

تأثیر تمرین هوازی بر میزان رها سازی دوپامین در ناحیه ی خاکستری دور قناتی متعاقب مصرف مرفین

صفورا علیزاده^۱، مهدی کارگرفرد^۲، حجت‌اله علایی^۳

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: بر اساس تحقیقات متعدد، ورزش می‌تواند در پیش‌گیری و درمان اختلالات رفتارهای ناشی از اعتیاد به مرفین مؤثر باشد. ناحیه ی خاکستری دور قناتی (Periaqueductal gray یا PAG)، شامل نورون‌های دوپامینی زیادی است که مرفین تأثیرات خود را از طریق اثر بر این نورون‌ها و آزاد کردن دوپامین در این ناحیه اعمال می‌کند. از این رو، مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی تأثیر تمرین هوازی بر میزان رها سازی دوپامین در هسته ی PAG در Rat های سالم و معتاد به مرفین انجام شد.

روش‌ها: این مطالعه، بر روی ۲۸ Rat نر نژاد Wistar انجام شد که به ۴ گروه اصلی سالی، مرفین، سالی + ورزش و مرفین + ورزش تقسیم شدند. گروه‌های ورزش به مدت ۴ هفته روی تردمیل دویدند. تزریق درون صفاقی مرفین سه روز ۱۰، ۲۰ و ۴۰ میلی‌گرم در ۹ روز انجام و بعد از آن علایم ترک گرفته شد. پس از تهیه کردن نمونه‌های مختلف در سمپل (Sample) های ۵۰ میکرولیتری با استفاده از دستگاه کروماتوگرافی مایع با کارایی بالا (High-performance liquid chromatography یا HPLC) مقدار دوپامین و متابولیت آن، دی‌هیدروکسی فنیل استیک اسید (3,4-Dihydroxyphenylacetic acid یا DOPAC) اندازه‌گیری شد. برای بررسی نتایج، میانگین غلظت دوپامین و متابولیت آن در هر گروه با استفاده از روش آماری One-way ANOVA با آزمون تعقیبی Tukey استفاده شد.

یافته‌ها: غلظت دوپامین و متابولیت آن در گروه‌های مرفین، مرفین + ورزش و نیز سالی + ورزش در مقایسه با گروه سالی به طور معنی‌داری بیشتر بود ($P < 0.05$).

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان داد که به احتمال زیاد، تمرین هوازی با تأثیر بر نورون‌های دوپامینی ناحیه ی PAG می‌تواند با آزاد سازی دوپامین به عنوان یک روش پیش‌گیری کننده از اعتیاد استفاده شود.

واژگان کلیدی: تمرین هوازی، مرفین، دوپامین، دی‌هیدروکسی فنیل استیک اسید، کروماتوگرافی مایع با کارایی بالا

ارجاع: علیزاده صفورا، کارگرفرد مهدی، علایی حجت‌اله. تأثیر تمرین هوازی بر میزان رها سازی دوپامین در ناحیه ی خاکستری دور قناتی متعاقب

مصرف مرفین. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۷؛ ۳۶ (۴۸۵): ۷۱۷-۷۲۲

می‌شوند. از آن جایی که با تکرار مصرف دارو، مراکز لذت مغز هر بار بیش از پیش در برابر تحریک مقاوم‌تر می‌شوند تا حالت طبیعی خود را بازیابند، برای رسیدن به سرخوشی چاره‌ای جز افزایش میزان مصرف دارو وجود ندارد (۲).

یکی از این داروهای اعتیادآور، مرفین است که با خاصیت ضد دردی جهت تسکین دردهای شدید به کار می‌رود (۴). در دو دهه‌ی اخیر، دانش انسان برای شناخت مکانیسم‌های اعتیاد از طریق شناسایی مواد شیمیایی مترشح‌ه از هسته‌های مغزی افزایش پیدا کرده و در ارزیابی نقش داروهای اعتیادآور بر سیستم‌های گلوتامینرژیک و دوپامینرژیک نقش برجسته‌ای داشته است (۵-۶).

