Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir at 12:08 +0430 on Thursday July 19th 2018

Semnan University of Medical Sciences

KOOMESH

Journal of Semnan University of Medical Sciences

Volume 20, Issue 3 (Summer 2018), 417-602

ISSN: 1608-7046

Full text of all articles indexed in:
Scopus, Index Copernicus, SID, CABI (UK), EMRO, Iranmedex, Magiran, ISC, Embase

Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir at 12:08 +0430 on Thursday July 19th 2018

اثرات فعالیت ورزشی بر نارسایی‌های اضطرابی و میزان BDNF هیپوکامپ در موش‌های با سابقه مرفین در مرحله ترک

علی رشیدی‌پور (Ph.D)، عباس‌علی وفایی (Ph.D)*، امین مختاری‌زائر (M.Sc)، حسین میلادی گرجی (Ph.D)

مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

* نویسنده مسئول، تلفن: ۰۲۳۳۳۶۵۴۱۷۰ aavaf43@gmail.com

تاریخ دریافت: ۱۳۹۵/۷/۱۶ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۷/۲/۱

چکیده

هدف: سابقه مصرف طولانی مرفین سبب بروز اختلالات اضطرابی و رفتاری می‌شود. فعالیت‌های ورزشی قادرند اثرات مثبتی به‌ویژه از طریق فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز (BDNF) روی مغز داشته باشند. هدف این مطالعه، بررسی اثرات ورزش‌های ارادی و اجباری بر رفتارهای شبه اضطرابی و میزان BDNF در هیپوکامپ موش‌های در وابسته به مرفین بود.

مواد و روش‌ها: موش‌ها ابتدا با تزریق مرفین (۱۰mg/kg) به صورت زیر جلدی، (روزی دو بار با فاصله ۱۲ ساعت و به مدت ۱۰ روز) وابسته شدند. سپس تزریق مرفین قطع شد و موش‌ها به مدت ۱۰ روز در معرض برنامه‌های ورزشی اجباری (روزی ۳۰ دقیقه) و ورزش ارادی قرار گرفتند. بعد از اتمام دوره ورزش، رفتارهای شبه اضطرابی در ماز به‌علاوه‌ای شکل و جعبه تاریک - روشن بررسی و میزان BDNF هیپوکمپ اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: در موش‌های مرفینی در وضعیت ترک، میزان رفتارهای اضطرابی در هر دو دستگاه به‌طور معنی‌داری افزایش و میزان BDNF هیپوکمپ کاهش یافت. هر دو نوع ورزش اختلالات اضطرابی را اصلاح نمودند ولی نتوانستند میزان BDNF هیپوکمپ را به حالت طبیعی برگرداند. هم‌چنین، در گروه‌های سالم هر دو نوع ورزش میزان اضطراب را در موش‌های سالم کاهش دادند و میزان BDNF هیپوکمپ را افزایش دادند.

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان داد که فعالیت فیزیکی احتمالاً از طریق مکانیسم‌های مستقل از BDNF اختلالات اضطرابی موش‌ها را در مرحله ترک اصلاح نمایند و از این رو، فعالیت فیزیکی یک روش مناسب برای اصلاح نارسایی‌های رفتاری ناشی از سابقه مصرف مرفین است.

واژه‌های کلیدی: وابستگی به مرفین، ورزش، اضطراب، BDNF

مقدمه

مطالعات قبلی نشان می‌دهند که تزریق حاد مرفین دارای خاصیت ضد اضطرابی است، ولی مصرف طولانی‌مدت مرفین موجب افزایش اضطراب می‌شود [۱]. اضطراب و استرس از عوامل قوی پدیده بازگشت (عود مجدد) در انسان و مدل‌های حیوانی اعتیاد بوده و در تمایل به دریافت دارو در افراد معتاد به هروئین موثر می‌باشند [۲]. ناهنجاری‌های رفتاری از جمله اضطراب و افسردگی، شیوع بالایی در بین سوء مصرف‌کننده‌های مواد دارند [۳]. وضعیت‌های استرس یا اضطراب‌زا از محرک‌های قوی برای بازگشت به استفاده دوباره از دارو و رفتارهای جستجوگرایانه مواد در معتادان می‌باشد [۴]. بنابراین، جلوگیری از رفتارهای شبه اضطرابی که به دنبال سوء مصرف مواد ایجاد می‌شود ممکن است در درمان عود بعد از قطع مصرف مفید باشد.

مدل‌های حیوانی نشان داده‌اند که قطع مصرف مرفین باعث افزایش قابل توجهی در رفتارهای شبه اضطرابی در ماز به علاوه‌ای مرتفع (Elevated plus maze, EPM) می‌شود [۵]. تجویز سیستمیک یا مرکزی آگونیست گیرنده اوپیوییدی μ (مرفین) باعث ایجاد اثرات شبه ضد اضطرابی در EPM می‌شود که این اثر توسط آنتاگونیست گیرنده اوپیوییدی نالوکسان برگشت داده می‌شود. به طور مشابهی، آگونیست رسپتور κ اوپیویدی اثرات ضد اضطرابی قوی دارد که توسط نالوکسان برگشت داده می‌شود [۶]. یک مطالعه اخیر نشان داد که تزریق مرفین به قسمت شکمی هیپوکامپ یا هسته

Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir at 12:08 +0430 on Thursday July 19th 2018

آکومبنس باعث ایجاد پاسخ ضد اضطرابی می‌گردد که توسط نالوکسان مهار می‌شود [۷]. این یافته‌ها نشان می‌دهد که مرفین به صورت حاد و نه مزمن اثرات ضد علائم شبه اضطرابی در EPM دارد، اما مکانیسم‌های دقیق این فرایند هنوز به خوبی معلوم نشده است.

ورزش یکی از روش‌های مفید است که می‌تواند از سیستم عصبی در برابر کاهش عمل‌کرد شناختی که توسط داروهای سوء مصرف ایجاد می‌شود محافظت کند [۸]. ورزش به‌طور واضح باعث حفظ سلامت و شکل‌پذیری مغز می‌شود [۹]. ورزش هم در انسان‌ها و هم جوندگان باعث افزایش عمل‌کردهای شناختی [۱۱،۱۰]، تاخیر در شروع بیماری آلزایمر و بهبود برخی از آسیب‌ها و اختلالات رفتاری ناشی از افزایش سن است [۱۲]. افزایش بهبودی بعد از آسیب مغزی [۱۳] و افزایش نورون‌زایی در شکنج دندانه‌دار موش‌های بالغ بعد از ورزش مشاهده می‌شود [۱۴] این یافته‌ها نشان می‌دهد که ورزش می‌تواند باعث تنظیم نرون‌زایی، شکل‌پذیری سیناپسی و یادگیری و حافظه در مغز شود.

