

اثرات ورزش منظم شنا بر شدت علائم مورفین ناشی از نالوکسان در موش‌های بزرگ سفید آزمایشگاهی

عاطفه فدایی^۱، دکتر حسین میلادی گرجی^{۲،۳}، دکتر شاهرخ مکوند حسینی^۴

نویسنده‌ی مسوول: سمنان، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، مرکز تحقیقات فیزیولوژی mmiladi331@yahoo.com

دریافت: ۹۱/۱۲/۵ پذیرش: ۹۲/۳/۲۷

چکیده

زمینه و هدف: 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. مطالعات قبلی نشان داده‌اند که ورزش حساسیت اثرات پاداشی مورفین را در موش صحرایی کاهش می‌دهد. هدف مطالعه‌ی حاضر بررسی اثرات ورزش منظم شنا بر روی نشانه‌های قطع مورفین به دنبال مصرف نالوکسان در موش صحرایی بود.

روش بررسی: در پژوهش حاضر ۱۶ سر موش به دو گروه کنترل و آزمایش تقسیم شدند. موش‌ها به مدت ۱۴ روز فعالیت ورزشی شنا، هم‌زمان تزریق زیر جلدی مورفین (۱۰ میلی گرم در کیلوگرم) دو بار در روز با فاصله‌ی ۱۲ ساعته دریافت کردند. تمرین ورزشی شنا با ۴۵ دقیقه در روز و ۵ روز در هفته به مدت ۲ هفته انجام گرفت. در روز ۱۵ با تجویز نالوکسان هیدروکلراید (۲ میلی گرم در کیلوگرم) به صورت داخل صفاقی ۲ ساعت بعد از آخرین تزریق مورفین به دو گروه شناگر و شنا نکرده شدت وابستگی فیزیکی مطابق مدل Gellert-Holtzman ارزیابی گردید. یافته‌ها: نتایج نشان داد که نشانه‌های درجه بندی شده در موش‌های وابسته به مورفین شناگر مثل تعداد انقباضات شکمی ($P < 0.0001$)، یافته‌ها: نتایج نشان داد که نشانه‌های درجه بندی شده در موش‌های وابسته به مورفین شناگر مثل تعداد انقباضات شکمی ($P < 0.0001$)، Wet Dog Shakes ($P = 0.005$)، پرش ($P = 0.002$) و نمره‌ی کل Gellert-Holtzman ($P < 0.0001$) کمتر از موش‌های وابسته به مورفین شنا نکرده بود. همچنین نشانه‌های چک شده در موش‌های وابسته به مورفین شناگر مثل راست شدن یا لیسیدن آلت تناسلی ($P = 0.005$)، اسهال ($P = 0.025$)، ۴۰ درصد، به خود پیچیدن ($P = 0.025$)، ۵۰ درصد) نسبت به گروه شنا نکرده از شدت کمتری برخوردار بودند.

نتیجه‌گیری: این مطالعه نشان داد که ورزش منظم شنا موجب کاهش شدت وابستگی به مورفین در موش صحرایی می‌شود.

واژگان کلیدی: مورفین، ورزش منظم شنا، شدت وابستگی، نالوکسان، موش صحرایی

مقدمه

امروزه از داروهای اپیوئیدی مانند مورفین در درجه‌ی اول به عنوان یک مسکن (Analgesics) استفاده می‌شود، تحمل و وابستگی دو مشکل اصلی مرتبط با این داروها هستند که اثربخشی و استفاده از آنها را محدود می‌نمایند (۱). مصرف مداوم مواد مخدر با برانگیختن مکانیسم‌های سازشی، تغییرات کوتاه مدت و نیز ماندگار در عملکرد نورون‌ها

۱- کارشناس ارشد روانشناسی بالینی، دانشکده‌ی روانشناسی و علوم تربیتی مهدیشهر، دانشگاه سمنان

۲- دکترای تخصصی فیزیولوژی، استادیار دانشگاه علوم پزشکی سمنان، مرکز تحقیقات فیزیولوژی

۳- دکترای تخصصی فیزیولوژی، استادیار دانشگاه علوم پزشکی سمنان، دانشکده پزشکی، دپارتمان فیزیولوژی

۴- دکترای تخصصی روانشناسی بالینی، دانشیار دانشگاه سمنان، دانشکده روانشناسی و علوم تربیتی مهدیشهر، سمنان

۲۲۰ تا ۲۵۰ گرم از موسسه سرم‌سازی رازی خریداری شده در سال ۱۳۹۱ در آزمایشگاه تجربی دانشکده‌ی روان‌شناسی مهدیشهر دانشگاه سمنان انجام گردید. حیوانات در یک اتاق با درجه‌ی حرارت ثابت 24 ± 2 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 گرفت.