مقدمه

اعتیاد، نوعی بیماری مغزی است و به دنبال مصرف مکرر داروهای که زیست شیمی، شکل و نحوه‌ی فعالیت نورون‌ها را تغییر می‌دهند، ایجاد می‌شود (۱). مهم‌ترین عارضه‌ی مصرف داروهای اعتیادآور، تأثیر آن‌ها بر سیستم عصبی است که منجر به دریافت طولانی دارو می‌شود (۲) و با تأثیرگذاری بر سیستم پاداش مغز، موجب ایجاد وابستگی فکری در افراد معتاد می‌گردد (۳). مواد اعتیادآور، مراکز پاداش مغز نظیر سیستم دوپامینرژیک مزولیمبیک را بیش از حد تحریک می‌کنند و با حالت سرخوشی ایجاد شده از مصرف این داروها، موجب فعالیت شدید این بخش از سیستم عصبی مرکزی

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده‌ی علوم ورزشی، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران

۲- استاد، گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده‌ی علوم ورزشی، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران

۳- استاد، گروه فیزیولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤؤل: مهدی کارگرفرد

برای انجام فعالیت هوازی، از دستگاه تردمیل استفاده شد؛ به طوری که حیوانات گروه سالین و مرفین طی دوره‌ی آزمایش، یک روز در میان ۱۰ دقیقه بر روی تردمیل خاموش قرار گرفتند تا همه‌ی گروه‌ها تحت شرایط یکسان قرار بگیرند (۱۷). گروه‌های ورزش بعد از یک هفته آشناسازی با تردمیل به مدت ۱۰-۵ دقیقه و با سرعت ۵-۸ متر/دقیقه وارد شیوه‌نامه‌ی اصلی شدند. شیوه‌نامه، شامل دویدن روی تردمیل با رعایت اصل اضافه بار، ۵ روز در هفته از مدت ۱۰ دقیقه به ۵۰ دقیقه و سرعت تمرین از ۵ به ۲۰ متر/دقیقه رسید؛ به گونه‌ای که مدت تمرین هفته‌ی اول ۲۰-۱۰ دقیقه، هفته‌ی دوم ۴۰-۳۰ دقیقه، هفته‌ی سوم ۵۰-۴۰ دقیقه، هفته‌ی چهارم ۵۰ دقیقه و سرعت تمرین هفته‌ی اول ۱۵-۱۰، هفته‌ی دوم ۲۰-۱۵ و هفته‌ی سوم و چهارم ۲۰ متر/دقیقه بود و به مدت ۴ هفته به طول انجامید (۱۸).

لازم به ذکر است که پس از ۴ هفته تمرین هوازی، به منظور حفظ ظرفیت هوازی، به مدت ۱۵ دقیقه و با سرعت ۱۵ متر/دقیقه تمرین و پس از آن تزریق انجام می‌شد. بعد از پایان دوره‌ی تزریق و تمرین، از آزمون نالوکسان (Naloxan-HCL، شرکت تولید دارو) استفاده شد. هر حیوان ۰/۴ میلی‌گرم/میلی‌لیتر نالوکسان به صورت درون صفاقی دریافت کرد و سپس، به مدت ۳۰ دقیقه علائم ترک اعتیاد گرفته شد (۱۵). این علائم شامل تعداد ایستادن روی دوپا، خاراندن بدن، دندان قروچه و پریدن بود (۱۷).

بعد از آن سر Rat ها با گیوتین جدا شد. مغزها به سرعت برداشته و با استفاده از ماتریکس و پانچ ۲ میلی‌متری ناحیه‌ی PAG (۵/۲۸-۸/۲۸) را که بر اساس اطلس Paxinos تعیین شده بود، جدا شد (۲۰-۱۹) و در میکروتیوب ۱/۵ میلی‌لیتری قرار داده شد. آن گاه، در محلول ۱ سی‌سی پرکلریک اسید ۰/۰۵ مول و ۵۰ میکرولیتر ۳ و ۴-دی‌هیدروکسی بنزیل آمین هیدروبروماید (DOPAC) یا 3, 4-di-hydroxy benzyl amine hydrobromide) به عنوان استاندارد داخلی به مدت ۳۰ ثانیه هم‌وزن‌نیز و به مدت ۵ دقیقه سانتریفیوژ گردید. سپس، محلول رویی برداشته شد و به آن ۰/۱ گرم پودر آلومینا اضافه گردید و به مدت ۱۵ دقیقه میکس و سانتریفیوژ شد. بعد از آن، ۰/۵ میلی‌لیتر بافر تریس و سپس، ۰/۵ میلی‌لیتر آب مقطر جهت شستشو افزوده و سانتریفیوژ گردید. بار دیگر، ۰/۵ میلی‌لیتر پرکلریک اسید ۰/۰۵ مول به رسوب آلومینا افزوده و سانتریفیوژ شد. محلول به دست آمده، توسط فیلتر ۰/۴۵ میکرون فیلتر و ۵۰ میکرولیتر از آن به دستگاه کروماتوگرافی مایع با کارایی بالا (High-performance liquid chromatography یا HPLC) تزریق گردید (۲۱).