در طول ورزش، اپیوییدهای درونی در نواحی فرونتال و لیمبیک مغز افزایش یافته و سبب افزایش خلق می‌شود [۱۵]. ورزش اثرات ضد اضطرابی دارد به طوری که در دستگاه ماز بعلاوه‌ای شکل مرتفع حیوان زمان بیش‌تری را در بازوی باز می‌گذراند [۱۶]. در طی افسردگی نورون‌زایی در مغز به‌خصوص هیپوکمپ کاهش می‌یابد و ورزش از طریق افزایش نوروژنز در شکنج دندانه‌ای افسردگی را کم می‌کند. ورزش تولید ROS ها (Reactive oxygen species) که نقش مهمی را در القای خاصیت آنتی‌اکسیدانی، ترمیم DNA و نهایتاً کاهش شیوع بیماری‌های در ارتباط با استرس اکسیداتیو دارند، می‌شود [۱۷].

مطالعات اخیر نشان می‌دهد که ورزش ارتباط نزدیکی با کاهش اضطراب در انسان‌ها [۱۸] و جوندگان دارد [۱۹]. ورزش اختیاری اثرات پاداشی در مغز دارد و به کاهش سوء مصرف دارویی و درمان افراد معتاد کمک کند [۲۰]. در جوندگان، ورزش اختیاری سبب بهبود عمل‌کردهای شناختی در موش‌ها [۲۱،۱۴]، کاهش رفتارهای مرتبط با استرس [۱۹]، افزایش نرون‌زایی و رگ‌زایی و افزایش فاکتورهای نوروتروفیکی از جمله IGF-I و BDNF می‌شود [۲۲].

اثرات ورزش روی رفتارهای شبه اضطرابی ناشی از مصرف مزمن مرفین به‌خوبی معلوم نیست. در مطالعه قبلی در آزمایشگاه ما، اثرات ورزش ارادی بر اختلالات شناختی و اضطرابی بررسی شد و نشان داده شد که ورزش ارادی می‌تواند باعث کاهش شدت رفتارهای شبه اضطرابی در موش‌های وابسته به مرفین و دچار ترک شود [۲۳]. در آن مطالعه، موش‌ها هم زمان با دریافت دارو در معرض ورزش ارادی قرار داشتند. از این رو، نتایج مشاهده شده ممکن است مربوط به تداخل ورزش بر روند وابستگی و در نتیجه جلوگیری از آثار مخرب آن باشد و اما اثرات ورزش در موش‌های در وضعیت ترک مشخص نیست. از این رو هدف اصلی مطالعه حاضر این است که آیا ورزش‌های مختلف اجباری و اختیاری قادر هستند اختلالات اضطرابی را در موش‌هایی که قبلاً معتاد شدند و در حالت ترک هستند اصلاح و بهبود بخشند و اثرات آن‌ها بر BDNF هیپوکامپ چگونه است. برای این منظور، موش‌ها در طی ۱۰ روز اول معتاد می‌شوند و از روز یازدهم به مدت ۱۰روز، در معرض ورزش اختیاری (رانینگ ویل) یا ورزش اجباری (ترید میل) قرار گرفتند و بعد از اتمام دوره ورزشی رفتارهای شبه اضطرابی، میزان BDNF هیپوکامپ آن‌ها بررسی شد.

مواد و روش‌ها

حیوانات: موش‌های صحرایی نر بالغ نژاد ویستار به وزن ۲۵۰-۲۰۰ گرم که همگی در حیوان‌خانه مرکز تحقیقات فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی سمنان پرورش داده شده بودند به صورت تصادفی انتخاب و در گروه‌های مورد نظر قرار گرفتند. در طول آزمایش‌ها، تمام حیوانات در قفس‌های انفرادی پلی‌اتیلنی با ابعاد (۲۵×۲۶×۵۰ سانتی‌متر) و در یک اتاق با درجه حرارت ثابت (۲±۲۲) و سیکل شبانه‌روزی منظم (۱۲ ساعت تاریکی ۱۲ ساعت روشنایی) نگه‌داری شدند و آب و غذای کافی در اختیار آن‌ها قرار داشت.

داروها: پودر مرفین سولفات از شرکت تماد، قابل حل در سرم فیزیولوژی و دوز ۱۰ mg/kg تهیه شد و به صورت زیر جلدی تزریق شد.

روش ایجاد اعتیاد: حیوانات با تزریق زیر جلدی مرفین (۱۰ mg/kg) دو بار در روز با فاصله ۱۲ ساعت به مدت ده

Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir at 12:08 +0430 on Thursday July 19th 2018

روز، به‌صورت مزمن وابسته شدند [۲۴]. موش‌های گروه کنترل هم به‌صورت مشابه سالین دریافت نمودند و میزان شدت وابستگی طبق مطالعات قبلی بررسی شد [۲۶،۲۵].

روش ورزش

الف- ورزش ارادی: تمام موش‌ها در گروه ورزش ارادی در قفس‌های مجهز به Running wheel با قطر ۵/۳۴ و پهنای ۹/۵ سانتی‌متر به مدت ۱۰ روز قرار گرفتند که آزادانه در مقابل یک وزنه ۱۰۰ گرمی می‌چرخید. در هر روز تعداد دورهای Wheel (که بیانگر مقدار دویدن در طی شبانه روز است) توسط یک شمارش‌گر که به قفس وصل است ثبت شد. برای مشاهده اثرات ورزش، حیوانات باید حداقل ۱۰۰ متر در ۲۴ ساعت بدوند [۲۷]. میزان دویدن برحسب فاصله (متر) طبق فرمول زیر محاسبه شد: $D=N \times 2\eta r$ که D مسافت دویدن، N تعداد دورهای چرخ گردان در شبانه روز، η همان ۳/۱۴ و r شعاع چرخ می‌باشد [۲۸].

ب- ورزش اجباری: برای ورزش اجباری از تردمیل استفاده شد. حیوانات به مدت ۱۰ روز و هر روز به مدت ۳۰ دقیقه (۵ دقیقه اول با سرعت ۲ m/min، برای ۵ دقیقه بعدی با سرعت ۵ m/min و برای ۲۰ دقیقه آخر سرعت ۸ m/min با شیب صفر درجه) ورزش کردند [۲۹]. این یک نوع ورزش ملایم است.

روش ارزیابی اضطراب:

الف- دستگاه ماز بعلاوه‌ای شکل مرتفع: برای ارزیابی اضطراب از دستگاهی به نام، ماز بعلاوه‌ای شکل مرتفع (EPM) که مدل استاندارد جهت ارزیابی سطح اضطراب در جوندگان است استفاده شد. این دستگاه از چوب ساخته شده و شامل دو بازوی باز (هر یک ۱۰×۵۰ سانتی‌متر) و دو بازوی بسته (هر یک ۴۰×۱۰×۵۰ سانتی‌متر) و یک کفه مرکزی (۱۰×۱۰ سانتی‌متر) است که بازوهای باز روبروی هم و بازوهای بسته هم روبروی یک‌دیگر قرار دارند و حدود ۵۰ سانتی‌متر از کف اطاق بالاتر قرار می‌گیرد. این مدل تجربی سنجش اضطراب غیر شرطی بوده و نیازی به آموزش و یادگیری حیوان ندارد.

