

## بررسی اثر تمرینات ورزشی شنا بر استرس اکسیداتیو ناشی از مصرف مزمن مرفین

### چکیده

دریافت: ۱۴۰۱/۰۸/۲۷ ویرایش: ۱۴۰۱/۰۹/۰۴ پذیرش: ۱۴۰۱/۱۱/۲۳ آنلاین: ۱۴۰۱/۱۲/۰۱

مهدی صادق<sup>۱\*</sup>، محمد حسن سنخایی<sup>۲</sup>

۱- گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران.

۲- گروه آناتومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران.

**زمینه و هدف:** مرفین به‌عنوان یک ضد درد قوی با کاربرد گسترده بالینی جهت کنترل دردهای متوسط تا شدید است که همچنین شامل موارد سوء مصرف دارویی گسترده نیز می‌باشد. بررسی‌های اخیر نشان داده‌اند که تکرار استفاده از مرفین و مشتقات آن می‌تواند سبب ایجاد استرس اکسیداتیو شود. در این مطالعه اثرات تمرینات روزانه شنا، بر شاخص‌های استرس اکسیداتیو در هایپوکمپ و پلاسمای موش‌های صحرایی وابسته به مرفین بررسی شد.

**روش بررسی:** در این مطالعه تجربی ۴۸ سر موش صحرایی نر بالغ نژاد Wistar استفاده شد. آزمایش‌ها طی ماه‌های دی تا نیمه اسفند ۱۴۰۰ در دانشگاه علوم پزشکی اراک انجام شد. مرفین در آب روزانه به‌مدت چهار هفته به موش‌های صحرایی تجویز شد. تمرینات ورزش شامل ۱۵ دقیقه شنا مداوم روزانه بود. هایپوکمپ و پلاسمای هر گروه جمع‌آوری و برای اندازه‌گیری فاکتورهای BDNF، GSH، MDA و ابریسین استفاده شد.

**یافته‌ها:** در پلاسمای هایپوکمپ گروه مرفین در مقایسه با گروه کنترل، GSH به‌صورت معنادار کاهش داشت. در حالی که GSSG و MDA به‌صورت معناداری افزایش داشت. مصرف مرفین تأثیری بر ابریسین پلاسمای نداشت، اما باعث کاهش معنادار BDNF هایپوکمپ شد. تمرینات شنا روزانه در گروه مصرف‌کننده مرفین به‌صورت معنادار اثرات مرفین بر سطوح GSH، GSSG و MDA پلاسمای هایپوکمپ و BDNF هایپوکمپ را جبران کرد.

**نتیجه‌گیری:** تمرینات شنا روزانه در طی روند مصرف مزمن حداقل بخشی از استرس اکسیداتیو ناشی از مصرف مرفین را جبران می‌کند. این اثر ممکن است به کاهش آسیب‌های سلولی و ملکولی ناشی از مصرف مزمن مرفین کمک کند.

**کلمات کلیدی:** فاکتور نوروتروفیک مغز، ورزش، گلوتاتیون، هایپوکمپ.

\* نویسنده مسئول: اراک، دانشگاه علوم پزشکی اراک، دانشکده پزشکی، گروه فیزیولوژی.

تلفن: ۰۸۶-۳۴۱۷۳۵۰۲

E-mail: m. sadegh@arakmu.ac.ir

### مقدمه

MDA و همچنین کاهش عوامل آنتی‌اکسیدان مثل گلوتاتیون احیا شده (Reduced glutathione, GSH)، گلوتاتیون پراکسیداز (GSH-Px)، گلوتاتیون ترانسفراز (GST)، کاتالاز (CAT) و سوپراکسید دسموتاز (SOD) در سلول یا بافت مغز را نشان داده‌اند. بنابراین با تکیه بر این یافته‌ها به‌تازگی مطرح شده که حداقل بخشی از عوارض اعتیاد و وابستگی به مرفین، ناشی از ایجاد استرس اکسیداتیو است. به‌ویژه که گزارش‌هایی وجود دارد که نشان می‌دهد روش‌های درمانی که با استرس اکسیداتیو مقابله کند منجر به بهبود و کاهش وابستگی

