

## بررسی اثرات ورزش ارادی بر شدت علائم قطع مرفین ناشی از نالوکسان در موش‌های سفید آزمایشگاهی

حسین میلادی گرجی<sup>۱،۲</sup> (M.Sc)، علی رشیدی پور<sup>۳\*</sup> (Ph.D)، یعقوب فتح‌اللهی<sup>۱</sup> (Ph.D)، سعید سمنانیان<sup>۱</sup> (Ph.D)، مازیار محمدآخوان<sup>۳</sup> (Ph.D)

۱- دانشگاه تربیت مدرس، دانشکده علوم پزشکی، گروه فیزیولوژی

۲- دانشگاه علوم پزشکی سمنان، مرکز تحقیقات و گروه فیزیولوژی

۳- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، مرکز تحقیقات پوست بیمارستان شهدا، آزمایشگاه آنزیم و پروتئین‌ها

### چکیده

سابقه و هدف: اعتیاد به عنوان یک اختلال مزمن، نیازمند درمان طولانی است. تا کنون، اکثر روش‌های درمانی کم اثر بوده‌اند. هدف این مطالعه بررسی اثر ورزش ارادی بر شدت علائم قطع مرفین در موش‌های سفید آزمایشگاهی بود.

مواد و روش‌ها: موش‌ها به صورت انفرادی در قفس‌های مجهز به چرخ گردان (مخصوص ورزش ارادی) قرار داده شدند و در مدت ۱۰ روز فعالیت ورزشی، هم‌زمان تزریق زیر جلدی مورفین (۱۰ mg/kg) دو بار در روز با فاصله ۱۲ ساعت دریافت کردند. گروه‌های کنترل غیر ورزشی مرتبط، برای این مدت در قفس‌های فاقد چرخ گردان قرار داشتند و مرفین یا سالین دریافت می‌کردند. شدت وابستگی با قطع مورفین و تجویز نالوکسان هیدروکلراید (۲mg/kg) مطابق روش امتیازی تعدیل یافته Gellert-Holtzman بررسی شد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که میزان فعالیت ورزشی (دویدن) دو گروه در مدت ۱۰ روز با هم تفاوت نداشت. علائم ترک شامل تعداد انقباضات شکمی، تعداد wet dog shakes، از دست دادن وزن ۲۴ ساعته و نمره کل قطع مورفین در گروه ورزشی معتاد نسبت به گروه غیر ورزشی معتاد به میزان معنی داری کمتر بود ( $P=0/0001$ ). نتیجه گیری: نتایج این مطالعه نشان داد که فعالیت فیزیکی میزان وابستگی به مرفین را کاهش دهد و از این رو، می‌تواند به عنوان یک روش پاداش طبیعی، جایگزین سایر روش‌های درمانی شود.

واژه‌های کلیدی: مورفین، دویدن ارادی، علائم قطع، نالوکسان، موش سفید آزمایشگاهی

### مقدمه

اعتیاد به مواد مخدر به عنوان یک بیماری روانی در نظر گرفته می‌شود که با مبتلا کردن انسان‌های زیادی هزینه اقتصادی سنگینی به جامعه تحمیل می‌نماید [۱]. مصرف مداوم داروهای مخدر با برانگیختن مکانیسم‌های سازشی، تغییرات

کوتاه مدت و نیز ماندگار در عمل‌کرد نوروها و شبکه‌های عصبی حساس به اوپیوئیدها ایجاد می‌کنند. ایجاد تحمل، وابستگی و حساس شدن نمونه‌هایی از مکانیسم‌های سازشی هستند [۲]. این تغییرات سبب می‌شود که افراد معتاد سال‌ها بعد از قطع مصرف، آسیب‌پذیر بمانند [۱، ۳، ۴، ۵]. این تغییرات

