

(مقاله پژوهشی)

## اثر ورزش در سمیت ناشی از مرفین در کبد و کلیه موش صحرایی

معصومه احمدی زاده<sup>۱\*</sup>، علیرضا سرکاکا<sup>۲</sup>، یعقوب فربود<sup>۳</sup>، بابک محمدیان<sup>۴</sup>، فاخر رحیم<sup>۵</sup>

### چکیده

زمینه و هدف: مرفین موجب اختلال در ارگان‌های مختلف بدن می‌شود. ورزش باعث کاهش ترکیبات استرس اکسیداتیو می‌شود. هدف از این مطالعه تعیین اثر ورزش بر روی آسیب‌های حاصل از مرفین در کبد و کلیه در موش صحرایی است.

روش بررسی: موش‌های صحرایی به‌طور تصادفی به ۴ گروه شامل: ۱- دریافت-کننده مرفین، ۲- دریافت‌کننده مرفین همراه با ورزش، ۳- دریافت‌کننده حلال مرفین و ۴- دریافت‌کننده حلال مرفین همراه با ورزش (هر گروه ۱۰ سر) تقسیم گردید. گروه‌های ۱ و ۲ مرفین را در مدت ۵ روز متوالی هر روز دو بار با دوز افزایشی روز اول ۵ mg/kg، روز دوم ۱۰ mg/kg، روز سوم ۲۰ mg/kg، روز چهارم ۴۰ mg/kg، و روز پنجم ۵۰ mg/kg (ip) دریافت نمودند. گروه‌های ۳ و ۴ درون تردمیل با موتور حرکت‌دهنده تسمه برای مدت ۱۰ روز متوالی، روزانه به مدت ۱ ساعت با سرعت ثابت ۱۷ متر در دقیقه به‌صورت دویدن اجباری ورزش داده شد. ۲۴ ساعت بعد از آخرین آزمایش، حیوانات با دوز بالای پنتوباریتال کشته و از خون حیوانات جهت اندازه‌گیری AST, ALT, ALP, BUN, CR استفاده شد. بافت‌های کبد و کلیه جدا و پس از رنگ‌آمیزی با هماتوکسیلین وائوزین با استفاده از میکروسکوپ نوری مورد مطالعه قرار گرفت.

یافته‌ها: مرفین موجب افزایش پارامترهای بیوشیمیایی ( $P < 0.05$ ) در مقایسه با حیوانات دریافت‌کننده سرم فیزیولوژی و موجب آسیب در بافت‌های کبد و کلیه گردید. ورزش موجب کاهش آثار نامطلوب مرفین در بافت‌های کبد و کلیه شد. نتیجه‌گیری: نتایج این تحقیق پیشنهاد می‌نماید ورزش موجب محافظت بافت‌های کبد و کلیه در مقابل آثار سمی حاصل از مرفین شده است.

کلید واژگان: ورزش، مرفین، کبد، کلیه، موش، صحرایی.

- ۱- استاد گروه بهداشت حرفه ای
- ۲- استاد گروه فیزیولوژی.
- ۳- استادیار گروه فیزیولوژی.
- ۴- دانشیار گروه پاتولوژی.
- ۵- کارشناس ارشد انفورماتیک.

- ۱- دانشکده بهداشت، مرکز تحقیقات فیزیولوژی و مرکز تحقیقات سم شناسی، اهواز، ایران.
- ۲- مرکز تحقیقات فیزیولوژی و مرکز تحقیقات گیاهان دارویی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، ایران.
- ۳- گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، ایران.
- ۴- گروه پاتولوژی، دانشکده دامپزشکی دانشگاه شهید چمران اهواز، ایران.
- ۵- مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، ایران.

\* نویسنده مسؤل:

معصومه احمدی زاده؛ دانشکده بهداشت، مرکز تحقیقات فیزیولوژی و مرکز تحقیقات سم‌شناسی، اهواز، ایران.  
تلفن: ۰۰۹۸۹۱۶۳۱۳۲۷۹۲  
Email:ahmadizadeh\_m@ajums.ac.ir

## مقدمه

نماید. پیشنهاد شده است، افزایش بتا اندورفین‌ها در طول ورزش منجر به تغییر در خلق و خوی و میزان حساسیت فرد به درد می‌شود. آزادسازی اندورفین‌ها باعث ایجاد نشاط و کاهش علائم وابستگی به مرفین می‌شود. ورزش همچنین، موجب افزایش قدرت یادگیری و تقویت حافظه در موش‌های صحرایی معتاد به مرفین شده است (۱۹،۱۸). نقش درمانی ورزش در بیماران مبتلا به افزایش فشارخون، افسردگی، اعتیاد و دیابت گزارش شده است (۲۱،۲۰).

از آنجا که ورزش علائم ترک اعتیاد به مرفین را کاهش می‌دهد، به نظر می‌رسد که در کاهش آثار سمی این ترکیب نیز نقش داشته باشد.