بررسی‌ها در مدل‌های آزمایشگاهی نشان داده که تکرار مصرف مرفین سبب افزایش گونه‌های فعال اکسیژن و نیتروژن (ROS) و (RNS) در نواحی مغز به‌ویژه قشر و هایپوکمپ می‌شود. مطالعات مختلفی در مدل‌های کشت سلول و حیوانات آزمایشگاهی شواهدی مبنی بر افزایش شاخص‌های اکسیدان نظیر گلوتامات، پراکسیداز لیپیدی مالون دی‌آلدهید (Malondialdehyde lipid peroxidase)

حاوی آب  $32 \pm 2^\circ\text{C}$  بود، انجام شد. آموزش و شروع تمرینات شنا بصورت تدریجی شروع و پیش رفت.<sup>۹</sup>

در پایان دوره مصرف مرفین و تمرینات شنا شش سر حیوان به صورت تصادفی از هر گروه انتخاب و پس از بیهوشی با دی‌اتیل‌تر و باز کردن قفسه سینه، خونگیری از قلب انجام و نمونه‌ها به لوله‌های حاوی ماده ضد انعقاد منتقل شدند. سرم با سانتریفیوژ نمونه‌ها با دور ۵۰۰۰ به مدت ۱۰ دقیقه ( $4^\circ\text{C}$ ) جدا و برای استفاده در مراحل بعدی در فریز  $80^\circ\text{C}$  نگهداری شد. بلافاصله پس از خونگیری سر حیوان جدا و مغز از جمجمه خارج شد. هایپوکمپ در محیط بافر فسفات سرد جدا و پس از انتقال به میکروتیوب در نیتروژن قرار گرفتند. اندازه‌گیری MDA، GSH، Irisin و BDNF با کیت‌های شرکت (Abnova, Taiwan) و طبق پروتکل ارائه شده همراه کیت انجام شد. منحنی استاندارد با استفاده از محلول‌های همراه کیت رسم شد و غلظت موارد موردنظر براساس جذب نوری و با استفاده از منحنی استاندارد محاسبه شد. اندازه‌گیری‌ها دو بار تکرار و میانگین آنها ارائه شد.

نرم‌افزار آماری (GraphPad Prism, GraphPad, USA) برای تحلیل آماری به کار گرفته شد. داده‌هایی که از نوع پارامتریک بودند با آزمون One-way ANOVA و سپس آزمون تک‌میلی Bonferroni مقایسه و تحلیل آماری شدند،  $P < 0/05$  شاخص معناداری قرار گرفت، داده‌ها به صورت  $\text{Mean} \pm \text{SD}$  ارائه شده‌اند.

## یافته‌ها

ارزیابی میزان مصرف روزانه آب در ۱۰ روز پایانی نشان داد که میانگین مصرف روزانه آب بین گروه‌های آزمایش تفاوت دارد به طوری که در گروه Mor و Mor+Sw میانگین مصرف روزانه به ترتیب  $2/8 \pm 2/1$  و  $3/1 \pm 1/7$  بود که افزایش معناداری را در مقایسه با گروه کنترل نشان داد (به ترتیب  $P < 0/01$  و  $P < 0/05$ ).

همانطور که در شکل ۱ (آ و ب) نشان داده شده است مصرف مزمن مرفین سبب کاهش معنادار سطح GSH پلاسما و هایپوکمپ در گروه Mor در مقایسه با گروه کنترل شد ( $P < 0/05$ ) برای پلاسما و  $P < 0/001$  برای هایپوکمپ). تمرینات شنا روزانه در گروه دریافت‌کننده مورفین (Mor+Sw) به صورت معنادار اثرات مرفین در

