Journal of Sport and Exercise Physiology
2024, 17(2): 1-19

Orginal Article

The effect of aerobic exercise and crocin consumption on the gene expression of BDNF, TrkB, dopamine, and serotonin in the cerebral cortex of rats induced with methamphetamine

Soudabeh Nourolapour[1], Asieh Abbassi Daloii[1*], Seyyed Javad Ziaolhagh[2], Alireza Barari[1]

1. Department of Exercise Physiology, Ayatollah Amoli Branch, Islamic Azad University, Amol, Iran
2. Department of Exercise Physiology, Shahrood Branch, Islamic Azad University, Shahrood, Iran

Abstract

Background and Purpose: In this study, the effect of aerobic exercise and crocin on the gene expression of BDNF, TrKB, dopamine, and serotonin in the cerebral cortex of rats induced with methamphetamine was investigated.

Materials and Methods: In this research, 40 female Wistar rats (age, eight weeks; weight 140-160 grams) were divided into five groups including healthy control, methamphetamine, methamphetamine+aerobic exercise, methamphetamine+crocin, methamphetamine+crocin+aerobic exercise. 15 mg of methamphetamine was given to the subjects every 12 hours for four days. Moreover, the dose of crocin was 80 mg per kilogram of body weight, which was mixed intraperitoneally with distilled water and injected over five days. The aerobic exercise program included running on a treadmill with a 0% incline until the third week and a 5% incline from the fourth to the eighth week, which was performed three days a week for eight weeks. The duration of the aerobic exercise protocol increased from 20 min in the first sessions to 30 min in the final sessions. Furthermore, the speed of running increased from 20 meters per minute in the first weeks to 25 meters per minute in the final weeks. After anesthesia, an autopsy was performed and samples of cerebral cortex tissue were taken. The gene expression of BDNF, TrkB, dopamine and serotonin in the cerebral cortex was measured by the real-time technique with the rotor gene Q device. Y-maze tests were also used to evaluate the behavioral data. The data were analyzed by using one-way analysis of variance and Tukey's post hoc-test at the significance level of $P \leq 0.05$.

Results: The results showed that the mean expression of BDNF, TrkB, dopamine and, serotonin genes in the cerebral cortex in rats induced with methamphetamine were significantly lower than the control group (P=0.001). The average expression of BDNF, TrkB, dopamine and, serotonin genes in the methamphetamine+aerobic exercise, methamphetamine+crocin and methamphetamine+crocin+aerobic exercise groups were significantly higher than the methamphetamine group (P=0.001). However, methamphetamine+crocin+aerobic exercise group had a significantly higher average expression of BDNF, TrkB, dopamine and, serotonin genes compared to methamphetamine+aerobic exercise and methamphetamine+crocin groups (P=0.001). The results in the model validation section by examining the behavioral data, showed no significant differences in the average total number of arms entering and the average non-repetitive frequency among the different groups ($P<0.05$). However, the comparison between

* Corresponding Author's E-mail: abbasi.daloii@iausari.ac.ir
https://doi.org/10.48308/joeppa.2024.235484.1239
Received: 28/04/2024 Revised: 18/05/2024 Accepted: 02/06/2024

Copyright: © 2024 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

before and after methamphetamine induction shows a significant decrease in the average total number of arms entering and the average of non-repetitive frequency (P<0.0001).

Conclusion: The results of the present research showed that methamphetamine was associated with a decrease in the expression of the genes of neural factors in the cerebral cortex tissue. In addition, eight weeks of aerobic training, consumption of crocin, and aerobic exercise plus crocin supplementation can have a neuroprotective effect in rats induced with methamphetamine, and lead to increases in the expression of BDNF, TrkB, dopamine and serotonin genes in the cerebral cortex in rats.

Keywords: Methamphetamine, Aerobic Exercise, Crocin, Dopamine, Serotonin

How to cite this article: Nourolapour S, Abbassi Daloii A, Ziaolhagh S J, Barari A. The effect of Aerobic Exercise and Crocin consumption on the gene expression of BDNF, TrKB, dopamine, and serotonin in the cerebral cortex of rats induced with methamphetamine. J Sport Exerc Physiol. 2024;17(2):1-19.

نشریه فیزیولوژی ورزش و فعالیت بدنی
۱۴۰۳، دوره ۱۷، شماره ۲، صفحه‌های ۱-۱۹

مقاله پژوهشی

تأثیر تمرین هوازی و مصرف کروسین بر بیان ژن BDNF، TrKB، دوپامین و سروتونین قشر مخ موش‌های صحرایی القاشده با مت‌آمفتامین

سودابه نوراله‌پور[۱]، آسیه عباسی دلویی[۱*]، سید جواد ضیاءالحق[۲]، علیرضا براری[۱]

۱. گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد آیت‌الله آملی، دانشگاه آزاد اسلامی، آمل، ایران
۲. گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد شاهرود، دانشگاه آزاد اسلامی، شاهرود، ایران

چکیده

زمینه و هدف: زمینه و هدف: فعالیت ورزشی از طریق افزایش عوامل نوروتروفیک و گیرنده‌های آن نقش مهمی در بهبود شکل‌پذیری سلول‌های عصبی مغز دارد. در این پژوهش تأثیر تمرین هوازی و کروسین بر بیان ژن BDNF، TrKB، دوپامین و سروتونین قشر مخ موش‌های صحرایی القاشده با مت‌آمفتامین بررسی شد.

مواد و روش‌ها: در این پژوهش، ۴۰ سر موش صحرایی مادهٔ نژاد ویستار)سن حدود هشت هفته و وزن ۱۴۰-۱۶۰ گرم(در پنج گروه کنترل سالم، مت‌آمفتامین، مت‌آمفتامین تمرین هوازی، مت‌آمفتامین و کروسین، مت‌آمفتامین، کروسین و تمرین هوازی قرار گرفتند. ۱۵ میلی‌گرم مت‌آمفتامین به مدت چهار روز هر ۱۲ ساعت به نمونه‌ها داده شد. همچنین دوز مصرفی کروسین ۸۰ میلی‌گرم در هر کیلوگرم وزن بدن حیوانات بود که به‌صورت صفاقی با آب مقطر ترکیب و طی پنج روز تزریق می‌شد. برنامهٔ فعالیت ورزشی هوازی شامل دویدن روی نوار گردان با شیب صفر درصد تا هفتهٔ سوم و شیب پنج درصد از هفتهٔ چهارم تا هفتهٔ هشتم سه روز در هفته به مدت هشت هفته بود. مدت زمان اجرای برنامه تمرین هوازی در جلسات اول ۲۰ دقیقه و در جلسات پایانی به ۳۰ دقیقه افزایش یافت. سرعت انجام برنامه ورزشی از ۲۰ متر در دقیقه در هفته‌های اول به ۲۵ متر در دقیقه در هفته‌های پایانی افزایش یافت. پس از بی‌هوشی، کالبدشکافی انجام گرفت و نمونه‌های بافت قشر مخ گرفته شد. بیان ژن BDNF، TrKB، دوپامین و سروتونین قشر مخ با تکنیک ریل تایم با دستگاه rotor gene Q اندازه‌گیری شد. به‌منظور بررسی داده‌های رفتاری نیز از آزمون‌های وای میز (Y-maze) استفاده شد. داده‌ها به روش تحلیل واریانس یکطرفه و آزمون تعقیبی توکی در سطح معناداری P ≤ ۰/۰۵ تجزیه‌وتحلیل شد.

نتایج: نتایج نشان داد که میانگین بیان ژن BDNF، Trk B، دوپامین و سروتونین قشر مخ در موش‌های صحرایی القاشده با مت‌آمفتامین به‌طور معناداری کمتر از گروه کنترل بود (P=۰/۰۰۱). میانگین بیان ژن BDNF، Trk B، دوپامین و سروتونین در گروه‌های مت‌آمفتامین +هوازی، مت‌آمفتامین+ کروسین و مت‌آمفتامین+کروسین +هوازی به‌طور معناداری بیشتر از گروه مت‌آمفتامین بودند (P=۰/۰۰۱). در گروه مت‌آمفتامین+کروسین +فعالیت هوازی بیان ژن BDNF، Trk B، دوپامین و سروتونین به‌طور معناداری بیشتر از گروه‌های مت‌آمفتامین +هوازی و مت‌آمفتامین+ کروسین بود (P=۰/۰۰۱). نتایج در بخش تأیید مدل با بررسی داده‌های رفتاری، تفاوت معناداری در میانگین تعداد کل ورود به بازوها و میانگین تناوب غیرتکراری در بین گروه‌های مختلف پژوهش نشان نداد (P>۰/۰۵). با وجود این مقایسهٔ بین قبل و بعد از القای مت‌آمفتامین در متغیر میانگین تعداد کل ورود به بازوها و میانگین تناوب غیرتکراری کاهش معناداری را نشان می‌دهد (P<۰/۰۰۰۱).

نتیجه‌گیری: نتایج تحقیق حاضر نشان داد که مت‌آمفتامین با کاهش بیان ژن عوامل عصبی در بافت قشر مخ همراه بود. هشت هفته تمرین هوازی، مصرف کروسین و تمرین هوازی به‌همراه مصرف مکمل کروسین می‌تواند اثر محافظت عصبی در موش‌های القاشده با

* رایانامه نویسنده مسئول: abbasi.daloii@iausari.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۲/۰۹ تاریخ ویرایش: ۱۴۰۳/۰۲/۲۹ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۳/۱۳

مت‌آمفتامین داشته باشد و به افزایش بیان ژن‌های BDNF، Trk B، دوپامین و سروتونین قشر مخ در موش‌های صحرایی القاشده با مت‌آمفتامین کمک کند.

