**مقاله پژوهشی**
**مجله دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان**
**دوره ۱۳، فروردین ۱۳۹۳، ۱۰۸-۹۷**

# تأثیر فعالیت ورزشی بر احساس درد و بروز بی‌دردی ناشی از مورفین با استفاده از تست فرمالین در موش‌های سوری نر

**حسین جعفری[۱]، فرهاد دریانوش[۲]، اسدالله ظریف‌کار[۳]، الهه غیاثی[۱]، مهدی محمدی[۴]**

**دریافت مقاله: ۹۲/۴/۲۴ ارسال مقاله به نویسنده جهت اصلاح: ۹۲/۵/۱۵ دریافت اصلاحیه از نویسنده: ۹۲/۸/۲۷ پذیرش مقاله: ۹۲/۹/۹**

چکیده

**زمینه و هدف:** برخی مطالعات نشان داده‌اند فعالیت‌های ورزشی مختلف باعث تغییر در سطوح اپیوئیدها و کاهش درد در سطوح مختلف می‌گردند. از این رو، هدف از این پژوهش بررسی تأثیر فعالیت ورزشی بر احساس درد و بروز بی‌دردی ناشی از مورفین با استفاده از تست فرمالین در موش‌های سوری نر می‌باشد.

**مواد و روش‌ها:** در این مطالعه تجربی، تعداد ۱۲۰ سر موش سوری نر به صورت تصادفی به ۸ گروه مساوی و بر اساس سه نوع برنامه تمرینی مختلف و دریافت مورفین یا نرمال سالین تقسیم‌بندی شدند. برنامه‌های تمرینی روی نوارگردان به مدت ۳۰ دقیقه با سرعت ۰/۳ متر بر ثانیه و با شیب‌های متفاوت اجرا شد. سی دقیقه قبل از شروع هر فعالیت ورزشی، مقدار ۵ میلی‌گرم مورفین به ازای هر کیلوگرم وزن حیوان به صورت داخل صفاقی تزریق گردید. در نهایت، از همه گروه‌ها تست فرمالین گرفته شد. برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه (one-way ANOVA) و آزمون تعقیب Tukey استفاده گردید.

**یافته‌ها:** در بین گروه‌ها، پاسخ به محرک دردزا در مرحله درد حاد (۵-۰ دقیقه)، فقط در گروه‌های دریافت‌کننده مورفین با کاهش معنی‌دار همراه بود (p=۰/۰۰۱). از طرف دیگر، پاسخ به محرک دردزا در مرحله درد مزمن (۶۰-۱۶ دقیقه) علاوه بر گروه‌های دریافت‌کننده مورفین، در گروه فعالیت ورزشی با شیب مثبت نیز کاهش معنی‌داری را نشان داد (p=۰/۰۱۵).

**نتیجه‌گیری:** شدت فعالیت ورزشی در صورتی که بتواند آستانه لازم برای تحریک اپیوئیدهای درون‌زاد را ایجاد کند، می‌تواند باعث کاهش احساس درد گردد. همچنین، نوع فعالیت ورزشی نمی‌تواند اثر مورفین را تحت تأثیر خود قرار دهد.

**واژه‌های کلیدی:** درد حاد، درد مزمن، فعالیت ورزشی، تست فرمالین، مورفین

۱- (نویسنده مسئول) کارشناس ارشد گروه آموزشی فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم تربیتی و روانشناسی دانشگاه شیراز، شیراز، ایران
تلفن: ۶۱۳۴۶۳۴-۰۷۱۱۱، دورنگار: ۶۲۷۲۷۴۸-۰۷۱۱، پست الکترونیکی: daryanoosh@shirazu.ac.ir
۲- استادیار گروه آموزشی فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم تربیتی و روانشناسی دانشگاه شیراز، شیراز، ایران
۳- دانشیار گروه آموزشی فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران
۴- استادیار گروه آموزشی مدیریت و برنامه‌ریزی آموزشی، دانشکده علوم تربیتی و روانشناسی دانشگاه شیراز، شیراز، ایران

[ Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-08 ]

[ DOR: 20.1001.1.17353165.1393.13.1.5.6 ]

## مقدمه

فعالیت ورزشی از مهم‌ترین ارکان کنترلی وضعیت‌های درد می‌باشد [۱]. مطالعات و آزمایشات مختلف بالینی نشان داده‌اند که فعالیت ورزشی باعث کاهش علایم درد و تقویت عملکرد بیماران دارای شرایط درد می‌گردد [۴-۲]. کالج رماتیسم‌شناسی آمریکا ( The American College of Rheumatology) توصیه می‌کند بیماران فیبرومالاژیا (Fibromyalgia) بایستی روزانه در تمرینات هوازی ملایم شرکت کنند [۲]. همچنین، مدل‌های مختلف حیوانی نشان داده‌اند که فعالیت ورزشی باعث کاهش دردهای التهابی [۵]، دردهای مزمن عضله [۱] و دردهای مزمن عصبی [۷-۶] می‌شود.

به طور کلی درد، احساس ناخوشایند یک موجود زنده می‌باشد که معمولاً به علت تحریک پایانه‌های عصبی آزاد ایجاد می‌شود. این تحریک‌ها ناشی از عوامل آسیب‌زایی است که موجود زنده را وادار می‌سازد تا از آن عوامل دوری کند. درد را می‌توان به دو نوع اصلی درد حاد و درد مزمن طبقه‌بندی کرد. در آزمایشگاه برای ایجاد درد از روش‌های مختلفی استفاده می‌کنند. یکی از مدل‌های معتبر تحقیقاتی به منظور ایجاد درد حاد و مزمن، تست فرمالین می‌باشد [۸]. درد حاد به نام‌های دیگری مانند درد سوزنی، تیز و الکتریکی نیز شناخته می‌شود. مدت زمان ایجاد درد حاد پس از اثر یک محرک درد، ۰/۱ ثانیه است. معمولاً در بافت‌های عمقی، این نوع از درد احساس نمی‌شود. درد مزمن نام‌های دیگری از جمله درد آهسته، سوزشی و مبهم نیز دارد. پس از اثر محرک، احساس این نوع از درد نسبت به درد حاد با تأخیر رخ می‌دهد و با گذشت زمان شدت آن افزایش می‌یابد [۸].