HPLC شامل Electrochemical detector با ولتاژ +۷۵۰ میلی‌ولت بود. بخش متحرک ترکیبی از ۱۰ درصد متانول

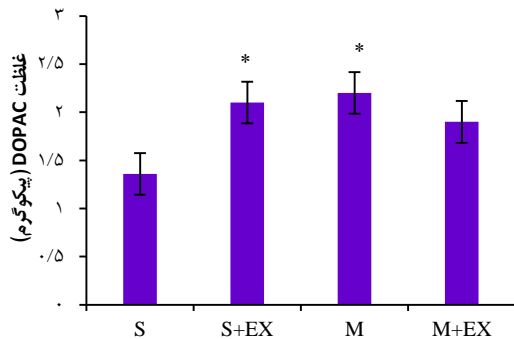
از طرفی، دوپامین نیمی از ذخایر کاتکول آمینی مغز را تشکیل می‌دهد و قسمت اعظم آن در عقده‌های قاعده‌ای به ویژه هسته‌ی دمدار، هسته‌ی آکومبسن، هسته‌ی آمیگدال و منطقه‌ی محدودی از قشر مغز متمرکز شده است. هسته‌های متعددی در مغز مانند آکومبسن، Ventral tegmental area (VTA)، لوکوس سرولنوس و ناحیه‌ی خاکستری دور قناتی (Periaqueductal grey یا PAG)، می‌توانند از طریق این ماده‌ی شیمیایی در جلوگیری و درمان اعتیاد نقش داشته باشند (۷-۸). علاوه بر این، PAG که یکی از مراکز اساسی در سیستم نزولی کنترل درد شناخته شده است (۹) و با توجه به این که این ناحیه شامل نورون‌های دوپامینی زیادی است، می‌تواند در سیستم سرخوشی ناشی از مصرف مرفین تأثیر قابل توجهی را ایفا کند (۱۰-۱۱). احتمال می‌رود مرفین و دیگر مواد مخدر، با تحریک بیش از اندازه‌ی این سیستم دوپامینی اثر نشئه‌زایی و سرخوشی را ایجاد می‌کنند (۱۲-۱۳).

به علاوه، یکی از پارامترهای مهمی که می‌تواند در تعدیل اعتیاد نقش مهمی داشته باشد، ورزش است. به یقین، ورزش در زمینه‌ی اصلاح و پیش‌گیری از رفتارهای اعتیادآور نقش مؤثری ایفا می‌کند (۱۴). یافته‌ها نشان می‌دهند که ورزش قادر است کاهش تولید کاتکولامین‌ها (دوپامین، اپی‌نفرین و نوراپی‌نفرین) را که به علت سوء مصرف داروها ایجاد شده است، جبران نماید. پس ممکن است که ورزش به عنوان یک عامل کمک‌کننده‌ی با ارزش در درمان اعتیاد و بهبود وضعیت افراد معتاد مورد استفاده قرار گیرد (۱۵). از این رو، در مطالعه‌ی حاضر، تأثیر تمرین هوازی بر میزان رهاسازی دوپامین در هسته‌ی PAG در Rat های معتاد به مرفین مورد ارزیابی قرار گرفت.