هدف از این مطالعه، تعیین اثر ورزش بر روی هپاتوتوکسیسیته و نفروتوکسیسیته حاصل از مرفین در موش صحرایی است.

## روش بررسی

برای انجام این تحقیق از موش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار (Wistar) در محدوده وزنی ۲۵۰-۳۰۰ گرم به-عنوان مدل حیوانی استفاده گردید. حیوانات از مرکز تکثیر و نگهداری حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز تهیه و در قفس‌های اساندارد در مرکز حیوانات نگهداری شدند. دمای اطاق حیوانات در محدوده  $23 \pm 2$  درجه سانتی‌گراد و حیوانات در شرایط ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری و از غذای فشرده مخصوص جوندگان (شرکت دام پارس تهران) و آب تصفیه شده لوله‌کشی شهر تغذیه شدند. موش‌های صحرایی به‌طور تصادفی به ۴ گروه شامل: ۱- دریافت کننده مرفین، ۲- دریافت‌کننده مرفین همراه با ورزش، ۳- دریافت‌کننده حلال مرفین (سرم فیزیولوژی) و ۴- دریافت‌کننده حلال مرفین همراه با ورزش (هر گروه ۱۰ سر) تقسیم گردید. گروه‌های ۱ و ۲ مرفین را در مدت ۵ روز متوالی هر روز دو بار با دوز افزایشی روز اول

مرفین یکی از داروهای ضد درد مخدر است که جهت تسکین دردهای شدید، مصرف بالینی دارد (۱). این دارو در کبد، لوله‌های گوارش و کلیه زیست دگرگونی می‌یابد و از طریق کلیه دفع می‌شود (۲-۴). مطالعات نشان داده‌اند که مرفین باعث آسیب در بافت‌های کبد و کلیه شده است. افزایش آنزیم‌های کبدی از جمله: آسپارتیت آمینوترانسفراز، آلانین آمینوترانسفراز و الکالین فسفاتاز و همچنین افزایش BUN و کراتینین در حیوانات آزمایشگاهی پس از دریافت مرفین گزارش شده است (۵-۷).

مطالعات در انسان و حیوانات آزمایشگاهی نشان دادند که مرفین تحت تأثیر آنزیم مرفین ۶-دی‌هیدروژناز تبدیل به مرفینون (morphinone) و پس از کنژوگیت با گلوکاتایون عمدتاً از راه صفرا دفع می‌شود (۸-۱۰). کاهش گلوکاتایون موجب اتصال برگشت ناپذیر مورفینون در کبد و باعث هپاتوتوکسیسیته می‌شود. بررسی‌های به‌عمل آمده نشان دادند مرفین موجب کاهش گلوکاتایون شده است (۸-۱۰). گزارش شده است ترکیبات آنتی‌اکسیدان موجب محافظت سلول‌ها در مقابل آثار سمی حاصل از مرفین شده است (۶،۷،۱۱).

ورزش در سلامت انسان نقش عمده‌ای ایفا می‌نماید. گزارش شده است که ورزش نقش به‌سزایی در فارماکوکینتیک داروها بر عهده دارد. ورزش و فعالیت فیزیکی باعث افزایش گردش خون در کبد و موجب تسریع در زیست دگرگونی و دفع مواد از راه کلیه گردیده است (۱۲،۱۳) همچنین باعث کاهش ترکیبات استرس اکسیداتیو شده است (۱۴-۱۶). افزایش فعالیت فیزیکی (ورزش) موجب افزایش فعالیت آنزیم سوپراکسید دیسموتاز و کاتالاز در موش‌های صحرایی مسن گردیده است (۱۷).

نتایج تحقیقات گزارش شده حاکی از آن است که ورزش می‌تواند میزان بسیاری از واسطه‌های شیمیایی عصبی که به‌علت سوء مصرف مواد کاهش یافته جبران

ایجاد واکوئل در هیپاتوسیت‌های حیوانات دریافت‌کننده مرفین ملاحظه گردید (شکل ۲).

ورزش، اثر قابل ملاحظه‌ای در بافت کبد حیوانات دریافت‌کننده حلال مرفین ایجاد نکرد. آزمایش‌های بیوشیمیایی نشان داده میزان **AST, ALT, ALP** در حیوانات ورزش دیده دریافت‌کننده حلال مرفین (سرم فیزیولوژی) مشابه گروه دریافت‌کننده حلال مرفین بدون ورزش بودند (جدول ۱). میزان آنزیم‌های کبدی در حیوانات دریافت‌کننده مرفین همراه با ورزش در مقایسه با حیوانات دریافت‌کننده مرفین بدون ورزش به طور قابل ملاحظه‌ای کاهش یافت (جدول ۱). مطالعه با میکروسکپ نوری نشان داد که بافت کبد در حیوانات دریافت‌کننده مرفین همراه با ورزش، مشابه گروه دریافت‌کننده حلال مرفین و فاقد آسیب سلولی است (شکل ۳).

