



Effects of regular swimming exercise on the pain threshold following withdrawal syndrome in morphine-dependent rats

Farzaneh yadegari, Ali heidarianpour*, Farzad nazem

Dept. Physical Education and Sport Sciences, Bu Ali Sina University, Hamedan, Iran

Received: 10 Feb 2011

Accepted: 11 Jun 2011

Abstract

Introduction: Nowadays Opioids are gaining acceptance for the management of moderate to severe and chronic pain. In addition, a number of studies have shown that plasma levels of β -endorphin (β EP) in exercise trained are higher than sedentary rats. In our study we assume that exercise training can reduce pain after withdrawal syndrome in morphine-dependent rats.

Methods: Male Wistar rats (250 ± 20 g, $N=24$) were addicted by morphine sulfate 0.4mg/ml (for 21 days) and animals were submitted to swimming training, five days a week for 8 weeks, in which First 60 minutes for 3 weeks and then 90 minutes in two weeks and at the end 120 min for 3weeks. At the end of each stage of exercise protocol naloxan hydrochloride (3mg/kg.ip) was injected. Tail-flick was used to assess the effect of training on nociceptive threshold.

Results: Data showed that swimming aerobic exercise significantly increased pain threshold in trained control and addicted rats ($p<0.05$) while pain responses did not significantly change in sedentary control and addicted rats.

Conclusion: Our results indicate that swimming training has analgesic property in morphine withdrawal-induced hyperalgesia in rats. Therefore, it can be used for the treatment and/or management of painful conditions.

Key words: Addiction, morphine sulfate, naloxan hydrochloride, nociceptive threshold, swimming training

* Corresponding author e-mail: Heidarian317@gmail.com
Available online at: www.phypha.ir/ppj

اثرات تمرین ورزشی منظم شنا بر آستانه درد متعاقب سندرم ترک در موشهای وابسته به مرفین

فرزانه یادگاری، دکتر علی حیدریان پور*، دکتر فرزاد ناظم
گروه تربیت بدنی، دانشگاه بوعلی سینا همدان، همدان

پذیرش: ۲۱ خرداد ۹۰

دریافت: ۲۱ بهمن ۸۹

چکیده

مقدمه: امروزه اپیوئیدها برای کنترل و تعدیل دردهای حاد و مزمن مورد استفاده قرار می گیرند. به علاوه تعدادی از مطالعات نشان داده اند که در موشهای تمرین کرده سطوح بتا اندورفین بالاتر از موشهای تمرین نکرده می باشد. در تحقیق حاضر فرض بر این است که ورزش هوازی می تواند در کاهش درد پس از سندرم ترک در موشهای وابسته به مرفین موثر باشد.

روش ها: موشهای نر نژاد ویستار در محدوده وزنی 250 ± 20 و تعداد ۲۴ سر که توسط سولفات مرفین ۰/۴ گرم در لیتر به مدت ۲۱ روز معتاد شدند و حیوانات تمرینات شنا را ۵ روز در هفته به مدت ۸ هفته که در ابتدا ۶۰ دقیقه به مدت ۳ هفته سپس ۹۰ دقیقه در ۲ هفته و در پایان ۱۲۰ دقیقه به مدت ۳ هفته شنا کردند. در پایان هر مرحله از پروتکل ورزشی، نالوکسان هیدروکلراید ۳ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم تزریق شد. دستگاه تیل فلیک برای ارزیابی اثرات تمرین روی آستانه درد استفاده گردید.

یافته ها: اطلاعات نشان دادند که تمرین هوازی شنا سبب کاهش معنی داری در پاسخ درد موشهای معتاد ورزیده و سالم ورزیده شد ($P < 0.05$). در حالیکه تغییرات آماری معنی داری در پاسخ درد موشهای معتاد غیر ورزیده و سالم غیر ورزیده ایجاد نکرد.

نتیجه گیری: تمرین هوازی شنا در مدت ۸ هفته علاوه بر موشهای سالم اثرات ضد دردی در موشهایی وابسته به مرفین متعاقب سندرم ترک دارد. بنابر این می تواند برای درمان و یا کاهش دردن مفید واقع شود.