روش‌ها

این مطالعه‌ی تجربی، بر روی موش‌های صحرایی نر نژاد Wistar با وزن تقریبی ۳۰۰-۲۵۰ گرم انجام گرفت. حیوانات در مرکز تکثیر و پرورش حیوانات آزمایشگاهی انستیتو پاستور کرج تکثیر و به دانشگاه علوم پزشکی اصفهان منتقل شدند و با شرایط محیطی مطابقت یافتند. حیوانات در محیطی با دمای ۲۴-۲۰ درجه‌ی سانتی‌گراد، رطوبت ۷۰-۴۰ درصد و چرخه‌ی ۱۲ ساعته‌ی روشنایی و تاریکی با غذا و آب کافی در لانه‌ی حیوانات نگهداری و به ۴ گروه ۷ تایی شامل گروه سالین (دریافت سالین به مدت ۹ روز متوالی)، گروه مرفین (تزریق درون صفاقی مرفین در دزهای افزایشی ۱۰، ۲۰ و ۴۰ میلی‌گرم/کیلوگرم به مدت ۹ روز) (۱۷-۱۶)، گروه ورزش + سالین (ابتدا ۴ هفته دویدن روی تردمیل و سپس، دریافت سالین به مدت ۹ روز) و گروه ورزش + مرفین (ابتدا ۴ هفته دویدن روی تردمیل و سپس، دریافت مرفین مطابق با گروه ۲ مرفین) تقسیم شدند.

گروه‌های سالیین + ورزش و مرفین، تفاوت معنی‌داری در غلظت DOPAC نسبت به گروه سالیین نشان دادند ($P < 0/050$) (شکل ۲).



شکل ۲. نمودار مقایسه‌ی تغییرات متوسط غلظت دی‌هیدروکسی فیل استیک اسید (DOPAC) در ۴ گروه سالیین (S)، سالیین + ورزش (S+Ex)، مرفین (M)، مرفین + ورزش (M+Ex)

داده‌ها به صورت میانگین \pm انحراف معیار بیان شده‌اند ($n = 6$)
 $P < 0/050$ در مقایسه با گروه سالیین (S)

در مقایسه‌ی علایم ترک بین دو گروه سالیین و سالیین + ورزش، اختلاف معنی‌داری وجود نداشت، اما در گروه مرفین، همه‌ی علایم ترک افزایش داشت و در مقایسه با دو گروه سالیین و سالیین + ورزش، این اختلاف معنی‌دار بود ($P < 0/050$). در گروه مرفین + ورزش، تمام علایم به جز پرش نسبت به گروه مرفین به طور معنی‌داری کاهش داشت ($P < 0/010$) که نشان می‌دهد تمرین هوازی علایم ترک را به طور قابل ملاحظه‌ای کاهش داده است (جدول ۱).

بحث

در این مطالعه، به بررسی نقش ورزش هوازی بر میزان رهاسازی دوپامین با تأثیر بر ناحیه‌ی PAG و تأثیر آن بر جلوگیری از اثرات مرفین پرداخته شد. تحقیقات انجام گرفته در مورد اعتیاد بر روی مکانیسم‌های درگیر در سیستم دوپامینرژیک مزولیمبیک متمرکز است. نقش اصلی این سیستم در دو عمل پاداش و تحریک، پایه و اساسی برای نظریه‌ی تحریک و انگیزش اعتیاد است.

جدول ۱. مقایسه‌ی علایم ترک در گروه‌های مختلف

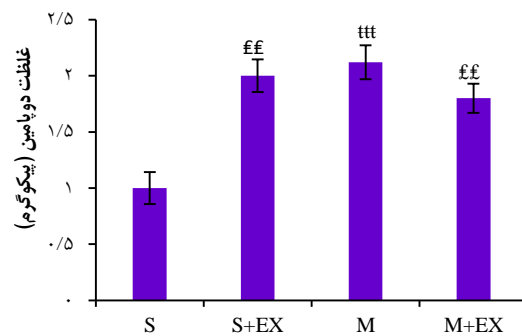
علایم/گروه‌ها	سالیین	سالیین+ورزش	مرفین	مرفین+ورزش
ایستادن روی دوپا	6/83 \pm 0/20	6/60 \pm 0/30	27/00 \pm 0/80 ^{***}	7/00 \pm 0/60 ^{###}
خاراندن بدن	3/33 \pm 0/70	14/00 \pm 0/60	18/50 \pm 0/30 ^{**}	4/00 \pm 0/10 [#]
دندان قروچه	27/10 \pm 0/20	25/30 \pm 0/70	42/60 \pm 1/00 ^{**}	9/00 \pm 0/00 ^{###}
پرش	0/00 \pm 0/00	0/00 \pm 0/00	0/50 \pm 0/10 ^{**}	0/20 \pm 0/10

$P < 0/010$ ، $P < 0/050$ در مقایسه با گروه سالیین؛ $P < 0/050$ ، $P < 0/010$ در مقایسه با گروه سالیین + ورزش؛ $P < 0/010$ ، $P < 0/050$ در مقایسه با گروه مرفین