واژه‌های کلیدی: تمرین هوازی، کروسین، مت‌آمفتامین، دوپامین، سروتونین

نحوه استناد به این مقاله: نوراله‌پور س، عباسی دلویی آ، ضیاءالحق س ج ، براری ع. تأثیر تمرین هوازی و مصرف کروسین بر بیان ژن BDNF، TrkB، دوپامین و سروتونین قشر مخ موش‌های صحرایی القاشده با مت‌آمفتامین. نشریهٔ فیزیولوژی ورزش و فعالیت بدنی. ۱۴۰۳؛۱۷(۲):۱-۱۹.

مقدمه

وابستگی به مواد مخدر از مهم‌ترین آسیب‌های اجتماعی محسوب می‌شود که می‌تواند پایه و اساس بسیاری از آسیب‌های اجتماعی دیگر در جامعه باشد (۱). یکی از این مواد که بسیار مورد سوءاستفاده قرار می‌گیرد، مت‌آمفتامین است. اخیراً شیوع مصرف مت‌آمفتامین در جهان توسط خانم‌ها افزایش یافته است. یکی از علت‌های این افزایش می‌تواند تمایل به کاهش وزن باشد. همچنین بعضی بر این باورند که مصرف این مادۀ مخدر سبب اعتیاد در افراد نمی‌شود، درصورتی‌که آمار نشان می‌دهد حدود ۸۰-۹۰ درصد خانم‌های مصرف‌کننده، به این نوع مواد مخدر اعتیاد پیدا می‌کنند (۲). مت‌آمفتامین نوعی داروی محرک است که روی دستگاه عصبی مرکزی اثر می‌گذارد و به افزایش حاد انتقال‌دهنده‌های عصبی دوپامین، سروتونین، نوراپی نفرین و آدرنالین در مغز منجر می‌شود یا مانع بازیافت طبیعی مواد شیمیایی در مغز می‌شود. این اختلال سبب ایجاد یک پیام بسیار تشدی شده می‌شود و در نهایت مسیرهای ارتباطی را دچار اشکال می‌کند. مت‌آمفتامین، از طریق افزایش میزان دوپامین بر دستگاه پاداش‌دهندۀ مغز اثر می‌گذارد. شواهد می‌دهد که سیستم‌های نورونی دوپامینرژیک که در مغز میانی و قسمت‌های قاعده‌ای مغز قدامی که از ناحیۀ تگمنتوم شکمی به نواحی قشری مغزی و هستۀ اکومبنس کشیده می‌شود، نقش مهمی در اعتیاد و سیستم پاداش مغزی دارند (۳). نوروترانسمیترهای دیگری مانند سروتونین نیز موجب تقویت اثر نهایی مت‌آمفتامین می‌شوند. سروتونین ممکن است در فاکتورهایی مانند انگیزه و میل برای به‌دست آوردن مت‌آمفتامین مهم باشد (۴). از طرفی، در نورون‌های محیطی و مرکزی، نوروتروفین‌ها تنظیم‌کننده‌های مهمی برای بقا، تمایز و حفظ سلول‌های عصبی‌اند. یکی از این نوتروفین‌ها BDNF است که در نورون‌زایی، رشد و ادامۀ حیات نورون‌ها، شکل‌پذیری سیناپسی و حافظۀ طولانی‌مدت اهمیت زیادی دارد (۵). BDNF با اتصال به گیرنده‌های تیروزین کینازی خاصی سبب راه‌اندازی آبشارهای درون‌یاخته‌ای و در نهایت تولید و تمایز نورون‌های نو می‌شود. دو گروه متفاوت از این گیرنده‌های تیروزین کینازی که می‌توانند به نوروتروفین‌ها اتصال یابند، شامل P75 و TrK، هستند (۶). به‌دلیل اینکه BDNF قادر به عبور از سد خونی - مغزی در هر دو جهت است، فرض می‌شود که BDNF موجود در جریان خون محیطی نیز به داخل مغز منتقل می‌شود و در شکل‌پذیری نورون‌ها نقش داشته و نقش مهمی در رشد عصبی دارد (۷). با وجود این بررسی اطلاعات مربوط به BDNF در شرایط اعتیاد به مواد مخدر، نتایج مختلفی را نشان می‌دهد. در پژوهشی، کاهش سطح سرمی BDNF در افراد سالم و افراد مبتلا به سایکوز در پی اولین استفاده از مواد مخدر دیده شد (۸). اما در پژوهشی دیگر نقش قوی BDNF در سازگاری و وابستگی به مواد مخدر و الکل نشان داده شده است که حاکی از افزایش استفاده از مواد محرک و مخدر است (۹). در پژوهش دیگری مشخص شد که در استفادۀ مزمن از مواد مخدر، سطح سرمی BDNF کاهش می‌یابد، اما پس از ترک مواد مخدر سطح آن به‌تدریج بالا می‌رود که سبب رشد عصب می‌شود (۱۰). به هر حال پیدا کردن راه‌های مؤثر برای جلوگیری از تغییرات سیناپسی ناشی از داروهای مخدر می‌تواند نقش مهمی در درمان و جلوگیری از عود (به‌عنوان یک مشکل بالینی) آن داشته باشد. متأسفانه به‌علت عدم شناخت دقیق سازوکارهای این بیماری، روش‌های درمان مؤثر و جلوگیری از ایجاد وابستگی و عود آن در دسترس نیست. به‌طور معمول درمان‌های موجود اثربخشی کمی دارند، زیرا مشاهده شده افراد سال‌ها پس از ترک مواد مخدر مجدد به آن روی آورده‌اند. ممکن است ورزش

به‌عنوان یکی از روش‌های مؤثر و کم‌هزینه در درمان اعتیاد یا کاهش مصرف مواد مخدر مؤثر باشد (۱۱). پژوهش‌های انجام‌گرفته روی رت‌ها، تغییرات آناتومیکی را پس از فعالیت ورزشی بر سیستم عصبی گزارش کرده‌اند، این تغییرات شامل افزایش نورون‌زایی و افزایش دندریت‌ها و طول دندریت‌ها و بقای نورونی هستند (۱۲). فعالیت ورزشی از طریق افزایش عوامل نوروتروفیک و گیرنده‌های آن نقش مهمی در بهبود شکل‌پذیری سلول‌های عصبی مغز دارد، اما در تحقیقات مختلف، تأثیرات متفاوتی در زمینهٔ اثر فعالیت‌های ورزشی بر اختلالات شناختی و عوامل مربوط به آن گزارش شده است. همچنین به‌دلیل پیچیدگی سیستم عصبی مرکزی، سازوکار و شیوهٔ عمل فعالیت ورزشی بر مغز به‌طور دقیق شناخته نشده است. تمرینات هوازی با شدت متوسط ضمن بهبود حالات روحی- روانی، بهبود کیفیت زندگی و سلامت جسمی افراد مختلف موجب افزایش BDNF سرم افراد می‌شود (۱۳). پژوهش‌های مختلف نشان دادند تمرین هوازی با شدت متوسط می‌تواند مقدار BDNF سرم را در افراد تمرین‌نکرده به سطح بالاتری افزایش دهد (۱۴). همچنین مواد مخدر به‌علت تغییر در سوخت‌وساز بدن، موجب تغییر چربی و وزن بدن، فشار خون و ضربان قلب می‌شود که از طریق فعالیت ورزشی بهبود پیدا می‌کند (۱۵). نشان داده شده که ورزش سبب افزایش رهاسازی و سنتز دوپامین، ارتقای سطح سلامتی و احساس خوب بودن در افراد معتاد به مت‌آمفتامین می‌شود (۱۶). ورزش موجب کاهش میزان اضطراب و افسردگی می‌شود که در این خصوص تأثیر ورزش‌های داوطلبانه بیشتر از اجباری است و در مبتلایان به استرس مزمن ورزشی سبب کاهش کورتیزول و افزایش سروتونین و دوپامین می‌شود که در نتیجه در پی آن بعد از ورزش میزان استرس کاهش می‌یابد (۱۷). ژو و همکاران (۲۰۲۲) نشان دادند که ۱۲ هفته تمرین هوازی با شدت متوسط به بهبود سد خونی مغزی و آسیب عصبی در بیماران وابسته به مت‌آمفتامین کمک می‌کند (۱۸). مجتهدی و همکاران (۱۳۹۳) نیز بیان کردند که هشت هفته تمرین مقاومتی مقادیر پروتئین‌های BDNF و TrkB را در هیپوکامپ رت‌ها افزایش می‌دهد (۱۹). یک راهبرد مؤثر دیگر برای مقابله با آثار منفی ناشی از داروهای مخدر می‌تواند استفاده از گیاهان دارویی باشد (۲۰). یکی از این گیاهان پرکاربرد، زعفران است که یک گیاه ایرانی است، مادهٔ مؤثر زعفران کروسی است که خاصیت آنتی‌اکسیدانی بسیار قوی دارد (۲۱). احتمالاً کروسین بر سیستم دوپامینرژیک (مسیرهای انتقال دوپامین) و مهار بازجذب نوراپی نفرین مؤثر است. همچنین محققان گزارش کرده‌اند زعفران سطح سروتونین مغز را افزایش می‌دهد. سازوکار آن مشخص نیست، ولی ممکن است برداشت سروتونین را در سیناپس‌ها مهار کند. محققان با استفاده از مدل‌های حیوانی نتیجه گرفته‌اند که مهار برداشت مونوآمین‌ها، آگونیسم N – متیل-D-آسپارتات و بهبود سیگنالینگ فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز، می‌تواند جزء سازوکارهای مؤثر باشند. زعفران و اجزای آن به احتمال زیاد در درمان افسردگی خفیف تا متوسط به اندازهٔ داروهای ضدافسردگی پرکاربرد، مؤثرند. این تأثیرات ممکن است به خواص ضدالتهابی و آنتی‌اکسیدانی زعفران مربوط باشند (۲۲). ثامنی و همکاران (۱۳۹۹) در پژوهشی به تعیین اثر کروسین بر تغییرات بافتی هیپوکامپ و اختلال حافظهٔ القاشده به‌وسیلهٔ اسکوپولامین در موش‌های صحرایی نر پرداختند. درمان با کروسین به کاهش تعداد سلول‌های تیره و افزایش سلول‌های روشن در ناحیهٔ CA1 هیپوکمپ منجر شد. همچنین درمان با کروسین اختلال حافظهٔ القاشده به‌وسیلهٔ اسکوپولامین را در موش‌های صحرایی کاهش داد (۲۳). شفاهی و همکاران (۱۳۹۸) در تحقیقی به ارزیابی تأثیر کروسین بر اختلال یادگیری، حافظهٔ فضایی و مرگ سلولی نکروز در ناحیهٔ

