف مرفین را اصلاح کند. با این وجود، اثرات ورزش در موش‌های ماده و نیز تاثیرات شدت ورزش در این شرایط مشخص نیست. هدف این مطالعه، بررسی این موضوع است.

مواد و روش‌ها: به مدت ده روز تزریق زیرجلدی مرفین (۱۰ mg/kg) دو بار در روز با فاصله ۱۲ ساعت در موش‌های ماده انجام شد. موش‌های گروه کنترل، در این مدت سالیین دریافت نمودند. سپس موش‌ها طبق پروتکل ورزشی به مدت ۴ هفته و هر هفته ۵ روز ورزش ملایم، متوسط و سنگین (روی یک دستگاه تردمیل) انجام دادند. سپس تست‌های شناختی (حافظه شناختی و فضایی وابسته به هیپوکمپ) و پس از آن، تغییرات BDNF قشر جلوی پیشانی اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: وابستگی به مرفین منجر به نقص حافظه‌ی شناختی شد و ورزش با شدت‌های متوسط و شدید این نقص را اصلاح نمود ولی اثری روی این حافظه در موش‌های غیر وابسته نداشت. مرفین مزمن اثری روی حافظه وابسته به هیپوکمپ نداشت ولی ورزش با شدت متوسط، این نوع حافظه را در هر دو گروه وابسته و غیر وابسته به مرفین افزایش داد. مرفین مزمن، میزان BDNF قشر جلوی پیشانی را کاهش داد و ورزش خفیف میزان آن را در گروه غیر وابسته زیاد کرد ولی اثری روی موش‌های وابسته نداشت. علاوه بر این، ورزش متوسط و شدید میزان BDNF را در موش‌های غیر وابسته و وابسته به مرفین کاهش داد.

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان داد که اثرات ورزش بر فعالیت‌های شناختی در شرایط طبیعی و پاتولوژیک به شدت ورزش و نوع فعالیت شناختی وابسته است. اثرات ورزش بر میزان BDNF قشر جلوی پیشانی نیز به شدت ورزش وابسته است. ورزش ملایم اثرات مثبت در حالی که ورزش متوسط و شدید اثرات منفی دارد.

واژه‌های کلیدی: مرفین مزمن، قشر جلوی پیشانی، BDNF، فعالیت شناختی، ورزش.

مقدمه

فرآیندهای شناختی (حافظه و یادگیری) و اعتیاد از طریق فاکتورهای نوروتروفیک یکسان و مسیرهای درون سلولی مشابه تنظیم و کنترل می‌شوند. مکانیسم‌های حافظه و

مطالعات نشان می‌دهند که بین مسیر سلولی و مولکولی اعتیاد، با مسیرهای حافظه و یادگیری هم‌گرایی وجود دارد.

به نظر می‌رسد که اثربخشی آن به شدت ورزش وابسته است. با استفاده از ورزش اجباری و تغییر شدت آن، می‌توان اثرات شدت‌های مختلف ورزش را بررسی کرد [۳]. با شدت‌های مختلف ورزش، سیستم‌های متفاوتی فعال می‌شوند. برای مثال، اثرات ورزش بر فعال‌سازی سیستم اندوکائینوئیدی به شدت ورزش وابسته است. اندوکائینوئیدها، لیگاند‌های درون‌زاد هستند که به گیرنده‌های کانابینوئیدی CB1 و CB2 متصل می‌شوند. گیرنده‌های CB1 به طور گسترده‌ای در منطق مختلف مغز وجود دارند و ورزش می‌تواند از طریق فعال کردن این سیستم، در فرآیندهای شناختی، پاداش و تغییرات خلقی نقش داشته باشد [۳۱]. عامل دیگری که باید در رابطه با ورزش در نظر گرفته شود تفاوت بین دو جنس زن و مرد است. هر چند ورزش در هر دو جنس اثرات مثبتی دارد، ولی میزان اثربخشی آن بین دو جنس متفاوت است [۳]. برای مثال، جنس ماده نسبت به تغییرات سیستم اندوکائینوئیدی حساسیت بیش‌تری نشان می‌دهد [۱۴].

با توجه به عدم مطالعه اثرات شدت‌های مختلف ورزش بر فعالیت شناختی در موش‌های ماده وابسته به مرفین، هدف این مطالعه بررسی اثرات شدت‌های مختلف ورزش اجباری بر فعالیت‌های شناختی و میزان BDNF قشر جلوی پیشانی در موش‌های ماده وابسته به مرفین است.

مواد و روش‌ها

حیوانات. در این تحقیق از ۸۰ سرموش سفید بزرگ آزمایشگاهی ماده با وزن ۲۵۰-۲۰۰ گرم استفاده شد. حیوانات در قفس‌های ۱۰ تایی با سیکل روشنایی-تاریکی ۱۲ ساعته و دمای ۲۲ تا ۲۴ درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند و آب و غذا آزادانه در اختیار آن‌ها بود.

