

اثر اجباری ترینمیل - اثر القای وابستگی - مورفین - نشانه‌های وابستگی فیزیکی - روانی - موش‌های صحرایی - 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: اثبات قبلی نشان داده که ورزش اختیاری وابستگی فیزیکی - روانی - اجباری - قطع مورفین کاهش می‌دهد. البته حاضر بررسی اثر اجباری ترینمیل - القای وابستگی - مورفین - روی نشانه‌های وابستگی - مورفین به نشانه‌های رفتار شبه اضطرابی می‌باشد.

روش: موش‌ها به مدت ۷ - فعالیت ورزشی ترینمیل نیم - هفته، هم - ان تزریق زیر - حلدی - مورفین - ۲ - ۴ - ۶ - ۱۶ - ۲۶ - ۳۶ - ۴۶ - ۵۶ - ۶۴ mg/kg (یک - روز دریاقت - ۲ - روز هفتم، ۲ - مورفین - ۵۶ mg/kg - ۱ - اضطراب ارزیابی - در روز نهم نیز ۲ - بعد از تزریق - مورفین - ۵۶ mg/kg - تزریق - ۱/۴ mg/kg - به - داخل - سفاقی - وابستگی فیزیکی - Gellert-Holtzman مدل ارزیابی گردید.

افته‌ها: نشان داد که نشانه‌های وابستگی - ندی - نشانه‌ها - ۱۰۰٪ - درصد از دست دادن وزن و کل Gellert-Holtzman - هم چنین نشانه‌های - مثل اسپهال، بی‌قراری، - ۱۰۰٪ - در موش‌های - به مورفین - با ترینمیل - کم‌تری - گروه غیر - نده - دارند. هم چنین نتایج نشان داد که - ۱۰۰٪ - زمان ماندن در بازوی - وابسته به مورفین - با ترینمیل بیش‌تر - وابسته به - رفرین غیر - نده - است.

نتیجه‌گیری: یافته‌های این مطالعه نشان داد که ورزش اجباری ترینمیل - القای وابستگی - مورفین - شباهت - رفتاری - اضطرابی - ورزش اجباری ترینمیل نیز - اند - دیگر - ورزش - از نتایج رفتاری فیزیکی - روانی - وابستگی - مورفین - کاهش - دهد.

اژه‌ها - کلیدی: وابستگی - ورزش اجباری ترینمیل - اضطراب - 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 تحریک پذیری 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 تردمیل اثر حاد ضد پانیک و ضد اضطرابی داشته است [۱۵]. لذا با توجه این‌که ورزش تردمیل در کوتاه‌مدت (۱۰ روزه) قبل از تجویز مورفین موجب بهبود نقایص شناختی گردید [۱۰]. هم‌چنین اثر ورزش تردمیل کوتاه‌مدت قبل از تزریق مورفین روزانه بر ارزیابی شدت وابستگی انجام نشد، لذا در این مطالعه نقش ورزش اجباری تردمیل 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

گه: ۱۰ 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.

یوه: ۱۰ وابستگی به مورفین: در این پژوهش جهت القای وابستگی به مورفین تزریق زیر جلدی مورفین با دوز افزایشی به صورت 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 به صورت مشابه سالیین دریافت نمودند. پودر مورفین سولفات قابل حل در سرم فیزیولوژی از شرکت تماد، کشور ایران (Temad Company, Iran) تهیه شد.

۰۰ زش: ۱۰ احباری ملام: ۱۰ ماده از تردمیل:

دستگاه تردمیل 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 تردمیل ۱۱ و ۳۰ روزه برای ۹۰ دقیقه در روز موجب کاهش خودتجویزی مورفین [۹]، و هم‌چنین ورزش تردمیل ۱۰ روزه برای ۶۰ دقیقه در روز موجب بهبود یادگیری و حافظه به‌دنبال تجویز مورفین [۱۰] گردید. هم‌چنین ورزش تردمیل 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 تردمیل 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 تردمیل (۷ روزه) در شرایط وابسته به مورفین مطالعه‌ای یافت نشده است. ولیکن در مطالعاتی ورزش تردمیل 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 تردمیل حاد در رت‌های تمرین کرده در روز پنجم موجب افزایش سنتز و متابولیسم سروتونین مغزی گردید [۱۴]. در مطالعه‌ای انسانی نیز ورزش حاد ۳۰