افزایش غلظت ازت اوره خون (**BUN**) و کراتینین در حیوانات دریافت‌کننده مرفین در مقایسه با حیوانات دریافت‌کننده سرم فیزیولوژی (حلال مرفین) ملاحظه گردید (جدول ۱). مطالعات هیستوپاتولوژی نشان داد که بافت کلیه در گروه دریافت‌کننده حلال مرفین به صورت دست نخورده و فاقد آسیب سلولی باقی ماند (شکل ۴). مرفین موجب آسیب در بافت کلیه شده است. آسیب سلولی عمدتاً در سلول‌های پروکسیمال به صورت تورم سلولی، ایجاد واکوئل، پرخونی و نکروز ملاحظه گردید (شکل ۵). ورزش، اثر قابل ملاحظه‌ای بر روی بافت کلیه ایجاد نمود. غلظت **BUN** و کراتینین در حیوانات دریافت‌کننده حلال مرفین همراه با ورزش (گروه ۴) مشابه حیوانات دریافت‌کننده حلال مرفین بدون ورزش ملاحظه گردید. کاهش غلظت **BUN** و کراتینین در حیوانات دریافت‌کننده مرفین همراه با ورزش در مقایسه با موش‌های دریافت‌کننده مرفین بدون ورزش ملاحظه گردید (جدول ۱). از نظر هیستوپاتولوژی، ورزش موجب محافظت کلیه در مقابل آسیب‌های حاصل از مرفین شد و بافت کلیه را در حد گروه کنترل باقی نگه داشت (شکل ۶).

۵ mg/kg، روز دوم ۱۰ mg/kg، روز سوم ۲۰ mg/kg، روز چهارم ۴۰ mg/kg و روز پنجم ۵۰ mg/kg (**ip**) دریافت نمودند. گروه‌های ۴ و ۲ درون تردمیل با موتور حرکت‌دهنده تسهیمه برای مدت ۱۰ روز متوالی، روزانه به مدت ۱ ساعت با سرعت ثابت ۱۷ متر در دقیقه به صورت دویدن اجباری ورزش داده شد. گروه‌های ۱ و ۳ (هر گروه ۱۰ سر) بدون دادن ورزش به طور جداگانه برای مدت مشابه در درون تردمیل با موتور خاموش قرار داده شدند (۲۲).

۲۴ ساعت بعد از آخرین آزمایش، حیوانات کشته و از خون حیوانات جهت اندازه‌گیری **AST, ALT, ALP, BUN, CR** استفاده شد. بافت‌های کبد و کلیه جدا و پس از رنگ‌آمیزی با هماتوکسیلین وائوزین با استفاده از میکروسکپ نوری مورد مطالعه قرار گرفت.

از هر بافت حداقل ۵ لام میکروسکوپی با فاصله ۱۵ میکرون از یکدیگر تهیه و مورد بررسی قرار داده شد. نتایج آزمایشات بیوشیمیایی با استفاده از روش آنالیز واریانس (**ANOVA**) با طرح کاملاً تصادفی مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت.

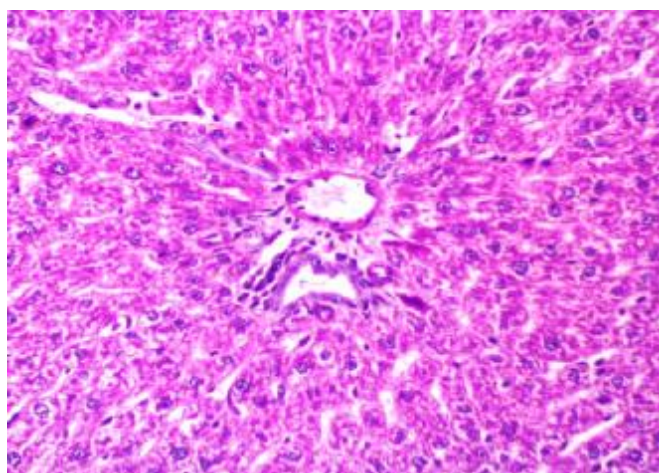
تفاوت میان زوج میانگین‌های مورد نظر از طریق آزمون توکی با در نظر گرفتن ( $p < 0.05$ ) مشخص گردید.