ایجاد اعتیاد. موش‌های ماده با تزریق زیرجلدی مرفین (۱۰ mg/kg) دو بار در روز با فاصله ۱۲ ساعت به مدت ده روز به صورت مزمن وابسته می‌شوند. موش‌های گروه کنترل به صورت مشابهی سالیان دریافت می‌نمایند [۱۶، ۱۵].

یادگیری، ایجادکننده‌ی رفتارهایی هستند که در حالت طبیعی، برای به دست آوردن پاداش، تعقیب و پیش‌بینی نشانه‌های پاداش به کار می‌روند، اما اعتیاد، این مدار را جهت رسیدن به اهداف خود، در اختیار می‌گیرد [۲، ۱].

فعالیت بدنی می‌تواند برخی از تغییرات سیناپسی را که به علت تکرار مصرف به وجود آمده است، دوباره به حالت طبیعی برگرداند و این کار را با بازگرداندن سیگنال‌های فاکتور نوروتروفیک مشتق شده از مغز (BDNF) به حالت طبیعی، در ساختارهای مغزی مسئول اثر تقویت مثبت دارو، انجام می‌دهد [۳] BDNF نقش مهمی در شکل‌پذیری سیناپسی بازی می‌کند [۴]. تولید این مولکول در مغز، به ویژه در نقاطی از مغز که در فرآیند شناخت نقش دارند، از جمله هیپوکامپ، قشر پیشانی، پاریتال و انتورینال دیده می‌شود [۵]. ورزش می‌تواند برخی از مسیرهای عصبی و مکانیسم‌های مغزی را که به وسیله مرفین یا سایر اپیات‌ها فعال می‌شوند، تحت تاثیر قرار داده و بدین ترتیب در کاهش تمایل به مصرف مرفین و سایر ترکیبات اعتیادآور، نقش داشته باشد [۶].

قشر جلوی پیشانی (پره‌فروتال) از طریق ارتباطات ویژه با تالاموس، هیپوکامپ، قشر مغز و هسته آمیگدال، در شکل‌گیری رفتارهای مختلف، از جمله رفتارهای مربوط به پاداش که در اعتیاد دخیل هستند، نقش مهمی را ایفا می‌کند. ورزش می‌تواند با ایجاد تغییرات سطح دوپامین در مناطق مختلف مغز از جمله قسمت مرکزی قشر پره‌فروتال، فعالیت سیستم دوپامینرژیک را تغییر دهد [۷]. علاوه بر این، مشاهده شده است که فعالیت بدنی هوازی می‌تواند گلیکوزن را در قشر پره‌فروتال رت افزایش دهد [۸]. همین‌طور، فعالیت بدنی در انسان اثر مثبت روی رفتارهای مربوط به قشر پره‌فروتال دارد [۹، ۱۰]. نقص عمل‌کرد این ناحیه، نقش کم‌کننده در مراحل مختلف انتقالی سوء مصرف و وابستگی دارد و ممکن است در عود مجدد پس از دوره ترک نیز اثر داشته باشد [۱۱].

همان‌گونه که بیان شد ورزش می‌تواند به عنوان یک روش درمانی، برای اختلالات اعتیاد مطرح باشد [۱۲]. با این وجود،

گروه‌های آزمایشی. برای بررسی اثرات شدت‌های مختلف ورزشی بر فعالیت شناختی و میزان BDNF قشر جلوی پیشانی، موش‌ها به ۸ گروه زیر تقسیم شدند و طبق بازه زمانی نشان داده شده در شکل ۱ آزمایش‌های مربوط روی آن‌ها انجام شد.

گروه کنترل - غیرورزشی:

(Saline/Sedentary, SAL/SED)

گروه کنترل - ورزش ملایم:

(Saline/Exercise-Mild, SAL/E-MID)

گروه کنترل - ورزش متوسط:

(Saline/Exercise-Moderate, SAL/E-MOD)

گروه کنترل - ورزش سنگین:

(Saline/Exercise-Severe, SAL/E-SEV)

گروه معتاد - غیرورزشی:

(Morphine/Sedentary, MOR/SED)

گروه معتاد - ورزش ملایم:

(Morphine/Exercise-Mild, MOR/E-MID)

گروه معتاد - ورزش متوسط:

(Morphine/Exercise-Moderate, MOR/E-MOD)

گروه معتاد - ورزش سنگین:

(Morphine/Exercise-Severe, MOR/E-SEV)

روش انجام ورزش اجباری. موش‌ها پس از عادت دادن

به محیط ورزش، ۵ روز در هفته، به مدت ۴ هفته طبق پروتکل زیر روی تردمیل دویدند. برای ورزش ملایم، موش‌ها با سرعت ۲ متر در دقیقه برای ۵ دقیقه اول، و ۵ متر در دقیقه برای ۵ دقیقه دوم، و سپس ۸ متر در دقیقه برای بیست دقیقه بعدی روی تردمیل دویدند. برای ورزش متوسط، موش‌ها با سرعت ۸ متر در دقیقه برای ۵ دقیقه اول، و ۱۱ متر در دقیقه برای ۵ دقیقه دوم، و سپس ۱۴ متر در دقیقه برای بیست دقیقه بعدی روی تردمیل دویدند. برای ورزش سنگین، موش‌ها با سرعت ۸ متر در دقیقه برای ۵ دقیقه اول، و ۱۱ متر در دقیقه برای ۵ دقیقه دوم و سپس ۲۲ متر در دقیقه برای بیست دقیقه بعدی روی تردمیل دویدند [۱۷].