شاخه‌های دندریتی و تعداد وزیکول‌های پیش‌سیناپسی، افزایش LTP، افزایش BDNF و بیان اکثر ژن‌های دخیل در شکل‌پذیری سیناپسی در هیپوکامپ و قشر مغز [۱۵، ۱۶، ۱۷، ۱۸، ۱۹]. مطالعات مختلف نشان می‌دهند که ورزش ارادی با کاهش دادن وسعت آسیب بعد از صدمه مغزی و به تاخیر انداختن شروع بیماری آلزایمر [۲۰] می‌تواند برخی از پیامدهای تخریبی ریختی و رفتاری حاصل از پیری را نیز از بین ببرد [۱۵]. لازم به ذکر است ورزش ارادی در حیوانات ایجاد استرس نمی‌نماید. این نوع ورزش می‌تواند مانع اثرات منفی و یا سطح بالای کورتیکوسترون بر روی پروتئین BDNF شود [۲۱]. معتقدند استرس یک عامل قوی در برانگیخته شدن عود در انسان و بسیاری از مدل‌های حیوانات آزمایشگاهی اعتیاد می‌باشد [۶]. لذا در این مطالعه نقش ورزش ارادی دویدن (voluntary wheel running) بر شدت وابستگی به مورفین در مدل جانوری بررسی گردید، چراکه این نوع ورزش شباهت نزدیک با افرادی دارد که داوطلبانه ورزش می‌کنند چون حیوانات می‌توانند زمان، سرعت و مسافت دویدن را در طول تجربه تنظیم کنند [۲۰].

### مواد و روش‌ها

حیوانات. در این تحقیق از ۲۴ سر موش رت نر نژاد ویستار با وزن ۲۵۰-۲۰۰ گرم استفاده شد. حیوانات در قفس‌های انفرادی مجهز به Running wheel و در یک اتاق با درجه حرارت ثابت (۲۴±۲) و با شرایط مناسب از نظر نور نگهداری شدند و آب و غذای کافی در اختیار آن‌ها قرار می‌گرفت.

روش ایجاد اعتیاد. حیوانات با تزریق زیر جلدی مورفین (۱۰ mg/kg) دو بار در روز با فاصله ۱۲ ساعته به مدت ده روز هم‌زمان با دسترسی آزاد به ورزش ارادی به صورت مزمن وابسته شدند [۱، ۲۲]. موش‌های گروه کنترل هم به صورت مشابه سالیین دریافت نمودند.

انجام ورزش ارادی: تمام موش‌های صحرایی در گروه ورزش ارادی در قفس‌های مجهز به Running wheel با قطر

ماندگار ایجاد شده در مغز و بر هم کنش بین داروهای اویوپیدی و شکل‌پذیری سیناپسی در نواحی مختلف مغزی در ایجاد پدیده عود دارند [۴، ۶].

مطالعات انجام شده نشان می‌دهد که در معرض قرار گرفتن مزمن با مواد مخدر در انسان همانند موش‌ها موجب کاهش خارها و شاخه‌های دندریتی و یا تخریب نورونی در بخش‌های مختلف مغزی می‌شوند [۷، ۸، ۹، ۱۰]. این یافته‌ها نشان‌دهنده اثرات مختلف داروهای مورد سوء مصرف بر مکانیسم شکل‌پذیری سیناپسی ساختارهای عصبی است [۱۰]. پیدا کردن راه‌های موثر برای جلوگیری از تغییرات سیناپسی ناشی از داروهای مخدر، می‌تواند نقش مهمی در درمان و جلوگیری از عود (به عنوان یک مشکل بالینی) آن داشته باشد. متأسفانه به علت عدم شناخت دقیق مکانیسم‌های این بیماری، روش‌های درمان موثر و جلوگیری از ایجاد وابستگی و عود آن، در دسترس نیست. معمولاً درمان‌های موجود اثر بخشی کمی دارند.

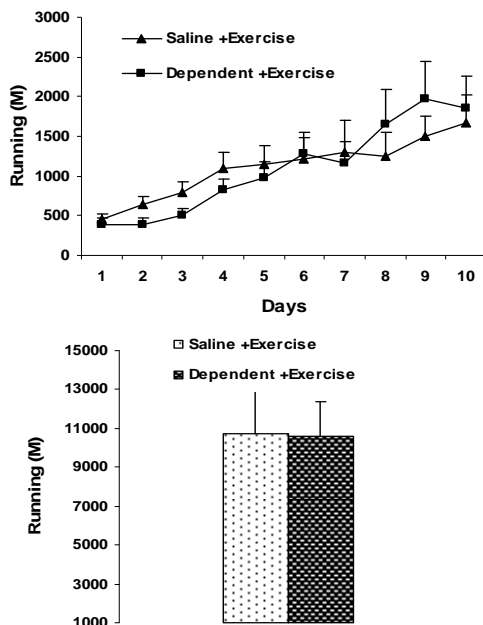
به نظر می‌رسد ورزش یکی از روش‌های موثر و کم هزینه درمان اعتیاد باشد. نتایج یک مطالعه نشان داد رت‌هایی که در طول ورزش دویدن دسترسی آزاد به آب و الکل داشتند الکل کم‌تری را در مقایسه با آب مصرف کردند و در متابولیسم الکل نیز تغییری مشاهده نشد. این یافته نشان داد که اثرات پاداشی الکل با ورزش جایگزین گردید [۱۱]. شواهد زیادی وجود دارد که ورزش ارادی با اثر بر روی سیستم‌های پاداشی، اثرات خودانگیزی (Self-reinforcing) دارد [۱۲]. تجربیات اخیر و یافته‌های بالینی نشان داد که ورزش منظم طولانی مدت می‌تواند سیستم اویوپیدی مرکزی را فعال کند و موجب تحریک رهایش پپتیدهای اویوپیدی درون‌زا و افزایش آستانه درد هم در انسان و هم در جانوران گردد [۱۳، ۱۴]. لذا پیشنهاد شده است ورزش احتمالاً می‌تواند به عنوان یک ابزار مفید در جلوگیری و درمان وابستگی الکلی و دارویی مورد استفاده قرار گیرد [۱۱].