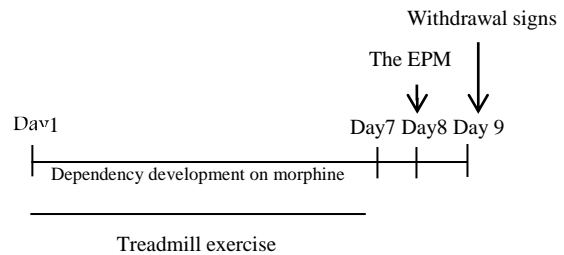
روش ارزیابی از دستگاہ ماز (Elevated Plus Maze): شکل مرتفع (Elevated Plus Maze): دستگاہ ماز بعلاوہای شکل مرتفع (EPM) از چوب ساخته شده است و شامل دو بازوی باز (هر یک ۵۰×۱۰ سانتیمتر همراه با یک لبه ۵ میلی‌متری) و دو بازوی بسته (هر یک ۵۰×۱۰×۴۰ سانتی‌متر) و یک کفہ مرکزی (۱۰×۱۰ سانتی‌متر) به طوری کہ بازوہای 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 جداگانہ، ۵ دقیقه قبل از آزمایش در جعبه‌ای با دیوارہای مشکی از جنس پلکسی‌گلاس به ابعاد ۱۰×۴۰×۳۰ سانتی‌متر به منظور افزایش فعالیت جستجوگرانہ حیوان قرار گرفتند. سپس برای سنجش سطح اضطراب، حیوان در ماز بعلاوہای مرتفع (در قسمت کفہ و رو بہ بازوی باز) قرار داده شدہ و سپس بہ مدت ۵ دقیقه در ماز (در بخش کفہ و رو بہ بازوی باز) قرار داده شد و شاخص‌های استاندارد ارزیابی اضطراب از طریق مشاهده آن‌ها بررسی و ثبت گردید. افزایش ورود بہ بازوی باز و افزایش مدت زمان سپری شدہ در بازوی باز و یا بالعکس آن در بازوی بسته کاهش سطح اضطراب موش تلقی گردید. همچنین قضاوت در مورد اختلاف معنی‌داری سطح اضطراب بہ این صورت است کہ اگر ہم‌زمان هر دو شاخص (ورود بہ بازوی باز و بسته و مدت سپری شدہ در آن‌ها) در یک راستا افزایش یا کاهش یابد و حداقل یکی از آن‌ها تفاوت معنی‌داری با گروه کنترل داشته باشد، بہ عنوان تغییر معنی‌داری سطح اضطراب تلقی شد. با توجہ بہ این کہ حیوانات ترس ذاتی بہ مکان‌های باز دارند لذا EPM مدل مناسبی برای ارزیابی سطح اضطراب جواندگان می‌باشد [۲۰، ۳] (شکل ۱).

دویدن روی تردمیل و کاهش استرس بہ مدت نیم ساعت تمرین داده شد و حیواناتی کہ مقاومت کردہ و قادر بہ انجام ورزش نبودند حذف شدند. سپس در طول القای ۷ روزہ وابستگی بہ مورفین بلافاصلہ بعد از تزریق روزانہ مورفین پروتوکل ورزش با شدت ملایم تردمیل بہ مدت نیم ساعت اجرا شد. بدین صورت کہ 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 درجہ و بدون القای شوک الکتریکی بہ روش دویدن اجباری ورزش داده شد [۱۸، ۱۷] (نمودار ۱). با توجہ بہ این کہ در مطالعات قبلی ورزش کوتاه‌مدت تردمیل بہ صورت حاد و نیز ۵ روزہ اثرات ضد اضطرابی و افسردگی داشته است [۱۳، ۱۴، ۱۵]، لذا در این مطالعه با در نظر گرفتن طول دورہ وابستگی بہ مورفین اثر ۷ روزہ ورزش تردمیل مورد بررسی قرار گرفت.