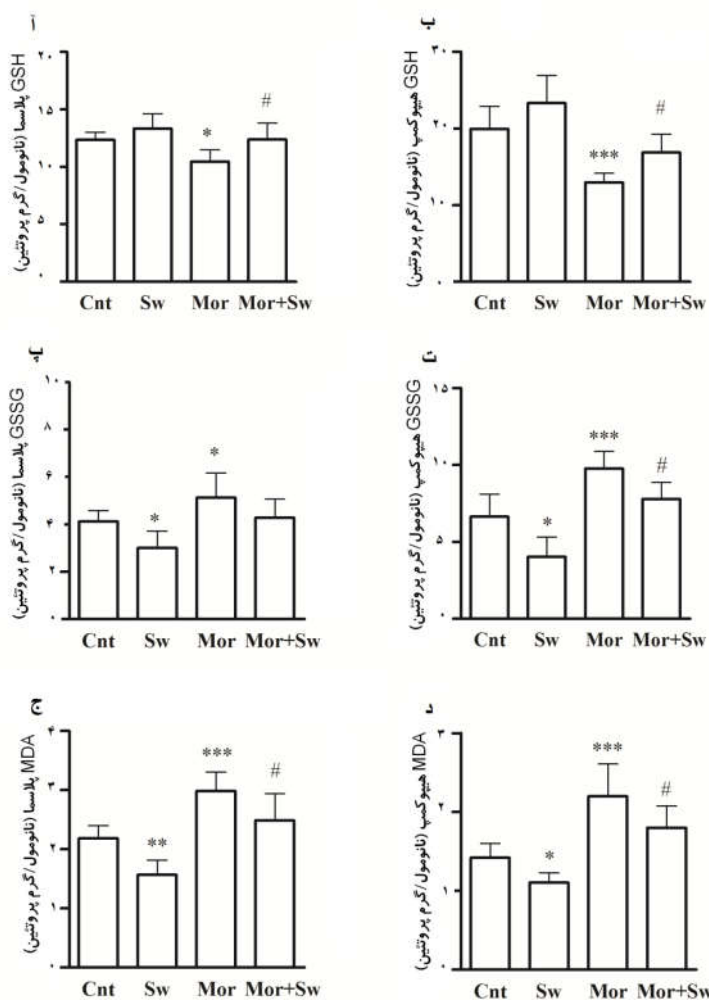
به مرفین و عوارض آن می‌شود.<sup>۴</sup> نشان داده شده که در برخی بیماری‌های متابولیکی که تعادل سیستم آنتی‌اکسیدانی به دلیل افزایش عوامل اکسیدان یا تضعف سیستم آنتی‌اکسیدانی، به هم می‌خورد، انجام فعالیت ورزشی معمولی می‌تواند باعث تقویت سیستم آنتی‌اکسیدانی و جبران عوارض ناشی از این عدم تعادل بر سلولها و بافت‌ها شود.<sup>۵</sup> گزارش‌های مختلفی وجود دارد که نشان می‌دهد ورزش شنای معمولی در مدل‌های مختلف استرس اکسیداتیو اثرات محافظتی بر آسیب ناشی از استرس اکسیداتیو دارد.<sup>۶</sup> هدف مطالعه حاضر بررسی اثربخشی تمرینات روزانه شنا، بر جبران شاخص‌های استرس اکسیداتیو در بافت مغز موش‌های صحرایی در پی وابستگی به مرفین می‌باشد.

## روش بررسی

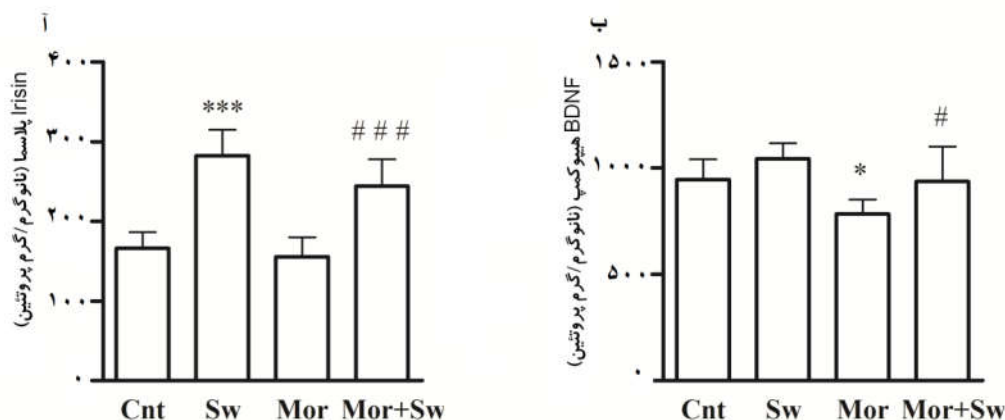
در این تحقیق از ۴۸ سر موش صحرایی نر جوان (۱۰-۸ هفته) نژاد Wistar استفاده شد. حیوانات در قفس‌های ۳ تایی در شرایط دمای  $25-20^\circ\text{C}$  و ۱۲ ساعت نور، ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری می‌شدند. اصول اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی براساس مصوبات کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اراک و تحت نظارت کمیته در تمام مراحل رعایت شد. حیوانات در تمام دوره قبل و حین آزمایش دسترسی آزاد به آب و غذا داشتند. حیوانات به صورت تصادفی در چهار گروه ( $n=12$ ) زیر تقسیم شدند: (۱) گروه کنترل (Cnt): بدون مداخله، (۲) گروه وابسته به مرفین (Mor): دریافت مزمن مرفین، (۳) گروه تمرین شنا (Sw): تمرینات شنا روزانه، (۴) گروه وابسته به مرفین و تمرین شنا (Mor+Sw): تمرینات شنا روزانه در طی دوره مصرف مرفین. وابستگی به مرفین با روش خودتجویزی (Self-administration) خوراکی از طریق حل کردن دوزهای افزایشی مرفین در آب روزانه ایجاد شد. در پایان دوره مصرف مرفین و برای تایید ایجاد وابستگی به مرفین از هر گروه شش سر حیوان به صورت تصادفی انتخاب و با تجویز صفافی نالوکسان ( $5 \text{ mg/Kg}$ ) بروز علائم سندرم ترک (Withdrawal) ارزیابی شد.<sup>۷</sup> تمرینات روزانه شنا همزمان با شروع مصرف مرفین آغاز شد. همه تمرینات در فاصله زمانی ۱۳-۹ پیش از ظهر انجام شد. تمرینات شنا در یک تانک فلزی استوانه‌ای به ارتفاع ۵۰ و قطر ۱۴۰ cm که