هیپوکامپ موش‌های صحرایی به‌دنبال سمیت عصبی ناشی از مت‌آمفتامین پرداختند. یافته‌ها نشان داد که درمان با کروسین به‌طور چشمگیری آسیب ناحیهٔ CA1 هیپوکامپ و اختلالات حافظه و یادگیری فضایی ناشی از مت‌آمفتامین را بهبود می‌بخشد (۲۴).

با توجه به آثار متفاوت فعالیت بدنی و مصرف کروسین که اغلب در تحقیقات گوناگون به‌صورت جداگانه و در بافت‌های بیمار بررسی شده‌اند و تأثیر هم‌افزایی این دو عامل در تقویت دفاع اکسیدانی درون‌زا و برون‌زا کمتر بررسی شده است، تحقیق حاضر قصد دارد به بررسی این موضوع بپردازد که آیا تمرین هوازی و کروسین بر بیان ژن BDNF، TrKB، دوپامین و سروتونین قشر مخ موش‌های صحرایی القاشده با مت‌آمفتامین اثر حفاظتی دارد؟

روش پژوهش

نمونه‌های پژوهش: این پژوهش از نوع تجربی است و همهٔ آزمایش‌های مربوط به حیوانات با توجه به سیاست‌های مربوط به حمایت از حیوانات (بر اساس خط‌مشی‌های قرارداد هلسینکی) انجام گرفت و قوانین راهنمای انستیتوی ملی سلامت در نگهداری حیوانات آزمایشگاهی رعایت شده است. همچنین این پژوهش توسط کمیتهٔ اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی واحد آیت‌الله آملی با شمارهٔ مجوز تصویب IR.IAU.AMOL.REC.1401.105 تأیید شده است. نمونهٔ آماری پژوهش همهٔ رت‌های نژاد ویستار از دانشگاه علوم پزشکی شاهرود بودند که از بین آنها ۴۰ سر رت ماده (علت انتخاب موش‌های ماده شیوع مصرف مت‌آمفتامین در جهان توسط خانم‌ها به‌دلیل تمایل به کاهش وزن است). با سن حدود هشت هفته و وزن ۱۴۰-۱۶۰ گرم خریداری شد. پس از یک هفته آشنایی با محیط جدید، رت‌ها به‌صورت تصادفی در پنج گروه هر گروه شامل هشت سر رت قرار گرفتند؛ گروه اول گروه کنترل سالم که همهٔ رت‌ها خواهر بودند و از یک کلونی تشکیل شده بودند و در این گروه هیچ موادی مصرف نکرده بودند. گروه دوم که رت‌ها فقط مت‌آمفتامین مصرف کرده بودند، گروه سوم علاوه بر مصرف مت‌آمفتامین تمرین هوازی نیز انجام دادند. گروه چهارم مت‌آمفتامین و کروسین مصرف کرده بودند. گروه پنجم نیز مت‌آمفتامین و کروسین مصرف می‌کردند. در این گروه تمرین هوازی نیز انجام دادند.

حجم نمونهٔ تحقیق حاضر بر اساس نتایج تحقیقات پیشین، در سطح معناداری پنج درصد (خطای نوع اول) و توان آماری ۹۵ درصد (خطای نوع دوم) و با استفاده از نرم‌افزار Medcalc 18.2.1 (هشت رت در هر گروه) تعیین شد. معیار انتخاب ورود رت‌ها به تحقیق حاضر شامل سن (حدود هشت هفته) و قرار گرفتن در محدودهٔ وزنی ۱۴۰-۱۶۰ گرم بود. معیار خروج از تحقیق عدم اجرای برنامه تمرینی و مصرف نکردن مکمل و آسیب حین اجرا تمرین بود. حیوانات مورد آزمایش در گروه‌های چهارتایی در قفس‌های پلی‌کربنات نگهداری شدند. دمای محیط ۱/۴±۲۲ درجهٔ سانتی‌گراد و چرخهٔ روشنایی به تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت و رطوبت ۶±۵۵/۴ درصد بود.

روش اجرای پژوهش: در این تحقیق دوز داده‌شده مت‌آمفتامین به نمونه‌ها ۱۵ میلی‌گرم بود که به مدت چهار روز هر ۱۲ ساعت به‌صورت درون‌صفاقی به نمونه‌ها تزریق شد (۲۵). همچنین دوز مصرفی کروسین برای نمونه‌ها ۸۰ میلی‌گرم در هر کیلوگرم وزن بدن حیوانات داده شد (۲۴). کروسین صفاقی تزریق شد که با آب مقطر ترکیب و طی پنج روز تزریق در زمان استراحت انجام می‌شد.

برای اجرای برنامه تمرین هوازی، پیش از شروع تمرین اصلی و به‌منظور آشنایی با چگونگی فعالیت توسط نوار گردان، رت‌ها در یک هفته طی پنج جلسه، به مدت ۱۵

دقیقه با سرعت ۸-۱۰ متر بر دقیقه با شیب صفر فعالیت داشتند. برنامهٔ فعالیت ورزشی هوازی شامل دویدن روی نوار گردان (شرکت تجهیز گستر امید ایرانیان، ساخت ایران، ۱۰ لاین) با شیب صفر درصد تا هفتهٔ سوم و شیب پنج درصد از هفتهٔ چهارم تا هفتهٔ هشتم به مدت هشت هفته و سه روز در هفته بود. مدت زمان اجرای برنامه تمرین هوازی در جلسات اول ۲۰ دقیقه و در جلسات پایانی به ۳۰ دقیقه افزایش یافت. سرعت انجام برنامه ورزشی از ۲۰ متر در دقیقه در هفته‌های اول به ۲۵ متر در دقیقه در هفته‌های پایانی افزایش یافت (جدول ۱). برای تعیین ارزیابی تأثیر تمرین از فاکتور VO2max معادل‌سازی‌شده در رت‌ها و مقایسهٔ بین گروه‌ها استفاده شد (جدول ۲) (۲۶). تمرین ساعت هشت تا ۱۱ صبح و دوزها در ساعت استراحت انجام گرفت. به‌منظور تحریک موش‌ها برای دویدن، از محرک صوتی (ضربه به دیوارهٔ نوار گردان)، استفاده شد؛ بدین‌صورت که در جلسات اول، از محرک الکتریکی با ولتاژ کم، همراه با محرک صوتی استفاده شد و پس از شرطی کردن موش‌ها به‌همراه بودن دو محرک، در سایر جلسات به‌منظور رعایت نکات اخلاقی کار با حیوان آزمایشگاهی، فقط از محرک صوتی استفاده شد.

