

Effects of forced treadmill exercise during the induction of morphine dependence on the severity of physical and psychological dependence in morphine-dependent rats

Fatemeh Talebi-Keyasari (M.D Student)¹, Sakine Heidari (M.Sc)², Moghadeseh Mehdinejad (M.Sc)³, Hossein Miladi-Gorji (Ph.D)^{2*}

1- Student Research Committee, School of Medicine, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

2 - Laboratory of Animal Addiction Models, Research Center and Department of Physiology, School of Medicine, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran.

3 - Research Center of Physiology and Department of Medical Physics, School of Medicine, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

(Received: 2Sep 2016; Accepted: 23 Apr 2017)

Introduction: Previous studies have indicated that the voluntary and swimming exercise decreases the severity of the physical and psychological dependence on morphine in morphine-dependent and withdrawn rats. The aim of the present study was to investigate the effects of the forced treadmill exercise during the induction of morphine dependence on naloxone-precipitated morphine withdrawal signs and anxiety like behavior.

Materials and Methods: Rats were injected with increasing doses of morphine (8, 16, 26, 36, 46, 56 and 64 mg/kg, daily, s.c.) over a period of 7 days in which they were also trained at mild intensity on a treadmill for 30 min of daily. The anxiety-like behaviors were tested 2h after receiving morphine injection (56 mg/kg) using the elevated plus-maze (EPM) on day 8. Then, the severity of morphine dependence was measured after an acute injection of naloxone (0.4mg/kg, IP), 2h after receiving morphine injection (56 mg/kg) according to a modified version of the Gellert–Holtzman scale on day 9.

Results: The results showed that the withdrawal graded signs including abdominal contractions, weight loss, and overall Gellert–Holtzman score and among the checked signs; consisted of diarrhea, irritability and teeth chattering were decreased in treadmill runner morphine-dependent rats than the sedentary rats. Also, the results showed that the treadmill runner morphine-dependent rats exhibited an increase in time spent in, and entries into, the EPM open arms than the sedentary morphine-dependent groups.

Conclusion: Our findings indicated that the forced treadmill exercise during the induction of morphine dependence diminished the severity of dependence on morphine and anxiety like behavior. Thus, forced treadmill exercise may decrease some of the behavioral consequences of physical and psychological dependence on morphine.

Keywords: Morphine dependence, Forced treadmill exercise, Anxiety, Rats

* Corresponding author. Tel: +98 9125313069

Miladi331@yahoo.com

اثر ورزش اجباری تریدمیل در طول القای وابستگی به مورفین بر نشانه‌های وابستگی فیزیکی و روانی در موش‌های صحرایی وابسته به مورفین

فاطمه طالبی کیاسری^۱ (M.D Student)، سکینه حیدری^۲ (M.Sc)، مقدسه مهدی‌نژاد^۳ (M.Sc)، حسین میلادی گرجی^{۲*} (Ph.D)

۱- کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان

۲- مرکز تحقیقات فیزیولوژی، گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان سمنان، ایران

۳- مرکز تحقیقات فیزیولوژی، گروه فیزیکی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان سمنان، ایران

چکیده

هدف: مطالعات قبلی نشان داده‌اند که ورزش اختیاری و شنا شدت وابستگی فیزیکی و روانی را در موش صحرایی وابسته و قطع مورفین کاهش می‌دهد. هدف مطالعه حاضر بررسی اثر ورزش اجباری تریدمیل در طول القای وابستگی به مورفین بر روی نشانه‌های قطع مورفین به دنبال نالوکسان و رفتار شبه اضطرابی می‌باشد.

مواد و روش‌ها: موش‌ها به مدت ۷ روز فعالیت ورزشی تریدمیل نیم ساعته، هم‌زمان تزریق زیر جلدی مورفین با دوزهای تدریجی افزایشی (۶۴، ۵۶، ۴۶، ۳۶، ۲۶، ۱۶، ۸) یک بار در روز دریافت کردند. در روز هشتم، ۲ ساعت بعد از تزریق مورفین با دوز ۵۶ mg/kg سطح اضطراب ارزیابی شد. سپس در روز نهم نیز ۲ ساعت بعد از تزریق مورفین با دوز ۵۶ mg/kg با تزریق نالوکسان هیدروکلراید (۰/۴ mg/kg) به صورت داخل صفاقی شدت وابستگی فیزیکی مطابق مدل Gellert-Holtzman ارزیابی گردید.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که نشانه‌های درجه‌بندی شده شامل تعداد انقباضات شکمی، درصد از دست دادن وزن و نمره کل Gellert-Holtzman و همچنین نشانه‌های چک شده مثل اسپهال، بی‌قراری، دندان قروچه در موش‌های وابسته به مورفین دونده با تریدمیل از شدت کم‌تری نسبت به گروه غیر دونده برخوردارند. همچنین نتایج نشان داد که تعداد ورود و مدت زمان ماندن در بازوی باز در گروه وابسته به مورفین دونده با تریدمیل بیش‌تر از گروه وابسته به مورفین غیر دونده است.