روش بررسی اضطراب در این دستگاه به شرح زیر بود. هر موش قبل از تست به طور جداگانه، ۵ دقیقه قبل از آزمایش به اطاق کار منتقل و در جعبه‌ای به ابعاد ۱۰×۴۰×۳۰ سانتی‌متر قرار می‌گیرد تا فعالیت جستجوگرانه (Explorative activity) حیوان افزایش یابد. آن‌گاه به مدت ۵ دقیقه در ماز (قسمت کفه و رو به بازوی باز) قرار داده شده و شاخص‌های استاندارد ارزیابی واکنش‌های شبه اضطرابی از طریق مشاهده آن‌ها بررسی و ثبت شد. ضمناً افزایش ورود به بازوهای باز (Open arm entrance, OAE) و افزایش مدت سپری شده در بازوی باز (Time spent in open arm, TOA) شاخص کاهش اضطراب در موش تلقی شد. اگر هم زمان هر دو شاخص (ورود به بازوی باز و مدت سپری شده در آن‌ها) در یک راستا کاهش و یا افزایش یابد و حداقل یکی از آن‌ها تفاوت معنی‌داری با گروه کنترل داشته باشد، به عنوان تغییر معنی‌دار سطح اضطراب تلقی شد [۳۰].

ب- جعبه تاریک - روشن: این دستگاه شامل یک محفظه پلکسی‌گلاس مکعب مستطیل با طول سانتی‌متر، عرض سانتی‌متر، ارتفاع ۲۰ سانتی‌متر می‌باشد. دستگاه توسط یک تونل به دو قسمت روشن به طول ۲۰ سانتی‌متر و تاریک به طول ۲۰ سانتی‌متر تقسیم می‌شود.

روش بررسی اضطراب در این دستگاه به این شکل بود که حیوان در قسمت روشن دستگاه قرار داده شد و رفتار او به مدت ۵ دقیقه مورد بررسی قرار گرفت و شاخص‌های زیر ثبت شد [۳۱]:

۱- زمان گذرانده شده در قسمت روشن (Time spent in the light chamber, TLC) طی این ۵ دقیقه.

۲- تعداد بارهایی (Number of transition, NT) که بین محفظه تاریک و روشن رفت وآمد می‌کند.

اندازه‌گیری میزان پروتئین BDNF:

الف- هموژن کردن بافت: با افزودن ۸۰۰ میکرولیتر از محلول Lysis Buffer به بافت هیپوکامپ، نمونه‌ها در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد با کمک یک دستگاه هموژنایزر شکسته شدند. سپس به مدت ۲۰ دقیقه با دور ۱۱۰۰۰g سانتریفیوژ گردید و محلول رویی آن برداشته شد و در دمای ۷۰- درجه سانتی‌گراد نگه‌داری شدند.

ب- تعیین پروتئین توتال هیپوکامپ: مطابق دستورالعمل موجود در کیت شرکت پارس‌آزمون با روش فتومتریک و طول موج ۵۴۶ نانومتر اندازه‌گیری گردید.

Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir at 12:08 +0430 on Thursday July 19th 2018

ج- میزان پروتئین **BDNF** هیپوکامپ راست با روش **ELISA** مطابق دستورالعمل موجود در کیت شرکت **biorbyt**اندازه‌گیری گردید: ۰/۱ ml از محلول‌های استاندارد تهیه شدهBDNF در پلیت کوت شده ریخته شد. ۰/۱ ml از محلول بافر نمونه به چاهک کنترل اضافه شد. بعد ۰/۱ ml از نمونه تهیه شده را به ترتیب به چاهک‌ها اضافه شد. در مرحله بعد پلیت، با کاور پوشانده شد و برای ۹۰ دقیقه در انکوباتور ۳۷ درجه سانتی‌گراد قرار گرفت. بعد ۰/۱ ml از محلول کاریbiotinylated anti-rat BDNF antibody به هر کدام از چاهک‌ها اضافه کرده و پلیت را برای ۶۰ دقیقه در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد در انکوباتور قرار گرفت. در مرحله بعد پلیت، سه بار با TBS شسته شد. بعد محلول کاری ABCرا به هر کدام از چاهک‌ها اضافه شده و به مدت ۳۰ دقیقه در انکوباتور با دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد قرار گرفت. بعد پلیت را ۵ بار با TBS شسته شد و در مرحله بعدی ۹۰ میکرو لیتر از محلول TMB (محلول رنگی) به هر کدام از چاهک‌ها اضافه کردید و در انکوباتور ۳۷ درجه به مدت ۱۵-۲۰ دقیقه گذاشته شد. سپس ۰/۱ ml از محلول متوقف کننده (TMB-stop solution) به چاهک‌ها اضافه شد که تغییر رنگ به زرد فوراً ایجاد شد. سپس در ظرف ۳۰ دقیقه پس از اضافه نمودن محلول متوقف‌کننده پلیت با طول موج ۴۵۰ nm توسط دستگاه reader Microplate خوانده شد. اعداد به‌دست آمده پس از محاسبه و Normalize کردن با میزان پروتئین موجود در هر نمونه قابل استفاده و استناد می‌باشند.

روش تجزیه و تحلیل داده‌ها

برای تجزیه و تحلیل آماری از نرم‌افزار SPSS18 استفاده شد. توصیف اطلاعات به‌وسیله شاخص‌های میانگین و انحراف معیار و نمودارهای مناسب انجام شد. از آن‌جا که داده‌ها دارای توزیع نرمال بودند از آزمون‌های پارامتریک (آنالیز واریانس یک‌طرفه و دو طرفه و تست Post-hoc توکی) استفاده شد.

گروه‌های آزمایشی:

آزمایش ۱. بررسی اثرات ورزش‌های اجباری و ارادی بر سطح اضطراب

موش‌ها به ۶ گروه آزمایشی زیر تقسیم شدند و بازه زمانی آزمایش آن‌ها در شکل ۱ مشخص شده است:

گروه اول : کنترل - ورزش نکرده (Sal/Sed)

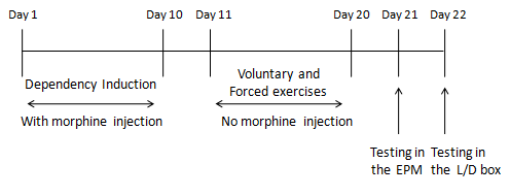
گروه دوم: کنترل - ورزش ارادی (Sal/VE)

گروه سوم: کنترل - ورزش اجباری (Sal/TE)

گروه چهارم: وابسته به مرفین - ورزش نکرده (D/Sed)

گروه پنجم: وابسته به مرفین - ورزش ارادی (D/VE)

گروه ششم: وابسته به مرفین - ورزش اجباری (D/TE)



شکل۱. زمان بندی آزمایش اول

آزمایش۲: بررسی اثر ورزش‌های اجباری و ارادی بر میزان پروتئین **BDNF** در هیپوکمپ

موش‌ها به ۶ گروه آزمایشی زیر تقسیم شدند و بازه زمانی آزمایش آن‌ها در شکل ۲ مشخص شده است:

گروه اول: کنترل - ورزش نکرده (Sal/Sed)