جدول ۱. روش اجرای تمرین

عوامل تمرینی	سازگاری	هفتهٔ اول	هفتهٔ دوم	هفتهٔ سوم	هفتهٔ چهارم	هفتهٔ پنجم	هفتهٔ ششم	هفتهٔ هفتم	هفتهٔ هشتم
سرعت نوار گردان (متر/دقیقه)	۸-۱۰	۲۰	۲۰	۲۰	۲۰	۲۵	۲۵	۲۵	۲۵
شیب نوار گردان(٪)	۰	۰	۰	۰	۵	۵	۵	۵	۵
مدت تمرین در هر جلسه (دقیقه)	۱۵	۲۰	۲۰	۲۵	۲۵	۲۵	۲۵	۳۰	۳۰
تکرار جلسه (در یک هفته)	۵	۳	۳	۳	۳	۳	۳	۳	۳

جدول۲. میانگین vo2max (میلی‌لیتر/کیلوگرم/دقیقه) در گروه‌های مختلف تحقیق

	مت‌آمفتامین + کروسین+هوازی	مت‌آمفتامین+کروسین	مت‌آمفتامین +هوازی	مت‌آمفتامین	کنترل
میانگین	۶۸۷/۵	۳۷۶/۳۳۳	۴۴۸/۳۳۳	۴۰۲/۵۰	۳۷۸
انحراف معیار	۳۶۱/۷۲	۵۲/۰۲۲	۱۷۱/۵۲۵	۹۲/۰۰۲	۴۱/۶۱۷

روش‌های آزمایشگاهی: پس از اعمال متغیر مستقل، تمام نمونه‌ها با شرایط کاملاً مشابه و در شرایط پایه (۴۸ ساعت پس از آخرین جلسهٔ تمرینی و ۱۲ تا ۱۴ ساعت ناشتایی، به‌منظور از بین بردن تأثیرات حاد تمرین و مکمل) با تزریق داخل‌صفاقی ترکیبی از کتامین (۶۰mg/kg) و زایلازین (۵ mg/kg) بی‌هوش شدند. بافت موردنظر بلافاصله پس از جداسازی، وزن‌کشی و شست‌وشو با سالین بلافاصله در تیوب‌های حاوی RNA later به‌منظور جلوگیری از تخریب RNA قرار داده شده و به نیتروژن مایع منتقل و سپس در یخچال در دمای ۸۰- درجهٔ سانتی‌گراد تا زمان اندازه‌گیری نگهداری شد. برای جلوگیری از تأثیر ریتم شبانه‌روزی، نمونه‌گیری از ساعت هشت آغاز می‌شد و در ساعت ۱۱:۳۰ دقیقه به پایان می‌رسید. تکنیک ریل تایم با دستگاه rotor gene Q مدل Stepe One ساخت ایتالیا برای بررسی بیان ژن‌های موردنظر استفاده شد. به‌منظور بررسی‌های مولکولی در سطح بیان ژن، ابتدا استخراج RNA از بافت قشر مخ با استفاده از تیازول، انجام گرفت، سپس با استفاده از خاصیت جذب نور در طول موج ۲۶۰ نانومتر و با کمک رابطهٔ زیر غلظت و درجهٔ خلوص نمونهٔ RNA به‌صورت کمی به‌دست آمد. پس از استخراج RNA با خلوص و غلظت بسیار بالا از

تمامی نمونه‌های مورد بررسی مراحل سنتز cDNA طبق روش شرکت سازنده انجام گرفت و سپس cDNA سنتزشده به‌منظور انجام واکنش رونویسی معکوس استفاده شد. ابتدا پرایمرهای طراحی‌شده، مربوط به ژن‌ها بررسی شد، سپس بررسی بیان ژن‌ها با استفاده از روش کمیq-RT PCR انجام پذیرفت. توالی آغازگرها در جدول ۳ نشان داده شده است. برای کنترل داخلی از mRNA β-actin استفاده شد. روش چرخهٔ حرارتی مورد استفاده Real time-PCR شامل ۹۵ درجهٔ سانتی‌گراد به مدت ۱۰ دقیقه، ۹۵ درجهٔ سانتی‌گراد به مدت ۱۰ ثانیه، و به‌دنبال آن ۴۵ سیکل ۱۰ ثانیه‌ای در حرارت ۶۰ درجهٔ سانتی‌گراد بود. نسبت بیان ژن‌های مورد بررسی در این تحقیق، با روش مقایسه‌ای چرخهٔ آستانه (Thereshold Cycle: CT) ارزیابی شد.

جدول ۳. توالی پرایمر برایBDNF، Tyrosine kinase، Serotonin و Dopamine و ژن کنترل β-actin

ژن‌ها	Forward primers	Reverse primers
BDNF	TGCAGGGGATAGACAAAAGG	CTTATGAATCGCCAGCCAATTCTC
Tyrosine kinase	CACACACAGGGCTCCTTA	AGTGGTGGTCTGAGGTTGG
Serotonin	TGAGAATAGGAGGTGGTAGGT	ATGAGAGAAAGGGATGAGGA
Dopamine	TGGAGGTGGTGGGTGAGTGG	GTGGGGAGGAGATGGTGAAGGA
β-actin	AAGTTCAACGGCACAGTCAAGG	CATACTCAGCACCAGCATCACC

برای تأیید دقیق‌تر ایجاد مدل رت‌های معتادشده با مت‌آمفتامین از بررسی داده‌های رفتاری نیز استفاده شد. بدین‌منظور آزمون‌های وای میز (Y-maze) در نظر گرفته شد. این آزمون یکی از آزمون‌های ارزیابی حافظه است که به کمک آن حافظهٔ فضایی کوتاه‌مدت حیوانات از نوع بازشناختی مورد سنجش قرار می‌گیرد و هیچ‌گونه محرک مثبت یا منفی در ماز قرار داده نمی‌شود. دستگاه ماز سه بازوی عمود بر هم دارد. سنجش روند حافظه به‌وسیلهٔ Y-maze در اتاق نسبتاً تاریک و بدون سروصدا انجام می‌گیرد تا در طول آزمون کوچک‌ترین استرسی به حیوان وارد نشود. هنگام شروع آزمایش هر رت بدون داشتن آشنایی قبلی با دستگاه، در بخش ابتدایی بازوی شروع (بازوی A) درحالی‌که در گیوتینی برداشته شده و زمان آزمایش شروع می‌شود. طی ۱۰ دقیقه بازوهایی که حیوان وارد آن‌ها می‌شود، به‌ترتیب یادداشت می‌شود. در پایان ۱۰ دقیقه رت از دستگاه خارج شده و به قفس بازگردانده می‌شود. به‌منظور ارزیابی رفتار حیوان بازوهایی که حیوان به آنها وارد شده بود، در توالی‌های سه‌تایی دسته‌بندی شده و دسته‌هایی که در آنها بازوی تکراری وجود دارد، حذف می‌شود. افزون بر این تعداد کل بازوهایی که هر حیوان وارد آنها شده است، مشخص شده و درصد تناوب بر اساس فرمول زیر محاسبه می‌شود:

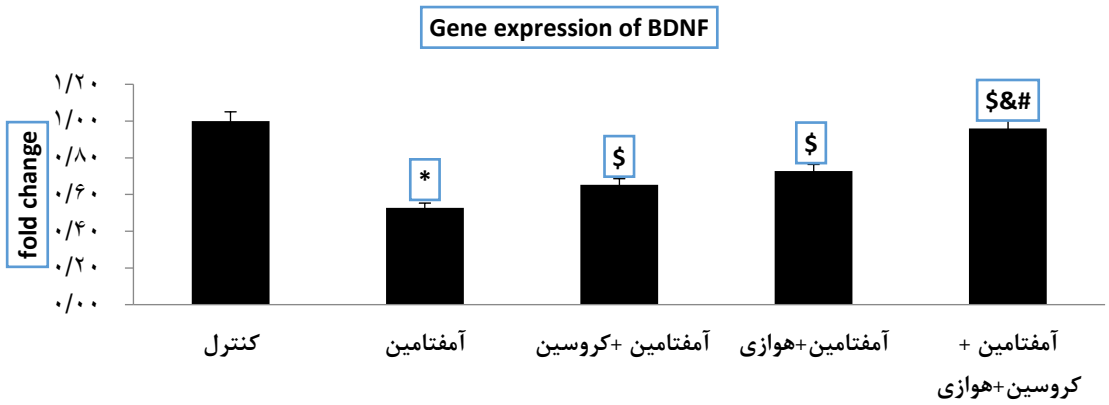
$$Non-repetitive\ frequency\ \% = \left[\frac{Actual\ Alternation}{(Total\ Number\ of\ Enterance)^{-2}}\right] \times 100$$

تحلیل آماری: پس از تجزیه‌وتحلیل آزمایشگاهی نمونه‌ها، توصیف کمی داده‌ها با استفاده از شاخص‌های پراکندگی مرکزی مانند میانگین و انحراف استاندارد انجام گرفت. همچنین برای بررسی تغییرات معناداری هریک از متغیرهای تحقیق، بین گروه‌های مختلف، از روش آنالیز واریانس یکراهه و در صورت مشاهدهٔ تفاوت معنادار آماری از آزمون تعقیبی توکی به‌منظور تعیین محل اختلاف بین‌گروهی استفاده شد. محاسبات با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS نسخهٔ ۲۶ انجام گرفت و سطح معناداری آزمون‌ها P≤۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

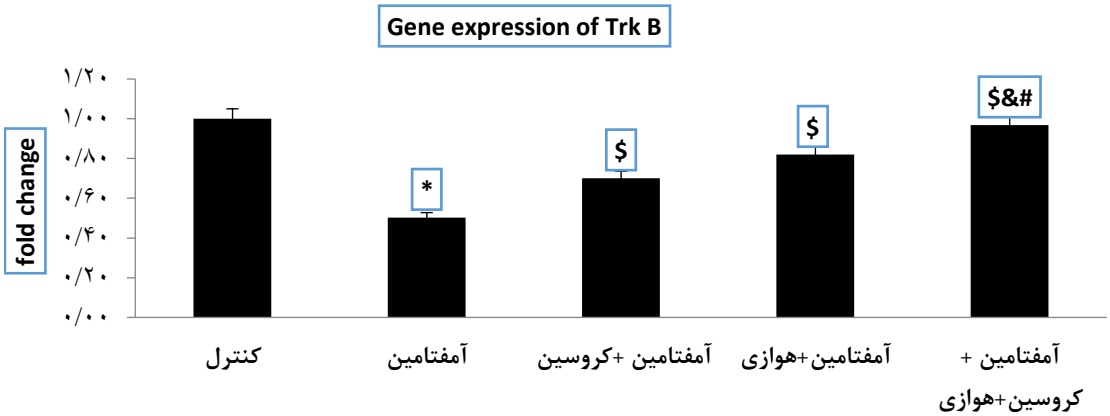
نتایج

بر اساس این یافته‌ها، میانگین بیان ژن BDNF قشر مخ گروه مت‌آمفتامین به‌طور معناداری کمتر از گروه کنترل بود. گروه‌های مت‌آمفتامین+هوازی، مت‌آمفتامین+کروسین و مت‌آمفتامین+کروسین+ هوازی به‌طور معناداری بیشتر از گروه مت‌آمفتامین بودند. گروه مت‌آمفتامین+کروسین+هوازی به‌طور معناداری بیشتر از گروه‌های مت‌آمفتامین +هوازی و مت‌آمفتامین+کروسین بود (شکل ۱؛ P<۰/۰۰۰۱).