مخصوصاً، ۹۰ درصد سدیم اوکتیل سولفات ۰/۳ میلی‌مول، پتاسیم اتیلن دی‌آمین تترا استیک اسید ۰/۱ میلی‌مول، پتاسیم دی‌هیدروژن فسفات ۰/۱ مول و اسیدیته‌ی نهایی محلول ۳ بود (۲۲). نتایج میانگین غلظت دوپامین و دی‌هیدروکسی فیل استیک اسید (DOPAC) در هر گروه با استفاده از روش آماری One-way ANOVA با آزمون تعقیبی Tukey ارزیابی شد. $P < 0/050$ به عنوان سطح معنی‌داری در تمام آزمون‌ها در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

تمرین هوازی و تزریق مرفین در میزان رهایش دوپامین در هسته‌ی PAG مؤثر بود؛ به طوری که غلظت دوپامین در گروه مرفین نسبت به گروه سالیین به طور معنی‌داری بیشتر بود ($P < 0/001$). همچنین، افزایش معنی‌داری در غلظت دوپامین گروه مرفین + ورزش و همچنین، گروه سالیین + ورزش نسبت به گروه سالیین مشاهده شد ($P < 0/010$) (شکل ۱).



شکل ۱. نمودار مقایسه‌ی تغییرات متوسط غلظت دوپامین در ۴ گروه سالیین (S)، سالیین + ورزش (S+Ex)، مرفین (M)، مرفین + ورزش (M+Ex)

$P < 0/050$ ، $P < 0/001$ در مقایسه با گروه سالیین

از سویی، مشاهده شد که انجام شیوه‌نامه‌ی تمرینی به مدت ۴ هفته و دریافت مرفین به مدت ۹ روز غلظت DOPAC را که متابولیت دوپامین می‌باشد، در این هسته افزایش داده است. نتایج به دست آمده از

نورون‌های دوپامینی دارای نورون‌های حاوی گیرنده‌ها و مواد میانجی اپیوئیدی است و می‌تواند در تنظیم اثرات ضد دردی اپیوئیدها مؤثر باشد (۳۰). همچنین، مرفین، با فعالیت نورون‌های اپیوئیدی همراه با نورون‌های دوپامینرژیک در PAG علاوه بر این که درد را کاهش می‌دهد، باعث می‌شود که سیستم‌های حیاتی بدن با تغییرات وسیعی روبه‌رو شوند که یکی از عمده‌ترین این تغییرات، بروز پدیده‌ی وابستگی می‌باشد که در این تحقیق، ورزش این علائم را کاهش داده است (۳۰) (شکل ۱ و جدول ۱).

با توجه به این موضوع، ورزش هوازی می‌تواند به طور متناوب به عنوان تقویت کننده‌ی غیر دارویی و یک عامل مداخله کننده‌ی بالقوه برای جمعیتی که مواد مخدر مصرف می‌کنند، به کار گرفته شود و با مداخله‌ی مؤثر در پیش‌گیری از مصرف این مواد در برنامه‌های درمانی نقش برجسته‌ای داشته باشد (۳۱). با توجه به این یافته‌ها، تصور می‌شود که اثر هم‌زمان مرفین و ورزش، همه‌ی مسیرهای پاداش و اعتیاد را در مغز به طور هم‌زمان فعال می‌سازد؛ به گونه‌ای که مسیرهای پاداش و لذت را به حالت طبیعی بر می‌گرداند. در واقع، در این مطالعه و تحقیقات دیگر، مشخص شده است که اثرات ورزش به تنهایی، می‌تواند با افزایش رهایش دوپامین، باعث حالت سرخوشی شود و نیز یکی از مکانیزم‌های اثرات مرفین در ایجاد سرخوشی نیز افزایش رهاسازی این ناقل شیمیایی می‌باشد. چنانچه مرفین به تنهایی مصرف گردد، با اثر بر گیرنده‌های اپیوئیدی و همچنین رهاسازی دوپامین، ایجاد سرخوشی می‌نماید که اعتیادآور است. از این رو، چنانچه مصرف مرفین با ورزش همراه گردد، این عارضه کمتر می‌شود و سرخوشی‌های آن به صورت طبیعی بروز می‌نماید.