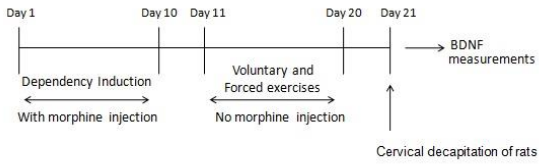
گروه دوم: کنترل - ورزش ارادی (Sal/VE)

گروه سوم: کنترل - ورزش اجباری (Sal/TE)

گروه چهارم: وابسته به مرفین - ورزش نکرده (D/Sed)

گروه پنجم: وابسته به مرفین - ورزش ارادی (D/VE)

گروه ششم: وابسته به مرفین - ورزش اجباری (D/TE)



شکل۲. زمان بندی آزمایش دوم

نتایج

آزمایش اول: اثر ورزش‌های ارادی و اجباری بر اضطراب

نتایج ماز بعلاوه‌ای شکل:

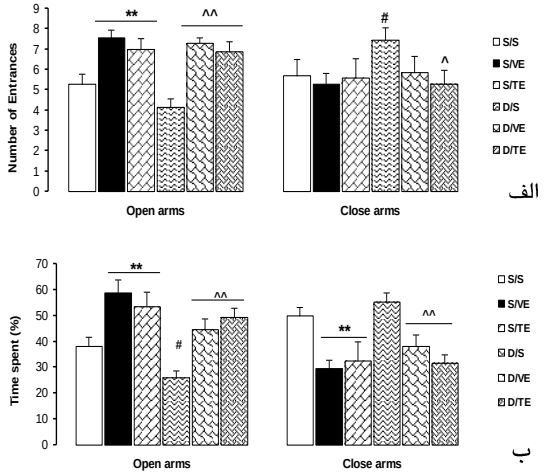
الف: درصد زمان سپری شده در بازوی باز و بسته:

آنالیز واریانس دو طرفه زمان سپری شده در بازوی باز حاکی از اثر معنی‌دار گروه‌ها ($F_{2,36}$=۱۳/۸۶۴ ،P=۰/۰۳۷). و اثر معنی‌دار درمان ($F_{1,36}$=۴/۶۸۰ ،P=۰/۰۳۷) و عدم تعامل معنی‌دار بین گروه و درمان ($F_{2,36}$=۰/۷۲۶ ،P=۰/۴۹۱) می‌باشد. آنالیز بعدی با تست توکی نشان داد که بین گروه‌های

Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir at 12:08 +0430 on Thursday July 19th 2018

ورزشی ارادی و اجباری غیر وابسته و گروه کنترل اختلاف معنی‌داری وجود دارد که نشان‌دهنده کاهش اضطراب در این گروه‌ها است (P<۰/۰۵) از طرفی بین گروه دریافت‌کننده مرفین غیر ورزشی و گروه کنترل اثر معنی‌دار وجود داشت (P<۰/۰۵) که نشان‌دهنده اثر اضطراب‌زایی مرفین می‌باشد. هم‌چنین بین گروه‌های ورزشی ارادی و اجباری وابسته و گروه مرفینی غیرورزشی اختلاف معنی‌داری وجود دارد (P<۰/۰۵) که نشان‌دهنده اصلاح افزایش اضطراب در این گروه‌ها است.

آنالیز واریانس دو طرفه برای بازوی بسته حاکی از اثر معنی‌دار گروه‌ها ($F_{2,36}$=۱۲/۸۷۸ ،P=۰/۰۰۰) و فقدان اثر معنی‌دار درمان ($F_{1,36}$=۰/۵۷۱ ،P=۰/۴۵۵) و عدم تعامل معنی‌دار گروه و درمان ($F_{2,36}$=۰/۶۲۴ ،P=۰/۵۴۲) است. آنالیز بعدی با تست توکی هم نتایج مشابه با بازوی باز را نشان داد.



شکل۳. الف: اثرات ورزش های ارادی و اجباری بر رفتارهای شبه اضطرابی در موش های دریافت کننده سالین و مرفین در خصوص الف: درصد زمان گذرانده شده و ب: تعداد ورود در بازوی باز و بسته را نشان می‌دهد. داده ها بصورت mean±S.E.M نشان داده شده است. **P<0.01 در مقایسه با گروه سالین غیر ورزشی و #P<0.01 در مقایسه با گروه سالین غیر ورزشی ^^P<0.01 در مقایسه با گروه مرفینی غیر ورزشی، ^P<0.05 در مقایسه با گروه مرفینی غیر ورزشی.

ب: تعداد ورود به بازوی باز و بسته:

آنالیز واریانس دو طرفه تعداد ورود به بازوی باز حاکی از اثر معنی‌دار گروه‌ها ($F_{2,36}$=۶/۶۵۵ ،P=۰/۰۰۳) و اثر معنی‌دار درمان ($F_{1,36}$=۵/۴۰۳ ،P=۰/۰۲۶) و فقدان تعامل معنی‌دار بین گروه و درمان ($F_{2,36}$=۰/۴۸۸ ،P=۰/۶۱۸) می‌باشد. آنالیز بعدی با تست توکی نشان داد که بین گروه‌های ورزشی ارادی و اجباری غیر وابسته و گروه کنترل اختلاف معنی‌داری وجود دارد که نشان‌دهنده کاهش اضطراب در این گروه‌ها است (P<۰/۰۵). از طرفی بین گروه دریافت‌کننده مرفین غیر ورزشی و گروه کنترل اثر معنی‌دار وجود داشت (P<۰/۰۵) که نشان‌دهنده اثر اضطراب‌زایی مرفین می‌باشد. هم‌چنین بین گروه‌های ورزشی ارادی و اجباری وابسته و گروه مرفینی غیرورزشی اختلاف معنی‌داری وجود دارد (P<۰/۰۵) که نشان‌دهنده اصلاح افزایش اضطراب در این گروه‌ها است. آنالیز واریانس دو طرفه برای بازوی بسته حاکی از اثر معنی‌دار گروه‌ها ($F_{2,36}$=۱۲/۸۷۸ ،P=۰/۰۰۰) و فقدان اثر معنی‌دار درمان ($F_{1,36}$=۰/۵۷۱ ،P=۰/۴۵۵) و عدم تعامل معنی‌دار گروه و درمان ($F_{2,36}$=۰/۶۲۴ ،P=۰/۵۴۲) می‌باشد. آنالیز بعدی با تست توکی هم نتایج مشابه با بازوی باز را نشان داد.