بعضی از مکانیسم‌های مولکولی شناخته شده اثر ورزش ارادی عبارتند از: افزایش نورون‌زایی، رشد خارها و

وزن بدن با استفاده از آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون توکی برای مقایسه دو به دو گروهها انجام گرفت. داده‌های مربوط به نشانه‌های قطع مورفین با استفاده از آزمون  $t$  دانشجویی مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. اختلاف  $P < 0.05$  بین گروه‌های مورد آزمایش از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.

## نتایج

مسافت دویده شده. شکل ۱- الف میزان مسافت دویده شده بین گروه مرفین و گروه کنترل را نشان می‌دهد. آنالیز آماری حاکی از فقدان اثر معنی‌دار گروه‌ها  $[F_{(1,14)}=0.004, P=0.954]$ ، یک اثر معنی‌دار روزها  $[F_{(9,126)}=10.712, P=0.000]$  و فقدان تعامل معنی‌دار بین گروه‌ها و روزها  $[F_{(9,126)}=1.491, P=0.158]$  است. این یافته‌ها نشان می‌دهد که میزان دویدن در روزهای مختلف فرق می‌کند (روند افزایشی دارد) ولی بین گروه‌ها تفاوتی وجود ندارد. میزان کل دویدن در طی ۱۰ روز بین دو گروه تفاوتی ندارد که (شکل ۱- ب) نشان داده شده است.



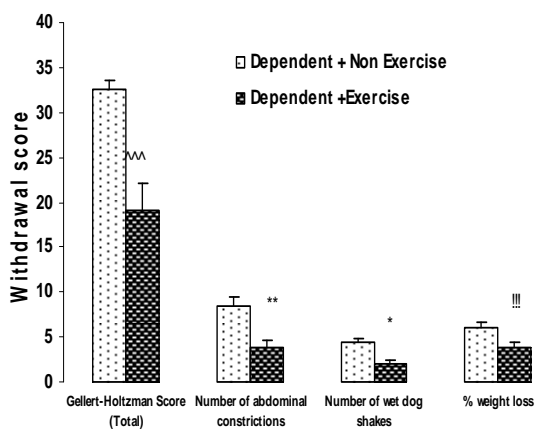
شکل ۱. الف: میانگین  $\pm$  خطای معیار فاصله دویده شده (بر حسب متر) در دو گروه وابسته و غیر وابسته به مورفین در طول ۱۰ روز. ب: میانگین  $\pm$  خطای معیار کل فاصله. برای توضیح بیشتر به متن مراجعه شود. در هر گروه ۸ سر موش قرار داشتند.

۳۴/۵ و پهنای ۹/۵ سانتی‌متر قرار گرفتند که آزادانه در مقابل یک وزنه ۱۰۰ گرمی می‌چرخد که به مدت ۱۰ روز به آن دسترسی آزادانه داشتند. 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 [۲۳]. میزان دویدن بر حسب فاصله (متر) طبق فرمول زیر محاسبه شد:  $D=N \times 2\pi r$  که  $D$  مسافت دویدن،  $N$  تعداد دورهای چرخ گردان در شبانه‌روز،  $r$  همان ۳/۱۴ شعاع چرخ می‌باشد [۲۴].

تمام گروه‌ها به صورت آزادانه به آب و غذا دسترسی داشتند. گروه‌های بدون ورزش (Sedentary) برای این مدت در قفس‌های فاقد Running wheel قرار گرفتند [۲۵]. لازم به ذکر است که در طول فرایند ورزش میزان مصرف آب و غذا و نیز وزن حیوان کنترل گردید.