#### یافته‌ها

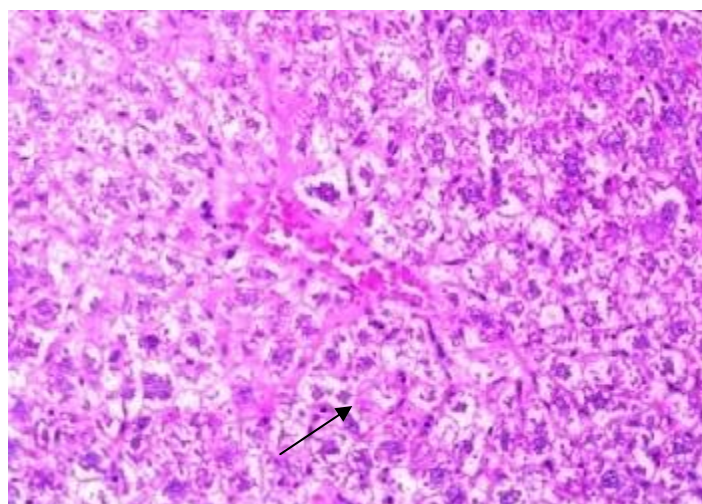
آنزیم‌های کبدی شامل: آسپارتیت آمینو ترانس آمیناز (**Aspartate aminotransaminase, AST**)، آلانین آمینوترانس آمیناز (**Alanine aminotransaminase, ALT**) و آلکانین فسفاتاز (**Alkaline phosphatase, ALP**) به طور قابل ملاحظه‌ای در حیوانات دریافت‌کننده مرفین در مقایسه با گروه دریافت‌کننده سرم فیزیولوژی (حلال مرفین) افزایش یافت (جدول ۱). مطالعات هیستوپاتولوژی نشان داد که بافت کبد در گروه دریافت‌کننده حلال مرفین به صورت دست نخورده و فاقد آسیب سلولی باقی ماند (شکل ۱). آسیب سلولی به صورت تورم سیتوپلاسم و هسته، کاهش قدرت رنگ‌پذیری،

جدول 1: اثر ورزش در تغییرات پارامترهای بیوشیمیایی حاصل از مرفین

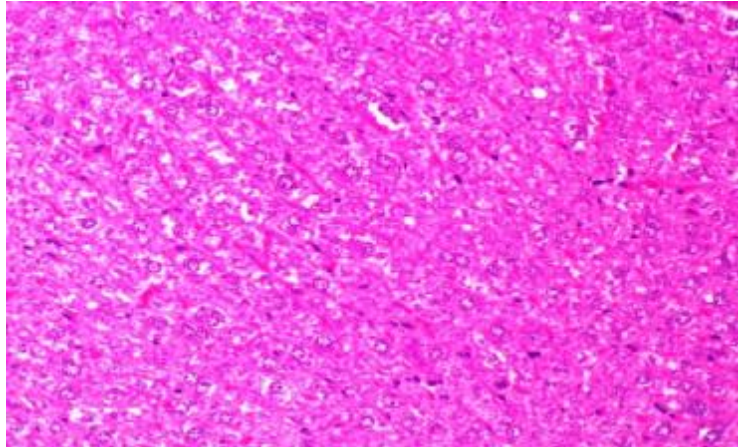
پارامتر بیوشیمیایی	کنترل (سرم فیزیولوژی)	کنترل + ورزش	مرفین	مرفین + ورزش
AST	۳۱/۳±۳/۶	۲۹/۵±۳/۱	۴۹/۶±۴/۲**	۳۴/۱±۴/۳*
ALT	۳۰/۵±۴/۲	۳۱/۳±۲/۸	۴۵/۷±۵/۶**	۳۵/۶±۵/۲*
ALP	۵۳/۴±۳/۳	۵۶/۸±۴/۳	۶۹/۶±۴/۳**	۵۶/۳±۲/۵*
BUN	۱۲/۳±۲/۹	۱۱/۵±۱/۷	۲۴/۵±۴/۵**	۱۶/۴±۳/۸*
CR	۰/۴±۰/۰۲	۰/۳۸±۰/۰۴	۰/۷۵±۰/۰۲**	۰/۵±۰/۰۳*

\* اختلاف معنادار با گروه دریافت کننده مرفین ( $p < 0.05$ ).\*\* اختلاف معنادار با گروه کنترل و کنترل + ورزش ( $p < 0.05$ ).

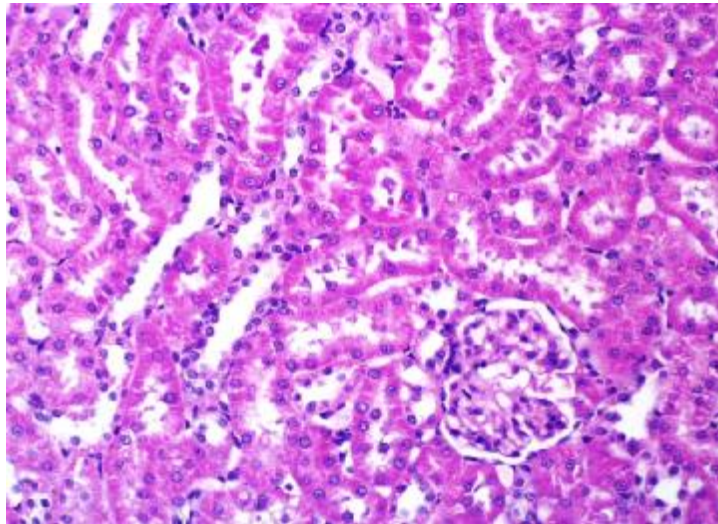
شکل 1: بافت کبد موش صحرایی دریافت کننده حلال مرفین (سرم فیزیولوژی). بافت کبد به صورت دست نخورده و فاقد آسیب سلولی می باشد H&E X200.