واژه های کلیدی: اعتیاد، سولفات مرفین، نالوکسان هیدرو کلراید، آستانه درد، تمرینات ورزشی شنا

مقدمه

آلکالوئیدهای تریاک می بوده که با اتصال به رسپتورهای اپیوئیدی نوع μ باعث کاهش تحریک پذیری نورون های مسیر عصبی درد می شود. بنابراین به عنوان یک ضد درد قوی به صورت وسیعی برای تسکین درد های شدید مورد استفاده قرار می گیرد [۹]. با وجود این، استفاده طولانی مدت این داروها با دو مشکل عمده تحمل و وابستگی همراه است که اثر بخشی و مصرف آنها را تحت تاثیر قرار داده و محدود می سازد [۲۱]. از طرفی مشخص شده است که ورزش و فعالیت بدنی آزاد سازی پپتیدهای شبه افیونی درون زاد مغز به ویژه بتا اندورفین را افزایش می دهد در نتیجه اثرات مرفین و سایر

آشنایی انسان با مواد مخدر و مصرف آن چنان سابقه مبهمی دارد که علت دقیق مصرف آن دقیقاً معلوم نیست، اما توجه انسان به قدرت ضد دردی مواد اپیوئیدی از جمله تریاک چشمگیر بوده است. انسان همواره جهت تسکین درد و درمان برخی بیماری ها از مواد مخدر استفاده کرده است [۹]. مرفین از

Heidarian317@gmail.com
www.phypha.ir/ppj

* نویسنده مسئول مکاتبات:
وبگاه مجله:

آگونیست های گیرنده های شبه افیونی را پدید می آورد و بدین تربیت ممکن است آستانه درد را بالا برد [۱۳]. در واقع، عامل ورزش حداقل بعضی از همان مسیرهای عصبی و مکانیسم های مغزی را که به وسیله مرفین یا سایر اوپیات ها فعال می شوند، تحت تاثیر قرار می دهد در نتیجه، تمایل به مصرف مرفین و سایر ترکیبات اعتیاد آور را نسبتا کاهش می دهد [۱۸]. مطالعه دیگری نشان داده است که ورزش می تواند با آزاد سازی اپیوئیدهای درون زاد باعث کاهش علائم وابستگی در حیوانات معتاد شده باشد که تصور می شود مکانیسم احتمالی آن تنظیم کاهشی و کاهش حساسیت گیرنده های اپیوئیدی باشد [۱۹]. علاوه براین گزارش شده است که ورزش علاوه بر آزاد سازی پپتیدهای شبه افیونی درون زاد مغز به ویژه بتا اندورفین از طریق مکانیسم های متعددی شامل: نورون زایی، افزایش حوصله و تعدیل خلق و خودر کاهش درد نقش دارد [۱۵، ۱۰]. با توجه به اثرات مفید ورزش روی سیستم اپیوئیدریژیک و وجود درد شدید در سندرم ترک در افراد وابسته به مرفین در این مطالعه تاثیر تمرین ورزشی منظم بر روی آستانه درد موشهای معتاد در سندرم ترک مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش ها

در این مطالعه تجربی موشهای صحرایی نر نژاد ویستار در محدوده وزنی 20 ± 25 گرم به گروههای سالم ورزشیده (Trained Control: TC) کنترل (Control: C)، معتاد (Addicted: A) و معتاد ورزشیده (Trained Addicted: TA) تقسیم و مورد استفاده قرار گرفتند. حیوانات در شرایط ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی و دمای ۲۵-۲۰ درجه سانتیگراد نگهداری شدند. همه آنها دسترسی آزاد و کافی به آب و غذای مخصوص حیوان داشتند. در این تحقیق از روش خوراکی جهت ایجاد وابستگی به مرفین استفاده شد. مرفین با غلظتهای متوالی ۰/۱، ۰/۲ و ۰/۳ میلی گرم/میلی لیتر به مدت ۴۸ ساعت سپس ۰/۴ میلی گرم/میلی لیتر در طی روزهای بعدی، در آب آشامیدنی حیوان ریخته می شد. بواسطه طعم تلخ مرفین سولفات، ساکاروز با غلظت ۳ درصد به آب آشامیدنی حیوان اضافه می شد و شیشه های حاوی آب و مرفین توسط