تشکر و قدردانی

مقاله حاضر برگرفته از پایان‌نامه‌ی دوره‌ی کارشناسی ارشد در دانشکده‌ی علوم ورزشی دانشگاه اصفهان می‌باشد. بدین وسیله از حمایت‌های مالی، معنوی و همکاری‌های دانشگاه‌های اصفهان و دانشکده‌ی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان و همچنین از زحمات سرکارخانم دکتر راداحمدی قدردانی می‌شود

بر طبق این نظریه، ماده‌ی مخدر تمام پاداش دهنده‌های مثبت مکانیسم بیولوژیکی را فعال می‌کند. مرفین مانند دیگر داروها به طور مستقیم یا غیر مستقیم روی انتقال دوپامین اثر دارد (۲۳). بنابراین، می‌توان گفت مرفین علاوه بر اثرات دیگری که می‌تواند داشته باشند، همگی سطح دوپامین و DOPAC را در هسته‌های VTA، آکومبسنس و قشر فرونتال افزایش می‌دهند (۲۴-۲۵). دی‌هیدروکسی فنیل استیک اسید، یکی از متابولیت‌های دوپامین می‌باشد که در صورتی که دوپامین تجزیه گردد، به DOPAC تبدیل می‌شود. در واقع، با کاهش غلظت دوپامین، غلظت DOPAC افزایش می‌یابد و با اندازه‌گیری هم‌زمان این دو، می‌توان ارزش ارزیابی‌ها را کامل‌تر نمود.



یافته‌های به دست آمده در این مطالعه، نشان داد که ورزش هوازی غلظت دوپامین را در گروه سالین + ورزش نسبت به سالین افزایش داده است. همچنین، در گروه مرفین + ورزش در مقایسه با گروه سالین، غلظت دوپامین افزایش داشته است (شکل ۱) که این موضوع، نشان می‌دهد دوپامین آزاد شده، می‌تواند جایگزین مرفین شود. گزارش‌های قبلی حاکی از آن است که ورزش می‌تواند سیستم‌های نوروترانسمیتری درگیر در فرایند اعتیاد را فعال کند و از این طریق، در پیش‌گیری از اعتیاد مؤثر باشد (۲۶، ۱۲) که این موضوع، با نتایج به دست آمده در این تحقیق هم‌خوانی دارد. Bequet و همکاران نیز در یک مطالعه نشان دادند که سنتز و متابولیسم دوپامین در مدت انجام ورزش افزایش پیدا می‌کند که به عنوان یک عامل مهم در درمان بیماری‌هایی که با فقدان دوپامین همراه می‌باشند، کاربرد دارد (۲۷). Goekint و همکاران، با انجام ورزش هوازی بر روی Rat، افزایش دوپامین در هیپوکامپ را مشاهده کردند (۲۸) و در تحقیق حاضر این افزایش در ناحیه‌ی PAG مشاهده شد (شکل ۱). همچنین، گزارش شده است که فعالیت‌های بدنی می‌تواند مرفین طبیعی با منشأ درونی را در مغز پس از شروع ورزش به طور محسوس افزایش دهد که با اثر بر گیرنده‌های مغزی خود با مکانیسم مشابه، همان اثر خوشایند و سرخوشی متعاقب مصرف مرفین یا مواد افیونی دیگر را پدید می‌آورد (۲۹). از طرفی، ناحیه‌ی PAG در سیستم عصبی مرکزی، علاوه بر

References

1. Kauer JA. Learning mechanisms in addiction: synaptic plasticity in the ventral tegmental area as a result of exposure to drugs of abuse. *Annu Rev Physiol* 2004; 66: 447-75.
2. Hosseini E, Mokhtari M, Vahdati A, Razmi N, Tavakoli F. The Effect of Memory Reinforcement by Cholinergic Agonist and Music on Creating Morphine Dependency in Mice Using Conditioned Place Preference (CPP) Method. *J Jahrom Univ Med Sci* 2013; 11(1): 63-71.
3. Kalivas PW, Volkow ND. The neural basis of addiction: A pathology of motivation and choice. *Am J Psychiatry* 2005; 162(8): 1403-13.
4. Sarkaki A, Mohammadian M, Panahi M, Ahangarpour A, Rahim F. Effects of forced exercise on withdrawal syndrome, brain hippocampus neurons count and level of serum corticosterone in morphine addicted male Rats. *Jundishapur Sci Med*