بررسی حافظه فضایی وابسته به هیپوکامپ در ماز T.

دستگاه T-maze از جنس پلکسی‌گلاس است که از دو بازوی هدف و یک بازوی شروع (هر کدام به طول ۳۵ سانتی‌متر، عرض ۱۰ سانتی‌متر و ارتفاع ۲۵ سانتی‌متر) درست شده

است. هر بازوی هدف، از بازوی شروع توسط یک درب گیوتینی جدا می‌شود. برای جلوگیری از تاثیر ریتم نوسانات غلظت کورتیکوسترون خون، تمام تست‌ها بین ساعات ۱۲-۸ صبح انجام شد.

مرحله یادگیری: در حالی که درجه یکی از بازوهای

هدف بسته است، حیوان دو بار به سمت بازوی باز هدایت می‌شود. بین دو بار هدایت حیوان به سمت بازوی باز، ۳۰ ثانیه فاصله زمانی وجود داشت. سپس حیوانات به قفسشان برگردانده شدند.

مرحله تست: ۲۴ ساعت بعد از مرحله یادگیری انجام شد.

در این مرحله ابتدا حیوان به مدت ۳۰ ثانیه در نقطه‌ی شروع مانده و سپس در باز شده و به حیوان اجازه داده شد که آزادانه وارد هر یک از بازوها شود. انتخاب صحیح (رفتار جایگزین) وارد شدن حیوان به بازویی است که روز قبل بسته بوده و حیوان نتوانسته وارد آن شود. حیوان به مدت ۳۰ ثانیه در بازویی که وارد شده می‌ماند و دوباره به نقطه‌ی شروع، برگردانده شد و بعد از ۳۰ ثانیه دومین تست انتخاب آزاد انجام شد [۱۸].

بررسی حافظه شناختی اشیا

(Object Recognition Memory Task, ORMT).

یکی از انواع مدل‌های آزمایشی حافظه و یادگیری است و توانایی چونندگان را برای تشخیص یک جسم جدید در محیط ارزیابی می‌کند و دارای ۳ مرحله است:

مرحله اول (عادت دادن): حیوان آزادانه در یک فضای

آزاد (Open field) گردش نمود تا محیط را بررسی کند. هیچ شیئی در محیط مذکور قرار نداشت. سپس حیوان به قفس خود برگردانده شد. این مرحله، به مدت ۱۰ دقیقه در هر روز و برای ۴ روز تکرار شد.

مرحله دوم (آشنا کردن): حیوان به Open field برگردانده

شد، و ۲ جسم کاملاً شبیه به هم به مدت پنج دقیقه در اختیار وی قرار گرفت.

پیره فرونتال راست با روش E-Max ELISA مطابق دستورالعمل موجود در کیت Boster اندازه‌گیری شد.

روش تجزیه و تحلیل داده‌ها، جهت تجزیه و تحلیل آماری از نرم‌افزار SPSS 16 استفاده شد. توصیف اطلاعات به وسیله شاخص‌های میانگین و انحراف معیار و نمودارهای مناسب انجام شد. از آزمون کولموگروف اسمیرنوف جهت بررسی نحوه‌ی توزیع داده‌ها استفاده شد. داده‌هایی که توزیع نرمال داشتند توسط آزمون‌های مناسب پارامتریک، از جمله آنالیز واریانس یک‌طرفه و آنالیز واریانس دوطرفه بررسی شدند. هم‌چنین داده‌های گروه‌ها تحت بررسی Post Hoc مناسب قرار گرفتند. سطح معنی‌داری در کلیه آزمایش‌ها، $P=0/05$ در نظر گرفته شد.

مرحله سوم (مرحله تست): حیوان به Open field برگردانده شد و مجدداً دو جسم در اختیار وی قرار گرفت که یکی از آن‌ها جسم قبلی و یکی شیئی جدید بود.