نتیجه‌گیری: یافته‌های این مطالعه نشان داد که ورزش اجباری تریدمیل در طول القای وابستگی به مورفین موجب کاهش شدت وابستگی و رفتار شبه اضطرابی می‌شود. بنابراین، ورزش اجباری تریدمیل نیز همانند دیگر ورزش‌ها ممکن است برخی از نتایج رفتاری فیزیکی و روانی وابستگی به مورفین را کاهش دهد.

واژه‌های کلیدی: وابستگی به مورفین، ورزش اجباری تریدمیل، اضطراب، موش سفید بزرگ آزمایشگاهی

مقدمه

وابستگی به مورفین دارای دو بعد جسمی و روحی است که مشخصه آن سندرم محرومیت پس از قطع سریع مواد و نیز همراه با تحریک‌پذیری عصبی و اضطراب می‌باشد که فرایند

ترک را مشکل می‌سازد [۱]. این یافته‌ها نشان‌دهنده تغییرات کوتاه‌مدت و نیز ماندگار در عمل‌کرد نورون‌ها و شبکه‌های عصبی حساس به اویپوئیدها است [۲]. پیدا کردن راه‌های موثر برای جلوگیری از تغییرات سیناپسی ناشی از داروهای مخدر

دقیقه‌ای با شدت خفیف تا متوسط روی تردیمیل اثر حاد ضد پانیک و ضد اضطرابی داشته است [۱۵]. لذا با توجه این‌که ورزش تردیمیل در کوتاه‌مدت (۱۰ روزه) قبل از تجویز مورفین موجب بهبود نقایص شناختی گردید [۱۰]. هم‌چنین اثر ورزش تردیمیل کوتاه‌مدت قبل از تزریق مورفین روزانه بر ارزیابی شدت وابستگی انجام نشد، لذا در این مطالعه نقش ورزش اجباری تردیمیل با شدت کم در طول القای وابستگی به مورفین با دوز افزایشی به مدت ۷ روز بر شدت وابستگی جسمی به مورفین به‌دنبال تزریق نالوکسان و نیز سطح اضطراب در موش صحرائی بررسی گردید.

مواد و روش‌ها

نگهداری حیوانات: این مطالعه تجربی روی ۳۰ سر موش نر سفید بزرگ آزمایشگاهی با نژاد ویستار با وزن ۲۵۰ - ۲۰۰ گرم انجام گردید. حیوانات در یک اتاق با درجه حرارت ثابت 24 ± 2 درجه سانتی‌گراد و با شرایط مناسب از نظر نور (۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی) نگهداری شدند و آب و غذای کافی در اختیار آن‌ها قرار می‌گرفت.

شیوه القای وابستگی به مورفین: در این پژوهش جهت القای وابستگی به مورفین تزریق زیر جلدی مورفین با دوز افزایشی به‌صورت تدریجی (۸، ۱۶، ۲۶، ۳۶، ۴۶، ۵۶، و ۶۴ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) یک بار در روز به مدت ۷ روز انجام گردید [۱۶]. در روزهای ارزیابی تست‌ها نیز تزریق دوز ۵۶ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم جهت حفظ وابستگی ادامه یافت. موش‌های گروه کنترل هم به‌صورت مشابه سالیین دریافت نمودند. پودر مورفین سولفات قابل حل در سرم فیزیولوژی از شرکت تماد، کشور ایران (Temad Company, Iran) تهیه شد.

ورزش اجباری ملائم با استفاده از تردیمیل:

دستگاه تردیمیل ساخت شرکت برج صنعت تهران - ایران، دارای چهار ردیف است. ابعاد کل دستگاه $20 \times 47 \times 54$ و ابعاد هر ردیف برابر با $20 \times 42 \times 10$ سانتی‌متر می‌باشد. در دو روز اول قبل از شروع القای وابستگی جهت سازش حیوانات به