ارزیابی علایم قطع مورفین و اثر ورزش بر آن. تجویز مزمن مورفین تولید وابستگی فیزیکی و روانی می‌کند. تظاهرات فیزیکی وابستگی (نشانه‌های رفتاری و اوتونومیک) به عنوان قطع حاد مورفین در نظر گرفته می‌شود که شدت آن نمایانگر درجه وابستگی می‌باشد [۲۶، ۲۷، ۲۸]. به منظور بررسی تفاوت شدت وابستگی مورفین در حیوانات ورزش کرده و نکرده، رفتارها و علائم سندرم ترک با تجویز نالوکسان هیدروکلراید (۲mg/kg) به صورت تزریق داخل صفاقی به حیوانات معتاد به مورفین به مدت ۳۰ دقیقه مطابق جدول تعدیل یافته Gellert-Holtzman مشاهده و ثبت شد. امتیاز کل از مجموع امتیازهای به دست آمده از هر رفتار (که در فاکتور وزنی مربوط به خود ضرب می‌شود) محاسبه گردید [۲۶، ۲۷، ۲۸]. هم‌چنین شدت اسهال بر اساس سیستم امتیازبندی و تعدیل یافته (Rasmussen) [۲۹] (نمره صفر فقدان اسهال، ۱ خفیف، ۲ متوسط، ۳ شدید) ثبت گردید.

روش تجزیه و تحلیل اطلاعات. تجزیه و تحلیل داده‌های حاصل از مسافت دویدن در طول ۱۰ روز با استفاده از آنالیز واریانس دوطرفه به روش repeated measures و نیز تغییرات



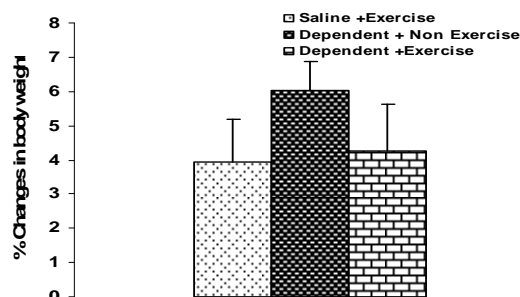
شکل ۳. مقایسه کلی علائم درجه بندی شده قطع حاد مورفین بین دو گروه وابسته به مورفین ورزشی و غیر ورزشی. نتایج به صورت میانگین  $\pm$  میانگین خطای معیار برای ۸ سر موش در هر گروه بیان شده است. نمره کل قطع مورفین (Gellert-Holtzman):  $t_{14} = -4.194, P=0.001$  تعداد انقباضات شکمی:  $t_{14} = -3.8, P=0.002$  تعداد wet dog shakes:  $t_{14} = -7, P=0.000$  از دست دادن وزن ۲۴ ساعته:  $t_{14} = -2.368, P=0.033$

مقایسه نشانه‌های چک شده (در صورت وجود) قطع حاد

مورفین. نشانه‌های لیست شده در جدول ۲ که در مدت ۳۰ دقیقه بعد از تزریق نالوکسان در حیوانات وجود داشت به صورت درصد در هر گروه نشان داده شد. ملاحظه می‌شود بین دو گروه در نشانه‌های چک شده قطع مورفین اختلاف معنی‌داری وجود دارد ( $P < 0.005$ ).

مقایسه تغییرات وزن بدن. همان‌طوری‌که در شکل ۲ مشاهده می‌شود تفاوتی بین دو گروه وابسته به مورفین ورزشی و غیر ورزشی و نیز گروه غیروابسته به مورفین ورزشی در وزن بدن بعد از ۱۰ روز دیده نشد [ $F_{(2,23)}=0.777, P=0.473$ ].

مقایسه کلی علائم قطع حاد مورفین مطابق جدول تعدیل یافته Gellert-Holtzman. همان‌گونه که در شکل ۳ ملاحظه می‌شود بین دو گروه وابسته به مورفین ورزشی و غیر ورزشی در نمره کل قطع مورفین (Gellert-Holtzman) ( $P=0.001$ )، تعداد انقباضات شکمی ( $P=0.002$ )، تعداد wet dog shakes ( $P=0.000$ ) و از دست دادن وزن ۲۴ ساعته ( $P=0.033$ ) تفاوت معنی‌داری وجود دارد.



شکل ۲. مقایسه درصد تغییرات وزن بدن در گروه‌های ورزشی و غیر ورزشی. نتایج به صورت میانگین  $\pm$  میانگین خطای معیار برای ۸ سر موش در هر گروه بیان شده است. اختلاف معنی‌داری بین سه گروه مشاهده نشد.