ضریب شناخت (Discrimination Index, DI) در این

تست، برای هر حیوان برابر است با:

TN . $(TN + TF/TN)$ مدت زمان صرف شده برای کشف

موقعیت جدید

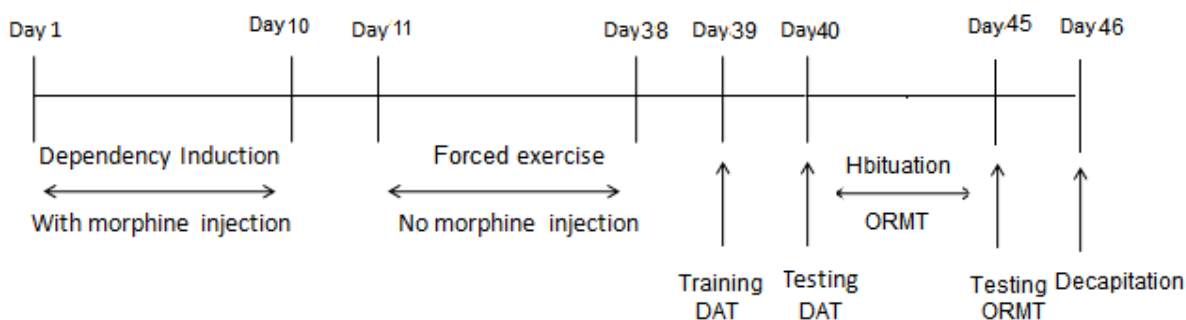
TF مدت زمان صرف شده برای کشف موقعیت قبلی

اندازه‌گیری میزان پروتئین BDNF:

با کشتن حیوان و بیرون آوردن مغز، بافت قشر جلوی

پیشانی، بلافاصله پس از جداسازی، تا زمان اندازه‌گیری در

دمای 70°C - نگه‌داری شد. میزان پروتئین BDNF قشر



شکل ۱. بازه زمانی آزمایش‌ها (برای جزئیات به داخل متن مراجعه شود).

معنی‌دار ورزش ($F_{3,60}=0/056$, $P=0/035$) و فقدان اثر معنی‌دار درمان ($F_{1,60}=1/132$, $P=0/29$) و عدم تعامل معنی‌دار بین این دو فاکتور بود. ($F_{3,60}=1/573$, $P=0/2$) با توجه به معنی‌دار نبودن تعامل ورزش و درمان، اثر اصلی ورزش به تنهایی بررسی شد که معنی‌دار بود ($F_{3,60}=1/573$, $P=0/02$). آزمون‌های تعقیبی نشان دادند که ضریب شناخت در گروه MOR/SED نسبت به گروه SAL/SED کاهش معنی‌دار داشته است ($P=0/019$). در گروه MOR/E-MOD نسبت به گروه MOR/SED افزایش ضریب شناختی معنی‌دار بود ($P=0/006$). در گروه MOR/E-SEV نیز افزایش ضریب شناختی معنی‌دار بود ($P=0/024$).

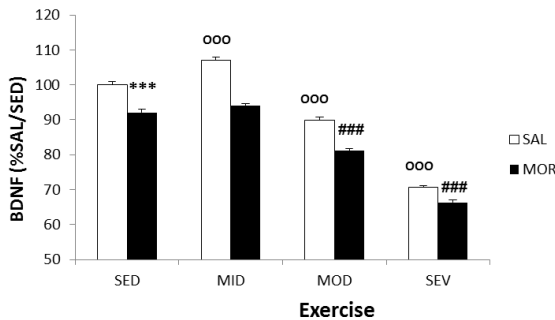
نتایج

اثر شدت‌های مختلف ورزش بر حافظه‌ی فضایی وابسته به هیپوکامپ. نتایج حافظه‌ی فضایی در شکل ۲ نشان داده شده است. آنالیز واریانس دوطرفه حاکی از اثر نزدیک به معنی‌دار ورزش ($F_{3,62}=2/66$, $P=0/056$)، فقدان اثر معنی‌دار درمان ($F_{1,62}=0/131$, $P=0/071$) و عدم تعامل معنی‌دار بین این دو فاکتور بود ($F_{3,62}=0/161$, $P=0/095$) آزمون‌های تعقیبی نشان دادند ورزش با شدت متوسط در گروه وابسته به مرفین توانسته است حافظه‌ی فضایی را در مقایسه با گروه MOR/SED افزایش دهد ($P=0/042$).

حافظه‌ی شناختی. نتایج بررسی حافظه‌ی شناختی در شکل ۳

نشان داده شده است. آنالیز واریانس دوطرفه حاکی از اثر

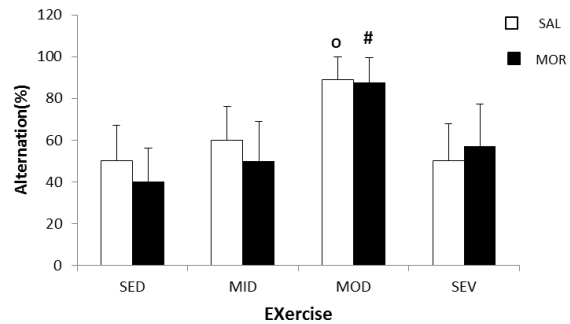
و MOR/E-SEV ($P < 0.001$) بود. علاوه بر این، بین گروه‌های SAL/E-MID و MOR/E-MID و نیز گروه SAL/E-MOD و MOR/E-MOD تفاوت معنی‌دار وجود داشت ($P < 0.001$).