ورق های نازک آلومینیومی پوشانده شده تا از تجزیه مرفین توسط نور جلوگیری شود. با این روش، موشها از روز بیست و یکم پس از شروع تجویز دارو، وابسته به مرفین می شدند. درگروه معتاد غیر ورزشیده مرفین ۰/۴ میلی گرم/میلی لیتر بصورت خوراکی در طول ۸ هفته ادامه داشت ولی در گروه معتاد ورزشیده غلظت مرفین در آب آشامیدنی بتدریج کم شد بطوریکه در انتهای هفته پنجم حذف شد. برای حصول اطمینان از ایجاد وابستگی به مرفین در حیوانات بعد از روز بیست و یکم یک تا دو سر از موش های تحت درمان با مرفین در هر گروه کاری با تزریق زیر جلدی داروی نالوکسان هیدروکلراید ۳ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم مورد بررسی قرار می گرفتند و سپس ظهور علائم سندرم ترک به عنوان شاخص وابستگی حیوان به مرفین در طی ۳۰ دقیقه مشاهده و ثبت می گردید. سپس تحت تمرین ورزشی شنا قرار گرفتند. ابتدا حیوانات ۳ روز به مدت ۲۰ دقیقه استخر با ابعاد قطر ۷۵ سانتی متر و ارتفاع ۳۹ سانتی متر در آب با دمای ۳۲ درجه سانتیگراد برای آشنا شدن قرار گرفتند. سپس پروتکل منظم ورزش در ظرف ۸ هفته شامل ۵ روز در هفته شروع گردید. در سه هفته اول حیوانات مورد نظر به مدت ۱ ساعت و در دو هفته بعد به مدت ۱/۵ ساعت و در سه هفته آخر به مدت ۲ ساعت شنا کردند [۲۴]. این پروتکل به صورت منظم با تناوب استراحت ۲ روز در هفته که یک روز آن پس از ۲ روز و استراحت دوم پس از ۳ روز شنا کردن منظور گردید. سپس در پایان هفته های سوم، پنجم، و هشتم آستانه درد آنها پس از ۲۴ ساعت استراحت و خشک شدن اندازه گیری شد و پس از آن، داروی نالوکسان هیدروکلراید ۳ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم تزریق شد. پس از تزریق دارو آستانه درد حیوانات در فواصل زمانی (۱۵ تا ۳۰ دقیقه و ۱، ۶ و ۲۴ ساعت) اندازه گیری شد. برای اندازه گیری تغییر آستانه درد حرارتی از آزمون Tail-Flick استفاده گردید. این آزمون بر اساس روش D,Amour و Smith استوار می باشد [۸] شدت نور دستگاه طوری تنظیم شد که زمان متوسط پاسخ دهی پایه بین ۴ تا ۵ ثانیه باشد و زمان ۱۲ ثانیه به عنوان زمان قطع تابش نور به ثلث میانی دم حیوان (cut of time) باشد. زمان پاسخ دهی (Tail-Flick Latency) در گروههای مختلف بر حسب ثانیه اندازه گیری شدند. پروتکل این تحقیق بر اساس قوانین بین المللی در مورد حیوانات آزمایشگاهی و کمیته اخلاق کار با

گروهها معتاد ورزیده (Trained Addicted: TA) و کنترل (Control: C) کاهش معنی داری در زمان ۱۵ تا ۳۰ دقیقه پس از تزریق نالوکسان نشان داد ($P < 0.05$)[†] (شکل ۱).