جدول ۲. جدول مقایسه درصد نشانه‌های چک شده قطع حاد مورفین در بین دو گروه وابسته به مورفین ورزشی و غیر ورزشی

P Value	وابسته ورزشی	وابسته غیر ورزشی	نشانه‌های چک شده قطع مورفین
$t(14) = 2.646, P=0.01$	۵۰٪	۰٪	اسهال (درجه ۱)
$t(14) = 1, P=0.03$	۱۲/۵٪	۰٪	اسهال (درجه ۲)
$t(14) = -3.416, P=0.001$	۳۷/۵٪	۱۰۰٪	اسهال (درجه ۳)
$t(14) = -2.646, P=0.02$	۵۰٪	۱۰۰٪	افتادگی پلک
$t(14) = -1.528, P=0.05$	۳۷/۵٪	۷۵٪	Writhing
$t(14) = -2.646, P=0.02$	۵۰٪	۱۰۰٪	لیسیدن آلت تناسلی
$t(14) = -2.646, P=0.02$	۵۰٪	۱۰۰٪	بی‌قراری

## بحث و نتیجه گیری

یا فته‌های این مطالعه عبارتند از:

۱- مصرف مرفین میزان فعالیت ورزشی (دویدن) را تغییر نمی‌دهد.

۲- ورزش ارادی علائم قطع مرفین (وابستگی) را به میزان قابل توجه‌ای کاهش می‌دهد.

یافته‌های این مطالعه نشان داد که ۲ گروه ورزشی وابسته و غیر وابسته به مرفین تفاوتی در مسافت دویدن نداشتند. به عبارت دیگر، تزریق هم‌زمان مرفین در طی ورزش ارادی تاثیری بر فعالیت حرکتی حیوانات نداشته است. بنابراین، بین فعالیت دویدن و مرفین تزریقی کنش متقابل وجود ندارد. در تایید این یافته در مطالعه‌ای نشان داده شد تجویز هم‌زمان کوکائین و دویدن تاثیری بر فعالیت حرکتی ندارد [۳۰]. همان‌طوری که در شکل ۱- الف ملاحظه شد دویدن موش‌ها در روزهای اول شروع ورزش کم بود و به تدریج زیاد شد و در روز دهم هر دو گروه در حدود ۱۹۰۰-۱۷۰۰ متر دویده بودند. در مطالعه‌ای نشان داده شد افزایش دویدن با تجربه مکرر با اثرات پاداشی همراه بوده و ایجاد یادگیری ابزاری می‌نماید و این نوع یادگیری احتمالاً دویدن را بیش‌تر می‌نماید [۳۱]. مطالعه‌ای دیگر نشان داد که ورزش منظم با افزایش رهایش پپتیدهای اوپیویدی درون‌زا مثل اندورفین در ظرف ۳۰ دقیقه پس از شروع فعالیت موجب تداوم آن حتی با قطع ورزش (تا دو روز پس از قطع دویدن) گردید که همراه با احساس افوریا بوده است [۳۲،۳۳]. اثر پاداشی دویدن به وسیله اوپیویدهای درون‌زا میانجی‌گری می‌شود [۳۴].

یافته دیگر این مطالعه نشان داد که ورزش تاثیری بر وزن بدن و نیز مصرف آب و غذا نداشته است. در تایید این یافته در مطالعات دیگر نیز نشان داده شد دسترسی به دویدن تغییری در مصرف آب [۳۵] و غذا نداشت [۱۱].

از مهم‌ترین یافته‌های این مطالعه این است که ورزش ارادی دویدن موجب تضعیف نشانه‌های قطع در گروه وابسته به مرفین گردید. بنابراین، ورزش ارادی شدت وابستگی به مرفین را کاهش می‌دهد. یافته‌های قبلی نشان داده است هر

دو نوع ورزش ارادی و ترمیم موجب کاهش خودتجویزی کوکائین [۳۰،۳۶]، آمفتامین [۳۵]، مرفین [۳۳] و الکل [۱۱] در حیوانات آزمایشگاهی می‌شوند. این یافته‌ها این فرضیه را حمایت می‌کنند که ورزش احتمالاً یک مداخله‌گر موثری در پیش‌گیری از داروهای مورد سوء مصرف و برنامه‌های درمانی آن به صورت تضمین‌کننده می‌باشد [۳۶].