شیوه‌ی القای وابستگی به مورفین: در این پژوهش جهت القای وابستگی به مورفین تزریق زیر جلدی مورفین (۱۰ میلی‌گرم در کیلوگرم) دو بار در روز با فاصله‌ی ۱۲ ساعته به مدت ۱۴ روز انجام گردید. موش‌های گروه کنترل هم به‌صورت مشابه سالین دریافت نمودند (۶ و ۴). پودر مورفین سولفات قابل حل در سرم فیزیولوژی از شرکت تماد، کشور ایران (Temad Company, Iran) تهیه شد.

تمرینات ورزشی منظم شنا: جهت کاهش دادن استرس ناشی از آب بدون افزایش تغییرات فیزیولوژیکی به‌دنبال تمرینات فیزیکی، همه موش‌ها قبل از شروع تجربه در یک دوره‌ی ۴ روزه با آب سازش پیدا کردند. روز اول موش داخل مخزن حاوی آب کم عمق به مدت ۵ دقیقه جهت ایستادن قرار گرفت، در روز دوم آب به اندازه بالاتر از سر حیوان ریخته شد و موش‌ها به مدت ۵ دقیقه شنا کرد. روز سوم آب به اندازه‌ی کافی ریخته شد و موش‌ها به مدت ۵ دقیقه شنا نموده، در روز چهارم در مخزن حاوی آب کافی به مدت ۱۵ دقیقه شنا کردند. دمای آب در تمامی روزهای تجربه و سازش 31 ± 1 درجه‌ی سانتی‌گراد بود. در این دوره ۴ روزه سازش، مورفین تزریق نگردید. موش‌های هر گروه همزمان در داخل حوضچه شنا با قطر ۱۴۰ سانتی‌متر و ارتفاع ۵۵ سانتی‌متر رها شدند. تمرین منظم ورزشی شنا با ۴۵ دقیقه در روز و ۵ روز در هفته به مدت ۲ هفته انجام گردید (۱۱). موش‌ها به‌صورت دوره‌ای هر ۳ روز یک روز استراحت می‌نمودند. در این مطالعه همزمان با تجویز مزمن مورفین، موش‌ها به مدت ۱۴ روز تحت تمرین منظم شنا قرار گرفتند.

و شبکه‌های عصبی حساس به اوپیوئیدها ایجاد می‌کنند. ایجاد تحمل، وابستگی و حساس شدن نمونه‌هایی از مکانیسم‌های سازشی هستند (۲). وابستگی به مورفین دارای دو بعد جسمی و روحی است که مشخصه‌ی آن سندرم محرومیت پس از قطع سریع مواد می‌باشد و با علائمی مانند دردهای عضلانی، تحریک‌پذیری عصبی، اضطراب و اسهال همراه است، که فرایند ترک را مشکل می‌سازد (۳). اعتیاد با خطر طولانی مدت و پایدار عود مشخص می‌گردد (۵ و ۴). معمولاً درمان‌های موجود اثر بخشی کمی دارند. لذا پیدا کردن راه‌های موثر برای جلوگیری از تغییرات سیناپسی ناشی از داروهای مخدر، می‌تواند نقش مهمی در درمان و جلوگیری از عود آن (به عنوان یک مشکل بالینی) 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. به نظر می‌رسد یکی از روش‌های موثر و کم هزینه‌ی درمان اعتیاد ورزش باشد. یافته‌های قبلی ما نشان داد که ورزش اختیاری در مدل چرخ دوار میزان وابستگی به مورفین را کاهش می‌دهد (۶). در مطالعه‌ی دیگر ورزش تردمیل باعث کاهش علائم وابستگی در حیوانات معتاد شده است (۷). همچنین تمرین هوازی شنا در مدت ۸ هفته علاوه بر موش‌های سالم اثرات ضددردی در موش‌هایی وابسته به مورفین متعاقب سندرم ترک داشته است (۸). ورزش شنا علاوه بر بهبود عملکردهای شناختی در موش (۹) موجب کاهش پاسخ گیرنده‌ی درد به استیک اسید در مدل‌های درد احشایی حاد گردید (۱۰). لذا در این مطالعه نقش ورزش منظم شنا بر شدت وابستگی به مورفین به‌دنبال تزریق نالوکسان در موش صحرایی بررسی گردید.