همچنین تمرینات روزانه شنا سبب کاهش معنادار سطح GSSG پلاسما و هایپوکمپ در گروه Sw شد ( $P < 0/05$ ). تمرینات شنای روزانه در گروه دریافت‌کننده مرفین (Mor+Sw) به صورت معنادار اثرات مرفین در افزایش سطوح پلاسما و هایپوکمپ GSSG را جبران کرد و در این گروه سطح GSSG پلاسما و هایپوکمپ تفاوت معناداری را با گروه کنترل نشان نداد. مصرف مزمن مرفین سبب افزایش معنادار شاخص پراکسیداسیون

کاهش سطح GSH پلاسما و هایپوکمپ را جبران کرد، به طوری که تفاوت معناداری بین گروه Mor+Sw و گروه Mor وجود داشت ( $P < 0/05$ ). در حالی که تمرینات روزانه شنا افزایش معناداری را در سطح GSH پلاسما و هایپوکمپ در گروه Sw ایجاد نکرد. بررسی سطوح پلاسما و هایپوکمپ GSSG (شکل ۱- پ و ت) در گروه Mor افزایش معناداری را در مقایسه با گروه کنترل نشان می‌دهد ( $P < 0/05$  برای پلاسما و  $P < 0/001$  برای هایپوکمپ).



شکل ۱: تاثیر مرفین و ورزش شنا همراه مرفین بر سطوح پلاسمایی و هیپوکمپی GSH، GSSG و MDA. گروهی که طی روند مصرف مرفین ورزش شنا داشتند (Mor+Sw) در مقایسه با گروه Mor جبران معناداری در فاکتورها نشان دادند ( $P < 0/05$ ). داده‌ها به صورت Mean±SD ارایه شده و تعداد نمونه در هر گروه هشت می‌باشد.



شکل ۲: تاثیر مرفین و ورزش شنا همراه مرفین بر میزان پلاسمای Irisin و میزان BDNF هایپوکمپ. ورزش شنا سبب افزایش ایرسین پلاسمای در گروه (Sw) و وابسته به مرفین (Mor+Sw) شده است. به علاوه، در گروه مرفین (Mor) میزان BDNF هایپوکمپ کاهش معناداری داشت ( $P < 0/05$ ) درحالی که گروهی که طی روند مصرف مرفین ورزش شنا داشتند (Mor+Sw) جبران معناداری رخ داده است ( $P < 0/05$ ). داده‌ها به صورت Mean+SD ارائه شده و تعداد نمونه در هر گروه ۸ می‌باشد.

کنترل می‌شود ( $P < 0/05$ ). به علاوه هرچند تمرینات شنا در گروه Sw تفاوت معناداری را در میزان BDNF هایپوکمپ با گروه کنترل ایجاد نکرد اما تمرینات شنا در گروه دریافت‌کننده مرفین (Mor+Sw) سبب جبران اثرات مرفین شد به طوری که تفاوت معناداری بین این گروه با گروه Mor وجود داشت ( $P < 0/05$ ).