در حال حاضر، کنترل درد با استفاده از داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی و داروهای ضد درد اپیوئیدی یا شبه مورفینی صورت می‌گیرد. شواهد زیادی مبنی بر دخالت سیستم‌های نوروشیمیایی مانند سیستم اپیوئیدی در کنترل درد وجود دارد [۹]. داروهای اپیوئیدی به ویژه مورفین، کارآیی بالایی در تسکین درد حاد و مزمن دارند اما استفاده مکرر از آن باعث کاهش تدریجی اثرات آن می‌شود به طوری که برای رسیدن به همان تأثیر، فرد به مقدار بیشتری از آن نیاز پیدا می‌کند [۱۰]. مورفین اولین اپیوئید طبیعی است که خصوصیات آن شناسایی شده است. تحقیقات بیشتر در پستانداران به شناخت اپیوئیدهای درون‌زاد و نیز گیرنده‌های این اپیوئیدها منجر شد که از جمله می‌توان به انکفالین‌ها و اندورفین‌ها به خصوص بتا-اندورفین‌ها اشاره کرد [۱۱]. بتا-اندروفین‌ها از پیش‌ساز پلی‌پپتید پروپیوملانوکورتین ((Pro-(POMC) piomelanocortin) ساخته می‌شوند و سطوح آن در پاسخ به درد، زخم و فعالیت ورزشی با شدت‌های بالا و انواع مختلف استرس افزایش می‌یابد. بتا-اندروفین‌ها را می‌توان در میان پپتیدهای مشتق شده از POMC نسبت به فشار تمرین حساس‌تر دانست.

در انسان‌ها و حیوانات آزمایشگاهی، فعالیت ورزشی سطوح اوپیوئیدهای درون زاد را در گردش خون افزایش می‌دهد. به طوری که افزایش سطوح بتا اندورفین‌ها و مت-انکفالین‌ها به دنبال تمرینات هوازی بر روی نوار گردان در موش‌های دارای آسیب نخاعی گزارش شده است [۱۲]. به نظر می‌رسد با افزایش در سطوح بتا اندروفین پلاسمایی که در پی فعالیت ورزشی رخ می‌دهد تغییراتی در حساسیت به درد ایجاد می‌شود. به طور مشخص چنین پیشنهاد شده است که افزایش در



[ Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-08 ]

[ DOR: 20.1001.1.17353165.1393.13.1.5.6 ]

بتااندروفین، باعث ایجاد سرخوشی ناشی از تمرین می‌گردد که موجب بالا رفتن آستانه درد می‌شود [۱۳]. Macdonald و همکاران در تحقیقی اظهار داشتند موش‌هایی که در آب گرم شنا کرده‌اند نسبت به گروهی که هیچ‌گونه فعالیت ورزشی نداشته‌اند تأثیر کمتری از بی‌دردی مورفین احساس کرده‌اند [۱۴]. همچنین، Gowans و همکارش نشان دادند موش‌هایی که فعالیت ورزشی روی نوارگردان انجام می‌دهند نسبت به گروه کنترل واکنش کمتری به اثرات بی‌دردی برخی داروها داشته‌اند [۱۵]. از طرف دیگر، برنامه‌های تمرینی کم شدت برای بازتوانی در درمان بیماران دارای دردهای مزمن عضلات اسکلتی از جمله فیبرومالاژیا، دردهای مزمن پشتی و دردهای مایوفاسیکال به کار برده می‌شود [۱۷-۱۵]. از این رو، به دلیل تأثیر فعالیت‌های مختلف ورزشی بر کاهش دردهای مزمن در بیماران و همچنین، تأثیر درد در سطح عملکرد ورزشکاران مشخص می‌گردد که تحقیق در این زمینه از اهمیت خاصی برخوردار است. از سویی دیگر در ورزش‌هایی مانند دوچرخه کوهستان و یا دوهای صحرانوردی به دلیل تغییر شیب مسیرها، نوع فعالیت تغییر می‌کند که در مسیرهای با شیب مثبت انقباضات از نوع کانسنتریک و مسیرهای با شیب منفی از نوع اکسنتریک می‌باشد که به نظر می‌رسد به دنبال تغییر شدت و مدت فعالیت‌های ورزشی تأثیرات متفاوتی از احساس درد ایجاد می‌شود. بنابراین، با توجه به تأثیر فعالیت‌های ورزشی مختلف بر سطوح اپیوئیدها، محققان در پژوهش حاضر سعی بر آن دارند که با تغییر شیب، نوع فعالیت‌ها را تغییر دهند تا تأثیرات ضد دردی را با هم مقایسه نمایند. همچنین، بر آن هستند تا تأثیر نوع فعالیت‌های ورزشی را بر نوع درد (حاد و مزمن) و تأثیر همزمان تزریق مورفین و نوع انقباض عضلانی (با توجه به شیب مثبت و منفی) را مورد بررسی قرار دهند. بنابراین، هدف کلی از انجام این پژوهش، بررسی تأثیر فعالیت ورزشی بر احساس درد و بروز بی‌دردی ناشی از مورفین با استفاده از تست فرمالین در موش‌های سوری نر می‌باشد.