روش بررسی

نگه‌داری حیوانات: این مطالعه‌ی تجربی روی ۱۶ سر موش سفید بزرگ آزمایشگاهی با نژاد ویستار با وزن

ارزیابی شدت وابستگی؛ به منظور بررسی تفاوت شدت وابستگی به مورفین در حیوانات شناگر و شنا نکرده در روز ۱۵، دو ساعت بعد از آخرین تزریق مورفین به حیوانات معتاد به مورفین، رفتارها و علائم سندرم ترک با تجویز نالوکسان هیدروکلراید (۲ میلی گرم در کیلوگرم) به صورت تزریق داخل صفاقی به مدت ۳۰ دقیقه مطابق جدول تعدیل یافته Gellert-Holtzman مشاهده و ثبت شد (جدول ۱). در

این مدل دو سری نشانه‌های رفتاری و اوتونومیک درجه‌بندی شده (بر حسب تعداد وقوع) و check شده (اگر نشانه‌ی 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 به‌دست آمده از هر رفتار (که در نمره‌ی امتیاز مربوط به خود ضرب شد) محاسبه گردید (۱۳ و ۱۲، ۶).

جدول ۱؛ نحوه‌ی درجه بندی علائم قطع مورفین بر طبق جدول تعدیل یافته Gellert- Holtzman

علائم	فاکتور وزنی
علائم درجه بندی شده	
از دست دادن وزن (هر ۱٪ از دست دادن وزن)	۱
تعداد پرش	
۱-۴	۱
۵-۹	۲
>۱۰	۳
تعداد انقباضات شکمی	
تعداد تکان سگ خیس	
۱-۲	۲
>۳	۴
نشانه‌های چک شده	
اسهال	۲
دندان ساییدن	۲
افتادگی پلک	۲
یه خود پیچیدن	۳
لیسیدن آلت تناسلی	۳
بی‌قراری	۳

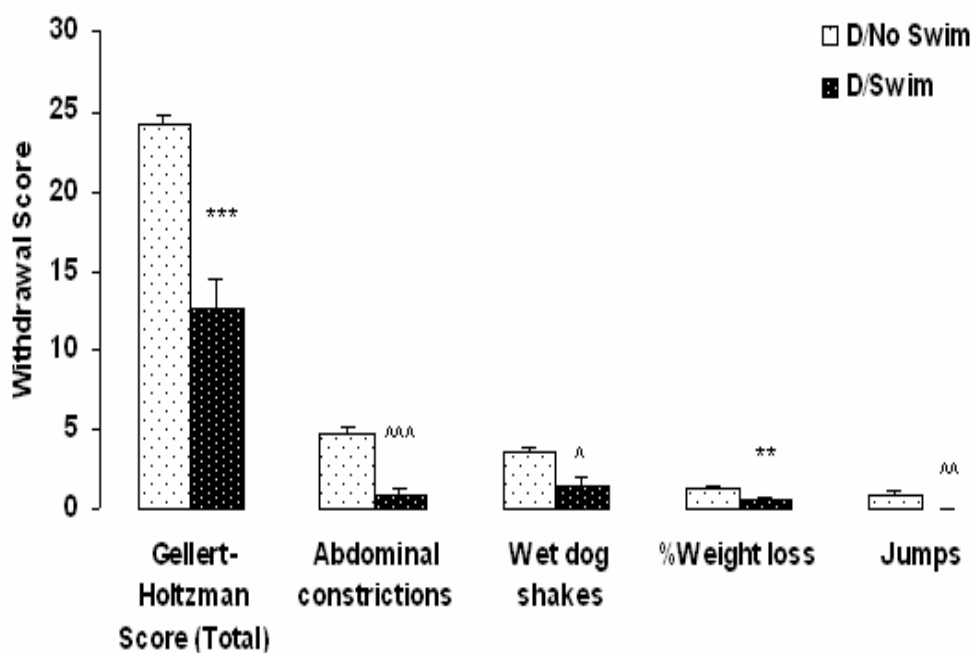
- روش تجزیه و تحلیل اطلاعات: تجزیه و تحلیل داده‌های مربوط به نشانه‌های درجه‌بندی شده قطع مورفین به علت توزیع نرمال از آزمون t مستقل و نشانه‌های