## بحث

نتایج بررسی حاضر نشان داد که مصرف مزمن مرفین طی یک روند یک ماهه، باعث افزایش شاخص‌های استرس اکسیداتیو در پلاسمای و هایپوکمپ می‌شود. تمرینات شنای روزانه در حیوانات دریافت‌کننده مزمن مرفین سبب کاهش بخش قابل‌ملاحظه‌ای از استرس اکسیداتیو ناشی از مرفین شد.

در بررسی شاخص‌های استرس اکسیداتیو، یافته‌های ما حاکی از افزایش قابل‌توجه شاخص‌های استرس اکسیداتیو بود، که هم به صورت سیستمیک (داده‌های پلاسمای) و هم در بافت مغز (داده‌های هایپوکمپ) شاهد آن بودیم. با توجه به پراکندگی گیرنده‌های مرفین در بافت‌های محیطی و در مغز و دسترسی راحت مرفین به این

لیپیدی MDA در پلاسمای و هایپوکمپ گروه Mor در مقایسه با گروه کنترل شد ( $P < 0/001$ ) (شکل ۱- ج و د). همچنین تمرینات روزانه شنا کاهش معناداری را در سطح MDA پلاسمای و هایپوکمپ در گروه Sw ایجاد کرد ( $P < 0/05$ ). به علاوه تمرینات شنای روزانه در گروه دریافت‌کننده مرفین (Mor+Sw) به صورت معنادار این اثرات مرفین بر MDA پلاسمای و هایپوکمپ را جبران کرد به طوری که تفاوت معناداری بین گروه Mor+Sw و گروه Mor وجود داشت ( $P < 0/05$ ) درحالی که بین گروه Mor+Sw و گروه کنترل تفاوت معناداری مشاهده نشد.

تمرینات شنای روزانه در گروه Sw میزان ایرسین پلاسمای را به صورت معناداری افزایش داده است (شکل ۲- آ) ( $P < 0/001$ ) درحالی که مصرف مزمن مرفین تاثیر معناداری بر ایرسین (Irisin) پلاسمای نداشت و تفاوت معناداری بین این گروه و گروه کنترل دیده نشد. همچنین در گروه Mor+Sw نیز مانند گروه Sw افزایش میزان پلاسمای ایرسین اتفاق افتاد و تفاوت معناداری را با گروه مرفین و کنترل نشان داد ( $P < 0/001$ ). اندازه‌گیری میزان BDNF در بافت هایپوکمپ نشان داد (شکل ۲- ب) که مرفین مزمن سبب کاهش معناداری میزان BDNF هایپوکمپ در گروه Mor در مقایسه با گروه

داده‌های ما نشان داد درحالی‌که ورزش شنا سبب افزایش سطح ایرسین پلاسما شد مرفین تأثیری بر سطح این فاکتور در پلاسما نداشت. با این‌حال در گروه Mor+Sw نیز مانند گروه Sw افزایش سطح ایرسین اتفاق افتاد. به‌علاوه درحالی‌که میزان BDNF در هاپوکمپ گرو مرفین کاهش داشت، شنای روزانه سبب جبران این اثر مرفین شد. با توجه به ارتباط مشخص شده بین ایرسین و فعالیت‌های ورزشی و تأثیر آن بر مغز بواسطه BDNF این فرضیه که ممکن است افزایش سطح ایرسین در پی ورزش به‌واسطه افزایش سطح BDNF مغز و هاپوکمپ بر ساختارهای مغزی درگیر با مرفین اثرگذار باشد، قابل بررسی است.<sup>۱۳، ۱۴ و ۱۶</sup>

تمرینات شنای روزانه در طی روند مصرف مزمن حداقل بخشی از استرس اکسیداتیو ناشی از مصرف مرفین را جبران می‌کند. با توجه به کاربردهای مرفین به‌صورت مزمن، بجز موارد سوء مصرف، این اثرات ناشی ورزش روزانه ممکن است به کاهش آسیب‌های سلولی و مولکولی ناشی از مصرف مزمن مرفین کمک کند.

سپاسگزارای: این مقاله مستخرج از طرح تحقیقاتی مصوب دانشگاه علوم پزشکی اراک با عنوان "تمرینات ورزش شنا استرس اکسیداتیو ناشی از مصرف مزمن مرفین را کاهش می‌دهد" و کد ۴۳۶۷ می‌باشد که با حمایت مالی معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه اجرا شد. تعارض منافی برای نویسندگان در این مقاله وجود ندارد.