می‌تواند نقش مهمی در درمان و جلوگیری از عود آن داشته باشد. در این راستا یافته‌های قبلی ما نشان داد که ورزش اختیاری در مدل چرخ دوار [۳] و نیز تمرینات منظم شنا [۴] در طول القای وابستگی به مورفین موجب کاهش نشانه‌های جسمی قطع مورفین به‌دنبال نالوکسان و نیز سطح اضطراب می‌گردد. در مطالعات قبلی ما نیز نشان داده شد ورزش منظم شنا موجب کاهش سطح اضطراب، افسردگی، مصرف اختیاری مت‌آمفتامین [۵] و نیز مورفین [۴] در طول دوره قطع خودبه‌خودی و هم‌چنین پاداش و حساسیت ناشی از مورفین در بچه موش‌های محروم شده از مادر [۶] گردید. ورزش اختیاری در مدل چرخ دوار نیز موجب کاهش سطح اضطراب، مصرف اختیاری مورفین در بچه موش‌های متولد شده از مادران وابسته به مورفین [۷] و نیز بهبود نقایص حافظه فضایی ناشی از مورفین در موش‌های وابسته به مورفین [۸] می‌شود. در مطالعات قبلی دیگران نشان داده شد که ورزش تردیمیل ۱۱ و ۳۰ روزه برای ۹۰ دقیقه در روز موجب کاهش خودتجویزی مورفین [۹]، و هم‌چنین ورزش تردیمیل ۱۰ روزه برای ۶۰ دقیقه در روز موجب بهبود یادگیری و حافظه به‌دنبال تجویز مورفین [۱۰] گردید. هم‌چنین ورزش تردیمیل خفیف ۲۰ روزه در دوره پس از تولد در موش‌های متولد شده از مادران وابسته به مورفین موجب کاهش سطح اضطراب و نقایص حافظه ناشی از مورفین [۱۱] و نیز ورزش تردیمیل خفیف ۱۰ روزه در دوره قطع خودبه‌خودی مورفین موجب کاهش نشانه‌های قطع خودبه‌خودی و نقایص شناختی در موش‌های وابسته به مورفین [۱۲] گردید. در بررسی به عمل آمده اثر ورزش تردیمیل (۷ روزه) در شرایط وابسته به مورفین مطالعه‌ای یافت نشده است. ولیکن در مطالعاتی ورزش تردیمیل ۳۰ دقیقه در روز برای ۵ روز متوالی موجب افزایش میزان مولکول‌های دخیل در سیگنالینگ BDNF/TrkB در هیپوکمپ رت‌های در معرض استرس بی‌حرکتی - افسردگی گردید [۱۳]. هم‌چنین ورزش تردیمیل حاد در رت‌های تمرین کرده در روز پنجم موجب افزایش سنتز و متابولیسم سروتونین مغزی گردید [۱۴]. در مطالعه‌ای انسانی نیز ورزش حاد ۳۰

روش ارزیابی اضطراب با استفاده از دستگاه ماز بعلاوه‌های شکل مرتفع (Elevated Plus Maze):

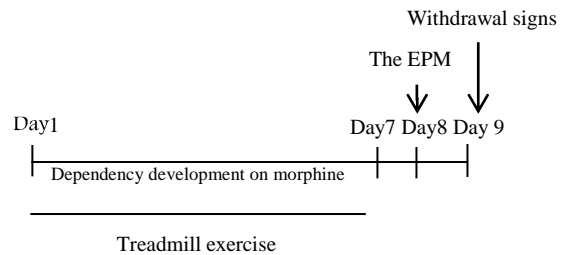
دستگاه ماز بعلاوه‌های شکل مرتفع (EPM) از چوب ساخته شده است و شامل دو بازوی باز (هر یک ۵۰×۱۰ سانتیمتر همراه با یک لبه ۵ میلی‌متری) و دو بازوی بسته (هر یک ۵۰×۱۰×۴۰ سانتی‌متر) و یک کفه مرکزی (۱۰×۱۰ سانتی‌متر) به طوری که بازوهای باز روبروی یکدیگر قرار دارند و حدود ۷۰ سانتی‌متر از کف اتاق بالاتر قرار می‌گیرد.

۲ ساعت بعد از تجویز زیر جلدی آخرین دوز مورفین (۵۶ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) در روز هشتم (بدون ورزش تردمیل) هر موش به طور جداگانه، ۵ دقیقه قبل از آزمایش در جعبه‌ای با دیواره‌های مشکی از جنس پلکسی‌گلاس به ابعاد ۱۰×۴۰×۳۰ سانتی‌متر به منظور افزایش فعالیت جستجوگرانه حیوان قرار گرفتند. سپس برای سنجش سطح اضطراب، حیوان در ماز بعلاوه‌ای مرتفع (در قسمت کفه و رو به بازوی باز) قرار داده شده و سپس به مدت ۵ دقیقه در ماز (در بخش کفه و رو به بازوی باز) قرار داده شد و شاخص‌های استاندارد ارزیابی اضطراب از طریق مشاهده آن‌ها بررسی و ثبت گردید. افزایش ورود به بازوی باز و افزایش مدت زمان سپری شده در بازوی باز و یا بالعکس آن در بازوی بسته کاهش سطح اضطراب موش تلقی گردید. همچنین قضاوت در مورد اختلاف معنی‌داری سطح اضطراب به این صورت است که اگر هم‌زمان هر دو شاخص (ورود به بازوی باز و بسته و مدت سپری شده در آن‌ها) در یک راستا افزایش یا کاهش یابد و حداقل یکی از آن‌ها تفاوت معنی‌داری با گروه کنترل داشته باشد، به عنوان تغییر معنی‌داری سطح اضطراب تلقی شد. با توجه به این‌که حیوانات ترس ذاتی به مکان‌های باز دارند لذا EPM مدل مناسبی برای ارزیابی سطح اضطراب جوندگان می‌باشد [۲۰، ۳] (شکل ۱).