چک شده با استفاده از آزمون من ویتنی مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. اختلاف $P < 0.05$ بین گروه‌های مورد آزمایش از نظر آماری معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

تجزیه و تحلیل آماری t مستقل در نمره‌ی کل قطع مورفین (Gellert-Holtzman) نشان داد که موش‌های وابسته به مورفین شناگر نمره‌ی کل قطع پایین‌تری نسبت به موش‌های وابسته به مورفین شنا نکرده داشتند ($T_{12}=6/042, P<0/0001$) (نمودار ۱). همانطوری که در نمودار ۱ مشاهده می‌شود نشانه‌های درجه‌بندی شده

در موش‌های وابسته به مورفین شناگر مانند انقباضات شکمی ($T_{12}=5/88, P<0/0001$)، Wet Dog Shakes ($T_{12}=3/347, P<0/005$) کاهش وزن ۲۴ ساعته ($T_{12}=4/07, P<0/001$) و نیز تعداد پرش کمتر از موش‌های وابسته به مورفین شنا نکرده است.



نمودار ۱: اثر شنا بر نشانه‌های درجه‌بندی شده قطع مورفین ناشی از نالوکسان

جدول ۲: نشانه‌های چک شده قطع مورفین در بین موش‌های وابسته به مورفین شنا نکرده و شناگر بدنبال تزریق نالوکسان

نشانه‌های قطع مورفین	وابسته به مورفین بدون شنا	وابسته به مورفین شنا کرده
اسهال	%۸۰	%۴۰ *
افتادگی پلک	%۱۰۰	%۱۰۰
به خود پیچیدن	%۱۰۰	%۵۰ ^۸
لیسیدن آلت تناسلی	%۱۰۰	%۶۲/۵ &
دندان قروچه	%۱۰۰	%۱۰۰
بی قراری	%۶۲/۵	%۵۰

جدول ۲ نشان می‌دهد نشانه‌های چک شده در موش‌های وابسته به مورفین شناگر مثل اسهال ($P=0/0.25$)، به خود پیچیدن ($P=0/0.25$)، راست شدن یا لیسیدن آلت تناسلی ($P=0/0.2$)، از شدت کمتری نسبت به موش‌های وابسته به مورفین شنا نکرده برخوردارند. هیچ تغییرات معنی‌داری در دندان قروچه، افتادگی پلک، و بیقراری در بین دو گروه دیده نشد. نشانه‌های چک شده قطع مورفین در صورت وجود در طول ۳۰ دقیقه مشاهده تبدیل به درصد موش‌های هر گروه شد. ورزش ارادی موجب کاهش معنی‌داری در نشانه‌های چک شده قطع مورفین ناشی از نالوکسان گردید. نمودار یک نمره‌ی مربوط به نشانه‌های درجه‌بندی شده قطع مورفین شامل درصد از دست دادن وزن ۲۴ ساعته، تعداد انقباضات شکمی و تعداد Wet Dog Shakes و تعداد پرش شمارش شده در طول ۳۰ دقیقه مشاهده را نشان می‌دهد. نمره‌ی کل شدت قطع در مدل Gellert-Holtzman با استفاده از فاکتورهای وزنی مناسب محاسبه گردید. شنا موجب کاهش معنی‌داری در نشانه‌های درجه‌بندی شده قطع مورفین ناشی از نالوکسان گردید. نتایج به صورت میانگین $\pm$ انحراف معیار برای هر گروه ارایه شده است. ($P=0/0.05$)، $^{\wedge}$ ($P<0/0.001$)، $^{\wedge\wedge}$ ($P<0/0.001$)*** آماری من ویتنی در جدول ۲ نشان می‌دهد نشانه‌های چک شده در موش‌های وابسته به مورفین شناگر مثل اسهال ($U=16$, $P=0/0.25$) و به خود پیچیدن ($U=16$, $P=0/0.25$) و راست شدن یا لیسیدن آلت تناسلی ($U=20$, $P=0/0.05$) نسبت به گروه شنا نکرده از شدت کمتری برخوردارند. هیچ تغییرات معنی‌داری در دندان قروچه، افتادگی پلک، و بیقراری در بین گروه‌ها دیده نشد.