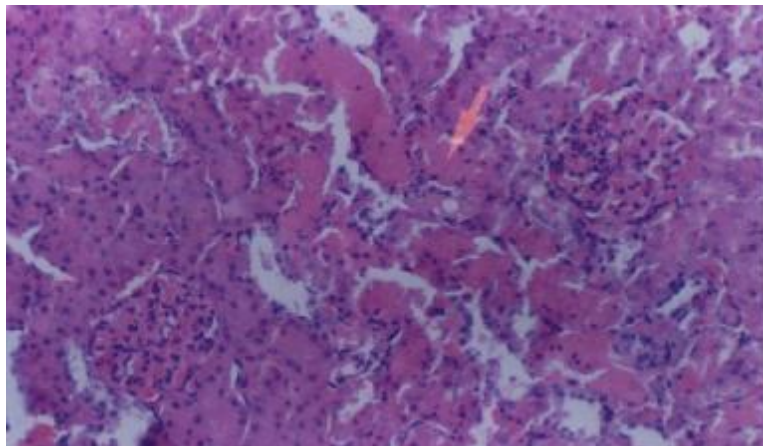
شکل 2: بافت کبد موش صحرایی دریافت کننده مرفین بدون دریافت ورزش. آسیب شدید سلولی در هپاتوسیتها به صورت تورم سیتوپلاسم، کاهش قدرت رنگ پذیری و ایجاد واکوئل (بیکان) H&E X200.



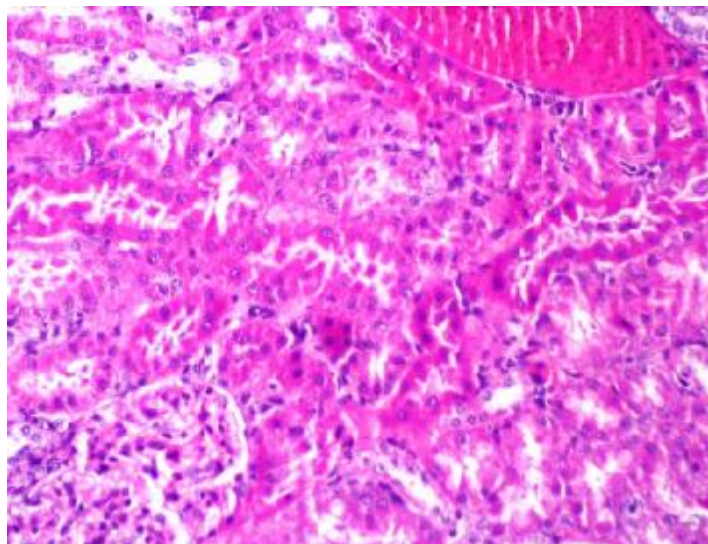
شکل 3: بافت کبد موش صحرائی دریافت‌کنندهٔ مرفین همراه با ورزش. هیپاتوسیت‌ها فاقد آسیب سلولی می‌باشند **H&E X200**.



شکل 4: بافت کلیه در موش صحرائی دریافت‌کنندهٔ حلال مرفین (سرم فیزیولوژی) بدون دریافت ورزش. سلول‌های کلیه به صورت دست نخورده و فاقد آسیب سلولی می‌باشند **H&E X400**.



شکل 5: بافت کلیه موش صحرائی دریافت‌کنندهٔ مرفین بدون دریافت ورزش. آسیب شدید سلولی در توپولهای کلیوی (پیکان) قابل ملاحظه است **H&E X400**.



شکل 6: بافت کلیه از موش صحرایی دریافت‌کننده مرفین همراه با ورزش. سلول‌های کلیه فاقد آسیب سلولی می‌باشند H&E X400.

#### بحث

صحرایی در مقایسه با گروه کنترل گردید. این نتایج با گزارشات ارائه شده در زمینه نِفروتوکسیسیته حاصل از مرفین در حیوانات آزمایشگاهی هم‌خوانی دارد (۱۱، ۷، ۵).

یافته‌های هیستوپاتولوژی این تحقیق موبد نتایج بیوشیمیایی است و نشان داد که مرفین موجب آسیب در سلول‌های کبد و کلیه می‌گردد. نکروز سلول‌های کبد و کلیه در حیوانات دریافت‌کننده مرفین گزارش شده است (۸، ۷). آتسی (Atici) و همکاران (۵) گزارش دادند هپاتوتوکسیسیته و نِفروتوکسیسیته مرفین به‌علت محصولات حاصل از متابولیسم آن می‌باشد. مرفین باعث کاهش گلوکوتایون در بدن می‌شود. این اثر از طریق محصولات حاصل از زیست دگرگونی توسط آنزیم‌های سیتوکروم p450 صورت می‌گیرد. مرفین و متابولیت حاصل از مرفین، باعث کاهش گلوکوتایون و منجر به ایجاد استرس اکسیداتیو می‌شود (۱۰-۸). بر اساس گزارشات ارائه شده، مرفین باعث کاهش آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان و گلوکوتایون در کبد موش صحرایی می‌گردد (۱۱، ۹).