نتایج جعبه تاریک و روشن:

الف: درصد زمان سپری شده در جعبه تاریک و روشن:

آنالیز واریانس دو طرفه درصد حضور در قسمت روشن حاکی از فقدان اثر معنی‌دار گروه‌ها (P=۰/۱۵۵، $F_{2,36}$=۱/۹۶۳) و فقدان اثر معنی‌دار درمان (P=۰/۶۷۶، $F_{1,36}$=۰/۱۷۸) و فقدان تعامل معنی‌دار گروه × درمان (P=۰/۵۳۶، $F_{2,36}$=۱۷۷/۲۱۷). آنالیز بعدی با تست توکی نشان داد که بین گروه‌های ورزشی ارادی و اجباری غیر وابسته و گروه کنترل اختلاف معنی‌داری وجود دارد که نشان‌دهنده کاهش اضطراب در این گروه‌ها است (P<۰/۰۵). از طرفی بین گروه دریافت‌کننده مرفین غیر ورزشی و گروه کنترل اثر معنی‌دار وجود داشت (P<۰/۰۵) که نشان‌دهنده اثر اضطراب‌زایی مرفین می‌باشد. هم‌چنین بین گروه‌های ورزشی ارادی و اجباری وابسته و گروه مرفینی غیرورزشی اختلاف معنی‌داری وجود دارد (P<۰/۰۵) که نشان‌دهنده اصلاح افزایش اضطراب در این گروه‌ها است. آنالیز واریانس دوطرفه درصد حضور در قسمت تاریک حاکی از فقدان اثر معنی‌داری گروه‌ها (P=۰/۴۶۰، $F_{2,36}$=۰/۷۹۴) و فقدان اثر معنی‌داری درمان (P=۰/۹۶۹، $F_{1,36}$=۰/۰۰۲) و فقدان تعامل معنی‌دار گروه × درمان (P=۰/۹۵۴، $F_{2,36}$=۰/۰۴۸), . آنالیز بعدی با تست توکی هم نتایج مشابه با بازوی باز را نشان داد.

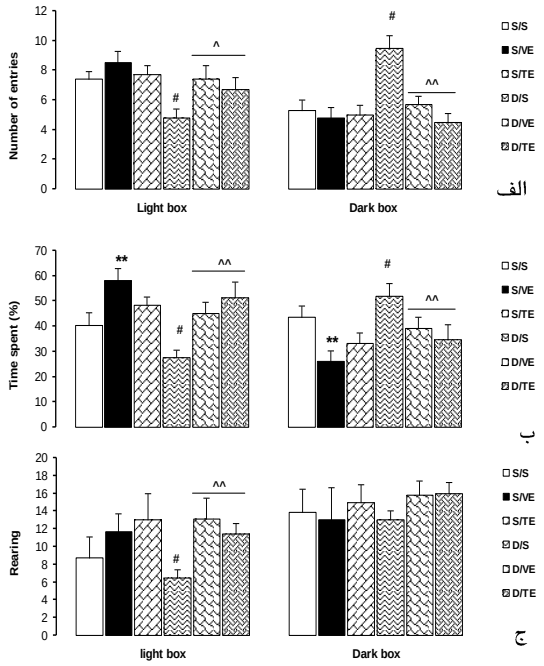
ب: تعداد ورود به ناحیه تاریک و روشن:

Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir at 12:08 +0430 on Thursday July 19th 2018

آنالیز واریانس دو طرفه تعداد ورود به قسمت روشن حاکی از فقدان اثر معنی‌داری گروه‌ها ($P=۰/۱۰۰$، $F_{2,36}=۲/۴۶۲$) و فقدان اثر معنی‌داری درمان ($P=۰/۵۱۴$، $F_{1,36}=۰/۴۳۴$)و فقدان تعامل معنی‌دار گروه × درمان ($P=۰/۲۲۳$، $F_{2,36}=۱/۵۶۷$) می‌باشد. هم‌چنین آنالیز واریانس دوطرفه برای تعداد ورود به قسمت تاریک حاکی از فقدان اثر معنی‌داری گروه‌ها ($P=۰/۱۷۳$، $F_{2,36}=۱/۸۴۴$) و فقدان اثر معنی‌داری درمان ($P=۰/۴۳۸$، $F_{1,36}=۰/۶۱۵$) و فقدان تعامل معنی‌دار بین گروه× درمان ($P=۰/۲۱۸$، $F_{2,36}=۱/۵۸۷$).

ج: تعداد Rearing در قسمت تاریک و روشن:

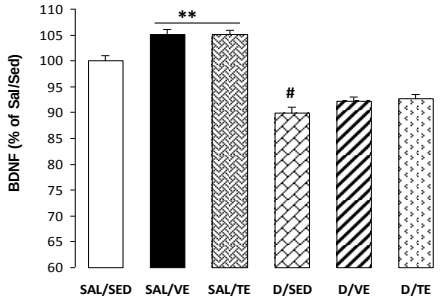
آنالیز واریانس دوطرفه تعداد rearing در قسمت روشن حاکی از فقدان اثر معنی‌داری گروه ($P=۰/۳۶۵$، $F_{1,36}=۰/۰۶۹$) و فقدان اثر معنی‌داری درمان ($P=۰/۷۹۴$، $F_{2,36}=۱۳/۸۶۴$) و فقدان تعامل معنی‌دار گروه × درمان ($P=۰/۵۰۳$، $F_{2,36}=۰/۷۰۱$) می‌باشد. هم‌چنین آنالیز واریانس دوطرفه برای تعداد rearing در قسمت تاریک حاکی از فقدان اثر معنی‌داری گروه‌ها ($P=۰/۰۵۱$، $F_{2,36}=۳/۲۳۹$)و فقدان اثر معنی‌داری درمان ($P=۰/۶۴۱$، $F_{1,36}=۰/۲۲۱$) و فقدان تعامل معنی‌دار گروه × درمان ($P=۰/۳۴۱$، $F_{2,36}=۱/۱۰۸$) می‌باشد.



شکل۴. اثرات ورزش های ارادی و اجباری بر رفتارهای شبه اضطرابی در موش های دریافت کننده سالین و مرفین در خصوص الف: درصد زمان گذرانده شده ب: تعداد ورود به قسمت تاریک ج: تعداد rearing در نواحی تاریک و روشن در جعبه تاریک و روشن را نشان می‌دهد. داده ها بصورت mean±S.E.M نشان داده شده است. **P<0.01 در مقایسه با گروه سالین غیر ورزشی، #P<0.01 در مقایسه با گروه سالین غیر ورزشی و ^^P<0.01 در مقایسه با گروه مرفینی غیر ورزشی ، ^P<0.05 در مقایسه با گروه مرفینی غیر ورزشی

آزمایش دوم: اثر ورزش‌های ارادی و اجباری بر میزان BDNF هیپوکمپ

شکل ۵ اثر مرفین و ورزش را بر سطح پروتئین BDNF هیپوکمپ نشان می‌دهد. آنالیز واریانس دو طرفه غلظت کل BDNF حاکی از اثر معنی‌داری گروه‌ها ($P=۰/۰۲۸$، $F_{2,36}=۳/۹۴۳$) و اثر معنی درمان ($P=۰/۰۰۰$، $F_{1,36}=۱۵۴/۷۴۹$) و عدم تعامل معنی‌دار بین گروه و درمان ($P=۰/۰۹۴$، $F_{2,36}=۲/۵۲۳$) می‌باشد. هر دو نوع ورزش ارادی و اجباری در گروه‌های سالینی باعث افزایش معنی‌داری در غلظت BDNF هیپوکمپ نسبت به گروه غیر ورزشی سالینی شد (به ترتیب $P=۰/۰۴$, $P=۰/۰۴۲$). هم‌چنین کاهش غلظت BDNF در گروه مرفین غیر ورزشی نسبت به گروه غیر ورزشی کنترل کاهش داشت ($P=۰/۰۰۰$) (D/Sed). از طرفی در گروه‌های ورزش ارادی و اجباری ($P=۰/۰۰۰$، $P=۰/۰۰۰$) که مرفین دریافت نموده بودند تغییر معنی‌داری در سطح BDNF دیده نشد. به عبارت دیگر، ورزش نتوانسته از اثرات مرفین بر روی BDNF ممانعت نماید.