دویدن روی تردمیل و کاهش استرس به مدت نیم ساعت تمرین داده شد و حیواناتی که مقاومت کرده و قادر به انجام ورزش نبودند حذف شدند. سپس در طول القای ۷ روزه وابستگی به مورفین بلافاصله بعد از تزریق روزانه مورفین پروتوکل ورزش با شدت ملایم تردمیل به مدت نیم ساعت اجرا شد. بدین صورت که هر روز برای ۵ دقیقه اول با سرعت ۲ متر در دقیقه، برای ۵ دقیقه بعدی با سرعت ۵ متر در دقیقه و برای ۲۰ دقیقه آخر با سرعت ۸ متر در دقیقه با شیب صفر درجه و بدون القای شوک الکتریکی به روش دویدن اجباری ورزش داده شد [۱۸، ۱۷] (نمودار ۱). با توجه به این‌که در مطالعات قبلی ورزش کوتاه‌مدت تردمیل به صورت حاد و نیز ۵ روزه اثرات ضد اضطرابی و افسردگی داشته است [۱۵، ۱۴، ۱۳]، لذا در این مطالعه با در نظر گرفتن طول دوره وابستگی به مورفین اثر ۷ روزه ورزش تردمیل مورد بررسی قرار گرفت.

ارزیابی شدت وابستگی: به منظور بررسی تفاوت شدت وابستگی به مورفین در حیوانات ورزش کرده و ورزش نکرده در روز نهم، دو ساعت بعد از آخرین تزریق مورفین (۵۶ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) بدون ورزش تردمیل به حیوانات وابسته به مورفین، رفتارها و علائم جسمی سندرم ترک با تجویز نالوکسان هیدروکلراید (۰/۴ mg/kg) به صورت تزریق داخل صفاقی به مدت ۳۰ دقیقه مطابق جدول تعدیل یافته Gellert-Holtzman مشاهده و ثبت شد که مدل خوبی برای ارزیابی شدت وابستگی به مورفین می‌باشد [۱۹]. در این مدل دو سری نشانه‌های رفتاری و اوتونومیک درجه‌بندی شده (بر حسب تعداد وقوع) و چک شده (اگر نشانه مورد نظر وجود داشت علامت مثبت داده می‌شد و در غیر این صورت علامت منفی تعلق می‌گرفت) مورد ارزیابی قرار گرفت. امتیاز کل از مجموع امتیازهای به دست آمده از هر رفتار (که در نمره امتیاز مربوط به خود ضرب می‌شود) محاسبه گردید. وزن بدن هر حیوان قبل و یک ساعت بعد از تزریق نالوکسان اندازه‌گیری شد [۴، ۳] (شکل ۱).

دونده با تریدمیل کم تر از موش های وابسته به مورفین (P=0/0001, t₁₃=4/7) در موش های وابسته به مورفین دونده است (شکل ۲). در حالی که تفاوت معنی داری در تعداد پرش بین دو گروه مشاهده نشد.



شکل ۱. جدول زمانی آزمایشات

% وابسته به مورفین		نشانه های چک شده قطع مورفین
ورزشی	غیر ورزشی	
۷۵	۱۰۰	اسهال
۱۰۰	۱۰۰	افتادگی پلک
۴۲/۸۵	۸۷/۵	به خود پیچیدن
۸۷/۵	۱۰۰	راست شدن آلت تناسلی، لیسیدن تناسلی
۳۷/۵ ^b	۱۰۰	دندان سائیدن
۸۷/۵	۱۰۰	بی قراری

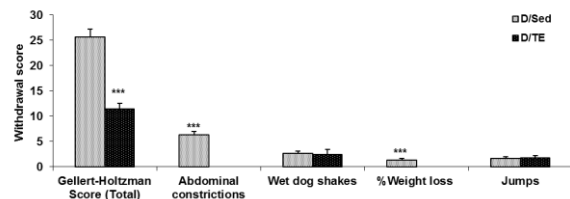
جدول ۱. نشانه های لیست شده که در مدت ۳۰ دقیقه بعد از تزریق نالوکسان در حیوانات وجود داشت به صورت درصد در هر گروه نشان داده شد. ملاحظه می شود بین دو گروه در برخی از نشانه های چک شده قطع مورفین شامل اسهال، دندان قروچه و بی قراری اختلاف معنی داری وجود دارد. P^a = 0.004, P^b = 0.016, P^c = 0.001 vs D/Sed group.

در جدول ۱ با استفاده از آنالیز آماری من ویتنی نشان داده شد که نشانه های چک شده در موش های وابسته به مورفین دونده با تریدمیل شامل اسهال (P=0/004, U=7), دندان قروچه (P=0/016, U=12) و بی قراری (P=0/001, U=3/5) از شدت کم تری نسبت به موش های وابسته به مورفین غیر دونده برخوردارند. هیچ تغییرات معنی داری در نشانه های دیگر قطع مورفین شامل به خود پیچیدن، افتادگی پلک و لیسیدن آلت تناسلی در بین دو گروه مشاهده نشد.