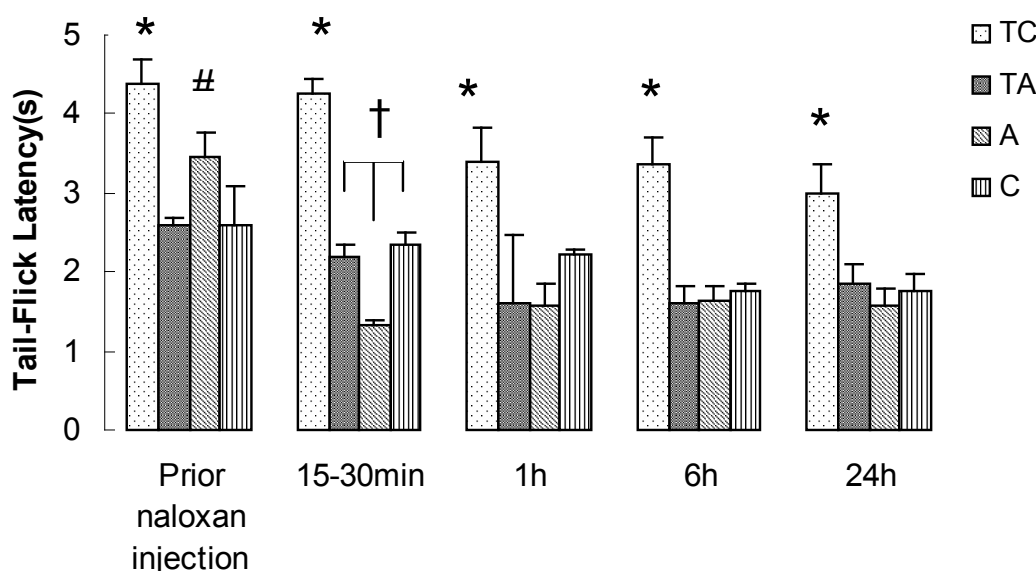
در انتهای هفته پنجم برنامه ورزشی شنا آستانه درد گروه سالم ورزیده (Trained Control: TC) افزایش معنی داری را با تمامی گروهها قبل از تزریق نالوکسان و در تمامی زمانها (۱۵ تا ۳۰ دقیقه و ۱، ۶ و ۲۴ ساعت) بعد از تزریق آن نشان داد ($P < 0.05$)^{*} (شکل ۲).

در پایان هفته هشتم برنامه ورزشی شنا آستانه درد در حیوانات گروههای سالم ورزیده (Trained Control: TC) و معتاد ورزیده (Trained Addicted: TA) قبل از تزریق نالوکسان نسبت به گروههای کنترل (Control: C)، معتاد (Addicted: A) افزایش معنی داری را نشان دادند ($P < 0.01$)^{**}، ($P < 0.001$)^{###} (شکل ۳) همچنین ۱۵ تا ۳۰ دقیقه بعد از تزریق نالوکسان آستانه درد حیوانات گروههای سالم ورزیده (Trained Control: TC) و معتاد ورزیده (Trained Addicted: TA) نسبت به گروههای کنترل (Control: C)، معتاد (Addicted: A) افزایش معنی داری داشت ($P < 0.05$)^{*}، ($P < 0.05$)[#] (شکل ۳). بعلاوه آستانه درد گروه معتاد ورزیده (Trained Addicted: TA) افزایش معنی داری ۲۴ ساعت پس از تزریق نالوکسان نشان داد ($P < 0.05$)[#] (شکل ۳).

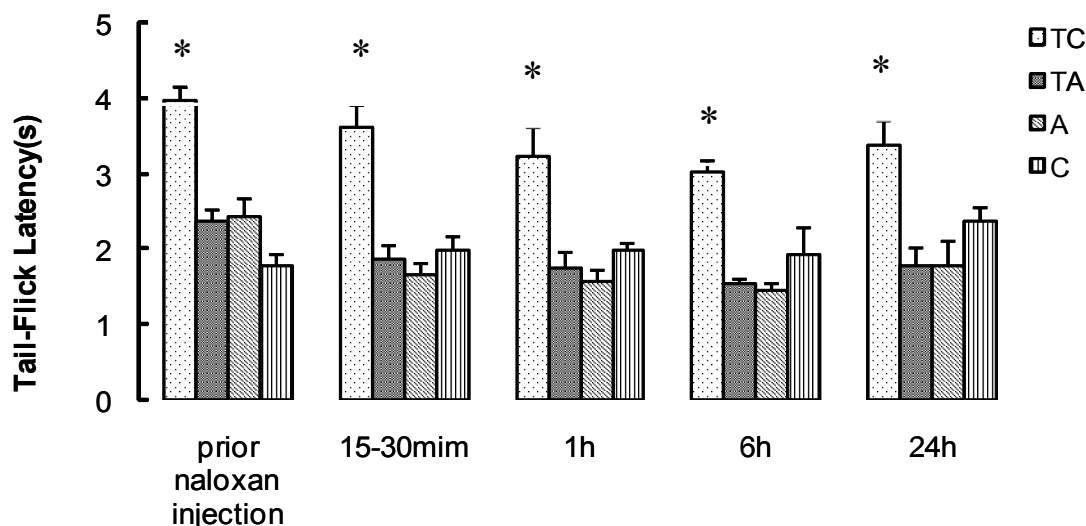
حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه بوعلی سینا همدان انجام گردید. برای مقایسه آستانه درد در گروههای مختلف در زمانهای متفاوت ANOVA Repeated measures دو طرفه استفاده شد و بدنبال آن برای مقایسه چند گانه از آزمون Tukey's استفاده گردید. آنالیز آماری نتایج به وسیله نرم افزار SPSS انجام شد. در همه نمودارها اطلاعات بصورت میانگین $\pm$ خطای انحراف ارائه شده سطح معنی دار در مقایسه ها ($P < 0.05$) نظر گرفته شده است.