شواهد زیادی وجود دارد که ورزش ارادی با اثر بر روی سیستم‌های پاداشی، اثرات خودانگیزی دارد و در مدل‌های جانوری موجب ترجیح مکان شرطی شده و تنفر از طعم شرطی شده می‌گردد [۱۲،۳۷]. Lett و همکاران گزارش نمودند تزریق نالوکسان CPP ایجاد شده به وسیله ورزش ارادی را تضعیف می‌کند که حاکی از وساطت اوپیویدهای درونی در اثرات پاداشی ورزش ارادی است [۳۱،۳۴]. پیشنهاد می‌دهد که ورزش تولید تحمل متقاطع با آگونیست اوپیویدی می‌نماید و در این راستا نشان داده شد که ورزش ارادی موجب کاهش پاسخ بی‌دردی به داروهای اوپیویدی مو گردید. در مطالعه دیگر نشان داده شد ورزش ارادی و طولانی مدت و نیز ورزش اجباری ترمیم موجب افزایش پاسخ تنفر به کاپا اوپیوید (اسپرادولین)، خلسه (MDMA یا ۳،۴ متیلن دی اوکسی متآمفتامین) و مرفین در مدل CPP، کاهش پاسخ بی‌دردی مرفین و نیز ایجاد تغییرات عمل‌کردی در سیستم کاپا اوپیویدی گردید. بنابراین احتمالاً فعال شدن مکرر یک مکانیسم اوپیویدی به وسیله دویدن ایجاد تحمل متقاطع با اثر پاداشی مرفین می‌نماید [۳۳،۳۴،۳۸].

مطالعات گذشته نشان داد ورزش فیزیکی می‌تواند موجب کاهش رفتار craving مرفین در موش‌ها گردد. لذا پیشنهاد گردید که در طول ورزش مزمن و طولانی مدت حساسیت به اثرات مرفین و دیگر اوپیویدهای مو کاهش می‌یابد. یک ورزش ۱۲ هفته‌ای موجب کاهش رهایش دوپامین هسته اکومبسن ناشی از MDMA و اثرات پاداشی آن گردید [۳۲]. معتقدند که این کاهش حساسیت نمایان‌گر ایجاد تحمل متقاطع بین رهایش بتاندورفین ناشی از ورزش و تجویز مرفین برونزا و نیز نمایان‌گر تنظیم کاهشی جبرانی گیرنده‌های اوپیویدی در

- [2] Williams JT, Christie MJ. and Manzoni O. Cellular and synaptic adaptations mediating opioid dependence. *Physiol Rev* 2001; 81: 299-343.
- [3] Nestler EJ. Molecular basis of long term plasticity underlying addiction. *Nat Rev Neurosci* 2001; 2: 110-128.
- [4] Nestler EJ. Common molecular and cellular substrates of addiction and memory. *Neurobiol Learn Mem* 2002; 78: 637-647.
- [5] Wolf ME. Addiction: Making the Connection between Behavioral Changes and Neuronal Plasticity in Specific Pathways. *Mol Interv* 2002; 2: 146-157.
- [6] Kauer JA. and Malenka RC. Synaptic plasticity and addiction. *Nat Rev Neurosci* 2007; 8: 844-858.
- [7] Robinson TE. and Kolb B. Structural plasticity associated with exposure to drugs of abuse. *Neuropharmacology* 2004; 47: 33-46.
- [8] Bibb JA. Role of Cdk5 in Neuronal Signaling, Plasticity, and Drug Abuse. *Neurosignals* 2003; 12: 191-199.
- [9] Eisch AJ. and Nestler EJ. To be or not to be: adult neurogenesis and psychiatry. *Clin Neurosci Res* 2002; 2 : 93-108.
- [10] Eisch AJ. and Mandyam CD. Drug Dependence and Addiction, II: Adult Neurogenesis and Drug Abuse. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 426.
- [11] Ehringer MA, Hoft NR. and Zunhammer M. Reduced alcohol consumption in mice with access to a running wheel. *Alcohol* 2009; 43: 443-452.
- [12] Lett BT, Grant VL, Koh MT. and Smith JF. Wheel Running Simultaneously Produces Conditioned Taste Aversion and Conditioned Place Preference in Rats. *Learn Motiv* 2001; 32:129-136.
- [13] Thoren P, Floras JS, Hoffmann P. and Seals DR. Endorphins and exercise: physiological mechanisms and clinical implications. *Med Sci Sports Exerc* 1990; 22: 417-428.
- [14] Koyuncuoglu H, Nurten A, Enginar N, Ozerman B. and Kara I. The effects of different 4-aminopyridine and morphine combinations on the intensity of morphine abstinence. *Pharmacol Res* 2001; 43: 245-250.
- [15] Van Praag H, Shubert T, Zhao C. and Gage FH. Exercise enhances learning and hippocampal neurogenesis in aged mice. *J Neurosci* 2005; 25: 8680-685.
- [16] Gobbo OL. and 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.
- [17] Luo CX, Jiang J, Zhou QG, Zhu XJ, Wang W, Zhang ZJ. and et al. Voluntary exercise-induced neurogenesis in the postschismic dentate gyrus is associated with spatial memory recovery from stroke. *J Neurosci Res* 2007; 85: 1637-1646.
- [18] Lambert TJ, Fernandez SM. and Frick KM. Different types of environmental enrichment have discrepant effects on spatial memory and synaptophysin levels in female mice. *Neurobiol Learn Mem* 2005; 83: 206-216.
- [19] Farmer J, Zhao X, Van Praag H, Wodtke K, Gage FH. and Christife 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.
- [20] Cotman CW. and Engesser-Cesar C. Exercise Enhances and Protects Brain Function. *Exerc Sport Sci Rev* 2002; 30: 75-79.
- [21] Adlard PA. and Cotman CW. Voluntary exercise protects against stress - induced decreases in brain - derived neurotrophic factor protein expression. *Neuroscience* 2004; 124: 985-992.
- [22] Bao G, Kang L, Li H, Li Y, Pu L, Xia P, Ma L. and Pei G. Morphine and heroin differentially modulate In Vivo hippocampal LTP in opiate-dependent rat. *Neuropsychopharmacology* 2007; 32: 1738-1749.
- [23] Vaynman S, Ying Z. and Gomez-Pinilla F. Hippocampal BDNF mediates the efficacy of exercise on synaptic plasticity and cognition. *Eur J Neurosci* 2004; 20: 2580-2590.
- [24] Ebrahimi S, Rashidy-Pour A, Vafaei AA. and 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.
- [25] Akhavan MM, Emami-Abarghoie M, Safari M, Sadighi - Moghaddam B, Vafaei AA, Bandegi AR. and Rashidy - Pour A. Serotonergic and noradrenergic lesions suppress the enhancing