نتایج در ماز بعلاوه ای شکل مرتفع (EPM) در شکل A-3 و B-3 نشان داده شده است. نتایج حاصل از آنالیز واریانس یک طرفه برای تعداد ورود به بازوی بسته (F_{3,26} = 12/15, P = 0/0001) و بسته (F_{3,26} = 10/08, P = 0/0001) حاکی از اثر معنی داری گروه ها بوده و آنالیز متعاقب توکی نشان داد که گروه وابسته به مورفین غیر دونده تعداد ورود بیش تری را در بازوی بسته

نتایج

تجزیه و تحلیل داده های مربوط به نشانه های درجه بندی شده قطع مورفین به علت توزیع نرمال از آزمون t مستقل و نشانه های چک شده با استفاده از آزمون من ویتنی مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. هم چنین ارزیابی سطح اضطراب با استفاده از آنالیز واریانس یک طرفه و به دنبال آن آزمون توکی برای مقایسه دو به دو گروه ها انجام گرفت. اختلاف P < 0/05 بین گروه های مورد آزمایش از نظر آماری معنی دار



در نظر گرفته شد.

شکل ۲. این شکل نمره مربوط به نشانه های درجه بندی شده قطع مورفین در طول ۳۰ دقیقه مشاهده را نشان می دهد. نمره کل شدت قطع در مدل Gellert-Holtzman با استفاده از فاکتورهای وزنی مناسب محاسبه گردید. ورزش تریدمیل موجب کاهش معنی داری در نشانه های درجه بندی شده قطع مورفین ناشی از نالوکسان شامل نشانه های کل، تعداد انقباضات شکمی و از دست دادن وزن بدن گردید. نتایج به صورت Mean ± SEM برای هر گروه ارائه شده است. ***P = 0.0001, vs D/Sed group.

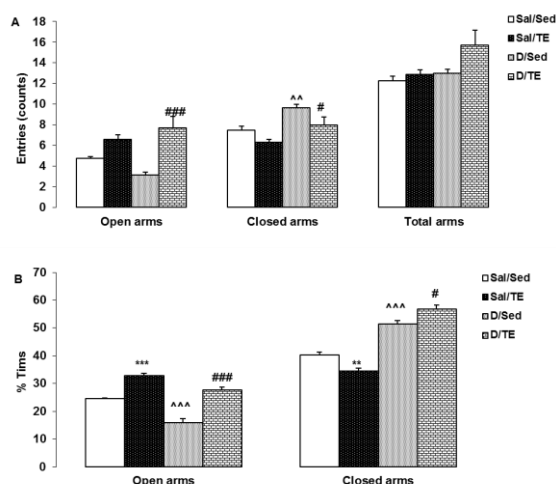
آنالیز آماری نشان داد که نمره کل شدت قطع در مدل Gellert-Holtzman در موش های وابسته به مورفین دونده با تریدمیل کم تر از موش های وابسته به مورفین غیر دونده است (P=0/0001, T₁₃=7/4). هم چنین در بین نشانه های درجه بندی شده قطع مورفین مثل تعداد انقباضات شکمی (P=0/0001, T₁₃=9/08) و از دست دادن وزن بدن

را نسبت به گروه سالینی غیر دهنده داشتند. در حالی که گروه وابسته به مورفین دهنده با تردمیل درصد مدت زمان ماندن در بازوی باز و بسته به ترتیب بیش تر ($P=0/0001$) و کم تری ($P=0/023$) را نسبت به گروه غیر دهنده نشان دادند.