بر اساس این یافته‌ها، میانگین بیان ژن Trk B قشر مخ گروه مت‌آمفتامین به‌طور معناداری کمتر از گروه کنترل بود. گروه‌های مت‌آمفتامین +هوازی، مت‌آمفتامین+کروسین و مت‌آمفتامین + کروسین +هوازی به‌طور معناداری بیشتر از گروه مت‌آمفتامین بودند. گروه مت‌آمفتامین + کروسین +هوازی به‌طور معناداری بیشتر از گروه‌های مت‌آمفتامین +هوازی و مت‌آمفتامین+کروسین بود (شکل ۲؛ P<۰/۰۰۰۱).



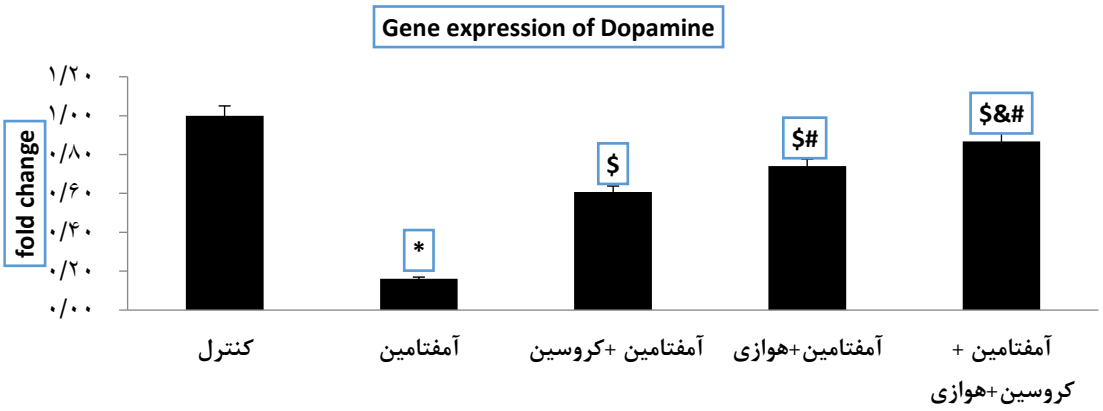
شکل ۱. مقادیر میانگین بیان ژن BDNF در گروه‌های مختلف پژوهش، *: کاهش معنادار نسبت به گروه کنترل. $: افزایش معنادار نسبت به گروه مت‌آمفتامین.&: افزایش معنادار نسبت به گروه مت‌آمفتامین+هوازی.#: افزایش معنادار نسبت به گروه مت‌آمفتامین+کروسین



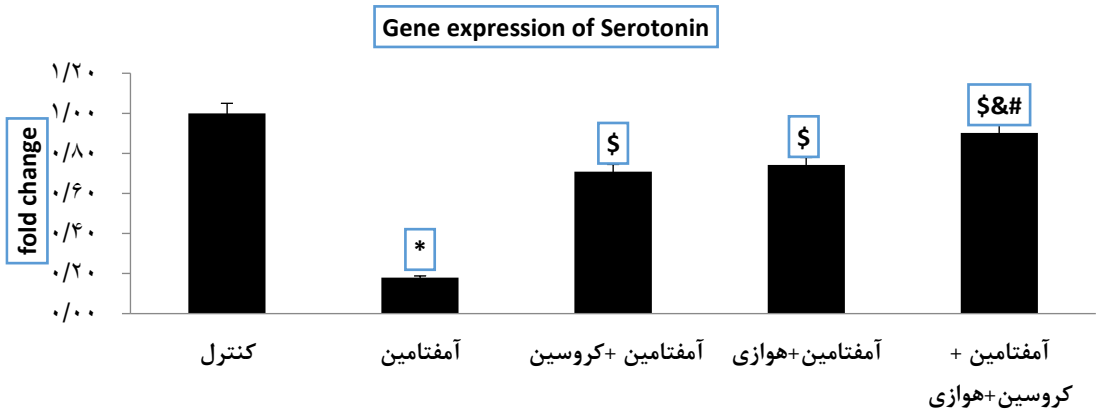
شکل ۲. مقادیر میانگین بیان ژن Trk B در گروه‌های مختلف پژوهش، *: کاهش معنادار نسبت به گروه کنترل. $: افزایش معنادار نسبت به گروه مت‌آمفتامین.&: افزایش معنادار نسبت به گروه مت‌آمفتامین+هوازی.#: افزایش معنادار نسبت به گروه مت‌آمفتامین+کروسین

بر اساس این یافته‌ها، میانگین بیان ژن دوپامین قشر مخ گروه مت‌آمفتامین به‌طور معناداری کمتر از گروه کنترل بود. گروه‌های مت‌آمفتامین +هوازی، مت‌آمفتامین+ کروسین و مت‌آمفتامین + کروسین +هوازی به‌طور معناداری بیشتر از گروه مت‌آمفتامین بود. گروه مت‌آمفتامین + کروسین +هوازی به‌طور معناداری بیشتر از گروه‌های مت‌آمفتامین +هوازی و مت‌آمفتامین+ کروسین بود. گروه مت‌آمفتامین + هوازی نیز به‌طور معناداری بیشتر از گروه مت‌آمفتامین+ کروسین بود (شکل ۳؛ P<۰/۰۵).

بر اساس این یافته‌ها، میانگین بیان ژن سروتونین قشر مخ گروه مت‌آمفتامین به‌طور معناداری کمتر از گروه کنترل بود. گروه‌های مت‌آمفتامین +هوازی، مت‌آمفتامین+ کروسین و مت‌آمفتامین + کروسین +هوازی به‌طور معناداری بیشتر از گروه مت‌آمفتامین بودند. گروه مت‌آمفتامین+کروسین+هوازی به‌طور معناداری بیشتر از گروه‌های مت‌آمفتامین +هوازی و مت‌آمفتامین+ کروسین بود (شکل ۴؛ P<۰/۰۰۰۱).

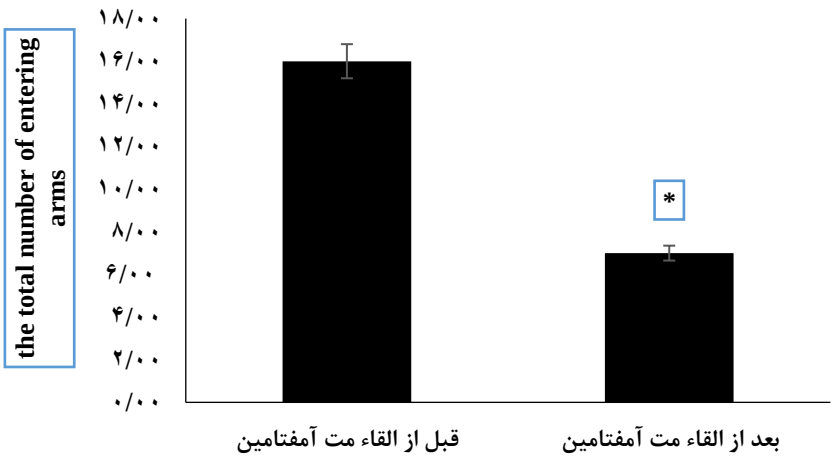


شکل ۳. مقادیر میانگین بیان ژن دوپامین در گروه‌های مختلف پژوهش، *: کاهش معنادار نسبت به گروه کنترل.$: افزایش معنادار نسبت به گروه مت‌آمفتامین.&: افزایش معنادار نسبت به گروه مت‌آمفتامین+هوازی.#: افزایش معنادار نسبت به گروه مت‌آمفتامین+کروسین