ورزش به‌صورت منظم باعث افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان و گلوکوتایون در موش‌های

مرفین به‌طور گسترده به‌عنوان داروی ضد درد مخدر، مصرف بالینی دارد. این ترکیب عمدتاً در کبد متابولیسم و از طریق کلیه دفع می‌شود (۳، ۲). اگرچه از عوارض این دارو نارسایی کبد و کلیه می‌باشد، ولی اثر این ترکیب بر روی بافت‌های کبد و کلیه به‌صورت بسیار محدود گزارش شده است (۷، ۵، ۴). نتایج این تحقیق نشان داد آنزیم‌های الکالین فسفاتاز (ALP)، آسپارات آمینوترانسفراز (ALT) آلانین آمینوترانسفراز (AST) در موش‌های صحرایی دریافت‌کننده مرفین در مقایسه با گروه کنترل به‌طور قابل ملاحظه‌ای افزایش یافت. اندازه‌گیری این آنزیم‌ها برای سنجش میزان آسیب سلول‌های کبدی نشانگرهای مناسبی هستند. تحت شرایط عادی این آنزیم‌ها در سیتوپلاسم سلول‌های کبد وجود دارند. زمانی که این بافت دچار آسیب شود، میزان آنها در سرم افزایش می‌یابد. افزایش فعالیت این آنزیم‌ها از سیتوزول کبد به جریان خون در مسمومیت با مرفین گزارش شده است (۱۱، ۷-۵).

جهت عملکرد کلیه از تست‌های روتین ازت اوره خون (و BUN) کراتینین (CR) استفاده گردید. مرفین باعث افزایش غلظت BUN و کراتینین در موش‌های

در بدن می‌شود (۳۰، ۲۹). علاوه بر این، گزارش شده است که ورزش، نقش عمده‌ای در فارماکوکینتیک داروها بر عهده دارد. ورزش و فعالیت فیزیکی باعث افزایش گردش خون در کبد و موجب تسریع در زیست دگرگونی و دفع مواد از راه کلیه می‌شود (۱۳، ۱۲). بنابراین به نظر می‌رسد که ورزش و فعالیت فیزیکی از طریق تقویت سیستم آنتی‌اکسیدان و تسریع در دفع مرفین موجب کاهش آسیب‌های ناشی از آن در کبد و کلیهٔ موش صحرایی می‌گردد.

### نتیجه‌گیری

یافته‌های بیوشیمیایی و هیستوپاتولوژی حاصل از تحقیق حاضر پیشنهاد می‌نماید ورزش از طریق آزادسازی شبه افیونی درون‌زاد به‌ویژه اندورفین‌ها که خود اثر آنتی-اکسیدانی دارند، موجب کاهش آثار سمی مرفین در کبد و کلیه می‌گردد. به‌نظر می‌رسد که ورزش از طریق تقویت سیستم آنتی‌اکسیدان و تسریع در دفع متابولیت‌های مرفین باعث کاهش آثار سمی مرفین در کبد و کلیه می‌شود. یافته‌های مطالعهٔ حاضر نشان داد که ورزش می‌تواند موجب محافظت کبد و کلیه در مقابل آثار نامطلوب مرفین در موش صحرایی گردد.

### قدردانی

بدین‌وسیله از ریاست محترم مرکز تحقیقات فیزیولوژی و معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز جهت تصویب و تأمین اعتبار این پژوهش (۱۳- PRC) تشکر و سپاسگزاری می‌گردد.

صحرایی مسن می‌شود (۱۷). مطالعهٔ دیگری نشان داده است که ورزش منظم باعث کاهش هیپاتوتوکسیسیته حاصل از اتانول می‌گردد (۲۳). نتایج تحقیق حاضر مشخص نموده است که ورزش موجب کاهش آثار سمی مرفین در کبد و کلیه شده است. همچنین ورزش به‌وسیلهٔ تریدمیل در موش‌های صحرایی مسن باعث افزایش طول عمر، افزایش فعالیت فیزیکی، کاهش میزان استرس اکسیداتیو در غشای میتوکندری در ارگان‌های مختلف شامل مغز، قلب، کبد و کلیه گردیده است (۲۴).

یافته‌ها حاکی از آن است که ورزش آزادسازی پپتیدهای شبه افیونی درون‌زاد مغز به‌خصوص بتاناندورفین‌ها را افزایش می‌دهد (۲۶، ۲۵). مطالعات دیگری نشان دادند که ورزش توانسته است با آزادسازی اپیوئیدهای درون‌زاد باعث کاهش علائم وابستگی در حیوانات معتاد گردد و در نتیجه تمایل به مصرف مرفین و سایر مواد اعتیاد آور را کاهش دهد (۲۸، ۲۷). گزارشات ارائه شده در این زمینه حاکی از آن است که ورزش از طریق سیستم اعصاب مرکزی و تحریک در آزادسازی پپتیدهای شبه افیونی درون‌زاد به‌خصوص بتاناندورفین‌ها نه تنها باعث کاهش اثر سوء مواد اعتیادآور می‌شود، بلکه به‌عنوان یک روش درمانی مؤثر و کارآمد در پیش‌گیری و احتمالاً درمان برخی از بیماری‌ها از جمله اعتیاد مطرح است.