- J 2012; 11(1): 11-25. [In Persian].
5. Aghajanian GK, Kogan JH, Moghaddam B. Opiate withdrawal increases glutamate and aspartate efflux in the locus coeruleus: An in vivo microdialysis study. *Brain Res* 1994; 636(1): 126-30.
 6. Pulvirenti L, Diana M. Drug dependence as a disorder of neural plasticity: Focus on dopamine and glutamate. *Rev Neurosci* 2001; 12(2): 141-58.
 7. Hosseini M, Alaei H, Nemati Karimoy H, Daei Z, Havakhahi S. Effect of electrical stimulation and lesion of nucleus accumbens on EEG of intact and addicted rats. *J Kerman Univ Med Sci* 2008; 15(2): 126-37. [In Persian].
 8. Alaei H, Shams Ahmar F, Pilevarian AA, Gharavi M. The effect of VTA nucleus on brain waves in rats after morphine consumption. *J Isfahan Med Sch* 2005; 23(78): 1-9. [In Persian].
 9. Nikbakht F, Behzadi J. Evaluation of specific lesion of ventrolateral PAG projecting to NRM by ibotenic acid using formalin. *Physiol Pharmacol* 2000; 4(2): 213-7. [In Persian].
 10. Flores JA, El Banoua F, Galan-Rodriguez B, Fernandez-Espejo E. Opiate anti-nociception is attenuated following lesion of large dopamine neurons of the periaqueductal grey: Critical role for D1 (not D2) dopamine receptors. *Pain* 2004; 110(1-2): 205-14.
 11. Meyer PJ, Morgan MM, Kozell LB, Ingram SL. Contribution of dopamine receptors to periaqueductal gray-mediated antinociception. *Psychopharmacology (Berl)* 2009; 204(3): 531-40.
 12. Vafamand E, Kargarfard M, Marandi M. Effects of an eight-week aerobic exercise program on dopamine and serotonin levels in addicted women in the central prison of Isfahan, Iran. *J Isfahan Med Sch* 2012; 30(204): 1336-47. [In Persian].
 13. Ahmadi S, Kargarfard M, Alaei H. The effect of aerobic exercise on tendency to consumption of morphine in male rat. *J Isfahan Med Sch* 2016; 34(394): 927-32. [In Persian].
 14. Sweep CGJ, Wiegant VM, De Vry J, Van Ree JM. Beta-endorphin in brain limbic structures as neurochemical correlate of psychic dependence on drugs. *Life Sciences* 1989; 44(16): 1133-40.
 15. Saedi-Marghmaleki V, Alaei HA, Azizi-Malekabadi H. The Effect of short-term physical activity on withdrawal symptoms with or without mPFC area in male rats influenced by morphine. *J Isfahan Med Sch* 2013; 31(243): 997-1006. [In Persian].
 16. Azizi Malekabadi H, Alaei H, Hosseini M. The effect of short-term physical activity (treadmill running) on spatial learning and memory in the intact and morphine dependent male rats. *J Isfahan Med Sch* 2008; 26(89): 136-47. [In Persian].
 17. Sahraei H, Poorheidari G, Foadaddini M, Khoshbaten A, Asgari A, Noroozzadeh A, et al. Effects of nitric oxide on morphine self-administration in rat. *Pharmacol Biochem Behav* 2004; 77(1): 111-6.
 18. Naderi A, Alaei H, Sharifi M, Hosseini M. Comparison of the effect of short-term and mid-term exercise on enthusiasm to morphine in male rats. *Iran J Basic Med Sci* 2007; 9(4): 272-80. [In Persian].
 19. Mihaly E, Legradi G, Fekete C, Lechan RM. Efferent projections of ProTRH neurons in the ventrolateral periaqueductal gray. *Brain Res* 2001; 919(2): 185-97.
 20. Paxinos G, Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates. 2nd ed. New York, NY: Academic Press; 1986.
 21. Messripour M, Clark JB. The control of dopamine and serotonin synthesis in rat brain synaptosomes. *Neurochem Int* 1985; 7(5): 811-8.
 22. Messripour M, Clark JB. Tyrosine hydroxylase activity in rat brain synaptosomes: direct measurement using high performance liquid chromatography. *J Neurochem* 1982; 38(4): 1139-43.
 23. Ramshini E, Alaei H, Reisi P, Alaei S, Shahidani S. The Role of GABAB Receptors in Morphine Self-Administration. *Int J Prev Med* 2013; 4(2): 158-64.
 24. Rajaei Z, Alaei H, Nasimi A, Amini H, Ahmadiani A. Ascorbate reduces morphine-induced extracellular DOPAC level in the nucleus accumbens: A microdialysis study in rats. *Brain Res* 2005; 1053(1-2): 62-6.
 25. Shahidani S, Reisi P, Naghdi N, Alaei H, Ramshini E. Lesion of medial prefrontal cortex reduces morphine-induced extracellular dopamine level in the ventral tegmental area: A microdialysis study in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2012; 102(1): 77-81.
 26. Sforzo GA. Opioids and exercise. An update. *Sports Med* 1989; 7(2): 109-24.
 27. Bequet F, Gomez-Merino D, Berthelot M, Guezennec CY. Exercise-induced changes in brain glucose and serotonin revealed by microdialysis in rat hippocampus: effect of glucose supplementation. *Acta Physiol Scand* 2001; 173(2): 223-30.
 28. Goekint M, Bos I, Heyman E, Meeusen R, Michotte Y, Sarre S. Acute running stimulates hippocampal dopaminergic neurotransmission in rats, but has no influence on brain-derived neurotrophic factor. *J Appl Physiol* (1985) 2012; 112(4): 535-41.
 29. Arazi H, Rafati F, Dadvand S. Changes of circulatory levels of endorphin, serotonin and dopamine and some health physical variables following a period of aerobic training in men with history of addiction to methamphetamine. *Int J Endocrinol Metab* 2017; 18(5): 351-60. [In Persian].
 30. Scott DJ, Heitzeg MM, Koeppe RA, Stohler CS, Zubieta JK. Variations in the human pain stress experience mediated by ventral and dorsal basal ganglia dopamine activity. *J Neurosci* 2006; 26(42): 10789-95.
 31. O'Dell SJ, Galvez BA, Ball AJ, Marshall JF. Running wheel exercise ameliorates methamphetamine-induced damage to dopamine and serotonin terminals. *Synapse* 2012; 66(1): 71-80.