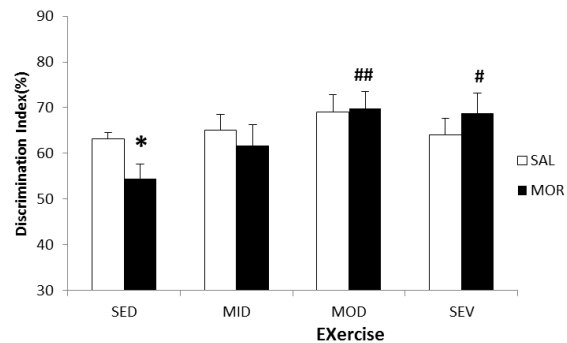
شکل ۴. اثر شدت‌های مختلف ورزش اجباری، در گروه‌های سالینی و وابسته به مرفین بر BDNF قشر جلوی پیشانی. SAL: Saline (control group), MOR: Morphine dependent, SED: Sedentary, MID: Mild exercise, MOD: Moderate exercise, SEV: Severe exercise. $P < 0.001$ *** گروه MOR/SED نسبت به گروه SAL/SED. $P < 0.001$ ### گروه MOR/SEV, SAL/MID, SAL/MOD نسبت به گروه MOR/SED. $P < 0.001$ ### گروه MOR/SEV نسبت به گروه MOR/SED.

بحث و نتیجه‌گیری

یافته‌های این مطالعه نشان داد که وابستگی به مرفین: ۱- اثری روی حافظه فضایی ندارد ولی ورزش با شدت متوسط این حافظه را در موش‌های وابسته و غیروابسته به مرفین افزایش می‌دهد، ۲- منجر به نقص حافظه‌ی شناختی می‌شود و این نقص با ورزش متوسط و شدید اصلاح می‌شود و ۳- موجب کاهش BDNF قشر جلوی پیشانی می‌شود و ورزش با شدت متوسط و شدید این کاهش را تشدید می‌کند. یافته‌های این مطالعه نشان داد که مصرف مزمن مرفین، اثری بر حافظه فضایی وابسته به هیپوکمپ ندارد. این یافته، مشابه یافته‌های قبلی ما مبنی بر عدم تاثیر مرفین مزمن بر حافظه فضایی در ماز آبی موریس است [۱۹]. هم‌چنین ما مشاهده کردیم که فقط ورزش متوسط حافظه فضایی را در موش‌های کنترل و وابسته به مرفین افزایش داد. این یافته‌ها



شکل ۲. اثر شدت‌های مختلف ورزش اجباری بر حافظه فضایی در موش‌های کنترل و وابسته به مرفین. # $P = 0.042$ گروه MOR/MOD نسبت به گروه SAL/MOD. $P = 0.049$ گروه MOR/SED نسبت به گروه SAL: Saline (control group), MOR: Morphine dependent, SED: Sedentary, MID: Mild exercise, MOD: Moderate exercise, SEV: Severe exercise



شکل ۳. اثر شدت‌های مختلف ورزش اجباری بر حافظه شناختی در موش‌های کنترل و وابسته به مرفین

SAL: Saline (control group), MOR: Morphine dependent, SED: Sedentary, MID: Mild exercise, MOD: Moderate exercise, SEV: Severe exercise. $P = 0.019$ * گروه MOR/SED نسبت به گروه SAL/SED. $P = 0.006$ ### گروه MOR/E-MOD نسبت به گروه MOR/SED. $P = 0.024$ # گروه MOR/E-SEV نسبت به گروه MOR/SED.

اثر شدت‌های مختلف ورزش بر میزان BDNF قشر جلوی پیشانی. نتایج تغییرات BDNF در شکل ۴ نشان داده شده است. آنالیز واریانس دوطرفه‌ی میزان BDNF قشر جلوی پیشانی حاکی از اثر معنی‌دار ورزش ($F_{3,48} = 394/84$)، درمان ($P < 0.001$ ، $F_{1,48} = 509/7$) و تعامل معنی‌دار بین این دو فاکتور بود ($F_{3,48} = 8/39$ ، $P < 0.001$). هم‌چنین آزمون تعقیبی توکی بیانگر تفاوت معنی‌دار گروه SAL/SED با تمام گروه‌ها ($P < 0.001$) و تفاوت معنی‌دار گروه MOR/SED با گروه‌های MOR/E-MOD