اگرچه مکانیسم اثر ورزش بر کاهش نفروتوکسیسیته و هیپاتوتوکسیسیته مرفین مشخص نیست ولی تصور می‌شود که ورزش از طریق تأثیر بر سیستم اعصاب مرکزی و آزادسازی شبه افیونی درون‌زاد به‌ویژه بتاناندورفین (۲۸، ۲۷) باعث تقویت سیستم آنتی‌اکسیدان

### منابع

- 1-MacPherson RD. The pharmacological basis of contemporary pain management. *Pharmacol Ther* 2000;88(2):163-85.
- 2-Stain-Textier F, Sandouk P, Scherrmann JM. Intestinal absorption and stability of morphine 6-glucuronide in different physiological compartments of the rat. *Drug Metab Dispos* 1998;26(5):383-7.
- 3-Pacifici GM, Bencini C, Rane A. Presystemic glucuronidation of morphine in humans and rhesus monkeys: Subcellular distribution of the UDP-glucuronyltransferase in the liver and intestine. *Xenobiotica* 1986;16(2):123-8.

- 4-Yue Q, von Bahr C, Odar-Cederlöf I, Säwe J. Glucuronidation of codeine and morphine in human liver and kidney microsomes: effect of inhibitors. *Pharmacol Toxicol* 1990;66(3):221-6.
- 5-Atici S, Cinel I, Cinel L, Doruk N, Eskandari G, Oral U. Liver and kidney toxicity in chronic use of opioids: an experimental long term treatment model. *J Biosci* 2005;30(2):245-52.
- 6-Zhang YT, Zheng QS, Pan J, Zheng RL. Oxidative damage of biomolecules in mouse liver induced by morphine and protected by antioxidants. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2004;95(2):53-8.
- 7-Ahmadzadeh M, Razi Jalali M. Effect of vitamin C on morphine-induced liver and respiratory epithelial cells damage in rats. *Biochem Cell Arch* 2006;6(1):29-36.
- 8-Toki S, Yamano S. [Production of morphinone as a metabolite of morphine and its physiological role]. *Yakugaku Zasshi* 1999;119(4):249-67. [Article in Japanese]
- 9-Nagamatsu K, Kido Y, Terao Y, Ishida T, Toki S. Studies on the mechanism of covalent binding of morphine metabolites to proteins in mouse. *Drug Metab Dispos* 1983;11(3):190-4.
- 10-Todaka T, Ishida T, Kita H, Narimatsu S, Yamano S. Bioactivation of morphine in human liver: isolation and identification of morphinone, a toxic metabolite. *Biol Pharm Bull* 2005;28(7):1275-80.
- 11-Sumathi T, Niranjali Devaraj S. Effect of Bacopa monniera on liver and kidney toxicity in chronic use of opioids. *Phytomedicine* 2009;16(10):897-903.
- 12-Khazaenia T, Ramsey AA, Tam YK. The effects of exercise on the pharmacokinetics of drugs. *J Pharm Pharm Sci* 2000;3(3):292-302.
- 13-van Baak MA. Influence of exercise on the pharmacokinetics of drugs. *Clin Pharmacokinet* 1990;19(1):32-43.
- 14-Shing CM, Peake JM, Ahern SM, Strobel NA, Wilson G, Jenkins DG, et al. The effect of consecutive days of exercise on markers of oxidative stress. *Appl Physiol Nutr Metab* 2007;32(4):677-85.
- 15-Yilmaz N, Erel O, Hazer M, Bagci C, Namiduru E, Gul E. Biochemical assessments of retinol, alpha-tocopherol, pyridoxal--5-phosphate oxidative stress index and total antioxidant status in adolescent professional basketball players and sedentary controls. *Int J Adolesc Med Health* 2007;19(2):177-86.
- 16-Asghar M, George L, Lokhandwala MF. Exercise decreases oxidative stress and inflammation and restores renal dopamine D1 receptor function in old rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007;293(3):F914-9.
- 17-Kakarla P, Vadluri G, Reddy Kesireddy S. Response of hepatic antioxidant system to exercise training in aging female rat. *J Exp Zool A Comp Exp Biol* 2005;303(3):203-8.
- 18- Alaei H, Borjeian L, Azizi M, Orian S, Pourshanzari A, Hanninen O. Treadmill running reverses retention deficit induced by morphine. *Eur J Pharmacol* 2006;536(1-2):138-41.
- 19-Eisenstein SA, Holmes PV. Chronic and voluntary exercise enhances learning of conditioned place preference to morphine in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2007;86(4):607-15.
- 20-Jornot L, Junod AF. Response of human endothelial cell antioxidant enzymes to hyperoxia. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1992;6:107-115.
- 21-Stellar JR, Stellar E. *The neurobiology of motivation and reward*. New York: Springer-Verlag; 1985. p. 962-3.
- 22-Hao Y, Yang JY, Guo M, Wu CF, Wu MF. Morphine decreases extracellular levels of glutamate in the anterior cingulate cortex: an in vivo microdialysis study in freely moving rats. *Brain Res* 2005;1040(1-2):191-6.
- 23-Mallikarjuna K, Nishanth K, Hou CW, Kuo CH, Sathyavelu Reddy K. Effect of exercise training on ethanol-induced oxidative damage in aged rats. *Alcohol* 2009;43(1):59-64.
- 24-Navarro A, Gomez C, López-Cepero JM, Boveris A. Beneficial effects of moderate exercise on mice aging: survival, behavior, oxidative stress, and mitochondrial electron transfer. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004;286(3): R505-11
- 25-Koltyn KF. Analgesia following exercise: a review. *Sports Med* 2000;29(2):85-98.
- 26-Stagg NJ, Mata HP, Ibrahim MM, Henriksen EJ, Porreca F, Vanderah TW, et al. Regular exercise reverses sensory hypersensitivity in a rat neuropathic pain model: role of endogenous opioids. *Anesthesiology* 2011;114(4):940-8.
- 27-Hosseini M, Alaei HA, Naderi A, Sharifi MR, Zahed R. Treadmill exercise reduces self-administration of morphine in male rats. *Pathophysiology* 2009;16(1):3-7.
- 28-Sadipour KH, Sarkaki AR, Badavi M, Alaei HA. Effect of short-term forced exercise on naloxone induced withdrawal symptoms in morphine addicted male rats. *Armaghane Danesh* 2008;12(4):73-80.