بحث و نتیجه گیری

این مطالعه نشان داد که ورزش اجباری با تردمیل کوتاه مدت با شدت ملایم در طی تکامل وابستگی به مورفین، شدت وابستگی را به دنبال نالوکسان در موش‌های صحرایی کاهش می‌دهد. این یافته منطبق با یافته‌های قبلی ما است که ورزش ارادی دویدن با چرخ دوار [۸،۳] و تمرینات منظم شنا [۴] میزان وابستگی به مورفین را کاهش می‌دهد. در مطالعات قبلی ما روند تکامل وابستگی به مورفین با دوز ثابت مورفین ۱۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن روزی دو بار به مدت ۱۰ [۸،۳] و ۱۴ [۴] روز بوده است در حالی که در مطالعه حاضر به روش تدریجی افزایشی به مدت ۷ روز می‌باشد. لذا همان طوری که مشاهده شد ورزش تردمیل با شدت ملایم به مدت ۷ روز در طی تکامل وابستگی به مورفین نیز همانند ورزش اختیاری و شنای اجباری قادر بود شدت وابستگی به مورفین را کاهش دهد که مطالعات مشابهی در این رابطه یافت نشد. هم‌چنین ما مشاهده کردیم که برخی از نشانه‌های قطع مورفین به دنبال نالوکسان از جمله لیسیدن آلت تناسلی، وضعیت به خود پیچیدن و افتادگی پلک در موش‌های وابسته به مورفین ورزش کرده با تردمیل کاهش پیدا نکرد که احتمالاً نشان‌دهنده طول دوره کوتاه ورزش و یا نوع ورزش بوده است. مکانیسم‌های نورویبولژیکی کاهش شدت وابستگی به دنبال ورزش تردمیل معلوم نیست. این یافته‌ها نشان می‌دهد که ورزش اختیاری و یا اجباری همان مسیرهای پاداش را فعال می‌کند که با مورفین و دیگر داروهای اعتیادآور فعال می‌شود و ممکن است با ایجاد تغییرات عمل‌کردی در مسیرهای پاداش موجب حساسیت کم‌تر موجودات به اثرات تقویت‌کننده مثبت مورفین گردد [۲۱،۹]. هم‌چنین احتمال می‌رود ورزش تردمیل نیز با افزایش بیان BDNF و گیرنده

نسبت به گروه سالینی غیر دهنده داشتند ($P=0/008$). هم‌چنین گروه وابسته به مورفین دهنده با تردمیل تعداد ورود بیش تر ($P=0/0001$) و کم تری ($P=0/05$) را به ترتیب در بازوی باز و بسته نسبت به گروه غیر دهنده را نشان دادند. تعداد کل ورود در بازوهای باز و بسته در ماز بعلاوه‌ای شکل مرتفع در بین گروه‌ها اختلاف معنی‌داری نداشت.



شکل ۳. A: تعداد ورود به بازوهای باز و بسته را نشان می‌دهد. B: درصد مدت زمان ماندن در بازوهای باز و بسته را نشان می‌دهد. نمودار نشان‌دهنده اثر ضد اضطرابی ورزش تردمیل در موش‌های وابسته به مورفین است. نتایج به صورت $Mean \pm SEM$ برای هر گروه ارائه شده است.

In A: $^{^^}P=0.008$, vs Sal/Sed, $^{###}P=0.0001$ and $^{#}P=0.05$, vs D/Sed.
In B: $^{***}P=0.0001$ and $^{**}P=0.0014$, vs Sal/ Sed, $^{^^^}P=0.0001$, vs Sal/Sed, $^{###}P=0.0001$ and $^{#}P=0.023$, vs D/Sed.

هم‌چنین نتایج حاصل از آنالیز واریانس یک طرفه برای درصد مدت زمان ماندن در بازوی باز ($F_{2,26}=58/5$ $P=0/0001$) و بسته ($F_{2,26}=66/42$ $P=0/0001$) حاکی از اثر معنی‌داری گروه‌ها بوده و آنالیز متعاقب توکی نشان داد که گروه سالینی دهنده با تردمیل درصد مدت زمان ماندن در بازوی باز و بسته به ترتیب بیش تر ($P=0/0001$) و کم تری ($P=0/0014$) را نسبت به گروه غیر دهنده سالینی داشتند. هم‌چنین گروه وابسته به مورفین غیر دهنده درصد مدت زمان ماندن در بازوی باز و بسته به ترتیب کم تر ($P=0/0001$) و بیش تری ($P=0/0001$)

موش‌های وابسته به مورفین و گروه کنترل سالینی شده است. یکی از نوآوری‌های مطالعه حاضر بررسی اثر ورزش اجباری با تریدمیل به صورت کوتاه مدت با شدت ملایم هم‌زمان با تکامل وابستگی به مورفین به روش تدریجی افزایشی بوده است که در مطالعات قبلی به صورت طولانی مدت و یا در طول قطع مورفین مورد بررسی قرار گرفته است. یکی از محدودیت‌های این مطالعه عدم بررسی اثر ورزش کوتاه مدت با شدت ملایم در دوره پس از قطع مورفین می‌باشد که نیاز به بررسی بیش‌تر دارد و نیز بررسی مکانیسم‌های مولکولی در مطالعات آینده پیشنهاد می‌گردد.

نتایج این مطالعه نشان داد که ورزش اجباری تریدمیل با شدت ملایم در کوتاه مدت نیز قادر است شدت وابستگی جسمی و روانی به مورفین را در موش‌های صحرائی وابسته به مورفین کاهش دهد. بنابراین، تمرینات ورزشی (اختیاری یا اجباری) ممکن است با کاهش برخی از نتایج رفتاری ناشی از وابستگی به مورفین به عنوان یکی از روش‌های درمانی مد نظر قرار گیرد.

تشکر و قدردانی

از مرکز تحقیقات فیزیولوژی جهت آماده کردن امکانات این مطالعه تشکر و قدردانی می‌گردد.