## مواد و روش‌ها

تحقیق مورد نظر به روش تجربی در آزمایشگاه حیوانات دانشگاه علوم پزشکی شیراز در سال ۱۳۹۰ انجام شد. بدین منظور، تعداد ۱۲۰ سر موش سوری نر با میانگین وزنی ۳۲-۲۵ گرم و با سن دو ماه از آزمایشگاه حیوانات دانشگاه علوم پزشکی انتخاب شدند. موش‌ها در قفس‌های مجزا (هر قفس ۵ سر)، دمای ۲±۲۳ درجه سانتی‌گراد و چرخه ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری می‌شدند. حیوانات دسترسی آزاد به آب و بسته‌های غذایی داشتند. اصول مراقبت و کار با حیوانات آزمایشگاهی مطابق با انتشارات مؤسسه ملی سلامت (NIH-Publication Revision 1985; No. 23-85) انجام شد.

موش‌ها به صورت تصادفی در ۸ گروه ۱۵ تایی تقسیم شدند: گروه کنترل (گروه C)؛ نرمال سالین دریافت می‌کردند و هیچ‌گونه فعالیت ورزشی انجام نمی‌دادند؛ گروه مورفین (گروه M)؛ فقط مورفین دریافت می‌کردند؛ سه گروه تمرینی شامل: تمرین با شیب صفر درجه (E ۰)، تمرین با شیب مثبت ۱۰ درجه (E ۱۰+) و تمرین با شیب منفی ۱۰ درجه (E ۱۰-)، سه گروه تمرینی و دریافت مورفین شامل: دریافت مورفین و تمرین با شیب صفر درجه (EM ۰)، دریافت مورفین و تمرین با شیب مثبت



[ Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-08 ]

[ DOR: 20.1001.1.17353165.1393.13.1.5.6 ]

۱۰ درجه (EM ۱۰+) و دریافت مورفین و تمرین با شیب منفی ۱۰ درجه (EM ۱۰-).

به گروه‌های دریافت کننده مورفین ۳۰ دقیقه قبل از انجام تست فرمالین، میزان ۵ میلی‌گرم مورفین به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن [۱۹-۱۸] از طریق داخل صفاقی تزریق گردید. گروه کنترل نیز به همین میزان محلول نرمال سالین دریافت می‌کردند. برنامه‌های تمرینی روی تردمیل به مدت ۳۰ دقیقه با سرعت ۰/۳ متر بر ثانیه با شیب صفر درجه (برنامه اول)، شیب مثبت ۱۰ درجه (برنامه دوم) و شیب منفی ۱۰ درجه (برنامه سوم)، اجرا گردید. در هر سه نوع برنامه تمرینی سرعت و مدت زمان فعالیت یکسان بود و فقط شیب تردمیل که به عنوان متغیر شدت تمرین در ایجاد تغییر در نوع انقباض بود، متفاوت در نظر گرفته شد.

گروه‌ها پس از دریافت برنامه تزریقی، در محفظه تست فرمالین قرار می‌گرفتند. سپس مقدار ۲۰ میکرولیتر فرمالین ۲/۵٪ [۲۰] به صورت زیرجلدی به کف پای راست حیوان در محل نزدیک به انگشتان تزریق می‌شد. سپس، رفتار حیوان به مدت ۶۰ دقیقه مورد بررسی قرار گرفت و هر ۱۵ ثانیه، رفتار حیوان به صورت یک عدد ثبت گردید. محققان ثبت کننده اعداد، اطلاعی از این‌که آزمودنی مربوط به کدام گروه است نداشتند. به طور کلی در همه گروه‌ها، زمان ۰ الی ۵ دقیقه به عنوان مرحله درد حاد و زمان ۱۶ الی ۶۰ دقیقه، به عنوان مرحله درد مزمن در نظر گرفته شد [۲۱]. جهت تزریقات کف پا از سرنگ هامیلتون و جهت تزریق داخل صفاقی از سرنگ انسولین استفاده گردید. همچنین، مورفین به صورت پودر مورفین سولفات ساخت ایران تهیه شد. علاوه بر این، محفظه تست فرمالین به صورت روباز از جنس شیشه با ابعاد ۱۴×۲۴×۳۴ بود که در آن آینه‌ای با زاویه ۴۵ درجه نسبت به سطح افق تعبیه شده بود. شدت درد در حیوان بر اساس یک تقسیم‌بندی قراردادی بر اساس روش Dubuisson و همکارش [۲۲] بر اساس ۴ درجه تفکیکی تعیین گردید:

صفر: حیوان بدون توجه به پای تزریق شده می‌نشیند یا راه می‌رود و در راه رفتن تعادل کامل دارد.

یک: پای حیوان به صورت ناکامل با سطح تماس دارد و وزن بدن خود را بیشتر روی پای تزریق شده خود می‌اندازد.

دو: حیوان پنجه دردناک خود را کاملاً از سطح محفظه بالا نگه می‌دارد.

سه: حیوان پنجه تزریق شده را از شدت درد لیس می‌زند، گاز می‌گیرد و یا به شدت تکان می‌دهد.