نقش عمده‌ای در عود مجدد دارد، ارتباط مستقیمی وجود دارد [۱۱،۳]. نتایج آزمایش‌ها نشان می‌دهد که در اوایل دوره‌ی ترک، مارکرهای BDNF از جمله ERK، در برخی از نواحی مغز مثل هسته‌ی اکومبیس و قشر جلوی پیشانی کاهش می‌یابد. از طرف دیگر، رفتارهای جستجوگرانه‌ی مواد نیز در این دوره کم‌تر دیده می‌شود [۲۴،۲۵]. هر چه طول دوره‌ی ترک افزایش می‌یابد، پروتئین BDNF و فسفریلاسیون ERK نیز افزایش می‌یابد و سیناپس‌های تحرکی نیز در این محدوده‌ی زمانی حساس‌تر می‌شوند. افزایش BDNF در این دوره با افزایش بروز رفتارهای جستجوی مواد همراه است که خود علامتی از وابستگی روانی است و فرد وابسته را نسبت به عود مجدد آسیب‌پذیرتر می‌کند [۲۶]. نتایج سایر مطالعات نشان می‌دهند انجام ورزش در اوایل دوره ترک، می‌تواند از کاهش ابتدایی BDNF و از افزایش BDNF که با گذشت زمان در PFC روی می‌دهد، جلوگیری کند و از طریق ایجاد تعدیل در بیان BDNF رفتارهای جستجوگرانه‌ی مواد را کاهش دهد. در این راستا، آزمایش‌ها نشان دادند شروع ورزش اختیاری در ابتدای دوره‌ی ترک، بیان پروموتور IV (چهارم) ژن BDNF در PFC کاهش یافته و متعاقب آن رفتار جستجوی مواد کم می‌شود [۲۷]. یافته‌های مطالعه ما نیز هم‌راستا با مطالعات اخیر است. هم‌چنین، ورزش شدید می‌تواند منجر به تنظیم کاهشی رونویسی ژن BDNF شود. در گروه ورزش شدید می‌توان پیش‌بینی کرد یکی از دلایل کاهش بیش‌تر سطح پروتئین نسبت به گروه متوسط، همین مسئله باشد. این‌که این کاهش سطح BDNF چه حد می‌تواند در کاهش رفتار جستجوی مواد یا عود مجدد موثر باشد، در مطالعه ما مشخص نشده است. در این راستا پیشنهاد می‌شود در مطالعات بعدی در کنار بررسی سطوح مختلف ورزش و اثرات آن آزمایشاتی مانند ترجیح مکان شرطی (CPP)، خودتجویزی و آزمایشاتی مشابه در کنار بررسی سطح BDNF در PFC استفاده شود و هم‌چنین اندازه‌گیری سطح لاکتات نیز مفید خواهد بود.

نشان می‌دهد که احتمالاً افزایش حافظه فضایی وابسته به هیپوکامپ به شدت ورزش بستگی دارد. یکی از سیستم‌های مهم دخیل در اثرات ورزش بر حافظه فضایی، سیستم اندوکانابینوئیدی است. مطالعات قبلی نشان می‌دهند که ورزش از طریق تغییر مسیر سیگنالینگ سیستم اندوکانابینوئیدی می‌تواند حافظه‌ی فضایی را ارتقاء دهد. اثر ورزش بر این سیستم به شدت ورزش وابسته است. ورزش با شدت متوسط و شدید می‌تواند در فعال کردن این سیستم نقش بسزایی داشته باشد [۱۳].

نتایج این مطالعه نشان داد که مصرف مزمن مرفین سبب اختلال حافظه‌ی شناختی شد و شدت‌های متوسط و سنگین ورزش این اختلال را اصلاح نمودند. این یافته‌ها هم‌راستا با مطالعات قبلی است که نشان می‌دهند وابستگی به مواد مخدر و به خصوص مرفین می‌تواند حافظه‌ی شناختی را مختل کند [۱۵،۲۰]. مطالعات قبلی حاکی از اثر مفید ورزش در افزایش فعالیت‌های شناختی در انسان و موجودات آزمایشگاهی است [۴،۲۱]. با وجود گزارش اثرات مفید ورزش بر حافظه شناختی، در مطالعه اخیر شدت‌های مختلف ورزش اثر معنی‌داری در افزایش حافظه‌ی شناختی در گروه غیر وابسته به مرفین نداشته است. شاید یک دلیل آن، استرس‌زا بودن ورزش‌های اجباری به‌ویژه در شدت‌های بالا است [۲۲]. علاوه بر این، ورزش حاد یا طولانی‌مدت می‌تواند اثرات متفاوتی را در آزمایش مرتبط با حافظه شناختی وابسته به اشیا داشته باشد که بخشی از آن ناشی از اثرات استرس‌زای ورزش طولانی است [۲۳]. با این وجود، ما مشاهده کردیم که ورزش با شدت متوسط و شدید توانسته است نارسایی شناختی در موش‌های وابسته به مرفین اصلاح کند. بنابراین، ورزش احتمالاً اثرات متفاوتی بر حافظه شناختی در گروه‌های سالم و مرفین دارد که نیازمند بررسی بیش‌تر است.