طول ورزش است [۳۹،۳۲]. کاهش حساسیت گیرنده‌های مو اوپیویدی در طول ورزش موجب کاهش ۵-۲ برابری توان مرفین و دیگر اوپیویدها گردید [۳۹].

مطالعه‌ای نشان داد که مدل دویدن ارادی در موش‌ها و احتمالاً ورزش ارادی در انسان ممکن است به عنوان یک پاداش طبیعی، جایگزین کاهش داروهای مورد سوءمصرف باشد [۳۰]. مدارک نوروشیمیایی نشان می‌دهد ورزش همان مسیرهای پاداشی را فعال می‌کند که به وسیله داروهای اعتیادآور فعال می‌شود. ورزش مزمن موجب افزایش مداوم غلظت دوپامین مغزی، تراکم گیرنده D2 و تغییرات جبرانی در پروتئین‌های اتصالی دوپامین می‌گردد. لذا ورزش مزمن با ایجاد تغییرات عمل‌کردی در مسیرهای پاداشی مزولیمبیک و مزوکورتیکال موجب حساسیت کم‌تر موجودات به اثرات تقویت‌کننده مثبت مرفین می‌شود. مطالعه‌ای نشان می‌دهد که ورزش با کاهش انگیزه جستجوگری مواد موجب کاهش خودتجویزی کوکائین می‌شود. در این مطالعه هم‌چنین اشاره شد که ورزش با کم کردن فاکتورهای خطر افسردگی و اضطراب ناشیاز عود (relapse) می‌تواند مانع از عود گردد [۳۶].

به طور کلی، نتایج این مطالعه نشان داد که ورزش ارادی قادر است علائم قطع مرفین و شدت وابستگی به مرفین را کاهش دهد و از این رو، می‌تواند یک روش مناسب برای پیش‌گیری و درمان بیماران وابسته به مواد مخدر باشد.

## تشکر و قدردانی

از دانشگاه تربیت مدرس و شبکه علوم اعصاب ایران و دانشگاه علوم پزشکی سمنان که هزینه این تحقیق را تامین کرده‌اند تشکر و قدردانی می‌شود.

## منابع

- [1] Pu L, Bao GB, Xu NJ, Ma L. and 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.

tolerance and physical dependence. *Psychopharmacology (Berl)* 2003; 168: 426-434.