ثبت پاسخ‌های رفتاری بلافاصله پس از تزریق آغاز و تا ۶۰ دقیقه (زمان آزمون) به صورت ۱۲ بلوک ۵ دقیقه‌ای محاسبه می‌شد و میانگین نمره درد در هر ۵ دقیقه طبق فرمول زیر محاسبه می‌گردید:

$$\text{نمره درد} = \frac{0T0+1T1+2T2+3T3}{20}$$

در فرمول فوق به ترتیب، T۰, T۱, T۲ و T۳ تعداد ۱۵ ثانیه‌هایی است که حیوان در یک دوره ۵ دقیقه‌ای رفتار صفر، ۱، ۲ و ۳ را نشان می‌دهد. عدد ۲۰ نیز از تعداد پانزده ثانیه‌ها در ۵ دقیقه به دست آمده است (در هر دقیقه، ۴ عدد ثبت گردید که مجموعاً در ۵ دقیقه، ۲۰ عدد را شامل می‌شود). برای آن که خوانندگان با چگونگی محاسبه نمره درد بیشتر آشنا شوند مثالی در این زمینه بیان می‌شود. حیوانی در یک دوره ۵ دقیقه‌ای، ۴ مرتبه رفتار شماره سه، ۸ مرتبه رفتار شماره دو و ۸ مرتبه رفتار



[ Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-08 ]

[ DOR: 20.1001.1.17353165.1393.13.1.5.6 ]

شماره ۱ را نشان می‌دهد که نمره درد آن برابر با ۱/۸ می‌باشد:

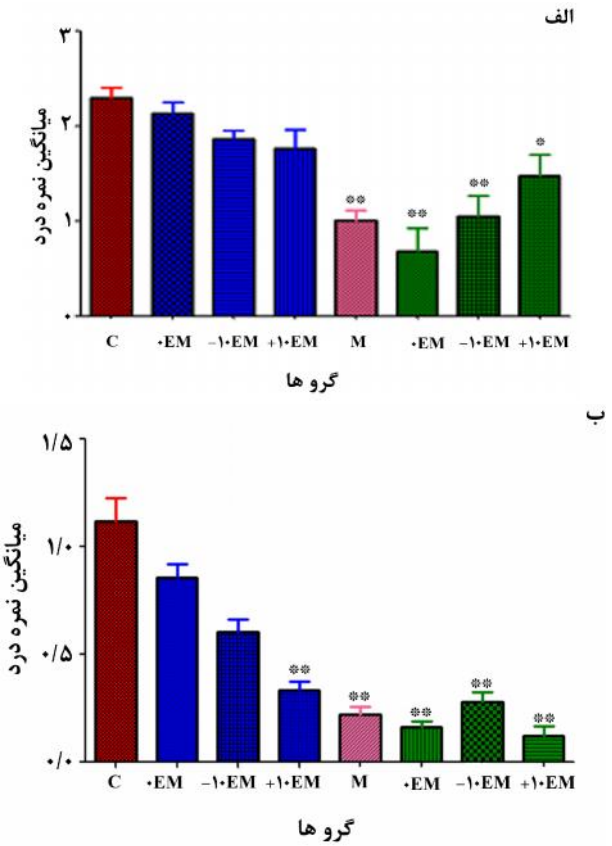
$$\text{نمره درد} = \frac{0\times0+1\times8+2\times8+3\times4}{20} = ۱/۸$$

پس از تعیین نمرات درد کلیه گروه‌ها، داده‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۱۶ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. با توجه به این که طبق آزمون Kolmogorov-Smirnov، داده‌ها از توزیع نرمال برخوردار بود، از آزمون‌های پارامتریک جهت تحلیل فرضیه‌های پژوهش بهره گرفته شد. از این رو، برای تعیین تساوی واریانس میانگین گروه‌ها از آزمون Levene، برای بررسی معنادار بودن اختلاف بین گروه‌ها از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه (one-way ANOVA) و در صورت معنی‌داری، جهت تعیین تفاوت بین میانگین‌های دوگروهی از آزمون تعقیبی Tukey استفاده شد. از آمار توصیفی نیز به منظور محاسبه میانگین و انحراف معیار استفاده گردید. سطح معناداری در آزمون‌ها ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

## نتایج

نتایج نشان داد پاسخ به محرک دردزا در مرحله درد حاد (۵-۰ دقیقه)، فقط در گروه‌های دریافت کننده مورفین نسبت به گروه کنترل با کاهش معنی‌دار همراه بود (p=۰/۰۰۱) (نمودار ۱ (الف)). از طرف دیگر، پاسخ به محرک دردزا در مرحله درد مزمن (۶۰-۱۶ دقیقه) علاوه بر گروه‌های دریافت‌کننده مورفین (p=۰/۰۱۷) در گروه فعالیت ورزشی با شیب مثبت ۱۰ درجه نیز (p=۰/۰۱۵) کاهش معنی‌داری را نشان داد (شکل ۱ (ب)).

مشخص گردید پاسخ به محرک دردزا در مرحله درد حاد و مزمن در بین گروه‌هایی که از مورفین استفاده کردند تفاوت معناداری در میزان درد حاد (p=۰/۸۹۰) و مزمن (p=۰/۸۷۸) مشاهده نمی‌شود.




***نمودار ۱- (الف) تغییرات نمرات درد حاد در بین گروه‌ها نسبت به گروه کنترل بر اساس مقادیر میانگین و خطای استاندارد میانگین (mean±SD)، (ب) تغییرات نمرات درد مزمن در بین گروه‌ها نسبت به گروه کنترل بر اساس مقادیر میانگین و خطای استاندارد میانگین (mean±SD)***

****: معنی‌داری در سطح (p<۰/۰۵) ** معنی‌داری در سطح (p<۰/۰۰۱)***

همچنین، در گروه‌هایی که فعالیت ورزشی انجام می‌دادند و مورفین نیز دریافت می‌کردند در مقایسه با گروه دریافت‌کننده مورفین (فعالیت ورزشی انجام نمی‌دادند)، اختلاف معنی‌داری در میزان درد حاد (p=۰/۵۵۴) و مزمن (p=۰/۹۹۰) رخ نداد. مقادیر نمرات درد به صورت میانگین و انحراف استاندارد در بین گروه‌ها در مرحله درد حاد و مزمن در جدول ۱ آورده شده است.



[ Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-08 ]
[ DOR: 20.1001.1.17353165.1393.13.1.5.6 ]

*جدول ۱- میانگین و انحراف معیار نمرات درد حاد و مزمن در بین گروه‌ها*

| گروه‌ها | C | M | 0E | 10E | +10E | 0EM | +10EM | -10EM |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| درد حاد* | ۲/۲۹±۰/۲۱ | ۱/۰۱±۰/۲۶ | ۲/۱۳±۰/۱۵ | ۱/۸۶±۰/۱۴ | ۱/۷۶±۰/۳۲ | ۰/۶۸±۰/۴۱ | ۱/۴۷±۰/۴۸ | ۱/۰۵±۰/۳۵ |
| درد مزمن* | ۱/۱۲±۰/۱۳ | ۱/۰۱±۰/۲۶ | ۰/۸۵±۰/۱ | ۰/۶±۰/۱ | ۰/۳۳±۰/۰۷ | ۰/۱۶±۰/۰۲ | ۰/۱۲±۰/۰۸ | ۰/۲۷±۰/۰۶ |

*C = گروه کنترل؛ M = گروه مورفین؛ 0E = گروه تمرین با شیب صفر؛ -10E = گروه تمرین باشیب منفی ۱۰ درجه؛ +10E = گروه تمرین با شیب مثبت ۱۰ درجه؛ 0EM = گروه تمرین با شیب صفر و دریافت مورفین؛ +10EM = گروه تمرین با شیب مثبت ۱۰ درجه و دریافت مورفین؛ -10EM = گروه تمرین با شیب مثبت ۱۰ درجه و دریافت مورفین؛*

** مرحله درد حاد (۵-۰)، (میانگین اعداد ، طبق فرمول در متن محاسبه گردید)*

** از دقیقه ۱۶ تا ۶۰، پس از انجام تست فرمالین که ۹ عدد (هر ۵ دقیقه یک عدد (طبق فرمول در متن)) بدست می‌آید و در نهایت در جدول، میانگین این ۹ مرتبه آمده است.*



[ Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-08 ]

[ DOR: 20.1001.1.17353165.1393.13.1.5.6 ]

## بحث

نتایج مطالعه حاضر نشان می‌دهد که تزریق کف‌پایی فرمالین یک درد دو مرحله‌ای ایجاد می‌کند. مرحله اول، مربوط به تحریک مستقیم گیرنده‌های حس درد توسط فرمالین می‌باشد و پس از تزریق فرمالین، ظرف پنج دقیقه اول ظاهر می‌شود. این درد به دنبال فعال شدن مسیرهای عصبی ضد درد فیزیولوژیکی تضعیف می‌شود و ظرف ۱۰ تا ۱۵ دقیقه پس از تزریق به حداقل خود می‌رسد. پس از این مرحله، درد ناشی از واکنش‌های التهابی ظاهر می‌شود و تا حدود ۴۰ تا ۶۰ دقیقه پس از تزریق ادامه می‌یابد. این روند مربوط به تغییرات عملکرد در شاخ خلفی نخاع و حساس شدن نورون‌های مرکزی و نیز واکنش‌های التهابی در بافت‌های محیطی به علت وجود موادی نظیر هیستامین و پروستاگلاندین و برادی‌کینین است. این مواد باعث تحریک بسیار شدید گیرنده‌های عصبی آزاد و ایجاد حس درد می‌شوند. اپیوئیدهایی نظیر مورفین از طریق فعال کردن گیرنده‌های $\mu$ در سیستم عصبی مرکزی باعث مهار درد ناشی از انجام آزمون فرمالین در هر دو مرحله درد حاد و مزمن می‌شود [۲۱]. علاوه بر این، مورفین از طریق گیرنده‌های انکفالینرژیک و عمدتاً در شاخ خلفی نخاع باعث کاهش درد می‌گردد. از این رو، یافته‌های پژوهش حاضر نشان می‌دهد میانگین درد حاد و مزمن در بین گروه‌هایی که از مورفین استفاده کرده‌اند نسبت به گروه کنترل قویاً کاهش می‌یابد (البته با توجه به ماهیت اثر مورفین این نتیجه دور از انتظار نبود). مطالعات گذشته [۲۴-۲۳] و اخیر [۲۵] نیز نشان داده‌اند استفاده از مورفین موجب کاهش حساسیت به درد در مدل‌های مختلف آزمایشگاهی انسانی و حیوانی می‌گردد. نتایج این پژوهش نیز در راستای تأیید این موضوع می‌باشد.

علاوه بر این، نتایج تحقیق حاضر نشان می‌دهد که فعالیت ورزشی تأثیر معنی‌داری در کاهش میزان درد حاد نداشته است و همچنین، تغییر نوع فعالیت (تغییر شیب برنامه‌ها)، تأثیر معنی‌داری ایجاد نکرده است. در مقابل در مرحله درد مزمن، فعالیت ورزشی با شیب مثبت (انقباضات درونگرا) باعث کاهش درد نسبت به گروه کنترل شده است. در همین راستا، برخی از مطالعات انسانی و حیوانی نشان می‌دهند که تمرینات مختلف ورزشی باعث بالا رفتن آستانه درد می‌شود [۱۳]. در تحقیقی، Kuphal و همکاران [۵] با بررسی تأثیر تمرینات طولانی مدت شنا بر کاهش دردهای التهابی و دردهای عصبی جنینی در موش‌ها گزارش کردند این تمرینات باعث کاهش رفتارهای بیش حساسیتی به دنبال تزریق فرمالین و همچنین، کاهش دردهای عصبی مزمن به دنبال صدمات نخاعی می‌گردد. همچنین، Hayden و همکاران [۳] اظهار داشتند به دنبال تمرینات منظم بر روی نوارگردان، سطوح بتا-اندورفین و مت-انکفالین در موش‌ها افزایش می‌یابد و باعث کاهش حساسیت به دردهای عصبی می‌شود.



[ Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-08 ]

[ DOR: 20.1001.1.17353165.1393.13.1.5.6 ]

مشخص شده است که مکانیسم‌های درد حاد و مزمن به لحاظ مسیر و نوروترانسمیترهایی که از انتهای فیبرهای درد سریع و آهسته آزاد می‌شوند متفاوت هستند (گلوتامات ترانسمیتر در مسیر درد حاد و ماده p (substance-p) ترانسمیتر در مسیر درد مزمن). بنابراین، شاید بتوان گفت تأثیر فعالیت‌های ورزشی مختلف در پژوهش حاضر، بر آزادسازی ترانسمیترهای دخیل در مسیر درد حاد و مزمن متفاوت بوده است و احتمالاً فعالیت ورزشی در مدت طولانی‌تر (مرحله مزمن) توانسته است با تأثیر بر سیستم مرکزی تعدیل درد (سیستم بی‌دردی درونی) باعث آزادسازی بیشتر پپتیدهای اپیوئیدی و کاهش درد گردد. از این رو، نتایج تحقیق حاضر با تأیید نتایج مطالعات گذشته می‌تواند مؤید این مطلب باشد که تمرینات ورزشی باعث تأثیرات ضددردی می‌گردد.

از طرف دیگر، برخی تحقیقات نشان داد که افزایش سنتز نوروتروپین ۳ ((Neurotrophin-3 (NT-3) (ماده‌ای که تحقیقات اخیر پیشنهاد می‌کنند باعث تأثیرات ضد دردی در وضعیت‌های مختلف درد می‌گردد) به دنبال تمرینات هوازی باعث کاهش دردهای سطحی و عمقی عضله در نوع خاصی از عضلات می‌گردد [۲۶]. علاوه بر این، Ferrell و همکاران، تأثیر یک جلسه فعالیت ورزشی را بر بتااندروفین و بتالیپوتروپین مورد بررسی قرار دادند و گزارش کردند سی دقیقه دویدن با ۶۰٪ حداکثر اکسیژن مصرفی، بیشترین افزایش را به دنبال داشته است اما یک دوی سی دقیقه‌ای با شدت دلخواه تغییری را نشان نداده است [۲۷]. نکته قابل توجه این است که تغییرات خونی بتا- اندروفین‌ها به دنبال فعالیت ورزشی، به کل فشاری که به فرد وارد می‌شود بستگی دارد. به خصوص ترکیب تمرینات سرعتی هوازی و بی‌هوازی می‌تواند باعث افزایش بیشتر غلظت بتااندروفین‌ها گردد.

بنابراین، می‌توان گفت شدت فعالیت‌های ورزشی کوتاه مدت در صورتی که بتواند آستانه لازم را برای تحریک بتا اندورفین‌ها و دیگر اپیوئیدهای درون زاد ایجاد کند، می‌تواند شرایط را برای تأثیرات ضد دردی فعالیت‌های ورزشی فراهم آورد. از این رو، با توجه به نتایج مطالعات گذشته و پژوهش حاضر شاید بتوان چنین استنباط کرد که تمرینات با شیب مثبت با توجه به انقباضات درونگرا توانسته است باعث آزادسازی اپیوئیدهای ضد درد و در نتیجه بالا رفتن آستانه درد گردد. علاوه بر این، با توجه به بی‌دردی ناشی از مورفین در گروه‌هایی که فعالیت ورزشی انجام می‌دادند و مورفین نیز دریافت می‌کردند در مقایسه با گروه دریافت‌کننده مورفین بدون فعالیت ورزشی مشخص گردید مورفین به تنهایی می‌تواند مانع ایجاد درک درد حاد و مزمن گردد. بنابراین، می‌توان گفت با مصرف مورفین نوع فعالیت‌های ورزشی تأثیری بر میزان درد ندارد.



[ Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-08 ]

[ DOR: 20.1001.1.17353165.1393.13.1.5.6 ]

به طور کلی بایستی این مسئله مد نظر قرار گیرد اگرچه فعالیت ورزشی به عنوان یک عامل استرس‌زا ترشح [Pro-piomelanocortin (POMC)] را از هیپوفیز قدامی به درون گردش خون تحریک می‌کند اما هنوز چگونگی تعامل بین افزایش بتا اندروفین در انسان و کاهش درد به طور کامل شناخته نشده است. معمولاً در پاسخ به استرس هورمون‌های دیگری نیز از هیپوفیز قدامی ترشح می‌شوند. بنابراین، در تحقیقات تجربی بر روی انسان نمی‌توان تنها با در نظر گرفتن ترشح یک نوروهورمون برای یک موضوع نتیجه‌گیری کرد. علیرغم آن‌که از تحقیقات بر روی حیوانات مشخص شده است که بتااندروفین نقش مهمی در کاهش درد ایفا می‌کند اما این‌که چگونه افزایش در بتااندروفین در خون باعث کاهش و یا حذف درد می‌گردد موضوعی است که سازوکار دقیق آن به خوبی مشخص نشده است و نمی‌توان به طور قاطع در مورد آن نظر داد چرا که شاید این کاهش درد تا حدود بسیار زیادی به سازوکارهای پاراکراین موضعی (مانند ترشح بتااندروفین از لکوسیت‌هایی که در جایگاه گیرنده درد قرار دارند) مربوط باشد تا ترشح درون ریز بتااندروفین از غده هیپوفیز قدامی. با این‌حال، برخی محققان گزارش کرده‌اند در حیواناتی که فعالیت ورزشی انجام می‌دادند در مقایسه با حیوانات بی تحرک، کمترین میزان اتصال بتااندورفین با جایگاه‌های خود وجود داشته است [۲۸]. همچنین، برخی تحقیقات تأثیر جنسیت و هورمون‌های جنسی بر واکنش درد و یا بر بی‌دردی حاصل از مورفین را به چالش کشیده‌اند [۲۹] که در بین نتایج اختلاف نظرهای زیادی وجود دارد. از این رو پیشنهاد می‌گردد که برای شناخت دقیق‌تر مکانیسم کاهش درد به دنبال فعالیت‌های ورزشی علاوه بر در نظر گرفتن تأثیر مدت، شدت و نوع فعالیت، همزمان تأثیر جنسیت نیز در بررسی‌های آتی مورد پژوهش قرار گیرد.