یافته ها

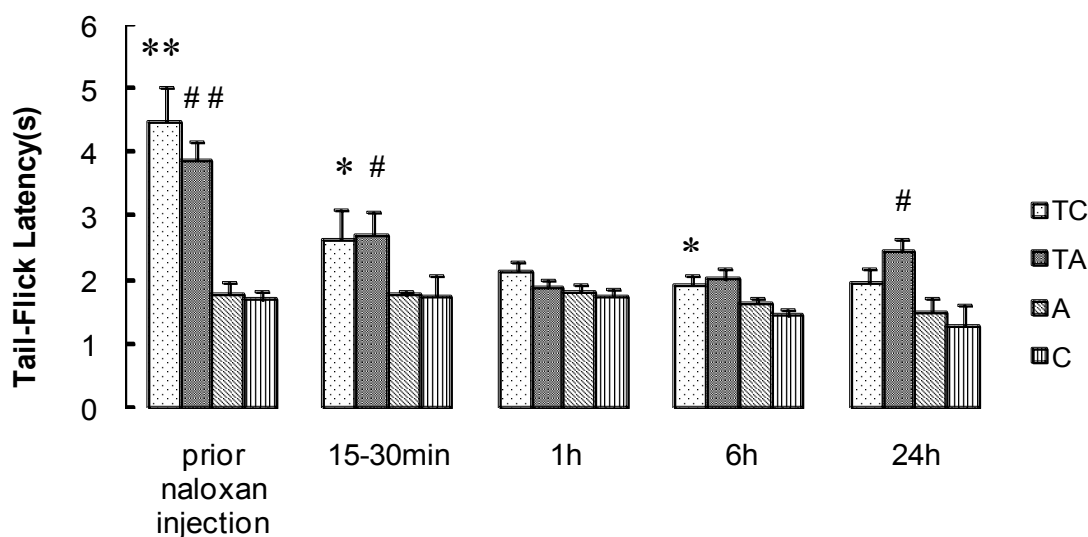
در پایان هفته سوم از برنامه تمرین ورزشی شنا، آستانه درد در حیوانات گروههای سالم ورزیده (Trained Control: TC) و معتاد (Addicted: A) قبل از تزریق نالوکسان نسبت به گروههای کنترل (Control: C) و معتاد ورزیده (Trained Addicted: TA) افزایش معنی داری را نشان دادند ($P < 0.05$)^{*} و بعد از تزریق نالوکسان در تمامی زمانها (۱۵ تا ۳۰ دقیقه و ۱، ۶ و ۲۴ ساعت) آستانه درد حیوانات گروه سالم ورزیده (Trained Control: TC) نسبت به تمامی گروهها افزایش معنی داری را نشان داد ($P < 0.05$)^{*} (شکل ۱). همچنین آستانه درد گروه معتاد نسبت



شکل ۱- مقایسه آستانه درد در انتهای هفته سوم از برنامه تمرین ورزشی شنا. مقادیر به صورت $\text{Mean} \pm \text{SEM}$ نمایش داده شده است. ($P < 0.05$)^{*}، ($P < 0.05$)[#] به ترتیب افزایش معنی دار آستانه درد گروه سالم ورزیده (Trained Control: TC) و معتاد (Addicted: A) نسبت به گروههای کنترل (Control: C) و معتاد ورزیده (Trained Addicted: TA). ($P < 0.05$)[†] کاهش معنی دار آستانه درد گروه معتاد نسبت گروهها معتاد ورزیده (Trained Addicted: TA) و کنترل (Control: C).