بحث

این مطالعه نشان داد که تمرین منظم شنا در طی تکامل

وابستگی به مورفین، شدت وابستگی را در موش صحرایی کاهش می‌دهد. این یافته منطبق با یافته‌های قبلی است که ورزش ارادی دوییدن با چرخ دوار (۶) و ورزش اجباری دوییدن با تردمیل (۷) میزان وابستگی به مورفین را کاهش می‌دهد. مکانیسم‌های نورویولوژیکی کاهش شدت وابستگی به دنبال شنا هنوز معلوم نیست. یافته‌های قبلی نشان داده‌اند که هر دو نوع ورزش ارادی و اجباری تردمیل موجب کاهش خودتجویزی کوکائین (۱۵ و ۱۴)، آفتامین (۱۶)، مورفین (۱۷) و الکل (۱۸) در حیوانات آزمایشگاهی می‌شوند. این یافته‌ها از این فرضیه حمایت می‌کنند که ورزش احتمالاً یک مداخله گر موثر در پیشگیری از داروهای مورد سوء مصرف و برنامه‌های درمانی آن به صورت تضمین کننده می‌باشد. مطالعه 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 همراه با عود (Relapse) می‌تواند مانع از عود گردد (۱۵). این یافته‌ها نشان داد که ورزش همان مسیرهای پاداش را فعال می‌کند که با مورفین و دیگر داروهای اعتیادآور فعال می‌شود. بنابراین ورزش ممکن است با ایجاد تغییرات عملکردی در مسیرهای پاداش موجب حساسیت کمتر موجودات به اثرات تقویت کننده مثبت مورفین گردد (۲۰ و ۱۹). همچنین در مطالعه‌ی دیگر اشاره گردید ورزش می‌تواند بسیاری از سیستم‌های نوروترانسمیتری درگیر در فرایند اعتیاد (دوپامینرژیک و سروتونرژیک) را فعال کند و رهایی اندورفین‌ها را افزایش دهد، بنابراین احتمال می‌رود که از این طریق توانسته باشد میل به مورفین را کاهش دهد (۲۱). در مطالعات جانوری و انسانی، ورزش از طریق افزایش دوپامین، نورآدرنالین و سروتونین موجب کاهش رفتار شبه افسردگی می‌گردد (۱۰). که منطبق با یافته‌های موجود در رابطه با کاهش حساسیت اثرات پاداشی مورفین و عود می‌باشد. همچنین نتایج قبلی نشان داد که عوامل افزایش

درونزا در دستگاه گوارش به دنبال شنا باشد که موجب کاهش دردهای شکمی حاد به دنبال تزریق استیک اسید گردید (۱۰). همچنین کاهش لیسیدن آلت تناسلی در موش‌های شناگر وابسته به مورفین احتمالا ناشی از فعال شدن مراکز پاداشی مغز به دنبال ورزش می‌باشد. چنان‌که مدارک نوروشیمیایی نشان می‌دهد ورزش مزمن موجب افزایش مداوم غلظت دوپامین مغزی، تراکم گیرنده‌ی نوع ۲ دوپامینی و تغییرات جبرانی در پروتئین‌های اتصال دوپامین می‌گردد (۱۵). کاهش تعداد تکان‌های سگ خیس (Wet Dog Shakes) در موش‌های شناگر وابسته به مورفین منطبق با کاهش آن در فعالیت‌های صرعی ناشی از تزریق اسید کائینیک در موش‌های شناگر می‌باشد که احتمالا ناشی از افزایش نورآدرنالین مغزی است که در پژوهش پارک (۲۰۰۹) به دنبال شنای ۶ هفته‌ای نیز مشاهده شده است (۲۶).

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که تمرینات منظم شنا قادر است علائم قطع مرفین و شدت وابستگی به مرفین را در موش صحرایی کاهش دهد.

تقدیر و تشکر

این مقاله حاصل بخشی از پایان نامه‌ی دانشجوی کارشناسی ارشد روان شناسی بالینی می‌باشد. در اینجا لازم می‌دانیم از همکای آقای دکتر صباحی سپاس‌گزاری نماییم.

References

1- Tang L, Shukla PK, Wang LX, Wang ZJ. Reversal of morphine antinociceptive tolerance and dependence by the acute supraspinal inhibition of Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase II. *J Pharmacol Exp Ther*. 2006; 317:901-9.