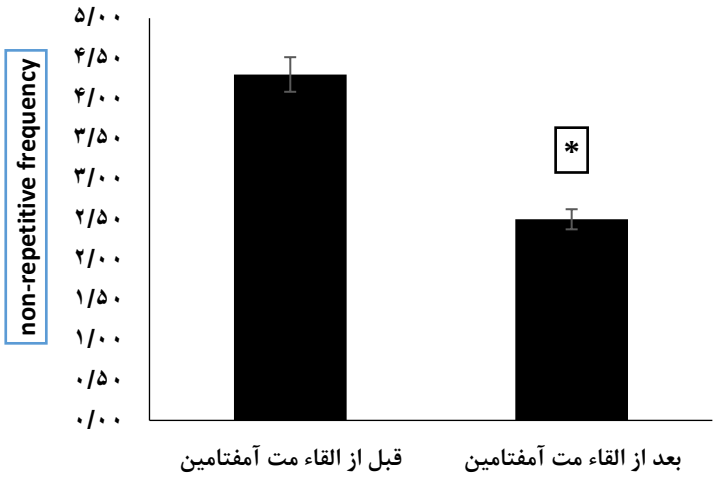


شکل ۴. مقادیر میانگین بیان ژن سروتونین در گروه‌های مختلف پژوهش، *: کاهش معنادار نسبت به گروه کنترل. $: افزایش معنادار نسبت به گروه مت‌آمفتامین. &: افزایش معنادار نسبت به گروه مت‌آمفتامین+هوازی.#: افزایش معنادار نسبت به گروه مت‌آمفتامین+کروسین

در بخش بررسی تأیید مدل معتاد با متآمفتامین دو شاخص رفتاری تعداد کل ورود به بازوها و تناوب غیرتکراری اندازه‌گیری شد. نتایج مقایسهٔ بین قبل و بعد از القای متآمفتامین در متغیر تعداد کل ورود به بازوها کاهش معناداری را نشان می‌دهد (شکل ۵؛ P<۰/۰۰۰۱). همچنین نتایج مقایسهٔ بین قبل و بعد از القای متآمفتامین در متغیر تعداد تناوب غیرتکراری کاهش معناداری را نشان می‌دهد (شکل ۶؛ P<۰/۰۰۰۱).



شکل ۵. مقادیر بین قبل و بعد از القای متآمفتامین در متغیر کل ورود به بازوها



شکل ۶. مقایسهٔ بین قبل و بعد از القای متآمفتامین در متغیر تعداد تناوب غیرتکراری

بحث و نتیجه‌گیری

نتایج تحقیق حاضر نشان داد که تمرین هوازی موجب افزایش بیان ژن BDNF قشر مخ در موش‌های صحرایی القاشده با متآمفتامین می‌شود. متآمفتامین بیان ژن BDNF قشر مخ را کاهش داد. قرار گرفتن در معرض مزمن متآمفتامین سبب تغییرات نابهنجار پروتئین‌ها در مسیر BDNF-ERK-CREB می‌شود (۲۷). پژوهش‌های اخیر نشان داده‌اند که ورزش می‌تواند افسردگی و اضطراب را در طول ترک در بیمارانی که در معرض طولانی‌مدت متآمفتامین قرار دارند، احتمالاً از طریق سازوکارهای مربوط به سطوح BDNF و TrkB کاهش دهد (۲۸). BDNF در بخش‌های مختلف مغز

پستانداران از جمله قشر مغز بیان می‌شود و از طریق گیرندهٔ اختصاصی تیروزین کینازی خود، یعنی Trk-B فعالیت‌های زیستی خود را اعمال می‌کند (۲۹). از جمله سازوکارهای مختلفی که به افزایش BDNF در بافت‌های سیستم عصبی مرکزی منجر می‌شوند، می‌توان به تولید IGF1 که به‌دنبال تمرین افزایش می‌یابد، افزایش جریان خون در مغز و گردش خون محیطی، ترشح پلاکتی، هیپوکسی و احتمالاً افزایش دمای بدن، افزایش سطوح مواد نوروشیمیایی دیگر همچون کورتیکواستروئیدها، شدت تمرین، سن، نوروتروفین، افزایش فعالیت‌های عصبی یا تغییر الگوهای فعالیت طی تمرینات اشاره کرد (۳۰). علاوه بر این، میزان فعالیت بدنی به‌طور متفاوتی بر این سازوکارها تأثیر می‌گذارد. برخی پژوهش‌ها نشان داده‌اند که شدت تمرینات می‌تواند از عوامل اثرگذار بر BDNF باشد. به‌طوری‌که ممکن است آستانه‌ای از شدت و مدت فعالیت وجود داشته باشد که تا قبل از آن القای BDNF تحریک نمی‌شود. نتایج حاکی از آن است که تمرین با شدت متوسط می‌تواند در مقایسه با انواع تمرینات شدید، برای عملکرد مغز مزایای بیشتری به‌همراه داشته باشد. همچنین نشان داده شده است که سطوح پروتئین BDNF طی دوره‌های طولانی‌تر تمرینات افزایش می‌یابد. القای پروتئین دارای یک عنصر زمانی است که با محرک تمرینی تعامل دارد (۳۱). به‌نظر می‌رسد افزایش گیرنده‌های BDNF که در تحقیق حاضر بیان ژن Trk B قشر مخ در موش‌های صحرایی القاشده با مت‌آمفتامین بررسی شد، حاکی از این است که تمرین روی نواحی مختلف مغز تأثیرات مفید دارد، بنابراین ممکن است برخی از این تأثیرات به‌وسیلهٔ تغییر بیان ژن BDNF میانجی شوند. خدامرادی و همکاران (۱۴۰۰) به بررسی اثر چهار هفته تمرین هوازی بر سطوح Trk-B در هیپوکمپ رت‌های نر نژاد ویستار در پی القای آلزایمر پرداختند. نتایج نشان داد تمرین هوازی موجب افزایش سطوح Trk-B در مقایسه با رت‌های آلزایمری شد (۳۲). افزایش تعداد گیرنده‌های نروتروفین‌ها در سطح سلول، سبب افزایش فعالیت نروتروفین‌ها می‌شود. دپلاریزه پس‌سیناپسی سبب افزایش بیان گیرندهٔ TrkB روی غشای پلاسمایی نورون‌های غدد عصبی و نخاعی می‌شود (۳۳). همچنین نتایج تحقیقات نشان می‌دهد که تحریکات الکتریکی و افزایش انتشار کلسیم هر دو در افزایش بیان TrkB مؤثرند. با توجه به اینکه BDNF سنتز GABA و گلوتامات را در هیپوکمپ، سروتونین را در نئوکورتکس و هیپوکمپ و دوپامین را در استراتیوم تنظیم می‌کند، اهمیت این تنظیمات متقابل می‌تواند چارچوب مناسبی را برای نروتروفین‌ها در تنظیم انعطاف سیناپسی مهیا کند (۳۴). ازاین‌رو همان‌گونه‌که نتایج تحقیق حاضر نشان داد، می‌توان گفت که بیان ژن BDNF و گیرندهٔ Trk-Bدر پاسخ به تمرین هوازی در نمونه‌های (حیوانی) القاشده با مت‌آمفتامین افزایش می‌یابد. همچنین ورزش با تأثیر بر انتقالات سیناپسی آمینرژیک مغزی موجب افزایش انتقال مونوآمین‌هایی نظیر سروتونین و دوپامین می‌شود (۳۵). یافته‌های تحقیق حاضر نشان داد که تمرین هوازی موجب افزایش بیان ژن سروتونین و دوپامین قشر مخ در موش‌های صحرایی القاشده با مت‌آمفتامین شد. گزارش شده است که شدت خاصی از ورزش و تکمیل مهارت ممکن است برای افزایش سطوح سروتونرژیک و دوپانرژیک مرکزی مورد نیاز باشد. تمرین هوازی موجب افزایش اندازه و تعداد وزیکول‌های پس‌سیناپسی و گیرنده‌های سروتونین می‌شود (۳۶). برای یافته‌های پژوهش حاضر چند سازوکار احتمالی می‌توان مطرح کرد؛ طی ورزش جریان خون مغز افزایش می‌یابد، در نتیجه سطوح تریپتوفان مغز پس از ورزش افزایش می‌یابد و موجب بیان ژن بیشتر سروتونین می‌شود. از طرفی مقدار سروتونین از عواملی چون کاهش کربوهیدرات خون،