منابع

- [1] Gerrits MA, Lesscher HB, van Ree JM. Drug dependence and the endogenous opioid system. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003; 13: 424-434.
- [2] Williams JT, Christie MJ, Manzoni O. Cellular and synaptic adaptations mediating opioid dependence. *Physiol Rev* 2001; 81: 299-343.
- [3] Miladi-Gorji H, Rashidy-Pour A, Fathollahi Y. Anxiety profile in morphine-dependent and withdrawn rats: effect of voluntary exercise. *Physiol Behav* 2012; 105: 195-202.
- [4] Fadaei A, Miladi-Gorji H, Makvand-Hosseini S. Swimming reduces the severity of physical and psychological dependence and voluntary morphine consumption in morphine dependent rats. *Eur J Pharmacol* 2015; 747: 88-95.
- [5] Damghani F, Bigdeli I, Miladi-Gorji H, Fadaei A. Swimming exercise attenuates psychological dependence and voluntary methamphetamine consumption in methamphetamine withdrawn rats. *Iran J Basic Med Sci* 2016; 19: 594.

سروتونین [۲۲]، میزان نوراپی‌نفرین [۲۳]، دوپامین مغزی [۲۴] و نیز رهایش اوبیوئیدهای درونزاد [۲۵] ممکن است موجب کاهش خودتجویزی مورفین [۹] و نیز نشانه‌های قطع خودبه‌خودی مورفین [۱۲] و نشانه‌های قطع مورفین به دنبال نالوکسان بعد از سه هفته [۲۶] و نیز شدت وابستگی به مورفین در مطالعه حاضر گردید. این یافته‌ها از این فرضیه حمایت می‌کنند که ورزش احتمالاً می‌تواند به عنوان یک مداخله‌گر موثر در پیشگیری از داروهای مورد سوء مصرف و برنامه‌های درمانی آن تضمین‌کننده باشد.

هم‌چنین ما مشاهده کردیم که ورزش اجباری تریدمیل با شدت ملایم و در مدت کوتاه ۷ روزه در طی تکامل وابستگی به مورفین موجب افزایش تعداد ورود و نیز مدت زمان ماندن در بازوی باز ماز بلاوه‌ای شکل مرتفع گردید که نشان‌دهنده کاهش سطح اضطراب می‌باشد و این یافته در موش‌های کنترل سالینی نیز مشاهده شد. یافته مشابه‌ای در مطالعات دیگر یافت نشد ولی در مطالعات قبلی نشان داده شد که ورزش تریدمیل در طی دوره بلوغ در بچه موش‌های متولد شده از مادران وابسته به مورفین موجب کاهش سطح اضطراب گردید [۱۱]. هم‌چنین در مطالعاتی دیگری نشان داده شد که ورزش تریدمیل در شدت‌های مختلف با فعال کردن سروتونین موجب کاهش رفتارهای شبه اضطرابی و افسردگی در موش می‌گردد [۲۷]. در تایید یافته حاضر در مطالعات قبلی ما نیز مشاهده شد که ورزش اختیاری [۳] و ورزش منظم شنا [۴] در طی تکامل وابستگی به مورفین و نیز در طول قطع خودبه‌خودی مورفین موجب کاهش سطح اضطراب گردید. بنابراین ورزش اجباری تریدمیل با شدت ملایم همانند ورزش اختیاری و تمرینات منظم شنا قادر است موجب کاهش سطح اضطراب در موش‌های وابسته به مورفین و نیز گروه کنترل سالینی گردد. هم‌چنان‌که در مطالعه‌ای انسانی نیز ورزش حاد ۳۰ دقیقه‌ای تریدمیل اثر حاد ضد پانیک و ضد اضطرابی داشته است [۱۵]. احتمال می‌رود ورزش تریدمیل با تنظیم افزایشی بسیاری از سیستم‌های نوروترانسمیتری هم‌چون BDNF، سروتونین [۲۲] و نوراپی‌نفرین [۲۳] موجب کاهش سطح اضطراب در