دهنده‌ی انتقال سروتونرژیک ممکن است، درمان نویدبخشی برای افراد وابسته به مورفین باشد (۲۲). در مطالعه‌ی حاضر نشان داده شد که تعداد انقباضات شکمی و نیز وضعیت به خود پیچیدن در موش‌های شناگر وابسته به مورفین کمتر از گروه شنا نکرده بود که منطبق با یافته‌ای است که ورزش شنا موجب کاهش پاسخ گیرنده‌ی درد به اسید استیک در مدل‌های درد احشایی حاد از طریق فعال کردن گیرنده‌های اپیوئیدی و تعامل آن با گیرنده‌های سروتونرژیک گردید و نشان داده شد اپیوئیدهای درون‌زادی که از غده آدرنال آزاد می‌شوند، احتمالا عامل این اثرات است (۱۰). جانورانی که در آب گرم ۳۵ درجه‌ی سانتی‌گراد شنای اجباری داشتند افزایش نوروترانسمیتر گابا در هیپوکامپ نشان دادند (۲۳). چنان‌که در مطالعه‌ای نشان داده شد که تجویز آگونست گابا موجب کاهش پرش ناشی از نالوکسان در موش‌های وابسته به مورفین گردید (۲۴). لذا احتمالا کاهش پرش در موش‌های شناگر وابسته به مورفین در مطالعه‌ی حاضر وابسته به افزایش گابای مغزی است. یافته‌ها نشان می‌دهد که ورزش منظم و طولانی مدت می‌تواند سیستم اپیوئیدی مرکزی را فعال کند و موجب تحریک رهایش پپتیدهای اپیوئیدی درونزا و افزایش آستانه‌ی درد هم در انسان و هم در جانوران گردد (۲۵). که شاید دلیل دیگر کاهش اسپاسم و دردهای عضلانی در موش‌های وابسته به مورفین شناگر می‌باشد که موجب کاهش پرش گردید. کاهش اسهال در موش‌های شناگر وابسته به مورفین در مطالعه‌ی حاضر شاید به علت افزایش اپیوئیدهای

2- Williams JT, Christie MJ, Manzoni O. Cellular and synaptic adaptations mediating opioid dependence. *Physiol Rev*. 2001; 81: 299-343.
3- Gerrits MA, Lesscher HB, Van Ree JM. Drug dependence and the endogenous opioid system. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2003; 13: 424-34.

- 4- 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: 1914-21.
- 5- Wolf ME. Addiction: making the connection between behavioral changes and neuronal plasticity in specific pathways. *Mol Interv*. 2002; 2: 146-57.
- 6- 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: 479-91.
- 7- Saadipour KH, Sarkaki AR, Badavi M, Alaei H. Effect of short-term forced exercise on naloxone induced withdrawal symptoms in morphine addicted male rats. *Armaghane danesh*. 2007; 12: 73-80.
- 8- Yadgari F, Heidarianpour A, Nazem F. Effects of regular swimming exercise on pain threshold following withdrawal syndrome in morphine-dependent rats. *Physiol Pharmacol*. 2012; 15: 294-288.
- 9- Rada K Z, Kaneko T, Tahara S, et al. Regular exercise improves cognitive function and decreases oxidative damage in rat brain. *Neurochem Intern*. 2001; 38: 17-23.
- 10- Mazzardo-Martins L, Martins DF, Marcon R, et al. High-intensity extended swimming exercise reduces pain-related behavior in mice: involvement of endogenous opioids and the serotonergic system. *J Pain*. 2010; 11: 1384-93.
- 11- Sigwalt AR, Budde H, Helmich I, et al. Molecular aspects involved in swimming exercise training reducing anhedonia in a rat model of depression. *Neuroscience*. 2011; 192: 661-74.
- 12- 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: 536-46.
- 13- Broseta I, Rodriguez-Arias M, Stinus L, Minarro J. Ethological analysis of morphine withdrawal with different dependence programs in male mice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2002; 26: 335-47.
- 14- Cosgrove KP, Hunter RG, Carroll ME. Wheel-running attenuates intravenous cocaine self-administration in rats sex differences. *Pharmacol Biochem Behav*. 2002; 73: 663-71.
- 15- Smith MA, Schmidt KT, Iordanou JC, Mustroph ML. Aerobic exercise decreases the positive-reinforcing effects of cocaine. *Drug Alcohol Depend*. 2008; 98: 129-35.
- 16- Kanarek RB, Marks-Kaufman R, D'Anci KE, Przypek J. Exercise attenuates oral intake of amphetamine in rats. *Pharmacol Biochem Behav*. 1995; 51: 725-9.
- 17- Hosseini M, Alaei H, Naderi A, Sharifi MR, Zahed R. Treadmill exercise reduces self-administration of morphine in male rats. *Pathophysiology*. 2009; 16: 3-7.