افزایش اسیدهای چرب خون و افزایش اکسایش اسیدهای آمینه شاخه‌دار تأثیر می‌پذیرد و این عوامل در فعالیت‌های ورزشی هوازی و طولانی‌مدت و با شدت متوسط ایجاد می‌شوند. بنابراین می‌تواند عامل تأثیرگذاری بر افزایش معنادار سروتونین در فعالیت‌های هوازی نسبت به سایر روش‌های تمرین باشد. همچنین مقدار اسیدهای چرب آزاد به‌علت لیپولیز افزایش می‌یابد و اتصال آلبومین با تریپتوفان را جدا می‌کند و به‌دلیل تمایل بالاتر به آلبومین متصل می‌شوند، که این دلیل افزایش تریپتوفان آزاد است (۳۷). در تمرینات هوازی طولانی‌مدت، تریپتوفان آزاد در پلاسما افزایش پیدا می‌کند، وارد سلول‌های مغزی شده و موجب سنتز سروتونین و توزیع آن در گردش خون می‌شود. سازوکار احتمالی دیگر که در زمینهٔ افزایش سطوح سروتونین متعاقب فعالیت ورزشی می‌توان گفت، افزایش شلیک نورون‌های سروتونینی با ورزش است که به افزایش آزادسازی و سنتز سروتونین منجر می‌شود (۳۸). به‌نظر می‌رسد از دلایل افزایش مقادیر سروتونین و دوپامین در نواحی مختلف مغز به فعالیت گیرنده‌های سروتونین و دوپامین ارتباط دارد. در اثر مصرف مواد مناطق مشخصی در مغز دچار اختلال و آسیب می‌شوند، ولی به‌طور معمول اختلال و آسیب دوپامینرژیک و سروتونرژیک با هم به‌وجود می‌آیند و این موضوع، سبب کاهش سروتونین و دوپامین می‌شوند (۳۹). بهبود آسیب‌های ناشی از مصرف مواد مخدر از طریق ورزش به‌علت افزایش آنتی‌اکسیدان‌ها می‌تواند اثر درمانی داشته باشد. به این دلیل که مصرف مواد مخدر مانند آمفتامین‌ها به افزایش واکنش بین اکسیژن و نیتروژن و آسیب به پایانه‌های مونوآمینونرژیک منجر می‌شوند (۱۲). اودل و همکاران (۲۰۱۲) تأثیر ورزش بر بهبود آسیب پایانه‌های سروتوژنیک در موش‌های معتاد را بررسی کردند و دریافتند که به‌دنبال ترک مواد در موش‌ها و انجام تمرین سبب تغییرات معناداری در میزان سروتونین و گیرنده‌های آن‌ها در مناطقی از مغز می‌شود. شواهد نشان می‌دهد که تمرین به بهبود در بسیاری از سیستم‌های انتقال‌دهندهٔ عصبی منجر می‌شود (۴۰). بر این اساس ورزش به‌عنوان یک عامل کمک‌کننده در درمان اختلالات مصرف مواد و بهبود وضعیت افراد معتاد می‌تواند استفاده شود. در پژوهشی با بررسی تأثیرات ورزش ارادی بر شدت علائم قطع مرفین ناشی از نالوکسان در موش‌های سفید آزمایشگاهی مشاهده شد که فعالیت ورزشی علائم ترک را کاهش می‌دهد و به‌عنوان یک روش پاداش طبیعی می‌تواند جایگزین سایر روش‌های درمانی شود (۴۱). همچنین نتایج تحقیق حاضر نشان داد که کروسین موجب افزایش بیان ژن BDNF ، Trk B، دوپامین و سروتونین قشر مخ در موش‌های صحرایی القاشده با مت‌آمفتامین شد. نقش حفاظتی کروسین از دستگاه عصبی به فعالیت آنتی‌اکسیدانی آن مربوط است. اختلالات عصبی با کوتاه شدن تلومراز، تغییرات اکسیداتیو در نوکلئوتیدها و پلی‌مورفیسم در چندین ژن مرتبط با سوخت‌وساز گونه‌های فعال اکسیژن همراه است. استرس اکسیداتیو از طریق اعمال رادیکال‌های آزاد، مولکول‌های غیررادیکال و گونه‌های فعال اکسیژن و نیتروژن نقش مهمی در پاتوفیزیولوژی ناشی از مت‌آمفتامین دارد. اگر این مواد توسط آنتی‌اکسیدان‌ها یا آنزیم‌های آنتی‌اکسیداتیو سم‌زدایی نشوند، ممکن است به پروتئین‌ها، لیپیدها، DNA و RNA آسیب برسانند (۴۲). فعالیت میتوکندریایی و عامل نروتروفیک به میزان زیادی با هم مرتبط‌اند، به‌طوری‌که اختلال عملکرد میتوکندری به‌طور مستقیم با افزایش سطح استرس اکسیداتیو مرتبط است. محصولات سوخت‌وساز میتوکندریایی مانند گونه‌های اکسیژنی فعال، می‌توانند بیان پروتئین BDNF را کاهش دهند (۴۳). پژوهش‌های قبلی نشان می‌دهند که آنتی‌اکسیدان‌ها از طریق افزایش پایداری غشاهای سلولی موجب افزایش

مقاومت نورون‌ها در برابر آسیب اکسیداتیو می‌شوند. از طرفی ظرفیت آنتی‌اکسیدانی مغز را در برابر آسیب افزایش می‌دهند (۴۴). با توجه به اینکه پیامد اعتیاد به مت‌آمفتامین با افزایش گونه‌های اکسیژنی فعال میزان بیان ژن BDNF ، Trk B ، دوپامین و سروتونین قشر مخ کاهش می‌یابد، کروسین می‌تواند موجب افزایش بیان ژن BDNF ، Trk B ، دوپامین و سروتونین قشر مخ شود. کروسین به‌دلیل خاصیت کاهش چربی، آنتی‌اکسیدان و ضدافسردگی استفاده شده است (۴۵). از آنجا که کروسین تأثیرات دارویی روی سیستم عصبی دارد، در آزمایش‌های بالینی افسردگی، اضطراب، بیماری آلزایمر و سایر اختلالات مغزی نیز آزمایش شده است. کروسین تأثیرات از بین‌برندهٔ رادیکال‌های آزاد و آنتی‌اکسیدان دارد. کروسین، بر ذخیره‌سازی و بازیابی اطلاعات تأثیر دارد. همچنین تجویز کروسین پیش از آموزش حیوان، نواقص عملکرد حیوان ناشی از اسکوپولامین را کاهش داد. نتایج این تحقیقات تأثیرات تقویت‌کنندهٔ حافظهٔ کروسین را تأیید می‌کنند. همچنین نشان می‌دهند که کروسین بر سازوکارهای شناسایی و حافظهٔ فضایی تأثیر دارد (۴۶). در پژوهش حاضر، بیان ژن BDNF ، Trk B، دوپامین و سروتونین قشر مخ در موش‌های صحرایی القاشده با مت‌آمفتامین در گروه ترکیبی کروسین و تمرین هوازی افزایش معناداری نسبت به گروه‌های مت‌آمفتامین +هوازی و مت‌آمفتامین+ کروسین داشت. بنابراین با توجه به تأثیرات مفید ورزش و مصرف کروسین و نقش حفاظت عصبی آنها، همان‌طورکه نتایج تحقیق حاضر نیز نشان می‌دهد، مداخلهٔ ترکیبی تمرین به‌همراه مصرف کروسین می‌تواند به افزایش بیشتر بیان ژن BDNF ، Trk B، دوپامین و سروتونین قشر مخ در موش‌های صحرایی القاشده با مت‌آمفتامین منجر شود.

به‌طور خلاصه، نتایج تحقیق حاضر نشان داد که مت‌آمفتامین با کاهش بیان ژن عوامل عصبی در بافت قشر مخ همراه بود. هشت هفته تمرین هوازی، مصرف کروسین و تمرین هوازی به‌همراه مصرف مکمل کروسین می‌تواند اثر محافظت عصبی در موش‌های القاشده با مت‌آمفتامین داشته باشد و به افزایش بیان ژن‌های ژن BDNF ، Trk B، دوپامین و سروتونین قشر مخ در موش‌های صحرایی القاشده با مت‌آمفتامین کمک کند. با توجه به پژوهش‌های اندک انجام‌گرفته در این زمینه، تحقیق روی تأثیر محافظتی تمرین هوازی به‌همراه مصرف مکمل کروسین بر عوامل عصبی در نمونه‌های القاشده با مت‌آمفتامین به پژوهش‌های بیشتری نیاز دارد.

تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از رسالهٔ دکتری فیزیولوژی ورزشی است. از همهٔ کسانی که در پیشبرد اهداف رساله کمک کرده‌اند تشکر می‌کنند.

حمایت مالی

مقالهٔ حاضر برگرفته از رسالهٔ دکتری فیزیولوژی ورزشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد آیت‌الله آملی است و بدون هیچ‌گونه حمایت مالی اجرا شده است.

مشارکت نویسندگان

نویسندهٔ اول دانشجو، نویسندهٔ دوم استاد راهنما، نویسندگان سوم و چهارم استادان مشاورند.

تعارض منافع

نویسندگان هیچ‌گونه تضاد منافعی ندارند.

منابع

1. Mardani H, Sheikhi AA, Kavosian J. The prevalence of substance use among Bandar Abas Azad Islamic University students. Scientific Quarterly Research on Addiction. 2012; 65-82.

2. Karamizadeh, E. (2017). Consequences of Crystal (Methamphetamine) Consumption: qualitative Study of Addicted women in Kerman City. Journal of Woman and Family Studies. 2017; 5(1):7-34.

3. Raiteri M. Functional pharmacology in human brain. Pharmacological reviews. 2006; 58(2):162-93.

4. Lowinson JH. Lowinson and Ruiz's substance abuse: A comprehensive textbook. Lippincott Williams & Wilkins. 2011.

5. Bahreini Pour M-A, Hovanloo F, Joukar Siyavash, Najafiour H. Investigating the effect of low-intensity aerobic training for 10 weeks along with blood flow restriction on amount of protein BDNF in soleus and EDL muscles as well as the sciatic nerve in aged male rats. J Sport Exerc Physiol. 2019; 1(7):59-75. (In Persian).

6. Mahmoudzadeh R, Heidari-Keshel S, Lashay A. Schwann cell-mediated preservation of vision in retinal degenerative diseases via the reduction of oxidative stress: a possible mechanism. Medical Hypothesis, Discovery and Innovation in Ophthalmology. 2016; 5(2):47.

7. Abdullahzadeh M, Abdoli B, Fayaz Milani R. The effect of aerobic exercise along with living in enriched environment on spatial memory and brain-derived neurotrophic factor in the Hippocampal tissue of Elderly female Wistar rats with Alzheimer's disease. J Sport Exerc Physiol. 2024; 17(1). (In Persian).