شکل ۵ مقدار BDNF هیپوکمپ در موشهای غیر ورزشی و ورزشی ارادی و اجباری وابسته به مرفین و سالینی را نشان می دهد. داده ها بصورت mean±S.E.M نشان داده شده است. مقادیر BDNF بصورت درصد مقدار گروه کنترل (Sal/Sed) نشان داده شده است. **P<0.01 در مقایسه با گروه سالین غیر ورزشی، #P<0.01 در مقایسه با گروه سالین غیر ورزشی

بحث و نتیجه‌گیری

یافته‌های اصلی نشان داد که مصرف مزمن مرفین موجب افزایش بروز رفتارهای شبه اضطرابی در موش‌ها و کاهش مقدار BDNF هیپوکمپ می‌شود. هر دو ورزش‌های ارادی و اجباری رفتارهای شبه اضطرابی در موش‌های در مرحله ترک کاهش می‌دهند ولی قادر نیستند که کاهش BDNF هیپوکمپ را اصلاح نمایند. بنابراین، فعالیت فیزیکی سبب کاهش

Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir at 12:08 +0430 on Thursday July 19th 2018

رفتارهای اضطرابی در موش‌های در حال ترک از طریق مکانیسم مستقل از BDNF می‌شود.

مطالعه ما نشان داد که در گروه سالم نسبت گروه سالم غیرورزشی، ورزش ارادی و اجباری اثرات ضد اضطرابی دارند که این نتیجه هم‌خوان با یافته‌های قبلی می‌باشد [۳۲]. در بین گروه‌های وابسته به مرفین ورزشی ارادی و اجباری، گروه وابسته ورزشی اجباری مدت زمان بیش‌تری را در بازوی باز گذرانده بودند.

در حال حاضر مکانیسم‌هایی که ورزش باعث کاهش اضطراب می‌شود هنوز به‌طور کامل مشخص نیست، اما مطالعات قبلی نشان می‌دهد که ورزش از طریق فرایندهای متنوع متابولیک و فیزیولوژیک و به‌کارگیری سیستم‌های هورمونی و نوروترانسمیتری از جمله سروتونین [۳۳]، نورآدرنالین [۱۶]، CRF [۳۴]، [BDNF] [۳۵] و پپتید ناتریوتیک دهلیزی [۳۶] اثرات ضد اضطرابی دارد. هم‌چنین ورزش با کاهش استرس اکسیداتیو، رفتارهای شبه اضطرابی را کم می‌کند [۳۷]. مطالعه ما نشان داد که مدت زمان حضور در بازوی باز بین گروه وابسته به مرفین و گروه کنترل سالم تفاوت معنی‌داری دارد. هر چند که برخی از مطالعات پیشنهاد نموده‌اند که اضطراب در موش‌های وابسته به مرفین عمدتاً در اوایل دوره ترک دیده می‌شود که در این دوره محور هیپوفیز-هیپوتالاموس فعال می‌باشد و میزان کورتیکوسترون بالا است [۳۸] نکته قابل توجه که ما در مطالعه قبلی مشاهده کردیم که تا ۶ روز اول ترک خودبه‌خودی هنوز نشانه‌های قطع وجود داشت [۳۹] و موش در حال گذاردن این دوره ترک خودبه‌خودی است لذا احتمال می‌رود ۱۰ روز اول برای ارزیابی تست اضطراب مناسب نباشد چرا که نشانه‌های دیگر قطع مرفین ممکن بر ارزیابی اضطراب غلبه داشته باشند. هم‌چنین در مطالعات قبلی مشاهده شد که یک ماه بعد از قطع خودبه‌خودی مرفین نشانه‌های واکنش‌های اضطرابی در موش‌های وابسته به مرفین وجود داشت و شنای منظم در طول قطع موجب کاهش اضطراب و افسردگی در این موش‌ها گردید [۴۰].

نتایج آزمایش‌ها نشان دادند که ورزش‌های ارادی و اجباری قادرند در موش‌های سالم مقدار BDNF هیپوکمپ را افزایش دهند. این یافته مشابه مطالعات دیگران است که نشان داده‌اند هر دو نوع ورزش قادرند میزان BDNF هیپوکمپ را افزایش دهند [۴۲،۴۱]. این افزایش، نقش مهمی در اثرات مثبت ورزش بر فعالیت‌های شناختی بازی می‌کند [۴۳]. مهار گیرنده BDNF اثرات مفید ورزش را بر افزایش یادگیری و حافظه مهار می‌کند [۴۴]. این یافته نشان می‌دهد که افزایش غلظت BDNF و فعال شدن گیرنده آن، به عنوان یک مکانیسم مهم دخیل در اثرات مثبت ورزش بر یادگیری و حافظه است.

مطالعه ما نشان داد که سابقه مصرف مرفین، سبب کاهش قابل توجه‌ای در تولید BDNF در موش‌های وابسته می‌شود. مکانیسم این پدیده روشن نیست. یک مطالعه انجام شده در سال ۲۰۰۸ نشان داد که مرفین باعث کاهش میزان BDNF هیپوکمپ در یک هفته، دو هفته و چهار هفته بعد از ترک می‌شود [۴۵]. احتمالاً، در دوره قطع مرفین، میزان بیان ژن BDNF مهار می‌شود که نیازمند تحقیقات بیش‌تر است. نکته جالب این است که ما مشاهده کردیم که در موش‌های با سابقه مصرف مرفین، هیچ کدام از ورزش‌ها قادر به افزایش BDNF نیستند. این یافته نشان می‌دهد که اصلاح آسیب‌های اضطرابی در موش‌های با سابقه مرفین از طریق مکانیسم BDNF نیست. بنابراین، بر خلاف اثرات ضد افسردگی BDNF در هیپوکمپ و مسیر HPA، افزایش BDNF موجب تغییرات درازمدتی در مدار پاداشی مغز جوندگان می‌شود که بیانگر تسهیل افسردگی و اضطراب ناشی از استرس در انسان می‌باشد. بنابراین BDNF در دو مسیر هیپوکمپ-HPA و نیز مسیر پاداش متفاوت عمل می‌کند [۴۷،۴۶]. هم‌چنین در مطالعه قبلی مهارکننده گیرنده BDNF اثر اضطراب‌زایی به‌دنبال مرفین حاد داشته است [۴۸]. هم‌چنین موش‌هایی که ترشح BDNF در آن‌ها کاهش داشت افزایش سطح اضطراب را نشان داد [۴۹]. بنابراین کاهش BDNF هیپوکمپ بعد از ۱۰ روز قطع خودبه‌خودی ممکن است موجب اضطراب‌زایی موش‌های وابسته گردیده باشد ولی ورزش ۱۰ روزه نتوانسته است آن را جبران نماید.