- [17] Shokraviyan M, Miladi-Gorji H, Vaezi GH. Voluntary and forced exercises prevent the development of tolerance to analgesic effects of morphine in rats. *Iran J Basic Med Sci* 2014; 17: 271.
- [18] Kim DH, Ko IG, Kim BK, Kim TW, Kim SE, Shin MS, et al. Treadmill exercise inhibits traumatic brain injury-induced hippocampal apoptosis. *Physiol Behav* 2010; 101: 660-665.
- [19] Gellert VF, Holtzman SG. Development and maintenance of morphine tolerance and dependence in the rat by scheduled access to morphine drinking solutions. *J Pharmacol Exp Ther* 1978; 205: 536-546.
- [20] Khalil-Khalili M, Ghodrati-Jaldbakhan S, Rashidy-Pour A, Bandegi A, Yousefi B, Miladi-Gorji H. Role of brain-derived neurotrophic factor receptor on the anxiety levels in rats following the acute administration of morphine. *Koomesh* 2016; 17: Pe718-Pe724. (Persian).
- [21] Smith MA, Schmidt KT, Iordanou JC, Mustroph ML. Aerobic exercise decreases the positive-reinforcing effects of cocaine. *Drug Alcohol Depend* 2008; 98: 129-135.
- [22] Kim TW, Lim BV, Kim K, Seo JH, Kim CJ. Treadmill exercise alleviates stress-induced impairment of social interaction through 5-hydroxytryptamine 1A receptor activation in rats. *J Exerc Rehabil* 2015; 11: 192.
- [23] Dishman RK, Renner KJ, White-Welkley JE, Burke K, Bunnell BN. Treadmill exercise training augments brain norepinephrine response to familiar and novel stress. *Brain Res Bull* 2000; 52: 337-342.
- [24] Hattori S, Naoi M, Nishino H. Striatal dopamine turnover during treadmill running in the rat: relation to the speed of running. *Brain Res Bull* 1994; 35: 41-49.
- [25] Stagg NJ, Mata HP, Ibrahim MM, Henriksen EJ, Porreca F, Vanderah TW, Malan TP. Regular exercise reverses sensory hypersensitivity in a rat neuropathic pain Model: role of endogenous opioids. *Anesthesiology* 2011; 114: 940-948.
- [26] Motaghinejad M, Motevalian M, Asadi-Ghalehni M, Motaghinejad O. Attenuation of morphine withdrawal signs, blood cortisol and glucose level with forced exercise in comparison with clonidine. *Adv Biomed Res* 2014; 3: 171.
- [27] Otsuka T, Nishii A, Amemiya S, Kubota N, Nishijima T, Kita I. Effects of acute treadmill running at different intensities on activities of serotonin and corticotropin-releasing factor neurons, and anxiety-and depressive-like behaviors in rats. *Behav Brain Res* 2016; 298: 44-51.
- [6] Taghavi-Khalil Abad A, Miladi-Gorji H, Bigdeli I. Effects of swimming exercise on morphine-induced reward and behavioral sensitization in maternally-separated rat pups in the conditioned place preference procedure. *Neurosci Lett* 2016; 631: 79-84.
- [7] Haydari S, Miladi-Gorji H, Mokhtari A, Safari M. Effects of voluntary exercise on anxiety-like behavior and voluntary morphine consumption in rat pups borne from morphine-dependent mothers during pregnancy. *Neurosci Lett* 2014; 578: 50-54.
- [8] Miladi-Gorji H, Rashidy-Pour A, Fathollahi Y, Akhavan MM, Semnanian S, Safari M. Voluntary exercise ameliorates cognitive deficits in morphine dependent rats: the role of hippocampal brain-derived neurotrophic factor. *Neurobiol Learn Mem* 2011; 96: 479-491.
- [9] Hosseini M, Alaei HA, Naderi A, Sharifi MR, Zahed R. Treadmill exercise reduces self-administration of morphine in male rats. *Pathophysiology* 2009; 16: 3-7.
- [10] Alaei H, Borjeian L, Azizi M, Orian S, Pourshanazari A, Hanninen O. Treadmill running reverses retention deficit induced by morphine. *Eur J Pharmacol* 2006; 536: 138-141.
- [11] Ahmadalipour A, Rashidy-Pour A. Effects of treadmill running exercise during the adolescent period of life on behavioral deficits in juvenile rats induced by prenatal morphine exposure. *Physiol Behav* 2015; 139: 26-33.
- [12] Mokhtari-Zaer A, Ghodrati-Jaldbakhan S, Vafaei AA, Miladi-Gorji H, Akhavan MM, Bandegi AR, Rashidy-Pour A. Effects of voluntary and treadmill exercise on spontaneous withdrawal signs, cognitive deficits and alterations in apoptosis-associated proteins in morphine-dependent rats. *Behav Brain Res* 2014; 271: 160-170.
- [13] Chaouloff F, Elghozi J, Guezennec Y, Laude D. Effects of conditioned running on plasma, liver and brain tryptophan and on brain 5-hydroxytryptamine metabolism of the rat. *Br J Pharmacol* 1985; 86: 33-41.
- [14] Fang ZH, Lee CH, Seo MK, Cho H, Lee JG, Lee BJ, et al. Effect of treadmill exercise on the BDNF-mediated pathway in the hippocampus of stressed rats. *Neurosci Res* 2013; 76: 187-194.
- [15] Ströhle A, Graetz B, Scheel M, Wittmann A, Feller C, Heinz A, Dimeo F. The acute antipanic and anxiolytic activity of aerobic exercise in patients with panic disorder and healthy control subjects. *J Psychiatr Res* 2009; 43: 1013-1017.
- [16] Broseta I, Rodríguez-Arias M, Stinus L, Miñarro J. Ethological analysis of morphine withdrawal with different dependence programs in male mice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002; 26: 335-347.