۱- ارزیابی وابستگی: بہ منظور بررسی تفاوت شدت وابستگی بہ مورفین در حیوانات ورزش کردہ و ورزش نکردہ در روز نهم، دو ساعت بعد از آخرین تزریق مورفین (۵۶ میلی‌گرم بہ ازای هر کیلوگرم وزن بدن) بدون ورزش تردمیل بہ حیوانات وابستہ بہ مورفین، رفتارها و علائم جسمی سندرم ترک با تجویز نالوکسان هیدروکلراید (۰/۴ mg/kg) بہ صورت تزریق داخل صفاقی بہ مدت ۳۰ دقیقه مطابق جدول تعدیل یافته Gellert-Holtzman مشاهده و ثبت شد کہ مدل خوبی برای ارزیابی شدت وابستگی بہ مورفین می‌باشد [۱۹]. در این مدل دو سری نشانه‌های رفتاری و اوتونومیک درجہ‌بندی شدہ (بر حسب تعداد وقوع) و چک شدہ (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 بہ دست آمدہ از هر رفتار (کہ در نمرہ امتیاز مربوط بہ خود ضرب می‌شود) محاسبہ گردید. وزن بدن هر حیوان قبل و یک ساعت بعد از تزریق نالوکسان اندازه‌گیری شد [۳، ۴] (شکل ۱).

دونده با تردیمیل کم‌تر از موش‌های وابسته به مورفین ($P=0/0001$, $t_{13}=4/7$) در موش‌های وابسته به مورفین دونده است (شکل ۲). در حالی که تفاوت معنی‌داری در تعداد پرش بین دو گروه مشاهده نشد.



شکل ۱. جدول زمانی آزمایشات

% وابسته به مورفین		نشانه‌های 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	بی‌قراری

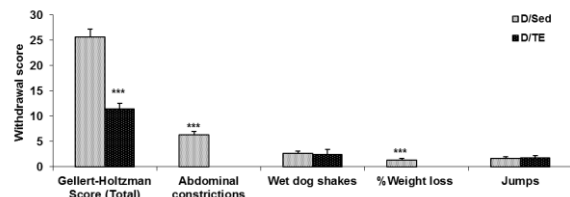
جدول ۱. نشانه‌های لیست شده که در مدت ۳۰ دقیقه بعد از تزریق نالوکسان در حیوانات وجود داشت به صورت درصد در هر گروه نشان داده شد. ملاحظه می‌شود بین دو گروه در برخی از نشانه‌های چک شده قطع مورفین شامل اسهال، دندان‌قروچه و بی‌قراری اختلاف معنی‌داری وجود دارد. $P^a = 0.004$, $P^b = 0.016$, $P^c = 0.001$ vs D/Sed group.

در جدول ۱ با استفاده از آنالیز آماری من‌ویتنی نشان داده شد که نشانه‌های چک شده در موش‌های وابسته به مورفین دونده با تردیمیل شامل اسهال ($P=0/004$, $U=7$)، دندان‌قروچه ($P=0/016$, $U=12$) و بی‌قراری ($P=0/001$, $U=3/5$)، مورفین غیر دونده برخوردارند. هیچ تغییرات معنی‌داری در نشانه‌های دیگر قطع مورفین شامل به خود پیچیدن، افتادگی پلک و لیسیدن آلت تناسلی در بین دو گروه مشاهده نشد.

نتایج در ماز بعلاوه‌ای 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 معنی‌داری گروه‌ها بوده و آنالیز متعاقب توکی نشان داد که گروه وابسته به مورفین غیر دونده تعداد ورود بیش‌تری را در بازوی بسته

نتایج

تجزیه و تحلیل داده‌های مربوط به نشانه‌های درجه‌بندی شده قطع مورفین به علت توزیع نرمال از آزمون t مستقل و نشانه‌های چک شده با استفاده از آزمون من‌ویتنی مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. هم‌چنین ارزیابی سطح اضطراب با استفاده از آنالیز واریانس یک طرفه و به‌دنبال آن آزمون توکی برای مقایسه دو به دو گروه‌ها انجام گرفت. اختلاف $P < 0/05$ بین گروه‌های مورد آزمایش از نظر آماری معنی‌دار



در نظر گرفته شد.

شکل ۲. این شکل نمره مربوط به نشانه‌های درجه‌بندی شده قطع مورفین در طول ۳۰ دقیقه مشاهده را نشان می‌دهد. نمره کل شدت قطع در مدل Gellert-Holtzman با استفاده از فاکتورهای وزنی مناسب محاسبه گردید. ورزش تردیمیل موجب کاهش معنی‌داری در نشانه‌های درجه‌بندی شده قطع مورفین ناشی از نالوکسان شامل نشانه‌های کل، تعداد انقباضات شکمی و از دست دادن وزن بدن گردید. نتایج به صورت $Mean \pm SEM$ برای هر گروه ارائه شده است. $***P = 0.0001$, vs D/Sed group.