گیرنده‌ها این پیامدهای مرفین قابل توجه است. گزارش‌های پیشین نیز تاییدکننده این یافته‌ها می‌باشند به‌طوری‌که برخی مطالعات این استرس اکسیداتیو را مسئول یکسری از پیامدهای مصرف مزمن مرفین دانسته‌اند نظیر پیامدهای سیتوژنی، آسیب سلولی و میتوکندریایی و اثرات نوروئی و سیناپسی.<sup>۱۱</sup> افزایش میزان MDA و تغییر سیستم گلوتاتیون در مطالعه ما، هم‌راستا با مطالعات پیشین دیده شد.<sup>۱۱</sup> همچنین اثرات مثبت تمرینات روزانه شنا بر میزان MDA و سیستم گلوتاتیون در مطالعه ما دیده شد و با یافته‌های پیشین که اثرات ورزش بر کاهش استرس اکسیداتیو را گزارش کرده بودند هم‌راستا بود.<sup>۱۲</sup>

به‌علاوه تمرینات ورزشی در طی روند مصرف مرفین باعث کاهش MDA شد و اثرات مثبت نیز بر سیستم گلوتاتیونی داشت به عبارتی بخش از اثرات مرفین در ایجاد استرس اکسیداتیو توسط ورزش شنای روزانه جبران شد. هرچند گزارش‌ها نشان می‌دهند که تمرینات ورزشی می‌تواند برخی از اثرات رفتاری مرفین را کاهش دهند، اما در خصوص بررسی استرس اکسیداتیو مطالعه حاضر اولین گزارش است. با توجه به پیامدهای سلولی و نیز سیستمیک استرس اکسیداتیو و اینکه حداقل برخی از عوارض ناشی از مصرف مزمن مرفین به استرس اکسیداتیو ناشی از آن مربوط دانسته شده، بنابراین پیش‌بینی می‌شود با کنترل استرس اکسیداتیو بتوان حداقل برخی از عوارض مرفین مزمن را جبران کرد.

## References

1. Darvishi FZ, Saadat M. Morphine may have a role in telomere shortening. *Psychiatric Genetics* 2021;32(2):87-9.
2. Trivedi M, Shah J, Hodgson N, Byun HM, Deth R. Morphine induces redox-based changes in global DNA methylation and retrotransposon transcription by inhibition of excitatory amino acid transporter type 3-mediated cysteine uptake. *Molecular pharmacology* 2014;85(5):747-57.
3. Famitafreshi H, Karimian M. Reduction of anxiety level is associated with an oxidative-stress imbalance in the hippocampus in morphine administration period in male rats. *Journal of Addictive Diseases* 2020;38(1):64-70.
4. Motaghinejad M, Karimian M, Motaghinejad O, Shabab B, Yazdani I, Fatima S. Protective effects of various dosage of Curcumin against morphine induced apoptosis and oxidative stress in rat isolated hippocampus. *Pharmacological Reports* 2015;67:230-5.
5. Parastesh M, Heidarianpour A, Sadegh M. Investigating the effects of endurance, resistance and combined training on reproductive hormones and sperm parameters of streptozotocin-nicotinamide diabetic male rats. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders* 2019;18:273-9.
6. Matinfar P, Peeri M, Azarbayjani MA. Swimming exercise attenuates anxiety-like behavior by reducing brain oxidative stress in type 2 diabetic mice. *Physiology & Behavior* 2021;237:113449.
7. Sadegh M, Fathollahi Y. Repetitive systemic morphine alters activity-dependent plasticity of schaffer-collateral-CA1 pyramidal cell synapses: Involvement of adenosine A1 receptors and adenosine deaminase. *Journal of Neuroscience Research* 2014;92(10):1395-408.
8. Sadegh M, Fathollahi Y, Semnanian S. The chronic treatment in vivo of salicylate or morphine alters excitatory effects of subsequent salicylate or morphine tests in vitro in hippocampus area CA1. *European journal of pharmacology* 2013;721(1-3):103-8.
9. Taghipour M, Sabahi P, Miladi-Gorji H. Swimming exercise during morphine abstinence in parents-to-be attenuated morphine-induced conditioned place preference and locomotor sensitization only in male rat offspring. *Neuroscience Letters* 2021;740:135433.
10. Cai Y, Yang L, Hu G, Chen X, Niu F, Yuan L, Liu H, Xiong H, Arikath J, Buch S. Regulation of morphine-induced synaptic alterations: Role of oxidative stress, ER stress, and autophagy. *Journal of Cell Biology* 2016 215(2):245-58.