ما مشاهده کردیم که ورزش متوسط و شدید در گروه‌های وابسته به مرفین، مقدار BDNF قشر جلوی پیشانی را کاهش می‌دهد. مطالعات قبلی نشان می‌دهند که بین تغییرات سیناپسی در PFC به علت سوء مصرف مواد و رفتار جستجوی مواد که

longevity lifestyle program on cognition and brain function. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006; 14: 538-545.

[9] Yanagisawa H, Dan I, Tsuzuki D, Kato M, Okamoto M, Kyutoku Y, Soya H. Acute moderate exercise elicits increased dorsolateral prefrontal activation and improves cognitive performance with Stroop test. *Neuroimage* 2010; 50: 1702-1710.

[10] Goldstein RZ, Volkow ND. Drug addiction and its underlying neurobiological basis: neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1642.

[11] Van den Oever MC, Spijker S, Smit AB, De Vries TJ. Prefrontal cortex plasticity mechanisms in drug seeking and relapse. *Neurosci Biobehav Rev* 2010; 35: 276-284.

[12] Thorén P, Floras JS, Hoffmann P, Seals DR. Endorphins and exercise: physiological mechanisms and clinical implications. *Med Sci Sports Exerc* 1990; 22: 417-428.

[13] Raichlen DA, Foster AD, Seillier A, Giuffrida A, Gerdeman GL. Exercise-induced endocannabinoid signaling is modulated by intensity. *Eur J Appl Physiol* 2013; 113: 869-875.

[14] Mojtahedi S, Kordi M-R, Soleimani M, Hosseini SE. Effect of different intensities of short term aerobic exercise on expression of miR-124 in the hippocampus of adult male rats. *Zahedan J Res Med Sci* 2012; 14: 16-20.

[15] Miladi-Gorji H, Rashidy-Pour A, Fathollahi Y, Akhavan MM, Semnani S, Safari M. Voluntary exercise ameliorates cognitive deficits in morphine dependent rats: the role of hippocampal brain-derived neurotrophic factor. *Neurobiol Lear Mem* 2011; 96: 479-491.

[16] Miladi-Gorji H, Rashidy-Pour A, Fathollahi Y, Semnani S, Akhavan MM. Effects of voluntary exercise on severity of naloxone precipitated morphine withdrawal signs in rats. *Koomesh* 2010; 12: Pe86-92.

[17] Kim YP, Kim HB, Jang MH, Lim BV, Kim YJ, Kim H, Kim SS, Kim EH, Kim CJ. Magnitude-and time-dependence of the effect of treadmill exercise on cell proliferation in the dentate gyrus of rats. *Intern J Sports Med* 2003; 24: 114-117.

[18] Dorey R, Piérard C, Chauveau F, David V, Béracochea D. Stress-induced memory retrieval impairments: different time-course involvement of corticosterone and glucocorticoid receptors in dorsal and ventral hippocampus. *Neuropsychopharmacology* 2012; 37: 2870-2880.

[19] Miladi-Gorji H, Rashidy-Pour A, Fathollahi Y. Effects of morphine dependence on the performance of rats in reference and working versions of the water maze. *Physiol Behav* 2008; 93: 622-627.

[20] Ma M, Chen Y, He J, Zeng T, Wang J. Effects of morphine and its withdrawal on Y-maze spatial recognition memory in mice. *Neuroscience* 2007; 147: 1059-1065.

[21] Fontes-Ribeiro C, Marques E, Pereira F, Silva A, Macedo TA. May exercise prevent addiction? *Curr Neuropharmacol* 2011; 9: 45-48.

[22] Coles K, Tomporowski PD. Effects of acute exercise on executive processing, short-term and long-term memory. *J Sports Sci* 2008; 26: 333-344.

[23] Blustein JE, McLaughlin M, Hoffman JR. Exercise effects stress-induced analgesia and spatial learning in rats. *Physiol Behav* 2006; 89: 582-586.

[24] Mello PB, Benetti F, Cammarota M, Izquierdo I. Effects of acute and chronic physical exercise and stress on different types of memory in rats. *An Acad Bras Cienc* 2008; 80: 301-309.

[25] McGinty JF, Whitfield TW, Berglund WJ. Brain-derived neurotrophic factor and cocaine addiction. *Brain Res* 2010; 1314: 183-193.

یکی از محدودیت‌های این تحقیق این است که این تحقیق

روی موش‌های سفید بزرگ آزمایشگاهی ماده، انجام شد.

مشخص شده است که تغییرات هورمونی ناشی از سیکل

جنسی، می‌تواند برخی از تست‌ها را تحت تاثیر قرار دهد. از

آن‌جا که در هر گروه آزمایشی حداکثر ده موش مورد آزمایش

قرار گرفت هم‌چنین به دلیل بالا بودن تعداد گروه‌ها و طول

دوره‌ی آزمایش، یکسان کردن سیکل جنسی موش‌ها

به‌خصوص در گروه‌های مختلف امکان‌پذیر نبود. در مطالعات

آتی، این موضوع باید مورد توجه قرار گیرد.