## Effect of Exercise on Morphine-Induced Toxicity in Rat Liver and Kidney

Massumeh Ahmadizadeh<sup>1\*</sup>, Alireza Sarkaki<sup>2</sup>, Yagoub Farboud<sup>3</sup>,  
Babak Mohammadian<sup>4</sup>, Fakher Rahim<sup>5</sup>

1-Professor of Occupational Health

2-Professor of Physiology.

3-Assistant Professor of Physiology.

4-Associate Professor of Pathology.

5-M.Sc. of Bioinformatic.

1-Department of Occupational Health, Physiology Research Center & Toxicology Research Center, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.

2-Physiology Research Center & Medicinal Plant Research Center, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.

3-Department of Physiology & Faculty of Medicine, Physiology Research Center, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.

4-Department of Pathology, Faculty of Veterinary Medicine, Shahid Chamran University of Ahvaz, Iran.

5-Physiology Research Center & Medicinal Plant Research Center, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.

\*Corresponding author:  
Massumeh Ahmadizadeh;  
Department of Occupational Health, Physiology Research Center & Research Center Toxicology, School of Health, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.  
Tel: +989163132792  
Email:ahmadizadeh\_m@ajums.ac.ir

### Abstract

**Background and Objective:** Morphine induces adverse effect in many organs. It has been known that moderate exercise reduces oxidative stress. The present study was undertaken to evaluate the effect of exercise on morphine-produced toxicity in rat liver and kidney.

**Subjects and Methods:** Adult male rats were randomly divided in 4 groups including: (1) morphine-treated, (2) morphine-treated+exercise, (3) vehicle (normal saline) treated, (4) vehicle treated+exercise. Animals in groups of 1 and 2 received morphine (ip) two times per day for 5 consecutive days. 1<sup>st</sup> day 5mg/kg, 2<sup>nd</sup> day 10 mg/kg, 3<sup>rd</sup> day 20mg/kg, 4<sup>th</sup> day 40mg/kg and 5<sup>th</sup> 50mg/kg. Rats in groups of 3 and 4 received vehicle only. The animals in groups of 2 and 4 were participated in the treadmill exercise sessions (1 h at speed 17m/min) for 10 consecutive days. 24 h later, the animals were killed with overdose of sodium pentobarbital. Blood was collected for determination of ALT, AST, ALP, BUN and creatinine. Liver and kidney tissues were removed, fixed and processed for light microscopy. Ten animals were used for each group.

**Results:** Biochemical and histopathological observations indicated that morphine produced injury in the liver and the kidney. Exercise reduced morphine -induced toxicity (P<0.05).

**Conclusion:** Morphine- induced toxicity in rat liver and kidney. Exercise protected liver and kidney against morphine-induced toxicity. Blocking of oxidative damage by exercise may be a useful strategy for preventing morphine adverse effects.

**Keywords:** Exercise, Morphine, Liver, Kidney, Rat.

►Please cite this paper as:

Ahmadizadeh M, Sarkaki AR, Farboud Y, Mohammadian B, Rahim F. Effect of Exercise on Morphine-Induced Toxicity in Rat Liver and Kidney. *Jundishapur Sci Med J.* 2012;11(3):325-333

Received: Sep 21, 2010

Revised: Jan 21, 2012

Accepted: Feb 27, 2012