به طور کلی، نتایج این مطالعه نشان داد که سابقه مصرف مرفین میزان رفتارهای شبه اضطرابی را زیاد و تولید BDNF را کاهش می‌دهد. هر چند فعالیت‌های فیزیکی میزان BDNF را در موش‌های سالم افزایش می‌دهند ولی قادر به اصلاح کاهش BDNF ناشی از سابقه مصرف مرفین نیستند. از این

Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir at 12:08 +0430 on Thursday July 19th 2018

رو، اصلاح نواقص رفتاری– اضطرابی در موش‌های با سابقه مصرف مرفین توسط فعالیت‌های فیزیکی احتمالاً از طریق مکانیسم‌های غیر از افزایش BDNF اعمال می‌شود. ضمناً نتایج این مطالعه، اهمیت ورزش‌های ارادی و اجباری به عنوان یک ابزار موثر و کم‌هزینه در درمان برخی از نقایص شناختی – رفتاری ناشی از سابقه مصرف مرفین را قویاً نشان می‌دهد.

یافته‌های این مطالعه نشان داد که ورزش موجب کاهش رفتارهای شبه اضطرابی و افزایش سطح BDNF هیپوکمپ در موش‌های سالم گردید هم‌چنین در موش‌هایی که سابقه دریافت مرفین داشتند افزایش رفتار شبه اضطرابی و کاهش سطح BDNF مشاهده شد، که ورزش نتوانست این نقیصه را بر طرف نماید. بنابراین هر دو ورزش ارادی و اجباری ممکن است به عنوان یک روش بالقوه، برخی از پیامدهای تخریبی رفتاری ناشی از داروهای مورد سوء مصرف هم‌چون نقایص شناختی را درمان نماید.

تشکر و قدردانی

این مقاله قسمتی از پایان نامه آقای مختاری دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیولوژی می‌باشد. از دانشگاه علوم پزشکی سمنان بابت تامین اعتبار این طرح تحقیقاتی تشکر و قدردانی می‌شود.

منابع

[1] Zarrindast M-R, Rostami P, Zarei M, Roohbakhsh A. Intracerebroventricular effects of histaminergic agents on morphine-induced anxiolysis in the elevated plus-maze in rats. Basic Clin Pharmacol Toxicol 2005; 97: 276-281.

[2] Harris GC, Aston-Jones G. Augmented accumbal serotonin levels decrease the preference for a morphine associated environment during withdrawal. Neuropsychopharmacology 2001; 24: 75-85.

[3] De Graaf R, Bijl RV, Spijker J, Beekman AT, Vollebergh WA. Temporal sequencing of lifetime mood disorders in relation to comorbid anxiety and substance use disorders. Social psychiatry and psychiatric epidemiology. 2003; 38(1): 1-11.

[4] Weiss F. Neurobiology of craving, conditioned reward and relapse. Curr Opin Pharmacol 2005; 5: 9-19.

[5] Zhang Z, Schulteis G. Withdrawal from acute morphine dependence is accompanied by increased anxiety-like behavior in the elevated plus maze. Pharmacol Biochem Behav 2008; 89: 392-403.

[6] Privette TH, Terrian DM. Kappa opioid agonists produce anxiolytic-like behavior on the elevated plus-maze. Psychopharmacology 1995; 118: 444-450.

[7] Zarrindast M-R, Babapoor-Farrokhran S, Babapoor-Farrokhran S, Rezayof A. Involvement of opioidergic system of the ventral hippocampus, the nucleus accumbens or the central amygdala in anxiety-related behavior. Life Sci 2008; 82: 1175-1181.

[8] 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.

[9] Tanehkar F, Rashidy-Pour A, Vafaei AA, Sameni HR, Haghighi S, Miladi-Gorji H, et al. Voluntary exercise does not ameliorate spatial learning and memory deficits induced by chronic administration of nandrolone decanoate in rats. Horm Behav 2013; 63: 158-165.

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

[11] Farmer J, Zhao X, van Praag H, Wodtke K, Gage FH, Christie BR. Effects of voluntary exercise on synaptic plasticity and gene expression in the dentate gyrus of adult male Sprague-Dawley rats in vivo. Neuroscience 2004; 124: 71-79.

[12] Cotman CW, Berchtold NC. Physical activity and the maintenance of cognition: learning from animal models. Alzheimers Dement 2007; 3: S30-37.

[13] Luo CX, Jiang J, Zhou QG, Zhu XJ, Wang W, Zhang ZJ, et al. Voluntary exercise-induced neurogenesis in the postischemic dentate gyrus is associated with spatial memory recovery from stroke. J Neurosci Res 2007; 85: 1637-1646.

[14] 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: 13427-13431.

[15] Binder E, Droste SK, Ohl F, Reul JMHM. Regular voluntary exercise reduces anxiety-related behaviour and impulsiveness in mice. Behav Brain Res 2004; 155: 197-206.

[16] Stranahan AM, Zhou Y, Martin B, Maudsley S. Pharmacomimetics of exercise: novel approaches for hippocampally-targeted neuroprotective agents. Curr Med Chem 2009; 16: 4668-4678.

[17] Deslandes A, Moraes H, Ferreira C, Veiga H, Silveira H, Mouta R, et al. Exercise and mental health: many reasons to move. Neuropsychobiology 2009; 59: 191-198.

[18] Hill K, Geist R, Goldstein RS, Lacasse Y. Anxiety and depression in end-stage COPD. Eur Respir J 2008; 31: 667-677.

[19] Duman CH, Schlesinger L, Russell DS, Duman RS. Voluntary exercise produces antidepressant and anxiolytic behavioral effects in mice. Brain Res 2008; 1199: 148-158.

[20] Cosgrove KP, Hunter RG, Carroll ME. Wheel-running attenuates intravenous cocaine self-administration in rats: sex differences. Pharmacol Biochem Behav 2002; 73: 663-671.

[21] Shafiee SM, Vafaei AA, Rashidy-Pour A. Effects of maternal hypothyroidism during pregnancy on learning, memory and hippocampal BDNF in rat pups: Beneficial effects of exercise. Neuroscience 2016; 329: 151-161.

[22] van Praag H. Exercise and the brain: something to chew on. Trends Neurosci 2009; 32: 283-290.

[23] 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.

[24] Pu L, Bao GB, Xu NJ, Ma L, Pei G. Hippocampal long-term potentiation is reduced by chronic opiate treatment and can be restored by re-exposure to opiates. J Neurosci 2002; 22: 1914-1921.

[25] 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.

[26] Rasmussen K, Hsu M-A, Vandergriff J. The selective mGlu2/3 receptor antagonist LY341495 exacerbates behavioral signs of morphine withdrawal and morphine-withdrawal-induced activation of locus coeruleus neurons. Neuropharmacology 2004; 46: 620-628.

[27] Akhavan MM, Miladi-Gorji H, Emami-Abarghoie M, Safari M, Sadighi-Moghaddam B, Vafaei AA, Rashidy-Pour A. Maternal voluntary exercise during pregnancy enhances the spatial learning acquisition but not the retention of memory in rat pups via a TrkB-mediated mechanism: the role of hippocampal BDNF Expression. Iranian journal of basic medical sciences. 2013 Sep;16(9):955-961.