تشکر و قدردانی

از دانشگاه علوم پزشکی سمنان و ستاد علوم شناختی

معاونت علمی ریاست جمهوری بابت حمایت‌های مالی از این

طرح تشکر و قدرانی می‌شود. این مقاله، بخشی از پایان‌نامه

خانم شهربانو قدرتی دانشجوی کارشناسی ارشد رشته

فیزیولوژی است.

منابع

[1] White NM. Addictive drugs as reinforcers: multiple partial actions on memory systems. *Addiction* 1996; 91: 921-950.

[2] Hyman SE. Addiction: a disease of learning and memory. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 1414-1422.

[3] Grimm JW, Lu L, Hayashi T, Hope BT, Su T-P, Shaham Y. Time-dependent increases in brain-derived neurotrophic factor protein levels within the mesolimbic dopamine system after withdrawal from cocaine: implications for incubation of cocaine craving. *J Neurosci* 2003; 23: 742-747.

[4] Phillips C, Baktir MA, Srivatsan M, Salehi A. Neuroprotective effects of physical activity on the brain: a closer look at trophic factor signaling. *Front Cell Neurosci* 2014; 8: 170.

[5] Naderi A, Alaei H, Sharifi M, Hoseini M. The comparison between effect of short-term and mid-term exercise on the enthusiasm of the male rats to self-administer morphine. *Iranian J Basic Med Sci* 2007.

[6] Marghmaleki VS, Alaei HA, Malekabadi HA, Pilehvarian A. Effect of Physical Activity on Symptoms of Morphine Addiction in Rats, after and before of Lesion of the mPFC Area. *Iranian J Basic Med Sci* 2013; 16: 1091.

[7] Mandyam CD, Wee S, Eisch AJ, Richardson HN, Koob GF. Methamphetamine self-administration and voluntary exercise have opposing effects on medial prefrontal cortex gliogenesis. *J Neurosci* 2007; 27: 11442-11450.

[8] Small GW, Silverman DH, Siddarth P, Ercoli LM, Miller KJ, Lavretsky H, et al. Effects of a 14-day healthy

[27] Peterson AB, Abel JM, Lynch WJ. Dose-dependent effects of wheel running on cocaine-seeking and prefrontal cortex Bdnf exon IV expression in rats. *Psychopharmacology* 2013; 1-10.

[26] Chen WG, Chang Q, Lin Y, Meissner A, West AE, Griffith EC, Jaenisch R, Greenberg ME. Derepression of BDNF transcription involves calcium-dependent phosphorylation of MeCP2. *Science* 2003; 302: 885-889.

Effects of different intensities levels of treadmill exercise on cognitive functions and BDNF levels in prefrontal cortex of morphine dependent rats

Shahrbanoo Ghodrati-Jaldbakhan (M.Sc), Masomeh Khalil Khalili (M.Sc), Abbas Ali Vafaei (Ph.D), Hossien Miladi-Gorji, Ahmad Reza Bandegi, Ali Rashidy-Pour (Ph.D)*

Laboratory of Learning and Memory, Research Center and Department of Physiology, Semnan, University of Medical Sciences

(Received: 27 Jan 2016 ; Accepted: 8 Mar 2016)

Introduction: Chronic morphine leads to cognitive function impairment in human and experimental animals. While physical activity helps to improve the cognitive impairment in morphine dependent male rats, these effects were not examined in females. In this study, we investigated the effects of different intensities levels of forced exercise (light, moderate, and severe) on learning and memory and prefrontal cortex (PFC) BDNF in the morphine-dependent rats.

Materials and methods: Adult virgin female rats were injected with bi-daily doses (10 mg/kg, at 12 h intervals) of morphine over a period of 10 days. Following injections, rats were trained under three different loads (mild, moderate, and severe), each for 30 minutes per session, five days per week and for four weeks. After exercise training, object recognition memory and alternation behaviour in a T-maze were examined, followed by BDNF measurements in PFC.

Results: Chronic morphine intake impaired the recognition memory in morphine dependent rats and this deficit was corrected by moderate and severe treadmill exercise. Chronic morphine did not impair the alternation behaviour, but moderate exercise improved this behaviour in both morphine dependent and control rats. Chronic morphine reduced BDNF levels in PFC which did not reversed by mild exercise. Moreover, both moderate and severe exercises reduced BDNF levels in PFC in both morphine and control animals.

Conclusion: Our findings indicate that the effects of exercise on cognitive functions and BDNF levels in PFC depend on the type of cognitive behavior and intensity of exercise. On the other hand, the correlation between changes in brain BDNF and cognitive functions, especially in the morphine-treated animals seemed to be complex and warrant further investigation.

Keywords: Chronic Morphine, Prefrontal Cortex, BDNF, Cognitive Functions, Exercise

* Corresponding author. Tel: +98 9121140221

Rashidy-pour@sem-ums.ac.ir