شکل ۲- مقایسه آستانه درد در انتهای هفته پنجم از برنامه تمرین ورزشی شنا. مقادیر به صورت $\text{Mean} \pm \text{SEM}$ نمایش داده شده است. ($P < 0.05$) افزایش معنی دار آستانه درد گروه سالم ورزشیده (Trained Control: TC) نسبت به سایر گروهها: معتاد ورزشیده (Trained Addicted: TA)، کنترل (Control: C) و معتاد (Addicted: A).



شکل ۳- مقایسه آستانه درد در انتهای هفته هشتم از برنامه تمرین ورزشی شنا. مقادیر به صورت $\text{Mean} \pm \text{SEM}$ نمایش داده شده است. $P < 0.05$ و $P < 0.01$ ، $P < 0.001$ به ترتیب افزایش معنی دار آستانه درد گروه سالم ورزشیده (Trained Control: TC) و معتاد ورزشیده (Trained Addicted: TA) نسبت به گروههای کنترل (Control: C) و معتاد (Addicted: A).

بحث

افزایش داده و با تاثیر روی گیرنده های مغزی با مکانیسم مشابه، همان اثر خوشایند و سرخوشی متعاقب مصرف مرفین یا مواد افیونی دیگر را پدید می آورد [۴]. در پژوهش حاضر، تمرینات ورزشی شنا علاوه بر گروه سالم باعث افزایش آستانه درد در گروه معتاد شده که شاید به دلیل اثرات همسویی یا سینرژیستی ورزش و مرفین در افزایش آستانه درد موشهای معتاد ورزشیده باشد [۴،۳،۱]. در موشهای معتاد غیر ورزشیده نیز مشاهده شد که آستانه درد در هفته سوم برنامه ورزشی افزایش یافته، سپس در هفته پنجم و به ویژه در پایان هفته هشتم

یافته های علمی حاکی از آن است که ورزش و فعالیت بدنی، نه تنها اثرات سوء مواد اعتیاد آور را کاهش می دهد بلکه به عنوان یک روش درمانی مناسب و کارآمد در پیشگیری و احتمالاً درمان اعتیاد مطرح است [۳،۱]. مشخص شده است که ورزش و فعالیت بدنی، تولید مرفین طبیعی در مغز با منشاء بتا اندورفین را نیم ساعت پس از شروع ورزش به طور محسوسی

برنامه ورزشی کاهش چشمگیری داشته است که به نظر می رسد مصرف مرفین در ابتدا باعث بالا رفتن آستانه درد شده و دلیل کاهش آستانه درد در طول هشت هفته شاید این باشد که مصرف طولانی مدت آن منجر به تنظیم کاهشی گیرنده-های اپیوئیدی شده است [۱۵].

دلیل افزایش آستانه درد در موشهای سالم ورزیده در هفته سوم و پنجم برنامه ورزشی شنا احتمالاً بعثت استرس می باشد. شنای اجباری، به عنوان یک استرس کنترل نشدنی، افزایش را در آستانه درد ایجاد می کند که در مطالعات مختلف نشان داده شده است که نالوکسان با دوز کافی قادر به حذف اثر ضدردی آن نیست که مبین درگیری سیستم غیر اپیوئیدی در افزایش آستانه درد است [۲۲]. نتایج ما نیز نشان می دهد که در هفته سوم و پنجم برنامه ورزشی، نالوکسان قادر به کاهش آستانه درد ناشی از تمرینات ورزشی نشده است. این یافته‌ها توسط مطالعاتی که با برنامه ورزشی متفاوت (شنا در آب گرم و سرد) با مدت زمان کم انجام شده، تأیید شده است به این ترتیب که ممکن است استرس ناشی از شنا در هفته سوم و پنجم برنامه ورزشی منجر به به آزاد شدن هورمونهای آدرنالین، اپی نفرین، سروتونین و کورتیزول درموشهای سالم ورزیده شده است [۱۷،۲]. به هر حال نوروشیمی خاص اثرات ضد دردی غیر اپیوئیدی هنوز بطو کامل مشخص نشده [۱۷]. اخیراً تغییر در فعالیت گیرنده های NMDA را در این مکانیسم دخیل می دانند که جای مطالعه بیشتری دارد. با این حال بر خلاف گروه سالم ورزیده، در هفته سوم و پنجم برنامه ورزشی آستانه درد گروه معتاد ورزیده تغییر معنی داری نشان نداد که ممکن بدلیل تداخل اثرسیستم اپیوئیدژیک و غیر اپیوئیدژیک باشد [۱۷،۲].