11. Samarghandian S, Afshari R, Farkhondeh T. Effect of long-term treatment of morphine on enzymes, oxidative stress indices and antioxidant status in male rat liver. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine* 2014;7(5):1449.
12. Sadeghian R, Shahidi S, Komaki A, Habibi P, Ahmadiasl N, Yousefi H, Daghigh F. Synergism effect of swimming exercise and genistein on the inflammation, oxidative stress, and VEGF expression in the retina of diabetic-ovariectomized rats. *Life sciences* 2021;284:119931.
13. Cho E, Jeong DY, Kim JG, Lee S. The Acute Effects of Swimming Exercise on PGC-1 $\alpha$ -FNDC5/Irisin-UCP1 Expression in Male C57BL/6J Mice. *Metabolites* 2021;11(2):111.
14. Bayat M, Alaei M, Akbari A, Sadegh M, Latifi SA, Parastesh M, Salehi M, Karami H, Amri J. A comparative study of the antidiabetic effect of two training protocols in streptozotocin-nicotinamide diabetic rats. *Hormone molecular biology and clinical investigation* 2020;41(2).
15. Siteski A, Cunha MP, Lieberknecht V, Pazini FL, Gruhn K, Brocardo PS, Rodrigues AL. Central irisin administration affords antidepressant-like effect and modulates neuroplasticity-related genes in the hippocampus and prefrontal cortex of mice. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2018;84:294-303.
16. Xu B. BDNF (I) rising from exercise. *Cell metabolism* 2013;18(5):612-4.

## Investigating the effects of swimming exercise training on oxidative stress induced by chronic morphine administration

Mehdi Sadegh Ph.D.<sup>1\*</sup>  
Mohammad Hassan Sakhaie  
Ph.D.<sup>2</sup>

1- Department of Physiology,  
Faculty of Medicine, Arak  
University of Medical Sciences,  
Arak, Iran.

2- Department of Anatomy, Faculty  
of Medicine, Arak University of  
Medical Sciences, Arak, Iran.

\* Corresponding author: Department of  
Physiology, Faculty of Medicine, Arak  
University of Medical Sciences, Arak,  
Iran.  
Tel: +98-86-34173520  
E-mail: m.sadegh@arakmu.ac.ir

### Abstract

Received: 18 Nov. 2022 Revised: 25 Nov. 2022 Accepted: 12 Feb. 2023 Available online: 20 Feb. 2023

**Background:** Morphine as a strong analgesic compound is widely prescribed in clinic to control medium to severe pain, they are also may cause drug abuse. Recent studies have shown chronic morphine consumption and it could induce oxidative stress and cause cell damage. In this study, the effects of daily swimming exercise investigated on oxidative stress indices in the hippocampus and plasma of morphine dependent rats.

**Methods:** In this study, 48 adult male wistar rats were randomly divided to four groups. Experiments were done during January to March 2022 at Arak University of Medical Sciences. Morphine was self-administrated for 4 weeks, as dissolved (0.4 mg/ml) in the daily drinking water. Exercise training was included 15 minutes daily continuous swimming in a swimming pool. Swimming occurred during all days of morphine consumption. At the end, 6 rats were randomly selected from each group and withdrawal signs were evaluated by naloxone injection, to confirm morphine dependency. Then, hippocampus and plasma were collected from the 8 remaining rats of each group and were used for GSH, GSSG, MDA, irisin and BDNF assessment.

**Results:** All rats in morphine consumed groups showed withdrawal signs in naloxone test, which means morphine dependency successfully were induced. However swimming exercise significantly reduced the consumption size of morphine. GSH was significantly decreased, while GSSG and MDA were significantly increased in the plasma and hippocampus of morphine groups in compare with control. Morphine consumption had no effect on plasma levels of irisin, while significantly decreased hippocampus level of BDNF. Daily swimming exercise in the morphine consumed group significantly repaired morphine effects on plasma and hippocampus levels of GSH, GSSG, MDA and hippocampus levels of BDNF.

**Conclusion:** Daily swimming exercise during the morphine consumption is able to repair at least some parts of the oxidative stress induced by morphine. This effect might help to reduce cellular and molecular damages raised by chronic morphine consumption.

**Keywords:** BDNF, exercise, glutathione, hippocampus.