## نتیجه‌گیری

در نهایت به عنوان یک نتیجه‌گیری کلی می‌توان گفت که فعالیت ورزشی در صورتی که بتواند شدت لازم برای آستانه تحریک اپیوئیدهای درون‌زاد را ایجاد کند، می‌تواند باعث کاهش احساس درد گردد. همچنین، نوع فعالیت ورزشی نمی‌تواند اثر مورفین را تحت تأثیر خود قرار دهد.

### تشکر و قدردانی

این پژوهش به عنوان ایده‌ای ما بین رشته‌ای با همکاری بخش تربیت بدنی دانشگاه شیراز و دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شیراز انجام گرفت. بدینوسیله از مرکز آزمایشگاه حیوانات دانشگاه علوم پزشکی شیراز که ما را در انجام این تحقیق یاری نمودند تشکر و قدردانی به عمل می‌آید. همچنین، همواره بایستی توجه‌ای ویژه به موش‌های آزمایشگاهی به عنوان عوامل تسهیل در مسیر پیشرفت علم داشت.



[ Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-08 ]

[ DOR: 20.1001.1.17353165.1393.13.1.5.6 ]

# References


[1] Bement MK, Sluka KA. Low-intensity exercise reverses chronic muscle pain in the rat in a naloxone-dependent manner. *Arch Phys Med Rehabil* 2005; 86:1736-40.

[2] Gowans SE, Dehueck A, Voss S, Silaj A, Abbey SE. Six-month and one-year followup of 23 weeks of aerobic exercise for individuals with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2004; 51: 890-8.

[3] Hayden JA, van Tulder MW, Malmivaara AV, Koes BW. Meta analysis: Exercise therapy for nonspecific low back pain. *Ann Intern Med* 2005; 142: 765-75.

[4] Robb KA, Williams JE, Duvivier V, Newham DJ. A pain management program for chronic cancer-treatment-related pain: A preliminary study. *Pain* 2006; 7: 82-90.

[5] Kuphal KE, Fibuch EE, Taylor BK. Extended swimming exercise reduces inflammatory and peripheral neuropathic pain in rodents. *Pain* 2007; 8: 989-97.

[6] Hutchinson KJ, Go´mez-Pinilla F, Crowe MJ, Ying Z, Basso DM. Three exercise paradigms differentially improve sensory recovery after spinal cord contusion in rats. *Brain* 2004; 127: 1403-14.

[7] Cobianchi S, Marinelli S, Florenzano F, Pavone F, Luvisetto S. Short- but not long-lasting treadmill running reduces allodynia and improves functional recovery after peripheral nerve injury. *Neuroscience* 2010; 168: 273-87.

[8] Mandegary A, Sayyah M, Heidari MR. Antinociceptive and anti-inflammatoty activity of the seed and root extracts of Ferula gummosa Bioss In mice and rats. *Daru* 2004; 12(2): 58-62.

[9] Li X, Clark JD. Morphin tolerance and transcription factor expression in mouse spinal cord tissue. *Neurosci Lett* 1999; 272; 79-82.

[10] Ekhtiari H, Behzadi A, Sadeghi M, Mirbaha M, Nowroozi L, Alavi A, editors. Recognition and treatment of addiction, 1 est edition, Tehran. Arjmand Publishing Co. 2002; 14-31.

[11] Reisine T. Opiate receptors. *Neuropharmacology* 1995; 463-72.

[12] Nicola J, Heriberto P, Mohab M, Erik J, Frank W, Vanderah T, et al. Regular Exercise Reverses Sensory Hypersensitivity in a Rat Neuropathic Pain Model. *Anesthesiology* 2011; 114: 940-8.

[13] Koltyn KF. Analgesia following exercise: a review. *Sports Med* 2000; 29: 85-96.

[14] Macdonald J, Piti T, Gregory B. Tolerance and cross tolerance with morphine resulting from physiological release of endogenous opiates. *Life Sci* 1982; 31(9): 839-45.

[15] Gowans SE, deHueck A. Effectiveness of exercise in management of fibromyagia. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16: 138-42.

[16] Loeser JD, editor. Bonicas management of pain. 3rd ed. Philadelphia: *Lippincott Williams & wilkins*; 2001; PP: 765-79.




[ Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-08 ]

[ DOR: 20.1001.1.17353165.1393.13.1.5.6 ]

[17] Wright A, Sluka KA. Nonpharmcological treatment for musculoskeletal pain. *Clin J Pain* 2001; 17: 33-46.

[18] Tamadonfard E, Mojtehedan A. The Effect of Intraperitoneal Injection of Cimetidine on Pain Response Induced By Formalin in Mice. *J Vet Res* 2004; 59(4): 373-8.