[33] Hosseini M, Alaei H, Naderi A, Sharifi MR. and Zahed R. Treadmill exercise reduces self-administration of morphine in male rats. *Pathophysiology* 2009; 16: 3-7.

[34] Lett BT, Grant VL. and Koh MT. Naloxone attenuates the conditioned place preference induced by wheel running in rats. *Physiol Behav* 2001; 72: 355-358.

[35] Kanarek RB, Marks-Kaufman R, D'Anci KE. and Przypek J. Exercise attenuates oral intake of amphetamine in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1995; 51: 725-729.

[36] Smith MA, Schmidt KT, Iordanou JC. and Mustroph ML. Aerobic exercise decreases the positive-reinforcing effects of cocaine. *Drug Alcohol Depend* 2008; 98: 129-135.

[37] Eisenstein SA. and Holmes PV. Chronic and voluntary exercise enhances learning of conditioned place preference to morphine in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2007; 86: 607-615.

[38] Smith MA, McClean JM. and Bryant PA. Sensitivity to the effects of a kappa opioid in rats with free access to exercise wheels: differential effects across behavioral measures. *Pharmacol Biochem Behav* 2004; 77: 49-57.

[39] Smith MA. and Lyle MA. Chronic exercise decreases sensitivity to mu opioids in female rats: Correlation with exercise output. *Pharmacol Biochem Behav* 2006; 85: 12-22.

effect of maternal exercise during pregnancy on learning and memory in rat pups. *Neuroscience* 2008; 151:1173-1183.

[26] Gellert VF. and 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.

[27] Skelton KH, Oren D, Gutman DA, Easterling K, Holtzman SG, Nemeroff CB. and Owens MJ. The CRF1 receptor antagonist, R121919, attenuates the severity of precipitated morphine withdrawal. *Eur J Pharmacol* 2007; 571: 17-24.

[28] Broseta I, Rodriguez-Arias M, Stinus L. and Minarro J. Ethological analysis of morphine withdrawal with different dependence programs in male mice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002; 26: 335-347.

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

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

[31] Lett BT, Grant VL, Koh MT. and Flynn G. Prior experience with wheel running produces cross-tolerance to the rewarding effect of morphine. *Pharmacol Biochem Behav* 2002; 72: 101-105.

[32] Smith MA. and Yancey DL. Sensitivity to the effects of opioids in rats with free access to exercise wheels: m-opioid

## Effects of voluntary exercise on severity of naloxone precipitated morphine withdrawal signs in rats

Hossein Miladi Gorji (M.Sc)<sup>1,2</sup>, Ali Rashidy-Pour (Ph.D)<sup>\*2</sup>, Yaghoub Fathollahi (Ph.D)<sup>1</sup>, Saeed Semnianian (Ph.D)<sup>1</sup>, Maziar Mohammad Akhavan (Ph.D)<sup>3</sup>

1 - Dept. of Physiology, School of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

2- Research Center and Dept. of Physiology, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

3 - Enzyme laboratory, Skin research center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

(Received: 6 Jun 2010 Accepted: 20 Jul 2010)

**Introduction:** Addiction is a chronic disorder that requires long-term drug treatments. However, the most drug treatments programs have limited success. The aim of the present study was to investigate the effects of voluntary exercise on naloxone-precipitated morphine withdrawal signs in rats.

**Materials and Methods:** All rats were individually housed in cages with a free access to a running wheel and received subcutaneous injection of saline or morphine (10 mg/kg) twice per day at 12 hr intervals for 10 days. Non-runner groups were confined to the similar cages with no access to the wheels, but treated by morphine or saline. Morphine dependent intensity was examined by acute morphine withdrawal and naloxone injection (2 mg/kg, IP) according to a modified version of the Gellert–Holtzman scale.

**Results:** The results showed that there was no significant differences between control and morphine treated groups in running rates for a period of 10 days, indicating no effect of morphine on running activity. Withdrawal signs including abdominal contractions, wet dog shakes, weight loss (24h) and overall Gellert–Holtzman score were significantly lower in the exercising morphine treated rats as compared with non-exercising control rats ( $P= 0.0001$ ).

**Conclusion:** Our findings indicated that the physical activity diminishes severity of dependency on morphine. Thus, it could be a potential natural reward method for substituting with the others of care methods.

**Keywords:** Morphine, Voluntary wheel-running, Withdrawal signs, Naloxone, Rat

\* Corresponding author: Fax: +98 98 231 3354186; Tel: +98 98 231 3354186  
rashidy-pour@sem-ums.ac.ir