[28] Ebrahimi S, Rashidy-Pour A, Vafaei AA, Akhavan MM. Central beta-adrenergic receptors play an important role in the enhancing effect of voluntary exercise on learning and memory in rat. Behav Brain Res 2010; 208: 189-193.

[29] Kim DH, Ko IG, Kim BK, Kim TW, Kim SE, Shin MS, Kim CJ, Kim H, Kim KM, Baek SS. Treadmill exercise inhibits traumatic brain injury-induced hippocampal apoptosis. Physiol Behav 2010; 101: 660-665.

Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir at 12:08 +0430 on Thursday July 19th 2018

[30] Vafaei AA, Rashidy-Pour A, Taherian AA. Peripheral injection of dexamethasone modulates anxiety related behaviors in mice: an interaction with opioidergic neurons. Pakistan journal of pharmaceutical sciences. 2008 Jul 19.

[31] Mineur YS, Belzung C, Crusio WE. Effects of unpredictable chronic mild stress on anxiety and depression-like behavior in mice. Behav Brain Res 2006; 175: 43-50.

[32] Fox JH, Hammack SE, Falls WA. Exercise is associated with reduction in the anxiogenic effect of mCPP on acoustic startle. Behav Neurosci 2008; 122: 943-948.

[33] Greenwood BN, Foley TE, Day HE, Campisi J, Hammack SH, Campeau S, et al. Freewheel running prevents learned helplessness / behavioral depression: role of dorsal raphe serotonergic neurons. J Neurosci 2003; 23: 2889-2898.

[34] Droste SK. Effects of long-term voluntary exercise on the mouse hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis. Endocrinology 2003; 144: 3012-3023.

[35] Li Y, Luikart BW, Birnbaum S, Chen J, Kwon CH, Kernie SG, et al. TrkB regulates hippocampal neurogenesis and governs sensitivity to antidepressive treatment. Neuron 2008; 59: 399-412.

[36] Ströhle A, Jahn H, Montkowski A, Liebsch G, Boll E, Landgraf R, et al. Central and peripheral administration of atriopeptin is anxiolytic in rats. Neuroendocrinology 1997; 65: 210-215.

[37] Salim S, Sarraj N, Taneja M, Saha K, Tejada-simon MV, Chugh G. Moderate treadmill exercise prevents oxidative stress-induced anxiety-like behavior in rats. Behav Brain Res 2010; 208: 545-552.

[38] Rabbani M, Hajhashemi V, Mesripour A. Increase in brain corticosterone concentration and recognition memory impairment following morphine withdrawal in mice. Stress (Amsterdam, Netherlands) 2009; 12: 451-456.

[39] 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.

[40] Fadaei A, Gorji HM, Hosseini SM. Swimming reduces the severity of physical and psychological dependence and voluntary morphine consumption in morphine dependent rats. Eur J Pharmacol 2015; 747: 88-95.

[41] Gobbo OL, O'Mara SM. Exercise, but not environmental enrichment, improves learning after kainic acid-induced hippocampal neurodegeneration in association with an increase in brain-derived neurotrophic factor. Behav Brain Res 2005; 159: 21-26.

[42] Ghodrati-Jaldbakhan S, Khalil-Khalili M, Vafaei AA, Miladi-Gorji H, Bandegi AR, Rashidy-Pour A. Effects of different intensities levels of treadmill exercise on cognitive functions and BDNF levels in prefrontal cortex of morphine dependent rats. Koomesh 2016; 17: 669-676.

[43] Alomari Ma, Khabour OF, Alzoubi KH, Alzubi Ma. Forced and voluntary exercises equally improve spatial learning and memory and hippocampal BDNF levels. Behav Brain Res 2013; 247: 34-39.

[44] Vaynman S, Ying Z, Gomez-Pinilla F. Hippocampal BDNF mediates the efficacy of exercise on synaptic plasticity and cognition. Eur J Neurosci 2004; 20: 2580-2590.

[45] Han JG, Zhu H, Chen GD, Chen P, Luo LM, Liu XN, Wang CB. The expression of BDNF and PSD-95 in hippocampal CA1 region of morphine-withdrawn rat with different dependent times. Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban 2008; 39: 253-255.

[46] Eisch AJ, Bolanos CA, de Wit J, Simonak RD, Pudiak CM, Barrot M, et al. Brain-derived neurotrophic factor in the ventral midbrain–nucleus accumbens pathway: a role in depression. Biol Psychiatry 2003; 54: 994-1005.

[47] Lu H, Cheng P-l, Lim BK, Khoshnevisrad N, Poo M-m. Elevated BDNF after cocaine withdrawal facilitates LTP in medial prefrontal cortex by suppressing GABA inhibition. Neuron 2010; 67: 821-833.

[48] 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-Pe24, En82.

[49] Bergami M, Rimondini R, Santi S, Blum R, Götz M, Canossa M. Deletion of TrkB in adult progenitors alters newborn neuron integration into hippocampal circuits and increases anxiety-like behavior. Proc Natl Acad Sci U S A 2008; 105: 15570-15575.

Physical activity alleviates anxiety but not hippocampal BDNF deficits in morphine abstinent rats

Ali Rashidy-Pour (Ph.D), Abbas Ali Vafaei (Ph.D)*, Amin Mokhtari-Zaer (M.Sc), Hossein Miladi-Gorji (Ph.D)
Laboratory of Learning and Memory, Research Center of Physiology, School of Medicine, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

* Corresponding author. +98 2333654170aavaf43@gmail.com
Received: 7 Oct 2016; Accepted: 21 Apr 2018

Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir at 12:08 +0430 on Thursday July 19th 2018

***Introduction**:* The long history of morphine consumption causes anxiety and behavioral disorders. Sport activities can have positive effects, especially via brain-derived neurotrophic factor (BDNF) on the brain. The purpose of this study was to investigate the effects of voluntary and compulsory exercise on anxiety-like behaviors and BDNF levels in hippocampus in morphine-dependent rats.

***Materials and Methods**:* Rats were injected with bi-daily doses (10 mg/kg, at 12 hr intervals) of morphine for 10 days. Following, the rats in voluntary exercise were allowed to freely exercise in a running wheel for 10 days. The rats in the treadmill exercise groups were forced to run on a motorized treadmill for 30 min once a day for 10 days. Then, anxiety profile was tested using elevated plus maze (EPM) and light-dark box (L/D), and hippocampal BDNF was measured.

Results: Morphine abstinent rats showed increased anxiety in both EPM and L/D box and reduced hippocampal BDNF. Enhanced anxiety, but not a decline in hippocampal BDNF was alleviated by both exercise regimens. Moreover, both exercises increased hippocampal BNDF and reduced anxiety in none-morphine treated rats.

Conclusion: This study showed that physical acivity could allivate the anxiety deficits in morphine abstienet rats probably through mechanisms that do not involve hippocampal BDNF. This suggests that physical acivity could be a potential therpeautic method to reduce anxiety disorders during abstience perioid.

***Keywords**:* Exercise, Morphine Dependence, Anxiety, BDNF,