[19] Zarifkar A, Karami-Kheirabad M, Edjtehadi M, Rastgar K, Ghalje M. Evaluation of Antinociceptive Effect of Galbanum by Formalin Test in Mice. *Armagan Danesh* 2007; 12(1 (45)): 18-27.

[20] Arne tjolsen, Odd-geir Berge, Steinar Hunskaar, Jan Henrik, Kjell Hole. Review. The formalin test: an evaluation of the method. *Pain* 1992; 51: 5-17.

[21] Dashti Rahmatabadi MH, Anvari M, Rezai Sadrabadi M, Fallah Tafti H, Zanbagh S, Yadegari S. The effect of Solanum melongena L. hydro-alcoholic extract on chronic pain in male mice as compared with morphine. *IJMP* 2009; 25(1): 129-38.

[22] Dubuisson D, Dennis SG. The formalin test. A quantitative study of the analgesic effects of morphine, meperidine and brain stem stimulation in rat and cats. *Pain* 1977; 4: 161-74.

[23] Bian D, Nichols ML, Ossipov MH, Lai J, Porreca F. Characterization of the antiallodynic efficacy of morphine in a model of neuropathic pain in rats. *Neuroreport* 1995; 6: 1981-4.

[24] Lee YW, Chaplan SR, Yaksh T. Systemic and supraspinal, but not spinal, opiates suppress allodynia in a rat neuropathic pain model. *Neurosci Lett* 1995; 199; 111-14.

[25] Mathes WF, Kanarek RB. Chronic running wheel activity attenuates the antinociceptive actions of morphine and morphine-6-glucouronide administration into the periaqueductalgray in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2006; 83: 578-84.

[26] Neena K, Janelle M, Byron J, Douglas E. Aerobic Exercise Alters Analgesia and Neurotrophin-3 Synthesis in an Animal Model of Chronic Widespread Pain. *Physical Therapy* 2010; 90(5): 714-25.

[27] Ferrell BA, Josephson KR, Pollan AM, Loy S, Ferrell BR. A randomized trial of walking versus physical methods for chronic pain management. *Aging Clin Exp Res* 1997; 9: 99-105.

[28] Houghten RA, Pratt SM, Young EA, Brown H, Spann DR. Effect of chronic exercise on beta-endorphin receptor levels in rats. *NIDA Res Mongor* 1986; 75: 505-8.

[29] Yousofvand N, Khani S, Nasri S. The effect of testosterone enantate on morphine analgesia in young adult male mice using tail flick test. *Armagan Danesh* 2010; 15(3): 212-23.

[ Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-08 ]

[ DOR: 20.1001.1.17353165.1393.13.1.5.6 ]

# Effect of Exercise on Pain and Morphine-Induced Analgesia in the Formalin Test in Male Mice

**H. Jafari[1], F. Daryanoosh[2], A. Zarifkar[3], E. Ghiasi[1], M. Mohammadi[4]**

**Received: 15/07/2013 Sent for Revision: 06/08/2013 Received Revised Manuscript: 18/11/2013 Accepted: 30/11/2013**

**Background and Objective:** Some studies have shown that different exercises reduce pain in different levels by affecting the levels of opioid. Therefore, we investigated the effect of exercise on pain and morphine-induced analgesia in the formalin test in male mice.

**Materials and Methods:** In this experimental study, 120 mice were randomly divided into 8 groups according to three different training sessions and uae of received morphine or saline. The training program was conducted on a treadmill for 30 minutes on the speed of 0.3 meters per second with different slopes. Thirty minutes before starting each exercise, 5 mg of morphine per kg of the animal weight was injected intraperitoneally. Finally, all groups were tested using the formalin test. Data were analyzed using one-way ANOVA and post hoc Tukey test.

**Results:** A significant reduction was found in response to painful stimuli in the acute phase (0-5 minutes) among the morphine receiving groups (p=0.001). On the other hand, the response to painful stimuli in the chronic pain phase (16-60 min) showed a signification reduction for the morphine receiving groups as well as the exercise group with a positive slope (p=0.015).

**Conclusion:** If the intensity of exercise can reach the threshold level required to stimulate the endogenous opioids, it is likely to reduce the feeling of pain. Furthermore, the effect of morphine can not be influenced by the kind of exercise.

**Key words:** Acute pain, Chronic pain, Exercise, Formalin test, Morphine

**Funding**: This research was funded by Shiraz University.

**Conflict of interest:** None declared.

**Ethical Approval**: The Ethics Committee of Shiraz University of Medical Sciences approved the study.

**How to cite this article:** Jafari H, Daryanoosh F, Zarifkar A, Ghiasi E, Mohammadi M. The Relationship between Job Effect of Exercise on Pain and Morphine-Induced Analgesia in the Formalin Test in Male Mice, 2013. *J Rafsanjan Univ Med Sci* 2014; 13(2): 97-108 [Farsi]

*1- MSc in Exercise Physiology, Dept of Exercise Physiology, Faculty of Education and Psychology, Shiraz University, Shiraz, Iran*
*2- Assistant Prof, Dept. of Exercise Physiology, Faculty of Education and Psychology, Shiraz University, Shiraz, Iran (Corresponding Author): Tel: (0711) 6272748, Fax: (0711) 6134634, E-mail: daryanoosh@shirazu.ac.ir*
*3- Associate Prof, Dept. of Physiology, Faculty of Medicine, Shiraz University of Medical Science, Shiraz, Iran*
*4- Assistant Prof, Dept. of Educational Administration and Planning, Faculty of Education and Psychology, Shiraz University, Shiraz, Iran*



[ Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-08 ]

[ DOR: 20.1001.1.17353165.1393.13.1.5.6 ]