- 18- Ehringer MA, Hoft NR, Zunhammer M. Reduced alcohol consumption in mice with access to a running wheel. *Alcohol*. 2009; 43: 443-52.
- 19- Lett BT, Grant VL, Koh MT. Naloxone attenuates the conditioned place preference induced by wheel running in rats. *Physiol Behav*. 2001; 72: 355-8.
- 20- Smith MA, McClean JM, 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.
- 21- Naderi A, Alaei H, Sharifi MA, Hoseini M. The comparison between effect of short-term and mid-term exercise on the enthusiasm of the male rat to self administrate morphine. *Iran J basic Med Sci*. 2007; 9: 272-80.
- 22- Harris GC, Aston-Jones G. Augmented accumbal serotonin levels decrease the preference for a morphine associated environment during withdrawal. *Neuropsychopharmacology*. 2001; 4: 75-85.
- 23- de Groote L, Linthorst AC. Exposure to novelty and forced swimming evoke stressor-dependent changes in extracellular GABA in the rat hippocampus. *Neuroscience*. 2007; 148: 794-805.
- 24- Zarrindast MR, Mousa-Ahmadi E. Effects of GABAergic system on naloxone-induced jumping in morphine-dependent mice. *Eur J Pharmacol*. 1999; 381: 129-33.
- 25- Thoren P, Floras JS, Hoffmann P, Seals DR. Endorphins and exercise: physiological mechanisms a clinical implications. *Med Sci Sports Exerc*. 1990; 22: 417-28.
- 26- Park S. The synergic effects of physical exercise and riluzole on kainic acid-induced seizure activity in mice. *Int J Applied Sports Sci*. 2009; 21: 17-27.

Effects of Regular Swimming Exercises on Severity of Naloxone- Precipitated Morphine Withdrawal Signs in Rats

Fadaei A¹, Miladi Gorji H^{2,3}, Makvand Hosseini SH¹

¹Faculty of Psychology and Educational Sciences, University of Semnan, Semnan, Iran.

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

³School of Medicine, Dept. of Physiology, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran.

Corresponding Author: Miladi Gorji H; Physiology Research Center, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran.

Email: mmiladi331@yahoo.com

Received: 23 Feb 2013 **Accepted:** 17 Jun 2013

Background and Objective: Development of effective ways to impede drug-induced synaptic changes can play a vital role in the treatment and prevention of relapse as a clinical problem. Previous studies suggest that exercise decreases the sensitivity to the rewarding effects of morphine *in rats*. This study was designed to investigate the effects of regular swimming exercises on naloxone-precipitated morphine withdrawal signs in rats.

Materials and Methods: In this study, 16 rats were divided into the control and experimental groups. The rats were injected with bi-daily doses (10 mg/kg, at 12 hr intervals) of morphine over a period of 14 days during swimming exercises. Exercised rats were submitted to swimming sessions (45 min/d, five days per a week, for 14 days). On day 15, after an acute injection of naloxone (2 mg/kg, IP) 2 h after receiving morphine injection according to a modified version of the Gellert–Holtzman scale, morphine dependent intensity was measured in both groups (swimmer and none swimmer).

Results: The results showed that withdrawal signs including abdominal contractions ($P= 0.000$), wet dog shakes ($P= 0.005$), weight loss (24h) ($P= 0.001$), jumps ($P= 0.002$) and overall Gellert–Holtzman score ($P= 0.000$) were significantly lower in the swimmer morphine treated rats as compared with non-swimmer control ones ($P= 0.0001$). Among the evaluated signs, the number of rats per group with erection and genital grooming (62.5%, $P=0.05$), diarrhea (40%, $P=0.025$) and writhing (50%, $P=0.025$) displayed a decrease in swimmer morphine treated rats compared to non-swimmer rats.

Conclusion: Our findings indicate that regular swimming exercises can minimize severity of dependency upon morphine in rats.

Keywords: Morphine, Regular swimming exercise, Dependent intensity, Naloxone, Rat