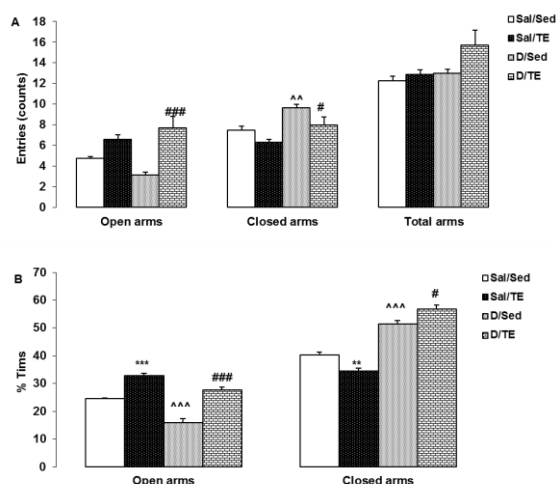
آنالیز آماری نشان داد که نمره کل شدت قطع در مدل Gellert-Holtzman در موش‌های وابسته به مورفین دونده با تردیمیل کم‌تر از موش‌های وابسته به مورفین غیر دونده است ($P=0/0001$, $T_{13}=7/4$). هم‌چنین در بین نشانه‌های درجه‌بندی شده قطع مورفین مثل تعداد انقباضات شکمی ($P=0/0001$, $T_{13}=9/08$) و از دست دادن وزن بدن

را نسبت به گروه سالینی غیر دونده داشتند. در حالی که گروه وابسته به مورفین دونده 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 دونده 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 موش های صحرائی کاهش می دهد. این یافته منطبق با یافته های قبلی ما است که ورزش ارادی دویدن با چرخ دوار [۸،۳] و تمرینات منظم شنا [۴] میزان وابستگی به مورفین را کاهش می دهد. در مطالعات قبلی ما روند تکامل وابستگی به مورفین با دوز ثابت مورفین ۱۰ میلی گرم 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 می باشد. 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. هم چنین ما مشاهده کردیم که برخی از نشانه های قطع مورفین به دنبال نالوکسان از جمله لیسیدن آلت تناسلی، وضعیت به خود پیچیدن و افتادگی پلک در موش های وابسته به مورفین ورزش کرده با تردمیل کاهش پیدا نکرد که احتمالاً نشان دهنده طول دوره کوتاه ورزش و یا نوع ورزش بوده است. مکانیسم های نورویبولژیکی کاهش شدت وابستگی به دنبال ورزش تردمیل معلوم نیست. این یافته ها نشان می دهد که ورزش اختیاری و یا اجباری همان مسیرهای پاداش را فعال می کند که با مورفین و دیگر داروهای اعتیادآور فعال می شود و ممکن است با ایجاد تغییرات عمل کردی در مسیرهای پاداش موجب حساسیت کم تر موجودات به اثرات تقویت کننده مثبت مورفین گردد [۲۱،۹]. هم چنین احتمال می رود ورزش تردمیل نیز با افزایش بیان BDNF و گیرنده

نسبت به گروه سالینی غیر دونده داشتند ($P=0/008$). هم چنین گروه وابسته به مورفین دونده 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 دونده را نشان دادند. تعداد کل ورود در بازوهای باز و بسته در ماز بعلاوه ای شکل مرتفع در بین گروه ها اختلاف معنی داری نداشت.



شکل ۳. A: تعداد ورود به بازوهای باز و بسته را نشان می دهد. B: درصد مدت زمان ماندن در بازوهای باز و بسته را نشان می دهد. نمودار نشان دهنده اثر ضد اضطرابی ورزش تردمیل در موش های 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.

هم چنین 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 ($F_{2,26}=66/42$ $P=0/0001$) بوده و آنالیز متعاقب توکی نشان داد که گروه سالینی دونده 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 دونده سالینی داشتند. هم چنین گروه وابسته به مورفین غیر دونده 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 تردمیل 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 تردمیل 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 اوبیویدهای 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 تردمیل 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 تردمیل 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 تردمیل 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 تردمیل 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 تردمیل اثر حاد ضد پانیک و ضد اضطرابی داشته است [۱۵]. احتمال می‌رود ورزش تردمیل 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, Semnani 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.