8. Corominas-Roso M, Roncero C, Eiroa-Orosa FJ, Gonzalvo B, Grau-Lopez L, Ribases M, Rodriguez-Cintas L, Sánchez-Mora C, Ramos-Quiroga JA, Casas M. Brain-derived neurotrophic factor serum levels in cocaine-dependent patients during early abstinence. European Neuropsychopharmacology. 2013; 23(9):1078-84.

9. Hilburn C, Nejtek VA, Underwood WA, Singh M, Patel G, Gangwani P, Forster MJ. Is serum brain-derived neurotrophic factor related to craving for or use of alcohol, cocaine, or methamphetamine?. Neuropsychiatric disease and treatment. 2011; 21:357-64.

10. Sadri-Vakili G, Kumaresan V, Schmidt HD, Famous KR, Chawla P, Vassoler FM, Overland RP, Xia E, Bass CE, Terwilliger EF, Pierce RC. Cocaine-induced chromatin remodeling increases brain-derived neurotrophic factor transcription in the rat medial prefrontal cortex, which alters the reinforcing efficacy of cocaine. Journal of Neuroscience. 2010; 30(35):11735-44.

11. Miladi-Gorji H, Rashidy-Pour A, Fathollahi Y, Akhavan MM, Semnanian S, Safari M. Voluntary exercise ameliorates cognitive deficits in morphine dependent rats: the role of hippocampal brain-derived neurotrophic factor. Neurobiology of learning and memory. 2011; 96(3):479-91.

12. Firth J, Stubbs B, Vancampfort D, Schuch F, Lagopoulos J, Rosenbaum S, Ward PB. Effect of aerobic exercise on hippocampal volume in humans: a systematic review and meta-analysis. Neuroimage. 2018; 166:230-8.

13. Swenson S, Blum K, McLaughlin T, Gold MS, Thanos PK. The therapeutic potential of exercise for neuropsychiatric diseases: A review. Journal of the neurological sciences.

2020; 412:116763.

14. Mami S, Eghbali M, Khosravi A, Purmehdi Brojeni M, Salati A, Mami F, Hushmandfar R. Effect of opium addiction on T4, T3 and TSH in male and female rats. Journal of Ilam University of Medical Sciences. 2012; 20(2):17-22.

15. Ghanei AM, Saadatnia M, Haghjooy Javanmard S. Effects of opium addiction on vascular endothelium. Journal of Isfahan Medical School. 2013; 30(216):2084-90.

16. A Fontes-Ribeiro C, Marques E, C Pereira F, P Silva A, RA Macedo T. May exercise prevent addiction?. Current neuropharmacology. 2011; 9(1):45-8.

17. He SB, Tang WG, Tang WJ, Kao XL, Zhang CG, Wong XT. Exercise intervention may prevent depression. International journal of sports medicine. 2012; 13:525-30.

18. Zhu Z, Xu J, Jin Y, Wang L, Li X. Effects of aerobic exercise on markers of brain injury in methamphetamine-dependent individuals: a randomized controlled trial. Brain Sciences. 2022; 12(11):1521.

19. Mojtahedi S, Shabkhiz F, Akbarnejad A, Salehian O. Effect of 8 weeks resistance training on bdnf and trkb in the hippocampus of adult male rats. Armaghane danesh. 2014; 19(5):380-9. (In Persian).

20. Nematshahi M, Mirhamidi SM, Asadi A. The effect of dried barberry root on the symptoms of opiate withdrawal syndrome in patients undergoing methadone maintenance therapy-double-blind clinical trial. Journal of Medicinal Plants. 2020; 19(74):335-42.

21. Oruc S, Gönül Y, Tunay K, Oruc OA, Bozkurt MF, Karavelioğlu E, Bağcıoğlu E, Coşkun KS, Celik S. The antioxidant and antiapoptotic effects of crocin pretreatment on global cerebral ischemia reperfusion injury induced by four vessels occlusion in rats. Life sciences. 2016; 154:79-86.

22. Milajerdi A, Mahmoudi M. Review on the effects of saffron extract and its constituents on factors related to nervous system, cardiovascular and gastrointestinal diseases. Clinical Excellence. 2014; 3(1):108-27.

23. Sameni H, Talebian A, Vafaei AA, Zarbakhsh S, Yaghoubi Z, Aldaghi M. Effect of crocin on histological changes of hippocampus and memory impairment induced by scopolamine in male rats. Journal of Gorgan University of Medical Sciences. 2020; 22(1):35-42. (In Persian).

24. Shafahi M, Vaezi G, Shajiee H, Sharafi S, Khaksari M. Crocin inhibits apoptosis and astrogliosis of hippocampus neurons against methamphetamine neurotoxicity via antioxidant and anti-inflammatory mechanisms. Neurochemical research. 2018; 43(12):2252-9. (In Persian).

25. Zhang H, Gu M, Jiang XD, Thompson J, Cai H, Paesani S, Santagati R, Laing A, Zhang Y, Yung MH, Shi YZ. An optical neural chip for implementing complex-valued neural network. Nature communications. 2021; 12(1):457.

26. Marques E, Vasconcelos F, Rolo MR, Pereira FC, Silva AP, Macedo TR, Ribeiro CF. Influence of Chronic Exercise on the Amphetamine-Induced Dopamine Release and Neurodegeneration in the Striatum of the Rat. Annals of the New York Academy of Sciences. 2008; 1139(1):222-31.

27. Ru Q, Xiong Q, Zhou M, Chen L, Tian X, Xiao H, Li C, Li Y. Withdrawal from chronic treatment with methamphetamine induces anxiety and depression-like behavior in mice. Psychiatry research. 2019; 271:476-83

28. Yang T, Nie Z, Shu H, Kuang Y, Chen X, Cheng J, Yu S, Liu H. The role of BDNF on neural plasticity in depression. Frontiers in cellular neuroscience. 2020; 14:82.

29. Scalzo P, Kümmer A, Bretas TL, Cardoso F, Teixeira AL. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor correlate with motor impairment in Parkinson's disease. Journal of neurology. 2010; 257:540-5.

30. Kojima D, Nakamura T, Banno M, Umemoto Y, Kinoshita T, Ishida Y, Tajima F. Head-out immersion in hot water increases serum BDNF in healthy males. International Journal of Hyperthermia. 2018; 34(6):834-9.

31. Berchtold NC, Chinn G, Chou M, Kesslak JP, Cotman CW. Exercise primes a molecular memory for brain-derived neurotrophic factor protein induction in the rat hippocampus. Neuroscience. 2005; 133(3):853-61.

32. Khodamoradi A, Kordi M, Nori R. Effect of 4 weeks aerobic training on Trk-B, PKC and AKT in hippocampus of male rats with Alzheimer's disease. Sport Physiology. 2021; 13(50):39-58.

33. Yoshii A, Constantine-Paton M. Postsynaptic BDNF-TrkB signaling in synapse maturation, plasticity, and disease. Developmental neurobiology. 2010; 70(5):304-22.

34. Zhang H, Song B, Gong G, Wang Y, Qin J, Yang Y, Qi J, Chandra A, Xu Y. Bone marrow stromal cells transplantation impact spatial learning and memory and the expression of BDNF and P75NTR in rats with chronic cerebral ischemia. Life Science Journal. 2012; 9(4).

35. Uchida S, Shioda K, Morita Y, Kubota C, Ganeko M, Takeda N. Exercise effects on sleep physiology. Frontiers in neurology. 2012; 3:48.

36. Torabi F, Ebrahim R, Hemayattalab R, Ramezankhani A. Effectiveness of high-intensity interval exercise on serum dopamine level and improvement of perceptual-motor skills in male students with hyperactivity/attention deficit disorder. Internal Medicine Today. 2017; 23(1):35-9.

37. Maughan RJ, Depiesse F, Geyer H. The use of dietary supplements by athletes. Journal of sports sciences. 2007; 25(S1):S103-13.

38. Tofighi A, Nozad-Gajin J. Effect of aerobic exercises on general health and serotonin values of inactive veterans. Res Sport Med Tech. 2016; 21:75-86.

39. Krasnova IN, Ladenheim B, Hodges AB, Volkow ND, Cadet JL. Chronic methamphetamine administration causes differential regulation of transcription factors in the rat midbrain. PLoS One. 2011; 6(4):e19179.

40. 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.

41. Miladi-Gorji H, Rashidy-Pour A, Fathollahi Y. Anxiety profile in morphine-dependent

and withdrawn rats: effect of voluntary exercise. Physiology & behavior. 2012; 105(2):195-202.

42. Chinnasamy S, Zameer F, Muthuchelian K. Molecular and biological mechanisms of apoptosis and its detection techniques. J Oncol Sci. 2020; 6(1):49-64.

43. Gomez-Pinilla F, Hillman C. The influence of exercise on cognitive abilities. Comprehensive Physiology. 2013; 3(1):403.

44. Lam JR, Schneider JL, Zhao W, Corley DA. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency. Jama. 2013; 310(22):2435-42.

45. Samarghandian S, Farkhondeh T. Saffron and neurological disorders. InSaffron 2020 Jan 1 (pp. 103-116). Academic Press.

46. Yuan Y, Shan X, Men W, Zhai H, Qiao X, Geng L, Li C. The effect of crocin on memory, hippocampal acetylcholine level, and apoptosis in a rat model of cerebral ischemia. Biomedicine & Pharmacotherapy. 2020; 130:110543.