پارامترهای مدت و شدت تمرین ورزشی بین مطالعات آزمایشگاهی، جهت شناخت اثرات ضد دردی آن مختلف بوده است و در تمامی مطالعاتی که تاکنون انجام شده مدت تمرین ورزشی کوتاه با شدت متفاوت بوده است بطور مثال در مطالعه ای کاهشی در درک درد پس از یک مایل دویدن گزارش شده است [۲۰]. اما به طور کلی در یک دوره طولانی تر تمرین احتیاج به بررسی دارد مطالعات نشان داده اند که تمرینات سبک و ملایم هوازی اثر ویژه ای بر روی گردش بتا اندورفین نمی گذارد [۲۰]. مشخص شده که تمرین ورزشی با شدت بالا

به مقدار زیادی سطوح بتا اندورفین پلاسما را در کمتر از ۳۰ تا ۶۰ ثانیه بالا می برد [۲۰] از طرفی گزارش شده است که تمرینهای ورزشی در شدت های بالا، اثرات ضد دردی نسبتاً خوبی برای مدت ۴۰ تا ۵۰ دقیقه دارند [۷،۶]. تاکنون مدت تمرین ورزشی برای کاهش حس درد بطور کامل اندازه گیری نشده است. در تحقیق حاضر این نتیجه حاصل شد که بر خلاف گروه سالم ورزیده، در هفته سوم و پنجم برنامه ورزشی شنا در آب ۳۲ درجه سانتیگراد به ترتیب بمدت ۶۰ و ۹۰ دقیقه تاثیر معنی داری در آستانه درد گروه معتاد ورزیده نداشت. در حالیکه در پایان هفته هشتم برنامه ورزشی نه تنها اثرات ضد دردی ورزش شنا در گروه ورزیده سالم نسبت به هفته سوم و پنجم افزایش داشت بلکه این اثر درگروه معتاد ورزیده بطور چشمگیری مشاهده شد و جالب آن که این اثرات ضد دردی ورزش شنا بطور معنی داری با تزریق نالوکسان کاهش یافت که می تواند گواه بر دخالت سیستم اپیوئیدژیک باشد. بعضی از مطالعات مدت زمان ۳۰ دقیقه [۵] و بعضی دیگر مدت زمان ۵۰ دقیقه تمرین ورزشی را برای کاهش حس درد گزارش کرده اند [۱۶]. در حالیکه در مطالعه دیگری نشان داده اند که تمرین با مدت کوتاهتر (کمتر از ۱۲ دقیقه) آستانه فشار-درد را پس از یک مایل دویدن افزایش داده است [۱۴]. کاهش آستانه درد در زمانهای متفاوت تمرینات ورزشی می تواند بدلیل شدت و شرایط تمرین (بطور مثال شنا در آب سرد و گرم) و همچنین ابزار سنجش درد باشد. چرا که شدت و مدت زمان ورزش و فعالیت بدنی در چگونگی تاثیرات مغزی آن و مسیرهایی که فعال می سازد، نقش تعیین کننده دارد.

با توجه به این یافته ها می توان نتیجه گرفت که تمرین ورزشی منظم شنا با شدت متوسط در مدت ۸ هفته می تواند در افزایش آستانه درد در حیوانات معتاد به مورفین در سندرم ترک موثر و مفید باشد.

سپاسگزاری

از حوزه معاونت پژوهشی دانشگاه بوعلی سینا بدلیل حمایت مالی این تحقیق در قالب گرنت پژوهشی تقدیر وتشکر به عمل می آید.