The Effect of Aerobic Exercise on Dopamine Release in Periaqueductal Gray Region Following the Use of Morphine in Rat

Safoura Alizadeh¹, Mehdi Kargarfard², Hojatallah Alaei³

Original Article

Abstract

Background: Several studies have shown that exercise plays an important role in modifying addictive behaviors. Moreover, it seems that morphine exerts its effects on periaqueductal gray (PAG) region, which contains dopamine neurons, through the release of dopamine in this area. Therefore, in this study, we decided to evaluate the effect of aerobic exercise on the release of dopamine in the periaqueductal gray region following the use of morphine in rat.

Methods: 28 male Wistar rats were selected and randomly divided into 4 groups of saline, morphine, saline + exercise, and morphine + exercise. Exercise groups ran on the treadmill apparatus during four weeks. Three doses of morphine (10, 20, and 40 mg/kg) were injected intraperitoneally in 9 days, and withdrawal symptoms were recorded. After preparing different specimens in 50 µl samples, the concentration of dopamine and 3,4-dihydroxyphenylacetic acid (DOPAC) were measured using high-performance liquid chromatography (HPLC). To compare the mean levels of dopamine and DOPAC, one-way ANOVA and Tukey's post hoc tests were used.

Findings: The concentrations of dopamine and DOPAC were significantly higher in morphine, morphine + exercise, and saline + exercise compared to saline group ($P < 0.050$ for all).

Conclusion: The results of this study show that aerobic exercise may have an important role in releasing dopamine and DOPAC into the periaqueductal gray region area, and it can be used for prevention and treatment of morphine addiction.

Keywords: Aerobic exercise, Morphine, Dopamine, 3,4-Dihydroxyphenylacetic acid, HPLC

Citation: Alizadeh S, Kargarfard M, Alaei H. **The Effect of Aerobic Exercise on Dopamine Release in Periaqueductal Gray Region Following the Use of Morphine in Rat.** J Isfahan Med Sch 2018; 36(485): 717-22.

1- MSc Student, Department of Exercise Physiology, School of Sports Sciences, University of Isfahan, Isfahan, Iran

2- Professor, Department of Exercise Physiology, School of Sports Sciences, University of Isfahan, Isfahan, Iran

3- Professor, Department of Physiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Mehdi Kargarfard, Email: m.kargarfard@spr.ui.ac.ir