References

- [1] Alaei H, Borjeian L, Azizi M, Orian S, Pourshanazari A, Hanninen O. Treadmil running reverses retention deficit induced by morphine. *Eur J Pharmacol* 536 (2006) 138-41.
- [2] Arida RM, Scorza CA, Da Silva AV, Scorza FA, Cavalheiro EA. Differential effects of spontaneous versus forced exercise in rats on the staining of parvalbumin-positive neurons in the hippocampal formation. *Neurosci Lett* 364 (2004) 135-38.
- [3] Azizi Malekabadi H, Alaei H, Oryan S. The effects of exercise (treadmill running) on passive-avoidance learning and memory in morphine dependent male rats. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences* 28 (2005) 252-62.
- [4] Colt EW, Wardlaw SL, Frantz AG. The effect of running on plasma beta-endorphin. *Life Sci* 28 (1981) 1637-40.
- [5] Hoffman MD, Clifford PS, MacKenzie SP. Exercise analgesia in persons with chronic low back pain. *Med Sci Sports Exerc* 32 (2000) 571-578.
- [6] Hoffman MD, Lee J, Zhao H, Tsodikov A. Pain perception after running a 100-mile ultramarathon. *Arch Phys Med Rehabil* 188 (2007) 1042-8.
- [7] Hoffman MD, Shepanski MA, MacKenzie SP, Clifford PS. Experimentally-induced pain perception is acutely reduced by aerobic exercise in persons with chronic low back pain. *J Rehabil Res Dev* 42 (2005) 183-90.
- [8] Huang HK, Shyu BC. Differential stress effects on responses to noxious stimuli as measured by tail flick latency and squeak threshold in rats. *Acta Physiol Scand* 12 (1987) 401-406.
- [9] Jalali far AR, Semnani S. Effects of PGI₂ electrical stimulation on acute and chronic pain in the morphine dependence rats, MSc thesis, Tarbiat Modares University, 1381.
- [10] Janal MN. Pain sensitivity, exercise and stoicism. *J R Soc Med* 89 (1996) 376-81.
- [11] Janal MN, Colt EWD, Clark WC, Glusman M. Pain sensitivity, mood and plasma endocrine levels in man following long-distance running: effects of naloxone. *Pain* 19 (1984) 13-25.
- [12] Kemppainen P, Pertovaara A, Huopaniemi T, Johansson B. Elevation of dental pain threshold induced in many by Physical exercise is not reversed by cyproheptadine-mediated suppression of GH release. *Neurosci Lett* 70 (1986) 388-92.
- [13] Koltyn KF. Analgesia following exercise, a review. *Sports Med* 29 (2000) 85-98.
- [14] Malvin N. Pain Sensitivity, exercise and stoicism. *J R Soc Med* 89 (1996) 376-381.
- [15] Mark A, Smith D, David L, Yancey. Sensitivity to the effects of opioids in rats with free access to exercise wheels: μ opioid tolerance and physical dependence. *Psychopharmacology* 168 (2003) 426-434.
- [16] Martin D, Hoffman MD, and Debi Ruffi Hoffman, MA. Does Aerobic Exercise Improve Pain Perception and Mood? A Review of the Evidence Related to Healthy and Chronic Pain Subjects. *Current Pain and Headache Reports* 11 (2007) 93-97.
- [17] McEwen BS. Effects of adverse experiences for brain structure and function. *Biol Psychiatry* 48 (2000) 721-731.
- [18] 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-administer morphine. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences* 32 (2007) 272-80.
- [19] Saadipour KH, Sarkaki AR, Badavi M, Alaei H. Effect of short-term forced exercise on naloxone induced withdrawal symptoms in morphine addicted male rats. *Journal of Armaghane Danesh* 4 (2007) 73-80.
- [20] Sforzo GA. Opioids and Exercise An Update. *Sports Med* 7 (1988) 109-124.
- [21] 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. *JPET* 317 (2006) 901-9.
- [22] Tsuyoshi A, Yuji I, Norio M. Withdrawal from chronic morphine administration causes prolonged enhancement of immobility in rat forced swimming test. *Psychopharmacology* 157 (2001) 217-220.
- [23] Kanarek RB, D'Anci KE, Jurdak N, Mathes WF. Running and addiction: precipitated withdrawal in a rat model of activity-based anorexia. *Behav Neurosci* 123 (2009) 905-12.
- [24] Zolt Randak, Takao Kaneko, Shoichi Tahara. Regular exercise improves cognitive function and decreases oxidative damage in rat brain. *Neurochem Int* 38 (2001) 17-23.